**Leila del Castillo Saad**

**Epidemiologia Espacial da Febre Amarela no estado de São Paulo 2000 a 2020**

Projeto para o Curso de Pós-graduação em Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Epidemiologia.

Linha de pesquisa: Epidemiologia de doenças e agravos à saúde

Orientador: Francisco Chiaravalloti Neto

**São Paulo**

**2019**

**Resumo**

**Introdução:** A partir do ano 2000, a febre amarela, que tinha sua circulação restrita às regiões Norte e Centro-Oeste, passou a ser detectada fora da área considerada endêmica do país. O Estado de São Paulo, que havia registrado o último caso de febre amarela silvestre em 1953, detectou em 2000, dois casos autóctones da doença. A doença continuou a expandir sua área de abrangência, sendo registrada em áreas onde a vacinação não era recomendada, evidenciando a reintrodução do vírus no Estado. A transmissão no estado e no país atingiu seu ápice em 2018 **Objetivos:** Descrever e analisar o comportamento espaço-temporal da Febre Amarela no Estado de São Paulo desde sua reemergência no ano 2000; avaliar a correlação entre aglomerados espaciais de ocorrência de febre amarela em determinados gêneros de primatas não humanos e a ocorrência de aglomerados de casos humanos; avaliar a correlação entre o bioma de ocorrência dos casos e a evolução espaço-temporal da dispersão do vírus da febre amarela no estado. **Métodos:** Estudo ecológico espacial aplicando técnicas de varredura espacial, selecionando casos humanos e epizootias de primatas não humanos confirmados para febre amarela no estado de São Paulo de 2000 a 2020. Análise de regressão espacial, para verificar a associação entre a ocorrência de aglomerados de febre amarela em humanos e epizootias, será realizada uma análise espacial de Risco relativo (RR) e 95% de intervalo de confiança (IC) serão calculados. O nível de significância de todos os testes será de 5%, ou seja, será rejeitada a hipótese nula quando p<0,05 (Erro do tipo I). A dependência espacial será avaliada utilizando o índice de Moran.

Descritores: Febre Amarela, epidemiologia, Surtos de Febre Amarela, Zoonoses, Epizootias, Vigilância Epidemiológica, Análise Espacial.

1. **Introdução**

 A Febre Amarela (FA) é uma doença infecciosa aguda, febril e hemorrágica não contagiosa que desde o século XVII é responsável por dizimar populações na América do Sul e África. Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), acomete aproximadamente 200.000 pessoas no mundo por ano e causa em torno de 30.000 mortes, mantendo-se endêmica nestes dois continentes, causando surtos ou epidemias de impacto em saúde pública (MONATHI, 2001; REITER, 2010; OMS, 2008).

Embora seja uma doença imunoprevenível, possuindo sua vacina alta eficácia, e, apesar das maciças campanhas de vacinação (desde 1940) nestes dois continentes, o cenário epidemiológico que vem se apresentando nos últimos 20 anos indica que a doença vem ressurgindo e se espalhando por locais no mundo, de onde havia desaparecido. (MASCHERETTI, 2013; BRIAND, et. al., 2009; JOHANSSON, et. al., 2012).

A doença é a responsável por recentes surtos e epidemias em diversos países, nos dois continentes onde ocorre de forma endêmica (SAAD,2015). Desde 2014 o Brasil vem registrando a circulação da FA fora da tradicional zona endêmica de registro da doença. Em 2018 foram confirmados mais de 2000 casos do agravo, e nunca, desde a eliminação do ciclo urbano, o país correu um risco tão grande de reurbanização da doença (BRASIL, 2016).

 Compreender as diferentes manifestações espaciais da febre amarela inclui ter conhecimento das características do vírus, dos reservatórios, dos vetores, do hospedeiro e do meio ambiente (SIMPSON, 1996; MONATH, 2006).

 **1.1 A Febre Amarela no Brasil**

 São descritos dois padrões epidemiológicos distintos de transmissão da febre amarela no Brasil: o padrão silvestre ou da mata e o ciclo de transmissão urbana pelo *Aedes aegypti* (SIMPSON, 1996; VASCONCELLOS, 2010).

O Brasil possui uma extensa área enzoótica para febre amarela silvestre, onde anualmente ocorrem casos da doença em indivíduos não vacinados que entram em contato com o ciclo natural de transmissão da doença (VASCONCELOS, 2003; BRASIL, 2010).

Muitas epidemias são precedidas de epizootias em macacos, fato que frequentemente ocorre de maneira despercebida. Assim, a infecção do ser humano não-imunizado ocorre de forma acidental, ao entrar em contato com este ciclo natural nas áreas endêmicas com circulação viral (VASCONCELLOS, 2010; SARAIVA, et al., 2013).

O ciclo silvestre se caracteriza pelos primatas não humanos (PNH) (macacos) atuando como fontes de infecção e hospedeiros habituais e o homem como hospedeiro acidental (MONATH, 1988; BRASIL, 2010).

O ciclo silvestre se mantém entre primatas não humanos e mosquitos silvestres principalmente os pertencentes aos gêneros Haemagogus e Sabethes (BRASIL; 2014), que habitam as copas das árvores. Já no ciclo urbano o principal transmissor do vírus são os mosquitos do gênero *Aedes* e o homem atua como única fonte de infecção para estes vetores (TAUIL, 2005).

Figura 2. Ciclos de transmissão da Febre Amarela.



Fonte: SVS, 2009.

Em intervalos cíclicos de cinco a sete anos, a febre amarela silvestre pode aparecer em surtos, consequentes a epizootias em macacos. Nestes animais, a doença distribui-se periodicamente em intervalos suficientes para o surgimento de novas populações suscetíveis (BRASIL, 1999, 2014; VASCONCELOS, 2003).

 No Brasil, a doença atinge mais frequentemente os indivíduos do sexo masculino, principalmente os maiores de 15 anos, sendo este o grupo de maior exposição profissional relacionada à penetração em ambientes silvestres das áreas endêmicas e de transição. Assim, a doença é observada com maior frequência nos meses de janeiro a abril, quando se observam elevados índices pluviométricos e de densidade vetorial, coincidindo com a época de maior atividade agrícola do país (VASCONCELOS, 2003; BRASIL, 2005).

**1.2 Histórico no Brasil e no Estado de São Paulo**

Entre as últimas décadas do século XIX e os primeiros anos do século XX, a febre amarela foi o agravo de maior importância e impacto para a saúde pública do país (LÖWY, 2006).

É, em 1685, no Recife, de onde provêm os primeiros relatos confiáveis de uma doença que causava febre e o enfermo “botava ferrugem pela boca”. Nesta época, houve epidemias em Recife e outras cidades do Pernambuco, e a hipótese mais plausível é a de que um barco procedente de São Tomé, na África, com escala em São Domingos, nas Antilhas, onde grassava a enfermidade, tenha introduzido a doença no Brasil (BENCHIMOL, 1999; FRANCO, 1976).

No Brasil, nos anos de 1849 a 1861 a doença se propagou de norte a sul do País, eclodindo em quase todas as províncias do Império. A primeira grande a epidemia a atingir o sudeste do país foi registrada em 1849 no Rio de janeiro (BENCHIMOL, 1999; FRANCO, 1976).

No Estado de São Paulo o primeiro relato de surto da doença foi na cidade de Santos, provavelmente introduzida pelo porto da cidade. Então, a partir de 1850, a cidade foi constantemente atingida por surtos. Em todos os verões, a cidade sofria com “a reintrodução da doença trazida pelos tripulantes dos navios recém chegados" (TEIXEIRA, 2001; FRANCO, 1976).

No ano de 1889, uma grande epidemia se instalou na cidade, seguindo em direção ao oeste do Estado, alcançando a cidade de Campinas, que sofreu com sucessivas epidemias em 1889, 1890, 1892, 1896 e 1897 (RIBEIRO, 1993). A partir dai a doença avançou sobre o interior do Estado, sendo registrados surtos em Araraquara (1895-1898) e em diversas cidades do oeste paulista (1898-1904) (TEIXEIRA, 2001; RIBEIRO, 1993).

Em 1942 foi registrado o último caso de febre amarela urbana no Brasil, no município de Sena Madureira no Acre (MONATH, 1988; LÖWY, 2006).

O ciclo silvestre da doença foi descrito apenas em 1930. Apesar disso, permanece sendo não totalmente compreendido, variando em sua apresentação a depender da região em que ocorre ((VASCONCELOS, 2003)

Desde então a febre amarela silvestre permaneceu endêmica na Região Norte do país, registrando epidemias/epizootias em intervalos cíclicos de cinco a sete anos, e, esporadicamente na região centro-oeste e mais raramente na região Sudeste (BRASIL, 2005). Porém, desde 1998 a doença voltou a ser registrada fora da área endêmica (RIBEIRO, 2009; BRASIL, 2009). Foi possível observar um aumento progressivo da área de circulação do vírus, com expansão da área de ocorrência de casos além da área enzoótica, de fronteira, de circulação viral. Assim, regiões não tradicionais de ocorrência da doença, confirmaram a ocorrência de casos, como os estados do Rio Grande do Sul, Paraná (BRASIL, 2005) e Minas Gerais (FILIPPIS et. al., 2002).

Após aproximadamente cinquenta anos sem registrar casos autóctones da doença (em 1953 havia sido relatado o último caso de febre amarela silvestre no Estado), no ano 2000 foram detectados dois casos autóctones de febre amarela silvestre na região de fronteira com o Mato Grosso do Sul, nos municípios de Santa Albertina e Ouroeste (SAAD, 2015).

 **1.3 Sistema de vigilância da Febre Amarela no Brasil e no Estado de São Paulo**

 Até 1999 a vigilância da febre amarela era baseada exclusivamente na ocorrência de casos humanos. A partir daquele ano, com a observação da ocorrência de epizootias em vários municípios de Tocantins e Goiás e com o subsequente aparecimento da doença nas populações humanas, tais eventos passaram a ser considerados como sinalizadores de um potencial risco (evento sentinela) de febre amarela silvestre (BRASIL, 2005).

Com o intuito de ampliar a eficiência da vigilância dos casos de febre amarela bem como das epizootias, foi implantado o sistema de notificação e investigação das epizootias de primatas não humanos, visando à detecção precoce da circulação do vírus e possibilitando uma eficiente resposta dos órgãos de saúde pública (BRASIL, 2014; BRASIL, 2005).

Este sistema tem se mostrado eficiente, detectando a circulação do vírus amarilíco antes mesmo da ocorrência de casos humanos. Todos os anos são notificadas epizootias (notificadas pelas Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde), possibilitando assim adoção de medidas que vem evitando a ocorrência de surtos da doença na população humana (BRASIL, 2008; BRASIL, 2014).

A partir da notificação de um caso suspeito (humano ou em PNH) são ativadas: a vigilância laboratorial para diagnóstico laboratorial e confirmação do caso; investigação epidemiológica, para definição de local provável de infecção e comprovação da autoctonia do mesmo (BRASIL, 2011).

 Com a confirmação laboratorial do caso, são desencadeadas: a avaliação ecoepidemiológica e o inquérito entomológico para caracterização do potencial epidemiológico dos locais prováveis de infecção e delimitação da área de risco para transmissão da febre amarela silvestre (BRASIL, 2011).

Até 2008, eram admitidas três áreas epidemiológicas de risco da febre amarela: área endêmica, área de transição (também conhecida como epizoótica ou de emergência) e área indene (COSTA et al., 2002; BRASIL, 2001; BRASIL, 2005).

 A área endêmica incluía as regiões Norte, Centro Oeste e o Estado do Maranhão. Essa área correspondia a mais de 2/3 do território nacional, onde vivia uma população aproximada de 30 milhões de habitantes (BRASIL, 2008; VASCONCELOS, 2003). Na área endêmica estima-se que cerca de 95% da população já tenha sido vacinada contra a febre amarela (VASCONCELOS, 2003). Estimativas similares de cobertura vacinal são observadas na área de transição. Já na área indene, a cobertura vacinal se mantém baixa ou praticamente nula (COSTA et. al., 2002; BRASIL, 2014).

 Com o significativo aumento na ocorrência e circulação do vírus da febre amarela, a área epizoótica aumentou, passando a incluir além da parte ocidental de Minas Gerais, São Paulo e Paraná, classicamente consideradas áreas de risco, as partes ocidentais dos Estados do Piauí e Bahia no Nordeste, Santa Catarina e Rio Grande do Sul na região Sul (BRASIL, 2008; BRASIL 2005).

 O caráter dinâmico da doença vem exigindo análises periódicas. No final de 2008, a ocorrência da doença em locais onde a vacina não era recomendada fez com que o Ministério da Saúde realizasse uma nova avaliação, onde as áreas denominadas endêmicas, de transição e indene foram reclassificadas a partir desde ano em apenas duas áreas epidemiologicamente distintas: área com recomendação da vacina (ACRV), (com comprovada circulação do vírus) e área sem recomendação da vacina (ASRV) (BRASIL, 2009; BRASIL 2014; MASCHERTI et al., 2013).

Ao monitorar intensamente as áreas suspeitas o sistema visa a detecção precoce dos casos, possibilitando medidas rápidas e eficientes no controle da doença, além de ampliar o alerta de vacinação das populações sob risco (BRASIL, 2009b; BRASIL; 2014)

 **1.4 Surtos recentes no Brasil e Estado de São Paulo**

A partir 1998 a doença voltou a eclodir pelo país. Foram detectados focos da doença em áreas até então consideradas indenes e a ocorrência de surtos nos estados do Pará, Tocantins e no Parque Nacional da Chapada dos Veadeiros, em Goiás, em 2000. Desde então, há relatos de transmissão nos estados do Acre, Amazonas, Bahia, Goiás, Minas Gerais, Mato Grosso, Pará, Tocantins e no Distrito Federal (RIBEIRO, 2009; BRASIL, 2009).

A ocorrência da febre amarela silvestre se expande entre 2008 e 2009 a vários estados e áreas do país consideradas indenes, alarmando os órgãos de saúde. Essa situação passou a ser caracterizada como uma emergência de saúde pública nacional (ESPIN), baseado no Regulamento Sanitário Internacional 2005 (RSI-2005) (BRASIL, 2009b).

 Na mesma época em que ocorriam epizootias em São Paulo, estes eventos também estavam ocorrendo no Rio Grande do Sul. Embora o alerta inicial para uma possível reemergência da febre amarela tenha sido dado em outubro de 2008, quando foram comunicadas e diagnosticadas as primeiras epizootias, casos humanos só aconteceram em dezembro de 2008, se estendendo até a semana epidemiológica 16 (25 de Abril), sendo os últimos casos registrados nas áreas agora consideradas de transição em São Paulo e Rio Grande do Sul (BRASIL 2008b; BRASIL 2009a).

 Ainda haveria mais casos confirmados, porém em regiões consideradas endêmicas, em Minas Gerais e Mato Grosso, nas semanas epidemiológicas 21(18 a 24/05/2008), 34(17 a 23/08/2008) e 37 (07 a 13/09/2008) respectivamente (BRASIL 2008a; BRASIL2009a,b; RIBEIRO, 2009).

 Os casos humanos autóctones de febre amarela silvestre em território paulista ocorreram preponderantemente até os primeiros anos da década de 1950. Após um longo período sem registro de casos no estado, dois casos autóctones ocorreram no ano de 2000, tendo os municípios de Santa Albertina e Ouroeste, localizados na região de Jales (Noroeste do estado), como locais prováveis de infecção (BRASIL, 2009b; ROCCO et al., 2003; MORENO et al., 2009).

Nas regiões noroeste e sudoeste do estado de São Paulo, a vacinação contra a febre amarela era recomendada na rotina desde 1986, já que a região faz fronteira com outros estados de comprovada circulação viral. Entretanto, a febre amarela silvestre expandiu seu território progressivamente; podendo-se observar um aumento gradual de casos próximos das fronteiras tradicionais da zona endêmica (BRASIL, 2014; ROCCO, 2003; COIMBRA T.L. 2003; MORENO E.S, 2008; MASCHERETI, 2013).

Em 2003 foi implantada a vigilância passiva de óbitos de primatas não humanos no estado, em parceria com os Centros de Controle de Zoonoses municipais, Secretarias Municipais de Saúde, Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN), policia ambiental e faculdades de medicina veterinária. Entre 2004 e 2007, não foi registrada a ocorrência de morte de primatas não humanos em São Paulo (BRASIL, 2014; MORENO et al., 2009).

Após aproximadamente meio século de silêncio epidemiológico, o vírus da febre amarela voltou a ser detectado no Estado de São Paulo. Desde a sua reintrodução no Estado, no ano 2000, foram reportados quatro surtos, sendo o dos últimos anos epidêmico, com mais de 640 casos humanos confirmados (SAAD, 2015; BRASIL 2018).

O recente evento epidêmico da doença teve como ponto de dispersão as regiões de Goiás e Tocantins, com registros a partir de julho de 2014, seguindo nos sentidos sul e sudeste do país, quando afetou as áreas de fragmentos florestais e matas de galerias do centro-oeste de Minas Gerais, com registros oficiais de epizootias a partir de outubro de 2016 (BRASIL, 2016).

1. **Justificativa**

 Após aproximadamente meio século de silêncio epidemiológico, o Estado de São Paulo voltou a detectar casos autóctones da enfermidade. Apesar dos esforços para vacinar as populações em áreas consideradas de risco no Estado, o vírus continuou a ampliar sua área de circulação.

 Uma nova estratégia de vacinação foi desenvolvida, embasando-se na detecção de epizootias positivas para FA. No surto sem precedentes detectado no estado, observado a partir do ano de 2016, a vigilância de epizootias foi intensificada e alguns padrões de ocorrência associados e determinadas espécies de primatas merecem ser descritos. Além disso, nunca o risco de reurbanização da doença foi tão grande, assim, compreender melhor a ocorrência deste fenômeno é de total interesse e relevância para prevenir que isto ocorra.

 Tendo em vista a clara expansão da circulação do vírus da febre amarela no Estado de São Paulo este estudo pretende descrever o comportamento da doença desde a sua reintrodução no Estado, no ano 2000.

1. **Hipótese**

Aglomerados de casos de febre amarela nas diferentes espécies de PNH podem estar relacionados à ocorrência de aglomerados de casos humanos.

O bioma de ocorrência dos casos pode estar associado a evolução espaço-temporal da dispersão do vírus da febre amarela.

1. **Objetivos**

**Geral**

* Descrever e analisar o comportamento espaço-temporal da Febre Amarela no Estado de São Paulo desde sua reemergência no ano 2000.

**Específicos**

* Descrever os casos de febre amarela em humanos e epizootias segundo tempo, lugar e pessoa.
* Efetuar, por meio de geoprocessamento, o mapeamento da dinâmica espaço-temporal e da difusão espacial dos casos de febre amarela,
* Analisar espaço-temporalmente os aglomerados de casos humanos e epizootias de Febre Amarela no Estado de São Paulo e seus fatores associados
* Verificar a associação entre ocorrência de aglomerados de febre amarela em humanos e de epizootias de PNH
* Estudar a relação entre a ocorrência de aglomerados de febre amarela em diferentes espécies de PNH e a ocorrência de casos humanos da doença no estado de São Paulo.
1. **Método**

**5.1 Tipo de estudo**

Será realizado um estudo ecológico espacial para analisar a distribuição espaço-temporal dos casos humanos e de PNH com febre amarela, analisar os diferentes gêneros de primatas não humanos e sua relação com a ocorrência de casos humanos.

**5.2 População e local do estudo**

Serão incluídos todos os casos humanos confirmados e epizootias confirmadas notificadas ao sistema de vigilância de febre amarela do estado de São Paulo, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2020.

**5.3 Variáveis**

- Número de casos humanos confirmados

- Número de epizootias confirmadas

- Espécies de PNH confirmados

- Porcentagem de mata dos municípios com aglomerados

-Área de ocorrências da epizootia

- Bioma de ocorrência dos aglomerados

-Local provável de infecção de casos humanos

-Presença de áreas de conservação

-Área urbana

-Área rural

- Temperatura média nos 10 anos que antecederam a circulação viral

- Umidade média nos 10 anos que antecederam a circulação viral

- Doses aplicadas de vacina contra febre amarela antes da primeira detecção de circulação viral

**5.4 Análise estatística**

A) Descrever os casos de febre amarela em humanos e epizootias segundo tempo, lugar e pessoa:

A análise descritiva compreenderá frequências absolutas e relativas para variáveis categóricas, e médias, medianas e desvios-padrão para variáveis quantitativas.

B) Efetuar, por meio de geoprocessamento, o mapeamento da dinâmica espaço-temporal e da difusão espacial dos casos de febre amarela:

 Neste item, serão aplicadas as técnicas de análise de varredura espacial, com a finalidade de identificar no espaço e no tempo aglomerados de ocorrência de febre amarela (em humanos e em PNH).

 C) Analisar espaço-temporalmente os aglomerados de casos humanos e epizootias de PNH de Febre Amarela no Estado de São Paulo e seus fatores associados:

 Para investigar a relação espaço temporal dos aglomerados de epizootias de PNH e casos humanos de febre amarela, será realizada uma análise de regressão espacial, no qual a variável dependente será a ocorrência de casos humanos de FA. As variáveis independentes serão os fatores antecedentes, utilizados para explicar o comportamento da variável dependente.

1. Verificar a associação entre ocorrência de aglomerados de febre amarela em humanos e de epizootias

Para verificar a associação entre a ocorrência de aglomerados de febre amarela em humanos e epizootias, será realizada uma análise espacial de Risco relativo (RR) e 95% de intervalo de confiança (IC) serão calculados. O nível de significância de todos os testes será de 5%, ou seja, será rejeitada a hipótese nula quando p<0,05 (Erro do tipo I). A dependência espacial será avaliada utilizando o índice de Moran, que mede a autocorrelação espacial, pois indica o grau de associação espacial presente no conjunto de dados.

1. Estudar a relação entre a ocorrência de aglomerados de febre amarela em diferentes espécies de PNH e a ocorrência de casos humanos da doença no estado de São Paulo.

Para verificar a associação entre a ocorrência de aglomerados de febre amarela em diferentes espécies de PNH, será realizada uma análise espacial de Risco relativo (RR) e 95% de intervalo de confiança (IC) serão calculados. O nível de significância de todos os testes será de 5%, ou seja, será rejeitada a hipótese nula quando p<0,05 (Erro do tipo I). A dependência espacial será avaliada utilizando o índice de Moran, que mede a autocorrelação espacial, pois indica o grau de associação espacial presente no conjunto de dados.

**5.5 Softwares utilizados**

Serão utilizados os softwares Microsoft Excel 2010, Epi-Info 7, STATA, QGIS 3.18, o SaTScan™.

**Referências**

BARRETT A. D. T; TEUWEN D. E. Yellow fever vaccine: how does it work and why do rare cases of serious adverse events take place? CurrentOpinion in Immunology 2009, 21:308–313.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de vigilância epidemiológica da febre amarela. Brasília, Fundação Nacional de Saúde: 1999. 60 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de vigilância de epizootias em primatas não humanos. Brasília, Fundação Nacional de Saúde: 2005. 58 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação da Febre Amarela Silvestre no Brasil. Brasília, Fundação Nacional de Saúde: 2007 e 2008a. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/febreamarela/imprensa.php> Acesso em 09de abril de 2014

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis. Morte de macacos e a prevenção da febre amarela no Brasil 2007 e 2008. Brasília, Fundação Nacional de Saúde: 2007 e 2008b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim de Atualização de Febre amarela Silvestre. Emergências em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) de Febra Amarela Silvestre em São Paulo e no Rio Grande do Sul e a Situação Epidemiológica Atual no Brasil 2008 e 2009. Brasília, Fundação Nacional de Saúde: 2008 e 2009a. Disponível: http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/chamadas/boletim\_febre\_amarela\_09\_12\_09\_1261149632.pdf> Acesso em 09de abril de 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis. Áreas com recomendação de vacina contra a febre amarela no Brasil 2008 e 2009. Brasília, Fundação Nacional de Saúde:2008 e 2009b.

BRASIL. Secretaria do Estado da Saúde, Coordenadoria do Controle de Doenças, Centro de Vigilância Epidemiológica “Professor Alexandre Vranjac”.Casos de febre amarela silvestre em residentes do Estado de São Paulo, 2007-2008. Boletim Epidemiológico Paulista (BEPA), Julho 2008.Vol 5(55). Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/ beba55\_famarela.htm

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em saúde. Febre Amarela. Aspectos Epidemiológicos. Brasília, 2009. Available from:http://portal.saude.gov.br/portal/saúde/Gestor/área.cfm?id\_area=1498.Acesso em: 21/02/2014.

BRASIL. Secretaria do Estado da Saúde, Coordenadoria do Controle de Doenças, Centro de Vigilância Epidemiológica “Professor Alexandre Vranjac”.Febre Amarela Silvestre, Estado de São Paulo, 2009. Boletim Epidemiológico Paulista (BEPA), Março 2009.Vol 6(63). Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/beba63\_famarela.htm

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em saúde.Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças Infecciosas e Parasitárias/Guia de Bolso. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 8 ed. Brasília. 2010.448 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de vigilância de epizootias em primatas não humanos e entomologia aplicada à vigilância da febre amarela. Brasília, 2014. 99 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis. Áreas com recomendação de vacina contra a febre amarela no Brasil 2008 e 2009. Brasília, FUNASA:2008 e 2009b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis. Morte de macacos e a prevenção da febre amarela no Brasil 2007 e 2008. Brasília, FUNASA: 2007 e 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Reemergência da Febre Amarela Silvestre no Brasil, 2014/2015: situação epidemiológica e a importância da vacinação preventiva e da vigilância intensificada no período sazonal. Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis. Disponível em:

<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/outubro/19/2015-032---FA-ok.pdf>

BRIAND J.E; HOLMES E.C.; BARRETT A. D. T. Out of Africa: A Molecular Perspective on the Introduction of Yellow Fever Virus into The Americas. Plos Pathogens 2007; 3:Issue 5 e 75.

BRIAND S.et.al. Assessment of Yellow Fever Epidemic Risk:An Original Multi-Criteria Modeling Approach.PlosNeglDis, 2009 3(7): e483. doi: 10.1371/journal.pntd.0000483

BENCHIMOL, J.L. Febre Amarela, a Doença e a Vacina, uma História Inacabada. Rio de Janeiro, Fiocruz, 2001.p.

BENCHIMOL, J.L.Dos Micróbios aos Mosquitos, Febre Amarela e a revolução Pasteuriana no Brasil. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz/Editora UFRJ,1999.500p. 1ª reimpressão:2011.

BENCHIMOL, J.L. História da Febre Amarela no Brasil.Histciencsaúde-Manguinhos. 1994; 1(1): 121-4.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2000.Fatal yellow fever in a traveler returning from Venezuela, 1999.Atlanta, 2000.MMWR Morb Mortal WklyRep 49: 303-305.

COIMBRA, T.L.; SOUZA R.P.; MORENO E.S. Febre Amarela: Epizootias e casos humanos no Estado de São Paulo, 2008. In: XXI Reunião Anual do Instituto Biológico, 2008, São Paulo. XXI Reunião Anual do Instituto Biológico. São Paulo: Instituto Biológico, 2008. v. 70.p. 116-116.

ENGEL AR, VASCONCLEOS PFC, MCARTHUR MA, BARRETT ADT: Characterizationof a viscerotropicyellowfevervaccinevariantfrom a patient in Brazil. Vaccine 2006,24(15):2803-2809.

FILILLIS A. M. B. et. al. Outbreak of jaundice and hemorrhagic fever in the Southeast of Brazil in 2001: detection and molecular characterization of yellow fever virus. J MedVirol 2002; 68:620-627.

FORATTINI O. P. Culicidologia médica. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 2002. 101 p.

FRANCO O. História da FEBRE AMARELA no BRASIL. Rio de Janeiro, Ministério da Saúde, Superintendência de Campanhas de Saúde Pública, 1976. 208p.

Hayes EB. Is it time for a new yellow fever vaccine? Vaccine. 2010; 28(51):8073-6

IBGE – Fundação Brasileira de Geografia e Estatística. Censo 2010. Disponível em: <http://censo2010.ibge.gov.br/apps/atlas/> acesso em: 23/09/2013.

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. J. Trop. Med. Hyg. 86(2), 2012, p. 349-358.

LOWY, I. Vírus, mosquitos e modernidade. A febre amarela no Brasil entre ciência e política. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz ,2006. 427p.

MASCHERETTI, M. et. al. Febre amarela silvestre: reemergência de transmissão no estado de São Paulo, Brasil, 2009.Rev Saúde Pública 2013;47(5):881-9.

RIBEIRO, M. ANTUNES, C. M. F. Febre Amarela: estudo de surto. Ver Bras Soc Med Trop 42 (5):523-531, set-out, 2009.

MORENO, E.S. et al. Sistema de vigilancia de epizootias em Primatas Não Humanos, Estado de São Paulo 2008-2009. Anais do 59th annual meeting of Wildlife Diseases Association, Puerto Iguazu, Argentina, 29 May -03-Jun, 2010. p 45.

MORENO, E.S.; BARATA, R., B. Municipalities of highervulnerabilitytosylvaticyellowfeverocurrence in the São Paulo State, Brazil.Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo 53(6):335-339, November-December, 2011.

MONATH, T. P. Yellow Fever. In: Arboviruses: Ecology and Epidemiology. Boca Raton: CRC Press; 1988.321p.

MONATH T. P. Yellow fever vaccine. In: PlotkinSA, Orenstein WA, eds.Vaccines. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004:1095–176.

MONATH, T. P.; HEINZ, F. X. Flaviviruses.In Fields Virology, 3 ed., Lippincott: Raven Publishers,Philadelphia, New York, 1996. 1034 p.

MONATH, T. P. Yellow Fever: an update. Lancet Infect Disease 1: 11-20. 2001. 58 p.

MONATH, T. P. Yellow Fever as an endemic/epidemic disease and priorities for vaccination. Bull SocPatholExot. 2006, 99: 341-347.

MONATH, T. P. O desafio da Febre Amarela.In: Quadros CA. Vacinas. São Paulo: Roca; 2008. P 67-76.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION.Yellow Fever: number of cases and deaths notified to PAHO, 1985-2004. Division of vaccines and immunization. Pan American Health Organization, Washington, 2004.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION.Casos y muertesporfiebreamarillaen region de lasAmericas.Pan American Health Organization, Washington, 2002.

ROCCO, I.M. et al. Febre amarela silvestre no Estado de São Paulo, Brasil: casos humanos autóctones. Rev. Inst. Adolfo Lutz, 2003,62(3):201-206.

SAAD, L.D.C. et. al. Surtos de Febre Amarela no estado de São Paulo, Brasil, 2015.Rev.Saúde Pública 2015; Brasília, 25(3):531-540, jul-set 2016.

SARAIVA et. al. Historicalanalysisoftherecordsofsylvanyellowfever in theStateof Amazonas, Brazil, from 1996 to 2009.Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 46(2):223-226, Mar-Apr, 2013.

TAUIL P. L. Aspectos críticos do controle da febre amarela no Brasil. Revista de Saúde Pública 2010; 44(3):555-558.

TEIXEIRA L.A. Da transmissão hídrica a culicidiana: a febre amarela na sociedade de medicina e cirurgia de São Paulo. Ver Bras Hist 2001; 21:217-241.

VAN ROOSMALEN, M.G.M.; T.; MITTERMEIER, R.A. Ataxonomic review of the Titi monkeys, genus Callicebus (Thomas, 1903) with the description of two new species, Callicebusbenhardi and Callicebusstephennashi ,from Brazilian Amazonia.Neotropical Primates, v. 10, p. 1-52, 2002.

VASCONCELOS P.F.Cet.al.An epidemic of jungle Yellow fever in Brazil, 2000. Implications of climatic alterations in disease spread. Journalof Medical Virology65:598-604, 2001

VASCONCELOS P.F.C et.al.Yellow fever in Pará State, Amazon Region of Brazil, 1998-1999.Entomologicandepidemiologicfindings.EmergingInfectiousDisease7:565-569, 2001.

VASCONCELOS P.F.C. Febre amarela. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical36(2):275-293, mar-abr, 2003.

VASCONCELOS P.F.C. Yellow Fever in Brazil: thoygths and hypotheses on the emergence in previously free areas. Rev. Saúde Pública vol.44 no.6 São Paulo Dec. 2010 Epub Oct 15, 2010.

Waldman, E. A; Luhm, K. R.; Monteiro, S. A. M. G.; Freitas, F. R. M.Vigilância de eventos adversos pós-vacinação e segurança de programas de imunização. Rev. SaúdePública vol.45 no.1 São Paulo Feb. 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION.Yellow fever. Fact sheet N°100 Updated March 2014. Acessado em 07/04/2014, disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/en/>

WORLD HEALTH ORGANIZATION.Surveillance of adverse eventsfollowingimmunization.Field guide for managers of immunization programmes.GlobalProgramme for Vaccines and Immunization Expanded Programme on Immunization.Genebra, 1997. Acessado em 25/10/2014, disponível em:<http://www.measlesrubellainitiative.org/wp-content/uploads/2013/06/Surveillance-for-AEFI-Field-Guide.pdf>

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Atividades/Meses** | **2019** | **2020** | **2021** | **2022** |
| **A** | **S** | **O** | **N** | **D** | **J** | **F** | **M** | **A** | **M** | **J** | **J** | **A** | **S** | **O** | **N** | **D** | **J** | **F** | **M** | **A** | **M** | **J** | **J** | **A** | **S** | **O** | **N** | **D** | **J** | **F** | **M** | **A** | **M** | **J** | **J** | **A** | **S** | **O** | **N** | **D** |
| **Revisão bibliográfica** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Coleta de dados**  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Tabulação/tratamento dos dados** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Análise dos dados** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Redação final da tese e conclusões** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Entrega da tese** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Apresentação da tese** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |