

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Escola Nacional de Saúde Pública
Sergio Arouca
ENSP

Fernanda Cristina da Silva Lopes Ferreira

Febre amarela em Minas Gerais (2016 a 2018):
caracterização da epidemia, fatores associados e estimação de risco

Rio de Janeiro

2023

Fernanda Cristina da Silva Lopes Ferreira

Febre amarela em Minas Gerais (2016 a 2018):

caracterização da epidemia, fatores associados e estimação de risco

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de concentração: Métodos Quantitativos em Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Antunes Maciel Villela.

Coorientador: Prof. Dr. Luiz Antônio Bastos Camacho.

Rio de Janeiro

2023

Título do trabalho em inglês: Yellow fever in Minas Gerais (2016 to 2018): characterization of the epidemic, associated factors and risk estimation.

O presente trabalho foi realizado com apoio de Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) - Código de Financiamento 001.

F383f Ferreira, Fernanda Cristina da Silva Lopes.
Febre amarela em Minas Gerais (2016 a 2018): caracterização da epidemia, fatores associados e estimação de risco / Fernanda Cristina da Silva Lopes Ferreira. -- 2021.
156 f. : il.color, mapas.

Orientador: Daniel Antunes Maciel Villela.
Coorientador: Luiz Antônio Bastos Camacho.
Tese (Doutorado em Epidemiologia em Saúde Pública) - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2021.
Bibliografia: f. 141-151.

1. Febre Amarela. 2. Vacina contra Febre Amarela. 3. Número Efetivo de Reprodução. 4. Falhas Vacinais. 5. Ecoepidemiologia da Febre Amarela. I.
Título.

CDD 614.541

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Rede de Bibliotecas da Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário responsável pela elaboração da ficha catalográfica: Cláudia Menezes Freitas - CRB-7-5348
Biblioteca de Saúde Pública

Fernanda Cristina da Silva Lopes Ferreira

Febre amarela em Minas Gerais (2016 a 2018):

caracterização da epidemia, fatores associados e estimativa de risco

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de concentração: Métodos Quantitativos em Epidemiologia.

Aprovada em: 13 de julho de 2023.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Guilherme Loureiro Werneck
Universidade Federal do Rio de Janeiro – Instituto de Estudos em Saúde Coletiva

Prof.^a Dra. Fernanda Penido Matozinhos
Universidade Federal de Minas Gerais – Escola de Enfermagem

Prof. Dr. Claudio José Struchiner
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof. Dr. José Ueleres Braga
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof. Dr. Daniel Antunes Maciel Villela (Orientador)
Fundação Oswaldo Cruz - Programa de Computação Científica

Rio de Janeiro

2023

Aos profissionais de saúde que, diariamente, saem de casa para cuidarem do corpo e, ora da alma, de tantas outras pessoas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela experiência diária de sua presença em minha vida, pela delicadeza e pelo cuidado.

Agradeço ao PAPAI e à MAMÃE por proporcionarem condições que me motivaram a buscar nos estudos a realização dos meus sonhos. E a toda família (de lá e de cá) pelo apoio e torcida.

Agradeço ao Cau pela coragem de me dizer sim todos os dias, mesmo sabendo que cada sim se transforma em um turbilhão de possibilidades.

Aos meus filhos, Maria Laura pela cumplicidade, admiração e amor. E ao Bento, por me dar uma nova oportunidade de ser MÃE, mesmo em um momento tão turbulento.

Esse doutorado NUNCA seria possível se não fosse o meu ORIENTADOR Daniel Villela, obrigada pela sua PRESENÇA, pela generosidade e paciência.

Ao Camacho por ser um PORTO SEGURO e CALMO para as minhas fragilidades e incertezas. Além disso, agradeço as respostas sempre oportunas para as minhas dúvidas.

Aos amigos que conquistei e me conquistaram durante a caminhada do doutorado, entre tantos agradeço aos queridos: Deyvyd, Débora, Lucas, Alex, Edu, Fer Garrides, Rodrigo, Iasmim, Jade, Thauanne, enfim, à turma 01/2019 que acabou se transformando numa grande família. Graças ao carinho e ao cuidado uns com os outros superamos muitas dificuldades, aprendemos muito mais e nos divertimos bastante.

Agradeço às pessoas que conheci durante todas as estadias na Casa Amarela, Paula, Lu, Clarice, Santuza, Euzimar e as meninas que cuidavam de tudo para termos uma boa estadia e ser menos difícil estar longe de casa.

Aos amigos de sempre Gil, Bruna, Cris, Lu, Andrea, Ju, Carol, frei e à Turma, agradeço a presença, as orações e as boas energias.

Aos colegas da Casa de Saúde Pedro Giannetti, em especial, Sara, Érica, Andrea, Rosângela, Márcia, Cássia, Luiz, Mari, Roberta, Luciano, Pincel, Adilson, Dener e Tássia (*in memoriam*) por fazerem o nosso trabalho ser mais prazeroso.

“O correr da vida embrulha tudo; a vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta.

O que ela quer da gente é coragem...”

(ROSA, 2006)

RESUMO

A epidemia de febre amarela silvestre registrada no Brasil entre 2016 e 2018 trouxe preocupações, algumas lições e muitos desafios. Diante da dispersão do vírus para áreas consideradas indenes e outras, onde uma vacina segura e eficaz estava disponível, é oportuno avaliar o papel dos fatores de disseminação da doença. Nesta perspectiva, este estudo investigou e modelou o risco de febre amarela a partir da associação de fatores espaço-temporais e medidas de prevenção da doença. Por meio de uma abordagem ecológica utilizou-se dados secundários dos casos de febre amarela, notificados entre 2016 e 2018 em residentes de Minas Gerais. A partir da curva de crescimento exponencial de casos para cada uma das 13 Macrorregiões de Saúde do estado foi estimado o número efetivo de reprodução (R_e), permitindo caracterizar a intensidade do surto segundo espaço geográfico e período. Numa segunda abordagem, para dimensionar possíveis falhas vacinais, estimou-se a probabilidade de registro de casos entre pessoas previamente vacinadas, aplicando o Teorema de Bayes cujos parâmetros tratam da probabilidade de um caso ser vacinado, segundo sexo e idade, da incidência de casos calculada para cada município e da cobertura vacinal também segundo município. Por último, modelou-se a ocorrência de epizootias em primatas não humanos para cada município do estado de Minas Gerais considerando fatores ambientais, como preditores, em um modelo de regressão logística binomial. E, por meio do modelo de Poisson, foi estimada a incidência de febre amarela em humanos, por município, segundo sexo, idade e registro de epizootias. Duas ondas epidêmicas ocorreram nos períodos dezembro/2016 a junho/2017 e dezembro/2017 a junho/2018 em Minas Gerais. O número efetivo de reprodução estimado variou de 4,9 (2,4 – 8,1) a 7,2 (IC 4,4 – 10,9) entre as Macrorregiões de Saúde. Menores valores de R_e foram estimados quando utilizados os casos da segunda onda e quando empregados os parâmetros do *Haemagogus*. Os valores de R_e e o padrão temporal evidenciam a intensidade da epidemia nas Macrorregiões de Saúde de Minas Gerais e sugerem um caminho de dispersão do vírus. A epidemia iniciou nos municípios das Macrorregiões de Saúde Nordeste, Leste e Sudeste na divisa de Minas Gerais com Espírito Santo e Rio de Janeiro, indo em direção à Macrorregião Sul, na divisa com o estado de São Paulo. A cobertura vacinal contra a febre amarela foi bastante heterogênea e na maioria dos 853 municípios variou de 60 a 94%. Apesar da vacinação de rotina ser recomendada desde 2008 em Minas Gerais, 30% dos casos notificados no Brasil no período 2016-2018 ocorreram no estado. Pelo menos 300 casos foram registrados em pessoas com informação de vacina prévia, sendo 56 casos investigados e 24 casos (43%) considerados falhas vacinais. A probabilidade estimada de febre amarela foi de 1:1000 vacinados entre 15 a 59 anos. Porém, a definição de caso suspeito de febre amarela adotada no Brasil desconsidera pessoas com histórico de vacina prévia, promovendo o subdiagnóstico e subdimensionamento de falhas vacinais, o que pode comprometer a avaliação da efetividade das ações de controle da doença. Dentre os fatores relacionados à ecoepidemiologia da febre amarela, o tipo de bioma e a diversidade de espécies de primatas não humanos foram significativos para a ocorrência de epizootias, enquanto o registro de epizootia aumentou a incidência de febre amarela em até 72%. Apesar da incerteza na avaliação dos dados e das limitações a despeito do uso do estudo ecológico, os achados foram consistentes com a literatura e sinalizam para a importância de ações proativas de vigilância em saúde em períodos de baixa incidência. Em especial, sugere-se a revisão da definição de casos suspeitos, a intensificação da vigilância de epizootias e a detecção de bolsões de suscetíveis que deve ser intensificada e articulada com a de outras vacinas, que também registram baixas coberturas.

Palavras-chave: febre amarela; número efetivo de reprodução; falhas vacinais; vacina febre amarela; ecoepidemiologia da febre amarela.

ABSTRACT

The sylvatic yellow fever epidemic recorded in Brazil between 2016 and 2018 has brought concerns, some lessons and many challenges. In view of the spread of the virus to areas that are considered to be indifferent and others where a safe and effective vaccine was available, it is timely to evaluate the role of factors in the spread of the disease. With this in mind, this study investigated and modeled the risk of yellow fever based on the association of spatio-temporal factors and disease prevention measures. Using an ecological approach, we used secondary data on yellow fever cases reported between 2016 and 2018 in residents of Minas Gerais. Based on the exponential growth curve of cases for each of the state's 13 Health Macro-Regions, the effective reproduction number (R_e) was estimated, making it possible to characterize the intensity of the outbreak according to geographical space and period. In a second approach, in order to assess possible vaccine failures, the probability of recording cases among previously vaccinated people was estimated by applying Bayes' Theorem, whose parameters deal with the probability of a case being vaccinated, according to sex and age, the incidence of cases calculated for each municipality and vaccination coverage, also according to municipality. Finally, the occurrence of epizootics in non-human primates was modeled for each municipality in the state of Minas Gerais, considering environmental factors as predictors in a binomial logistic regression model. A Poisson model was used to estimate the incidence of yellow fever in humans, by municipality, according to sex, age and records of epizootics. Two epidemic waves occurred from December 2016 to June 2017 and December 2017 to June 2018 in Minas Gerais. The estimated effective reproduction number ranged from 4.9 (2.4 - 8.1) to 7.2 (CI 4.4 - 10.9) among the Health Macro-Regions. Lower R_e values were estimated when second wave cases were used and when Haemagogus parameters were employed. The R_e values and the temporal pattern show the intensity of the epidemic in the Health Macro-Regions of Minas Gerais and suggest a path of virus dispersion. The epidemic began in the municipalities of the Northeast, East and Southeast Health Macroregions on the border between Minas Gerais and Espírito Santo and Rio de Janeiro, moving towards the South Macroregion, on the border with the state of São Paulo. Vaccination coverage against yellow fever was quite heterogeneous and ranged from 60 to 94% in most of the 853 municipalities. Although routine vaccination has been recommended since 2008 in Minas Gerais, 30% of the cases reported in Brazil in the 2016-2018 period occurred in the state. At least 300 cases were recorded in people with previous vaccination information, of which 56 cases were investigated and 24 cases (43%) were considered vaccine failures. The estimated probability of yellow fever was 1:1000 vaccinated people aged between 15 and 59. However, the definition of a suspected case of yellow fever adopted in Brazil disregards people with a history of previous vaccination, promoting underdiagnosis and underestimation of vaccine failures, which can compromise the evaluation of the effectiveness of disease control actions. Among the factors related to the eco-epidemiology of yellow fever, the type of biome and the diversity of non-human primate species were significant for the occurrence of epizootics, while the recording of epizootics increased the incidence of yellow fever by up to 72%. Despite the uncertainty in evaluating the data and the limitations of using an ecological study, the findings were consistent with the literature and point to the importance of proactive health surveillance actions during periods of low incidence. In particular, we suggest revising the definition of suspected cases, intensifying surveillance of epizootic diseases and detecting pockets of susceptible individuals, which should be intensified and coordinated with other vaccines, which also record low coverage.

Keywords: yellow fever; effective reproduction number; vaccine failures; yellow fever vaccine; yellow fever ecoepidemiology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Marcos históricos do vírus da febre amarela	19
Figura 2 -	Representação esquemática da estrutura do nucleocapsídeo dos <i>Flavivirus</i> (A) e do RNA e da poliproteína viral (B)	22
Figura 3 -	Ciclos de transmissão da Febre Amarela. África (A) e América do Sul (B)	23
Figura 4 -	Desenho esquemático da fisiopatologia da febre amarela	29
Figura 5 -	Classificação de risco de ocorrência da febre amarela na África, América Central e América do Sul	30
Figura 6 -	Casos recentes de febre amarela silvestre, autóctones e importados	32
Figura 7 -	Casos e letalidade por febre amarela, segundo o ano de início dos sintomas, Brasil, 1980 a junho de 2018	33
Figura 8 -	Histórico de recomendações da vacina febre amarela no Calendário Nacional de Vacinação brasileiro	39
Figura 9 -	Expansão das áreas com recomendação de vacina para a febre amarela ...	40
Figura 10 -	Resumo esquemático de um modelo SIR	45
Figura 11 -	Mapas de localização do estado de Minas Gerais no Brasil (A) e na Região Sudeste (B) com divisão política por municípios (em destaque a capital Belo Horizonte)	53
Quadro 1 –	Descrição das variáveis selecionadas no banco de dados original e variável derivada.....	56
Figura 12 -	Distribuição de casos notificados de febre amarela segundo semana de início de sintomas, Minas Gerais, 2016 a 2018	62
Figura 13 -	Diagrama da distribuição de casos de febre amarela segundo situação vacinal	63
Figura 14 -	Mapa de localização de Minas Gerais segundo Macrorregiões de Saúde (A), Incidência de febre amarela segundo Microrregiões de Saúde (B)	64
Figura 15 -	Cobertura vacinal acumulada no período de 2007 a 2016 para cada faixa etária segundo município, Minas Gerais	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FIN	Ficha de Investigação Individual
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IH	Inibidores da hemaglutinação
LAFA	Laboratório de Febre Amarela
LiRAa	Leitura Rápida de infestação de <i>Aedes aegypti</i>
NCR	<i>No codificant region</i> (Região não codificante)
NS	<i>Non Structural</i> (Proteína não estrutural)
ORF	Região codificante
RNA	Ácido ribonucleico
RT-PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i> (Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase)
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SI-PNI	Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização
VFA	Vírus Febre Amarela
YFV	<i>Yellow Fever Virus</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1	FEBRE AMARELA.....	18
2.1.1	Histórico	18
2.1.2	Etiologia da febre amarela	21
2.1.2.1	Vírus	21
2.1.2.2	Ciclos de Transmissão.....	23
2.1.2.3	Sistema vetor-hospedeiro-reservatório	24
2.1.3	Fisiopatologia	27
2.1.4	Epidemiologia da febre amarela	30
2.1.5	Vigilância da febre amarela	34
2.1.6	Medidas de prevenção controle	36
2.1.6.1	Controle de vetores	36
2.1.6.2	Vacina contra febre amarela	38
2.1.7	Ecoepidemiologia da febre amarela	43
2.2	MODELAGEM MATEMÁTICA EM EPIDEMIOLOGIA	44
2.2.1	Modelagem matemática da febre amarela	48
3	JUSTIFICATIVA	50
4	QUESTÕES ÉTICAS	51
5	OBJETIVOS	52
5.1	OBJETIVO GERAL	52
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	52
6	MATERIAIS E MÉTODOS	53
6.1	LOCAL DE ESTUDO	53

6.2	FONTE DE DADOS	54
6.3	METODOLOGIA.....	55
6.3.1	Metodologia – objetivo específico 1	55
6.3.1.1	População de estudo	55
6.3.1.2	Análise estatística	58
6.3.2	Metodologia – objetivo específico 2	58
6.3.2.1	População de estudo	58
6.3.2.2	Análise estatística	59
6.3.3	Metodologia – objetivo específico 3	59
6.3.3.1	População de estudo	60
6.3.3.2	Dados	60
6.3.3.3	Análise estatística	60
7	RESULTADOS	66
7.1	ARTIGO 1: OCORRÊNCIA DE SURTOS DE FEBRE AMARELA EM POPULAÇÃO PARCIALMENTE VACINADA: UMA ANÁLISE DO NÚMERO EFETIVO DE REPRODUÇÃO	66
7.2	ARTIGO 2: FALHAS VACINAIS NA EPIDEMIA DE FEBRE AMARELA DE 2016-2018: IMPLICAÇÕES PARA A VIGILÂNCIA E CONTROLE DA FEBRE AMARELA	101
7.3	ARTIGO 3: ECOEPIDEMIOLOGIA DA FEBRE AMARELA: ESTIMAÇÃO DE RISCO A PARTIR DE FATORES ASSOCIADOS, MINAS GERAIS, BRASIL, 2016 A 2018	119
8	DISCUSSÃO	136
9	CONCLUSÕES	140
	REFERÊNCIAS	141
	ANEXO A - FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE FEBRE AMARELA (FRENTE)	152

ANEXO B - FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE FEBRE AMARELA (VERSO)	153
ANEXO C - APRESENTAÇÃO DE TRABALHO E-POSTER NO 55º CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL E XXVI CONGRESSO BRASILEIRO DE PARASITOLOGIA -MEDTROP 2019	154
ANEXO D - APRESENTAÇÃO ORAL NO 2º ENCONTRO FLUMINENSE DE MULHERES EM BIOMATEMÁTICA	155
ANEXO E - APRESENTAÇÃO ASSÍNCRONA NO 13º CONGRESSO BRASILEIRO DE SAÚDE COLETIVA	156

APRESENTAÇÃO

Sou enfermeira formada pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais no ano de 2006, mas mesmo antes da vida acadêmica eu já me interessava pela área da saúde, com um carinho especial pela saúde pública. Durante a vida acadêmica e nas minhas primeiras experiências profissionais diversas oportunidades me levaram a ter contato com a área das doenças infecciosas. Fui fortalecendo o vínculo com essa área a partir da prática profissional nos serviços de vigilância em saúde e de assistência direta aos pacientes, onde tive contato com as mais variadas patologias. Foi com uma ideia e um gosto bastante direcionados pelas doenças transmissíveis que fui me especializando na área da saúde coletiva e da saúde pública. E, diante do desejo de me aprofundar em algumas questões relacionadas à vigilância dessas enfermidades, tanto na especialização quanto no mestrado meu tema de estudo foi HIV/aids finalizados em 2009 e 2015 respectivamente.

Em 2014 assumi a direção do serviço de Vigilância em Saúde do município de Nova Lima/MG onde permaneci até janeiro de 2017 e de forma concomitante atuava na assistência de um serviço de emergência de Rio Acima/MG, ambos localizados na Região Metropolitana de Belo Horizonte. De um lado questões relacionadas à imunização me despertavam o interesse de aprofundar sobre o assunto da vacina contra a febre amarela e de outro, questões relacionadas à doença me estimularam a buscar algumas respostas a respeito dos fatores associados à ocorrência de casos. Portanto, esta tese é fruto de um processo que associa questões do cotidiano profissional a perguntas científicas.

A partir do incômodo ocasionado pela mudança na recomendação da vacina contra a febre amarela, quando o Ministério da Saúde brasileiro passou a adotar dose única em 2017 iniciei o doutorado na expectativa de compreender alguns dos determinantes para ocorrência da febre amarela naquela magnitude. À época o país estava com uma epidemia deflagrada com grande número de casos, sobretudo no estado de Minas Gerais, área onde a população tinha a vacina disponível há quase duas décadas. Esta tese é uma pequena parte do conhecimento obtido na trajetória do doutorado e está estruturada em sete seções principais. A primeira e a segunda seções trazem parte do arcabouço teórico consolidado com informações técnicas e descritivas da febre amarela. Na seção 3 justifico a realização desse trabalho e na seção 4 estão colocadas as considerações em relação às questões éticas. Na seção 5 encontram-se o objetivo geral e os objetivos específicos. Na seção 6 estão as informações a respeito dos materiais e métodos descritos de modo geral. A partir da seção 7 são apresentados os resultados que inclui

resultados gerais além dos 3 artigos científicos que detalham a metodologia aplicada e consolidam os resultados encontrados a partir de cada objetivo específico proposto. No artigo 1 avaliou-se a intensidade da epidemia por meio da utilização de um conceito muito aplicado na modelagem matemática, número de reprodução da doença. No artigo 2 utilizou-se os casos confirmados em pessoas com informação de vacina prévia para estimar a probabilidade de ocorrência de febre amarela em pessoas com informação de vacina prévia dada a possibilidade de falhas vacinais. Situação comprovada pela amostra de casos de falhas vacinais investigadas e assim concluídas. No artigo 3 propusemos um modelo de estimação de risco de febre amarela em PNH e em humanos a partir de informações epidemiológicas, ambientais e sociodemográficas. Essas seções são seguidas pela discussão e pelas referências bibliográficas utilizadas para elaboração desta tese.

1 INTRODUÇÃO

A febre amarela é uma doença infecciosa, aguda, com sintomatologia variada que inclui casos assintomáticos até casos graves e óbitos. É transmitida por vetores hematófagos da família *Culicidae*, especialmente dos gêneros *Aedes* e *Haemagogus*. A doença ocorre nos países tropicais, principalmente dos continentes Africano e da América do Sul (Vasconcelos, 2003).

A febre amarela tem grande impacto na saúde pública, porque, esporadicamente, ocorre o recrudescimento da transmissão transformando-se, algumas vezes, em epidemias explosivas com grande repercussão para a população e para os sistemas de saúde. Além disso, essa arbovirose assume importância global sobre a saúde pública, especialmente pela identificação de casos importados em áreas consideradas livres da doença e sua capacidade de causar significativa morbimortalidade em humanos, com alta letalidade entre os casos graves (Vasconcelos, 2002; Vasconcelos, 2003).

A doença inclui três ciclos de transmissão que, embora sejam semelhantes quanto aos aspectos etiológico, fisiopatológico, imunológico e clínico, diferem do ponto de vista de localização geográfica, espécie vetorial e de tipo de hospedeiro, podendo ser classificada como urbana, silvestre e um terceiro ciclo denominado ciclo das savanas existente apenas na África. (BRASIL, 2022)

A febre amarela urbana é considerada endêmica na África, onde países como, Nigéria, Angola e República Democrática do Congo, vivenciam surtos com alguma frequência, tendo último registro nos anos de 2015 e 2016. No Brasil, a febre amarela urbana teve seu último registro em 1942 (Costa, 2011) e, desde então, somente casos de febre amarela silvestre têm sido identificados. A transmissão é considerada urbana quando há a confirmação de casos em indivíduos que não residam ou não tenham se deslocado para áreas silvestres e ou haja evidência de que no centro urbano houve permanência de indivíduos com diagnóstico de Febre Amarela Silvestre e o aparecimento de novos casos (BRASIL, 2004).

Ainda no Brasil, um outro aspecto que preocupa as autoridades sanitárias em relação à febre amarela é a possibilidade de sua reurbanização, justificada pela presença em todos os estados brasileiros dos vetores urbanos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (Cavalcante *et al.*, 2017; Lima, 1985; Vasconcelos, 2002).

As principais medidas de controle da doença se baseiam nas estratégias de prevenção realizadas através do controle de vetores e a imunização da população (Vasconcelos, 2002; Vasconcelos, 2003; Monath, 2001; Barnett, 2007). Quando se refere à febre amarela silvestre

não se vislumbra a erradicação dos vetores como uma medida efetiva, nem mesmo possível e nem oportuna, dada a capacidade vetorial de outros mosquitos (Damasceno-Caldeira *et al.*, 2023). Quanto ao controle dos vetores do ciclo urbano da doença, a estratégia está inserida, no programa voltado para controle e prevenção de outras arboviroses, principalmente, a dengue, além da Chikungunya e Zika. Porém, diante da ocorrência de grandes e frequentes epidemias de dengue nos diversos estados do país, observa-se a baixa efetividade das medidas empregadas contra o vetor, o que possibilitaria a reurbanização da febre amarela (Vasconcelos, 2003; Monath, 2001; Staple *et al.*, 2007). Portanto, a vacinação é, e deve ser a principal medida empregada para o controle da febre amarela.

A vacina contra febre amarela começou a ser produzida e aplicada no Brasil a partir 1937. Em 1975, o Laboratório de Febre Amarela (Lafa) produzia cerca de dez milhões de doses de vacina por ano, o equivalente a 80% da produção mundial (Benchimol, 2001). O mesmo laboratório, agora sob o nome de Instituto Tecnológico em Imunobiológicos (Biomanguinhos), instalado no Rio de Janeiro, é capaz de atender toda a demanda de vacina contra a febre amarela para o Programa Nacional de Imunizações do Brasil, e ainda, exportar parte da produção para as Agências das Nações Unidas (Homma, 2020). Tendo já exportado vacina para 74 países por meio da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e do UNICEF, o país é importante produtor e exportador da vacina contra a febre amarela. A média de produção anual foi de mais 20 milhões de doses no período de 2010 a 2016, e em 2017, diante da explosão no número de casos de febre amarela no Brasil, a produção precisou ser aumentada substancialmente chegando a quase 70 milhões de doses, o que corresponde a quatro vezes mais quando comparada ao ano de 2016 (Costa, 2019).

Inicialmente, a vacina era aplicada de forma estratégica nas áreas endêmicas, especialmente da Região Norte (Amazônia Legal) pelos funcionários da antiga SUCAM (Superintendência de Campanhas de Saúde Pública). À medida que o registro de casos foi se estendendo para outras regiões do país, novas áreas foram incluídas para as medidas de vigilância e controle da doença. Essas áreas passaram a compor um grupo de Áreas de Recomendação da Vacina (ACRV) (Tauil, 2010).

No surto mais recente, o Brasil registrou cerca de onze mil casos da doença nos anos de 2017 e 2018 (BRASIL, 2018), os casos ocorreram tanto em áreas com recomendação prévia de vacina como, por exemplo, o estado de Minas Gerais, até em áreas onde não havia a mesma recomendação, como os estados do Espírito Santo e Rio de Janeiro (BRASIL, 2018). Tal fato determinou a realização de campanha de vacina contra a febre amarela nas cidades em que a

vacina não era aplicada na rotina. Na perspectiva de vacinar grande número de pessoas em curto espaço de tempo e considerando os limitados estoques da vacina (Fioravanti, 2018), foi necessário realizar o fracionamento de doses, utilizando 1/5 da dose usual que é de 0,5ml. No total cerca de 7 milhões de doses fracionadas foram aplicadas em 130 cidades dos estados São Paulo, Rio de Janeiro e Bahia que tiveram a recomendação de vacinação pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2019). Desde 2017 o Programa Nacional de Imunizações ampliou a área de recomendação da vacina para outros estados e desde janeiro de 2020, para todo o país.

Neste sentido, considera-se de grande importância compreender os fatores que favoreceram a emergência da febre amarela silvestre na dimensão registrada em Minas Gerais, onde a vacina, segura e comprovadamente eficaz, está incorporada há, pelo menos, duas décadas. A provável origem dos casos humanos que culminou com o surto entre 2016-2018 no estado de Minas Gerais, foram as epizootias registradas em 2014 nos estados de Goiás e Mato Grosso do Sul, que atingiram o estado de Minas Gerais em 2015, sem que a vigilância ocorresse de forma sistemática (Cunha, Marielton *et al.*, 2019; Possas *et al.*, 2018). A partir daí, acredita-se que o estado tenha funcionado como um elo estabelecendo a circulação viral entre áreas endêmicas (região da Bacia Amazônica) e estados considerados indenes para a doença (São Paulo, Espírito Santo e Rio de Janeiro) (Cunha, Mariana *et al.*, 2019). O fato de não terem sido encontrados mosquitos da tribo aedina infectados pelo vírus da febre amarela sugere que a disseminação do vírus ocorreu principalmente através da atividade enzoótica (Cunha, Marielton *et al.*, 2019).

A expansão da circulação viral entre primatas não humanos indica potencial para futuras epidemias em estados onde a vacina foi introduzida recentemente, especialmente, porque há certa priorização da vacina para as crianças menores de 1 ano, e onde a população é suscetível em sua grande maioria porque casos em humanos ainda são escassos ou inexistentes. Este estudo pretende, a partir dos dados observados e da literatura existente, avaliar a intensidade da doença, identificar características em pessoas previamente vacinadas e propor um modelo que estime o risco de espalhamento da doença considerando sua ecoepidemiologia.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 FEBRE AMARELA

2.1.1 Histórico

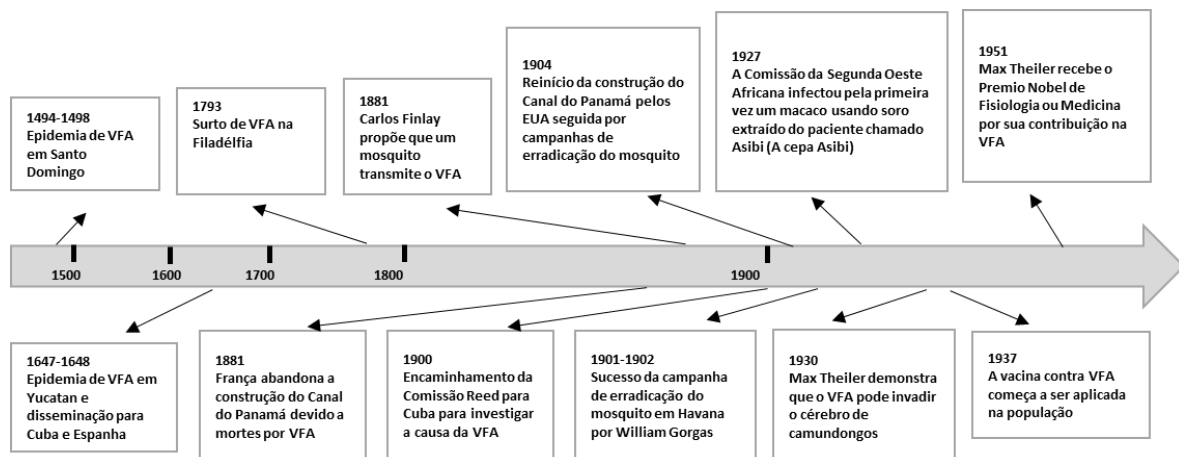
Data de meados do século XVII um conjunto de sintomas, hoje claramente associados à febre amarela, identificados na América Central, Caribe e cidades portuárias da América do Norte. A primeira referência com maior precisão sobre a febre amarela foi feita pelo jesuíta Raymond Bréton em 1635. Nesse histórico há relato de que na ilha de Guadalupe imigrantes franceses apresentaram, entre outros sintomas, dores lombares, icterícia, vômitos negros e morte (Franco, 1969). Em 1648, nova epidemia assolou a ilha de Guadalupe no México, com identificação de casos também em Yucatan, que segundos os pesquisadores Soper, Henry Carter e Harold Scott foi a primeira epidemia que de fato podia ser identificada como febre amarela (Franco, 1969).

Outra teoria traz a África Ocidental como local de origem da febre amarela. Os pesquisadores consideravam plausível a hipótese do epidemiologista Henry Rose Carter de que a doença teria surgido na África Ocidental. Mas a elucidação dos detalhes da etiologia da doença percorreu longo caminho (Lowy, 2006). Importante pontuar que o interesse pela febre amarela não se resumia ao fato de causar epidemias e ser uma doença grave com alta letalidade. Aspectos econômicos, sociais e políticos permearam o processo de investigação e a busca pela etiologia da doença (Bastos; Krasilchik, 2004). Dentre esses aspectos são citados os interesses comerciais dos Estados Unidos pelo açúcar de Cuba, a interação política e militar entre Espanha e Cuba (Clements; Harbach, 2017), além das medidas de controle que restringiam viagens e prejudicavam o comércio (Lowy, 2006).

Com o advento da teoria microbiana das doenças, estabeleceu-se uma corrida para identificar o agente patogênico responsável por causar a febre amarela. O médico cubano Carlos Finlay, com pesquisas iniciadas em 1881, associou a febre amarela à presença do mosquito *Aedes aegypti* o qual denominava em seus escritos *Stegomyia fasciens*, mas não se sabia, entretanto, que tipo de material esse mosquito transportava para causar a doença (Clements; Harbach, 2017; Lowy, 2006)). Seus achados foram ignorados e até criticados, mas, ainda assim, foram considerados base para a realização de um estudo mais rigoroso à época pela Comissão Reed cujos resultados foram publicados em 1901. Essa Comissão era constituída por agentes

do exército americano e coordenada pelo coronel e médico Walter Reed. No estudo realizado, concluíram que a febre amarela somente era transmitida pela presença do *Aedes aegypti* previamente infectado. Diante dessa hipótese medidas sanitárias de eliminação dos mosquitos e suas larvas foram iniciadas em 1901 em Havana o que reduziu o número de casos de febre amarela na cidade e legitimou a hipótese de transmissão por mosquito (Lowy, 2006). Injustamente os achados do modo de transmissão foram atribuídos à Comissão Reed justificado pelo rigor científico dos seus experimentos. Além de identificar a forma de transmissão, o estudo realizado pela Comissão Reed pretendia estabelecer a natureza do agente infeccioso responsável por causar a doença. Para isso, injetaram sangue filtrado de um doente em um voluntário que permaneceu saudável por 9 dias. Injetaram novamente sangue de uma pessoa adoecida, porém, dessa vez sem filtrá-lo e o voluntário iniciou sintomas 24 horas após a infecção. Apesar de considerarem os resultados de difícil interpretação concluíram que, provavelmente, tratava-se de um vírus filtrável, hipótese também sugerida por William Welsh, da Universidade Johns Hopkins (Lowy, 2006). A Figura 1 resume parte da história da febre amarela, especialmente os momentos para identificação do processo causal da doença.

Figura 1: Marcos históricos do vírus da febre amarela.



Fonte: Transcrito de Jácome *et al.*, 2019.

No Brasil, impulsionado pelos experimentos realizados em Cuba, Emilio Ribas, então diretor do Serviço Sanitário do estado de São Paulo, conseguiu eliminar uma epidemia de febre amarela na cidade de Campinas em 1898 através de campanhas de saneamento que incluíram limpeza da cidade e vigilância das águas. Em 1902 Adolfo Lutz iniciou a reprodução dos mesmos experimentos realizados pela Comissão Reed em seres humanos confirmando a

hipótese de transmissão da febre amarela através de mosquito e estabelecendo tal teoria como fato científico (Lowy, 2006).

Outro momento importante associado à história da febre amarela no Brasil trata-se da experiência pasteuriana que, para além dos estudos epidemiológicos, promoveu a visibilidade do país. Uma epidemia de febre amarela no Senegal em 1900 gerou grande descontentamento da população e dos comerciantes franceses das colônias que exigiam a suspensão das medidas sanitárias impostas à época (quarentena, isolamento das áreas atingidas e formação de cordões sanitários). Uma comissão do governo francês analisou a situação e emitiu relatório em que constava algumas percepções, por exemplo, a impressão de haver maior resistência contra a febre amarela por parte dos nativos. Porém, pela possibilidade de propagarem a doença, mesmo sem necessariamente apresentarem a infecção, as medidas sanitárias deveriam ser mantidas e direcionadas para a proteção dos colonos. Motivada pelo movimento ocorrido em Senegal, em 1901 foi enviada ao Rio de Janeiro, Brasil, a Missão Pasteur com o objetivo de estudar a febre amarela. Dentre os membros da equipe estavam Émile Marchoux, Albert Taurelli Salimbeni e Paul Louis Simond, considerados experientes bacteriologistas e que também haviam participado da comissão no Senegal. No Brasil a missão Pasteur deixou como legado mais do que novos resultados de experimentos realizados, a importância de pesquisas baseadas em métodos científicos rigorosos. Bem diferente do modo que os pesquisadores brasileiros costumavam fazer (Lowy, 2006), mas que foram o ponto de partida para suas investigações.

A partir de 1903 Oswaldo Cruz conduziu campanhas sanitárias contra doenças que atingiam o Rio de Janeiro, reacendendo os ânimos dos pesquisadores Simond e Marchoux que haviam assistido muitas mortes na epidemia grave que assolou o estado em 1902 (Lowy, 2006). Assim a vitória da ciência foi ratificada pelo sucesso das campanhas realizadas em Havana (Cuba) por Gorgas, Emilio Ribas em São Paulo e no Rio de Janeiro por Oswaldo Cruz (Lowy, 2006). Com a diminuição das epidemias de febre amarela a doença deixou de receber a atenção até então exigida fazendo com que as medidas de controle fossem afrouxadas levando a novas epidemias até o registro da última epidemia de febre amarela urbana ocorrida no Rio de Janeiro entre os anos de 1928 e 1929 (Costa, 2011). Campanhas estabelecidas a fim de eliminar os mosquitos da espécie *Aedes aegypti* foram realizadas em um esforço sequencial da Fundação Rockefeller até 1940 e a partir daí pelo Serviço Nacional de Febre Amarela (Franco, 1969). À Fundação Rockefeller também foi atribuída a descoberta do ciclo silvestre da doença ocorrida em 1932 no Vale do Canaã, estado do Espírito Santo.

À Fred L. Soper é devida parte importante do trabalho que possibilitou a erradicação da febre amarela urbana em 1942 e a eliminação do *Aedes aegypti* ocorrida com êxito em 1955 e declarada oficialmente em 1958 (Franco, 1969). Porém, com o seu ressurgimento do *Ae aegypti* em 1967 no Pará e nos outros estados desde 1973 (Franco, 1969), o país passou a ser assolado por outra doença muito semelhante à febre amarela, a dengue que, desde então, se tornou um dos principais problemas de saúde pública no Brasil, além do receio de reurbanização da febre amarela.

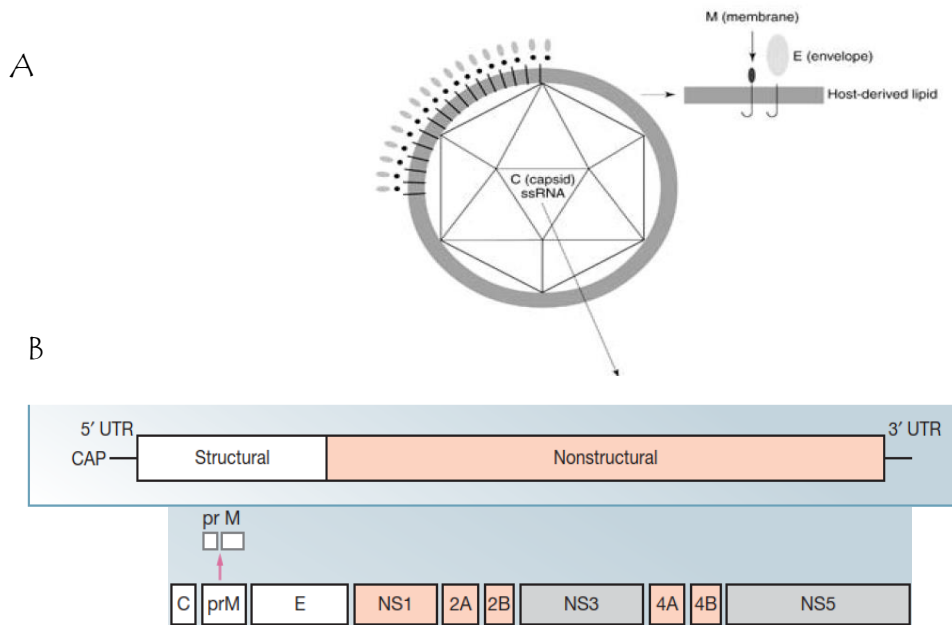
2.1.2 Etiologia da febre amarela

2.1.2.1 Vírus

O vírus da febre amarela (VFA) é um entre tantos outros arbovírus agrupados em famílias dentre as quais se destaca a família *Flaviviridae*. A família *Flaviviridae* inclui 4 gêneros de vírus: *Flavivirus*, *Pestivirus*, *Hepacivirus* e um gênero não denominado. Dentre os gêneros mencionados os *Flavivirus* têm grande importância para a saúde pública, por conter o maior número de vírus e por serem os agentes patogênicos de doenças como a encefalite japonesa, febre do Nilo Ocidental, a dengue, a zika e a febre amarela dentre outras. São conhecidos cerca de 70 *Flavivirus* que se dividem em 3 grupos de acordo com o vetor envolvido na transmissão: carrapatos (19 espécies de vírus), mosquitos (38 espécies de vírus) e os *Flavivirus* sem vetor conhecido (19 espécies de vírus) (Lindenbach, 2007; Pierson, 2020; Mukhopadhyay, 2005).

O genoma dos *Flavivirus* inclui três proteínas que codificam a formação da estrutura básica do vírus: a proteína prM codifica o precursor da proteína da membrana (M), a proteína E dá origem ao envelope, enquanto a proteína C codifica a formação do capsídeo viral. Essas proteínas são importantes pois são a elas que o organismo humano responde durante uma infecção e a partir daí desencadeia a produção de anticorpos inibidores da hemaglutinação (IH) contra as glicoproteínas do envelope e neutralizantes (N) contra a proteína C do capsídeo (Figura 2A). Por outro lado, as proteínas não estruturais são responsáveis pelas atividades reguladoras e de expressão do vírus incluindo replicação, virulência e patogenicidade (Chambers, 1990; Lindenbach, 2013).

Figura 2: Representação esquemática da estrutura do nucleocapsídeo do *Flavivirus* (A) e do RNA e da poliproteína viral (B).



Fonte: (Fig. A) Monath, 1999; (Fig. B) Plotkins, 2018

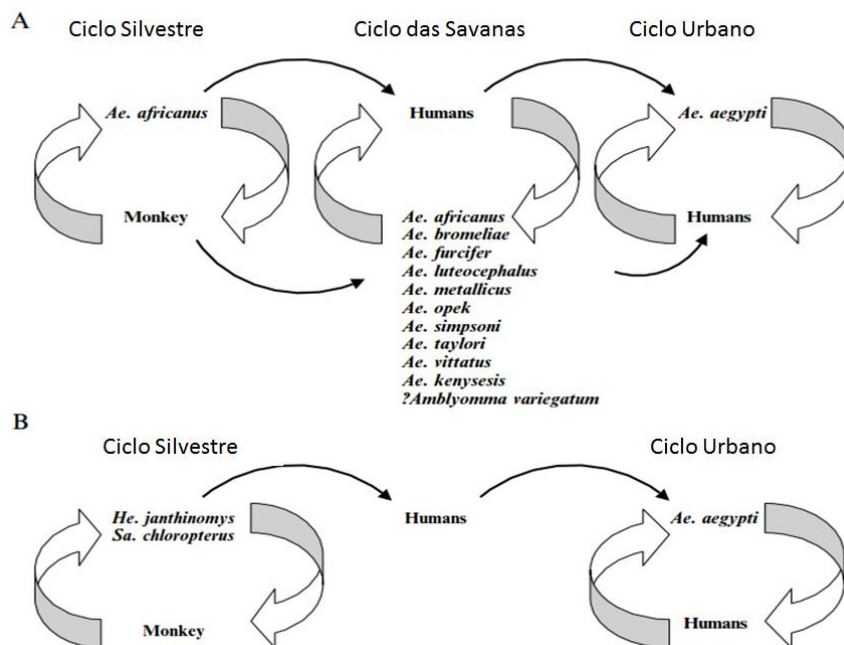
O VFA é um vírus de RNA (Ácido Ribonucleico) de fita simples com polaridade positiva. Seu genoma possui 10.682 nucleotídeos dos quais a maior parte (10.233 nucleotídeos) constitui a região codificante (ORF) enquanto a menor parte (511 e 118 nucleotídeos) se divide em duas regiões não codificantes (NCR) que possui a função de regulação e expressão do vírus. A região ORF do RNA viral (Figura 2) expressa a síntese de três proteínas estruturais (prM, E e C) e sete não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) (Figura 2B) (Chambers, 1990; Staples, 2011).

A febre amarela possui apenas um sorotipo com algumas diferenciações genéticas entre as cepas da África e da América do Sul. A filogenética do vírus é composta por 7 genótipos sendo 5 identificados na África (África Ocidental I, África Ocidental II, África Oriental, África Oriental/Central e Angola) e 2 identificados na região das Américas (América do Sul I e América do Sul II). O genótipo I é o predominante no Brasil e possui 5 linhagens conhecidas (1A, 1B, 1C, 1D e 1E). Estudos realizados no Brasil a partir da análise molecular de carcaças de primatas não humanos e amostras de pessoas afetadas pela doença identificaram uma sublinhagem que teria sido a responsável pelo surto ocorrido no período 2016 a 2018 (Rezende, 2018; Silva, 2018; Cunha, Mariana *et al.*, 2019; Faria, 2018).

A importância de se compreender a conformação do vírus da febre amarela se constitui pela necessidade de entender como ocorre a sua replicação no vetor e no hospedeiro e ainda, quais são os mecanismos que estão envolvidos nesse processo. Além disso, é importante saber quais os fragmentos participam da codificação das proteínas e qual é a etiopatogenia da doença para fins de medidas de prevenção, controle e tratamento.

2.1.2.2 Ciclos de Transmissão

Figura 3: Ciclos de transmissão da Febre Amarela na África (A) e na América do Sul (B).



Fonte: Adaptado de Barrett, Monath, 2003.

A doença possui dois ciclos de transmissão, um ciclo silvestre e um ciclo urbano. Na África, porém, um terceiro ciclo de transmissão é registrado, denominado ciclo das savanas, considerado um ciclo intermediário (Figura 3). No ciclo silvestre os primatas não humanos se infectam pela picada dos mosquitos do gênero *Haemagogus* e *Sabethes*, principalmente, (Staples *et al.*, 2007) que infectam novos hospedeiros. O homem pode ser infectado acidentalmente ao adentrar as áreas de florestas em que vivem macacos de diversas espécies e os mosquitos vetores. O ciclo urbano da doença envolve os mosquitos do gênero *Aedes*, tanto os da espécie *aegypti* quanto *albopictus*. O isolamento do vírus da febre amarela em mosquito da espécie *albopictus* serviu de alerta para as autoridades sanitárias, pois ele é considerado um

vetor potencial (Pereira dos Santos *et al.*, 2018). A preocupação em relação a esse vetor é relacionada, principalmente, à ampla infestação no país, à sua adaptação aos ambientes silvestre e urbano e à sua capacidade vetorial já estabelecida (Couto-Lima *et al.*, 2017). No ciclo urbano o homem é o principal responsável por promover a infecção dos mosquitos que vivem nas áreas urbanas ou peri-urbanas tornando-o infectante para outros seres humanos.

2.1.2.3 Sistema vetor-hospedeiro-reservatório

A febre amarela é uma arbovirose (*ARthropod BORne VIRUSES*) que recebe essa classificação por ser transmitida por artrópode hematófago onde ocorre parte do ciclo replicativo viral. O VFA é transmitido por mosquitos que pertencem à família *Culicidae* e aos gêneros *Aedes*, *Sabethes* e *Haemagogus*.

No ciclo silvestre da doença que ocorre nos países da América do Sul, os mosquitos dos gêneros *Sabethes* e *Haemagogus* são os vetores conhecidos e mais frequentemente encontrados durante os surtos ocorridos (Lopes, 2014). Esses mosquitos têm nas áreas de mata, especialmente nas copas de árvores, seu lugar preferencial para sobrevida. Por isso, são capazes de percorrer até quilômetros de distância em busca de áreas de vegetação mais densa. Enquanto os *Haemagogus* chegam a fase adulta em cerca de sete a dez dias, os *Sabethes* só chegam a fase adulta quase um mês depois da eclosão dos ovos. Em relação a sobrevida do mosquito o *Sabethes* possui um período de sobrevivência de meses a partir do momento em que chega à fase adulta, importante característica para a manutenção do ciclo da doença (Consoli, 1994; Monath, 1996). Já o *Haemagogus*, em média sobrevive 30 dias. O tempo médio de vida do *Sabethes* e *Haemagogus* é maior do que os mosquitos do gênero *Aedes*, por exemplo, fator que contribui para o sucesso de transmissão da doença na sua forma silvestre (Galindo, 1956)

Algumas espécies de *Sabethes* e *Haemagogus* possuem grande dificuldade para reprodução em gaiolas experimentais o que dificulta a realização de experimentos com esses mosquitos que são os principais vetores da febre amarela silvestre (Mondet, 1996). No Brasil eles são abundantes em regiões de florestas tropicais, principalmente, na Amazônia Legal e nas regiões com remanescentes de Mata Atlântica (De Thoisy, 2020).

Já no ciclo urbano da doença os mosquitos do gênero *Aedes* são considerados os principais vetores. Na África, onde a febre amarela urbana é registrada de forma frequente, além de outras espécies, a espécie *Aedes africanus* possui grande importância para a manutenção da doença. Na América do Sul os vetores de importância para o ciclo urbano de transmissão da

doença são, especialmente, os mosquitos das espécies *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus* (Consoli, 1994), que assim como o *Ae. aegypti*, possui competência vetorial estabelecida.

Embora no Brasil não haja registro de febre amarela urbana desde 1942 (Monath, 2001), graças ao trabalho de erradicação desses vetores implementado na década de 30, desde a reintrodução dessas espécies, ocorrida em 1976, esses mosquitos são encontrados com abundância em todo o Brasil e são os vetores de outras importantes doenças como a dengue, a zika e a chikungunya (Vasconcelos, 2002; Monath, 2001). Esses mosquitos (*aegypti* e *albopictus*) possuem hábitos de vida parecidos, circulam próximo aos domicílios e se reproduzem tanto em ambientes naturais (truncos de árvores, bromélias, entre outros) como em ambientes modificados pelo homem (latas, pneus, entre outros) (Consoli, 1994). O tempo médio de vida dos mosquitos do gênero *Aedes* varia de dez a sessenta dias e seu ciclo reprodutivo possui íntima relação com a temperatura do ambiente (Bauer, 1928; Bellan, 2010; Brady, 2013).

A infecção dos mosquitos ocorre de duas maneiras principais, a primeira é chamada de transmissão transovariana e ocorre quando a fêmea transmite o vírus diretamente para sua prole. A segunda forma de infecção dos mosquitos ocorre quando estes se alimentam de sangue de um hospedeiro infectado durante o repasto sanguíneo. No mosquito o vírus infecta as células do intestino médio, hemolinfa e outros tecidos até atingir a glândula salivar. A partir daí a competência vetorial de transmissão do patógeno para outros hospedeiros está determinada (Couto-Lima, 2017).

O intervalo de tempo desde o contato com o vírus até a eliminação pela glândula salivar é chamado período de incubação extrínseco. Esse período de maturação do vírus nos mosquitos da espécie *Aedes aegypti* dura em média entre 9 e 12 dias e pode variar em função da temperatura do ambiente (Johansson, 2010). Quanto maior a temperatura, a partir de 25°C, mais rápido será o período necessário para maturação do vírus no mosquito, tornando-o infectante, condição esta que perdura por todo o seu ciclo de vida (Bauer, 1928; Bellan, 2010). Por este fato os mosquitos são considerados hospedeiros reservatórios para o vírus da febre amarela (Barrett; Monath, 2003). Porém, existe alguma discussão a respeito dessa classificação, isso porque a definição de hospedeiro reservatório não consegue dar conta de toda a cadeia de transmissão das arboviroses (Kuno *et al.*, 2017). De acordo com as definições clássicas para reservatório e hospedeiro, alguns critérios não são cumpridos nem pelos mosquitos, nem pelos primatas não humanos e nem pelo homem, dada a dinâmica que a febre amarela apresenta. O que nos leva a uma classificação mais abrangente que aqui denominamos como sistema vetor-

reservatório-hospedeiro. Diante da dificuldade em estabelecer de forma isolada o papel que cada componente exerce dentro de toda a dinâmica de transmissão da febre amarela silvestre faz mais sentido classificar tal mecanismo como um sistema vetor-reservatório-hospedeiro sem, contudo, discriminar de forma exclusiva a contribuição do mosquito, do primata não humano e do homem.

O papel dos mosquitos como vetores do vírus é algo bem estabelecido nesse complexo sistema. Portanto, ao considerar que na definição clássica vetor é o agente que transmite um patógeno ou organismo causador de doença de um reservatório para um hospedeiro (Mackenzie; Jeggo, 2013), os mosquitos cumprem perfeitamente esse papel.

Como hospedeiro reservatório ou reservatório puramente, compreende-se um organismo que pode ser vivo ou não, onde o agente causador de certa doença pode viver e se multiplicar (Roque; Jansen, 2014). Para a febre amarela, assim como para outras doenças que envolvem múltiplos hospedeiros, uma definição mais ampla pode ser adotada para que seja possível abranger a importância ecológica de todos os organismos envolvidos (mosquito, primatas não humanos, homem e o ambiente). Nesse sentido uma definição de reservatório proposta por Haydon *et al.* (2002) parece ser mais aplicável. A definição propõe que o reservatório considere uma ou mais populações e o próprio ambiente, conectados epidemiologicamente, onde o agente causador da doença é mantido de forma permanente. Além disso, é a partir daí que a infecção é transmitida para uma população-alvo (Haydon *et al.*, 2002) que, no caso da febre amarela, é o homem. Assim, a febre amarela é mantida no ambiente pelo ciclo que envolve a presença dos mosquitos responsáveis pela transmissão e a existência dos hospedeiros-reservatórios e das condições ambientais favoráveis.

Algumas espécies de primatas não humanos são sensíveis ao vírus da febre amarela e podem apresentar doença fulminante, sobretudo os "macacos guariba" (*Alouatta*), que apresentam taxa de mortalidade pela doença muito elevada. As espécies mais frequentemente afetadas são macaco prego (*Cebus*), guariba ou bugio (*Alouatta*) e saguis (*Callithrix*) (De Azevedo Fernandes, 2021). Em virtude desse fato os primatas não humanos nem sempre são considerados reservatórios (Barrett; Monath, 2003). Mas, alguns autores acreditam que seja um erro desconsiderar um hospedeiro reservatório simplesmente porque esse sucumbe a doença quando em contato com o agente causador (Haydon *et al.*, 2002). Apesar de normalmente apresentarem curto período de viremia eles são considerados amplificadores da febre amarela silvestre, ou seja, é a partir deles que muitos outros mosquitos são infectados podendo transmitir o vírus para maior número de hospedeiros. Em um caso de epizootia registrada no município

do Rio de Janeiro diversos mosquitos da espécie *Aedes albopictus* foram encontrados tentando se alimentar do animal morto cuja causa era a febre amarela (Abreu *et al.*, 2019).

Diante da sensibilidade desses animais para apresentar formas graves e letais, a morte de primatas não humanos serve de alerta para possibilidade de disseminação da febre amarela na população de áreas contíguas e deve, portanto, disparar ações e medidas de prevenção e controle de forma oportuna (BRASIL, 2005). Na epidemia de 2016 a 2019 macacos dos gêneros *Alouatta* e *Callithrix* foram as espécies mais afetadas (Maris-Guia *et al.*, 2020) com importante perda total dessas populações.

No ciclo silvestre o homem é considerado um hospedeiro-reservatório acidental, que é infectado ao adentrar nas matas, especialmente para realização de atividades laborais e de lazer. No ciclo urbano a transmissão não envolve outros animais vertebrados portanto, o homem é o principal hospedeiro-reservatório e também importante sujeito na dispersão da doença. A dispersão do vírus pelos mosquitos transmissores da febre amarela urbana é limitada pela capacidade de sobrevoo que se restringe a alguns metros ou poucos quilômetros de distância, (Possas *et al.*, 2018). Assim, resta a migração humana como importante fator para a dispersão e persistência de algumas doenças. Em um modelo, variação do Modelo Ross-Macdonald, cujo objetivo foi avaliar o risco de introdução de febre amarela a partir da migração de pessoas entre áreas de matas e áreas urbanas, foi estabelecida interessante relação entre os números de reprodução estimados para cada um dos componentes e respectivos compartimentos. Os autores concluíram que se a proporção de migrantes não vacinados entre as áreas urbanas e de florestas for elevada pode ser desencadeado um surto ou uma epidemia quando estes retornam para a área urbana (Esteva; Vargas; Yang, 2019).

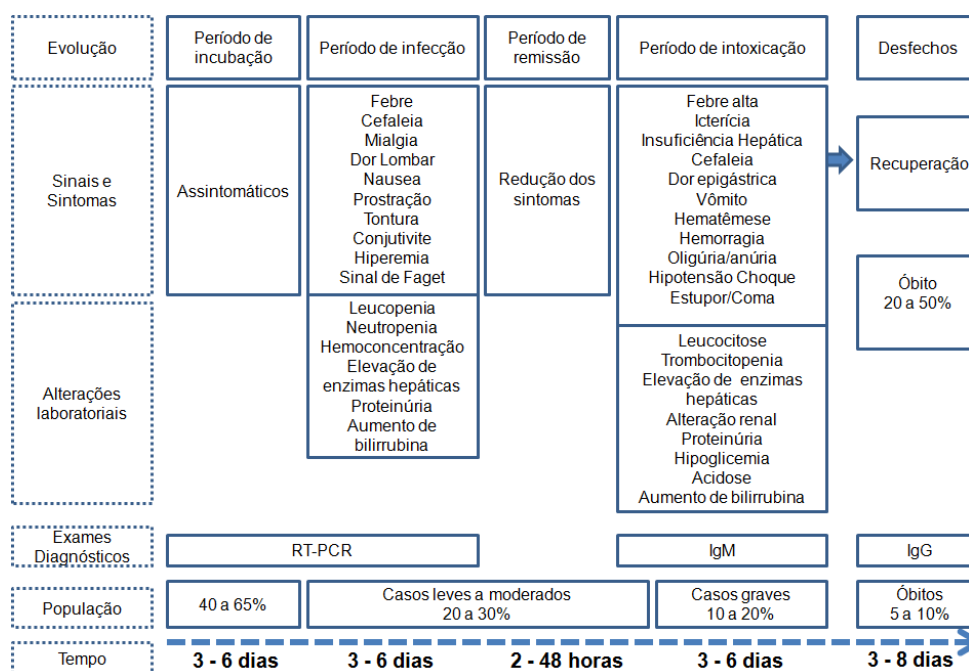
2.1.3 Fisiopatologia

A febre amarela possui amplo espectro de sinais e sintomas que variam desde uma doença subclínica, assintomática até uma infecção severa que pode levar ao óbito. As manifestações clínicas incluem, inicialmente, febre alta, calafrios, mialgia, cefaleia, e posteriormente evolui para sinais mais graves que incluem icterícia, sangramento, insuficiência de múltiplos órgãos e choque (Vasconcelos, 2002; Vasconcelos, 2003; Monath, 2001; Barnett, 2007). A doença é considerada aguda com período de duração que varia entre 7 a 14 dias desde o início de sintomas (Vasconcelos, 2002; Vasconcelos, 2003). Cerca de 40 a 65% dos casos são assintomáticos enquanto 30 a 50% evoluem com sintomas leves a graves. Do total de pessoas

que apresentam casos graves cerca de 20 a 50% evoluem para o óbito. Em períodos não epidêmicos os casos leves são confundidos com outras doenças o que leva a subnotificação e ao subdiagnóstico da febre amarela (Vasconcelos, 2003), portanto, é importante conhecer o perfil de ocorrência dos casos para uma melhor vigilância em novos surtos. Em um estudo realizado a partir de surtos ocorridos entre os anos de 1970 e 2011 em países da África e no Brasil os sinais e sintomas relatados foram categorizados em assintomáticos, leves e graves. Como resultado a estimativa de casos assintomáticos foi de 55%, enquanto de casos leves foi de 33% e os casos graves corresponderam a 12% do total. O óbito foi registrado em pelo menos 5% de todos os casos e, dentre os casos categorizados como graves, o óbito ocorreu em 47% (Johansson, 2014).

A FA possui basicamente três fases (Figura 4). A primeira é o **período de infecção** em que há viremia e o início dos sintomas clássicos como febre, cefaleia, mialgia e artralgia. Após esse período o indivíduo evolui para o segundo período denominado **período de remissão**, quando os sintomas reduzem substancialmente, a ponto de acreditar na finalização da doença. A partir daí o indivíduo poderá se recuperar ou evoluir para a terceira fase da doença, denominado **período de intoxicação**. Nesse período os sintomas iniciais são exacerbados e aparecem outros sinais típicos de falência de funcionamento de órgãos vitais como fígado, rim e coração (icterícia, disfunção renal, sinal de faget) (Vasconcelos, 2003; Staples, 2007).

Figura 4: Desenho esquemático da fisiopatologia da febre amarela.



Fonte: Adaptado de Staples; Monath, 2011; Gardner, 2010.

A infecção no homem ocorre quando os vírus são inoculados por via intradérmica, através da picada de um mosquito fêmea infectado, durante o repasto sanguíneo, iniciando ali a replicação viral. A partir dos canais linfáticos os vírus se espalham para os linfonodos regionais, podendo haver replicação primária em monócitos, macrófagos e histiócitos. O vírus atinge outros órgãos através da linfa e da corrente sanguínea. O mecanismo de lesão e comprometimento dos órgãos alvo (fígado, rins e coração) é disparado pelo vírus e pela resposta inflamatória desencadeada pelo antígeno viral, mas o mecanismo não é totalmente claro (Staples, 2011). As pesquisas em seres humanos nem sempre é possível, assim, modelos animais são utilizados para tentar compreender a ação e o impacto que o vírus causa nos órgãos. Em experimentos com essa finalidade, usando hamsters jovens por exemplo, o vírus foi encontrado na corrente sanguínea 48 horas após sua inoculação. Observa-se o aumento da titulação viral até 96 horas, quando começa a reduzir rapidamente até ser quase completamente raro na corrente sanguínea, após 120 horas da inoculação (Tesh, 2001, Vasconcelos, 2002).

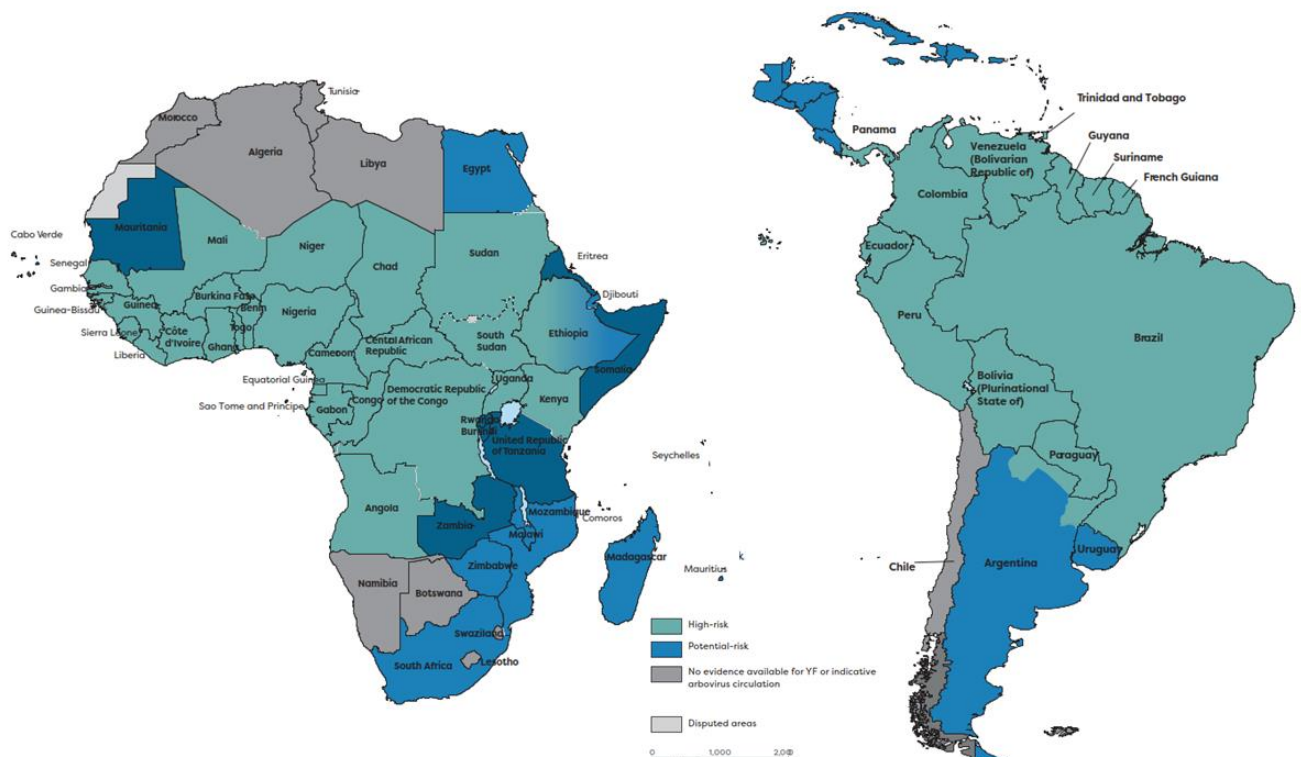
Sabe-se, através de histopatologia do fígado, que o comprometimento do órgão na febre amarela está relacionado à apoptose das células hepáticas e à degeneração eosinofílica dos hepatócitos e das células de Kupffer (macrófagos). Além disso, há lesão hepatocelular no lobo médio e alteração gordurosa microvesiculares (Staples, 2007). No coração foi identificado problema na condução dos estímulos elétricos que determinam o ritmo cardíaco. Os rins

também são comprometidos pela degeneração eosinofílica além de alteração do epitélio do túbulo renal. Os achados são resultado de lesão viral direta e alterações inespecíficas devido à hipotensão e à síndrome hepato-renal, já que não foram encontrados antígenos nos tecidos analisados (Staples, 2007). Os episódios hemorrágicos associados à febre amarela estão relacionados à diminuição da síntese de fatores de coagulação (Staples, 2007) dependentes de vitamina K, coagulação intravascular disseminada e disfunção plaquetária (Engelmann, 2014).

2.1.4 Epidemiologia da febre amarela

A Figura 5 foi extraída do documento da Organização Mundial de Saúde (OMS) e apresenta as áreas da África e das Américas Central e do Sul com a classificação segundo risco de ocorrência da febre amarela (WHO, 2018).

Figura 5. Classificação de risco de ocorrência da febre amarela no continente Africano e América central e do Sul.



Fonte: Transcrito de WHO, 2020.

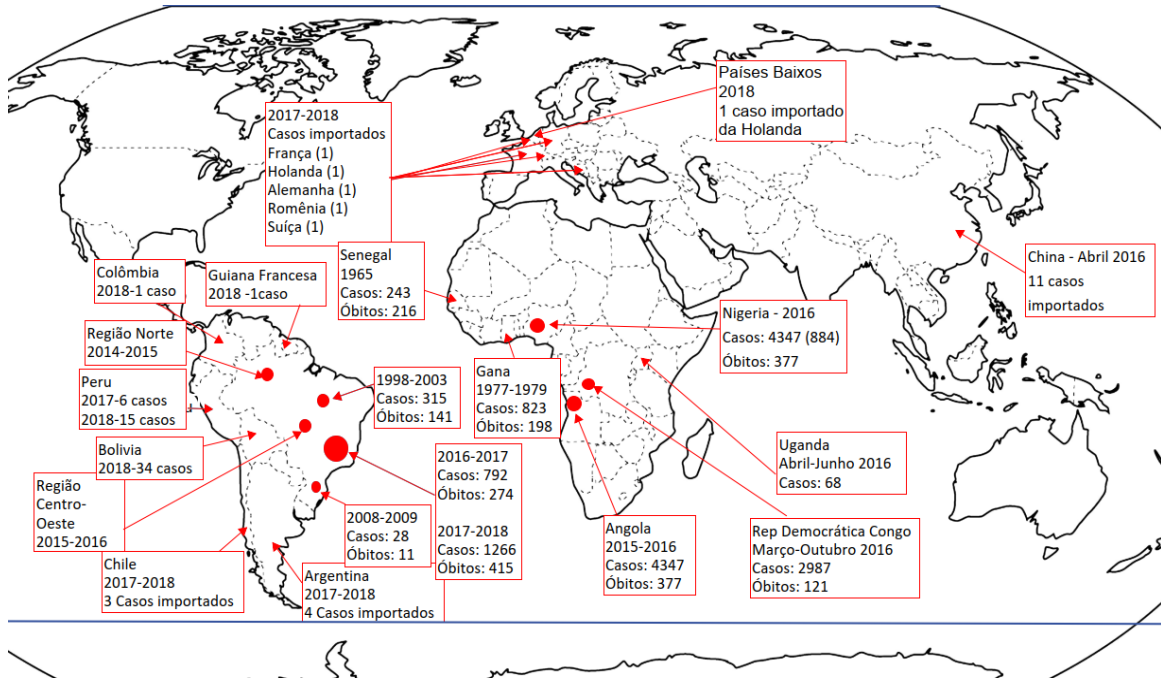
A febre amarela ocorre principalmente nos países da África sub-Saariana e da América do Sul, sendo considerada endêmica nesses locais. A principal característica dessas áreas que justificam a permanência da circulação do vírus é a presença dos primatas não humanos favorecida pelo predomínio de florestas tropicais e subtropicais (Vasconcelos, 2002; Vasconcelos, 2003).

Na África a doença ocorre predominantemente na sua forma urbana. A forma silvestre está mais restrita às regiões ocupadas pela floresta equatorial tropical (Vainio; Cutts, 1998), onde normalmente não há ocorrência de casos humanos e a atividade viral fica limitada à transmissão macaco-mosquito-macaco. Contudo, nas regiões de savana, onde a população se organiza em aldeias principalmente, há casos de febre amarela urbana propiciada pela proximidade entre vetor, os hospedeiros humanos e as estações chuvosas predominantes (Vainio; Cutts, 1998). Registros de surtos de febre amarela urbana foram observados no continente africano no final do ano de 2015 (Luanda e Angola), 2016 (República Democrática do Congo), 2018 (Nigéria) (Figura 6).

Na região das Américas a febre amarela urbana causou importantes epidemias, ocorrendo principalmente nas regiões tropicais e subtropicais. A expansão da febre amarela urbana esteve intimamente ligada às rotas comerciais em virtude da circulação de navios que continham criadouros para o mosquito *Aedes aegypti*. As epidemias ocorridas sobretudo na região da América Central, especialmente em Cuba, motivaram pesquisas pela etiologia da doença inicialmente realizadas por Carlos Finlay (1880) e, posteriormente, com investimentos externos, pela Comissão Reed (Lowy, 2006).

Na América do Sul, além do Brasil, outros cinco países também registraram casos confirmados de febre amarela, silvestre, entre janeiro de 2017 e novembro de 2018, quais sejam, Bolívia, Colômbia, Equador, Guiana Francesa e Peru (PAHO, 2018). No mesmo período também foram identificados casos esporádicos em áreas não endêmicas na Ásia e Europa. Esses casos foram classificados como casos importados, advindos de áreas onde ocorreram os surtos (Figura 7). Ao identificar a exportação internacional de casos provenientes da Angola para a China, por exemplo, a febre amarela passa a ser considerada uma ameaça global exigindo ações conjuntas. A OMS então lançou, em 2017, um grande programa que inclui pelo menos 40 países e 50 parceiros com o objetivo de eliminar epidemias de febre amarela até o ano de 2026 (WHO, 2017).

Figura 6. Casos recentes de febre amarela silvestre, autóctones e importados.



Fonte: Adaptado de Jácome *et al.*, 2019.

Já no Brasil a primeira epidemia de febre amarela urbana identificada data do início do século XVII em Recife, Pernambuco. Desde então o país registrou diversos surtos da doença, em especial nos anos de 1900, principalmente no Rio de Janeiro, tendo registrado o último caso de febre amarela urbana em 1942 em Sena Madureira no estado Acre (Costa, 2011). O ciclo da febre amarela silvestre foi identificado em 1932 pela Fundação Rockefeller e desde então casos esporádicos e surtos foram registrados no país gerando receio de reurbanização da doença.

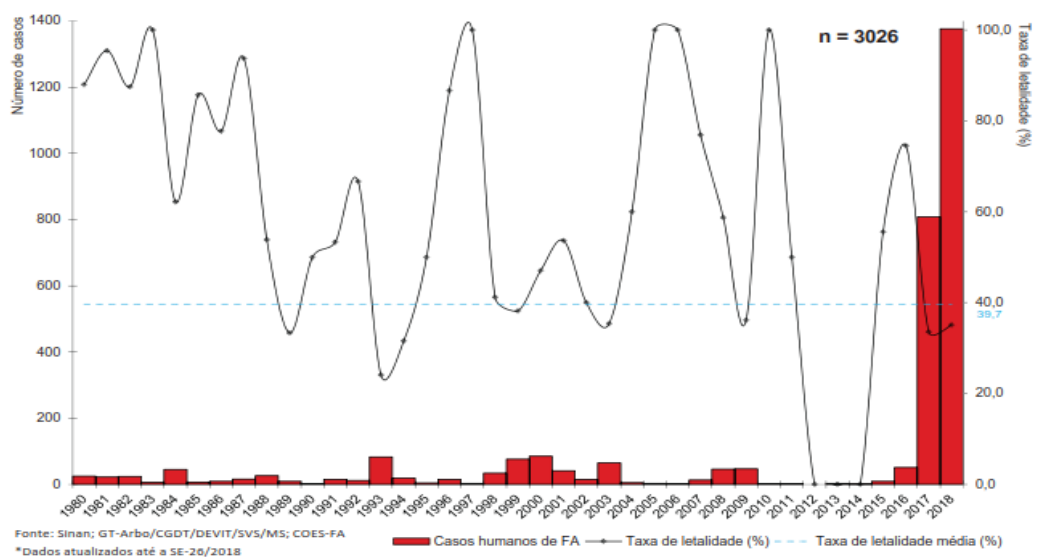
As características ambientais encontradas na Região Norte do país, especialmente influenciada pela presença da Floresta Amazônica, tornam o ambiente propício para a manutenção do ciclo silvestre da doença. Acredita-se que a febre amarela está presente há décadas nesse local, e foi marcadamente se disseminando para áreas próximas que também agregam as condições ideais para a sua ocorrência (Possas *et al.*, 2018).

Casos esporádicos de febre amarela silvestre são registrados pelos serviços de saúde, a doença possui padrão sazonal com maior período de transmissão entre os meses de dezembro e maio. O período se relaciona tanto com estação quente e chuvosa quanto com períodos de exposição humana às áreas de risco para atividades de lazer e também de colheita e plantio (Hamlet, 2020). Em intervalos de tempo ocorrem surtos que despertam a atenção e o receio de reurbanização da doença (Possas *et al.*, 2018). Durante o período entre surtos a atividade enzoótica é baixa pela necessidade de recomposição dos hospedeiros não humanos suscetíveis

à doença, tempo que varia entre cinco e dez anos (Vainio; Cutts, 1998). Após o estabelecimento de uma população de primatas não humanos, suscetível à doença ondas de epizootias ocorrem reduzindo a população desses hospedeiros e promovendo a ocorrência de casos humanos, na medida em que estes se expõem às áreas de risco.

No período de 2016 a 2018 o Brasil esteve no centro da atenção mundial quando, de forma muito discrepante, apresentou número de casos que ultrapassa todos os casos registrados nos últimos 80 anos. Na série histórica de casos confirmados apresentada na Figura 7 podemos observar a explosão de casos registrados no período de 2017 e 2018 em comparação com os anos anteriores.

Figura 7: Casos e letalidade por febre amarela, segundo o ano de início dos sintomas, Brasil, 1980 a junho de 2018.



Fonte: Boletim Epidemiológico-Informe nº 27 - 2017/2018 Secretaria de Vigilância em Saúde – MS – Brasil.

A Figura 7 ilustra também a alta letalidade da doença especialmente, quando o número de casos é baixo, isso pode estar relacionado tanto por problemas no cálculo do indicador quanto ao fato de que aqueles casos que apresentam sintomas iniciais da doença, sejam facilmente confundidos com outras febres hemorrágicas, especialmente outras arboviroses. E ao contrário, estando em uma situação de maior ocorrência de casos, os serviços de saúde estejam mais atentos à possibilidade de suspeitar de febre amarela e iniciar toda a assistência adequada e direcionada para a doença, evitando agravamento do caso e óbito.

Estudos publicados a respeito da febre amarela no estado de Minas Gerais são escassos, apesar do histórico da doença e da vacina aplicada na rotina dos serviços de vacinação.

2.1.5 Vigilância da febre amarela

A febre amarela está incluída na lista de Doenças de Notificação Compulsória (DNC) e, portanto, diante da suspeita ou confirmação de um caso, a comunicação à autoridade sanitária deve ocorrer de forma imediata (até 24 horas) (BRASIL, 2022). A comunicação oficial é realizada através do preenchimento da Ficha de Notificação Individual (FNI) (Anexo 1) pelo profissional que faz o primeiro atendimento.

A FNI traz em seu escopo a definição de caso que orienta quais os critérios devem ser observados para que a comunicação formal (notificação do caso) seja feita à autoridade sanitária. Assim, um caso suspeito de febre amarela deve ser considerado quando:

Indivíduo com quadro febril aguda (até 7 dias), de início súbito, acompanhado de icterícia e/ou manifestações hemorrágicas, residente ou procedente de área de risco para febre amarela ou de locais com ocorrência de epizootias em primatas não humanos ou isolamento de vírus em vetores, nos últimos 15 dias, **não vacinado contra febre amarela ou com estado vacinal ignorado** (FNI, v5, 2011; Anexo1)

O Guia de Vigilância Epidemiológica do ano de 2016 também apresentada a definição de caso suspeito que somente considera pessoas não vacinadas

Indivíduo com quadro febril agudo (até 7 dias), de início súbito, acompanhado de icterícia e/ou manifestações hemorrágicas, residente em (ou procedente de) área de risco para febre amarela ou de locais com ocorrência de epizootia confirmada em primatas não humanos ou isolamento de vírus em mosquitos vetores, nos últimos 15 dias, **não vacinado contra febre amarela ou com estado vacinal ignorado**. (BRASIL, 2016)

Mesmo com a identificação de casos de FA em pessoas vacinadas contra a doença a atualização do Guia de Vigilância em Saúde do ano de 2022 também desconsidera pessoas vacinadas.

Indivíduo não vacinado contra febre amarela, ou com estado vacinal ignorado, que apresentou quadro infeccioso febril agudo (geralmente, até sete dias), de início súbito, acompanhado de icterícia e/ou manifestações hemorrágicas, com exposição nos últimos 15 dias em área de risco, e/ou em locais com recente ocorrência de epizootia em PNH, e/ou em áreas recém-afetadas e suas proximidades. (BRASIL, 2022)

As informações são cadastradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), sistema este que é vinculado ao Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica e agrega as informações de todas as doenças e agravos de notificação compulsória, registradas pelos serviços públicos e privados de saúde. A partir daí uma série de medidas são desencadeadas para evitar a disseminação do vírus e espalhamento da doença.

A impossibilidade de controlar os vetores da febre amarela silvestre e a ocorrência de epidemias da doença em locais próximos às áreas urbanas determinam a necessidade de constante controle dos vetores envolvidos na transmissão da febre amarela urbana (Tauil, 2002a). As estratégias de controle dos vetores da febre amarela urbana empregadas no Brasil não têm tido grande sucesso. Dessa forma, para a febre amarela, a epizootia, ocorrência e registro de morte de primatas não humanos, deve ser o principal alerta para desencadear medidas de prevenção e controle da doença em áreas contíguas. Através da vigilância de primatas não humanos é possível monitorar a atividade enzoótica do vírus da febre amarela e, diante da identificação de epizootias, implementar medidas de controle de maneira oportuna (Tauil, 2002a).

Acredita-se, por exemplo, que as epizootias ocorridas nos estados de Mato Grosso e Goiás em 2014 tenha dado origem ao surto de 2016. Porém, por não ter chamado a atenção pelo baixo número de casos humanos não foram implementadas medidas no sentido de conter a disseminação do vírus para outras áreas. Nesse ponto Minas Gerais surge como importante zona de transição entre as áreas afetadas pelas epizootias de 2014 e os outros estados da Região Sudeste (São Paulo, Espírito Santo e Rio de Janeiro) (Cunha, Mariana *et al.*, 2019), possibilitando o espalhamento do vírus. Ao utilizar estudos filogenéticos do vírus a partir de amostras de primatas não humanos e de pessoas que foram a óbito por febre amarela confirmada nos municípios de São Paulo, observou-se que os vírus pertenciam ao grupo de genomas que teriam vindo de Minas Gerais e chegado à região metropolitana do estado (Cunha, Marielton *et al.*, 2019).

A dinâmica populacional e a reemergência de doenças previamente controladas nos obrigam a realizar vigilância sistemática, através de serviços de vigilância em saúde sensíveis e ativos (Tauil, 2002b). A vigilância molecular pode ser muito útil para detectar alterações genômicas que possam colocar a população em risco. Os serviços que integram a vigilância em saúde devem atuar de forma planejada e articulada entre si e identificar rapidamente anormalidades na ocorrência de doenças.

2.1.6 Medidas de prevenção e controle

2.1.6.1 Controle de vetores

A erradicação dos mosquitos envolvidos no ciclo silvestre da febre amarela não é possível e, portanto, a estratégia de controle de vetores tem o foco de reduzir a população dos mosquitos *Ae. Aegypti* e *Ae. Albopictus* evitando casos de febre amarela urbana. As campanhas para erradicação dessas espécies obtiveram grande sucesso em Havana e no Canal do Panamá (Lowy, 2006). No Brasil não foi diferente com as campanhas implantadas por Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro no início dos anos de 1900 (Lowy, 2006). Mas questões de interesses econômicos ligadas ao comércio e a circulação de pessoas exigiam a garantia de que o país permaneceria livre de possíveis recorrências de epidemias. Desta forma, a Fundação Rockefeller, instituição norte-americana que havia obtido grande prestígio pela Campanha Mundial de Erradicação da Febre Amarela, chegou ao Brasil em 1920. Um nome de grande destaque da Fundação Rockefeller foi Frederick Lowe Soper que em 1927 assumiu a diretoria do escritório da instituição no Brasil (Lowy, 2006; Magalhães, 2016). O acordo de cooperação entre a Fundação Rockefeller e o Brasil culminou com o controle das atividades de controle da doença em quase todo o país a partir de 1929 (Magalhães, 2016). Todo o trabalho realizado e defendido por Soper tinha como foco a erradicação do vetor *Aedes aegypti*. Medida que também considerava fundamental aplicar para o controle de outras doenças transmitidas por vetores (Lowy, 2006). A partir de 1940 as ações de controle da febre amarela foram assumidas pela direção brasileira, mas ainda dando continuidade ao pensamento de Soper os responsáveis pelo Serviço Nacional da Febre Amarela permaneceram com o ideal de eliminação dos vetores, agora com o reforço do uso de inseticidas, por exemplo, dicloro-difenil-tricloreto (DDT) (Lowy, 2006). A partir daí a Fundação Rockefeller passou a dar maior ênfase à pesquisa a doença e aos estudos sobre a vacina (Magalhães, 2016) que desde 1937 passou a ser produzida e aplicada de forma mais ampla em campanhas organizadas no Brasil.

Atualmente, as medidas de controle da febre amarela fazem parte de um conjunto de políticas incluídas no Programa Nacional de Controle da Dengue e outras Arboviroses (PNCD). Programa esse que apresenta fragilidades na medida em que no país há recorrentes surtos de dengue que acometem cada vez maior número de pessoas em todos os estados brasileiros. Críticas a respeito do PNCD mencionam fatores que contribuem direta ou indiretamente para a persistência e disseminação dos vetores. Por exemplo, a falta de saneamento básico adequado

que inclui oferta regular de água potável, coleta de lixo e tratamento de esgoto. Além disso, os municípios, os verdadeiros executores das ações de controle e prevenção da doença se sentem impotentes diante de legislações sanitárias frágeis e da baixa responsabilidade individual da população. Resta assim, a velha e ultrapassada medida de aplicação de produtos que tem o foco na eliminação temporária das larvas e insetos sem, contudo, trazer soluções definitivas, e ainda, proporcionando o aumento da resistência aos produtos utilizados (Tauil, 2002a).

Diante da ocorrência de casos de dengue e outras arboviroses é plausível concluir que as ações até então implementadas na prevenção dessas e outras doenças estão desgastadas e não surtem o efeito esperado. Na tentativa de agregar e fortalecer os programas de controle de vetores outras medidas têm sido estudadas e implementadas no país. Chama a atenção o método que utiliza uma espécie de bactéria, a *Wolbachia*, como controle biológico do vetor atuando no tempo de vida do mosquito e promovendo a esterilidade de sua prole. Essa medida tem sido amplamente difundida por não causar eventos adversos nos seres humanos, animais domésticos e, mais importante, por não impactar negativamente no equilíbrio ambiental, já muito afetado quando da utilização de métodos químicos. O método em questão se baseia na utilização de cepas específicas da bactéria *Wolbachia* inoculadas nos mosquitos que impedem a viabilidade de descendentes por fêmeas não infectadas. Assim, os ovos não eclodirão, interrompendo o ciclo reprodutivo do *Ae. Aegypti* (Zara, 2016).

Para monitorar os índices de infestação dos mosquitos *Ae. aegypti* e *Ae. Albopictus* o Brasil realiza metodologia baseada no sorteio de imóveis a serem vistoriados e ao encontrar larvas segue-se a captura e identificação das espécies. A partir dessas pesquisas, realizadas anualmente nos diversos municípios brasileiros (LiRAa-Leitura Rápida de infestação de *Aedes aegypti* e *Aedes Albopictus*), observa-se em que faixa de risco aquela localidade se classifica. Além da avaliação do perfil de espécies presentes no local o LiRAa retrata os criadouros predominantes, podendo direcionar ações mais específicas diante do tipo de criadouros encontrados. Os resultados são avaliados dentro de uma faixa definida de risco cuja classificação considera como leve se for menor do que 1, moderado entre 1 a 3,9 e alto a partir desse valor, indicando o risco de ocorrência de dengue e outras doenças por eles transmitidas (BRASIL, 2009). No último surto de febre amarela ocorrido no Brasil não foram identificados *Ae. aegypti* contaminados pelo VFA, o que reforça a conclusão de ter sido um surto de febre amarela silvestre. Porém, a proximidade das áreas de mata com áreas urbanas aponta para um risco de reurbanização da doença e gera desconfiança dos motivos que não favoreceram tal ocorrência nesse momento (Vasconcelos, 2003; Possas *et al.*, 2018).

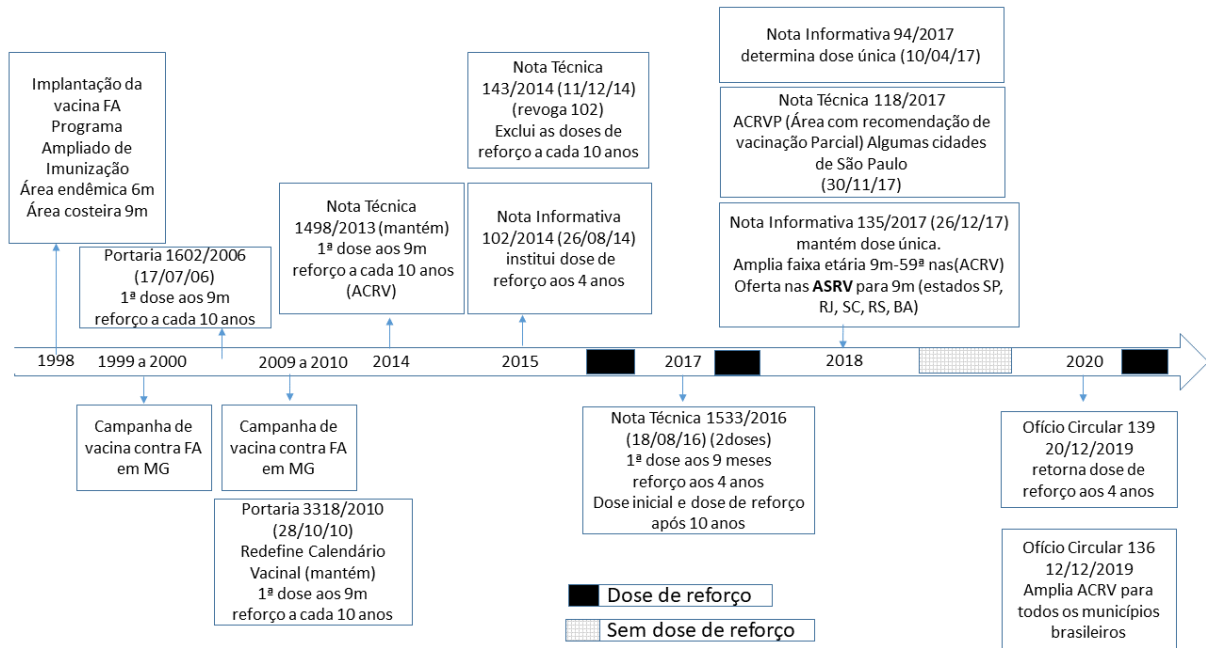
Outro fator que contribui sobremaneira para a persistência e disseminação dos mosquitos das espécies de *Aedes*, e outros tantos artrópodes de importância sanitária, é a urbanização desorganizada. Com a migração ocorrida das áreas rurais para as cidades houve um aumento da população nessas áreas sem que as políticas públicas crescessem na mesma proporção (Tauil, 2001). Aliado à precariedade das habitações e à falta de saneamento básico o aumento de materiais descartáveis sem destinação final adequada favorece as condições propícias para a manutenção de locais servientes, locais considerados propícios para postura e eclosão futura dos ovos (Tauil, 2001). A eliminação dos principais criadouros desses vetores exige tecnologias leves (Merhy *et al.*, 2007) que se baseiam, principalmente, na educação em saúde (Tauil, 2002b). Porém, essa medida que se encontrava distante da realidade brasileira na década de 30 (Lowy, 2006) permanecem nos tempos atuais.

2.1.6.2 Vacina contra febre amarela

A vacina febre amarela é composta por vírus vivo atenuado, ou seja, diminuição da virulência que ainda assim é capaz de simular a infecção e promover a resposta pelo sistema imune. A primeira cepa a ser isolada no mundo é a cepa Asibi, que recebe essa denominação porque foi isolada de um jovem de Gana chamado Asibi que apresentou sintomas de febre amarela. Seu sangue foi inoculado em macaco *rhesus* e o sangue desse macaco foi inoculado em um segundo animal que também evoluiu com os sintomas da doença. Para atenuação dos sintomas causados pela cepa ASIBI foram feitas 204 passagens até a conclusão de uma cepa que se apresentasse segura e eficaz para aplicação em seres humanos, chegando à cepa 17D (Staples, 2018).

Em 1937 o Brasil iniciou a produção da vacina tornando-se importante produtor mundial e tendo parte de sua produção exportada para outros países (Homma, 2020). As cepas do VFA 17D-204 e 17DD são utilizadas para a produção da vacina que induz a produção de anticorpos neutralizantes (Camacho *et al.*, 2004). Ambas apresentam boa resposta pelo sistema imune, proporcionando proteção duradoura.

Figura 8. Histórico de recomendações da vacina febre amarela no Calendário Nacional de Vacinação brasileiro.

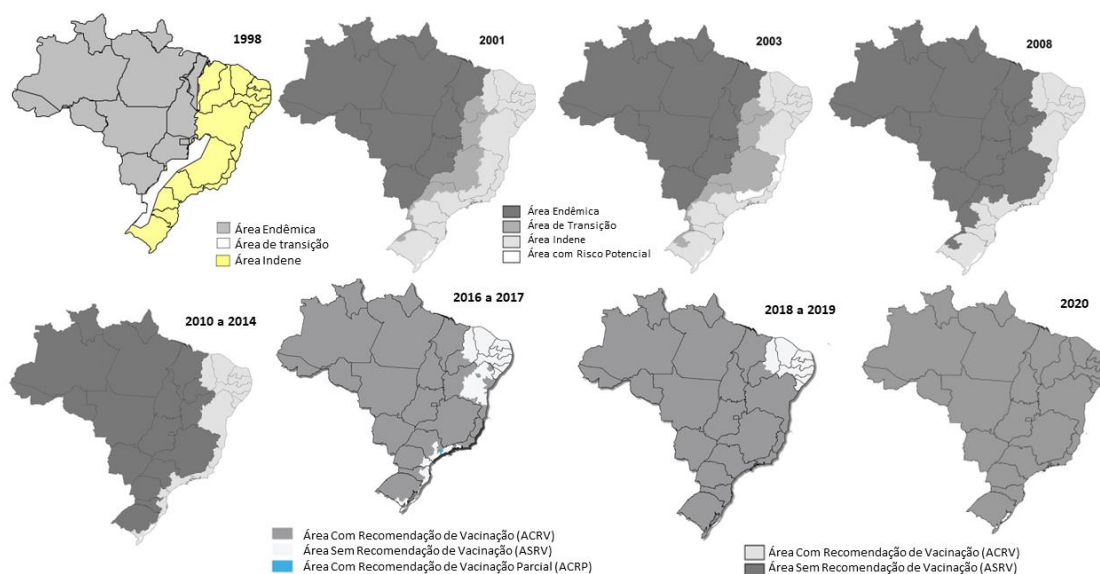


Fonte: Própria autora, 2023.

A vacina foi inserida na rotina dos postos de saúde em 1991, atividade executada até então exclusivamente pelos funcionários da SUCAM (Benchimol, 2001). Desde 1998 a vacina foi inserida formalmente no calendário do Programa Nacional de Imunizações e disponibilizada nos municípios considerados endêmicos para a doença. As áreas do país eram classificadas de acordo com o risco de ocorrência da doença: área endêmica, área de transição ou área indene. A vacina era recomendada, em conformidade com essa classificação, de forma restrita para pessoas residentes nas áreas endêmicas ou viajantes para as chamadas Áreas Com Recomendação de Vacina (ACRV) (BRASIL, 2000).

Observou-se que nas últimas décadas houve uma expansão da área histórica de transmissão de febre amarela silvestre no país. Diante da expansão da circulação viral as áreas com recomendação de vacinação passaram por diversas atualizações. E desde 2020, as ACRV foram expandidas para todos os municípios do Brasil (Figura 9). E em janeiro de 2020 o Ministério da Saúde estendeu a recomendação da vacina e seu reforço aos 4 anos para todos os municípios brasileiros.

Figura 9. Expansão das áreas com recomendação de vacinação para a febre amarela.



Fonte: Adaptado de BRASIL, 1999; BRASIL, 2018; BRASIL, 2019; Romano *et al.*, 2014.

Em relação ao número de doses há controvérsias sobre o esquema ideal. O esquema de vacinação adotado até o ano de 2017 no Brasil, previa uma dose aos nove meses de idade, uma dose de reforço aos quatro anos e doses sequenciais a cada dez anos de aplicação. Desde abril de 2017 o Brasil passou a adotar a recomendação da Organização Mundial de Saúde de considerar como efetiva apenas uma dose da vacina, sem doses de reforço (BRASIL, 2017). Esta não era uma conclusão unânime entre os especialistas e estudiosos da febre amarela, porque estudos que avaliaram a imunidade de pessoas vacinadas aos nove meses mostraram queda na titulação de anticorpos após 24 meses, chegando a valores considerados críticos após 4 anos e reforçando a necessidade de doses de reforços quando da primovacinação (Campi-Azevedo, 2019; COLLABORATIVE GROUP FOR THE STUDY YELLOW FEVER VACCINE, 2014). Em 2019 nova alteração foi proposta para a vacina contra a febre amarela, considerando a importância de, pelo menos, uma dose de reforço aos 4 anos de idade, reestabelecida desde então (BRASIL, 2020).

A redução de surtos de febre amarela nas áreas consideradas endêmicas evidencia a eficácia da vacina. Menores taxas de letalidade também podem ser atribuídas à vacinação. Não há registro de ensaios que avaliem a eficácia da vacina febre amarela em humanos. Esta característica tem sido verificada pelo efeito indireto que inclui programa de vacinação, cobertura vacinal e redução no número de casos (Pescarini *et al.*, 2021). No estudo que avaliou

os resultados da vacinação em massa da população em Luanda mostrou que a vacinação foi responsável por evitar 5,1 vezes o número de óbitos observados e 5,8 vezes o número de novos casos (Zhao, 2018).

No indivíduo, a aplicação da vacina da febre amarela induz a resposta imune, sendo inicialmente possível encontrar anticorpos IgM, que surgem a partir do 4º dia e, posteriormente os anticorpos IgG (Staples, 2018). Ainda sob os aspectos de imunidade e reatogenicidade foi observado que a imunidade varia de 67% em crianças de 9 a 11 meses a 97% em indivíduos acima de 10 anos de idade (Camacho, 2004; Camacho, 2005; Martins, 2013; Campi-Azevedo, 2019). Dessa forma é preciso considerar algumas implicações existentes no desafio do controle da febre amarela a partir da vacina, considerando a possibilidade de perda de imunidade, menor soroconversão em crianças, além da existência de indivíduos suscetíveis (Martins, 2013; Campi-Azevedo, 2019; De Noronha, 2019). Além da perda de anticorpos, também deve ser considerada a falha vacinal que nem sempre é viável ser mensurada devido ao alto custo, optando-se pela estratégia mais custo efetiva de revacinação.

A imunidade induzida por uma vacina pode agir de modo a proteger pessoas que não foram diretamente vacinadas, como por exemplo, acontece com as pneumonias em idosos, evitadas a partir da vacinação de crianças. Essa é a chamada imunidade de rebanho, ou imunidade coletiva, importante mecanismo que interfere na cadeia de transmissão de doenças transmissíveis reduzindo as taxas de infecção. No entanto, para a febre amarela de transmissão silvestre a vacina não promove imunidade de grupo, isso porque esse ciclo ocorre independente do homem, envolvendo primatas não humanos e os mosquitos vetores (Plotkins, 2018). Dessa forma uma pessoa não vacinada estará suscetível à infecção e à doença caso se exponha aos locais com alto risco potencial de transmissão do vírus da febre amarela. Para isso, é fundamental a homogeneidade e a manutenção das metas de coberturas vacinais indicadas. Assim, caso os vetores contaminados encontrem indivíduos suscetíveis à inicia-se um novo ciclo de disseminação da doença possibilitando a manutenção de sua transmissão (Vasconcelos, 2002; Vasconcelos, 2003)

Referente às doenças imunopreveníveis a medida considerada mais custo efetiva é a vacinação, desde que haja a manutenção de altas coberturas vacinais (BRASIL, 2003; Feijó, 2006; Domingues, 2012; BRASIL, 2013; Domingues, 2013). O sucesso do Programa Nacional de Imunizações (PNI) brasileiro é reconhecido mundialmente. A redução e o controle das doenças imunopreveníveis observados no país há décadas são os principais resultados que justificam tal sucesso (Domingues, 2013). Mas muitos desafios são encontrados para que o

avanço do programa público de imunização no país se mantenha como uma referência mundial, e ainda, que os resultados já conquistados não sejam perdidos (BRASIL, 2003; Domingues, 2012; Domingues, 2013).

O alcance e a manutenção de altas coberturas vacinais contra a febre amarela é fundamental para a prevenção de casos. Além disso, a homogeneidade dessas altas coberturas entre áreas próximas se faz necessário para evitar que o ciclo de transmissão encontre *clusters* de indivíduos suscetíveis. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que para se evitar a ocorrência de surtos a cobertura vacinal seja pelo menos de 80% da população (WHO, 2018). Estudo realizado em 2017 avaliou de forma global a cobertura no período de 1970 a 2016 mostrando que os valores observados se encontram muito abaixo do recomendado pela OMS, sobretudo nas regiões consideradas endêmicas para a FA (Shearer, 2017). Nesse trabalho os autores apresentaram também uma estimativa do número de pessoas a serem vacinadas em todo o mundo para que a cobertura proposta pela OMS seja contemplada.

O Programa Nacional de Imunizações do Brasil define como meta vacinar 100% da população que vive nas áreas com recomendação de vacina e as pessoas que para estas áreas se deslocam, porém, a cobertura vacinal anti-amarílica apresenta grande variação no país. Essa variação está em torno de 20% nas áreas indenes da doença e de 80 a 95% nas áreas em que a febre amarela é considerada endêmica (Vasconcelos, 2003). Portanto, há provavelmente grande número de pessoas não vacinadas tanto na área endêmica, quanto na área indene (BRASIL, 2003; Feijó, 2006; BRASIL, 2017). Diante da heterogeneidade das coberturas e a existência de indivíduos suscetíveis, o Brasil vivenciou um surto de febre amarela nos anos de 2017 a 2019 que obrigou o país a promover intensa campanha de vacinação contra a febre amarela (Fioravanti, 2018). A necessidade de vacinar rapidamente grande quantidade de pessoas em um menor espaço de tempo, e ainda, diante de estoques limitados de vacina, forçou o Ministério da Saúde a adotar o fracionamento de dose (Possas *et al.*, 2018). Assim como ocorreu em Angola e na República Democrática do Congo o Brasil iniciou a aplicação da dose de 0,1 mL correspondente a um quinto da dose plena realizada na rotina das áreas endêmicas anteriormente. Estudos preliminares, realizados com pessoas a partir de dois anos de idade e não grávidas, mostraram que a dose fracionada proporcionava soroconversão nos indivíduos soronegativos (Medeiros, 2018).

O cálculo da cobertura vacinal contra a febre amarela até o ano de 2016 se baseava no número de doses aplicadas (dose inicial ou primeira dose ou dose única mais doses de reforço) dividida pela população segundo faixa etária por local de residência. Como numerador para

esse cálculo são utilizadas a população do SINASC (Sistema de Informação de Nascidos Vivos) para menores de 2 anos de idade e estimativas populacionais do IBGE para outras faixas etárias. A cobertura vacinal administrativa pode estar distante da cobertura vacinal real quando consideramos que indivíduos possam ter sido revacinados, aumentando o número de doses aplicadas sem, contudo, discriminar as pessoas pelo histórico vacinal prévio. Os desafios referentes ao registro de doses e histórico vacinal dos indivíduos geram imprecisões nas coberturas vacinais aferidas e podem mascarar as estimativas de imunização da população residente (Homma, 2020). Exemplo disso é o fato de encontrarmos locais com cobertura vacinal acima de 100% (Homma, 2020) com registro de casos. Na tentativa de vencer tais desafios, o sistema de informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI) foi reformulado com gradual implantação nos municípios brasileiros, com a proposta de fazer o registro individualizado de doses nominais, mas muitos problemas têm sido enfrentados (Domingues *et al.*, 2020). Apesar dos problemas resultantes da transição do sistema de informação, é plausível que a cobertura vacinal seja monitorada de forma mais próxima e estimativas mais fidedignas entre a cobertura vacinal administrativa e a cobertura vacinal real sejam mais precisas.

2.1.7 “Ecoepidemiologia” da febre amarela

A compreensão dos fatores envolvidos no surgimento e disseminação de diversas enfermidades sejam elas infecciosas, agudas ou crônicas deve abranger fatores que vão desde o nível molecular ao nível macroambiental. Chamada de ecoepidemiologia essa ideia enfatiza a necessidade de valorizar de forma igual todos níveis de organização desde o individual até o nível mais amplo de interação (Susser, 1996). Nessa perspectiva também devem ser considerados os determinantes envolvidos em cada nível do complexo contexto do processo saúde e doença, que interagem entre si e influenciam toda a dinâmica envolvida.

A febre amarela apresenta essa ideia desde os estudos iniciais, quando ainda não se sabia que um vírus estava envolvido no seu caminho causal, mas que já sugeria aspectos ambientais relacionados à ocorrência da doença. Em 1883 associou-se o fungo como agente etiológico da febre amarela em virtude da propagação observada em ambientes úmidos e quentes (Lowy, 2006). A necessidade da presença de mosquitos para a sua ocorrência foi outra ideia associada ao fator ambiental como influenciador da ocorrência da febre amarela percebida quando ainda não se sabia ao certo a etiologia da doença (Lowy, 2006). Portanto, a ecoepidemiologia envolve determinantes que estão direta ou indiretamente implicados no clássico tripé da febre amarela

que inclui o vírus, o vetor e o hospedeiro (Possas *et al.*, 2018). Aqui merecem destaque a temperatura ambiental, umidade, pluviosidade, uso e cobertura do solo, exposição às áreas de risco, adesão à vacina, políticas públicas, entre outros fatores que influenciam os elementos do ciclo de transmissão e podem modificar o curso da doença (Vainio; Cutts, 1998).

2.2 MODELAGEM MATEMÁTICA EM EPIDEMIOLOGIA

A modelagem matemática surgiu a partir da necessidade de se compreender e caracterizar como as epidemias ocorrem, a fim de propor medidas de prevenção e controle das doenças (Keeling; Rohani, 2011). Considerando limitações no que se refere à impossibilidade de experimentar situações reais diversas durante uma epidemia, a modelagem matemática permite simular condições diferentes sobre o possível comportamento da doença de forma antecipada (Codeço, 2007). A história da modelagem matemática se inicia com Daniel Bernoulli em 1760, mas foi a partir de 1900 que os modelos se tornaram mais populares ampliando a sua aplicação à epidemiologia, por exemplo. Ronald Ross foi um dos pioneiros ao elaborar um modelo para compreender a transmissão da malária em 1908, modelo este que foi aprimorado por George MacDonald em 1950 ao estabelecer as métricas que permitiriam aferir os componentes da transmissão da malária pelos mosquitos (Keeling; Rohani, 2011). A junção do trabalho realizado por ambos, denominada Teoria de Ross-MacDonald ou Modelo de Ross-MacDonald, tornou-se referência importante para todo processo de modelagem matemática. Uma revisão sistemática que comparou modelos matemáticos de transmissão de patógenos publicados no período de 1970 a 2010 reforçou a importância do modelo Ross-Macdonald ao concluir que a maioria dos modelos publicados possui como base as mesmas suposições (Reiner *et al.*, 2013). A partir dessa teoria muitos modelos foram elaborados na tentativa de agregar, cada vez mais, informações relevantes para compreensão do processo de transmissão de doenças (Smith *et al.*, 2012).

Importante contribuição para a modelagem matemática foi proposta por Kermack e McKendrick em 1927, que desenvolveram modelos mais elaborados e estabeleceram um conceito importante: o limiar crítico do número de pessoas suscetíveis para a ocorrência de surtos e epidemias (Keeling; Rohani, 2011).

Os modelos matemáticos propostos são diversos e podem utilizar desde simulações com características individuais ou simulações que se baseiam em características comuns dos indivíduos para a composição em compartimentos (Heesterbeek, 2015). Os modelos variam de

acordo com a história natural da doença e isso determinará o número de compartimentos a serem considerados e as propriedades que serão incorporadas. Um dos modelos mais básicos é o modelo SIR (Suscetível, Infectado, Removido) proposto por Dietz em 1967 (Keeling; Rohani, 2011) e que se tornou base para outros modelos. Esse é um bom modelo para a inicial compreensão do uso da modelagem matemática em epidemiologia.

O modelo SIR (Figura 9) é composto por três compartimentos que agregam a população **suscetível**, a população **infectada ou infecciosa** e a população **recuperada ou removida**. A partir de especificidades da doença são elaboradas as equações que determinam com qual velocidade um indivíduo migrará de um compartimento para o outro. A migração do compartimento de suscetíveis para o compartimento dos infectados ocorre a uma taxa β (beta), definida como a taxa per capita em que indivíduos susceptíveis contraem a infecção e também conhecida como força de infecção. A migração do compartimento de infectados para o compartimento de recuperados ou removidos ocorre a taxa γ (gamma).

Figura 10. Resumo esquemático de um modelo SIR.



Fonte: Adaptado de Keeling; Rohani (2011).

A figura 11 é uma explicação simplificada do que seria um modelo de transmissão de algumas doenças infecciosas. Para demonstrar matematicamente como a migração entre os compartimentos ocorre utiliza-se de equações ordinárias diferenciais.

Taxa de migração de suscetíveis \square $dS/dt = -\beta SI$

Taxa de migração de infectados \square $dI/dt = \beta SI - \gamma I$

Taxa de migração de removidos \square $dR/dt = \gamma I$

Sendo:

β \square taxa de contato

S \square número de indivíduos suscetíveis

I \square número de indivíduos infectados

R \square número de indivíduos removidos

N □ número total da população

Do modelo SIR derivam ferramentas importantes, entre elas a força de infecção, e o número básico de reprodução (R_0). Este é considerado uma medida fundamental para a epidemiologia matemática. Trata-se do número médio de casos secundários que ocorrem a partir de um caso primário em uma população totalmente suscetível (Diekmann; Heesterbeek; Britton, 2013). Originalmente esse conceito era aplicado na demografia na perspectiva de acompanhar o crescimento populacional. Foi apresentado na epidemiologia em uma fórmula postulada por Sharpe e Lotka em 1911 sem, contudo, haver definição do nome e da simbologia. Macdonald foi o responsável por trazer o termo “taxa básica de reprodução” da demografia para a epidemiologia em 1952, no contexto de modelagem da malária (Dietz, 1993). Mais tarde, Diekmann *et al.* na formulação de modelos para doenças infecciosas adequaram o termo para “Número Básico de Reprodução” ou “Razão Básica de Reprodução” e a notação “ R_0 ” (Dietz, 1993).

O número básico de reprodução pode ser estimado por diversas metodologias. Através, por exemplo, do total de casos ao final de uma epidemia, da matriz de próxima geração, a partir de dados de parâmetros individuais para casos como HIV/aids, da taxa de crescimento no início de uma epidemia, da contagem final de casos em uma epidemia, entre outras formas. Ele é dependente de alguns parâmetros entre os quais estão a taxa de contato, duração do período de infecciosidade e a probabilidade de contato entre indivíduos suscetíveis e infecciosos (Dietz, 1993; Rock *et al.*, 2014). O objetivo principal da sua estimativa é retratar a intensidade da ocorrência de casos. Sua métrica é adimensional e valores acima de 1 sugerem a ocorrência de epidemias, enquanto valores menores que 1 retratam situação de controle da doença. Para o modelo SIR o número básico de reprodução pode ser estimado pela fórmula (1).

$$R_0 = \beta / \gamma \quad (1)$$

Um pressuposto importante para a estimação do R_0 está o fato da susceptibilidade total da população. Nos casos em que se pretende avaliar o risco de infecção onde haja pessoas imunes a determinada doença emprega-se o número efetivo de reprodução que recebe a simbologia R_e ou R_{eff} ou $R(t)$. Essa métrica possibilita ainda avaliar o impacto de medidas de controle e mitigação desencadeadas no momento da identificação de um surto ou uma epidemia (Zhao, 2020) e está relacionada ao tempo e ao percentual de pessoas suscetíveis (Nishiura;

Chowell, 2009) que pode ser reduzida à medida que se obtém imunidade natural pela infecção ou pela intervenção proposta. A fórmula (2) é uma das possíveis formas para derivar o número efetivo de reprodução apresentada por Zhao (2020).

$$R_e = R_0 (S/N) \quad (2)$$

Do número básico de reprodução se deriva o percentual da população a ser vacinada para que uma doença imunoprevenível não se dissemine. Essa é outra métrica fundamental para tomada de decisão em saúde pública, por exemplo. Massad *et al.* (2001) elaboraram modelo para avaliar o número básico de reprodução da febre amarela baseado em dados reais de casos de dengue registrados no estado de São Paulo em anos anteriores. A partir da estimativa do R_0 para cada município foi aplicada a fórmula (3) onde p_c é a proporção da população que deve receber medidas de prevenção e controle na ocorrência de determinada doença seja pela indução da imunidade como ocorre com as vacinas ou por medidas que diminuem a transmissão do vírus.

$$p_c = 1 - 1 / R_0 \quad (3)$$

Essa fórmula é baseada na teoria desenvolvida por Kermack e McKendrick que relaciona o surgimento de uma epidemia quando a população suscetível supera um valor crítico (Keeling; Rohani, 2011). No caso específico do trabalho de Massad *et al.* (2001) representa o percentual da população que deveria receber vacina contra a febre amarela para evitar uma epidemia da doença.

O modelo SIR, na estrutura apresentada, não é capaz de representar a dinâmica de transmissão de diversas doenças, diante da complexidade envolvida nesse processo. Além disso, sem outras premissas ele considera o grupamento como homogêneo, ou seja, sem variações que podem ocorrer a partir da entrada e a saída de novos indivíduos. Diante da importância de tornar os modelos aplicáveis e de tratar a incerteza que os mesmos carregam, os modelos matemáticos evoluíram e foram modernizados, sendo possível encontrar diversas variantes do modelo SIR. Portanto, em um modelo mais complexo e completo deverão ser consideradas outras variáveis como a taxa de natalidade, que determinará o aumento de pessoas suscetíveis; a taxa de mortalidade geral e pela doença, que reduzirá o número de pessoas. A exemplo da febre amarela, devem ser ponderadas também as características do vetor e do hospedeiro durante a elaboração

de um modelo matemático que pretenda descrever a ocorrência da febre amarela (Codeço, 2007). É fundamental considerar, por exemplo, o tempo de sobrevivência do mosquito, o período de incubação no vetor e no hospedeiro, a taxa de picada, a capacidade vetorial, entre outras (Codeço, 2007).

2.2.1 Modelagem matemática da febre amarela

Muito se tem trabalhado com a modelagem matemática para avaliar e prever a ocorrência ou o comportamento da febre amarela (Codeço, 2007; Martorano Raimundo, Amaku, Massad, 2015; Esteva, Vargas, Yang, 2019). Estudos de modo geral apresentam modelos que tentam capturar variáveis relacionadas ao vírus, ao vetor e ao hospedeiro. Alguns estudos que incluem a metodologia de modelagem matemática e os temas vacina e disseminação de doenças trazem em seus escopos, principalmente, aspectos que se referem de forma isolada, ora ao impacto de ações de vacinação (Zhao, 2018), ora aos fatores relacionados à ecoepidemiologia (Kaul, 2018; Childs *et al.*, 2019; De Paiva, 2019).

De Paiva *et al.* (2019) realizaram estudo que mapeou áreas da Região Sudeste do Brasil categorizando-as de acordo com uma análise de multicritérios de adequação para ocorrência da febre amarela. As categorias variaram de menor adequação (0) a maior adequação (255) segundo a presença de fatores relacionados à ocorrência da febre amarela. Ao classificar as regiões dos estados de Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro e Espírito Santo, observaram, por exemplo, que a região nordeste do estado de Minas Gerais apresentou alta adequação para a ocorrência de febre amarela. Outra importante conclusão desse estudo se refere à observação de que regiões metropolitanas de São Paulo, Rio de Janeiro e Belo Horizonte apresentaram suscetibilidade à ocorrência da doença (De Paiva, 2019) onde, normalmente, os vetores do ciclo urbano da febre amarela são encontrados em abundância.

Outro estudo que analisou os dados de febre amarela no período de treze anos no Brasil (2001 a 2013) formulou três modelos considerando dois modelos regionais considerando a densidade de espécies de primatas não humanos suscetíveis à doença (alta e baixa) e um terceiro modelo nacional diferenças na sazonalidade da doença entre os modelos. Eles consideraram a dinâmica temporal e fatores relacionados à ecologia da febre amarela para estimar a propensão de *spillover* da febre amarela para 5.560 municípios brasileiros (Kaul, 2018). Como resultado o estudo reforçou que a variação da transmissão da doença ocorre de acordo com o tempo e o espaço, e concluíram que o modelo regional com baixa densidade de reservatórios se aproximou

mais do modelo nacional com melhores precisões. E que apesar dos mapas de risco mostrarem a importância da bacia Amazônica para a ocorrência da febre amarela o risco de transbordamento nas áreas urbanas costeiras foi maior (Kaul, 2018).

Em relação ao impacto da vacinação contra a febre amarela foi observado que mortes e novos casos foram prevenidos a partir da implementação de uma campanha durante o surto urbano da doença ocorrido em Luanda, na Angola, entre 2015 e 2016 (Zhao, 2018).

Há também estudos que agregam no mesmo modelo informações da ecoepidemiologia da doença e medidas de prevenção para sua ocorrência. Childs *et al.* (2019), apresentaram modelo mecanicista para avaliar o risco ambiental de disseminação da febre amarela. Nesse modelo foram incorporadas informações relacionadas ao hospedeiro, ao vetor e ao ambiente. Concluíram, entre outros resultados, que a temperatura e a sazonalidade das chuvas previram com maior precisão a disseminação da doença no Brasil. E, ao contrário do que os autores esperavam os modelos que incluíram a cobertura vacinal não apresentou melhor precisão de disseminação da doença quando comparado com os modelos direcionados ao ambiente (Childs *et al.*, 2019).

Acredita-se que a avaliação de grandes espaços geográficos pode mascarar detalhes ao nível local, relacionados ao maior ou menor risco de ocorrência de doenças. Neste trabalho pretendemos avaliar de forma conjunta variáveis relacionadas às medidas de prevenção e fatores determinantes para o surgimento e disseminação da febre amarela compreendendo a dinâmica da transmissão local, incluindo parâmetros dos vetores urbanos e silvestres. Assim, queremos compreender quais as variáveis predizem com menor grau de incerteza a ocorrência de febre amarela.

3 JUSTIFICATIVA

A dinâmica de transmissão das arboviroses caracteriza-se por complexas interações de fatores que envolvem o patógeno, o vetor, os hospedeiros e o ambiente. Diante da reemergência da febre amarela silvestre no Brasil observada a partir do final de 2016, incluindo áreas onde uma vacina segura e eficaz está disponível, é oportuno avaliar o papel desempenhado pelos fatores relacionados à disseminação da doença.

O Brasil possui uma dimensão territorial grande com características muito diversas entre as regiões, estados e municípios. As análises realizadas de forma agregada podem não identificar características e fatores peculiares de áreas menores como no caso dos municípios. Assim, a compreensão da dinâmica no menor nível de organização administrativa do país pode contribuir para evidenciar alguns detalhes inerentes ao complexo quebra-cabeça da transmissão da febre amarela subsidiando, de forma mais oportuna, as decisões na gestão local dos serviços de saúde.

A febre amarela é a única arbovirose com vacina disponível de forma ampla e gratuita e incluída no Programa Nacional de Imunizações brasileiro até o momento. A vacina está disponível há, pelo menos, oito décadas, com produção própria do imunobiológico no país e incluída formalmente no calendário vacinal para as Áreas com Recomendação de Vacinação. A relevância desse estudo se dá pela possibilidade de obtenção de resultados que respondam algumas das questões relativas às estratégias atualmente empregadas no controle e prevenção da doença. Especialmente sobre a vigilância da doença e a recomendação de vacina do Programa Nacional de Imunizações adotadas no país.

Na perspectiva de compreender quais fatores foram determinantes para a ocorrência de casos no estado de Minas Gerais juntam-se questões do cotidiano dos serviços de saúde à pesquisa acadêmica. Ao modelar o risco de ocorrência de surtos de febre amarela nos municípios mineiros, através da abordagem científica, pretende-se também avaliar algumas das estratégias de controle e prevenção da doença e contribuir para a tomada de decisão quanto à reorganização de processos de trabalho em saúde. Com a expansão da área de transmissão da febre amarela observada principalmente no surto que se iniciou em 2016 e o receio pelo potencial de reurbanização da doença, acredita-se que o alcance das análises seja para além do estado de Minas Gerais. E assim sejam aplicáveis para subsidiar decisões nos diversos campos da vigilância da doença que inclui a imunização, controle de vetores e preservação ambiental fortalecendo o diálogo em torno da Saúde Única (Saúde Global).

4 QUESTÕES ÉTICAS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (Fundação Oswaldo Cruz), com Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 53772221.0.0000.5240.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Investigar e modelar o risco de febre amarela a partir da associação entre fatores espaçotemporais e medidas de prevenção da doença durante a epidemia registrada em Minas Gerais no período de 2016 a 2018.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

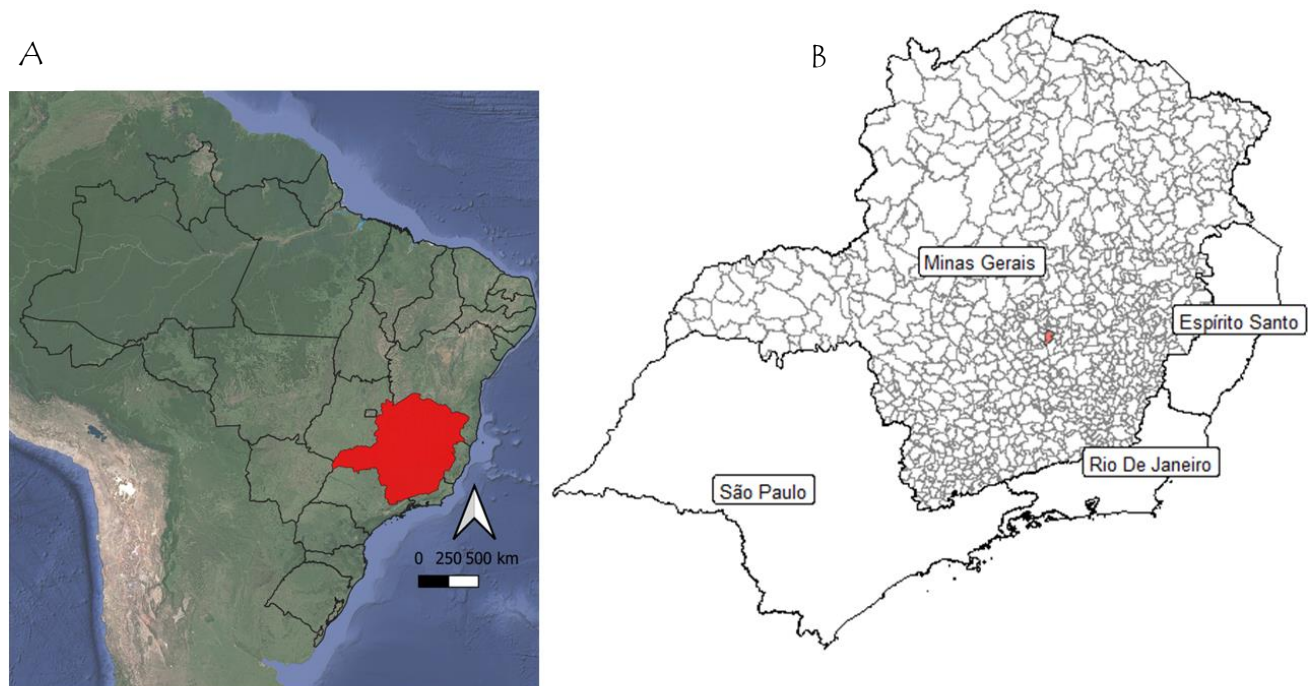
- 1 Avaliar a intensidade da febre amarela ocorrida no estado de Minas Gerais no período 2016 a 2018 a partir da variação espacial do número efetivo de reprodução considerando a cobertura vacinal e outros fatores.
- 2 Avaliar a cobertura vacinal, ocorrência de casos e o risco de adoecimento pela febre amarela na população vacinada na população do estado de Minas Gerais, Brasil, no período 2016 a 2018
- 3 Modelar o risco para surtos de febre amarela nos municípios de Minas Gerais a partir do conjunto de dados epidemiológicos, sociodemográficos e ambientais.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 LOCAL ESTUDO

O estado de Minas Gerais se localiza na Região Sudeste do Brasil (Figura 12) e possui uma área geográfica de 586.513,983km². Os 853 municípios que compõem o estado estão organizados, desde 2019, em 14 Macrorregiões de Saúde, que até eram 13, essa foi a composição utilizada neste estudo. Segundo o Censo de 2021 a população do estado é de 21.411.923 pessoas com grande concentração populacional na Região Metropolitana de Belo Horizonte, capital do estado, cuja densidade demográfica é de 7mil pessoas por km² (IBGE, 2021).

Figura 11: Mapas de localização do estado de Minas Gerais no Brasil (A) e na Região Sudeste (B) subdividido por municípios, em destaque a capital Belo Horizonte.



Fonte: Própria autora, 2023.

O estado é considerado endêmico para febre amarela e desde 2008 está inserido na área com recomendação de vacina para febre amarela. Além da aplicação da vacina na rotina instituída pelo calendário vacinal do Programa Nacional de Imunizações o estado realizou duas importantes campanhas de vacinação de toda a população nos anos 1999 a 2001 e 2008 a 2009.

Portanto, o estado de Minas Gerais é uma área estratégica para avaliar as ações de controle da febre amarela e compreender parte da dinâmica da doença que ocorre em um ambiente adequado do ponto de vista ambiental. O estado ocupa importantes parcelas da área geográfica do país (6,7%) e da Região Sudeste (63%) (Scavazza, 2003), além disso, compartilha em seu território características de dois dos importantes biomas brasileiros, Cerrado e Mata Atlântica. A densidade demográfica humana varia consideravelmente, o clima também é variado e reflete as variações climáticas observadas nos estados com os quais estabelece grandes áreas de fronteiras. E exerceu papel importante na propagação do vírus durante a epidemia de 2016 a 2018 pois a oeste faz fronteira com estados da Região Centro- Oeste, onde a doença é considerada endêmica se sem a ocorrência de surtos na população humana, identificados nesse período. E a leste se comunica com estados que eram totalmente livres da febre amarela até então.

6.2 FONTE DE DADOS

SI-PNI – Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações: Número de doses aplicadas de vacina e cobertura vacinal contra a febre amarela foram solicitadas ao Ministério da Saúde e a Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais. O conjunto de dados disponibilizado está agregado segundo faixa etária, município de residência e ano de aplicação no período de 1994 a 2020.

SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação: base de dados primária dos casos individuais notificados de febre amarela, disponibilizados pelo Ministério da Saúde e pela Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais para período de 2000 a 2020.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística: base de dados que apresenta do tipo de bioma segundo município brasileiro. Foram selecionados os municípios do estado de Minas Gerais (<https://www.ibge.gov.br/geociencias/informacoes-ambientais/vegetacao/15842-biomas.html?=&t=downloads>)

Projeção populacional municipal para o período de 2010 a 2030: base de dados populacional segundo sexo, município de residência e faixa etária. (Freire; Gonzaga; Queiroz, 2019)

SES-MG – Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais: Dados de investigação de campo referentes ao registro de casos em pessoas previamente vacinadas contra febre amarela. A SES-MG selecionou todos os casos notificados no segundo período de monitoramento (junho de 2017 a maio de 2018), cujo campo vacina da ficha de investigação individual fosse marcada como sim. Foi realizada a busca ativa desses casos e a investigação para a confirmação da febre amarela e da comprovação de vacinação prévia. Foi gerado banco de dados individuais dos 24 casos de falhas vacinais contendo informações de idade, sexo, data de aplicação da vacina, resultado de exames, sintomas e evolução.

Global Forest Watch – Plataforma online que monitora as florestas mundialmente, produz e disponibiliza dados a respeito das características das florestas e informações sobre a integridade das florestas. Alguns dos dados disponíveis são aqueles que incluem extensão e perda da cobertura arbórea, estoques e densidades de biomassa acima do solo, emissões anuais e o fluxo líquido anual de gases de efeito estufa e as remoções (sequestro) anuais médias de CO² florestal.

6.3 METODOLOGIA

Esse trabalho tem enfoque híbrido que incluiu uma abordagem transversal e ecológica. Foram analisados os casos humanos de febre amarela em residentes de Minas Gerais (2016 a 2018) e as epizootias confirmadas de primatas não humanos (2014 a 2018), notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Os dados foram analisados no software *R* versão 4.0.3.

6.3.1 Metodologia - objetivo específico 1

Avaliar a intensidade da febre amarela no estado de Minas Gerais no período 2016 a 2018 a partir da variação espacial do número efetivo de reprodução considerando a cobertura vacinal e outros fatores.

6.3.1.1 População de estudo

Casos notificados de febre amarela em pessoas residentes no estado de Minas Gerais no período de 20016 a 2018.

Do banco de dados recebido do Ministério da Saúde foram selecionadas 43 variáveis das quais 12 foram tabuladas para integrar a análise para esse primeiro objetivo. Variáveis relativas às características individuais (sexo, idade, histórico de vacinação e data de vacina), local de residência (município de residência, UF de residência) e à doença (data de início de sintomas, ano de início de sintomas, semana de início de sintomas, classificação final, evolução e óbito) conforme apresentado Quadro 1.

Quadro 1 – Descrição das variáveis selecionadas no banco de dados original e variável derivada.

Variável original	Variável derivada	Tipo	Classes
IDADE	Faixa etária	Categórica	Menor ou igual a 9 anos 10 a 29 anos 30 a 59 anos 60 anos ou mais
SEXO	Sexo	Categórica	Feminino Masculino
VACINA	Vacina	Categórica	Sim Não
EVOLUÇÃO	Óbito	Categórica	Sim Não
CLASS_FINAL	Classificação do caso	Categórica	Confirmado Descartado
UF_RES	Para seleção dos residentes em MG	Categórica	27 estados brasileiros
MUN_RES	Nome do município de residência para categorizar conforme Macrorregião de Saúde	Categórica	853 municípios do estado de Minas Gerais
	Macrorregião	Categórica	Centro Centro Sul Jequitinhonha Leste Leste do Sul Nordeste Noroeste Oeste Norte Sudeste Sul Triângulo do Norte Triângulo do Sul
DATA_IS	SE*	Categórica	52 Semanas Epidemiológicas
ANO_IS			
SE_IS			
OBITO**	Óbito	Categórica	SIM Não

Fonte: Elaborado pela autora.

*Semana Epidemiológica

** Para os dados do banco referente aos anos de 2017-2018

A partir da data de início de sintomas os casos foram agregados segundo Semana Epidemiológica (SE) determinando uma série de casos com o total de 109 semanas.

Para fins de georreferenciamento da incidência de casos foi feito relacionamento entre o banco de casos e o banco de informações de macrorregiões de saúde utilizando o nome do município. Posteriormente utilizando o código do IBGE (6 dígitos) o banco de dados criado foi relacionado à malha cartográfica das Macrorregiões de Saúde (MG), arquivo tipo gpkg (GeoPackage).

Minas Gerais possui, atualmente, 14 Macrorregiões de Saúde segundo atualização do Plano Diretor de Regionalização feita em 2019, porém, aqui optou-se por utilizar a classificação anterior composta por 13 macrorregiões (Malachias, 2011). Essa classificação foi utilizada por ser a vigente durante a ocorrência do surto, quando a Macrorregião Leste ainda não havia sido subdividida e agregava também a atual Macrorregião Vale do Aço (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS, 2020).

Para avaliar a cobertura vacinal foi construído um banco de dados secundário com o percentual de cobertura vacinal para menores de 1 ano de idade (DATASUS), código do município segundo IBGE (6 dígitos), nome do município, Macrorregião de Saúde. Este banco também foi relacionado ao arquivo de malha cartográfica das Macrorregiões de Saúde a partir do código do IBGE. Os percentuais de cobertura vacinal foram categorizados em < 60%, 60-94% e > 95%. Essa faixa de idade (menores de 1 ano) foi usada como *proxy* para a cobertura da população mais afetada pela febre amarela, adultos jovens do sexo masculino. Essa abordagem se justifica porque no primeiro ano de vida o calendário vacinal é composto por diversas vacinas, o que implica em significativas oportunidades para atualização do cartão da criança. E ao contrário, os adultos na faixa etária de 30 a 59 anos, possuem menos oportunidades para os cuidados em saúde, especialmente os vinculados à promoção da saúde e prevenção de doenças (Couto *et al.*, 2010; Vieira *et al.*, 2013; Gomes; Nascimento; Araújo; 2007).

6.3.1.2 Análise estatística

Os casos notificados foram discriminados em indivíduos vacinados e não vacinados. Para cada uma dessas categorias de histórico vacinal foram extraídas as frequências absolutas e relativas para os casos notificados, confirmados e óbitos segundo sexo, faixa etária e macrorregião de saúde.

Foi feita a representação geográfica segundo as categorias de cobertura vacinal nas crianças menores de 1 ano por município. A homogeneidade da cobertura vacinal entre os municípios foi analisada através do coeficiente de variação intra e entre as Macrorregiões de Saúde.

Para o cálculo do número efetivo de reprodução da febre amarela foi escolhido um modelo compartimental de transmissão de vetores que modelou a epidemia de dengue em Salvador (Pinho *et al*, 2010). Os casos foram agrupados segundo semana epidemiológica de início de sintomas, foi aplicada equação formulada para modelar a epidemia de zika na cidade do Rio de Janeiro em 2014 (Villela *et al.*, 2017). Essa equação incorpora parâmetros entomológicos da história natural da febre amarela cujos dados foram apanhados da literatura e a dinâmica de infecção representada pela taxa de crescimento na curva de casos notificados calculada a partir da regressão log linear dos casos distribuídos semanalmente.

Os dados foram analisados no software *R* versão 4.0.3., utilizando os pacotes *Tidyverse*, *Rgdal*, *sf* (Simple Features) e *Mass*.

O manuscrito completo está anexado ao projeto na seção de Resultados 7.0, subseção 7.2.

6.3.2 Metodologia - objetivo específico 2

Avaliar a cobertura vacinal, ocorrência de casos e o risco de adoecimento na população vacinada na população do estado de Minas Gerais, Brasil, no período 2016 a 2018

6.3.2.1 População de estudo

Casos notificados de febre amarela em pessoas residentes no estado de Minas Gerais no período de 2016 a 2018 e casos de falhas vacinais investigados pela Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais. Para fins de falha vacinal foram considerados comprovação registrada de vacinação válida, ou seja, dose tomada há pelo menos 30 dias antes do início de sintomas, e a confirmação de casos deveria ser por PCR e ou isolamento, seguido de sequenciamento e/ou

caracterização genética/molecular do vírus (se selvagem ou vacinal) ou sorologia pareada com conversão sorológica para FA e não reagente para outros *Flavivirus* ou exame histopatológico e imunohistoquímico positivos para FA, também descartados para outros *Flavivirus* e/ou PCR detectável para FA em fragmentos de tecidos (óbitos).

O banco de dados de cobertura vacinal contém número de doses aplicadas e o percentual acumulado no período de 2009 a 2016 por município segundo seguintes faixas etárias: menor de 1 ano, 1 ano, 2 anos, 3 anos, 4 anos, 5 a 9 anos, 10 a 14 anos, 15 a 59 anos e 60 anos ou mais. Para fins de análise os dados foram reagrupados em três categorias, 1 a 14 anos, de 15 a 59 anos e 60 anos ou mais.

6.3.2.2 Análise Estatística

Trata-se de estudo híbrido do tipo transversal e ecológico.

A partir da conclusão de que pessoas vacinadas foram infectadas, desenvolvendo a doença, e algumas delas, evoluindo para o óbito, foram selecionados os casos de febre amarela, os casos foram estratificados segundo a situação vacinal. Selecionou-se os casos confirmados, conforme consta no SINAN no campo de classificação final e aplicou-se um modelo de regressão logística para estimar a probabilidade de um caso confirmado ser vacinado. A distribuição de probabilidades foi aplicada em uma equação baseada no Teorema de *Bayes* para estimar a probabilidade de um indivíduo vacinado ser um caso sintomático. Nessa equação utilizou-se a probabilidade condicional de ser vacinado considerando o fato de ser um caso, a probabilidade de a doença ocorrer é dada incidência da febre amarela no período de 2016 a 2018. Como denominador foram usados os dados de população segundo município de residência, disponíveis no mesmo banco de cobertura vacinal.

Os dados de falhas vacinais disponibilizados pela SES-MG foram utilizados para ratificar a possibilidade de ocorrência em pessoas vacinadas e verificar diferenças de comportamento da doença entre pessoas vacinadas e não vacinadas.

6.3.3 Metodologia - objetivo específico 3

Modelar o risco para surtos de febre amarela em humanos e em primatas não-humanos nos municípios de Minas Gerais a partir do conjunto de dados epidemiológicos, sociodemográficos e ambientais.

6.3.3.1 População de estudo

Casos de febre amarela em humanos no período de 2016 a 2018 e casos de epizootias confirmadas registradas no período de 2014 a 2018, nos municípios do estado de Minas Gerais.

6.3.3.2 Dados

Casos notificados de febre amarela em humanos residentes no estado de Minas Gerais disponibilizados pela Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais cuja fonte primária é o SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação).

Dados populacionais segundo sexo, faixa etária e município de residência foram consultados na projeção populacional para o ano de 2016 (Freire; Gonzaga; Queiroz, 2019). As faixas etárias também foram recategorizadas em três classes: menor de 14 anos, de 15 a 59 anos e 60 anos ou mais.

Dados de cobertura vacinal disponibilizada pela SES-MG que inclui o número de doses aplicadas e o percentual da cobertura segundo município para o intervalo de 2007 a 2016, cuja fonte primária é o SI-PNI.

Dados ambientais foram consultados na plataforma online do *Global Forest Watch* (WATCH, 2002) referente à área de copa das árvores segundo percentuais de fechamento, ou seja, o dossel.

Dados de epizootias confirmadas (morte de primatas não humanos) registradas no estado de Minas Gerais foram disponibilizadas também pela SES-MG no período de 2014 a 2018.

Informações do tipo de bioma disponíveis no sítio eletrônico do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) segundo municípios.

As informações sobre riqueza de primatas disponíveis como material suplementar do trabalho realizado no Brasil por Kaul *et al.* (2018).

6.3.3.3 Análise estatística

Foram aplicados modelos pertencentes ao grupo de Modelos Lineares Generalizados (MLG) a partir para avaliar a influência/relação de variáveis associadas à ecoepidemiologia da

febre amarela na ocorrência de epizootias e frequência de casos da doença no Brasil no período de 2000 a 2019.

Desfecho casos humanos de febre amarela

- Número de casos segundo município de residência no período de 2016 a 2018

Desfecho epizootias

- Ocorrência ou não de epizootias segundo município de ocorrência no período de 2014 a 2018

Variáveis explicativas: fatores relacionados à ecoepidemiologia da febre amarela, quais sejam, cobertura vacinal, epizootias, cobertura arbórea, informações sociodemográficas, riqueza de primatas não humanos.

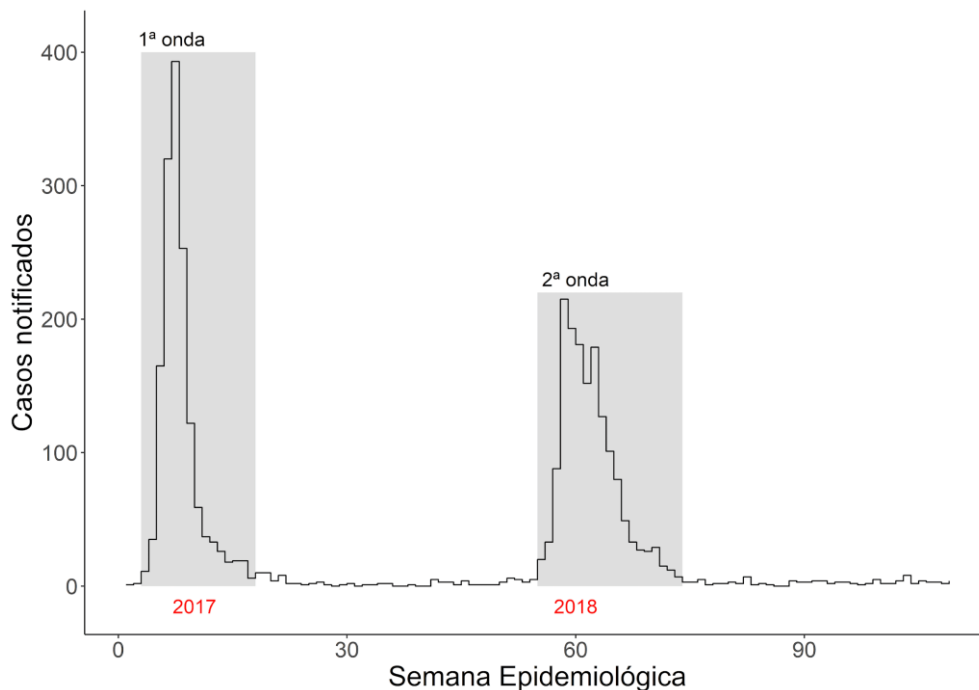
7 RESULTADOS

Os resultados serão apresentados nesta seção além da apresentação em três artigos científicos cujas informações sobre o *status* atual encontram-se nas respectivas seções 7.2 e 7.4.

7.1 RESULTADOS GERAIS

Durante a epidemia de febre amarela (2016 a 2018) o Brasil notificou 12196 casos dos quais 3360 (27,5%) foram em Minas Gerais. Minas Gerais contribuiu com pelo menos 30% de todos os casos notificados. Segundo dados do Ministério da Saúde os casos notificados em residentes no estado (MG) foram 3304 dos quais 905 (27%) foram confirmados. O estado de Minas Gerais apresentou duas ondas epidêmicas, uma iniciando na Semana Epidemiológica 51 (SE-51) de 2016 e a segunda na SE-51 de 2017 (Figura 12). Na primeira onda (2016/2017) a curva ascendente de casos alcança 400 casos notificados em uma única semana. Na segunda onda foram notificados pelo menos 1600 casos até maio de 2018 (Figura 12).

Figura 12. Distribuição de casos notificados de febre amarela segundo semana de início de sintomas, Minas Gerais, 2016 a 2018.



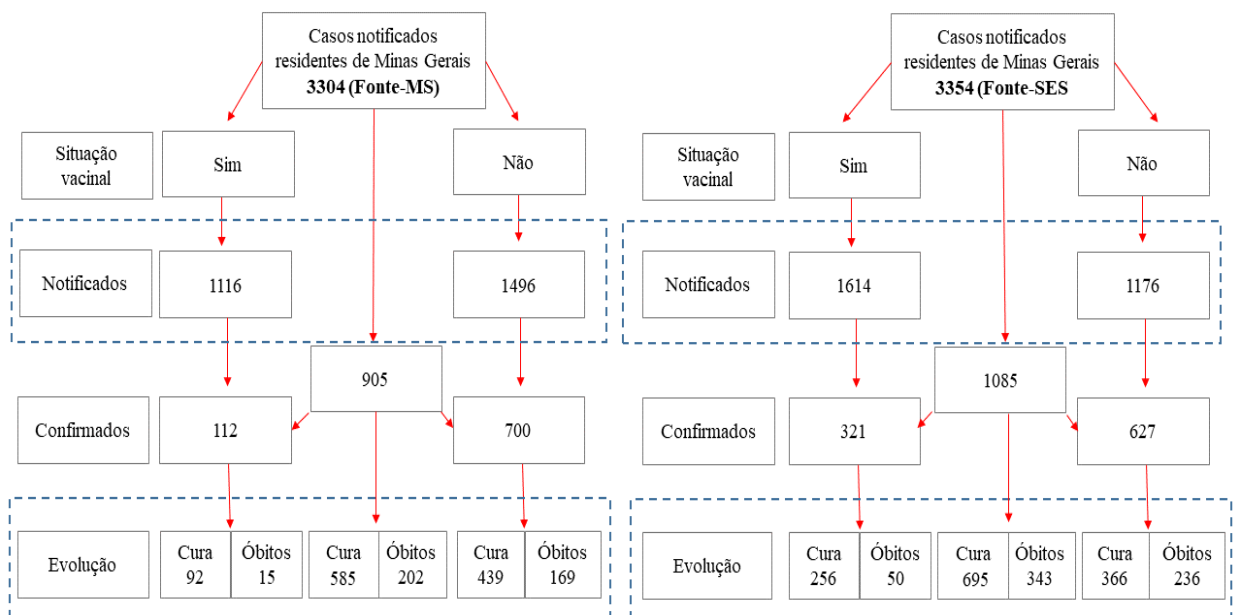
Fonte: Própria autora, 2023.

No banco de dados fornecido pela Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais observa-se diferença no quantitativo dos casos em relação ao banco de dados disponibilizado pelo Ministério da Saúde conforme demonstrado na Figura 14. Apesar de valores próximos na totalização dos casos entre os dois órgãos 3304 (MS) e 3354 (SES-MG) as diferenças são mais robustas na estratificação dos casos entre vacinados e não vacinados, quase quinhentos casos a mais no banco da SES. Essas diferenças possivelmente ocorreram em virtude da diferença nas datas de consulta e disponibilização dos dados. A SES-MG enviou os bancos no ano de 2021 enquanto o MS enviou no ano de 2019, quando provavelmente os dados ainda eram preliminares.

No banco disponibilizado pela SES-MG o registro total de casos notificados em residentes de Minas Gerais foi de 3354 casos, dos quais 1085 (32%) casos foram confirmados sendo 947 (97%) por critério laboratorial e 95 (3%) segundo critério clínico epidemiológico.

Em relação ao desfecho óbito, nota-se uma taxa de letalidade de 13.3% entre os vacinados conforme dados do MS e de 24.4% entre os não vacinados de acordo com a SES-MG.

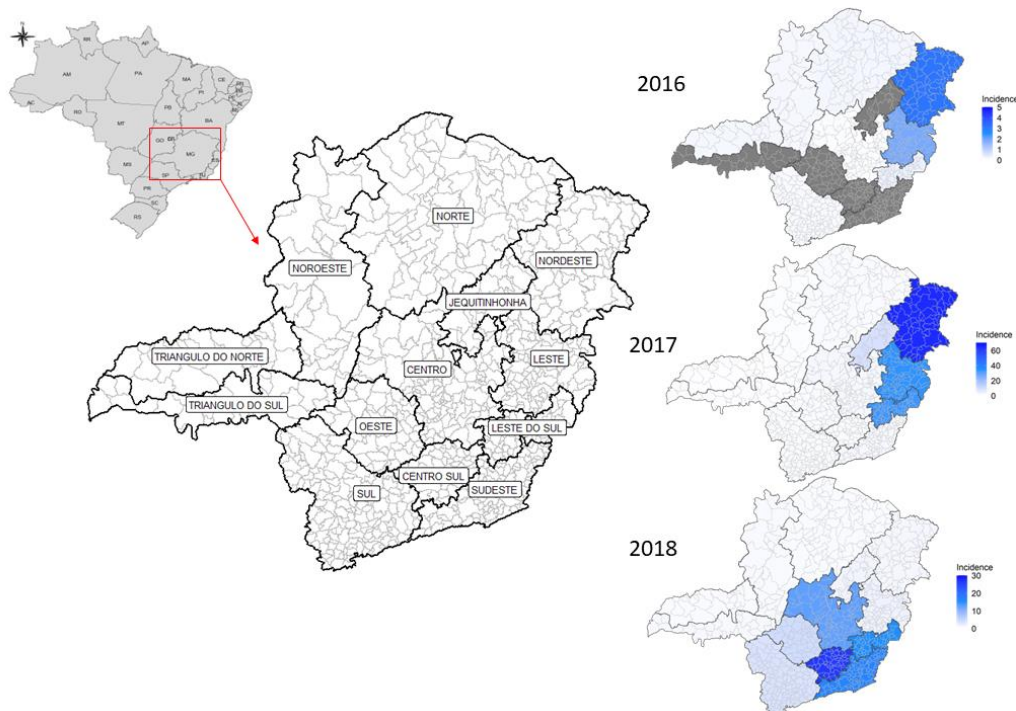
Figura 13. Diagrama de distribuição de casos segundo situação vacinal.



Fonte: Própria autora, 2023 (SINAN-MS e SES-MG).

A distribuição geográfica dos casos confirmados segundo período de monitoramento (Figura 14) apresenta uma trajetória bem marcada de espalhamento do vírus. A partir das áreas norte e nordeste de Minas Gerais o vírus seguiu pela costa leste do estado, local que faz fronteira com os estados do Espírito Santo e Rio de Janeiro, chegando até os municípios mineiros que fazem divisa com o estado de São Paulo. As maiores incidências (por 100mil habitantes) no ano de 2016 foi na Macrorregião Nordeste (3.12), no ano de 2017 essa mesma Macrorregião apresentou incidência de 64.7 e as Macrorregiões Leste 34.1 e Leste do Sul 33.0. No ano de 2018 as maiores incidências foram nas Macrorregiões Centro Sul (26.3), Sudeste (16.7), Leste do Sul (15.3) e Centro 12.7).

Figura 14. Mapa de localização de Minas Gerais segundo Macrorregiões de Saúde (A), Incidência de febre amarela segundo Microrregiões de Saúde (B).

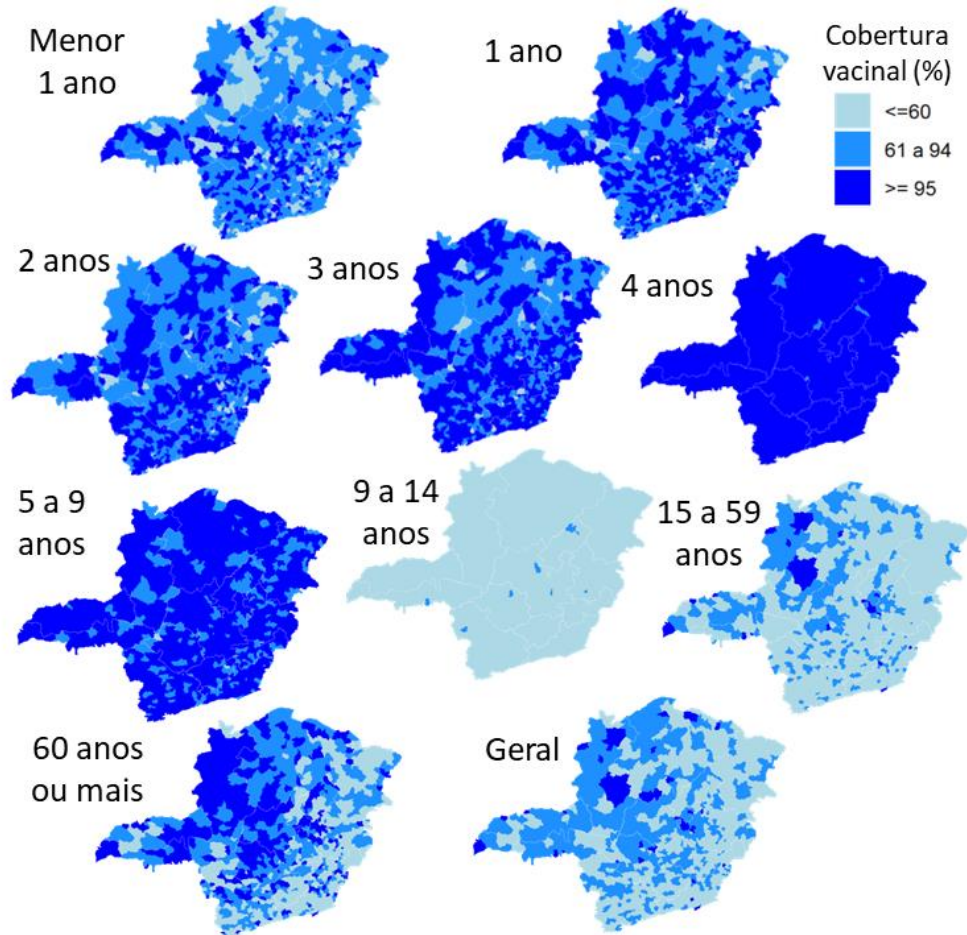


Fonte: Própria autora, 2023

A cobertura vacinal acumulada no período de 2007 a 2016, segundo faixa etária, mostra heterogeneidade entre os municípios (Figura 15). Os mapas apresentam a cobertura segundo cada faixa etária cujas áreas mais claras representam coberturas vacinais abaixo de 60%. Observa-se coberturas mais homogêneas em torno de 95% aos 4 anos de idade influenciada pela dose de reforço aplicada exatamente nesta faixa etária, enquanto na faixa etária de 9 a 14 anos a homogeneidade apresentada refere-se ao percentual de cobertura vacinal abaixo de 60%.

A partir dessa faixa etária observou-se heterogeneidade na cobertura vacinal entre os municípios mineiros.

Figura 15. Cobertura vacinal acumulada no período de 2007 a 2016 para cada faixa etária segundo município, Minas Gerais.



Fonte: Própria autora, 2023.

Percebe-se a importância e a necessidade de se alcançar a homogeneidade na cobertura vacinal mais próximo dos percentuais estabelecidos como metas seguras para a prevenção de surtos.

7 RESULTADOS

7.1 ARTIGO 1: OCORRÊNCIA DE SURTOS DE FEBRE AMARELA EM POPULAÇÃO PARCIALMENTE VACINADA: UMA ANÁLISE DO NÚMERO EFETIVO DE REPRODUÇÃO.

Objetivo: Avaliar a intensidade da febre amarela no estado de Minas Gerais no período 2016 a 2018 a partir da variação espacial do número efetivo de reprodução.

Título: Occurrence of yellow fever outbreaks in a partially vaccinated population: An analysis of the effective reproduction number

Referência Bibliográfica: Ferreira FCdSL, Bastos Camacho LA, Villela DAM (2022) Occurrence of yellow fever outbreaks in a partially vaccinated population: Na analysis of the effective reproduction number. PLoS Negl Trop Dis 16(9): e0010741. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010741>

Situação atual: Publicado em setembro de 2022 na revista Plos Neglected Tropical Disease

Occurrence of yellow fever outbreaks in a partially vaccinated population: an analysis of the effective reproduction number

Fernanda Cristina da Silva Lopes Ferreira¹, Luiz Antônio Bastos Camacho¹, Daniel Antunes Maciel Villela^{2*}

¹ National School of Public Health (ENSP), FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil

² Program of Scientific Computing (PROCC), FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil

*daniel.villela@fiocruz.br

Abstract

Background

Yellow fever is endemic in Africa and the Americas, occurring in urban or sylvatic environments. The infection presents varying symptoms, with high case-fatality among severe cases. In 2016, Brazil had sylvatic yellow fever outbreaks with more than 11 thousand cases, predominantly affecting the country's Southeast region. The state of Minas Gerais accounted for 30% of cases, even after the vaccine had been included in the immunization calendar for at least 30 years.

Methodology and principal findings

We applied parameters described in the literature from yellow fever disease into a compartmental model of vector-borne diseases, using namely generation time intervals, vital host and vector parameters, and force of infection, using macroregions as the spatial unit and epidemiological weeks as the time interval. The model permits obtaining the reproduction number, which we analyzed from reported cases of yellow fever from 2016 to 2018 in residents of the state of Minas Gerais, Brazil. Minas Gerais recorded two outbreak periods, starting in EW 51/2016 and EW 51/2017. Of all the reported cases (3,304), 72% were men 30 to 59 years of age. Approximately 27% of cases (905) were confirmed, and 22% (202) of these individuals died. The estimated effective reproduction number varied from 2.7 (95% CI: 2.0 – 3.6) to 7.2 (95% CI: 4.4 - 10.9], found in the Oeste and Nordeste regions, respectively. Vaccination coverage in children under one year of age showed heterogeneity among the macroregion municipalities. General coverage showed a predominance of areas with a percentage below the recommended.

Conclusion

The outbreaks in multiple parts of the state and the estimated R_e values raise concern since the state population was partially vaccinated. Heterogeneity in vaccination coverage may have been associated with the occurrence of outbreaks in the first period, while the subsequent intense vaccination campaign may have determined lower R_e values in the second period.

Author's summary

Yellow fever attracts important research interest since it is an avoidable disease and is still recurrent in Brazil. Although the country has an important public policy that integrates production, distribution, and routine application of the yellow fever vaccine, the disease is still included on the list of endemic infectious diseases in some regions. Surprisingly, regions that were not previously part of risk areas for yellow fever were heavily affected by the outbreak from 2016 to 2018 in the country. Understanding the outbreak's occurrence and intensity in the state of Minas Gerais based on the effective reproduction number, the focus of this article, is just part of the larger goal of defining with greater certainty the risk areas for yellow fever and proposing measures to control the spread of the disease.

Introduction

Yellow fever (YF) is an endemic infectious disease in Africa, Central America, and South America. In the Region of the Americas, the disease has mainly two transmission cycles, and even a third one in Africa, which depend on the environment of vector and hosts. In the urban cycle, the important vectors are mosquitoes from genus *Aedes*. Mosquitoes from genera *Sabethes* and *Haemagogus* are common in the sylvatic cycle in South America [1,2]. In this cycle, nonhuman primates (NHPs) are responsible for maintaining the disease in the environment functioning as the main reservoir [3]. The third cycle called the savannah cycle, existing in Africa, involves *Ae. simpsoni*, a species that makes the connection between urban and wild cycles[4][4]. The disease is endemic in Brazil, with sylvatic cases reported recurrently [5]. Thanks to efforts since the 1930s to control the vector in the urban cycle, Brazil has reported no cases of urban yellow fever since 1942 [6]. The country has also established Areas with Recommendation for Vaccination (AWRV) against yellow fever, given the risk of cases of the sylvatic form, which includes Amazonia, the Central-West, and some states and municipalities in the Southeast region. The recommended coverage target is 100% of the population up to one year of age. According to the vaccination schedule of July 2016, an initial dose should be applied at nine months of age, followed by booster doses every ten years. The guideline also includes persons outside this age bracket residing in endemic areas and travelers who intend to visit those areas [7]. The vaccine provides lasting immunity, such that given the shortage of doses in 2017, Brazil started adopting a single dose based on the recommendation by the World Health Organization. In 2019, the National Immunization Program reviewed the single-dose guideline for children under one year and adopted a booster at four years of age, while maintaining the single dose for other age brackets. A new guideline in 2020 expanded the vaccine's recommendation to all Brazilian municipalities. Since 1998, the municipalities in the state of Minas Gerais have supplied and applied the vaccine according to the Vaccination Calendar of the National Immunization Program (PNI) [8,9]. Besides routine application, the state of Minas Gerais was the target of at least two major vaccination campaigns, in 1999 and 2010, aimed at containing the increasing number of cases reported in the respective periods. Despite these efforts, from 2016 to 2018, Brazil reported at least 11 thousand cases of yellow fever and 900 deaths, and the state of Minas Gerais had about 30% of all the cases [10,11]. That was the largest YF outbreak in the last 80 years, which surprised health authorities and raised questions on the epidemic process involved. For example, the intense mobility of asymptomatic infected individuals could favor the spread of transmission to peri-urban and urban areas [12].

Studies on YF transmission cycles and the characteristics of its natural history provide an important framework in the international scientific literature. Still, the disease remains a current target of discussions and studies, especially due to urban yellow fever's impact in Africa and the fear of re-urbanization of the disease in the Americas [5,12]. Many gaps still prompt researchers to understand the YF dynamics, despite the current knowledge about yellow fever's pathophysiology, ecology, and epidemiology. For example, there is a known inverse relationship between the extrinsic incubation period (EIP) and outdoor temperature, decreasing the time needed for vectors to become infectious at temperatures above 25°C [13–15]. The EIP is estimated for *Hg. Janthinomys* within 20 to 24 days at an average temperature of 25°C [16,17]. Experiments showed that the variation of ambient temperature between 25°C and 35°C, similar to field conditions, enables transmission to the extent that it reduces the extrinsic incubation period (EIP) to 12 days [18] Such effect applies to both *Aedes aegypti*, the main vector of urban yellow fever, and *Hg. Janthinomys*, the vector most found in the epidemic from 2016 to 2018 in the state of Minas Gerais [19]. Higher rainfall and higher air humidity directly influence the increase in the reported YF cases by promoting an adequate environment for the evolutionary cycle of the vectors [13]. In addition to these factors, the diversity and abundance of species of vertebrate hosts species is another factor directly associated with the occurrence of yellow fever [20,21]. Considering the aspects that favor the maintenance of the disease cycle and the spread of the virus in Brazil, the states in the Southeast Region proved to be highly vulnerable to the occurrence of wild YF cases in a spatial analysis based on multicriteria [22]. Kaul *et al.* pointed out the state of Minas Gerais as prone to the occurrence of the disease, identifying it as the only state with records of cases for more than one cycle within the interval of 156 months (2001-2013) [23]. Studies employing molecular epidemiology helped elucidate the virus' phylogenetics. Two main genotypes have been identified in Brazil (South America I and South America II), with South America I as the most predominant genotype in the country. Based on South America's genotype I, five lineages were associated with outbreaks in Brazil, 1A, 1B, 1C, 1D, and more recently 1E. A sub-lineage of lineage 1E, identified in samples from humans and primates during the outbreak from 2016 to 2018, was considered responsible for the outbreak in that period [24–26].

Other studies have used mathematical modeling to understand the spread of diseases [27,28]. Given the complexity of transmissible diseases, mathematical models allow simulating situations and conditions that can occur in diverse scenarios, potentially contributing to the elaboration of prevention and control measures [28]. From the perspective of mathematical

modeling, an old concept has been an important target of discussion and research, namely the basic reproduction number (R_0). Basic reproduction number is defined as the number of secondary cases originating from a primary case in a totally susceptible population [27–31]. For diseases in which part of the population is immune, the effective reproduction number (R_e) is used, with a similar definition to that of R_0 , but without assuming the population's total susceptibility as a requirement for its calculation, thus allowing its estimation when part of the population is considered immune [32].

The knowledge established thus far clarifies and reinforces the spatial and temporal distribution of yellow fever. Minas Gerais is a large and populous state (586,528 km²; over 21 million inhabitants) with diverse environmental and sociodemographic elements relevant to YF transmission. It borders endemic regions in the north-west, and states previously free from yellow fever in the east. Our study aims to understand the spatial variation of the effective reproduction number of yellow fever to explain the epidemic recorded in the state of Minas Gerais from 2016 to 2018, considering the preexisting vaccination coverage.

Material and methods

Type of study

A combination of a cross-sectional and ecological approach, based on the YF cases reported to the Ministry of Health from 2016 to 2018.

Data

We selected reported cases of yellow fever in residents of the state of Minas Gerais from all age brackets. The data from the Information System on Diseases of Notification (SINAN) were made available by the Ministry of Health per request. The SINAN database receives data on suspected or confirmed cases of diseases with compulsory notification at the municipal, state, and national levels. The records include information on individuals (date of birth, age, sex, schooling, and place of residence), clinical and laboratory aspects of the disease (symptoms, date of onset, test results), and information on the surveillance process (probable place of infection, occurrence of epizootics, notification date, date of data entry in the system), among other information.

Population data were obtained from IBGE (Brazilian Institute of Geography and Statistics). The state of Minas Gerais has 853 municipalities grouped in 13 macroregions according to the Regionalized Master Plan (PDR-2014), established for organization of services

under the Unified Health System (SUS). Minas Gerais population was 19.6 million people in the last official census in 2010. Cases were aggregated according to this division in macroregions according to the patients' place of residence.

The dates entered in the SINAN database are classified according to the preestablished epidemiological calendar for the entire country, normally consisting of 52 epidemiological weeks. This standardization of dates allowed the selected cases to be grouped according to the epidemiological week at the onset of symptoms, from epidemiological weeks 49/2016 to 52/2018. Cases were grouped by epidemiological week and year of onset of symptoms, with no distinction between confirmed and probable cases. The data on vaccination coverage are available from the DATASUS site (the Ministry of Health's data website).

Macroregions without outbreaks were excluded from the calculation of R_e . Data were analyzed using R software, version 4.0.3.

Parameters

The model includes entomological parameters and natural history of the disease, namely exponential growth rate of reported cases (λ), extrinsic incubation period (τ_e), intrinsic incubation period (τ_i) and mosquito survival time ($1/\mu_m$). The biology of YF vectors depends on environmental characteristics. Temperature, for example, is determinant for the parameters of mosquito survival time and extrinsic incubation period used in this equation. Thus, we chose to consider the values of the parameters, whenever available in the references consulted, whose temperature of the experiments was in line with the average temperature (25°C) recorded at the end of 2016 and beginning of 2017, in Minas Gerais (National Institute of Meteorology <https://portal.inmet.gov.br/historical> data).

Table 1. Parameters of the natural history of yellow fever, their definitions and range of values used in the analysis.

Parameters	Definition	Estimate (days)	Reference
IIP	Intrinsic incubation period	4-7 3-6 6 (mean)	Biggerstaff et al, 2010 [33] Monath, TP, 2001 [1] Vasconcelos, 2002 [3]
Interval used		3 to 7 days	
EIP	Extrinsic incubation period (<i>Aedes</i>)	4-18 (12) 10-16 12-16 12	Sellards, AW, 1935 [34] Monath, TP, 2001 [35] Biggerstaff et al, 2010 [33] Bauer & Hudson, 1928 [13]
Interval used		4 to 12 days	
$1/\mu_m$	Survival of <i>Aedes</i> mosquito	7-10 3.16-7.48	Bellan SE, 2010 [14] Maciel-Freitas et al, 2008 [36]
Interval used		3 to 10 days	
EIP	Extrinsic incubation period (<i>Haemagogus</i>)	13-15 12 (25 to 35°C)	<i>Bates and Roca-Garcia, 1945</i> [17]
Interval used		12 to 15 days	
$1/\mu_m$	Survival of <i>Haemagogus</i> mosquito	13.8 to 18.3 7.4 to 20	Bates, M, 1946 [16] Mondet, 1997 [37]
Interval used		7.4 to 18.3 days	
Λ	Exponential growth rate of cases	Estimated log-linear regression	

Effective reproduction number

The analysis of the effective reproduction number was chosen since yellow fever was endemic in Minas Gerais, which integrates the Area with Recommendation for Vaccination. It was, thus, expected that a large share of the resident population in the state had established some immunity from natural infection or vaccination. The effective reproduction number is thus most recommended, with the advantage of potentially assessing control measures, normally based on the identification of outbreaks [38].

Calculation of the reproduction number requires a model that considers the transmission dynamics of the disease and its specific characteristics. Due to the similarities between dengue and yellow fever, whose vectors belong to the same family (*Culicidae*), the approach here leverages the modeling approach by Villela *et al.* [39] to calculate the basic reproduction number of Zika in the city of Rio de Janeiro in 2015. This approach was based on a model by Pinho *et al.* [40] to describe dengue epidemics in the city of Salvador, Bahia, Brazil, in the years 1995/1996 and 2002. The model considers vector-borne disease transmission and contains vector and human components. There are four mosquito compartments: the mosquito's aquatic phase and the adult phase subdivided into susceptible, exposed, and infectious. The human portion of the model has compartmental subdivisions susceptible, exposed, infected, and recovered. The model permits to derive the effective reproduction number R_e under an

assumption of exponential growth of infected cases. According to Zhao et al.[41], $R_e = R_0(S_h/N_h)(S_m/N_m)$, where R_0 is the basic reproduction number and factors $S_h/N_h \wedge S_m/N_m$ indicate the ratios between the number of susceptible individuals and total individuals for humans (h) and mosquitoes (m). In the study by Villela *et al.*[36], Zika was emergent in Rio de Janeiro and the whole population was susceptible, permitting to find the basic reproduction number. Here, the number of humans susceptible to YF virus is hard to estimate, since the virus was already circulating in Minas Gerais and population was partly vaccinated. However, during the exponential period of outbreaks, the number of vaccinated individuals is not expected to change significantly and most of vaccinated individuals were immunized prior to the outbreaks. Given this difference between the Zika (or dengue) outbreaks and YF outbreaks, the number S_h excludes vaccinated individuals and the equation below implicitly evaluates the effective reproduction number, given an estimation of the growth rate Λ and the other parameters listed in Table 1:

$$R_e = \sqrt{\left(1 + \frac{\Lambda}{\mu_m}\right) \left(1 + \frac{\Lambda}{\gamma}\right) \left(1 + \frac{\Lambda}{\tau_e^{-1}\mu_m}\right) \left(1 + \frac{\Lambda}{\tau_i^{-1}}\right)} \quad (\text{Eq 1})$$

Equation 1 is based on the force of infection according to the increase in cases at the start of the epidemic. The growth rate (Λ) was obtained via log linear regression for each macroregion during the exponential growth period, first chosen by inspection and subsequently evaluated with different intervals of weeks in order to obtain the curve with highest R^2 (supplementary material). Considering that a very long period of time could determine a false period of exponential growth, misleading the estimation of the reproduction number, only intervals of 3 to 7 weeks were considered. Given the variability in the other parameters, a Gaussian distribution with the intervals from literature data (Table 1) setting intervals of 2.5% and 97.5% percentiles was applied to each parameter to compose a sample of $N=1000$ sets of parameters. The samples were applied in Equation 1 to obtain a resulting sample of estimations of the reproduction numbers. Mean values, standard deviation and uncertainty intervals, 95% confidence intervals, are obtained from these samples. We also applied other methods such exponential growth (EG) [42] and maximum likelihood (ML) [43] to estimate the reproduction number, using overall parameters such as mean generation time and standard deviation. The generation time was considered by summing the intrinsic incubation period of 6 days [1,3] and the average extrinsic incubation period of 12 days [17], totaling 18 days. The transmission times

are much shorter than the incubation periods [33]. As the unit of time used was epidemiological week, the total period was divided by 7 days. Thus, the mean generation time was 2.6 weeks, and the standard deviation was 0.5.

Vaccination exploratory analysis

The data of vaccination coverage were taken from the DATASUS website. The proportion of vaccinated children in municipalities were categorized into: < 60%, 60 - 94%, and > 95%. In order to evaluate spatially the macroregions according to vaccination coverage, we also calculated the mean and standard deviation of vaccination coverage per macroregions. The coefficients of variation in the macroregions are obtained from the ratio between the standard deviations to the means of observed coverages within the macro-regions.

Statistical analyses were carried out with R software platform version 4.0.3 (2020-10-10) and the implementation in package R0 [44] was used for methods EG [42] and ML [43].

Ethical considerations

This study used secondary, anonymized data, thus exempting the study's submission to a research ethics committee.

Results

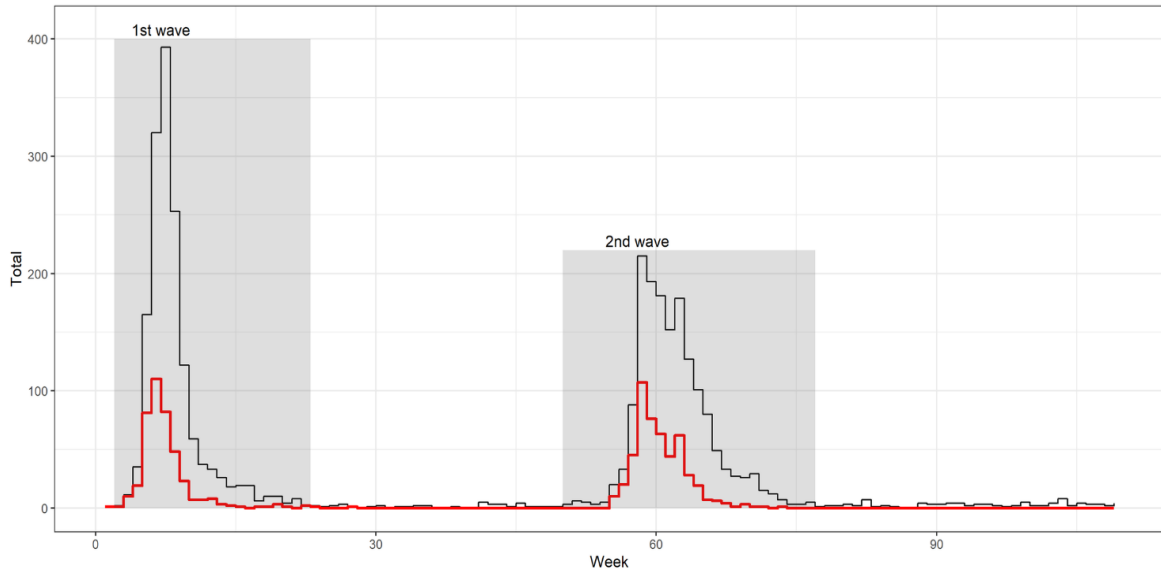
A total of 3,304 YF cases were reported in the state of Minas Gerais from 2016 to 2018. Of the 3,304 reported cases, 72% were males and 56% were 30 to 59 years of age (Table 2). The Centro health region included 27% of all reported cases, followed by the Leste and Nordeste regions, with similar percentages (15.9%). Of all the reported cases, 905 were confirmed by both the laboratory criteria and the clinical-epidemiological criteria. Among the confirmed cases, 202 died. Of the 1,109 individuals with information on prior vaccination, 112 had confirmed yellow fever, and 15 died. Case-fatality was 22%, when considering all the confirmed cases, and 13%, with only cases with a vaccination history.

Table 2. Likely and confirmed cases of yellow fever according to selected variables, Minas Gerais, Brazil, 2016 to 2018

Variables	Reported		Confirmed	
	N	%	N	%
Sex				
Male	2,380	72.0	772	85.3
Female	924	28.0	133	14.7
Age bracket (years)				
9 or less	124	3.7	5	0.5
10 to 29	779	23.6	91	10.1
30 to 59	1,870	56.6	621	68.8
60+	519	15.7	186	20.6
Missing	12	0.4	-	-
Vaccine				
No	1,491	45.1	580	64.1
Yes	1,109	33.6	112	12.4
Missing	704	21.3	213	23.5
Major health region				
Centro	984	29.8	250	28.3
Nordeste	574	17.4	171	18.9
Leste	573	17.3	130	14.8
Leste do Sul	337	10.2	134	14.4
Sudeste	308	9.3	103	11.4
Centro Sul	215	6.5	58	6.4
Sul	137	4.1	35	3.9
Oeste	71	2.1	9	1.0
Jequitinhonha	42	1.3	7	0.8
Norte	31	0.9	2	0.2
Triângulo do Norte	12	0.4	-	-
Noroeste	10	0.3	-	-
Triângulo do Sul	10	0.3	-	-
	3,304		905	

We identified two YF outbreaks from 2016 to 2018, as evidenced in the time series of cases (Fig 1). The first wave began in December 2016 and reached its peak in January 2017, presenting the widest epidemic curve with the notification of up to 400 cases in one week, totaling 1,554 cases in the period (EW-50/2016 – EW-20/2017). The first cases were reported in the macroregions Nordeste and Leste (EW-50/2016), followed by Leste do Sul (EW-51/2016) and less intensely in the Centro health region, starting in EW-1/2017 (Fig 1). The second wave began in December 2017, reached its peak in January 2018, and showed a lower amplitude compared to the first wave (Fig 1). Despite the second wave's lower intensity, its duration was longer, having extended from EW-47/2017 to EW-22/2018 and totaling 1,601 reported cases.

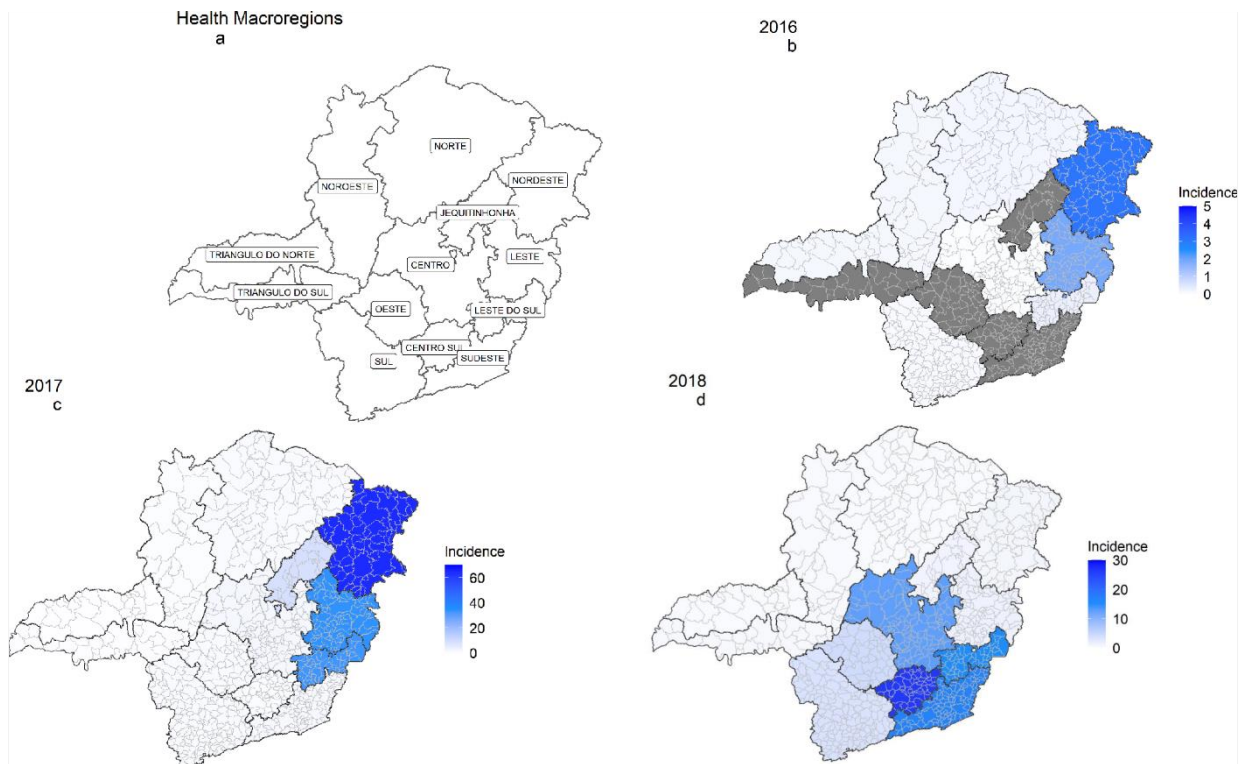
Fig 1. Historical series of reported (black line) and confirmed (red line) yellow fever cases, Minas Gerais, Brazil, 2016-2018. (Epidemiological weeks were transformed into a continuous count with 7-day intervals, totaling 109 weeks)



The health regions most affected by the second wave were Centro, Centro-Sul, Leste do Sul, Sudeste, and Sul, among which only the Leste do Sul health region presented a recurrence of cases and characterized a new outbreak (Fig 2).

Case incidence per 100 thousand inhabitants was highest in the Nordeste region (3.12) in 2016/2017, in Jequitinhonha (8.8), Leste do Sul (33.0), Leste (34.1), and Nordeste (64.7) regions in 2017/2018, and in Centro Sul (26.3), Sudeste (16.7), Leste do Sul (15.3), and Centro (12.7) in 2018 (Fig 2).

Fig 2. Yellow fever incidence per 100 thousand inhabitants according to major health region and year of onset of symptoms, Minas Gerais, Brazil, 2016 to 2018. Fig (a) Minas Gerais state map according to macroregions; (b) Incidence of yellow fever per 100,000 inhabitants in 2016, (c) Incidence of yellow fever per 100,000 inhabitants in 2017; (d) Incidence of yellow fever per 100,000 inhabitants in 2018. (Base layer from <https://portaldemapas.ibge.gov.br/portal.php#homepage>)



The estimate of the effective reproduction number in the state's first wave was higher than the one obtained for the second wave (Table 3). All macroregions reported YF cases. The Nordeste and Leste macroregions showed the highest R_e values in the first wave (Table 3). Reproduction numbers were estimated as high as $R_e = 7.2$ (95% CI: 4.4 - 10.9) for the Nordeste region and estimated at 7.3 (95% CI: 5.2 - 9.8) for the first wave in the state. Reproduction numbers are larger with *Haemagogus* parameters than those with parameters of *Aedes* mosquitoes.

Table 3. Effective reproduction number and strength of infection according to major health region and epidemiological week, Minas Gerais, Brazil, 2016 to 2018. Three- to seven-week periods were selected with increases in cases, normally identified at the start of the outbreak in each of the macroregions. The macroregions in the bold face presented statistically significant values (p value < 0.05) in the regression that estimated the rate of growth of cases. The macroregions Norte, Jequitinhonha, Triângulo do Norte, and Triângulo do Sul did not display upward curves, thus preventing calculation of the reproduction number in these regions.

State of Minas Gerais and health regions	EW*	Λ^{**}	R^2 statistic	p value	R_e^{**}		R_e^{***}	
					<i>Aedes</i>	95% CI	<i>Haemagogus</i>	95% CI
Minas Gerais								
1 st wave	51/16 - 03/17	1.1	0.9586	p < 0.001	5.1	3.7 - 7.0	7.3	5.2 - 9.8
2 nd wave	51/17 - 03/18	0.87	0.9854	p < 0.001	4.1	3.3 - 5.3	5.6	4.6 - 7.1

Centro	49/17 - 03/18	0.90	0.9039	p < 0.001	4.3	3.2 - 5.5	5.9	3.9 - 8.4
Centro Sul	02/18 - 05/18	0.83	0.662	0.120	6.9	1.5 - 20.3	14.5	1.5 - 54.2
Leste	50/16 - 03/17	1.01	0.909	0.002	4.7	3.6 - 6.4	6.6	3.9 - 10.0
Leste do Sul	01/17 - 04/17	1.00	0.9438	0.107	6.1	1.6 - 14.6	10.8	1.8 - 33.8
Nordeste	50/16 - 04/17	1.09	0.9163	0.0017	5.0	3.7 - 6.9	7.2	4.4 - 10.9
Norte	02/17 - 07/17	0.35	0.9809	0.062	2.3	1.5 - 2.6	2.8	1.4 - 5.1
Oeste	51/17 - 04/18	0.36	0.854	0.002	2.3	1.7 - 3.4	2.7	2.1 - 3.6
Sudeste	52/17 - 04/18	0.74	0.8619	0.015	3.6	2.3 - 5.3	4.9	2.4 - 8.1
Sul	01/18 - 05/18	0.86	0.7657	0.081	3.7	1.7 - 8.4	6.6	1.7 - 15.4

*epidemiological week; ** growth rate (Λ); ***Effective reproduction number

The reproduction numbers estimated using the EG and ML methods are shown in Table A in S2 Text. These estimations are generally in agreement with values and 95% CI presented in Table 3, with Sudeste as an exception.

The analysis of YF vaccination coverage in children under one year of age in 2016 showed relevant heterogeneity among the municipalities comprising the macroregions in the state of Minas Gerais (Fig 3). In 2016, we found a predominance of areas with vaccination coverage below 95% and municipalities with even lower coverage, less than 60%, compared to 2010. In 2010, only two of the 853 municipalities in Minas Gerais had a coverage rate of less than 60%, while in 2016, there were 60 such municipalities. The coefficient of variation in vaccination coverage showed homogeneity between the macroregions, but greater heterogeneity between the municipalities in 2016 (Fig 3).

Fig 3. Yellow fever vaccination coverage in children under one year of age according to macroregions, Minas Gerais, Brazil, 2010 and 2016. Vaccination coverage was consulted on the website of the Brazilian Ministry of Health (DATASUS). The data refer to vaccination coverage in children under one year of age and classified in three categories, less than 60%, 61% to 94%, and 95% or greater. Fig (a) vaccination coverage in children under one year of age in 2010; (b) vaccination coverage in children under one year of age in 2016; (c) coefficient of variation in vaccination coverage in 2010; (d) coefficient of variation in vaccination coverage in 2016.

Base layer from <https://portaldemapas.ibge.gov.br/portal.php#homepage>

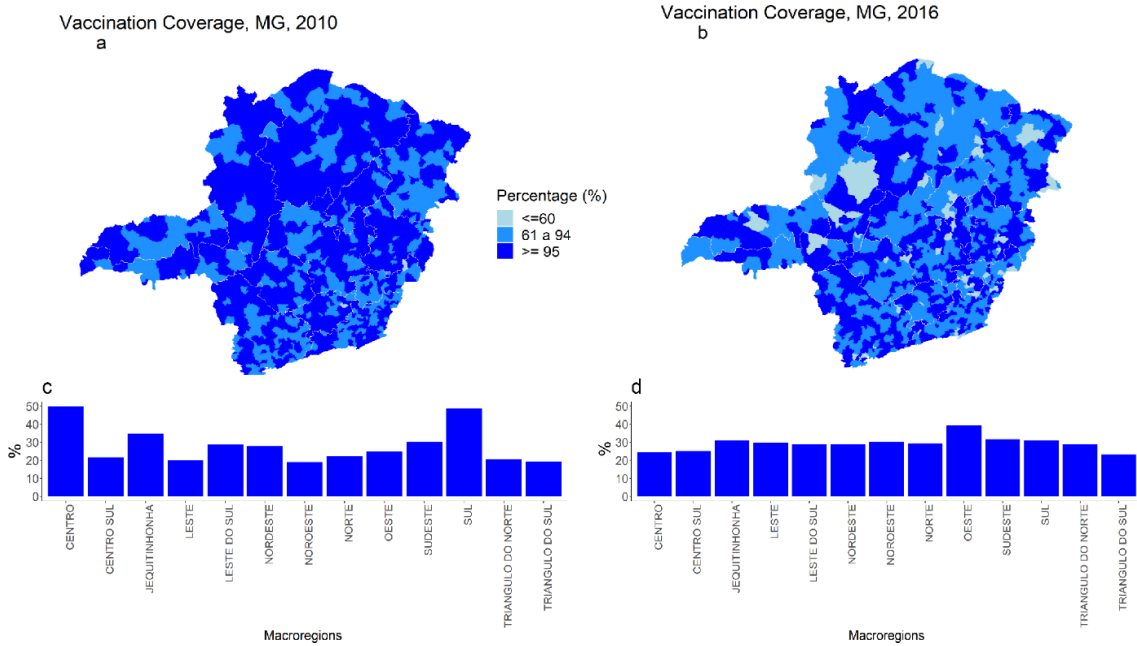
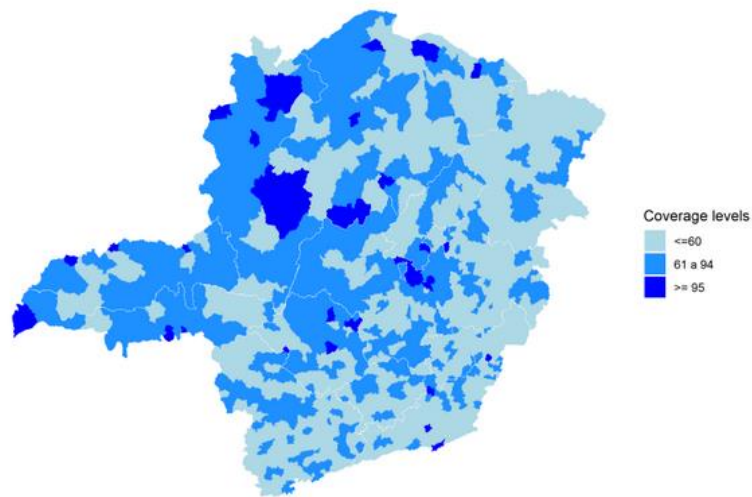


Fig 4. Yellow fever vaccination coverage (2016) in municipality general populations (adult and children). Data from Secretariat of Health of Minas Gerais, Brazil. Coverage categories refer to vaccination coverage in children under one year of age and classified in three categories, less than 60%, 61% to 94%, and 95% or greater. Base layer from <https://portaldemapas.ibge.gov.br/portaal.php#homepage>



The vaccine coverage data show 55% of municipalities with less than 60% of coverage while in children under 1 year of age it was 6%. The proportion of municipalities with coverage percentage above 95% was 51% in the age group of children under 1 year of age, while in the general population this proportion was 3%.

Discussion

The estimation of reproduction numbers varied across regions from 2.7 (95% CI: 2.0 –

3.6) to 7.2 (95% CI: 4.4 - 10.9). The estimated figures show the intensity of the outbreaks in an area in which we had a partially vaccinated population. Data from these outbreaks show that cases were detected and confirmed in a few vaccinated individuals. Only a few municipalities had vaccine coverage higher than 95% in the general population. After the first cases in the year 2016, an intense YF vaccination campaign was launched, which our results suggest a positive impact on the number of cases in late 2017 but still did not avoid another wave of cases. The vaccine coverage had to be higher in several places to increase the local immunization and reduce the heterogeneity that revealed spots with lower coverage levels among infants. These results raise concerns, given the availability of a safe, effective, and free vaccine, for at least thirty years.

Case incidence was highest in the macroregions Nordeste and Leste in early 2017, giving these regions the highest R_e values, with 7.2 (95% CI: 4.4 - 10.9) and 6.6 (95% CI: 3.9 - 10.0), respectively. In 2018, the Central macro-region had the highest $R_e = 5.9$ (95% CI: 3.9 - 8.4). These results reinforce the yellow fever spillover from the east side of the state of Minas Gerais [25,26]. During that period the number of weekly reports reached 400 cases, a value higher than the accumulated number of cases for a period of one year at least in the last 30 years [12].

The reproduction numbers estimated with the parameters of the *Haemagogus* wild cycle vector (EIP 22 days and survival time 18.3 days) for macroregions Oeste, Leste, Nordeste e Norte are similar to the values estimated by the EG [42] and ML [43] methods implemented by *R0 Package* (see Fig A to L in S3 Text). The exception was observed for the Centro and Sudeste macroregions, which presented more discrepant values among the applied methods. The estimation for the Centro macroregion was $R_e = 5.9$ (95% CI: 3.9 - 8.4), whereas using methods EG and ML was 10.9 and 8.9, respectively (see Table A in S3 Text). In the Sudeste macroregion, the difference was even greater, since the estimation with Equation (Eq1) was 4.87 (95% CI: 2.4 - 8.1), but much higher with other methods 20.3 (95% CI: 8.1, 55.7) (EG) and 11.5 (95% CI: 7.5, 16.7) (ML) (see Table A in S3 Text).

We observed two epidemic curves in the period analyzed in the state of Minas Gerais. The spread of the disease started in the Nordeste health region of the state, which showed the highest case incidence, and continued to the health regions located in the south and traversing the eastern side of the state of Minas Gerais, which borders other states of Southeast Brazil, namely Espírito Santo, Rio de Janeiro, and São Paulo. Given the path of the disease, the state of Minas Gerais has functioned as a transition zone between Central-West Brazil, where yellow fever has been endemic, and the coastal areas of Southeast Brazil for the spread of yellow fever.

The second wave of cases began in December 2017, with an increase in reports in the macroregions Centro, Oeste, Sudeste, Centro Sul, and Sul in the state of Minas Gerais and case reports in the states of Espírito Santo, Rio de Janeiro, and São Paulo. Phylogenetic analyses of the viruses found in nonhuman primates and humans that evolved to death after confirmation of yellow fever concluded that the disease spread from the state of Minas Gerais to densely populated regions in the states of São Paulo and Rio de Janeiro [45–47]. The epidemic seemed to have followed a path related to epizootics and clusters of susceptible individuals living, working or playing near forested areas.

The epidemiological weeks identified here with increased cases are consistent with the seasonality of yellow fever in Brazil. The spatial and temporal distribution of yellow fever coincides with heavier rainfall and higher temperatures, providing an optimal environment for the emergence of cases [23]. Such dynamics happen because the increase in temperature drives the vector's survival and infectiousness, and its abundance increases with rainfall [20]. In this study, Childs *et al.* [20] formulated an environmental risk model for the spread of yellow fever to find different seasonality among Brazil's five major geographic regions, finally considering the Southeast of Brazil as seasonally adequate for the spread of the disease.

The epidemic showed greater intensity and higher values in the number of effective reproduction in the first wave, compatible with the greater amplitude of the curve, consistent with low vaccination coverage and higher exposures to the wild transmission cycle. As transmission decreased, possibly due to the intense vaccination campaign that started after the confirmation of the first cases, the strength of the infection decreased, tending to decrease the values of R_e in the second wave. The values of R_e found in this study, when considered the vector of the urban cycle of the disease, varied from 2.4 a 5.0 (*Aedes*), in agreement with Massad *et al.*, that evaluated reproduction numbers for urban yellow fever in the range of 1.35 to 4.21 for outbreaks in São Paulo from 1991 to 2000 [48].

Yellow fever is also highly prevalent in African countries as one of the continent's most relevant public health problems. In 2015, there were more than seven thousand reported cases of urban yellow fever in Angola. In order to understand the epidemic's intensity, Zhao *et al.* [41] used a SIR model (susceptible-infected-recovered) to analyze the relationship between R_0 and R_e . As occurred in the current study, the epidemic in Luanda, Angola, presented two waves. In the first wave, recorded in January 2016, the estimated effective reproduction number was 4.4 and 5.5. In Luanda's second wave, five months later, the number R_e was 2.0 points lower, also attributed to the vaccination campaign [41]. Vaccine campaigns reduce the number of

susceptible people, reducing the strength of the disease's infection [27,32,49]. Another study in Luanda proposed a logistic model to infer the risk of infection with the YF virus and estimated the reproduction number at 4.8. The authors found that population density was the main predictor of the risk of disease. The model showed that the spread of the virus was influenced by urban mobility and the vector's adaptation to certain districts. Based on the findings, it would be possible to predict areas with increased risk of yellow fever and to target interventions, for example, when there are limited stocks of vaccines [50].

Vaccination is essential for the prevention and control of the disease not only in urban environments but also in the sylvatic form due to the difficulty of eradicating the sylvatic vectors. A study showed that vaccination averted 5.1 times the number of deaths (73) and 5.8 times the number of observed cases (941) in Luanda's outbreak of December 2015. The reproduction number varied from 1.0 to 8.5 during the 37 weeks of the Luanda epidemic, with the highest values initially (5.0 to 8.5) before mass vaccination of the population started [51]. Another study that assessed the impact of dose sparing for vaccination in Luanda estimated R_e between 5.2 and 7.1, concluding that maintaining high coverage rates was more important than using full doses [52].

The vaccine coverage in Minas Gerais' general population is far below the vaccination coverage observed in children younger than one year. In the study by Shearer et al. [53], one of the scenarios evaluated that 97% of the 853 municipalities would have vaccinated between 60 and 94% of the population. Adults are more exposed to the virus and sylvatic YF vectors, both at work and in leisure-time activities. More studies are needed to obtain vaccination coverage in the adult population, especially age-stratified coverages, which could be used to provide a better assessment of the transmission dynamics in these regions. Lack of vaccination coverage is likely the main determinant of susceptibility, given the relatively low incidence of yellow fever in recent decades. The increasing number of unvaccinated individuals in successive birth cohorts provided the pool of susceptibles that led to the epidemic. Therefore, lack of vaccination, rather than vaccine failures, which had low frequency, appeared as a more plausible scenario in that epidemic.

The health surveillance system in Brazil has capillarity, standardized standards, and recommendations that determine the actions to be performed in all health units, public or private. The general guidelines include a list of mandatory diseases by the Ministry of Health, which includes yellow fever. However, underreporting or underdiagnosing the disease is still possible, especially given the broad spectrum of YF symptoms. A common criterion for directing case

investigation to other diseases is whether a case was prior immunized with the YF vaccine. Also, asymptomatic infections might happen, with previous estimations of about 55% of infected people without symptoms and 33% with mild form [54]. No significant bias is expected in the estimation of the effective reproduction number when underreporting is time-invariant. However, improvements in surveillance are more likely to occur at the very beginning of the epidemic and to stabilize soon in the first wave. In the second wave, less underreporting and less variation are expected, as surveillance was already enhanced. In fact, analysis with only confirmed cases reveals similar estimations of the effective reproduction number.

A few limitations in the design and methodology might impact the assessment of the reproduction number. Entomological parameters still carry uncertainties since studies with parameters of wild vectors are still scarce, given the difficulty of creating Neotropical wild mosquitoes in the laboratory [46,47]. Also, the base model used in this work refers to the cycle of dengue transmission, which does not include an intermediate host as occurs in wild yellow fever. Furthermore, more data and studies on age-stratified vaccination coverage could help to better understand the current epidemiology of yellow fever. Moreover, the mathematical framework does not include an explicit compartment for vaccinated individuals. However, the estimation is based on short time scales, i.e., during the exponential period of outbreaks, and realized with a fair assumption that most vaccinated individuals were immunized prior to the outbreak.

The outbreaks of yellow fever recorded in Brazil from 2016 to 2019 instigated researchers and the scientific community to understand the occurrence of many YF cases, severe cases, and deaths in a state with a large, partially vaccinated population. The results in this work show the intensity of the outbreaks requiring an even higher coverage of YF vaccination in the state and the need for studies of YF revaccination. The lessons learned from that epidemic should be applied to other regions, such as Northeastern states, which did not have YF outbreaks. Such considerations can also apply to other endemic areas in other countries. Finally, it remains important to monitor the risk of urban yellow fever outbreaks constantly.

Supplementary Material S1:

Occurrence of yellow fever outbreaks in a partly vaccinated population: an analysis of the effective reproduction number

Authors and affiliations

Fernanda Cristina da Silva Lopes Ferreira¹, Luiz Antônio Bastos Camacho¹, Daniel Antunes Maciel Villela^{2*}

¹ National School of Public Health (ENSP), FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil

² Program of Scientific Computing (PROCC), FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil

Corresponding author. Email: daniel.villela@fiocruz.br

S1 Equation derivation

The model requires an assumption of exponential growth over a time interval. Thus, over this particular period: $I(t) = I_0 \exp(\Lambda t)$.

The derivative is given by: $\frac{dI(t)}{dt} = I_0 \Lambda \exp(\Lambda t)$.

In the case of a SIR model, replacing the right hand side in the equation related to the infected compartment permit to obtain $\Lambda/\gamma = (\beta/\gamma) * S/N - \Lambda$, where S/N is the fraction of susceptible individuals in the population. Therefore, $R_e = R_0(S/N) = (\beta/\gamma)(S/N) = \Lambda(1 + 1/\gamma)$. The effective reproduction number is given by the reproduction number and a multiplicative factor given by the proportion of susceptible individuals.

In the same fashion, using Next Generation method (NGM), Zhao et al [1]. showed that the effective reproduction number of yellow fever, as a mosquito-vector disease, is quantity scaled after the proportion given by two factors, namely the proportion of susceptible mosquitoes and susceptible humans.

In other words, from Zhao et al, with and adjustment as noted below:

$$R_e = R_0(S_h/N_h)(S_m/N_m).$$

We should note that, since Zhao et al consider the NGM, the method finds the R_0 and R_e per compartment. For this reason, the equation has a square root of these proportions. Here, in our work we considered the number of human cases in a generation after the previous cases in human.

Therefore, Equation (1) in the methodology provides an expression for R_e . In the beginning of an epidemic, $S_h = N_h$ and $S_m = N_m$, resulting in R_0 .

Since the population of the study was partly vaccinated and yellow fever is endemic, the method described in the methodology provides estimates of R_e .

Supplementary Material S2:

Occurrence of yellow fever outbreaks in a partly vaccinated population: an analysis of the effective reproduction number

Authors and affiliations

Fernanda Cristina da Silva Lopes Ferreira¹, Luiz Antônio Bastos Camacho¹, Daniel Antunes Maciel Villela^{2*}

¹ National School of Public Health (ENSP), FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil

² Program of Scientific Computing (PROCC), FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil

Corresponding author. Email: daniel.villela@fiocruz.br

S2 Text Identification and selection of the period of case growth

Table A in S2 Text. Results of the evaluation of the exponential period with the variation of the aggregation window of notified cases and their respective values of p and R² according to location (State and Macroregions of Minas Gerais).

	Coefficient	N. SE	Week	R ²	P_value	R _e (Aedes)*	R _e (haemagogus)**
<i>Minas Gerais</i> (1 st wave)	1.09 (0.72,1.45)	6	2 a 7	0.93	0.001154	3.91	6.03
	1.1 (0.86,1.34)	7	1 a 7	0.9586	7.617e-05	3.95	6.11
	0.85 (0.43,1.27)	7	2 a 8	0.8126	0.003472	3.12	4.06
<i>Minas Gerais</i> (2 nd wave)	0.90040 (0.69,1.11)	5	54 a 58	0.9781	0.0008975	3.27	4.89
	0.87042 (0.74,1)	6	53 a 58	0.9854	5.112e-05	3.18	4.80
	0.75348	6	54 a 59	0.9245	0.00140	2.87	4.08
<i>Centro</i>	0.9055 (0.6,1.21)	7	52 a 58	0.9039	0.0006354	3.29	4.92
			51 a 58	Não converge			
	0.8168 (0.57,1.07)	8	52 a 59	0.8988	0.0002111	3.01	4.42
<i>Centro Sul</i>	0.8883 (0.56,1.21)	7	53 a 59	0.8899	0.0008958	3.23	4.82
	0.8287 (-0.53,2.19)	4	57 a 60	0.662	0.1199	3.05	4.48
		5	56 a 60	Não converge			
<i>Leste</i>	0.5619 (-0.2,1.32)	5	57 a 61	0.5316	0.09998	2.27	3.12
	0.3935 (-0.12,0.9)	6	57 a 62	0.4166	0.09931	1.84	2.38
	1.0087 (0.62,1.40)	6	1 a 7.5	0.909	0.002038	3.63	5.54
<i>Leste do Sul</i>	0.7825 (0.36,1.21)	7	1 a 8	0.7829	0.00507	2.90	4.23
	0.5887 (0.12,1.06)	6	2 a 8	0.686	0.02598	2.34	3.25
	1.0037 (-1.16,3.17)	3	5 a 7.5	0.9438	0.1072	3.62	5.51
<i>Nordeste</i>	0.53295(-0.68,1.75)	4	4 a 8	0.4608	0.1997	2.19	2.99
	1.0863 (0.68,1.49)	6	2 a 7.5	0.9163	0.00172	3.90	6.02
			1 a 8	Não converge			
	0.59802 (0.13,1.07)	8	2 a 9	0.556	0.02046	2.37	3.29

Norte	0.9886 (0.34,1.64)	5	3 a 7	0.8479	0.01696	3.56	5.41
	0.2485 (0,0.5)	4	6 a 9.5	0.8497	0.05142	1.50	1.81
			5 a 9.5	Não converge			
	0.35 (-0.09,0.78)	3	7 a 9.5	0.9809	0.06226	1.72	2.19
Oeste	0.06931 (-0.28,0.42)	5	6 a 10	-0.1746	0.5695	1.13	1.21
	0.3813 (0.15,0.61)	6	54 a 59	0.7982	0.01036	1.81	2.33
			52 a 59	Não converge			
	0.3618 (0.21,0.52)	7	53 a 59	0.854	0.001834	1.76	2.25
Sudeste	0.3214 (-0.05,0.69)	5	55 a 59	0.6237	0.07003	1.66	2.09
			54 a 59	Não converge			
	0.7398 (0.28,1.2)	5	55 a 59	0.8619	0.01462	2.77	4.00
Sul	0.8651 (-0.07,1.8)	4	56 a 59	0.8309	0.05807	3.16	4.69
	0.5853 (0.22,0.95)	6	54 a 60	0.7931	0.0109	2.33	3.23
			56 a				
	0.861 (-0.27,1.99)	4	56 a 59.5	0.7657	0.0814	3.15	4.67
	0.5006 (-0.32,1.32)	5	56 a 60	0.4107	0.1468	2.11	2.84
		55 a 60	Não converge				

Figures A to J in S2 Text shows on the left the curve of reported cases for each site (State and Macro-region of Minas Gerais) throughout the period of the yellow fever epidemic (2016 to 2019) and on the right the highlight for the exponential growth period for regression application in order to estimate the number of reproductive.

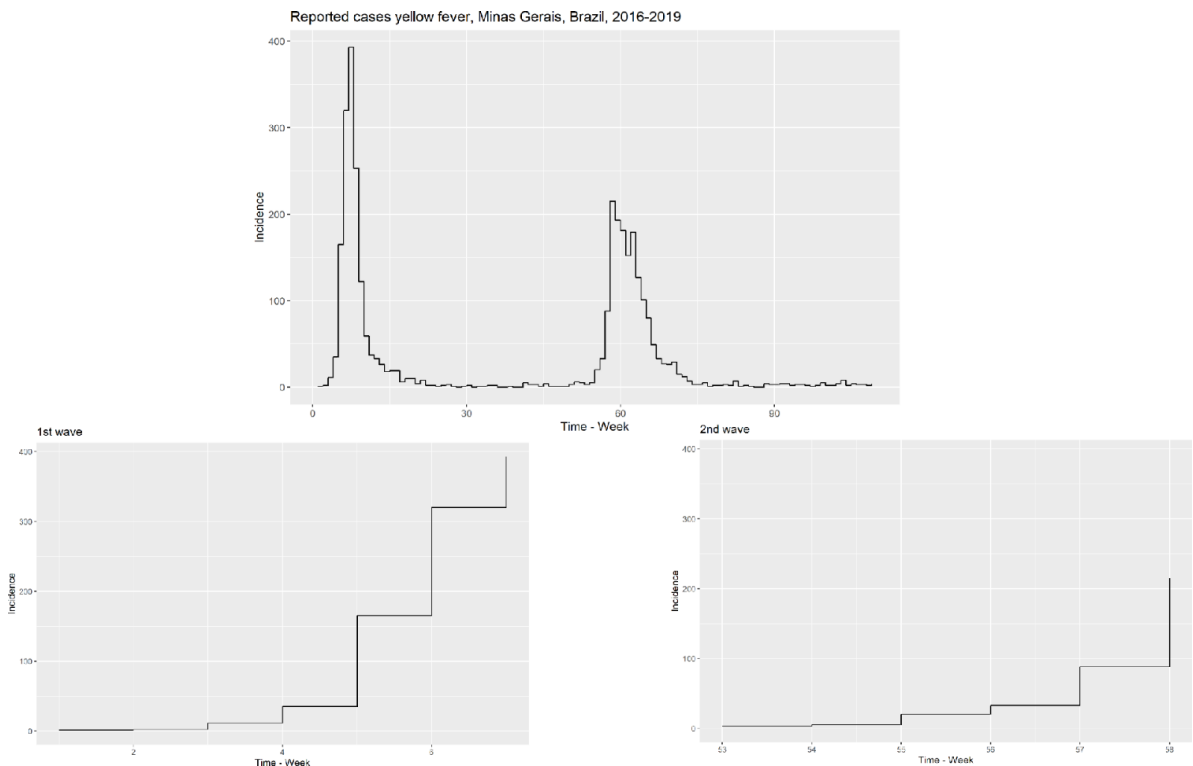


Figure A in S2 Text - Curve of reported cases for Minas Gerais and the highlight for the exponential growth period for 1st wave and 2nd wave

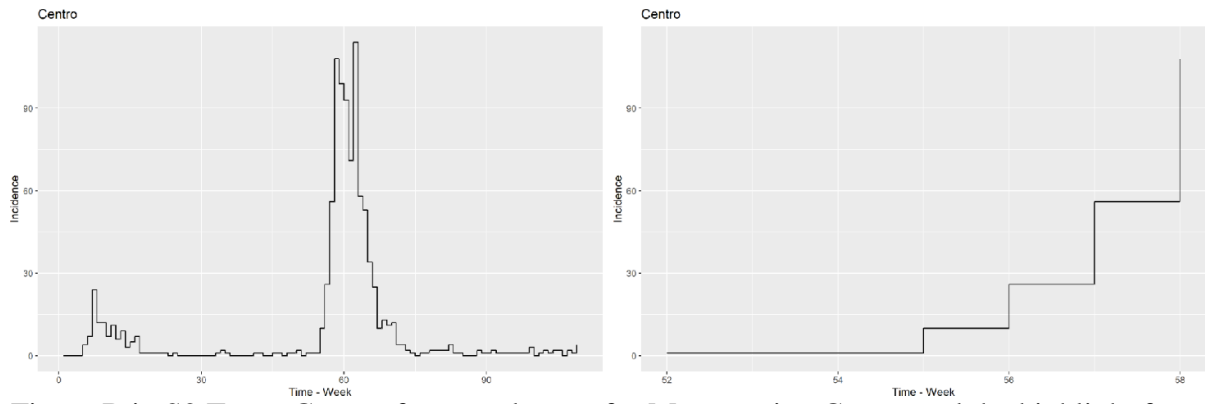


Figure B in S2 Text - Curve of reported cases for Macroregion Centro and the highlight for the exponential growth period

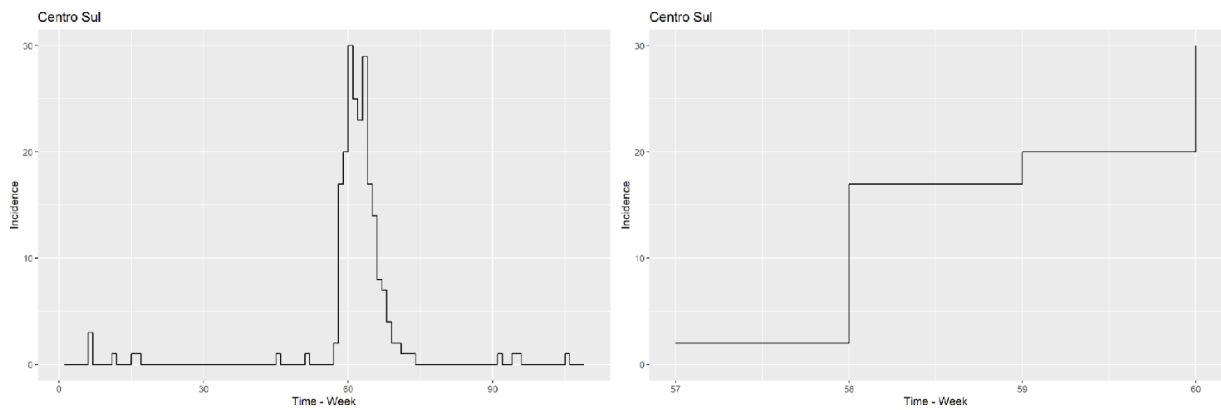


Figure C in S2 Text - Curve of reported cases for Macroregion Centro Sul and the highlight for the exponential growth period

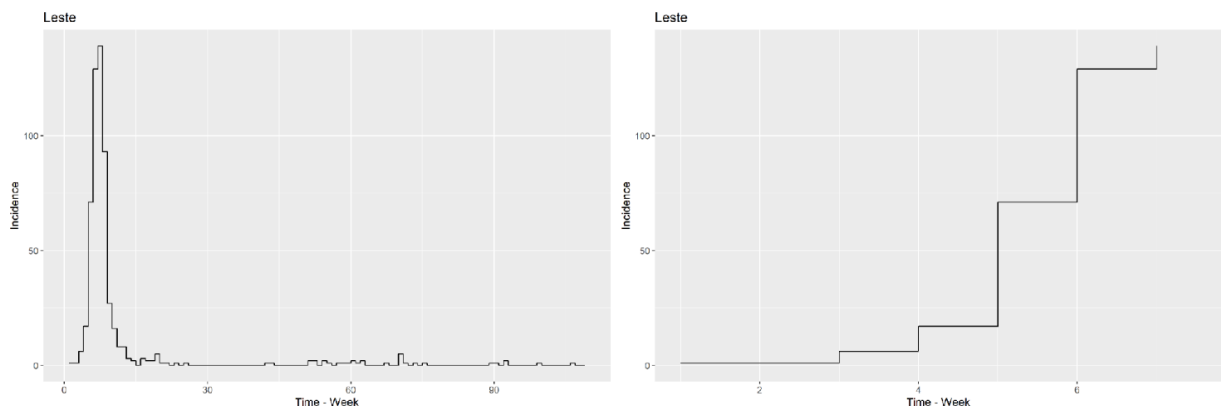


Figure D in S2 Text - Curve of reported cases for Macroregion Leste and the highlight for the exponential growth period

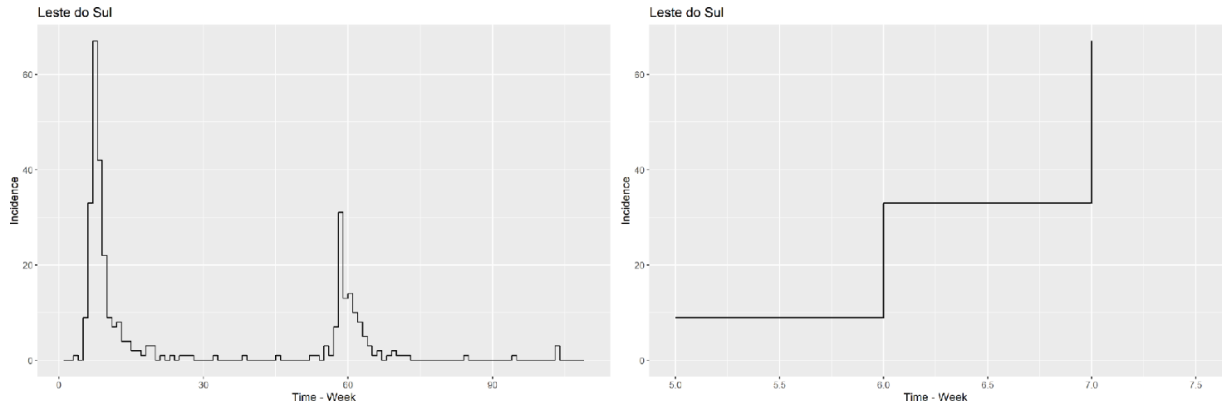


Figure E in S2 Text - Curve of reported cases for Macroregion Leste do Sul and the highlight for the exponential growth period

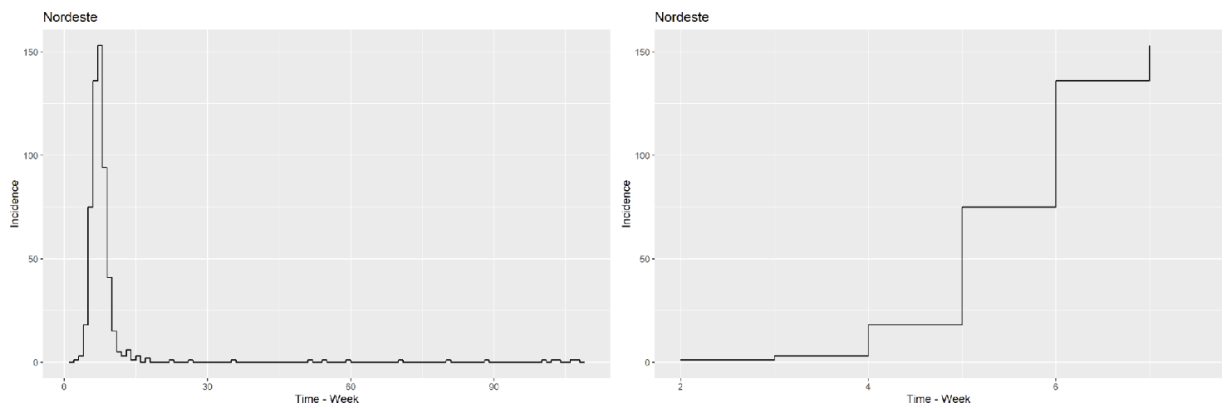


Figure F in S2 Text - Curve of reported cases for Macroregion Nordeste and the highlight for the exponential growth period

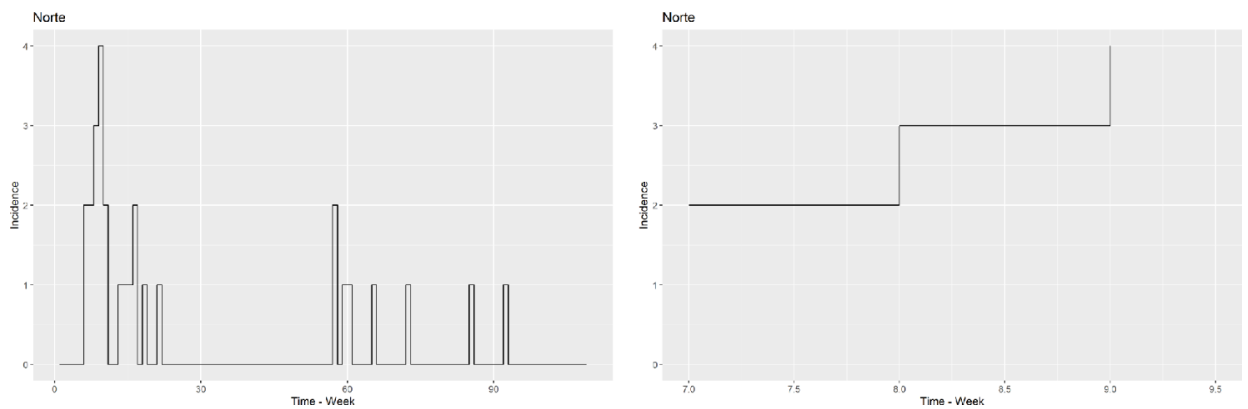


Figure G in S2 Text - Curve of reported cases for Macroregion Norte and the highlight for the exponential growth period

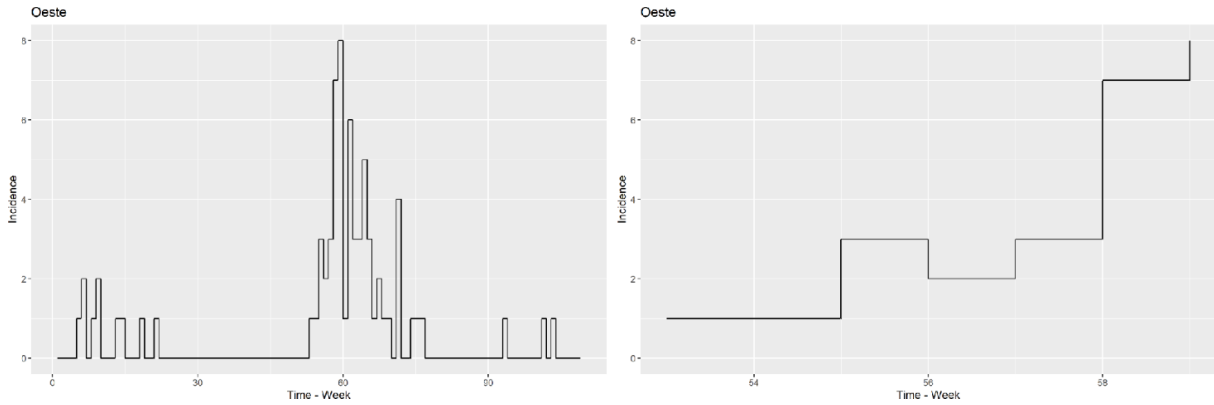


Figure H in S2 Text - Curve of reported cases for Macroregion Oeste and the highlight for the exponential growth period

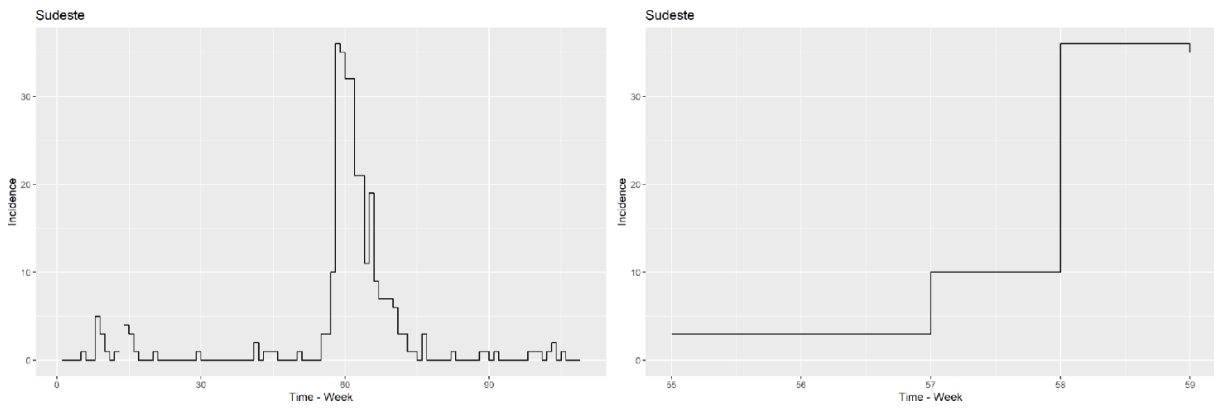


Figure I in S2 Text - Curve of reported cases for Macroregion Sudeste and the highlight for the exponential growth period

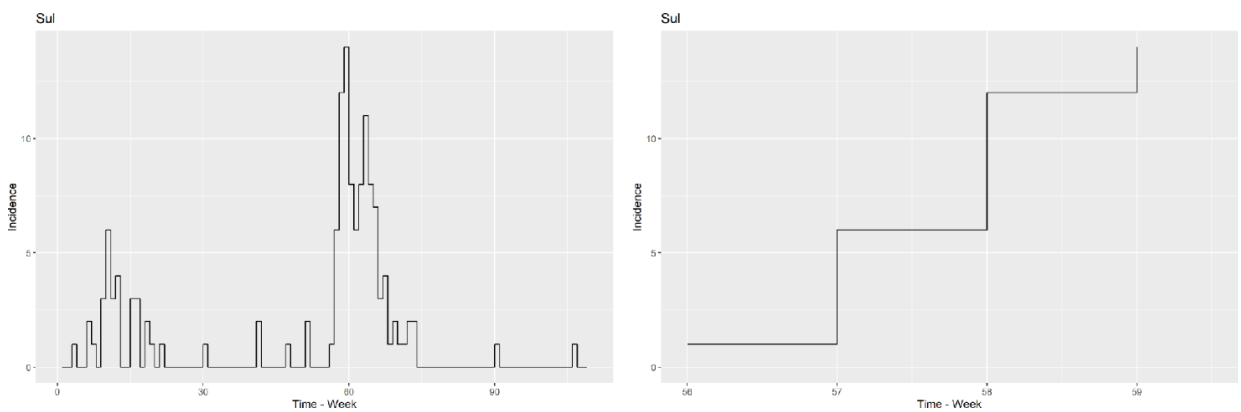


Figure J in S2 Text - Curve of reported cases for Macroregion Sul and the highlight for the exponential growth period

Supplementary Material S3:

Occurrence of yellow fever outbreaks in a partly vaccinated population: an analysis of the effective reproduction number

Authors and affiliations

Fernanda Cristina da Silva Lopes Ferreira¹, Luiz Antônio Bastos Camacho¹, Daniel Antunes Maciel Villela^{2*}

¹ National School of Public Health (ENSP), FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil

² Program of Scientific Computing (PROCC), FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil

Corresponding author. Email: daniel.villela@fiocruz.br

S3 Different methods of estimating the reproductive number

Figures A to L in S3 Text show the result of the analysis by the Methods EG and ML implemented by the *R0 Package*.

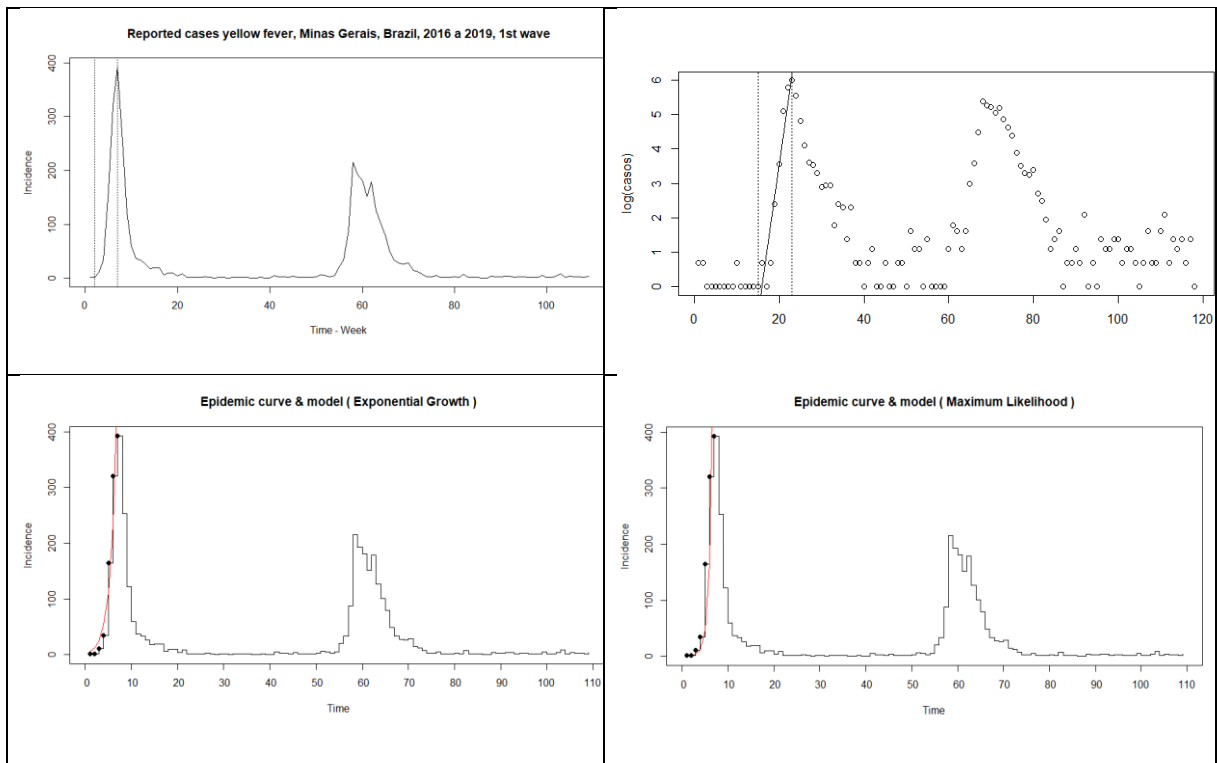


Figure A in S3 Text - 1st Wave of reported cases of yellow fever in the state of Minas Gerais and period selected to estimate reproductive number by the Methods EG and ML.

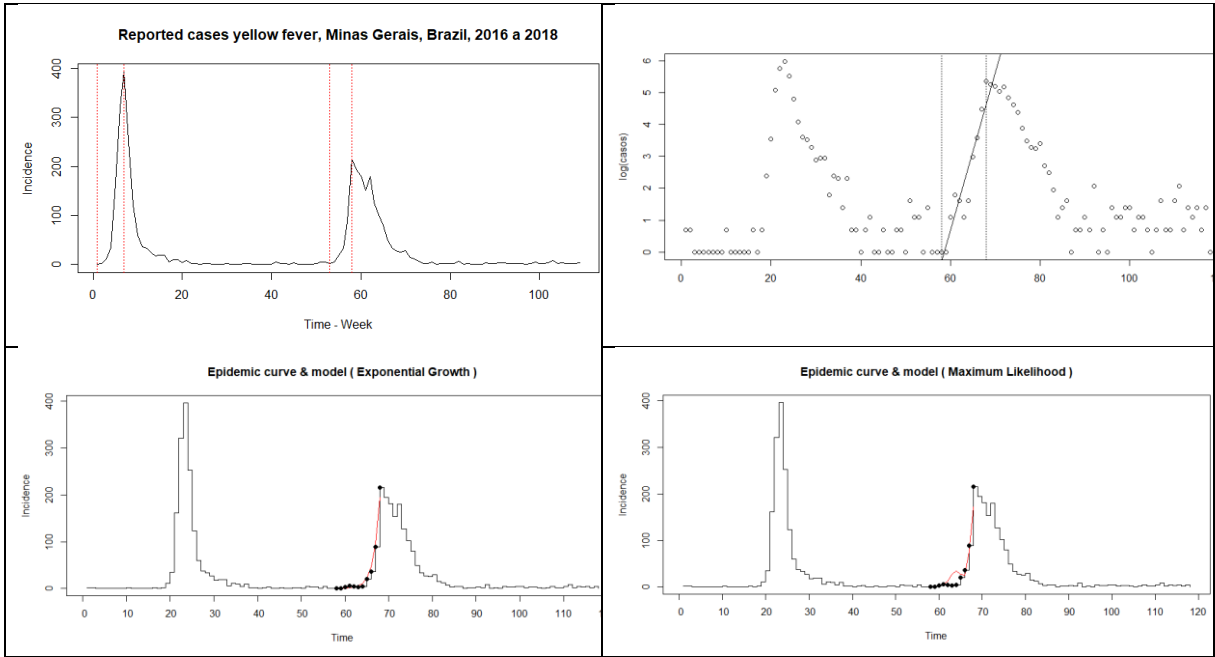


Figure B in S3 Text - 2nd Wave of reported cases of yellow fever in the state of Minas Gerais and period selected to estimate reproductive number by the Methods EG and ML.

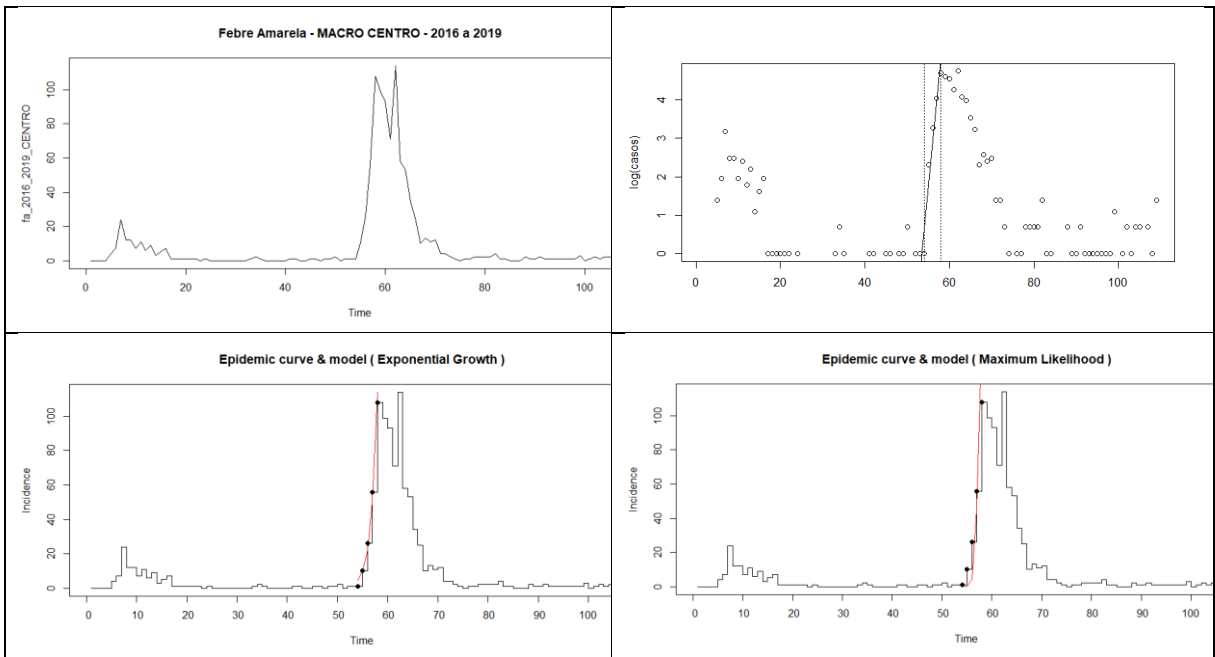


Figure C in S3 Text - Reported cases of yellow fever in the Macrorregião Centro state of Minas Gerais and period selected to estimate reproductive number by the methods EG and ML.

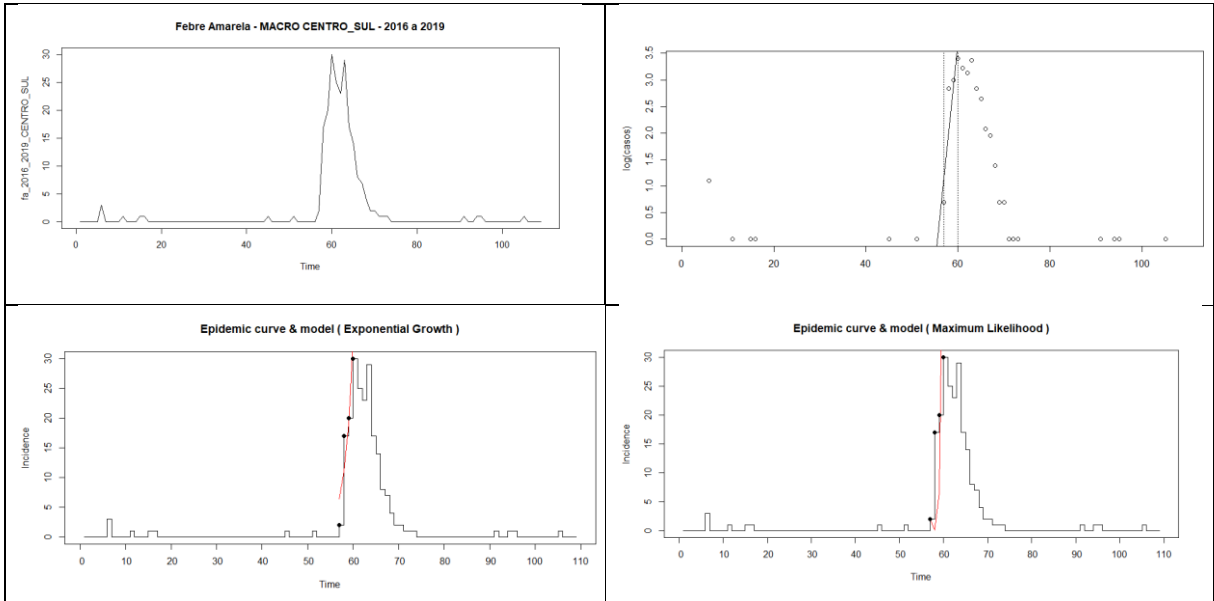


Figure D in S3 Text - Reported cases of yellow fever in the Macrorregion Centro Sul state of Minas Gerais and period selected to estimate reproductive number by the methods EG and ML.

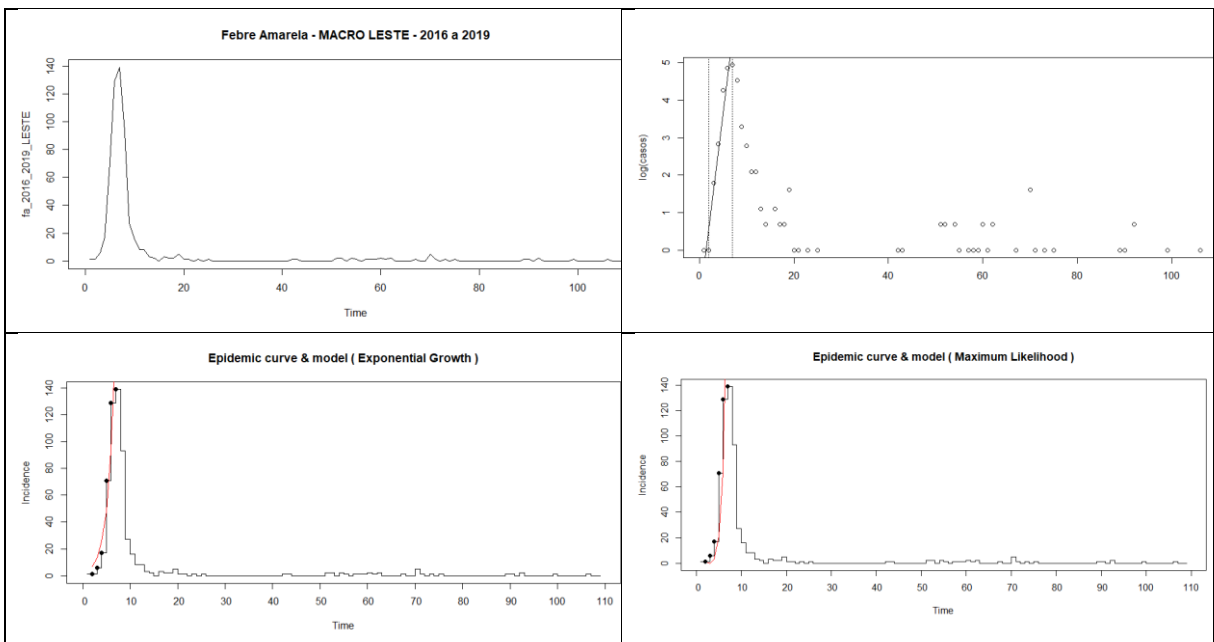


Figure E in S3 Text - Reported cases of yellow fever in the Macrorregion Leste state of Minas Gerais and period selected to estimate reproductive number by the methods EG and ML.

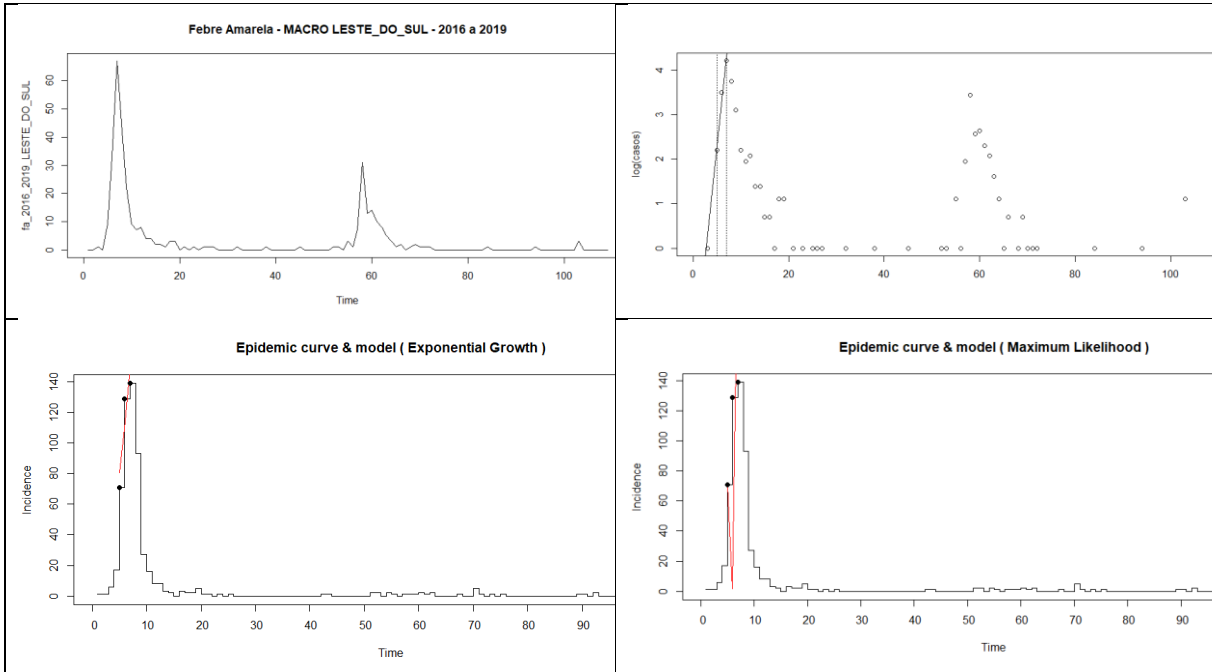


Figure F in S3 Text - Reported cases of yellow fever in the Macrorregion Leste do Sul state of Minas Gerais and period selected to estimate reproductive number by the methods EG and ML.

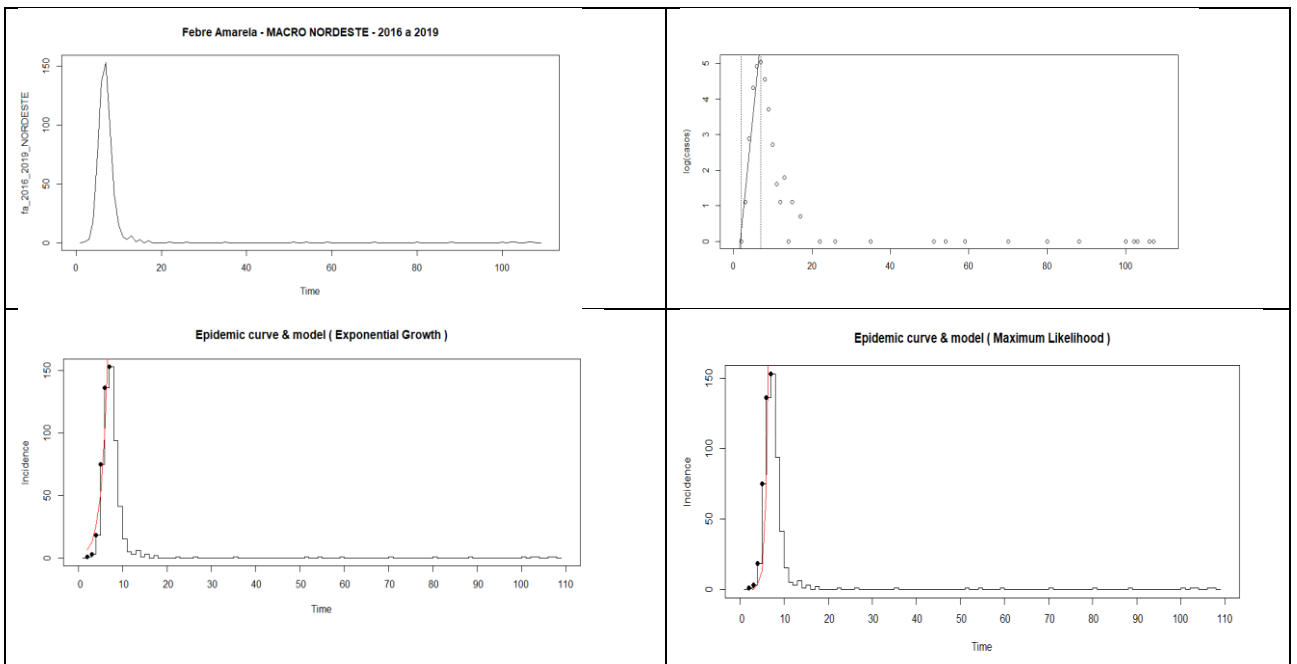


Figure G in S3 Text - Reported cases of yellow fever in the Macrorregion Nordeste state of Minas Gerais and period selected to estimate reproductive number by the methods EG and ML.

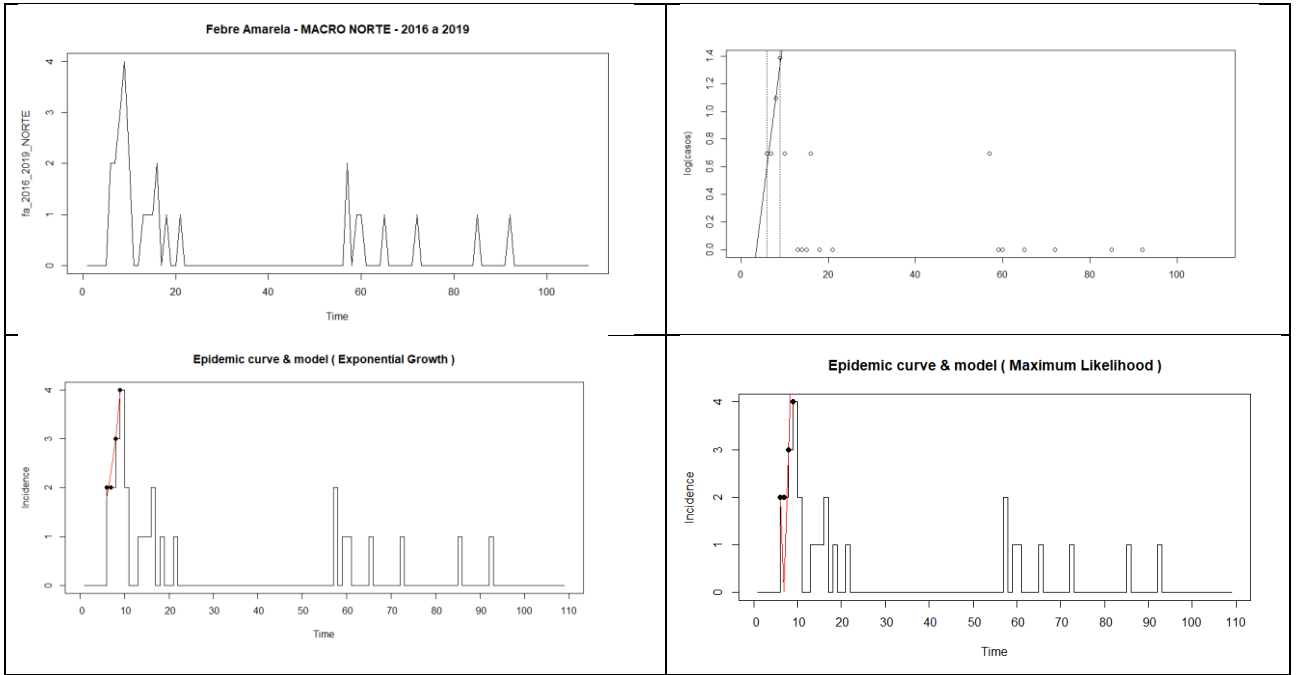


Figure H in S3 Text - Reported cases of yellow fever in the Macroregion Norte state of Minas Gerais and period selected to estimate reproductive number by the methods EG and ML.

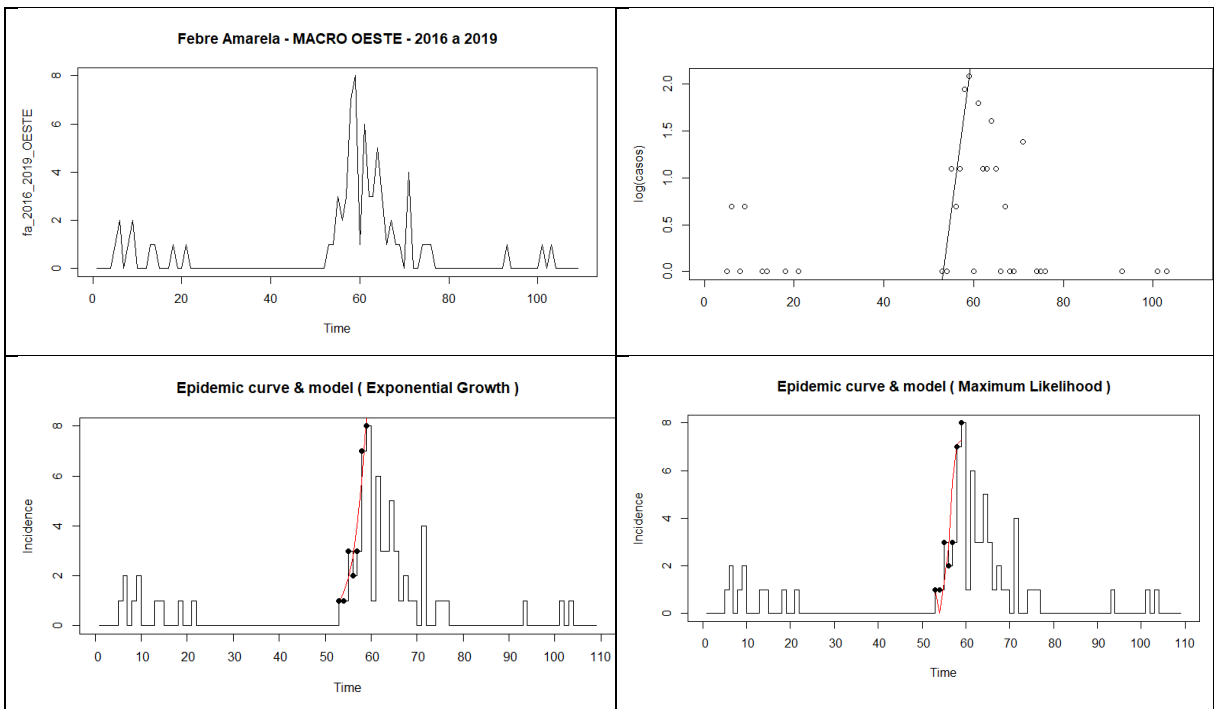


Figure I in S3 Text - Reported cases of yellow fever in the Macroregion Oeste state of Minas Gerais and period selected to estimate reproductive number by the methods EG and ML.

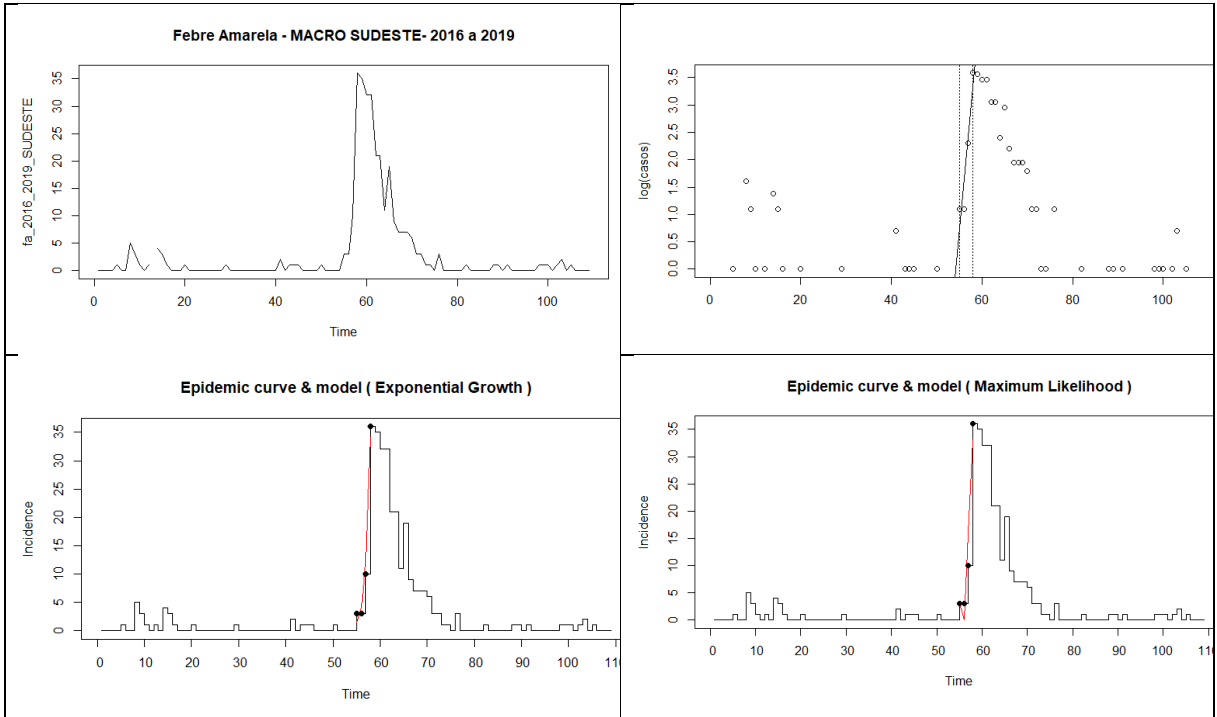


Figure J in S3 Text - Reported cases of yellow fever in the Macrorregion Sudeste state of Minas Gerais and period selected to estimate reproductive number by the methods EG and ML.

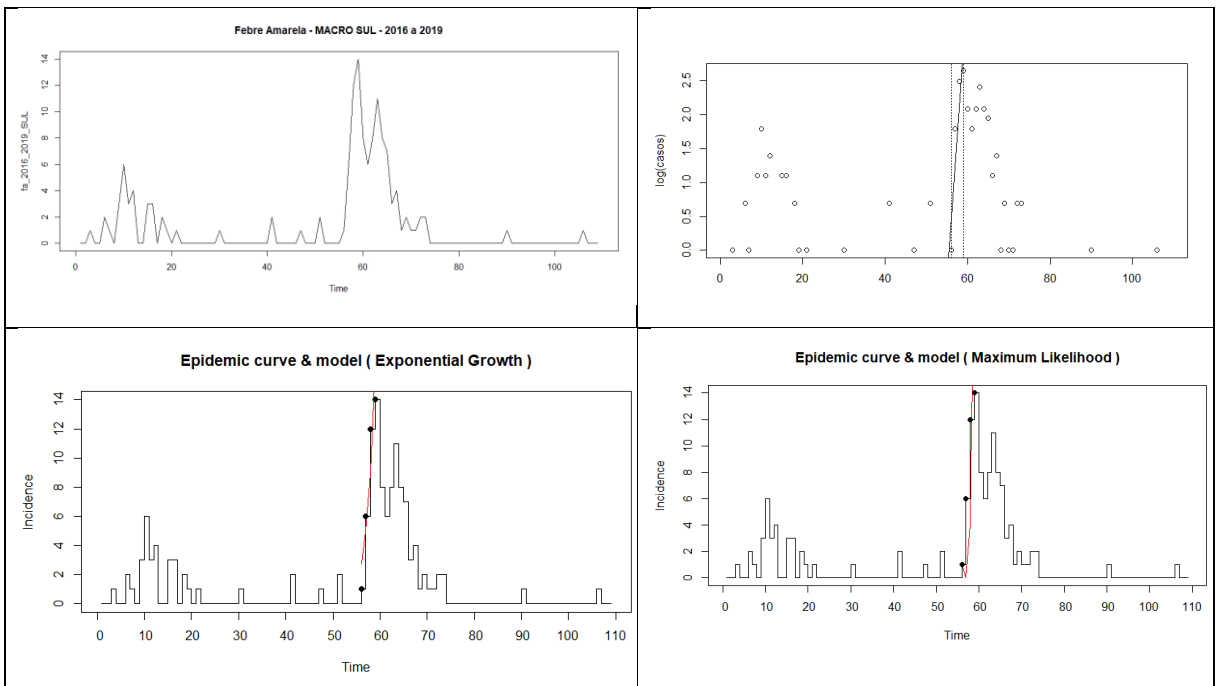


Figure L in S3 Text - Reported cases of yellow fever in the Macrorregion Sul state of Minas Gerais and period selected to estimate reproductive number by the methods EG and ML.

Table A in S3 Text. Effective number of yellow fever reproduction according to estimation method

(Exponential Growth e Maximum Likelihood), Minas Gerais, Brazil, 2016 to 2018.

Table S3 shows the estimated values for the playback number according to the EG or ML method implemented by *Package R0*. Highlight values refer to statistically significant estimated values according to the regression applied to the case aggregation window that determined the exponential growth period.

Local	Estimation Methods	
	EG*	ML**
MG 1st wave	8.74 [7.55, 10.14]	7.68 [6.10,8.40]
2nd wave	8.05 [6.60, 9.95]	6.42 [5.55,7.37]
Centro	10.89 [7.47, 16.18]	8.88 [7.25, 10.74]
Centro Sul	5.08 [2.59, 10.18]	6.90 [4.82, 9.51]
Leste	6.85 [5.43, 8.71]	6.48 [5.58, 7.47]
Leste do Sul	13.80 [6.53, 29.97]	23.86 [17.84, 31.10]
Nordeste	7.42 [5.90, 9.41]	6.91 [5.98, 7.94]
Norte	2.20 [0.42, 11.49]	3.19 [1.07, 7.10]
Oeste	3.01 [1.57, 6.1]	2.90 [1.55, 4.86]
Sudeste	20.29 [8.13, 55.72]	11.54 [7.55, 16.73]
Sul	5.91 [2.22, 16.69]	8.60 [5.05, 13.54]

*Exponential Growth; **Maximum Likelihood

References

1. Monath TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis.* 2001;1: 11–20. doi:10.1016/S1473-3099(01)00016-0
2. Staples JE. Yellow Fever: 100 Years of Discovery. *JAMA.* 2008;300: 960. doi:10.1001/jama.300.8.960
3. Vasconcelos PF da C. Febre amarela: reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XXI e o risco da reurbanização. *Rev Bras Epidemiol.* 2002;5: 244–258. doi:10.1590/S1415-790X2002000300004
4. World Health Organization, editor. *Prevention and control of yellow fever in Africa.* Geneva: Albany, NY: World Health Organization ; WHO Publications Center [distributor]; 1986.
5. Vasconcelos PF da C. Febre amarela. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36: 275–293. doi:10.1590/S0037-86822003000200012
6. Soper FL. Yellow fever: The present situation (October 1938) with special reference to South America. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1938;32: 297–322. doi:10.1016/S0035-9203(38)90045-8

7. Ministério da Saúde. Portaria Nº 1.498, de 19 de julho de 2013. Redefine o Calendário Nacional de Vacinação, o Calendário Nacional de Vacinação dos Povos Indígenas e as Campanhas Nacionais de Vacinação, no âmbito do Programa Nacional de Imunizações (PNI), em todo o território nacional. 1498 Jul 19, 2013.
8. Benchimol JL. Febre amarela: a doença e a vacina, uma história inacabada. Editora FIOCRUZ; 2001. doi:10.7476/9788575413951
9. Eventos Adversos Sérios Associados com a Vacina 17D contra a Febre Amarela.:23.
10. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico 48. Ministério da Saúde; 2017. Available: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/23/2017-V-48-N-8-Indicadores-priorit--rios-para-o-monitoramento-do-Plano-Nacional-pelo-Fim-da-Tuberculose-como-Problema-de-Sa--de-P--blica-no-Brasil.pdf>
11. Ministério da Saude. Informe nº 27 | 2017/2018. 2018.
12. Possas C, Lourenço-de-Oliveira R, Tauil PL, Pinheiro F de P, Pissinatti A, Cunha RV da, et al. Yellow fever outbreak in Brazil: the puzzle of rapid viral spread and challenges for immunisation. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2018;113. doi:10.1590/0074-02760180278
13. Bauer JH, Hudson NP. The incubation period of yellow fever in the mosquito. J Exp Med. 1928;48: 147–153. doi:10.1084/jem.48.1.147
14. Bellan SE. The Importance of Age Dependent Mortality and the Extrinsic Incubation Period in Models of Mosquito-Borne Disease Transmission and Control. Cornell SJ, editor. PLoS ONE. 2010;5: e10165. doi:10.1371/journal.pone.0010165
15. Johansson MA, Biggerstaff BJ, Arana-Vizcarrondo N, Gallagher N, Staples JE, Marano N. Assessing the Risk of International Spread of Yellow Fever Virus: A Mathematical Analysis of an Urban Outbreak in Asunción, 2008. Am J Trop Med Hyg. 2012;86: 349–358. doi:10.4269/ajtmh.2012.11-0432
16. Bates M. The Development and Longevity of *Haemagogus* Mosquitoes under Laboratory Conditions I. Ann Entomol Soc Am. 1947;40: 1–12. doi:10.1093/aesa/40.1.1
17. Roca-Garcia M, Bates M. Laboratory Studies of the Saimiri-*Haemagogus* Cycle of Jungle Yellow Fever I. Am J Trop Med Hyg. 1945;s1-25: 203–216. doi:10.4269/ajtmh.1945.s1-25.203
18. Bio-écologie d'*Haemagogus* (*Haemagogus*) *janthinomys* Dyar au Brésil : établissement du cycle gonotrophique en laboratoire et estimation du taux de survie. : 6.
19. Abreu FVS de, Ribeiro IP, Ferreira-de-Brito A, Santos AAC dos, Miranda RM de, Bonelly I de S, et al. *Haemagogus leucocelaenus* and *Haemagogus janthinomys* are the primary vectors in the major yellow fever outbreak in Brazil, 2016–2018. Emerg Microbes Infect. 2019;8: 218–231. doi:10.1080/22221751.2019.1568180
20. Childs ML, Nova N, Colvin J, Mordecai EA. Mosquito and primate ecology predict human risk of yellow fever virus spillover in Brazil. Philos Trans R Soc B Biol Sci. 2019;374: 20180335. doi:10.1098/rstb.2018.0335

21. de Thoisy B, Silva NIO, Sacchetto L, de Souza Trindade G, Drumond BP. Spatial epidemiology of yellow fever: Identification of determinants of the 2016-2018 epidemics and at-risk areas in Brazil. Althouse BM, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14: e0008691. doi:10.1371/journal.pntd.0008691
22. de Paiva CA, Oliveira AP de S, Muniz SS, Calijuri ML, dos Santos VJ, Alves S do C. Determination of the spatial susceptibility to Yellow Fever using a multicriteria analysis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2019;114: e180509. doi:10.1590/0074-02760180509
23. Kaul RB, Evans MV, Murdock CC, Drake JM. Spatio-temporal spillover risk of yellow fever in Brazil. *Parasit Vectors*. 2018;11: 488. doi:10.1186/s13071-018-3063-6
24. Bonaldo MC, Gómez MM, dos Santos AA, Abreu FVS de, Ferreira-de-Brito A, Miranda RM de, et al. Genome analysis of yellow fever virus of the ongoing outbreak in Brazil reveals polymorphisms. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017;112: 447–451. doi:10.1590/0074-02760170134
25. Gómez MM, Abreu FVS de, Santos AAC dos, Mello IS de, Santos MP, Ribeiro IP, et al. Genomic and structural features of the yellow fever virus from the 2016–2017 Brazilian outbreak. *J Gen Virol*. 2018;99: 536–548. doi:10.1099/jgv.0.001033
26. Rezende IM de, Sacchetto L, Mello ÉM de, Alves PA, Iani FC de M, Adelino TÉR, et al. Persistence of Yellow fever virus outside the Amazon Basin, causing epidemics in Southeast Brazil, from 2016 to 2018. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12: e0006538. doi:10.1371/journal.pntd.0006538
27. Keeling MJ, Rohani P. *Modeling infectious diseases in humans and animals*. Princeton: Princeton University Press; 2008.
28. Codeço CT, Coelho FC. Modelagem de doenças transmissíveis. *Oecologia Aust*. 2012;16: 110–116. doi:10.4257/oeco.2012.1601.09
29. Diekmann O, Heesterbeek H, Britton T. *Mathematical tools for understanding infectious diseases dynamics*. Princeton: Princeton University Press; 2013.
30. Dietz K. The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. *Stat Methods Med Res*. 1993;2: 23–41. doi:10.1177/096228029300200103
31. Massad E, Coutinho FAB, Burattini MN, Amaku M. Estimation of R_0 from the initial phase of an outbreak of a vector-borne infection. *Trop Med Int Health*. 2009 [cited 21 Jul 2020]. doi:10.1111/j.1365-3156.2009.02413.x
32. Delamater PL, Street EJ, Leslie TF, Yang YT, Jacobsen KH. Complexity of the Basic Reproduction Number (R_0). *Emerg Infect Dis*. 2019;25: 1–4. doi:10.3201/eid2501.171901
33. Biggerstaff BJ, Arana-Vizcarrondo N, Johansson MA, Staples JE. Incubation Periods of Yellow Fever Virus. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83: 183–188. doi:10.4269/ajtmh.2010.09-0782
34. Sellards AW. *The Interpretation of the Incubation Period of the Virus of Yellow Fever*

in the Mosquito (*Aedes Aegypti*). *Ann Trop Med Parasitol.* 1935;29: 49–53. doi:10.1080/00034983.1935.11684830

35. Monath TP. Flaviruses. 3rd ed. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2001.

36. Maciel-de-Freitas R, Eiras ÁE, Lourenço-de-Oliveira R. Calculating the survival rate and estimated population density of gravid *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae) in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saúde Pública.* 2008;24: 2747–2754. doi:10.1590/S0102-311X2008001200003

37. Mondet B. Condições de sobrevivência em laboratório de *Haemagogus janthinomys* dyar, 1921 (Diptera: Culicidae). *Rev Soc Bras Med Trop.* 1997;30: 11–14. doi:10.1590/S0037-86821997000100003

38. Wallinga J. Different Epidemic Curves for Severe Acute Respiratory Syndrome Reveal Similar Impacts of Control Measures. *Am J Epidemiol.* 2004;160: 509–516. doi:10.1093/aje/kwh255

39. Villela DAM, Bastos LS, De Carvalho LM, Cruz OG, Gomes MFC, Durovni B, et al. Zika in Rio de Janeiro: Assessment of basic reproduction number and comparison with dengue outbreaks. *Epidemiol Infect.* 2017;145: 1649–1657. doi:10.1017/S0950268817000358

40. Pinho STR, Ferreira CP, Esteva L, Barreto FR, Morato e Silva VC, Teixeira MGL. Modelling the dynamics of dengue real epidemics. *Philos Trans R Soc Math Phys Eng Sci.* 2010;368: 5679–5693. doi:10.1098/rsta.2010.0278

41. Zhao S, Musa SS, Hebert JT, Cao P, Ran J, Meng J, et al. Modelling the effective reproduction number of vector-borne diseases: the yellow fever outbreak in Luanda, Angola 2015–2016 as an example. *PeerJ.* 2020;8: e8601. doi:10.7717/peerj.8601

42. Wallinga J, Lipsitch M. How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers. *Proc R Soc B Biol Sci.* 2007;274: 599–604. doi:10.1098/rspb.2006.3754

43. White LF, Wallinga J, Finelli L, Reed C, Riley S, Lipsitch M, et al. Estimation of the reproductive number and the serial interval in early phase of the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in the USA. *Influenza Other Respir Viruses.* 2009;3: 267–276. doi:10.1111/j.1750-2659.2009.00106.x

44. Obadia T, Haneef R, Boëlle P-Y. The R0 package: a toolbox to estimate reproduction numbers for epidemic outbreaks. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2012;12: 147. doi:10.1186/1472-6947-12-147

45. Cunha MS, da Costa AC, de Azevedo Fernandes NCC, Guerra JM, dos Santos FCP, Nogueira JS, et al. Epizootics due to Yellow Fever Virus in São Paulo State, Brazil: viral dissemination to new areas (2016–2017). *Sci Rep.* 2019;9: 5474. doi:10.1038/s41598-019-41950-3

46. Cunha M dos P, Duarte-Neto AN, Pour SZ, Ortiz-Baez AS, Černý J, Pereira BB de S, et al. Origin of the São Paulo Yellow Fever epidemic of 2017–2018 revealed through molecular

epidemiological analysis of fatal cases. *Sci Rep.* 2019;9: 20418. doi:10.1038/s41598-019-56650-1

47. Faria NR, Kraemer MUG, Hill SC, Goes de Jesus J, Aguiar RS, Iani FCM, et al. Genomic and epidemiological monitoring of yellow fever virus transmission potential. *Science.* 2018;361: 894–899. doi:10.1126/science.aat7115

48. Massad E, Coutinho FAB, Burattini MN, Lopez LF. The risk of yellow fever in a dengue-infested area. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2001;95: 370–374. doi:10.1016/S0035-9203(01)90184-1

49. Heffernan JM, Smith RJ, Wahl LM. Perspectives on the basic reproductive ratio. *J R Soc Interface.* 2005;2: 281–293. doi:10.1098/rsif.2005.0042

50. Kraemer MUG, Faria NR, Reiner RC, Golding N, Nikolay B, Stasse S, et al. Spread of yellow fever virus outbreak in Angola and the Democratic Republic of the Congo 2015–16: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17: 330–338. doi:10.1016/S1473-3099(16)30513-8

51. Zhao S, Stone L, Gao D, He D. Modelling the large-scale yellow fever outbreak in Luanda, Angola, and the impact of vaccination. Rodriguez-Barraquer I, editor. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12: e0006158. doi:10.1371/journal.pntd.0006158

52. Wu JT, Peak CM, Leung GM, Lipsitch M. Fractional dosing of yellow fever vaccine to extend supply: a modelling study. *The Lancet.* 2016;388: 2904–2911. doi:10.1016/S0140-6736(16)31838-4

53. Shearer FM, Moyes CL, Pigott DM, Brady OJ, Marinho F, Deshpande A, et al. Global yellow fever vaccination coverage from 1970 to 2016: an adjusted retrospective analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17: 1209–1217. doi:10.1016/S1473-3099(17)30419-X

54. Johansson MA, Vasconcelos PFC, Staples JE. The whole iceberg: estimating the incidence of yellow fever virus infection from the number of severe cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2014;108: 482–487. doi:10.1093/trstmh/tru092

7.2 ARTIGO 2: FALHAS VACINAIS NA EPIDEMIA DE FEBRE AMARELA DE 2016-2018:
IMPLICAÇÕES PARA A VIGILÂNCIA E CONTROLE DA FEBRE AMARELA

Objetivo: Avaliar a cobertura vacinal, ocorrência de casos e o risco de adoecimento na população vacinada na população do estado de Minas Gerais, Brasil, no período 2016 a 2018

Título: *Vaccine failures in the 2016-2018 yellow fever epidemic: implications for yellow fever surveillance and control*

Vaccine failures in the 2016-2018 yellow fever epidemic: implications for yellow fever surveillance and control

Authors: Fernanda Cristina da Silva Lopes Ferreira¹, José Geraldo Leite Ribeiro², Luiz Antônio Bastos Camacho¹, Daniel Antunes Maciel Villela³

¹Escola Nacional de Saúde Pública – FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

²Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (Professor Emeritus), Belo Horizonte, MG, Brazil.

³Programa de Computação Científica – FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Abstract

Introduction: Yellow fever is an acute infectious disease with vaccination as the main prevention. The definition used in Brazil for a suspected case of yellow fever excludes individuals with a history of yellow fever vaccination, thereby impeding adequate surveillance and detection of vaccination failures, although rare. During the outbreak from 2016 to 2018, at least 24 cases of proven vaccination failures were identified, highlighting the need to review both the case definition and the proposed vaccination strategies. This study aimed to analyze the yellow fever cases in vaccinated individuals in Minas Gerais state, Brazil, from 2016 to 2018 and to estimate the likelihood of infection, including with symptoms, in individuals vaccinated against yellow fever.

Material and methods: The study used reported yellow fever cases in the Brazilian surveillance registry (SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação) and vaccination coverage data in the state of Minas Gerais. A logistic regression was applied to estimate the conditional probability of an infected individual being vaccinated. Based on the conditional probability and yellow fever incidence rates by municipality in the period and municipal vaccination coverage rates, we estimated the probability of vaccinated individuals being infected and reported as symptomatic cases.

Results: In the total of 3,354 reported yellow fever cases in persons residing in the state of Minas Gerais, 278 cases were identified in previously vaccinated individuals, 41 of whom evolved to death. Of the 24 vaccination failures investigated by the Minas Gerais State Health Secretariat, only one individual evolved to death. We found higher probability (1:1,000 in median values) of vaccinated individuals being infected and reported as cases in the 15 to 59-year and over 60-year age groups. Most municipalities in the state showed vaccination coverage rates below 95% in all the age groups.

Conclusion: Although the probability of vaccinated individuals being infected and reported as a case is low, it is not negligible in large populations. The higher case incidence in individuals 15 to 59 years of age probably influenced the higher probability of being a case among vaccinated individuals, but the analysis shows the importance of considering loss of vaccine effectiveness over time. The reduction in vaccination coverage in Brazil in recent years has culminated in the reemergence of vaccine-preventable diseases. In this context, it is extremely important to review health surveillance actions to overcome the current challenges imposed on the health system, especially the National Immunization Program.

Introduction

Yellow fever (YF) is an arbovirus infection [1] that has caused sporadic outbreaks in Brazil in recent years, including severe cases and a high case fatality [2,3]. The main form of

prevention of sylvatic yellow fever is based on individual immunity through three mechanisms: in infants through transplacental transmission of maternal antibodies and actively, by infection with the yellow fever virus or by vaccination. Natural infection results in permanent immunity. Vaccine-induced immunity is also believed to be lifelong, but studies have shown a reduction in neutralizing antibodies 36 months after administration [4]. The vaccines used in Brazil (17DD and 17D204) are considered safe and present seroconversion rates greater than 90% and 95% effectiveness in adults [5]. Vaccination and the eradication of *Aedes aegypti* were responsible for the interruption of yellow fever outbreaks with urban transmission, the last reports of which date to 1942. However, cases with sylvatic transmission continue to exist. The most serious yellow fever epidemic in Brazil in the last 80 years, in 2016-2018, called attention to the need for improving surveillance of the disease with timely surveillance of epizootics and human cases and revision of vaccination strategies [6].

The World Health Organization (WHO) has recommended a single dose of the vaccine in individuals over 5 years since 2013 [7], the strategy adopted in Brazil since 2017 [8]. This recommendation results from the fact that there are few reports of rigorously documented vaccination failures. The YF suspected case definition used by the Brazilian Ministry of Health currently excludes cases in previously vaccinated persons [9], thereby impeding both surveillance of the disease in vaccinated persons and surveillance of vaccination. Thus, yellow fever in vaccinated persons may be underreported and underdiagnosed in Brazil, which shows important regions at risk for the disease, administers the vaccine in these areas, and has expanded the recommendation since 2020 to all states of the country [10]. The exclusion of previously vaccinated persons from the definition of suspected case thus hinders the detection of vaccination failures, an important criterion used to review yellow fever vaccination strategies.

The report of at least 24 well-documented cases of vaccination failures during the outbreak in Minas Gerais in 2018, 16 of whom in children and adolescents [11,12], not only shows the loss of protection due to the long-term decline in neutralizing antibodies [13,14], but also generates uncertainty as to the ideal recommendation for the yellow fever vaccine in the Brazilian national immunization calendar. After Brazil's change in the vaccine's recommendation of a single dose for adults and only a booster dose for children under five years, it is important to understand the conditions associated with yellow fever that include vaccinated persons. The current study aims to investigate the occurrence of yellow fever in vaccinated individuals in the state of Minas Gerais from 2016 and 2018 and broadly provide

support for the definition of public policies for yellow fever prevention, especially revising the case definition and the recommendation of a single dose of the vaccine in Brazil.

Material and methods

Study population and area

The study covers the population of the state of Minas Gerais that has a history of yellow fever vaccination since 1999, with the vaccine's introduction in the childhood vaccination calendar and mass campaigns conducted in 1999-2000 and 2009-2010. The state borders on the Central-West region and the East Coast of Brazil and acts as an important link between the endemic states for yellow fever and areas that were considered free of the disease until 2016. The state has a population of approximately 21 million (IBGE, 2021 <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/mg.html>), the second largest in Brazil, and is situated in the Southeast, a densely population region and important economic and political hub in the country.

Data

The Minas Gerais State Health Secretariat (SES-MG) provided three databases that contain (1) information on reported yellow fever cases, (2) vaccination coverage, and doses applied according to municipality, as well as (3) records on investigation of reported cases in previously vaccinated persons.

Yellow fever cases

The analysis included all cases of persons residing in the state of Minas Gerais with onset of symptoms between 2016 (starting with Epidemiological Week 49), the beginning of yellow fever seasonality, and 2018. Confirmed cases were defined as closed cases in the Information System on Diseases of Notification (SINAN), confirmed according to the laboratory criterion.

The second database only contains information on investigation of reported yellow fever cases in previously vaccinated persons. The investigation was motivated by the need for (and importance of) identifying possible vaccination failures through confirmation of cases and records of valid vaccination. The regular periods for monitoring yellow fever as defined by the Ministry of Health is from July to June in a subsequent year. This period is based on yellow fever seasonality, from November to May. During the Brazilian epidemic from 2016 to 2018,

three monitoring periods were determined, the first from July 2016 to June 2017, the second from July 2017 to June 2018, and the third from July 2018 to June 2019. To deal with the epidemiological situation and mainly to reduce case-fatality, in February 2017 the Minas Gerais State Health Secretariat produced a new case definition, valid only for some regions of the state that were considered high-risk areas in the second monitoring period. According to this definition, individuals with clinical symptoms consistent with yellow fever were reported and investigated during the second monitoring period, even if they had a history of previous yellow fever vaccination [15].

Definition of vaccination failure was based on recorded proof of valid vaccination, that is, a dose received at least 30 days before the onset of symptoms. Case confirmation was by PCR and/or viral isolation, followed by sequencing and/or genetic/molecular characterization of the virus (whether wild or vaccinal) or matched serology with seroconversion for yellow fever and non-reactive to other flaviviruses or positive histopathology and immunohistochemistry for yellow fever, also ruling out other flaviviruses and/or detectable PCR for yellow fever in tissue fragments (deaths). A more detailed description of the procedures for selecting cases for investigation was published elsewhere [11].

Vaccination coverage

The database on vaccination coverage contains the number of doses applied and the accumulated percentages in the population from 2009 to 2016 by municipality according to the following age groups: under 1 year, 1 year, 2 years, 3 years, 4 years, 5 to 9 years, 10 to 14 years, 15 to 59 years, and 60 years or older. For purposes of analysis, the data were regrouped in three categories, 1 to 14 years, 15 to 59 years, and 60 years or older.

Calculation of vaccination coverage was based on the number of doses applied (initial dose, first dose, and single dose), accumulated in the years 2009 to 2016 divided by the population in the respective age groups. The population of children under 2 years of age was based on the Information System on Live Births (SINASC) for the year 2012, and from that age group upward, according to the 2010 Census published by the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE).

Yellow fever vaccination coverage was used as a categorical variable in the descriptive analysis and as a continuous variable in the logistic regression analysis. The intervals for the categories of vaccination coverage were as follows: less than 60%, 61-94%, and greater than 94%.

Statistical data analysis

Cases were divided into two groups, vaccinated (regardless of the number of doses received) and unvaccinated, based on the information in the vaccine field on the individual case notification form. We present here the descriptive analysis of the distribution of absolute and relative values referring to the following variables: sex, age, and disease evolution according to vaccination status.

A logistic regression model was used in which the outcome was “vaccinated” (yes or no) and the explanatory variables were age and sex to estimate the probability of a person of a given age group and sex being vaccinated. The logistic model for the outcome “vaccination status” y (1 for yes and 0 for no) uses the link function according to the probability p of being vaccinated, conditional on the individual having been a case. Thus, $p = P(\text{individual is vaccinated} \mid \text{individual reported as case})$, or simply $P(\text{vaccinated} \mid \text{case})$ and the function:

$$\log(p/(1-p)) = \beta_0 + \beta_1x_1 + \beta_2x_2,$$

in which the explanatory variable x_1 corresponds to the individual’s age and x_2 to their sex. Age was analyzed as a continuous variable and male sex was used as the reference.

Case incidence was calculated using the total number of cases from 2016 to 2018 by age group and municipality of residence. We used the population estimate for the year 2016 (IBGE) to calculate incidence.

The estimated probability of an individual being a case, conditional on being vaccinated against yellow fever, was performed by applying the Bayes Theorem, $P(\text{Case} \mid \text{vaccinated}) = P(\text{Vaccinated} \mid \text{case}) \times P(\text{case}) / P(\text{vaccinated})$. The first term, $P(\text{vaccinated} \mid \text{case})$, estimated by the regression, refers to the known information, based on the condition as case, of the odds of being vaccinated ($\text{Probvac}/\text{case}$). The probability that a person is a yellow fever case, $P(\text{case})$, is calculated as the case incidence referring to the overall probability of occurrence of yellow fever in the respective municipality. The probability that an individual is vaccinated, $P(\text{vaccinated})$, is calculated as the vaccination coverage (VC) in the individual’s municipality of residence. The rule in the Bayes Theorem thus translates as the following equation:

$$\text{Probcase}/\text{vac} = (\text{Probvac}/\text{case} \times \text{Incidence}) / \text{VC} \quad \text{Eq.1}$$

Ethical aspects

The study was approved by the Institutional Review Board of the Sergio Arouca National School of Public Health (Oswaldo Cruz Foundation), with the Certificate of Submission for Ethical Review (CAAE) 53772221.0.0000.5240.

Results

A total of 3,354 yellow fever cases were reported to the SINAN database in the state of Minas Gerais in 2016-2018. Of this total, 947 cases (28%) were confirmed by laboratory tests. 278 (29.3%) of these confirmed cases had prior YF vaccination recorded in the item on vaccination history in the case notification form. Of these 278 cases, 41 evolved to death, resulting in a 15% case-fatality rate among vaccinated cases (41/278) and nearly 40% among unvaccinated cases (212/539) (Table 1). Mean age was 48 years in vaccinated cases and 43 years in unvaccinated cases. Of the 278 cases with information on prior vaccination, 24 cases in the second monitoring period were investigated and concluded as vaccination failures. Most of the vaccination failures were in males (75%), and the mean age was 32 years (range:7-86 years). The interval between date of vaccination and onset of symptoms ranged from 1(16.7%) to 19 years (8.3%). As for time of vaccination, the infant age group (under 1 year of age) predominated. The most frequent likely place of infection (LPI) was the municipality of Mariana, in Greater Metropolitan Belo Horizonte (RMBH).

TABLE 1. DISTRIBUTION BY SEX, AGE GROUP, AND FINAL EVOLUTION ACCORDING TO VACCINATION HISTORY IN CONFIRMED YELLOW FEVER CASES, MINAS GERAIS STATE, BRAZIL, 2016-2018.

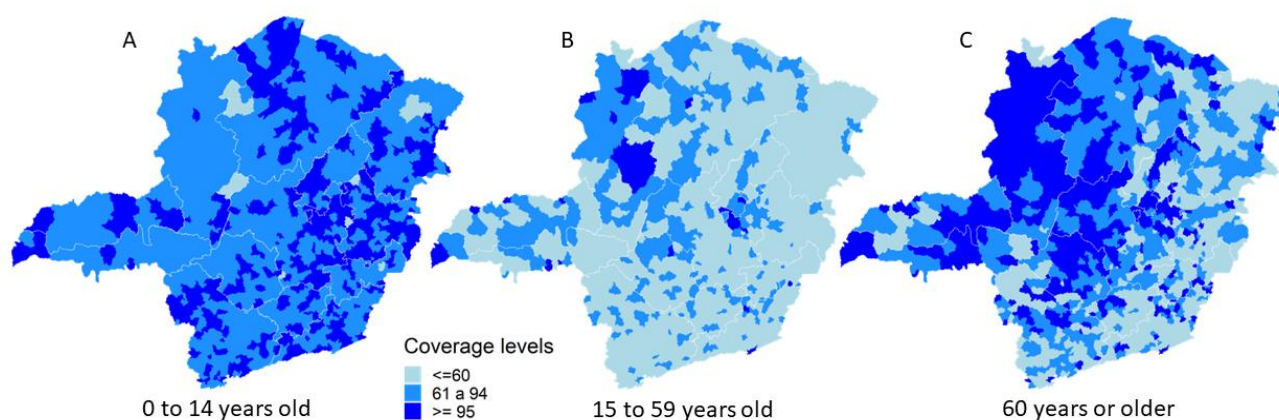
Characteristics	Vaccinated		Unvaccinated	
	N=278	(%)	N=551	(%)
Sex				
Male	224	(80.6)	484	(87.8)
Female	54	(19.4)	67	(12.2)
Age group (years)				
15 to 59	236	(84.9)	417	(75.7)
60+	37	(13.3)	127	(23.0)
0 to 14	5	(1.8)	7	(1.3)
Age (years)				
Mean and SD	43.3	(16.0)	48.0	(14)
Evolution				
Cure	232	(83.7)	325	(60.3)
Death (from YF)	41	(14.8)	212	(39.3)
Death (other causes)	2	(0.7)	2	(0.4)

Source: Minas Gerais State Health Secretariat (SES-MG)

Visual inspection of the vaccination coverage maps for each age group (0 to 14, 15 to 59, and 60+ years) revealed few municipalities (0.1%) with rates under 60% in the 0 to 14-year age group. While 62% of the municipalities showed vaccination coverage rates from 61 to 94%, only 37% of the municipalities had coverage greater than 95% (Figure 1A). Few municipalities showed vaccination coverage greater than 94% in the 15 to 59-year age group, and most of the municipalities showed rates below 60% (Figure 1B). In the 60 and over age group, there was a similar distribution for each of the three vaccination coverage intervals, which totaled some 30% of the municipalities (Figure 1C). In this age group, the group of municipalities with low coverage rates (<60%) were in the eastern part of the state, exactly where the highest yellow fever incidence rates occurred from 2016 to 2018.

Figure 1. Yellow fever vaccination coverage according to municipality and age group, 0 to 14 years (A) 15 to 59 years (B), and 60 years or over (C), Minas Gerais state, Brazil, showing accumulated values for the period from 2009 to 2016.

Accumulated vaccination coverage according to age group, Minas Gerais, Brazil, 2009 a 2016



The logistic regression model used in this study showed that a one-year increase in age decreased the probability of being vaccinated by 2% ($p < 0.0000$). As for sex, the probability of an individual being vaccinated was 43% lower in males, with statistical significance ($p < 0.01$). The estimated vaccination rates among symptomatic cases were equal for the age variable (0.98) and similar for the sex variable in the univariate and multivariate models, respectively (0.57 and 0.56) (Table 2). The coefficients found in model 3 allowed determining the values for β_1 and β_2 to calculate the probability of being vaccinated, conditional on being a symptomatic case of yellow fever.

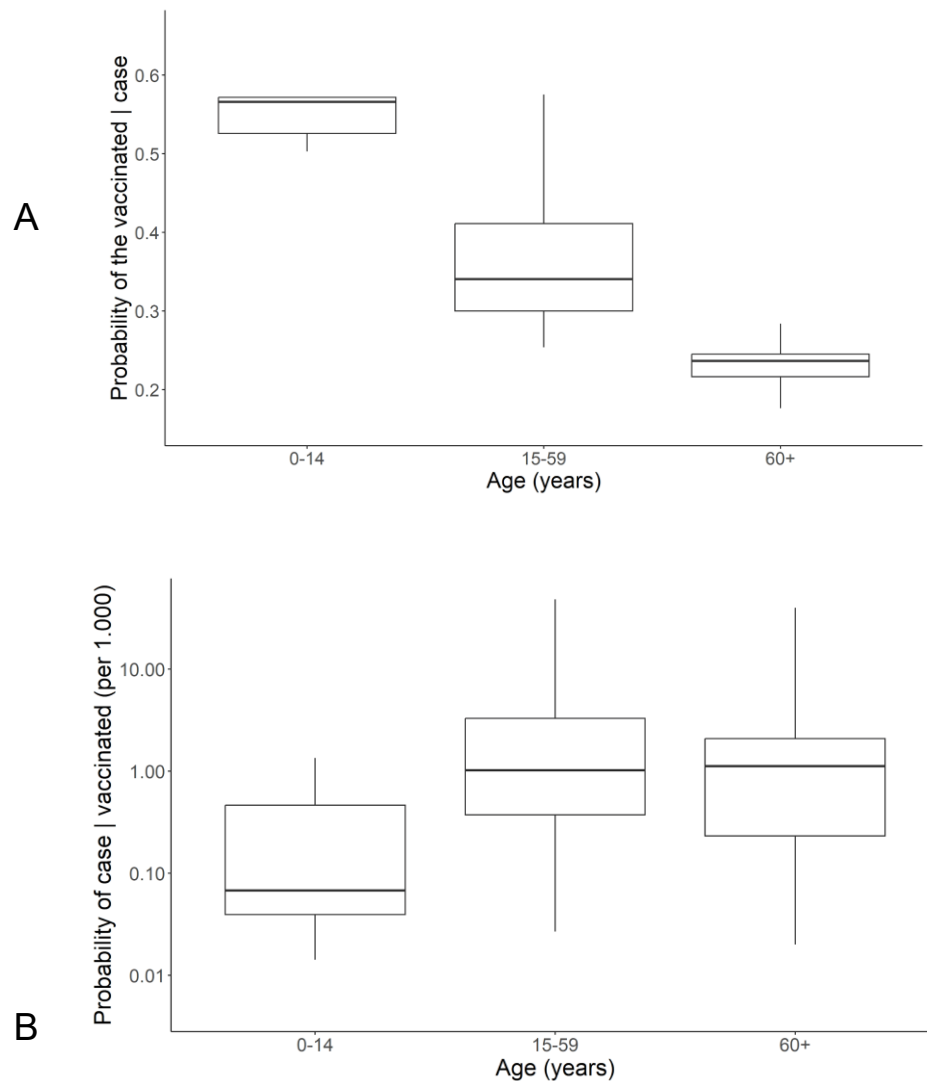
Table 2. Univariate and multivariate models for confirmed yellow fever cases, Minas Gerais state, Brazil, 2016 to 2018.

		OR	95% CI	<i>p-value</i>	AIC
Model 1, univariate	Age	0.98	0.97 – 0.99	0.0000	1043
Model 2, univariate	Sex	0.57	0.40 – 0.85	0.0055	1054
Model 3, multivariate	Age	0.98	0.97 – 0.99	0.0000	1037
	Sex	0.56	0.38 – 0.84	0.0047	

The probability of an individual being vaccinated, conditional on being a symptomatic yellow fever case, was greater than 50% in the age group from 0 to 14 years, while it was lower in the age groups from 15 to 59 years and 60 years or older (Figure 2A). Meanwhile, the risk of a vaccinated individual 0 to 14 years of age developing the disease was about 1 in 10,000 vaccinated persons, while in the other two age groups the risk was 1 in 1,000 vaccinated

persons (Figure 2B).

Figure 2. probability of being vaccinated among reported yellow fever cases (A) and probability of being a case among vaccinated individuals (B) estimated by Equation 1, confirmed yellow fever cases, Minas Gerais state, Brazil, 2016 to 2018.



Discussion

The current study aimed to explore data on yellow fever in vaccinated individuals with data from recent outbreaks in the state of Minas Gerais, Brazil. According to the World Health Organization, there are few records of well-documented failures with the yellow fever vaccine [7]. In our study, 278 cases were identified in individuals with prior vaccination. Of these, 24 reported cases in the second monitoring period were considered adequately proven vaccination failures according to an investigation conducted by the Minas Gerais State Health Secretariat.

The confirmation of vaccination failures, either primary or secondary failures, highlights the importance of case surveillance, even in individuals with prior vaccination. Thus, there is evidence for the possibility of case occurrence in persons that are proven to be adequately vaccinated [11]. Importantly, the probability of developing a symptomatic case, conditional on being vaccinated, is not high, but it was estimated as 1 in 10,000 children and 1 in 1,000 adults. In large vaccinated populations, this may translate as high absolute numbers, even with the uncertainty observed in these estimates.

A suspected case is defined according to the most common characteristics of yellow fever and is related to the natural history of the disease. The Brazilian Ministry of Health, in the Health Surveillance Guidebook, defines suspected yellow fever cases using non-vaccination as the main initial criterion, thus immediately ruling out cases in vaccinated individuals [9]. International health agencies do not limit case suspicion to unvaccinated persons. Both the U.S. Centers for Disease Control (CDC) and the WHO classify cases in three levels: suspected cases, probable cases, and confirmed cases [16]. Vaccination is only mentioned to avoid confusion between cases of vaccine reaction and natural infection. The minimum interval for confirmation by seroconversion of a probable case is thus 30 days between vaccination and the onset of symptoms. The minimum interval is 14 days for confirmation of suspected cases by real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), immunohistochemistry, or isolation of the yellow fever virus [16].

The detection of vaccination failures in Brazil highlights the importance of revising the definition of suspected yellow fever cases, which currently excludes previously vaccinated persons. With the prevailing definition of suspected yellow fever cases, including non-vaccination, the number of cases in vaccinated individuals may have been underestimated, even with case “monitoring” during the epidemic. The number of detected vaccination failures (24 individuals) is substantial when compared to the 12 cases acknowledged by the WHO [7], but it represents a small fraction of the total number of confirmed cases found in our study, probably due to the vaccine’s effectiveness in controlling viral circulation.

The confirmed yellow fever cases in this study followed the disease pattern found in other outbreaks, mainly affecting young male adults (15 to 59 years of age) [1,17]. In most individuals, the yellow fever virus causes an asymptomatic infection (55%) [3]. After being infected, the probability of evolving to a mild case is 33% and that of evolving to a severe case is 12% [3]. Since asymptomatic cases are not reported, the epidemic in Minas Gerais may have exceeded 6,000 cases. The disease can result in death in 5% of all infections, 13% in persons

that develop any sign of the disease (whether mild or severe), and 47% in persons that evolve to the severe case [3]. During outbreaks, reported case-fatality in severe cases has ranged from 29% to 67% [18–20]. The case-fatality rate in our study was lower among vaccinated cases (15%) when compared to the rate in unvaccinated individuals (40%), suggesting partial protection from the vaccine. An important point is that case fatality is overestimated as a result of underdiagnosis or late diagnosis when the number of cases is low and there is difficulty in distinguishing yellow fever from other diseases, thereby increasing the number of persons that present more severe cases. During an outbreak, for example, there is greater sensitivity for detecting new cases by health surveillance and healthcare services, thus positively impacting the survival of yellow fever patients due to early diagnosis and timely treatment. Therefore, since the number of yellow fever cases in Minas Gerais was quite high, the forced reorganization of healthcare services allowed capturing, diagnosing, and establishing therapeutic and preventive measures such as mass vaccination, thereby reducing the case-fatality rate over the course of the outbreak. For a disease with a case-fatality rate of nearly 50% in severe cases, vaccination may have been the main factor accounting for the lower case-fatality than in previous outbreaks in Brazil [3].

Unlike other states of Southeast Brazil, at the time of the outbreak, all 853 municipalities in the state of Minas Gerais were included in the Recommended Area for Yellow Fever Vaccine. Since 1999, they had applied the vaccine routinely in the healthcare services. Since the doses of yellow fever vaccine are cumulative, it is possible that by 2016 an important share of the population was already vaccinated or had some acquired natural immunity. Thus, although the official vaccination coverage rate is below the recommended level, these values may not reflect the true vaccination coverage. Even so, the state recorded more than 3,000 cases of yellow fever and at least 300 deaths. The spread of the yellow fever virus increased the number of cases, which in turn increased the risk of infection in vaccinated persons, a hypothesis confirmed by the investigation conducted by the State Health Secretariat. In addition, herd protection from the vaccine is not guaranteed, given the nonhuman primate reservoirs for sylvatic yellow fever transmission [21]. Thus, even with a high proportion of individuals protected by the vaccine, the protection does not cover susceptible individuals that are exposed to environments with infected mosquito vectors. Therefore, it is plausible that areas can be identified with some incidence of the disease despite high vaccination coverages rates.

We observed higher vaccination coverage in the 0-14-year age group compared to

other age groups in the period from 2016 to 2018. The probability of a symptomatic yellow fever case having been vaccinated was also higher in this same age group compared to the two other groups. This was expected, since vaccination coverage in this age group is favored by the various opportunities to vaccinate children under four years of age. It might be expected that the probability of being vaccinated would follow the same trend in vaccination coverage for all the age groups, which was not shown in the analysis here. While vaccination coverage in the 15 to 59-year age group was lower than in the other age groups, the probability of being vaccinated was higher than in the 60-and-older group. Higher incidence rates in the 15 to 59-year group explain the inverse relationship between vaccination coverage and the probability of being vaccinated. The data furnished by the Minas Gerais State Health Secretariat and analyzed in the current study showed lower vaccination coverage than recommended to avoid yellow fever outbreaks [12], especially in age groups over 15 years.

A study that used empirical data on immunogenicity to validate a model for duration of immunity in infants, children, and adults showed a decline in neutralizing antibodies 36 months after the initial dose, applied at nine months of age, which justifies the booster dose at four years of age [4]. This calls attention to the fact that Brazil's definition of suspected yellow fever cases excludes persons that have received the vaccine, even if they are symptomatic. Epidemiological surveillance systems already face inherent challenges, and the case definition is essential for making surveillance more sensitive. This controversy exposes countries at risk by neglecting both the diagnosis and reporting of yellow fever cases in persons that have been vaccinated.

In the face of the worst yellow fever outbreak in Brazil and shortage of doses, the vaccine's recommendation underwent a revision. In 2017, due to fear of lack of the necessary doses to cover all the areas exposed to yellow fever risk, including other countries of the Americas and Africa, the booster dose applied every ten years was eliminated, and the only booster that was maintained was at four years of age, in children that had received the first dose in infancy. Thus, Brazil adhered to the international guideline of a single dose, already in force since 2013 in other countries [22]. The WHO recommendation of a single dose of the yellow fever vaccine in 2013 considers various forms of evidence on the important protection imparted by the vaccine. Such evidence includes the effectiveness of yellow fever vaccination campaigns and few vaccination failures identified in endemic countries, a reduction in laboratory-associated infections in vaccinated workers, and the observation that after the vaccine's initial use in Brazil and other South American countries, yellow fever only occurred in unvaccinated

persons [6]. In the current study, we report at least 24 cases of vaccination failures that occurred in a single state of Brazil, Minas Gerais, and in a monitoring period of just 12 months.

Besides adherence to the recommendation of a single dose for adults, the occurrence of yellow fever in areas not previously considered endemic created the need to expand the areas with recommendation of vaccine to include the entire country. Since 2020, the vaccine has been included in the national routine immunization calendar, thereby impacting the number of doses to be supplied. In a context of finite resources and limited vaccine doses, studies can point to interesting strategies for prioritizing more vulnerable populations. Our study found that the dynamic in the occurrence of yellow fever from 2016 to 2018 mainly involved the eastern area of Minas Gerais state [23], with low vaccination coverage, close to areas without the vaccine's recommendation at the time of the outbreak, such as Rio de Janeiro and Espírito Santo states, and still predisposed to the occurrence and spread of yellow fever and other arbovirus infections. In addition to displaying favorable ecoepidemiology for maintenance of the yellow fever disease cycle, such as the predominance of the Atlantic Forest or its fragments [24,25], these areas are close to densely populated cities, highly infested with the *Aedes aegypti* mosquito, the main vector for the urban cycle of yellow fever and other arbovirus infections such as dengue, chikungunya, and Zika. This situation suggests the risk of yellow fever's re-urbanization in Brazil [26,27].

Our study is subject to some limitations. The uncertainty in the estimates of cases in previously vaccinated persons, as evidenced by the respective confidence intervals, may have been influenced by the low and unequal distribution of cases in the age groups. The information's quality may be compromised by incomplete information on the case notification form, and the investigation may not have captured relevant data such as vaccination history, for example, which is essential for classification of vaccination failure [12]. Data collection on vaccination history using the case notification form frequently depends on the patient's recall during treatment at a healthcare unit. Thus, cases in which "no" was recorded on the form may not always be targeted for investigation of prior vaccination history. Meanwhile, the proof of prior vaccination in vaccinated persons is based on documents and records. It is plausible that the measurement error related to prior vaccination is lower in vaccinated than in unvaccinated persons, and thus incur in underestimation of $Prob_{vac/case}$ and $Prob_{case/vac}$.

Another limitation refers to the precision of data on vaccination coverage. Yellow

fever vaccination coverage in age groups older than four years is difficult to measure. Health services rely on administrative vaccination coverage based on estimates that use the number of doses applied divided by the population, without specifying place of residence.

Brazil is a strategic country for yellow fever surveillance, since it has an endemic area for both human cases and epizootics. The country has used the vaccine routinely in healthcare services for decades and has a robust and integrated epidemiological surveillance system. Cases in persons with prior vaccination indicate vaccination failure and the inadequacy, for endemic areas, of the WHO recommendation of a single lifetime dose, overlooking the importance of the booster dose, especially when the first dose is administered in infancy. Based on the Brazilian Ministry of Health's operational definition of suspected cases for surveillance purposes, the total number of cases and the number of cases in vaccinated individuals may have been underestimated during the 2016-2018 outbreak, affecting the detection of cases of vaccination failures. Yellow fever cases in vaccinated persons should also be considered sentinel events for both vaccine failures and the vaccination process. The analysis performed here offers important insights on yellow fever surveillance and guidelines.

References

- [1] Monath TP, Vasconcelos PFC. Yellow fever. *Journal of Clinical Virology* 2015;64:160–73. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.08.030>.
- [2] Vasconcelos PF da C. Febre amarela. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2003;36:275–93. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822003000200012>.
- [3] Johansson MA, Vasconcelos PFC, Staples JE. The whole iceberg: estimating the incidence of yellow fever virus infection from the number of severe cases. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2014;108:482–7. <https://doi.org/10.1093/trstmh/tru092>.
- [4] Collaborative Group for Studies of Yellow Fever Vaccine, Bonin CRB, Fernandes GC, de Menezes Martins R, Camacho LAB, Teixeira-Carvalho A, et al. Validation of a yellow fever vaccine model using data from primary vaccination in children and adults, re-vaccination and dose-response in adults and studies with immunocompromised individuals. *BMC Bioinformatics* 2020;21:551. <https://doi.org/10.1186/s12859-020-03845-3>.
- [5] Camacho LAB, Freire M da S, Leal M da LF, Aguiar SG de, Nascimento JP do, Iguchi T, et al. Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17DD yellow fever vaccines: a randomized trial. *Rev Saúde Pública* 2004;38:671–8. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102004000500009>.
- [6] Staples JE, Barrett ADT, Wilder-Smith A, Hombach J. Review of data and knowledge

gaps regarding yellow fever vaccine-induced immunity and duration of protection. *Npj Vaccines* 2020;5:54. <https://doi.org/10.1038/s41541-020-0205-6>.

[7] World Health Organization. Background paper on yellow fever vaccine. *Vaccine Position Papers* Geneva: SAGE Working Group 2013.

[8] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Nota Informativa Nº 94, De 2017/CGPNI/DEVIT/SVS/MS 2017.

[9] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. vol. Único. 5ed. rev. atual. Brasília, MS; 2022.

[10] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Brasil. Ministério da Saúde. Portal do Governo Brasileiro. Em 2020 Ministério da Saúde amplia público para vacinas contra febre amarela e gripe. Available at: www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46139-em-2020-ministerio-da-saude-amplia-publico-para-vacinas-contrafebre-amarela-e-gripe 2020.

[11] Diniz LMO, Romanelli RM de C, Bentes AA, Silva NLC da, Soares Cruzeiro FR, Marcial TM, et al. Yellow fever in children and adolescents previously immunized in Minas Gerais State, Brazil. *Vaccine* 2020;38:6954–8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.08.042>.

[12] Petraglia TC de MB, Farias PMC de M, Sá GRS e, Santos EM dos, Conceição DA da, Maia M de L de S. Falhas vacinais: avaliando vacinas febre amarela, sarampo, varicela e caxumba. *Cad Saúde Pública* 2020;36:e00008520. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00008520>.

[13] Campi-Azevedo AC, Reis LR, Peruhype-Magalhães V, Coelho-dos-Reis JG, Antonelli LR, Fonseca CT, et al. Short-Lived Immunity After 17DD Yellow Fever Single Dose Indicates That Booster Vaccination May Be Required to Guarantee Protective Immunity in Children. *Front Immunol* 2019;10:2192. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02192>.

[14] Collaborative Group for Studies of Yellow Fever Vaccine, Bonin CRB, Fernandes GC, de Menezes Martins R, Camacho LAB, Teixeira-Carvalho A, et al. Validation of a yellow fever vaccine model using data from primary vaccination in children and adults, re-vaccination and dose-response in adults and studies with immunocompromised individuals. *BMC Bioinformatics* 2020;21:551. <https://doi.org/10.1186/s12859-020-03845-3>.

[15] Minas Gerais. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Belo Horizonte. Manejo Clínico Febre Amarela 2017.

[16] World Health Organization. Surveillance standards for vaccine-preventable diseases. 2020.

[17] Vasconcelos PF da C. Febre amarela. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2003;36:275–93. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822003000200012>.

- [18] Kallas EG, D'Elia Zanella LGFAB, Moreira CHV, Buccheri R, Diniz GBF, Castiñeiras ACP, et al. Predictors of mortality in patients with yellow fever: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* 2019;19:750–8. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30125-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30125-2).
- [19] Ho Y-L, Joelsons D, Leite GFC, Malbouisson LMS, Song ATW, Perondi B, et al. Severe yellow fever in Brazil: clinical characteristics and management. *Journal of Travel Medicine* 2019;26:taz040. <https://doi.org/10.1093/jtm/taz040>.
- [20] Ribeiro AF, Cavalin RF, Abdul Hamid Suleiman JM, Alves da Costa J, Januaria de Vasconcelos M, Sant'Ana Málaque CM, et al. Yellow Fever: Factors Associated with Death in a Hospital of Reference in Infectious Diseases, São Paulo, Brazil, 2018. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2019;101:180–8. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0882>.
- [21] Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Plotkin's vaccines*. 2018.
- [22] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Plano de Contingência para Resposta às Emergências em Saúde Pública- Febre Amarela. MS; 2021.
- [23] Ferreira FC da SL, Bastos Camacho LA, Villela DAM. Occurrence of yellow fever outbreaks in a partially vaccinated population: An analysis of the effective reproduction number. *PLoS Negl Trop Dis* 2022;16:e0010741. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010741>
- [24] Abreu FVS de, de Andreazzi CS, Neves MSAS, Meneguete PS, Ribeiro MS, Dias CMG, et al. Ecological and environmental factors affecting transmission of sylvatic yellow fever in the 2017–2019 outbreak in the Atlantic Forest, Brazil. *Parasites Vectors* 2022;15:23. <https://doi.org/10.1186/s13071-021-05143-0>.
- [25] Medeiros-Sousa AR, Laporta GZ, Mucci LF, Marrelli MT. Epizootic dynamics of yellow fever in forest fragments: An agent-based model to explore the influence of vector and host parameters. *Ecological Modelling* 2022;466:109884. <https://doi.org/10.1016/j.ecolmodel.2022.109884>.
- [26] Massad E, Burattini MN, Coutinho FAB, Lopez LF. Dengue and the risk of urban yellow fever reintroduction in São Paulo State, Brazil. *Rev Saúde Pública* 2003;37:477–84. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102003000400013>.
- [27] Possas C, Lourenço-de-Oliveira R, Tauil PL, Pinheiro F de P, Pissinatti A, Cunha RV da, et al. Yellow fever outbreak in Brazil: the puzzle of rapid viral spread and challenges for immunisation. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2018;113. <https://doi.org/10.1590/0074-02760180278>.

Acknowledgment

We would like to thank the Minas Gerais State Department of Health for making the data available. We would like to thank Nurse Eva Lídia Arcoverde Medeiros, Coordinator of the Center for Strategic Information on Health Surveillance (CIEVS-Minas), for mediating contacts with SES-MG, and physician Flavia Ribeiro Soares Cruzeiro, technical reference at CIEVS-

Minas, for her availability in clarifying the methodology for investigating vaccine failures. We also thank CAPES for the doctoral scholarship of Fernanda Cristina da Silva Lopes Ferreira

7.3 ARTIGO 3. ECOEPIDEMIOLOGIA DA FEBRE AMARELA: ESTIMAÇÃO DE RISCO A PARTIR DE FATORES ASSOCIADOS, MINAS GERAIS, BRASIL, 2016 A 2018.

Objetivo: Modelar o risco para surtos de febre amarela nos municípios de Minas Gerais a partir do conjunto de dados epidemiológicos, sociodemográficos e ambientais.

Ecoepidemiologia da febre amarela: estimacão de risco a partir de fatores associados, Minas Gerais, Brasil, 2016 a 2018.

Autores: Fernanda Cristina da Silva Lopes Ferreira¹, Filipe Vieira Santos de Abreu², Luiz Antônio Bastos Camacho¹, Daniel Antunes Maciel Villela³

¹Escola Nacional de Saúde Pública – FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

²Instituto Federal do Norte de Minas Gerais, Campus Salinas, MG, Brazil.

³Programa de Computaco Científica – FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Introduco

A febre amarela  uma importante arbovirose transmitida principalmente por mosquitos dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes*, no ciclo silvestre e *Aedes* no ciclo urbano da doença (CONSOLI & LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994).  considerada uma febre hemorrágica com evoluo aguda cuja infeco pelo vírus da febre amarela pode apresentar-se sob a forma assintomática e evoluir até casos graves e bitos (JOHANSSON; VASCONCELOS; STAPLES, 2014). Tem na vacinao sua principal forma de preveno, haja visto o risco e reemergência do ciclo urbano da doença (que não ocorre desde a década de 1950) com a participao dos mosquitos *Aedes aegypti*, cuja infestao  ampla em todos os estados brasileiros (TAUIL, 2010). E no ciclo silvestre, a erradicao e controle dos mosquitos vetores torna-se inviável o que reafirma a importância da proteo individual por meio da vacina, medida considerada mais efetiva e eficaz atualmente existente.

A ocorrência da maioria das doenças segue uma dinâmica multifatorial e com a febre amarela não  diferente. Dentre os fatores que propiciam o surgimento da febre amarela podemos mencionar aqueles relacionados  clássica triade vírus, vetor e hospedeiro (CUTTS & VANIO, 1998). Para além dessa triade  importante considerar também os fatores ambientais que possibilitam condioes favoráveis para a manuteno do ciclo silvestre da doença.

Quanto ao vírus da febre amarela os estudos realizados a partir da epidemia ocorrida no Brasil entre os anos de 2016 a 2018 mostraram alterao no genoma do vírus em proteínas que fazem parte do complexo responsável pela replicao viral (BONALDO et al., 2017; GÓMEZ et al., 2018). Quanto aos vetores, destaca-se que as principais espécies envolvidas na epidemia

Hg. leucocelaenus e *Hg. janthinomys* (ABREU et al., 2019; PINHEIRO et al., 2019; STANZANI et al., 2022). Em relação aos hospedeiros vertebrados, os Primatas Não-Humanos (PNH) do gênero *Alouatta* foram os mais afetados, mas o vírus também foi capaz de circular entre os gêneros *Callithrix*, *Sapajus*, *Callicebus*, *Brachytheres* e *Leontopithecus* (STRIER, 2019).

Interessantemente a riqueza na diversidade dos PNH foi apontada como fator preditivo para a ocorrência da febre amarela (CHILDS et al., 2019; DE PAIVA et al., 2019; KAUL et al., 2018a). Observou-se que a localização de pelo menos 70% dos casos de febre amarela em humanos no estado do Rio de Janeiro, se concentraram em um raio de 25km de distância em relação ao registro de epizootias (ABREU et al., 2022). Em relação ao homem, que é um hospedeiro acidental nesse ciclo, a vacinação contra a febre amarela está relacionada tanto com a proteção para a ocorrência de casos (GARSKE et al., 2014; ZHAO et al., 2018) como a prevenção de desfechos negativos (casos graves e óbitos) em caso de falhas vacinais (FERREIRA et al., 2022). Fatores ambientais como por exemplo, paisagens com maior densidade de borda e fragmentação são mais propícias para a ocorrência de casos humanos (WILK-DA-SILVA, 2020). Essas condições estão relacionadas principalmente com aspectos do vírus, como por exemplo, período de incubação extrínseco; dos vetores, especialmente sua abundância e sobrevivência (ABREU et al., 2022); dos PNH pela condição ótima para permanência e diversidade (BICCA-MARQUES; DE FREITAS, 2010) e do homem cujos fatores socio-culturais determinam a exposição seja pelas atividades de lazer ou ciclos de colheita (HAMLET et al., 2021).

Embora seja ampla a literatura sobre fatores de risco para a ocorrência de febre amarela ainda, existem lacunas a respeito da relação entre fatores da ecoepidemiologia da doença no nível local, ou seja, ao nível municipal que, no Brasil, corresponde ao menor nível de organização administrativa. Particularmente, compreender a dinâmica da relação nos municípios pertencentes à Área com Recomendação de Vacina (ACRV) onde a febre amarela continua causando surtos, é fundamental. Portanto, no nosso estudo propomos modelar o risco de febre amarela silvestre a partir do conjunto de dados epidemiológicos, sociodemográficos e ambientais nos municípios do estado de Minas Gerais. Esta análise pretende aprofundar nossa compreensão sobre a ocorrência de epidemia de febre amarela em um estado que vinha estruturando ações de controle por quase duas décadas, em resposta a surtos localizados da

doença.

Materiais e métodos

Este é um estudo ecológico baseado em dados secundários que representam fatores relacionados à ecoepidemiologia de febre amarela. Utilizou-se casos notificados de febre amarela em humanos residentes no estado de Minas Gerais disponibilizados pela Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais cuja fonte primária é o SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação). Os casos individuais foram agrupados segundo município de residência. Dados populacionais segundo sexo, faixa etária e município de residência foram consultados na projeção populacional para o ano de 2016 (FREIRE; GONZAGA; QUEIROZ, 2019). As faixas etárias também foram recategorizadas em três classes: menor de 14 anos, de 15 a 59 anos e 60 anos ou mais.

O conjunto de dados referente à cobertura vacinal disponibilizada pela SES-MG contempla o número de doses aplicadas e o percentual da cobertura segundo município para o intervalo de 2007 a 2016, cuja fonte primária é o SI-PNI. Os dados estão agregados em faixas etárias (menor de 1 ano, 1 ano, 2 anos, 3 anos, 4 anos, 5 a 9 anos, 10 a 14 anos, 15 a 59 anos e 60 anos ou mais). A cobertura por faixa etária está na tabela descritiva, mas que nos modelos foi utilizada a cobertura geral do município. No nosso estudo utilizamos os dados de percentual da cobertura categorizados em três classes: menor do que 60%, entre 61 e 94% e 95% ou superior.

Dados ambientais foram consultados na plataforma online do *Global Forest Watch* (WATCH, 2002). Esta é uma plataforma online que disponibiliza dados ambientais e ferramentas para o monitoramento de florestas de todo o mundo. Os dados são disponíveis no nível nacional, estadual, municipal/província e incluem informações a respeito do clima, biodiversidade, commodities, água e incêndios. Referente às informações florestais são apresentadas extensão e perda da cobertura arbórea, estoques e densidades de biomassa acima do solo, emissões e o fluxo líquido anuais de gases de efeito estufa e as remoções médias anuais de CO₂ (gás carbônico) florestal. No nosso estudo utilizamos a informação que trata da copa das árvores apresentada pela área em hectare segundo percentual de densidade do dossel. Utilizamos a área correspondente a densidade da copa de 30% considerando que o GFW (*Global Forest Watch*) apresenta, normalmente, análises, estatísticas e mapas para essa

densidade mínima.

Dados de epizootias confirmadas para febre amarela (morte de PNH) registradas no estado de Minas Gerais foram disponibilizadas também pela SES-MG. A partir dos dados selecionamos as epizootias confirmadas registradas no estado no período de 2014 a 2018, por considerarmos haver maior relação temporal com os casos humanos registrados no período da epidemia. O ampliado período de seleção de epizootias se justifica pela tentativa de diminuir a incerteza dos dados diante do número de eventos em PNH observados. As epizootias foram agrupadas segundo município de ocorrência.

Informações do tipo de bioma foram consultadas no sítio eletrônico do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Os dados são apresentados para cada município brasileiro segundo predominância do bioma. Selecionamos os municípios pertencentes ao estado de Minas Gerais cujos biomas presentes são Cerrado, Mata Atlântica e Caatinga. Devido ao número baixo de municípios caracterizados por Caatinga (10 municípios de bioma exclusivo de caatinga; 23 de Cerrado e Caatinga; e 1 de Mata Atlântica e Caatinga), optou-se por agrupar todos os municípios com apresentação de Caatinga em uma mesma categoria, assim denominada. Os dados de bioma foram então analisados considerando quatro categorias: caatinga; cerrado; mata atlântica; e cerrado e mata atlântica.

As informações sobre riqueza de primatas utilizadas estão disponíveis como material suplementar do trabalho realizado no Brasil por Kaul et al. (2018). Como a densidade de PNH não é quantificável, os autores calcularam, a partir da presença de espécies susceptíveis à febre amarela, a diversidade desses hospedeiros para cada município brasileiro. Selecionamos os municípios pertencentes ao estado de Minas Gerais que consolida a quantidade de espécies presentes.

Análise estatística

Os municípios foram estratificados segundo a ocorrência ou não de casos e foram calculados a média e o desvio padrão para as variáveis quantitativas. Para as variáveis categóricas calculamos a frequência relativa de municípios com e sem o registro de casos. Aplicamos um modelo de regressão logística univariada e múltipla (distribuição binomial, função logit) para avaliar a relação entre a ocorrência de epizootias (desfecho) e variáveis

ambientais (copa das árvores, bioma, área do município e riqueza de primatas).

Também empregamos um modelo de Poisson, para dimensionar a associação da frequência dos fatores ambientais e humanos da febre amarela (epizootias, cobertura vacinal e proporção da população segundo sexo) na frequência de casos da doença (desfecho) no estado de Minas Gerais no período de 2016 a 2018. Utilizamos *off set* do log da população total no município de residência para estimação razão de taxas. Consideramos como variável dependente o número de casos notificados de febre amarela segundo município de residência. As variáveis explicativas utilizadas em ambos modelos estão descritas e justificadas no Quadro 1.

Quadro1. Variáveis relacionadas à ecoepidemiologia da febre amarela.

Variáveis de interesse	Justificativa	Variável	Referências
Copa das árvores	A densidade da copa das árvores está relacionada com a manutenção de microclima favorável para a sobrevivência dos hospedeiros e vetores do ciclo silvestre.	Área_copa30% Área em hectare da copa das árvores com densidade de 30%	(DA SILVA et al., 2015) (COUTO-LIMA et al, 2020)
Bioma	Mata Atlântica e seus fragmentos estão associados tanto com a manutenção de condições ótimas do habitat quanto com a migração em busca de alimentos e melhores condições para a sobrevivência dos PNH.	Tipo de bioma Mata Atlântica Cerrado Caatinga Mata Atlântica/Cerrado Mata Atlântica/Caatinga Caatinga/Cerrado	(ABREU et al., 2022) (POSSAS et al., 2018)
Epizootias	População sob maior risco para a ocorrência de casos em humanos a partir do registro de epizootias	Registro de epizootias Sim Não	(ABREU et al., 2022)
Riqueza de primatas não humanos	Maior número de espécies de hospedeiros capazes de amplificar o vírus da febre amarela	Riqueza_PNH Número de espécies registradas segundo município	(KAUL et al., 2018b) (SHEARER et al., 2017) (FARIA et al., 2018)
Densidade populacional (Sexo)	Determinadas faixas etárias e sexo estão sob maior risco de ocorrência de febre amarela.	Proporção da população segundo sexo Masculino Feminino	(FERREIRA; BASTOS CAMACHO; VILLELA, 2022)
Cobertura vacinal	Proporção de susceptíveis	Cobertura vacinal em percentual	(SHEARER et al., 2017) (HAMLET et al., 2021) (PETRAGLIA et al., 2020)

Resultados

A distribuição dos municípios segundo o registro ou não de casos de febre amarela no período de 2016 a 2018 está descrita na Tabela 1. Dos 853 municípios analisados 400 (47%)

registraram casos de febre amarela, dos quais 186 tiveram casos confirmados da doença. A área em hectare dos municípios com registro de casos foi maior do que aqueles que não registraram casos para todas categorias de densidade de copa das árvores, exceto para copa com densidade de 25% (Tabela 1). A maior proporção de municípios que registrou casos possui como bioma predominante a Mata Atlântica. Nota-se que no estado de Minas Gerais quase 60% dos municípios possui a Mata Atlântica como bioma único enquanto 20% possui o Cerrado como bioma principal e 16,1% dos municípios compartilham em seu território a Mata Atlântica e o Cerrado.

Ao menos 135 municípios mineiros registraram a ocorrência de epizootias no período de 2016 a 2018. A frequência de epizootias, como já esperado, foi significativa para o registro de casos de febre amarela em humanos. Nos municípios com registro de casos em humanos o número de epizootias foi em média quase 6 vezes o número de epizootias registrado nos municípios sem casos humanos (Tabela 1). Observou-se menor cobertura vacinal nos municípios com registro da doença quando comparada com a cobertura vacinal dos municípios sem registro de casos, exceto para a faixa etária de 0 a 14 anos (Tabela 1). Os municípios com registro de casos possuem maior riqueza de PNH quando comparados com os municípios sem registro de casos da doença. A riqueza de PNH no estado de Minas Gerais variou de 2 a 5 espécies com maior diversidade em 11 municípios (1,3%) e predominância de municípios com 3 espécies (66,2%)

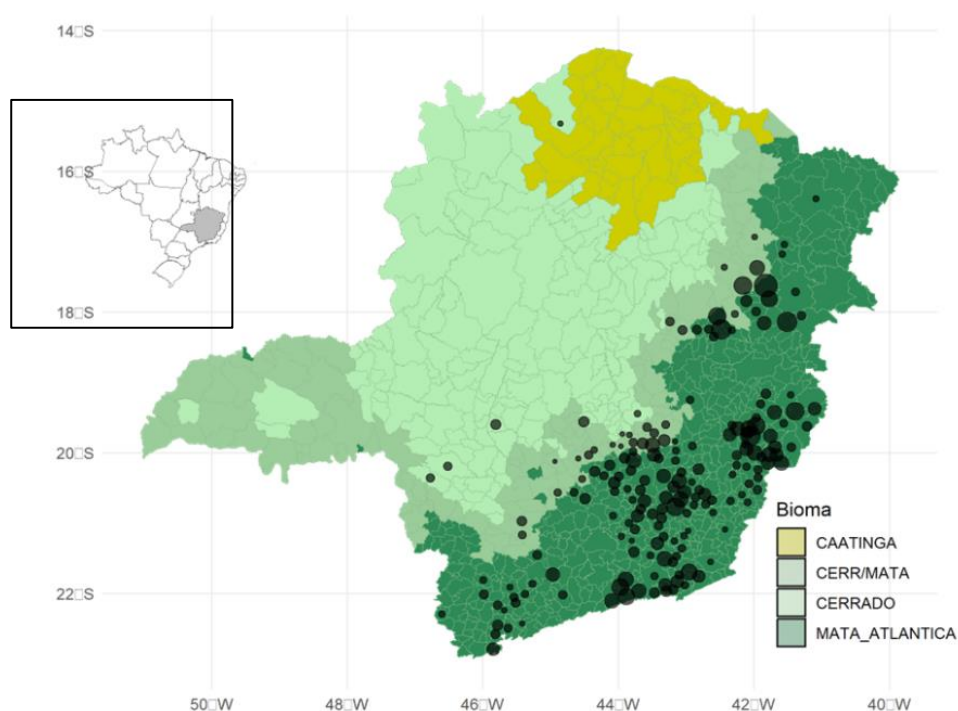
A cobertura vacinal segundo faixa etária mostrou menores percentuais nos municípios com registro de casos humanos quando comparado com municípios sem registro de casos. Entre os municípios com registro de casos cobertura vacinal foi menor para a faixa etária de 15 a 59 anos quando comparado com as outras faixas etárias. Tanto a proporção média da população por sexo, quanto por idade foi bem próxima, embora o teste tenha indicado alguma diferença (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos municípios segundo casos notificados de febre amarela e variáveis de interesse, Minas Gerais, 2016 a 2018

	Não (453)		Sim (400)		<i>p</i>
<i>Copa das árvores</i>	Média (área em ha)	DP	Média (área em ha)	DP	
0 %	671,1	(923,9)	702,8	(1028,8)	0,642
10 %	220,3	(265,1)	284,2	(353,4)	0,003
15 %	215,3	(258,4)	278,6	(345,6)	0,003
20 %	206,8	(247,5)	271,0	(336,3)	0,002
25 %	199,6	(238,2)	263,5	(326,7)	0,001
30 %	188,5	(223,4)	253,5	(313,3)	0,001
50 %	120,8	(135,8)	187,4	(230,2)	<0,001
75 %	62,7	(74,7)	123,3	(165,4)	<0,001
<i>Tipo de bioma</i>	N	%	N	%	
Caatinga	34	(7,5)	6	(1,5)	<0,001
Cerrado e Mata Atlântica	70	(15,4)	67	(16,7)	
Cerrado	122	(26,9)	46	(11,5)	
Mata Atlântica	227	(50,1)	281	(70,2)	
	Média	DP	Média	DP	
<i>Epizootias</i> (Número de epizootias)	0,08	(0,3)	0,46	(1,1)	<0,001
<i>Riqueza de PNH</i> (Número de espécies)	2,85	(0,6)	3,06	(0,6)	<0,001
<i>Cobertura vacinal</i> (segundo faixa etária)	Média	DP	Média	DP	
0-14 anos	89,8	(14,1)	92,2	(18,1)	0,034
15-59 anos	53,4	(20,7)	43,6	(17,1)	<0,001
60 ou mais	71,7	(27,9)	60,8	(26,6)	<0,001
Geral	62,3	(17,9)	54,7	(15,0)	<0,001
<i>Sexo (%)</i>	Média	DP	Média	DP	
Fem	49,2	(1,3)	49,90	(1,2)	<0,001
Mas	50,8	(1,3)	50,10	(1,2)	
<i>Proporção da população</i> <i>por faixa etária (%)</i>	Média	DP	Média	DP	
0-14 anos	20,6	(3,3)	20,1	(2,7)	0,012
15-59 anos	63,7	(2,3)	64,3	(2,3)	<0,001
60 ou mais	15,7	(3,0)	15,6	(2,9)	0,689

De fato, a ocorrência de casos de febre amarela no estado de Minas Gerais foi predominantemente nas áreas mais a leste do estado, onde se concentram municípios com a presença de Mata Atlântica ou seus fragmentos (Figura 1).

Figura 1. Distribuição de casos confirmados de febre amarela segundo município, Minas Gerais, 2016 a 2018. O tamanho dos círculos corresponde o número total de casos confirmados no município. As cores representam a vegetação predominante no município



No modelo múltiplo para ocorrência de epizootias apenas o tipo de bioma e a cobertura arbórea foram significativos. Os municípios que compartilham os biomas Cerrado/Mata atlântica e aqueles que possuem apenas a Mata Atlântica apresentaram razões de taxas substancialmente superiores às do Cerrado, com significância estatística (Tabela 2).

Tabela 2. Modelo univariado e múltiplo das epizootias segundo variáveis ambientais (tipo de bioma, área total do município, área do município cuja cobertura florestal compreende densidade de copa de 30%, riqueza de PNH), Minas Gerais, 2016 a 2018

	Razão de taxas brutas				Razão de taxas ajustadas			
		IC (95%)		<i>p</i>		IC (95%)		<i>p</i>
<i>Bioma</i>								
Cerrado	1	Ref		--	1	Ref		--
Caatinga	2,16	0,82	5,72	0,12	1,64	0,57	4,72	0,36
Cerrado/Mata Atlântica	2,74	1,40	5,35	<0,000	2,88	1,43	5,80	0,00
Mata Atlântica	2,02	1,13	3,61	0,02	2,28	1,19	4,40	0,01
<i>Área total</i>								
Area1 (Menor de 167 ha)	1	Ref		--	1	Ref		--
Area2 (167 a 289 ha)	1,37	0,73	2,56	0,37	1,33	0,70	2,52	0,39
Area3 (289 a 475 ha)	1,25	0,66	2,37	0,32	1,18	0,61	2,27	0,63
Area4 (476 a 915 ha)	1,69	0,92	3,11	0,09	1,46	0,75	2,87	0,27
Area5 (Maior de 915 ha)	1,68	0,91	3,08	0,12	1,08	0,43	2,69	0,88
<i>Cobertura arbórea</i>								
Copa 30%	1,00	1,00	1,00	<0,001	1,00	1,00	1,00	0,02
<i>Riqueza de primatas</i>								
2 espécies	1	Ref		--	1	Ref		--
3 espécies	0,79	0,50	1,27	0,34	0,70	0,41	1,20	0,20
4 espécies	1,83	1,01	3,31	0,04	1,27	0,65	2,49	0,48
5 espécies	1,92	0,48	7,67	0,36	0,83	0,18	3,91	0,81

Em relação a frequência de casos humanos os modelos univariado e múltiplo apresentam os valores estimados para cada variável de interesse (Tabela 3). O aumento em uma unidade na proporção de pessoas do sexo masculino na população aumenta a taxa de incidência de febre amarela em 17% (IC 1,14-1,20). No modelo ajustado houve indicativo de que a ocorrência de epizootias esteve relacionada a um aumento de 72% na taxa de incidência de febre amarela em relação aos municípios sem registro de epizootias (Tabela 3). Houve diferença significativa na cobertura vacinal entre os municípios que tiveram ou não casos de febre amarela, de forma que o aumento de 1% na cobertura vacinal reduz em 3% a taxa de incidência da doença.

Tabela 3. Modelo univariado e múltiplo da incidência de casos notificados de febre amarela segundo sexo, epizootias e cobertura vacinal, Minas Gerais, 2016 a 2018.

	Razão de taxas brutas			<i>p</i>	Razão de taxas ajustadas			<i>p</i>
		IC 95%				IC 95%		
<i>Sexo (prop)</i>								
Fem	0,95	0,93	0,98	<0,001	1	<i>Ref</i>		<0,001
Mas	1,05	1,02	1,07		1,17	1,14	1,20	
Epizootias	1,27	1,19	1,36		1,72	1,59	1,87	
<i>Cobertura vacinal geral</i>	0,97	0,97	0,98		0,97	0,97	0,97	

Discussão

A maior epidemia de febre amarela registrada no Brasil nas últimas décadas apresentou uma trajetória de espalhamento dos casos que reafirma a importância do conjunto de fatores relacionados à sua ecoepidemiologia. No nosso estudo avaliamos alguns desses fatores no estado de Minas Gerais nos anos de 2016 a 2018, observamos que o tipo de bioma, a área do município, o percentual de fechamento da copa das árvores e a riqueza de primatas foram significativos para a ocorrência de epizootias. Enquanto a cobertura vacinal, a proporção da população segundo sexo e a ocorrência de epizootias foram determinantes significativos para a ocorrência de casos em humanos.

Entre os fatores associados à ocorrência de epizootias a presença da Mata Atlântica foi significativa, embora o estado tenha o Cerrado ocupando o maior percentual de sua área (59%) (IEF, 2022) característica determinada pela maior área dos municípios que estão localizados na porção oeste do estado, a Mata Atlântica é o bioma predominante na maior parte dos municípios (60%). A maior chance de ocorrência foi observada nos municípios compostos pela Mata Atlântica e Cerrado quando comparado com os municípios que possuem apenas a Mata Atlântica, o que provavelmente tenha sido influenciado pelo efeito de borda ou fragmentos de floresta existentes nessas áreas (MEDEIROS-SOUSA, 2022; ILACQUA, 2021). Nas duas situações ocorrem alterações do ambiente próximo às áreas fragmentadas ou marginais às bordas da floresta afetando o clima, a luminosidade, a umidade e a temperatura. Essas alterações nos pontos onde há maior proximidade entre as áreas urbanas e áreas de matas favorece a

ocorrência de zoonoses pela presença do homem e de vetores adaptados (WILK-DA-SILVA et al., 2020). Além disso, é possível que as áreas de transição entre os dois biomas sofram maior ação antrópica do uso do solo (STANZANI et. al., 2022). Por fim, a presença de fragmentos de Mata Atlântica, com maior umidade e porte florestal, também influencia na presença e diversidade de PNH e de vetores. Alguns gêneros de PNH como *Brachytheles* e *Leonthopithecus* e suas diversas espécies ocorrem exclusivamente na Mata Atlântica (KAUL et. al., 2018). Em relação aos vetores, *Hg. leucocelaenus* e *Hg. janthinomys* foram encontrados infectados por diversas vezes nesse tipo de ambiente durante o surto, e atuaram em sinergia para amplificação e disseminação viral (ABREU et. al., 2019; PINHEIRO et. al., 2019; STANZANI et. al., 2022).

A fragmentação de florestas também está associada à maior ou menor presença de espécies animais que podem ser hospedeiras, amplificadores ou vetores de zoonoses (CHIARELLO, 1999; ABREU et. al., 2022). A riqueza dos PNH, por exemplo, hospedeiros amplificadores, ora representada pela diversidade dos PNH, é outro fator determinante para a ocorrência de casos de febre amarela (KAUL et al, 2018; DE THOISY, 2018). No nosso estudo foi observado que a riqueza (nº de espécies) de PNH está associada à ocorrência de epizootias, que por sua vez se mostrou significativo para o aumento da taxa de incidência dos casos de febre amarela em humanos. A riqueza de primatas na categoria de 4 espécies apesar de marginal foi significativa ($p < 0,05$) cujo valor estimado aumenta em 80% a chance de ocorrência de epizootias quando comparado com a categoria de 2 espécies. Importante considerar que paisagens fragmentadas desde que tenham maior cobertura florestal são capazes de manter maior número de espécies, evitando por exemplo que espécies mais suscetíveis à doença se tornem amplificadores de patógenos (ILLAQUA, 2022). Isso ocorre, por exemplo, com algumas espécies de PNH que são mais suscetíveis à febre amarela e potenciais amplificadores do vírus (ABREU et al., 2019).

Não houve diferença na ocorrência de epizootias em relação à cobertura arbórea. Isto pode estar relacionado ao fato de que a faixa de densidade da copa de 30% esteja relacionada a áreas consideradas que mantém alguma integridade da floresta como promotora de maior equilíbrio entre as espécies, vetores e hospedeiros, além da manutenção da regulação ambiental e menores distúrbios na dinâmica das relações (PINTO; CONFALONIERI; MASCARENHAS, 2009). Portanto, seria importante testar outras faixas de cobertura arbórea, pois a copa das árvores tem papel importante na manutenção do microclima da floresta influenciando tanto a

temperatura quanto a umidade ambiental (JUCKER et al., 2018). Essas características estão relacionadas à sobrevivência dos vetores da febre amarela silvestre e o período de incubação extrínseco do vírus (DE RODANICHE; GALINDO, 1956; COUTO-LIMA et al, 2020).

Outro resultado importante é a associação entre a ocorrência de epizootias e de casos humanos, descrita em surtos anteriores (ALMEIDA et al., 2014) e ratificada no nosso estudo. Aqui não avaliamos o intervalo temporal e espacial dos entre os eventos. Mas sabe-se que falhas decorridas do atraso para identificação das epizootias dificultam a vigilância mais oportuna da febre amarela em humanos, e atrasam esforços de vacinação (GAVA et al, 2022). No estado de São Paulo observou-se intervalo de tempo entre o ciclo enzoótico e casos humanos entre dois e três meses (LACERDA et al, 2021). Além da análise temporal, um estudo realizado no Rio de Janeiro encontrou que o raio de 25km de distância da ocorrência de epizootias agrega 90% dos casos humanos (ABREU et al, 2022). Portanto, é imperativo que se intensifique esforços de vigilância de epizootias para detecção precoce da circulação do vírus e proteção oportuna dos humanos.

Uma característica da febre amarela já bem descrita anteriormente é o maior acometimento de homens quando comparado com o número de casos registrados em mulheres, e que reforça o caráter silvestre da transmissão (VAINIO & CUTTIS, 1998; CAVALCANTE & TAUIL, 2016). A distribuição dos municípios segundo a ocorrência de casos mostrou significância estatística, aumentando as taxas de incidência quando se aumenta a proporção da população do sexo masculino. Este achado pode estar relacionado a atividades laborais e de lazer, realizadas fora do ambiente domiciliar e próximo de fragmentos florestais, com maior potencial de exposição à picada de mosquitos infectados.

Nosso estudo reforça a efetividade da vacina contra a febre amarela ao estimar que o aumento em um ponto percentual da cobertura vacinal reduziu a taxa de incidência de febre amarela em quase 3%. Esse resultado é compatível com o estudo de Shearer et al. (2018), cuja baixa incidência anual no período de 1970 a 2016, mesmo em áreas com previsão de alto risco para a febre amarela, foi justificada pela cobertura vacinal até então observada (SHEARER et al, 2018). No decurso de epidemias estudos sugerem que menores taxas de incidência estimadas ou observadas são devidas a campanhas de vacinação em massa implementadas a partir da ocorrência de casos (ZHAO, 2018; GAVA et al, 2022).

Algumas limitações permeiam nosso estudo. O conjunto de dados empregado nesse

estudo agrega dados secundários com fontes variadas e metodologia de coletas própria. Em relação aos casos resultados observados dependem diretamente da qualidade da informação obtida a partir do preenchimento no serviço local de saúde e na investigação pelos serviços de vigilância Epidemiológica. Mencionamos também que a utilização de casos notificados em vez de casos confirmados possa aumentar o número de casos determinando estimativas enviesadas da associação entre variáveis explicativas e a variável dependente, neste caso, o número de casos de febre amarela em humanos. Por outro lado, o número de casos confirmados pode subestimar a dimensão da epidemia considerando o espectro clínico da doença em que uma fração significativa é de casos leves que não são detectados por serviços de saúde.

Conclui-se, a partir dos elementos que se mostraram mais importantes como preditores de casos humanos, que a vigilância das epizootias, a identificação de bolsões de suscetíveis, particularmente em indivíduos com atividades com maior potencial de exposição ao ciclo silvestre, seguem sendo as ações de saúde coletiva com maior impacto potencial na prevenção da febre amarela.

Referências Bibliográficas

ABREU, F. V. S. DE et al. *Haemagogus leucocelaenus* and *Haemagogus janthinomys* are the primary vectors in the major yellow fever outbreak in Brazil, 2016–2018. **Emerging Microbes & Infections**, v. 8, n. 1, p. 218–231, 1 jan. 2019.

ABREU, F. V. S. DE et al. Ecological and environmental factors affecting transmission of sylvatic yellow fever in the 2017–2019 outbreak in the Atlantic Forest, Brazil. **Parasites & Vectors**, v. 15, n. 1, p. 23, dez. 2022.

BICCA-MARQUES, J. C.; DE FREITAS, D. S. The Role of Monkeys, Mosquitoes, and Humans in the Occurrence of a Yellow Fever Outbreak in a Fragmented Landscape in South Brazil: Protecting Howler Monkeys is a Matter of Public Health. **Tropical Conservation Science**, v. 3, n. 1, p. 78–89, mar. 2010.

BONALDO, M. C. et al. Genome analysis of yellow fever virus of the ongoing outbreak in Brazil reveals polymorphisms. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 6, p. 447–451, jun. 2017.

CAVALCANTE, K R L J; TAUIL, P L. Características epidemiológicas da febre amarela no Brasil, 2000-2012. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 11-20, 2016.

CHIARELLO, A. G. Effects of fragmentation of the Atlantic forest on mammal communities in south-eastern Brazil. **Biological Conservation**, v. 89, n. 1, p. 71–82, jul. 1999.

CHILDS, M. L. et al. Mosquito and primate ecology predict human risk of yellow fever virus spillover in Brazil. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 374, n. 1782, p. 20180335, 30 set. 2019.

CONSOLI, Rotraut AGB; OLIVEIRA, Ricardo Lourenço de. **Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil**. Editora Fiocruz, 1994.

COUTO-LIMA, Dinair et al. Seasonal population dynamics of the primary yellow fever vector *Haemagogus leucocelaenus* (Dyar & Shannon)(Diptera: Culicidae) is mainly influenced by temperature in the Atlantic Forest, southeast Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 115, 2020.

CUTTS, F.; VANIO, J. **Yellow fever**. Geneva: World Health Organization; 1998. Document WHO/EPI/GEN/18.11.

DA SILVA, L. G. et al. Patch Size, Functional Isolation, Visibility and Matrix Permeability Influences Neotropical Primate Occurrence within Highly Fragmented Landscapes. **PLOS ONE**, v. 10, n. 2, p. e0114025, 6 fev. 2015.

DELATORRE, E. et al. Distinct YFV Lineages Co-circulated in the Central-Western and Southeastern Brazilian Regions From 2015 to 2018. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 1079, 24 maio 2019.

DE PAIVA, C. A. et al. Determination of the spatial susceptibility to Yellow Fever using a multicriteria analysis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 114, p. e180509, 2019.

DE RODANICHE, E.; GALINDO, P. Isolation of Yellow Fever Virus from *Haemagogus Mesodentatus*, *H. Equinus* and *Sabethes Chloropterus* Captured in Guatemala in 1956. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 6, n. 2, p. 232–237, 1 mar. 1957.

DE THOISY, B. et al. Spatial epidemiology of yellow fever: Identification of determinants of the 2016-2018 epidemics and at-risk areas in Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 10, p. e0008691, 1 out. 2020.

FARIA, N. R. et al. Genomic and epidemiological monitoring of yellow fever virus transmission potential. **Science**, v. 361, n. 6405, p. 894–899, 31 ago. 2018.

FERREIRA, F. C. DA S. L.; BASTOS CAMACHO, L. A.; VILLELA, D. A. M. Occurrence of yellow fever outbreaks in a partially vaccinated population: An analysis of the effective reproduction number. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 16, n. 9, p. e0010741, 15 set. 2022.

GARSKE, T. et al. Yellow Fever in Africa: Estimating the Burden of Disease and Impact of Mass Vaccination from Outbreak and Serological Data. **PLoS Medicine**, v. 11, n. 5, p. e1001638, 6 maio 2014.

GAVA, Caroline et al. Prevenção e controle da febre amarela: avaliação de ações de vigilância em área endêmica no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 38, 2022.

GÓMEZ, M. M. et al. Genomic and structural features of the yellow fever virus from the 2016–2017 Brazilian outbreak. **Journal of General Virology**, v. 99, n. 4, p. 536–548, 1 abr. 2018.

HAMLET, A. et al. Seasonal and inter-annual drivers of yellow fever transmission in South America. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 1, p. e0008974, 11 jan. 2021.

IEF Instituto Estadual de Floresta. Cobertura vegetal de Minas Gerais.09/09/2022. Disponível em: <http://www.ief.mg.gov.br/florestas>. Acesso em: 08 jun. 2023

ILACQUA, R. C. et al. Reemergence of Yellow Fever in Brazil: The Role of Distinct Landscape Fragmentation Thresholds. **Journal of Environmental and Public Health**, v. 2021, p. 1–7, 23 jul. 2021.

JOHANSSON, M. A.; VASCONCELOS, P. F. C.; STAPLES, J. E. The whole iceberg: estimating the incidence of yellow fever virus infection from the number of severe cases. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 108, n. 8, p. 482–487, ago. 2014.

JUCKER, T. et al. Canopy structure and topography jointly constrain the microclimate of human-modified tropical landscapes. **Global Change Biology**, v. 24, n. 11, p. 5243–5258, nov. 2018.

KAUL, R. B. et al. Spatio-temporal spillover risk of yellow fever in Brazil. **Parasites & Vectors**, v. 11, n. 1, p. 488, dez. 2018.

LACERDA, Alec Brian et al. Diffusion of sylvatic yellow fever in the state of São Paulo, Brazil. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 16277, 2021.

MEDEIROS-SOUSA, A. R. et al. Epizootic dynamics of yellow fever in forest fragments: An agent-based model to explore the influence of vector and host parameters. **Ecological Modelling**, v. 466, p. 109884, 1 abr. 2022.

PETRAGLIA, T. C. DE M. B. et al. Falhas vacinais: avaliando vacinas febre amarela, sarampo, varicela e caxumba. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. suppl 2, p. e00008520, 2020.

PINHEIRO, G. G. et al. Detection of Yellow Fever Virus in Sylvatic Mosquitoes during Disease Outbreaks of 2017–2018 in Minas Gerais State, Brazil. **Insects**, v. 10, n. 5, p. 136, 10 maio 2019.

PINTO, C. S.; CONFALONIERI, U. E.; MASCARENHAS, B. M. Ecology of *Haemagogus* sp. and *Sabethes* sp. (Diptera: Culicidae) in relation to the microclimates of the Caxiuanã National Forest, Pará, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 4, p. 592–598, jul. 2009.

POSSAS, C. et al. Yellow fever outbreak in Brazil: the puzzle of rapid viral spread and challenges for immunisation. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 10, 3 set. 2018.

SHEARER, F. M. et al. Global yellow fever vaccination coverage from 1970 to 2016: an adjusted retrospective analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 11, p. 1209–1217, nov. 2017.

SHEARER, Freya M. et al. Existing and potential infection risk zones of yellow fever worldwide: a modelling analysis. **The Lancet Global Health**, v. 6, n. 3, p. e270-e278, 2018.

STANZANI, L. M. D. A. et al. Back to Where It Was First Described: Vectors of Sylvatic Yellow Fever Transmission in the 2017 Outbreak in Espírito Santo, Brazil. **Viruses**, v. 14, n. 12, p. 2805, 15 dez. 2022.

STRIER, K. B. et al. Status of the northern muriqui (*Brachyteles hypoxanthus*) in the time of yellow fever. **Primates**, v. 60, n. 1, p. 21–28, jan. 2019.

TAUIL, P. L. Aspectos críticos do controle da febre amarela no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 3, p. 555–558, jun. 2010.

ZHAO, S. et al. Modelling the large-scale yellow fever outbreak in Luanda, Angola, and the impact of vaccination. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 1, p. e0006158, 16 jan. 2018.

WATCH, Global Forest. Global forest watch. **World Resources Institute, Washington, DC Available from <http://www.globalforestwatch.org> (accessed March 2002)**, 2002.

WILK-DA-SILVA, Ramon et al. Influence of landscape composition and configuration on the richness and abundance of potential sylvatic yellow fever vectors in a remnant of Atlantic Forest in the city of São Paulo, Brazil. **Acta tropica**, v. 204, p. 105385, 2020.

8 DISCUSSÃO

A reemergência da febre amarela no Brasil evidencia alguns fracassos no processo de controle e prevenção da doença. Chama a atenção o estado de Minas Gerais estar incluído nas Áreas de Recomendação de Vacinação há, pelo menos, duas décadas e ainda assim ter sido responsável por 30% de todos os casos notificados no país no período de 2016 a 2018. A intensidade da epidemia avaliada pela curva de casos pode estar relacionada aos resultados encontrados para a cobertura vacinal nos municípios. Observou-se heterogeneidade na cobertura vacinal acumulada da febre amarela no período de 2007 a 2016, com percentuais abaixo do recomendado em muitos municípios.

Aqui demonstrou-se que, mesmo em municípios cuja população está parcialmente vacinada, há a ocorrência de casos e surtos de febre amarela, não só pela incapacidade de se estabelecer proteção de rebanho para a forma silvestre da doença, quanto pela possibilidade de ocorrência em pessoas previamente vacinadas. A proteção indireta de outros indivíduos contra a doença na forma silvestre não ocorre porque esse ciclo de transmissão é mediado pelos hospedeiros silvestres, principalmente os primatas não humanos (Plotkin *et al.*, 2018). Além disso, a infecção e o desenvolvimento da doença é um evento esperado, tanto para a febre amarela, quanto para qualquer outra doença imunoprevenível, dada a possibilidade de falhas vacinais primária ou secundária. Também deve ser considerada a possibilidade de proteção incompleta da vacina. Diante disso é plausível que alguns casos em pessoas vacinadas se apresentem diferente da forma clássica da doença, com sintomatologia atenuada, por exemplo. Portanto, é fundamental o alcance e a manutenção de altas coberturas da vacina contra a febre amarela com homogeneidade entre os municípios (Domingues; Teixeira, 2013) e a vacinação sistemática de pessoas que se expõe às áreas endêmicas. Lembrando que a meta de vacinação contra a febre amarela é de 100% e que resultados anteriores mostravam que a cobertura vacinal acumulada era de 64,5% (2002-2011) nos municípios com critério de vacinação (Domingues; Teixeira, 2013).

Os casos de febre amarela em pessoas previamente vacinadas revelam a possibilidade de falhas vacinais que possivelmente são subdimensionadas em virtude da atual definição operacional de caso suspeito adotada no Brasil. Ao avaliar a probabilidade de infecção em vacinados observou-se que essa probabilidade variou de acordo com a faixa etária, mas foi estimada em 1 para cada 1000 pessoas vacinadas. Como a definição de caso suspeito de febre amarela atualmente utilizada no Brasil desconsidera pessoas previamente vacinadas (BRASIL,

2022), acredita-se que essa restrição desestimula o diagnóstico e a notificação de casos, ainda que o indivíduo tenha sintomas da doença. E, conseqüentemente, além de enviesar análises no sentido da subestimação, limita a vigilância de falhas vacinais provenientes tanto da perda de imunidade ou da não soroconversão, quanto de falhas do processo de vacinação (Guerra *et al.*, 1997; Petraglia *et al.*, 2020).

O Brasil foi utilizado como referência pela OMS para a recomendação de dose única diante das poucas falhas vacinais adequadamente documentadas da vacina febre amarela (WHO, 2013). Mas se a vigilância de falhas vacinais no Brasil é inibida, há um contraditório ao se basear nesses dados para definir as mudanças de recomendação da vacina. Além disso, o país adotava até 2017 um esquema para as áreas endêmicas, que além da dose inicial realizada aos nove meses de idade, incluía reforços a cada dez anos da aplicação anterior (BRASIL, 2017). Assim, é possível que a população tenha a imunidade conferida e preservada pelas diversas doses administradas deixando uma lacuna sobre a efetividade da dose única. Pelo que foi mencionado a vigilância das falhas vacinais poderia ser mais sensível se o país adotasse a definição de caso de febre amarela utilizada pela OMS (WHO, 2017). Especialmente no momento em que o país altera a recomendação da vacina, fazendo adesão ao esquema de dose única para adultos e apenas um reforço para pessoas vacinadas antes dos cinco anos de idade, a vigilância de falhas vacinais se torna imprescindível.

Dentre os fatores ambientais relacionados à ecoepidemiologia da febre amarela doença observa-se que o tipo de bioma, a cobertura arbórea e a diversidade de primatas foram fatores significativos para a ocorrência de epizootias. De fato, a Mata Atlântica é um importante ecossistema que abriga diversas espécies de animais, incluindo uma grande diversidade e abundância de PNH que inclui muitas espécies (Graipel *et al.*, 2017). Por outro lado, o bioma tem sofrido durante as últimas décadas fragmentação e desmatamento de grandes áreas favorecendo a transmissão de patógenos para o homem, que em um ambiente autorregulado seriam inócuos (Gibb *et al.*, 2020). Ademais, as ações de proteção e preservação ambiental cujo enfoque se dá na restauração de florestas também estão suscetíveis aos efeitos observados nos fragmentos advindos da ação antrópica do homem (Possas *et al.*, 2017).

Os eventos de adoecimento e morte de primatas não-humanos determinaram aumento significativo na taxa de casos de febre amarela em humanos assim como em outros estudos (Abreu *et al.*, 2022). Esse achado reafirma a importância da vigilância oportuna das epizootias que, ocorrendo de forma oportuna poderia reduzir o risco de casos em humanos. Acredita-se que a circulação do vírus ocorreu entre os PNH e somente alguns meses depois foram identi-

ficados os primeiros casos em humanos (Faria *et al.*, 2018).

E como era esperado, o aumento da cobertura vacinal diminuiu a taxa de casos de febre amarela em humanos. A vacina contra a febre amarela teve taxa de soroconversão acima de 98% após 30 dias de aplicação (Camacho, 2004). É considerada uma vacina segura na medida em que são raros os eventos adversos graves relacionados ao seu uso (Martins *et al.*, 2010; Lindsey *et al.*, 2016). E possui boa efetividade, avaliada pela soropositividade e a redução de casos e surtos causados pela doença tanto na região das Américas quanto da África (Noronha; Camacho, 2017).

A magnitude da epidemia demonstrada pelo número efetivo de reprodução (R_e) mostrou a importância do componente espacial para evidenciar o caminho de dispersão do vírus. As áreas mineiras com maiores valores estimados de R_e foram as Macrorregiões de Saúde que estão localizadas a leste do estado e onde há predominância do bioma Mata Atlântica ou são áreas de transição entre o Cerrado e a Mata Atlântica. Além disso, a área mais afetada pela transmissão da doença em Minas Gerais, no período avaliado, faz fronteira com os estados do Espírito Santo e Rio de Janeiro, cuja cobertura vacinal está abaixo do recomendado ou eram áreas consideradas indenes e, portanto, sem recomendação de vacina até então. A preocupação aqui está além da expansão da área com registro de casos de febre amarela, passa principalmente, pelo receio de reurbanização da doença em virtude das áreas afetadas, pois além dos estados que eram considerados indenes a febre amarela avançou para municípios do estado de São Paulo (De Thoisy *et al.*, 2020). Em conjunto, os quatro estados agregam a maior parte da população brasileira, com cidades que possuem alta densidade demográfica e ampla infestação de mosquitos da espécie *Aedes* envolvidos no ciclo urbano da doença. Entre os principais mosquitos da espécie estão o *A. aegypti*, transmissor já estabelecido da febre amarela e o *albopictus*, considerado vetor potencial (Couto-Lima *et al.*, 2017).

As limitações desse estudo foram consideradas em cada artigo. Ainda assim, de modo geral, importante ressaltar as limitações inerentes ao uso de dado secundário e, portanto, a qualidade dos dados e a completude no preenchimento das informações da FIN podem ter influenciado nas análises e nos resultados encontrados. Outra limitação nesse mesmo sentido está a subnotificação de casos, especialmente de epizootias, justificada pela incipiência na confirmação laboratorial e encerramento adequado desses eventos em primatas não humanos, também afetados pelo avançado estado de decomposição em que esses animais são encontrados. Além disso, é necessário esclarecer que o banco de dados fornecido pela SES-MG apresenta variação no número de casos do banco de dados disponibilizado pelo Ministério da Saúde. Essa

variação é provavelmente em virtude do momento do acesso aos dados. Isso porque, inicialmente, solicitou-se os dados diretamente ao Ministério da Saúde no ano de 2019 quando possivelmente os dados ainda eram parciais, sem ter havido o encerramento dos casos pelos órgãos responsáveis nos municípios e estados. Já os dados da SES-MG foram disponibilizados em 2021. As limitações apontadas não invalidam os resultados e suas implicações.

9 CONCLUSÕES

A definição operacional de caso suspeito de febre amarela deve se adequar à demonstração da ocorrência de casos em indivíduos vacinados para reduzir subdiagnóstico, subnotificação de casos e as ações de controle que dela decorrem.

Casos de falhas vacinais da vacina contra a febre amarela podem estar subestimados dada a definição de caso suspeito de febre amarela adotado no Brasil, afetando a avaliação da efetividade das ações de vacinação e das recomendações sobre doses de reforço, de rotina e/ou para controle de surtos.

A cobertura vacinal geral ou agregada pode mascarar áreas de susceptíveis que residem ou se expõem ao VFA. Sendo assim, as ações já conhecidas para a detecção de bolsões de suscetíveis devem ser intensificadas e articuladas com as de outras vacinas, que também registram baixas coberturas.

O monitoramento da cobertura vacinal contra a febre amarela deve focar não exclusiva, mas principalmente, pessoas acima dos cinco anos de idade que podem ter perdido oportunidades de vacinação.

A vigilância das epizootias falhou em cumprir seu papel de alerta precoce da ocorrência de casos de febre amarela em humanos dado que a detecção oportuna das epizootias se destaca pelo potencial de ações preventivas.

Ações de educação em saúde devem ser fortalecidas visando fortalecer a comunicação com a população com foco na importância de se vacinar, no papel das epizootias e a resposta adequada à detecção de circulação do vírus em PNH e nos fatores determinantes para a doença referentes à questão ambiental.

Considerando que um dos critérios para adoção de dose única da vacina contra a febre amarela está relacionado aos estoques limitados do imunobiológico no mundo, estudos sobre a perda técnica da vacina contra a febre amarela devem ser realizados a fim de estabelecer sua real disponibilidade e propor medidas de otimização no uso de doses.

REFERÊNCIAS

- ABREU, F. V. S. DE *et al.* Ecological and environmental factors affecting transmission of sylvatic yellow fever in the 2017–2019 outbreak in the Atlantic Forest, Brazil. **Parasites & Vectors**, v. 15, n. 1, p. 23, dez. 2022. Disponível em <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-021-05143-0>. Acesso em: 27 mar. 2022.
- ABREU, F. V. S. DE *et al.* Combination of surveillance tools reveals that Yellow Fever virus can remain in the same Atlantic Forest area at least for three transmission seasons. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 114, p. e190076, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/pKYhBQKNkkJmzvvggQx498sj/?format=pdf&lang=en>. Acesso em 05 mar. 2020
- BARRETT, A. D.; MONATH, T. P. Epidemiology and ecology of yellow fever virus. **Advances in virus research**, v. 61, p. 291–315, 2003.
- BARNETT, E. D. Yellow Fever: Epidemiology and Prevention. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 6, p. 850–856, 2007. Disponível em <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/44/6/850/363011>. Acesso em: 11 jan. 2021.
- BASTOS, F.; KRASILCHIK, M. Pesquisas sobre a febre amarela (1881-1903): uma reflexão visando contribuir para o ensino de ciências. **Ciência & Educação (Bauru)**, v. 10, n. 3, p. 417–442, 2004.
- BAUER, J. H.; HUDSON, N. P. The incubation period of yellow fever in the mosquito. **The journal of experimental medicine**, v. 48, n. 1, p. 147–153, 1928.
- BELLAN, S. E. The importance of age dependent mortality and the extrinsic incubation period in models of mosquito-borne disease transmission and control. **PloS one**, v. 5, n. 4, p.111 , e10165, 2010.
- BENCHIMOL, J L.; INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBOLÓGICOS (Orgs.). **Febre amarela: a doença e a vacina, uma história inacabada**. Rio de Janeiro, RJ: Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos: Editora Fiocruz, 2001.
- BENCHIMOL, J. L. **Febre amarela: a doença e a vacina, uma história inacabada**. [s.l.] Editora FIOCRUZ, 2001.
- BRADY, O. J. *et al.* Modelling adult *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* survival at different temperatures in laboratory and field settings. **Parasites & Vectors**, v. 6, n. 1, p. 351, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de vigilância epidemiológica de febre amarela. Brasília: Fundação Nacional de Saúde. Ministério da Saúde; 1999.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Eventos Adversos sérios Associados com a vacina 17D Contra Febre Amarela**. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Programa Nacional de Imunizações 30 anos**. Brasília, 2003. (Série C: Programas e Projetos e Relatórios). Acesso em: 11 nov. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Manual de vigilância epidemiológica de febre amarela**. Brasília: Fundação Nacional de Saúde. Ministério da Saúde; 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. (2005). **Manual de vigilância de epizootias em primatas não humanos**. Brasília, Distrito Federal: Secretaria de Vigilância em Saúde. Disponível em http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vig_epizootias.pdf. Acesso em: 30 jul. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. (2009). **Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue**. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_nacionais_prevencao_controle_dengue.pdf. Acesso em: 30 jul. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**: [recurso eletrônico] / – 1. ed. atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 773 p. Disponível em https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_1ed_atual.pdf. Acesso em 30 jul. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Nota informativa nº 94, de 2017/CGPNI/DEVIT/SVS/MST. Orientações e indicação de dose única da vacina febre amarela** [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/nota-ms-fa-170410.pdf>

BRASILa. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim de casos de Febre Amarela**. Publicado: 19 de Abr. de 2018.

BRASILb. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Informe Nº 27 2017/2018. Monitoramento do Período Sazonal da Febre Amarela Brasil – 2017/2018** Publicado: 10 de out. de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Ofício Circular Nº 130/2019/SVS/MS**. Assunto: Campanhas Nacionais de Vacinação para o ano de 2020, vacinação contra febre amarela em novas áreas com recomendação de vacinação e introdução da dose de reforço para crianças com quatro anos de idade no Calendário Nacional de Vacinação.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde** [recurso eletrônico] – 5. ed. rev. e atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 1.126 p.: il. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed_rev_atual.pdf. Acesso em: 15 nov. 2022.

BRAUER, F. Mathematical epidemiology: Past, present, and future. **Infectious disease modelling**, v. 2, n. 2, p. 113–127, 2017.

CAMACHO, L. A. B. *et al.* Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17DD yellow fever vaccines: a randomized trial. **Revista de Saúde Pública**, v. 38, n. 5, p. 671–678, 2004.

CAMACHO, L. A. B. *et al.* Reactogenicity of yellow fever vaccines in a randomized, placebo-controlled trial. **Revista de Saúde Pública**, v. 39, n. 3, p. 413–420, 2005.

CAMPI-AZEVEDO, A. C. *et al.* Short-lived immunity after 17DD Yellow Fever single dose indicates that booster vaccination may be required to guarantee protective immunity in children. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 2192, 2019.

DOMINGUES, C. M.; ALLAN, S.; TEIXEIRA, A. M. S. Coberturas vacinais e doenças imunopreveníveis no Brasil no período 1982-2012: avanços e desafios do Programa Nacional de Imunizações. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 22, n. 1, p. 9-27, mar. 2013. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742013000100002&lng=pt&nrm=iso.

CAVALCANTE, K. R. L. J.; TAUIL, P. L.; CAVALCANTE. Risk of re-emergence of urban yellow fever in Brazil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, n. 3, p. 617–620, 2017.

CHAMBERS, T. J.; HAHN, C. S.; GALLER, R. *et al.* Flavivirus Genome Organization, Expression, and Replication. **Annual Review of Microbiology**, v. 44, n. 1, p. 649–688, 1990.

CHILDS, M. L. *et al.* Mosquito and primate ecology predict human risk of yellow fever virus spillover in Brazil. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 374, n. 1782, p. 20180335, 2019.

CLEMENTS, A. N.; HARBACH, R. E. History of the discovery of the mode of transmission of yellow fever virus. **Journal of Vector Ecology**, v. 42, n. 2, p. 208–222, dez. 2017.

CODEÇO, C. T. *et al.* Vaccinating in disease-free regions: a vaccine model with application to yellow fever. **Journal of the Royal Society, Interface**, v. 4, n. 17, p. 1119–1125, 2007.

COLLABORATIVE GROUP FOR STUDIES OF YELLOW FEVER VACCINE; BONIN, C. R. B. *et al.* Validation of a yellow fever vaccine model using data from primary vaccination in children and adults, re-vaccination and dose-response in adults and studies with immunocompromised individuals. **BMC Bioinformatics**, v. 21, n. S17, p. 551, 2020.

CONSOLI, R. A. G. B.; OLIVEIRA, R. L. **Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil**. Editora Fiocruz, 1994. Disponível em <http://www.fiocruz.br/editora/media/05-PMISB.pdf>. Acesso em: 09 jan. 2021.

COSTA, B. G. B. *et al.* **Produção de vacina contra Febre Amarela por laboratório oficial durante epidemia**: situação crítica do estoque e estratégia para cumprimento da demanda. 2019.

COSTA, Z. G. A. *et al.* Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 2, n. 1, p. 11–26, mar. 2011.

COUTO-LIMA, D. *et al.* Potential risk of re-emergence of urban transmission of Yellow Fever virus in Brazil facilitated by competent Aedes populations. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 4848, 2017.

COUTO, M. T. *et al.* O homem na atenção primária à saúde: discutindo (in)visibilidade a partir da perspectiva de gênero. **Interface - Comunicação, Saúde, Educação**, v. 14, n. 33, p. 257–270, 2010.

CUNHA, M. S. *et al.* Epizootics due to Yellow Fever Virus in São Paulo State, Brazil: viral dissemination to new areas (2016–2017). **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 5474, 2019.

CUNHA, M. P. *et al.* Origin of the São Paulo Yellow Fever epidemic of 2017–2018 revealed through molecular epidemiological analysis of fatal cases. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 20418, 2019.

DAMASCENO-CALDEIRA, R. *et al.* Vector Competence of Aedes albopictus for Yellow Fever Virus: Risk of Reemergence of Urban Yellow Fever in Brazil. **Viruses**, v. 15, n. 4, p. 1019, 21 abr. 2023.

DE ALMEIDA, M. A. B. *et al.* Predicting Yellow Fever Through Species Distribution Modeling of Virus, Vector, and Monkeys. **EcoHealth**, v. 16, n. 1, p. 95–108, 2019.

DE NORONHA, T. G. *et al.* Duration of post-vaccination humoral immunity against yellow fever in children. **Vaccine**, v. 37, n. 48, p. 7147–7154, 2019.

DE PAIVA, C. A. *et al.* **Determination of the spatial susceptibility to Yellow Fever using a multicriteria analysis.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 114, 2019.

DE THOISY, B. *et al.* Spatial epidemiology of yellow fever: Identification of determinants of the 2016-2018 epidemics and at-risk areas in Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 10, p. e0008691, 1 out. 2020.

DIETZ, K. The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. **Statistical Methods in Medical Research**, v. 2, n. 1, p. 23–41, mar. 1993. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/096228029300200103>. Acesso em 11 fev. 2021

DOMINGUES, C. M. A. S.; TEIXEIRA, A. M. S.; CARVALHO, DEOTTI, S. M. National immunization program: vaccination, compliance and pharmacovigilance. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 54, p. 22-27, 2012.

DOMINGUES, C. M. A. S.; TEIXEIRA, A. M. S. Coberturas vacinais e doenças imunopreveníveis no Brasil no período 1982-2012: avanços e desafios do Programa Nacional de Imunizações. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 22, n. 1, p. 9-27, 2013.

DOMINGUES, C. M. A. S. *et al.* 46 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma história repleta de conquistas e desafios a serem superados. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, 2020.

ENGELMANN, F. *et al.* Pathophysiologic and Transcriptomic Analyses of Viscerotropic Yellow Fever in a Rhesus Macaque Model. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 11, p. e3295, 2014.

ESTEVA, L.; VARGAS, C.; YANG, H. M. A model for yellow fever with migration. **Computational and Mathematical Methods**, v. 1, n. 6, p. e1059, 2019.

FARIA, N. R. *et al.* Genomic and epidemiological monitoring of yellow fever virus transmission potential. **Science**, v. 361, n. 6405, p. 894–899, 2018.

FEIJÓ, R. B.; SÁFADI, M. A. P. Imunizações: três séculos de uma história de sucessos e constantes desafios. **Jornal de pediatria**, v. 82, n. 3, p. s1–s3, 2006.

FERREIRA, K. V. *et al.* Histórico da febre amarela no Brasil e a importância da vacinação anti-amarela. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 36, n. 1, 2011.

FIORAVANTI, C. Examinando a vacina contra febre amarela - Evidências científicas indicam que dose fracionada gera efeito protetor, mas não há consenso sobre sua duração. **Revista Pesquisa Fapesp** [Internet]. 19/02/2018; v. 264, p. 46-51. Disponível em: <http://revistapesquisa.fapesp.br/2018/02/02/examinando-avacina-contra-febre-amarela/>

FRANCO, O. **História da Febre Amarela no Brasil**. Editora Fiocruz. V. 1, 212. p. 5-8, 1969.

FREIRE, F. H. M. A.; GONZAGA, M. R.; QUEIROZ, B. L. **Projeção populacional municipal com estimadores bayesianos, Brasil 2010 - 2030**. In: Sawyer, D.O (coord.). *Seguridade Social Municipais. Projeto Brasil 3 Tempos*. Secretaria Especial de Assuntos Estratégicos da Presidência da República (SAE/SG/PR), United Nations Development Programme, Brazil (UNDP) and International Policy Centre for Inclusive Growth. Brasília (IPC-IG), 2019.

GALINDO, P.; DE RODANICHE, E.; TRAPIDO, H. Experimental transmission of yellow fever by Central American species of *Haemagogus* and *Sabethes chloropterus*. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 5, n. 6, p. 1022–1031, 1956.

GARDNER, C. L.; RYMAN, K. D. Yellow fever: a reemerging threat. **Clinics in laboratory medicine**, v. 30, n. 1, p. 237–260, 2010.

GIBB, R. *et al.* Zoonotic host diversity increases in human-dominated ecosystems. **Nature**, v. 584, n. 7821, p. 398–402, 2020.

GOLDANI, L. Z. Yellow fever outbreak in Brazil, 2017. **The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 21, n. 2, p. 123–124, 2017.

GOMES, R.; NASCIMENTO, E. F. DO; ARAÚJO, F. C. DE. Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 3, p. 565–574, 2007.

GRAIPEL, M. E. *et al.* Mamíferos da Mata Atlântica. **Revisões em Zoologia: Mata Atlântica**, p. 391-482, 2017.

GUERRA, H. L. *et al.* Efetividade da vacina antiamarílica 17D: uma avaliação epidemiológica em serviços de saúde. **Revista panamericana de salud publica [Pan American journal of public health]**, v. 2, n. 2, p. 115–120, 1997.

HAYDON, D. T. *et al.* Identifying reservoirs of infection: a conceptual and practical challenge. **Emerg Infect Dis.** 2002 Dec; v.8, n.12, p. 1468-73. DOI: 10.3201/eid0812.010317. PMID: 12498665; PMCID: PMC2738515.

HEESTERBEEK, H. *et al.* Modeling infectious disease dynamics in the complex landscape of global health. **Science**, v. 347, n. 6227, p. 4339, 2015.

HOMMA, A. *et al.* **Vacinas e vacinação no Brasil: horizontes para os próximos 20 anos.** Rio de Janeiro: Edições Livres, 2020.

IBGE INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo Brasileiro de 2021.** Rio de Janeiro: IBGE, 2021.

JÁCOME, R. *et al.* A yellow flag on the horizon: The looming threat of yellow fever to North America. **International Journal of Infectious Diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 87, p. 143–150, 2019.

JOHANSSON, M. A. *et al.* Assessing the risk of international spread of yellow fever virus: A mathematical analysis of an urban outbreak in asunción, 2008. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 86, n. 2, p. 349–358, 2012.

JOHANSSON, M. A. *et al.* The whole iceberg: estimating the incidence of yellow fever virus infection from the number of severe cases. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 108, n. 8, p. 482-487, 2014.

KAUL, R. B. *et al.* Spatio-temporal spillover risk of yellow fever in Brazil. **Parasites & Vectors**, v. 11, n. 1, p. 488, 2018.

KEELING, M. J.; ROHANI, P. **Modeling infectious diseases in humans and animals.** Princeton university press, 2011.

KUNO, G. *et al.* Vertebrate Reservoirs of Arboviruses: Myth, Synonym of Amplifier, or Reality? **Viruses**, v. 9, n. 7, p. 185, 13 jul. 2017.

LINDENBACH, B. D.; THIEL, H. J.; RICE, C. M. **Flaviviridae: the viruses and their replication.** In: FIELDS KNIPE, B. N.; D. M.; HOWLEY, P. M. Fields virology, 5th ed., p.1101-1152, 2007.

LINDENBACH, B. D. *et al.* **Flaviviridae.** In: Fields virology. KNIPE, B. N.; D. M.; HOWLEY, P. M. Fields virology, 6th ed., p. 712–746, 2013.

LINDSEY, N. P. *et al.* Adverse event reports following yellow fever vaccination, 2007–13.

Journal of Travel Medicine, v. 23, n. 5, p. taw045, maio 2016.

LOPES, N.; NOZAWA, C.; LINHARES, R. E. C. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Revista Pan-amazônica de Saúde**, v. 5, n. 3, p. 55–64, 2014.

LÖWY, I.; DIAS, I. E. **Vírus, mosquitos e modernidade: a febre amarela no Brasil entre ciência e política**. Editora Fiocruz, 2006.

MACKENZIE, J. S.; JEGGO, M. Reservoirs and vectors of emerging viruses. **Current Opinion in Virology**, v. 3, n. 2, p. 170–179, abr. 2013.

MAGALHÃES, R. C. S. **A erradicação do Aedes aegypti: febre amarela, Fred Soper e saúde pública nas Américas (1918-1968)**. [s.l.] Editora Fiocruz, 2016.

MALACHIAS, I. *et al.* Plano Diretor de Regionalização da Saúde de Minas Gerais (PDR-MG). **Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais**, p. 19, 2011.

MARANHÃO, A. G. K.; GARCIA, M. H. O. **Nota Informativa 42/2018 CGPNI/SVS/MS**. Disponível em: <http://www.cosemsrj.org.br/wp-content/uploads/2018/04/nota-informativa-n42.pdf>. Acesso em: 02 maio 2021.

MARES-GUIA, M. A. M. M. *et al.* Yellow fever epizootics in non-human primates, Southeast and Northeast Brazil (2017 and 2018). **Parasites & Vectors**, v. 13, n. 1, p. 90, 2020.

MARTINS, R. D. M. *et al.* Yellow Fever Vaccine Post-marketing Surveillance in Brazil. **Procedia in Vaccinology**, v. 2, n. 2, p. 178–183, 2010.

MARTINS, R. M. *et al.* 17DD yellow fever vaccine: A double blind, randomized clinical trial of immunogenicity and safety on a dose-response study. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 9, n. 4, p. 879–888, 2013.

MARTORANO RAIMUNDO, S.; AMAKU, M.; MASSAD, E. Equilibrium Analysis of a Yellow Fever Dynamical Model with Vaccination. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, v. 2015, p. 1–12, 2015.

MASSAD, E. *et al.* Dengue and the risk of urban yellow fever reintroduction in São Paulo State, Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 37, n. 4, p. 477–484, 2003. <https://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102003000400013>.

MEDEIROS, E. A. S. Challenges in the control and treatment of yellow fever in Brazil. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 31, n. 2, p. III-IVI, 2018. DOI:10.1590/1982-0194201800017.

MERHY, E. E. *et al.* **Em busca de ferramentas analisadoras das tecnologias em saúde: a informação e o dia a dia de um serviço, interrogando e gerindo trabalho em saúde**, p. 113-150, 1997. In EE Merhy & R Onocko (orgs.). *Agir em saúde: Um desafio para a saúde pública* Hucitec, São Paulo.

MONATH, T. P. **Yellow Fever Virus (Flaviviridae)**. In GRANOFF, A., & WEBSTER, R. G.

(Orgs.). *Encyclopedia of virology*. 2 Ed. San Diego: Academic Press, 1999. p.1979-1986

MONATH, T. P. Yellow fever: An update. **Lancet Infectious Diseases**, v.1, p.11-20, 2001.

MONATH, T. P.; VASCONCELOS, P. F.C. Yellow fever. **Journal of clinical virology**, v. 64, p. 160-173, 2015. DOI:10.1016/j.jcv.2014.08.030.

MONDET, B. Condições de sobrevivência em laboratório de *Haemagogus janthinomys* Dyar, 1921 (Diptera: Culicidae). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 30, n. 1, p. 11-14, 1997. <https://doi.org/10.1590/S0037-86821997000100003>.

MUKHOPADHYAY, S.; KUHN, R. J.; ROSSMANN, M. G. A structural perspective of the flavivirus life cycle. **Nature Reviews Microbiology**, v. 3, n. 1, p. 13-22, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrmicro1067>.

NISHIURA, H.; CHOWELL, G. The Effective Reproduction Number as a Prelude to Statistical Estimation of Time-Dependent Epidemic Trends. *In*: CHOWELL, G; HYMAN, J. M.; BETTENCOURT, L. M. A. *et al* (Orgs.). **Mathematical and Statistical Estimation Approaches in Epidemiology**. Dordrecht: Springer Netherlands, 2009, p. 103–121. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-90-481-2313-1_5. Acesso em: 10 Abr. 2021.

NORONHA, T. G.; CAMACHO, L. A. B. Controvérsias sobre a ampliação das áreas com vacinação de rotina contra a febre amarela no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, p. e00060917, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00060917>.

NUNES, M. R. T. *et al*. Genomic and Phylogenetic Characterization of Brazilian Yellow Fever Virus Strains. **Journal of Virology**, v. 86, n. 24, p. 13263–13271, 2012.

PEREIRA DOS SANTOS, T. *et al*. Potential of *Aedes albopictus* as a bridge vector for enzootic pathogens at the urban-forest interface in Brazil. **Emerging Microbes & Infections**, v. 7, n. 1, p. 1–8, 1 dez. 2018.

PESCARINI, J. M. *et al*. Métodos para avaliação da efetividade de vacinas para COVID-19 com ênfase em abordagens quase-experimentais. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 5599-5614, 2021.

PETRAGLIA, T. C. M. B. *et al*. Falhas vacinais: avaliando vacinas febre amarela, sarampo, varicela e caxumba. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. suppl 2, p. e00008520, 2020.

PIERSON, T. C.; DIAMOND, M. S. The continued threat of emerging flaviviruses. **Nature microbiology**, v. 5, n. 6, p. 796-812, 2020.

PINHO, S. T. R. *et al*. Modelling the dynamics of dengue real epidemics. **Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 368, n. 1933, p. 5679–5693, 2010.

PLOTKIN, S. A. *et al*. **Vaccines E-book**. Elsevier Health Sciences, 2018.

REINER, R. C. *et al.* A systematic review of mathematical models of mosquito-borne pathogen transmission: 1970–2010. **Journal of The Royal Society Interface**, v. 10, n. 81, p. 20120921, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1098/rsif.2012.0921>.

REITER, P. Weather, vector biology, and arboviral recrudescence. **The arboviruses: epidemiology and ecology**, v. 1, p. 245-255, 1988. Disponível em <http://www.ciesin.org/docs/001-378/001-378.html>. Acesso em 09 Set. 2018.

REZENDE, I. M. *et al.* Persistence of Yellow fever virus outside the Amazon Basin, causing epidemics in Southeast Brazil, from 2016 to 2018. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 6, p. e0006538, 2018.

ROCK, K. *et al.* Dynamics of infectious diseases. **Reports on Progress in Physics**, v. 77, n. 2, p. 026602, 2014.

ROSA, J. G. **Grande sertão: veredas**. São Paulo: Editora Nova fronteira, 2006.

ROQUE, A. L. R.; JANSEN, A. M. Hospedeiros e Reservatórios de *Leishmania* sp. e sua Importância na Manutenção dos Ciclos de Transmissão nos Ambientes Silvestre e Sinantrópico. *In*: CONCEIÇÃO SILVA, F., ALVES, C. R., comps. **Leishmanioses do continente americano** [online]. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014, pp. 233-257. ISBN 978-85-7541-568-9.

SCAVAZZA, J. F. Diferenças socioeconômicas das regiões de Minas Gerais. **Belo Horizonte: Assembléia Legislativa do Estado de Minas Gerais**, 2003.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS. Subsecretaria de Gestão Regional. **Ajuste do Plano Diretor de Regionalização de Saúde de Minas Gerais (PDR/MG)**. 1. ed. Belo Horizonte: SES-MG, 2020. Disponível em: www.saude.mg.gov.br. Acesso em: 11 Jan. 2021.

SHEARER, F. M. *et al.* Global yellow fever vaccination coverage from 1970 to 2016: an adjusted retrospective analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 11, p. 1209–1217, 2017.

SHEARER, F. M. *et al.* Existing and potential infection risk zones of yellow fever worldwide: a modelling analysis. **The Lancet Global Health**, v. 6, n. 3, p. e270–e278, 2018.

SMITH, D. L. *et al.* Ross, MacDdonald and a Theory for the Dynamics and Control of Mosquito-Transmitted Pathogens. **PLOS Pathogens**, v.8, n.4, p. e1002588, 2012. DOI:10.1371/journal.ppat.1002588.

STAPLES, J. E.; MONATH, T. P. Yellow fever: 100 years of discovery. **Jama**, v. 300, n. 8, p. 960-962, 2008. DOI:10.1001/jama.300.8.960.

STAPLES, J. E.; MONATH, T. P. **Yellow fever**. *In*: GUERRANT, R. L.; WALKER, D. H.; WELLER, P. F. **Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice E-Book**. Elsevier Health Sciences, 2011.

STAPLES, J. E. *et al.* **Yellow Fever Vaccines**. *In*: Plotkin's Vaccines. Elsevier, 2018, p. 11

81-1265.e20. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323357616000638>. Acesso em: 14 maio 2020.

SUSSER, M; SUSSER, E. Choosing a future for epidemiology: II. From black box to Chinese boxes and eco-epidemiology. **American Journal of Public Health**, v. 86, n. 5, p. 674-677, 1996.

TAUIL, P L. Urbanização e ecologia do dengue. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 17, p. S99-S102, 2001.

TAUIL, P. L. Aspectos críticos do controle da febre amarela no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 3, p. 555–558, jun. 2010.

TAUILa, P. L. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 18, n. 3, p. 867-871, 2002. DOI:10.1590/S0102-311X2002000300035.

TAUILb, P. L. Controle de doenças transmitidas por vetores no Sistema Único de Saúde. **Informe Epidemiológico do SUS**, v. 11, n. 2, p. 59-60, 2002. DOI: org/10.5123/S0104-16732002000200001.

TESH, R. B. *et al.* Experimental Yellow Fever Virus Infection in the Golden Hamster (*Mesocricetus auratus*). I. Virologic, Biochemical, and Immunologic Studies. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 183, n. 10, p. 1431–1436, 2001.

THOMAS, S. J.; MARTINEZ, L. J.; ENDY, T. P. **Flaviviruses: Yellow Fever, Japanese B, West Nile and Others**. In: *Viral Infections of Humans*. Springer, Boston, MA, p. 383-415, 2014.

VAINIO, J.; CUTTS, F. **Febre Amarela. Genebra, Suíça**: Organização Mundial da Saúde, Programa Ampliado de Imunização do Programa Global de Vacinas e Imunização, 1998. Publicação n. (WHO/EPI/GEN) 98.11. Acesso em: 11 ago. 2020. Disponível em <http://www.dominiopublico.gov.br/download/texto/ms000061.pdf>.

VASCONCELOS, P. F. C. Febre amarela. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 2, p. 275-293, 2003. DOI:10.1590/S0037-86822003000200012.

VASCONCELOS, P F. C. Febre amarela: reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XXI e o risco da reurbanização. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 5, n. 3, p. 244-258, 2002. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2002000300004>.

VIEIRA, K. L. D. *et al.* Atendimento da população masculina em unidade básica saúde da família: motivos para a (não) procura. **Escola Anna Nery**, v. 17, n. 1, p. 120–127, 2013.

VILLELA, D. A. M. *et al.* Zika in Rio de Janeiro: Assessment of basic reproduction number and comparison with dengue outbreaks. **Epidemiology and Infection**, v. 145, n. 8, p. 1649–1657, 2017.

WHO WORLD HEALTH ORGANIZATION. Background paper on yellow fever vaccine. **Vaccine position papers**. Geneva: SAGE Working Group, 2013.

WHO WORLD HEALTH ORGANIZATION. **A global strategy to eliminate yellow fever epidemics (EYE) 2017–2026**. 2018.

WHO WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Surveillance standards for vaccine-preventable diseases**. 2018. Uptade may 2020.

ZARA, A. L. S. A. *et al.* Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 2, p. 1–2, jun. 2016. Disponível em: http://www.iec.pa.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742016000200391&scielo=S2237-96222016000200391.

ZARA, A. L. S. A. *et al.* Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 391-404, 2016.

ZHAO, S. *et al.* Modelling the large-scale yellow fever outbreak in Luanda, Angola, and the impact of vaccination. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 1, p. e0006158, 16 jan. 2018.

ZHAO, S. *et al.* Modelling the effective reproduction number of vector-borne diseases: the yellow fever outbreak in Luanda, Angola 2015–2016 as an example. **PeerJ**, v. 8, p. e8601, 27 fev. 2020. Acesso em: 17 abr. 2020.


ANEXO A - FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE FEBRE AMARELA (FRENTE)

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº								
FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE FEBRE AMARELA												
CASO SUSPEITO: Indivíduo com quadro febril aguda (até 7 dias), de início súbito, acompanhado de icterícia e/ou manifestações hemorrágicas, residente ou procedente de área de risco para febre amarela ou de locais com ocorrência de epizootias em primatas não humanos ou isolamento de vírus em vetores, nos últimos 15 dias, não vacinados contra febre amarela ou com estado vacinal ignorado.												
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação			2 - Individual							
	2	Agravado/enferma		Código (CID10)	3	Data da Notificação						
	FEBRE AMARELA		A 9 5 9									
Dados Gerais	4	UF	5	Município de Notificação		Código (IBGE)						
	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7	Data dos Primeiros Sintomas						
Notificação Individual	8	Nome do Paciente			9	Data de Nascimento						
	10	(ou) Idade	1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	11	Sexo	M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	12	Gestante	1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4- idade gestacional ignorada 5-Não 6- Não se aplica 9-Ignorado	13	Raça/Cor	1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parla 5-Indígena 6-Ignorado
	14	Escolaridade										
	15	Número do Cartão SUS		16			Nome da mãe					
Dados de Residência	17	UF	18	Município de Residência		Código (IBGE)	19	Distrito				
	20	Bairro		21	Logradouro (rua, avenida,...)		Código					
	22	Número	23		Complemento (apto., casa, ...)		24		Geo campo 1			
	25	Geo campo 2		26		Ponto de Referência		27	CEP			
	28	(DDD) Telefone		29	Zona		1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado	30		Pais (se residente fora do Brasil)		
	Dados Complementares do Caso											
	Ocupação	31	Data da Investigação		32	Ocupação						
Antecedentes Epidemiológicos	33	Informar os dados da investigação entomológica (mosquitos) e de epizootias										
	1- Sim 2- Não 9- Ignorado		<input type="checkbox"/> Ocorrência de Epizootias (Mortandade de macacos: conhecidos como guariba, bugio, saguis, micos, macaco aranha, macaco prego, guigó, soim, etc.) <input type="checkbox"/> Isolamento de vírus em mosquitos <input type="checkbox"/> Presença de mosquito <i>Aedes aegypti</i> em área urbana (Observar período de viremia do paciente)									
Antecedentes Epidemiológicos	34	Vacinado Contra Febre Amarela			1-Sim 2-Não 9-Ignorado	35	Caso Afirmativo, Data		36	UF		
	37	Município		Código (IBGE)	38	Unidade de Saúde		Código				
Dados Clínicos	39	Sinais e Sintomas			1-Sim 2-Não 9-Ignorado	<input type="checkbox"/> Sinais hemorrágicos (hematêmese, melena, epistaxe, gengivorragia, etc.) <input type="checkbox"/> Distúrbios de excreção renal (oligúria e/ou anúria)						
	<input type="checkbox"/> Dor abdominal <input type="checkbox"/> Sinal de Faget (temperatura alta e freqüência cardíaca lenta)											
Avaliamento	40	Ocorreu Hospitalização?			1-Sim 2-Não 9-Ignorado	41	Data da Internação		42	UF		
	43	Município		Código (IBGE)	44	Unidade de Saúde		Código				
Dados do Laboratório	45	Exames Inespecíficos (anotar o maior valor encontrado, independente da data de coleta)										
	Bilirrubina Total _____ mg/dl		AST (TGO) _____ UI		Bilirrubina Direta _____ mg/dl		ALT (TGP) _____ UI					

ANEXO B - FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE FEBRE AMARELA (VERSO)

Dados laboratoriais	Exame Sorológico (IgM)																								
	46 Data da Coleta (1ª Amostra)	47 Resultado da 1ª amostra 1 - Reagente 2 - Não Reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado	48 Data da Coleta (2ª Amostra)	49 Resultado da 2ª amostra 1 - Reagente 2 - Não Reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado																					
	Isolamento Viral		Imunohistoquímica																						
	50 Material Coletado 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	51 Data da Coleta	52 Resultado do isolamento 1 - Reagente 2 - Não Reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado																						
	Histopatologia		RT-PCR																						
	53 Resultado 1 - Compatível 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado		54 Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado																						
Condição	57 Classificação Final 1 - Febre Amarela Silvestre 2 - Febre Amarela Urbana 3 - Descartado (especificar _____)		58 Critério de Confirmação/Descarte 1 - Laboratorial 2 - Clínico-Epidemiológico																						
	Local Provável de Infecção																								
	59 Caso autóctone do município de residência 1 - Sim 2 - Não 3 - Indeterminado		60 UF	61 País	62 Município	Código (IBGE)																			
	63 Distrito		64 Bairro		65 Localidade																				
	66 Doença Relacionada ao Trabalho 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		67 Atividade desenvolvida no local provável de infecção 1 - Trabalho 2 - Turismo 3 - Lazer 9 - Ignorado																						
	68 Evolução do Caso 1 - Cura 2 - Óbito por febre amarela 3 - Óbito por outras causas 9 - Ignorado		69 Data do Óbito		70 Data do Encerramento																				
	Informações complementares e observações																								
	Descrever se houve deslocamento para área rural dentro do município de residência ou para outros municípios (no período de 15 dias anteriores ao início de sinais e sintomas)																								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Data</th> <th style="width: 10%;">UF</th> <th style="width: 30%;">MUNICÍPIO</th> <th style="width: 20%;">País</th> <th style="width: 25%;">Meio de Transporte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>						Data	UF	MUNICÍPIO	País	Meio de Transporte															
Data	UF	MUNICÍPIO	País	Meio de Transporte																					
Anotar todas as informações consideradas importantes e que não estão na ficha (ex: outros dados clínicos, dados laboratoriais, laudos de outros exames e necropsia, etc.)																									
Investigador	Município/Unidade de Saúde			Cód. da Unid. de Saúde																					
	Nome		Função		Assinatura																				

ANEXO C - APRESENTAÇÃO DE TRABALHO E-POSTER NO 55º CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL E XXVI CONGRESSO BRASILEIRO DE PARASITOLOGIA -MEDITROP 2019



Características Epidemiológicas da Febre Amarela no Brasil 2016-2018
 Fernanda Cristina da Silva Lopes Ferreira¹; Daniel Antunes Maciel Vilella²; Luiz Antônio Bastos Camacho³

¹Doutoranda em Epidemiologia em Saúde Pública – ENSP – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro – RJ. E-mail: feerna@yahoo.com.br

² Pesquisador da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro – RJ.

³ Pesquisador da ENSP – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro – RJ.

Código: 8542929

INTRODUÇÃO

A febre amarela é uma infecção aguda que varia desde casos assintomáticos até casos graves e óbito^{1,2,3}. O vírus é transmitido por vetores hematófagos da família *Culicidae*, especialmente dos gêneros *Aedes* e *Haemagogus*, envolvidos em dois ciclos de transmissão. No ciclo silvestre os primatas não humanos são os principais hospedeiros enquanto no ciclo urbano o homem exerce esse papel. Esporadicamente ocorre o recrudescimento da doença transformando-se, algumas vezes, em epidemias. Recentemente o Brasil vivenciou um surto de febre amarela com registro de mais de dez mil casos, gerando receio de reurbanização da doença⁴. A principal estratégia de controle da doença é a vacina produzida pelo Instituto Bio-Manguinhos-FIOCRUZ (Fundação Oswaldo Cruz) e disponibilizada pelo Ministério da Saúde para municípios que compõem as Áreas de Recomendação da Vacina (ARV). Este estudo objetiva apresentar os aspectos epidemiológicos do surto de febre amarela ocorrido no Brasil entre os anos de 2016 e 2018.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os dados foram disponibilizados pelo Ministério da Saúde originários do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Foram considerados para este trabalho os dados referentes aos períodos de janeiro de 2016 a junho de 2018. Foram selecionadas sete variáveis: semana de primeiros sintomas, idade, sexo, situação vacinal, estado de residência, classificação final e evolução. Foram criadas duas variáveis, uma agrupando o estado de residência segundo as Regiões Brasileiras e as idades, categorizadas em quatro faixas etárias, quais sejam, menores de 9 anos, 10 a 29 anos, 30 a 59 anos e 60 anos ou mais. Foram calculadas frequências relativas com seus respectivos intervalos de confiança de 95% dos casos notificados, confirmados e dos óbitos segundo sexo, idade, situação vacinal e estado de residência. As análises foram feitas no software gratuito R, versão 3.5.3.

RESULTADOS

Do total de 12.040 casos notificados 2.168 (19%) foram confirmados e 525 pessoas morreram devido à doença, incluindo pessoas que haviam sido vacinadas. A Região Sudeste registrou o maior número de casos 9.751 (86%), e os estados de Minas Gerais e São Paulo responderam por 64% (7.741) de todos os casos notificados. A ocorrência dos casos foi maior nas pessoas com idade entre 30 e 59 anos 6.019 (51,3%) e nas pessoas do sexo masculino 8.153 (67,7%) corroborando com a epidemiologia da doença, em que homens adultos jovens são os mais acometidos. Foram identificados casos confirmados de febre amarela em pessoas com registro de vacina, o que justifica estudo posterior afim de analisar se a vacina foi aplicada antes do diagnóstico da doença. A definição de caso exclui pessoas com história de vacinação prévia⁵, tal definição limita a detecção de falhas vacinais ainda que, frequentemente, os antecedentes vacinais não possam ser confirmados. A incompletude de informações dos casos notificados foi observada em todos os campos considerando-se esta a principal limitação do estudo.

Tabela1: Casos de FA notificados, confirmados e óbitos segundo sexo, idade e vacina, Brasil, 2016 A 2019

VARIÁVEL	N	% (95% CI)	N	CONFIRMADOS	N	ÓBITOS
SEXO						
FEM	3884	32.1 (31.2-33.0)	376	17.3 (15.7-19.0)	56	10.8 (8.2-13.8)
MAS	8153	67.9 (67.0-68.8)	1791	82.7 (81.0-84.3)	469	89.2 (86.2-91.8)
IDADE						
<=9	688	5.8 (5.4-6.2)	21	1.0 (0.6-1.5)	1	0.2 (0.0-1.1)
10 a 29	3200	27.3 (26.5-28.1)	362	16.7 (15.1-18.3)	47	8.8 (6.5-11.6)
30 a 59	6019	51.3 (50.4-52.2)	1350	62.4 (60.3-64.4)	327	62.5 (58.2-66.7)
60+	1839	15.6 (15.0-16.3)	433	20.0 (18.3-21.7)	150	28.5 (24.6-32.6)
VACINA						
SIM	4077	34.3 (33.4-35.1)	276	12.7 (11.4-14.2)	45	8.7 (6.4-11.4)
NÃO	5377	45.6 (44.7-46.5)	1709	78.8 (77.0-80.5)	439	83.5 (80.0-86.6)

CONCLUSÃO

Surto de doenças infecciosas causam grande impacto na saúde pública, exigindo a reorganização e a disponibilidade de recursos normalmente não previstos. Mesmo com medidas de controle tão eficazes como as vacinas a ocorrência de doenças imunopreveníveis ainda é uma realidade constante no país. O surto de febre amarela apresentado neste trabalho apontou fragilidades na prevenção e controle da doença determinando a necessidade de mudanças nas estratégias até então empregadas. Ao mesmo tempo, evidenciou lacunas referentes aos fatores determinantes para a ocorrência da Febre Amarela que devem ser sistematicamente trabalhados, entre eles, os impactos ambientais e a heterogeneidade das coberturas vacinais.

REFERÊNCIAS

1. Monath TP. Yellow fever: An update. *Lancet Infectious Diseases* 1:11-20, 2001.
2. Vasconcelos Pedro Fernando da Costa. Febre amarela. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 2003 Apr [cited 2018 Sep 15]; 36(2): 275-293. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822003000200012&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822003000200012>.
3. Vasconcelos, Pedro Fernando da Costa. (2002). Febre amarela: reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XXI e o risco da reurbanização. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 5(3), 244-258. <https://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2002000300004>
4. Goldani Luciano Z. Yellow fever outbreak in Brazil, 2017. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2017 Mar [cited 2018 Sep 10]; 21(2): 123-124. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702017000200123&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2017.02.004>.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

ANEXO D - APRESENTAÇÃO ORAL NO 2º ENCONTRO FLUMINENSE DE MULHERES EM BIOMATEMÁTICA



Número básico de reprodução da febre amarela nas macrorregiões de Minas Gerais, 2016 a 2018 *Basic number of yellow fever reproduction in the macroregions of Minas Gerais, 2016 to 2018*

Resumo: A febre amarela é endêmica na África e na região das Américas. A doença é classificada em urbana ou silvestre e pode ocorrer de forma assintomática mas com alta letalidade nos casos graves. O Brasil registra casos de febre amarela silvestre anualmente, entretanto, no final do ano de 2016 o país iniciou um surto da doença que culminou com o registro de mais de 11 mil casos, dos quais 30% foram em residentes do estado de Minas Gerais. O objetivo desse estudo é calcular o número básico de reprodução da febre amarela no estado compreendendo parte da dinâmica de transmissão da doença. Métodos: Este estudo se baseia nos dados do surto de febre amarela ocorrido entre os anos de 2016 e 2018 no estado de Minas Gerais, Brasil, para o cálculo do número básico de reprodução da doença (R_0). A metodologia utiliza uma fórmula definida por modelo compartimental (Pinho et. Al, 2010) e geração de intervalos no espaço de parâmetros (Villela, 2017), que consideram características vitais do vetor e do hospedeiro e a força de infecção para determinação do R_0 . Os dados foram analisados segundo macrorregião tendo sido selecionados os períodos com crescimento de casos por semana epidemiológica. Resultados: Minas Gerais registrou 3.304 casos de febre amarela no período de 2016 a 2018. Desse total cerca de 72% eram do sexo masculino e a faixa etária mais afetada foi a de 30 a 59 anos. Cerca de 27% dos casos foram confirmados (905) e 12% dessas pessoas evoluíram para o óbito. No período analisado a maior incidência de casos foi no ano de 2016 nas macrorregiões Leste do Sul e Nordeste, chegando a 5 casos por 100 mil habitantes. A macrorregião Nordeste apresentou o maior valor de R_0 3,9 (IC 3,30-7,65). Também foi observada heterogeneidade da cobertura vacinal contra a febre amarela nos municípios que compõem cada macrorregião. Entre as limitações observa-se, principalmente, a incompletude das informações que prejudicam a realização de uma análise mais fidedigna.

Abstract: Yellow fever is endemic in Africa and the Americas. The disease is classified as urban or wild and can occur asymptotically but with high lethality in severe cases. Brazil registers cases of wild yellow fever annually, however, at the end of 2016 the country began an outbreak of the disease that culminated with the registration of over 11,000 cases, 30 percent of which were in residents of the state of Minas Gerais. The objective of this study is to calculate the basic number of reproduction of yellow fever in the state comprising part of the transmission dynamics of the disease. Methods: This study is based on data from the yellow fever outbreak that occurred between the years 2016 and 2018 in the state of Minas Gerais, Brazil, to calculate the basic number of reproduction of the disease (R_0). The methodology uses a formula defined by compartmental model (Pinho et. Al, 2010) and generation of intervals in parameter space (Villela 2017), which consider vital characteristics of the vector and host and the infection force for determining R_0 . The data were analyzed according to macro-region and the periods with growth of cases per epidemiological week were selected. Results: Minas Gerais registered 3,304 cases of yellow fever in the period from 2016 to 2018. Of this total about 72% were male and the age group most affected was 30 to 59 years. About 27% of the cases were confirmed (905) and 12% of these people evolved to death. In the period analyzed the highest incidence of cases was in the year 2016 in the macro-regions East of the South and Northeast, reaching 5 cases per 100 thousand inhabitants. The Northeast macro-region presented the highest value of R_0 3.9 (CI 3.30-7.65). It was also observed heterogeneity of vaccine coverage against yellow fever in the municipalities that compose each macro-region. Among the limitations it is observed, mainly, the incompleteness of the information that hinders a more reliable analysis.

Área Temática - Thematic Area: Epidemiologia Matemática. Mathematical Epidemiology.

ANEXO E - APRESENTAÇÃO ASSÍNCRONA NO 13º CONGRESSO BRASILEIRO DE SAÚDE COLETIVA



SALVADOR/BA - 21 A 24 DE NOVEMBRO DE 2022

Certificamos que o trabalho

OCORRÊNCIA DE FEBRE AMARELA EM ÁREAS COM POPULAÇÃO PARCIALMENTE VACINADA, MINAS GERAIS, BRASIL, 2016-2018

dos autores: FERNANDA CRISTINA DA SILVA LOPES FERREIRA; DANIEL ANTUNES MACIEL VILLELA; LUIZ ANTÔNIO BASTOS CAMACHO, foi apresentado na modalidade Apresentação Curta Assíncrona, no 13º Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva ocorrido de 21 a 24 de novembro de 2022.

24 de novembro de 2022


Rosana Teresa Onocko Campos
Presidente da Abrasco


Isabela Cardoso de Matos Pinto
Presidente do Congresso

Realização:



Apoio:

