



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL TROPICAL

DANIELA BANDEIRA ANASTACIO

**AVALIAÇÃO DO PROGRAMA DE VIGILÂNCIA DA FEBRE AMARELA
SILVESTRE EM PRIMATAS NÃO HUMANOS NO ESTADO DE PERNAMBUCO,
BRASIL**

RECIFE

2019

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL TROPICAL**

**AVALIAÇÃO DO PROGRAMA DE VIGILÂNCIA DA FEBRE AMARELA
SILVESTRE EM PRIMATAS NÃO HUMANOS NO ESTADO DE PERNAMBUCO,
BRASIL**

DANIELA BANDEIRA ANASTACIO

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal Tropical, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal Tropical.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rita de Cássia Carvalho Maia

Co Orientadora: Dr^a. M^a Alice Varjal de Melo Santos

RECIFE

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFRPE
Biblioteca Central, Recife-PE, Brasil

A534a Anastacio, Daniela Bandeira
Avaliação do programa de vigilância da febre amarela silvestre em primatas não humanos no estado de Pernambuco, Brasil / Daniela Bandeira Anastacio. – 2019.
56 f. : il.

Orientadora: Rita de Cássia Carvalho Maia.
Coorientadora: Maria Alice Varjal de Melo Santos.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal Tropical, Recife, BR-PE, 2019.
Inclui referências.

1. Vigilância ambiental 2. Epidemiologia 3. Primatas 4. Arboviroses
5. Febre amarela – Pernambuco I. Maia, Rita de Cássia Carvalho, orient.
II. Santos, Maria Alice Varjal de Melo, coorient. III. Título

CDD 636.089

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL TROPICAL**

**AVALIAÇÃO DO PROGRAMA DE VIGILÂNCIA DA FEBRE AMARELA
SILVESTRE EM PRIMATAS NÃO HUMANOS NO ESTADO DE PERNAMBUCO,
BRASIL**

Dissertação de Mestrado elaborada por

DANIELA BANDEIRA ANASTACIO
Aprovado em 11/03/2019

Banca Examinadora

Prof^a. Dr^a. RITA DE CÁSSIA CARVALHO MAIA
Departamento de Medicina Veterinária – UFRPE
ORIENTADORA

Dr^a. ROSÂNGELA MARIA BARBOSA RODRIGUES
Instituto de Pesquisas Aggeu Magalhães / Fundação Oswaldo Cruz
(IPqAM/FIOCRUZ)

Prof. Dr. DANIEL FRIGUGLIETTI BRANDESPIM
Departamento de Medicina Veterinária – UFRPE

Dedico esta dissertação primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida e autor do meu destino, aos meus pais e a toda minha família que, com muito amor e carinho, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida.

*“O conhecimento do passado contribui para melhor entender o presente e avaliar com maior precisão a evolução para o futuro”
Hermann Schatzmayr*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela oportunidade, por todas as vitórias e, sobretudo todas as derrotas que me fizeram fortalecer e nunca desistir.

Aos meus pais Antônio José Anastacio e Maria Eliza Bandeira Anastacio pela paciência e palavras de conforto, bem como a minha irmã Danieli e as minhas tias Sandra e Edna, aos meus sobrinhos Augusto (Gugu) e Alice (Lili) que inocentemente me deram tantos beijos e abraços confortadores.

A Domingos Sávio pelo carinho tão especial, paciência, dedicação, companheirismo e palavras de incentivo principalmente na reta final.

A Claudenice Pontes pelo incentivo e apoio profissional durante a caminhada, além das excelentes contribuições durante o projeto e finalização do trabalho.

A professora Dra. Rita de Cássia, minha orientadora por apostar em mim e me receber de braços abertos. Além de toda confiança dada, apoio e incentivo.

Ao professor Dr. Daniel Brandespim, por ter "vendido meu peixe" tão bem à professora Rita! Indicação extremamente significativa.

A minha eterna orientadora Dra. Alice Varjal, pelo imenso apoio na coorientação, pela consideração, tempo disponibilizado, carinho e dedicação.

À UFRPE e a todos os professores da Pós-Graduação em Ciência Animal Tropical.

Aos alunos da Pós-Graduação em Ciência Animal Tropical, pela amizade, convivência e apoio durante o curso.

Aos colegas da Gerência de Vigilância e Controle das Arboviroses da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco: Ana Cristina, Danielle Ferreira, Ednaldo Carvalho, Elaine Bonfim, Fernando Nunes, Gildomário Siqueira, Isaías Manoel, Nadja Barros, Renata Julieth, Renata Serpa, Rodriga Zovka, Silvana Leal, Wellinton Tavares.

Aos meus queridos amigos Anderson Duque e Vanuska Valença, pelo importante apoio e, sobretudo palavras de incentivo.

Aos amigos Vânia Benigno, Plínio Pereira, Cláudia Agra, Efraim Naftali, Rosângela Barbosa e Cláudia Fontes pelo carinho e incentivo.

A Secretaria Estadual de Saúde, em particular a George Dimech, pelo apoio ao projeto, além das excelentes contribuições durante a finalização do trabalho.

E a todos os amigos que direta ou indiretamente me incentivaram durante a jornada.

MUITÍSSIMO OBRIGADA POR TUDO!

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	16
2.	REVISÃO DE LITERATURA.....	18
	2.1 Histórico da Febre Amarela.....	18
	2.2 Histórico do Controle.....	20
	2.3 Vírus da Febre Amarela.....	23
	2.4 Epidemiologia.....	24
3.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
4.	OBJETIVOS.....	40
5.	ARTIGO.....	41

LISTA DE FIGURAS

REVISÃO DE LITERATURA

		Pág
Figura 1	Figura extraída do livro A epidemiologia histórico – ontológica da febre amarela em Pernambuco, 2018. A charge publicada no jornal satírico do Recife “ O diabo a quatro ” relata a chegada da febre amarela pelo porto em Recife - Pernambuco, sendo gentilmente recebida pelo presidente da comissão de higiene.....	19
Figura 2	Oswaldo Cruz foi transformado em homem mosquito nas charges do período. Revista Tagarela, 1903.....	22
Figura 3	Produção da vacina contra FA na primeira metade do Século XX; ovos ainda hoje utilizados na fabricação de imunizantes.....	22
Figura 4	Ciclos epidemiológicos da Febre Amarela nas formas Urbana e Silvestre.....	26
Figura 5	Depoimento do médico Oswaldo Cruz quanto ao vetor da Febre Amarela.....	27
Figura 6	Mosquito <i>Aedes aegypti</i> considerado vetor da Febre Amarela Urbana.....	28
Figura 7	Principais vetores da Febre Amarela Silvestre no Brasil.....	29
Figura 8	Mosquito <i>Aedes albopictus</i> , considerado vetor potencial da Febre Amarela.....	30
Figura 9	Principais gêneros de Primatas Não humanos frequentemente acometidos por Febre Amarela Silvestre.....	32

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO

		Pág
Figura 1	Mapa do Brasil das áreas com e sem recomendação para vacinação contra Febre Amarela, 2018/2019.....	42
Figura 2	Mapa do estado de Pernambuco com destaque em cores para as áreas de abrangência e distribuição das Unidades Sentinelas de Vigilância de Epizootias em Primatas Não Humanos (PNH).....	45

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

		Pág
Tabela 1	Número e percentual de notificações de eventos de epizootias e número de Primatas Não Humanos (PNH) mortos notificados pelas Unidades Sentinelas, no Programa de Vigilância de Febre Amarela no estado de Pernambuco, em 2017 e 2018.....	46
Tabela 2	Número de municípios notificadores de eventos de epizootias de Primatas Não Humanos (PNH) e percentual de variação por Unidade Sentinela no estado de Pernambuco, em 2017 e 2018.....	46
Tabela 3	Eventos notificados, número de PNH, amostras coletadas e resultados dos diagnósticos laboratoriais de Febre Amarela em Primatas Não Humanos no Estado de Pernambuco, em 2017 e 2018.....	48

LISTA DE GRÁFICOS

ARTIGO

		Pág
Gráfico 1	Número de eventos de mortalidade de Primatas Não Humanos (PNH) notificados pelo Programa de Vigilância de Febre Amarela, no estado de PE, em 2017 e 2018.....	47
Gráfico 2	Gênero de primatas não humanos (PNH) coletados mortos no período de 2017 e 2018, durante a vigilância da Febre Amarela no estado de Pernambuco.....	47
Gráfico 3	Percentual de causa <i>mortis</i> em Primatas não Humanos, de acordo com laudos anatomopatológicos da Unidade Sentinela UFRPE – RECIFE Pernambuco, em 2017 e 2018.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>Ae. Aegypti</i>	<i>Aedes aegypti</i>
<i>Ae. Albopictus</i>	<i>Aedes albopictus</i>
CCZ - Serra Talhada	Centro de Controle de Zoonoses de Serra Talhada
DGCDA/SEVS/SES – PE	Diretoria Geral de Controle de Doenças e Agravos/ Secretaria Estadual de Vigilância em Saúde/ Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco
FA	Febre Amarela
FAZ	Febre Amarela Silvestre
<i>Hg.</i>	<i>Haemagogus</i>
MS	Ministério da Saúde
PE	Pernambuco
PNH	Primata Não Humano
RMR	Região Metropolitana do Recife
SES – PE	Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco
UNIVASF	Universidade do Vale do São Francisco
US – PE	Unidade Sentinela de Pernambuco
US – UFRPE	Unidade Sentinela da Universidade Federal Rural de Pernambuco

RESUMO

A Febre Amarela (FA) se mantém endêmica e enzoótica em 47 países das Américas e África. A detecção precoce do vírus na população de Primatas Não Humanos (PNH) sentinela é decisiva para a implementação de medidas preventivas em humanos, desta forma este trabalho teve como objetivo avaliar o Programa de Vigilância da Febre Amarela Silvestre no estado de Pernambuco. Atualmente, existem quatro Unidades Sentinelas (US) responsáveis pelo recebimento, preparação e envio das amostras de vísceras dos PNH mortos ao laboratório de referência. No período de 2017 a 2018 observou-se que menos de 18% dos 185 municípios do estado notificaram eventos de epizootias, sendo a maioria deles da RMR. Em 2017 foram notificados 37 epizootias envolvendo 67 PNH e no ano seguinte 79 eventos para 96 PNH. Nas duas ocasiões, mais de 75% das notificações foram feitas pelas US da RMR e do Agreste, com destaque para Recife e Caruaru, respectivamente. Este resultado revela a baixa participação das US do sertão. As análises demonstraram que cerca de 30% dos PNH mortos chegaram as US sem condição de coleta de amostras, revelando perda na porta de entrada do serviço. Além disso, apenas 58,3% e 47,8% das amostras referentes a 2017 e 2018, foram analisadas por imunohistoquímica, e se mostraram negativas para o vírus da FA. Entretanto, o elevado número de resultados pendentes não permite descartar a possibilidade de circulação desse arbovírus no estado. O estudo revelou que 72,7% dos PNH tiveram como causa *mortis* traumas causados por agressão. Os resultados concluem que se faz necessário um maior empenho das Secretarias Municipais de Saúde no processo de resgate e notificação de PNH mortos, a fim de promover uma vigilância oportuna da Febre Amarela.

Palavras – chaves: Vigilância em Saúde, Epidemiologia, Unidades Sentinelas, Epizootias, Arboviroses, Agressões.

ABSTRACT

Yellow fever (YF) has been endemic and enzootic disease in 47 countries of America and Africa. Early virus detection in sentinels Non-Human Primates (NHP) is essential to implement preventive measures to avoid the human disease, thus this study aimed to evaluate the Sylvatic Yellow Fever Surveillance Program in the State of Pernambuco. Currently, four Sentinel Units (SU) are responsible for receiving, preparing and delivering the organ samples from deceased NHP to the reference laboratory. From 2017 and 2018 it was observed less than 18% of the 185 municipalities of the state notified epizootic events, with the majority in the metropolitan region of Recife (MRR). In 2017, 37 epizootics were notified involving 67 NHP and in 2018, 79 events from 96 NHP. In both cases, over 75% of notifications were performed by SU from the MRR and Agreste, especially from the cities of Recife and Caruaru, respectively. The present study demonstrates the low rate of participation from the SU of the countryside of the state. The analysis showed around 30% of deceased NHP arriving at the SU without conditions to collect samples, demonstrating the loss at the service entrance. Moreover, only 58,3% and 47,8% of the samples from 2017 and 2018, respectively, were analyzed by immunohistochemistry, and were negative for YF virus. Consequently, the high number of pending results will not allow discarding the circulation of this arbovirus in the state of Pernambuco. This study revealed 72.7% of deceased NHP with *causa mortis* by trauma through physical aggression. The results showed the necessity of a greater commitment of the Municipal Health Secretaries in the process of collection and notification of deceased NHP, in order to promote an opportune surveillance of Yellow Fever in the State of Pernambuco.

Keywords: Health Surveillance, Epidemiology, Sentinel Units, Epizootics, Arboviruses, Aggressions.

1. INTRODUÇÃO

A Febre Amarela (FA) é uma doença hemorrágica viral aguda, não contagiosa causada por um arbovírus da família Flaviviridae, se mantém endêmica ou enzoótica, podendo também ocorrer em surtos isolados ou epizootias, em alguns países da África e nas florestas tropicais da América do Sul (VASCONCELOS, 2003; MONATH, 2011; ROMANO *et al.*, 2014).

A Organização Mundial de Saúde estima que 47 países sendo 34 da África e 13 da América Central e do Sul, são endêmicos ou têm zonas endêmicas de febre amarela. Em um estudo de modelação baseado em fontes de dados africanas, estipulou que a FA em 2013 provocou de 84.000 a 170.000 casos graves e 29.000 a 60.000 mortes (OPAS/OMS, 2017).

A transmissão ocorre através de dois ciclos, um urbano (homem – mosquitos do gênero *Aedes* – homem) e outro silvestre, envolvendo Primatas Não Humanos (PNH) e mosquitos dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes*. As espécies de PNH frequentemente acometidas pela FA no Brasil pertencem aos gêneros *Cebus* e *Sapajus* (Macaco Pregos), *Alouatta* (Bugio) e *Callithrix* (Sagui) (HERVÉ, 1983; VASCONCELOS, 2003; TAUIL, 2010).

Na via de transmissão vetorial urbana a espécie mais importante é *Aedes aegypti*, mosquito antropofílico e bem adaptado ao ambiente domiciliar. No entanto, *Aedes albopictus*, uma espécie de hábito silvestre (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994), tem sido frequentemente encontrada em ambientes de transição em áreas periurbanas consideradas indenes para o vírus amarelo. Esta espécie tem chamado a atenção por seu potencial como vetor ponte para a reintrodução da FA na zona urbana (GOMES, 2008; ENSERINK, 2014) e por seu envolvimento na transmissão de outros arbovírus como Dengue, Chikungunya e Zika (DICK, 1952).

Desde seu primeiro registro no Brasil em 1986, *Ae. Albopictus* vem se dispersando rapidamente no território nacional, e desde 2000 está presente em 21 das 28 unidades federadas (SANTOS, 2003). Em Pernambuco, pesquisas revelaram sua presença em ambientes urbanos desde 2000, inclusive em áreas de preservação de Mata Atlântica nestes ambientes (ALBUQUERQUE *et al.*, 2000; REGIS *et al.*, 2008).

Em relação aos vetores silvestres, Aragão *et al.*(2010) já relatavam a presença do mosquito *Haemagogus janthinomys* em Recife – PE, onde essa

espécie tem sido implicada historicamente como o principal vetor da FA no Brasil. SILVA *et al.* (2018), tende a corroborar com a identificação de mosquitos do gênero *Haemagogus* em áreas de Mata Atlântica no município de Moreno – PE.

No Brasil, desde 1942 são registrados apenas casos decorrentes do ciclo silvestre sendo o homem um hospedeiro acidental, infectado em áreas periurbanas, rurais e silvestres (FRANCO, 1969).

A reemergência da Febre Amarela Silvestre (FAS) na região extra-amazônica em 2007 reavivou a preocupação das autoridades de saúde com a expansão das áreas de circulação viral no Brasil. As áreas mais recentemente atingidas nas regiões Sudeste e Sul do país, são objetos de destaque em virtude da proximidade com grandes centros urbanos, densamente povoados e com populações sem cobertura vacinal. Diversos municípios nestas regiões enfrentam períodos sucessivos de elevada transmissão de dengue, associada à infestação por *Ae. aegypti*, embora *Ae. Albopictus* também esteja presente, fato que alerta para os riscos da reurbanização da FA no Brasil (ROMANO *et al.*, 2011).

Após um período de silêncio epidemiológico, no biênio 2016/2017, foi registrado um grande evento de FAS no Brasil, quando foram confirmados 777 casos humanos e 261 óbitos, além de 1.412 óbitos de PNH. Entre 2017/2018 foram notificados 6.589 casos humanos de FA, dos quais 1.266 foram confirmados, cuja letalidade foi de 32,8% (BRASIL, 2018). Em 2019 as notificações e óbitos associados à FAS continuaram a ocorrer no País (BRASIL, 2019).

Evidências recentes revelam que o vírus da FA se dispersou pela costa leste brasileira, na região do bioma Mata Atlântica, o qual abriga uma grande diversidade de PNH e de potenciais vetores silvestres. Nessa região o vírus não era registrado há décadas (BRASIL, 2018). Entre os anos de 2017/2018 foram notificadas 7.412 casos suspeitos FA em de PNH sendo 752 confirmados laboratorialmente para FA. Deste total de eventos de epizootias notificados, 663 ocorreram no Nordeste, sendo a maioria no estado da Bahia, o único considerado área enzoótica para a FAS (BRASIL, 2018). No biênio 2018/2019, foram notificados 1.883 eventos de epizootias de FA em PNH (BRASIL, 2019).

Até o momento não existe tratamento específico para a FA, e a única maneira de prevenção é a vacinação para todas as pessoas que vivem em áreas de risco para a doença. No Nordeste os estados do Piauí e da Bahia fazem parte das áreas de risco e, portanto, têm recomendação para a vacinação e o monitoramento de

epizootias. Nos demais estados da Região não existe confirmação da circulação local do vírus amarílico.

Tendo em vista a ausência de informações sobre a possível circulação viral da Febre Amarela em Pernambuco e a necessidade de detecção precoce do vírus na população de PNH sentinela, assim como a implementação de medidas de controle para prevenção da população humana, o presente estudo objetivou avaliar a implantação do Programa de Vigilância da Febre Amarela Silvestre (FAS) no estado de Pernambuco em 2017

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Histórico da Febre Amarela

A Febre Amarela (FA) mesmo depois de tantos séculos de existência, ainda se constitui como um sério problema de saúde pública. Desconhecida na Antiguidade, pois não apresentava nenhuma semelhança com enfermidades conhecidas na Europa, sua história coincide com a descoberta do Novo Mundo. Franco (1969), relatava existir uma divergência sobre sua origem, acreditava tratar-se de uma doença autóctone da América Central, pois no ano de 1495, durante a Batalha de Veja Real ou Santo Serro na ilha Espanhola, hoje conhecida como Haiti, a Expedição de Cristóvão Colombo travou longa batalha com os povos indígenas e dois meses após a batalha, uma epidemia se alastrou fazendo numerosas vítimas entre espanhóis e indígenas. Com sintomatologia descrita com poucos detalhes, mas se apresentando com elevada mortalidade, permitiu que no momento, estudiosos chegassem à conclusão que poderia se tratar da FA. Com a descoberta da América, a doença passou a ser relatada através de resenhas, notas e monografias passando a circular entre os relatos e classificações das diferentes doenças sendo descrita como uma "praga epidêmica" existente no Novo Mundo.

Franco em seu livro "História da Febre Amarela no Brasil" (1969) relatou achados de alguns historiadores que descreviam a presença de uma doença com vômito de sangue, pacientes da cor de marmelo e morte que sobrevinha entre o terceiro e o quinto dia de início de sintomas, descritos em manuscritos e escrituras desde a civilização Maia até a epidemia que eclodiu em 1648 em Yucatan, no

México, sendo esta considerada por vários pesquisadores da época como primeiro possível surto de Febre Amarela devido à detalhada descrição.

Contraopondo-se a origem americana da FA, surgiu a possível origem africana e até asiática, mesmo sem identificar nenhum caso até o momento (FRANCO, 1969).

Wang *et al.* (1996) e Mutebi *et al.* (2001), praticamente colocaram um fim na divergência quanto a origem do Vírus da FA. Foram realizadas pesquisas utilizando ferramentas moleculares cujos resultados indicaram que as amostras de Febre Amarela da América perderam uma parte da sequência repetitiva do genoma na região não codificante 3', fato que não ocorreu nas amostras africanas.

Oficialmente, o primeiro surto de FA no Brasil ocorreu em 1685 em Recife (Figura 1), trazida por navios provenientes da Ilha de São Tomé, na África, fazendo escala na Ilha de Santo Domingos nas Antilhas onde a doença acometia boa parte da população (FRANCO, 1969; TEIXEIRA, 2001). No ano seguinte, a epidemia chegou a Salvador, Bahia e logo ficou conhecida como “bicha” devido seu poder de ataque “voraz e apressado”, onde permaneceu até 1692, no momento, foram acometidas mais de 25 mil pessoas, levando a óbito cerca de 900. Em Recife, de acordo com documentos da época, o efeito mais devastador aconteceu entre os estrangeiros brancos recém-chegados nas frotas, sendo relativamente baixa sua incidência entre os nativos e população negra. Pode-se concluir que a epidemia durou dez anos (1685-1695), com momentos mais agudos e outros de abrandamento (FRANCO, 1969; ALMEIDA, 2018).



Fonte: Coleção da Biblioteca Pública do Estado de Pernambuco

FIGURA 1 – Figura extraída do livro A epidemiologia histórico – ontológica da febre amarela em Pernambuco, 2018. A charge publicada no jornal satírico do Recife “**O diabo a quatro**” relata a chegada da febre amarela pelo porto em Recife - Pernambuco, sendo gentilmente recebida pelo presidente da comissão de higiene.

2.2 Histórico do Controle

A primeira campanha profilática no Brasil ocorreu em 1691, um ano após o Governador da Capitania de Pernambuco, Marquês de Montebelo adoecer dez dias depois da sua chegada a Recife. Sob os cuidados dos médicos Domingos Pereira da Gama, que acompanhou a viagem do Marquês vindo de Portugal, e Ferreira da Rosa que lidava com os males a cerca de três anos em Recife. Após a melhora do Marquês, foi apresentada ao Governador uma relação das providências a serem tomadas para a prevenção da doença (FRANCO, 1969).

As campanhas profiláticas cabiam responsabilidades aos moradores de cada rua acender uma fogueira com ervas cheirosas durante 30 dias. Às fogueiras seriam lançados, óleo de copaíba, ramos de murta, galhos de aroeira e de erva-cidreira, bálsamo e incenso. À artilharia cabia lançar tiros “na declinação do dia” e “no fim da noite nos crepúsculos do dia”, pois acreditava – se que a “violência do fogo é uma fera faminta, avidíssima e explicável que todas as coisas desfazem”. A purificação das casas seriam num prazo de oito dias com aplicação de cal virgem, defumadores e retirada de teias de aranha, também haveria a promoção de limpeza das ruas, dos rios e das praias com edificações próximas. Em caso de descumprimento, seriam aplicadas multas e cadeia e no caso de escravos, 50 açoites. À polícia sanitária do porto caberia a inspeção dos navios e de toda gente a bordo. “Os doentes seriam internados, multas seriam aplicadas aos infratores e as meretrizes seriam despejadas a dez léguas de distância e os homens ou escravos que fossem pegos em pecado com elas, seriam presos e aplicados multa e degredo”. As “mulheres de qualquer qualidade” seriam terminantemente proibidas à saída sozinhas as ruas após a “Ave - Maria”, sob a pena, no caso de descumprimento, de apagamento de multa e açoites (ANDRADE, 1956; FRANCO, 1969).

Apesar do total desconhecimento sobre a transmissão da FA e da base técnica equivocada, algumas recomendações de Ferreira da Rosa eram eficazes no combate ao *Aedes aegypti*, tais como acender fogueiras, acender defumadores e promover limpezas de ruas e residências e assim afugentando o mosquito (COSTA *et. al*, 2011). No entanto as medidas não foram aceitas pela Câmara de Olinda sob o pretexto dos altos gastos que seriam aplicados. Então o Marquês de Montebelo decretou com algumas alterações, a campanha que seria financiada com recursos próprios. Foram instituídos bandos que ficaram conhecidos como “Bando de

Montebelo” e pesadas multas com prisão e açoites seriam empregadas aos infratores. “A partir dessa campanha que ficou conhecida como Ditadura Sanitária, serviu como base para as estratégias de vigilância e controle nos anos seguintes”. Depois desse período não foram encontrados relatos de epidemias no Brasil durante mais de um século, o que sugere que ela tenha permanecido durante todo esse tempo sob a forma epidêmica (FRANCO, 1969).

Em 1849 com relaxamento das ações, explodiu outra epidemia em Salvador, com a mesma proporção devastadora. No ano seguinte, o vírus da FA se disseminou por outras cidades portuárias e chegou ao Rio de Janeiro, na época a capital do império quando morreram mais de 4.100 pessoas (FRANCO, 1969). Esse evento se configurou como um sério problema de saúde pública, então em 1850 foi instituído o Regulamento Sanitário que tinha como base alguns pontos das práticas instituídas na primeira campanha profilática no Brasil.

Com o sucesso das campanhas sanitárias na época, o governo criou uma comissão de engenheiros e uma junta de higiene pública no intuito de promover melhorias sanitárias e propor medidas de saúde pública. Essas medidas foram instituídas através da Lei nº 598, de 14 de Setembro de 1850. Após sete anos as comissões foram substituídas por Inspetorias de Saúde Pública em cada província (FRANCO, 1969). Essa estrutura tinha como papel fundamental prevenir e impedir novas epidemias através da observação de locais insalubres, meio ambiente e identificação dos lugares onde ocorriam a FA (BENCHIMOL, 2001).

A partir das pesquisas de Carlos Finlay e Emílio Ribas, em 1903, as campanhas de enfrentamento à FA foram facilitadas com a criação do Serviço de Profilaxia Específica da Febre Amarela e as brigadas de “mata-mosquitos” por Oswaldo Cruz. Agentes sanitários, munidos de larvicida, eram encarregados de eliminar os locais e meios onde as larvas do mosquito se desenvolviam. Apesar da impopularidade do seu plano de ação devido a entrada dos agentes nas residências e a remoção de doentes para o Hospital de Isolamento São Sebastião, suas campanhas tiveram o apoio do governo (Figura 2).

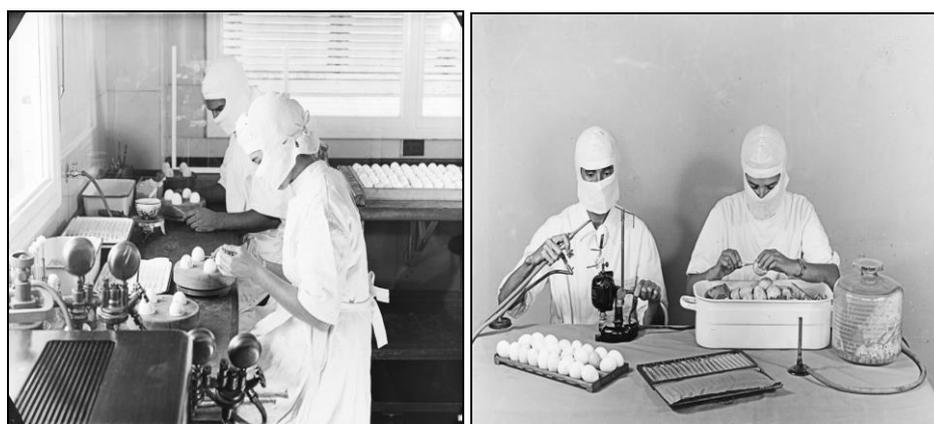
A notificação imediata de um caso suspeito de FA foi uma das medidas de vigilância aplicada, sendo esta, a primeira doença de notificação compulsória do Brasil (COSTA *et al.*, 2011).



Fonte: Acervo Revista Tagarela

FIGURA 2 - Oswaldo Cruz foi transformado em homem mosquito nas charges do período. Revista Tagarela, 1903.

Em 1937, foi descoberta uma vacina eficaz contra a FA, conhecida como cepa 17 D ou “Vírus camarada”. Pouco tempo depois, os pesquisadores Theiler e Smith, 1937 realizaram novos estudos no vírus 17D utilizando em embrião de galinha (Figura 3), até obterem a atenuação do viscerotropismo e neurotropismo. No mesmo ano, a vacina passou a ser fabricada pelo Instituto Oswaldo Cruz (FRANCO, 1969).



Fonte: Acervo Casa de Oswaldo Cruz/Fiocruz

FIGURA 3 - Produção da vacina contra Febre Amarela na primeira metade do Século XX; ovos ainda hoje utilizados na fabricação de imunizantes.

Várias campanhas contra a FA e o combate ao vetor foram instituídas no decorrer dos anos, de maneira sistêmica e competente até a eliminação da febre

amarela urbana em 1942, no Acre (COSTA *et al.*, 2011). A partir daí apenas o ciclo da Febre Amarela Silvestre (FAS) vem sendo relatada.

Com a reemergência da FA, a partir do ano 2000, retomou a preocupação das autoridades de saúde com a expansão das áreas de circulação viral, documentada durante a década anterior. As áreas mais recentemente atingidas, nas regiões Sudeste e Sul do país, são próximas a grandes centros urbanos densamente povoados e cuja população, em grande parte, não estava imunizada contra a FA.

Em 2009, o estado de São Paulo vivenciou a reemergência da FAS na região Sudoeste do estado, quando foram confirmados 28 casos humanos com letalidade de 39,3% (MASCHERETTI, 2009).

A FA recrudescer no Centro Oeste Brasileiro considerado região endêmica, no período de 2010 e 2014. Desde então, a transmissão avançou no país (BRASIL, 2015) e a partir de 2016, a FAS apresentou-se como um sério problema de saúde pública, após décadas sem registro de epidemias mais expressivas.

No Brasil, no período entre Julho de 2014 a junho de 2016, foram notificados 656 casos e confirmados 10 casos de FAS. Dos casos humanos notificados, 62 ocorreram no nordeste, sendo a maioria nos estados do Rio Grande do Norte e Bahia, onde também foram notificados 28 casos suspeitos em Primatas Não Humanos (BRASIL, 2016).

2.3 Vírus da Febre Amarela

O vírus da FA possui um genoma constituído de RNA de fita simples segmentado, com cadeia positiva e aproximadamente 11 kilobases de comprimento (RICE *et al.*, 1985). É um arbovírus pertencente ao gênero *Flavivirus* da família *Flaviviridae* (do latim *flavus* = amarelo) (FORATTINI, 2002). Com mesmo gênero e família de outras arboviroses de importância epidemiológica que causa grande impacto a saúde pública, tais como Zika Vírus (DICK, 1952), dengue, encefalite de St. Louis, Rocio e Vírus do Oeste do Nilo. Apesar de apresentar alterações genéticas entre as cepas africana e americana, até o momento é reconhecido apenas um sorotipo do vírus (WANG *et al.*, 1996; MUTEBI *et al.*, 2001; JULANDER, 2013).

O genoma completo do vírus amarílico possui 10.862 nucleotídeos que codificam 3.411 aminoácidos (RICE, 1985). O genoma possui apenas uma região

codificante com cerca de 10.233 nucleotídeos que codificam a formação das proteínas virais e que é flanqueada por duas regiões não codificantes (não codificam a formação de proteínas virais, no entanto são importantes para regulação e expressão do vírus) e que possui variação de tamanho, apresentando uma grande, 3' não codificante com aproximadamente 511 nucleotídeos e uma pequena 5' não codificante com cerca de 118 nucleotídeos (WANG *et al.*, 1996; ZANOTTO *et al.*, 1996).

2.4 Epidemiologia

Doença

A FA é uma doença febril, aguda, não contagiosa, de curta duração apresentando gravidade variável. Endêmica nas áreas de florestas tropicais da América do Sul e da África, podendo ocorrer sob a forma de surtos e epidemias com grande impacto em saúde pública (MONATH, 2011; ROMANO *et al.*, 2014).

Caracteriza-se pelo aparecimento súbito de febre alta, geralmente contínua, cefaléia intensa e duradoura, inapetência, náuseas e mialgia. O sinal de Faget (bradicardia acompanhando febre alta) pode ou não estar presente. Nas formas leves e moderadas os sintomas duram cerca de dois a quatro dias. As formas graves e malignas acometem entre 15% a 60% das pessoas com sintomas que são notificadas durante epidemias, com evolução para óbito entre 20% e 50% dos casos (BRASIL, 2018).

O quadro clínico mais característico da doença são as manifestações de insuficiência hepática e renal, geralmente bifásica, apresentando um período prodrômico que dura cerca de três dias, com início súbito e sintomas inespecíficos (infecção) e outro toxêmico que surge após uma remissão caracterizada pela melhora aparente do paciente que varia entre 02 – 48 horas, reaparecendo com febre, diarreia, vômito com aspecto de borra de café até complicações hepatorenais acompanhado de manifestações hemorrágicas, podendo em alguns casos evoluir a óbito em um curto período (BRASIL, 2017).

A FA na forma urbana e silvestre ocorre em 47 países da África e das Américas. De acordo com a Organização Pan Americana de Saúde (OPAS), estima-se que ocorram 200.000 casos de FA no mundo e provoque a morte de aproximadamente, 30.000 pessoas. Entre os anos de 1985 e 2013, 95% dos casos

que ocorreram nas Américas se concentraram em quatro países; Bolívia, Brasil, Colômbia e Peru sendo este o país com maior número de notificações (54%). Durante o período de 2000 a 2013, o Brasil e o Peru foram os países que mais confirmaram por critério laboratorial, cerca de 1.100 casos (OPAS, 2014).

Em 2016, países do continente Africano, tais com Angola e Republica Democrática do Congo notificaram aproximadamente 4.000 casos suspeitos de FA, contabilizando em torno de 400 óbitos. No mesmo ano o Peru notificou 79 casos humanos prováveis e a Colômbia confirmou um óbito por FAS (OPAS, 2014).

De acordo com os dados disponibilizados pela OPAS (2014) em 2018, cinco países da América do Sul confirmaram casos de FA, dentre eles o Brasil, Bolívia, Peru, Colômbia e Guiana Francesa.

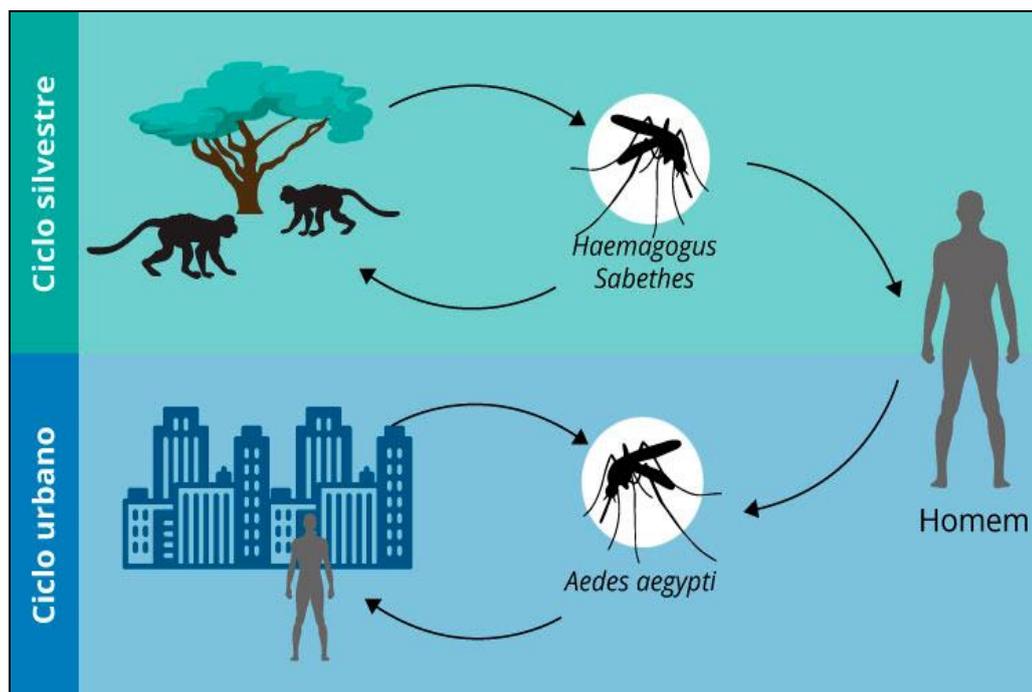
Em relação à situação epidemiológica no Brasil, até abril/2019, foram notificados 899 casos humanos, sendo 78 confirmados (14 óbitos), 594 descartados e 227 continuam em investigação. Os casos estão distribuídos em todas as Regiões do Brasil sendo o Sul e o Sudeste com o maior número de notificações. No âmbito da Região Nordeste, os estados da Bahia, Sergipe e Ceará notificaram três casos suspeitos sendo um descartado e dois continuam em investigação. Até o momento PE notificou apenas 04 casos humanos suspeitos e importados em 2018, sendo um caso confirmado por FA importado do Estado de São Paulo – SP (PERNAMBUCO, 2018; BRASIL, 2019).

Ciclo de Transmissão

No Brasil, sob o ponto de vista epidemiológico, a FA possui dois ciclos de transmissão, um urbano onde envolve como principal vetor o mosquito *Aedes aegypti* e outro silvestre, mais complexo e que envolve mosquitos do gênero *Sabethes* e *Haemagogus* (Figura 4).

No ciclo urbano o homem infectado, durante o período de viremia, atua como amplificador e disseminador do vírus, neste ciclo a transmissão é realizada diretamente no homem pelo *Ae. aegypti*. Podendo o homem cumprir papel importante na introdução do vírus na área urbana (BRASIL, 2017).

Em relação ao ciclo silvestre, bem mais complexo que o urbano, foi primeiramente descrito em 1932 no vale do Canaã no Espírito Santo. Neste ciclo, os principais amplificadores são primatas do gênero *Callithrix*, *Allouata* e *Cebus* / *Sapajus*. Sendo o homem, um hospedeiro acidental (SOPER, 1936).



Fonte: GT Arbo/SVS/MS.

FIGURA 4 – Ciclos epidemiológicos da Febre Amarela nas formas Urbana e Silvestre.

Em relação à transmissibilidade, a FA compreende dois ciclos: um intrínseco, que ocorre no homem, e outro extrínseco, que ocorre no vetor. No homem a viremia dura, em média, sete dias, e compreende entre 24-48 horas antes do aparecimento dos sintomas até três a cinco dias após o início da doença, durante esse período o homem pode infectar os mosquitos transmissores. No mosquito, após um repasto com sangue infectado, o vírus migra para as glândulas salivares, onde se multiplica depois de oito a doze dias de incubação. A fêmea uma vez infectada é capaz de transmitir o vírus amarelo até o final de sua vida (BRASIL, 2017).

Vetores

Durante muito tempo acreditou-se que a transmissão da FA se daria por meio de vapores ou venenos provenientes da decomposição de organismos que se acumulavam na atmosfera. Outras hipóteses também eram levadas em consideração, tais como: punição divina; insolação; sereno; micróbios; indigestão; entre outros e assim dando início a Teoria dos Miasmas (ALMEIDA, 2018).

Em 1881, o cientista cubano Carlos Finlay apontou *Aedes aegypti* como vetor da FA na Conferência Sanitária Internacional, realizada em Washington (FINLAY,

1881). Sua descoberta só seria aceita e confirmada 20 anos mais tarde. Carlos Finlay, não era o único que defendia a hipótese da FA ter como vetor um mosquito, teoria igualmente defendida por Ribas e Reed, 1901. O médico Oswaldo Cruz também defendeu veemente a mesma hipótese, ele também acreditava que a febre amarela era transmitida através de um mosquito (COSTA *et al.*, 2011) (Figura 5).



Fonte: Jornal O Estado de S.Paulo - 29/7/1903

FIGURA 5 - Depoimento do médico Oswaldo Cruz quanto ao vetor da Febre Amarela.

Aedes (*Stegomyia*) *aegypti* (Linnaeus, 1762) (Figura 6) é um mosquito do velho mundo cuja origem Africana, acompanha a migração do homem pelo mundo. Possui característica antropofílica e endofílica. É encontrado principalmente em regiões tropicais e subtropicais do globo. Foi introduzido no Brasil durante o período colonial na época do tráfico de escravos. Nos municípios brasileiros, pode ser encontrado em grandes aglomerados urbanos e dificilmente em ambientes semi-silvestres. Devido sua importância na transmissão da FA, foi intensamente combatido nas campanhas profiláticas no Brasil sendo “erradicado” em 1955. Com o relaxamento das ações foi reintroduzido em 1967 (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994).



Fonte: Daniel Ramos e Sônia Furtado

FIGURA 6 – Mosquito *Aedes aegypti* considerado vetor da Febre Amarela Urbana.

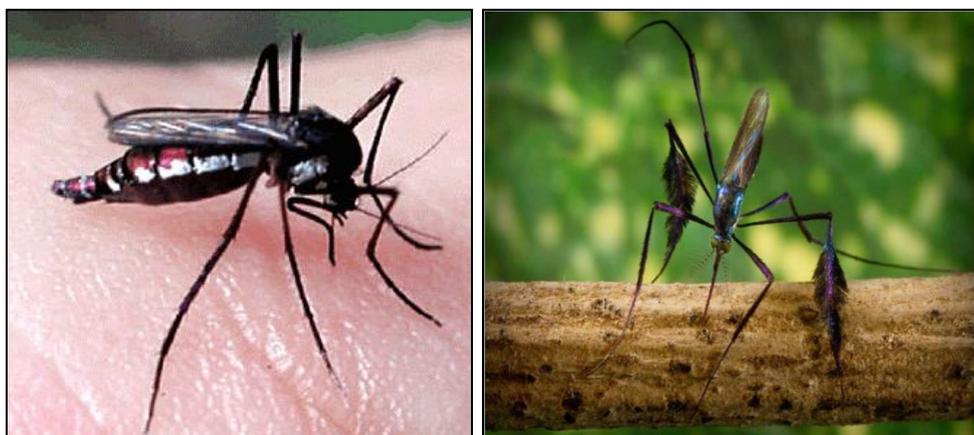
Com a descoberta do ciclo silvestre da doença na década de 30, uma série de pesquisas foi desenvolvida na busca de possíveis hospedeiros e vetores. Logo foram associados à transmissão da FA a mosquitos do gênero *Haemagogus* e *Sabethes* (Figura 7A e B) (SOPER, 1936).

O gênero *Haemagogus* (*Hg*) primeiramente descrito em 1896 por Williston, é considerado como um gênero do Novo Mundo, as espécies são praticamente todas de regiões Neotropicais. São mosquitos de hábitos diurnos, silvestres e acrodendrófilos. Assim como mosquitos do gênero *Aedes*, seus ovos são colocados individualmente e muito resistentes à dessecação. São depositados em substratos úmidos de criadouros naturais (occos de árvores). Como sua presença está vinculada a esses tipos de criadouros, logo se torna restrito a áreas florestais, ou no máximo pela vizinhança. A eclosão dos ovos ocorre principalmente quando o período das chuvas está bem estabelecido (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994).

Dentre as espécies encontradas no Brasil, duas possuem importância epidemiológica no ciclo silvestre da FA, *Haemagogus* (*Haemagogus*) *janthinomys* (Dyar, 1921) e *Haemagogus* (*Conopostegus*) *leucocelaenus* (Hambolt, 1819). Em relação ao *Hg. janthinomys*, possui distribuição geográfica desde Trindade e Tobago Argentina, Peru, Venezuela, as três Guianas, Argentina até o Brasil (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994; FORATTINI, 2002). Em Pernambuco sua presença foi confirmada em resquício de Mata Atlântica presente em dois municípios da Região Metropolitana do Recife por Aragão *et al.* (2010) e Silva *et al.* (2018). Essa espécie tem sido implicada historicamente como o principal vetor da FA no Brasil durante as

epizootias, enzootias e epidemias, com transmissão transovariana do vírus comprovada para seus descendentes (MONDET *et al.*, 2002). Quanto ao *Hg. leucocelaenus*, possui ampla distribuição geográfica em todos os estados do Brasil (FORATTINI, 2002). Em relação a sua ecologia, possui uma capacidade adaptativa muito grande às matas alteradas (ALENCAR *et al.*, 2008). É considerado vetor secundário do vírus da FA (FORATTINI, 2002).

Em relação ao gênero *Sabethes*, está distribuído em todo território nacional. São mosquitos silvestres de grande beleza com colorido variado e reflexos cintilantes. Possui hábito diurno, tanto hematofagia quanto oviposição. Os ovos não são resistentes à dessecação, são depositados isoladamente em ocos de árvores, é uma espécie exclusivamente florestal. Tem como característica um voo lento e são considerados mosquitos muito “tímidos”, pois sobrevoam a vítima varias vezes antes de pousar. Neste gênero destacam-se as espécies, *Sabethes* (Sabethoides) *chloropterus* von Humboldt, *Sabethes* (Sabethoides) *glaucodaemon* Dyar & Shannon e *Sabethes* (Sabethes) *albiprivus* Theobald. Devido ao pouco estudo sobre as espécies relacionadas em relação à transmissão e a manutenção do vírus da FA, não se pode concluir sobre seus papais no ciclo (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994; FORATTINI, 2002; BRASIL, 2017).



A – *Haemagogus* sp.

B – *Sabethes* sp.

Fonte: A - N. Degalier, IRD, 2001; B - James Gathany/CDC via Agência Fapesp

FIGURA 7A e B – Principais vetores da Febre Amarela Silvestre no Brasil.

Os mosquitos *Haemagogus* e *Sabethes* vivem na copa das árvores e eventualmente descem ao solo para se alimentar quando existe escassez de alimento nos níveis mais elevados (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994; FORATTINI, 2002).

Como potencial vetor do vírus da FA, a espécie *Aedes albopictus* (Figura 8) merece uma considerável atenção, pois se trata de uma espécie invasora de áreas epizooticas. Foi inicialmente descrito na Índia e no continente Asiático é conhecido como “Tigre Asiático” devido sua importância na transmissão de dengue. No Brasil foi registrado em 1986 nos estados de Rio de Janeiro e Minas Gerais (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994; FORATTINI, 2002, BRASIL, 2017). Predomina em áreas com cobertura vegetal, colonizando variados tipos de recipientes naturais: ocos de árvore, bambus cortados e bromélias (NATAL *et al.*, 1997; CONSOLI; OLIVEIRA, 1994) embora também seja coletada em criadouros artificiais, demonstrando uma alta capacidade de adaptação a outros ambientes, sendo encontrado também em áreas urbanas e periurbanas (HONORIO 2001; BRAKS, 2003).



Fonte: Daniel Ramos e Sônia Furtado

FIGURA 8 – Mosquito *Aedes albopictus*, considerado vetor potencial da Febre Amarela.

Em 1997, Moore e Mitchell já destacavam a importância epidemiológica de *Ae. albopictus* nas Américas quando foram encontrados mosquitos de campo, naturalmente infectados pelo vírus da Encefalite Equina do Leste, além de referenciar a sua competência para mais de 22 arbovírus, incluindo o da Febre Amarela, quando infectado em laboratório. Miller e Ballinger, (1988) demonstraram em laboratório a capacidade das populações introduzidas no Brasil em transmitir a febre amarela, Vírus da encefalite equina venezuelana e dengue. Gomes *et al.*, (1999) destaca a importância do monitoramento da espécie em ambientes florestais, podendo oferecer o risco de formação de ponte entre as áreas silvestres e a zona urbana. Em Pernambuco, de acordo com a pesquisa vetorial realizada através da metodologia do Levantamento de Índice Rápido do *Aedes aegypti* (LIRAA), em 2018,

foi identificada a presença do *Aedes albopictus* na área urbana de 42 municípios, sendo 11 localizados na Região Metropolitana do Recife (SISPNC-PE 2018).

O ciclo biológico desses mosquitos compreende as fases de ovo, larva, pupa e alado. Dependendo do gênero, os ovos são depositados em corpos d'água ou em superfícies úmidas onde se desenvolvem até a fase adulta (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994; FORATTINI, 2002).

Hospedeiros

A partir do reconhecimento do ciclo silvestre da doença e da definição dos vetores e hospedeiros, tornou-se necessário à investigação dos PNH envolvidos no ciclo e seu papel durante o período epidêmico e enzootico. Estudos apontam que os macacos sinalizam a circulação viral da FA em ambientes silvestres. Devido sua susceptibilidade ao vírus, os primatas funcionam como sentinelas, ajudando a desenvolver estratégias de prevenção da doença em humanos e assim servindo como alerta para saúde pública (REIS *et al.*, 2008).

No Brasil, as espécies de PNH mais acometidas pela FA são primatas dos gêneros *Alouatta* (Bugio), *Callithrix* (Sagui) e *Cebus / Sapajus* (Macaco Pregos), e (Figura 9 A, B e C) (HERVÉ, 1983; VASCONCELOS, 2003; TAUIL, 2010).

Hervé em 1983 já revelava a susceptibilidade dos principais primatas envolvidos no ciclo de transmissão da febre amarela. Seus estudos apontam que todos os *Callithrix* testados se mostraram sensíveis ao vírus amarelo, sendo a infecção na maioria das vezes letal. Os primatas desse gênero são popularmente conhecidos como sagüis, mico, soim. Possuem porte médio e são encontrados em biomas de Mata Atlântica, cerrado e caatinga. Vivem em bandos de dois a treze indivíduos com mais de um casal de adultos (BICCA – MARQUES, 2006; MORENO *et al.*, 2011; 2013).

Assim como os *Callithrix* e *Alouatta* demonstraram a mesma sensibilidade ao vírus. Mostraram-se muito sensíveis com taxas de mortalidade à infecção muito elevadas (LAEMMERT, 1950; HÉRVER, 1983; MORENO *et al.*, 2011; 2013).



Fonte: www.olharturistico.com.br –
foto Juliana Bruder

Fonte: ciclovivo.com



Fonte: domtotal.com, 2015.

FIGURA 9 A - *Callithrix*, B - *Cebus/Sapajus* e C - *Alouatta*: Principais gêneros de Primatas Não humanos frequentemente acometidos por Febre Amarela Silvestre.

Os "macacos prego" (*Cebus/Sapajus*) infectam-se facilmente, no entanto apresentam baixas taxas de mortalidade, adquirindo, na sua maioria, imunidade (LLOYD, 1933; HÉRVER, 1983; MORENO, 2011; 2013). O vírus, amarelíco foi isolado em macaco sentinela dessa espécie, numa floresta nos arredores de Belém, Pará (MORENO, 2011; 2013).

Os "macacos de cheiro" (*Saimiri*), os "macacos da noite" (*Aotus*) e os "macacos aranha" (*Ateles*) são igualmente muito sensíveis e apresentam taxas de mortalidade elevadas (LLOYD, 1933; HÉRVER, 1983).

Epizootia

É um termo muito utilizado na saúde pública veterinária e serve para qualificar a ocorrência de um determinado evento, em uma mesma região e ao mesmo tempo.

A Vigilância de epizootias em PNH é um dos principais componentes da vigilância de FA, pois funciona como evento sentinela para ocorrência de casos em humanos e assim desencadeando de forma oportuna as ações de prevenção e controle da doença (BRASIL, 2011). Foi formalizada pela Portaria Nº 5, de 21/02/2006, atual Portaria Ministerial Nº 204, de 17/02/2016. É uma ferramenta que tem demonstrado sua eficácia na prevenção da FA em populações humanas. A vigilância em populações de PNH torna-se necessária para detectar de forma precoce a circulação do vírus da FA, quando ainda está restrito a epizootias, e para determinar sua presença em áreas onde não se tinha registro de circulação da doença (LIMA *et al.*, 2010).

A implantação da vigilância de epizootias em PNH foi um dos pontos cruciais para a melhoria do programa da FA. Deu início em 1999 e se estabeleceu definitivamente no SUS em 2006 com a inserção da notificação compulsória. Sob o ponto de vista da vigilância todo e qualquer PNH encontrado morto no território nacional, incluído ossada, ou doente é considerado um caso suspeito (BRASIL, 2017) e deve ser notificado de acordo com a portaria ministerial nº 782 de 15/03/2017.

Atualmente, a estratégia de vigilância é baseada de acordo com a sazonalidade da FAS e são considerados três períodos epidemiológicos distintos: Período de baixa ocorrência (entre as Semanas Epidemiológicas/SE 20^a e 37^a); Período Pré Sazonal (entre as SE 38^a e 51^a) e Período Sazonal (SE 52^a e 19^a do ano seguinte).

O adoecimento e morte de primatas em uma determinada área é um dos principais indícios de circulação viral da FA em uma dada região, servindo como alerta para o sistema de vigilância em saúde no intuito de adotar medidas de prevenção contra o aparecimento de casos humanos.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBUQUERQUE, C. M. R.; MELO-SANTOS, M. A. V.; BEZERRA, M. A. S.; BARBOSA, R. M. R.; SILVA, D. F.; SILVA, E. **First report of *Aedes albopictus* in areas of rain forest in Brazil.** Revista de Saúde Pública, v. 34, n.3, p. 314-5, 2000.
2. ALENCAR, J.; MARCONDES, C. B.; SERRA-FREIRE, N. M.; LOROSA, E. S.; PACHECO, J. B.; GUIMARÃES, A. E. **Feeding patterns of *Haemagogus capricornii* and *Haemagogus leucocelaenus* (Diptera: Culicidae) in two Brazilian State (Rio de Janeiro and Goiás).** Journal Medical Entomology; v. 45, p. 873-876, 2008.
3. ALMEIDA, A.V.A. **Epidemiologia histórico – ontológica da febre amarela em Pernambuco**, Recife, Ed. Universitária UFRPE, 2018.
4. ANDRADE, G. O. de. **Morão, Rosa e Pimenta: Notícia dos três primeiros livros em vernáculo sobre a medicina no Brasil.** Recife, Arquivo Público Estadual. 1956.
5. ARAGÃO, N.C.; Müller. G. A; Balbino, V. Q. *et al.* **A list of mosquito species of the Brazilian State of Pernambuco, including the first report of *Haemagogus janthinomys* (Diptera: Culicidae), yellow fever vector and 14 other species (Diptera: Culicidae).** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 43.4, p 458-459, 2010.
6. BENCHIMOL, J. **Febre amarela: a doença e a vacina, uma história inacabada.** Rio de Janeiro, FIOCRUZ, p. 469 2001.
7. BICCA-MARQUES, J. C. **Distance influences the foraging decisions of emperor and saddleback tamarins.** Journal of Zoology, Inglaterra, v. 269, n. 2, p. 221-224, 2006.
8. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/febreamarela/sobre.php>. Acesso em : 20 set. 2016.
9. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Guia de vigilância de epizootias em primatas não humanos e entomologia aplicada à vigilância da febre amarela.** 2. ed. – Brasília 2017. 100 p.
10. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Disponível em: <http://portalquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/outubro/19/2015-032--FA-ok.pdf>. Acesso em: 02 Janeiro, 2019.

11. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/maio/18/Informe-FA-26.pdf>. Acesso em: 02 Janeiro, 2019.
12. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/febre-amarela-sintomas-transmissao-e-prevencao/informacoes-tecnicas>. Acesso em: 02 Janeiro. 2019.
13. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/abril/11/Informe-FA-n11-abril-2019-b.pdf> acesso em 16/04/2019.
14. BRAKS, M. A. H.; HONÓRIO, N. A.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R.; JULIANO, S. A.; LOUNIBOS, L. P. **Convergent habitat segregation of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in southeastern Brazil and Florida.** J. Med. Entomol. V. 40, p. 785-94, 2003.
15. CAVALCANTE, K. R. L. J.; TAUL, P. L. **Risco de reintrodução da febre amarela urbana no Brasil.** Epidemiologia e Serviço de Saúde, v. 26, n. 3, p 617-620, Brasília, 2017.
16. CONSOLI, R. A. G. B.; OLIVEIRA, R. L. **Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil.** Editora Fiocruz, 1994.
17. COSTA, Z. G. A., et al. **"Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil."** Revista Pan-Amazônica de Saúde 2.1, p 11-26, 2011.
18. DICK G. W.; KITCHEN S. F.; HADDOW A. G. **Zika virus. Isolations and serológica specificity.** Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. v. 46, n. 5, Setembro, 1952.
19. ENSERINK, M. **"Crippling virus set to conquer western hemisphere."** Science 344.6185, p 678-679, 2014.
20. FINLAY C. **El mosquito hipoteticamente considerado como agente de transmisión de la fiebre amarilla.** Ann. Academia de Ciências Medicas La Habana. V. 18, p. 147-69, 1881.
21. FORATTINI O. P. **Identificação de *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse) no Brasil.** Revista de Saúde Pública. V. 20, n. 3, p. 244 - 245, 1986.
22. FORATTINI, O. P. **Culicidologia Médica.** São Paulo. Editora da Universidade de São Paulo, 2002.

23. FRANCO O. **História da febre amarela no Brasil**. Departamento Nacional de Endemias Rurais, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, 1969.
24. GOMES, A. C.; BITENCOURT, M. D.; NATAL, D.; PINTO, P. L. S.; MUCCI, L. F.; PAULA, M. B.; URBINATTI, P. R.; BARATA, J. M. S. ***Aedes albopictus* em área rural do Brasil e implicações na transmissão de febre amarela silvestre**. Rev. Saúde Pública, vol.33, no.1, p.95-97, Fev 1999.
25. HERVÉ, J. P.; ROSA, A. P. **Ecologia da febre amarela no Brasil**. Rev. Fund. SESP, v. 28, n. 1, p. 11-9, 1983.
26. HEARD, P. B.; NIEBYLSKI, M. L.; FRANCY, D. B.; CRAIG, J. R. **GB. Transmission of a newly recognized virus (Bunyaviridae, Bunyavirus) isolated from *Aedes albopictus* (Diptera Culicidae) in Potosi, Missouri**. Journal of Medical Entomology. v. 28, p. 601-605, 1991.
27. HONÓRIO, N. A.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R. **Frequência de larvas e pupas de *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* em armadilhas, Brasil**. Revista de Saúde Pública. v. 34, p. 385-391, 2001.
28. JULANDER, J. G. **Experimental therapies for yellow fever**. Antiviral Res. v. 97, n. 2, p. 169–79. doi: 10.1016/j. antiviral. 2012.12.002 PMID: 23237991, 2013.
29. LAEMMERT, H. W.; KUMM, H.W. 1950 -**Susceptibility of howler monkeys to yellow fever virus**. Am. J. Trop. Med., 30, 723-731, 1950.
30. LIMA, M. A.; ROMANO-LIEBER, N. S.; DUARTE, A. M. R. de C. **Circulation of antibodies against yellow fever virus in a simian population in the area of Porto Primavera Hydroelectric Plant**. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 52.1, p. 11-16, 2010.
31. LLOYD, W.; PENNA, H. A. **Yellow fever virus encephalitis in South American monkeys**. Am. J. Trop. Med., 13, 243-264, 1933.
32. LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R.; VAZEILLE, M.; FILIPPIS, A. M. B.; FAILLOUX, A. B. **Large genetic differentiation and low variation in vector competence for dengue and yellow fever viruses of *Aedes albopictus* from Brazil, the United States, and the Cayman Islands**. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. v. 69, p. 105-114, 2003.
33. MASCHERETTI, M.; TENGAN, C. H.; SATO, H. K. *et al.* **Febre amarela silvestre: reemergência de transmissão no Estado de São Paulo, Brasil, 2009**. Revista de Saúde Pública, v. 47, n. 5, p. 881-889, 2013.
34. MEDEIROS, E. A. S. **Desafios para o controle e tratamento da febre amarela no Brasil**. Acta Paulista de Enfermagem, v. 31, n. 2, p. 3-4, São Paulo, 2018.

35. MILLER, B. R.; BALLINGER, M. E. ***Aedes albopictus* mosquitoes introduced into Brazil: vector competence for yellow fever and dengue viruses.** Trans R Soc Trop Med Hyg 1988; 82: 476-77.
36. MITCHELL, C.; NIEBYLSKI, M.; SMITH, G.; KARABATSOS, N.; MARTIN, D.; MORENO, E. S. et al. **Reemergence of yellow fever: detection of transmission in São Paulo State, 2008.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 44, n. 3, p. 290-296, 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822011000300005. Acesso em: 25 jan. 2019.
37. MONATH, T. P. **Yellow fever: an update.** Lancet Infect Dis v. 1, p. 11–20, 2001.
38. MONDET, B. ; VASCONCELOS, P. F. C. ; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A. ; TRAVASSOS DA ROSA, E. S. ; RODRIGUES, S. G. ; TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S. ; et al. **Isolation of yellow fever virus from nulliparous Haemagogus (Haemagogus) janthinomys in eastern Amazonia.** Vector-Borne Zoonotic Dis. v. 2, p. 47-50, 2002.
39. MORENO, E. S. et al. **Yellow fever epizootics in non-human primates, São Paulo state, Brazil, 2008-2009.** Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 55, n. 1, p. 45-50, 2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652013000100008. Acesso em: 25 jan. 2019.
40. MOORE Chester G.; MITCHELL Carl J. ***Aedes albopictus* in the United State: ten-year presence and public health implications.** *Emerging infectious diseases* 3.3, p 329, 1997.
41. MUTEBI, J. P.; CRAIG, G. B.; MAHLER, M. **Isolation of Eastern Equine Encephalitis from *Aedes albopictus* in Florida.** Science. v. 257, p. 526-527, 1992.
42. MUTEBI, J. P.; WANG, H.; LI, L.; BRYANT, J. E.; BARRETT, A. D. T. **Phylogenetic and evolutionary relationships among yellow fever virus isolates in Africa.** Journal of Virology. v. 75, p. 6999-7008, 2001.
43. NATAL, D.; URBINATTI, P. R.; TAÍPE-LAGOS, C. B.; CERETI-JÚNIOR, W.; DIEDERICH, A. T. B.; SOUZA, R. G.; SOUZA, R. P. **Encontro de *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse) em Bromeliaceae na periferia de São Paulo, SP, Brasil.** Revista de Saúde Pública. v.31, n. 5, p. 517-518, 1997
44. OPAS. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5383:com-apoio-da-opas-oms-brasil-trabalha-para-controlar-surto-de-febre-amarela&Itemid=812. Acesso em 02/02/2019.

- 45.OPAS. Disponível em: <http://www.paho.org/world-health-day-2014/wp-content/uploads/2014/04/Yellow-fever-esp.pdf> Acesso em 09/04/2019.
- 46.OPAS. Disponível em: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=69&Itemid=40784&lang=en Acesso em 09/04/2019.
- 47.PERNAMBUCO. Vigilância em Saúde. **Boletim Arboviroses**. Período de referência: SE 52 – 2018.
- 48.REIS, N. R.; PERACCHI, A. L.; ANDRADE, F. R. **Primatas brasileiros**. Technical Books. Universidade Estadual de Londrina. Londrina. Paraná. Brasil, 2008.
- 49.RICE, C. M.; LENCHES, E.M.; EDDY, S. R.; SHIN, S. H.; STRAUSS, J.H. **Nucleotide sequence of yellow fever virus: implications for flavivirus gene expression and evolution**. Science. v. 229, p. 726-733, 1985.
- 50.ROMANO, A. P. M., *et al.* "**Febre amarela no Brasil: recomendações para a vigilância, prevenção e controle**." Epidemiologia e Serviços de Saúde 20.1, p 101-106, 2011.
- 51.ROMANO, A. P. M.; COSTA, Z. G. A.; RAMOS,D. G.; ANDRADE,M. A.; JAYME,V. S.; ALMEIDA,M. A. B.; VETTORELLO,K. C.; MASCHERETTI,M.;FLANNERY, B. **Yellow Fever Outbreaks in Unvaccinated Populations, Brazil, 2008–2009**.PLOS Neglected Tropical Diseases. v. 8, Issue 3, e274, March, 2014.
- 52.SANTOS,R. L. C.**Atualização da distribuição de *Aedes albopictus* no Brasil (1997-2002)**. Revista de Saúde Pública. v. 37, n. 5, p. 671-3, 2003.
- 53.SILVA, C. J.; PEREIRA, S.V.; APOLINÁRIO, E. J.; *et al.* **Culicididade fauna (Diptera: Culicidae) survey in urban , ecotonal and forested areas, from the Moreno municipality – Pernambuco state, Brazil**. Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v. 51, n. 4, p. 523-7, 2018.
- 54.SOPER, F.**Jungle yellow fever.A new epidemiological entity in South America**.Revista de Hygiene e Saúde Pública. v. 10, p. 107–144, 1936.
- 55.TAUIL, P. L. **Aspectos críticos do controle da febre amarela no Brasil**.Revista de Saúde Pública, v. 44, n. 3, p. 555-558, 2010.
- 56.TEIXEIRA, L. **Da transmissão hídrica a culicidiana: a febre amarela na sociedade de medicina e cirurgia de São Paulo**. Revista Brasileira de História. v. 21, n. 41, p. 217-42, 2001.
- 57.THEILER, M.; SMITH, H. H. **The use of yellow fever virus modified by in vitro cultivation for human immunization**. The Journal of experimental medicine. May. v.65, n. 6, p. 787-800, 1937.

58. VASCONCELO, P. F. C. **Febre amarela**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v. 36, n. 2, p. 275-293, 2003.
59. WANG, E.; WEAVER, S. C.; SHOPE, R. E.; TESH, R. B.; WATTS, D. M.; BARRETT, A. D. T. **Genetic variation in yellow fever virus: duplication in the 3' noncoding region of strains from Africa**. Virology. v. 225, p. 274-281, 1996.
60. WESTAWAY, E. G.; BRITON, M. A.; GAIDAMOVICH, S. Y.; HORZINEK, M. C.; IGARASHI, A.; KAARIAINEN, L.; LVOV, D. K.; PORTERFIELD, J. L.; RUSSELL, P. K.; TRENT, D. W. **Flaviviridae**. Intervirology. v. 24, p. 183-192, 1985
61. WHO. **Preparación y respuesta ante emergências**. Disponível em: https://www.who.int/csr/don/archive/disease/yellow_fever/es/ 2016 Acesso em: 09/04/2019.
62. ZANOTTO, P. M. A.; GOULD, E. A.; GAO, G. F.; HARVEY, P. H.; HOLMES, E. C. **Population dynamics of flaviviruses revealed by molecular phylogenies**. Proceedings of the National Academy of Sciences. v. 93, p. 548-553, 1996.

4. OBJETIVOS

GERAL

- ✓ Avaliar o programa de Vigilância da Febre Amarela Silvestre em Primatas não humanos, no Estado de Pernambuco.

ESPECÍFICOS:

- ✓ Caracterizar a estruturação das unidades sentinelas constituídas em Pernambuco para a vigilância, por demanda espontânea, da Febre Amarela silvestre;
- ✓ Descrever os casos suspeitos de infecção pelo vírus da Febre Amarela e outros patógenos em primatas, encontrados naturalmente mortos, nos municípios do estado, notificados no SINAN NET, no período de 2017 a 2018;
- ✓ Analisar e propor recomendações para o aprimoramento do programa de vigilância da Febre Amarela (FA) em primatas não humanos (PNH), no estado de PE.

5. ARTIGO

AVALIAÇÃO DO PROGRAMA DE VIGILÂNCIA DA FEBRE AMARELA SILVESTRE EM PRIMATAS NÃO HUMANOS NO ESTADO DE PERNAMBUCO, BRASIL

INTRODUÇÃO

A Febre Amarela (FA) caracteriza-se pela importância epidemiológica a saúde humana devido seu grande potencial de disseminação e variável gravidade clínica (VASCONCELOS, 2003; MONATH, 2011; ROMANO, 2014).

A doença é provocada por um vírus da família Flaviviridae, transmitida por mosquitos do gênero *Haemagogus* e *Sabethes*, na forma silvestre e *Aedes*, na forma urbana. No ciclo de transmissão as espécies de Primatas Não Humanos (PNH) frequentemente acometidas pela FA no Brasil pertencem aos gêneros *Cebus* (Macaco Pregos), *Alouatta* (Bugio) e *Callithrix* (Sagui) (HERVÉ, 1983; TAUIL, 2010; VASCONCELOS, 2003). Desde 1942 a FA urbana não circula no Brasil, sendo o ciclo silvestre o único com importância epidemiológica (VASCONCELOS, 2003).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 47 países da África e das Américas são endêmicos ou têm zonas endêmicas de febre amarela (OPAS/OMS, 2017). Os meios de propagação e prevenção ocupam em grande parte a preocupação da disseminação do vírus nos centros urbanos densamente povoados, áreas com ausência comprovada de circulação viral (VASCONCELOS, 2003) e com população sem vacinação.

No Brasil, desde 2007, os processos de emergência/reemergência do vírus da FA na região extra-amazônica têm produzido importante impacto sobre as populações humanas e em PNH, representado por grandes epidemias. Desde sua reemergência, vem se observando um avanço crescente na costa leste brasileira, na região do bioma Mata Atlântica, o qual abriga uma grande diversidade de PNH e de potenciais vetores silvestres (BRASIL, 2018).

Desde 1999 que o Ministério da Saúde (MS) possui um Sistema ampliado de Vigilância de Eventos Epizooticos de PNH, este foi incorporado, posteriormente, à vigilância da febre amarela (BRASIL, 2017). A notificação compulsória desta arbovirose foi estabelecida no Brasil a partir de 2006, com a publicação da Portaria

Nº 5/2006/MS. Neste contexto, a atual Portaria GM Nº 204, de 17 de fevereiro de 2016, reconhece a vigilância de epizootias em primatas não humanos como evento sentinela para a FA e recomendada sua implantação em todos os estados bem como a notificação, como orienta a portaria ministerial nº 782 de 15/03/2017.

De acordo com os registros de epizootias notificados ao Ministério da Saúde, aproximadamente 10% das notificações de primatas ocorrem na região Nordeste, sendo a maioria no estado da Bahia, o único considerado área enzoótica para a FAS (BRASIL, 2018).

No Nordeste apenas os estados do Piauí e da Bahia que fazem divisa com Pernambuco (PE) possuem recomendação para a vacinação e o monitoramento de epizootias. Nos demais estados da Região não existe confirmação da circulação local do vírus amarelo (Figura 1).

O Estado de PE possui 184 municípios além do Distrito de Fernando de Noronha, os quais estão distribuídos em 12 Regionais de Saúde.



Fonte: GT_Arbo/SVS/MS.

FIGURA 1 - Mapa do Brasil das áreas com e sem recomendação para vacinação contra Febre Amarela, 2018/2019.

Do ponto de vista epidemiológico, a ausência de informações sobre a possível circulação viral da FA em Pernambuco impede a detecção precoce do vírus na população de PNH sentinela. Portanto, tendo em vista a necessidade de implementação de medidas de controle efetivas para prevenção da população

humana, objetivou-se avaliar a implantação do Programa de Vigilância da Febre Amarela Silvestre (FAS) no estado de Pernambuco em 2017.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo para avaliação do Programa de Vigilância de Epizootias em Primatas Não Humanos em Pernambuco, onde foram analisados dados secundários provenientes do banco SINAN NET/EPIZOOTIAS, disponibilizados pela Secretaria de Saúde de Pernambuco.

Neste estudo foram avaliadas todas as amostras de PNH coletadas, por demanda espontânea, nos anos de 2017 e 2018. Os dados foram analisados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney, assumindo uma distribuição variável, para um número reduzido de eventos notificados.

De um modo geral as amostras são coletadas de animais mortos provenientes de campo, acondicionados em sacos plásticos/caixas térmicas e posteriormente enviados para as Unidades Sentinelas (US). Durante a necropsia foram coletados fragmentos de tecidos como fígado, coração, rins, baço, pulmão e cérebro para diagnóstico histopatológico e imunohistoquímico de patógenos em todos os PNH, inclusive naqueles que não apresentavam alterações macroscópicas como petéquias, hemorragias, icterícia entre outras.

De acordo com o protocolo do Guia de Vigilância de Epizootias em Primatas Não Humanos e Entomologia Aplicada à Vigilância da Febre Amarela do Ministério da Saúde (2017), as amostras (0,3 cm a 0,6 cm de espessura) são fixadas em formol tamponado a 10%, emblocadas em parafina e enviadas, em temperatura ambiente, ao Laboratório de Endemias (LABEND/PE) do LACEN/PE, acompanhadas das fichas de notificação de epizootias e do FormSus (conforme nota técnica DGCD/SEVS/SES-PE nº 03/17).

Nos formulários foram registradas informações sobre data e hora da coleta do animal, hora provável da morte, espécie, sexo, procedência, tipo de tecido coletado e outras. Em seguida as amostras foram encaminhadas ao laboratório de referência do Instituto Evandro Chagas (IEC/Pará) para o diagnóstico de patógenos. Simultaneamente, um laudo técnico com a causa *mortis* foi emitido da US para a Secretaria de Saúde do Estado.

Caracterização do Programa de Vigilância da Febre Amarela em Primatas Não Humanos (PNH) em Pernambuco

No Estado de Pernambuco (PE), em 2017, foram estabelecidas 04 (quatro) Unidades Sentinelas distribuídas em três macro-regiões: uma na Região Metropolitana do Recife (RMR), localizada na Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) – Departamento de patologia; uma na Região do Agreste, no campus da UFRPE (Garanhuns) – laboratório de patologia e duas na região do Sertão, sendo uma delas no Centro de Controle de Zoonoses de Serra Talhada (CCZ – Serra Talhada) e outra na Universidade do Vale de São Francisco (UNIVASF – Petrolina), contemplando a área de abrangência demonstrada na Figura 2. Nessas Unidades Sentinelas (US-PE) foram realizadas as necropsias dos PNH para coleta de amostras de vísceras para detecção do vírus da Febre Amarela e outros patógenos.

Após a definição das US-PE, as equipes das 12 Regionais de Saúde e suas respectivas Secretarias Municipais foram capacitadas através de uma vídeo conferência com gestores da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco (SES-PE), sobre a nota técnica DGCD/SEVS/SES-PE nº 03/17, para a implantação propriamente dita da Vigilância de Epizootias em Primatas Não Humanos (PNH) em Pernambuco. Além de outros esclarecimentos sobre a distribuição das populações de PNH no estado; potencial vulnerabilidade às arboviroses e aspectos etiológicos, clínicos, imunológicos, fisiopatológicos e de distribuição da doença, com destaque para a importância do PNH doente como indicador para a vigilância da FA em humanos.

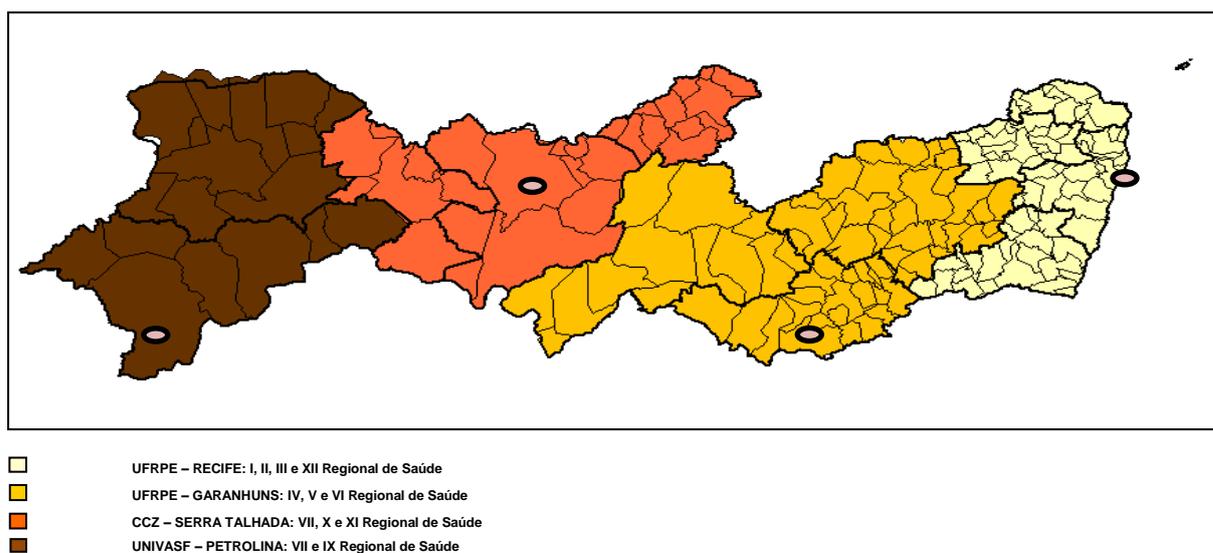


FIGURA 2 - Mapa do estado de Pernambuco com destaque em cores para as áreas de abrangência e distribuição das Unidades Sentinelas de Vigilância de Epizootias em Primatas Não Humanos (PNH).

RESULTADOS

Em 2017 foram notificados 37 eventos de epizootias, envolvendo 67 PNH mortos e em 2018 um número maior de eventos (79) foi referido para Pernambuco, envolvendo 96 PNH. Entre as Unidades Sentinelas (US) estabelecidas no Estado, a UNIVASF/Petrolina (Sertão) foi à única que apresentou uma redução de 25% nas notificações dos eventos epizooticos em 2018 em relação a 2017, no entanto houve um aumento significativo de notificações nas outras três US, quando comparadas ao ano anterior. Um ano após a implantação do Programa de vigilância de epizootias foi observado um aumento de 113,5% das notificações, sendo a principal fonte notificadora a Unidade Sentinela da Universidade Federal Rural de Pernambuco – Recife (UFRPE – RECIFE), responsável por mais de 50% das notificações nos dois anos analisados (Tabela 1).

TABELA 1 – Número e percentual de notificações de eventos de epizootias e número de Primatas Não Humanos (PNH) mortos notificados pelas Unidades Sentinelas, no Programa de Vigilância de Febre Amarela no estado de Pernambuco, em 2017 e 2018.

Unidade Sentinela (US)	2017		2018	
	Nº eventos de epizootia (%)	Nº PNH morto	Nº eventos de epizootia (%)	Nº PNH morto
UFRPE / RECIFE (I,II,III XII)	21 (56,8)	26	52 (65,8)	56
UFRPE / GARANHUNS (IV,V e VI)	11 (29,7)	26	18 (22,8)	31
CCZ SERRA TALHADA (VII,X e XI)	1 (2,7)	6	6 (7,6)	6
UNIVASF / PETROLINA (VIII e IX)	4 (10,8)	9	3 (3,8)	3
TOTAL	37 (100)	67	79 (100)	96

Fonte: Planilha FormSus/SINAN NET – SES/PE
Data: 03/04/2019

Em relação aos municípios do Estado que notificaram eventos epizooticos nas diferentes US, houve um aumento de 400% no CCZ/Serra Talhada e uma redução de 75% na US UNIVASF/Petrolina quando comparado ao ano anterior. A US UFRPE/Recife, apresentou um aumento de 38,5% dos municípios que notificaram eventos quando comparados ao ano de 2017 (Tabela 2). Recife e Caruaru foram os municípios que se destacaram com maior número de notificações.

TABELA 2 – Número de municípios notificadores de eventos de epizootias de Primatas Não Humanos (PNH) e percentual de variação por Unidade Sentinela no estado de Pernambuco, em 2017 e 2018.

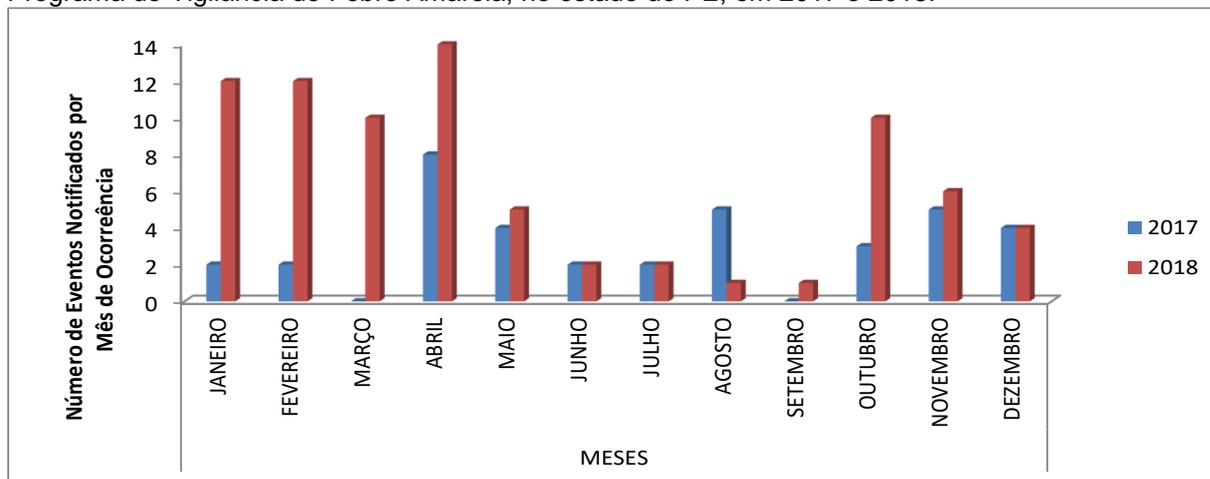
Unidades Sentinelas (US)	Nº de Municípios por US	Municípios Notificadores		% de Variação entre os anos
		2017 (%)	2018 (%)	
UFRPE / RECIFE	72	13 (18)	18 (25)	38,5
UFRPE / GARANHUNS	66	9 (13,6)	8 (12,1)	-11,1
CCZ / SERRA TALHADA	29	1 (3,4)	5 (17,2)	400
UNIVASF/ PETROLINA	18	4 (22,2)	1 (5,5)	-75
TOTAL	185	27 (14,6)	32 (17,3)	18,51

Fonte: Planilha FormSus/SINAN NET – SES/PE
Data: 03/04/2019

Os eventos de mortes de PNH foram registrados no Estado em dez dos doze meses do ano de 2017, com predominância no mês de abril e no período de outubro a dezembro. Este comportamento se modificou em 2018, cujas notificações ocorreram em todos os meses do ano, com \cong 69,6% dos casos registrados no 1º

semestre e final no segundo semestre, enquanto entre os meses de junho a setembro houve uma redução das notificações de eventos epizooticos (Gráfico 1).

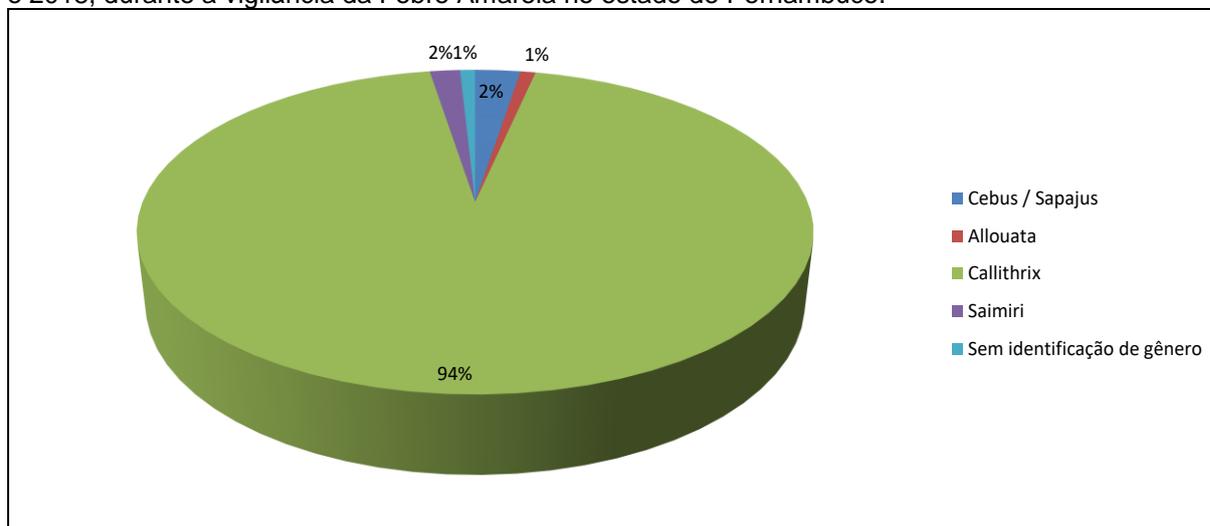
GRÁFICO 1 – Número de eventos de mortalidade de Primatas Não Humanos (PNH) notificados pelo Programa de Vigilância de Febre Amarela, no estado de PE, em 2017 e 2018.



Fonte: Planilha FormSus/SINAN NET – SES/PE
Data: 03/04/2019

Com relação aos 116 eventos de epizootias notificados entre 2017 e 2018, a maioria foi do gênero taxonômico *Callithrix* registrado em todas as US do estado, ainda houve registro de dois indivíduos do gênero *Saimiri* (US UFRPE/Recife), três do gênero *Cebus/Sapajus* (US UFRPE/Recife) e um *Allouata* (US UNIVASF/Petrolina). Dos primatas investigados, apenas para um não houve identificação taxonômica do gênero, uma vez que foi encaminhada apenas a ossada do animal. (Gráfico 2).

GRÁFICO 2 – Gênero de primatas não humanos (PNH) coletados mortos no período de 2017 e 2018, durante a vigilância da Febre Amarela no estado de Pernambuco.



Fonte: Planilha FormSus – SES/PE
Data: 03/04/2019

Em 2017, em 67 PNH notificados nos 37 eventos de epizootias foram coletadas 24 amostras para diagnóstico laboratorial. Para 58,3% destas amostras houve liberação dos resultados histopatológicos e imunohistoquímicos, sendo nove delas (64,3%) negativas para FA e cinco inconclusivas (35,7%). Em 2018, dos 96 PNH envolvidos nas 79 notificações, foram coletadas 69 amostras cujos resultados foram liberados apenas para 33 delas, com três resultados inconclusivos (9,1%) para FA e 30 negativos (90,9%) (Tabela 3).

Com relação a outras doenças, nos diagnósticos diferenciais houve três resultados positivos para raiva onde todas as amostras são provenientes da US CCZ/Serra Talhada, dois resultados para herpes e duas positivas para leishmaniose (uma visceral e outra não especificada) nas amostras coletadas em 2018 (Tabela 3).

TABELA 3 – Eventos notificados, número de PNH, amostras coletadas e resultados dos diagnósticos laboratoriais de Febre Amarela em Primatas Não Humanos no Estado de Pernambuco, em 2017 e 2018.

ANO	Eventos Notificados	Número de PNH Envolvidos	Amostras Coletadas	Diagnósticos laboratoriais				
				Febre Amarela			Total de Laudos Liberados	
				Inconclusivo	Negativo	Positivo	Nº	%
2017	37	67	24	5	9	0	14	58,3%
2018	79	96	69	3	30*	0	33	47,8%
TOTAL	116	163	93	8	39	0	47	50,5%
* Dois resultados positivos para Leishmaniose								
• Dois resultados positivos para Herpes								
• Três resultados positivos para Raiva								

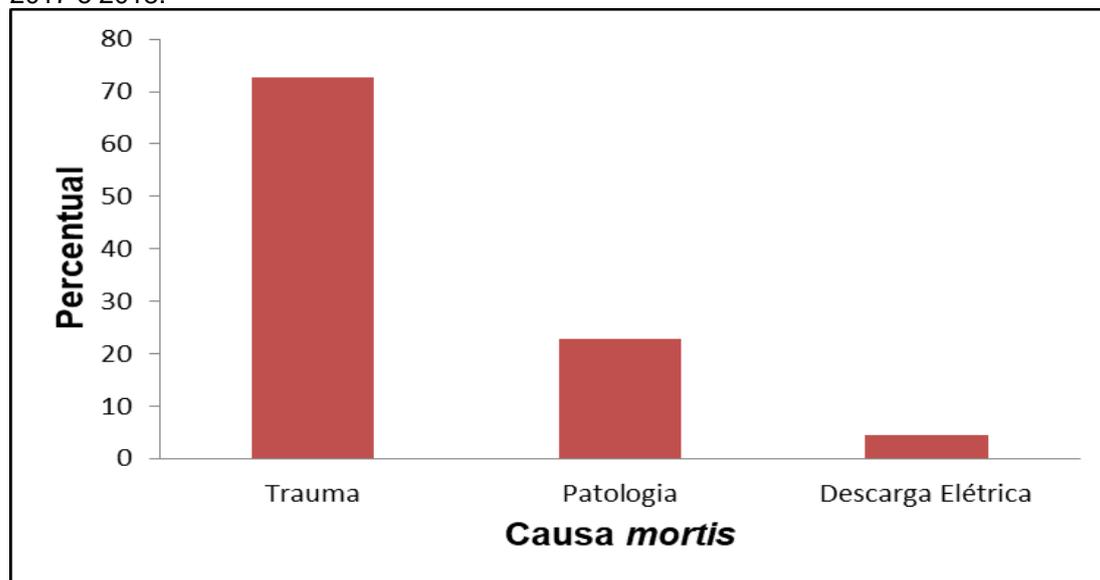
Fonte: Planilha FormSus/SINAN NET – SES/PE

Data: 03/04/2019

Aproximadamente 7% (8/116) das notificações avaliadas registravam mais de um espécime de PNH, sem identificação por animal, não havendo, portanto, uma associação direta entre o resultado laboratorial e a causa *mortis* de cada indivíduo.

Com relação às necropsias realizadas pela US-UFRPE, observou-se que das 40 notificações de óbitos dos PNH, 22 apresentaram laudos conclusivos da causa *mortis*, 18 foram inconclusivos. Além disso, 72,7% dos laudos conclusivos relataram traumas provocados por agressões aos animais (Gráfico 3). As demais US não enviaram laudos das necropsias a coordenação do programa de vigilância da Febre Amarela.

GRÁFICO 3 - Percentual de causa *mortis* em Primatas não Humanos, de acordo com laudos anatomopatológicos da Unidade Sentinela UFRPE – RECIFE- Pernambuco, em 2017 e 2018.



Fonte: GVA-SES/PE
Data: 20/02/2019

DISCUSSÃO

Os resultados desta pesquisa revelaram que o Estado de Pernambuco apresenta um programa de vigilância de epizootias de Primatas Não Humanos (PNH) estruturado, com fluxo de atendimento funcionando para demandas espontâneas nas quatro Unidades Sentinelas, com algumas limitações que serão caracterizadas a seguir.

Pesquisas realizadas no período anterior a implantação deste programa, entre 2006 a 2016, relacionadas à vigilância do vírus da raiva em animais vertebrados silvestres em PE, registraram a ocorrência de apenas 37 eventos de mortes de PNH, portanto, um baixo número de notificações em dez anos, quando comparado ao período de 2017 e 2018 analisado nesta pesquisa (116 eventos de mortes de PNH). Com a implantação das quatro Unidades Sentinelas no estado, houve um aumento de 313,5% nas notificações em dois anos de estruturação. A maioria dos primatas investigados neste período era do gênero *Callithrix* e maioria das notificações foram provenientes de quatro municípios da RMR (Jaboatão dos Guararapes, Moreno, Olinda e Recife) (Fonte: SINAN NET, 2019).

Após a implantação das US e a capacitação dirigida às equipes dos municípios do Estado em 2017, foi constatada uma melhoria nas notificações dos eventos de morte de PNH, de 2017 para 2018. A Unidade Sentinela-UFRPE foi a

que mais se destacou neste processo, o que pode estar associado à vários fatores, como a sua localização na Capital do Estado, Recife, um dos municípios da I Regional de Saúde, com maior contingente populacional, além da facilidade de transporte das amostras, sua proximidade com Áreas de Proteção Ambiental (APA) e também devido a maior sensibilização dos profissionais envolvidos. Este fato também pode ser o reflexo de uma maior preocupação das Secretarias Municipais de Saúde da Região Metropolitana do Recife (RMR) com a prevenção de surtos epizooticos de FA. Embora tenha ocorrido um aumento de 195,4% ($p= 0.08$), na quantidade de amostras enviadas para diagnóstico de 2017 para 2018, o percentual de respostas conclusivas foi proporcionalmente menor para o ano de 2018.

Em 2018, a maioria das notificações de PNH mortos ocorreu no primeiro semestre, fato este provavelmente influenciado pelo registro do primeiro caso humano de FA importado, confirmado em PE. Um novo aumento no registro de PNH aconteceu no segundo semestre, meados de outubro, quando teve início a epidemia de FA em São Paulo e sua ampla divulgação na mídia nacional. O histórico de notificações, apesar de pequeno, parece coincidir com o período de alta sazonalidade de casos de FAS nas áreas endêmicas do país (ROMANO *et al.*, 2011).

Os dados apontaram o gênero *Callithrix* como o mais representativo das amostras de PNH mortos analisadas. Estudos anteriores já referiam que os gêneros *Callithrix* (saguís) e *Alouatta* (bugios, barbado, macaco-uivador) são os mais susceptíveis a este arbovírus, e exatamente por isso são indicados como animais sentinelas para FA (LLOYD, 1933; HÉRVE, 1983; MORENO *et al.*, 2011; 2013).

Com relação ao diagnóstico laboratorial para FAS nos dois anos analisados foi observado um baixo percentual (50,5%) de resultados enviados pelo laboratório de referência. Isto revela uma grande fragilidade na logística das ações no programa de vigilância, que poderia ser minimizada pela descentralização desta atividade para outros laboratórios estaduais, haja vista, que o laboratório indicado como referência atende toda a demanda das regiões Norte e Nordeste do Brasil. É possível que ocorra uma baixa priorização de análise das amostras quando estas são encaminhadas por municípios ou áreas não enzooticas para a FA. Estas situações somadas dificultam as ações para a prevenção da FA, sobretudo nas áreas sem recomendação para cobertura vacinal.

Entre os parâmetros avaliados, foi observado que em 2017, 35,7% das amostras dos animais foram perdidas e não processadas. Em 2018, por outro lado, foi observado que 90,9% das amostras enviadas, foram processadas e geraram laudos conclusivos. Portanto diante dos dados observados no ano de 2017, as falhas no acondicionamento inicial das amostras de primatas, frequentemente associadas ao estágio avançado de decomposição dos animais, constituem um fator prejudicial à vigilância da FA e precisam ser enfatizadas com maiores esclarecimentos às equipes de campo. Esta etapa é crucial para obtenção de amostras com qualidade para o diagnóstico da FA. Estudos revelam que a baixa qualidade das amostras afeta diretamente a obtenção de resultados conclusivos, e estes por sua vez, a efetividade das ações de vigilância (OKELLO,2010).

Em relação à causa *mortis* dos PNH envolvidos nas notificações, quando os eventos envolveram mais de um primata, não foi possível realizar a associação da causa *mortis* por indivíduo, devido à ausência de informações individuais nas fichas de notificações das amostras. Este fato é decisivo para a identificação tanto do animal como de sua origem, visto sua função como sentinela para a FA em humanos como referenciado por Lima (2010).

A constatação da agressão como principal causa *mortis* dos primatas sugere a falta de conhecimento da população em relação à forma de transmissão da FA, tendo em vista que uma situação similar foi observada em outros estados, como Bahia, Minas Gerais, Rio Grande do Sul e Espírito Santo. Foram relatadas agressões a facão, envenenamento, tiros e pauladas (RAMOS, 2017). Vale salientar que segundo a Lei 9.605/98, Art 29: “matar, perseguir, caçar, apanhar e utilizar espécimes da fauna silvestre, nativos ou em rota migratória, sem a devida permissão, licença ou autorização dos órgãos competentes ou em desacordo com a obtida” é crime ambiental, podendo gerar pena de seis meses a um ano de detenção, mais multa (IBAMA, 2017; ICMBIO, 2017). Diante disso é necessário que as equipes de vigilância municipais realizem campanhas de educação popular em saúde relacionadas à conscientização sobre a importância dos PNH como sentinelas para a FA em humanos.

Para além das questões colocadas, a ausência da vigilância entomológica das espécies de mosquitos implicadas na transmissão do vírus amarelo, dificulta o monitoramento mais efetivo da FAS em Pernambuco. Estudos da entomofauna em resquícios de Mata Atlântica da RMR relatam a presença de vetores potenciais de

FA como, *Haemagogus janthinomys* e *Ae. albopictus*, o que sinaliza um alerta para a possibilidade de transmissão local de FA. Gomes (2008) em seus relatos epizooticos – endêmicos em Minas Gerais – MG já relatou a preocupação com a invasão de *Ae. albopictus* aos habitat silvestres ocupados por mosquito do gênero *Haemagogus*, haja vista que o mesmo pode servir como vetor ponte entre os ciclos silvestre e urbano da FA.

CONCLUSÃO

A implantação do programa de vigilância da Febre Amarela Silvestre no Estado de Pernambuco, mesmo sendo do tipo passiva, foi suficiente para realizar o monitoramento de eventos epizooticos em PNH mesmo sem detectar até o momento epizootias relacionadas à FA;

A principal causa *mortis* dos primatas esteve relacionada a agressões físicas e não à patologias propriamente ditas;

O monitoramento permitiu perceber que apesar de estruturada a rede de vigilância de epizootias, as equipes das Gerências Regionais de Saúde e Secretarias Municipais de Saúde (SMS) sobretudo na Zona da Mata, Agreste e Sertão, não estão suficientemente sensibilizadas para a importância do monitoramento da Febre Amarela no Estado de Pernambuco.

RECOMENDAÇÕES

A vigilância de epizootias é a estratégia mais precoce para detecção do vírus da febre amarela no ambiente, pois os Primatas Não Humanos (PNH) servem como sentinelas para a detecção oportuna da ocorrência da FA silvestre.

O monitoramento principalmente em áreas que ainda não foi comprovada a circulação do vírus amarelo é de grande importância na captação pertinente de informações sobre adoecimento ou morte de PNH para que sejam investigadas adequadamente e subsidiar adoção de medidas preventivas e de controle no intuito de minimizar a possível ocorrência da morbimortalidade da doença em populações humanas. Portanto, recomenda-se a partir deste estudo, que as equipes de saúde das Gerências Regionais de Saúde e Secretarias Municipais de Saúde, sejam mobilizadas e capacitadas de forma contínua e sistemática, ampliando as US em todo o Estado, de forma que o programa de vigilância da FA seja efetivo.

Foi observada a necessidade de instituir ações de pesquisas entomológicas nas áreas periurbanas da Região Metropolitana do Recife, para aperfeiçoar o trabalho de vigilância e, orientar na realização de ações que contribuam para evitar a circulação e propagação viral.

O monitoramento das epizootias ocorridas no período do estudo permitiu observar a necessidade de realizar um cadastro individual de PNH para o laboratório de referência para que a pesquisa de arbovírus se torne uma ferramenta fundamental na identificação de uma possível área de risco para FA.

Os eventos epidemiológicos registrados nas populações de primatas nos principais corredores ecológicos do estado, principalmente os que fazem divisa com os estados da Bahia e Piauí, pode auxiliar a identificação da circulação viral e da rota geográfica do vírus da febre amarela nos ambientes onde ainda não há comprovação de circulação viral.

PERSPECTIVAS

Sensibilizar as equipes dos municípios do Agreste, Sertão e Zona da Mata de PE quanto a importância e forma adequada de notificação de eventos de epizootias através de informes epidemiológicos e também para a execução de palestras educativas e informativas a população em geral, além de promover encontros com órgãos ambientais e outras instituições (Celpe, Corpo de Bombeiros, agências de turismo, etc...) no intuito de sensibilizar quanto a importância do monitoramento de eventos de epizootias bem como colaborar com a informação de mortes de PNH e reduzir os óbitos de PNH por agressões, o que prejudica o bom andamento das atividades do Programa de Vigilância da Febre Amarela.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRADE, E. B. **A ameaça do tráfico de animais silvestres no Brasil: O caso da arara – azul e do mico Leão dourado**. Brasília 2011. Monografia. http://bdm.unb.br/bitstream/10483/1852/1/2011_HeriveltonBatistadeAndrade.pdf
2. BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de vigilância de epizootias em primatas não humanos e entomologia aplicada à vigilância da febre amarela**. 2ª Ed. Brasília: MS/CGDI, 2017b
3. HERVÉ, J. P.; ROSA, A. P. **Ecologia da febre amarela no Brasil**. Rev. Fund. SESP, v. 28, n. 1, p. 11-9, 1983.
4. IBAMA. **Macacos não transmitem febre amarela: denuncie agressões**. Brasília: 2017 Disponível em < <http://ibama.ibama.gov.br/informes/macacos-nao-transmitem-febre-amarela-denuncie-agressoes>> Acesso em 27 jan. 2019.
5. ICMBIO. **O papel dos macacos no ciclo da febre amarela**. Brasília: 2017. Disponível em < <http://www.icmbio.gov.br/portal/ultimas-noticias/20-geral/8684-o-papel-dos-macacos-no-ciclo-da-febre-amarela>> Acesso em: 27 jan. 2019.
6. MONATH, T. P. **Yellow fever: an update**. Lancet Infect Dis v. 1, p. 11–20, 2001
7. MORENO, E. S. et al. **Reemergence of yellow fever: detection of transmission in São Paulo State, 2008**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 44, n. 3, p. 290-296, 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822011000300005. Acesso em: 25 jan. 2019.
8. MORENO, E. S. et al. **Yellow fever epizootics in non-human primates, São Paulo state, Brazil, 2008-2009**. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 55, n. 1, p. 45-50, 2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652013000100008. Acesso em: 25 jan. 2019.
9. OKELLO, J. B. et al. **Comparison of methods in the recovery of nucleic acids from archival formalin-fixed paraffinembedded autopsy tissues**. Anal Biochem, v. 400, p. 110-7, 2010. 24.
10. RIEMANN, K. et al. **Comparison of manual and automated nucleic acid extraction from whole-blood samples**. J Clin Lab Anal, v. 21, p. 244-8, 2007.
11. ROMANO, A. P. M. et al. **Yellow fever outbreaks in unvaccinated populations, Brazil, 2008– 2009**. Plos Neglected Tropical Diseases, v. 8, n. 3, p. 1-8, 2014. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002740>. Acesso em: 25 jan. 2019.

12. TAUIL, P. L. **Aspectos críticos do controle da febre amarela no Brasil.** Revista de Saúde Pública, v. 44, n. 3, p. 555-558, 2010.
13. VASCONCELO, P. F. C. **Febre amarela.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v. 36, n. 2, p. 275-293, 2003.
14. RAMOS, H. **Bugio atacado com golpes de facão na Serra do RS apresenta melhora.** Rio Grande do Sul: 2017. Disponível em <<http://g1.globo.com/rs/rio-grande-do-sul/noticia/2017/02/bugio-atacado-com-golpes-de-facao-na-serra-do-rs-apresenta-melhora.html>> Acesso em: 11 abr. 2017.
15. **Tráfico de Animais Silvestres no Brasil. Um Diagnóstico Preliminar**
<https://docplayer.com.br/16237568-Trafico-de-animais-silvestres-no-brasil-um-diagnostico-preliminar.html>

