



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
DOUTORADO EM SAÚDE COLETIVA**

DANIELE ROCHA QUEIROZ LEMOS

**EPIDEMIA DE SARAMPO NO CEARÁ NO PERÍODO PÓS-ELIMINAÇÃO NAS
AMÉRICAS: ENFRENTAMENTO, RESPOSTA COORDENADA E AVALIAÇÃO DE
RISCO PARA REINTRODUÇÃO DO VÍRUS**

FORTALEZA – CEARÁ

2016

DANIELE ROCHA QUEIROZ LEMOS

EPIDEMIA DE SARAMPO NO CEARÁ NO PERÍODO PÓS-ELIMINAÇÃO NAS
AMÉRICAS: ENFRENTAMENTO, RESPOSTA COORDENADA E AVALIAÇÃO DE
RISCO PARA REINTRODUÇÃO DO VÍRUS

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Saúde Coletiva do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de doutor em Saúde Coletiva. Área de Concentração: Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti.

FORTALEZA – CEARÁ

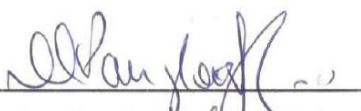
2016

DANIELE ROCHA QUEIROZ LEMOS

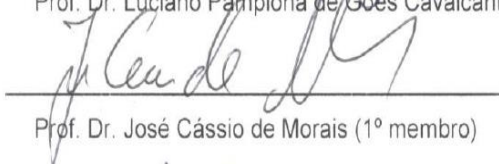
EPIDEMIA DE SARAMPO NO CEARÁ EM PERÍODO PÓS-ELIMINAÇÃO NAS
AMÉRICAS: ENFRENTAMENTO, RESPOSTA COORDENADA E AVALIAÇÃO DE
RISCO PARA REINTRODUÇÃO DO VÍRUS

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Saúde Coletiva do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de doutor em Saúde Coletiva. Área de Concentração: Saúde Coletiva.

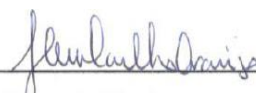
Aprovada em: 16 de dezembro de 2016.



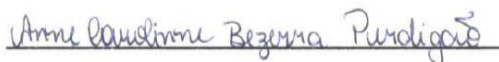
Prof. Dr. Luciano Pamplona de Goes Cavalcanti (Orientador)



Prof. Dr. José Cássio de Moraes (1º membro)



Prof. Dra. Fernanda Montenegro de Carvalho Araújo (2º membro - LACEN)



Prof. Dra. Anne Carolinne Perdigão de Oliveira (3º membro - UNICHRISTUS)

Dedico tudo que representa o título de “Doutora” a eles que suportaram a minha ausência no momento da construção e conclusão deste trabalho: À minha família querida e amigos.

AGRADECIMENTOS

A Deus por me amparar nos momentos difíceis, me dar força interior para superar as dificuldades, mostrar os caminhos nas horas incertas e me suprir em todas as minhas necessidades.

Aos meus pais, por todo amor e educação que me dispensaram e por terem me encaminhado por caminhos na busca constante do saber.

Ao meu marido João Lemos, por toda compreensão, imensa paciência, amor, apoio e abnegação durante todo esse processo.

Ao meu filho primogênito Rubens, fonte de constante inspiração e contentamento, me abastecendo de forças para continuar essa caminhada.

À minha filha querida Giovanna, que surgiu durante esse processo e em meio a tantos compromissos, me permitiu ser a mãe mais completa e feliz.

Aos meus irmãos Sandra, Ivanovitch e Daniel, por acompanharem e vibrarem por minha caminhada.

A minha sogra Tatice, pelo força e apoio contínuo.

Aos meus queridos mestres, chefes de outrora Dra. Dina Cortez e Dr. Manoel Fonseca, por serem exemplos de profissionais da Saúde Pública e por acreditarem em mim, no meu potencial e por me apoiarem nesse processo.

Aos meus queridos chefes Márcio Garcia e Miguel Leitão pela compreensão e apoio no processo.

A todos os profissionais do Sistema Único de Saúde que enfrentaram a epidemia de sarampo e que deram seu melhor para manter essa doença eliminada no nosso País.

Aos meus queridos “amigos” de trabalho e da vida, Luciano Pamplona, Suzana Glória (*in memoriam*), Glaucia Martins, Sheila Santiago, Edson Lopes, Sarah Mendes, que tanto vibraram e acompanharam toda essa caminhada, me nutrindo com forças e energias para continuar.

Ao Centro Universitário Christus pelas bolsas de iniciação científica concedidas aos alunos de medicina para a execução deste trabalho.

As minhas amigas, Thiara, Thaisy e Adriana que tanto reclamaram, mas que também entenderem a minha ausência e sempre me estimularem a continuar.

Em especial para a minha querida amiga Aídee, que partilhou vários momentos comigo para essa construção.

Ao meu orientador e amigo Dr. Luciano Pamplona, por toda paciência, compreensão, vibração e estímulo, sem ele nada seria feito.

“Uma pessoa inteligente resolve um problema,
um sábio o previne”.

(Albert Einstein)

“(...) sendo todas as coisas ajudadas e
ajudantes, causadas e causadoras, estando
tudo unido por uma ligação natural e insensível,
acho impossível conhecer as partes sem
conhecer o todo, e impossível conhecer o todo
sem conhecer cada uma das partes”.

(Pascal)

“Uma paixão forte por qualquer objeto
assegurar o sucesso, porque o desejo pelo
objetivo mostrará os meios.”

(William Hazlitt)

RESUMO

Em 2001, o Brasil registrou último caso autóctone de sarampo e mesmo diante dos esforços para manter a eliminação, em 2013 o vírus foi reintroduzido no Nordeste. Neste trabalho foi relatada uma epidemia de sarampo ocorrida no Ceará, na era pós-eliminação nas Américas, medidas de enfrentamento, dinâmica da transmissão e construção de uma matriz preditora de risco de introdução do vírus do sarampo, baseada na epidemia do Ceará. Houve transmissão por 20 meses com 1.052 casos confirmados em 38 municípios. A incidência chegou a 393,4/100.000 habitantes, de forma dispersa na comunidade. O principal local de disseminação foi o ambiente hospitalar, sendo identificado o genótipo D8. A média de idade foi de 14 anos (1m-62a), com internação em 18% dos casos (média de sete dias). Configurou risco para gravidade ter menos de 1 ano ($p=0,00$) e não ser vacinado ($p=0,00$). Nenhum paciente morreu e foram identificadas 196 possíveis coinfeções com dengue. Evidenciou-se cobertura vacinal administrativa $>100\%$, nas coortes de 1 a 14 anos, podendo conter imprecisões pela forma de aferição. A maior susceptibilidade foi em $<$ de um ano. O genótipo D8 foi identificado. Foram testadas mais de 50.000 amostras para sarampo. 93% dos casos notificados foram encerradas por critério laboratorial. O início de uma vacinação ampliada foi atrasado, em parte pela indisponibilidade de vacina. As medidas clássicas de controle não foram suficientes para controlar a epidemia. A criação de um comitê de experts, compromisso entre gestores das três esferas de governo, busca ativa institucional de casos suspeitos, vacinação casa a casa em horários alternativos e utilização do microplanejamento, ampla divulgação na mídia local, apoio técnico operativo contribuíram para contenção do surto. Em Fortaleza foram identificadas duas cadeias de transmissão. A primeira durou 25 semanas (12/2013 a 06/2014), com 197 casos e velocidade de disseminação de 8,2 casos por semana. A segunda durou 50 semanas (07/2014 a 06/2015), com 334 casos e velocidade de disseminação de 6,7 casos por semana epidemiológica. Dentre os 531 casos confirmados, 59% (315/531) estavam na faixa etária alvo do programa de vacinação de rotina. A incidência foi maior entre os menores de 1 ano (572,5/100 mil habitantes). O risco foi maior para o sexo masculino ($p<0,001$). A vacina conferiu proteção de 66% na faixa etária de 1 a 4 anos ($p=0,011$) e de 82% na faixa etária de 1 a 39 anos ($p=0,013$). Para a matriz de risco, a congruência foi comparados os cenários pré-epidêmico e epidêmico no Ceará e Pernambuco.

desafios pós-eliminação com a circulação concomitante de zika, dengue e chikungunya, exigindo vigilância sensível para monitoramento de zonas de risco de importação. É fundamental reconhecer a possibilidade de surtos nesta fase de pós-eliminação e preparar um sistema de vigilância sensível para resposta oportuna. Em cenários pós-eliminação, com altas coberturas vacinais, a disseminação é garantida pela altíssima transmissibilidade do vírus. Com pessoas suscetíveis distribuídas de forma heterogênea no território, espera-se uma ocorrência dispersa, transformando a identificação de cadeias de transmissão em um grande desafio para os serviços de saúde. O menor risco associado aos grupos que deveriam ser vacinados reforça a importância da manutenção de altas coberturas vacinais.

Palavras-chave: Epidemiologia. Sarampo. Epidemia. Saúde Pública.

ABSTRACT

In 2001, Brazil recorded last indigenous case of measles and even in the face of efforts to keep the elimination, in 2013 the virus was reintroduced in the Northeast. We reported a measles outbreak occurred in Ceara, in the post-elimination era in the Americas, coping measures, transmission dynamics and build a predictive matrix of risk of introduction of the measles virus, based in Ceará epidemic. We broadcast for 20 months, with 1,052 confirmed cases in 38 municipalities. The incidence reached 393.4 / 100,000 population in dispersed form in the community. The main site of spread was the hospital, identified the genotype D8. The average age was 14 years (1m-62a), with admission in 18% of cases (average seven days). Configured risk for serious be less than 1 year ($p = 0.00$) and not vaccinated ($p = 0.00$). No patient died and 196 were identified coinfection with dengue. It was evident administrative vaccination coverage > 100% in Cohort 1 to 14 years, and may contain inaccuracies by way of measurement. The higher susceptibility was <a year. The D8 genotype was identified. over 50,000 measles samples were tested. 93% of reported cases were closed by laboratory testing. The beginning of an extended vaccination was delayed in part by the availability of vaccine. The classic control measures were not enough to control the epidemic. The creation of a committee of experts, compromise between managers of the three spheres of government, institutional active search of suspected cases house vaccination at home alternative schedules and use of microplanning, widely publicized in the local media, support operating technician contributed to containing the outbreak. In Fortress two chains were identified transmission. The first lasted 25 weeks (12/2013 to 06/2014), with 197 cases and speed of spread of 8.2 cases per week. The second lasted 50 weeks (07/2014 to 06/2015), with 334 cases and spread rate of 6.7 cases per epidemiological week. Among the 531 confirmed cases, 59% (315/531) were in programmatic age of vaccination. The incidence was higher among children under 1 year (572.5 / 100,000 inhabitants). The risk was higher for males ($p < 0.001$). Be vaccinated provided protection of 66% in the age group of 1 to 4 years ($p = 0.011$) and 82% in the age group 1-39 years ($p = 0.013$). For the risk matrix, consistency was 98%, compared to pre-epidemic and epidemic scenarios in Ceará and Pernambuco. Arise post-elimination

challenges with concurrent circulation of zika, dengue and chikungunya, requiring sensitive surveillance for monitoring of import risk areas. It is important to recognize the possibility of outbreaks at this stage of post-elimination and prepare a sensitive surveillance system for timely response. In post-disposal scenarios with high vaccination coverage, the transmission is guaranteed by the high transmissibility of the virus. Susceptible persons heterogeneously distributed in the territory, it is expected a scattered occurrence, making the construction of transmission chains in a major challenge for health services. The lower risk associated with groups that should be vaccinated reinforces the importance of maintaining high vaccination coverage.

Keywords: Epidemiology. Measles. Outbreak. Public Health.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Micrógrafo de microscopia electrónica de transmissão de um virião do sarampo.....	30
Figura 2 -	Estrutura do vírus do sarampo	31
Figura 3 -	Representação do processo de fusão entre o invólucro viral do sarampo e a membrana citoplasmática.....	33
Figura 4 -	Fisiopatologia e resposta imunológica à infecção pelo vírus do sarampo.....	36
Figura 5 -	Célula gigante sincicial resultante da fusão de células infectadas pelo vírus do Sarampo.....	36
Figura 6 -	Manifestações clínicas e pródomos da infecção do sarampo.....	37
Figura 7 -	Manchas de Koplik na mucosa oral durante o terceiro dia de exantema.....	38
Figura 8 -	Criança com sarampo apresentando exantema característico da doença na face e no corpo.....	38
Figura 9 -	Casos de sarampo distribuídos em meses e Regiões do mundo, OMS, 2009-2016.....	51
Figura 10 -	Número do casos reportados de sarampo,OMS. Novembro de 2015 até abril 2016.....	53
Figura 11 -	Distribuição de sarampo segundo genótipo, ano 2015.....	55
Figura 12 -	Casos de sarampo reportados no mundo e cobertura de vacina TV D1, 1980 a 2015.....	56
Figura 13 -	Cobertura Global vacinal TV – D1, OMS 2015.....	56
Figura 14 -	Casos de sarampo reportados nas Regiões das Américas, 2011 a 2016.....	57
Figura 15 -	Genótipos de sarampo nas Regiões das Américas, 2013-2015.....	59
Figura 16 -	Casos de sarampo anuais e cobertura de vacinação, 1980-2014.....	60
Figura 17 -	Cobertura reportados de vacina con TV D1 – D2, 1990 -2015.....	60
Figura 18 -	Evolução das estratégias de controle do sarampo no Brasil, 1967 – 2014....	62
Figura 19 -	Casos confirmados de Sarampo e Cobertura Vacinal (CV) de rotina, Dose 1, no Ceará, 1980 a 2015*.....	63
Figura 20 -	Objetivos do controle do sarampo, OMS.....	84

Figura 21 -	Distribuição dos casos suspeitos de sarampo em crianças menores de seis meses, segundo resultado sorológico IgG, 2013-2015, Ceará-Brasil.....	97
Figura 22 -	Casos confirmados de sarampo, por semana epidemiológica, entre 2013 e 2015, no Ceará, Nordeste do Brasil.....	94
Figura 23 -	Distribuição dos casos de sarampo, por mês de ocorrência e município de residência, 2013-2015, Ceará-Nordeste do Brasil.....	95
Figura 24 -	Distribuição dos casos de sarampo, por mês de ocorrência e faixa etária, 2013-2015, Ceará-Nordeste do Brasil.....	98
Figura 25 -	Incidência de sarampo por 100.000 habitantes e município de residência, 2013-2015, Ceará-Brasil.....	99
Figura 26 -	Períodos da epidemia de sarampo no Ceará, 2013 a 2015.....	118
Figura 27 -	Incidência de Sarampo, Ceará, 2013 a 2015.....	126
Figura 28 -	“Linha do Tempo” e “Disco de investigação” utilizado para investigação.....	130
Figura 29 -	Linha do tempo da epidemia de sarampo no Ceará, 2013 a 2015.....	133
Figura 30 -	Distribuição espacial e densidade dos casos confirmados de sarampo, por bairro, do município de Fortaleza, 2014 e 2015.....	144
Figura 31 -	Incidência e percentual de casos de sarampo, por faixa etária, Fortaleza, 2013 a 2015, Ceará-Brasil.....	146
Figura 32 -	Curva epidêmica e cadeias de transmissão de sarampo no município de Fortaleza, 2013 a 2015, Ceará-Brasil.....	147
Figura 33 -	Primeira cadeia de transmissão da epidemia de sarampo em Fortaleza (caso primário), 2013 - 2014.....	148
Figura 34 -	Provável dinâmica de transmissão-vínculo dos casos de sarampo na cidade de Fortaleza, 2013-2014.....	149
Figura 35 -	Mapa de validação entre a matriz de risco do cenário pré-epidêmico e (2012/2013) e epidêmico (2014/2015).....	169
Figura 36 -	Municípios classificados como “alto risco” e “muito alto risco”, considerando a intensidade do turismo em 2013 e incidência de sarampo durante a epidemia de 2014-2015, Ceará.....	170
Figura 37 -	Municípios classificados como “alto risco” e “muito alto risco”, considerando a intensidade da urbanização.....	171

Figura 38 -	Municípios classificados como “alto risco” e “muito alto risco”, considerando a intensidade da densidade populacional em 2013 e incidência de sarampo durante a epidemia de 2014-2015, Ceará.....	172
Figura 39 -	Municípios classificados como “alto risco” e “muito alto risco”, considerando a intensidade da presença de vulnerabilidades em 2013 e incidência de sarampo durante a epidemia de 2014-2015, Ceará.....	173
Figura 40 -	Municípios classificados como “alto risco” e “muito alto risco”, considerando a intensidade da taxa abandono entre de D1 e D2 (VTV), em 2013 e incidência de sarampo durante a epidemia de 2014-2015, Ceará.....	174
Figura 41 -	Municípios classificados como “alto risco” e “muito alto risco”, considerando a intensidade com que não foi atingida a meta de notificação, em 2013 e incidência de sarampo durante a epidemia de 2014-2015, Ceará.....	175
Figura 42 -	Municípios classificados como “alto risco” e “muito alto risco”, considerando a intensidade da baixa cobertura de D1 de VTV aos 12 meses, em 2013 e incidência de sarampo durante a epidemia de 2014-2015, Ceará.....	176
Figura 43 -	Municípios classificados como “alto risco” e “muito alto risco”, considerando a intensidade do da cobertura de ESF, em 2013 e incidência de sarampo durante a epidemia de 2014-2015, Ceará.....	177
Figura 44 -	Percentual das variáveis que são “características intrínsecas dos municípios”, segundo classificação de risco.....	178
Figura 45 -	Municípios classificados como “alto risco” e “muito alto risco”, considerando a intensidade do da cobertura de ACS, em 2013 e incidência de sarampo durante a epidemia de 2014-2015, Ceará.....	179
Figura 46 -	Percentual das variáveis que são “estrutura de resposta em saúde pública” e “indicadores de qualidade dos programas de imunização e vigilância epidemiológica”, segundo classificação de risco.....	179
Figura 47 -	Mapa de validação entre a matriz de risco do cenário cenários pré-epidêmico (2012) e epidêmico (2013/2014).....	183
Figura 48 -	Mapa de validação com os dados dos municípios do Piauí, 2015.....	184

Figura 49 -	Mapa de validação com os dados dos municípios do Maranhão, 2015.....	185
-------------	--	-----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Casos de sarampo repotados e as taxas de incidência por Estados Membros da OMS de 2015, a partir de 11 de outubro de 2016*.....	52
Tabela 2 -	Distribuição dos casos suspeitos de sarampo, segundo susceptibilidade, 2013-2015, Ceará-Brasil.....	96
Tabela 3 -	Aspectos sócio-demográficos dos casos confirmados de sarampo durante a epidemia de 2013 a 2015, no Ceará, nordeste do Brasil.....	100
Tabela 4 -	Distribuição dos casos de sarampo com história de vacinação com uma dose com mais de 30 dias antes do exantema, 2013-2015, Ceará-Brasil.	101
Tabela 5 -	Casos notificados de sarampo, de acordo com variáveis sócio- demográficas, classificação final e hospitalização, na epidemia ocorrida entre 2013 a 2015.....	150

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Variáveis estudadas como fatores de risco para introdução do sarampo/rubéola.....	162
Quadro 2 -	Lista de variáveis selecionadas segundo significância estatística e importância para as ações de sustentabilidade da eliminação das doenças.....	164
Quadro 3 -	Variáveis e ponderação para composição da matriz de risco.....	167
Quadro 4 -	Classificação dos municípios segundo ponderação proposta, em cenário pré-epidêmico.....	168
Quadro 5 -	Classificação dos municípios segundo ponderação proposta, cenário pré-epidêmico. Estado do Pernambuco, dados 2012.....	181
Quadro 6 -	Classificação dos municípios segundo ponderação proposta. Estado do Piauí, dados de 2015.....	184
Quadro 7 -	Classificação dos municípios segundo ponderação proposta. Estado do Maranhão, dados de 2015.....	185

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS	Agente Comunitário em Saúde
AFR	Regiões da África
AMR	Regiões das América
CAAE	Comitê de Ética e Pesquisa
CDC	Centers for Diseases Control and Prevention
CD-OPAS	Conselho Diretivo da Organização Pan-Americana de Saúde
CIE	Comitê Internacional de Expertos
CV	Cobertura Vacinal
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil
D1-D2	Doses Vacina Triplice Viral
ELISA	Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay (do inglês)
EMR	Regiões do Mediterrâneo Oriental
EUA	Estados Unidos da América
ESF	Estratégia Saúde da Família
EUR	Regiões de Europa
FLACS	Faculdade Latino Americana de Ciências Sociais
GAL	Sistema de Gerenciamento de ambiente laboratorial
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IgM	Imunoglobulina M
IgG	Imunoglobulina G
IPECE	Instituto de Pesquisa do Ceará
LAC	América Latina e Caribe
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará
LCR	Líquido céfalo-raquidiano
MRC	Monitoramento Rápido das Coberturas
MMR	Vacina Tríplice Viral (em inglês)
MV	Mapa da Violência
MS	Ministério da Saúde do Brasil
MTB	Mapa do Turismo do Ministério do Turismo do Brasil,
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan Americana de Saúde
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase em tempo real
SE	Semana Epidemiológica
SES	Secretaria de Estado da Saúde
SEAR	Regiões Ásia Sudorienta
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Brasil
SIPNI	Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações do Brasil

SMS	Secretaria Municipal de Saúde
SNR	Soro Não Reagente
SR	Soro Reagente
SRC	Síndrome da Rubéola Congênita
SSPE	Panencefalite Subaguda Esclerosante
SVS/MS	Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde
VTV	Vacina Triplice Vitral
WPR	Regiões de Pacífico Oriental
WHO	Organização Mundial da Saúde (Sigla em Inglês)
UNF	United Nations Foundation
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para a infância
TMI	Taxa de Mortalidade Infantil
US	United States (do inglês)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	22
1.1	JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA.....	23
1.2	ESTRUTURA DA TESE.....	23
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	25
2.1	CONHECENDO O SARAMPO.....	25
2.1.1	História do sarampo.....	25
2.1.2	Agente etiológico.....	26
2.1.3	Aspectos clínicos e fisiopatologia do Sarampo.....	32
2.1.4	Complicação.....	37
2.1.5	Tratamento.....	38
2.1.6	Imunidade e susceptibilidade.....	39
2.1.7	Prevenção e vacinas disponíveis.....	41
2.2	EPIDEMIOLOGIA DO SARAMPO.....	46
2.2.1	Importância em Saúde Pública.....	46
2.2.2	Cenário mundial de ocorrência.....	48
2.2.3	Cenário de ocorrência na Região das Américas.....	56
2.2.4	Cenário de ocorrência no Brasil	60
2.2.5	Cenário de ocorrência no Ceará.....	63
2.3	VIGILÂNCIA E MONITORAMENTO DO SARAMPO.....	65
2.3.1	Conjunto de definições (OPS, 2015).....	65
2.3.2	Diagnóstico laboratorial.....	69
2.3.3	Indicadores de qualidade da vigilância das doenças exantemáticas.....	72
2.4	ESTRATÉGIAS DE ELIMINAÇÃO E ERRADICAÇÃO DO SARAMPO.....	75
2.5	FATORES E AMEAÇAS À ERRADICAÇÃO DO SARAMPO.....	78
2.6	ESTRATÉGIA DE ELIMINAÇÃO A PARTIR DOS DADOS DA VIGILÂNCIA DE ROTINA.....	79
2.7	TRANSMISSÃO DA DOENÇA ENTRE OS ADULTOS.....	80
3	OBJETIVOS.....	84
3.1	GERAL.....	84

3.2	ESPECÍFICOS.....	84
4	RESULTADOS.....	85
4.1	EPIDEMIA DE SARAMPO NO BRASIL NO PERÍODO PÓS-ELIMINAÇÃO NAS AMÉRICAS.....	86
4.2	ENFRENTAMENTO DA EPIDEMIA DE SARAMPO: RESPOSTA COORDENADA E ESTRATÉGIAS DE CONTENÇÃO.....	114
4.3	DINÂMICA DE TRANSMISSÃO DO VÍRUS DO SARAMPO NO PERÍODO PÓS-ELIMINAÇÃO NAS AMÉRICAS: O CASO DE FORTALEZA, CEARÁ.....	138
4.4	MATRIZ DE ANÁLISE DE RISCO PARA INTRODUÇÃO DO SARAMPO E RUBÉOLA EM REGIÕES QUE JÁ ALCANÇARAM A ELIMINAÇÃO.....	157
5	CONCLUSÃO.....	192
	REFERÊNCIAS.....	196
	ANEXO.....	211
	ANEXO A – NORMAS DE REFERÊNCIA DOS ARTIGOS.....	212

1 INTRODUÇÃO

O sarampo continua como uma das principais causas globais de morbimortalidade entre menores de cinco anos, sobretudo nos desnutridos e nos que vivem nos países de menor desenvolvimento econômico (WHO, 2015). No ano de 2014, foram registrados 266.701 casos da doença no mundo, 114.900 mortes, cerca de 314 mortes por dia (WHO, 2016). A rubéola também tem grande impacto e magnitude por causar a Síndrome da Rubéola Congênita. Estima-se que cerca de 100 mil crianças nasçam com graves malformações advindas da infecção materna por rubéola (WHO, 2010; OPS/OMS, 2010).

A transmissão autóctone do vírus do sarampo nas Américas foi interrompida em 2002 e declarada pela Organização Pan Americana de Saúde (OPS) e Organização Mundial de Saúde em 2016. Já a Rubéola e Síndrome da Rubéola Congênita foram eliminadas em 2009 e após ampla verificação de documentação que comprova o fim da transmissão autóctone, em 2015, foi declarada e certificada como eliminada das Américas (OPS/OMS, 2016).

O Plano Estratégico Mundial contra “Sarampo e Rubéola 2012-2020”, apresenta cinco estratégias que objetivam reduzir as mortes globais por sarampo em pelo menos 95% e que nenhuma criança nasça com síndrome da rubéola congênita, alcançando a eliminação do sarampo e da rubéola em pelo menos cinco regiões da OMS até 2020. As estratégias incluem: alta cobertura vacinal; monitoramento da propagação da doença utilizando laboratórios de vigilância; preparação e resposta aos surtos de sarampo e rubéola; comunicação e envolvimento da comunidade e pesquisa e desenvolvimento (WHO, 2011). Corroborando com objetivo mundial, em 2016, na 68ª Sessão do Comitê Regional da OMS para as Américas, foi publicado o “Plano de ação para manter a eliminação dos Sarampo, Rubéola e Síndrome da Rubéola Congênita na Região das Américas”.

Mesmo após eliminação das doenças, foram confirmados casos relacionados com importações ocorridos no Canadá, Equador, Estados Unidos e Brasil, com aumento de 8 a 12 vezes no número de casos notificados de sarampo (PERGORIE, SHANKAR, WELFORE

et al, 2014). Em 2013, houve a reintrodução do vírus do sarampo no Brasil, com mais de 1.200 casos confirmados (LEMOS et al, 2016).

1.1 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

Uma epidemia de sarampo em países que já alcançaram a eliminação pode trazer impacto aos territórios acometidos, resultando em maiores custos para a contenção do vírus. Sempre será mais dispendioso conter a disseminação do vírus do que prevenir a ocorrência de casos secundários a uma importação. O período pós-eliminação traz desafios no que tange à manutenção de altas coberturas vacinais de rotina e vigilância epidemiológica sensível. Nesse sentido, uma epidemia de grandes proporções, como foi a que aconteceu no estado do Ceará em 2014 e 2015, necessita de estudos mais aprofundados a fim de entender como se deu a ocorrência, o acometimento, a dinâmica de transmissão do vírus em territórios que já alcançaram a eliminação, considerando a dispersão de suscetíveis na comunidade que possui altas coberturas vacinais administrativas. Toda essa complexidade deve ser conhecida, pois ameaças de reintrodução do vírus somente findarão no momento em que houver a erradicação da doença em nível mundial.

Este estudo descreve e analisa a epidemia de sarampo que ocorreu no Ceará, após 12 anos sem ocorrência autóctone da doença, bem como propõe uma ferramenta para apoiar a vigilância epidemiológica na estimativa e mensuração do risco de importação do vírus do sarampo/rubéola considerando todo o novo contexto e desafios do período pós-eliminação.

1.2 ESTRUTURA DA TESE

A tese foi escrita e dividida em tópicos. No tópico 1, a **INTRODUÇÃO**, apresenta o tema aqui relatado. No tópico 2, é abordada o Estado da Arte através de uma ampla

REVISÃO DE LITERATURA sobre os aspectos gerais do sarampo, abordando a epidemiologia da doença, bem como sobre o cenário epidemiológico mundial, regional e nacional, conceitos básicos e atividades de vigilância das doenças exantemáticas, com ênfase no sarampo, processo de eliminação e desafios a serem enfrentados para a erradicação do sarampo.

No tópico 3, são levantadas algumas das questões que gostaríamos de ter respondidas no desenvolvimento deste estudo, destacando quais **OBJETIVOS** se pretende alcançar. No tópico 4 são apresentados os **RESULTADOS** dos estudos aqui propostos, com subitens em formatos de artigos. Artigo 1 – Descrição da epidemia de sarampo no Ceará, Artigo 2 – Relato do enfrentamento da epidemia, Artigo 3 – Dinâmica de transmissão da doença e Artigo 4 – Matriz da análise de risco da reintrodução de sarampo em países que já alcançaram a eliminação, abordando todo o método estatístico utilizado para a ponderação de variáveis consideradas importantes, seguindo ainda a recomendação da OMS.

No tópico 5, **CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES**, são apresentadas as principais conclusões obtidas com o desenvolvimento deste estudo e principais recomendações e propostas baseadas na experiência vivenciada no Ceará, a fim de que sejam implementadas ações em saúde pública, considerando a coletividade, que garantam a sustentabilidade da eliminação do sarampo nas Américas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CONHECENDO O SARAMPO

2.1.1 Historia do sarampo

Na antiguidade, sarampo e varíola frequentemente eram confundidos entre si bem como com outras doenças exantemáticas. Grandes epidemias ocorreram desde 1800 anos atrás, no Império Romano e na China. O primeiro registro escrito do sarampo foi feito por Rhazes, um médico persa do século X. No entanto, Rhazes identificou sarampo como uma doença diferente da varíola e citou escritores, incluindo El Yahudi - médico hebraico famoso, que viveu 300 anos A.C. (BABOT e GORDON, 1954; NORRBY e OXMAN, 1990; EVANS, 1989; MCNEILL, 1976).

Durante a Idade Média na Europa, a varíola e o sarampo continuaram a ser confundidos. No entanto, a partir do início do século XVII, a diferenciação entre as duas doenças parece relativamente clara; em 1629, relatório sobre a saúde da população de Londres distingue o sarampo da varíola como causa de mortes. Repetidas epidemias de sarampo foram descritas na literatura médica inglesa durante os séculos XVII e XVIII (WILSON, 1962; KATZ e ENDERS, 1969).

O primeiro relato de sarampo nas Américas foi feito por John Hall, que descreveu uma epidemia em Boston, no outono de 1657. A partir daí, nos 150 anos seguintes, os intervalos entre epidemias foram encurtados para cada 3 a 4 anos. Durante os séculos XVII e XVIII as epidemias de sarampo acometiam pessoas de todas as idades, incluindo recém-nascidos. Em regiões em que já havia circulação endêmica do sarampo, a redução da incidência específica por idade coincidiu com a redução do intervalo entre as epidemias. Já em regiões com as maiores incidências reportadas eram as que recebiam navios que cruzaram o Atlântico, com conseqüente aumento da população, densidade populacional e importação de doenças transmissíveis. No fim do século XIX, alguns países da América do Norte já tinham populações suficientes para garantir a propagação contínua do sarampo (CAULFIELD, 1943).

O exato momento em que se conheceu a forma de contágio do sarampo não é claro. Shakespeare em *Coriolanus* demonstrou ter ciência de que a doença era transmitida de humano para humano. A exemplo da técnica de imunização utilizada para varíola, em 1758, tentou-se imunizar a população contra o sarampo. Em 1911, Goldberger e Anderson conseguiram mimetizar a infecção clínica por sarampo em macacos por meio da inoculação de soro de casos agudos da doença humana (BABOT e GORDON, 1954; NORRBY e OXMAN, 1990; EVANS, 1989; HOME, 1759).

Em 1846, em estudo epidemiológico sobre a epidemia de sarampo nas Ilhas Faroé, Panum confirmou a propagação pessoa a pessoa, pela via respiratória, com período de incubação médio de 14 dias e imunidade permanente para os que adoeceram outrora (PANUM, 1846).

Os sinais e sintomas patognomônicos do sarampo foram descritos em 1896, 1898, e 1899. No entanto, as manchas de Koplik foram reconhecidas como sendo patognomônicas do sarampo um século antes, por John Quier, médico Jamaicano, bem como por Richard Hazeltine, um clínico geral de Maine (KOPLIK, 1898; KOPLIK, 1899; KRAUSE et al, 1978; BREM, 1972; GOERKA, 1956).

2.1.2 Agente etiológico

O vírus do sarampo faz parte do gênero *Morbillivirus*, da família *Paramyxoviridae*, a qual compreende grande número de enfermidades infecciosas que a humanidade conhece há muito tempo (GRIFFIN, 2007; FERNANDEZ-MUÑOZ e MELERO, 2006).

Todos os membros da família compartilham as características de terem uma única molécula de RNA de cadeia simples e de polaridade negativa, ordem similar dos genes que codificam para proteínas análogas, estratégia semelhante de replicação e transcrição gênicas e processos similares de entrada do vírus nas células e de morfogênese de partícula viral. Seu genoma apresenta característica particular desta família, denominada

Regra de Seis. Esta denominação dá-se pelo fato de que o número total de nucleótidos nos genomas de várias estirpes de sarampo e de outros paramyxovírus, é sempre um múltiplo de 6. Durante a replicação do vírus, a nucleoproteína mantém-se associada à molécula de RNA e presume-se que cada molécula de N se associa a 6 nucleótidos de RNA. Desta forma, genomas que tenham um número diferente de um múltiplo de 6 têm uma replicação menos eficiente (KOLAKOFSKY, 1998; CALAIN E ROUX, 1993).

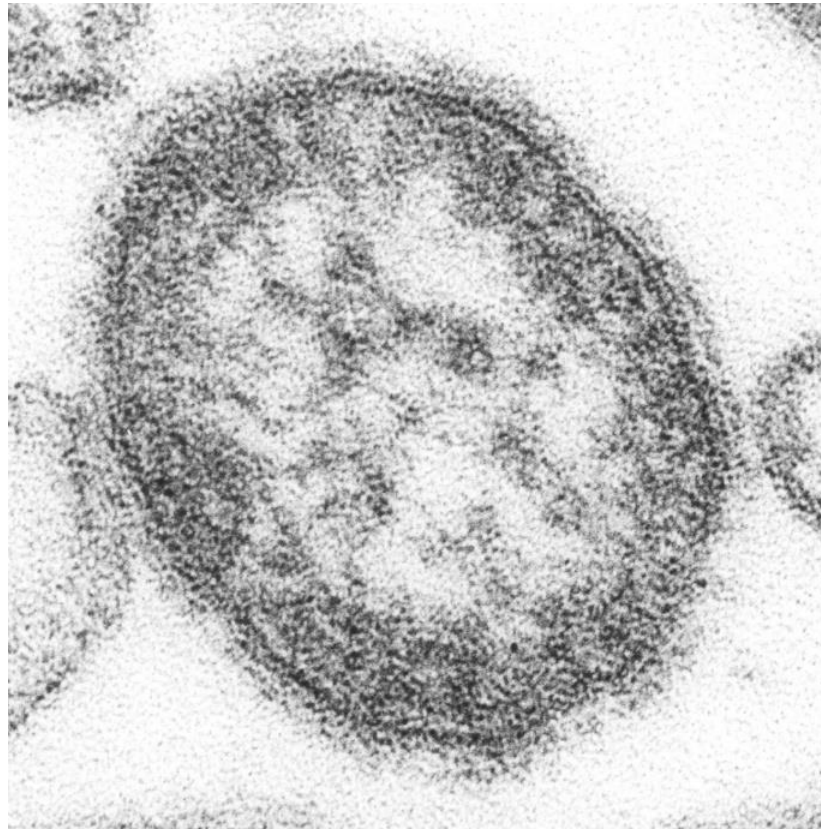
Cientistas isolaram o vírus do sarampo em 1938, porém, os métodos para garantir o crescimento viral em cultura só foram conhecidos cerca de 10 anos depois. Em 1954, foram isolados vírus de oito pacientes na fase aguda e foram cultivadas em células renais humanas. Na mesma experiência, demonstraram a capacidade de proteção evidenciada pela neutralização do efeito citopatogênico viral ao aplicar soro de convalescentes em pacientes na fase aguda da doença (PLOTZ, 1938; RAKE, 1940; ENDERS, 1954; MILAVANOVIC, 1957).

O vírus do sarampo é pleomórfico (Figura 1), isto é, não assume uma forma constante como os vírus da imunodeficiência humana (que são esféricos), ou dos vírus da gripe, que assumem formas filamentosas ou esféricas. Os viriões têm tamanho variável de 300nm até 1µm. Em geral, o vírus é composto por envólucro lipídico que envolve a um complexo riboproteico no qual participam as proteínas N, P, L e M e o genoma do vírus. As proteínas de superfície, isto é, as proteínas que se apresentam no envólucro do vírus, são H e F. Estas duas proteínas existem em grande número na superfície do vírus, cobrindo o envólucro - é por esta razão que estas duas proteínas são altamente imunogênicas e existem numa conformação de dímero-de-dímeros, com quatro moléculas de H que associam-se entre si de forma simétrica para formar um tetramero F, no entanto, apresenta-se como um trímero composto por três moléculas de F (RAINE, 1971; LILJEROOS, 2011).

No envólucro viral, H e F estão também associadas e interagem entre si, formando um complexo de sete moléculas: 4 Hs e 3 Fs. No interior do vírus, o RNA genômico está sempre associado à proteína N. Vários monômeros de N associam-se ao RNA e entre si formando uma longa hélice. Em certas regiões, existem complexos de P e L associadas a

esta longa hélice. Envolvendo o complexo ribonucleoprotéico (ARN + N + P + L) está a proteína M numa hélice de sentido oposto (LILJEROOS, 2011) (Figura 2).

Figura 1- Micrógrafo de microscopia eletrônica de transmissão de um virião do sarampo.

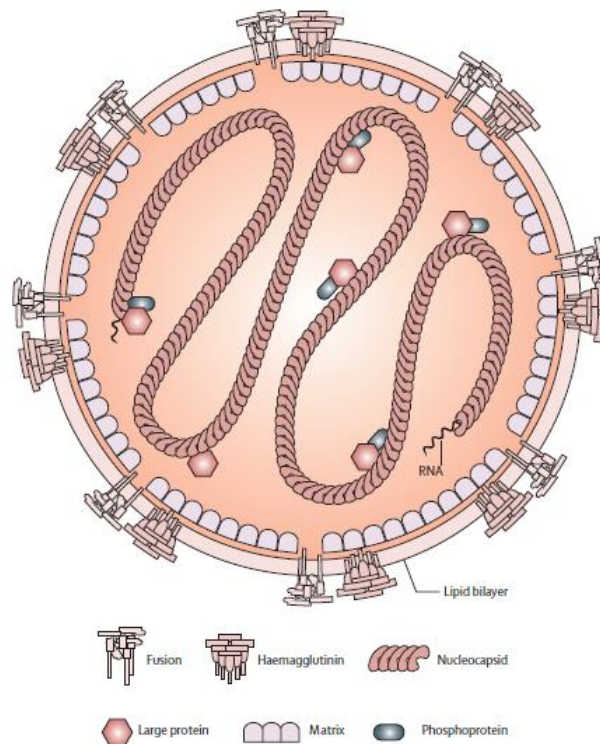


Fonte: Crédito da foto: Cynthia S. Goldsmith Provedores de conteúdo: CDC/Cortesia de Cynthia S. Goldsmith; William Bellini, Ph.D. - Esta mídia vem da Biblioteca de Imagens em Saúde Pública do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (PHIL), com número de identificação # 8429.

Existe somente um tipo antigénico do vírus do sarampo. Estudos têm documentado alterações na proteína H, entretanto essas modificações não parecem ser epidemiologicamente importantes porque não foi observada mudança na eficácia da vacina contra o sarampo. O vírus é facilmente inativado pelo calor, luz, pH extremos, éter, entre

outros. Sobrevive por um curto período no ar, nos objetos e nas superfícies (MALVOISIN e WILD, 1993; OTA et al, 2007; YANAGI, TAKEDA e OHNO, 2006; WATANABE, 2010).

Figura 2- Estrutura do vírus do sarampo.



Fonte: Moss and Griffi em Seminar Lancet 2012; 379: 153–64, Published Online August 18, 2011. DOI:10.1016/S0140-6736(10)62352-5

Existem três receptores celulares conhecidos responsáveis pela invasão do vírus do sarampo. O receptor CD150 (ou SLAM, em inglês, signalling lymphocyte activation molecule) está presente nas células T e B, células dendríticas e outras células do sistema imunitário (TATSUO e YANAGI, 2001).

Outro receptor é uma molécula chamada de nectina-4 (PVRL4), também conhecida como Políírus receptor-related protein 4 e está presente na membrana basal das células epiteliais. Trata-se também de um marcador de células tumorais, o que sugere a possível

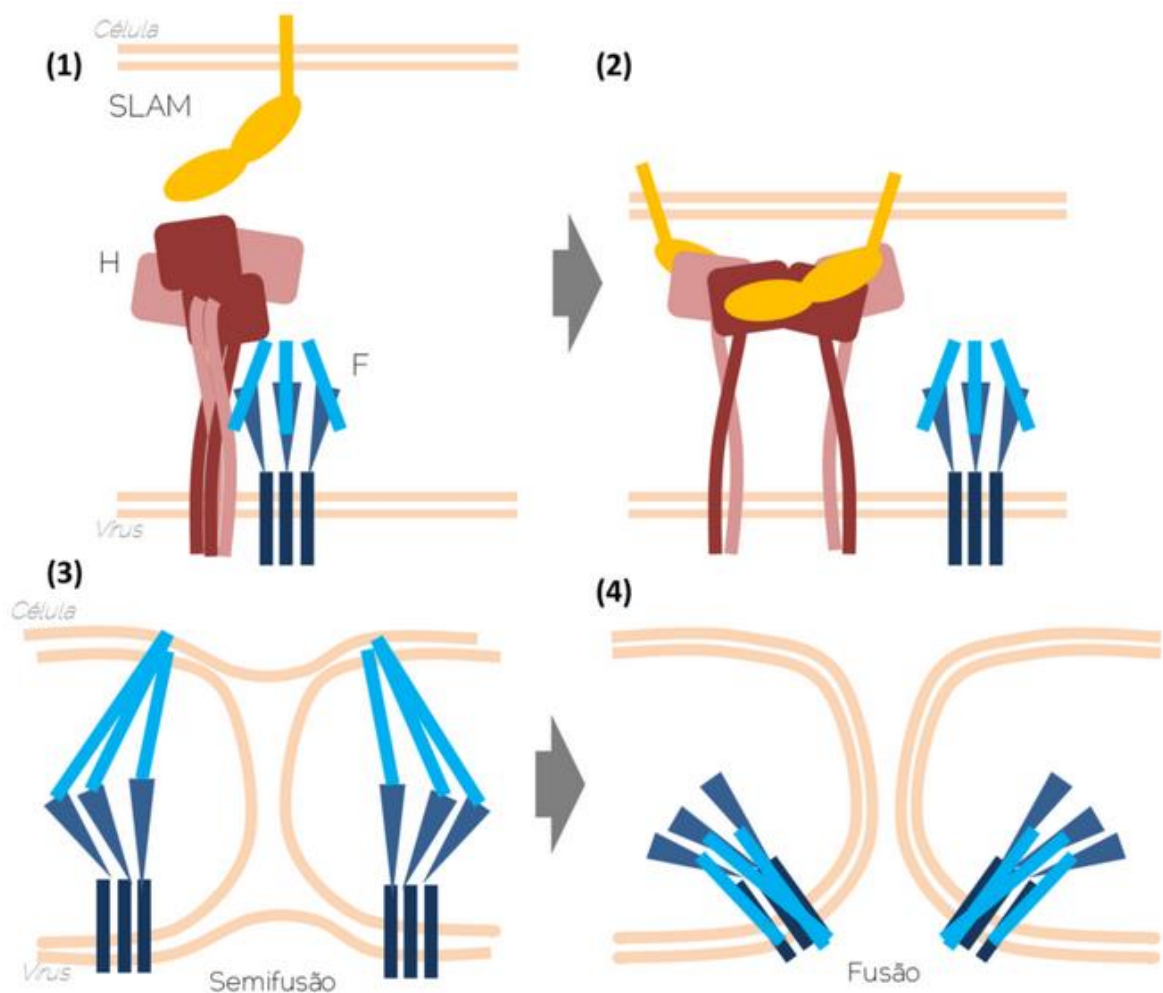
utilização de vírus do sarampo para ajudar a combater o câncer. O receptor PVRL4 está presente em células das vias respiratórias e pulmões. Grandes quantidades de PVRL4 estão presentes nos tumores que se originam a partir das células do pulmão e também da mama, do cólon e dos ovários. O receptor foi descoberto através da comparação das proteínas produzidas em células tumorais susceptíveis ao vírus se comparado com aqueles presentes em células resistentes ao vírus. O vírus do sarampo poderia ser utilizado para infectar especificamente células cancerígenas e ativar o sistema imune contra tumores (MUHLEBACH et al, 2011; BENHARROCH, 2016). Estes dois receptores celulares são usados por estirpes naturais do vírus e estirpes atenuadas que são usadas na formação da vacina. Outro receptor é usado apenas pelas estirpes atenuadas, CD46 (FRECHA, 2011; HASHIGUCHI, KAJIKAWA e MAITA et al, 2007; FRANK e BUSH, 2007; CHEN et al, 1989; LESSLER et al, 2009, RIDDELL, HAUER, MONZE e GRIFFIN, 2007).

O vírus do sarampo apresenta oito classes (A-H), que podem ser subdivididas em 24 genótipos. O genótipo A tem circulado pelos Estados Unidos, Reino Unido, Rússia, China e Argentina durante os últimos 20 anos. Os genótipos B e C, foram isolados no Japão, Filipinas, Micronesia e África do Sul. Os genótipos D e E parecem estar circulando amplamente em muitos países da Europa Ocidental, particularmente, na Alemanha, Espanha e Reino Unido. O genótipo F foi isolado em países da África. O genótipo G foi isolado em Montreal, no Canadá em 1988, e recentemente, predomina na Indonésia e Malásia. O Genótipo H foi encontrado em grupos distintos de quatro províncias no interior da China no início dos anos 90, sendo detectados também na Coreia e no Japão. Desde 1993, o genótipo H1 é o principal na China, com subtipos H1a, H1b e H1c, sendo o H1a predominante (LI, 2014) (Figura 11).

Quando o vírus entra em contato com uma célula susceptível, isto é, que apresenta um dos receptores descritos anteriormente, a proteína H interage com a superfície da membrana citoplasmática da célula e se associa com um destes receptores. Essencialmente, a proteína H é constituída por quatro domínios: um domínio globular que interage com os receptores proteicos; um domínio de caule que interage com a proteína F; um domínio transmembranar e um domínio intravirião (ou citoplasmático) (ENNIS et al, 2010). Após a interação do domínio globular de H com um ou vários dos receptores, H sofre

uma modificação conformacional que se manifesta na interação entre o caule de H e a proteína F. Neste instante, a proteína F é ativada, expondo um peptídeo altamente hidrofóbico que penetra a membrana citoplasmática. O resultado desta interação leva a que o invólucro viral e a membrana citoplasmática se fundam e o conteúdo do interior do virião seja libertado para o citoplasma (CHANG e DUTCH, 2012; ADER et al, 2013) (Figura 3). A hemaglutinina induz forte resposta imune e a imunidade ao longo da vida após a infecção é principalmente atribuída a anticorpos neutralizantes contra essa proteína (OTA, NDHLOVU E OH, 2007; PERMAR e MOSS, 2001).

Figura 3 - Representação do processo de fusão entre o invólucro viral do sarampo e a membrana citoplasmática.



Fonte: From Wikimedia Commons, the free media repositior. Representação do processo de fusão entre o invólucro viral do sarampo e a membrana citoplasmática. (1) Interação entre o receptor SLAM e H; (2) Activação de F; (3) Inserção do péptido de fusão na membrana citoplasmática e semifusão das membranas; (4) Finalização do processo de fusão.

2.1.3 Aspectos clínicos e fisiopatologia do Sarampo

O sarampo é uma doença exantemática viral, altamente contagiosa. O homem é o único hospedeiro natural, embora macacos do velho mundo tenham sido infectados experimentalmente. O sarampo é transmitido por via respiratória de pessoa a pessoa através da inalação de aerossóis ou por contato com secreções de nasofaringes infectadas. A doença atinge o ser humano através da entrada do vírus no corpo humano, por via respiratória ou por via conjuntival (TIERNEY e WANG, 2006; MORLEY, 1969; WOLFSON, GRAIS, LUQUERO, BIRMINGHAM e STREBEL, 2009).

A replicação do vírus dá-se nos nódulos linfáticos, espalhando-se em seguida, pelo sistema retículo endotelial e pelo sistema respiratório através do sangue (viremia primária). Cinco dias após a infeção inicial o vírus migra para outros compartimentos do organismo, onde continua a replicar-se, infectando a pele, os rins e a bexiga (viremia secundária) (KUHNE e BROWN, 2006; DUKE e MGONE, 2003; MOUSSALLEM, GUEDES e FERNANDES, et al 2007; SEMBA e BLOEM, 2004; DIETZ, ROTA, IZURIETA, CARRASCO e BELLINI, 2003).

O período de incubação dura entre 10 a 11 dias, tempo a partir do qual aparecem os primeiros sintomas da doença, entrando na fase prodrômica, que tem a duração média de 2 a 4 dias, podendo durar até 7 dias. A principal característica dessa fase é o início da febre elevada, tosse, conjuntivite e fotofobia. Nesta fase surgem na cavidade oral e outras mucosas, pontos branco-azulados denominados sinais de Koplik, que são patognomônicos do sarampo (SNHEIDER-SCHAULIES et al, 2000; DIETZ, ROTA, IZURIETA, CARRASCO E BELLINI, 2004; CAMPBELL, ANDREWS, BROWN e MILLER, 2007; FREEMAN, JACOBSON, SHULMAN et al, 2004).

Figura 4 - Fisiopatologia e resposta imunológica à infecção pelo vírus do sarampo.

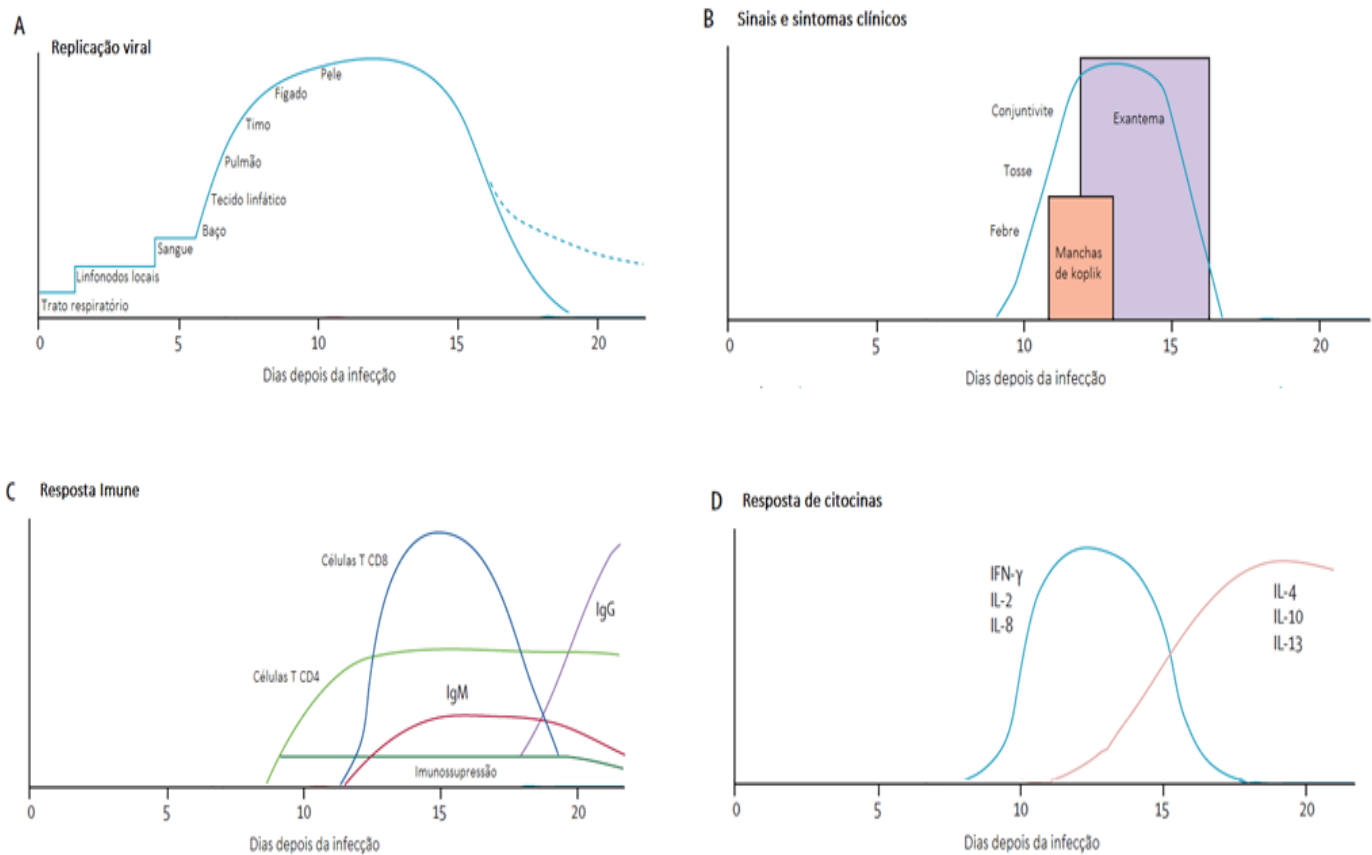
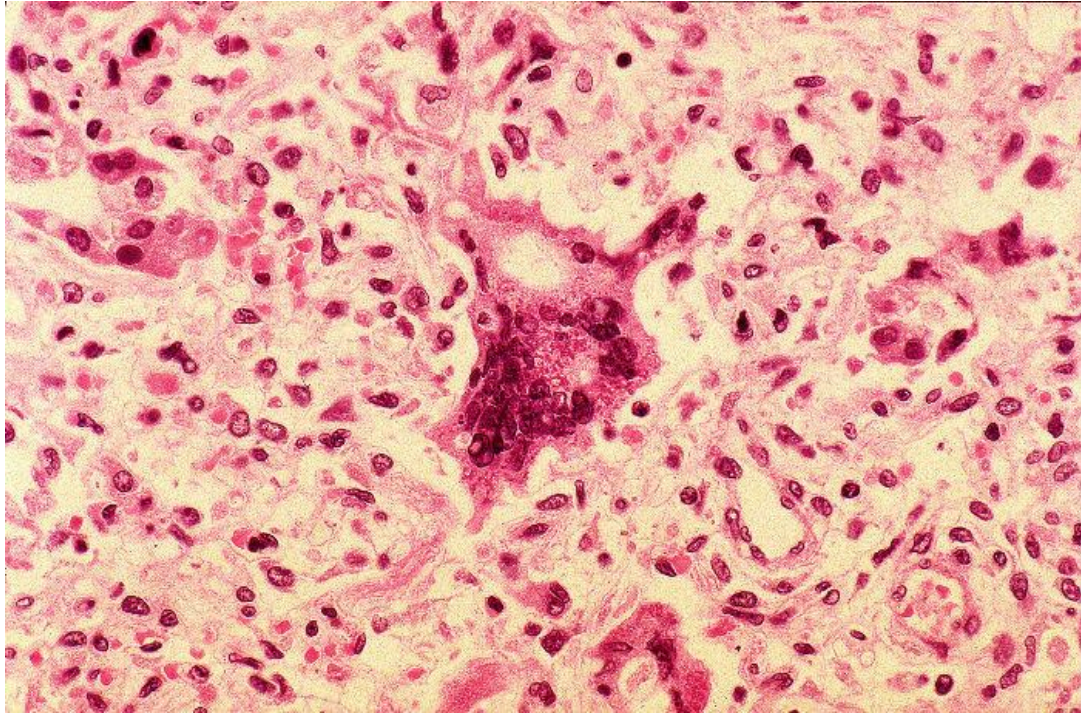


Diagrama esquemático da patogênese do sarampo da infecção viral até a recuperação (A) Infecção por vírus começa no trato respiratório e, em seguida, se espalha para infectar vários órgãos, incluindo Tecido linfóide, fígado, pulmões e pele. A depuração do vírus começa com o início da erupção cutânea. A depuração do vírus infeccioso está completa 20 dias após a infecção, mas o ARN viral persiste em múltiplos locais. (B) Os sinais e sintomas clínicos começam cerca de 10 dias. Após infecção com sintomas prodrômicos de febre, conjuntivite e aparecimento de manchas de Koplik seguido por exantema maculopapular que dura 3-5 dias. (C) A erupção cutânea é uma manifestação da resposta imune adaptativa com Infiltração de células T CD4 + e CD8 + em locais de replicação do vírus e iniciação da depuração do vírus. Há um rápida ativação, expansão e, em seguida, contracção de células T CD8 + específicas do vírus. A resposta das células T CD4 + aparece no mesmo tempo, mas a ativação é prolongada. A IgM específica para o vírus do sarampo aparece com a erupção cutânea e é confirmado o diagnóstico de sarampo. Isto é seguido pela síntese sustentada da IgG específica do vírus do sarampo. A imunossupressão é evidente durante a doença aguda e durante muitas semanas após a recuperação. (D) Citocinas e quimiocinas que são produzidos durante a infecção em quantidades suficientes a serem encontradas em concentrações aumentadas no plasma são de Vários tipos distintos. Pouco depois da infecção, a quimiocina IL-8 é aumentada. Durante a erupção, IFN-γ e IL-2 são produzidos por células T CD4 + activadas de tipo 1 e por células T CD8 +. Após a resolução da erupção cutânea, o tipo 2 e As células T CD4 + produzem IL-4, IL-10 e IL-13. Linha tracejada = ARN viral. IFN = interferon. IL = interleucina.

Fonte: Moss and Griffl in Seminar Lancet 2012; 379: 153–64, Published Online August 18, 2011. DOI:10.1016/S0140-6736(10)62352-5

Figura 5 - Célula gigante sincicial resultante da fusão de células infectadas pelo vírus do Sarampo.



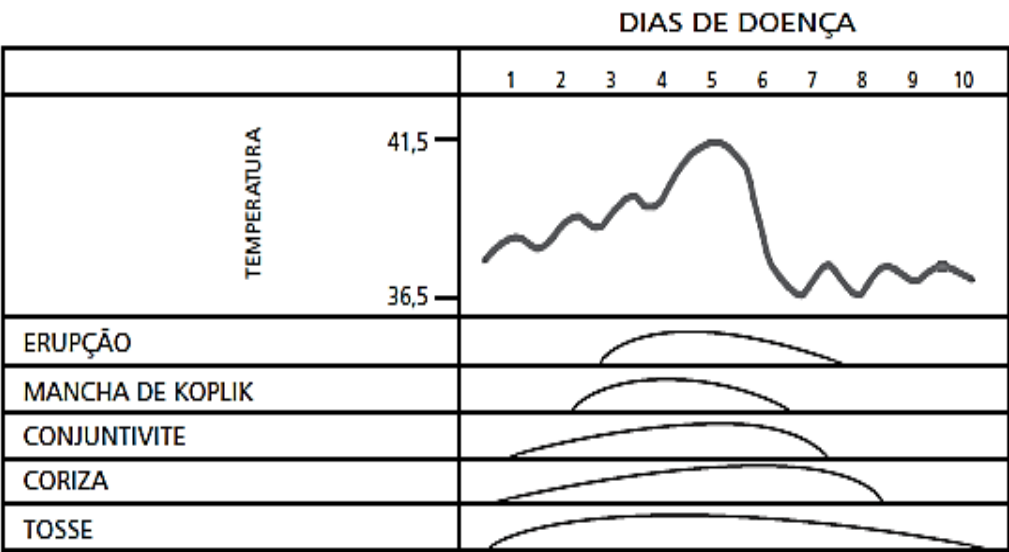
Fonte: Photo Credit: Content Providers(s): CDC/ Dr. Edwin P. Ewing, Jr. - This media comes from the Centers and Control for Diseases.

A transmissibilidade é extremamente alta e estima-se que 90% das pessoas não imunes expostas a um indivíduo infectado adquirem a infecção. O vírus permanece ativo no ar ou sobre superfícies infectadas por até duas horas. A maior transmissibilidade se dá entre os 4 dias que antecedem o aparecimento do exantema e também 4 dias após, entretanto há eliminação viral por até 6 dias após o aparecimento do exantema (MARSHALL, HLATSWAYO e SCHOUB, 2003, WHO, 2003; SEMBA e BLOEM, 2004).

O aparecimento do exantema ocorre após 4 dias do início do período prodrômico, em média 14 dias após a exposição ao vírus e vem acompanhado do pico dos sintomas. O exantema do sarampo caracteriza-se por uma erupção maculopapular que surge, inicialmente, na linha do cabelo e se distribui da cabeça para o tronco, tornando-se confluyente. O exantema dura de cinco a seis dias e desaparece na mesma ordem de seu

aparecimento, da cabeça para as extremidades (PERRY & HALSEY, 2004; MOSS & GRIFFIN, 2006; WHO, 2007) (Figura 6, 7 e 8).

Figura 6 - Manifestações clínicas e pródomos da infecção do sarampo.



Fonte: Extraído de Krugman, Saul Infectious Diseases of Children. Edition the CV Mosby Company, Saint Louis, USA.

Figura 7 - Manchas de Koplik na mucosa oral durante o terceiro dia de exantema.



Fonte: (From Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Public health image library, image #4500. Available at: <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp>)

Figura 8 - Criança com sarampo apresentando exantema característico da doença na face e no corpo.



Fonte: (From Kremer JR, Muller CP: Measles in Europe—there is room for improvement, Lancet 373:356– 358, 2009.)

2.1.4 Complicações

O sarampo é considerado uma doença branda a moderadamente grave. Na forma benigna, a recuperação clínica começa logo após o surgimento do exantema. Entretanto, aproximadamente 30% dos casos de sarampo desenvolvem uma ou mais complicações. O sarampo grave ocorre, particularmente, em crianças jovens, desnutridas, com dietas pobres em vitamina A e naquelas com imunodepressão. As complicações causadas pelo sarampo foram observadas em todos os órgãos e ocorrem devido à ruptura dos revestimentos epiteliais e à imunossupressão. O risco de complicações é mais elevado em crianças abaixo de 5 anos e adultos maiores de 20 anos e varia também em função do estado clínico do indivíduo. Os doentes com uma infecção pelo vírus HIV ou com determinados tipos de leucemia ou de linfoma apresentam uma maior probabilidade de desenvolver complicações

graves do sarampo, mas podem não desenvolver a exantema cutâneo típico (PERRY e HALSEY, 2004; WHO, 2007).

A otite média é a complicação mais freqüente e ocorre principalmente em crianças menores de 5 anos. A laringotraqueobronquite ou crupe viral acomete, especialmente, crianças abaixo de 2 anos. A pneumonia é a complicação mais grave e é responsável pela maioria dos óbitos associados com sarampo. Pode ser causada pelo vírus do sarampo propriamente dito, por infecções secundárias virais com adenovírus ou vírus herpes simplex e por infecções secundárias bacterianas (HUSSEY e CLEMENTS, 1996).

A diarreia também constitui uma complicação grave com risco de desidratação. As convulsões febris são geralmente benignas e não deixam sequelas (PERRY e HALSEY, 2004). As complicações oculares podem levar a cegueira. A encefalomielite pós-infecciosa ocorre em 1-3 por 1.000 indivíduos infectados e acomete, preferencialmente, adolescentes e adultos. Vinte e cinco por cento dos indivíduos atingidos vai a óbito e 33% dos sobreviventes têm sequelas permanentes (PERRY e HALSEY, 2004). A panencefalite esclerosante sub-aguda (PCSA) é causada pela persistência do vírus no sistema nervoso central com manifestação dos sintomas de 9 meses a 30 anos após a infecção aguda (média de 8 anos). A prevalência desta complicação é de 1:10.000-300.000 casos e o curso, invariavelmente, fatal (RIMA e DUPREX, 2005).

2.1.5 Tratamento

Não existe tratamento específico para o sarampo, mas as complicações graves podem ser evitadas se forem seguidas as recomendações da OMS, que consistem na administração de vitamina A em doses adequadas a cada idade, manutenção de uma ingestão de líquidos adequada, suporte nutricional adequado, hidratação oral e controle da hipertermia (BARCLAY, FOSTE e SOMMER, 1987; WHO, 2011; HUSSEY e KLEIN, 1990; GARENNE E AABY, 1990).

O cumprimento dos calendários vacinais com duas doses de vacina antissarampo combinadas com campanhas de vacinação em massa em regiões do mundo onde a incidência de doença e da mortalidade são elevadas são a chave da prevenção do sarampo e da redução da morbidade e a mortalidade que a doença causa. A vacina contra o sarampo já é utilizada há mais de 40 anos, é segura, barata e eficaz. Em 2010 cerca de 85% das crianças do mundo receberam uma dose de vacina contra o sarampo no seu primeiro ano de vida através dos diferentes serviços de saúde dos seus países. São recomendadas duas doses para garantir imunidade, pois 10% das crianças apresentam falhas de imunidade à primeira vacina (VESIKARI et al, 2007; HALPERIN et al, 2009). A vacina mostra-se, assim, como um método muito eficaz de garantir a prevenção da doença e contribuir para a sua eliminação (WHO, 2011).

2.1.6 Imunidade e susceptibilidade

Está cientificamente demonstrado que a “natureza” protege os recém-nascidos de uma série de doenças através da transferência de anticorpos maternos via placenta e aleitamento materno, garantindo-lhes proteção nos primeiros meses de vida. Este processo, já bem descrito e bastante estudado denomina-se imunidade passiva (LEURIDAN et al, 2007). Os anticorpos transferidos podem ser específicos para determinados agentes patogênicos e desaparecem à medida que o recém-nascido vai desenvolvendo o seu próprio sistema imunitário. Garantem proteção nos primeiros tempos de vida, até que o sistema imunológico esteja maduro o suficiente para que a criança consiga produzir a própria defesa, ou até que seja induzida imunidade artificial (CÁCERES et al, 2000; LEURIDAN et al, 2007; PLANS et al, 2010a). Normalmente, os lactentes de 5 meses de idade permanecerão imunes ao sarampo, durando essa imunidade cerca de 6 ou 7 meses de idade.

Após a introdução dos programas de vacinação, nos diferentes países do mundo, assistimos a importantes alterações na distribuição das doenças preveníveis pela vacinação, o que nos remete para que as normas de vacinação devam ser revistas

periodicamente. Destacamos algumas dessas mudanças relativas ao sarampo e que podem ter implicações na política de vacinação contra a doença:

1. Aumento do número de mulheres na população geral, que não contraíram o sarampo e que foram vacinadas contra a doença, com uma ou duas doses de vacina, o que diminuirá o nível de anticorpos IgG, no sangue materno (NICOARA et al, 1999; LEURIDAN et al, 2007; THARMAPHORNPIILAS et al, 2009; PLANS et al, 2010b);
2. Aumento da idade fértil na população ocidental, aumentando o tempo decorrido entre a idade da vacinação e a idade da primeira gravidez, com a possível implicação na diminuição no nível de anticorpos IgG e da sua consequente transferência, via placenta, para o recém-nascido (LEURIDAN et al, 2007; PLANS et al, 2010b);
3. Diminuição dos reforços naturais com o vírus selvagem que acontecem cada vez menos, à medida que a taxa de cobertura vacinal aumenta, resultando na diminuição do nível de anticorpos IgG no sangue materno, diminuindo também, a quantidade destes anticorpos que a mãe transfere para o seu recém-nascido via placenta (LEURIDAN et al, 2007; PLANS et al, 2010b).

Para além da exposição à vacinação também deve ser considerada a exposição ao vírus selvagem do sarampo. Em regiões onde o sarampo é endêmico, os indivíduos vão recebendo reforços naturais ao longo da sua vida, o que influencia a prevalência de anticorpos IgG, impactando, também, a quantidade que as mães passam para os seus filhos via placenta. Este fato condiciona, por sua vez, o declínio de anticorpos IgG no recém-nascido nos primeiros meses de vida.

A maioria dos investigadores acredita que a idade ótima para a administração da vacina deve ser aquela em que a maior percentagem de crianças responde favoravelmente à vacina. Um dos obstáculos que frequentemente é levantado para que a administração da primeira vacina contra o sarampo seja feita em idades inferiores a um ano, é a presumível imaturidade do sistema imunitário. Em 1994, Jonhson (citado por LEURIDAN et al, 2007) realizou um estudo onde chegou à conclusão que aos 6 meses 74% das crianças vacinadas, com a vacina do vírus vivo atenuado contra o sarampo, adquiriam uma resposta

humoral satisfatória à vacina e que essa percentagem atingia os 100% quando as crianças eram vacinadas com uma segunda dose de reforço aos 15 meses de idade.

A idade da primeira dose da vacina contra o sarampo vem sendo ser alterada ao longo do tempo. À medida que foram surgindo publicações sobre a interferência dos anticorpos maternos com os anticorpos vacinais, a idade da primeira dose foi adiada. Primeiramente foi definida para os 9 meses de idade, posteriormente, devido à possibilidade de falhas primárias à vacinação pelas interferências com os anticorpos maternos, foi adiada para os 12 meses e em alguns países para os 15, ou mesmo 18 meses de idade (GONÇALVES, 1996).

O sarampo sub-clínico tem sido descrito em bebês com anticorpos maternos circulantes, em adultos com imunidade evanescente e em adultos com história de sarampo na infância (MOSSONG e MULLER, 2003). O papel destes indivíduos na transmissão do sarampo não é conhecido embora tenha sido sugerido por alguns autores. A infecção sub-clínica leva a crer que o vírus possa circular numa população de indivíduos supostamente protegidos, contribuindo assim para a epidemiologia e manutenção do sarampo (PEDERSEN et al., 1989).

2.1.7 Prevenção e vacinas disponíveis

O sarampo é uma doença infecciosa importante, responsável por complicações graves ou mesmo a morte, mas evitável pela vacinação, como referido anteriormente (VANDERMEULEN et al, 2008; ITURBE et al, 2008; HALPERIN et al, 2009; WHO, 2011). Cobertura vacinal elevada deve ser superior a 95%, é condição necessária para obter imunidade de grupo e permitir proteção a toda a população contra a doença. No entanto, essa garantia só poderá ser dada se a percentagem de cobertura vacinal for superior a 95% e resultar em proteção efetiva, de modo a que não existam intervalos de idades em que essa proteção não exista e, por conseguinte, deixe esses indivíduos suscetíveis à infecção e à doença (WHO, 2011).

Antes do aparecimento da vacina contra o sarampo a doença era considerada uma das piores e mais graves doenças da infância, responsável por inúmeras complicações, sequelas e mais de um milhão de mortes por ano em todo o mundo (CUTTS et al, 2013). O isolamento do vírus, em 1954, deu início à investigação e desenvolvimento da primeira vacina que veio a ser licenciada nos EUA, em 1963. Era a primeira vacina viva atenuada contra o sarampo (Edmonston B Strain) da qual resultaram, mais tarde, outras formulações como a Schwartz Strain em 1965, e Moraten Strain em 1968 e mais tarde apareceram outras. Em nível internacional a formulação mais utilizada é a de Schwartz e a Edmonston B Strain (WHO, 2009a; UZICANIN et al, 2011).

A vacina induz imunidade humoral e celular, muito semelhante àquela que é produzida pela infecção natural produzida pelo vírus selvagem, embora o intervalo entre a vacinação e a produção de anticorpos seja maior que na resposta natural à doença do sarampo (VESIKARI et al, 2007; WHO, 2009a). Os anticorpos das classes IgM e IgG podem ser detetados predominantemente no soro, já os anticorpos das classes IgA predominam na secreção nasal. Os anticorpos séricos detetáveis, das classes IgM e IgA, são transitórios e os da classe IgG persistem geralmente por vários anos (SNHEIDER-SCHAULIES et al, 2000; WHO, 2009a).

Os anticorpos antisarampo podem ser detetados em 12 a 15 dias após a vacinação, atingindo o pico entre 21 e 28 dias após a vacina (VESIKARI et al, 2007). Os estudos sorológicos demonstram que a vacina induz uma soroconversão na ordem dos 90 a 99% em crianças com idades superiores a um ano, e a imunidade criada por essa via pode permanecer pelo período mínimo de 20 anos. A vacina é segura e eficaz, com uma ótima relação custo benefício, o que encoraja bastante a sua utilização generalizada em todo o mundo (DAVIDKIN et al, 2008).

A idade em que a vacinação é iniciada é determinante para o sucesso e a eficácia da mesma. De uma forma geral, 85% das crianças desenvolvem imunidade suficiente se vacinadas entre os 9 e 11 meses de idade, e de 90 a 95% das crianças quando a vacinação ocorre depois dos 12 meses de idade (WHO, 2009a; UZICANIN et al, 2011). Existem outros fatores que podem afetar a resposta à vacinação como seja, a presença de imunidade

passiva, a imaturidade do sistema imunológico e a ocorrência de doenças imunossupressoras concorrentes. No entanto, também estes fatores estão fortemente correlacionados com a idade, pois quanto maior a idade menor a presença de anticorpos maternos (imunidade passiva), maior a maturidade do sistema imunológico e menor a probabilidade de ocorrência de doenças imunossupressoras. Assim, quanto maior for a idade, maior será a eficácia da vacinação (NICOARA et al, 1999; WHO, 2009a; KHALIL et al, 2011; SERRES et al, 2012).

Até pouco tempo a vacinação contra o sarampo não era praticada de forma sistemática nas diferentes regiões do mundo, notadamente nos países menos desenvolvidos. Essa realidade foi alterada a partir da década de 70 do século passado, quando a OMS recomendou a vacinação sistemática com uma única dose de vacina a todas as crianças com mais de 9 meses de idade. A maioria dos países adotou essa recomendação e introduziram-na nos seus programas de vacinação, tornando-a numa prática sistemática e continuada realizada há, pelo menos, duas décadas (UZICANIN et al, 2011). Ainda assim, a recomendação não foi aplicada de forma igual em todos os países do mundo; alguns iniciaram a vacinação aos 9 meses, outros aos 12 -15 meses, e outros aos 18 meses de idade ou até mais tarde (GONÇALVES, 1996).

A determinação da idade da primeira toma não é uma questão consensual entre os diferentes países da OMS, baseando-se em diferentes perspectivas:

- Vacinar cedo demais, diminuindo a eficácia da vacinação, devido às interferências negativas dos anticorpos vacinais, com os anticorpos maternos (SERRES et al, 2012);
- Vacinar tarde demais, aumentando a eficácia da vacinação, mas aumentando o risco de exposição à doença devido à existência de um possível período em que o indivíduo não esteja protegido, por declínio dos anticorpos maternos e pela inexistência de anticorpos vacinais (CÁCERES et al, 2008; UZICANIN et al, 2011). Na maior parte dos países vacinando mais cedo, entre os 9 meses e os 12 meses, nos países em que a morbidade e a mortalidade por sarampo eram elevadas nos primeiros meses de vida, e vacinando mais tarde, depois dos 12 meses, nos países onde a morbidade e a mortalidade pela doença eram mais baixas (CÁCERES et al, 2000).

No final da década de 80, princípio da década de 90 do século XX, a OMS iniciou a recomendação adicional de mais uma dose de vacina contra o sarampo (2ª dose) com o objetivo de cobrir as falhas imunitárias primárias e secundárias à vacinação. Esta segunda dose seria administrada entre os 4 e os 6 anos de idade, nos Estados Unidos. Nos restantes países, essa idade foi determinada com base nas características e realidade epidemiológica e sociodemográficas de cada um desses países (UZICANIN et al, 2011).

A vacina contra o sarampo passou a ser utilizada no Brasil em meados da década de 1960, por iniciativa do Governo Federal e de alguns estados, mas sem um plano de continuidade estabelecido, sendo recomendada para crianças entre sete meses e quatro anos de idade. A notificação nacional de casos de sarampo e de outras doenças que não eram objeto de programas federais específicos de saúde teve início em 1968, com a criação do Centro de Investigações Epidemiológicas (CIE), a segunda dose foi recomendada entre os quatro e seis anos de idade, momento em que as crianças começavam a frequentar o ensino básico, onde se esperava aumentar as probabilidades de contágio (BRASIL, 2016).

A recomendação da utilização de duas doses de vacina antissarampo continua a ser feita sendo considerada a medida mais eficaz e eficiente para garantir a eliminação do sarampo no mundo, impulsionando esforços para que essa atividade seja continuada embasada principalmente nas duas seguintes hipóteses (WHO, 2011):

1ª. A segunda dose protege aqueles que não receberam a primeira dose dos componentes do sarampo e rubéola. Não seria uma segunda dose, mas antes uma segunda oportunidade de vacinar;

2ª. A segunda dose protege os casos de falhas secundárias.

Uma segunda dose administrada na pré-adolescência ou adolescência, seria importante para prevenir períodos de risco de contágio acrescidos, como é o caso da entrada para a escola primária ou preparatória, onde o contato com outras crianças aumenta consideravelmente.

Atualmente, a questão que se coloca é se a antecipação da segunda dose é pertinente e justificável e se não seria importante antecipar também, a primeira dose vacinal

dos 15 meses para os 12 meses (US1998; SEWARD, 2012). O PNI do Brasil, nesses 43 anos de trajetória, desde a sua criação, em 1973, evoluiu de forma significativa em qualidade, extensão e capilaridade, bem como em termos de estrutura técnica, operacional e logística. No Brasil, a primeira dose já foi antecipada para os 12 meses de vida, com segunda dose prevista para os 15 meses (US1998; SEWARD, 2012).

2.2 EPIDEMIOLOGIA DO SARAMPO

2.2.1 Importância em Saúde Pública

O sarampo é uma das doenças exantemáticas mais contagiosas na infância. A incidência da virose é variável de acordo com a idade, dependendo grandemente das condições sócioeconômicas das populações, do contato com pessoas infectadas, do nível de cobertura vacinal da população e das estratégias que são adotadas para a eliminação da doença. O único reservatório na natureza é o homem o que torna a erradicação possível. Em ambientes urbanos densamente povoados com baixa cobertura de vacinação, sarampo acomete principalmente bebês e pré-escolares. Em locais em que a cobertura vacinal contra o sarampo aumenta, ou densidade populacional diminui, a doença se deloca para as crianças escolares e pré-adolescentes. Surtos podem ocorrer em populações nas quais menos de 10% das pessoas são suscetíveis (BLACK, 1966; FURUSE, SUZUKI e OSHITANI, 2010; ENDERS, 1954; GAY, 2004).

Evidências sugerem que a mortalidade por sarampo pode ser maior em meninas do que em meninos (CACERES, 2010; LEURIDAN, 2010; GARENNE, 1994). Entre pessoas de idades diferentes e em regiões deferentes (principalmente nas Américas e Europa), a mortalidade por sarampo em meninas foi estimada ser 5% maior do que nos meninos (GARENNE, 1994). Porém, séries históricas provenientes dos EUA não demonstraram diferenças entre os sexos (PERRY RT, HALSEY, 2004). Se realmente as mulheres tiverem

mais chances de morrer que os homens, será um contraste com a maioria das outras doenças infecciosas, em que a gravidade da doença e mortalidade é mais elevada entre homens (BROW e MOSS, 2010).

Quando endêmica, a incidência do sarampo tem um típico padrão temporal caracterizada pela ocorrência cíclica, com epidemias marcadas a cada 2 a 5 anos. Estes ciclos resultam do acúmulo de pessoas suscetíveis que não foram vacinadas ou que não responderam imunologicamente à imunização, associadas a coortes de nascimentos sucessivos, com subsequente declínio no número de pessoas suscetíveis após um surto. Em climas temperados, o sarampo ocorre anualmente com maior intensidade no final do inverno e início primavera. Os surtos de sarampo ocorrem principalmente devido às interações sociais das pessoas suscetíveis nas atividades do dia a dia em que há socialização de pessoas (escola, trabalho, viagens e etc.) (FINE e CLARKSON, 1982) e associadas a fatores ambientais. Nos trópicos, os surtos de sarampo normalmente acontecem no período chuvoso, que, combinados com altas taxas de natalidade, resultam em surtos grandes e irregulares da doença (FERRARI, GRAIS, BHARTI et al, 2008).

Antes do desenvolvimento e do uso difundido das vacinas contra o sarampo a estimativa anual de mortes causadas por esta doença era de 5 a 8 milhões por ano. Em 2005, estima-se que ocorreram 345.000 óbitos por sarampo em todo o mundo. Embora, a incidência do sarampo tenha diminuído nos países industrializados, a doença continua a atingir diversos países em desenvolvimento. São características favoráveis para a sua eliminação, ter o homem como único hospedeiro, ser monotípico e facilmente diagnosticável após o aparecimento do exantema (MOSS & GRIFFIN, 2006). Entretanto, sua elevada infecciosidade exige uma alta cobertura vacinal (95%), o que não ocorre de modo homogêneo ao redor do mundo (WHO, 2007).

A WHO e UNICEF estimaram que a média global de cobertura para imunização de rotina contra o sarampo aumentou de 71% para 77% entre 1999 e 2005. Em maio de 2005, estabeleceu-se a meta de reduzir a mortalidade por sarampo em 90% até o ano de 2010, em comparação com o ano 2000. Para atingir este objetivo a “*Measles Initiative*”, uma

parceria da American Red Cross, United Nations Foundation (UNF), United States Centers for Disease Control (CDC), WHO e UNICEF, estabeleceu as seguintes estratégias:

- 1) sólida rotina de imunização: a primeira dose de vacina contra o sarampo administrada aos nove meses. Pelo menos 90% das crianças devem ser alcançadas por esta vacinação de rotina, a cada ano e em cada município;
- 2) segunda oportunidade de vacinação: toda criança de 15 meses a 15 anos que não recebeu a primeira dose deve ter uma segunda chance de receber a vacina. Esta estratégia evita acumular suscetíveis a níveis que garantam a circulação do vírus. É fornecida pelos serviços de vacinação de rotina ou por atividades suplementares de imunização que visam vacinar todas as crianças, independente do histórico vacinal;
- 3) vigilância: a coleta de sangue de casos suspeitos e a testagem em laboratórios certificados levam ao reconhecimento de surtos e permitem a adoção de medidas adequadas de resposta;
- 4) manejo clínico de casos de sarampo: inclui a suplementação com vitamina A e o tratamento de complicações com antibióticos, se necessário. Existem 47 países identificados como alvos para implementação de atividades aceleradas de redução de mortalidade por sarampo. Estes países são responsáveis por 95% das mortes globais por sarampo e incluem, na África: Angola, Benin, Burkina Faso, Burundi, Camarões, República Central Africana, Chad, Congo, Costa do Marfim, República Democrática do Congo, Eritréa, Guiné Equatorial, Etiópia, Gabão, Gana, Guiné, Guiné Bissau, Quênia, Libéria, Madagascar, Mali, Moçambique, Niger, Nigéria, Ruanda, Senegal, Serra Leoa, República Unida da Tanzânia, Togo, Uganda e Zâmbia. Na região do leste mediterrâneo: Afeganistão, Djibuti, Paquistão, Somália, Sudão e Iêmen; no sudeste da Ásia: Bangladesh, Índia, Indonésia, Myanmar, Nepal e Timor Leste; e na região oeste do Pacífico: Camboja, República Popular de Laos, Papua Nova Guiné e Vietnam (WHO, 2007).

2.2.2 Cenário mundial de ocorrência

O sarampo foi eliminado das Américas em 2002, depois de longos esforços e campanhas de vacinação. Na Europa, desde 2003 foram desenvolvidos esforços no sentido de criar condições para que, em 2010, a região fosse considerada livre de sarampo. No entanto, entre janeiro e julho de 2011 foram reportados 26.025 casos de sarampo em 40 dos 53 países pertencentes à OMS Europa (WHO, 2011; US, 2011b; US, 2011c). A França foi o país com maior incidência, com mais de 14.000 casos e seis óbitos, sendo a maioria dos casos em crianças ou jovens adultos sem registros de vacina contra o sarampo ou com história vacinal desconhecida (WHO, 2011b; US, 2011c).

Os óbitos ocorreram em diferentes países, da seguinte forma: um na Alemanha, um no Cazaquistão, um na Romênia, um na antiga Iugoslávia, um na República da Macedônia e um no Reino Unido (US, 2011b). Os estados membros da União Europeia responderam a estes surtos modificando os esquemas vacinais ou oferecendo novas oportunidades de vacinação (WHO, 2011).

A primeira razão apontada para a existência daqueles surtos na Europa, que colocaram em discussão a estratégia de eliminação do sarampo do espaço europeu até 2010, está relacionada com coberturas vacinais insuficientes nos diferentes países, motivadas por razões de ordem cultural, religiosa e mesmo socioeconômica (WHO, 2011).

Segundo a OMS (2011), para eliminar o sarampo até 2015 é necessário atingir coberturas vacinais iguais ou superiores a 95% com duas doses de vacina antissarampo em todas as idades. É ainda importante implementar medidas epidemiológicas eficazes, capazes de controlar os surtos que ocorrem no espaço europeu, reforçar a vigilância epidemiológica no sentido de identificar e tratar precocemente todos casos evitando-se, assim, colocar em risco a estratégia de eliminação do sarampo no espaço europeu.

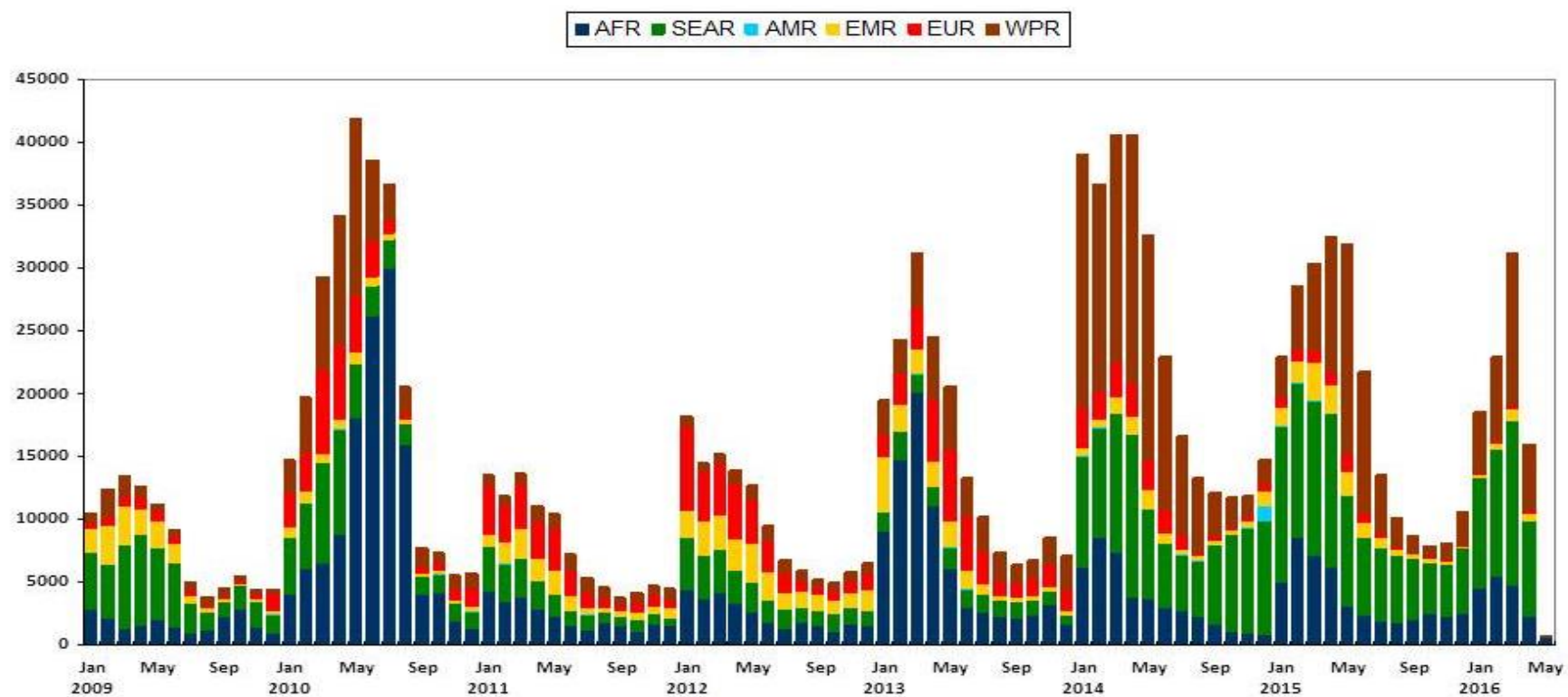
Em setembro de 2011, o Regional Office Reports relata a ocorrência de um grande surto de sarampo em África: a República Democrática do Congo apresentou mais de 17.428 casos, a Zâmbia 5.397 casos e a Etiópia 2.902 casos. Não existem dados sobre a mortalidade que estes casos provocaram, mas sabe-se que na República Democrática do Congo foi responsável por mais de 1100 casos de morte (WHO, 2011) (Figura 9).

Vigilância oportuna do sarampo é fundamental para o controle da doença. Monitoramento, identificação e confirmação de casos suspeitos de sarampo por permite: 1) detecção precoce de surtos; 2) análise da transmissão em curso, a fim de determinar quais as medidas mais eficazes de imunização e; 3) estimar a verdadeira incidência com base nos dados e informações coletadas.

A maioria dos Estados-Membros apresentam relatórios mensais sobre casos suspeitos e confirmados de sarampo identificados através de sistemas de vigilância de doenças nacional à OMS. No geral, o número de casos de sarampo reflete uma pequena proporção do número real de casos que ocorrem na comunidade. Muitos pacientes com sarampo não procuram médico e portanto não são relatados (Tabela 1- Figura 10).

Em 2014, houve 114.900 mortes por sarampo em todo o mundo, ou seja, cerca de 314 por dia ou 13 por hora. Em 2015, o número de casos aumentou e mortes aumentou e estima-se que 134.000 mortes tenham relação com sarampo, ou seja, 400 mortes por dia dentre menores de 5 anos (WHO, 2016).

Figura 9 - Casos de sarampo distribuidos em meses e regiões do mundo. OMS, 2009-2016.



This is surveillance data, hence for the last month, the data may be incomplete.
Note: India started submitting monthly measles data from 2014 onwards.

Data source: surveillance DEF file
Data in HQ as of 13 June 2016

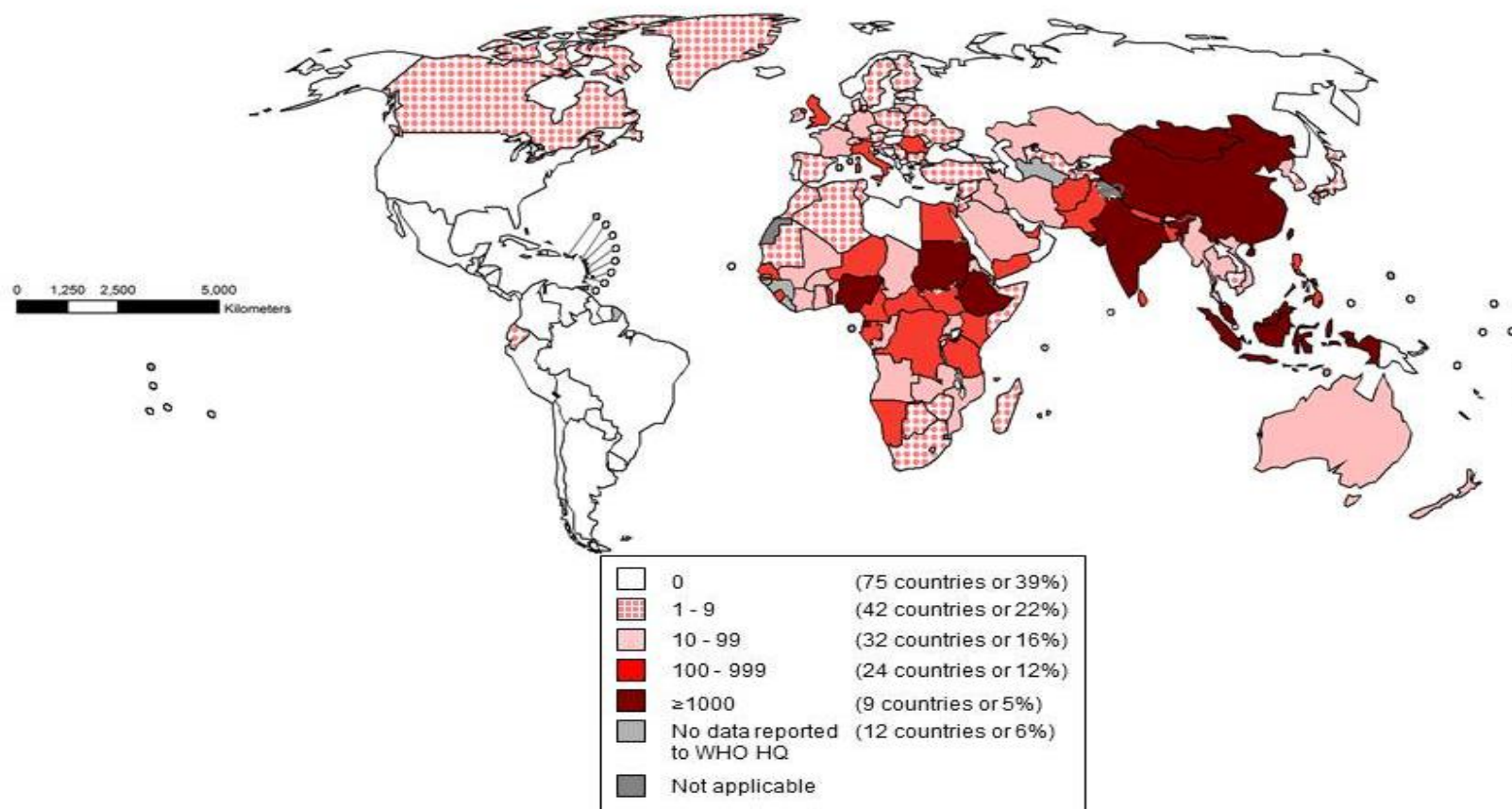
Tabela 1 - Casos de sarampo reportados e as taxas de incidência por Regiões da OMS de 2015, a partir de 11 de outubro de 2016*.

Região	N° Países	N° de países com casos	Total de casos suspeitos de sarampo	Número de casos de sarampo segundo método de confirmação				Incidência Anual de sarampo por 1.000.000 habitantes	Casos de sarampo descartado 1.000.000 habitantes	Total de casos confirmados de sarampo	Incidência Anual de sarampo por 1.000.000 habitantes	Casos de sarampo descartado 1.000.000 total população
				Total de casos confirmados de sarampo	Laboratorio	Vínculo	Clínica					
AFR	47	45 - 96%	44371	27181	4323	11060	11798	107,4	35	55263	98,79	56,84
AMR	35	3- 8,6 %	8646	65	65	0	0	0,023	50,51	210	0,18	29,44
EMR	21	19 - 90,5%	18664	4236	3168	921	147	7,85	60,52	14053	18	72,63
EUR	53	17 - 32,07%	3457	2230	1666	335	228	3,17	3,8	26787	80,22	3,8
SEAR	11	9 - 81,8%	87021	64302	1018	9637	53647	14,78	30,1	90860	23,02	25,47
WPR	27	16 - 59,2%	96819	55061	26887	661	27513	540,37	56,85	67757	263,03	54,31
Total	194	109 - 56%	258978	153075	37127	22614	93333	112,26	39,46	254930	80,54	40,41

* Durante os surtos em alguns países, apenas uma pequena proporção dos casos de sarampo são relatados através do sistema de dados baseado em casos na tabela acima.

Fonte: OMS. AFR-Africa, AMR-América, EMR-Mediterrâneo Oriental, EUR-Europa, SEAR- Sudeste da Ásia, WPR- Pacífico Oriental.

Figura 10 - Número do casos reportados de sarampo de Nov. 2015 até Abril 2016, mundo.



Data source: surveillance DEF file
Data in HQ as of 13 June 2016

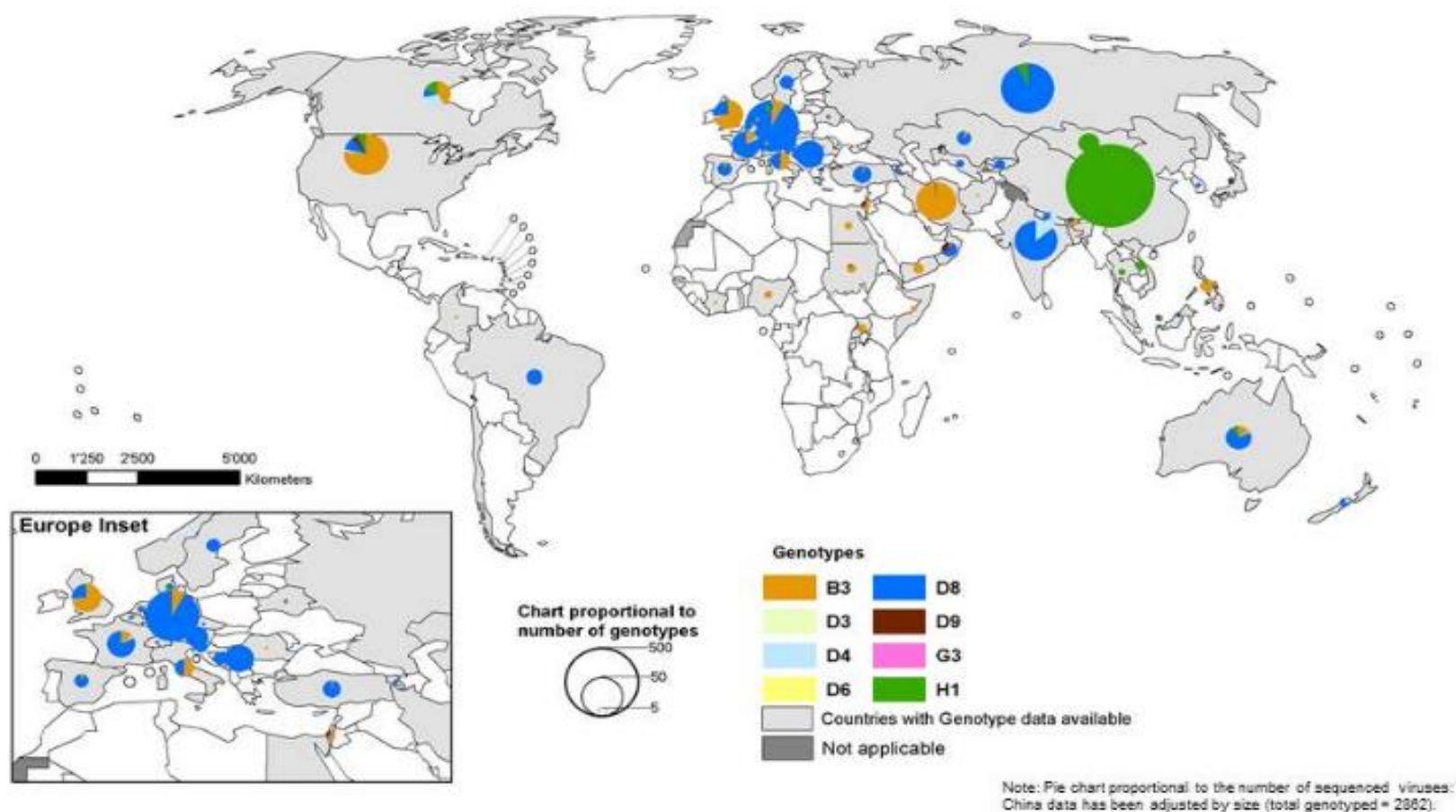
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. ©WHO 2016. All rights reserved.



A vacinação contra o sarampo tem proporcionado grandes benefícios para a saúde pública, a redução da mortalidade mundial por esta causa em 79%. Entre os anos 1980 e 2015, observa-se importante diminuição dos casos de sarampo e um aumento nas coberturas vacinais (WHO, 2016) (Figura 12 e 13). Em 2014, aproximadamente 85% das crianças do mundo receberam uma dose de vacina contra o sarampo antes de seu primeiro ano de vida, através de serviços de saúde. Em 2000, esse percentual foi de 73% (Li, 2014).

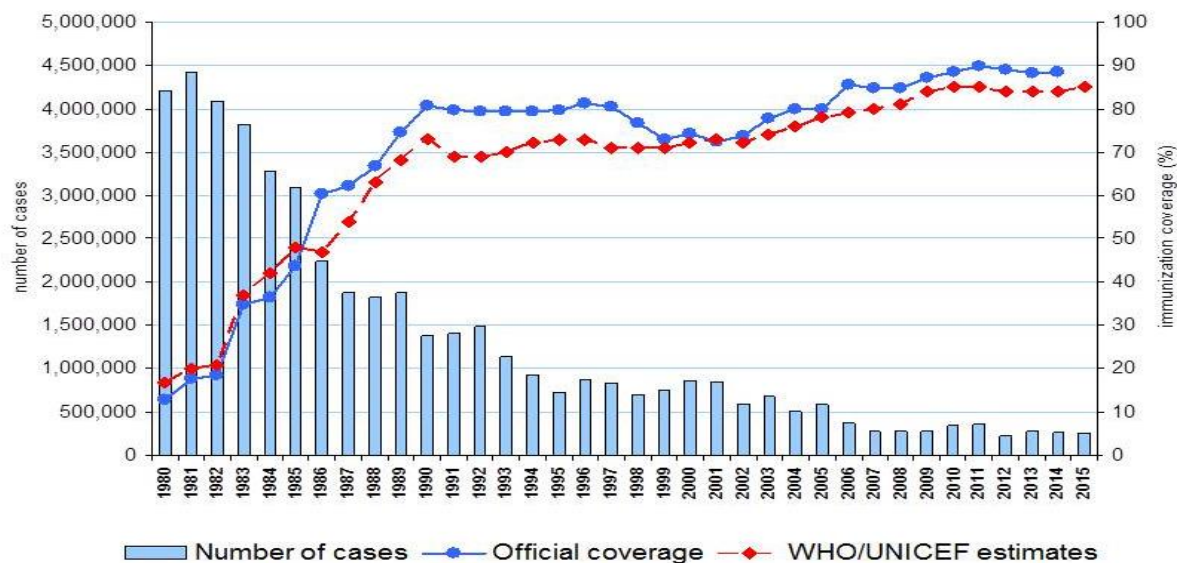
Estima-se que entre 2000 e 2014, a vacina contra o sarampo preveniu cerca de 17,1 milhões de mortes, tornando-o um dos melhores investimentos em saúde pública.

Figura 11 - Distribuição de casos de sarampo segundo genótipo, ano 2015.



Data source: MeaNS Database;
Data in HQ as of 7 March 2016

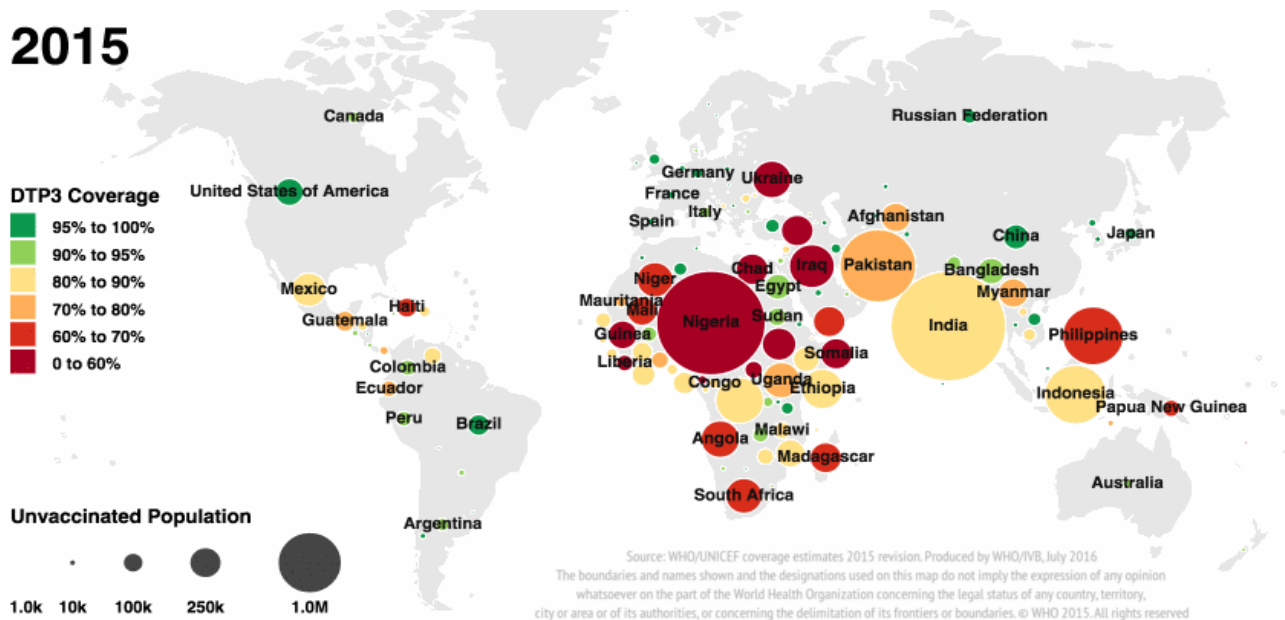
Figura 12 - Casos de sarampo reportados e cobertura de vacina TV–D1, 1980-2015, no mundo.



Source: WHO/IVB database, 2016
194 WHO Member States.
Data as of 15 July 2016

Fonte: Who, 2015. Disponível em: www.who.int/measles

Figura 13 - Cobertura Global da vacina VTV– D1, em 2015.



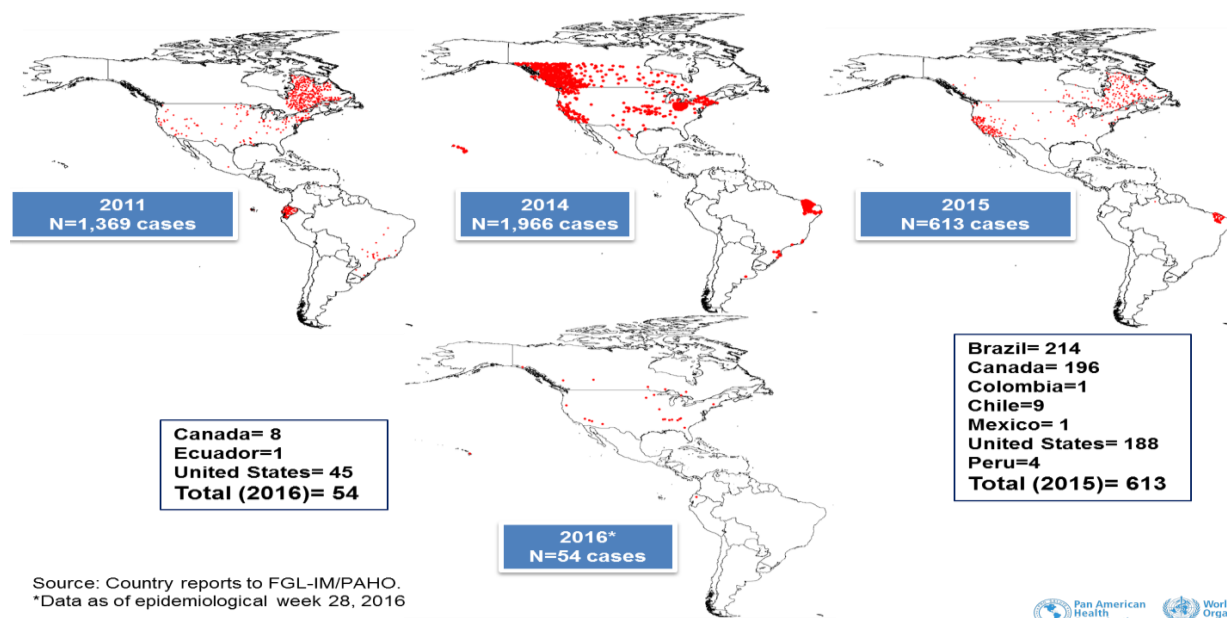
Fonte: Who, 2015. Disponível em: www.who.int/measles

2.2.3 Cenário de ocorrência na Região das Américas

Também para a região Americana, a OMS considera ser fundamental a manutenção de elevadas coberturas vacinais com duas doses de vacina contra o sarampo, como estratégia de eliminar esta doença até 2015 daquela região.

No continente americano o último caso de sarampo endêmico ocorreu em 2002. No entanto, no ano de 2011, a região apresentou vários surtos de sarampo importados de outras regiões. O maior ocorreu no Canadá, Québec, com 742 casos, dos quais 89 necessitaram de hospitalização, mas não se observaram mortes (Figura 14). Nos Estados Unidos ocorreram 213 casos, no Equador 41, no Brasil 18, na Colômbia 7, no México 3 e no Chile 6 casos. Segundo os dados epidemiológicos, os casos ocorridos no continente americano tiveram origem, na sua larga maioria, na Europa, com exceção de um surto ocorrido nos Estados Unidos da América e outro no Chile, em que a doença teve origem em vírus importado da Malásia; e no Equador, com origem, por sua vez, no Quênia.

Figura 14 - Casos de sarampo reportados na Região das Américas, 2011 -2016.



Fonte: Who, 2015. Disponível em: www.who.int/measles

O genótipo do sarampo predominante nas Américas até 2002 foi D6, considerado o genótipo endêmico na região. Em 2007, houve reintrodução do genótipo D9, em epidemia na Venezuela, com posterior eliminação.

Entre os anos de 2010 a 2015, a América Latina e Caribe (LAC) relataram um total de 61 surtos, dos quais 31 foram surtos com apenas um caso confirmado, 18 surtos com 2 a 5 casos confirmados, 7 surtos com 6 a 20 casos confirmados e 4 casos surtos mais de 20 casos. Cinquenta e sete por cento das ocorrências foram ocasionadas pelo genótipo D4 (N = 30). Os genótipos D8 (N = 1,118) e B3 casos (n = 386) foram identificados nos surtos que geraram os maiores números de casos secundários, em anos e países diferentes (OPS, 2016) (Figura 15).

Em 2015, nos Estados Unidos da América, a maioria dos doentes infectados não estava vacinada (65%) ou a sua história vacinal era desconhecida (21%). A idade dos pacientes variou entre os 3 e os 84 anos de idade, com uma média de 14 anos de idade, 14% tinham idades inferiores a 12 meses, 26% tinham idades compreendidas entre 1 e 4 anos, em 21% dos casos a idade variou entre os 5 e os 19 anos e 39% tinham idade superior a 20 anos (WHO, 2011). Na Figura 16 podemos observar a cobertura vacinal nas Américas e na Figura 17, a cobertura vacinal de D1 e D2.

Figura 15 - Genótipos de sarampo nas Regiões das Américas, 2013-2015.

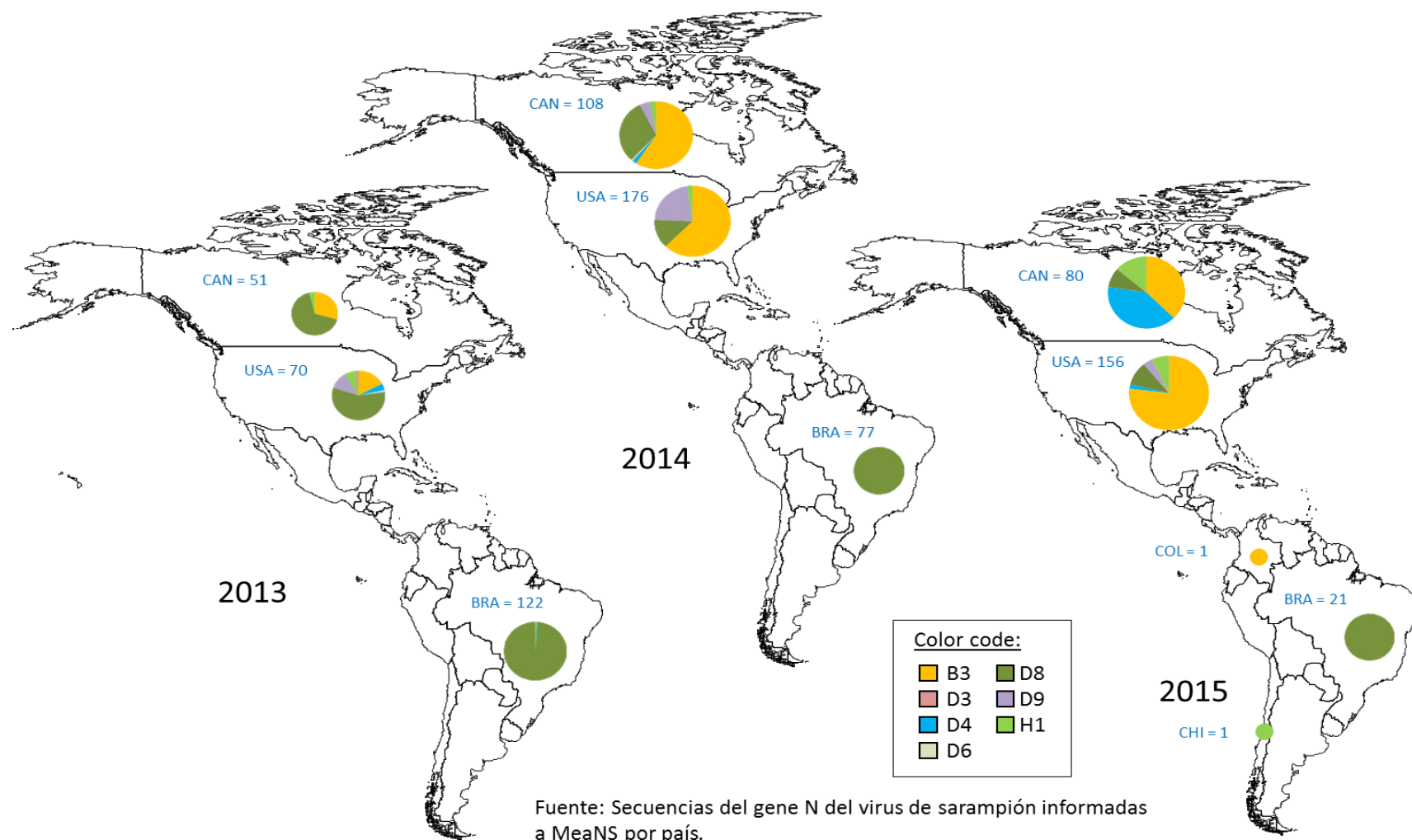
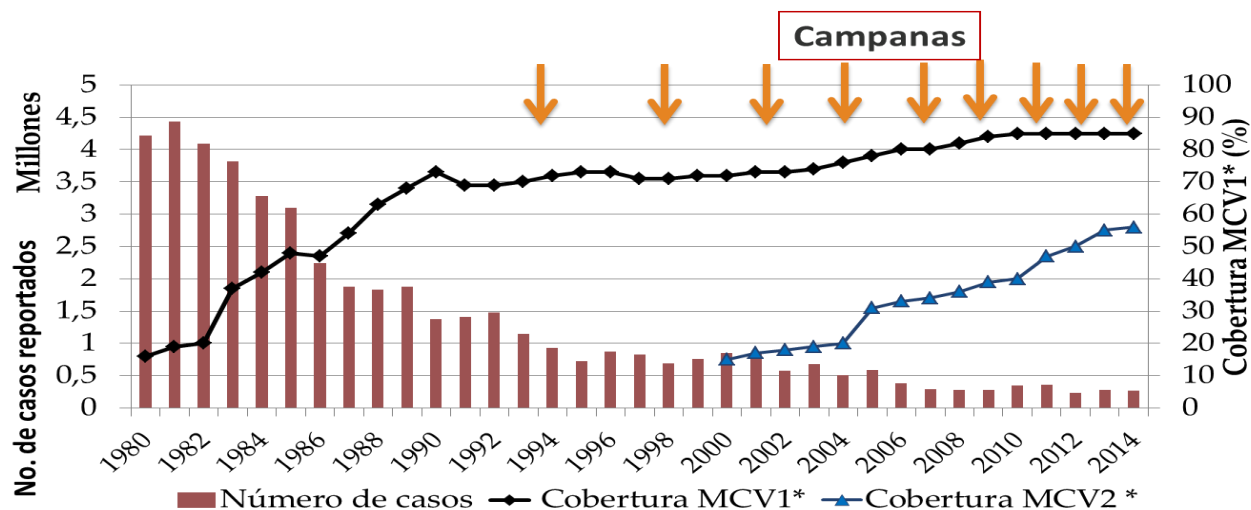


Figura 16 - Casos de sarampo anuais e cobertura de vacinação, nas Américas, 1980-2014.



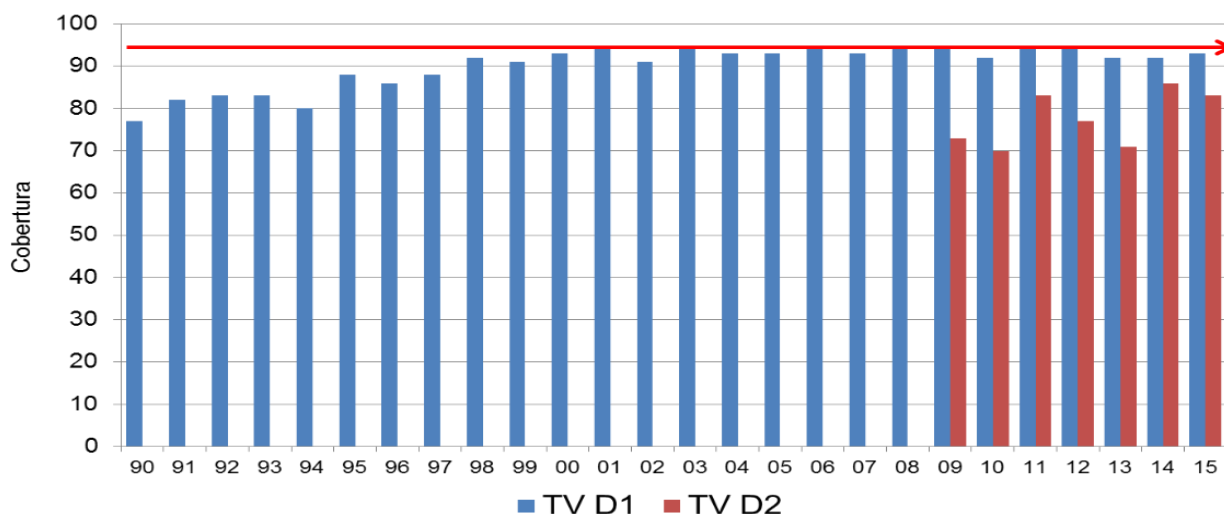
* Cobertura de la primera dosis de la vacuna que contiene sarampión (MCV1) según estimados de OMS/UNICEF

** Estimados en la cobertura de la segunda dosis de la vacuna que contiene sarampión (MCV2) están disponibles desde el 2000

Fuente: Base de datos de OMS
194 Estados Miembros de OMS.
Actualizado el 15 de Julio, 2015



Figura 17 - Cobertura vacinal de VTV D1 – D2, nas Américas, 1990 -2015.



Source: Country reports through the EPI Tables and PAHO-WHO/UNICEF Joint Reporting Form (JRF).



2.2.4 Cenário de ocorrência no Brasil

No Brasil, o sarampo é uma doença de notificação compulsória desde 1968. Até 1991, o país enfrentou nove epidemias, sendo uma a cada 2 anos em média. O maior número de casos notificados foi registrado em 1986 (129.942), representando uma taxa de incidência de 97,7/100.000 hab. Até o início da década de 1990, a faixa etária mais atingida foi a de menores de 15 anos (Brasil, 2016).

Até o final dos anos 70, essa virose era uma das principais causas de óbito dentre as doenças infectocontagiosas, sobretudo em menores de 5 anos, em decorrência de complicações, especialmente a pneumonia. Na década de 1980, houve um declínio gradativo no número de óbitos, com 15.638 registros. Essa redução foi atribuída ao aumento da cobertura vacinal e à melhoria da assistência médica ofertada às crianças com complicações pós-sarampo. Na década de 1990, ocorreram 822 óbitos, ou seja, cerca de 20 vezes menos que o valor registrado na década anterior (Brasil, 2016).

Em 1992, o Brasil adotou a meta de eliminação do sarampo para o ano 2000, com a implantação do Plano Nacional de Eliminação do Sarampo, cujo marco inicial foi a realização da primeira campanha nacional de vacinação contra a doença (Brasil, 2016).

Em 1997, após 4 anos de relativo controle, observou-se o recrudescimento do sarampo no país, inicialmente com surtos em São Paulo, e logo sua expansão para todas as Unidades Federadas (UF), com 91.810 casos notificados e 53.664 confirmados, taxa de incidência de 32,6/100.000 hab. e 61 óbitos (Brasil, 2016).

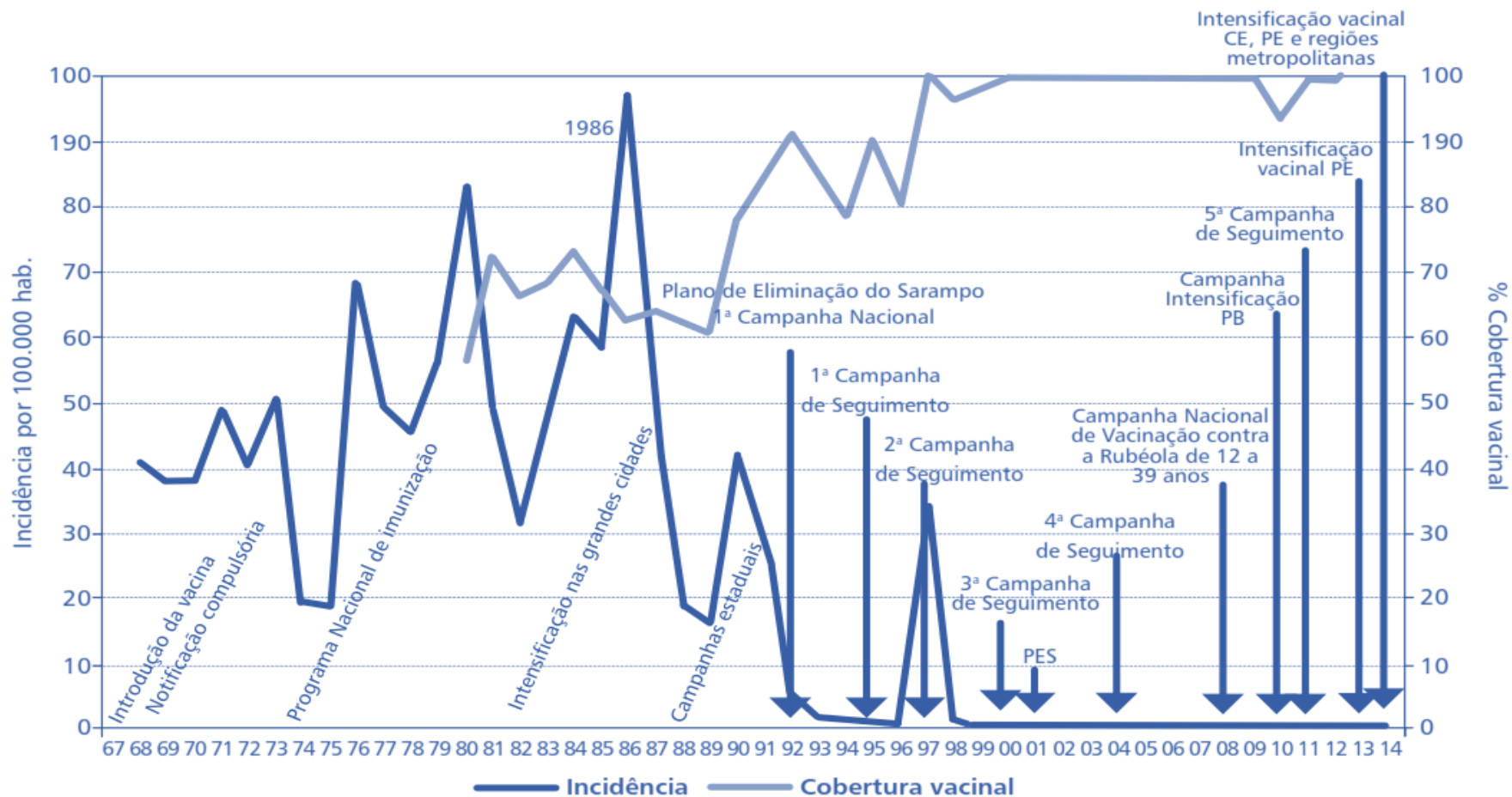
O Ministério da Saúde, visando fortalecer a vigilância epidemiológica do sarampo, criou, em 1999, um Grupo Tarefa com a designação de um técnico de vigilância do sarampo para cada uma das 27 UFs, e dois para o nível nacional em cada estado. Naquele ano, dos 10.007 casos suspeitos de sarampo notificados, 8,9% foram confirmados, e destes, 42% por laboratório. Dos 8.199 casos suspeitos de sarampo notificados no ano 2000, 0,4% foram confirmados, e destes, 83% por laboratório. Os

últimos casos autóctones ocorreram ainda no ano 2000, no estado do Mato Grosso do Sul (Brasil, 2016).

Entre 2001 e 2005, foram confirmados 10 casos de sarampo no Brasil, 4 deles classificados como casos importados (do Japão, Europa e Ásia). Já em 2006, foram confirmados 57 casos em dois surtos isolados, no estado da Bahia, com genótipo D4, embora não fosse identificada a fonte primária da infecção. Entre os anos de 2007 e 2009, foram notificados 4.517 casos suspeitos, sem registro de caso confirmado. No período de 2010 a 2012, foram notificados 4.380 casos suspeitos, dos quais 2,6% foram confirmados, todos relacionados a casos importados ou secundários a estes, identificando-se os seguintes genótipos: G3; D4; D8; e B3. Estes genótipos circulavam nos continentes europeu e africano, e os três últimos citados não haviam circulado anteriormente no Brasil. Além disso, 1096 casos de sarampo foram confirmados nos anos de 2013 e 2014, com maior registro de confirmados nos estados de Pernambuco e Ceará (Brasil, 2016).

Com o aumento da sensibilidade e especificidade da vigilância do sarampo, é importante a manutenção do sistema de vigilância epidemiológica da doença, com o objetivo de detectar oportunamente todo caso de sarampo importado, bem como adotar todas as medidas de controle do caso. O sumário da evolução das estratégias de controle do sarampo no Brasil, no período de 1967 a 2014, compreendendo um período de mais de 40 anos desde a introdução da vacina, e de aproximadamente 20 anos de intensificação de ações de vacinação e de vigilância da doença no país (Figura 18).

Figura 18 - Evolução das estratégias de controle do sarampo no Brasil, 1967–2014.



Fonte: Guia de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde do Brasil, 2016.

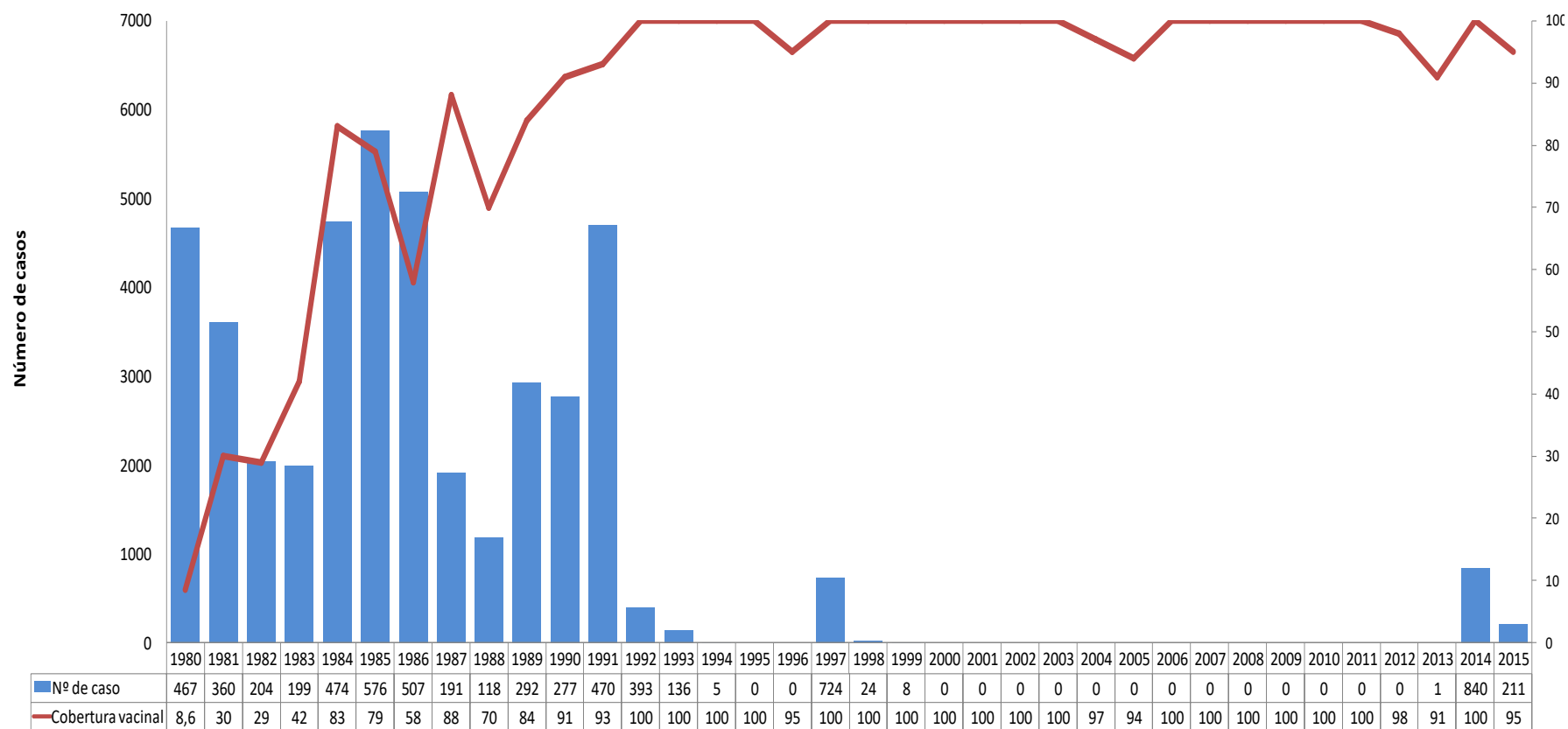
A vacina contra o sarampo começou a ser usada no Brasil no final dos anos 60, através da importação esporádica de vacinas disponíveis no mercado internacional. A partir da criação do Programa Nacional de Imunizações, em 1973, foram conduzidas campanhas de vacinação contra o sarampo e posteriormente, a vacinação foi introduzida na rotina. O sucesso destas campanhas fez com que, em 1980 e 1981, o controle nacional do sarampo fosse intensificado visando áreas de baixa cobertura vacinal (Brasil, 2016).

De 1973 a 1992 a recomendação era de aplicar uma única dose de vacina monovalente. Inicialmente, a idade mínima para receber a vacina era de oito meses. Em 1976, a idade mínima mudou para sete meses e em 1982, com base em um estudo de imunogenicidade, passou a ser de nove meses. De 1992 em diante, a aplicação de uma segunda dose de vacina de sarampo administrada dos 12 aos 15 meses foi recomendada para todo o território nacional. Até 1992, o País enfrentou dez grandes epidemias, sendo, em média, uma a cada dois anos. Nesta ocasião, foi implantado o Plano Nacional para a Eliminação do Sarampo, que tinha como meta a eliminação da doença até o ano 2000. Em 1997, ocorreu a última grande epidemia, com cerca de 50.000 casos (Brasil, 2016).

2.2.5 Cenário de ocorrência no Ceará

No Ceará, os últimos casos autóctones de sarampo foram confirmados em 1999 e após 13 anos sem registrar casos, em 2013 (Figura 19), foi confirmado o primeiro caso de sarampo de uma epidemia que durou 20 meses e acometeu 1.052 pessoas. No momento em que a epidemia foi deflagrada, o Ceará possuía coberturas vacinais administrativas de vacina tríplice viral acima de 95%. Várias estratégias de contenção foram desencadeadas ao longo da epidemia (Ceará, 2015).

Figura 19 - Casos confirmados de Sarampo e Cobertura Vacinal (CV) de rotina, Dose 1, no Ceará, 1980 a 2015*.



Fonte: Boletim Epidemiológico, Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, 2015. Disponível em: www.saude.ce.gov.br

2.3 VIGILÂNCIA E MONITORAMENTO DO SARAMPO

A vigilância sensível e oportuna do sarampo é fundamental para o controle da doença. Grande parte dos Estados-Membros da OMS apresentam relatórios mensais sobre casos suspeitos e confirmados de sarampo, identificados através dos seus sistemas nacionais de vigilância de doenças. Para as regiões endêmicas, em geral, o número de casos notificados de sarampo reflete uma pequena proporção do verdadeiro número de casos que ocorrem na comunidade. Muitos pacientes com sarampo não procuram cuidados de saúde ou, em uma parcela são diagnosticados, porém, não são notificados. Porém, em países que já alcançaram a eliminação, o principal objetivo da vigilância das doenças exantemáticas é a detecção precoce e oportuna de casos e surtos que provavelmente será relacionado a importação do vírus, análise da transmissão em curso, a fim de desencadear as estratégias de vacinação mais adequadas (WHO, 2005) e principalmente manter a eliminação do sarampo. Além das atividades já desenvolvidas, a vigilância epidemiológica deverá monitorar os seus territórios que são considerados de risco para a reintrodução do sarampo (BRASIL, 2014).

2.3.1 Conjunto de definições (OPS, 2015)

Caso suspeito: Todo paciente que, independentemente da idade e da situação vacinal, apresentar febre e exantema maculopapular acompanhados de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: tosse e/ou coriza e/ou conjuntivite; ou todo indivíduo suspeito com história de viagem ao exterior nos últimos 30 dias, ou de contato, no mesmo período, com alguém que viajou ao exterior.

Caso confirmado: todo caso suspeito comprovado como um caso de sarampo a partir de, pelo menos, um dos critérios a seguir.

Laboratorial - caso suspeito cujo exame laboratorial teve como resultado “reagente” ou “soropositivo para IgM” e a análise clínica epidemiológica indicativa de confirmação de sarampo. Todos os casos IgM-positivos ou reagentes para o sarampo devem ser analisados pela Secretaria Municipal de Saúde (SMS), Secretaria de Estado de Saúde (SES) e Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS).

Vínculo epidemiológico - caso suspeito, contato de um ou mais casos de sarampo confirmados por exame laboratorial, que apresentou os primeiros sintomas da doença entre 7 e 18 dias da exposição ao contato.

Classificação dos casos confirmados de sarampo, de acordo com a fonte de infecção:

Caso importado – caso cuja infecção ocorreu fora do país durante os 14 a 23 dias prévios ao surgimento do exantema, de acordo com a análise dos dados epidemiológicos ou virológicos. A confirmação deve ser laboratorial, e a coleta de espécimes clínicos para a identificação viral, realizada no primeiro contato com o paciente.

Caso relacionado com importação – infecção contraída localmente, como parte de uma cadeia de transmissão originada de um caso importado, de acordo com a análise dos dados epidemiológicos e/ou virológicos.

Caso com origem de infecção desconhecida – caso em que não foi possível estabelecer a origem da fonte de infecção após investigação epidemiológica minuciosa.

Caso índice – primeiro caso ocorrido entre vários casos de natureza similar e epidemiologicamente relacionados, encontrando-se a fonte de infecção no território nacional. A confirmação deve ser laboratorial, e a coleta de espécimes clínicos para a identificação viral, realizada no primeiro contato com o paciente.

Caso secundário – caso novo, a partir do contato com o caso índice. A confirmação deve ser feita por laboratório ou por vínculo epidemiológico.

Caso autóctone – primeiro caso identificado após a confirmação da cadeia de transmissão sustentada (o vírus deve circular no país por mais de 12 meses, em uma mesma cadeia de transmissão).

Caso Descartado - todo paciente considerado como caso suspeito e não comprovado como um caso de sarampo, de acordo com os critérios elencados a seguir.

Laboratorial - Caso suspeito de sarampo cujo exame laboratorial teve como resultado “não reagente” ou “soronegativo para IgM” em amostra oportuna, ou seja, coletada até o 28º dias após da data do início do exantema (S1); caso suspeito sem contato com casos confirmados; ou caso suspeito de sarampo cujo exame laboratorial teve como resultado outra doença.

Vínculo epidemiológico - Caso suspeito de sarampo que tem como fonte de infecção um ou mais casos descartados pelo critério laboratorial; ou caso suspeito em localidade onde ocorre surto ou epidemia de outras doenças exantemáticas febris, comprovadas por diagnóstico laboratorial. Nessa situação, os casos devem ser criteriosamente analisados antes de serem descartados e a provável fonte de infecção identificada.

Notificação imediata - considerando-se a alta infectividade e contagiosidade da doença, em territórios que já alcançaram a eliminação do sarampo, todo caso suspeito deve ser comunicado por telefone à SMS dentro das primeiras 24 horas após o atendimento do paciente e também à SES, por telefone, fax ou e-mail, para acompanhamento junto ao município. Além disso, a notificação deve ser registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), utilizando-se a Ficha de Investigação de Doenças Exantemáticas Febris Sarampo/Rubéola. Qualquer confirmação de caso de sarampo já pode ser considerada um surto, por ultrapassar a linha superior do diagrama de controle, ou seja, aumento da ocorrência esperada pela vigilância.

Investigação adequada - a investigação do caso suspeito de sarampo deve ser realizada pela equipe municipal. As informações obtidas na investigação epidemiológica devem responder às demandas básicas da análise epidemiológica, ou seja, quem foi afetado, quando ocorreram os casos e onde se localizam. Deve ainda conter os dados

clínicos, se já realizado exames laboratoriais, situação vacinal comprovada em caderneta de vacinação, determinar provável fonte de infecção e existência de mais pessoas expostas considerando a mesma fonte de infecção. A partir dessas informações, são desencadeadas as condutas adequadas à situação.

A fonte de infecção será investigada entre os contatos do caso confirmado de sarampo entre 7 e 18 dias antes do início do exantema. Se não for possível identificar a fonte de infecção é importante tentar listar os possíveis locais de exposição, como trabalho, escola, locais públicos, viagens dentre outros.

Investigação oportuna - após o conhecimento do caso, a investigação deve ser realizada no domicílio do caso suspeito de sarampo em até 48 horas. A partir dessas informações, são desencadeadas as condutas adequadas à situação.

Coleta de espécimes clínicos – para o diagnóstico laboratorial do sarampo, deverão ser coletadas amostras clínicas como sangue, urina e exsudato de nasofaringe, dentro dos prazos de tempo estabelecidos, no sentido de maximizar a probabilidade de detecção de anticorpos referentes a presente infecção (4 a 11 dias) e vírus (menos de 7 dias) considerando a data do exantema.

Seguimento dos contatos – é recomendado acompanhar todos os contatos do caso confirmado, que estiveram próximos durante o período de transmissibilidade (6 dias antes a 4 dias depois). A probabilidade da transmissão se dar em locais fechados é maior. Deve-se conhecer os antecedentes vacinais de todos os contatos e seguir os suscetíveis até 18 dias depois do início do exantema do caso. Devem ser instauradas medidas de controle e vacinação dos contatos em função dos antecedentes vacinais e idade. Nos países que já ocorreu a eliminação, tem-se que assegurar que toda a população está imunizada com duas doses de vacina e se devem corrigir as falhas de vacinação à medida que forem detectadas nas investigações. Ainda, deve-se proteger os suscetíveis que não podem vacinar-se.

2.3.2 Diagnóstico laboratorial

Em territórios em que a eliminação já foi alcançada a confirmação de casos deve ser, preterivelmente, por critério laboratorial. Para tanto, é imprescindível assegurar, logo no primeiro atendimento do paciente, a coleta da amostra do sangue para a sorologia. É necessário, também, a coleta de amostras biológicas para o isolamento viral, a fim de conhecer o genótipo do vírus que está circulando.

Para tanto, o teste diagnóstico que se recomenda é a sorologia para detecção de anticorpos específicos para sarampo, da classe IgM e IgG, através da técnica de ELISA (do inglês “Enzyme Linked Immunosorbent Assay”) que se baseia nas reações antígeno-anticorpo detectáveis através de reações enzimáticas. A enzima mais comumente utilizada nestas provas é a peroxidase, que catalisa a reação de desdobramento da água oxigenada (H_2O_2) em H_2O mais O_2 , embora outras técnicas diagnósticas possam ser utilizadas.

No Brasil, a rede de Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN) de referência para o sarampo utiliza a técnica de ELISA para detecção de IgM. Para dosagem de anticorpos IgG são necessárias duas amostras de soro, a primeira na fase aguda da doença e a segunda na fase convalescente (15 dias após a primeira coleta). O resultado só será válido, indicando infecção recente, se houver “viragem” sorológica, isto é, 1ª amostra IgG negativo ou não reagente, ou presença de baixos títulos e 2ª amostra IgG positivo ou reagente ou com aumento de no mínimo quatro vezes dos títulos contabilizados na 1ª amostra (WHO, 2000).

A amostra deve ser coletada entre 4 e 8 dias do início do exantema e é considerada oportuna até os 28 dias após o início do exantema. Após esse período, mesmo sabendo que se tratam de amostras tardias e da pequena probabilidade de encontrar IgM reagente, estas devem ser encaminhadas ao LACEN de referência (WHO, 2000).

Para a coleta das amostras, seu armazenamento e posterior transporte, deve-se ter em conta as seguintes recomendações:

1. Colher 5 a 8mL de sangue venoso, para crianças deve ser colhido 3 mL minimamente;
2. O sangue venoso deve ser colhido de forma asséptica em tubo de vácuo (vacutainer), com capacidade para 10 mL, em tubo seco, sem anticoagulante. Na falta do tubo de vácuo colher o sangue com seringa e agulha descartáveis de 10 mL.
3. Após a coleta, transferir o sangue para um tubo de ensaio ou frasco de vidro esterilizado e seco, retirando a agulha e escorrendo o líquido lentamente pelas paredes desse tubo ou frasco, sem anticoagulante, a seguir fechar hermeticamente (vedando bem) com tampa estéril.

O procedimento para separação do soro é diferente para os serviços de saúde que têm centrífuga e para os que não dispõem desse equipamento. Nos serviços que dispõem de centrífuga deve-se deixar o sangue à temperatura ambiente por uma hora para retração do coágulo; após a retração do coágulo, separar o soro na centrífuga; centrifugar o soro no próprio tubo, com tampa, a 1.500 rpm (rotações por minuto), por cinco minutos; transferir o soro (sobrenadante) para outro frasco estéril e seco. Fechá-lo hermeticamente com a tampa de borracha; identificar o frasco com o nome do paciente, sexo, idade, número do registro (ficha), data da coleta e a data de envio ao laboratório; identificando, também, a ficha de encaminhamento das amostras. Já nos serviços que não dispõem de centrífuga deve-se deixar o sangue em repouso no próprio tubo da coleta, em temperatura ambiente, entre uma e duas horas, para que ocorra a retração do coágulo; quando a amostra for colhida no período da manhã retirar o coágulo à tarde; quando a amostra for colhida no período da tarde retirar o coágulo na manhã seguinte; para sangue coletado em tubo de vácuo, separar o soro deixando o tubo de vácuo invertido (com a rolha para baixo), em repouso por duas horas; remover o coágulo que está aderido à rolha, inclinando o tubo de forma que a tampa fique mais alta que o fundo (quando não aderir usar um palito de madeira, estéril, para retirar o coágulo - desprezar o palito em recipiente com desinfetante); fechar o tubo, após a retirada do coágulo,

colocando-o na geladeira, desta vez com a rolha para cima, até que a parte “vermelha” restante fique depositada no fundo do tubo; deixar acondicionado à temperatura de +4°C a +8°C, no máximo por 48 horas.

A amostra deve ser enviada ao laboratório no prazo de dois dias, no máximo, colocando o tubo em embalagem térmica ou caixa de isopor, com gelo ou gelo reciclável (gelox). Caso o soro não possa ser encaminhado ao laboratório no prazo de dois dias (48h), retirar o sobrenadante com uma pipeta Pasteur estéril (deixando a parte “vermelha” restante no fundo do tubo). Congelar o soro à – 20°C (freezer) até o momento do transporte para o laboratório de referência.

Para encaminhar a amostra do soro ao laboratório deve-se verificar se a Ficha de Encaminhamento de Amostra (contendo o nº do SINAN) está correta e completamente preenchida (com identificação do paciente, idade, dados de suspeita, primeiros sintomas, data de coleta e de vacina tríplice viral) e legível. Acondicionar o tubo ou frasco, individualmente em sacos plásticos, em estante para evitar a quebra do material e, depois, colocá-los dentro de um isopor com gelo reciclável.

Quando os resultados são negativos para IgM os casos são descartados, exceto quando se trata de contatos de casos laboratorialmente confirmados. A segunda amostra, pode ser solicitada quando o laboratório de referência ou o serviço de vigilância julgar necessário.

Podem ocorrer resultados de IgM positivos que durante a investigação clínica, epidemiológica e laboratorial adequadas evidenciam a possibilidade de ser um resultado falso positivo. Nestes casos, pode ser solicitada uma segunda amostra para que sejam novamente analisados e classificados e posterior possível realização de sorologia para diagnóstico diferencial de outras doenças exantemáticas: Exantema súbito (Herpesvírus 6), Eritema infeccioso (Parvovírus B19) e Dengue.

O vírus do sarampo pode ser isolado das seguintes amostras biológicas: sangue total, secreção nasofaringe, urina, saliva e, em casos de encefalite, líquido céfalo-raquidiano-LCR). A norma nacional vigente preconiza o isolamento nas seguintes

amostras biológicas: sangue total, urina e secreção nasofaringe. As chances para o isolamento viral são maiores quando a amostra é coletada nos primeiros dias de exantema, o transporte da amostra biológica é adequado e o envio ao laboratório de referência é rápido. Considerando o Plano de manutenção da erradicação do Sarampo o isolamento do vírus tem por objetivos identificar o genótipo do vírus circulante no país, diferenciar os casos autóctones de sarampo dos casos importados e diferenciar o vírus selvagem do vírus vacinal (São Paulo, 2015).

2.3.3 Indicadores de qualidade da vigilância das doenças exantemáticas

Ainda, deve-se monitorar as atividades e cumprir metas de uma série de indicadores de qualidade, que demonstram a rapidez, agilidade e sensibilidade para captação e condução de casos de doenças exantemáticas. Recomenda-se que os seguintes indicadores sejam avaliados (WALLINGA, LEVY-BRUHL, GAY e WACHMANN, 2001):

1. Taxa de notificação sendo preconizado com pelo menos um caso notificado por 100 mil habitantes, por município, por ano;
2. Percentual de casos notificados em até 24 horas após serem detectados (>80%);
3. Homogeneidade da cobertura vacinal da TV aos 12 meses > 95% em pelo menos 70% dos municípios;
4. Notificação negativa semanal para os municípios que não detectaram casos suspeitos a cada semana epidemiológica (>80%);
5. Porcentagem de casos com amostra de sangue colhido para realização de sorologia (100%);
6. Percentual de casos em que a coleta de espécimes clínicos para realização de diagnóstico laboratorial deu-se até o 28º dia após o início do exantema (>80%);

7. Percentual de casos que tiveram amostras coletadas e que foram enviadas para o laboratório central em até cinco dias após a coleta (>80%);
8. Percentual de casos com resultado liberado em até quatro dias após chegar no laboratório (>80%);
9. Percentual de casos que foram investigados em até 48 horas após a notificação (>80%);
10. Percentual de casos em que a investigação foi adequada, sendo preenchidas oito variáveis imprescindíveis para a condução das medidas de controle (>80%);

Para que as estratégias implementadas após o conhecimento de um caso de sarampo sejam efetivas, alguns conceitos mais devem ser de conhecimento dos profissionais de saúde.

Para confirmar a suspeita diagnóstica – todas as informações necessárias à verificação do diagnóstico do caso devem ser coletadas, especialmente sobre a situação clínica e epidemiológica do caso suspeito. A investigação, de forma geral, é iniciada pela visita ao domicílio do caso suspeito de sarampo, especialmente para completar as informações do quadro clínico apresentado, quando se deve confirmar a situação vacinal do caso suspeito, mediante verificação do cartão de vacinação e estabelecer um prazo entre 7 e 21 dias para realizar nova visita domiciliar, desta vez para acompanhar a evolução do caso – detectar a ocorrência de eventuais complicações ou não –, verificar o surgimento de novos casos ou descartá-los.

Para identificar a área de transmissão – a investigação na comunidade tem o objetivo de verificar a ocorrência de outros casos suspeitos, não notificados. Ela é realizada, principalmente, em torno da área de residência e convivência do caso suspeito, ambiente de trabalho, escola, creche, igreja e outros locais frequentados pelo paciente nos últimos 7 a 21 dias. Essa investigação deve ser minuciosa, para coletar dados que permitam analisar a situação epidemiológica, respondendo às perguntas básicas: quem foi afetado? Quando e como ocorreram os casos? Onde se localizam?; realizar a coleta de uma amostra de sangue para o diagnóstico laboratorial, no caso de a amostra não ter

sido colhida no serviço de saúde responsável pela notificação; identificar a provável fonte de infecção; avaliar a cobertura vacinal da área; verificar possível ocorrência de surtos em outras áreas; tomar decisões quanto às medidas de controle da doença, ou seja, definir e orientar a equipe do serviço de saúde sobre a estratégia de vacinação a ser adotada; orientar as pessoas da comunidade sobre a necessidade de comunicar ao serviço de saúde a presença de pessoas com sinais e sintomas de sarampo.

Para determinação da extensão da área de transmissão – a partir da notificação de um caso suspeito de sarampo, durante a atividade de investigação do caso, realizar busca ativa em sua área geográfica, a fim de detectar outros possíveis casos. As ações de busca ativa incluem visitas às residências, creches, colégios, centros de saúde, hospitais, farmácias, quartéis, entre outros; contatos com médicos, líderes comunitários e pessoas que exercem práticas alternativas de saúde (curandeiros, benzedeiras); visitas periódicas aos serviços de saúde que atendam doenças exantemáticas febris na área, particularmente se esses serviços não têm notificado casos suspeitos; e visitas a laboratórios da rede pública ou privada, com o objetivo de verificar se foram realizados exames para a detecção de casos de sarampo, rubéola ou outro quadro semelhante, que não tenham sido notificados.

Para identificar um surto de sarampo – é necessário que o profissional de saúde esteja atento e saiba identificar um caso suspeito de sarampo, independentemente da idade e estado vacinal, e verifique, durante a consulta ou investigação, se o indivíduo viajou ou teve contato com outra pessoa que viajou para o exterior nos últimos 30 dias ou se teve contato com outra pessoa portadora dos mesmos sintomas.

Definição de surto de sarampo – desde a eliminação da circulação do vírus do sarampo no país, no ano 2000, um único caso confirmado de sarampo é considerado surto no Brasil, independentemente do local ou período de ocorrência.

Encerramento de casos no sistema oficial de notificação - o caso deve ser encerrado no prazo de até 30 dias a partir do registro tanto no Boletim de Notificação Semanal (BNS) como no Sinan. O encerramento não acontecendo em até 60 dias após a notificação, o sistema encerrará automaticamente esses registros, significando falha da vigilância.

2.4 ESTRATÉGIAS DE ELIMINAÇÃO E ERRADICAÇÃO DO SARAMPO

O principal objetivo da vacinação contra o sarampo é controlar a incidência da doença e suas complicações. Ainda que a vacinação reduza este risco, o vírus do sarampo continuará acometendo indivíduos em que a vacina não foi eficaz e os não vacinados continuam sob o risco de adoecerem e sofrerem com as suas complicações. Porém, o objetivo final dos programas de imunização é interromper a circulação do vírus. Quando se consegue interromper o vírus do sarampo em territórios bem delimitados como países ou regiões, fala-se em eliminação e quando consegue-se suprimir a transmissão em nível mundial, fala-se em erradicação. A viabilidade da eliminação do sarampo e sua eventual erradicação tem sido objeto de estudo e debate ao longo dos últimos anos (ESTREBEL, PAPANIA e HALSEY, 2004; CDC, 1997).

Foi longo o caminhar até a eliminação do sarampo nas Américas e mesmo após 14 anos da eliminação, a região enfrenta surtos de casos importados, continuamente, conferindo implicações para a certificação da eliminação e tornando-se grandes desafios para saúde pública dos Países e Região. Faremos uma breve retrospectiva dessa caminhada.

Em 1989, na 42ª Assembleia Mundial de Saúde, foi estabelecida a meta de controlar a ocorrência do sarampo no mundo, com o objetivo de reduzir a morbimortalidade infantil (WHO, 1991). Em 1992, o Brasil adotou a meta de eliminação do sarampo para o ano 2000 e implantou o Plano Nacional de Eliminação do Sarampo (BRASIL, 2014). Em 1994, na 24ª Conferência Sanitária Pan-americana, os ministros de saúde aprovaram a Resolução CSP24.R16 que estabeleceu meta de eliminação do sarampo para a Região das Américas para o ano 2000 (OPS, 1994; DE QUADROS, 2004). Para alcançar a meta, foi planejado um programa de três fases:

1ª fase - o objetivo era eliminar as cadeias de transmissão mediante uma vacinação massiva de todas as crianças de 9 meses a 14 anos de idade, independente do estado

vacinal anterior, denominada estratégia *catch up*, sendo programadas e realizadas em curtos períodos de tempo;

2ª fase – o objetivo no segundo momento era conseguir e manter altas coberturas vacinais de rotina nas sucessivas coortes de crianças de 12 a 15 meses, denominada *keep up*.

3ª fase – para garantir que não havia acúmulo de suscetíveis, posteriores campanhas massivas de vacinação a cada 3 a 5 anos foram realizadas, dirigidas a todas as coortes de crianças que nasceram depois da última campanha de vacinação, independente da situação vacinal, denominada estratégia *follow up*.

Em termos práticos, as estratégias *catch up* e *follow up* são segundas oportunidades para a vacinação e graças a essas as crianças receberam duas ou até três doses de vacina. Com essas estratégias, bons resultados foram alcançados para a região (DE QUADROS, 2004).

Oito anos depois, em 2002, foi interrompida a transmissão da última cepa endêmica do vírus do sarampo, genótipo D6 (WHO, 2010), nas Américas. Em 2003, o Conselho Diretivo da Organização Pan-Americana de Saúde (CD-OPAS), em resolução CD44.R1, traçou estratégias para eliminar a Rubéola e Síndrome da Rubéola Congênita (SRC) e certificar a eliminação do sarampo (OPAS, 2003). Em 2007, o CD-OPAS, por meio da CSP27.R2, recomendou a criação de comitês nacionais para a verificação da eliminação do sarampo e rubéola nas Américas (OPAS, 2007). Em 2012, a Região das Américas desenvolveu Plano de Ação para manter uma vigilância de alta qualidade, altas coberturas e determinação de áreas de risco para a importação, considerando estes como desafios na era pós-eliminação da doença (OPAS, 2012).

Em 2014, o CD-OPAS aprovou a resolução CD53 que afirmou a reintrodução do vírus do sarampo em dois estados do Brasil, Pernambuco e Ceará. Em 2015, o Comitê Internacional de *Experts* (CIE) declara a eliminação da rubéola e Síndrome da Rubéola Congênita (SRC) nas Américas, porém a do sarampo não (OPAS, 2014). Em 2016, após 12 meses do controle da epidemia, a Região das Américas foi novamente avaliada pelo

CIE a fim de declarar a eliminação do sarampo e verificar o “Plano de Sustentabilidade das Ações para a Manutenção da Eliminação”. No entanto, a circulação endêmica em outros continentes, como África e Europa e epidemias recentes em vários países constitui ameaça permanente em período pós-eliminação, o que exige vigilância epidemiológica e laboratorial sensível, além de resposta rápida diante de casos suspeitos de sarampo (WHO, 2015; ROTA, 2011). Foi implementado o Plano de ação para manter a eliminação do sarampo, rubéola e síndrome da rubéola congênita estabelecendo intervenções de emergência para fortalecer os programas de vacinação e a vigilância das doenças e, desse modo, assegurar a eliminação sustentável (OPAS, 2003).

Já o Plano Estratégico Mundial contra “Sarampo e Rubéola 2012-2020”, apresenta uma estratégia de cinco frentes, que objetivou reduzir as mortes globais por sarampo em pelo menos 95% até 2015 em comparação com os níveis de 2000 e ainda alcançar a eliminação do sarampo e da rubéola em pelo menos cinco regiões da Organização Mundial de Saúde (OMS) até 2020 (WHO, 2010). As estratégias incluem: alta cobertura vacinal; monitoramento da propagação da doença utilizando laboratórios de vigilância; preparação e resposta às epidemias de sarampo e rubéola; comunicação e envolvimento da comunidade e pesquisa e desenvolvimento (WHO, 2010).

As bases para a erradicação do sarampo apoiam-se no fato de que para que uma doença seja considerada erradicável deverá “ter o ser humano como reservatório e hospedeiro fundamental”, deve “dispor de técnicas válidas e precisas para diagnosticar laboratorialmente a doença”, as “medidas de prevenção, especialmente a vacina, devem ser efetivas” e dispor de “provas da interrupção da transmissão da infecção em grandes áreas geográficas por longos períodos de tempo” (WHO, 2010; ROTA, 2011; DE QUADROS, 2004).

Considerando que o sarampo é umas das doenças com maior poder de transmissibilidade, apresentando uma taxa de reprodução de 12 a 18 casos em comparação com outras enfermidades como a poliomielite, a parotidite e a rubéola que apresentam taxas de 4 a 7, estima-se que o sarampo infecta cerca de 90% dos seus contatos suscetíveis. Para conseguir eliminar o sarampo, é necessária uma cobertura

vacinal de rotina de no mínimo 95% (WALLIGAN, LEVY e GAY, 2001; DE QUADROS, 2004; PELTOLA, HEINONEN, VALLE et al, 1994).

As ferramentas disponíveis para a eliminação são:

1. Programas de imunização – os países com programas de vacinação que administra uma única dose alcançaram períodos de aparente controle das doenças, conhecidos como “lua de mel” (SALLERAS e DOMINGUEZ, 2003). Porém, depois do aparente controle, os surtos de sarampo continuaram acontecendo e atualmente sabe-se que para eliminar a doença se precisa de mais uma dose de vacina. Com esta segunda dose se oferece oportunidade de as crianças que por qualquer motivo não foram vacinados com a primeira dose e ainda corrigir as falhas vacinais (PELTOLA, HEINONEN, VALLE et al, 1994). Nos países que essa estratégia é utilizada pode-se verificar a eliminação da doença se as coberturas vacinais são de pelo menos 95%.
2. Vigilância epidemiológica – no contexto dos programas de eliminação, a missão fundamental da vigilância é detectar a circulação do vírus na população, através de sistema de notificação que facilite a detecção e investigação imediata de todos os casos suspeitos. Posteriormente cada um dos casos suspeitos será encerrado utilizando critério laboratorial. Ainda, se deve investigar todos os surtos e desencadear medidas de controle de forma imediata, dando-lhe grande importância por ser uma emergência em saúde pública (CDC, 2004).

2.5 FATORES E AMEAÇAS À ERRADICAÇÃO DO SARAMPO

Apesar do êxito alcançado nas Américas, seguidos da certificação da eliminação do vírus do sarampo, sabe-se que para erradicar a doença a níveis mundiais ainda necessitará de grandes esforços, intervenções e compromisso de diferentes setores.

Portanto é uma tarefa complexa que pode ser ameaçada por diferentes fatores. Falaremos um pouco de alguns fatores.

1. Compromisso político – um dos maiores obstáculos para a eliminação é explicada pelo pouco compromisso político. Os objetivos e compromissos para erradicar o sarampo variam segundo a região da Organização Mundial da Saúde (Figura 20). Até poucos anos, em alguns países desenvolvidos, o sarampo não é considerado com uma prioridade e nestes as coberturas vacinais de rotina são menores que as preconizadas para que se tenha a eliminação da doença (CDC, 2005), provocando surtos da doença com grande número de casos. A caminhada pela erradicação mundial exigirá que estes países tenham intervenções extraordinárias para eliminar a transmissão em suas próprias populações e ademais ajudar a financiar muitas das atividades nos países em vias de desenvolvimento. Todo esse processo exigirá um firme compromisso político. Uma estratégia técnica é evidenciar os grandes custos que se devem pela ocorrência do sarampo, mesmo em situações de baixa ocorrência da doença (DE QUADROS, 2004; PAPANIA e ORENSTEIN, 2004).

O compromisso político para controlar o sarampo se considera alto em toda a zona da África Subsaariana e no sudoeste Asiático, onde o sarampo é uma importante causa de mortalidade infantil. Ao contrário, nestes países, a disponibilidade de recursos é limitada. No caso da Europa, a decisão adotada pela Organização Mundial da Saúde de eliminar o sarampo para o ano de 2015 (Plano de Eliminação do Sarampo 2012-2020) aumentou o nível de compromisso dos diferentes países (DE QUADROS, 2004; PAPANIA e ORENSTEIN, 2004). Porém, a meta foi prorrogada para 2020, junto com a projeção da eliminação mundial.

2.6 ESTRATÉGIA DE ELIMINAÇÃO A PARTIR DOS DADOS DA VIGILÂNCIA DE ROTINA

Depois dos períodos de controle e eliminação nas Américas (LEMOS et al, 2016) os diferentes países têm reportado surtos importantes que demonstraram a necessidade de revisar a estratégias de eliminação. As estratégias de eliminação devem se embasar nas coberturas de vacinação de rotina e sua evolução no tempo, a distribuição geográfica e nos grupos de idade. Dez anos após a eliminação nas Américas, foram realizadas atividades de imunização como campanhas, follow up, catch up, mop up em diversas coortes de idade e extensão territorial. Todas as estratégias de vacinação foram orientadas pelos dados da vigilância de rotina, pela previsão do acúmulo de suscetíveis após estudo epidemiológico das coberturas vacinais. Portanto, nos países onde a incidência da doença é alta e é provável que os escolares possuem imunidade natural, as campanhas poderiam destinar-se a coortes de idades mais restritas, sendo assim, mais efetivas e com menores custos. Da mesma forma, para os países com altas coberturas vacinais em crianças, por longos períodos de tempo, as campanhas de vacinação devem ser direcionadas para grupos de idades superiores. Também, a análise das coberturas por pequenas áreas, distritos, municípios expressam os riscos de surtos e epidemias. Nesse sentido, temos o exemplo de Pernambuco e Ceará, Brasil, que apesar de possuírem altas coberturas vacinais, apresentaram epidemias de sarampo devido a subgrupo da população não vacinados que não foram identificados durante as análises de cobertura vacinal de rotina (LEMOS et al, 2016).

2.7 TRANSMISSÃO DA DOENÇA ENTRE OS ADULTOS

A susceptibilidade das pessoas adultas pode aumentar a medida que os programas de vacinação caminham, devido a porção que não foram vacinados e que também nunca foram expostos ao sarampo. Outra hipótese é o acúmulo de pessoas que não responderam vacinação e ainda (mesmo que não frequente) a imunidade pode diminuir com o passar do tempo. Em estudos recentes, há evidências que os casos não tinham antecedentes vacinais e um número bem pequeno de casos pode ser associado a falhas vacinais (SEWARD e ORESTEIN, 2012; LANINI et col, 2014; LEMOS et al.,2016). Desta forma, as cadeias de transmissão destes surtos são mantidas de forma

esparsas entre os menores de 15 meses. Portanto, se aceita que possam acontecer casos entre os adultos, porém, geralmente o número de suscetíveis não permitirá manter a transmissão da doença.

Diminuição da imunidade – a diminuição da imunidade gerada pela imunização ativa por vacina também tem sido repetidamente objeto de preocupação e estudo. Em um estudo, houve documentação de soroconversão em 175 crianças e em um período de 10 anos, 5% destes adoeceram de sarampo. No entanto, o percentual de falhas vacinais secundárias não é confirmado nos surtos da doença em territórios com programa de vacinação (LEBARON, BEELER, SULLIVAN, FORGHANI et al, 2007).

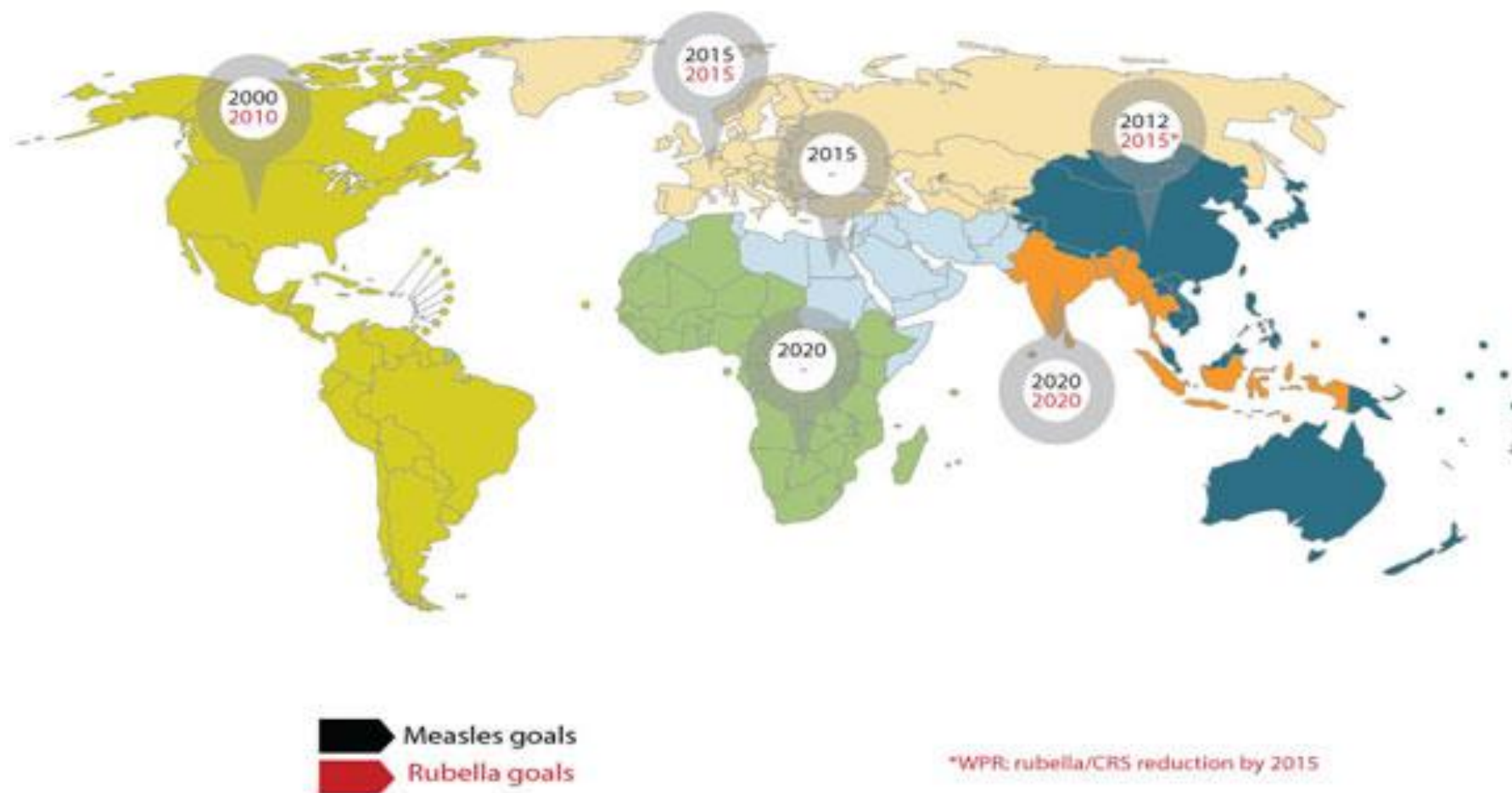
Não há evidências que a imunidade conferida pela vacina acabe com o passar dos anos. Estudos mostram que a taxa de ataque em população vacinada depois de 10 anos é inferior de 5%, compatível com as falhas primárias de vacinação (PEÑA-REY, CASTELLANOS, SUÁREZ, ALCALDE, MARTÍNEZ, 2006). Portanto, mesmo que a imunidade tenda a decrescer com o tempo essa não parece representar um obstáculo para a erradicação da doença (WHO, 2009; CANADÁ, 2012). Também se conhece que as pessoas vacinadas que se expõem ao vírus podem desenvolver infecções subclínicas que se traduzem em um aumento do título de anticorpos. Este achado também sugeriu a possibilidade da transmissão se manter com ausência de casos clinicamente detectáveis. Entretanto, as investigações laboratoriais realizadas em pacientes vacinados e assintomáticos e que haviam sido contatos de casos de sarampo, não pode evidenciar a eliminação do vírus. Ademais, o estudo de virologia molecular tem demonstrado a eliminação completa de genótipos com substituição por novos genótipos. Portanto, todas as provas sinalizam que os casos subclínicos não possuem um importante papel na transmissão da doença (ORESTEIN, STREBEL, PAPANIA e SUTTER, 2000).

Por fim, o principal desafio para a eliminação do sarampo, tecnicamente é o risco constante de importações de casos com possibilidades de gerar surtos e que se reestabeleçam as cadeias de transmissão endêmica (CDC, 2005; DE QUADROS, 2004). Para prevenir estes riscos, deve-se manter sistemas de vigilância robustos que permitam

detecção rápida dos casos, sua confirmação e estabelecer atividades pertinentes de forma oportuna (DE QUADROS, 2004). O esforço deverá ser mundial e os programas de eliminação tem coincidido com o aumento de viajantes internacionais, que aumentam as possibilidades de importações, tornando-se em outro desafio, que é vacinar com duas doses os viajantes.

Os surtos recentes no Brasil também sinalizaram quais grupos são de risco para o acometimento do sarampo. Demonstrou, também, os altos custos para a contenção de uma epidemia de sarampo, além dos cuidados clínicos com os acometidos. Portanto, sempre deve-se buscar altas coberturas vacinais a fim de provocar a imunidade de rebanho (LEMOS et al, 2016).

Figura 20 - Metas e objetivos do controle do sarampo e rubéola, OMS.



Fonte: Who, 2011. Disponível em: www.who.int/measles

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

Descrever a epidemia de sarampo no Ceará-Brasil, destacando as características do acometimento, enfrentamento, resposta coordenada, utilizando-se da experiência vivenciada no Ceará para desenvolver ferramenta preditiva de ocorrência de novas epidemias nas Américas.

3.2 ESPECÍFICOS

- Descrever a epidemia de sarampo no período pós-eliminação nas Américas, a fim de demonstrar o comportamento do vírus, acometimento e sua distribuição;
- Descrever estratégias de enfrentamento adotadas e eficácia das medidas de vigilância e controle implementadas durante a epidemia;
- Descrever dinâmica de transmissão viral durante a epidemia;
- Apresentar critérios utilizados para evidenciar a interrupção da circulação de sarampo na epidemia;
- Elaborar um modelo padronizado de análise de risco, a fim de categorizar os municípios de acordo com risco de reintrodução e transmissão continuada do vírus sarampo/rubéola, em cenário de pós-eliminação, embasado na experiência da epidemia de sarampo no Estado de Ceará, 2013 a 2015.

4. RESULTADOS

Artigo 1 – Epidemia de Sarampo no Brasil em período pós-eliminação nas Américas

Artigo 2 – Enfrentamento da epidemia de sarampo: resposta coordenada e estratégias de contenção

Artigo 3 – Dinâmica de transmissão do vírus do sarampo em período pós-eliminação nas Américas

Artigo 4 – Matriz de análise de risco para introdução do sarampo e rubéola em regiões que já alcançaram a eliminação

4.1 EPIDEMIA DE SARAMPO NO BRASIL NO PERÍODO PÓS-ELIMINAÇÃO NAS AMÉRICAS

Outbreak of Measles in Brazil in the era of after-elimination in American

ARTIGO 1

RESUMO

Em 2001, Brasil registrou último caso autóctone de sarampo e mesmo diante dos esforços para manter a eliminação, em 2013 o vírus foi reintroduzido no Nordeste. Relatamos uma epidemia de sarampo ocorrida no Ceará, na era pós-eliminação nas Américas. Houve transmissão por 20 meses com 1.052 casos confirmados em 38 municípios. A incidência chegou a 393,4/100.000 habitantes, de forma dispersa na comunidade. O principal local de disseminação foi o ambiente hospitalar, sendo identificado o genótipo D8. A média de idade foi de 14 anos (1m-62a), com internação em 18% dos casos (média de sete dias). Configurou risco para gravidade ter menos de 1 ano ($p=0,00$) e não ser vacinado ($p=0,00$). Nenhum paciente morreu e foram identificados 196 possíveis coinfeções com dengue. Evidenciou-se cobertura vacinal administrativa $>100\%$, nas coortes de 1 a 14 anos, podendo conter imprecisões pela forma de aferição. A maior susceptibilidade foi em $<$ de um ano. Surgem desafios pós-eliminação com a circulação concomitante de zika, dengue e chikungunya, exigindo vigilância sensível para monitoramento de zonas de risco de importação.

PALAVRAS-CHAVE – epidemia, sarampo, saúde pública, epidemiologia.

INTRODUÇÃO

A pactuação mundial de controle do sarampo, também com objetivo de reduzir a morbimortalidade infantil, é datada de 1989, na 42^a Assembleia Mundial de Saúde¹. Em 1992, o Brasil se antecipou e adotou a meta de eliminação do sarampo para o ano 2000, com a implantação do Plano Nacional de Eliminação do Sarampo². Movimento como este

se deu em 1994, nas Américas, na 24ª Conferência Sanitária Panamericana³. Oito anos após acordos firmados entre os países e a Organização Pan Americana de Saúde (OPAS), em 2002, a transmissão da última cepa endêmica do vírus do sarampo nas Américas, genótipo D6, foi interrompida⁴.

O próximo desafio seria eliminar a Rubéola e Síndrome da Rubéola Congênita (SRC) e certificar a eliminação do sarampo. Em 2003, o esforço foi renovado através de novas metas pactuadas nas Américas⁵. Em 2007, a criação de comitês nacionais para a verificação da eliminação do sarampo e rubéola consolidou ainda mais os passos dados frente a eliminação das doenças⁶. Em 2012, a Região das Américas desenvolveu um plano de ação para manter uma vigilância de alta qualidade, altas coberturas vacinais e determinação de áreas de risco para a importação, considerando estes como desafios na era pós-eliminação⁷.

Mesmo diante desse histórico de iniciativas coordenadas, o sarampo permanece como uma das principais causas de morbimortalidade entre crianças menores de cinco anos. Só em 2014 foram registrados mais de 260 mil casos da doença, com 114.900 óbitos, números que impressionam embora a vacina contra o sarampo tenha prevenido mais de 17 milhões de casos da doença entre os anos de 2000 e 2014⁸⁻¹². Não restam dúvidas sobre o impacto e a importância da vacinação específica contra sarampo para a saúde pública mundial.

Caminhando para a erradicação do sarampo até 2020 em pelo menos cinco regiões do mundo, com objetivo de reduzir pelo menos 95% nas mortes globais por sarampo, a Organização Mundial de Saúde (OMS)⁷ apresenta uma estratégia de cinco frentes, que são elas: programas com alta cobertura vacinal; monitoramento da propagação da doença utilizando laboratórios de vigilância; preparação e resposta às epidemias de sarampo e rubéola; comunicação e envolvimento da comunidade e pesquisa e desenvolvimento¹³.

No Brasil, o último caso autóctone de sarampo havia sido confirmado no ano de 2001. Porém, entre os anos de 2002 e 2012 foram notificados 175 casos importados, mostrando as grandes dificuldades para o enfrentamento da doença em período pós-eliminação. Em 2013, foram registrados 224 casos no estado de Pernambuco e 1 caso no Ceará,

nordeste do Brasil². Seria a reintrodução do sarampo nas Américas, que no entanto, não comprometeu a eliminação da rubéola e da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC)¹⁰.

No Ceará, estado com cerca de 8,6 milhões de habitantes e o quinto mais populoso do país¹⁴, deflagrou-se uma epidemia que durou 20 meses e acometeu 38 municípios^{15,16} após 13 anos sem circulação endêmica do vírus do sarampo. O presente estudo descreve a epidemia de sarampo em período pós-eliminação nas Américas, a fim de demonstrar o comportamento do vírus, acometimento e sua distribuição.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado estudo epidemiológico, descritivo, retrospectivo, da epidemia de sarampo no Estado do Ceará, Nordeste do Brasil, na era pós-eliminação nas Américas.

Foram consideradas variáveis relativas ao tempo (período do adoecimento, período de transmissibilidade, tempo de hospitalização, distribuição por semana epidemiológica e meses), pessoa (idade, sexo, raça/cor, sinais e sintomas, anos de estudo, estado vacinal, susceptibilidade) e lugar (município de residência). O estudo foi realizado entre dezembro de 2013 e outubro de 2015, considerando um período de incubação antes do primeiro caso confirmado e cinco períodos de incubação após o último caso confirmado.

Fonte de dados

Os dados foram coletados por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde do Brasil, do Sistema de Gerenciamento de ambiente laboratorial (GAL) do Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará (LACEN), do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI), de prontuários e fichas de atendimento dos casos que foram hospitalizados, da planilha de Monitoramento dos casos suspeitos/confirmados de sarampo utilizada pela Secretaria de Saúde do Estado do Ceará e de relatórios de investigação de campo.

Definição de caso

Foi considerado caso confirmado de sarampo, todo paciente que, independentemente da idade e da situação vacinal, tenha apresentado febre e exantema maculopapular acompanhados de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: tosse e/ou coriza e/ou conjuntivite, com diagnóstico laboratorial OU paciente com os mesmos sintomas e que teve contato com algum caso confirmado por critério laboratorial^{2,17}.

Caso de sarampo confirmado por critério laboratorial¹⁸ é todo aquele que tenha coletado pelo menos uma amostra de sangue (soro) na fase aguda (até 28 dias após o início do exantema) para realização de sorologia para pesquisa de anticorpos específicos para sarampo (IgM), pelo método ELISA e com resultado positivo, ou se em amostra de urina (colhido até 30 dias após o início do exantema) e/ou swab bilateral de oro e nasofaringe (colhido até 7 dias após o início do exantema), tenha sido identificado o vírus do sarampo pela reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR). Nos casos em que as amostras de sangue foram colhidas precocemente, ou seja, antes do quinto dia de início do exantema, foi realizada segunda coleta de sangue, 10 dias após a primeira coleta, para verificação da titulação de IgG a fim de evidenciar a duplicação nos títulos^{19,20}. Os exames foram realizados no Laboratório Central de Saúde pública do Ceará e na Fundação Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro.

O estado de vacinação dos pacientes foi registrado, após verificação em caderneta de vacina e constatação de dose há mais de 30 dias antes do exantema²¹. No calendário básico de vacinação do Programa Nacional de Imunizações do Brasil, a recomendação da vacinação com a vacina tríplice viral – proteção contra sarampo, caxumba e rubéola (VTV) é administrar a primeira dose aos 12 meses e a segunda dose aos 15 meses^{2,22}.

Foi considerado caso grave de sarampo todo paciente que necessitou de hospitalização e/ou que apresentou alguma complicação, como desidratação, diarreia prolongada, vômitos, complicações oculares, entre outras, no curso da doença.

Análise de dados e aspectos éticos

Foi criado um banco de dados específico com as informações e a análise foi realizada utilizando o software Epi Info7.0®. Foi realizada regressão logística bivariada para calcular a razão de chances de hospitalização, considerando o teste de χ^2 , $p < 0,05$ significativo, intervalo de confiança de 95% e erro de 5%.

A incidência por faixa etária foi calculada utilizando o número de casos confirmados de sarampo, dividido pela população residente no Ceará no ano de ocorrência, da mesma faixa-etária e multiplicado por 100 mil. A taxa de incidência por município foi calculada utilizando o número de casos confirmados de sarampo residentes no município específico, dividido pela população residente no mesmo município e multiplicado por 100 mil.

O estudo respeitou todos os preceitos éticos da resolução 466/2012, sendo aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa, com o CAAE - 43405315.3.0000.5049.

RESULTADOS

Descrição da epidemia

Entre dezembro de 2013 e outubro de 2015 foram notificados 4.631 casos suspeitos de sarampo. Entre os casos suspeitos, 22,7% (1.052/4.631) foram confirmados e 77,7% (3.597/4.631) descartados. Entre os casos descartados, 17,6% (633/3.597) tiveram diagnóstico de dengue, 1,0% (33/3.594) foi associado à reação da vacina, 0,5% (17/3.597) foram confirmados para outras doenças exantemáticas e 0,4% (14/3.597) foram confirmados para o vírus Zika.

Identificação do caso índice e disseminação do vírus

No dia 11 de janeiro de 2014 o plantão epidemiológico da Secretaria de saúde do Ceará recebeu a notificação de um caso suspeito de sarampo. Tratava-se do caso índice da epidemia, sendo do sexo masculino, 27 anos, médico, residente na cidade de Fortaleza,

sem história de vacina, apresentando febre, exantema, conjuntivite e tosse há sete dias. Na investigação o paciente negou contato com pessoas com exantema, mas relatou ter participado de um evento no final do ano de 2013 onde havia presença de turistas estrangeiros. Durante o período considerado de transmissibilidade o paciente trabalhou como plantonista em três diferentes hospitais de Fortaleza. Exame realizado no dia 12 de janeiro apresentou resultado IgM reagente para sarampo e posteriormente foi identificado o genótipo D8 em exame de biologia molecular.

Após a confirmação, foi realizada busca retrospectiva nos hospitais em que o médico trabalhou, na qual outro caso com data do exantema em 25 de dezembro de 2013, foi identificado. Tratava-se do caso primário da epidemia, sendo residente em Fortaleza, do sexo feminino, 18 anos, com história de febre, vômito, diarreia. O genótipo D8 foi identificado em urina, em amostra coletada 30 dias após o início do exantema. Paciente foi tratada como dengue. Durante sua hospitalização, manteve contato com outros pacientes e profissionais de saúde, transmitindo a doença também para familiares e vizinhos.

A fonte de infecção no início da epidemia permanece desconhecida. Após esses dois primeiros casos, foram confirmados mais 124 casos em outros nove municípios, em menos de 30 dias. Mesmo desconhecendo a exposição, o hospital foi o local mais provável de infecção de grande parte dos casos no início da epidemia, que configuraram espaços de disseminação da doença, pois logo após o período de incubação, os pacientes retornavam com sintomas de sarampo, em período de transmissibilidade, possivelmente transmitindo a doença para outras pessoas, sem terem o diagnóstico de sarampo.

Ainda sobre a identificação dos pacientes e disseminação do vírus, cada caso transmitiu a doença sem saber que padecia de sarampo, em média, por 8 dias antes que o sistema de saúde o identificasse (mediana - 8 dias, moda – 10 dias), sendo que 50% (523/1052) dos casos disseminaram entre 7 e 9 dias e 30% (315/1052) disseminaram os vírus em todo o seu período de transmissibilidade sem conhecer que estava doente de sarampo. Considerando que o vírus do sarampo é altamente contagioso, cerca de 18 novos casos podem surgir a partir do contato com um doente, em local fechado, por no mínimo duas horas, em uma população altamente suscetível.

No ano de 2014 ocorreram 840 casos, nos 12 meses do ano, com o primeiro pico de transmissão nas semanas 2 a 8 e segundo pico de transmissão nas semanas 29 a 35 (Figura 22). A epidemia acometeu 34 diferentes municípios do Ceará, todos localizados na região norte do Estado, destacando-se Massapê, com uma incidência de 393,4 casos/100.000 habitantes e Fortaleza que concentrou 51,4% (432/840) de todos os casos.

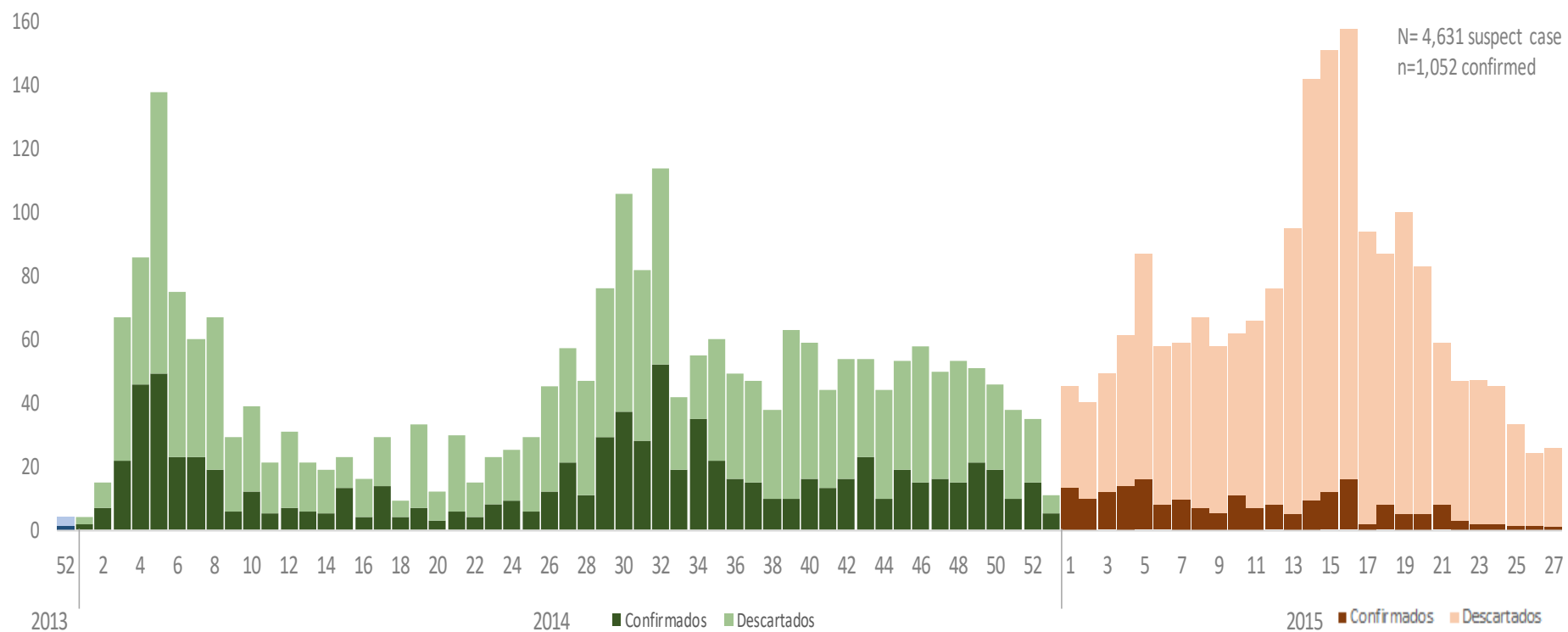
Em 2015 foram confirmados casos até a semana 27, com picos nas semanas 5 e 16 e diminuição progressiva das confirmações (Figura 22). Houve confirmação de casos em 13 municípios, com destaque para Caucaia (24,2 casos/100.000 habitantes) (Figura 23), no qual foi confirmado o último caso da epidemia.

No cenário epidemiológico da ocorrência da epidemia, a cobertura vacinal de rotina com a primeira dose da VTV era superior a 100% na coorte populacional vacinada no ano de 2013, considerando a faixa etária de 1 a 4 anos.

Confirmação da epidemia

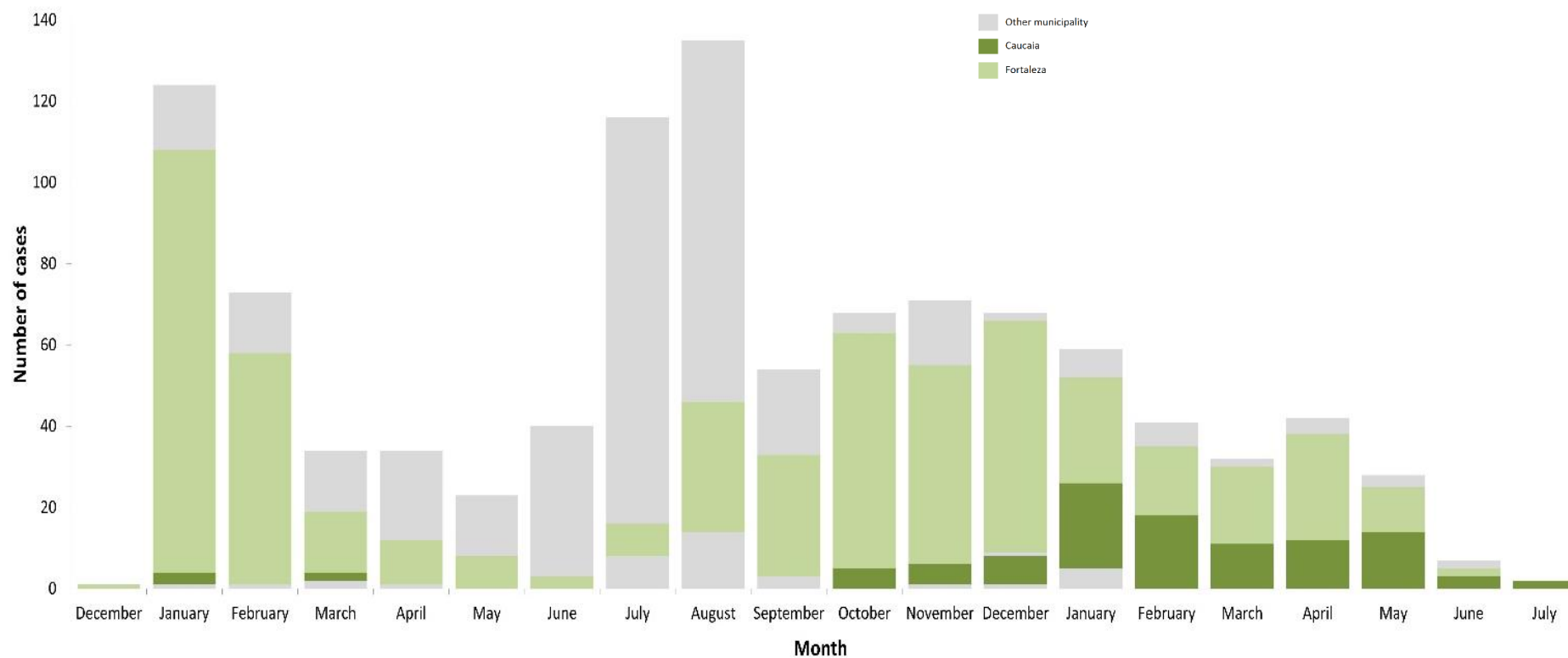
A primeira cadeia de transmissão teve duração 10 semanas epidemiológicas (SE), com velocidade de transmissão de 6,8 casos por SE, acometendo 12 diferentes bairros da cidade de Fortaleza. Foi confirmada a ocorrência de casos por 81 semanas e a epidemia foi considerada controlada após 12 semanas sem o registro de casos novos. A incidência da epidemia no Estado do Ceará foi 9,8 casos por 100 mil habitantes.

Figura 22 - Casos confirmados de sarampo, por semana epidemiológica, entre 2013 e 2015, no Ceará, Nordeste do Brasil.



Fonte: Autora

Figura 23 - Distribuição dos casos de sarampo, por mês de ocorrência e município de residência, 2013-2015, Ceará-Nordeste do Brasil.



Fonte: Autora

Estudo sorológico

Dentre todos os casos suspeitos, 90,5% (4.216/4.631) realizaram testes sorológicos para pesquisa de anticorpos da classe IgM e IgG específicos para sarampo. Destes, 56,1% (2.239/4.216) tiveram IgG reagente com titulações protetoras, 42,2% (1.779/4.216) tiveram IgG não reagente e 4,7% (198/4.216) tiveram IgG inconclusivo. A maior susceptibilidade foi na faixa etária de menores de 1 ano com 77,6% (705/908) de suscetíveis (tabela 2).

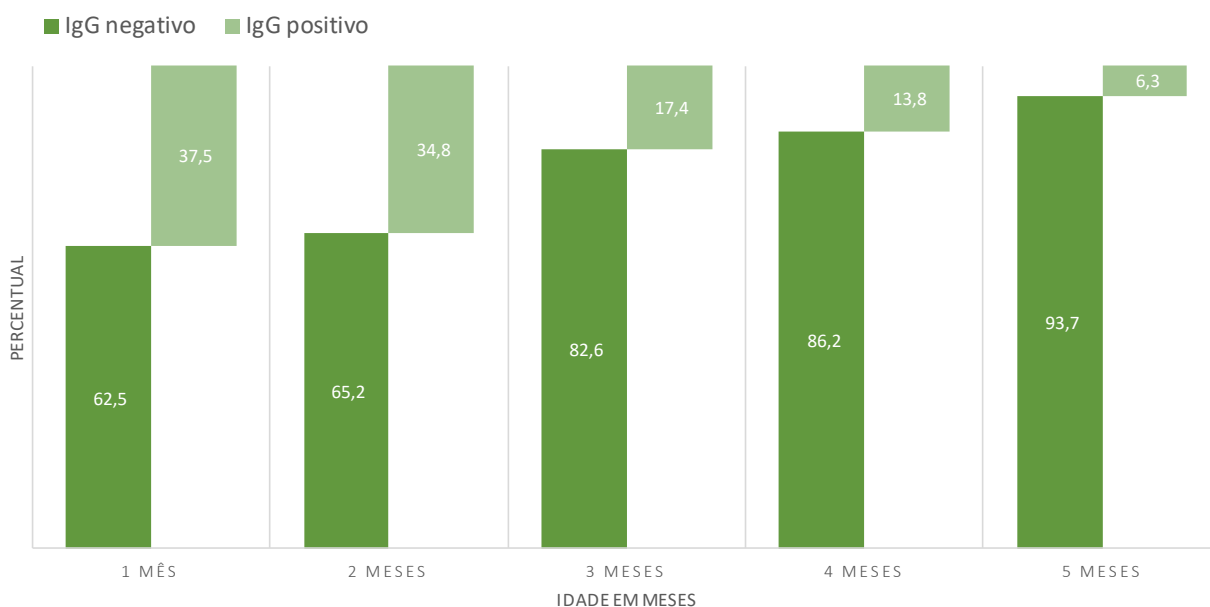
Quanto aos menores de 6 meses que realizaram sorologia para pesquisa de IgG e que tiveram resultado laboratorial, 15,6% (46/294) foram reagentes, com presença de anticorpos maternos e 84,3% (248/294) das crianças não apresentou anticorpos maternos. Ao passar dos meses de vida, o percentual de crianças que apresentaram anticorpos IgG positivos diminuiu, enquanto o de crianças sem anticorpos IgG aumentou (figura 21).

Tabela 2 - Distribuição dos casos suspeitos de sarampo, segundo susceptibilidade, 2013-2015, Ceará-Brasil.

Faixa Etária	Resultado sorológico de pesquisa de IgG para sarampo								Sorologia com	
	Reagente		Não reagente		Inconclusivo		Não realizado		Resultado	Suscetíveis
	n	%	N	%	n	%	n	%	(SR* e SNR**)	
< de 6 meses	46	2,1	248	13,9	10	5,1	35	8,4	294	84,3
6 meses a 1 ano	157	7,0	457	25,7	33	16,7	57	13,7	614	74,4
1 a 4 anos	669	29,9	220	12,4	36	18,2	129	31,1	889	24,7
5 a 9 anos	236	10,5	85	4,8	16	8,1	51	12,3	321	26,5
10 a 14 anos	201	9,0	135	7,6	13	6,6	30	7,2	336	40,2
15 a 19 anos	194	8,7	189	10,6	25	12,6	24	5,8	383	49,3
20 a 29 anos	358	16,0	263	14,8	41	20,7	45	10,8	621	42,4
30 a 39 anos	182	8,1	95	5,3	16	8,1	25	6,0	277	34,3
40 a 49 anos	121	5,4	58	3,3	6	3,0	13	3,1	179	32,4
50 anos ou mais	75	3,3	29	1,6	2	1,0	6	1,4	104	27,9
Total	2.239	100,0	1.779	100,0	198	100,0	415	100,0	4.018	44,3

*Soro reagente. **Soro não reagente. Fonte: Autora

Figura 21 - Distribuição dos casos suspeitos de sarampo em crianças menores de seis meses, segundo resultado sorológico IgG, 2013-2015, Ceará-Brasil.



Fonte: Autora

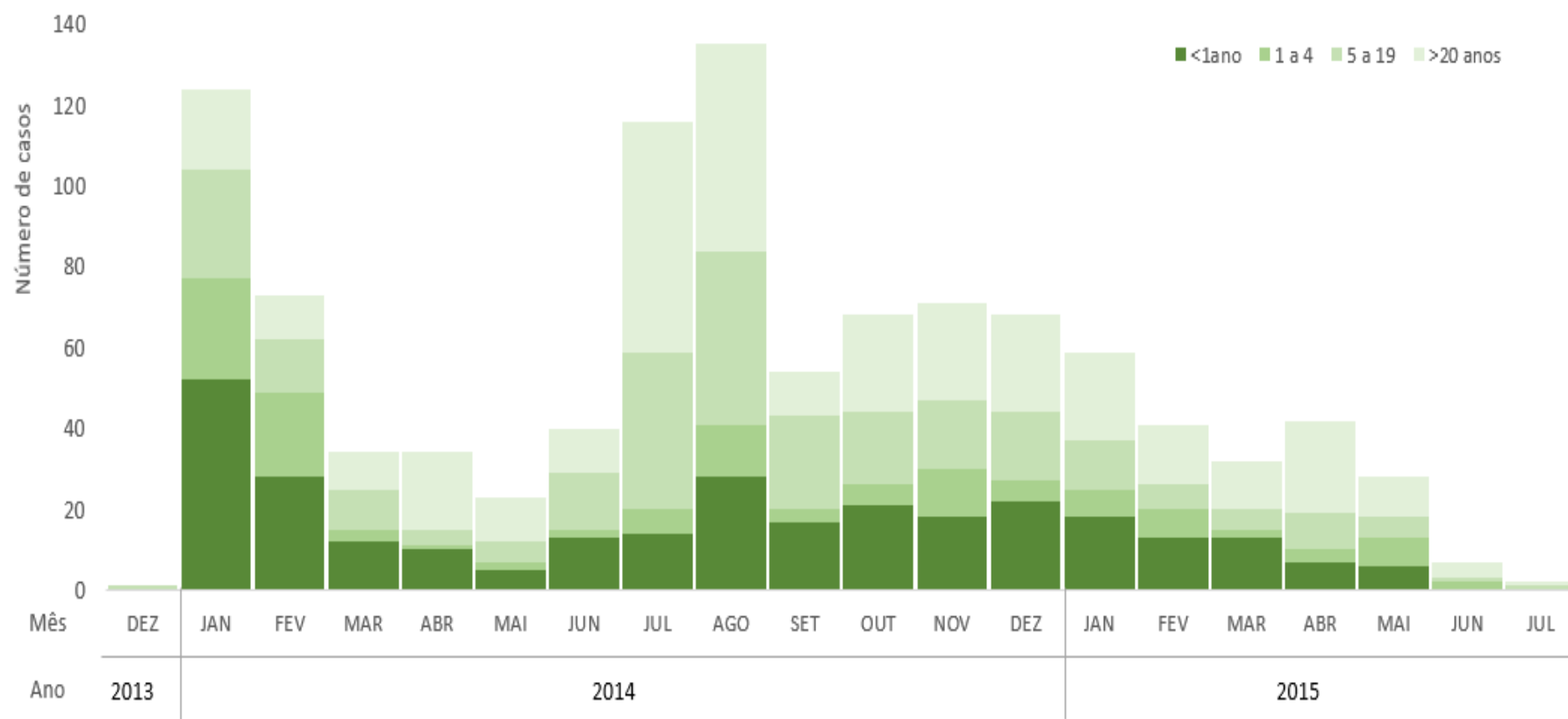
Perfil dos casos confirmados - Aspectos clínicos e sociodemográficos

Entre os casos confirmados, a média de idade foi de 14 anos (1 mês a 62 anos). O sexo masculino prevaleceu com 58,6% (617/1.052), 71,6% (753/1.052) eram pardos e 92,5% (973/1.052) residiam em área urbana. A incidência foi maior entre os que tinham até nove anos de estudo, com 61,9 casos para cada 100.000 habitantes (Tabela 3 e Figura 24).

Os sinais e sintomas mais prevalentes foram: febre (100% - 1.052/1.052), exantema (100% - 1.052/1.052), tosse (91,4% - 962/1.052), coriza (73,0% - 769/1.052) e conjuntivite (65,1% - 685/1.052). A coriza foi mais frequente entre os menores de quatro anos enquanto a conjuntivite entre os maiores de 40 anos.

Dos casos, 9,3% (98/937) tinham pelo menos uma dose de vacina há mais de 30 dias antes do início de exantema. O maior percentual de casos entre os vacinados concentrou-se também na faixa etária de 1 a 4 anos (22,4% - 22/98) e a maior incidência de casos entre os vacinados deu-se entre as crianças de 6 meses a menores de 1 ano, sendo 13 casos por 100.000 habitantes (Tabela 4).

Figura 24 - Distribuição dos casos de sarampo, por mês de ocorrência e faixa etária, 2013-2015, Ceará-Nordeste do Brasil.



Fonte: Autora

Figura 25 - Incidência de sarampo por 100.000 habitantes e município de residência, 2013-2015, Ceará-Brasil.



Fonte: Autora

Tabela 3 - Aspectos sócio-demográficos dos casos confirmados de sarampo durante a epidemia de 2013 a 2015, no Ceará, nordeste do Brasil.

Variável	Ano	2013			2014			2015			Notificados	Total		
	População	n	%	Inc.	n	%	Inc.	n	%	Inc.		n	%	Inc.
Sexo														
Feminino	4.411.145	1	100	0,02	347	41,3	7,9	88	41,7	2	2280	435	41,3	9,9
Masculino	4.194.860	-	-	-	493	58,7	11,8	123	58,3	2,9	2350	617	58,6	14,7
Raça/Cor														
Branca	2.431.794	-	-	-	190	22,6	7,8	42	20	1,7		232	22,1	9,5
Preta	282.209	-	-	-	5	0,6	1,8	7	3,3	2,5		12	1,1	4,3
Parda	3.843.504	1	100	0,03	546	65	14,2	207	98,4	5,4		753	71,6	19,6
Área/Residência														
Urbana	4.765.101	1	100	0,02	777	92,5	16,3	196	92,8	4,1		973	92,5	20,4
Rural	1.863.162	-	-	-	62	7,4	3,3	15	7,2	0,8		77	7,3	4,1
Anos de estudo														
< de 9 anos	3.563.609	-	-	-	34	4	1	13	6,1	0,4		47	4,5	1,3
9 anos	37.164	-	-	-	17	2	45,7	6	2,8	16,1		23	2,2	61,9
9 e 11 anos	262.400	1	100	0,38	28	3,3	10,7	13	6,1	5		41	3,9	15,6
12 anos ou mais	801.244	-	-	-	68	8,1	8,5	18	8,5	2,2		86	8,2	10,7
Não se aplica	801.244	-	-	-	544	64,8	67,9	94	44,4	11,7		638	60,6	79,6
Faixa Etária														
< 6 meses	57.663	-	-	-	89	10,6	154,3	26	12,3	45,1		115	10,9	199,4
6 meses a < 1 ano	69.195	-	-	-	151	18	218,2	31	14,7	44,8	1.044	181	17,3	263
1 a 4 anos	515.992	-	-	-	93	11,1	18	28	13,3	5,4	1,054	121	11,5	23,4
5 a 9 anos	708.874	-	-	-	43	5,1	6,1	9	4,3	1,3		52	4,9	7,3
10 a 14 anos	862.582	-	-	-	85	10,1	9,9	9	4,3	1		94	8,9	10,9
15 a 19 anos	862.235	1	100	0,12	111	13,2	12,9	21	10	2,4		133	12,6	15,4
20 a 29 anos	1.595.273	-	-	-	150	17,9	9,4	52	24,6	3,3		202	19,2	12,7
30 a 39 anos	1.257.355	-	-	-	58	6,9	4,6	18	8,5	1,4		76	7,2	6
40 a 49 anos	1.038.969	-	-	-	41	4,9	3,9	11	5,2	1,1		52	4,9	5
50 anos ou mais	1.624.147	-	-	-	19	2,3	1,2	6	2,8	0,4		25	2,4	1,5

Fonte: Autora Inc. = incidência.

Tabela 4 - Distribuição dos casos de sarampo com história de vacinação com uma dose com mais de 30 dias antes do exantema, 2013-2015, Ceará-Brasil.

Faixa Etária	População	Nº de casos confirmados	Vacinado > 30 dias			OR
			N	%	Incidência	
<i>6 meses a 11 meses</i>	69.195	181	9	5,0	13,0	
<i>1 a 4 anos</i>	515.992	121	22	18,2	4,3	
<i>5 a 9 anos</i>	708.874	52	5	9,6	0,7	
<i>10 a 14 anos</i>	862.582	94	18	19,1	2,1	
<i>15 a 19 anos</i>	862.235	133	20	15,0	2,3	
<i>20 a 29 anos</i>	1.595.273	202	16	7,9	1,0	
<i>30 a 39 anos</i>	1.257.355	76	6	7,9	0,5	
<i>40 a 49 anos</i>	1.038.969	52	1	1,9	0,1	
<i>50 anos ou mais</i>	1.624.147	25	1	4,0	0,1	
Total	8.592.285	936	98	10,5	1,1	

Fonte: Autora

Entre os casos confirmados, 86,4% (909/1.052) tiveram diagnóstico laboratorial, 7,4% (78/1.052) foram vinculados a outros casos confirmados de sarampo e 6,2% (65/1.052) foram confirmados por critério clínico, sendo que 18,6% (196/1.052) tiveram diagnóstico de possível coinfeção com dengue.

Os achados de biologia molecular e estudo filogenético direcionam para a evidência de duas introduções do vírus com genótipo D8 em momentos diferentes da epidemia, sendo que este foi identificado em 116 amostras.

Hospitalização

Ocorreu hospitalização em 18% (192/1052) dos casos e destes, 23,0% (45/192) foram considerados graves, permanecendo, em média, por sete dias de internação. Os outros 77% (147/192) foram classificados como casos leves, com uma média de quatro dias de

internação. A taxa de incidência entre os pacientes internados foi mais elevada entre aqueles de 6 meses a 1 ano de idade (82,4/100.000 habitantes). As principais complicações clínicas apresentadas pelos pacientes hospitalizados foram diarreia por mais de três dias (25,0% - 48/192), diarreia associada à vômitos (13,0% - 25/192) e desconforto respiratório grave (10,4% - 20/192).

Os casos confirmados de sarampo tiveram 5,7 vezes mais chances de serem hospitalizados do que os casos que foram descartados ($p=0,00$). Estar na faixa de 5 a 19 anos e 20 anos ou mais, conferiu proteção de cerca de 78% (*odds ratio*= 0,22 e $p=0,00$) e na faixa etária de 1 a 4 anos, de 13,0% (*odds ratio*=0,87 e $p=0,56$) se comparados aos que eram menores de 1 ano. Os que não eram vacinados, foram hospitalizados 5,7 vezes mais que os não vacinados ($p=0,00$). As mulheres tiveram 3% mais chances de serem hospitalizadas que os homens, porém sem diferença estatística ($p=0,88$). O ano de adoecimento também foi risco para gravidade, sendo que adoecer em 2014 teve a razão de chance 50% maior de hospitalização do que em 2015 ($p=0,00$). Residentes de municípios do interior do estado tiveram 34% menos chances de evoluir com hospitalização, se comparados com os residentes em Fortaleza, tendo diferença estatisticamente significativa (*odds ratio*= 0,64 e $p=0,00$).

DISCUSSÃO

Após o último caso confirmado em 1999 e depois de 13 anos sem ocorrência de casos de sarampo no Ceará, ocorreu uma epidemia com 1.052 casos confirmados, duração de 20 meses, disseminada por 38 municípios da região norte do Estado.

Em setembro de 2001, houve a interrupção da circulação do vírus autóctone do sarampo genótipo D6, que circulava na Região desde 1995 e causou grandes surtos no Brasil, Argentina, Bolívia, República Dominicana e Haiti. No mesmo mês, foi detectado na Venezuela um novo genótipo de sarampo (D9)²². Em 2012, foram identificados com maior frequência os genótipos D4, que circulou no continente europeu, B3 no continente africano, D8 e D9 na Ásia sul oriental e no Pacífico³. Na epidemia do Ceará, houve a reintrodução do genótipo D8 que circulava simultaneamente e, de forma endêmica, em países da Europa, como Alemanha, Itália, Croácia, entre outros²³. A genotipagem

realizada em regiões de eliminação permite diferenciar os casos autóctones de possíveis casos importados, por isso é fundamental estrutura para isolamento desses vírus²⁴.

Os casos ocorreram isoladamente, se considerarmos a unidade familiar, diferente da ocorrência em períodos endêmicos em que famílias inteiras adoeciam e muitas crianças morriam da doença²⁵, sugerindo uma mudança no padrão de acometimento dos casos em período pós-eliminação do sarampo.

Ainda há ocorrência endêmica do sarampo em países do Pacífico Ocidental, África, Sudeste da Ásia, Mediterrâneo Oriental e Europa^{25,26}. As Américas ainda enfrentam grandes desafios devido às várias e contínuas importações de casos de sarampo. Entre 2003 e 2014, foram notificados 5.077 casos de sarampo importados, principalmente no Brasil, Canadá e Estados Unidos²⁷. A duração e força de uma epidemia dependem do potencial de transmissibilidade e do poder de disseminação do agente etiológico, além do acúmulo de população suscetível exposta ao agente e do período de incubação da doença²⁸. Desta forma e, considerando o grande potencial de transmissibilidade do sarampo²³, é fundamental implementar a vigilância ativa de casos e com resposta laboratorial oportuna. A dificuldade do diagnóstico médico no período prodrômico facilitou a disseminação do vírus e evidencia a importância de ações oportunas na identificação de um caso suspeito.

O ambiente hospitalar configurou local de infecção e de casos secundários, gerando novas ondas de casos. No momento da confirmação do primeiro caso, provavelmente o vírus já havia se disseminado, tendo em conta que o caso índice trabalhou durante todo o período de transmissibilidade da doença mantendo contato com muitas pessoas que não puderam ser identificadas durante a investigação e impossibilitando de serem vacinadas adequadamente. Além disso, o cenário para facilitar a ocorrência da epidemia foi determinado, dentre outros fatores, pela sensação de proteção por alta cobertura vacinal administrativa, baixa sensibilização dos profissionais, ocorrência concomitante com epidemia de dengue e zika^{29,30}, pelo não monitoramento de áreas de risco para introdução do vírus e resposta tardia das unidades de saúde quanto à notificação de casos suspeitos e realização de bloqueio intrafamiliar.

No Brasil, as informações sobre cobertura vacinal são estimadas a partir do registro de produção dos serviços e podem conter uma série de imprecisões em número de doses

aplicadas e na idade das crianças vacinadas^{31,32} ou ainda pelas estimativas populacionais que não conferem com a população real. Em 2013 a cobertura de VTV aos 12 meses era superior a 110%, de forma homogênea no Estado.

Ainda em 2013 foi implantado no Brasil um novo Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SISPNi) que se propôs a registrar nominalmente as pessoas vacinadas e por local de procedência³³. No entanto, este processo de implantação depende de vários fatores, e não se deu simultaneamente em todo o país. A implantação efetiva desse sistema deverá trazer um ganho exponencial à vigilância, considerando que o registro nominal melhora a análise de cobertura vacinal e ainda permite conhecer onde residem as crianças que não foram vacinadas.

O sarampo é uma doença prevalente na infância em áreas endêmicas, com gravidade em épocas de grandes epidemias. Depois que os países se comprometeram a eliminá-lo, década de 1990, há diminuição dos casos e da mortalidade infantil. No entanto, têm sido observadas mudanças na idade dos acometidos, em regiões onde há altas coberturas vacinais³⁴. As crianças menores de um ano foram as mais acometidas no Ceará. Isso ocorreu provavelmente porque os filhos de mães vacinadas contra sarampo têm concentrações menores de anticorpos maternos para enfrentar infecção por vírus selvagem e também perdem a proteção de anticorpos maternos mais precocemente que os filhos de mães que vivem em áreas endêmicas, devido a falta de “booster”, conferido pelo contato com o vírus selvagem ou revacinação. No Ceará, nenhuma das crianças menores de um ano que adoeceram teve mãe com história pregressa de sarampo. Há evidências sugerindo que a perda precoce de anticorpos maternos em regiões com altas coberturas vacinais aumenta o risco de transmissão da doença nessa faixa etária^{35,36}. Outro aspecto a ser considerado é que a susceptibilidade em adultos teve consequências para as crianças, pois estes transmitiam o vírus para as crianças suscetíveis e ainda as mães suscetíveis não transmitiram anticorpos para os seus filhos, deixando-os vulneráveis ao adoecimento após contato com seus pais, irmãos e outras pessoas do convívio³⁷. As faixas etárias com maior incidência de casos por 100 mil habitantes foram as que tiveram menos oportunidade de vacinar-se ao longo dos anos³⁸. São consideradas suscetíveis todas as pessoas que não tiveram a doença ou que não foram imunizados com sucesso. A imunidade adquirida à doença é permanente². Crianças nascidas de

mães que tiveram a doença são imunes durante os primeiros 6 a 9 meses vida ou mais, dependendo da quantidade de anticorpos que a mãe transfere durante a gravidez e por meio do colostro e da velocidade de degradação de tais imunoglobulinas. Estes mesmos anticorpos maternos podem interferir na resposta à vacina, motivo pelo qual é recomendada aos 12 meses^{21,22}.

Em estudos realizados a eficácia estimada de proteção da vacina contra sarampo se dá entre 93% e 98%³⁹. Existem dois tipos possíveis de falhas na vacinação contra o sarampo: primárias e secundárias. Primárias ocorrem quando, após a vacinação, não há soroconversão e nas secundárias, quando aparece a doença em uma pessoa previamente vacinada e que tenha apresentado soroconversão após a vacinação, mas que perderam imunidade com o passar do tempo⁴⁰. A falha primária pode ocorrer por diversos fatores: vacinação em idades precoces, falha em cadeia de frio e outros problemas técnicos, existência de imunodeficiências, desnutrição ou outras doenças associadas, ainda que seja possível que fatores não bem conhecidos tenham um papel importante^{37,41}.

Apesar de várias estratégias de vacinação no estado do Ceará, a incidência foi mais elevada no sexo masculino. Tal fato pode ser explicado, em parte, pela campanha de vacinação realizada em 2008 para eliminação da rubéola onde foram vacinados cerca de 1,2 milhões de homens de 20 a 39 anos no estado do Ceará, mas a meta de cobertura não foi alcançada⁴². Em surtos reportados antes de 2013, ambos os sexos foram acometidos, com predominância no sexo masculino⁴³⁻⁴⁸. Considerando os homens não vacinados em 2008 ao percentual daqueles que não soroconverteram havia uma população susceptível estimada em mais de 280 mil homens^{49-51,23}, distribuídos no Ceará, o que equivale a 21% da população masculina. Isso aponta para necessidade de uma intervenção diferenciada para atingir os homens durante as campanhas de vacinação⁵²⁻⁵⁵.

Na epidemia do Ceará, a população parda foi a mais acometida, apresentando maior incidência. Entretanto, cabe destaque que no Brasil, essas informações sobre raça/cor, são autorreferidas e possuem limitações importantes^{56,57}.

Estudos sobre desigualdades em saúde utilizam frequentemente a escolaridade como indicador das condições sociais⁵⁸, pois o nível de escolaridade apresenta importantes

relações com o estilo de vida e comportamentos relacionados à saúde⁵⁹. Sujeitos com maior tempo de educação formal apresentam maior capacidade para o autocuidado, de engajamento em programas de prevenção e na resolução de problemas de saúde-doença⁶⁰. Embora uma maior escolaridade permita maior conhecimento de forma geral e que proporciona medidas de segurança pessoal como higienização e busca por prevenção específica como a vacinação⁶¹, na epidemia do Ceará, as maiores incidências foram detectadas entre a população que tinha 9 anos de estudos. O fato da maior parte dos casos terem se concentrado na zona urbana reflete a dinâmica de transmissão do sarampo, caracterizando-se pelo grande fluxo de pessoas por motivos laborais e altas densidades demográficas.

Nos adultos, a conjuntivite formou mais frequentemente a tríade do sarampo, enquanto que nas crianças a coriza foi mais importante. Os sinais e sintomas dos casos confirmados de sarampo na epidemia do Ceará estiveram classicamente caracterizados em definições de casos da doença para o sistema de vigilância de rotina⁶². O fato da co-circulação com dengue, que apresenta aspectos clínicos semelhantes ao do sarampo^{30,63,64}, reforça a necessidade de manter a vigilância ativa de rotina e com alta qualidade, considerando que o dengue pode mascarar a circulação do vírus do sarampo. Alcançar coberturas de vacinação administrativas elevadas, advindas de um sistema não nominal, não garante que a população esteja realmente vacinada e de forma homogênea, e ainda não são suficientes para identificar bolsões de suscetíveis. Devem complementar-se com ferramentas de estratificação por comunidades e monitoramento rápido de cobertura vacinal para identificar bolsões de suscetíveis, devido a não existência de um sistema nominal.

A epidemia sugeriu a existência de barreiras de acesso da população aos serviços de saúde, principalmente a vacinação para população masculina. Essas limitações não são necessariamente por conta da recusa à vacina, mas apontam que talvez as estratégias adotadas não sejam suficientes para responder às necessidades específicas dessa população. Devido à ausência, por mais de uma década, de casos de sarampo, os profissionais da saúde mais novos e a população não foram capazes de identificar oportunamente os casos suspeitos, em um cenário com alta circulação de casos de

dengue, sugerindo a necessidade de sensibilizar os profissionais de saúde públicos e privados⁶⁵⁻⁶⁷.

Surgem desafios importantes na era pós-eliminação com a circulação endêmica e concomitante de outros vírus que podem causar doenças exantemáticas, como zika, dengue e chikungunya. Isso exige a implementação de uma vigilância de qualidade e sensível para identificar oportunamente casos importados e pronta resposta, utilizando estratégias de enfrentamento com vacinas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO) [Internet]. 89^a Reunion del Consejo Ejecutivo. EB89/18. 16 de dezembro de 1991. Disponível em: apps.who.int/iris/bitstream/10665/190257/1/EB89/18/spa.pdf Acesso em: 06 de agosto de 2016
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
3. Organização Pan Americana de Saúde. 24^a Conferência Sanitária Panamericana. Whashington, D.C., EUA, 1994. Disponível em: www.paho.org/immunization/toolkit/resources/political-documents/es/-Resolucion-44-r1-s.pdf acesso em: 06 de agosto de 2016.
4. World Health Organization (WHO) [Internet]. Measles. Reported cases by WHO Region. 63.^a ASAMBLEA MUNDIAL DE LA SALUD A63/18 Punto 11.15 del orden del día provisional. Erradicación mundial del sarampión. Informe de la Secretaría. 2010.
5. Organização Pan Americana de Saúde. 44^a Conselho Diretor – 55^a Sessão do Comitê Regional da OMS para as Américas. Whashington, D.C., EUA, 22 setembro al 26 de setiembre de 2003. Disponível em: www.paho.org/immunization/toolkit/resources/political-documents/es/2003-Resolucion-44-r1-s.pdf acesso em: 06 de agosto de 2016.
6. Organização Pan Americana de Saúde. 27^a Conselho Diretor – 59^a Sessão do Comitê Regional da OMS para as Américas. Whashington, D.C., EUA, 01 a 05 de outubro de

2007. Disponível em: www1.paho.org/spanish/gov/csp/csp27.r2-s.pdf?ua=1 Acesso em: 06 de agosto de 2016.
7. Organização Pan Americana de Saúde. 28ª Conferência Sanitária Panamericana – 64ª Sessão do Comitê Regional da OMS para as Américas. Whashington, D.C., EUA, 17 a 21 de setembro 2012. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7022%3A2012-28th-pan-american-sanitary-conference-17-21-september-2012&catid=4548%3A28th-pan-american-sanitary-conference&Itemid=39541&lang=es acesso em: 30 de julho de 2016.
 8. World Health Organization (WHO) [Internet]. Measles surveillance data. Geneva: World Health Organization; 2015. Global Health Observatory (GHO) data: Measles. Disponível em: <http://www.who.int/immunization/diseases/measles/en/> acesso em: 30 de julho de 2016.
 9. World Health Organization (WHO) [Internet]. Measles. Reported cases by WHO Region. Reported cases by World Bank income group. Disponível em: http://apps.who.int/gho/data/view.main.1520_62?lang=en acesso em: 22 de junho de 2016.
 10. Organização Pan Americana de Saúde. 53ª Conselho Diretor – 66ª Sessão do Comitê Regional da OMS para as Américas. Whashington, D.C., EUA, 29 setembro a 04 de outubro de 2014. Disponível em: www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman/26task/3Ddoc_download/26gid/3D26361/26Itemid/3D270%26lang/3Dpt+&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br&client=firefox-b-ab acesso em: 16 de junho de 2016.
 11. World Health Organization (WHO) [Internet]. Measles surveillance data. Geneva: World Health Organization; 2015. Disponível em: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en/index1.html acesso em: 20 de junho de 2016.
 12. Rota PA, Brown K, Mankertz A, et al. Global distribution of measles genotypes and measles molecular epidemiology. J Infect Dis. 2011 ;204(Suppl1):8514
 13. World Health Organization (WHO) [Internet]. Global Measles and Rubella. Estrategic Plan 2012-2020. 2012.

14. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: www.ibge.gov.br/ Acesso em 02 de julho de 2016.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico do surto de sarampo em Pernambuco. Volume 44 N° 16 – 2013. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/03/Boletim-Sarampo-02-12-13.pdf> acesso em 02 de agosto de 2016
16. Secretaria de Saúde. Nota de encerramento da Epidemia de Sarampo. SESA/COPROM/NUVEP/SINANWEB. Disponível em: <http://www.saude.ce.gov.br/index.php/boletins?download=1520%3Aencerramento-surto-sarampo> . Acesso em: 30 de julho de 2016
17. Measles. In: Pickering LK, ed. 2000 Red book: report of the committee on infectious diseases. 25th ed. Elk Grove Village, Ill.: American Academy of Pediatrics, 2000:386.
18. Organización Panamericana de la Salud. Eliminación del Sarampión. Guía Práctico. Publicación Científica y Técnica N° 605. Segunda edición. 2007 Disponível em: www.paho.org/.../Eliminacion-del-Sarampion-2nd-edicion.pdf Acesso em: 06 de agosto de 2016.
19. Joseph, Barry S.; Cooper, Neil R.; Oldstone, M. B. Immunologic injury of cultured cells infected with measles virus. I. role of IgG antibody and the alternative complement pathway. **The Journal of experimental medicine**, v. 141, n. 4, p. 761-774, 1975.
20. World Health Organization (WHO) [Internet]. Base imunologica de immunization. Módulo XX: Sarampióm. Disponível em: www.opseco.org/sarampiom/centro_archivos/oms_base_inmunologica_inmunizacion.pdf Acesso em: 07 de Agosto de 2016.
21. Ministério da Saúde do Brasil. Programa Nacional de Imunizações. Calendário Nacional de Vacinação. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/197-secretaria-svs/13600-calendario-nacional-de-vacinacao> Acesso em: 06 de agosto de 2016.
22. World Health Organization (WHO) [Internet]. Alerta y respuestas mundiales. Sarampióm – Region de Europa de la OMS. Brote epidêmico. Disponível em: http://who.int/csr_don_6-march-2015-measles/es/ Acesso em: 06 de agosto de 2016.

23. World Health Organization (WHO) [Internet]. Sarampion. Nota descriptiva. <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs286/es/> acesso em: 12 de maio de 2016.
24. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid. Plan de Eliminación de Sarampion em la comunidade de Madrid. Documentos técnicos de Salud Pública, 2005.
25. Orenstein, W.; Seib, K. Mounting a Good Offense against Measles. The New England journal of medicine, Boston, v. 371, n. 18, p. 1661-3, Oct 30 2014. Disponível em:
<http://search.proquest.com/hospital/docview/1618915755/B0C2304523164432PQ/2?accountid=30676>>. Acesso em: 30 de março de 2015.
26. Organización Panamericana de Salud. Compendio de artículos sobre sarampión. Rubella Watch – Boletín Informativo PAI. Washington, D.C.: © 2009 ISBN: 978-92-75-12981-8
27. Organização Panamericana da Saúde. Disponível em <http://www.paho.org>. Acesso em 12 de junho de 2015.
28. Gordis L. Epidemiologia. Ed: Revinter, 4ª Edição. 2009.
29. Abdala TM, Karsany MS, Ali AA. Correlation of measles and dengue infection in Kassala, Eastern Sudan. J Med Virol 2015 jan;87(1): 76-8. doi:10.1002/jmv.24001. Epub Jul 1.
30. Ceará, Secretaria de Saúde do Estado do. Boletim epidemiológico de Dengue. SESA/COPROM/NUVEP/SINANWEB. Disponível em:
<http://www.saude.ce.gov.br/index.php/boletins?download=2540%3Aboletim-semanal-da-dengue-17-de-junho-de-2016> Acesso em: 30 de julho de 2016
31. Moraes J C, Barata R C C, Ribeiro M C S A, Castro P C. Cobertura vacinal no primeiro ano de vida em quatro cidades do Estado de São Paulo, Brasil. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health 8(5), 2000.
32. Ministério da Saúde do Brasil. SIPNI-DATASUS. <http://pni.datasus.gov.br/> Acesso em: 06 de agosto de 2016.
33. Ministério da Saúde do Brasil. Manual para registro de doses aplicadas no Sistema de Informação online de Avaliação do Programa de Imunizações – APIWEB. 2014. Disponível em: pni.datasus.gov.br/Download/API/ManualAPIWEB.pdf

34. Barata P C R, Leal M C. Distribuição etária do sarampo e vacinação: considerações sobre alguns dados do município do Rio de Janeiro. *Rev. Infect. Dis.*, vol. 5 (3), 1983.
35. Hayley A. Gans and Yvonne A. Maldonado. Loss of Passively Acquired Maternal Antibodies in Highly Vaccinated Populations: An Emerging Need to Define the Ontogeny of Infant Immune Responses. *The Journal of Infectious Diseases* 2013;208:1–3
36. Waaijenborg S, Hahné S J. M., Mollema L, Smits G P., Berbers G. A. M., Klis F R. M., Hester E. de Melker, Wallinga J. Waning of Maternal Antibodies Against Measles, Mumps, Rubella, and Varicella in Communities With Contrasting Vaccination Coverage. Downloaded from <http://jid.oxfordjournals.org/> by guest on June 2, 2013.
37. Sniadack D. H., Moscoso B., Aguilar R., Heath J., Bellini W., Chuy Chiu M. Epidemiologia del Sarampion e inmunizacion de respuesta a brotes em uma comunidade rural del Peru. *Boletín de la Organizacion Mundial de la Salud*, Recopilación de artículos Nº 2, 2000.
38. Oliveira MTC, Caiaffa WT. Resurgimiento de la epidemia de sarampión: situación de Minas Gerais, Brasil. *Rev Panam Salud Publica* 1998; 4:252.
39. King GE, Markowitz LE, Patriarca PA, Dales LG. Clinical efficacy of measles vaccine during the 1990 measles epidemic. *Pediatr Infect Dis J*.1991; 10: 883-7.
40. Cutts FT, Markowitz LE. Successes and failures in measles control. *J Infect Dis*. 1994; 170 suppl. 1: 3-14.
41. Poland GA, Jacobson RM. The genetic basis for variation in antibody response to vaccines. *Curr Opin Pediatr*. 1998; 10: 208-15.
42. Lanini et col. Measles outbreak on a cruise ship in the western Mediterranean, February 2014, preliminary report. *Eurosurveillance*. Vol.19 p.2-6. 2014
43. Costa et al. Estudo Epidemiológico do sarampo em Salvador – 1985. *Rev. Baiana Saúde públ.*, 13/14 (4/1):145-146, out./mar. 1986/1987.
44. Ministério da Saúde. SIPNI-DATASUS. http://pni.datasus.gov.br/consulta_rubeola_08_selecao.asp. Acesso em: 30 de julho de 2016.

45. Godoy e Meira. Soroprevalência de anticorpos contra o sarampo de uma determinada população infantil de Botucatu, SP. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 33(3):259-264, mai-jun, 2000.
46. Fernandes et al. Surto de sarampo na região metropolitana de Campinas, SP. Rev Saúde Pública 2013;47(6):1213-7.
47. Zhang MX, Ai JW, Li Y, Zhang BY, Zhang WH. Measles outbreak among adults, northeastern China, 2014 [letter]. Emerg Infect Dis. 2016 Jan [date cited]. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2201.151293>
48. Ministério da Saúde. SIPNI-DATASUS. http://pni.datasus.gov.br/consulta_rubeola_08_selecao.asp. Acesso em: 30 de julho de 2016.
49. Organização Panamericana de Saúde. Curso de gerencia para el manejo efectivo del Programa Ampliado de Imunizações. 2006. Disponível em: http://www1.paho.org/english/ad/fch/im/isis/epi_mod/spanish/docs/modulo2.pdf
50. Garcia A D e Lopez E B. El Sarampión. 7ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. Ed. 2008. ISBN 84-96277-18-6
51. Forleo Neto E, Carvalho ES, Fuentes ICP, Precivale MS, Forleo LHA, Farhat CK. Soroconversao da vacina triplice viral em crianças de 9 e 15 meses de idade. Rev Paul Pediat. 1998; 16(2):99-103.
52. World Health Organization (WHO) [Internet]. Vacunas contra el sarampion. Disponível em: http://www.who.int/immunization/documents/Sarampion_Spanish.pdf
53. Silva LF & Alves F 2003. A saúde das mulheres em Portugal. Afrontamento, Porto.
54. Braz M. A construção da subjetividade masculina e seu impacto sobre a saúde do homem: reflexão bioética sobre justiça distributiva. Ciência & Saúde Coletiva, 10(1):97-104, 2005.
55. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem - princípios e diretrizes. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2008 [acesso em: 29 mar. 2010]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br>.

56. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Características Étnico-raciais da População: um estudo das categorias de classificação de cor ou raça 2008. Disponível em: www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/caracteristicas.../notas_tecnicas.pdf acesso em: 30 de julho de 2016.
57. Benenson, A.S. Controle das doenças transmissíveis no homem. 13 ed. Organização Panamericana de Saúde, Washington, 1983, nQ 442 p. 308-12.
58. Cabieses B, Zitko P, Pinedo R, Espinoza M, Albor C. ¿Como se ha medido la posición social e investigación en salud? Una revisión de la literatura internacional. Rev panam salud publica 2011; 29(6):457-468.
59. Lima-Costa MF, Firmo JOA, Uchôa E. A estrutura da auto-avaliação da saúde entre idosos: projeto Bambuí. Rev. saúde pública 2004; 38(6):627-634.
60. Krieger N, Willians DR, Moss NE. Measuring Social Class in US Public Health Research: Concepts, Methodologies, and Guidelines. Ann. Rev. public health 1997; 18 341-378.
61. Pires R J N e cols. Pandemic influenza A (H1N1) 2009: epidemiological analysis of cases in a tropical/semi-arid region of Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 46(2):141-146, Mar-Apr, 2013. <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0016-2012>
62. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. 7ª edição – 2009.
63. Secretaria de Saúde. Boletim epidemiológico de sarampo. SESA/COPROM/NUVEP/SINANWEB/SIPNI. Disponível em: [file:///C:/Users/win7/Downloads/boletim_epid_sarampo_19_06_2015%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/win7/Downloads/boletim_epid_sarampo_19_06_2015%20(1).pdf). Acesso em: 30 de junho de 2015
64. Secretaria de Saúde do Ceará. Boletim epidemiológico da Febre de Chikungunya. Disponível em: <http://www.saude.ce.gov.br/index.php/boletins?download=2290%3Aboletimchikungunya> Acesso em: 20 de agosto de 2015
65. World Health Organization (WHO) [Internet]. WHO/Europe calls for scaled-up vaccination against measles. Copenhagen; 2015. Disponível em:

www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2015/02/whoeurope-calls-for-scaled-up-vaccination-against-measles Acesso em: 31 de julho de 2016.

66. Lam et al. Development of a District-Level Programmatic Assessment Tool for Risk of Measles Virus Transmission. Risk Analysis. 2015
67. Heymann, David L. et al. Emerging and re-emerging infections. Oxford Textbook of Public Health. Oxford University Press, Oxford, p. 1264-1276, 2009

4.2 ENFRENTAMENTO DA EPIDEMIA DE SARAMPO: RESPOSTA COORDENADA E ESTRATÉGIAS DE CONTENÇÃO

Confronting the measles epidemic: coordinated response and containment strategies

RESUMO

A circulação do vírus do sarampo foi interrompida no Brasil em 2001 e o país apresenta uma cobertura vacinal de rotina contra sarampo, caxumba e rubéola superior a 95%. No Ceará, o último caso confirmado foi no ano de 1999. Este artigo relata as estratégias adotadas e a efetividade das medidas de vigilância e controle implementadas durante a epidemia de sarampo no período pós-eliminação. A epidemia iniciou-se em dezembro de 2013 e durou 20 meses, alcançando 38 municípios e com 1.052 casos confirmados. O genótipo D8 foi identificado. Foram testadas mais de 50.000 amostras para sarampo. 93% dos casos notificados foram encerrados por critério laboratorial. O início de uma vacinação ampliada foi retardado, em parte pela indisponibilidade de vacina. As medidas clássicas de controle não foram suficientes para controlar a epidemia. A criação de um comitê de experts, compromisso entre gestores das três esferas de governo, busca ativa institucional de casos suspeitos, vacinação casa a casa em horários alternativos e utilização do microplanejamento, ampla divulgação na mídia local, apoio técnico operativo contribuíram para contenção da epidemia. É fundamental reconhecer a possibilidade de surtos nesta fase de pós-eliminação e preparar um sistema de vigilância sensível para resposta oportuna.

PALAVRAS-CHAVE epidemia, sarampo, saúde pública, epidemiologia

INTRODUÇÃO

O sarampo é uma doença infecciosa, altamente contagiosa e as principais complicações são pneumonia, encefalite e morte^{1,2}. A estratégia mundial de eliminação do vírus do sarampo se baseia no fato da circulação ocorrer apenas entre os seres humanos, na existência de uma vacina efetiva e que confere proteção por longo período de tempo e mostra o custo-benefício das atividades de imunização^{3,4}. Os benefícios da vacina são inegáveis e as estatísticas de morbidade e mortalidade refletem claramente o impacto da

introdução de vacinas e manutenção de altas coberturas vacinais em populações específicas⁵. Apesar da existência de uma vacina, o sarampo continua como uma das principais causas de morbimortalidade entre menores de cinco anos, sobretudo nas crianças desnutridas e aquelas que vivem nos países com menor desenvolvimento econômico⁶.

A transmissão endêmica do vírus de sarampo em outras partes mundo continua a ser um risco para regiões que eliminaram a doença e até que haja a interrupção da transmissão do vírus a nível mundial, existe a possibilidade de importação de casos e ocorrência de surtos. Embora a eliminação do sarampo tenha sido declarada nas Américas em 2002⁷⁻⁹, introduções esporádicas resultam em cadeias de transmissão¹⁰⁻¹⁵, que tem extensão dependente da cobertura vacinal da população residente¹⁶. Desta forma, os principais desafios para manter a eliminação do sarampo são garantir uma vigilância sensível, ter uma resposta eficaz diante da importação do vírus selvagem, manter uma cobertura vacinal homogênea (> 95%) nos municípios e elaborar planos de ação de forma integrada, envolvendo atividades intersetoriais, inclusive com o setor privado¹⁷⁻²⁵.

No nordeste do Brasil houve uma epidemia de sarampo entre 2013 e 2015 que durou 20 meses, acometeu 1.052 pessoas, de 38 municípios do Estado do Ceará, após 13 anos sem ocorrência endêmica¹⁰(Lemos et al, no prelo).

Este artigo descreve as estratégias adotadas e a eficácia das medidas de vigilância e controle implementadas durante a epidemia, buscando compreender os desafios impostos por um contexto regional de pós-eliminação do sarampo e traçar direcionamento de ações para prevenir o restabelecimento da transmissão endêmica em situações de importação do vírus.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado estudo descritivo das estratégias de imunização, da vigilância epidemiológica, laboratorial e da comunicação que foram desencadeadas para a contenção e interrupção das cadeias de transmissão do vírus do sarampo durante epidemia, entre dezembro de 2013 e outubro de 2015.

Fonte de dados

Os dados foram coletados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde do Brasil, do Sistema de Gerenciamento de ambiente laboratorial (GAL) do Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará (LACEN), de relatórios de investigação de campo, do Sistema de informação do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da saúde do Brasil, das atas de reuniões ocorridas durante a epidemia e do relatório final do encerramento da epidemia produzido pela Secretaria da Saúde do Estado do Ceará.

Períodos analisados

Para análise das ações de resposta frente à epidemia de sarampo no Ceará, elas foram divididas em quatro momentos (Figura 26).

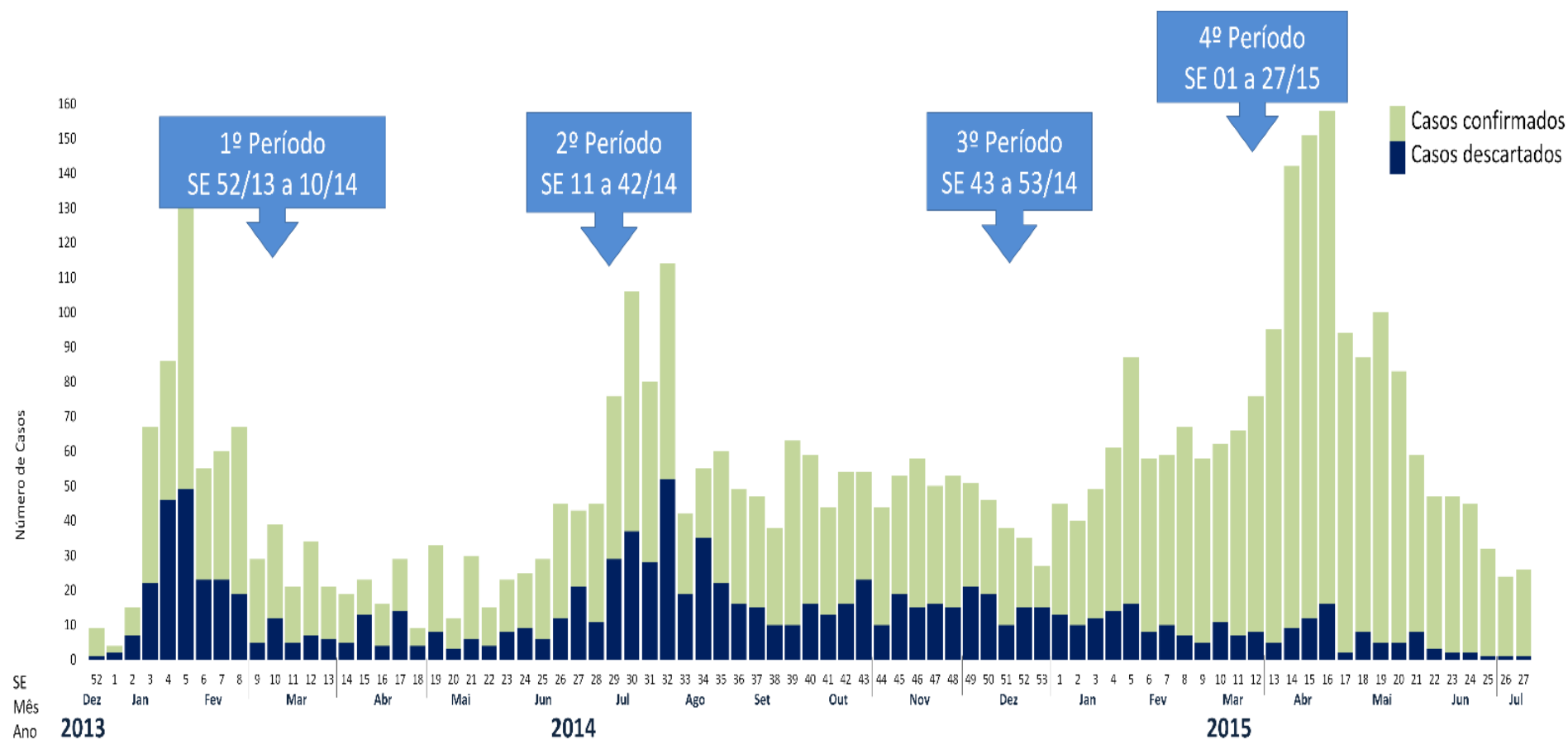
1º período: introdução do vírus do sarampo e disseminação para municípios da região metropolitana de Fortaleza (SE 52/13 a 10/14 – 25 de dezembro de 2013 a 08 de março de 2014);

2º período: interiorização do vírus, com disseminação nos municípios do interior do Estado (SE 11 a 42/14 – 09 de março a 18 de novembro de 2014);

3º período: manutenção da transmissão do vírus nos municípios de Fortaleza e Caucaia (SE 43 a 53/14 – 19 de novembro de 2014 a 31 de dezembro de 2014);

4º período: controle da transmissão e evidência da interrupção da circulação do vírus (SE 01 a 27/15 – 1 de janeiro de 2015 a 06 de julho de 2015).

Figura 26 - Períodos da epidemia de sarampo no Ceará, 2013 a 2015.



Fonte: Autora

Definições operacionais das ações de imunização

O cálculo da cobertura vacinal (CV) foi feito a partir do número de doses aplicadas de vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola [MMR]), por faixa-etária e município de residência, dividido pela população total da faixa etária alvo da vacina, no mesmo período de tempo, expressa em percentual. Os dados utilizados são públicos e estão disponíveis no DATASUS (PNI e dados demográficos)¹⁸.

O **bloqueio vacinal** foi realizado com vacina MMR ou dupla viral (sarampo e rubéola [MR]) em contatos com idade acima de seis meses, no período de até 72 horas do contato. Esta medida incluiu os contatos dos locais onde os casos suspeitos estiveram no período de transmissibilidade da doença.

No monitoramento rápido das coberturas vacinais (MRC) as equipes municipais de saúde utilizaram os mapas dos setores censitários, a relação de localidades produzida pelos agentes de controle de endemias, áreas territoriais da atenção primária, divisão de bairros/quadras das regiões administrativas municipais, dentre outras, para identificar, enumerar e sortear os setores para realização das entrevistas. A escolha dos domicílios de cada setor se deu por meio de amostragem não probabilística. O número de pessoas entrevistadas em cada MRC foi obtido do resultado da divisão da população-alvo pelo número de salas de vacina no município, da seguinte maneira: quando <1.000 , ≥ 1.000 e <5.000 , ≥ 5.000 e <10.000 , e ≥ 10.000 , foram entrevistados, respectivamente, 25, 50, 75 e 100 pessoas da população-alvo¹⁸.

A varredura, também denominada de operação limpeza, é uma atividade na qual se verifica, casa a casa, a situação vacinal de todos os indivíduos a partir dos 6 meses de idade até 49 anos, realizando a vacinação de forma seletiva, de acordo com a história vacinal. É realizada quando ainda há ocorrência de casos da doença, mesmo após a implementação de outras ações de vacinação¹⁸.

O Ministério da Saúde do Brasil realiza periodicamente a vacinação em **campanhas de seguimento**, com o objetivo de vacinar crianças não vacinadas ou com esquema incompleto, principalmente aquelas em idade pré-escolar. Essa estratégia é recomendada sempre que há o acúmulo de crianças desprotegidas em determinada faixa

etária, seja pela soma dos não vacinados, seja pela falha primária da vacina. Nas campanhas de seguimento, a vacina é administrada de forma indiscriminada¹⁸.

A **intensificação vacinal** compreende a realização de atividades de vacinação fora dos serviços de saúde, com objetivo de eliminar bolsões de suscetíveis e garantir que todas as áreas tenham cobertura vacinal para a manutenção da imunidade de grupo. Consiste na realização de vacinação em locais de alta concentração e fluxo de pessoas, na busca de indivíduos com 5 a 29 anos de idade não vacinados na rotina do serviço, especialmente os que vivem em áreas rurais e as áreas urbanas de difícil acesso. A orientação é avaliar a situação vacinal de cada indivíduo nesta faixa etária e vacinar quando for o caso¹⁸.

Definições operacionais das ações de vigilância epidemiológica

No cenário de pós-eliminação, um caso confirmado de sarampo já configura a ocorrência de uma epidemia, pois supera o número de casos esperados.

Foi considerado **caso suspeito de sarampo** pessoa de qualquer idade que apresentou febre e exantema maculopapular acompanhados de tosse e/ou coriza e/ou conjuntivite¹⁹. Na **investigação** dos casos suspeitos utilizou-se um roteiro estruturado, com informações sobre o deslocamento nos últimos 21 dias antes do surgimento do exantema. A partir das informações coletadas, foram criadas “**linhas de tempo**”, considerando períodos de exposição, incubação, transmissibilidade e de seguimento dos contatos. A partir daí foram deflagradas ações de bloqueio vacinal, **busca ativa** de contatos nos locais em que o caso esteve na comunidade (utilizando fotos de casos de sarampo), em fichas de atendimentos e em prontuários dos últimos 30 dias. Foram considerados **contatos** de casos suspeitos pessoas que viviam na casa ou compartilhavam outros espaços fechados durante o período de transmissibilidade. Estes foram monitorados por até 30 dias para a detecção precoce de possíveis sintomas do sarampo.

Foi considerado **caso confirmado** de sarampo, todo paciente que, independentemente da idade e da situação vacinal, tenha apresentado febre e exantema maculopapular acompanhados de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: tosse e/ou coriza e/ou

conjuntivite, com diagnóstico laboratorial OU paciente com os mesmos sintomas e que teve contato com algum caso confirmado por critério laboratorial^{19, 20}.

Definições operacionais da vigilância laboratorial

Foi recomendada a coleta de uma amostra sanguínea na fase aguda da doença para pesquisa de IgM e IgG específicos para sarampo, rubéola e IgM de dengue, através de ensaio imunoenzimático (ELISA) e uma segunda coleta dez dias após, caso tenha sido identificado IgM positivo para sarampo na primeira coleta²⁰. Nesses casos, foram obtidos *swab* de nasofaringe e urina para pesquisa de vírus, por meio da técnica de reação de transcriptase reversa em tempo real (RT-PCR).

Ao final das análises, os casos foram classificados como confirmados, se apresentaram soroconversão de IgM e/ou IgG ou presença de vírus nas amostras processadas. Também foram confirmados casos por meio do vínculo epidemiológico com casos confirmados laboratorialmente.

Todas as amostras foram processadas no Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará (LACEN). Como parte de controle de qualidade as amostras positivas foram enviadas ao Laboratório de referência para Vírus Respiratórios e Sarampo da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Os resultados eram liberados em ambiente virtual do sistema de gerenciamento de ambiente laboratorial.

Aspectos éticos

O estudo foi autorizado pela Secretaria de Saúde do Estado e respeitou todos os preceitos éticos da resolução 466/2012, sendo aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa, com o CAAE - 43405315.3.0000.5049, Centro Universitário Christus.

RESULTADOS

Cenário da ocorrência e fatores que propiciaram a disseminação do vírus

Entre dezembro de 2013 e outubro de 2015 o sistema de vigilância epidemiológica recebeu a notificação de 4.631 casos suspeitos de sarampo, sendo que 1.052 foram confirmados. O vírus esteve presente em 38 (20,7%) dos 184 municípios de Ceará e a transmissão durou 20 meses.

O cenário do Estado, no momento da introdução do vírus, pode explicar a magnitude e duração da epidemia. O vírus altamente contagioso, a sensação de segurança existente à época devido às altas coberturas vacinais administrativas, a existência de população suscetível distribuída no território, o sistema de vigilância com fragilidades para detecção de casos suspeitos, investigação e bloqueio vacinal oportuno, e ainda, a percepção de que se teria pronta e adequada resposta frente a introdução do vírus do sarampo foram determinantes para a sua rápida disseminação. Soma-se a esse cenário a transição política por mudança de gestões municipais, dificuldade de cumprir os compromissos assumidos e execução dos recursos financeiros previstos para as atividades de vigilância das doenças imunopreveníveis. Concomitantemente, a ocorrência de grandes eventos de massa, Copa das Confederações da FIFA Brasil 2013 e Copa do Mundo da FIFA Brasil 2014, propiciou fluxo intenso de turistas, inclusive procedentes de áreas com transmissão autóctone de sarampo. Os primeiros municípios acometidos apresentavam grande fluxo turístico e os deslocamentos da população residente também contribuíram fortemente para rápida disseminação do vírus.

O primeiro pronunciamento oficial sobre a epidemia de sarampo deu-se com a chegada dos novos gestores técnicos e políticos, em janeiro de 2015, mais de um ano após a introdução do vírus.

Foram identificadas fragilidades no processo de trabalho das equipes de saúde, principalmente da atenção primária e na identificação e condução das ações oportunas diante de um caso suspeito. Outro aspecto limitante foi a dificuldade de acesso das equipes de saúde às comunidades mais afastadas por conta do risco ligado à violência.

A grande circulação de casos de dengue na região, associada ao longo período sem ocorrência de casos de sarampo corroboraram para a diminuição da sensibilidade dos profissionais de saúde, resultando em diagnóstico tardio do sarampo. E esse diagnóstico tardio resultou que os pacientes fossem inúmeras vezes aos postos de saúde em busca de atendimento, estando no período de maior transmissibilidade da doença.

A população residente no Ceará é de aproximadamente 8,5 milhões de habitantes e mais de três milhões de doses com o componente sarampo foram aplicadas em toda a epidemia, envolvendo diferentes estratégias de vacinação.

DIFERENTES PERÍODOS DA EPIDEMIA

1º período: introdução do vírus do sarampo e disseminação para municípios da região metropolitana de Fortaleza (SE 52/13 a 10/14 – 25 de dezembro de 2013 a 08 de março de 2014)

Até o final do mês de janeiro o vírus já havia se disseminado para 10 municípios da região metropolitana do estado (Fortaleza, Caucaia, Barreira, Itaitinga, Jaguaribe, Maracanaú, Maranguape, Massapê, Trairi e Uruburetama), demonstrando seu grande potencial de transmissibilidade.

Em janeiro de 2014, após a confirmação do caso índice, foi realizada busca retrospectiva em prontuários e fichas de atendimento por sintomas sugestivos de sarampo, sendo identificado o caso primário (Lemos, et al. No prelo). Além disso, o Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará (LACEN) testou todas as amostras de pacientes suspeitos de dengue que apresentaram início de sintomas no mês de dezembro de 2013 e nenhuma amostra foi positiva para sarampo.

Em fevereiro de 2014 foi criado o “Comitê Estadual de Enfrentamento do Sarampo”. Esse comitê foi formado por gestores e técnicos de saúde dos municípios que enfrentavam a epidemia, por coordenadores das regiões de saúde do Estado, por especialistas de várias áreas como epidemiologistas, pediatras, infectologistas, farmacêuticos bioquímicos e assessores de comunicação. Com a disseminação da epidemia foram incorporados ao Comitê estadual consultores da Organização Panamericana da Saúde (OPAS) e

Ministério da Saúde do Brasil. O principal objetivo das reuniões semanais desse comitê foi avaliar as atividades desenvolvidas e os resultados obtidos, no sentido de reorientar as ações da semana seguinte.

Ainda em fevereiro de 2014 foi iniciada uma campanha de vacinação de seguimento com vacina tríplice viral (VTV). Por não haver quantitativo suficiente de vacinas para iniciar campanha massiva e indiscriminada, a vacinação foi limitada a faixa-etária de seis meses a menores de 5 anos. A meta de cobertura foi de 95% em cada um dos extratos de idade. Mesmo assim, tal estratégia não considerou as diferenças de acometimento, considerando a faixa-etária, dentre os municípios do interior e na capital. Ao final dessa intervenção foi alcançada, em dezembro de 2014, uma cobertura vacinal superior a 100%. Entretanto, ao analisar a homogeneidade, por extratos de idade, apenas 56% (102/184) dos municípios alcançaram cobertura de 95% para cada idade. Essa estratégia não foi suficiente para controlar a epidemia, mas provocou um deslocamento da ocorrência para outras faixas etárias.

Foi acrescentada uma dose de vacina tríplice viral aos seis meses de vida, na vacinação de rotina, mantendo-se a dose aos 12 meses, conforme calendário básico de vacinação brasileiro. Essa estratégia foi mantida até o mês de julho de 2016, quando completou um ano após a interrupção da circulação do vírus do sarampo no Estado.

Foram treinados aproximadamente 2.000 profissionais de saúde sobre necessidade de contenção da epidemia de sarampo. Durante todo o ano de 2014, a principal estratégia de comunicação sobre a epidemia ocorreu por meio de entrevistas em telejornais locais e pela divulgação dos boletins epidemiológicos produzidos semanalmente pela Secretaria de Saúde.

A Secretaria de Saúde do Estado do Ceará criou uma base de dados paralela ao sistema de notificação oficial, com o objetivo de dar maior celeridade às análises e recomendar ações específicas para cada município. Mesmo que o município tivesse notificado caso de forma paralela, a orientação da SESA foi de manter também o fluxo de notificação por meio do sistema oficial. Essa base de dados continha todos os casos notificados por diversos meios (telefone, fax, e-mail, *Whatsapp*, entre outras ferramentas) com

atualizações diárias, permitindo seguir os casos e gerar informação oportuna sobre o acometimento e distribuição da epidemia.

Semanalmente, a rotina para processamento dos dados da SESA seguia basicamente três passos.

- 1º. Elaboração de boletins epidemiológicos que eram disponibilizados *online*.
- 2º. Envio de informações ao Ministério da Saúde (MS) e;
- 3º. Participação em videoconferências envolvendo técnicos e gestores dos municípios acometidos e Ministério da Saúde do Brasil.

Durante a epidemia foram testadas mais de 50.000 amostras para sarampo, provenientes de todo o Estado. Dentre os casos notificados, 93% (4.307/4.631) foram encerrados por critério laboratorial. A tentativa foi realizar o isolamento viral quando novo município reportava a ocorrência de casos. Foram isolados 116 casos de D8 em 13/34 e 5/14 municípios acometidos, nos anos de 2014 e 2015; respectivamente.

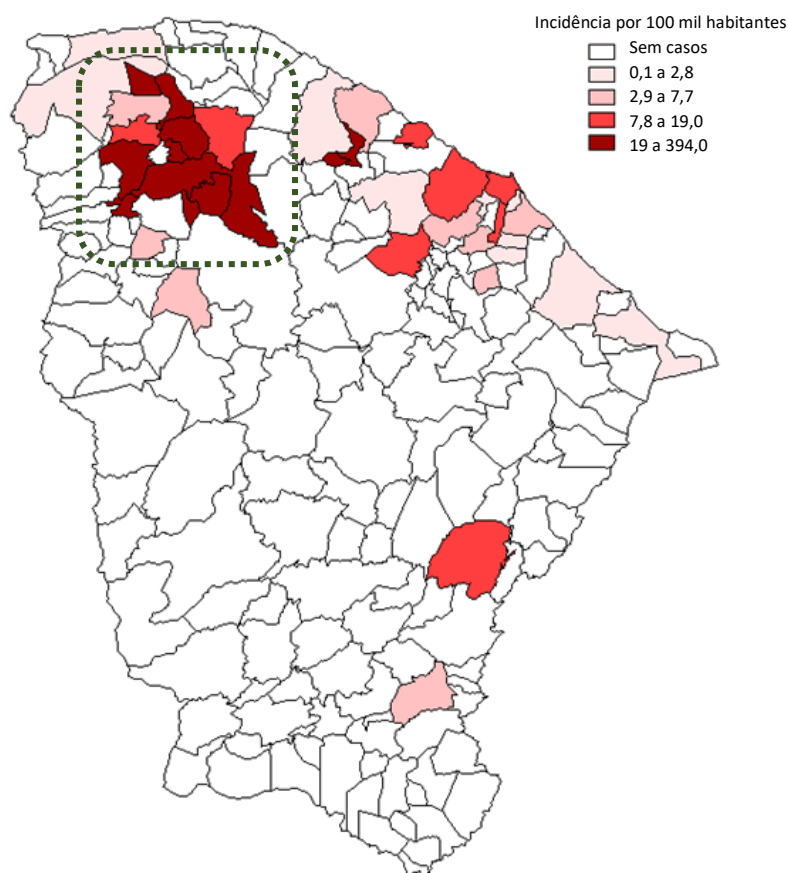
Cada amostra de sangue de paciente suspeito de sarampo foi testada concomitantemente para dengue e rubéola. Em alguns casos em que a clínica foi sugestiva de sarampo e o resultado do exame sorológico foi negativo ou na evidência de co-infecção com dengue, espécimes clínicos foram testados em biologia molecular por RT-PCR. Já em 2015, com a introdução dos vírus Zika e Chikungunya na região²¹, também foi realizado diagnóstico diferencial para essas doenças.

NOME OFICIAL DO COMITÊ

2º período: interiorização do vírus, com disseminação nos municípios do interior do Estado (SE 11 a 42/14 – 09 de março a 18 de novembro de 2014);

De março a outubro de 2014 o número de casos confirmados diminuiu em Fortaleza e na região metropolitana e a epidemia deslocou-se para municípios da região norte do Estado. As maiores incidências ocorreram nos municípios de Massapê, Uruburetama e Sobral (Figura 27).

Figura 27 - Incidência de Sarampo, Ceará, 2013 a 2015.



Fonte: Autora

No município de Uruburetama, a população residente estimada era de 20.289 habitantes. A epidemia se concentrou em uma indústria de calçados e a estratégia utilizada foi vacinação em massa, com 21.460 doses de tríplice viral aplicadas dentre residentes e trabalhadores da empresa. As ações foram concentradas em uma semana de trabalho, culminando em um dia “D” onde houve vacinação indiscriminada.

No município de Sobral o surto de sarampo acometeu em um complexo industrial, tendo servido de fonte de infecção para muitos trabalhadores que residiam em municípios vizinhos. Esse foi o principal mecanismo de disseminação para outros 13 municípios da região.

Em Massapê foram vacinadas aproximadamente 22.000 pessoas na faixa etária de 5 a 29 anos, em escolas e outros locais estratégicos por onde os casos confirmados se deslocaram.

Diante dessas ações de vacinação foi possível interromper a cadeia de transmissão na região norte em outubro de 2014.

3º período: manutenção da transmissão do vírus nos municípios de Fortaleza e Caucaia (SE 43 a 53/14 – 19 de novembro de 2014 a 31 de dezembro de 2014;

Com o controle da epidemia na região norte, os casos voltaram a ser confirmados na cidade de Fortaleza, acometendo bairros que não haviam registrado casos. No município de Caucaia também houve recrudescimento de casos. A partir deste período as atividades foram priorizadas no sentido de conter a epidemia nestes dois municípios muito populosos.

Em outubro de 2014, com o agravamento da situação epidemiológica e, após recomendação do “Comitê Internacional de *Experts* em Sarampo”, o Ceará recebeu consultores da OPAS, Ministério da Saúde e do Estado de Pernambuco, com o objetivo de apoiar no enfrentamento da epidemia. Esses profissionais foram incorporados às equipes locais e se deslocavam para os municípios com transmissão com o objetivo de desenhar a dinâmica de transmissão local e executar ações *in loco*.

Houve um esforço de conhecer as cadeias de transmissão do vírus, porém, diante da impossibilidade de identificar vínculos epidemiológicos, as cadeias de transmissão foram criadas a partir de modelos matemáticos, considerando o nexo temporal.

Com o passar dos meses e, a necessidade de encerrar os casos notificados, percebeu-se a maior complexidade dos casos em virtude de não haver um padrão de resposta imunológica (soroconversão) diferente da esperada. Diante desse fato foi composta uma Comissão de Especialistas que envolvia infectologistas, imunologistas, bioquímicos, epidemiologistas e pediatras, com o objetivo de discutir individualmente cada caso,

considerando o cenário epidêmico local, estudo sorológico, ocorrência concomitante de outras doenças exantemáticas e o histórico vacinal.

Nesse período foi realizada também uma varredura de casa a casa na busca por crianças entre 6 meses a 5 anos de idade, que não tivessem sido vacinadas. Essa atividade resultou no controle de casos nessa faixa etária, na cidade de Fortaleza. Nesse momento o Ceará ainda não tinha disponível um número de doses de vacina suficiente para realizar vacinação indiscriminada de toda a população de risco.

Em dezembro finalizou-se o MRC para a dose 1 (D1) em crianças menores de cinco anos, sendo validadas 41.062 cadernetas de vacinação. Apenas 2% (850/41.062) não tinham a D1 com o componente sarampo, distribuídas em 42 municípios. Durante a realização destas atividades todas as crianças não vacinadas receberam uma dose de vacina.

4º período: controle da transmissão e evidência da interrupção da circulação do vírus (SE 01 a 27/15 – 1 de janeiro de 2015 a 06 de julho de 2015)

O quarto período coincidiu com a mudança na gestão estadual. Essa mudança gerou novos compromissos e pactuações entre o estado do Ceará e o Ministério da Saúde do Brasil, incluindo o apoio da OPAS que foi fundamental para contenção e controle da epidemia.

Houve, finalmente, um anúncio oficial sobre a ocorrência dos casos de sarampo no Ceará. Entre abril e maio de 2015 ocorreu uma convocação conjunta da imprensa, envolvendo as três esferas de governo, com o objetivo de realizar uma campanha de esclarecimento mais efetiva e com maior abrangência. Essa mobilização envolveu televisão e rádio, sobretudo em horários nobres, com a divulgação de informações para sensibilização da população sobre a importância da vacinação. Os profissionais foram informados sobre os principais sintomas da doença e orientados sobre a conduta adequada frente a um caso suspeito de sarampo. Posteriormente a campanha foi ampliada, envolvendo outros meios de comunicação como *outdoors* e veículos de grande circulação, *spots* em carros de som e distribuição de panfletos informativos em vias

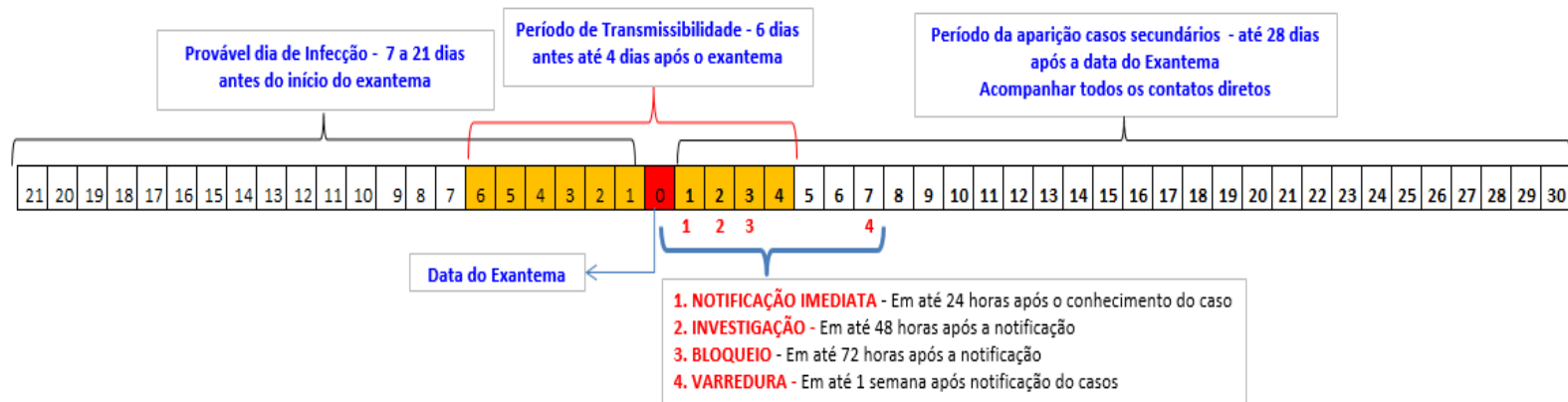
públicas, em locais de aglomeração de pessoas e nos terminais de transporte coletivo. Nessa etapa todo o material produzido teve sua linguagem adequada ao público alvo da campanha.

A epidemia concentrava-se nos municípios de Fortaleza e Caucaia. Esses municípios apresentam realidades socioeconômicas bem diferentes e foram traçadas estratégias distintas de atuação, considerando a microplanificação.

Foram incorporadas a “Linha do Tempo” e o “Disco de Investigação” para conduzir as atividades diante de casos de sarampo, como também para identificar o deslocamento dos casos suspeitos, auxiliar na busca de contatos, casos novos e seguimento (Figura 28).

A falha na identificação oportuna de casos suspeitos foi um dos fatores condicionantes para ocorrência e disseminação da epidemia, além do tempo de duração tão prolongado. Para propiciar maior sensibilidade ao sistema foi intensificada a partir de abril de 2015 a busca por pacientes sintomáticos de sarampo em prontuários e fichas de atendimento. Foram revisados 123.812 prontuários em sete hospitais (geral e/ou pediátrico e/ou de referência em doenças infecciosas) localizados nos municípios de Fortaleza e Caucaia.

Figura 28 - “Linha do Tempo” e “Disco de investigação” para utilização.



Essa atividade captou mais 57 casos suspeitos, dos quais dois foram posteriormente confirmados. Atrelado a esse cenário, em abril de 2015 foi detectada a introdução do vírus Zika no Ceará, que também causava doença exantemática, aumentando consideravelmente as notificações de casos suspeitos.

Em novo MRC que foi realizado em 2015, validou-se 52.216 cadernetas de vacinação. Apenas 1,6% (836/52.2216) não tinham a D1, em outros 42 municípios do Estado. Durante esta atividade, 741 crianças receberam uma dose de vacina.

Entre março e agosto, houve intensificação vacinal utilizando-se microplanejamento para captação da população de 5 a 29 anos, principalmente em locais com grandes aglomerados urbanos como mercados populares, terminais de transporte público, escolas, grandes empresas, localidades mais populosas, festividades, entre outros. Foi realizado, ainda, busca casa a casa, em horários que não eram trabalhados tradicionalmente pelas equipes de saúde (após as 18 horas, finais de semana e feriados). Com essa estratégia foram vacinadas 11.465 pessoas nas cidades de Caucaia, 77.799 em Fortaleza, 6.354 em Itaitinga e 550 em Paracuru. Outra estratégia para atrair a população para a vacinação foi utilizar o personagem nacional da Imunização, do Ministério da Saúde, o “Zé Gotinha”. Essa campanha publicitária utilizou o *slogan*: “Vacinar é proteger!”.

Durante as estratégias de vacinação casa a casa as equipes de vacinadores utilizaram um cartaz com a descrição e imagens de sintomas do sarampo na tentativa de identificar na comunidade a existência de possíveis casos suspeitos de pessoas que porventura não foram captadas pelo sistema de vigilância de rotina.

Importante destacar que o bloqueio vacinal, realizado em 2014, foi restrito aos contatos domiciliares dos casos suspeitos e realizado em período não oportuno. Por isso, não foi eficiente para prevenir a ocorrência de casos novos. Já em 2015, essa estratégia foi ajustada e realizada de forma ampliada, buscando contatos dos últimos 21 dias, segundo os deslocamentos de cada caso suspeito. Entre os meses de janeiro a março de 2015 o município de Fortaleza aplicou 11.410 doses em bloqueios vacinais, sendo 93% dessas

doses na população de cinco a 49 anos. O município de Caucaia aplicou 5.538 doses, das quais 84% foi nessa mesma faixa etária.

Ainda em 2015, o esforço de vacinação foi incorporado pelas Universidades e instituições de ensino de enfermagem, que cederam alunos para participar de equipes volantes de vacinação, sendo responsável pela vacinação de outros alunos da instituição e posteriormente realizando atividades extramuros nos municípios de Fortaleza e Caucaia. Essa ação conseguiu vacinar aproximadamente cerca de 62.000 pessoas.

A linha do tempo com todas as atividades desenvolvidas durante o enfrentamento da epidemia estão disponíveis na Figura 29.

Após a confirmação do último caso foram mantidas as ações de vigilância durante 90 dias, a fim de evidenciar a interrupção da circulação do vírus, utilizando critérios epidemiológicos, de imunização e de vigilância laboratorial que confirmaram o encerramento da epidemia.

DISCUSSÃO

As ações de vacinação que foram implementadas no início da epidemia não foram suficientes para conter sua disseminação, pois foram limitadas apenas aos contatos diretos dos casos de sarampo, sem considerar os outros fatores envolvidos no manejo de um surto de sarampo em época pós-eliminação. Essa lentidão da resposta provavelmente contribuiu para a maior circulação do vírus. Essas ações fragmentadas do início da epidemia propiciaram um aumento da mobilização de recursos humanos e financeiros; mesmo tendo evidências de que é mais custo efetivo evitar as epidemias^{3,5}. A experiência nos mostrou que após a introdução do vírus do sarampo torna-se muito mais difícil conter epidemias com atividades de imunização de emergência. Provavelmente, o vírus circula muito mais rápido que qualquer resposta em Saúde Pública, resultando em surtos prologados

Figura 29 - Linha do tempo da epidemia de sarampo no Ceará, 2013 a 2015.



Fonte: Autora

e com grande extensão territorial. A epidemia de sarampo no Ceará confirmou o grande potencial de infectividade do sarampo e sua capacidade de disseminação entre pessoas suscetíveis, mesmo entre uma comunidade com altas coberturas vacinais administrativas^{1,16,20,22}.

O acompanhamento caso a caso, a cada nova suspeita, a busca institucional em fichas e prontuários de atendimento ampliaram as estratégias de vacinação no controle da epidemia. A circulação endêmica em vários países, aliados à globalização e ao grande fluxo turístico foram aspectos que contribuíram para manutenção do risco potencial de sua reintrodução. O mesmo fato já foi mencionado em países que alcançaram a eliminação da doença^{12,17} e o desafio para as Américas permanece devido a detecção frequente de casos importados^{8,9}.

A vacinação de varredura que permitiu a aplicação de inovações locais tanto para a busca ativa de casos suspeitos, como de população suscetível não vacinada, deve ser considerada como um dos pilares para a sustentabilidade da eliminação do sarampo e rubéola nas Américas. O desafio de captar as pessoas não vacinadas requer estratégias inovadoras para atingir toda a população adscrita aos serviços de saúde, inclusive a população flutuante¹⁶⁻¹⁹. Além disso, a implantação do registro nominal de vacinados e por local de procedência viabilizará a possibilidade de uma avaliação com mais acurácia das coberturas vacinais e consequentemente, localizar rapidamente as crianças sem vacina¹⁶.

A experiência dessa epidemia mostrou que as coberturas vacinais administrativas, considerando o município como unidade de avaliação, não foram suficientes para identificar bolsões de suscetíveis. É preciso estimular uma análise contínua dos dados com estratificação por comunidades, grupos de risco e monitoramento rápido de cobertura vacinal^{13,16}. Apenas com um sistema de vigilância sensível, profissionais de saúde envolvidos e coberturas vacinais homogêneas e superiores a 95% poderão garantir a imunidade de rebanho^{5-7,14,15}.

O momento da epidemia em que o número de casos começou a reduzir coincide claramente com o período em que as atividades foram realizadas de forma articulada

entre vigilância epidemiológica, setor de imunização, ações coordenadas de comunicação, vigilância laboratorial oportuna e atenção primária. Essa resposta articulada reduz as chances de disseminação do vírus, redução de danos e dos impactos de uma epidemia por sarampo^{19, 20,22-24}.

A incorporação de outros atores no cenário da epidemia, tais como as sociedades científicas e universidades públicas e privadas, bem como o alinhamento técnico nos diferentes níveis de gestão, permitiu uma ampliação das atividades a serem realizadas. Isso foi potencializado com a utilização do microplanejamento, possibilitando alcançar segmentos da população que eram considerados de difícil acesso. A experiência da epidemia indica que esta prática deve ser mantida e reforçada manejando um programa horizontalizado e integrado entre os diferentes níveis de gestão, além do envolvimento de outros organismos públicos e privados^{25,26}.

O principal desafio para a sustentabilidade da eliminação do sarampo no Brasil é manter um sistema de vigilância altamente sensível, mesmo diante da ocorrência concomitante de outras doenças exantemáticas como dengue, zika e Chikungunya, que podem mascarar a ocorrência de sarampo e retardar a notificação da suspeita.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 World Health Organization. Global eradication of measles: report by the Secretariat. 2010. <http://www.who.int/iris/handle/10665/2387>. Published March 25, 2010. Accessed August 14, 2016
- 2 Grabowsky M. The beginning of the end of measles and rubella. *JAMA Pediatr.* 2014;168(2):108–109.
- 3 Salleras L, Domínguez A, Borrás E, et al. Eficacia protectora de las vacunas y efectividad de las vacunaciones: introducción a la medición de la protección directa e indirecta. *Vacunas.*

4 Clemens J, Shin S, Ali M. New approaches to the assessment of vaccine herd protection in clinical trials. *Lancet Infect Dis*.

5 Hinman AR, Orenstein WA, doenças Schuchat A. imunopreveníveis, imunizações, e a epidemia Serviço de Inteligência. *Am J Epidemiol*.

6 World Health Organization (WHO) [Internet]. Measles surveillance data. Geneva: World Health Organization; 2015. Global Health Observatory (GHO) data: Measles. Disponível em: <http://www.who.int/immunization/diseases/measles/en/> acesso em: 30 de julho de 2016.

7 Katz SL, Hinman AR. Summary and conclusions: measles elimination meeting, 16–17 March 2000. *J Infect Dis*. 2004; 189(suppl 1):S43–S47. 4.

8 Papania MJ, Orenstein WA. Defining and assessing measles elimination goals. *J Infect Dis*. 2004;189(suppl 1):S23–S26.

9 World Health Organization (WHO) [Internet]. Measles. Reported cases by WHO Region. 63.^a ASAMBLEA MUNDIAL DE LA SALUD A63/18 Punto 11.15 del orden del día provisional. Erradicación mundial del sarampión. Informe de la Secretaría. 2010.

10 Leite RD, Barreto JLTMS, Sousa AQ. Measles reemergence in Ceará, Northeast Brazil, 15 years after elimination. *Emerg Infect Dis*. 2015 Sep [date cited]. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2109.150391>

11 Secretaria de Saúde. Boletim epidemiológico de sarampo. SESA/COPROM/NUVEP/SINANWEB/SIPNI. Disponível em: [file:///C:/Users/win7/Downloads/boletim_epid_sarampo_19_06_2015%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/win7/Downloads/boletim_epid_sarampo_19_06_2015%20(1).pdf). Acesso em: 30 de junho de 2015

12 Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid. Plan de Eliminacion de Sarampion em la comunidade de Madrid. Documentos técnicos de Salud Pública, 2005.

13 Fernandes et al. Surto de sarampo na região metropolitana de Campinas, SP. Rev Saúde Pública 2013;47(6):1213-7.

14 Gay NJ, De Serres G, Farrington CP, et al. Assessment of the status of measles elimination from reported outbreaks: United States, 1997–1999. J Infect Dis. 2004;189(suppl 1):S36–S42.

15 Parker Fiebelkorn A, Redd SB, Gallagher K, et al. Measles in the United States during the postelimination era. J Infect Dis. 2010;202(10):1520–1528.

16 Jansen VAA, Stollenwerk N, Jensen HJ, et al. Measles outbreaks in a population with declining vaccine uptake. Science. 2003;301(5634):804.

17 Organização Pan Americana de Saúde. 28ª Conferência Sanitária Panamericana – 64ª Sessão do Comitê Regional da OMS para as Américas. Whashington, D.C., EUA, 17 a 21 de setembro 2012. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7022%3A2012-28th-pan-american-sanitary-conference-17-21-september-2012&catid=4548%3A28th-pan-american-sanitary-conference&Itemid=39541&lang=es Acesso em: 30 de julho de 2016.

18 Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Protocolo de monitoramento rápido de cobertura (MRC) pós-campanha de vacinação contra a poliomielite em crianças de 6 meses a menores de 5 anos de idade e pós-campanha com a vacina tríplice viral em crianças de 1 ano a menores de 5 anos de idade - brasil, 2015. Disponível em: pni.datasus.gov.br/sipni/documentos/Protocolo_MRC_versão_27-01-2015.pdf Acesso em: 05 setembro de 2016.

19 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

20 Measles. In: Pickering LK, ed. 2000 Red book: report of the committee on infectious diseases. 25th ed. Elk Grove Village, Ill.: American Academy of Pediatrics, 2000:386.

21 Carvalho FHC, Cavalcanti LPG. The triple epidemic of Arboviroses in Brazil. What does this mean? Are we ready? *Revista de Medicina*, v. 56, p. 6-7, 2016.

22 Frediv, João et al. Epidemia de sarampo na região metropolitana de Campinas, SP. **Rev Saúde Pública**, v. 47, n. 6, p. 1213-7, 2013.

23 Orenstein, W.; Seib, K. Mounting a Good Offense against Measles. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 371, n. 18, p. 1661-3, Oct 30 2014. Disponível em: <http://search.proquest.com/hospital/docview/1618915755/B0C2304523164432PQ/2?accountid=30676>>. Acesso em: 30 de março de 2015.

24 Organização Das Nações Unidas. **Epidemias comprometem o progresso**. Disponível em: <http://www.onu.org.br/oms-mortes-por-sarampo-caem-71-mas-epidemias-em-algumasregioes-comprometem-progresso/>>. Acesso em: 20 de fevereiro de 2015.

25 Papania, Mark J. et al. Elimination of endemic measles, rubella, and congenital rubella syndrome from the Western hemisphere: the US experience. **JAMA pediatrics**, v. 168, n. 2, p. 148-155, 2014.

26 Parker, Amy A. et al. Implications of a 2005 Measles Outbreak in Indiana for Sustained Elimination of Measles in the United States. **N. Engl. J. Med.** 2006; 355: 447-455 03 de agosto de 2006.

4.3 DINÂMICA DE TRANSMISSÃO DO VÍRUS DO SARAMPO NO PERÍODO PÓS-ELIMINAÇÃO NAS AMÉRICAS: O CASO DE FORTALEZA, CEARÁ.

Measles transmission dynamics in time after-elimination in the Americas

ARTIGO 3

RESUMO

Introdução: a reemergência do sarampo no período pós-eliminação apresenta uma nova dinâmica de disseminação do vírus. São apresentadas as cadeias de transmissão da epidemia que ocorreu no Brasil, entre 2013 e 2015. **Métodos:** evidência da dinâmica de transmissão do vírus do sarampo modelo matemático proposto pela Organização Pan-Americana de Saúde para determinação das cadeias de transmissão. Para as variáveis relativas aos acometidos, foi calculado o Odds Ratio e considerado significativo um $p < 0,05$. Todas as variáveis com $p < 0,20$ foram analisadas na regressão logística, multivariada. **Resultados:** foram identificadas duas cadeias de transmissão. A primeira durou 25 semanas (12/2013 a 06/2014), com 197 casos e velocidade de disseminação de 8,2 casos por semana. A segunda durou 50 semanas (07/2014 a 06/2015), com 334 casos e velocidade de disseminação de 6,7 casos por semana epidemiológica. Dentre os 531 casos confirmados, 59% (315/531) estavam na faixa etária programática da vacinação. A incidência foi maior entre os menores de 1 ano (572,5/100 mil habitantes). O risco foi maior para o sexo masculino ($p < 0,001$). Ser vacinado conferiu proteção de 66% na faixa etária de 1 a 4 anos ($p = 0,011$) e 82% na faixa etária de 1 a 39 anos ($p = 0,013$). **Conclusão:** Em cenários pós-eliminação, com altas coberturas vacinais, a transmissão é garantida pela altíssima transmissibilidade do vírus. Com pessoas suscetíveis distribuídas de forma heterogênea no território, espera-se uma ocorrência dispersa, transformando a construção de cadeias de transmissão em um grande desafio para os serviços de saúde. O menor risco associado aos grupos que deveriam ser vacinados reforça a importância de manutenção de altas coberturas vacinais.

PALAVRAS-CHAVE - epidemia, sarampo, saúde pública, epidemiologia.

INTRODUÇÃO

A política de vacinação, vigilância epidemiológica e laboratorial contra o sarampo levou à eliminação da doença nas Américas em 2002¹⁻³, embora tenham sido reportados casos importados nos últimos anos em vários países da Região⁴⁻⁹. Evidências mostram que pelo menos 90% das pessoas vacinadas estão protegidas contra a doença e diante de altas coberturas vacinais de rotina, há grande impacto na transmissão do vírus¹⁰. Estima-se que entre os anos 2000 e 2015, a vacinação contra o sarampo preveniu 20,4 milhões de mortes no mundo^{11,12}.

Entretanto, o ressurgimento de surtos de sarampo renovou o interesse pelo vírus. A ocorrência mundial do sarampo demonstra o risco persistente de importação entre os países, considerando a globalização, o movimento da população, a alta transmissibilidade da doença, a dificuldade em manter altas coberturas vacinais de rotina e o sistema de vigilância sensível e ágil para detecção de casos¹³⁻¹⁷.

A reemergência do sarampo nas Américas trouxe alguns questionamentos sobre as estratégias de vacinação, sobre a dinâmica de disseminação do vírus em comunidades com altas coberturas vacinais¹⁸ e a resposta do sistema de saúde diante de casos da doença. Outra questão frequente é saber se o pequeno número de casos de falhas vacinais associadas à pequena parcela da população não vacinada poderia sustentar a transmissão da doença. Dentro deste contexto, também é importante avaliar o papel dos indivíduos vacinados na dinâmica de disseminação.

Entre março de 2013 e julho de 2015 ocorreu uma epidemia de sarampo em dois Estados do Nordeste do Brasil, após 12 anos sem circulação endêmica no País. No Ceará, foram confirmados 1.052 casos de sarampo, nos anos de 2013 a 2015^{19-LEMON, NO PRELO}. Na tentativa de entender a disseminação do vírus do sarampo em uma comunidade com altas coberturas vacinais administrativas, o presente estudo descreve a dinâmica de transmissão da epidemia, no período pós-eliminação da doença.

MÉTODOS

Desenho do Estudo

Trata-se de estudo epidemiológico, descritivo e analítico, retrospectivo, da epidemia de sarampo ocorrida no Estado do Ceará, Nordeste do Brasil, na era pós-eliminação nas Américas. Foi considerado o modelo matemático proposto pela Organização Pan-Americana de Saúde para determinação das cadeias de transmissão do sarampo.

Local e Período

Foram analisados os casos confirmados de sarampo, da epidemia que ocorreu em Fortaleza, Estado do Ceará, entre dezembro de 2013 a julho de 2015.

Amostra

Casos confirmados de sarampo ocorridos no município de Fortaleza, Capital do Ceará, que concentrou 50% de todos os casos da epidemia. É conhecida internacionalmente pelas suas belas praias, atraindo grande fluxo de pessoas seja para o turismo ou negócios^{20-MAPA-DO-TURISMO}. Possui cerca de 2,6 milhões de habitantes, com a maior densidade demográfica entre as Capitais do Brasil (8.286,6 habitantes/km²)^{21-IBGE}.

Fonte e coleta de dados

Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde do Brasil e instrumentos de coleta de dados específicos para complementar a investigação. As variáveis utilizadas foram: faixa etária, sexo, status de vacinação, data de notificação, história de hospitalização e data do início do exantema. A partir dessas variáveis foram calculados os períodos de incubação, de exposição, de transmissibilidade e o período sem ocorrência de casos.

Análise de dados

Estimou-se primeiramente a diferença entre o grupo que adoeceu por sarampo e o grupo que foi descartado para esse diagnóstico quanto: idade, sexo, antecedente de vacinação,

zona de residência e hospitalização, dividindo os casos notificados por grupos de idade não imunizados (<1 ano e 40 anos ou mais) e grupos de idades imunizados (1 a 4 anos, 5 a 39 anos, 1 a 39 anos). Para análise bivariada foi utilizado o cálculo do *odds ratio*, considerando o teste de χ^2 ou Teste de Fisher, $p < 0,05$ significativo, intervalo de confiança de 95% e erro de 5%. Todas as variáveis que apresentaram $p < 0,200$ foram analisados na regressão logística, multivariada. Para essa análise utilizou-se o software Epi Info, versão 7.02. Foi realizada análise geográfica, mapeando as zonas quentes de ocorrência do sarampo, utilizando o software QGIS 2.16.3.

Foi considerada uma cadeia de transmissão a série de casos cujo tempo e espaço possibilitaram interação para que um caso propagasse a infecção a uma pessoa susceptível. Foi considerada interrompida a cadeia de transmissão quando entre o caso prévio e o caso posterior transcorreu mais de um período de incubação ou quando não forem confirmados mais casos da doença.

Para realização da modelagem matemática foram seguidos os seguintes passos:

1. Os casos foram ordenados por data do início do exantema, do mais antigo para o mais recente.
2. O período de exposição foi estimado ao diminuirmos 18 dias da data do início do exantema (limite superior) e ao diminuirmos 7 dias da data do início do exantema (limite inferior).
3. O período de transmissibilidade foi estimado ao incluirmos +/- 4 dias em relação a data do início do exantema.
4. Para estimar se os casos pertenciam a mesma cadeia de transmissão, se diminuiu a data do início do exantema do caso 1 da data do início do exantema do caso 2.
5. Se a diferença entre estas duas datas foi menor que 18 dias, significou que os casos compartilharam a mesma cadeia. Caso contrário, se a diferença foi maior que 18 dias, significou que os casos foram de cadeias diferentes.

Foi considerado um caso confirmado, segundo a definição do Ministério da Saúde do Brasil¹⁹, todo paciente que, independentemente da idade e da situação vacinal, tenha apresentado febre e exantema maculopapular acompanhados de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: tosse e/ou coriza e/ou conjuntivite, com diagnóstico

laboratorial OU paciente com os mesmos sintomas e que teve contato com algum caso confirmado por critério laboratorial^[guia de vigilância,19].

Considerações éticas

O estudo respeitou todos os preceitos éticos da resolução 466/2012 e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com o CAAE - 43405315.3.0000.5049.

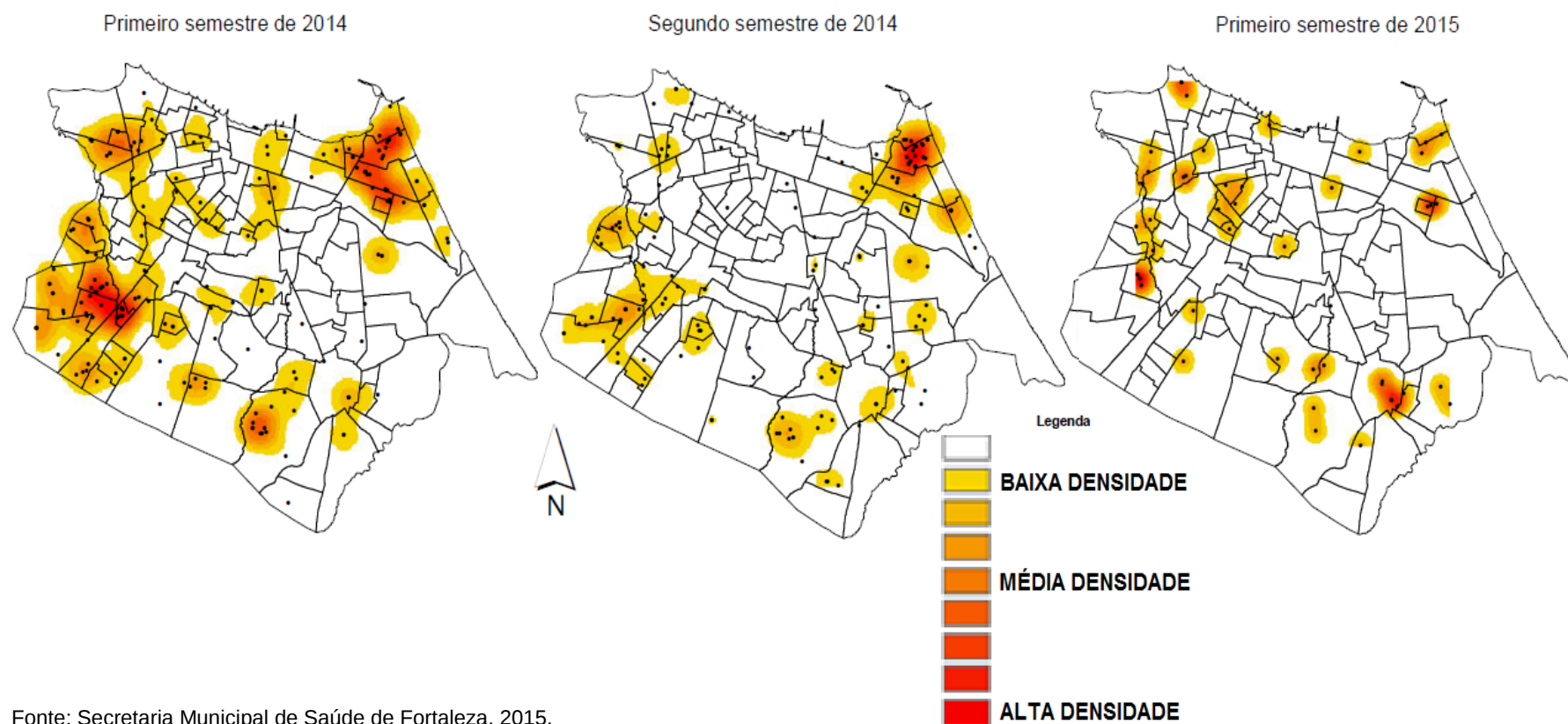
RESULTADOS

Fortaleza foi cenário contínuo da ocorrência do sarampo, acumulando condições favoráveis para a disseminação do vírus ao longo dos 20 meses de epidemia. Foram confirmados 531 casos, com incidência de 10,5 casos por 100 mil habitantes.

O primeiro *cluster* de casos da epidemia ocorreu em uma área com grande fluxo turístico, nacional e internacional, no litoral fortalezense, conhecida também pelos altos índices de violência e formados por aglomerados de favelas, com baixa cobertura da atenção primária e baixas coberturas vacinais de rotina. No primeiro semestre de 2014, o sarampo continuou a encontrar suscetíveis nesse território, embora tenha acometido pessoas em todos os bairros, de forma dispersa, sem causar ajuntamento de casos. No segundo semestre de 2014, foram acometidos bairros da região noroeste e sudoeste do município de Fortaleza. Já em 2015, os casos confirmados de sarampo estavam ainda mais dispersos no território, atingindo com menor intensidade apenas os bairros do sudeste e noroeste (Figura 30).

O **caso índice** era do sexo masculino, 27 anos de idade, iniciou quadro clínico de febre em 4 de janeiro de 2014, exantema em 5 de janeiro, tosse, conjuntivite e coriza, com resultados de sorologia e de identificação viral positivos para sarampo, identificando-se o genótipo D8. Foi tratado como dengue durante os primeiros sete dias da doença.

Figura 30 - Distribuição espacial e densidade dos casos confirmados de sarampo, por bairro, do município de Fortaleza, 2014 e 2015.



Fonte: Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza, 2015.

Referiu uma dose de vacina dupla viral aos nove meses, não se deslocou para outros estados ou países no período de incubação. Por ser médico, esteve em três unidades de saúde durante o período de transmissibilidade, foi realizada investigação retrospectiva de casos nessas unidades que permitiu localizar o caso primário da epidemia sarampo em Fortaleza.

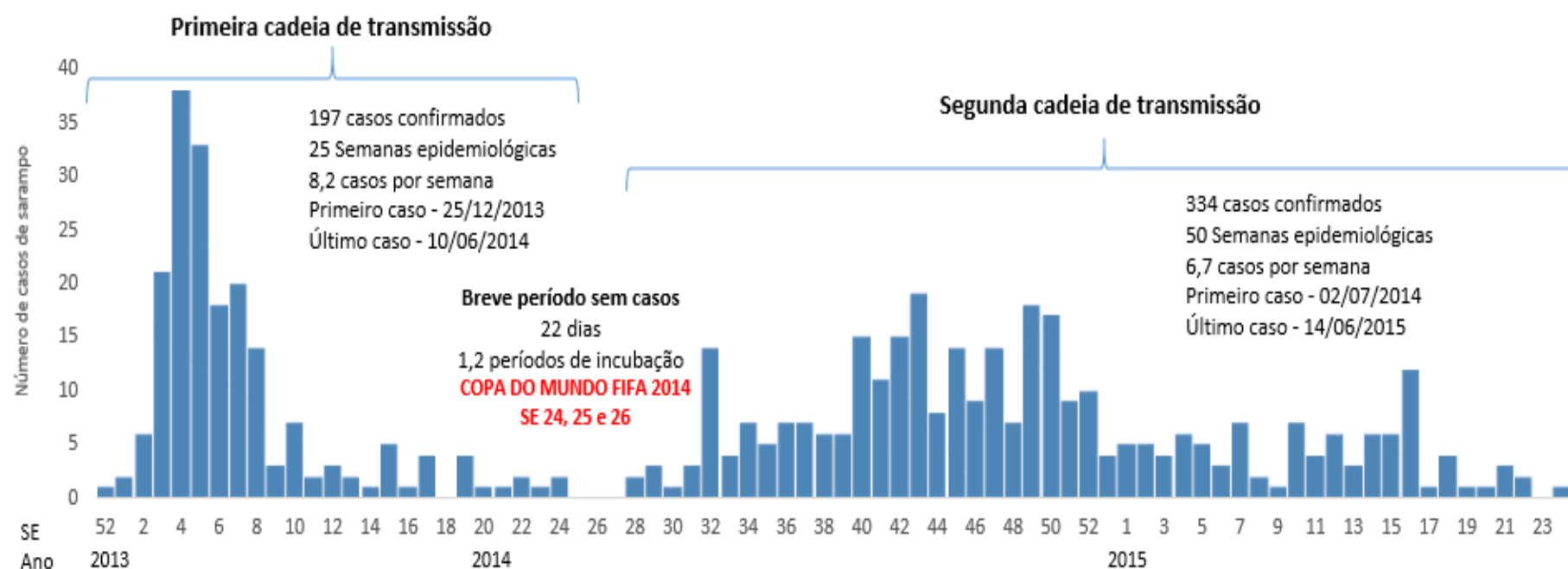
O **caso primário** era do sexo feminino, 19 anos, iniciou quadro clínico de febre, exantema e conjuntivite em 25 de dezembro de 2013. Foi hospitalizada em 26 de dezembro por 2 dias e meio. Durante sua hospitalização possivelmente teve contato com o caso índice, médico plantonista de dois hospitais do seu bairro de residência. Transmitiu a doença para 8 pessoas, principalmente para familiares e pessoas que compartilhavam o mesmo domicílio, surgindo três ondas subsequentes de casos, finalizando com 61 casos de sarampo (Figura 31). Ainda que tenha sido identificado o caso primário, a origem da infecção continuou desconhecida. Foi isolado o genótipo D8 em 73 casos.

Dentre as pessoas envolvidas na primeira cadeia de transmissão, 33,8% (21/62) não referiram história de contato com casos suspeitos ou confirmados de sarampo, embora tenham relatado ida às unidades de saúde do bairro no período de incubação. Outros 29,0% (18/62) tiveram contato com casos de sarampo no próprio domicílio, principalmente os menores de 1 ano de idade, que foram representados pelos casos 11, 19, 37 e 40 (Figura 32).

Dentre os casos confirmados, na epidemia, 34,5% (183/531) eram menores de 1 ano, 15,4% (82/531) tinham entre 1 e 4 anos, 4,9% (26/531) tinham entre 5 e 9 anos, 7,3% (39/531) tinham entre 10 e 14 anos, 9,2% (49/531) tinham entre 15 e 19 anos, 16,0% (85/531) tinham entre 20 e 29 anos, 6,4% (34/531) tinham entre 30 a 39 anos, 4,7% (25/531) tinham entre 40 e 49 anos e 1,5% (8/531) tinham acima de 50 anos. (Figura 33)

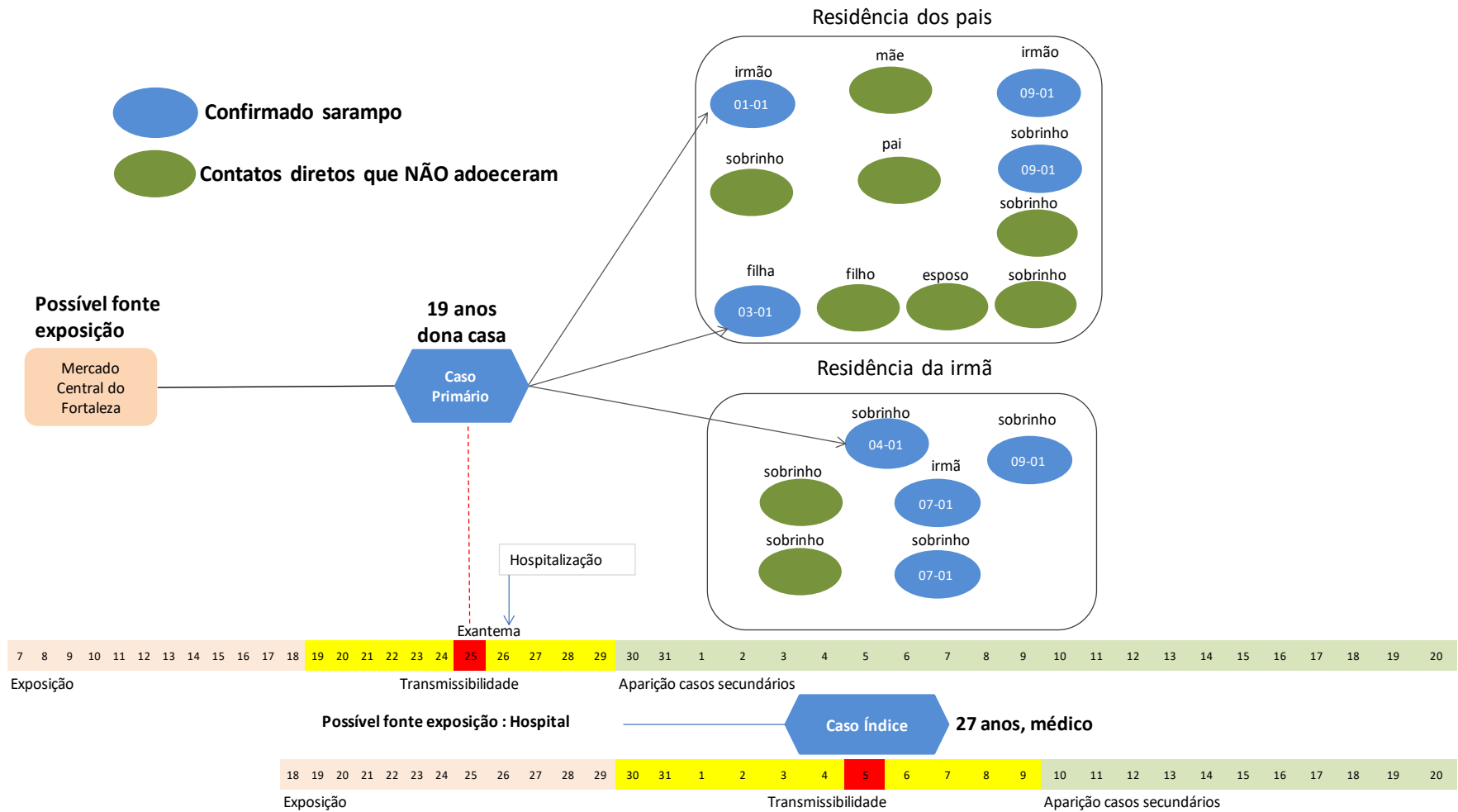
A incidência foi maior entre os menores de 1 ano, com 572,5 casos por 100 mil habitantes. A chance de ser caso confirmado de sarampo foi 29% maior se o paciente era do sexo masculino ($p=0,006$). Os casos confirmados de sarampo tiveram 5,88 ($p<0,001$) vezes mais chance de serem hospitalizados que os casos descartados. Ser vacinado conferiu proteção de 66% na faixa etária de 1 a 4 anos ($p=0,011$) e 82% na faixa etária de 1 a 39 anos ($p=0,013$). A chance de ser caso confirmado para sarampo foi

Figura 31 - Curva epidêmica e cadeias de transmissão de sarampo no município de Fortaleza, 2013 a 2015, Ceará-Brasil.



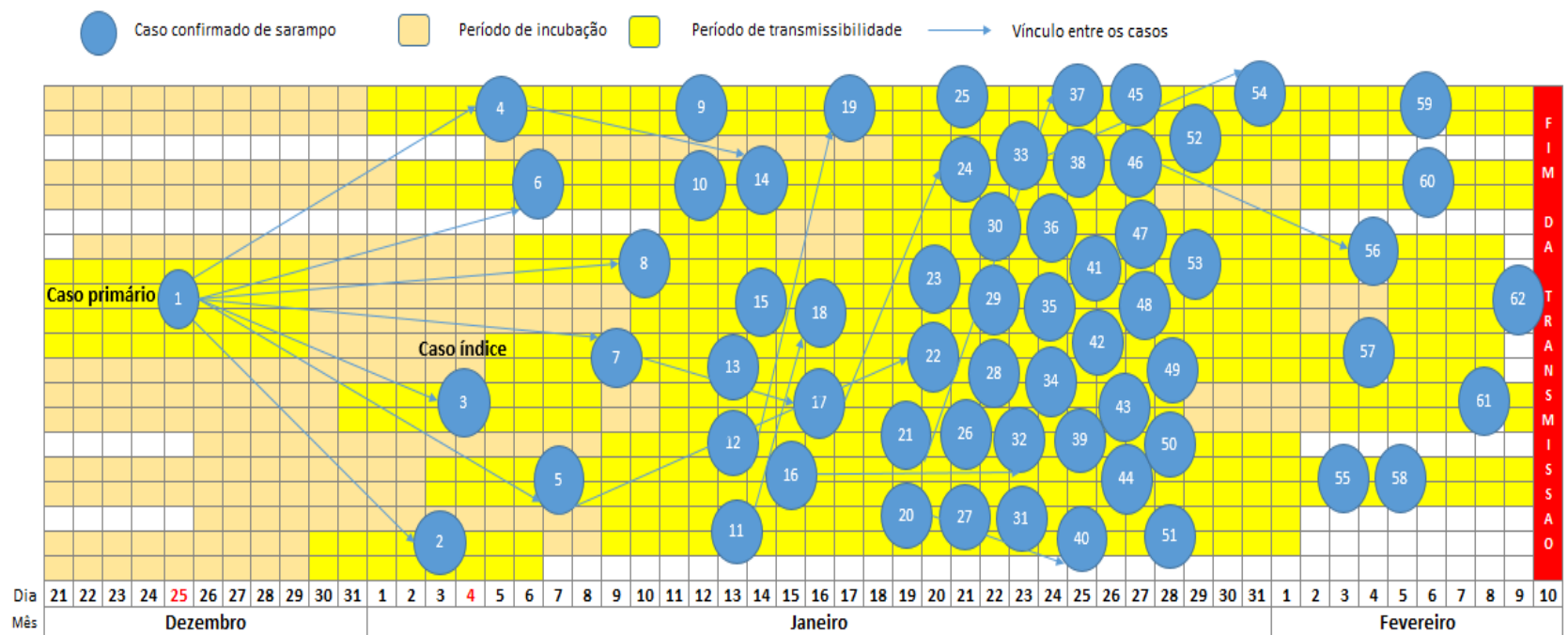
Fonte: Autora

Figura 32 - Primeira cadeia de transmissão da epidemia de sarampo em Fortaleza (caso primário), 2013 - 2014.



Fonte: Autora

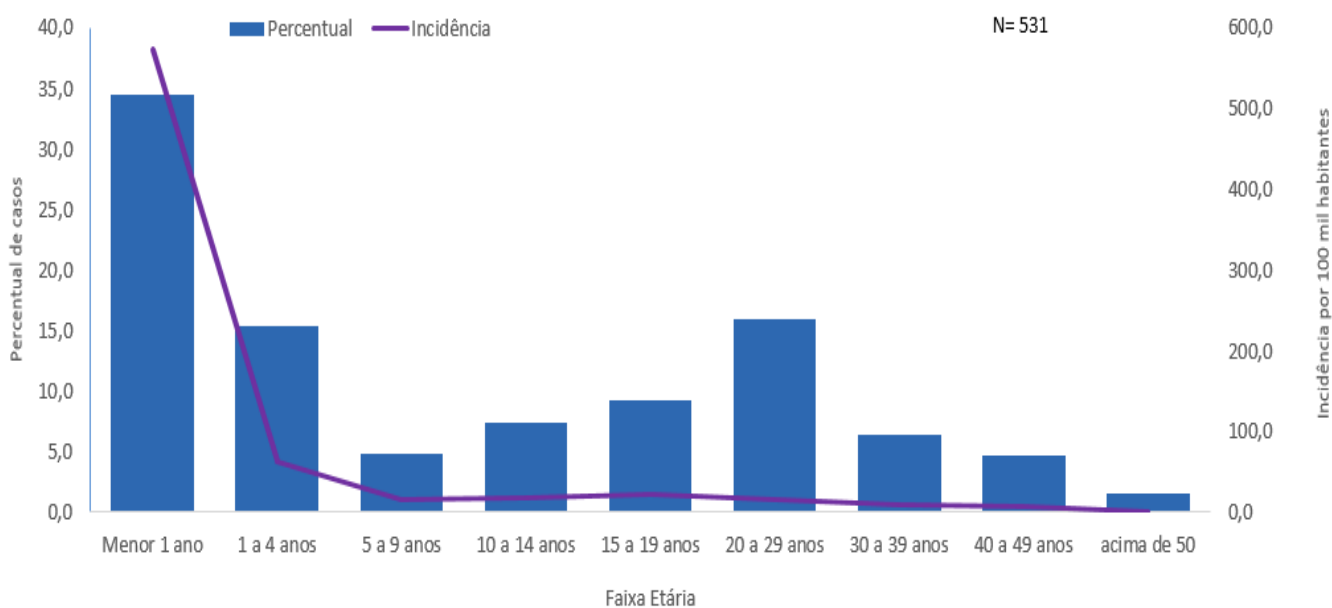
Figura 33 - Provável dinâmica de transmissão-vínculo dos casos de sarampo na cidade de Fortaleza, 2013-2014.



Fonte: Autora

69,0% maior para pacientes na faixa etária de 1 a 4 anos (grupo programado para receber VTV), se comparado com o grupo de 5 a 39 anos (grupo que teoricamente deveria ter duas doses de vacina) ($p < 0,001$). Nenhum paciente evoluiu para óbito, embora 21,5% (115/534) tenham sido hospitalizados (Tabela 5).

Figura 33 - Incidência e percentual de casos de sarampo, por faixa etária, Fortaleza, 2013 a 2015, Ceará-Brasil.



Fonte: Autora

Tabela 5 - Casos notificados de sarampo, de acordo com variáveis sócio-demográficas, classificação final e hospitalização, na epidemia ocorrida entre, Fortaleza, Ceará, 2013 a 2015.

Grupos	Notificados	Sarampo				Odds Ratio	IC 95%	P value
		Sim	%	Não	%			
2014	1.145	430	37,50	715	62,50	0,17	0,15-0,21	0,000
2015	1.081	101	9,40	980	90,60			
Sexo masculino	1.120	293	26,10	827	73,80	1,29	1,06-1,57	0,006
Sexo feminino	1.105	237	21,50	868	78,50			
Não hospitalizados	2.035	416	20,44	1619	79,60	5,88	4,32-8,02	0,000
Hospitalizados	191	115	60,21	76	39,80			
1-4 anos: Não vacinados	155	57	36,70	98	63,20	2,22	1,52-3,25	0,0000
1-4 anos: Vacinados	618	128	20,70	490	79,30			
1-39 anos: Não vacinados	567	207	36,50	360	63,50	0,18	0,13-0,25	0,013
1-39 anos: Vacinados	661	64	9,70	597	90,30			
GIPV: 5 a 39 anos	971	233	24,00	738	76,00	1,69	1,28-2,23	0,004
GIVP: 1 a 4 anos	521	82	15,70	439	84,30			

Fonte: Autora - Legenda: IPV - Grupo de idade programaticamente imunizados.

Durante a ocorrência da epidemia destacam-se claramente duas cadeias de transmissão contínuas no município, interrompidas por um breve período sem confirmações de casos, com duração de 1,2 períodos de incubação (22 dias), entre os dias 10 de junho e 2 de julho de 2014. Curiosamente, o período de intervalo sem casos coincidiu com a realização da Copa do Mundo FIFA Brasil 2014, sendo a cidade de Fortaleza uma das sedes dos jogos.

A primeira cadeia de transmissão durou 25 semanas epidemiológicas, entre 25 de dezembro de 2013 a 10 de junho de 2014, com 197 casos, com velocidade de disseminação de 8,2 casos por semana. A segunda cadeia de transmissão durou 50 semanas, ocorrendo entre 2 de julho de 2014 a 14 de junho de 2015, com 334 casos e velocidade de disseminação de 6,7 casos por semana epidemiológica (Figura 32).

DISCUSSÃO

A ocorrência de epidemias de sarampo em regiões que já alcançaram a eliminação é distinta da transmissão em regiões endêmicas, principalmente porque a trajetória do vírus em ciclos epidêmicos segue até esgotar o número crítico de suscetíveis e retornam para nível endêmico na comunidade. Porém, em regiões em que ocorreu a eliminação do vírus, sua introdução e circulação dependerão principalmente da oportunidade, intensidade e extensão das atividades de vacinação de rotina e vigilância epidemiológica local^{17,20}. No Ceará, o sarampo acometeu três macrorregiões localizadas na região metropolitana e região norte do Estado. Os primeiros casos do município de Fortaleza não foram identificados no tempo e forma correta, provavelmente pela alta incidência local de dengue e pela baixa sensibilidade do sistema de vigilância, que estava há mais de uma década sem casos confirmados. Logo após a importação, a transmissão e o espalhamento do vírus ocorreram principalmente em ambientes comunitários e familiares. Além disso, a relação entre doentes e suscetíveis em unidades de saúde, provavelmente deve ter acelerado a transmissão da doença.

O fato de não haver confirmação de casos durante o período da Copa de Futebol é intrigante, pois alguns estudos concluem que as manifestações desportivas, mesmo ao ar livre, podem ser um fator de risco para infecções de sarampo¹⁶⁻¹⁸. Além de três semanas epidemiológicas sem confirmações de casos, ainda não foram reportados secundários em outros países que tiveram suas seleções de futebol jogando em Fortaleza.

Mesmo em períodos pós-eliminação, possivelmente há acúmulo de suscetíveis entre os adultos, o que pode ter relativo impacto nas epidemias, se comparados com grupos de idade alvos de vacinação¹⁹⁻²⁴. Já há evidências apontando que o acúmulo de adultos suscetíveis pode contribuir de forma importante para o recrudescimento do sarampo^{9,25-27}. No presente estudo, os grupos de idade que não estavam programados para vacinação de rotina apresentam mais chance de contrair sarampo, principalmente

entre os adultos e menores de um ano. No entanto, em condições de elevada cobertura vacinal seria previsível considerar a possibilidade de que uma proporção significativa dos casos fosse atribuída à falha vacinal ou ainda, proteção de rebanho conferida pelas altas coberturas vacinais administrativas, mas esse não foi o cenário encontrado no município estudado e nessa epidemia.

Outro aspecto a ser considerado é que uma proporção importante dos casos poderia ser atribuível à imunidade incompleta (apenas uma dose de vacina), imunidade materna insuficiente para os menores de 1 ano ou falha vacinal^{20,29-30}. Há também dúvidas sobre a forma de sarampo sub-clínico. Esta ocorrência tem sido descrita em bebês com anticorpos maternos circulantes, em adultos com imunidade evanescente e em adultos com história de sarampo na infância³¹. O papel destes indivíduos na transmissão do sarampo não é conhecido embora tenha sido sugerido por alguns autores, que o vírus possa circular numa população de indivíduos supostamente protegidos, contribuindo assim para a epidemiologia dispersa de ocorrência e manutenção do sarampo²⁸⁻³¹.

A constatação de que entre os grupos que deveriam ser vacinados houve um menor risco de encontrar casos confirmados de sarampo reforça a importância de manutenção de altas coberturas vacinais. Ainda que tenha ocorrido um número importante de hospitalizações, a gravidade clínica do sarampo foi menor do que a observada no momento em que a doença ainda era endêmica. Alguns fatores podem ter corroborado para essa menor gravidade, dentre eles estão as melhores condições gerais de vida da população, acesso a alimentação mais saudável, diminuindo a prevalência de desnutrição e ainda que uma dose de vacina não proteja efetivamente contra a doença, há indícios de que previne as formas graves e óbitos por sarampo. Ainda assim, o risco de hospitalização foi maior entre as pessoas que adoeceram de sarampo, se comparado com os casos descartados²⁹⁻³².

Em cenário pós-eliminação, em comunidades altamente vacinadas, a transmissão do sarampo é garantida principalmente pela altíssima transmissibilidade do vírus. Com pessoas suscetíveis distribuídos de forma heterogênea no território, espera-se uma ocorrência também dispersa, transformando a construção de cadeias de transmissão

um grande desafio para os serviços de saúde. Porém, é de extrema importância conhecer as cadeias de transmissão no sentido de auxiliar nas atividades de bloqueio vacinal, direcionamento na busca dos contatos dos casos (escola, trabalho, locais de lazer, etc.) e ainda para orientar estratégias específicas de vacinação para locais em que o vírus tenha circulado com maior intensidade.

Na epidemia de Fortaleza foi difícil estabelecer vínculos epidemiológicos devido a limitações ligadas à investigação dos casos, da sensibilidade das unidades de saúde e mesmo diante de casos investigados adequadamente, o contato com pessoas claramente sintomáticas não foi relatado em algumas situações. Ou seja, as pessoas não sabiam qual a fonte de infecção. Diante deste cenário, a determinação de cadeias de transmissão, por meio de modelos matemáticos foi uma estratégia adotada para conhecer por onde o vírus estava se deslocando e tentar interromper a cadeia de transmissão. Como é possível que surtos de sarampo continuem ocorrendo nas Américas, mesmo após eliminação do vírus, é preciso reforçar as ações de vigilância para detecção precoce desses casos. Precisamos compreender se as lacunas na imunidade existentes nessas áreas ameaçam a eliminação do sarampo. Recomendamos que as autoridades de saúde pública fiquem alertas para a ocorrência desses possíveis surtos, analisando as atividades da vigilância e garantindo alta cobertura vacinal e de forma homogênea, na rotina, como parte da resposta aos surtos.

Agradecimentos

Ao Dr José Luís Díaz Ortega, da Organização Pan-americana da Saúde (OPAS), pela disponibilização do modelo matemático de determinação de cadeias de transmissão. Aos técnicos da vigilância epidemiológica e imunização do município de Fortaleza pela colaboração nos momentos de investigação da epidemia.

Ao Dr. Antônio Lima, da Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza pela disponibilização da distribuição espacial dos casos de sarampo do município de Fortaleza.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Katz SL, Hinman AR. Summary and conclusions: measles elimination meeting, 16–17 March 2000. J Infect Dis. 2004; 189(suppl 1):S43–S47. 4.
- 2 Papania MJ, Orenstein WA. Defining and assessing measles elimination goals. J Infect Dis. 2004;189(suppl 1):S23–S26.
- 3 World Health Organization (WHO) [Internet]. Measles. Reported cases by WHO Region. 63.^a ASAMBLEA MUNDIAL DE LA SALUD A63/18 Punto 11.15 del orden del día provisional. Erradicación mundial del sarampión. Informe de la Secretaría. 2010.
- 4 Leite RD, Barreto JLTMS, Sousa AQ. Measles reemergence in Ceará, Northeast Brazil, 15 years after elimination. Emerg Infect Dis. 2015 Sep [date cited]. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2109.150391>
- 5 Secretaria de Saúde. Boletim epidemiológico de sarampo. SESA/COPROM/NUVEP/SINANWEB/SIPNI. Disponível em: [file:///C:/Users/win7/Downloads/boletim_epid_sarampo_19_06_2015%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/win7/Downloads/boletim_epid_sarampo_19_06_2015%20(1).pdf). Acesso em: 30 de junho de 2015
- 6 Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid. Plan de Eliminación de Sarampión en la comunidad de Madrid. Documentos técnicos de Salud Pública, 2005.
- 7 Fernandes et al. Surto de sarampo na região metropolitana de Campinas, SP. Rev Saúde Pública 2013;47(6):1213-7.
- 8 Gay NJ, De Serres G, Farrington CP, et al. Assessment of the status of measles elimination from reported outbreaks: United States, 1997–1999. J Infect Dis. 2004;189(suppl 1): S36–S42.

9 Parker Fiebelkorn A, Redd SB, Gallagher K, et al. Measles in the United States during the postelimination era. *J Infect Dis*. 2010;202(10):1520–1528.

10 Hübschen, J.M.; Charpentier, E.; Weicherding, P.; Muller, C.P. Seroprevalence of measles-specific IgG antibodies in Korean children. *Journal of Clinical Virology*. Publicado September 1, 2015. Volume 70, Supplement 1. Páginas S32-S32. © 2015. DOI: 10.1016/j.jcv.2015.07.080

11 World Health Organization (WHO) [Internet]. Measles surveillance data. Geneva: World Health Organization; 2015. Global Health Observatory (GHO) data: Measles. Disponível em: <http://www.who.int/immunization/diseases/measles/en/> acesso em: 30 de julho de 2016.

12 The Lancet Infectious Diseases. Measles immunisation: time to close the gap. *Lancet Infect Dis* 2016;16, 1-1 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00504-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00504-6).

13 Abad, C.L. & Safdar, N. The Reemergence of Measles. *Curr Infect Dis Rep* (2015) 17: 51. doi:10.1007/s11908-015-0506-5

14 World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe. Guidelines for measles and rubella outbreak investigation and response in the WHO European Region. Copenhagen: WHO. 2013. Disponível em: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/217164/OutbreakGuidelines-updated.pdf.

15 Pegorie M, Shankar K, Welfare WS, et al. Measles outbreak in Greater Manchester, England, October 2012 to September 2013: epidemiology and control. *Euro Surveill*. 2014;19.

16 Sasaki A, Suzuki H, Sakai T, Sato M, Shobugawa Y, Saito R Measles outbreaks in high schools closely associated with sporting events in Niigata, Japan. - *J. Infect.* - August 1, 2007; 55 (2); 179-83 MEDLINE is the source for the citation and abstract for this record

17 White J. Measles: a hazard of indoor sports. *Physician Sportsmed* 1991;11:21.

18 Herdsman KR, Hedberg CW, Grimm MB, Norton CA, Mac Donald KL, Osterholm MT. An outbreak of measles at an international sporting event with airborne transmission in a dome stadium. *J Infect Dis* 1995;171:679e83.

19 Bandyopadhyay AS¹, Bandy U. Emerging global epidemiology of measles and public health response to confirmed case in Rhode Island. *R I Med J* (2013). 2013 Feb 1;96(2):41-4.

20 Cuitláhuac Ruiz-Matus¹, Lorena Suárez-Idueta, Ilse Herbas-Rocha, José Luis Díaz-Ortega, Edith Cruz-Ramírez, Abraham Ramírez-Jurado, Irma López-Martínez, José Cruz Rodríguez-Martínez, José Alberto Díaz-Quíñonez. Multinational Measles Outbreak in Post-Elimination Era, Involves Three Countries of North America and a European Country in a Short Transmission Chain. *World Journal of Vaccines*, 2015, 5, 79-87 Published Online May 2015 in SciRes. <http://www.scirp.org/journal/wjv> <http://dx.doi.org/10.4236/wjv.2015.52010>

21 Blumberg, Seth et al. “Assessing Measles Transmission in the United States Following a Large Outbreak in California.” *PLoS Currents* 7 (2015): ecurrents.outbreaks.b497624d7043b1aecfbfd3dfda3e344a. *PMC*. Web. 7 Sept. 2016.

22 Measles. In: Pickering LK, ed. 2000 Red book: report of the committee on infectious diseases. 25th ed. Elk Grove Village, Ill.: American Academy of Pediatrics, 2000:386.

23 Ma C, et al. Measles transmission among adults with spread to children during an outbreak: Implications for measles elimination in China, 2014. *Vaccine* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.051>

24 Durrheim DN, Crowcroft NS, Strebel PM. Measles – the epidemiology of elimination. *Vaccine* 2014;32(December (51)):6880–3.

25 Martínez-Ramírez M, González-Praetorius A, Ory-Manchón FD, Martínez-Benito Y, García-Rivera MV, Hübschen J, et al. Re-emergence of measles in the province of Guadalajara, Spain. Is it time to establish new strategies for its elimination? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;. doi:10.1016/j.eimc.2013.08.005.

- 26 Muller CP. Measles elimination: old and new challenges? *Vaccine* 2001; 19: 2258-61.
- 27 Organizacion Panamericana de Salud. Compendion de artículos sobre sarampión. Rubella Watch – Boletín Informativo PAI. Washington, D.C.: © 2009 ISBN: 978-92-75-12981-8
- 28 Whittle HC, Aaby P, Samb B, Jensen H, Bennett J, Simondon F. *Effect of subclinical infection on maintaining immunity against measles in vaccinated children in West Africa*. - *Lancet* - January 9, 1999; 353 (9147); 98-102
- 29 Whittle HC, Mann G, Eccles M, et al. Effects of dose and strain of vaccine on success of measles vaccination of infants aged 4–5 months. *Lancet* 1998; i: 866–963.
- 30 Bin D, Zhihui C, Qichang L, et al. Duration of immunity following immunisation with live measles vaccine: 15 years of observation in Zhejiang Province, China. *Bull World Health Organ* 1991; 69: 415–23.
- 31 McMurray DN, Loomis SA, Casazza LJ, Rey H. Influence of moderate malnutrition on morbidity and antibody response following vaccination with live attenuated measles virus vaccine. *Bull Panam Health Organ* 1979; 13: 52–57.
- 32 Aaby P, Knudsen K, Jensen TG, et al. Measles incidence, vaccine efficacy, and mortality in two urban African areas with high vaccination coverage. *J Infect Dis* 1990; 162: 1043–48.

4.4 MATRIZ DE ANÁLISE DE RISCO PARA INTRODUÇÃO DO SARAMPO E RUBÉOLA EM REGIÕES QUE JÁ ALCANÇARAM A ELIMINAÇÃO

Risk analysis matrix for introduction of measles and rubella in regions that have achieved elimination

ARTIGO 4

RESUMO

Introdução: Diante da necessidade de prover a sustentabilidade à eliminação do sarampo e rubéola nas Américas, objetivou-se elaborar modelo padronizado de análise de risco, a fim de categorizar municípios e estados, de acordo com risco de introdução do vírus sarampo/rubéola, em cenário de pós-eliminação, embasado na experiência da epidemia de sarampo no Estado de Ceará, 2013 a 2015. Métodos: Estudo ecológico, analítico, do cenário pré-epidêmico e epidêmico do Ceará. Para identificar variáveis e possível relação causal como fator determinante ou condicionante da epidemia, foi realizada análise multivariada por regressão logística, considerando o desfecho epidemia “sim” ou “não”. Dentre 23 variáveis estudadas, seis tiveram $p > 0,05$ e compuseram a matriz de risco, associadas a mais três variáveis de processo. Foram elas: taxa de abandono D1 e D2 VTV, turismo, urbanização, densidade demográfica, cobertura de ACS, cobertura de ESF, cobertura de D1 de VTV aos 12 meses de vida, taxa de notificação de doenças exantemáticas e presença de vulnerabilidades. A validação nos municípios classificados como “médio risco”, “alto risco” e “muito alto risco” e que tiveram epidemia foi de 95% para o Ceará e 100% para o estado de Pernambuco. Conclusão: Esta ferramenta poderá ser utilizada para comparar os avanços das atividades dos programas de rotina de imunizações e vigilância das doenças exantemáticas em um cenário de epidemia de arboviroses como dengue, Chikungunya e Zika. Além do mais, a matriz aqui apresentada é de uso factível e os dados necessários para a análise estão disponíveis em todos os países da América.

INTRODUÇÃO

O sarampo continua como uma das principais causas de morbimortalidade entre menores de cinco anos, sobretudo nos desnutridos e nos que vivem nos países de menor desenvolvimento econômico¹. No ano de 2014, foram registrados 266.701 casos da doença no mundo, 114.900 mortes, cerca de 314 mortes por dia². A rubéola também tem grande impacto e magnitude por causar a Síndrome da Rubéola Congênita. Estima-se que cerca de 100 mil crianças nasçam com graves malformações advindas da infecção materna por rubéola^{3,4}.

A transmissão autóctone do vírus do sarampo nas Américas foi interrompida em 2002 e declarada pela OPAS e OMS em 2016. Já a Rubéola e Síndrome da Rubéola Congênita foram eliminadas em 2009 e após ampla verificação de documentação que comprovam o fim da transmissão autóctone, em 2015, foi declarada e certificada como eliminada das Américas^{5,6}.

Mesmo após eliminação das doenças, foram confirmados casos relacionados com importações ocorridos no Canadá, Equador, Estados Unidos e Brasil, com aumento de 8 a 12 vezes no número de casos notificados de sarampo⁷. Em 2013, houve a reintrodução do vírus do sarampo Brasil, com mais de 1.200 casos confirmados.

O Plano Estratégico Mundial contra “Sarampo e Rubéola 2012-2020”, apresenta cinco estratégias que objetivam reduzir as mortes globais por sarampo em pelo menos 95% e que nenhuma criança nasça com síndrome da rubéola congênita, alcançando a eliminação do sarampo e da rubéola em pelo menos cinco regiões da OMS até 2020. As estratégias incluem: alta cobertura vacinal; monitoramento da propagação da doença utilizando laboratórios de vigilância; preparação e resposta aos surtos de sarampo e rubéola; comunicação e envolvimento da comunidade e pesquisa e desenvolvimento^{8,9}. Corroborando com objetivo mundial, em 2016, na 68ª Sessão do Comitê Regional da OMS para as Américas, foi publicado o “Plano de ação para

manter a eliminação dos Sarampo, Rubéola e Síndrome da Rubéola Congênita na Região das Américas”.

Diante da necessidade de prover a sustentabilidade à eliminação das doenças nas Américas, considerando todo o novo contexto e desafios do período pós-eliminação, objetivou-se neste estudo elaborar um modelo padronizado de análise de risco, a fim de categorizar municípios e estados, de acordo com risco de introdução do vírus sarampo/rubéola, em cenário de pós-eliminação, embasado na experiência da epidemia de sarampo no Estado de Ceará, 2013 a 2015.

MATERIAL E MÉTODOS

Iniciativa para criação da matriz com a experiência do Ceará/Brasil

Após um ano da interrupção da epidemia de sarampo no Brasil, houve reunião entre a equipe de vigilância do Ceará, que participou ativamente do enfrentamento, Ministério da Saúde do Brasil, Organização Pan Americana de Saúde e membros de Comitê Internacional de Experts em Sarampo. Na ocasião, a equipe de vigilância do Ceará se compromete em estudar e desenvolver ferramenta para avaliar risco de importação do vírus do sarampo/rubéola, considerando a experiência vivenciada nos anos de 2013 a 2015. A mesma, foi desenvolvida nos meses de julho a outubro de 2016, com apoio técnico da OPAS.

Local do estudo

O Ceará é uma das 27 unidades federativas do Brasil. Está situado na Região Nordeste. Sua área total é de 148.920,472 km², 9,37% da área do Nordeste e 1,74% da superfície do Brasil, com população estimada é de 8.904.459 habitantes, conferindo ao território a oitava colocação entre as unidades federativas mais populosas¹⁰. É

conhecido nacionalmente e internacionalmente pela beleza de seu litoral, pela religiosidade popular e pela fama de ser grande berço de talentos do humor. O estado possui ao todo 184 municípios. É atualmente o décimo terceiro estado mais rico do país e o terceiro mais rico do Nordeste. A capital, Fortaleza, é o município com o maior PIB do Nordeste e o nono maior do país¹¹. O Ceará apresentava, em 2010, a melhor qualidade de vida do Norte-Nordeste além do segundo melhor Índice de Desenvolvimento Humano da região¹². Abriga um dos maiores parques aquáticos da América Latina, que recebe cerca de 1,3 milhão de visitantes por ano¹³.

Descrição do estudo, seleção e análise das variáveis

Trata-se de um estudo ecológico e analítico¹⁴. As variáveis foram selecionadas a fim de cumprir com as recomendações do CIE² e OPAS/OMS, caracterizando as unidades de análise - municípios do Estado do Ceará. Foi recriado o cenário em período pré-epidêmico (anos de 2012 e 2013) objetivando predizer a epidemia que se deu em 2014 e 2015. Portanto, para avaliar uma possível relação entre as variáveis selecionadas e a ocorrência da doença nos anos posteriores se considerou o desfecho municípios com epidemia “sim” ou “não” (2014 e 2015).

As variáveis foram agrupadas em categorias por similaridades de natureza, sendo: 1. Características intrínsecas dos municípios, 2. Indicadores de qualidade dos programas de imunização e vigilância epidemiológica, 3. Estrutura organizacional para resposta em saúde pública e 4. Indicadores de impacto (Quadro 1).

Foram fontes de dados os tabuladores online DATASUS, Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações, Sistema de Informação de Agravos de Notificação, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Instituto de Pesquisa do Ceará, Mapa da violência – Faculdade Latino Americana de Ciências Sociais, Mapa do Turismo do Ministério do Turismo do Brasil, Dados da Atenção Básica do Ministério da Saúde do Brasil.

Quadro 1 - Categorias e variáveis estudadas como fatores de risco para introdução do sarampo/rubéola.

Categorias	Variáveis estudadas	N= 23
Características intrínsecas dos Municípios	Turísticos Densidade populacional Urbanização Recursos próprios do município gasto em saúde Recursos gastos em saúde por habitante Industrialização Violência Índice de Desenvolvimento humano municipal Zonas vulneráveis	
Indicadores de qualidade dos programas de Imunizações e Vigilância epidemiológica	Cobertura Vacinal em 1 ano VTV-D1 Taxa de Abandono entre VTV D1 e D2 Notificação de doenças exantemáticas Vacinas do esquema regular em dia em menores de 1 ano Vacinas do esquema regular em dia em crianças de 1 a 2 anos Cobertura da campanha de seguimento em 2011 (1 a 6 anos) Taxa de abandono entre a dose de PENTA 1 e D1 de VTV Homogeneidade da cobertura VTV D1	
Estrutura organizacional para resposta em saúde pública	Cobertura de Agentes Comunitários de Saúde Cobertura de Equipes de Saúde da Família	
Indicadores de Impacto	Desnutrição em menores de 1 ano Desnutrição em crianças de 1 a 2 anos Aleitamento materno exclusivo em menores de 4 meses Taxa de Mortalidade infantil (TMI)	

Fonte: Autora.

Todas as variáveis contínuas foram categorizadas dicotomicamente, utilizando a mediana do estado como ponto de corte para as variáveis: densidade demográfica, urbanização, industrialização, violência e gastos com a saúde, índice de

desenvolvimento humano municipal, desnutrição (< 1 ano e 1 a 2 anos). Para variáveis em que há recomendação do MS ou OPAS/MS, estas foram utilizadas como ponto de corte (TMI, aleitamento materno, coberturas vacinais, cobertura ESF e ACS, Taxa de notificação de doenças exantemáticas).

A partir da categorização, foi criado um banco de dados no Excel, contendo cada uma das variáveis citadas, por cada município do estado.

Aspectos Éticos

O estudo respeitou todos os preceitos éticos da resolução 466/2012 e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com o CAAE - 43405315.3.0000.5049. Com relação aos dados dos Estados de Pernambuco, Piauí e Maranhão, não houve obrigatoriedade de aprovação em Comitê de Ética e Pesquisa por tratarem-se de dados secundários de domínio público disponibilizados em websites.

RESULTADOS

Determinação da significância estatística das variáveis estudadas

Entendendo que é impossível evitar a introdução do vírus do sarampo em regiões que já alcançaram a eliminação por este ainda circular em outras regiões do mundo e que o principal papel do serviço de saúde é limitar a ocorrência e disseminação do vírus por meio de ações de vigilância e vacinação oportunas e adequadas, considera-se “risco para importação do sarampo/rubéola” um conjunto de características próprias dos municípios que são representadas por medidas e indicadores de saúde que podem predizer a iminência da entrada do vírus em seus territórios.

Para identificar fatores determinantes e condicionantes deste risco, no primeiro momento, realizou-se análise bivariada para cada variável estudada, considerando o

desfecho epidemia “sim” ou “não”, sendo considerado estatisticamente significativo o p-value <0,05 no teste Qui-quadrado ou Teste de Fisher. Após análise bivariada, todas as variáveis com p-value <0,80 foram analisadas de forma multivariada por meio de regressão logística, respeitando as quatro categorias descritas acima, na tentativa de identificar variáveis de confundimento.

Após análise multivariada, foram excluídas as variáveis que não apresentaram significância estatística, restando seis variáveis que foram elencadas formando o primeiro extrato da matriz de risco. O segundo extrato da matriz, contém variáveis a fim de cumprir as recomendações do CIE e OPAS/OMS que consideram áreas de risco para monitoramento (Quadro 2):

1º Extrato – variáveis com significância estatística em análise multivariada ($p < 0,05$) – cobertura de ACS, cobertura de ESF, turismo, densidade demográfica, urbanização, taxa de abandono entre D1 e D2 VTV.

2º Extrato – variáveis incluídas para cumprir recomendação da CIE – cobertura de VTV D1, taxa de notificação e zonas vulneráveis.

Quadro 2 - Lista de variáveis selecionadas segundo significância estatística e importância para as ações de sustentabilidade da eliminação das doenças.

Variável	Descrição	Categorias
Abandono entre vacina TV D1 e D2 Medida = Taxa	Indica acúmulo de população susceptível. Foi considerada alta taxa de abandono o que excedia a 5%.	Municípios tiveram taxa de abandono superior a 5% = pontuar. Municípios tiveram taxa de abandono menor a 5% = não pontuar.

Turismo Medida = Taxa	Indica possibilidade de fluxo de visitantes estrangeiros e mobilidade das populações locais. Registro de estabelecimentos com fins de hospedagem e registro de profissionais que trabalham na área de turismo, segundo dados disponibilizados pelo Ministério do Turismo.	Municípios com categoria A, B e C – turísticos internacionais e nacionais = pontuar. Municípios com categoria D e E = turísticos nacionais e locais, não pontuar. Outros municípios não turísticos = não pontuar.
Densidade populacional Medida = Índice	Acúmulo ou dispersão da população dentro do território de residência. Para categorizar foi utilizada mediana estadual, 56,00.	Alta densidade - acima da mediana estadual = pontuar. Baixa densidade - abaixo da mediana estadual = não pontuar.
Urbanização Medida = Proporção	Indica o crescimento de uma cidade, sendo ou não ordenado, planejado, com boas condições de infraestrutura, mas que denota aumento do fluxo de pessoas e aglomerados. Para categorizar foi utilizada, percentual de residências na zona urbana.	Proporção residente na zona urbana acima de 50,0% = pontuar. Proporção residente na zona urbana abaixo de 50,0% = não pontuar.
Cobertura de equipes de saúde da família Medida = Proporção	Pode indicar melhor capacidade de resposta diante da importação de casos de sarampo, com enfoque na comunidade na qual residem os casos da doença. Preconizado pelo MS mínimo 70% em cada município.	Baixa cobertura de ESF - < de 70,0% = pontuar. Preconizada cobertura de ESF >70% = não pontuar.
Cobertura de agentes comunitários de saúde Medida = Proporção	Pode indicar vigilância permanente na comunidade para detectar e atuar em forma oportuna, mapeando e encaminhando pessoas ao serviço ao serviço de saúde. Preconizado pelo MS mínimo 80% em cada município.	Baixa cobertura de ESF - < de 80,0% = pontuar. Preconizada cobertura de ESF- > 80% = não pontuar.

Cobertura Vacinal em 1 ano (D1) Medida = Proporção	Sugere o nível de população vacinada com primeira dose de TV. O fim a sustentabilidade da eliminação das doenças, preconizada pelo MS 95% mínimo da cobertura vacinal.	Baixa cobertura < 95,0%= pontuar. Cobertura maior > 95,0% = não pontuar.
Notificação de doenças exantemáticas Medida = Taxa	Indica se o sistema de vigilância municipal é sensível para captar casos suspeitos. Espera-se pelo menos 1 caso notificado por 100 mil habitantes.	Pelo menos 1 caso notificado para cada 100 mil habitantes = não pontuar Menos de 1 caso notificado para cada 100 mil habitantes = pontuar.
Zonas vulneráveis	Presença de condições que possam favorecer acúmulo de bolsões susceptíveis. Foram considerados municípios com zonas vulneráveis os que apresentam qualquer uma destas características: 1. Fronteiras com outros países 2. Favelas 3. Alta violência 4. Falta de segurança 5. Comunidades indígenas 6. População resistente à vacina 7. Dificil acesso geográfico, bem como áreas de comércios, feiras, eventos em massa.	Presença de qualquer uma das características = pontuar. Ausência das características = não pontuar.

Fonte: Autora.

Ponderação das variáveis

Com fim de facilitar a categorização, estimou-se um total de 100 pontos para matriz, que foram distribuídos segundo resultado da análise estatística, sendo as variáveis que tiveram significância estatística tiveram maior pontuação (Quadro 3).

Quadro 3 - Ponderação das variáveis para composição da matriz de risco de introdução do vírus do sarampo/rubéola.

1º Extrato – variáveis com significância estatística $p < 0,05$	Pontos	Categoria
Taxa de abandono entre D1 e D2 (VTV)	13	Indicadores de qualidade dos programas de Imunizações e Vigilância epidemiológica
Municípios turísticos internacionais e nacionais	13	Característica intrínseca do município
Densidade populacional	13	Característica intrínseca do município
Urbanização	13	Característica intrínseca do município
Cobertura de ESF	13	Estrutura organizacional para resposta em saúde pública
Cobertura ACS menos	13	Estrutura organizacional para resposta em saúde pública
Total	78	
2º Extrato - variáveis por recomendação da CIE e OPAS/OMS	Pontos	Categoria
Cobertura vacinal de D1 aos 12 meses (VTV)	8	Indicadores de qualidade dos programas de Imunizações e Vigilância epidemiológica
Taxa de notificação de doenças exantemáticas	7	Indicadores de qualidade dos programas de Imunizações e Vigilância epidemiológica
Presença de zonas vulneráveis	7	Característica intrínseca do município
Total	22	

Fonte: Autora.

Classificação dos municípios a partir da ponderação das variáveis

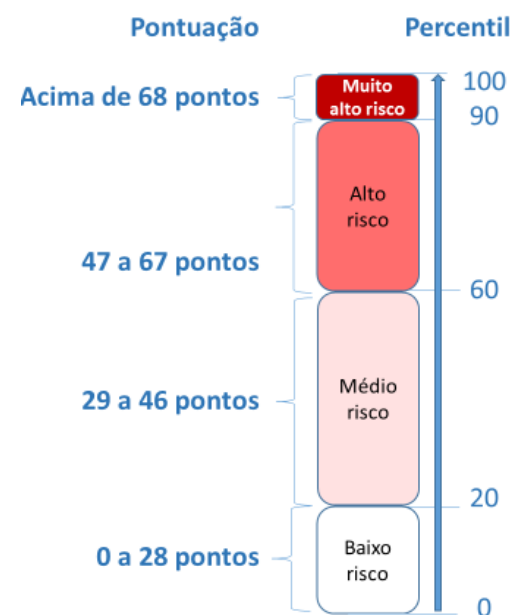
PONDERAÇÃO DAS VARIÁVEIS

Após ponderação das variáveis e pontuação, os municípios foram classificados em “baixo risco”, “médio risco”, “alto risco” e “muito alto risco”, considerando como pontos de corte os percentis 20, 60 e 90.

A pontuação mínima atingida pelos municípios foi 07 e a pontuação máxima foi 100. Municípios que atingiram até 28 pontos foram considerados “baixo risco”, os que tiveram entre 29 e 46 pontos foram considerados de “médio risco”, os municípios que tiveram entre 47 até 57 pontos foram considerados de “alto risco” e os municípios que tiveram acima de 55 pontos foram considerados de “muito alto risco” (Quadro 4).

Quadro 4 - Classificação dos municípios segundo ponderação proposta, em cenário pré-epidêmico. Estado do Ceará 2013.

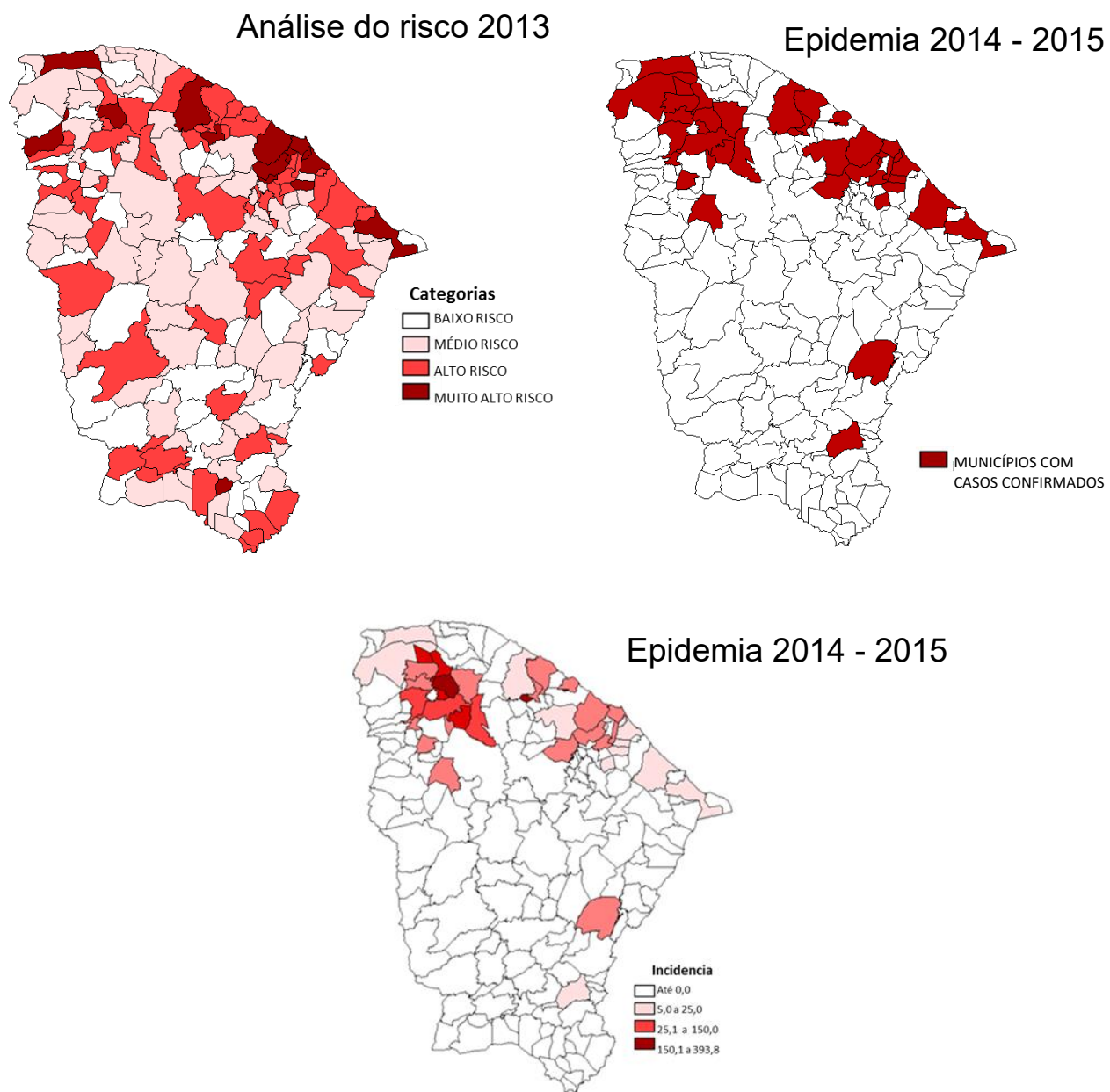
Classificação	Pontuação	Nº de municípios	%
Muito alto risco	68 a 100	15	8,0
Alto risco	47 a 67	57	31,0
Médio risco	29 a 46	68	37,0
Baixo risco	Até 28	44	24,0
Total	100	184	100,0



Fonte: Autora.

Houve 95% de congruência entre os municípios que foram classificados como “muito alto risco” e “alto risco” e que tiveram epidemia em 2014 e 2015. Dois (5,3%) municípios foram baixo risco e tiveram um caso confirmado, sendo que a fonte de infecção não foi o município de residência (caso importado no município) (Figura 35).

Figura 35 - Mapa de validação entre a matriz de risco do cenário pré-epidêmico e (2012/2013) e epidêmico (2014/2015).



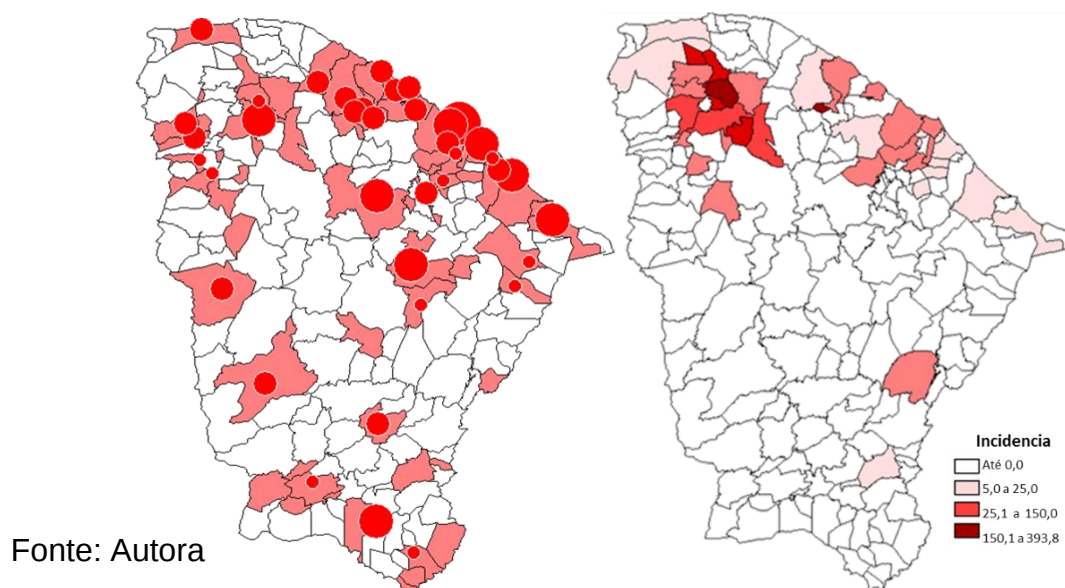
Fonte: Autora

Análise dos grupos e impacto das variáveis segundo classificação de risco

- Características intrínsecas dos municípios

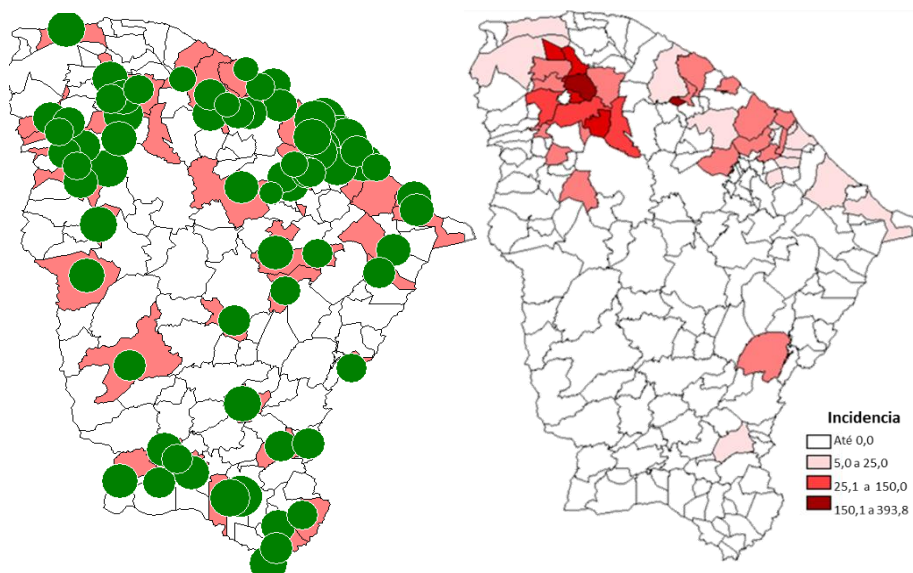
TURISMO - 17% (32/184) dos municípios do Estado do Ceará foram considerados turísticos em 2013. Nestes territórios, o fluxo de pessoas é maior, evidenciado pelo maior número de estabelecimentos para fins de hospedagem e também do registro de profissionais que trabalham nestes estabelecimentos. Estes municípios recebem pessoas de outros países ou de outros Estados do país, para diversos fins. Quando a mesma análise é feita nos grupos de “alto risco” e “muito alto risco”, a proporção aumenta para 32% e 73%, respectivamente. A evidência de grande fluxo de pessoas em determinados municípios pode ter significado de aumento da possibilidade de importação do vírus do sarampo, já que as pessoas veem de diversas partes do mundo e de muitas regiões em que ainda há a circulação endêmica do vírus do sarampo. Para a saúde pública, há necessidade de implementar atividades que garantam que esses profissionais que trabalham diretamente com o turismo e a população desses municípios estejam devidamente vacinados com duas doses de vacina contra sarampo/rubéola. Podemos observar na Figura 36, a intensidade do turismo nos municípios classificados como “alto risco” e “muito alto risco” em 2013 em comparação com a incidência dos casos de sarampo em 2014-2015.

Figura 36 - Municípios classificados como “alto risco” e “muito alto risco”, considerando a intensidade do turismo em 2013 e incidência de sarampo durante a epidemia de 2014-2015, Ceará.



URBANIZAÇÃO – 64% (118/184) de todos os municípios do Ceará tinham maior número de residências na região urbana da cidade. Ao analisar os grupos, considerando a classificação de risco, 72%, 88% e 93% dos municípios classificados como “médio risco”, “alto risco” e “muito alto risco”, respectivamente. A urbanização significa maiores possibilidades de encontros entre as pessoas, caracterizada pelo fluxo intenso de pessoas, compartilhamento de ambientes e transportes público dentro de um mesmo território ou até mesmo de territórios vizinhos, aumentando as chances do vírus encontrar suscetíveis, propiciando maior número de casos secundários, diante de uma importação. Principalmente, os municípios classificados como “alto risco” e “muito alto risco” eram essencialmente urbanizados em 2013 (Figura 37).

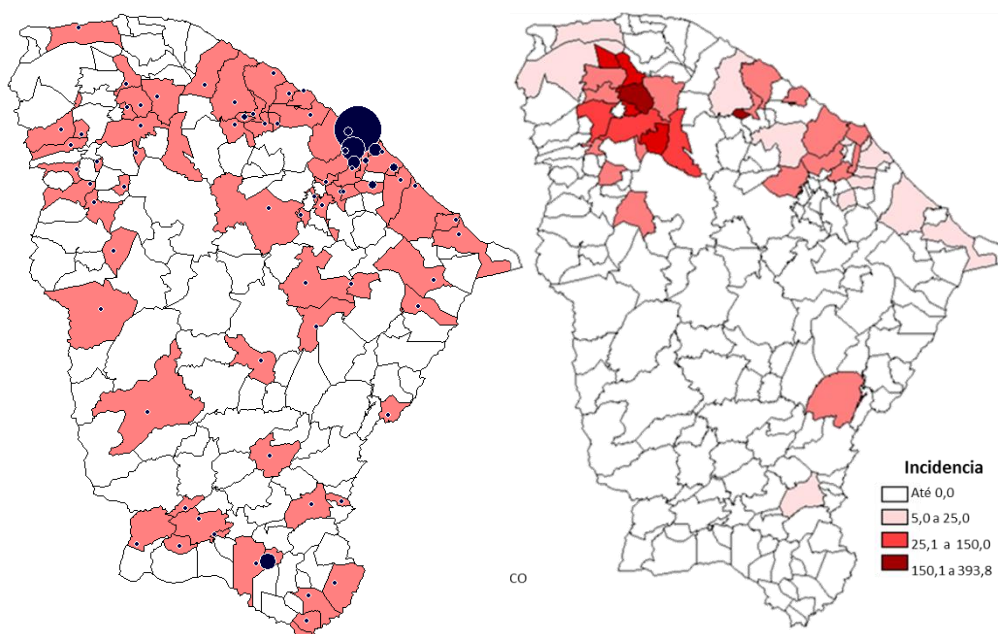
Figura 37 - Municípios classificados como “alto risco” e “muito alto risco”, considerando a intensidade da urbanização em 2013 e incidência de sarampo durante a epidemia de 2014-2015, Ceará.



Fonte: Autora

DENSIDADE POPULACIONAL – 36% (67/184) dos municípios tinham a densidade populacional acima da densidade populacional do Estado do Ceará que é 56 habitantes/km². Esta foi uma característica bem frequente entre os municípios de “alto risco” e “muito alto risco”, sendo que 63% e 93% destes, respectivamente, tinham essa característica. Para doenças de transmissão respiratória, o adensamento de pessoas é um fator que propicia a propagação das doenças. Na figura 38 podemos observar a intensidade da densidade populacional dentre os municípios de “alto risco” e “muito alto risco”. As maiores densidades estão na região metropolitana de Fortaleza, que se comparada com a ocorrência da epidemia de sarampo pode evidenciar que esses municípios foram acometidos por sarampo em 2014 e 2015.

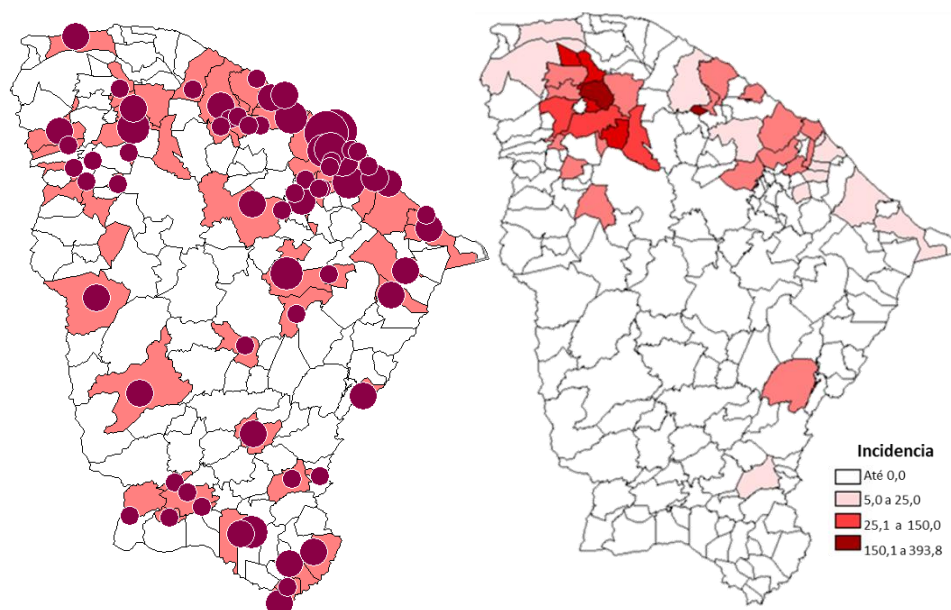
Figura 38 - Municípios classificados como “alto risco” e “muito alto risco”, considerando a intensidade da densidade populacional em 2013 e incidência de sarampo durante a epidemia de 2014-2015, Ceará.



Fonte: Autora

VULNERABILIDADES - 77% (142/184) apresentaram pelo menos uma característica de vulnerabilidade. 59% dos municípios de “baixo risco”, 71% dos municípios de “médio risco”, 93% dos municípios de “alto risco” e 100% dos municípios de “muito alto risco” apresentam pelo menos uma vulnerabilidade. A presença de vulnerabilidades foi caracterizada por áreas fronteiriças com outros países, existência de favelas, ter alta violência, existir insegurança para comunidade, por ter comunidades indígenas ou população resistente à vacina, áreas de difícil acesso geográfico, bem como áreas de comércios, feiras, eventos em massa (Figura 39).

Figura 39 - Municípios classificados como “alto risco” e “muito alto risco”, considerando a intensidade da presença de vulnerabilidades em 2013 e incidência de sarampo durante a epidemia de 2014-2015, Ceará.

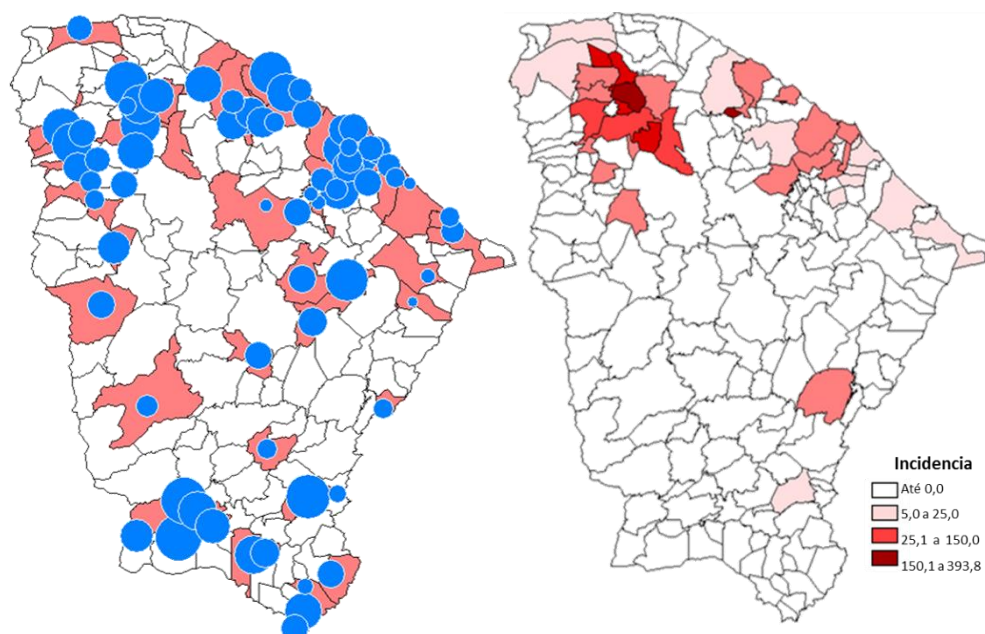


Fonte: Autora

- *Indicadores de estrutura de resposta em saúde pública e de qualidade dos programas de imunização e vigilância epidemiológica*

TAXAS DE ABANDONO ENTRE D1 e D2 (VTV) - 89% (164/184) de todos os municípios do Estado, independente da classificação de risco, tinham altas taxas de abandono entre D1 e D2 (VTV). Dentre os municípios classificados como “muito alto risco” e “alto risco”, 100% tinham altas taxas de abandono. Este indicador reflete o possível acúmulo de suscetíveis na população, aumentando o risco de ocorrência de casos secundários da doença após uma possível reintrodução. Nesse sentido, a segunda dose é uma tentativa de diminuir a falha vacinal primária (Figura 40).

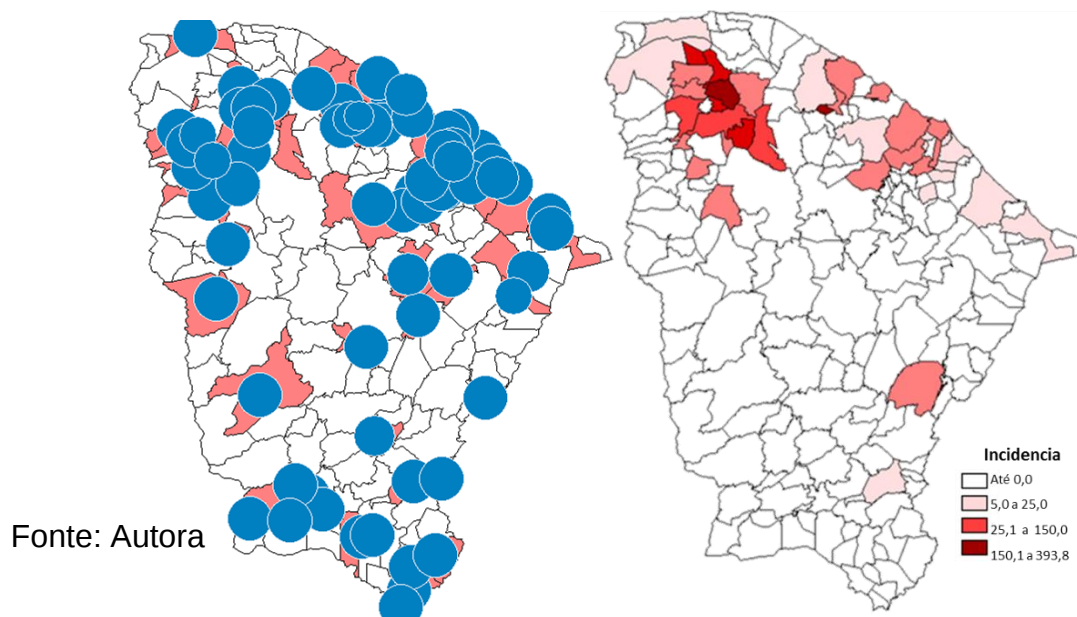
Figura 40 - Municípios classificados como “alto risco” e “muito alto risco”, considerando a intensidade da taxa abandono entre de D1 e D2 (VTV), em 2013 e incidência de sarampo durante a epidemia de 2014-2015, Ceará.



Fonte: Autora

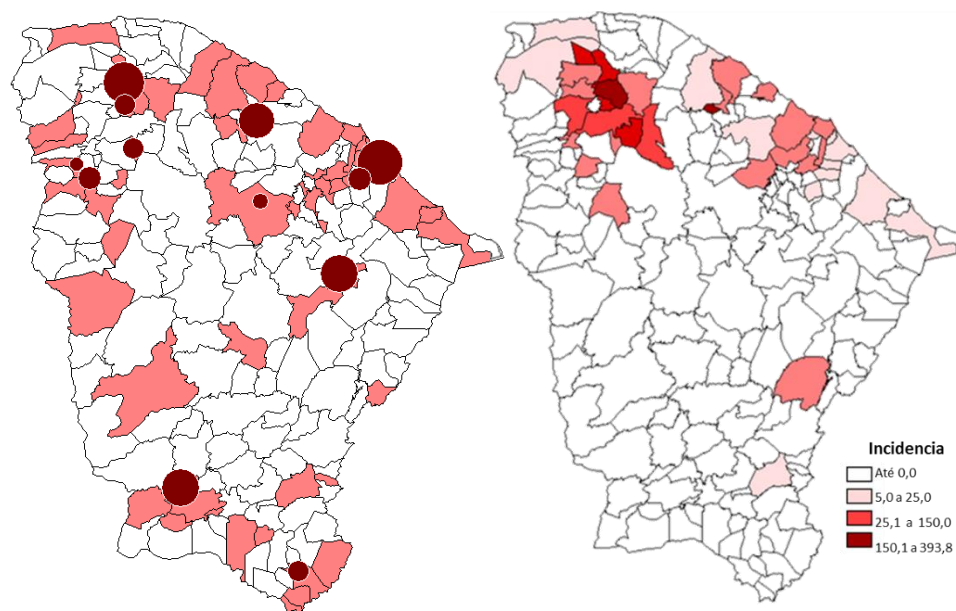
NOTIFICAÇÃO DE DOENÇAS EXANTEMÁTICAS - 77% (142/184) dos municípios do Estado não atingiram a meta de notificar pelo menos 1 caso de doença exantemática por cada 100 mil habitantes em 2013. A ausência de notificação de casos suspeitos de doenças exantemáticas é frequente para todos os grupos, independente da classificação de risco. 66% dos municípios de “baixo risco”, 81% dos municípios de “médio risco”, 79% dos municípios de “alto risco” e 87% dos municípios de “muito alto risco” não notificaram pelo menos 1 caso suspeito de doença exantemática no ano de 2013, no Ceará. Isso reflete a grande dificuldade para sensibilizar profissionais de saúde para a suspeição de sarampo e rubéola em período pós-eliminação da doença. Para o atual cenário, deve-se ainda considerar a ocorrência epidêmica de outras doenças que também causam exantema, como dengue, Chikungunya e Zika, no sentido de que casos de sarampo e rubéola estejam mascarados por outras doenças caso não exista uma vigilância sensível e oportuna (Figura 41).

Figura 41 - Municípios classificados como “alto risco” e “muito alto risco”, considerando a intensidade com que não foi atingida a meta de notificação, em 2013 e incidência de sarampo durante a epidemia de 2014-2015, Ceará.



COBERTURA D1 (VTV) AOS 12 MESES - 48% dos municípios do Estado tiveram coberturas vacinais de D1 (VTV) aos 12 meses abaixo de 95% em 2013, no Ceará. Dentre os municípios de “alto risco” e de “muito alto risco”, esse percentual é ainda maior, sendo de 74% e 87%, respectivamente. Esse dado reflete a não homogeneidade da cobertura vacinal dentro do território e o quanto pode comprometer a imunidade de rebanho, já que para haver transmissão sustentável do vírus do sarampo basta 10% da população ser suscetível dentro de um mesmo período de tempo. Mesmo que a cobertura do Estado tenha sido acima de 100% em 2013, essa condição não conferiu proteção à população, pois considerando o acúmulo de suscetíveis e a falha vacinal primária, há maiores chances de transmissão do vírus do sarampo (Figura 42).

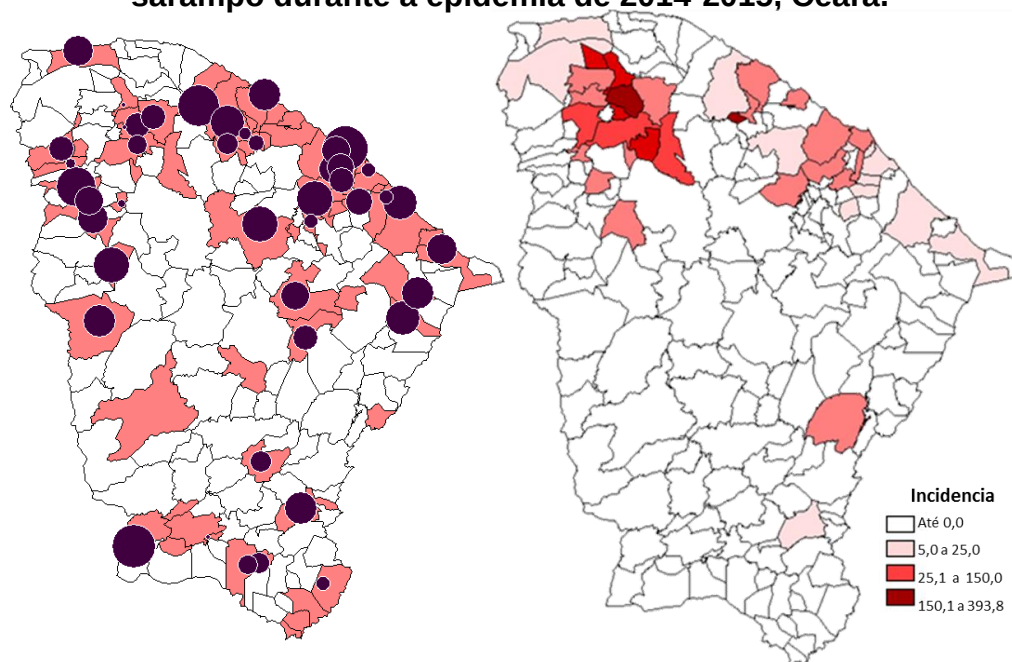
Figura 42 - Municípios classificados como “alto risco” e “muito alto risco”, considerando a intensidade da baixa cobertura de D1 de VTV aos 12 meses, em 2013 e incidência de sarampo durante a epidemia de 2014-2015, Ceará.



Fonte: Autora

COBERTURA DE ESTRATÉGIA DA SAÚDE DA FAMÍLIA – 21% (39/184) dos municípios do Ceará, em 2013, tinha a proporção de famílias cobertas pela estratégia saúde da família menor de 80%. Ao analisar os grupos com “alto risco” e “muito alto risco” para a introdução de sarampo/rubéola, esse percentual foi de 32% e 53%, respectivamente. Espera-se que altas coberturas de estratégia da família permitam uma resposta mais robusta, considerando doenças de notificação compulsórias que acontecem na comunidade (Figura 43).

Figura 43 - Municípios classificados como “alto risco” e “muito alto risco”, considerando a intensidade da cobertura de ESF, em 2013 e incidência de sarampo durante a epidemia de 2014-2015, Ceará.

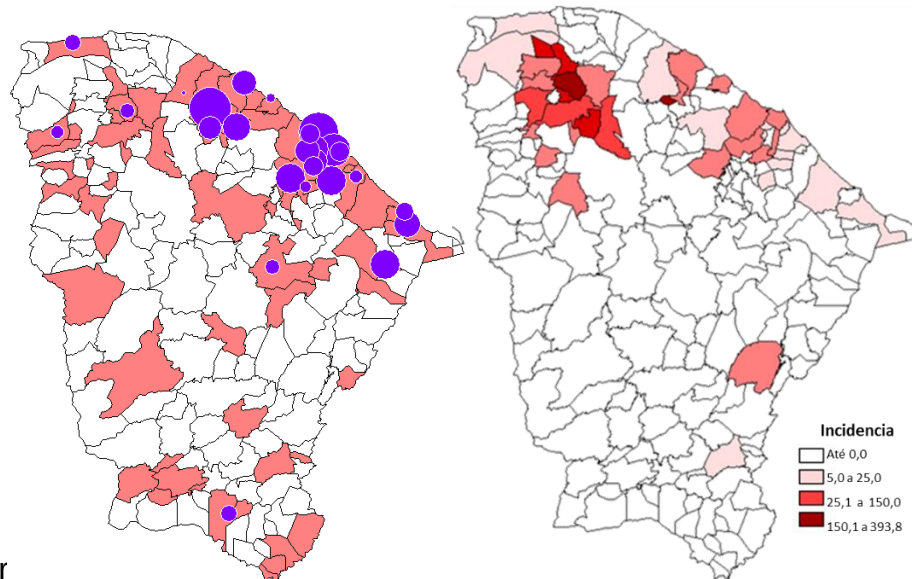


Fonte: Autora

COBERTURA DE AGENTES COMUNITÁRIOS DE SAÚDE – apenas 7% (13/184) dos municípios do Ceará, em 2013, tinham abaixo de 70% das famílias cobertas por agentes comunitários de saúde. No entanto, dentre os municípios classificados como “muito alto risco”, 73% tinham coberturas abaixo de 70%. Com o mesmo pensamento que altas coberturas de ESF conferem uma resposta mais robusta à ocorrências na comunidade, a presença de ACS garante a detecção precoce e oportuna de doenças

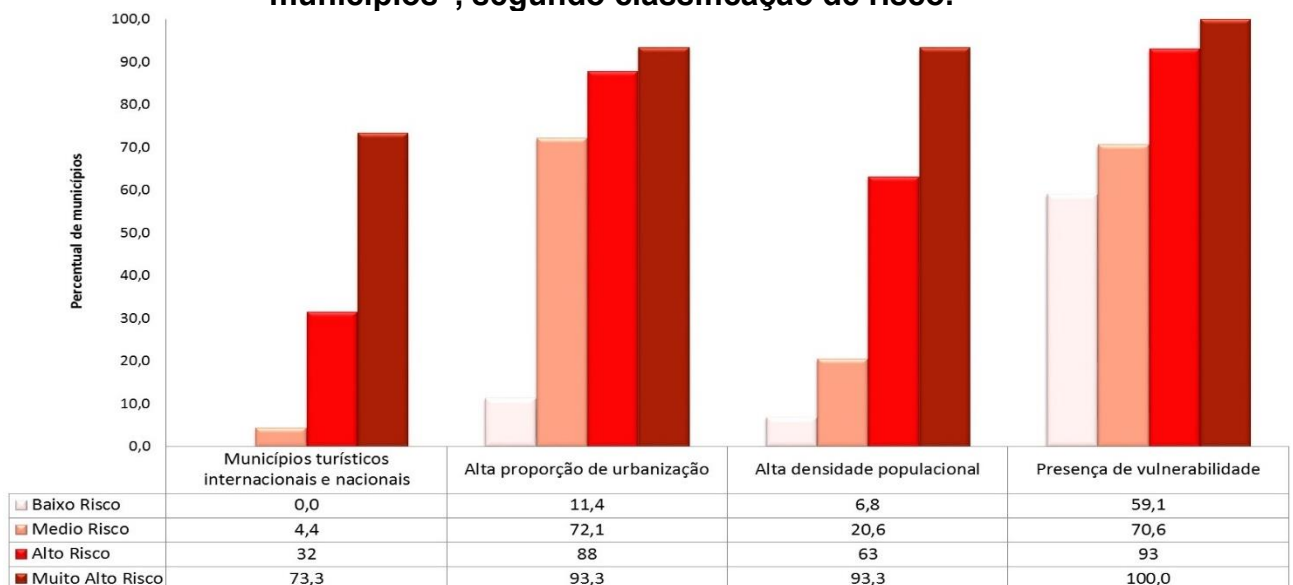
que precisam de resposta imediata como sarampo, além de garantir bons indicadores de saúde, como boas coberturas vacinais (Figura 44).

Figura 44 - Municípios classificados como “alto risco” e “muito alto risco”, considerando a intensidade da cobertura de ACS, em 2013 e incidência de sarampo durante a epidemia de 2014-2015, Ceará.



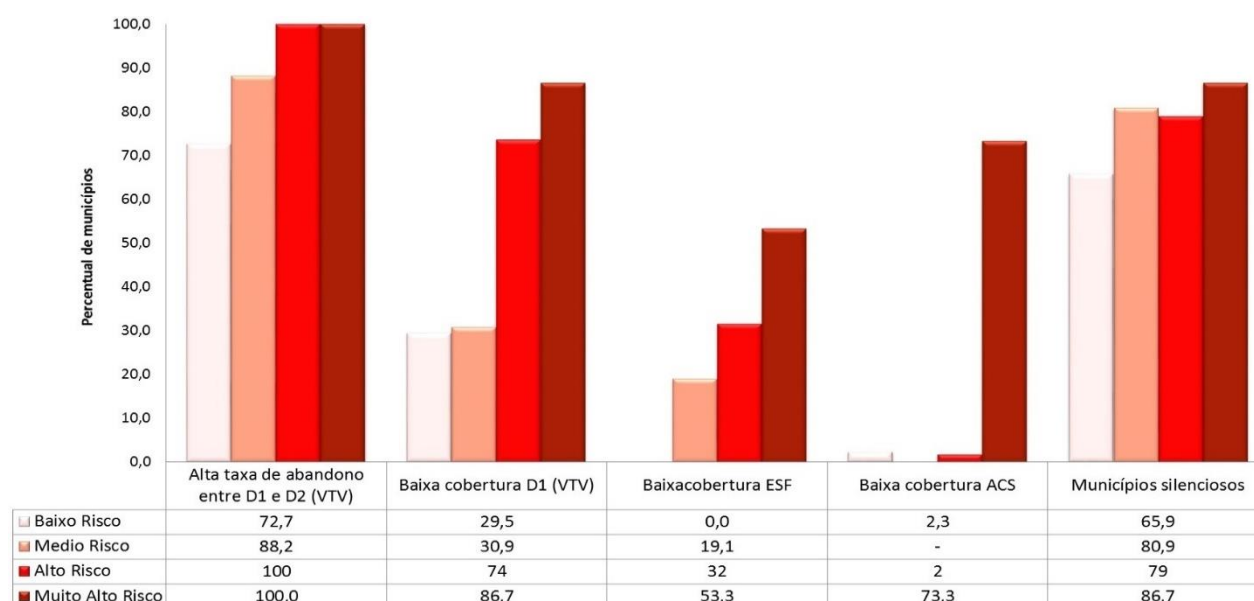
Fonte: Autor

Figura 45 - Percentual das variáveis que são “características intrínsecas dos municípios”, segundo classificação de risco.



Fonte: Autora

Figura 46 - Percentual das variáveis que são “estrutura de resposta em saúde pública” e “indicadores de qualidade dos programas de imunização e vigilância epidemiológica”, segundo classificação de risco.



Fonte: Autora

Validação Externa dos achados – Matriz do Risco

Após finalização e validação da análise da matriz com os municípios do Ceará, foram analisados os municípios dos estados de Pernambuco (epidemia de sarampo em 2013-2014), Maranhão e Piauí, que não registraram casos de sarampo nos últimos 10 anos, dados de 2015.

Caracterização dos Estados analisados na validação externa dos dados

Estado de Pernambuco

Pernambuco é uma das 27 unidades federativas do Brasil. Está localizado no centro-leste da região Nordeste e tem como limites os estados da Paraíba, Ceará, Alagoas, Bahia e Piauí, além de ser banhado pelo oceano Atlântico. Ocupa uma área de 98

149,119 km². Sua capital é a cidade do Recife. Conhecido por sua ativa e rica cultura popular, o estado é berço de várias manifestações tradicionais, como o frevo e o maracatu, bem como detentor de um vasto patrimônio histórico, artístico e arquitetônico, sobretudo no que se refere ao período colonial. É o sétimo estado mais populoso do Brasil. Sua capital, Recife, é sede da concentração urbana mais populosa do Norte-Nordeste e quarta mais populosa do país. No interior do estado, as cidades mais importantes são Caruaru e Petrolina. O estado possui o décimo maior PIB do país, e Recife é a região metropolitana mais rica do Norte-Nordeste.

Estado do Piauí

Piauí é uma das 27 unidades federativas do Brasil. Sua área é de 251 577,738 km² e tem uma população de 3.194,718 habitantes. A capital e cidade mais populosa do Piauí é Teresina. Está dividido em 4 mesorregiões e 15 microrregiões, divididos em 224 municípios. Outros municípios com população superior a cinquenta mil habitantes são: Teresina, Parnaíba, Picos, Piripiri e Floriano.

As principais atividades econômicas do estado são a indústria (química, têxtil, de bebidas), a agricultura (algodão, arroz, cana-de-açúcar, mandioca) e a pecuária. O Piauí se destaca na área de Tecnologia por ser polo exportador de capital humano para diversos outros estados do país, principalmente os estados de Pernambuco e o Distrito Federal.

No norte do estado o turismo apresenta-se mais forte por conta do litoral com as suas belas praias e o Delta do Rio Parnaíba. As praias do Piauí atraem turistas do mundo inteiro e principalmente esportistas que aproveitam os fortes ventos da região para a prática de kitsurf e esportes similares. Os principais municípios do litoral do estado são Parnaíba e Luís Correia. O litoral do Piauí tem 66 km de extensão, sendo o estado brasileiro com o menor litoral, e é marcado por externas e ensolaradas praias, cercadas de dunas de areia branca e de lagoas de água doce. O delta do Parnaíba despeja suas águas no atlântico, abrindo um grandioso delta com cerca de 90 ilhas.

Estado do Maranhão

Limita-se com três estados brasileiros: Piauí, Tocantins e Pará, além do Oceano Atlântico. Sua área é de 331 937,450 km², possuindo 217 municípios, sendo o segundo maior estado da Região Nordeste do Brasil e o oitavo maior estado do Brasil. Tem uma população de 6.904.241 habitantes. Em termos de produto interno bruto, é o quarto estado mais rico da Região Nordeste do Brasil e o 17º estado mais rico do Brasil. A capital e cidade mais populosa do Maranhão é São Luís. Outros municípios com população superior a cem mil habitantes são Imperatriz, São José de Ribamar, Timon, Caxias, Codó, Paço do Lumiar, Açailândia e Bacabal.

O estado possui cinco polos turísticos, cada um com seus atrativos naturais, culturais e arquitetônicos. São eles: o polo turístico de São Luís, o Parque Nacional dos Lençóis Maranhenses, o Parque Nacional da Chapada das Mesas, o Delta do Parnaíba e o polo da Floresta dos Guarás.

A economia estadual atualmente se baseia na indústria de transformação de alumínio, alimentícia, madeireira, extrativismo (babaçu), agricultura (soja, mandioca, arroz, milho), na pecuária e nos serviços.

São Luís concentra grande parte do produto interno bruto do estado; a capital passa por um processo marcante de crescimento econômico, sediando mais de três universidades (duas públicas e uma privada), além de uma dezena de centros de ensino e faculdades particulares. A expansão imobiliária é visível, mas o custo de vida ainda é bastante elevado e a exclusão social acentuada. Há grande dependência de empregos públicos. Sua pauta de exportação, em 2012, se baseou principalmente em Soja (25,93%), Óxido de Alumínio (23,99%), Minério de Ferro (17,54%), Ferro Fundido (16,47%) e Alumínio Bruto (5,35%). A agricultura e a pecuária são atividades importantes na economia do Maranhão, além da pesca, que lhe dá a liderança na produção de pescado artesanal do país. Afinal, o estado possui 640 km de litoral, o segundo maior do Brasil, que fornece produtos bastante utilizados na culinária

regional, como o camarão, caranguejo e sururu. O Maranhão aumentou a produção de grãos, em 2000, e teve significativo crescimento industrial, de acordo com a Sudene. Apesar disso, o estado está entre os mais pobres do país.

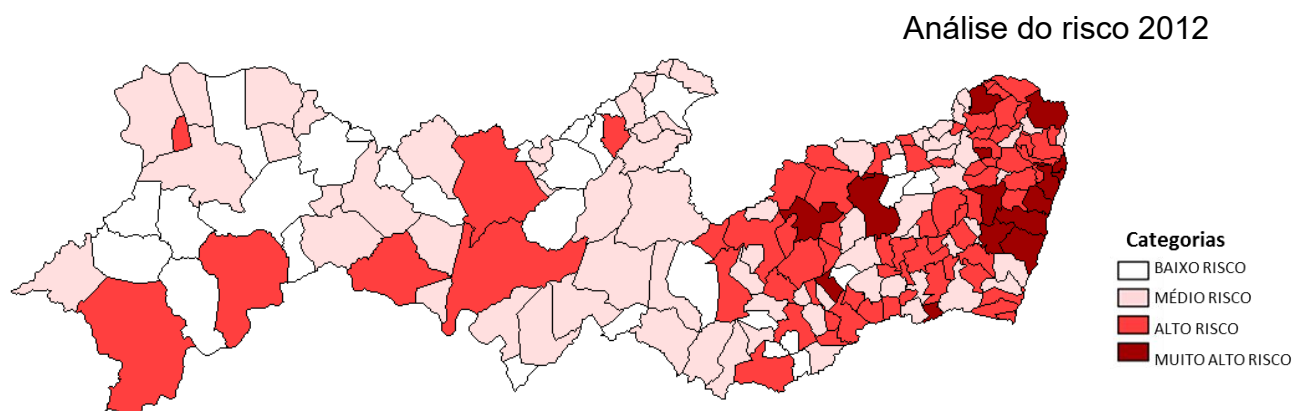
Quadro 5 - Classificação dos municípios segundo ponderação proposta, cenário pré-epidêmico. Estado do Pernambuco, dados de 2012.

Classificação	Pontuação	Nº de municípios	%
Muito alto risco	68 a 100	16	8,6
Alto risco	47 a 67	87	47,0
Médio risco	29 a 46	53	28,7
Baixo risco	Até 28	29	15,7
Total	100	185	100,0

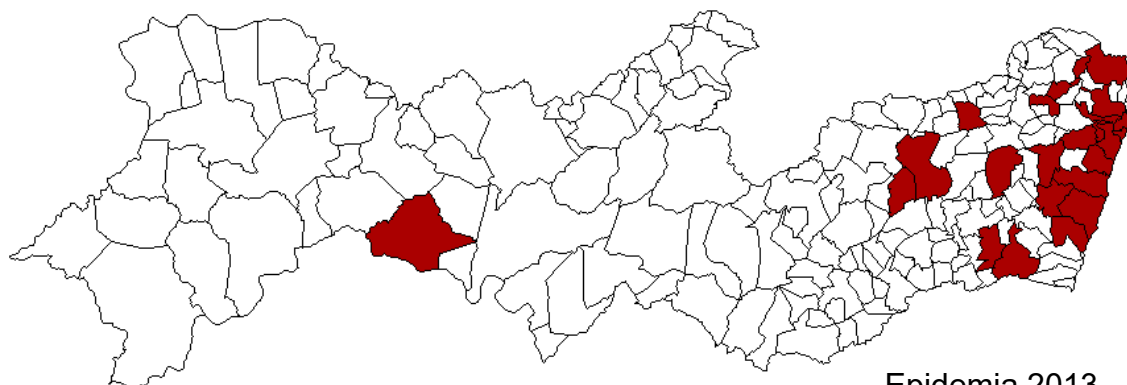
Fonte: Autora

Comparando os dados em pré-epidêmico e epidêmico, houve 100% de congruência entre os municípios que tiveram epidemia em 2013 e 2014, o que significa que todos os casos confirmados de sarampo viviam em municípios com alguma classificação de risco.

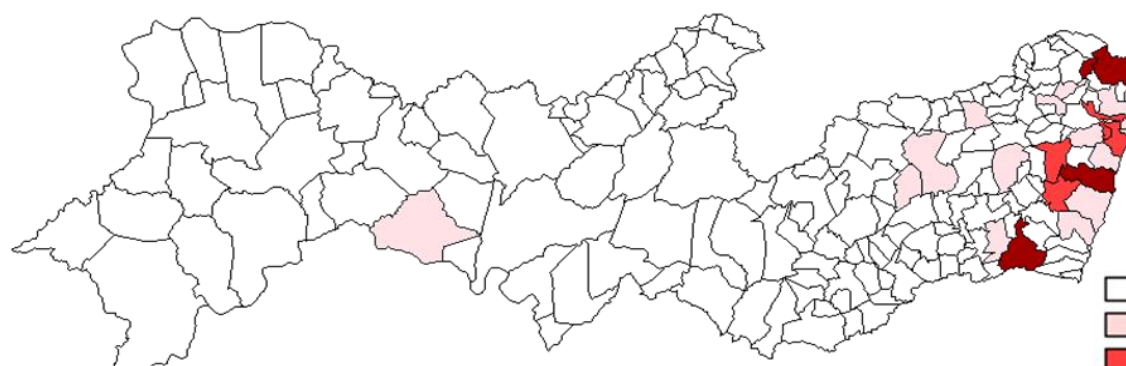
Figura 47 - Mapa de validação entre a matriz de risco dos cenários pré-epidêmico (2012) e epidêmico (2013/2014).



Epidemia 2013 - 2014



Epidemia 2013 - 2014

**Incidencia**

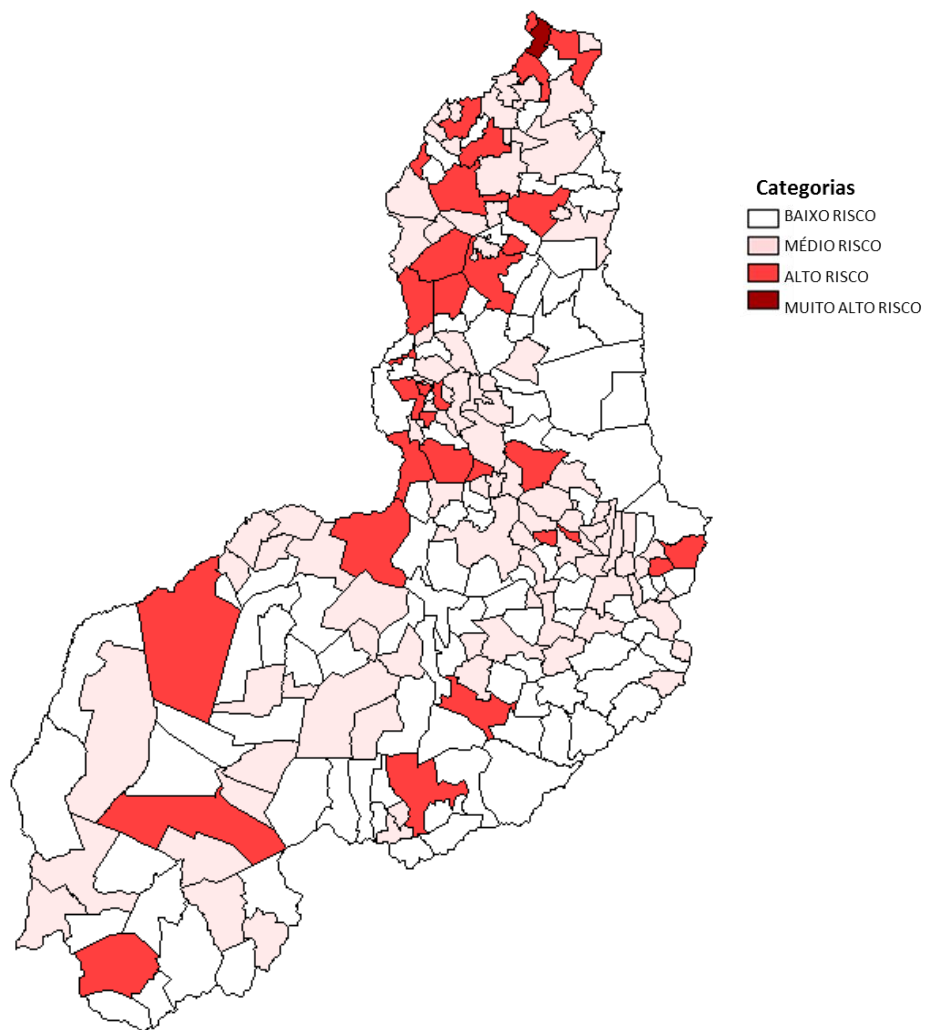
Fonte: Autora

Quadro 6 - Classificação dos municípios segundo ponderação proposta.**Estado do Piauí, dados de 2015.**

Classificação	Pontuação	Nº de municípios	%
Muito alto risco	68 a 100	1	0,4
Alto risco	47 a 67	31	13,8
Médio risco	29 a 46	91	40,6
Baixo risco	Até 28	101	45,0
Total	100	224	100,0

Fonte: Autora

Figura 48 - Mapa de validação com os dados dos municípios do Piauí, 2015.



Fonte: Autora

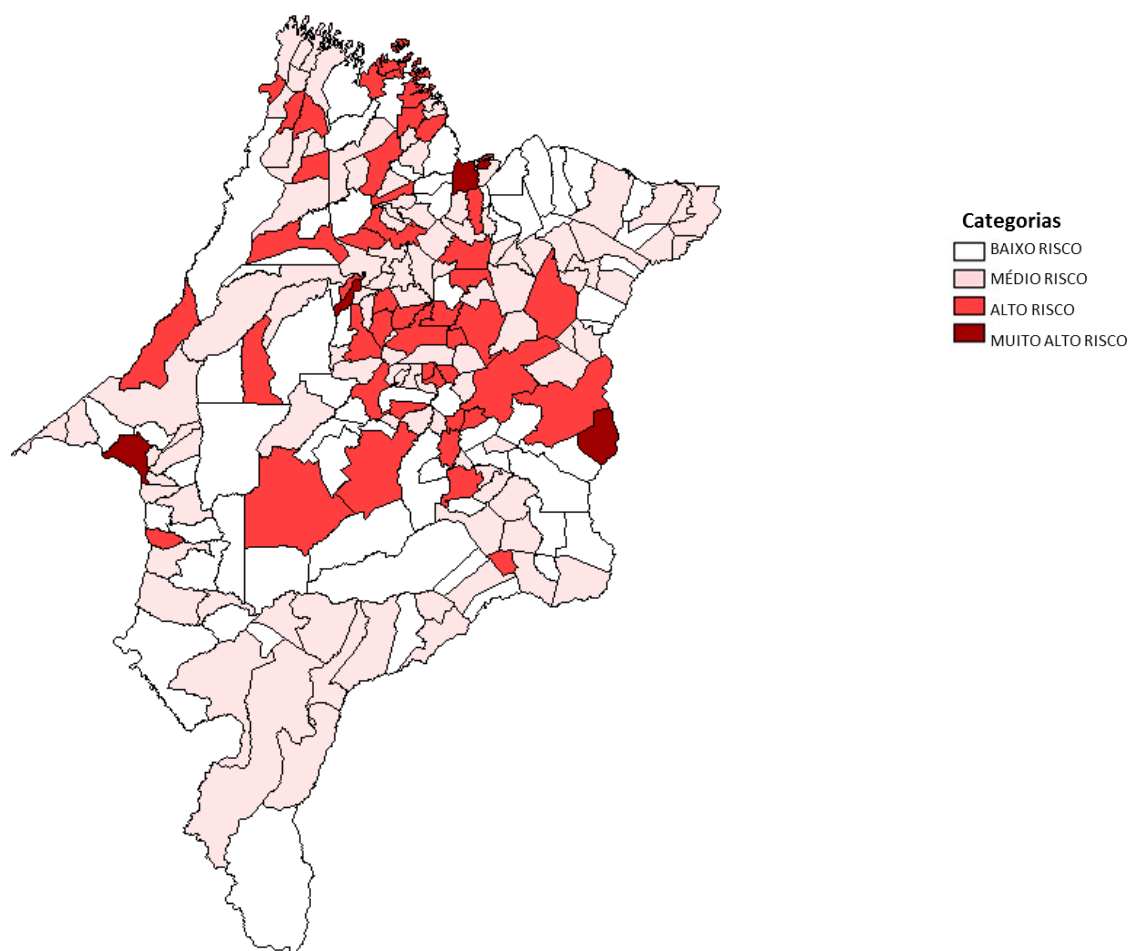
**Quadro 7 - Classificação dos municípios segundo ponderação proposta.
Estado do Maranhão, dados de 2015.**

Classificação	Pontuação	Nº de municípios	%
Muito alto risco	68 a 100	5	2,3
Alto risco	47 a 67	45	20,7
Médio risco	29 a 46	133	61,3

Baixo risco	Até 28	34	15,6
Total	100	217	100,0

Fonte: Autora

Figura 49 - Mapa de validação com os dados dos municípios do Maranhão, 2015.



Fonte: Autora

DISCUSSÃO

Vários modelos têm sido desenvolvidos para prever a ocorrência futura de doenças na população. Exemplo bem conhecido inclui a coorte de Framingham que identificou fatores de risco para doenças cardiovasculares e em função de achados nesse estudo, várias políticas de saúde pública incorporaram intervenções preventivas. Similarmente, modelos de predição foram desenvolvidos para o câncer de mama, onde a triagem ou quimioprevenção pode ser considerada para aqueles em risco elevado. Modelos são particularmente relevantes para a saúde na tomada de decisão clínica, de gestores de saúde com implicações nos custos gerais de saúde¹⁴⁻¹⁹.

Estudos que descrevem a aplicação da estratificação e da previsão de risco ou ferramentas para populações e os resultados sugerem que há fortes evidências sobre a aplicação de modelos de predição com dados administrativos e clínicos para pacientes com doença crônica²⁰⁻²². Com o desenvolvimento de modelos de previsão e uma metodologia de estratificação de risco para as principais doenças crônicas na Irlanda, reduziu admissões hospitalares com ações de prevenção desenvolvidas na atenção primária a saúde²³.

Embora nenhum modelo único tenha se destacado da literatura, estudos mostram boa eficácia para customizar e desenvolver modelos ou ferramentas que atendam as necessidades de um determinado sistema de saúde. Modelos de predição que tratam de doenças transmissíveis consideram o potencial de infectividade do agente etiológico e do nível de imunidade populacional. Ainda os modelos são baseados em evidências científicas que compõem um modelo integrado de transmissão dinâmica das doenças para apoiar os esforços globais de controle e eliminação de doenças imunopreveníveis²⁴⁻²⁸.

A transmissão endêmica do vírus de sarampo em outras partes mundo continua a ser um risco para regiões que eliminaram a doença e até que haja a interrupção da

transmissão do vírus a nível mundial, existe a possibilidade de importações e ocorrência de surtos. Embora a eliminação do sarampo tenha sido certificada nas Américas em 2002¹² introduções esporádicas resultam em cadeias de transmissão¹³, que tem extensão do nível de imunidade da população residente²². Sendo assim, os principais desafios para manter a eliminação do sarampo é garantir uma vigilância sensível, resposta eficaz diante da importação do vírus selvagem, cobertura vacinal homogênea (> 95%) nos municípios e ainda elaborar plano de ação de forma integrada, envolvendo atividades Inter setoriais e o setor privado^{14,15}

Diante da necessidade de uma ferramenta que apoie o monitoramento das doenças exantemáticas que foram eliminadas, a matriz apresentada neste estudo foi criada para prever o risco de introdução do vírus do sarampo/rubéola, baseada no cenário anterior a epidemia do Ceará, na tentativa de reproduzir as características de territórios em que a eliminação já foi alcançada. A análise de risco proposta pela presente matriz foi validada com os dados da epidemia do Ceará e de Pernambuco. A tentativa foi estabelecer relação entre determinadas características e indicadores dos municípios e a ocorrência da epidemia. A matriz aqui apresentada poderá ser utilizada como ferramenta para o planejamento estratégico, a fim de manter, monitorar e dar sustentabilidade aos esforços da eliminação do sarampo nas Américas. A proposta é que os municípios sejam analisados ao fim de cada ano para prever o risco de reintrodução do vírus do sarampo/rubéola para o período seguinte e baseados na classificação, propor ações que garantam a diminuição do risco ou ao menos reduzir os riscos de casos secundários ante uma resposta rápida e oportuna, para cada importação até que as outras regiões do mundo alcancem a eliminação dos vírus. Para tanto, é necessário que os formuladores de políticas de saúde pública, responsáveis pelas gestões locais de saúde mobilizem recursos humanos e financeiros para alcançar tal êxito.

Embora algumas variáveis sejam características próprias dos municípios e pouca intervenção possa ser feita, as variáveis e indicadores que evidenciam a qualidade do programa de imunização e vigilância epidemiológica foram muito frequentes em todos

os municípios e, portanto, se ações específicas forem implementadas no sentido de melhorar esses indicadores, o risco que cada município possui irá diminuir. Esse aspecto é importante, pois há possibilidade de reduzir o risco de reintrodução do vírus do sarampo/rubéola caso sejam planejadas e executadas ações específicas do setor saúde, como melhorar a cobertura vacinal de VTV em crianças de 12 meses, diminuir a taxa de abandono entre a segunda dose e primeira dose de VTV, aumentar a taxa de notificação, melhorar a cobertura da estratégia saúde da família e de agentes comunitários de saúde. Esses indicadores podem ser modificados pelo compromisso das autoridades locais em manter o sarampo/rubéola eliminados de seus territórios. Pode-se observar nesse estudo que mesmo os municípios classificados como médio e baixo risco concentravam condições para a ocorrência de casos secundários diante de uma importação, pois possuíam baixas coberturas de D1 da VTV aos 12 meses, baixas taxas de notificação de casos suspeitos e altas taxas de abandono entre D2 e D1 de VTV.

Ainda, considerando os indicadores que não estão relacionados com o setor saúde e que são características intrínsecas dos municípios, também podem ser desencadeadas ações específicas, como: municípios turísticos devem garantir que todos os profissionais que trabalham no setor de turismo estejam vacinados com duas doses de vacina contra sarampo/rubéola; municípios com altas taxas de urbanização devem considerar horários alternativos para vacinar a população alvo, considerando a dinâmica dos grandes centros urbanos; municípios com altas densidades demográficas devem se utilizar de aglomerado de pessoas para planejar as ações de vacinação, considerando os microcenários das comunidades, no sentido de ultrapassar os obstáculos para evitar o acúmulo de população suscetível.

Esta ferramenta poderá também ser utilizada para comparar os avanços das atividades dos programas de rotina de imunizações e vigilância das doenças exantemáticas em um cenário de epidemia de arboviroses como dengue, Chikungunya e Zika. Além do mais, a matriz aqui apresentada é de uso factível e os dados necessários para a análise estão disponíveis em todos os países da América.

É necessário também, que os gestores conheçam essa ferramenta para que o seu corpo técnico possa utilizar a fim de prever riscos de introdução do vírus do sarampo. Essa matriz não foi elaborada para prever a possibilidade de disseminação dos vírus de sarampo/rubéola em regiões que ainda não alcançaram a eliminação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 World Health Organization (WHO) [Internet]. Measles surveillance data. Geneva: World Health Organization; 2015. Global Health Observatory (GHO) data: Measles. Disponível em: <http://www.who.int/immunization/diseases/measles/en/> acesso em: 30 de julho de 2016.
- 2 World Health Organization (WHO) [Internet]. Rubéola surveillance data. Geneva: World Health Organization; 2016. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs367/es> acesso em: 27 de outubro de 2016.
- 3 World Health Organization (WHO) [Internet]. Measles. Reported cases by WHO Region. 63.^a ASAMBLEA MUNDIAL DE LA SALUD A63/18 Punto 11.15 del orden del día provisional. Erradicación mundial del sarampión. Informe de la Secretaría. 2010.
- 4 OMS-OPS. Plano Estratégico Mundial contra “Sarampo e Rubéola 2012-2020”
- 5 Katz SL, Hinman AR. Summary and conclusions: measles elimination meeting, 16–17 March 2000. J Infect Dis. 2004; 189(suppl 1):S43–S47.
- 6 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Área Territorial Oficial - Consulta por Unidade da Federação». Arquivado desde o original em 9 de abril de 2014. Consultado em 9 de setembro de 2016.
- 7 <http://www.firjan.org.br/data/pages/2C908CE9229431C90122A3B25FA534A2.htm>

8 PNUD Brasil. «Índice de Desenvolvimento Humano Municipal, 2010 - Todos os Estados do Brasil» (PDF). Consultado em 29 de julho de 2013.

9 Gordis L. Epidemiologia. Ed: Revinter, 4ª Edição. 2009.

10 Resolução Comitê Internacional de Expertos CSP28.R14 2012.
http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=18952&Itemid=270&lang=em

11 CD_55 , seço 68, Comitê Internacional Expertos

13 Leite RD, Barreto JLTMS, Sousa AQ. Measles reemergence in Ceará, Northeast Brazil, 15 years after elimination. Emerg Infect Dis. 2015 Sep [date cited].
<http://dx.doi.org/10.3201/eid2109.150391>

14 den Boer S, de Keizer NF, de Jonge E. Performance of prognostic models in critically ill cancer patients—a review. Crit Care. 2005;9:R458-R463.

15 Perel P, Edwards P, Wentz R, Roberts I. Systematic review of prognostic models in traumatic brain injury. BMC Med Inform Decis Mak. 2006;6:38.

16 Cook NR. Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models: beyond the ROC curve. Clin Chem. 2008;54:17-23.

17 Abu-Hanna A, Lucas PJ. Prognostic models in medicine: AI and statistical approaches. Methods Inf Med. 2001;40:1-5.

18 Fine JM, Hanusa BH, Lave JR, et al. Comparison of a disease-specific and a generic severity of illness measure for patients with community-acquired pneumonia. J Gen Intern Med. 1995;10:359-368.

19 Fine JM, Singer DE, Hanusa BH, et al. Validation of a pneumonia prognostic index using the edis Groups Comparative Hospital Database. AmJ Med. 1993;94:153-159.

20 Noble L. Pros and cons of predictive modeling approaches. Healthc Financ Manage Assoc. November 3, 2004.

www.hfma.org/publications/know_newsletter/archives/110304.htm. Accessed November 02, 2016.

21. Silva C. "Employers investigating predictive models to cut healthcare costs." Employee Benefit News. <http://ebn.benefitnews.com/asset/article/536761/employers-investigating-predictive-models-cut-health.html>. Accessed November 02, 2016.

21. McAlister FA, Graham I, Karr GW, Laupacis A. Evidence-based medicine and the practicing clinician. *J Gen Intern Med*. 1999;14:236-242.

22. Jansen VAA, Stollenwerk N, Jensen HJ, et al. Measles outbreaks in a population with declining vaccine uptake. *Science*. 2003;301(5634):804.

23 Twomey Valerie. Predictive Modelling and Risk Stratification in Chronic Disease. Integrated Care Programme for Prevention and Management of Chronic Disease, 2015.

24 Thompson KM, Odahowski CL. Systematic review of measles and rubella serology studies. *Risk Analysis*, 2015; 36(7):1459–1486.

25 Thompson KM, Cochi SL. Modeling and Managing the Risks of Measles and Rubella: A Global Perspective, Part I. *Risk Anal*. 2016 Jul;36(7):1288-96. doi: 10.1111/risa.12655.

26 Kisjes KH, Duintjer Tebbens RJ, Wallace GS, Pallansch MA, Cochi SL, Wassilak SGF, Thompson KM. Individual-based modeling of potential poliovirus transmission in connected religious communities in North America with low uptake of vaccination. *Journal of Infectious Diseases*, 2014; 210(suppl1):S424–S433.

27 Leszek K Borysiewicz. Prevention is better than cure. *Lancet*, The, 2010-02-06, Volume 375, Edição 9713, Pages 513-523.

28 Stefan H.F. Hagmann e John C. Christenson. Measles and the risk posed by international travelers at the time of elimination or post-elimination. Travel Medicine and Infectious Disease, 2015-01-01, Volume 13, Edição 1, Pages 1-2, Copyright © 2015 Elsevier Ltd

29 OPS. 28ª Conferência Sanitária Pan-americana – 64ª Sessão do Comitê Regional da OMS para as Américas. Washington, D.C., EUA, 17 a 21 de setembro 2012.

Disponível

em:http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7022%3A2012-28th-pan-american-sanitary-conference-17-21-september-2012&catid=4548%3A28th-pan-american-sanitary-conference&Itemid=39541&lang=es.

30 PARKER, Amy A. et al. Implications of a 2005 Measles Outbreak in Indiana for Sustained Elimination of Measles in the United States. N. Engl. J. Med. 2006; 355: 447-455.

5. CONCLUSÃO

- Após o último caso confirmado em 1999 e depois de 13 anos sem ocorrência de casos de sarampo no Ceará, ocorreu uma epidemia com 1.052 casos confirmados, duração de 20 meses, disseminada por 38 municípios da região norte do Estado.
- Os casos ocorreram isoladamente, se considerarmos a unidade familiar, diferente da ocorrência em períodos endêmicos em que famílias inteiras adoeciam e muitas crianças morriam da doença, sugerindo uma mudança no padrão de acometimento dos casos em período pós-eliminação do sarampo.
- A dificuldade do diagnóstico médico no período prodrômico facilitou a disseminação do vírus e evidencia a importância de ações oportunas na identificação de um caso suspeito.
- O ambiente hospitalar configurou local de infecção e de casos secundários, gerando novas ondas de casos.
- O cenário para facilitar a ocorrência da epidemia foi determinado, dentre outros fatores, pela sensação de proteção por alta cobertura vacinal administrativa, baixa sensibilização dos profissionais, ocorrência concomitante com epidemia de dengue e zika, pelo não monitoramento de áreas de risco para introdução do vírus e resposta tardia das unidades de saúde quanto à notificação de casos suspeitos e realização de bloqueio intrafamiliar.
- As crianças menores de um ano foram as mais acometidas no Ceará. Isso ocorreu provavelmente porque os filhos de mães vacinadas contra sarampo têm concentrações menores de anticorpos maternos para enfrentar infecção por vírus selvagem e também perdem a proteção de anticorpos maternos mais precocemente que os filhos de mães que vivem em áreas endêmicas.
- Nenhuma das crianças menores de um ano que adoeceram teve mãe com história pregressa de sarampo.

- A susceptibilidade em adultos teve consequências para as crianças, pois estes transmitiam o vírus para as crianças suscetíveis e ainda as mães suscetíveis não transmitiram anticorpos para os seus filhos, deixando-os vulneráveis ao adoecimento após contato com seus pais, irmãos e outras pessoas do convívio.
- As faixas etárias com maior incidência de casos por 100 mil habitantes foram as que tiveram menos oportunidade de vacinar-se ao longo dos anos.
- Apesar de várias estratégias de vacinação no estado do Ceará, a incidência foi mais elevada no sexo masculino e a raça/cor parda.
- Nos adultos, a conjuntivite formou mais frequentemente a tríade do sarampo, enquanto que nas crianças a coriza foi mais importante.
- Os sinais e sintomas dos casos confirmados de sarampo na epidemia do Ceará estiveram classicamente caracterizados em definições de casos da doença para o sistema de vigilância de rotina.
- A co-circulação com dengue, que apresenta aspectos clínicos semelhantes ao do sarampo, reforça a necessidade de manter a vigilância ativa de rotina e com alta qualidade, considerando que o dengue pode mascarar a circulação do vírus do sarampo.
- Alcançar coberturas de vacinação administrativas elevadas, advindas de um sistema não nominal, não garante que a população esteja realmente vacinada e de forma homogênea, e ainda não são suficientes para identificar bolsões de suscetíveis.
- A epidemia sugeriu a existência de barreiras de acesso da população aos serviços de saúde, principalmente a vacinação para população masculina.
- Devido à ausência, por mais de uma década, de casos de sarampo, os profissionais da saúde mais novos e a população não foram capazes de identificar oportunamente os casos suspeitos, em um cenário com alta circulação de casos de dengue, sugerindo a necessidade de sensibilizar os profissionais de saúde públicos e privados.

- As ações de vacinação que foram implementadas no início do surto não foram suficientes para conter sua disseminação, pois foram limitadas apenas aos contatos diretos dos casos de sarampo, sem considerar os outros fatores envolvidos no manejo de um surto de sarampo em época pós-eliminação.
- Ações fragmentadas do início do surto propiciaram um aumento da mobilização de recursos humanos e financeiros; mesmo tendo evidências de que é mais custo efetivo evitar as epidemias.
- A experiência mostrou que após a introdução do vírus do sarampo torna-se muito mais difícil conter o surto com atividades de imunização de emergência.
- A incorporação de outros atores no cenário da epidemia, tais como as sociedades científicas e universidades públicas e privadas, bem como o alinhamento técnico nos diferentes níveis de gestão, permitiu uma ampliação das atividades a serem realizadas. Isso foi potencializado com a utilização do microplanejamento, possibilitando alcançar segmentos da população que eram considerados de difícil acesso.
- Foi difícil estabelecer vínculos epidemiológicos devido a limitações ligadas à investigação dos casos, da sensibilidade das unidades de saúde e mesmo diante de casos investigados adequadamente, o contato com pessoas claramente sintomáticas não foi relatado em algumas situações. Ou seja, as pessoas não sabiam qual a fonte de infecção.
- A determinação de cadeias de transmissão, por meio de modelos matemáticos foi uma estratégia adotada para conhecer por onde o vírus estava se deslocando e tentar interromper a cadeia de transmissão.
- Como é possível que surtos de sarampo continuem ocorrendo nas Américas, mesmo após eliminação do vírus, é preciso reforçar as ações de vigilância para detecção precoce desses casos.

- É preciso compreender se as lacunas na imunidade existentes nessas áreas ameaçam a eliminação do sarampo.
- Recomenda-se que as autoridades de saúde pública fiquem alertas para a ocorrência desses possíveis surtos, analisando as atividades da vigilância e garantindo alta cobertura vacinal e de forma homogênea, na rotina, como parte da resposta aos surtos.
- Foi construída uma matriz como ferramenta para estimar o risco de introdução dos vírus de sarampo/rubéola, em regiões que já alcançaram a eliminação.
- Conseguiu-se seguir as recomendações da OPAS e CIE sobre os territórios de risco a serem monitorados.
- O modelo proposto teve uma ótima congruência, classificando 98% dos municípios que tiveram epidemia no Brasil como “médio risco”, muito alto risco” e “alto risco”.
- Os resultados deste estudo podem ser utilizados para deflagrar ações, de forma a minimizar os riscos de transmissão continuada do vírus de sarampo, visto que o risco iminente de importação está relacionado com variáveis independentes-características próprias dos municípios e do agente etiológico.
- O principal desafio para a sustentabilidade da eliminação do sarampo no Brasil e nas Américas é manter um sistema de vigilância altamente sensível, mesmo diante da ocorrência concomitante de outras doenças exantemáticas como dengue, zika e Chikungunya, que podem mascarar a ocorrência de sarampo e retardar a notificação da suspeita.

REFERÊNCIAS

- ADER, N., et al. Mechanism for active membrane fusion triggering by morbillivirus attachment protein. **J Virol**, v.87, n.1, p. 314-26, 2013.
- BABBOTT F.L. and GORDON J.E. Modern measles. **Am J Med Sci.**, v.228, p. 334-361, 1954.
- BARCLAY A.J.G., FOSTER A., SOMMER A. Vitamin A supplements and mortality related to measles: a randomised clinical trial. **BMJ**, n. 294, p.294–6, 1987.
- BENHARROCH D., ARIAD S., TADMOR N., NALBANDYAN K., LAZAREV I. Relevance of the Measles Virus Expression in Cancer - an Update. **Pathol. Oncol. Res. MEDLINE**, v.22, n. 4, p. 661-6, oct. 1, 2016.
- BELLINI W.J., HELFAND R.F. The challenges and strategies for laboratory diagnosis of measles in an international setting. **J Infect Dis**, v.187, n.1, p. S283–90, 2003.
- BELLINI W.J., ROTA J.S., LOWE L.E., et al. Subacute sclerosing panencephalitis: more cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized. **J Infect Dis**, v.192, p. 1686–93, 2005.
- BLACK F.L. Measles endemicity in insular populations: critical community size and its evolutionary implication. **J Theor Biol**, v.11, p. 207–11, 1966.
- BREM J. Koplik spots for the record: an illustrated historical note. **Clin Pediatr**, v.11, p. 161-163, 1972.
- BROWN A.C., MOSS W.J. Sex, pregnancy and measles - Sex hormones and immunity to infection. **Springer-Verlag**, Germany, p. 281–302, 2010.

CÁCERES V.M., STRBEL P.T., SUTTER R.W. Factors determining prevalence of maternal antibody to measles virus throughout Infancy: a review. **Clinical Infection Diseases**, v. 31, p.110-9, 2000.

CALAIN P., ROUX L. The rule of six, a basic feature for efficient replication of Sendai virus defective interfering RNA. **J Virol**, v. 67, p. 4822–4830, 1993.

CAMPBELL H, ANDREWS N, BROWN KE, MILLER E. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. **Int J Epidemiol**, v. 36, p. 1334-48, 2007.

CAULFIELD E. Early measles epidemics in America. **Yale J Biol Med**, v. 15, p. 531-556, 1943.

CARSON M.N., SPADY D.W., ALBRECHT P., BEELER J.A., THIPPHAWONG J., BARRETO L.M. Measles vaccination of infants in well-vaccination population. **Pediatric Infect Diseases Journal**, v. 14, n. 1, p. 17-22.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Progress towards elimination of measles and prevention of congenital rubella infection – European region, 1994-2004. **Morb Mortal Wkly Rep**, v. 54, p. 175-8, 2005.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Measles eradication: recommendations from a meeting cosponsored by the World Health Organization, the Pan American Health rganization, and CDC. **Morb Mortal Wkly Rep**, v. 11, p. 1-20, 1997.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Global measles and rubella laboratory network, January 2004-june 2005. **Morb Mortal Wkly Rep**, v. 54, p. 1100-4, 2005.

CHANG, A. and R.E. Dutch, Paramyxovirus fusion and entry: multiple paths to a common end. **Viruses**, v. 4, n. 4, p. 613-36, 2012.

CHEN R.T., GOLDBAUM G.M., WASSILAK S.G., MARKOWITZ L.E., ORENSTEIN W.A. An explosive point-source measles outbreak in a highly vaccinated population. Modes of transmission and risk factors for disease. **Am J Epidemiol**, v. 129, p. 173–82, 1989.

CUTTS F.T., LESSLER J., METCAL C.J.E. Measles elimination progress: challenges and implication for rubella control. **Exper Rev Vaccines**, v. 12, n. 8, p. 917-32, 2013.

DAVIDKIN I., JOKINEN S., BROMAN M., LEINIKKI P., PELTOLA H. Persistence of measles, mumps, and rubella antibodies in a MMR vaccinated cohort: a 20-year follow-up. **Exper Rev Vaccines**, v. 197, n. 7, p. 950-6, 2008.

De Quadros CA, Izurieta H, Venczel L, Carrasco P. Measles eradication in the Americas. Progress to date. *J Infect Dis*. 2004; 189 Suppl 1: S227-35.

DEPARTMENT OF VACCINES AND BIOLOGICALS, WHO. WHO-recommended standards of surveillance of selected vaccine-preventable diseases Geneva: World Health Organization, 2003.

DIETZ V., ROTA J., IZURIETA H., CARRASCO P., BELLINI W. The laboratory confirmation of suspected measles cases in settings of low measles transmission: conclusions from the experience in the Americas. **Bull World Health Organ**, v. 82, p. 852–57, 2004.

DUKE T., MGONE C.S. Measles: not just another viral exanthem. **Lancet**, v. 361, p. 763–73, 2003.

ENDERS J.F., PEEBLES T.C. Propagation in tissue cultures of cytopathic agents from patients with measles. **Proc Soc Exp Biol Med**, v. 86, p. 277–86, 1954.

ENNIS, M.K., et al., Mutations in the stalk region of the measles virus hemagglutinin inhibit syncytium formation but not virus entry. **J Virol**, v. 84, n. 20. p. 10913-7, 2010.

ESTREBEL P.M., PAPANIA M.J., HALSEY N.A.. In: PLOTKIN S.A., Oreintein W.A. **Vaccines: Meales vaccine**. Philadelphia, Elseveir Inc 4th ed, 2004. p. 389-440.

EVANS A.S. **Viral infections of humans: epidemiology and control**, New York, Plenum Medical 3th ed, 1989. p. 451-469.

FERRARI M.J., GRAIS R.F., BHARTI N., et al. The dynamics of measles in sub-Saharan Africa. **Nature**, v. 451, p. 679–84.b, 2008.

FERNÁNDEZ-MUÑOZ R., MELERO J.A. In: CARRASCO L., ALMENDRAL J.M. **Familia Paramyxoviridae** - Virus del sarampión y virus respiratorio Sincitial: Virus Patógenos. Madrid, Hélice, 2006. p. 393-410.

FINE PE, CLARKSON JA. Measles in England and Wales—I: na analysis of factors underlying seasonal patterns. **Int J Epidemiol**, v. 11, p. 5–14, 1982.

FRANK SA, BUSH RM. Barriers to antigenic escape by pathogens: trade-off between reproductive rate and antigenic mutability. **BMC Evol Biol**, v. 7, p. 229, 2007.

FREEMAN A.F., JACOBSON D.A., SHULMAN S.T., et al. A new complication of stem cell transplantation: measles inclusion body encephalitis. **Pediatrics**, v. 114, p. e657–60, 2004.

FRECHA C., et al., Measles virus glycoprotein-pseudotyped lentiviral vector-mediated gene transfer into quiescent lymphocytes requires binding to both SLAM and CD46 entry receptors. **J Virol**, v. 85, n. 12, p. 5975-85, 2011.

FURUSE Y., SUZUKI A., OSHITANI H. Origin of measles virus: divergence from rinderpest virus between the 11th and 12th centuries. **Virol J**, v.7, n. 52, 2010.

GARENNE M. Sex differences in measles mortality: a world review. **Int J Epidemiol**, v. 23, p. 632–42, 1994.

GARENNE M., AABY P. Pattern of exposure and measles mortality in Senegal. **J Infect Dis**, v. 161, p. 1088–94, 1990.

GAY N.J. The theory of measles elimination: implications for the design of elimination strategies. **J Infect Dis**, v. 189, s. 1, p. 27–35, 2004.

GOERKA H. The life and scientific works of Mr. John Quier. **West Indian Med J**, n. 5, v. 23, 1956.

GONÇALVES G. **Passive immunity against measles**: evaluation of factors affecting the levels of measles antibody in mother's sera and cord sera, and the determinants of the efficiency of transplacental transport of measles antibody, in Oporto, Portugal. 1996. Doctoral (Thesis) - London School of Hygiene, England, 1996.

GRIFFIN D.E. Measles virus-induced suppression of immune responses. **Immunol Rev**, v. 236, p. 176–89, 2010.

GRIFFIN D. Measles virus. In: KNIPE D.M., HOWLEY P.M., GRIFFIN D.E., MARTIN M.A., LAMB R.A., ROIZMAN B. & STRAUS S.E. (eds). **Fields Virology**. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins 4th ed, 2001, p.1401-41.

HALPERIN S., FERRERA G., SCHEIFELE D., PREDY G., STELLA G., CUCCIA M., et al. Safety and immunogenicity of a measles-mumps-rubella-varicella vaccine given as a second dose in children up six years of age. **Vaccine**, v. 27, p. 2701-06, 2009.

HALSEY N.A. Increased mortality after high-titre measles vaccines: too much of a good thing. **Pediatr Infect Dis J**, v. 12, p. 462–65, 1993.

HASHIGUCHI T., KAJIKAWA M., MAITA N., et al. Crystal structure of measles virus hemagglutinin provides insight into effective vaccines. **Proc Natl Acad Sci, USA** v. 104, p. 19535–40, 2007.

HELFAND R.F., KEBEDE S., MERCADER S., GARY H.E. Jr, BEYENE H., BELLINI W.J. The effect of timing of sample collection on the detection of measles-specific

IgM in serum and oral fluid samples after primary measles vaccination. **Epidemiol Infect**, v. 123, p. 451–56, 1999.

HOME F. Printed In: MILLAR A., KINCAID A., BELL J., at EDINBURGH. **Medical facts and experiments**. London, London Edt, 1759.

HUSSEY G.D., CLEMENTS C.J. Clinical problems in measles cases management. **Annals of Tropical Paediatrics**, v. 16, n. 4, p. 307-17, 1996.

HUSSEY G.D., KLEIN M. A randomized, controlled trial of vitamin A in children with severe measles. **N Engl J Med**, v. 323, p. 160–4, 1990.

ITURBE EB, SÁNCHEZ GIÉNEZ FG, COTS MB, MARTÍN FJ, DOMINGO JD, SÁNCHEZ MG, et al. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2008. **An Pediatr**, Barcelona, v. 68, n. 1, p. 63-69.

JOHNSON R.T., GRIFFI D.E., HIRSCH R.L., et al. Measles encephalomyelitis—clinical and immunologic studies. **N Engl J Med**, v. 310, p. 137–41, 1984.

KATZ S.L., ENDERS J.F. In: HORSFALL F.L., TAMM T. (eds). **Viral and rickettsial infections of man: Measles**. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1965. pp. 784-801.

KHALIL M.K.M., NADRAD H.M., YAHIA A.L., ELGHAZALI G. Seroresponse to the second measles vaccine dose at school entry in Qassim province, Saudi Arabia. **EMHL**, v. 17, n. 3, p. 191-5, 2011.

KRAUSE P.J., CHERRY J.D., NAIDITCH M.J., et al. Revaccination of previous recipients of killed measles vaccine: clinical and immunologic studies. **J Pediatr**, v. 93, p. 565–71, 1978.

KOLAKOFSKY D., PELET T., GARCIN D., HAUSMANN S., CURRAN J., ROUX L. Paramyxovirus RNA Synthesis and the Requirement for Hexamer Genome Length: the Rule of Six Revisited. **Journal of Virology**, v. 72, n.2, p. 891-899, 1998.

KOPLIK H. The diagnosis of the invasion of measles from a study of the exanthema as it appears on the buccal mucous membrane. **Arch Pediatr**, v. 13, p. 918, 1896.

KOPLIK H. A new diagnostic sign of measles. **Med Rec**, v. 53, p. 505, 1898.

KOPLIK H. The new diagnostic spots of measles on the buccal and labial mucous membrane. **Med News**, n. 74, p. 673, 1899.

KUHNE M., BROWN D.W., JIN L. Genetic variability of measles virus in acute and persistent infections. **Infect Genet Evol**, v. 6, p. 269–76, 2006.

LANINI et col. Measles outbreak on a cruise ship in the western Mediterranean, February 2014, preliminary report. **Eurosurveillance**, v.19, p. 2-6, 2014.

LEBARON C.W., BEELER J., SULLIVAN B.J., FORGHANI B., BI D., BECK C., et al. Persistence of measles antibodies after 2 doses of measles vaccine in a postelimination environment. **Arc Pediatr Adolesc Med**, v. 161, p. 294-301, 2007.

LESSLER J., REICH N.G., BROOKMEYER R., PERL T.M., NELSON K.E., CUMMINGS D.A. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. **Lancet Infect Dis**, v. 9, p. 291–300, 2009.

LEURIDAN E., DAMME P.V. Passive transmission and persistence of naturally acquired or vaccine-induced maternal antibodies against measles in newborns. **Vaccine**, v. 25, p. 6296-304, 2007.

LEURIDAN E., HENS N., HUTSE V., IEVEN M., AERTS M., VAN DAMME P. Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. **BMJ**, v. 340, p. 1626, 2010.

LILJEROOS, L., et al., Electron cryotomography of measles virus reveals how matrix protein coats the ribonucleocapsid within intact virions. **Proc Natl Acad Sci, USA**, v. 108, n. 44, p. 18085-90, 2011.

MALVOISIN E., WILD T.F. Measles virus glycoproteins: studies on the structure and interaction of the haemagglutinin and fusion proteins. **J Gen Virol**, v. 1993; 74: 2365–72.

MARSHALL T.M., HLATSWAYO D., SCHOUB B. Nosocomial outbreaks—a potential threat to the elimination of measles? **J Infect Dis**, v. 187, s. 1, p. S97–101, 2003.

MCNEILL W.H. Plagues and peoples. **Anchor Press-Doubleday**, Garden City, NY, p. 105-119, 1976.

MILOVANOVIC M.V., ENDERS J.F., MITUS A. Cultivation of measles virus in human amnion cells and in developing chick embryo. **Proc Soc Exp Biol Med**, v. 95, p. 120-127, 1957.

MILOVANOVIC M.V., ENDERS J.F., MITUS A. Cultivation of measles virus in human amnion cells and in developing chick embryo. **Proc Soc Exp Biol Med**, v. 95, p. 120-7, 1957.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relatório da verificação dos critérios de eliminação da transmissão dos vírus endêmicos do Sarampo e Rubéola e da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC)**. Brasília: MS, 2010. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/svs>>. Acesso em: 20 ago. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília: MS, 2014. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/svs>>. Acesso em: 14 ago. 2016.

MORLEY D. Severe measles in the tropics. **BMJ**, v. 1, p. 297–300, 1969.

MOSS, W.J. AND D.E. Griffin, Global measles elimination. **Nat Rev Micro**, v. 4, n. 12, p. 900-908, 2006.

MOSSONG J. MULLER C. Modelling measles re-emergence as result of waning pf immunity in vaccination populations. **Vaccine**, v. 69, n. 1, p. 135-42, 2003.

MOUSSALLEM T.M., GUEDES F., FERNANDES E.R., et al. Lung involvement in childhood measles: severe immune dysfunction revealed by quantitative immunohistochemistry. **Hum Pathol**, v. 38, p. 1239–47, 2007.

MUHLEBACH, M.D., et al., Adherens junction protein nectin-4 is the epithelial receptor for measles virus. **Nature**, v. 480, p. 530-3, 2011.

NICOARA C., ZACH K., TRACHSEL D., GERMANN D., MATTER L. Decay of passively acquired maternal antibodies against measles, mumps, and rubella viruses. **Clin Diagnost Lab Immunology**, v. 6, p. 868-71, 1999.

NORRBY L., OXMAN M.N. In: FIELDS B.N., KNIPE D.M., CHANOCK R.M. (eds): **Virology: Measles Virus**. New York, Raven Press, 2nd ed., 1990, p. 1013-1044.

ORENSTEIN W.A., STREBEL P.M., PAPANIA M., SUTTER R.W., BELLINI W.J., COCHI S.L. Measles eradication: is it in our future? **Am J Public Health**, v. 90, p. 1521-5, 2000.

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE. **24ª Conferência Sanitária Panamericana**. Washington, D.C., EUA, 1994. Disponível em: <<http://www.paho.org/immunization/toolkit/resources/political-documents/es/-Resolucion-44-r1-s.pdf>> Acesso em: 06 ago 2016.

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE. **44ª Conselho Diretor – 55ª Sessão do Comitê Regional da OMS para as Américas**. Washington, D.C., EUA, 22 setembro al 26 de setiembre de 2003. Disponível em: <<http://www.paho.org/immunization/toolkit/resources/political-documents/es/2003-Resolucion-44-r1-s.pdf>> Acesso em: 06 de agosto de 2016.

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE. **27ª Conselho Diretor – 59ª Sessão do Comitê Regional da OMS para as Américas**. Washington, D.C., EUA, 01 a 05 de outubro de 2007. Disponível em:

<<http://www1.paho.org/spanish/gov/csp/csp27.r2-s.pdf?ua=1>> Acesso em: 06 ago 2016.

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE. **28ª Conferência Sanitária Panamericana – 64ª Sessão do Comitê Regional da OMS para as Américas.** Whashington, D.C., EUA, 17 a 21 de setembro 2012. Disponível em: <http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7022%3A2012-28th-pan-american-sanitary-conference-17-21-september-2012&catid=4548%3A28th-pan-american-sanitary-conference&Itemid=39541&lang=es> Acesso em: 30 jul 2016.

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE. **53ª Conselho Diretor – 66ª Sessão do Comitê Regional da OMS para as Américas.** Whashington, D.C., EUA, 29 setembro a 04 de outubro de 2014. Disponível em: <http://www.paho.org/hq/index.php/3Foption/Dcom_docman/26task/3Ddoc_download/26gid/3D26361/26Itemid/3D270%26lang/3Dpt+%&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br&client=firefox-b-ab> Acesso em: 16 jun 2016.

OTA M.O., NDHLOVU Z., OH S. et al. Hemagglutinin protein is a primar target of the measles virus-specific HLA-A2-restricted CD8+ T cell response during measles and after vaccination. **J Infect Dis**, v. 195, p. 1799–1807, 2007.

PEDERSEN I.R., MORDHORST C.H., GLIKMANN G., VON MAGNUS H. Subclinical measles infection in vaccinated seropositive individuals in arctic Greenland. **Vaccine**, v. 7, n. 4, p. 345-8, 1989.

PELTOLA H., HEINONEN O.P., VALLE M., PAUNIO M., VIRTANEN M., KARANKO V., CANTELL K. The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program. **N Engl J Med**, v. 331, p. 1397-402, 1994.

PAPANIA M.J., ORENSTEIN W.A. Defining and assessing measles elimination goals. **J Infect Dis**, v. 189, s. 1, p. S23-6, 2004.

PANUM P.L. Observations made during the epidemic of measles on the Faroe Islands in the year 1846. **Med Classics**, v. 3, p. 829-886, 1939.

PEÑA-REY I., CASTELLANOS T., SUÁREZ B., ALCALDE E., MARTÍNEZ DE ARAGÓN M.V. Evaluación del Plan de Eliminación del sarampión en España, año 2005. **Boletín Epidemiológico Semanal**, v. 14, p. 121-7, 2006.

PLANS P., COSTA J., DOMINGUEZ A., TORNER N., BORRAS E., PLASÈNCIA A. Prevalence of protective measles virus antibody levels in umbilical cord blood samples in Catalonia, Spain. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 17, p. 691-4, 2010.

PLANS P. Prevalence of antibodies associated with herd immunity: a new indicator to evaluate the establishment of herd immunity and decide immunization strategies. **Med Decis Making**, v. B 30, n. 4, p. 438-43, 2010.

PLOTZ H. Culture “in vitro” du virus de la rougeole. **Bull Acad Med**, Paris, v. 119, p. 598, 1938.

PERMAR S.R., MOSS W.J., RYON J.J., et al. Prolonged measles virus shedding in human immunodeficiency virus-infected children, detected by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. **J Infect Dis**, v. 183, p. 532–38, 2001.

PERRY R.T., HALSEY N.A. The clinical significance of measles virus: a review. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 189, s.1, p. S4-16, 2004.

PUBLIC HEALTH AGENCY OF CANADA. **Canadian Immunization Guide**, Canadá, 2012. Disponível em: <<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-meas-roug-eng.php#ru>>. Acesso em: 28 mar 2013

RAINE, C.S., et al., Ultrastructural study of long-term measles infection in cultures of hamster dorsal-root ganglion. **J Virol**, v. 8, n. 3, p. 318-29, 1971.

RAKE G., SHAFFER M.F. Studies on measles, part I: the use of the chorio-allantois of the developing chicken embryo. **J Immunol**, v. 38, p. 177-200, 1940.

RIMA B., DUPREX W.P. Molecular mechanisms of measles virus persistence. **Virus Research**, v. 111, n. 2, p. 132-47, 2005.

RIDDELL M.A., MOSS W.J., HAUER D., MONZE M., GRIFFI N.D.E. Slow clearance of measles virus RNA after acute infection. **J Clin Virol**, v. 39, p. 312–17, 2007.

ROTA P.A., BROWN K., MANKERTZ A., et al. Global distribution of measles genotypes and measles molecular epidemiology. **J Infect Dis**, v. 204, s.1, p. 8514, 2011.

SALLERAS L.L., DOMÍNGUEZ A. In: SALLERAS L.L., editor. **Vacunaciones preventivas**: Vacuna antisarampión. Barcelona, Masson, 2003, Principios y aplicaciones 2 th ed, p. 217-44.

SEMBA R.D., BLOEM M.W. Measles blindness. **Surv Ophthalmol**, v. 49, p. 243–55, 2004.

SERRES G., BOULIANNE N., DEFAY F., BROUSSEAU N., BENOÎT M., LACOURSIÈRE S., et al. Higher risk of measles when the first dose of 2-dose schedule of measles vaccine is given at 12-14 months versus 15 months of age. **Clin Infect Dis.**, v. 55, n. 3, p. 394-402, 2012.

SCHNEIDEIDER-SCHAULIES S., MUELEN V. In: ZUCKERMAN A.J., BANATVALA J.E., SCHOUB B.D., GRIFFITHS, P.D., MORTIMER P. **Measles virus**: Principles and practice of clinical virology. San Francisco, CA: John Wiley Sons, LIT 6th ed., 2000, p. 533–559.

SEWARD J.F., ORENSTEIN W.A. A rare event: a measles outbreak in a population with 2- dose measles vaccine coverage. **Clin Infect Dis.**, v. 55, n. 3, p. 403-5, 2012.

TATSUO, H., ONO N., YANAGI Y., Morbilliviruses use signaling lymphocyte activation molecules (CD150) as cellular receptors. **J Virol.**, v. 75, n. 13, p. 5842-50, 2001.

TIERNEY L.M. Jr, WANG K.C. Images in clinical medicine: Koplik's spots. **N Engl J Med.**, v. 354, p. 740, 2006.

THARMAPHORNPILAS P., YOOCHAREAN P., RASDJARMREARNSOOK A., THEAMBOONLERS A., POOVARAWAN, Y. Seroprevalence of antibodies to measles, mumps, and rubella among Thai population: evaluation of measles/MMR immunization programme. **Heath Popul Nutr.**, v. 1, p. 80-86, 2009.

TURNER A., JEYARATNAM D., HAWORTH F., et al. Measles-associated encephalopathy in children with renal transplants. **Am J Transplant.**, v. 6, p. 1459–65, 2006.

UZICANIN A., ZIMMERMAN L. Field effectiveness of live attenuated measles-containing vaccines: a review of published literature. **J Infect Dis.**, v. 204, s.1, p. S133-S148, 2011.

VANDERMEULEN C., ROELANTS M., THEETEN H., DAME V.P., HOPPENBROUWERS K. Vaccination coverage and sociodemographic determinants of measles-mumps-rubella vaccination in three different age group. **Eur J. Pediatric.**, v. 167, p. 1161-1168, 2008.

VESIKARI B., BAER M., WILLEMS, P. Immunogenicity and safety of second dose of measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children aged 5 to 6 years. **Pediatr Infect Dis Journal.**, v. 26, n. 2, p. 153-8, 2007.

WALLINGA J., LEVY-BRUHL D., GAY N.J., WACHMANN C.H. Estimation of measles reproduction ratios and prospects for elimination of measles by vaccination in some Western European countries. **Epidemiol Infect.**, v. 127, p. 281-95, 2001.

DE QUADROS C.A., IZURIETA H., VENCZEL L., CARRASCO P. Measles eradication in the Americas. Progress to date. **J Infect Dis.**, v. 189, s.1, p. S227-35, 2004.

WALLINGA J., LEVY-BRUHL D., GAY N.J., WACHMANN C.H. Estimation of measles reproduction ratios and prospects for elimination of measles by vaccination in some Western European countries. **Epidemiol Infect.**, v. 127, p. 281-95, 2001.

WATANABE A., YONEDA M., IKEDA F., TERAOKA-MUTO Y., SATO H., KAI C. CD147/EMMPRIN acts as a functional entry receptor for measles virus on epithelial cells. **J Virol.**, v. 84, p. 4183–93, 2010.

WILSON G.S. Measles as a universal disease. **Am J Dis Child.**, v. 103, p. 219-223, 1962.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Measles: the immunological basis for immunization 2009:** module 7. Measles update 2009, Geneva, 2010. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597555_eng.pdf> Acesso em: 9 out 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Measles outbreaks: regions of the Americas, Europe and Africa.** Global Alert and Response (GAR), Geneva, 2011. Disponível em: <http://www.who.int/csr/don/2011_10_07/en/>. Acesso em: 14 mar 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Measles outbreaks:** regions of the Americas, Europe and Africa. Global Alert and Response (GAR), Geneva: WHO, 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/csr/don/2016/en/>>. Acesso em: 25 out 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Regional Office for Europe. **Immunization measles and rubella and preventing congenital rubella infection**. WHO European Region Strategic Plan. Disponible en:

<<http://zwww.euro.who.int/document/E87772.pdf>> Acceso em: 25 out 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. 89ª Reunion del Consejo Ejecutivo. **EB89/18**.

Geneva: WHO, 1991. Disponível em:

<<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/190257/1/EB89/18/spa.pdf>> Acceso em: 06 ago 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WALLINGA J., LEVY-BRUHL D., GAY N.J., WACHMANN C.H. Manual for laboratory and diagnosis of measles virus infection, 2000. Estimation of measles reproduction ratios and prospects for elimination of measles by vaccination in some Western European countries. **Epidemiol Infect.**, v. 127, p. 281-95, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Measles surveillance data**. Geneva: WHO, 2015. Disponível em:

<http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en/index.html> Acceso em: 20 jun 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. 63.ª ASAMBLEA MUNDIAL DE LA SALUD A63/18 Punto 11.15 del orden del día provisional. Measles. Reported cases by WHO Region. **Erradicación mundial del sarampión**. Geneva: WHO, 2015.

WOLFSON L.J., GRAIS R.F., LUQUERO F.J., BIRMINGHAM M.E., STREBEL P.M. Estimates of measles case fatality ratios: a comprehensive review of community-based studies. **Int J Epidemiol.**, v. 38, p. 192–205, 2009.

YANAGI Y., TAKEDA M., OHNO S. Measles virus: cellular receptors, tropism and pathogenesis. **J Gen Virol.**, v. 87, p. 2767–79, 2006.

ANEXO