

# O COMBATE À FEBRE AMARELA NO ESTADO DE SÃO PAULO

## HISTÓRIA, DESAFIOS E INOVAÇÕES

Governador do Estado de São Paulo  
Márcio França

Secretário de Estado da Saúde  
Marco Antonio Zago

Coordenador de Controle de Doenças  
(CCD/SES-SP)  
Marcos Boulos

Diretora de Vigilância Epidemiológica  
(CVE/CCD/SES-SP)  
Regiane Cardoso de Paula

# O COMBATE À FEBRE AMARELA NO ESTADO DE SÃO PAULO

HISTÓRIA, DESAFIOS  
E INOVAÇÕES

CARLOS HENRIQUE FIORAVANTI

São Paulo, 2018



## APRESENTAÇÃO

**A** febre amarela é uma das arboviroses mais antigas para a qual a ciência ofereceu sua melhor resposta: a vacina. Mesmo assim, ainda constitui um flagelo no século XXI, ceifando muitas vidas, principalmente em regiões entre as mais pobres do planeta, como alguns países da África.

A doença, endêmica no Norte e Centro-Oeste do Brasil, chegou ao estado mais urbanizado e populoso da federação instalando uma epidemia na virada de 2016, ápice no final de 2017 e início de 2018, e posterior declínio. Identificada prontamente graças a um eficiente sistema de vigilância epidemiológica, entomológica e laboratorial – do qual participam profissionais com excelente qualidade técnica e comprometimento com o SUS –, a gestão da epidemia, com seus componentes multifacetados, mereceu o registro neste livro. Uma gestão pautada na prevenção, mitigação dos casos graves e óbitos e proteção da população, por meio da vacina.

A “estratégia paulista de enfrentamento”, como ficou conhecido o conjunto de ações definido pela Vigilância em Saúde, mereceu elogios de organismos nacionais e internacionais. Parte importante dessa estratégia foi a adoção de ferramentas de informação sobre aspectos ecológicos, demográficos e sociais para a predição do comportamento do vírus, dos primatas não humanos (macacos) e dos humanos na rota da epidemia, o que possibilitou ações de prevenção com significativo impacto

na morbimortalidade pela doença. Também foi preponderante para o saldo positivo desse enfrentamento a rápida e intensa articulação entre todas as instituições envolvidas no âmbito da Secretaria de Estado da Saúde, entre secretarias de estado e todas as instâncias do SUS.

A epidemia foi um campo de batalha do qual participaram muitos soldados. Alguns até se vestiram de roupa camuflada para melhor desempenhar o trabalho nas matas e entender as particularidades dos mosquitos, dos macacos e do próprio vírus, em um ambiente no qual nós humanos somos visitantes esporádicos ou até invasores. Podemos também entender essa epidemia como um campo em que a ciência evoluiu apresentando novas hipóteses e cobrando estudos para respostas a perguntas que haviam sido relegadas a segundo plano, como é comum em se tratando de doenças negligenciadas. Entre as hipóteses, destacamos a eficácia do transplante de fígado para os casos graves da doença, com risco de morte iminente, São Paulo viveu a experiência inédita no mundo. Trata-se de um recurso da medicina que poderá ser preconizado? Entre os estudos aguardados está: qual a dose da vacina capaz de garantir a proteção individual mais duradoura e efetiva? São Paulo também participou da estratégia de vacinação com dose fracionada, no momento em que a produção de vacinas não se mostrava suficiente para atender à demanda gerada pelas epidemias concomitantes que ocorriam em vários estados da federação.

Para o momento, entendemos ser necessário e oportuno contar essa história recente da qual participaram vários atores cuja dedicação fez extrapolar (e muito) as horas de trabalho contratadas e invadir feriados, finais de semana, compromissos familiares e pessoais.

O livro cumpre duas dignas missões: registrar as decisões de gabinete e ações em campo adotadas durante a vigência da epidemia e homenagear a todos os profissionais que participaram desse processo.

O registro servirá de fonte de consulta para finalidades diversas, seja para a pesquisa, seja para a tomada de decisões por gestores e técnicos em outras emergências de saúde pública. O reconhecimento pelo bom trabalho dessa grande equipe tem o objetivo de fortalecer a certeza de cada um de que combateu um bom combate.

MARCOS BOULOS

*Coordenador de Controle de Doenças da SES-SP*

REGIANE DE PAULA

*Diretora de Vigilância Epidemiológica da SES-SP*



## SUMÁRIO

### **Capítulo 1**

O vírus peregrino 11

### **Capítulo 2**

O alerta dos macacos 45

### **Capítulo 3**

Em territórios desprotegidos 63

### **Capítulo 4**

Febre amarela silvestre na Grande São Paulo 83

### **Capítulo 5**

Descobertas da patologia 97

### **Capítulo 6**

A ousadia de desafiar o vírus 107

### **Capítulo 7**

Novas estratégias 125

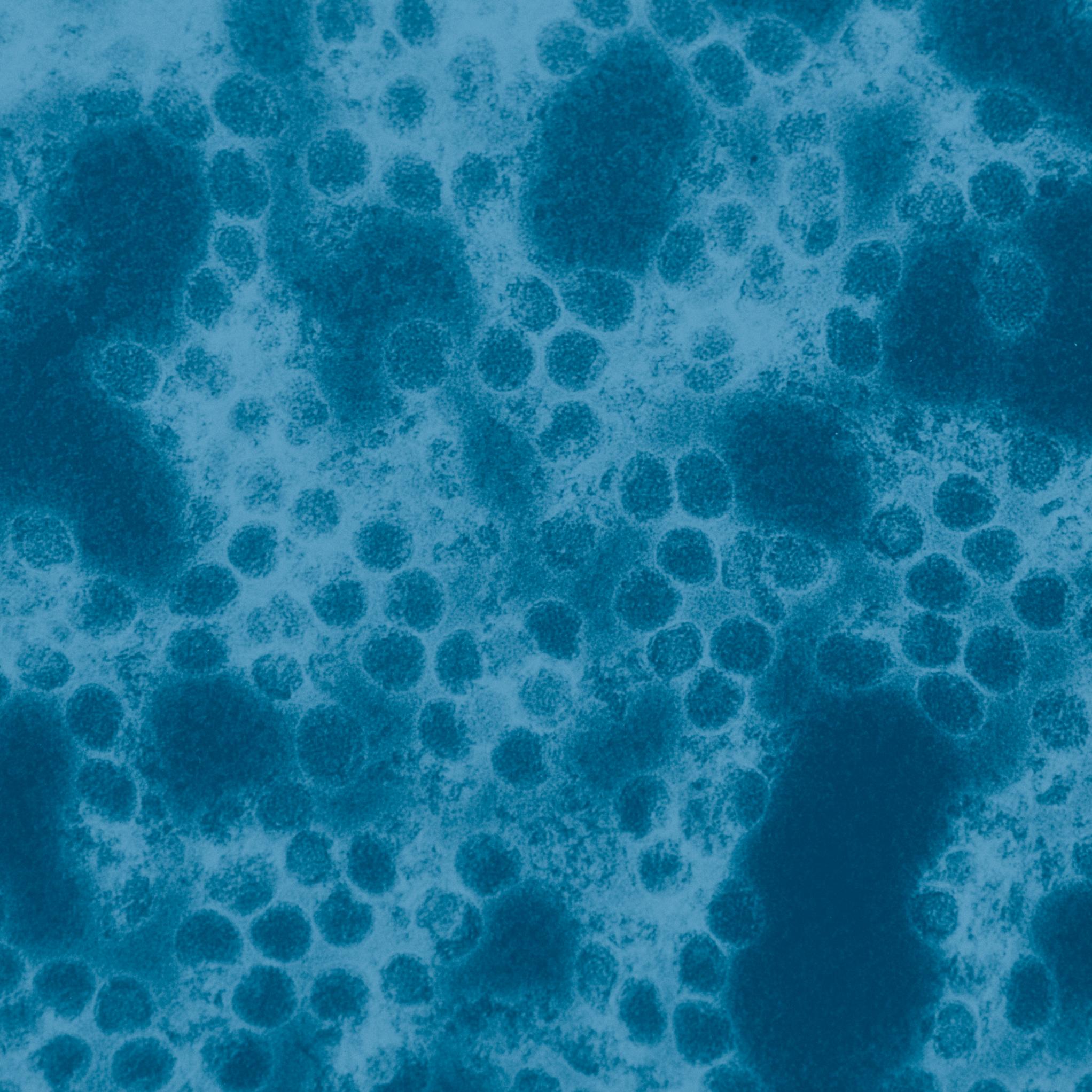
### **Capítulo 8**

Depois da guerra 145

Notas 157

Referências 167

Créditos das imagens 179





CAPÍTULO 1

# O VÍRUS PEREGRINO



Vírus da febre amarela, esféricos,  
com diâmetro entre 40 e 60 nanômetros,  
em ampliação de 234 mil vezes

# S

e, por algum motivo, fosse necessário destacar apenas uma característica relevante das estratégias e ações de combate à febre amarela em São Paulo entre 2016 e 2018, seria esta: a extrema atenção conferida às mortes dos chamados primatas não humanos – os macacos – infectados pelo vírus causador dessa doença. As equipes de saúde se valeram das mortes dos animais, que precedem a infecção de seres humanos, para definir os prováveis caminhos do vírus e planejar as campanhas de vacinação, priorizando as áreas de maior risco de transmissão da febre amarela silvestre.

A essa estratégia, elaborada a partir dos casos isolados – ou surtos – ocorridos no interior paulista em 2000, somaram-se organização, articulação entre as equipes, decisões rápidas e fundamentadas em informações de campo, reconhecimento de competências, ousadia, criatividade e estratégias de comunicação transparentes. Todos esses elementos se mostraram essenciais para combater uma doença que viaja pelo Brasil há pelo menos cinco séculos, reaparecia em surtos ao longo das últimas décadas e tomou a forma de uma epidemia em 2017, causando a morte de macacos e seres humanos em vários lugares ao mesmo tempo.

Apesar da experiência acumulada com os surtos e epidemias anteriores, o aprendizado foi intenso. “Nosso conhecimento sobre a febre amarela será reescrito com a epidemia atual no Brasil”, disse o infectologista Eder Gatti Fernandes, do Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER) e da Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” (CVE) da Secretaria de Estado da Saúde de

São Paulo (SES-SP), em uma das apresentações de um encontro promovido no início de março de 2018 pela SES-SP que reuniu quase mil pessoas. O Emílio Ribas dividia com o Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-USP) o atendimento aos casos mais graves da doença no estado de São Paulo. Fernandes argumentou que as estratégias de diagnóstico e tratamento se fundamentavam em descrições genéricas de casos acumulados desde a década de 1940. “Nem sempre as pessoas chegam aos hospitais com febre e olhos amarelos, os sintomas mais associados a essa doença”, disse. O número elevado de casos e o uso de técnicas modernas de diagnóstico permitiram às equipes médicas conhecer em detalhes a evolução da doença no organismo humano e buscar formas de tratamento.

“Os doentes ficavam mais amarelos do que marmelos”, tinham vômitos negros e morriam entre o terceiro e o quinto dia após os primeiros sintomas, relatou o jesuíta Raymond de Breton em 1635, na mais antiga descrição da doença que se abatia sobre os imigrantes franceses que desembarcavam nas Antilhas. Ele já apresentava uma das marcas dessa doença, a icterícia, caracterizada pela pele amarelada como resultado do acúmulo de bilirrubina, substância que normalmente circula no sangue antes de ser eliminada pela urina. Breton observou uma relação entre a derrubada das matas e a febre amarela: “À medida que cortavam os bosques, a terra arrojava seu veneno”. Em 1648, o frei Diego Lopes de Cogolludo fez uma descrição ainda mais detalhada do que viu em Yucatán, no México: “...no terceiro dia, a febre parecia ceder totalmente; [os doentes] diziam que já não sentiam dor alguma, cessava o delírio, conversavam com juízo, porém não podiam comer nem beber coisa alguma, e assim duravam outro ou outros dias e, dizendo que estavam bons, expiravam”.<sup>1</sup>

A definição clássica da doença antigamente chamada de tifo icteróide, tifo amarelo, mal de São, vômito negro e febre das Antilhas é esta: a febre amarela é uma doença viral aguda – seus sintomas aparecem e se agravam em poucos dias – transmitida por mosquitos infectados. Febre, dores musculares, dor de cabeça, perda de apetite, prostração, náusea e vômito são os primeiros sinais de que o vírus causador da doença se instalou no organismo e está se multiplicando. Quando as defesas naturais

do corpo conseguem deter o vírus, os sintomas iniciais desaparecem geralmente em quatro dias e as pessoas infectadas nem sabem que se contaminaram com o vírus da febre amarela, já que os primeiros sinais podem ser confundidos com os de outras doenças, como a dengue, ou um mal-estar passageiro. A sensação de melhora – o chamado período de remissão, que chamou a atenção de Cogolludo em 1648 – prenuncia o fim ou o agravamento da doença. De 10 a 15% dos casos, a infecção avança para uma fase mais grave, com maior risco de morte: a pele e os olhos ficam amarelados e a urina escura, a febre reaparece, as dores abdominais e os vômitos se intensificam, começam as diarreias e as hemorragias, podendo o sangue sair pela boca e nariz. Se o vírus não for contido, a morte pode chegar em menos de sete a 11 dias após os primeiros sintomas. A quantidade de pessoas com essa doença tratadas entre 2016 e 2018 motivou uma revisão nos conceitos sobre a duração e a evolução da infecção causada pelo vírus da febre amarela (*ver capítulo 6*).

Já comum – ou endêmica – em países da África Subsaariana e na América do Sul, essa doença tem duas formas, a silvestre e a urbana. As duas são causadas pelo mesmo vírus – do gênero *Flavivirus*, o mesmo da dengue e da Zika –, mas têm diferentes transmissores e hospedeiros.

A febre amarela silvestre chega às pessoas por meio de picadas das fêmeas dos mosquitos dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes*, que se tornam potenciais transmissores quando picam macacos infectados. Os macacos – principalmente bugios (*Alouatta* spp.), saguis (*Callithrix penicillata*) e macacos-prego (*Sapajus nigritus* e *S. libidinosus*) – são hospedeiros e amplificadores dos vírus. Os seres humanos, definidos como hospedeiros acidentais, podem ser infectados ao entrar em áreas de matas com animais infectados e mosquitos transmissores.<sup>2</sup>

A febre amarela urbana é transmitida pelos mosquitos do gênero *Aedes* sp. e o ser humano é que cumpre o papel de hospedeiro e amplificador da doença, carregando o vírus que, por meio das picadas dos mosquitos, pode chegar a outras pessoas. O estado do Rio de Janeiro viveu sua última epidemia de febre amarela urbana em 1928 e 1929 e São Paulo em 1935 e 1936. Em Sena Madureira, no Acre, em 1942 ocorreu o último surto de febre amarela urbana, com três pessoas infectadas.



Mosquito do gênero *Sabethes*, um dos transmissores do vírus da febre amarela, encontrado em matas e periferias urbanas próximas a áreas verdes

Embora os sintomas e a evolução da doença sejam iguais, as duas formas são diferentes do ponto de vista epidemiológico, por apresentarem vetores diferentes e exigirem estratégias distintas de combate. Nas duas formas, porém, a doença não é contagiosa, ou seja, não pode ser transmitida de um macaco para as pessoas, nem de uma pessoa para outras – apenas pelas picadas dos mosquitos.

A febre amarela se propaga por meio da movimentação de mosquitos e macacos em matas fechadas e nas que perdem espaço com a expansão contínua das cidades, confirmando o que Breton observara em 1635 nas Antilhas. Quase quatro séculos depois, no início de 2017, a biomédica Regiane Cardoso de Paula, diretora do CVE, reiterou o jesuíta francês: “O ser humano, cada vez mais, está invadindo a área dos animais, seja pela construção de condomínios adjacentes às matas, seja pelo turismo ecológico, que também é cada vez mais frequente”.<sup>3</sup> Essas circunstâncias é que permitiram a detecção dos casos suspeitos de febre amarela, diferenciando-a de outras doenças com sintomas similares: são as pessoas que apresentam febre repentina e icterícia com ou sem hemorragia, moram ou estiveram em áreas de risco para a febre amarela – nas quais a circulação do vírus já foi detectada – e não tomaram a vacina, a forma mais eficaz de prevenção contra a doença, para a qual ainda não há tratamento específico.

Depois de séculos de incertezas, a origem dessa doença se esclareceu em 1927, quando duas equipes independentes – uma da Fundação Rockefeller na Nigéria e outra do Instituto Pasteur no Senegal – isolaram o vírus causador da doença.<sup>4</sup> Em busca de uma vacina, uma equipe da Fundação Rockefeller trabalhou em Nova York para atenuar a ação do vírus, por meio de sucessivas passagens em macacos Rhesus e em embriões de galinha, e em 1937 chegou à cepa – ou variedade – atenuada e segura, conhecida como 17D. Aplicada em macacos Rhesus, a 17D não causava os sintomas da doença nem encefalite, um dos efeitos do vírus, e estimulava a produção de anticorpos em quantidades suficientes para deter o avanço da doença – e com ela se fez a primeira vacina eficaz contra a febre amarela. Depois de aplicada em 100 voluntários da própria fundação, a vacina foi trazida para o Brasil em 1937, testada inicialmente em 200

pessoas no Rio de Janeiro e depois ampliada para outros estados; em meados da década de 1940, cerca de 2 milhões de pessoas já haviam recebido a vacina produzida com a cepa 17D.<sup>5</sup>

O Brasil é um dos poucos países com autonomia na fabricação da vacina contra a febre amarela. O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos a produz na cidade do Rio de Janeiro desde 1937, inicialmente em um laboratório do Instituto Oswaldo Cruz, criado como resultado de um convênio com a Rockefeller. Ao lado do Instituto Pasteur, o Bio-Manguinhos é um dos poucos produtores mundiais reconhecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS).<sup>6</sup>

Por ser produzida com vírus vivo atenuado, a vacina contra essa doença reproduz em escala reduzida os efeitos do próprio vírus, induzindo a produção de anticorpos dos tipos IgM e IgG (imunoglobulinas dos tipos M e G) em 95% das pessoas vacinadas, em um prazo de até 10 dias depois de aplicada. Por essa razão, não deve ser administrada em crianças com menos de 9 meses e em adultos com as defesas naturais debilitadas (imunossupressão), doenças autoimunes ou alergia grave à proteína do ovo, usada em sua produção. É bastante raro, mas a vacina pode gerar reações indesejadas, em geral leves, como dor de cabeça ou febre baixa. Há dois efeitos adversos graves, ainda mais raros: a doença neurotrópica, com meningite ou encefalite, causada pela afinidade do vírus pelo sistema nervoso central, que pode levar à internação, mas geralmente não é fatal; e a doença viscerotrópica aguda, com danos em vários órgãos, muito similar à infecção natural causada pelo próprio vírus da febre amarela e geralmente fatal.<sup>7</sup> “Nenhum medicamento ou vacina está livre de efeitos colaterais”, ressaltou Fernandes, na apresentação em 5 de abril em São Paulo, ao enfatizar a importância da vacinação como a melhor estratégia de prevenção.

Desde 2016, as campanhas de vacinação evitaram entre 84 mil e 90 mil casos de febre amarela na África e entre 10 mil e 18 mil na América do Sul, de acordo com um artigo de março de 2018 na *Lancet Global Health*. Coordenado pelo epidemiologista Simon Hay, da Universidade de Washington, Estados Unidos, esse estudo previa a expansão dessa doença para países da América Central e do Sul vizinhos às atuais áreas de risco

– no Brasil, para o norte da região Nordeste – e para o Sudeste Asiático, onde a febre amarela nunca foi registrada, incluindo Camboja, Índia, Tailândia, Indonésia e Filipinas.<sup>8</sup>

## AQUI E ALI, RONDANDO, HÁ CINCO SÉCULOS

Acompanhar os surtos de febre amarela no Brasil é uma forma de se aproximar do sofrimento humano ao ver – ou viver – uma morte violenta e dolorosa, cuja causa real demorou a ser esclarecida. Os relatos históricos exibem compaixão, atos heróicos, equívocos e ideias que se transformaram ou resistiram até se diluírem com as evidências da realidade.

O primeiro surto de febre amarela de que se tem notícia no Brasil foi o de Recife em 1685, provavelmente causado por vírus transportados por marinheiros de um barco que vinha de São Tomé, na África, e tinha feito escala em São Domingos, nas Antilhas, onde a doença já tinha se espalhado. Sua primeira vítima foi “um empregado que conferia a mercadoria importada”, informou o médico Odair Franco no admirável livro *A história da febre amarela no Brasil*. “A 28 de novembro de 1685, no Recife”, ele relatou, “um tanoeiro ao abrir uma das barricas de carne, já podre, procedentes de São Tomé, adoeceu subitamente, passando a doença a quatro ou cinco pessoas que moravam na mesma casa, na rua da Praia”.

O surto de Recife foi dramático. O único médico da cidade morreu dias depois do aparecimento dos primeiros casos, abatido pela doença. Em 1687 um colega português, João Ferreira da Rosa, pediu ao rei de Portugal, dom Pedro II, para ir a Pernambuco tratar a doença que acompanhava do outro lado do Atlântico. O rei autorizou. Instalando-se em Olinda, Ferreira da Rosa dedicou-se ao combate à febre amarela e ao tratamento dos doentes – nem todos, diga-se. Quando chamado, perguntava se o doente estava colocando ferrugem pela boca; se a resposta fosse positiva, mandava que preparassem o enterro, porque não havia mais esperança de vida.

O fidalgo português Antônio Félix Machado da Silva e Castro, mais conhecido como marquês de Montebelo, adoeceu de febre amarela 10 dias depois de chegar a Recife, em 1690.



*Vista das ruínas de Olinda*, Frans Post, 1665.

O médico português João Ferreira da Rosa veio para o Brasil em 1687 e se instalou em Olinda para tratar os doentes com febre amarela, que emergira em Recife, então parte de Olinda, dois anos antes. O único médico da cidade morreu dias depois do aparecimento dos primeiros casos, abatido pela doença

Seu médico particular, como não conseguia aplacar os vômitos negros, chamou Ferreira da Rosa, que pediu para o marquês tomar água – o mais quente possível, até mesmo à noite. Apesar do tratamento, o fidalgo venceu a doença e apoiou o plano de Rosa para evitar novos casos. Foi a primeira campanha de prevenção à febre amarela, que consistia na purificação das ruas – por meio de fogueiras nas quais jogavam incenso e galhos de aroeira e de erva-cidreira – e das casas, abrindo as portas, eliminando teias de aranha, queimando ou expondo ao sol colchões e cobrindo com cal virgem o chão e as paredes daquelas cujos moradores haviam morrido de febre amarela. As medidas incluíam o isolamento das meretrizes em lugares distantes da cidade, “e os homens, livres ou escravos, que se achassem com elas em pecado seriam presos, pagando multa e sofrendo degredo, se reincidentes”.

Antes mesmo do final da implantação dessas medidas em Recife, no final de abril de 1686 a febre amarela emergiu no porto de Salvador. Suas primeiras vítimas foram “dois homens que jantavam com uma meretriz e que morreram em vinte e quatro horas”, descreveu Franco; a mulher fugiu diante da suspeita de que poderia ser envenenada, por causar as mortes, depois atribuídas à doença voraz. “As casas ficaram cheias de moribundos, as igrejas de cadáveres, as ruas de tumbas, sendo inúteis para os doentes, pela oculta causa, os remédios que lhes aplicavam os médicos”, relatou. O surto terminou em 1692, depois de atingir 25 mil pessoas e causar a morte de 900.<sup>9</sup>

Quase esquecida durante mais de um século, a febre amarela reapareceu em Salvador em setembro 1849, com os marinheiros de um navio que vinha de Nova Orleans, nos Estados Unidos, e tinha feito uma escala em Havana, em Cuba, então acossada pela doença. O que hoje sabemos ser um vírus se instalou entre os moradores de Salvador e no mesmo ano, novamente por meio dos marinheiros, voltou para Recife, causando 2.800 mortes antes de seguir para o interior de Pernambuco. Com os navios que saíam de Salvador a febre amarela chegou também ao Rio de Janeiro e a Niterói. No Rio a doença reaparecia todo ano, durante meio século, com exceção de três anos, 1865 a 1867. Entre 1850, quando a então capital da colônia abrigava 166 mil moradores, e 1902, causou quase 60 mil mortes.<sup>10</sup>

Logo depois, em janeiro de 1850, a cidade de Belém, no Pará, parou por causa de um surto que se abateu sobre 12 mil pessoas – de uma população estimada em 16 mil – e causou a morte de quase 600. Em maio de 1850 o vírus chegou ao porto de Santos, na província de São Paulo, transportado por um navio vindo do Rio. A cidade de Santos conviveu com esse mal por quatro décadas. Até março de 1889 – um ano muito quente e de poucas chuvas, que favoreceu a disseminação do vírus da cidade de 20 mil habitantes e apenas 16 médicos – havia 1.400 pessoas com febre amarela e uma média diária de 30 mortos, enterrados em valas comuns porque não havia tempo e espaço para cuidados individuais. A cidade ficou deserta, o comércio parou, quem podia fugiu da cidade. Do litoral a doença se espalhou pelo interior paulista, por meio de imigrantes e outros trabalhadores que circulavam pelo porto antes de ir para outras cidades.<sup>11</sup>

### **SOBRE AS CAUSAS, “A MAIS COMPLETA IGNORÂNCIA”**

Dois séculos depois dos primeiros surtos, a febre amarela já não era mais vista como um castigo divino, mas em 1850 os mais eminentes médicos do Rio de Janeiro ainda a atribuíam a indigestões, à exposição à chuva ou ao sereno, à insolação, a contrariedades morais e a paixões violentas. De modo mais concreto, os surtos anteriores indicavam uma forte associação entre essa doença e o calor intenso, agravado pela falta de chuvas. Sobre sua origem, “reina ainda na ciência a mais completa ignorância”, reconheceu o médico Torres Homem, professor da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro. Ele próprio, porém, argumentava que se tratava de “uma moléstia infecciosa produzida pela ação de um miasma que procede da decomposição das matérias orgânicas, vegetais e animais; que participa, por conseguinte, da natureza do miasma que produz as febres paludosas e do miasma que produz o tifo”.<sup>12</sup>

A procura pelo agente causador da febre amarela mobilizou médicos e cientistas de vários países. No Rio de Janeiro, Domingos José Freire Júnior, professor da Faculdade de Medicina,



Em maio de 1850 o vírus chegou ao porto de Santos, na província de São Paulo, com um navio vindo do Rio de Janeiro. Santos conviveu com a doença por quatro décadas. Acima, uma vista panorâmica da cidade em 1880. Na imagem menor, a Casa da Câmara e a Cadeia em 1865

anunciou em 1880 que tinha isolado a bactéria causadora da doença, à qual deu o nome de *Cryptococcus xanthogenicus*. E com essa bactéria e a autorização do governo imperial ele preparou uma vacina que aplicou em 2.418 pessoas, principalmente imigrantes – segundo ele, com ótimos resultados. Outros médicos, porém, contestaram a eficácia da vacina e a avidez com que Freire saltava dos experimentos em laboratório para o uso em pessoas. Por falta de argumentos convincentes, tanto Freire quanto sua vacina caíram em descrédito.<sup>13</sup>

A busca pela causa e por tratamentos eficazes mobilizou o imperador dom Pedro II, que convidou o químico francês Louis Pasteur para vir ao Brasil e desenvolver uma vacina contra essa doença, com base no que já tinha feito na França. O imperador conheceu Pasteur em Paris e, quando viajava para lá, gostava de assistir a suas apresentações na Academia de Ciências. Apesar da insistência do soberano, por meio de cartas trocadas de 1880 a 1889, Pasteur não pôde vir, desculpando-se por causa da idade avançada – estava já com 62 anos – e porque não

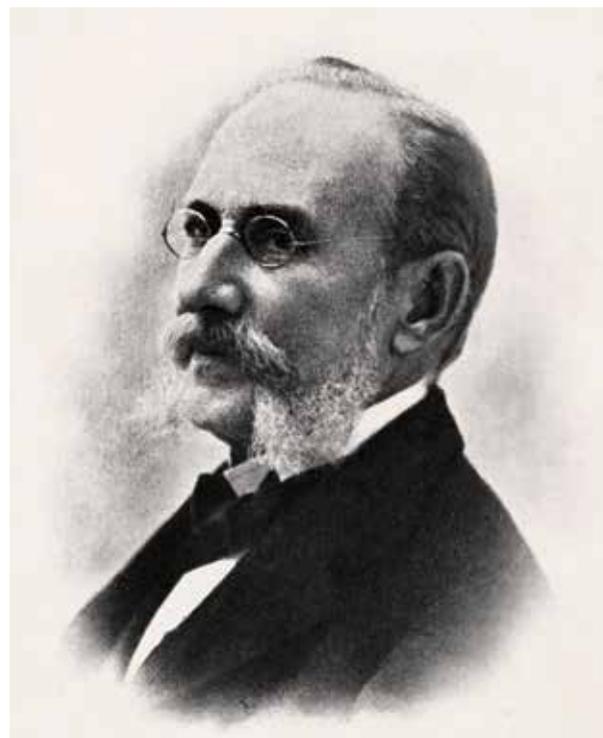
queria abandonar seu trabalho com a raiva, contra a qual desenvolvia uma vacina que logo seria testada em pessoas.<sup>14</sup>

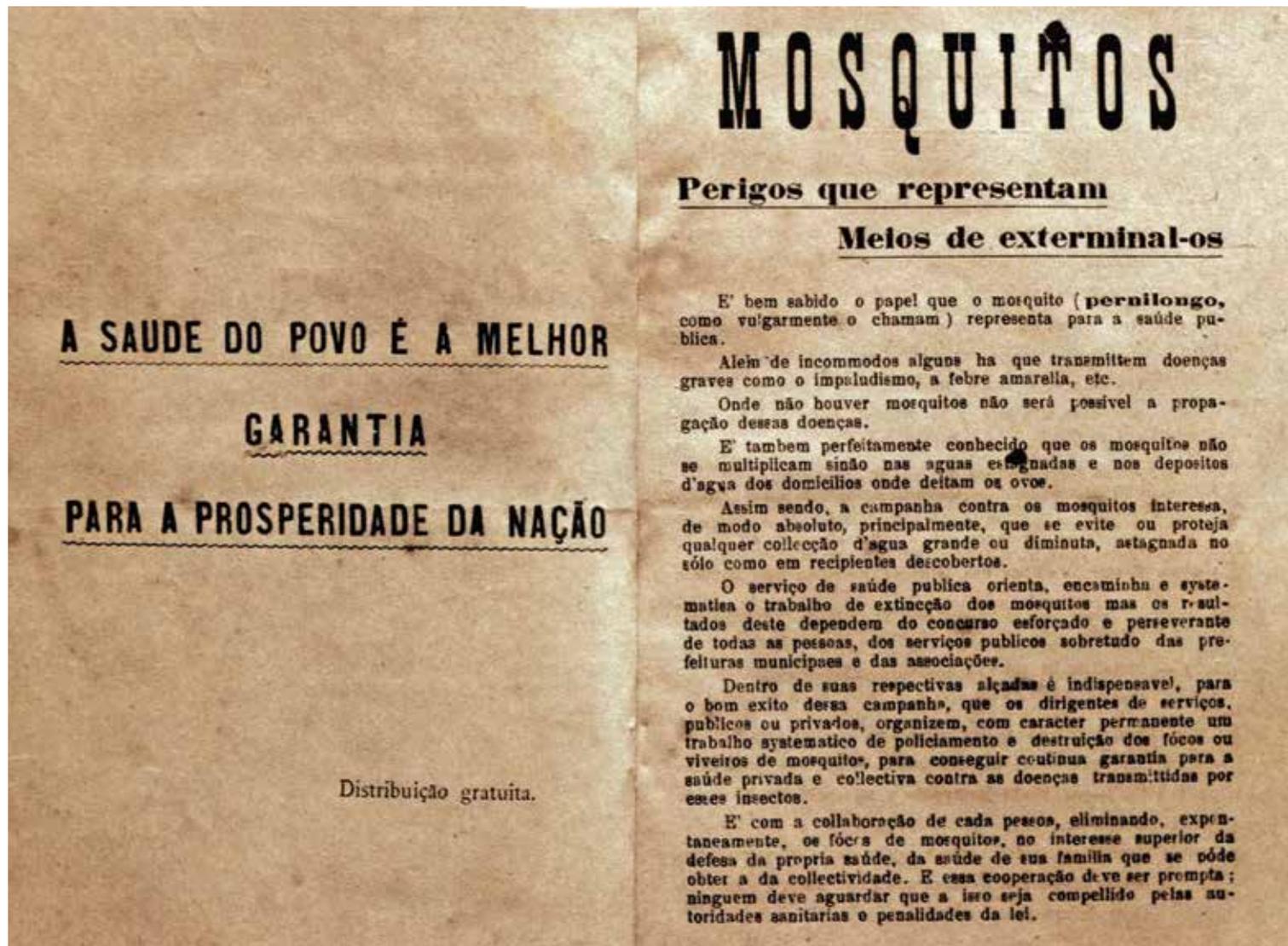
Do mesmo modo que se notou que a febre amarela era mais frequente no verão, não passou despercebida a associação entre os surtos e os mosquitos transmissores. Em 1848, o médico norte-americano Josiah Clark Nott, opondo-se à teoria do miasma, propôs que o agente causador da doença poderia ser transmitido por mosquitos ou outros insetos, como já havia sido visto com a malária, e pudesse não ser contagiosa. Convencido dessa possibilidade, ele se mudou de Mobile, no estado do Alabama, para uma cidade próxima, Spring Hill, onde a doença nunca havia chegado, mas depois chegou causando a morte de quatro filhos de Nott em apenas uma semana, em setembro de 1856.<sup>15</sup>

No Brasil, Filogônio Lopes Utinguassú, professor de fisiologia da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, foi o primeiro a apresentar uma teoria sobre a transmissão da febre amarela pelo mosquito. “Os mosquitos picavam os amarelentos e lhes sugavam o sangue; depois estes mosquitos assim infectados iam frequentemente contaminar a água a ser bebida”, ele afirmou em uma apresentação realizada em 27 de outubro de 1885 na Academia Imperial de Medicina. A receptividade? Nenhuma. Era uma ideia muito inovadora para colher adeptos tão rapidamente.<sup>16</sup>

Do mesmo modo, o médico cubano Carlos Finlay tinha proposto em 1881 que o mosquito rajado *Stegomyia fasciata*, depois renomeado como *Aedes aegypti*, poderia ser o transmissor da febre amarela. Seus argumentos não foram convincentes de imediato, mas tiveram maior alcance. Em 1900, quase 20 anos depois, o exército norte-americano testou sua hipótese, eliminando os insetos dessa espécie. Como resultado, praticamente desapareceu a doença que perseguia os soldados em Cuba.<sup>17</sup>

Entusiasmado com os resultados do exército norte-americano em Cuba e a comprovação da hipótese de Finlay, o médico Emílio Marcondes Ribas, diretor da Comissão Sanitária Estadual, não perdeu tempo: em janeiro de 1901, decidiu pôr em campo uma campanha para impedir a proliferação dos mosquitos transmissores e deter a febre amarela em Sorocaba, no interior paulista. Foi provavelmente a primeira campanha de





Folheto de Emílio Ribas de 1901 sobre a transmissão de doenças por mosquitos

◀ O médico cubano Carlos Juan Finlay (à esquerda, no alto) propôs em 1881 que os mosquitos atualmente chamados de *Aedes aegypti* eram os transmissores do vírus da febre amarela urbana. Quase 20 anos depois, o exército norte-americano comprovou sua hipótese

Com base nas ideias de Finlay, Emílio Ribas (ao lado) começou em 1901 em Sorocaba uma campanha de erradicação de mosquitos transmissores da febre amarela. No mesmo ano, ele publicou um folheto para o público geral sobre mosquitos transmissores de doenças e dois artigos científicos sobre a febre amarela

# BRAZIL-MEDICO

REVISTA SEMANAL DE MEDICINA E CIRURGIA

## SUMMARIO:

- PATHOLOGIA INTERTROPICAL:**—O mosquito como agente de propagação da febre amarella, pelo Dr. Emilio Ribas.
- CLINICA MEDICA:**—A voleriana na variola hemorrhagica, pelo Dr. Antonio Ferrari.
- ASSOCIAÇÕES CIENTIFICAS:**—Academia Nacional de Medicina—A proposito do soro Caldas, pelo Dr. Costa Ferraz; A electricidade no parto, pelo Dr. Costa Ferraz—Sociedade de Medicina e Cirurgia—Um caso de iridemia total operatoria, pelo Dr. Guedes de Mello; Um caso de aneurysma da aorta descendente, pelos Drs. Cardoso Fonto e Moncorvo Filho; Tratamento e etiologia da coqueluche, pelos Drs. Moncorvo Filho, Francisco Campello, Henrique Aultrau, Daniel de Almeida, Werneck Machado, Guedes de Mello e Simões Cordeiro.
- CARTA DE PARIS:**—Comunicações feitas das sociedades scientificas de Paris e outras noticias interessantes, correspondencia do Dr. I. Hottière.
- FORMULARIO PRACTICO:**—Tratamento contra os somitos nervosos, pelo Dr. Amvedo Noddi.
- CHRONICA E NOTICIAS**

## PATHOLOGIA INTERTROPICAL

O mosquito como agente de propagação da febre amarella

PELO DR. EMILIO RIBAS

(Director do Serviço Sanitario de S. Paulo)

Animaram-me a publicar este pequeno trabalho os resultados obtidos por profissionais competentes na Italia em relação ao papel do mosquito—*Anopheles*, na propagação da *malaria*, a brilhante e decisiva prova a que fôram os mesmos estudos submettidos na Inglaterra e a recente publicação de uma nota sobre a febre amarella na ilha de Cuba.

PATRICK MANSON, notavel e conhecido homem de sciencia, tirou a prova real na questão do paludismo, fazendo picar, em Londres, o seu proprio filho, que voluntariamente se prestou á experiencia, por mosquitos que haviam sugado sangue de doentes atacados de paludismo de fórma benigna nos dias 17, 20 e 23 de Agosto de 1900, em Roma.

O paciente enfermo em Londres no dia 13 de Setembro de 1900, apresentando uma infecção *malarica* do mesmo typo, diagnosticada, não só pelo quadro *asymptomatico*, como pelo exame microscopico do sangue.

Além do Dr. MANSON, acompanharam esta observação, no *Guy's Hospital*, muitos outros medicos.

Si em relação á febre amarella não ha ainda estudos tão concludentes, é licito, entretanto, supôr que o mosquito, representado por uma das especies de *pernilongos* encontrada nas casas e detalhadamente descripta mais adiante, — o *Culex tenellus*, seja o agente mais activo da propagação desta molestia.

Ao expôr as observações epidemiologicas, colhidas entre nós, não me preocupei sinão com a exactidão das mesmas, para que o leitor possa com facilidade concluir como entender mais justo.

Seja como fôr, acredito que devem ser postas em practica, desde já, as providencias enumeradas no fim deste folheto.

Uma commissão de medicos norte americanos, incumbida de estudar recentemente a febre amarella na ilha de Cuba, acaba de fazer investigações muito interessantes e achou-se com direito de tirar a seguinte conclusão: *O mosquito serve de hospedador intermediario para o parasita da febre amarella* (1).

Em uma nota preliminar (2) a referida commissão descreve 3 casos confirmados da molestia, attribuidos á inoculação por mosquitos que se tinham previamente alimentado de sangue, picando doentes de febre amarella.

Não pretendo negar o valor das objecções que possam ser oppostas aos casos da manifestação da molestia nas pessoas dos Drs. JAMES CARROLL e JESSE W. LAZEAR, membros da referida commissão e que se sujeitaram ás picadas dos mosquitos infectados tendo o ultimo medico fallecido na tarde do dia 2 de Setembro de 1900 (7º da molestia, que appareceu no 5º dia depois da inoculação accidental, e 12º a contar da época da inoculação), sendo o Dr. CARROLL atacado tambem no 5º dia após á inoculação proposital de febre amarella grave (severe attack of yellow fever).

Quanto, porém, ao terceiro caso observado pela alludida commissão, acho muito difficil contestar o papel do mosquito como agente de propagação e inoculador da febre amarella, levando-se em linha de conta não ter estado o paciente em Havana sinão 57 dias antes da inoculação e não se ter, emfim, exposto ao contagio depois daquelle passeio.

O paciente se deixou picar por mosquitos infectados em ponto differente do foco (3), em Columbia Barracks, manifestando-se no 5º dia depois da inoculação proposital um caso bem caracterizado de febre amarella (well-marked attack of yellow fever).

Si, de um lado, em assumpto de tanta importancia e responsabilidade scientificas, tenhamos que esperar maior numero de factos experimentaes para concluir, de modo positivo e seguro, pela theoria de FINLAY; de outro, tudo leva a acreditar que a febre amarella é uma molestia que se propaga pelos mosquitos, á maneira do paludismo e da filariose.

O Dr. CARLOS J. FINLAY, de Havana, ha muito tempo acredita que o mosquito é o agente de transporte e inoculador da febre amarella, e mesmo, entre nós, o Dr. ADOLPHO LUTZ, Director do Instituto Bacteriologico do Estado, se tem preocupado com o assumpto e continúa a fazer detalhadas pesquisas sobre tão importante questão.

(1) Fôram estas as conclusões tiradas pela commissão norte-americana: 1º—*Bacillus icteroides* (SANARELLI) stands in no causative relation to yellow fever, but, when present, should be considered as a secondary invader in this disease. 2º—The mosquito serves as the intermediate host for the parasite of yellow fever.

(2) The Etiology of Yellow Fever—A Preliminary Note By WALTER REED, M. D., Surgeon U. S. A., And JAMES CARROLL, M. D., A. AGHAMONTE, M. D., JESSE W. LAZEAR, M. D., Acting Assistant Surgeons U. S. A.

(3) A epilepsia se desenvolvia em Quemados e Havans, Cuba. Em Columbia Barracks, com uma população de 1400 pessoas da raça branca, não houve nenhum caso esporadico de febre amarella, durante seis meses de epidemia na sua vizinhança.

erradicação do *Aedes* no Brasil, que incluía reformas urbanas e antecipou as obras de saneamento promovidas pelo médico Oswaldo Cruz e pelo prefeito Francisco Pereira Passos na cidade do Rio de Janeiro a partir de 1903.<sup>18</sup>

Sorocaba, a cidade em que ele testou suas ideias, tinha vivido o primeiro surto de febre amarela em 1897. O episódio marcou o fim da tradicional feira de muares, que durante 147 anos havia atraído tropeiros de todo o país e incentivado a produção local de facas, facões e acessórios para montaria. O segundo surto, em 1889 e 1900, foi mais intenso, com um total estimado de 3 mil doentes e 600 mortes, causou uma estagnação econômica e a fuga de moradores apavorados. Quem ficou ou voltou teria de enfrentar algo ainda pior, a gripe espanhola, de outubro a dezembro de 1918.<sup>19</sup>

Ribas ordenou a retificação e limpeza de córregos e a eliminação de depósitos de água estagnada e de capinzais com latas e garrafas que pudessem abrigar pernilongos. “Não há dúvida de que a teoria de Finlay se presta de modo satisfatório para explicar este assustador e cruel desenvolvimento epidêmico”, ele escreveu, referindo-se ao surto de Sorocaba, em *O mosquito como agente da propagação da febre amarela*, um dos primeiros trabalhos sobre esse assunto no Brasil, publicado em 1901 na revista *Brazil-Medico*.<sup>20</sup> As mesmas medidas foram aplicadas em São Simão, no nordeste do estado de São Paulo, em agosto de 1902, para deter o surto que havia começado em maio daquele ano e já tinha deixado 25 pessoas doentes. Para a comissão que ele nomeou para trabalhar na cidade, chefiada pelo médico Francisco Luiz Vianna, não foi fácil convencer a população a matar o pernilongo rajado, encontrado em toda parte. “Mais difícil, lutando contra a oposição dos médicos locais, foi estabelecer o princípio da internação hospitalar dos amareletos”, relatou Franco. Com o apoio do município, a equipe médica promoveu a canalização de um córrego que atravessava a cidade e a drenagem de suas margens para eliminar criadouros de mosquitos.<sup>21</sup>

Esse foi o terceiro surto de São Simão. O primeiro, em 1896, causado por vírus supostamente trazidos por famílias do Rio de Janeiro ou de Minas que fugiam da febre amarela, provocou a morte de pelo menos 800 pessoas. Para evitar a

transmissão da doença, cada vala com os cadáveres era cercada com 30 litros de cal e o próprio cemitério entrincheirado com muita cal, folhas de zinco e eucaliptos. Logo o cemitério lotou e um novo, construído a 5 quilômetros (km) da cidade, começou a ser ocupado. No início de 1897, quando o surto acalmou, dos 4 mil moradores, restavam 2.500. Os que não morreram tinham, outra vez, deixado a cidade. O segundo surto, em 1898, foi mais brando, mas o seguinte foi mais forte, motivando a saída de outros moradores e contribuindo para o deslocamento do eixo econômico regional para Ribeirão Preto, a 60 km de distância, então com 15 mil habitantes.<sup>22</sup>

Em janeiro de 1903, em Ribeirão Preto, repetindo o que havia sido feito em São Simão, a limpeza mobilizou 200 homens, que encheram 4 mil carroças com latas, garrafas e outros recipientes que poderiam abrigar mosquitos transmissores da febre amarela. Em julho de 1903, o surto que havia deixado 810 pessoas doentes foi considerado encerrado, as escolas públicas reabriram as portas e os moradores que haviam saído começaram a pensar em voltar. Sem hesitar em interferir nos hábitos das pessoas, Ribas proibiu o uso de poços e de tinas para lavar roupas, sugeriu o uso de telas nas janelas e portas das casas para barrar a entrada dos mosquitos e recomendou cortinas para a proteção dos doentes com febre amarela nos hospitais.<sup>23</sup>

Em Campinas a eliminação de focos de mosquitos implicou a demolição de casarões em condições precárias. Campinas era então a refinada capital agrícola de São Paulo, com teatros, cafés e iluminação pública, que rivalizava com a cidade de São Paulo em importância, tamanho e riqueza, trazida pelas plantações de café. Seus moradores haviam apostado que a febre amarela era uma doença litorânea e não chegaria até lá, no planalto, mas chegou. O surto de 1886 causou a morte de 312 pessoas e o de 1897, de mais três. Em 1889, os danos causados pela doença foram mais intensos e se somaram aos efeitos da varíola, outra enfermidade então comum nas grandes cidades brasileiras. No verão desse ano, as sorveterias e os mercados esvaziaram, os moradores mais ricos de Campinas, assim como os de Santos, fugiram para locais supostamente seguros. Os mais pobres permaneceram nos cortiços e becos, a outra face



Como parte de um experimento, em dezembro de 1902 e janeiro de 1903 Adolpho Lutz (acima) e Emílio Ribas se deixaram picar por mosquitos que haviam sugado o sangue de pessoas com febre amarela, para vencer a resistência de outros médicos sobre a transmissão do agente causador da doença

da cidade que se orgulhava de sua modernidade, e passaram fome, amenizada com a ajuda dos padres.<sup>24</sup>

Em consequência das medidas sanitárias e do clima mais frio, que dificultava a multiplicação dos mosquitos, como o próprio Ribas reconheceu, a febre amarela praticamente desapareceu do interior paulista. Mesmo assim, outros médicos e cientistas resistiam à hipótese de Finlay, mesmo depois de sua comprovação pelos militares norte-americanos em 1900, e cogitavam a possibilidade de outros mecanismos de infecção. Como parte de um experimento realizado em dezembro de 1902 e janeiro de 1903 com o propósito de demonstrar a transmissão vetorial, Ribas e Adolpho Lutz, diretor do Instituto Bacteriológico de São Paulo, se deixaram picar por mosquitos que antes haviam sugado o sangue de pessoas com febre amarela. Não manifestaram sintomas, provavelmente porque o contato prévio com a doença lhes havia conferido imunidade contra o vírus, mas outros médicos que se deixaram picar e não haviam tido contato anterior com o vírus apresentaram sintomas de febre amarela.<sup>25</sup>

### UM MISTÉRIO: A FEBRE AMARELA SEM *Aedes*

Havia uma coisa intrigante. Ou melhor, não havia. Em 1898, Adolpho Lutz observou que não havia *Aedes* em todos os lugares do interior paulista que haviam passado por surtos de febre amarela, indicando que o papel de transmissor do agente causador da doença – ainda não se sabia que era um vírus – caberia a mosquitos típicos de matas aparentados do *Aedes*, caracterizando a forma silvestre da doença. Lutz investigou pessoalmente os casos de febre amarela entre trabalhadores de uma estrada de ferro que deveria ligar Funil, atual Cosmópolis, a Campinas, e não encontrou nenhum *Aedes* nos ranchos em que moravam, mas não faltavam mosquitos silvestres.<sup>26</sup>

A identificação de um foco de febre amarela sem *Aedes aegypti* em 1932 no vale do Canaã, no estado do Espírito Santo, confirmou a possibilidade de uma forma silvestre da doença, transmitida por outros mosquitos, e reforçou a hipótese de que

animais das matas – provavelmente macacos – poderiam servir como reservatórios naturais do vírus, como já se suspeitava havia quase duas décadas. Atestado por meio do exame de 648 amostras de sangue de 3.262 moradores da área considerada suspeita de transmissão do vírus, o surto capixaba derrubava a ideia de que se tratava de uma doença apenas das cidades.<sup>27</sup>

Mais ideias desfeitas: nos anos seguintes, os surtos de febre amarela silvestre em países vizinhos – Bolívia, Venezuela e Colômbia – mostraram que a transmissão e o controle da doença não poderiam mais seguir os pressupostos vigentes, que classificavam a febre amarela como uma doença urbana, transmitida por uma única espécie de mosquito, que ocorria apenas em regiões populosas. Diferentemente da forma urbana, contraída no interior das casas ou nas proximidades apenas pelo contato entre o *Aedes* e seres humanos, a silvestre emergia geralmente longe das casas e dependia de um ciclo de infecção do qual nem o *Aedes* nem as pessoas participavam. Começava a ganhar força a hipótese de que se tratava de uma doença ligada a animais que viviam em matas e contaminavam o ser humano de modo acidental.<sup>28</sup>

A febre amarela silvestre apareceu nos estados da Bahia, Amazonas, Pará e Mato Grosso em 1935, no ano seguinte infiltrou-se em Goiás, Minas Gerais, São Paulo, Paraná e Santa Catarina, e em 1938 emergiu no Rio de Janeiro, causando 1.079 mortes em todo o país até 1940.

A dúvida sobre a forma de propagação da febre amarela se desfez em 1938, quando se verificou que os mosquitos silvestres *Haemagogus capricornii*, *Aedes leucocelaenus* e pelo menos uma espécie de *Sabethes* poderiam ser transmissores naturais da febre amarela; anos depois se verificou que outras espécies de *Haemagogus* e de *Aedes* poderiam ter o mesmo papel.

Os surtos seguintes – em Goiás, Mato Grosso, Minas Gerais e São Paulo – chamaram a atenção por serem periódicos, com intervalos de sete anos – 1950, 1957 e 1964. De 1932 a 1967, o número total de casos confirmados em seres humanos chegou a 1.676, dos quais 417 em Minas Gerais e 329 em São Paulo. “É óbvio que se torna particularmente difícil conhecermos o número de doentes e de óbitos provocados pela infecção amarílica no interior das matas”, observou Franco, que foi um



Mapa indicando o deslocamento do vírus entre 1932 e 1942. A trajetória é similar à verificada a partir do ano 2000



Anno 11 RIO DE JANEIRO. 1886 Nº 420

# REVISTA ILUSTRADA

<b>CORTE</b>	<b>PUBLICADA POR ANGELO AGOSTINI.</b> A correspondência e reclamações devem ser dirigidas A RUA DE GONÇALVES DIAS, N.º 50, SOBRADO.	<b>PROVINCIAS</b>
Anno 16 \$000		Anno 20 \$000
Semestre 9 \$000		Semestre 11 \$000
Trimestre 5 \$000		Anno 1 \$000

O illustre collega Quintino Bocayuva, irritado de ver quão pernicioso é a febre amarella para o país, pinta este com as más negras cores, as da escravidão!  
O quadro é dedicado aos Poderes Públicos. Mas estes olham para elle, como se fora para palacio.

A febre amarela era um tema constante das publicações satíricas do fim do século XIX, como nesta obra de Angelo Agostini na capa de *Revista Illustrada* e na charge de Rafael Bordalo Pinheiro em *O Mosquito*

dos articuladores do combate à febre amarela no Brasil. “Por este motivo, não possuímos estatísticas que nos forneçam esses elementos, com precisão, quando se referem aos surtos de febre amarela silvestre.”<sup>29</sup>

## OS PRIMEIROS REGISTROS DOS EFEITOS INDESEJADOS DA VACINA

Até 1999, como a maior preocupação dos especialistas dos órgãos de saúde era o risco de reurbanização da febre amarela, a estratégia de vacinação se restringia às áreas urbanas, infestadas de *Aedes*, que se procurava controlar. Entre 1990 e 2000, cerca de 85 milhões de doses da vacina contra a febre amarela foram aplicadas em todo o país. Sabia-se que a vacina, embora bastante segura, poderia causar efeitos adversos severos. O mais temido, por ser fatal, era a doença viscerotrópica aguda, na qual a vacina age de modo inverso ao esperado e, em vez de proteger o organismo, provoca os mesmos efeitos do vírus causador da febre amarela. É bastante raro, podendo atingir uma pessoa para cada 1 milhão de doses aplicadas.

Uma mulher de 22 anos tomou a vacina no dia 17 de fevereiro de 2000 em Americana, interior de São Paulo, onde morava. Quatro dias depois, começou a sentir dor no braço esquerdo, o mesmo em que recebera vacina, e febre. Foi atendida várias vezes no Hospital Municipal de Americana, tomou analgésicos e antibióticos, por causa da intensa faringite, mas não melhorou. No dia 26, em estado grave, foi internada na unidade de terapia intensiva da Santa Casa da cidade vizinha de Santa Bárbara d’Oeste com suspeita de hepatite e logo depois transferida para o Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), com danos nos rins, fígado e pulmões. A morte dela, no dia seguinte à internação, com doença viscerotrópica aguda, foi a primeira registrada no estado de São Paulo como efeito colateral da vacina contra a febre amarela.

O episódio trouxe à tona a morte de uma menina de 5 anos de Goiânia, no estado de Goiás, que havia morrido de doença viscerotrópica aguda oito dias depois de tomar a vacina, em 8 de outubro de 1999. Foi a primeira morte registrada

causada pela vacina contra a febre amarela no Brasil, avaliada em conjunto com a da moradora de Americana: nos dois casos, o vírus era idêntico; esses foram os primeiros casos descritos no mundo de mortes causadas pela vacina.<sup>30</sup>

A SES-SP suspendeu a vacinação em todo o estado para avaliar a situação e evitar outras mortes.<sup>31</sup>

Menos de um mês depois, o vírus reapareceu, dessa vez em pessoas que não tinham sido vacinadas.

Em março de 2000, a SES-SP recebeu notificações sobre duas pessoas com febre amarela que haviam se infectado nos municípios de Santa Albertina e Ouroeste, no noroeste do estado. Os dois municípios – Santa Albertina com quase 6 mil habitantes, a 630 km da capital, e Ouroeste com 8.500, a 600 km – estão à margem do rio Grande, na divisa com Minas Gerais.

As equipes do CVE, do Instituto Adolfo Lutz (IAL) e da Superintendência de Controle de Endemias (Sucen) trabalharam juntas para elucidar e resolver a situação. Na verdade já estavam juntas desde o final da década de 1980, quando estabeleceram métodos comuns de vigilância epidemiológica de doenças de transmissão vetorial.

“A implantação da vigilância epidemiológica contra a dengue no estado de São Paulo, logo depois de a transmissão ter começado no Rio de Janeiro, em 1986, facilitou a integração das equipes do CVE, do IAL e da Sucen para enfrentar a febre amarela”, observou a médica sanitária Gizelda Katz, então na equipe da Divisão de Zoonoses do CVE. Um dos eixos desse sistema era a Central de Vigilância Epidemiológica, para onde Gizelda foi transferida em 2016, o que lhe permitiu continuar participando do combate à epidemia de 2017.

A Central começou a operar em 1986 como parte do CVE, criado pelo médico Alexandre Vranjac, falecido dois anos depois, para dar respostas rápidas a situações de emergência de saúde pública. Com plantão médico dia e noite, todos os dias, e um telefone de acesso gratuito, o 0800-555466, a Central é a porta de entrada para qualquer pessoa comunicar ou tirar dúvidas sobre o que fazer quando encontrar pessoas com suspeitas de doenças ou animais silvestres mortos. Sua finalidade é organizar o fluxo de comunicação e a articulação entre equipes e instituições. A equipe da Central investiga o chamado e

repassa a informação para os órgãos municipais responsáveis pela resolução do problema.

O trabalho em equipe favoreceu a construção e o aprimoramento das competências, formando grupos fortes que enfrentariam situações ainda mais difíceis a partir do início de 2017. “Antes da Central e do CVE, a Sucen agia praticamente sozinha, com equipes regionais e agilidade”, relatou Gizelda. “O CVE foi ganhando agilidade para repassar informação para os municípios ou para a Sucen tomar as ações de controle da dengue e depois da febre amarela.” Ela via que a equipe do IAL já estava integrada: “A diretora de virologia, Luiza Madia de Souza, trabalhou muito a integração entre as equipes e as instituições. Ela foi uma das poucas pessoas que sabiam o que era um laboratório de saúde pública, que prioriza o serviço à pesquisa e o alerta de situações de emergência. Muito o que sabemos nessa área de arbovírus [grupo que inclui os vírus da dengue, Zika, chikungunya e febre amarela] devemos a ela e a Akemi Suzuki, que cuidou das análises das amostras dos casos de 2000”.

Para compor a equipe da viagem para o noroeste paulista, Gizelda chamou a médica veterinária Roberta Spinola, contratada em 1999 para trabalhar com leishmaniose na Divisão de Zoonoses, mas logo entrou na operação contra a febre amarela, que reaparecia após anos de silêncio. Akemi e Luiz Eloy Pereira, pesquisador do IAL com experiência em trabalho de campo, as acompanharam.

Embora a vacina fosse recomendada na região desde 1986, por causa da proximidade com estados com comprovada circulação viral, os dois homens acometidos pela febre amarela – um com 43 anos, morador de Dolcinópolis, e outro com 44, de Ribeirão Preto – não eram vacinados, desenvolveram a forma grave da doença e faleceram, respectivamente, depois de 10 e 5 dias após os primeiros sintomas.

As equipes do CVE, do IAL e da Sucen percorreram a região e os prováveis locais de infecção e, com base em relatos de pescarias no rio Grande, concluíram que se tratava de uma transmissão autóctone, gerada no próprio lugar, e da forma silvestre da doença. Os pesquisadores não encontraram macacos mortos ou doentes nem mosquitos infectados com o vírus, mas

logo depois do trabalho de campo souberam de animais mortos em Minas Gerais, do outro lado do rio Grande.

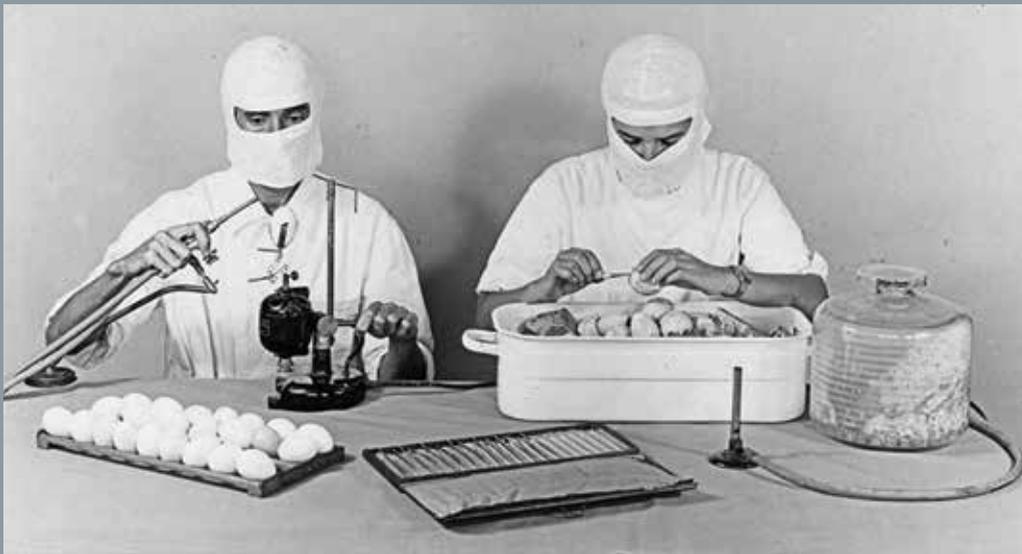
O surto de febre amarela em 2000 no noroeste paulista terminou com sete casos confirmados em seres humanos, dos quais cinco importados de outros estados, com duas mortes.<sup>32</sup> O diagnóstico da doença em pessoas e em mosquitos transmissores pela equipe do IAL motivou a ampliação gradativa da área de recomendação da vacina contra a febre amarela no estado de São Paulo, na medida em que se detectavam populações vulneráveis à infecção pelo vírus.

## E O VÍRUS SAI DA AMAZÔNIA

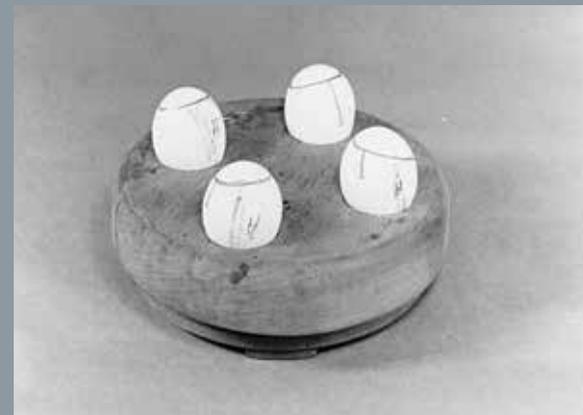
O reaparecimento da febre amarela em São Paulo e em outros estados do Sudeste, na mesma época, indicava que o vírus havia saído da região amazônica e do Centro-Oeste, nas quais tinha se confinado nas décadas anteriores. Em 1999, o agente causador da doença foi do Pará para Tocantins, em 2000 chegou a Goiás, Bahia e São Paulo e no ano seguinte a Minas Gerais.

Um estudo coordenado pelo médico virologista Pedro Vasconcelos, diretor do Instituto Evandro Chagas (IEC), unidade do Ministério da Saúde em Belém, no Pará, indicou que as altas temperaturas e a pluviosidade acima do normal em dezembro de 1999 e nos primeiros três meses de 2000 em Goiás e nos estados vizinhos devem ter contribuído para a ampliação da área de transmissão do vírus causador da doença. O número baixo de casos refletia o uso extensivo da vacina nos três anos anteriores, com cerca de 45 milhões de doses aplicadas.

Por sua vez, a médica Zouraide Guerra Antunes Costa, uma das principais articuladoras da vigilância epidemiológica contra a febre amarela na Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, atribuiu a expansão dessa doença no país à movimentação de macacos e de pescadores, agricultores, caminhoneiros e turistas infectados com o vírus. Dos 281 casos de febre amarela silvestre em humanos registrados no país de 1999 a 2003, 176 (62,6% do total) foram em municípios que não faziam parte da Amazônia Legal; do mesmo modo, 100 dos 176



Etapas do método de produção de vacina contra a febre amarela adotado no início do século XX. Na página seguinte, os métodos atuais





municípios de cinco estados que registraram casos de mortes de macacos com febre amarela estavam fora dessa região.<sup>33</sup>

A expansão da febre amarela para além da região Norte e Centro-Oeste motivou a implantação de novas estratégias de vigilância, prevenção e controle da doença no país. Até 1999 se consideravam apenas os casos em pessoas para identificar as rotas e avaliar a gravidade da febre amarela. A partir desse ano, depois do registro de mortes de macacos em Tocantins e Goiás e a emergência da doença na população humana, o Ministério da Saúde propôs aos órgãos de saúde o acompanhamento das mortes de macacos como estratégia para identificar as novas áreas de transmissão do vírus e planejar as medidas de proteção dos moradores das cidades, principalmente das áreas próximas a matas.

A recomendação do governo federal reforçou a conclusão das equipes do CVE e do IAL após as viagens ao noroeste paulista: a observação contínua das mortes de macacos seria indispensável para seguir a febre amarela no estado. Começou então a chamada vigilância passiva – sem a busca ativa em campo – de macacos mortos ou doentes no estado. Esse trabalho reuniu as equipes do CVE, do IAL, das secretarias municipais de Saúde, dos centros de controle de zoonoses, da Sucen, da polícia ambiental e de faculdades de medicina do interior paulista. Não houve registros de macacos mortos de 2004 a 2007 no estado de São Paulo, mas a situação mudaria radicalmente no ano seguinte.<sup>34</sup>

O surto de febre amarela no Centro-Oeste em 1999 e 2000 motivou uma mudança na definição de caso suspeito, proposta pelo Ministério da Saúde, com o propósito de identificar as formas mais leves e comuns da doença em pessoas – não apenas os mais graves, como antes – e a chamada epizootia, definida como doença ou morte de animal ou grupo de animais que possa apresentar riscos à saúde pública. A nova definição de caso suspeito:

Paciente com quadro febril agudo (até sete dias), residente ou que esteve em área com transmissão viral (ocorrência de casos humanos, epizootias ou de isolamento viral em mosquitos) nos últimos 15 dias, não vacinado contra febre amarela ou com estado vacinal ignorado.

Era uma forma de aumentar a detecção de casos e reduzir a letalidade, mas, observou Zouraide Guerra: “Contrariamente às expectativas, as taxas de letalidade aumentaram nos dois anos subsequentes (47,1% em 2000 e 53,7% em 2001)”.<sup>35</sup>

## NOVAMENTE, SETE ANOS DEPOIS

O vírus da febre amarela segue dois ciclos, emergindo com força no verão, porque as chuvas favorecem a reprodução dos mosquitos transmissores, e em períodos de aproximadamente sete anos, quando se forma uma população de macacos suscetíveis ao vírus, depois de os animais da geração anterior terem sido eliminados por causa da doença ou adquirido imunidade. Seguindo esse padrão, depois de passar pelas matas da Bolívia, do Paraguai e da Argentina, o agente causador da doença apareceu no Rio Grande do Sul em dezembro de 2007 e em São Paulo no início de 2008.

Vasconcelos já tinha verificado que a linhagem genética do vírus da febre amarela encontrada na Ilha de Marajó, no Pará, era idêntica à identificada em Goiás e Bahia, a mais de 2 mil km de distância. Do mesmo modo, os vírus causadores dos surtos em Porto Alegre e em São Paulo, a mais de mil km de distância, eram iguais. Apenas a disseminação por meio de macacos não seria suficiente para explicar essas situações. Vasconcelos concluiu que os surtos do Rio Grande do Sul e de São Paulo em 2008 e 2009 decorreram da interação de fatores: a elevada prevalência de mosquitos transmissores e macacos; a grande população humana suscetível ao vírus, por se tratar de áreas em que a vacina não era recomendada; condições climáticas favoráveis, principalmente o excesso de chuvas no verão; a emergência de uma nova linhagem viral, o genótipo 1E, derivada da anterior, a 1D; e a circulação de pessoas ou macacos infectados com o vírus – o tráfico de animais era outra forma de levar o vírus para novas áreas. “Apenas um programa eficiente de vigilância pode prevenir ocorrências similares nesses estados”, ele concluiu.<sup>36</sup>

No Rio Grande do Sul, até o final do surto, em abril de 2008, 40 pessoas adoeceram, das quais 21 morreram, por causa

da doença. O número de mortes de macacos – principalmente bugios – foi bem maior: os órgãos de saúde registraram 950, mas o total pode ter chegado a 2 mil porque muitos animais eram caçados e abatidos por causa da ideia equivocada de que poderiam transmitir o vírus causador da doença.<sup>37</sup> Preocupado com a situação, que poderia causar uma redução ainda maior nas populações de animais, o biólogo Júlio César Bicca-Marques, professor da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), criou e encampou uma campanha de proteção dos bugios (*Alouatta* spp.), gênero de macacos mais suscetível ao vírus, enfatizando que não eram transmissores do vírus.<sup>38</sup>

### EM SARUTAÍÁ, VÉSPERA DE CARNAVAL

“A febre amarela sempre começa a chamar a atenção perto do Carnaval”, observou a médica Helena Keiko Sato, diretora técnica da Divisão de Imunização do CVE. Já tinha sido assim em 2000, com a morte da mulher em Americana, seguida pelos dois casos no noroeste do estado, e em 23 de fevereiro de 2009, com a morte de uma pessoa com febre, icterícia e hemorragia em Sarutaiá, município de 4 mil habitantes próximo à divisa com o Paraná, onde se registrara a morte de um macaco no ano anterior. Diante desses sintomas, o protocolo de atendimento médico estabelecia a solicitação de diagnóstico diferencial para febre amarela, leptospirose, hantavirose ou hepatites. Ao saber do resultado dos exames do IAL – febre amarela –, Helena ligou para Maria Salete Carli, coordenadora do Grupo de Vigilância Epidemiológica (GVE), unidade do CVE em Botucatu, que abrangia Sarutaiá, e disse que precisava conversar com ela. Era urgente. De relevo montanhoso com muitos rios e ribeirões, matas pequenas e descontínuas entre plantações e pastagens, que facilitavam a circulação do vírus, esses municípios não faziam parte da área de recomendação da vacina e seus moradores não ouviam falar de febre amarela havia mais de 60 anos. O surgimento do vírus em uma área em que a vacina não era obrigatória era uma emergência de saúde pública. O Ministério da Saúde foi imediatamente notificado.

Em uma sexta-feira, véspera de Carnaval, diante de Salete e dos representantes dos órgãos de saúde dos 15 municípios da área do GVE de Botucatu, Helena comunicou a circulação do vírus na região. Esse fato implicava a necessidade de iniciar a vacinação em Sarutaiá e nos municípios vizinhos e intensificar a procura por macacos mortos e por pessoas com suspeita de febre amarela em postos de saúde e hospitais. A estratégia de vacinação havia mudado: não mais vacinar todos os moradores das cidades, mesmo sem sinais da circulação do vírus, como antes, para evitar o risco de reurbanização da febre amarela, mas apenas os do município atingido e dos vizinhos mais próximos, diante dos sinais da chegada do vírus.

Onze dias depois, em 9 de março, chegou a notícia de que o vírus da febre amarela havia sido detectado em Itatinga, município de quase 25 mil moradores a 130 km de distância a nordeste de Sarutaiá, exigindo outra reunião da equipe do CVE, do GVE e dos seis municípios vizinhos. Como braços do CVE, os 28 GVE do estado de São Paulo estão divididos por macrorregiões e cuidam da articulação entre os órgãos estaduais e municipais da saúde e do acompanhamento das ações planejadas, a serem executadas pelas prefeituras e suas secretarias. Em cada reunião, Helena comunicava a estratégia fundamentada no comedimento: “Vamos vacinar à medida que o vírus chegar”. Por que não vacinar todo mundo? A morte da mulher de Americana não saía da memória, e o risco dos efeitos adversos não tinha desaparecido.

De março a abril, 1.018.705 doses da vacina foram aplicadas em uma área ampliada para 49 municípios, atingindo uma cobertura vacinal de 86,8% da população. O surto que começou em fevereiro terminou em abril com 28 casos confirmados em seres humanos, dos quais 10 eram trabalhadores rurais e 18 moradores em atividades de lazer que haviam se infectado em áreas rurais de cinco municípios – Avaré, Buri, Piraju, Sarutaiá e Tejupá. Onze pessoas morreram, incluindo cinco vacinadas que tiveram doença viscerotrópica aguda.

Logo após a confirmação dos primeiros casos, a médica infectologista Melissa Mascheretti Siciliano, então diretora da Divisão de Zoonoses do CVE, Roberta Spinola, Akemi e Pereira do IAL e a equipe regional da Sucen percorreram a região e

encontraram 56 macacos mortos, a maioria bugios (91,4%) e no município de Buri (77,5% do total). Coletaram 1.782 mosquitos, entre eles os transmissores do vírus da febre amarela, *Haemagogus leucocelaenus* e *H. janthinomys/capricornii* e *Sabethes chloropterus*, *S. purpureus* e *S. undosus*. No IAL, o biólogo Renato Pereira de Souza isolou o vírus da febre amarela de um lote de *Haemagogus leucocelaenus* coletados em Buri. Era a primeira detecção do vírus nessa espécie de mosquito no estado de São Paulo, e sua identificação completava o ciclo de transmissão silvestre da doença.<sup>39</sup>

Em março, a equipe do CVE coletou amostras de sangue de 86 moradores de Sarutaiá sem sintomas de febre amarela, selecionados por meio de sorteio, para identificar outros casos. Nenhuma das análises registrou anticorpos contra o vírus da febre amarela, indicando que o vírus não havia se alastrado no município. Um estudo de 2008 na *Revista de Saúde Pública* descrevendo esses resultados deixou o alerta: “A identificação da transmissão em áreas de matas aponta risco de infecção para a população humana que vive próxima e desloca-se para essas áreas ou outras com fisionomia semelhante no estado”.<sup>40</sup>

Outro estudo, coordenado pelo médico veterinário Eduardo Moreno, então aluno do Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada aos Serviços do Sistema Único de Saúde do Estado de São Paulo (EpiSUS), oferecido pelo CVE, apresentava duas hipóteses para o monitoramento da febre amarela. A primeira era de que as mortes de macacos eram um indicador importante de áreas de risco para febre amarela. A segunda era de que as pessoas infectadas com o vírus, por serem geralmente assintomáticas, poderiam ter um papel de hospedeiros amplificadores do vírus ainda maior que o dos macacos, o que enfatizava a importância da vacinação para bloquear a circulação do vírus.<sup>41</sup>

Em todo o país, as mortes de macacos por febre amarela intensificavam-se: 73 foram registradas em 2007, 1.050 em 2008 e 848 de janeiro a maio de 2009, em 520 municípios de 19 estados. Para deter o vírus entre as populações humanas, o Ministério da Saúde distribuiu mais de 22 milhões de doses da vacina e alertou os serviços de saúde para a possibilidade de efeitos indesejados da vacina. Das 56 pessoas que

os apresentaram, 47 tiveram doença neurotrópica aguda e se recuperaram e outras nove, doença viscerotrópica aguda e morreram.<sup>42</sup>

O vírus silenciou até 2015, quando outras pessoas manifestaram os sintomas de febre amarela em Goiás, Mato Grosso do Sul e Pará e macacos foram encontrados mortos em Tocantins. “Os prenúncios de uma epidemia eram claros”, concluiu Roberta Spinola. “Sabíamos que o vírus apareceria outra vez em São Paulo, mas parou em Minas Gerais.” Como se quisesse apenas tomar fôlego entre as serras de Minas, o vírus, circulando de mata em mata com os macacos e os mosquitos transmissores, seguiu para São Paulo e reapareceu em abril de 2016 no município de São José do Rio Preto, emergiu em dezembro em Ribeirão Preto e em 2017 avançou com fôlego maior pelo estado, incluindo a capital.





CAPÍTULO 2

# O ALERTA DOS MACACOS



Bugio (*Alouatta caraya*), uma das espécies muito suscetíveis ao vírus da febre amarela. Quase metade dos bugios (*Alouatta* spp.) morre alguns dias depois de infectado. A morte dos animais sinaliza a chegada do vírus a novas regiões

**B**ady Bassitt é uma cidade plana, tranquila e ensolarada do noroeste paulista, com 17 mil moradores. Começou em 1914 como um povoado chamado Borboleta, só ganhando o nome atual em 1963. Em março de 2016, um homem de 38 anos que morava na cidade foi caminhar na mata dos Macacos, uma reserva ambiental na divisa com o município vizinho de São José do Rio Preto, com 450 mil habitantes. Em 21 de março, começou a ter febre, dores no corpo, vômitos e sangramento da gengiva e do nariz. Na unidade básica de saúde da cidade, foi diagnosticado com dengue. Cinco dias depois foi internado no Hospital de Base de Rio Preto com enfraquecimento e dor abdominal contínua; a febre, os vômitos e os sangramentos persistiam. Ele morreu 12 dias depois, em 8 de abril.

O exame de laboratório de amostras de sangue feitas no IAL indicou que a causa da morte não tinha sido dengue, mas febre amarela, com a qual é facilmente confundida. Embora morasse em uma região em que a vacina contra a febre amarela era recomendada, “certamente ele não era vacinado”, declarou Lilian do Nascimento, coordenadora de endemias e educadora de saúde de Bady Bassitt, a um jornal, ao apresentar publicamente a confirmação da causa da morte, em 4 de maio. “Não se pensava em febre amarela, por não existir casos na região, até chegar o resultado positivo.”<sup>43</sup> Aquela foi a primeira – e única – morte causada por essa doença na região desde 2009.<sup>44</sup>

Em abril, assim que recebeu o resultado do exame de identificação do vírus da febre amarela, o biólogo Renato Pereira de Souza, diretor do Núcleo de Doenças de Transmissão Vetorial do IAL que acompanhava a febre amarela em São Paulo desde

antes de 2000, avisou a diretora do CVE, Regiane de Paula. Ela convocou sua equipe para planejar a investigação de campo e as medidas para avaliar a situação epidemiológica da febre amarela no noroeste paulista, pois a identificação de um caso em ser humano ou macaco impõe a necessidade de mobilização das equipes de saúde para reforçar a vacinação na possível área de circulação do vírus.

No início de maio, antes que o resultado da causa da morte do morador de Bady Bassitt se tornasse pública, Roberta Spinola, agora como diretora da Divisão de Zoonoses do CVE, e Souza, com suas equipes, foram para o noroeste paulista e, com os grupos do GVE de São José do Rio Preto e das unidades central e regional da Sucen, definiram o plano de ação. Em campo, a primeira visita foi a um seringal próximo a uma mata de uma fazenda do município vizinho de Zacarias para investigar a morte de um macaco notificada em fevereiro no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) do Ministério da Saúde que passara despecebida. Entre as árvores encontraram três bugios mortos, em estado avançado de decomposição, e uma funcionária do seringal disse que tinha visto dois macacos mortos em um seringal do outro lado do rio Tietê, no município de Buritama, na região de Araçatuba; não encontraram nada, mas teriam de voltar a Buritama em junho. Em seguida, percorreram Mendonça, outro município da região, para ver se as mortes de macacos que haviam sido relatadas ali poderiam estar associadas ao vírus da febre amarela.

Depois de se apresentar às autoridades de Bady Bassitt, a equipe do CVE e do IAL analisou o local de trabalho do homem que havia morrido com febre amarela e entrevistou seus amigos. A visita à mata dos Macacos, o provável local de infecção, impressionou porque os macacos-prego “se aproximavam facilmente para receber o alimento fornecido pelos frequentadores”, de acordo com o relato de Roberta Marcatti de Azevedo e Jéssica Pires de Camargo, integrantes do EpiSUS-SP que participaram da investigação de campo.<sup>45</sup>

Uma equipe do IAL e do CVE voltou à mata e capturou 21 macacos-prego (*Sapajus nigritus*) e 5 gambás-de-orelha-branca (*Didelphis albiventris*) para coletar amostras de sangue e, em laboratório, procurar anticorpos contra o vírus. Ao mesmo



Fêmea de bugio (*Alouatta guariba clamitans*) em Monte Alegre do Sul, interior paulista



Família de bugios (*Alouatta caraya*) no Pantanal de Mato Grosso. Ao lado, um macho de *A. g. clamitans* em São Paulo



O macaco-prego, como este, do Parque Ecológico do Tietê, e os saguis, como o *Callithrix penicillata* da próxima página, são mais resistentes ao vírus da febre amarela que os bugios. Os três grupos atuam como hospedeiros e amplificadores do agente causador da doença



tempo, equipes da Sucen capturaram mosquitos da mata e nos municípios de Bady Bassitt e Zacarias, em busca das espécies transmissoras do vírus da febre amarela.<sup>46</sup> Nas viagens seguintes, mudaram a estratégia, procuraram no alto das árvores – e não embaixo, como no início – e encontraram mosquitos com vírus; o fato de estarem na copa e não próximos ao solo indicava que ainda se alimentavam exclusivamente de macacos e não haviam se aproximado das pessoas.

O infectologista Marcos Boulos, à frente da Coordenadoria de Controle de Doenças (CCD) da SES-SP e professor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP), estranhou o aparecimento desse caso de febre amarela e pediu à equipe do CVE uma investigação aprofundada:

— Vão até lá e vejam se encontram casos de insuficiência hepática não diagnosticada.

A insuficiência hepática é um sinal característico da febre amarela, mas poderia ter escapado dos diagnósticos se a doença tivesse sido confundida com outras, como a dengue, cujos sintomas iniciais são semelhantes. Roberta Azevedo e Jéssica Camargo examinaram prontuários médicos de pessoas atendidas nas unidades de saúde e hospitais da região de São José do Rio Preto com sinais de febre amarela – febre, icterícia, dor abdominal, hemorragias e alterações em enzimas do fígado – ou que pudessem ter morrido com suspeita não confirmada de dengue, hepatite fulminante, leptospirose e insuficiência renal aguda, entre 1º de janeiro e 10 de maio de 2016. Encontraram 33 casos suspeitos, avaliados por Gizelda Katz, então na Central de Vigilância Epidemiológica do CVE. Não encontraram nenhum caso suspeito de febre amarela mascarado por outra doença. Era um resultado coerente com a cobertura vacinal da região, de 78%, que assegurava a proteção da maior parte da população e impedia a infecção de pessoas expostas a ambientes de circulação viral. Como a situação recomendava o reforço da vacinação, a Divisão de Imunização do CVE enviou 14 mil doses de vacina para o GVE de São José do Rio Preto intensificar a vacinação dos moradores de 15 municípios da região, incluindo crianças a partir de 6 meses de idade.<sup>47</sup>

As medidas provavelmente evitaram outros casos de febre amarela em seres humanos, embora a morte de macacos – para

os quais não há nenhuma forma de proteção contra o vírus – tenha prosseguido. Por recomendação da SES-SP, a equipe da Vigilância Epidemiológica de Rio Preto instalou placas na entrada da mata dos Macacos, orientando os visitantes a se vacinarem, a usarem repelentes contra insetos e a não se aproximarem dos macacos, além de alertar que se tratava de uma área com possível risco de transmissão tanto de febre amarela quanto de raiva, outro tipo de doença viral transmitida por mamíferos.<sup>48</sup>

### EM JUNHO, EM BURITAMA

Em 13 de junho de 2016, a unidade da Vigilância Epidemiológica de Buritama – município de quase 17 mil habitantes a 193 km a sudoeste de São José do Rio Preto – recebeu a informação de que um macaco-prego havia sido encontrado morto em uma plantação de seringueiras em uma fazenda do município; em maio, três macacos foram encontrados mortos no município vizinho de Zacarias. Uma médica veterinária da Vigilância Epidemiológica de Buritama coletou amostras das vísceras do animal e as encaminhou para análises no IAL de São Paulo.

Diante da possibilidade de expansão da área de circulação do vírus, Roberta Spinola e duas pesquisadoras do EpiSUS-SP, Tatiana Lang D’Agostini e Fernanda Miyashiro Kian, encontraram-se com as equipes do GVE de Araçatuba e das unidades regionais do IAL e da Sucen para examinar a situação. Percorrem o seringal onde o macaco havia sido encontrado, distante das matas próximas, e não viram sinais de que fossem habitadas por outros primatas silvestres.

A avaliação de prontuários e de fichas de notificação desde 2015 com a chamada síndrome febril íctero-hemorrágica aguda – causada por febre amarela, dengue, leptospirose e febre maculosa – não revelou nenhum sinal de febre amarela mascarada por outras doenças. Os exames do macaco encontrado no seringal não detectaram o vírus. Mesmo assim, a equipe do CVE recomendou a aplicação da vacina nos funcionários do seringal – nenhum tinha tomado – e nos moradores da região próxima às matas.<sup>49</sup>



Na mata dos Macacos, na divisa de Bady Bassitt com São José do Rio Preto, os animais vivem soltos e próximos dos visitantes, facilitando a transmissão de vírus causadores de doenças como a febre amarela

São José do Rio Preto não ficou para trás. Em 25 de agosto, um homem encontrou um bugio morto em uma chácara de um bairro da região sul da cidade. A informação chegou à Vigilância Epidemiológica do município, cuja equipe colheu amostras de vísceras e enviou para análise no IAL de São Paulo. Em 14 de setembro, o IAL confirmou a identificação do vírus da febre amarela no animal. Com representantes da Secretaria Municipal da Saúde, do GVE e do IAL de Rio Preto, equipes da Divisão de Zoonoses e do EpiSUS-SP do CVE, do IAL e da Sucen da capital planejaram a vacinação de casa em casa nas áreas de risco, na região sul da cidade, com 1.200 casas e cerca de 7 mil moradores, a serem atendidas por sete equipes de vacinação, com um total de 130 agentes de saúde. Além de vacinar os moradores que ainda não tivessem recebido a vacina, as equipes recomendavam que avisassem os órgãos de saúde se tivessem febre, náuseas, icterícia ou hemorragias, que poderiam indicar febre amarela. Outra medida tomada foi o controle de criadouros de mosquitos, feito de casa em casa.

O proprietário da chácara onde o macaco morto fora encontrado disse que alimentava um grupo de 12 bugios (nove fêmeas, um macho e dois filhotes) havia 17 anos. Outro macaco tinha morrido três meses antes e fora enterrado. O filho do proprietário é que notou a morte de outro animal e avisou a reportagem da emissora local de televisão, que informou a Vigilância Epidemiológica do município. Uma carcaça de outro macaco estava sobre o telhado da casa da chácara. Perto de um córrego de uma chácara vizinha havia dois bugios jovens mortos, em decomposição. Já fazia mais de um mês que os moradores não viam nem ouviam nenhum bugio, reconhecidos a distância por causa dos potentes sons que emitem.

Os integrantes das equipes viram macacos-prego nas matas próximas e saguis no centro da cidade, alimentados pelos moradores. Não encontraram casos suspeitos de febre amarela em prontuários médicos, mas recomendaram às equipes locais de saúde que intensificassem “a vigilância de febre amarela, para detectar possíveis casos da doença no próximo período epidêmico”. Outras recomendações: informar às equipes das unidades básicas de saúde sobre a detecção de efeitos adversos da vacina; aprimorar a notificação de mortes de macacos, que

indicam a circulação do vírus e geralmente antecedem os casos humanos; ampliar a cobertura vacinal na região, reduzindo a idade mínima para 6 meses e priorizando os moradores e visitantes que frequentassem áreas de matas ou próximas a rios; alertar a população sobre os locais onde foram encontrados animais mortos e, portanto, representavam risco de transmissão do vírus; e enfatizar a importância da vacina como única forma de prevenção contra a febre amarela.<sup>50</sup>

Registrada na região pela última vez em 2000, a febre amarela, dessa vez, não se manifestou em nenhum morador de Rio Preto. O vírus, porém, prosseguiu em sua rota pelo interior paulista. Em 5 de outubro, um bugio encontrado morto em uma estrada próxima a Catanduva, município de 120 mil habitantes a 50 km a sudeste de Rio Preto, alertou que o vírus da febre amarela poderia ter chegado.

## UM SAGUI MORTO NO CENTRO DE RIBEIRÃO PRETO

Em julho, um sagui fêmea foi encontrado morto na praça Luís de Camões, no centro de Ribeirão Preto, uma das maiores cidades do interior paulista. A quase 200 km de Rio Preto, Ribeirão Preto tem 700 mil habitantes e abriga grandes empresas, universidades e centros de pesquisa. Logo depois, por suspeitar que o vírus já poderia estar circulando na região, antes mesmo do resultado dos exames do macaco, o biólogo Eduardo Sterlino Bergo e sua equipe da Sucen coletaram mosquitos na praça e nas matas ao redor da cidade. Na praça só encontraram mosquitos do gênero *Aedes*, mas nas matas havia *Haemagogus*.

No final de outubro os representantes da Secretaria Municipal da Saúde e da unidade do IAL em Ribeirão Preto comunicaram a identificação do vírus da febre amarela no sagui da praça Camões. Até hoje persiste o mistério se o macaco já estava lá quando foi infectado pelo vírus, chegou por meio de corredores de matas ou foi deixado na praça, depois de morto, por algum morador. Igualmente intrigante era o fato de os exames feitos pela técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR) terem identificado sinais do vírus da febre amarela, mas

Em maio de 2016, uma equipe do IAL coordenada por Renato Souza (com máscara, ao centro) coletou sangue e amostras de órgãos de macacos e de gambás-de-orelha-branca (*Didelphis albiventris*), enquanto equipes da Sucen capturavam mosquitos da mata de Bady Bassitt, em busca do vírus da febre amarela



os da patologia, também feitos no IAL, não terem registrado lesões no fígado, uma das marcas características dessa doença. A conclusão a que se chegou, após muito debate, foi de que o sagui da praça e os outros dois encontrados em novembro e dezembro, embora carregassem o vírus, não tinham morrido de febre amarela, mas em decorrência de fraturas no crânio ou atropelamento. Diferentemente dos bugios, que se mostraram bastante suscetíveis ao agente causador da febre amarela, os saguis se revelaram portadores assintomáticos do vírus, como a equipe da patologia do IAL confirmaria com os exames de outros animais de São Paulo e do Espírito Santo em 2016 e 2017 (ver capítulo 5).

A morte de um macaco com o vírus na praça Camões era uma indicação de que o agente causador de uma doença grave havia chegado a uma grande cidade do interior paulista. Para deter a inquietação dos moradores, em uma entrevista a um jornalista da cidade, o infectologista Benedito Antônio Lopes da Fonseca, professor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP, disse que o período de chuvas poderia aumentar o risco de transmissão do vírus, por favorecer a multiplicação dos mosquitos vetores, mas os riscos de uma epidemia eram mínimos, desde que os moradores estivessem vacinados.<sup>51</sup>

A prefeitura e os órgãos de saúde de Ribeirão Preto reforçaram o combate aos insetos no centro da cidade e iniciaram a busca de mosquitos em matas próximas, que poderiam indicar a circulação do vírus. Também intensificaram a vacinação, para ampliar a cobertura vacinal, próxima a 75% da população, com a instalação de postos móveis e a abertura dos serviços públicos de saúde nos finais de semana. Apesar do esforço, os resultados iniciais ficaram aquém do desejado: nas duas primeiras semanas, compareceram apenas 4.700 pessoas, das 100 mil que deveriam ser vacinadas.<sup>52</sup>

Os agentes de saúde batiam de porta em porta em busca de moradores de Ribeirão Preto que deveriam tomar a vacina contra a febre amarela. Em novembro, chegaram a um condomínio de casas da Vila Progresso, a menos de 1 km da mata Santa Teresa, o maior remanescente de Mata Atlântica da região de Ribeirão Preto, marcada pelas amplas plantações de cana-de-açúcar. Vacinaram os moradores que estavam lá no



No final de 2016, equipes da saúde de Ribeirão Preto trabalharam em postos móveis de vacinação como este para ampliar a cobertura vacinal, próxima a 75% da população. Com o mesmo objetivo, os serviços públicos de saúde abriram nos finais de semana. Enquanto isso, a identificação de vírus retirados de mosquitos e macacos mortos prosseguia no laboratório de virologia do IAL, ao lado



momento e, nas casas dos que não estavam, deixavam um recado impresso pedindo para ir a um posto de saúde com urgência para tomar a vacina.

S. P. S., paulistano de 52 anos que morava em um dos condomínios, não estava em casa quando os agentes de saúde passaram, mas sua irmã lhe entregou o recado para ir ao posto de saúde, já que não tinha tomado a vacina. Entrevistada, a irmã do homem contou a resposta dele:

— Não vou tomar. Febre amarela é coisa antiga. Não vai acontecer comigo.

Sua previsão não se confirmou. Com sangue saindo pelo nariz e nas fezes, procurou um pronto-socorro em 22 de dezembro. Não melhorou, no mesmo dia foi internado no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e morreu no dia 26. A necropsia e os exames laboratoriais confirmaram a causa da morte: febre amarela. Os resultados dos testes dos mosquitos coletados por Bergo haviam identificado o vírus em três *Haemagogus* da mata vizinha do condomínio.

No início de janeiro, Helena Sato, com uma equipe da SES-SP, ouviu o relato dos diretores dos órgãos municipais de saúde de Ribeirão Preto sobre as medidas já tomadas, considerou-as adequadas e recomendou o reforço da vacinação. No mesmo dia, visitaram o condomínio em que morava o homem que morrera com febre amarela. Entrevistados, o irmão e o cunhado de S. P. S. não sabiam se nas semanas anteriores ele teria visitado a mata vizinha. A conclusão a que se chegou foi de que ele deveria ter se infectado no próprio condomínio, a 250 metros da borda da mata.

“Como vimos que a 250 metros havia risco de infecção, daí em diante, como margem de segurança, assumimos o raio de 500 metros a partir da borda como a distância de risco para a vacinação”, comentou o médico veterinário e pesquisador da Sucen Adriano Pinter. “Essa observação nossa foi de grande utilidade quando o vírus chegou ao Horto [na cidade de São Paulo, em outubro de 2017], priorizando a vacinação da população a até 500 metros da mata.”

A distribuição de panfletos orientando os moradores a comunicarem aos órgãos de saúde caso encontrassem macacos mortos, o acompanhamento dos que viviam próximos a

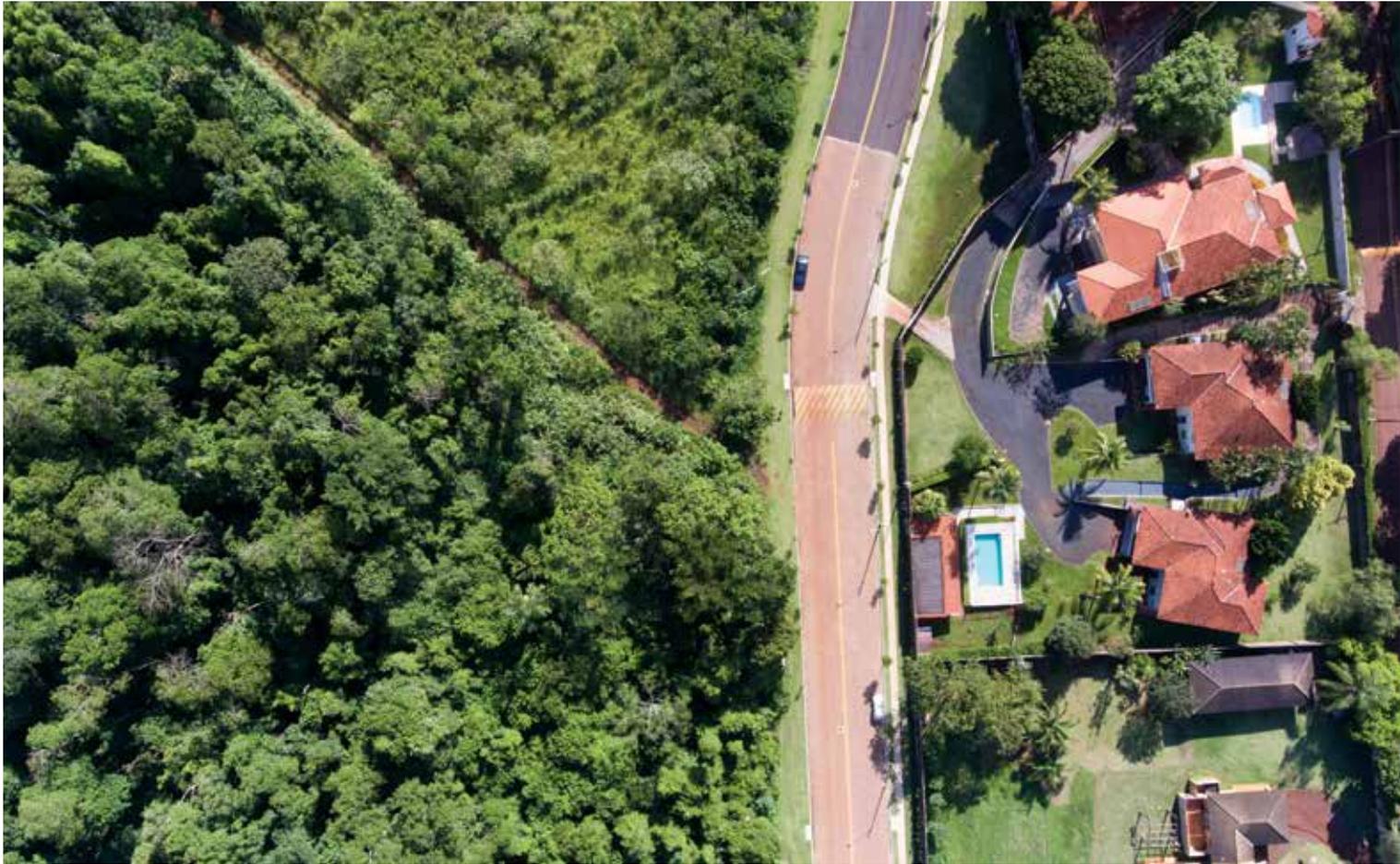
parques e praças da cidade, a vacinação dos funcionários dos hospitais, bosques e clubes, dos estudantes, professores e funcionários das universidades e dos 1.307 moradores de 370 propriedades da zona rural completavam as ações contra a febre amarela e provavelmente evitaram novos casos em seres humanos em Ribeirão Preto.<sup>53</sup>

O vírus da febre amarela espalhava-se na região noroeste de São Paulo. Em novembro de 2016, os municípios de Severínia, Cajobi, Ibirá, Pindorama, Potirendaba, Adolfo, Urupês, Cedral, Mendonça e Jaci tinham relatado a morte de macacos por causa dessa doença, confirmada por exames laboratoriais. Em dezembro, foi a vez de Catiguá, Catanduva, Monte Alto, Jaboticabal, Jales e Fernandópolis e novamente Rio Preto. No início de janeiro de 2017 foram os representantes de Tabapuã e Marapoama que comunicaram a identificação de macacos mortos por causa do vírus. Em todos os casos, o fato disparava as ações de prevenção, com o reforço da vacinação dos moradores e bloqueios da transmissão de insetos, para evitar que a febre amarela chegasse às pessoas.<sup>54</sup>

Dezembro de 2016 terminou com apenas duas mortes no estado de São Paulo, mas 2017 seria diferente. As más notícias começaram logo.

L. P. O., de 67 anos, passou o almoço de Natal de 2016 com a família em Américo Brasiliense, município de 40 mil habitantes na região norte do estado, onde morava. Como a tarde estava muito quente, a mulher pediu para passear mais uma vez na cachoeira do Pirapora, uma área com árvores à beira de um rio no município vizinho de Santa Lúcia. Dias depois começou a sentir dores de cabeça, febre e vômitos. A filha a levou ao pronto-socorro da cidade, onde ela tomou soro, fez exames de sangue e urina e voltou para casa. Como não resolveu, voltou ao médico, que suspeitou que ela estaria com dengue. Internada na Santa Casa de Araraquara, uma cidade próxima, a suspeita de dengue não se mantinha diante da gravidade de seu estado. A mulher morreu em 3 de janeiro, como se soube depois, de febre amarela, contra a qual a filha não sabia se a mãe tinha sido vacinada.

A equipe de saúde de Américo Brasiliense, que fazia parte da área de recomendação da vacina, reforçou a vacinação dos



Os moradores de condomínios e bairros próximos à mata Santa Tereza (acima, à esquerda) constituíram as prioridades de vacinação das equipes de saúde de Ribeirão Preto. Equipes da Sucen encontraram na mata os mosquitos transmissores do vírus da febre amarela

moradores, a eliminação de criadouros de mosquitos e a orientação aos moradores, espalhando cartazes de alerta em áreas de risco, com a ajuda de 150 voluntários.<sup>55</sup> Esse foi o primeiro caso autóctone – contraído no próprio local – em São Paulo em 2017. Houve três casos classificados como importados, de três moradores da Grande São Paulo que morreram em janeiro por causa da doença após terem se infectado com o vírus semanas antes ao visitarem Minas Gerais, que enfrentava um surto de febre amarela.

Além deles, um homem de 36 anos morreu por causa da febre amarela em Batatais, na região de Ribeirão Preto, em 23 de janeiro. No dia seguinte morreu J. P. S. G., de 47 anos, moradora de Paulínia, após ser atendida no hospital da Unicamp. Ela provavelmente contraiu o vírus em uma viagem com amigos no início de janeiro para Delfinópolis, uma área de risco para febre amarela próxima à serra da Canastra, no sul de Minas Gerais. No dia 25, Delfinópolis confirmou a morte de L. J. F., morador de 52 anos do município. Com ele, o total de mortes decorrentes da febre amarela em Minas Gerais subia para 38.<sup>56</sup>

Minas Gerais, Rio de Janeiro, Bahia, Espírito Santo e São Paulo reforçavam a vacinação para deter a febre amarela, que já havia causado 101 casos e 47 mortes – era o maior surto desde 1980, segundo o Ministério da Saúde, cujos representantes enfatizavam a importância de se vacinar. A situação em São Paulo se agravou em março de 2017, quando a febre amarela saiu de áreas de recomendação da vacina e chegou à região de Campinas, com a maioria da população sem proteção contra a doença, com casos registrados em vários lugares ao mesmo tempo. A entrada do vírus na região de Campinas exigiu agilidade, determinação e inovação, porque não havia vacina em quantidade suficiente para atender a todos os moradores.





An aerial photograph of a village nestled in a valley, surrounded by dense green forest and hills. The image is overlaid with a large graphic consisting of two overlapping circles, one green and one orange, and a vertical white line. The text is positioned in the upper right quadrant of the image.

CAPÍTULO 3

# EM TERRITÓRIOS DESPROTEGIDOS



A identificação de febre amarela em primatas silvestres e em seres humanos motivou uma campanha urgente de vacinação dos moradores de Monte Alegre do Sul, a 130 km da capital paulista. Em um final de semana, a equipe municipal de saúde vacinou 10 mil pessoas

**A**té então o vírus tinha aproveitado brechas e infectado pessoas não vacinadas em regiões em que a vacinação já era recomendada. A partir do início de 2017, a situação mudou radicalmente. O microrganismo causador da febre amarela, levado pelos mosquitos transmissores, começou a se expandir em territórios novos, nos quais a maioria dos moradores não tinha recebido a vacina e, portanto, estava desprotegida contra a febre amarela.

Novamente perto do Carnaval, em 17 de fevereiro de 2017, a SES-SP confirmou a morte de um macaco por febre amarela encontrado na semana anterior em uma região de mata preservada em um bairro de São Roque, cidade turística de 90 mil habitantes a 62 km da capital, vizinha ao município de Vargem Grande Paulista, com quase 50 mil moradores. “Era uma área de não recomendação de vacina”, observou Regiane de Paula, do CVE. “Imediatamente notificamos o coordenador da CCD e o secretário estadual da Saúde, o dr. David Uip, que convocaram uma reunião com o prefeito, o secretário municipal de Saúde e a Vigilância Epidemiológica de São Roque.”

Os órgãos de saúde dos dois municípios mobilizaram-se com rapidez. No sábado e domingo, 18 e 19 de fevereiro, vacinaram cerca de 10 mil moradores das áreas próximas ao local em que o animal fora encontrado. Ao mesmo tempo, outras equipes percorreram as matas da região em busca de mosquitos transmissores e macacos mortos.<sup>57</sup> “Já começamos a focar a vacinação em moradores de áreas rurais e periurbanas próximas a matas de São Roque e Vargem Grande Paulista”, comentou Helena Sato. “Se fôssemos seguir a recomendação do Ministério

da Saúde, teríamos de vacinar todos os moradores dos dois municípios. Não parecia necessário.”

As prioridades se renovavam continuamente. Um homem de 46 anos, I. C. F., que morava em Araraquara, município de 230 mil habitantes a 270 km de São Paulo, morreu de febre amarela em 8 de março em um hospital da cidade vizinha de Sertãozinho.<sup>58</sup> Era uma área em que a vacinação tinha sido reforçada desde a morte da mulher de 68 anos na cidade vizinha de Américo Brasiliense em dezembro de 2016. Foi também em Araraquara que, em 2008, um médico de 81 anos, P. H. B. H., morreu em consequência da doença viscerotrópica aguda, uma grave reação causada pela vacina, que ele havia tomado porque pretendia viajar para o litoral paulista. O episódio reduziu o interesse dos moradores da região pela vacina; naquele ano, os órgãos de saúde municipais já tinham aplicado 2 milhões de doses de vacina no estado de São Paulo. O médico Otávio Cintra, do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, observou a um jornalista que as reações adversas poderiam de fato ocorrer em uma proporção pequena das pessoas vacinadas e ressaltou: “O risco de contrair a doença sem a vacina é muito maior”.<sup>59</sup>

A morte do morador de Araraquara em março de 2017 mobilizou uma instituição, o Ministério Público, que geralmente se mantém à parte dessas situações. Assim que chegou o relato sobre o óbito, o CVE solicitou ao Serviço Especial de Saúde de Araraquara (Sesa) que investigasse o episódio. As informações chegaram no dia seguinte: o homem não era vacinado e provavelmente havia se infectado na sede de um clube de campo cercado de matas em Américo Brasiliense. Comunicada, a unidade da Sucen no município começou o combate aos mosquitos transmissores do vírus nas áreas próximas à casa do homem e do clube de campo.

Mas nem tudo correu como as equipes de saúde desejavam. Os representantes da Sesa se encontraram com a diretoria do clube para implantar as medidas preventivas recomendadas pelas equipes de vigilância epidemiológica: bloquear a entrada de pessoas não vacinadas, promover a vacinação dos funcionários e afixar cartazes avisando que se tratava de uma área de risco para a febre amarela. A triagem de visitantes na portaria, porém, não foi implantada, nem os cartazes apareceram. “Não



Em fevereiro de 2017, depois de confirmar a morte de um macaco por febre amarela em uma região de mata preservada em um bairro de São Roque (no alto), vizinha a Vargem Grande Paulista, a equipe do CVE se pôs em campo e testou a estratégia de focar a vacinação de moradores de áreas rurais e periurbanas próximas a matas dos dois municípios (acima)

cumpriram o combinado”, observou Regiane. Enquanto isso, prosseguia a vacinação em outras áreas de risco, os postos de saúde ampliaram os dias e horários de vacinação e os funcionários do clube foram vacinados.

No dia 14, após uma audiência no Ministério Público com as equipes do CVE, do Departamento Regional de Saúde (DRS), da Vigilância Sanitária de Araraquara e o diretor do clube de campo, o promotor de Justiça Álvaro André Cruz Junior enfatizou a necessidade de divulgar a situação de risco com placas, faixas e *banners* visíveis em toda a área do clube, principalmente na entrada, de impedir o acesso de visitantes não vacinados e de cooperar com os órgãos de saúde. Dois dias depois, uma equipe da saúde de Américo Brasiliense visitou o clube e observou que os funcionários ofereciam folhetos informando os visitantes do risco de serem contaminados e havia um cartaz considerado tímido. A faixa fornecida pela prefeitura de Américo Brasiliense, alertando para o risco de febre amarela, não havia sido afixada. Foi colocada dois dias depois, mas o clube continuava aberto.

No dia 24, a notícia de que uma criança de 23 meses havia sido diagnosticada com febre amarela e estava internada na unidade de terapia intensiva de um hospital de Araraquara aumentou a tensão. O local provável de infecção era, outra vez, a sede do clube de campo. Ao saber disso, o promotor Cruz Junior mandou uma carta ao DRS, enviada em seguida ao CVE, cobrando “a adoção de medidas urgentes que o caso requer, por mais drásticas que possam parecer, no sentido de evitar nova contaminação” no clube, bastante visitado em finais de semana. Como as medidas tomadas não lhe pareciam suficientes, ele indicava a interdição do clube. No dia seguinte a Vigilância Epidemiológica do município lacrou a portaria do clube. Só poderia reabrir depois de adotar todas as recomendações para impedir o acesso de pessoas não vacinadas.<sup>60</sup>

“Desde o primeiro caso, o Ministério Público, juntamente com os órgãos de saúde, vinha orientando o clube sobre medidas para reduzir o risco, como a restrição de entrada de pessoas não imunizadas, o que não foi feito”, justificou a promotora Denise Alessandra Monteiro Mendes, da 1ª. Promotoria de Américo Brasiliense, a uma jornalista. “Com o surgimento do

segundo caso, foi necessário adotar uma medida mais extrema.”<sup>61</sup> A criança se recuperou e o clube foi reaberto em abril apenas para os frequentadores que apresentassem o comprovante de vacinação, e ao lado da portaria havia uma placa alertando para o risco de febre amarela.<sup>62</sup> “Depois, outros clubes, em Sousa e Jundiá e outros municípios [onde a febre amarela silvestre chegaria], entenderam a situação, se anteciparam e acataram as recomendações”, comentou Regiane.

Ainda em março, outra emergência: “Tivemos de correr para Monte Alegre do Sul, uma cidade turística de colonização italiana, por causa de um alerta de casos positivos de febre amarela em primatas silvestres e em seres humanos”, contou Helena. Novamente, foi preciso mobilizar os órgãos de saúde do município de 8 mil moradores, a 130 km da capital, na região de Campinas. “Não foi difícil. Em um sábado e domingo, a equipe municipal vacinou 10 mil pessoas, com apoio do prefeito e dos secretários de Saúde e de Turismo.”

Enquanto acompanhava as ações do grupo, Boulos se perguntava: “Como é que a febre amarela apareceu na região de Campinas?”. Não havia continuidade entre as matas da região noroeste e as de Campinas. “Para nós, a febre amarela tinha acabado, mas de repente parecia ter dado um salto”, ele comentou. Meses depois é que a resposta apareceria: o vírus veio pelo município mineiro de Poços de Caldas, a menos de 50 km de Águas da Prata, já em São Paulo.

Com a vacinação em Monte Alegre do Sul, o perigo imediato passou, mas o vírus não aquietou. Continuavam a chegar notícias de mortes de macacos por febre amarela em São José do Rio Preto e Ribeirão Preto. Os animais não morriam apenas por causa do vírus. Na região de Rio Preto, até março de 2017, pelo menos 25 macacos tinham sido mortos por pauladas, com fios ou queimados por quem, erradamente, pensava que os animais transmitiam o vírus – o papel de transmissor cabe exclusivamente aos mosquitos.<sup>63</sup> Nessa época, os estados do Espírito Santo e de Minas Gerais viviam o auge de um surto de febre amarela.



À medida que o vírus da febre amarela se aproximava da cidade de São Paulo, o noticiário sobre febre amarela se intensificou e as áreas de vacinação foram ampliadas. A chegada do vírus à capital impôs também a necessidade de fechamento de parques estaduais e municipais para evitar a transmissão da doença



para vacinar os moradores das áreas rurais e dos bairros periféricos, embora os moradores fossem atendidos nos postos de saúde. Como não foi possível deslocar outras equipes para essa tarefa, os agentes da saúde foram vacinados e tiveram de esperar 10 dias antes de ir a campo. Nesse tempo, apareceram três casos de pessoas com febre amarela em Amparo. Depois desse episódio, a SES-SP recomendou a vacinação contra a febre amarela de todos os funcionários dos órgãos de saúde do estado de São Paulo.

Mesmo que já fizessem trabalhos em campo desde o início de 2016, nesse momento o engenheiro agrônomo Dalton Pereira da Fonseca Junior, superintendente da Sucen, e suas equipes técnicas concluíram que algo muito diferente do normal estava acontecendo. De imediato ele mobilizou as equipes de campo da região e acelerou a compra de equipamentos complementares para intensificar a coleta de mosquitos nas matas e áreas próximas às cidades onde haviam sido registrados casos em seres humanos e mortes de macacos. “A identificação das espécies transmissoras do vírus nos locais dos casos é muito importante para caracterizar a transmissão silvestre e intensificar as ações de controle de criadouros nas áreas urbanas”, comentou.

De 2016 a de 2018, protegidos com macacões brancos, botas, luvas e gorro legionário, que deixa exposto apenas o rosto, as equipes da Sucen percorreram as matas e bairros periféricos de cerca de 200 municípios e coletaram cerca de 30 mil insetos. Depois de capturados, eram colocados em tubetes, depositados em tambores com nitrogênio líquido e enviados para o laboratório de entomologia médica da Sucen, na capital. Os entomologistas separaram as potenciais espécies transmissoras e as enviaram para análises complementares no IAL. Desse modo, encontraram *Haemagogus janthinomys/capricornii*, *H. leucoclaenus*, *Sabethes albiprivus*, *S. identicus*, *Aedes albopictus*, *A. serratus* e *A. scapularis* infectados com o vírus da febre amarela em bairros periféricos no interior de matas de 13 municípios paulistas.

Em seguida, uma situação que deixou todos atônitos: um relato de um macaco morto e de uma pessoa com febre amarela em Sousas, um distrito de Campinas, com 20 mil moradores, indicando que o vírus tinha deixado seus espaços habituais, a



Os entomologistas Hélio Saraiva (à esquerda) e Hamilton Monteiro (à direita), do Instituto Evandro Chagas, pregavam suportes em árvores, escalavam-nas e instalavam armadilhas para mosquitos. Eles passavam o dia no alto das árvores coletando mosquitos que seriam analisados em laboratório, em busca do vírus da febre amarela

região oeste do estado. “A epidemia de febre amarela nunca foi assim”, disse Boulos no final de março a uma jornalista. A equipe da SES-SP previa a expansão do vírus no estado, mas não de forma tão rápida.<sup>65</sup>

“A febre amarela passou por Campinas como um tsunami, com dezenas de macacos mortos”, observou o médico hematologista Carmino Antonio de Souza, secretário de Saúde do município e professor da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. De julho de 2016 a julho de 2018, os municípios da região de Campinas registraram 380 animais mortos por causa dessa doença.<sup>66</sup>

A região de Sousas, ainda que pouco povoada, era bastante procurada por causa das trilhas e restaurantes. Por sorte, em razão da campanha nacional de 2000 e da vacinação de viajantes nos anos seguintes, cerca de 300 mil moradores de Campinas já estariam protegidos contra o vírus; o município tinha cerca de 1,2 milhão de habitantes e a Região Metropolitana de Campinas, com 20 municípios, 3,1 milhões. “Dei pelo menos duas entrevistas coletivas, orientando a população”, relatou Souza, “explicando que quem morasse na cidade e não fosse para a área rural não precisaria ser vacinado naquele momento”. Nos meses seguintes, como presidente do Conselho de Secretários Municipais de Saúde do Estado de São Paulo (Cosems), ele interveio, a pedido da SES, com secretários de municípios que deveriam aderir às medidas preventivas contra a febre amarela.

A recomendação de organizações internacionais – vacinar todos os moradores em um raio de 30 km do ponto em que o animal morto foi encontrado – parecia arriscada por se tratar de uma área densamente povoada. “Temíamos as mortes causadas pela reação à vacina”, comentou Helena Sato. “Tivemos de pensar em outra estratégia. Tínhamos de priorizar as áreas de vacinação.”

## UMA INOVAÇÃO OPORTUNA: OS CORREDORES ECOLÓGICOS

Por trabalhar desde 1998 com mapas de predição de rotas de febre maculosa, doença causada pela bactéria *Rickettsia rickettsii* e transmitida por picadas de carrapato, Adriano Pinter, da Sucen, foi convidado a participar de uma das reuniões sobre febre amarela na Central. Como não havia nenhum mapa de previsão do deslocamento do vírus no estado, ele se prontificou a fazer um. Outro resultado desse encontro foi o início da publicação do *Boletim Epidemiológico*; a primeira edição saiu em maio de 2017, descrevendo os 16 casos autóctones (originados na própria localidade), com 7 mortes, 29 importados (pessoas que se infectaram em outros estados), com 6 mortes, e 54 mortes de macacos por febre amarela, das quais 46 tinham ocorrido na região de Campinas, que se tornava o foco dos acontecimentos recentes.<sup>67</sup>

Pinter apresentou seu primeiro mapa na semana seguinte, prevendo o deslocamento do vírus no sentido norte-sul e a chegada à capital ainda em 2017. Suas conclusões reiteravam a possibilidade de vacinar apenas os moradores das áreas de risco de transmissão do vírus, em vez de toda a cidade, conforme a abordagem clássica de combate a epidemias.

Como ainda faltava um teste de campo de sua abordagem, ele participou da terceira expedição com as equipes do CVE e do IEC.<sup>68</sup> Em Vinhedo, município próximo de Campinas, em 28 de abril, um sitiante avisou a equipe de saúde que havia encontrado um bugio morto. Os pesquisadores marcaram as coordenadas geográficas do lugar em que o animal havia sido visto e o recolheram para retirar amostras de órgãos e analisá-las no IAL. O resultado, confirmando a identificação do vírus da febre amarela, saiu em 9 de maio. Ao saberem do resultado, os pesquisadores estavam em outra expedição, dessa vez no município vizinho de Jarinu. Pensaram em voltar para Vinhedo para examinar os arredores do lugar onde o animal tinha sido encontrado, mas preferiram buscar uma informação nova. Pinter, consultando seus mapas, disse ao grupo:

— Se o vírus passou por aqui em abril, deve estar em um fragmento de mata a 2,5 km ao sul.

Na manhã do sábado 13 de maio, a equipe seguiu para o sul do local onde o macaco tinha sido encontrado morto em abril. E encontraram dois bugios – uma fêmea e um macho. O médico veterinário Paulo Castro, do Centro Nacional de Primatas, ligado ao IEC, mirou no macho com a espingarda com dardos anestésicos. O disparo não acertou o animal, mas antes de Castro preparar outro dardo a fêmea caiu. Estava agonizante e morreu logo depois. A médica veterinária Walkiria Prado, diretora da Central de Vigilância Epidemiológica, que integrava o grupo, não se esqueceu: “Vimos seus últimos minutos de vida”. As análises de amostras de órgãos do animal identificaram o vírus da febre amarela.

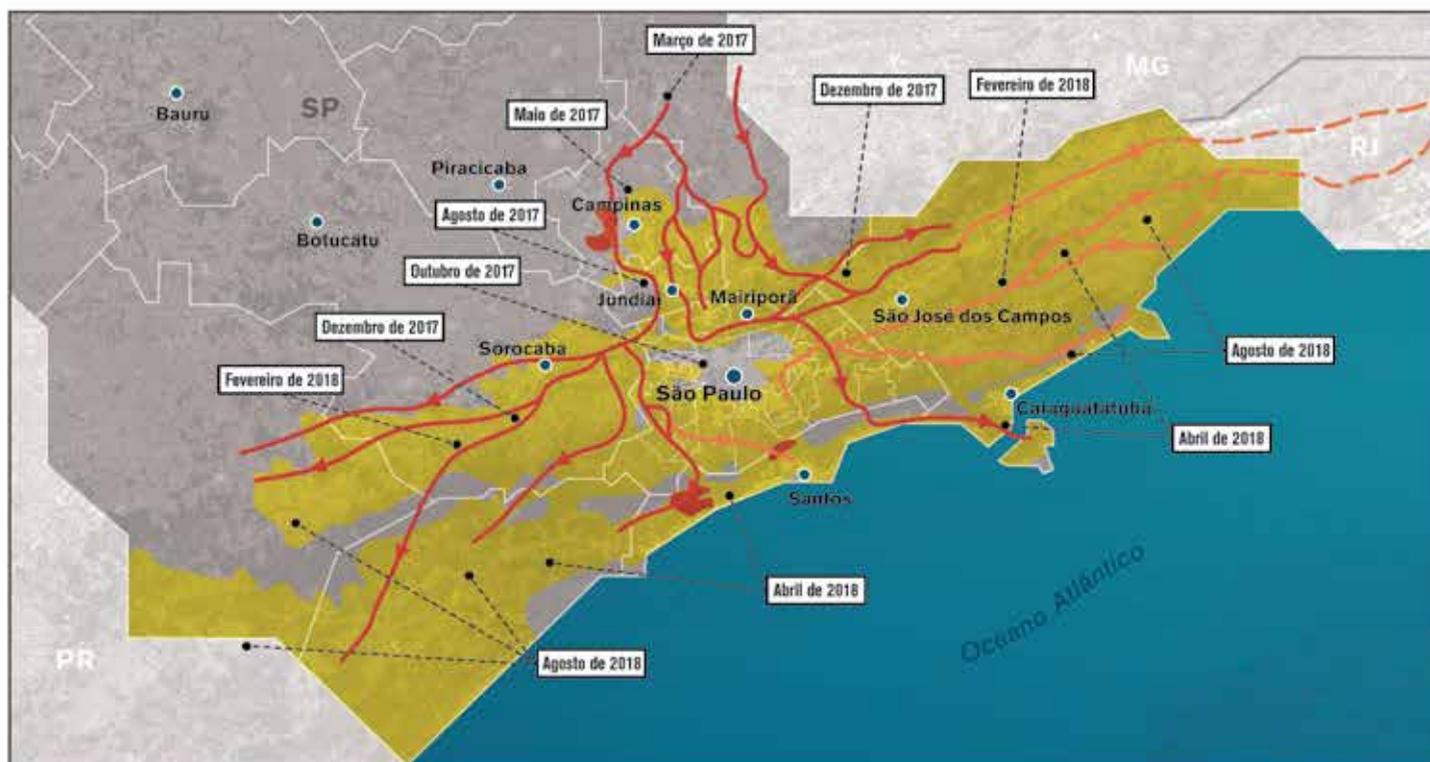
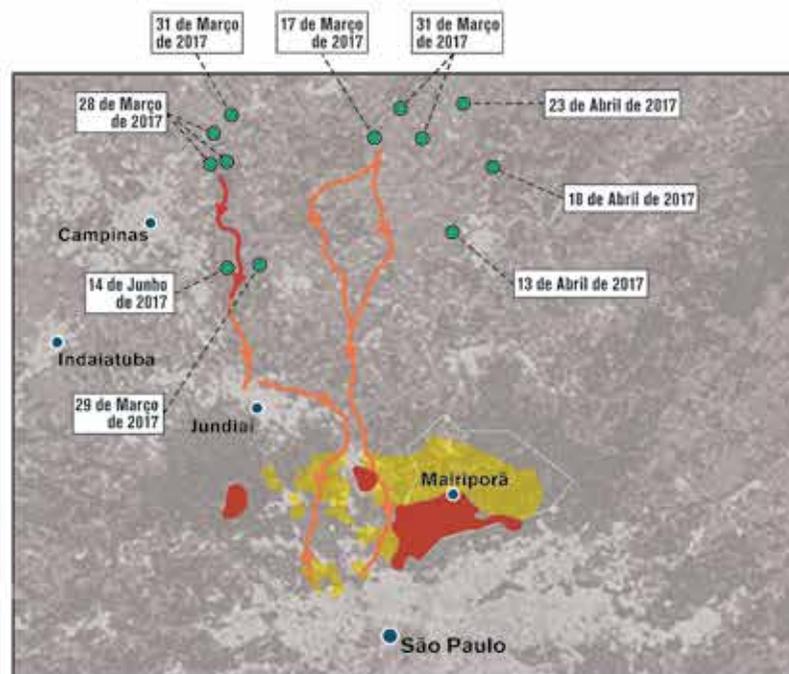
“Encontrar um macaco doente a 2,5 km ao sul de onde outro havia sido infectado duas semanas antes validou o modelo dos corredores ecológicos e mostrou que a propagação do vírus seguia a direção norte-sul, mas já estava mais lenta por causa da proximidade do inverno”, comentou Pinter.

Roberta Spinola continuou indo a campo. “São dias comendo poeira em estradas, mas esse é um trabalho fundamental na vigilância epidemiológica das epizootias”, disse ela. Uma das vezes em que pegou chuva forte foi ao percorrer a área rural de Bragança Paulista, com moradores, em busca de macacos mortos, mas aparentemente não se importava com o desconforto. Diferentemente dos anos anteriores, ela registrava as coordenadas geográficas dos pontos em que encontrava os animais em um aparelho de GPS ou no telefone celular. As informações que ela levantava em campo eram essenciais para elaborar os mapas que indicavam a direção e a velocidade de deslocamento do vírus em São Paulo. Essa foi uma das inovações da equipe paulista implantada em 2017 e era a terceira grande mudança na estratégia de vacinação, antes focada nas áreas urbanas, para evitar o risco de reurbanização da febre amarela, e depois nos municípios atingidos e seus vizinhos mais próximos. Outra mudança: se antes bastava registrar um macaco por município para saber que a febre amarela tinha chegado, agora se registravam todos os macacos encontrados mortos, para deduzir a direção e a velocidade de deslocamento do vírus.

Com as informações sobre os locais e as prováveis datas de morte dos macacos em Monte Alegre do Sul e Amparo, Pinter

A análise das informações sobre a localização e datas das mortes de macacos por febre amarela indicou a direção e a velocidade de deslocamento do vírus (2,7 km por dia em média no verão) e as áreas prioritárias de vacinação. Ao lado, as linhas vermelhas são as rotas efetivas de propagação e as laranja, as prováveis. As áreas em amarelo são as prioritárias para vacinação e em vermelho, as secundárias. O município de Mairiporã era visto como prioritário por causa das matas e da ampla área rural

O acompanhamento temporal e territorial das mortes de macacos facilitou a previsão das prováveis áreas de chegada do vírus a outras do estado de São Paulo. As linhas vermelhas são as rotas efetivas e as laranja as prováveis, até fevereiro de 2018



detalhou o sentido, a velocidade de deslocamento e as prováveis rotas – os corredores ecológicos funcionais – do vírus causador da febre amarela no estado de São Paulo. As rotas dependiam dos mosquitos transmissores do vírus, da altitude, dos rios – ao longo dos quais os animais se moviam –, da distribuição dos fragmentos de matas, das conexões entre eles e de fatores ambientais como clima. “Roberta já tinha visto em São José do Rio Preto que a dispersão do vírus era feita pelas matas ciliares, ao longo dos rios”, disse ele. “Apliquei essa ideia aos fragmentos de Mata Atlântica da região de Campinas e vimos que isso explicava a dispersão muito mais rápida do vírus e que, pelo padrão, chegaria à cidade de São Paulo.” Suas análises levantaram a hipótese de que os invernos mais quentes que os anos anteriores poderiam ter favorecido a expansão em épocas mais frias, quando normalmente o vírus se retrai.<sup>69</sup>

Houve outros trabalhos similares. Em sua tese de doutorado, de 2013, Renato Souza propôs uma abordagem semelhante, chamada modelagem de nicho ecológico, com base no deslocamento de grupos de bugios, para prever as áreas de risco de febre amarela na América do Sul; em 2012, Eduardo Moreno, então na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, propôs uma metodologia para análise de risco de febre amarela nos municípios paulistas, considerando a distância com as áreas de matas, o clima (umidade e temperatura), a direção e a intensidade do vento, a movimentação natural ou o tráfico ilegal de animais silvestres; e em 2015 uma equipe do CVE e da USP propôs uma estratégia de vacinação para bloquear o avanço do vírus no interior paulista, com base no surto de 2009;<sup>70</sup> mas nenhum trabalho tinha ainda apresentado uma visão tão detalhada quanto a de Pinter.

Ao ver seus mapas, Helena lhe perguntou:

— Vamos à prática. Como usar esses corredores?

Dos mapas saíram os polígonos, áreas próximas às matas onde haviam sido encontrados macacos mortos, que faziam parte dos corredores ecológicos e apresentavam maior risco de transmissão do vírus; portanto, eram as prioridades para vacinação, que Regiane e Boulos aprovaram. Os polígonos eram marcados em mapas do Google Earth e enviados para as equipes de saúde dos municípios, que definiam os limites das

áreas de vacinação com mais precisão para nortear as equipes em campo.

Com base nos mapas e nos corredores ecológicos, as equipes da SES-SP e das prefeituras dos municípios da região de Campinas concentraram a vacinação em Sousas e nas áreas próximas. Parecia desnecessário ir além: quem morava no centro de Campinas tinha uma chance remota de entrar em contato com os mosquitos silvestres transmissores do vírus da febre amarela, que vivem em bairros periféricos próximos a áreas de mata. A estratégia de vacinação de casa em casa estendeu-se a todos os moradores de dois municípios vizinhos, Pinhalzinho, com 13 mil moradores, e Tuiuti, com 7 mil.

“Em vez de vacinar 3,5 milhões de pessoas na região de Campinas, a maioria delas fora das áreas de risco, com base nos corredores ecológicos vacinamos apenas 1,4 milhão, nas áreas de risco de Campinas e dos municípios vizinhos”, disse Helena. O novo método de previsão das rotas do vírus e de definição de áreas prioritárias de vacinação permitia a otimização do uso dos estoques de vacinas e reduzia o risco de potenciais reações adversas, que aumenta proporcionalmente com o número de pessoas vacinadas.<sup>71</sup>

“Jundiaí, em seguida, foi um momento importante. Pela primeira vez vacinamos antes de o vírus chegar apenas às áreas de risco”, relatou Helena. Jundiaí está a 80 km de São Paulo e tem 409 mil habitantes. “Só tivemos um caso, que não resultou em óbito.” No início de maio, as equipes de saúde do município começaram a vacinar os moradores do bairro Terra Preta, próximo a uma área de mata, e o primeiro bugio morto por febre amarela foi encontrado somente no final de julho.

Em maio de 2018, ao rever a campanha de vacinação, Helena lembrou-se da impressionante capacidade de mobilização de Márcia Regina Pacóla, diretora do GVE de Campinas, com sua equipe, e de Maria do Carmo Possidente, enfermeira da unidade de Vigilância Epidemiológica de Jundiaí. Como porta-vozes da saúde pública, as duas falavam continuamente com jornalistas sobre a importância da vacinação e do significado das mortes de macacos, que indicavam “o quanto o vírus está caminhando no município”, explicou Maria do Carmo, em uma das entrevistas. Um dos parques de Jundiaí, onde foram

encontrados macacos mortos, foi fechado, como medida de precaução para evitar a transmissão do vírus. O primeiro registro de uma pessoa com febre amarela em Jundiaí foi feito três meses depois, em dezembro: um homem de 55 anos que havia se recusado a tomar a vacina, já aplicada em 92% da população; 72 macacos já tinham sido registrados como vítimas fatais do vírus.<sup>72</sup>

Os relatos de novos casos de febre amarela em pessoas escasseavam, e os mapas com os corredores ecológicos permitiam identificar e vacinar áreas de maior risco de transmissão antes de aparecerem macacos mortos. Os movimentos do vírus da febre amarela tornavam-se previsíveis: até janeiro de 2018, o vírus deslocou-se no sentido norte-sul a uma velocidade de 2,7 km por dia nos meses mais quentes e de 0,5 km por dia nos mais frios.<sup>73</sup> “Se a temperatura e a umidade aumentam, a velocidade de deslocamento avança porque os mosquitos proliferam mais e podem infectar-se mais facilmente e transmitir os vírus”, disse Pinter. A velocidade de deslocamento poderia variar de acordo com o relevo, a distância entre os grupos de macacos e a quantidade de mosquitos transmissores e de hospedeiros, os animais silvestres.<sup>74</sup>

A inquietação persistia: o vírus estava cada vez mais perto da cidade de São Paulo, a maior do país, com 11 milhões de pessoas – ou quase 21 milhões, incluindo os municípios da região metropolitana, o que equivale a quase metade da população do estado.

Os corredores ecológicos indicavam que o vírus, antes de chegar à capital, deveria passar por Cajamar, Caieiras, Franco da Rocha, Francisco Morato e Mairiporã, que integram a Grande São Paulo e formam o GVE de Franco da Rocha. Para a enfermeira Mônica Isabel Sobreiro de Moraes, à frente do GVE desde 2005, não foi surpresa: Helena tinha lhe contado sobre essa possibilidade em maio, quando se encontraram na Escola de Enfermagem da USP. Mônica previa que não seria fácil, por duas razões: a primeira era de que a cobertura vacinal dos cerca de 600 mil moradores não chegava a 2%, por não ser área de recomendação de vacina; a outra é que sua equipe era pequena.

Nas quatro sextas-feiras de julho, as equipes de saúde, ambiente e comunicação dos cinco municípios debateram a

O fato de um macaco morto ter sido encontrado em frente a esta capela, no município paulista de Socorro, desencadeou a vacinação preventiva nos municípios vizinhos. A capela marca a divisa entre os estados de São Paulo (à esquerda) e de Minas Gerais (à direita)

À direita, abaixo, uma equipe de saúde convida moradores de uma área rural de Bragança Paulista para tomarem a vacina contra a febre amarela em uma unidade móvel ou posto de saúde próximos



situação no GVE, instalado no complexo hospitalar Juquery, um antigo hospital psiquiátrico quase completamente desativado e ocupado por órgãos públicos, a 35 km da capital. Helena apresentou a evolução da febre amarela no estado de São Paulo e Pinter, os corredores ecológicos; e em conjunto definiram os mapas de vacinação e as estratégias comuns de comunicação. O primeiro desafio era explicar para a população que no início apenas os moradores dos bairros próximos a matas, com maior risco de circulação do vírus, é que seriam vacinados; era um critério técnico, sem nenhuma discriminação por estratos sociais, pois a população de maior poder aquisitivo é que morava nas áreas mais verdes dos municípios. Mônica, com sua equipe, acompanhou o trabalho de vacinação que começou em 3 de agosto, em postos abertos também nos finais de semana, igrejas, escolas, associações de bairros e condomínios das áreas de risco. As equipes também adotaram a estratégia de vacinação casa a casa, “porém as equipes de Mairiporã relataram no início inúmeras recusas, além de dificuldades para percorrer as grandes distâncias em razão da extensa área territorial”, de acordo com um relato do GVE de Franco da Rocha. Em outubro a vacinação foi ampliada para toda a população e realizada em estações de trem, rodoviárias e terminais de ônibus. “De agosto a dezembro, as equipes de saúde vacinaram 500 mil moradores dos cinco municípios”, ela relatou.

### **FENÔMENO INCOMUM: FEBRE AMARELA NO INVERNO**

No início de setembro de 2017, o Ministério da Saúde anunciou o fim do ainda chamado surto de febre amarela, o maior já registrado no país nas últimas décadas, com 777 casos e 271 mortes de seres humanos até 1º de agosto. Mesmo assim, 1.121 municípios de Minas, Rio de Janeiro, Espírito Santo e Bahia intensificaram a vacinação, para conter o avanço da doença.<sup>75</sup>

Mas havia algo estranho: o vírus deveria ter acalmado, por ser a época mais fria do ano. As mortes de macacos, porém, prosseguiram no interior paulista, indicando que o vírus

continuava em circulação e conquistava novos espaços, diferentemente do que se verificara nos surtos anteriores. “Pela primeira vez, identificamos a continuidade da doença”, disse Boulos a um jornal. “Em epidemias anteriores, os ciclos eram definidos, com aumento de casos em animais e posterior redução. Não é o que estamos vendo neste ano.”<sup>76</sup>

### VACINAÇÃO PREVENTIVA NA CAPITAL

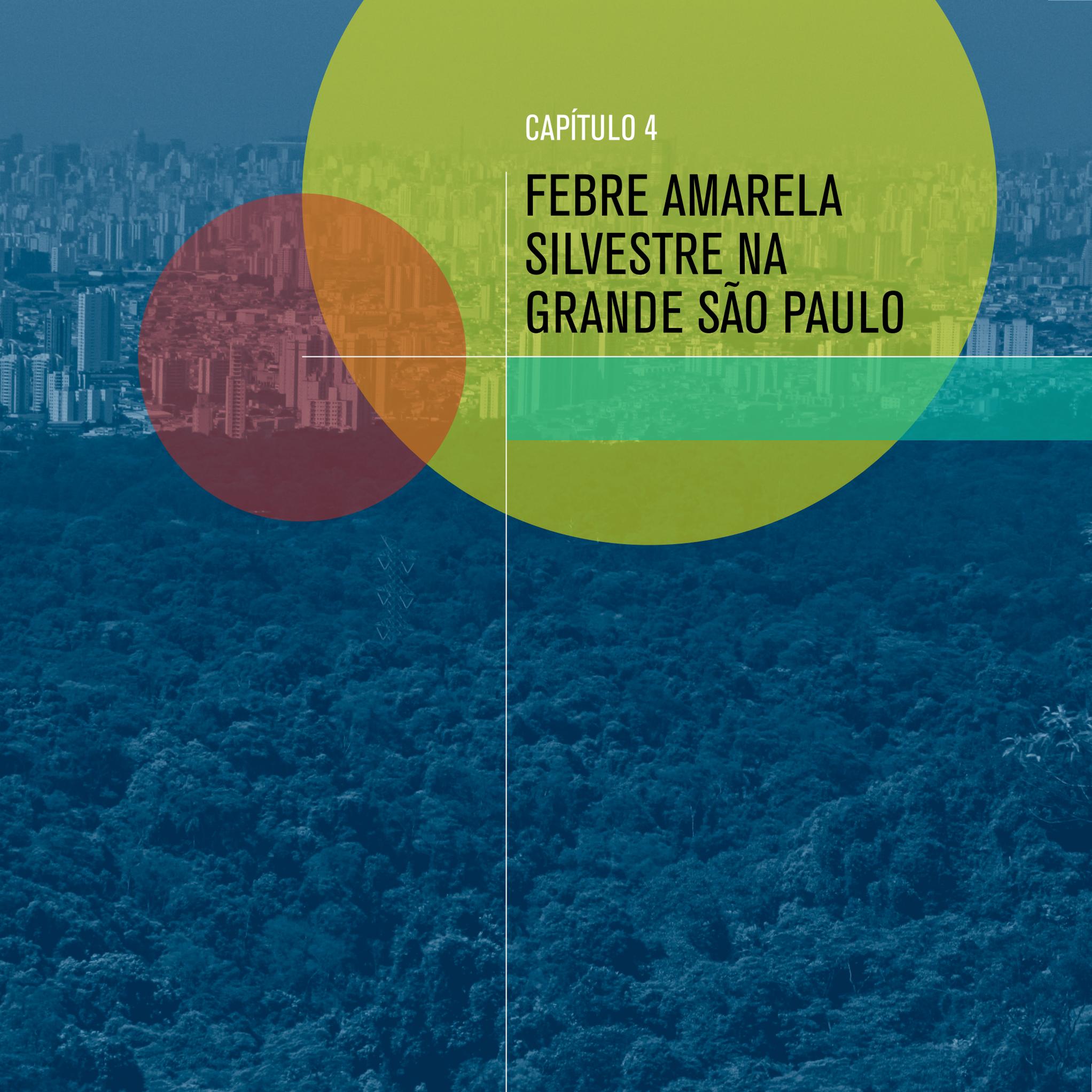
Para bloquear a entrada do vírus na capital paulista, em 11 de setembro começou a vacinação preventiva no distrito de Anhanguera, na zona noroeste do município de São Paulo, próximo às matas dos parques do Jaraguá e Anhanguera – os corredores ecológicos indicavam que o vírus da febre amarela chegaria à capital por essa região. Em duas semanas, as equipes de saúde, lideradas pela enfermeira Maria Lígia Nerger, coordenadora do programa municipal de imunizações de São Paulo, vacinaram cerca de 20 mil dos 75 mil moradores de 21 bairros do distrito.<sup>77</sup> Helena Sato surpreendeu-se ao encontrar um posto de saúde cheio de pessoas interessadas em tomar a vacina:

— Como é que conseguiram trazer tanta gente?

Uma enfermeira do posto de saúde lhe contou que ela havia pedido para os professores enviarem pelos alunos uma carta para os pais informando-os da vacinação e dos postos de saúde em que deveriam se vacinar.

O bloqueio no distrito Anhanguera funcionou. E o vírus chegou por lá, em outubro, como previsto. O que não se previa era que, antes, chegaria pelas matas da zona norte, outra área populosa da cidade de São Paulo.



The background of the page is a composite image. The top half shows a dense urban landscape with numerous high-rise buildings, likely São Paulo. The bottom half shows a vast, dense green forest. A large, semi-transparent green circle is positioned on the right side, overlapping both the city and forest. A smaller, semi-transparent orange circle is on the left, overlapping the city. A thin white horizontal line runs across the middle of the page, passing through the center of the green circle. The text is placed within the green circle.

**CAPÍTULO 4**

**FEBRE AMARELA  
SILVESTRE NA  
GRANDE SÃO PAULO**



Esta mata integra o Parque Estadual da Cantareira, com a cidade de São Paulo ao fundo. A serra da Cantareira, a maior floresta urbana do país, encontra-se ao lado do Horto Florestal, uma das maiores áreas verdes da zona norte da capital, que foi uma das entradas do vírus do febre amarela na capital, em outubro de 2017

**R**eforçada pela morte de saguis e macacos-prego no interior e de bugios em municípios próximos à Grande São Paulo, a perspectiva de chegada do vírus à capital mobilizou as equipes das secretarias estaduais e municipais de Saúde, do Meio Ambiente e da Segurança Pública, que reforçaram as medidas preventivas, a definição de atribuições das equipes, a troca de informações e o trabalho conjunto. Helena Sato, como todos os outros que seguiam as sombras do vírus da febre amarela, estava apreensiva: “Sabíamos que ia chegar”.

No final de julho, a pedido do ecólogo Márcio Port-Carvalho, pesquisador do Instituto Florestal de São Paulo (IF), Helena Sato fez uma palestra de esclarecimento para funcionários de órgãos públicos e de empresas que trabalhavam no Horto Florestal, antes de uma campanha interna de vacinação. Oficialmente chamado Parque Estadual Alberto Löefgren e uma das maiores áreas verdes da zona norte da cidade de São Paulo, o Horto é administrado pelo IF e recebe de 25 mil a 40 mil visitantes em finais de semana ensolarados. É contíguo a outra área de mata, a serra da Cantareira, a maior floresta urbana do país, com 80 km<sup>2</sup>, que abarca os municípios de São Paulo, Mairiporã, Caieiras e Guarulhos. Essa imensa mata, que se une a outras do interior, poderia ser uma das entradas do vírus da febre amarela, porque até então a cobertura vacinal dos moradores da região era muito baixa.

Helena falou do surto de febre amarela no estado e da campanha de vacinação no IF marcada para o final de agosto. Em seguida, Carvalho informou sobre os procedimentos a serem tomados caso algum funcionário ou prestador de serviço

encontrasse macacos mortos no interior ou na vizinhança dos parques da região metropolitana. Por sorte, Manoel Ferreira Costa, funcionário responsável pela limpeza das matas, estava na plateia, ao lado de outros funcionários e prestadores de serviço, e ouvia com atenção.

Na manhã de 9 de outubro de 2017, uma segunda-feira, Costa encontrou um bugio morto em meio a eucaliptos no arboreto Vila Amália, uma mata do Horto anexa a um bairro com cerca de 3 mil moradores. Foi esse animal – o primeiro encontrado morto na capital com febre amarela, como logo depois se confirmou – que desencadeou as ações para deter a epidemia de febre amarela silvestre na região metropolitana.

Seguindo as instruções das palestras de julho, Costa avisou a portaria do Horto. A informação correu. Carvalho e um dos biólogos do parque, Paulo Roberto dos Santos, foram buscar o animal com Costa. Era um macho jovem, de menos de 1 ano de idade, sem sinais de que tivesse sido agredido por cães ou por outros macacos, eletrocutado nos fios dos postes ou atropelado, e que devia ter morrido pelo menos dois dias antes. Costa e os biólogos sabiam que a febre amarela estava chegando, mas a previsão de chegada, sinalizada pelos corredores ecológicos, era dezembro. Mesmo assim, era preciso agir com rapidez. Carvalho ligou para a bióloga Juliana Summa, diretora da Divisão de Fauna Silvestre da prefeitura de São Paulo, que abriga o Centro de Manejo e Conservação de Animais Silvestres (CeMaCAS), instalado no Parque Anhanguera:

- Estou te mandando um bugio. Pode ser febre amarela.
- Pode mandar.

Carvalho e Santos colocaram o animal em um saco plástico preto, fecharam e o enviaram por uma viatura recém-chamada da Guarda Civil Metropolitana para o CeMaCAS. No final da tarde, a veterinária Thais Sanches recebeu o animal para necropsia: “Ele chegou em estado avançado de decomposição, cheio de larvas”, relatou.<sup>78</sup> Ela só conseguiu retirar amostras do fígado, enviadas no mesmo dia para as equipes dos laboratórios de patologia e virologia do IAL.<sup>79</sup>

No laboratório de patologia, a médica veterinária Juliana Mariotti Guerra recebeu a amostra do fígado do bugio e se pôs a trabalhar. Como o IAL, por ser um laboratório de referência



O primeiro bugio morto por febre amarela no município de São Paulo foi encontrado em uma plantação de eucalipto (acima, à direita) do arboreto Vila Amália, uma mata do Horto anexa a um bairro com cerca de 3 mil moradores. Com raros muros, os quintais das casas fundiam-se com a mata



nacional para a febre amarela, recebe materiais de São Paulo e de outros estados para analisar, a equipe desse laboratório já havia identificado sinais do vírus da febre amarela em 22 dos 24 macacos encontrados mortos no estado do Espírito Santo e em outros de São Paulo em 2016 e 2017. Os exames identificaram o vírus também no fígado do bugio do Horto.

Souza, à frente da equipe responsável pela identificação do vírus, que recebia órgãos de macacos mortos no estado de São Paulo desde 2016, também deu atenção especial àquele pedido de exame por ser o primeiro de uma cidade ainda sem sinais do vírus da febre amarela. Sua equipe fez os exames de PCR e os refez para confirmar o resultado positivo para o vírus.

Na manhã de 20 de outubro, uma sexta-feira, Regiane de Paula, diretora do CVE, estava com os dois resultados à mão. De imediato ela saiu apressada de sua sala, no sexto andar no prédio da Secretaria da Saúde de São Paulo, ao lado do IAL, foi até o primeiro andar, bateu à porta da sala de Marcos Boulos, da Coordenadoria de Controle de Doenças, e comunicou:

— Um caso positivo. Precisamos ligar para o secretário.

Como o então secretário da Saúde, David Everson Uip, estava viajando, quem atendeu Boulos, às 11 da manhã, foi o secretário adjunto, Eduardo Ribeiro Adriano. Ele marcou uma reunião para as 13h no gabinete da Secretaria da Saúde, um prédio vizinho ao CVE. Acompanhado por sua equipe, Boulos lhe explicou a situação e as medidas de emergência propostas por sua equipe: começar de imediato a vacinação dos moradores da área próxima ao lugar onde o bugio foi encontrado e fechar os parques para evitar o contato das pessoas com os mosquitos transmissores do vírus.

Novamente acionada, assim que foi informada sobre a morte do bugio no Horto, Maria Lígia Nerger, coordenadora do programa municipal de imunização, em menos de 12 horas organizou com sua equipe uma campanha de vacinação da região próxima ao lugar onde o bugio havia sido encontrado. A prioridade era vacinar os moradores vizinhos do arboreto Vila Amália; em muitos trechos os quintais das casas vizinhas não tinham muros e se fundiam com a mata, facilitando o contato e a transmissão do vírus.<sup>80</sup>

Adriano ligou para Boulos às 15h. Disse que o governador, Geraldo Alckmin, apoiava as propostas, e que eles deveriam ir para uma reunião já marcada para as 17h na Secretaria Municipal do Verde e do Meio Ambiente de São Paulo (SVMA). No cargo desde o final de agosto, o titular da SVMA, Maurício Brusadin, já tinha sido informado pelo diretor do IF, Luis Alberto Bucci, sobre a morte do bugio com febre amarela.

No final da tarde, Regiane, Roberta e Emily Gonçalves, coordenadora da assessoria de imprensa da SES, Bucci e Carvalho, do IF, Brusadin e Alberto Sheik, assessor de gabinete da SVMA, e o coronel Alberto Sardilli, da Polícia Ambiental, examinaram os mapas sobre a mesa do gabinete do secretário da SVMA e definiram as estratégias para fechar os dois parques principais da zona norte da cidade e para comunicar o fato publicamente, sem alarde, aos moradores dos bairros mais próximos. “Trabalhamos em sinergia como se fôssemos uma única secretaria”, lembrou Brusadin. Em conjunto fizeram o texto para as faixas a serem afixadas na manhã do dia seguinte nas entradas dos parques explicando por que estariam fechados – as faixas foram impressas durante a noite na gráfica da SVMA –, e a equipe de imprensa da SES começou a divulgar a notícia sobre o fechamento dos parques.

Um dos primeiros a noticiar foi o *SPTV 2*, telejornal da Rede Globo dedicado a notícias sobre a Grande São Paulo. Na mesma noite, Carlos Tramontina, o apresentador titular do *SPTV 2*, comunicou: “As secretarias de Saúde e Meio Ambiente anunciaram agora há pouco que o Horto Florestal, da zona norte da capital, vai ficar fechado a partir de amanhã, por tempo indeterminado, para uma ação de prevenção contra a febre amarela”. Em seguida ele mostrou um mapa da região, contou que o Horto era um dos principais espaços de lazer dos moradores da zona norte e explicou: “A decisão de fechar o parque veio hoje depois que exames comprovaram a morte de um macaco bugio por febre amarela silvestre. Três mil pessoas que moram na área vão ser vacinadas preventivamente. A ação vai ser feita pelo governo estadual e pela prefeitura da capital. Os agentes sanitários vão fazer uma varredura no parque para coletar amostras de mosquitos que são transmissores da doença”.

Ele fechou a notícia informando que o governo iria interditar também as entradas do parque da Cantareira.<sup>81</sup>

Na manhã do sábado, 21, diante da entrada principal do Horto, a equipe do CVE, pesquisadores do IF e do Depave e o secretário do Meio Ambiente explicavam aos moradores que chegavam para passear ou se exercitar os motivos do fechamento do parque – explicitadas também nas faixas colocadas em cada entrada do Horto e da Cantareira –, enfatizavam que não havia razão para alarme e recomendavam que tomassem a vacina contra a febre amarela no posto de saúde em frente. Naquele final de semana, as equipes de saúde e do ambiente, com a Polícia Ambiental, percorreram o interior do Horto para capturar mosquitos transmissores e procurar outros macacos mortos. No arboreto, encontraram mais três carcaças de bugios e dois dias depois mais duas, indicando que todo o bando tinha sido eliminado.

Regiane saía de uma reunião no Horto no domingo sob muita chuva quando Uip, de volta a São Paulo, ligou para ela pedindo uma atualização dos acontecimentos recentes. Ela relatou os principais eventos dos dois dias anteriores e ele endossou as ações. Na manhã de segunda-feira, em frente ao Horto, ele concedeu uma entrevista coletiva reforçando a necessidade de fechamento dos parques e de vacinação dos moradores das áreas vizinhas. “Conseguimos o endosso dos gestores ao apresentar argumentos consistentes”, disse ela em julho de 2018, revendo a situação. “Boulos, o secretário adjunto, o secretário e o governador sempre responderam prontamente e apoiaram integralmente as propostas das equipes técnicas.”

A morte de macacos por febre amarela intensificou-se. Em todo o estado, o CVE registrou 88 em setembro, 109 em outubro, 133 em novembro e 148 até o final de dezembro de 2017.<sup>82</sup> A equipe do CeMaCAS começou a receber de cinco a seis macacos mortos por dia, o triplo do habitual, a partir do primeiro domingo de dezembro, coincidindo com a intensificação das chuvas de verão e a proliferação de mosquitos transmissores do vírus da febre amarela.<sup>83</sup>

O fechamento de parques, como medida preventiva contra a transmissão do vírus para pessoas, continuou. Uma semana depois de o bugio do Horto ter sido encontrado, apareceram

Pela primeira vez, o Horto Florestal amanheceu fechado no sábado, 21 de outubro de 2017, para evitar a disseminação do vírus da febre amarela. A vacinação dos moradores dos bairros mais próximos começou no mesmo dia no posto de saúde em frente ao parque. Na manhã de 10 de janeiro de 2018 o então secretário da Saúde, Davi Uip, concedeu uma entrevista coletiva em frente ao Horto para comunicar a reabertura do parque



dois saguis mortos por febre amarela no parque Anhanguera. Os moradores dos bairros vizinhos já estavam vacinados, mas o fato reiterava a necessidade do fechamento, para deter a transmissão do vírus; em 2015, antecipando essa possibilidade, pesquisadores da USP, da prefeitura e da Sucen já tinham encontrado mosquitos da espécie *Haemagogus leucocelaenus*, o principal transmissor do vírus da febre amarela silvestre, no parque Anhanguera e na Cantareira.<sup>84</sup> Em 26 de outubro, 13 parques estaduais e municipais já tinham sido fechados. O Horto reabriu em janeiro e os outros em março de 2018, à medida que a vacinação dos moradores das áreas próximas havia avançado a ponto de as equipes de saúde acreditarem que o risco de transmissão do vírus havia diminuído.<sup>85</sup> Em menos de um mês, a meta fora atingida, e cerca de 1 milhão de pessoas da região norte da cidade de São Paulo foram vacinadas contra a febre amarela.

### VACINAÇÃO EXPANDIDA

“Tivemos sorte de encontrar um bugio morto no meio de uma mata na cidade de São Paulo”, comentou Pinter.<sup>86</sup> Suas análises indicavam que os primeiros animais infectados pelo vírus morriam no interior das matas e passavam despercebidos. O vírus era notado somente cerca de dois meses após sua chegada, quando muitos animais começavam a morrer nas bordas das matas e eram vistos pelos moradores dos bairros periféricos das cidades.

Com base nas coordenadas geográficas dos pontos em que os primatas mortos eram encontrados, que Roberta Spinola e os outros pesquisadores da divisão de zoonoses do CVE identificavam percorrendo as matas, Pinter tinha concluído que o vírus se deslocava no sentido norte-sul, reiterando as conclusões das equipes de campo. “O vírus causa uma microepidemia quando chega a um fragmento de mata”, observou. “Os macacos ou morrem ou ficam imunes, deixando de atuar como ampliadores do vírus. Se o vírus reaparecer, não vai passar dali.” Se na região noroeste do estado o vírus acometeu saguis e macacos-prego, mais resistentes ao vírus, seguindo as matas

próximas a rios, a partir da região de Campinas começou a se instalar em bugios, mais sensíveis e abundantes, e a correr entre fragmentos de matas que se conectavam. Pinter observou que o vírus conseguia se mover entre fragmentos separados por até 1 km de distância.

Sua verificação de que os mosquitos infectados não chegavam a altitudes superiores a 1.300 metros foi útil para iniciar a vacinação de moradores de São Bento do Sapucaí, de Santo Antônio do Pinhal e apenas da parte mais baixa do município vizinho de Campos do Jordão, na serra da Mantiqueira, em setembro, depois de um macaco morto ter sido encontrado no município mineiro de Gonçalves, mesmo antes de esperar os testes de confirmação de febre amarela.

Pinter observou que o vírus deveria chegar à capital vindo por Jundiaí, onde apresentava uma dispersão lenta, com uma velocidade de 0,9 km por dia, mas a mancha urbana bloqueou o avanço e a rota se desfez. Ele previa a chegada pelo parque Anhanguera, como de fato ocorreu, uma semana depois do inesperado aparecimento do bugio do Horto. Não havia relatos de mortes de macacos nos municípios vizinhos. A última morte registrada tinha sido a de um sagui em setembro em Campo Limpo Paulista, a 31 km da cidade de São Paulo, sem nenhum registro em Caieiras e Franco da Rocha, ainda mais perto da capital. Intrigado com a situação, ele pensou que os animais que provavelmente tinham morrido em setembro em Caieiras, Franco da Rocha ou Francisco Morato não foram encontrados, o que dificultou uma previsão mais exata; os três municípios começaram a registrar mortes de animais somente em novembro. Além disso, ele deduziu, o mosquito deve ter passado pela borda da mata ao longo da estrada de Santa Inês, na zona norte da cidade. Esse fenômeno ainda não havia sido observado, embora tenha se mostrado coerente, porque as bordas das matas formam ambientes mais favoráveis à dispersão de mosquitos e macacos, por serem mais quentes e mais abertas que o interior das matas. Apesar de toda a estratégia dimensionada, poderia haver erros nas previsões e, por essa razão, a Divisão de Imunização do CVE mantinha um estoque estratégico de 1 milhão de doses de vacinas para utilizar se necessário.

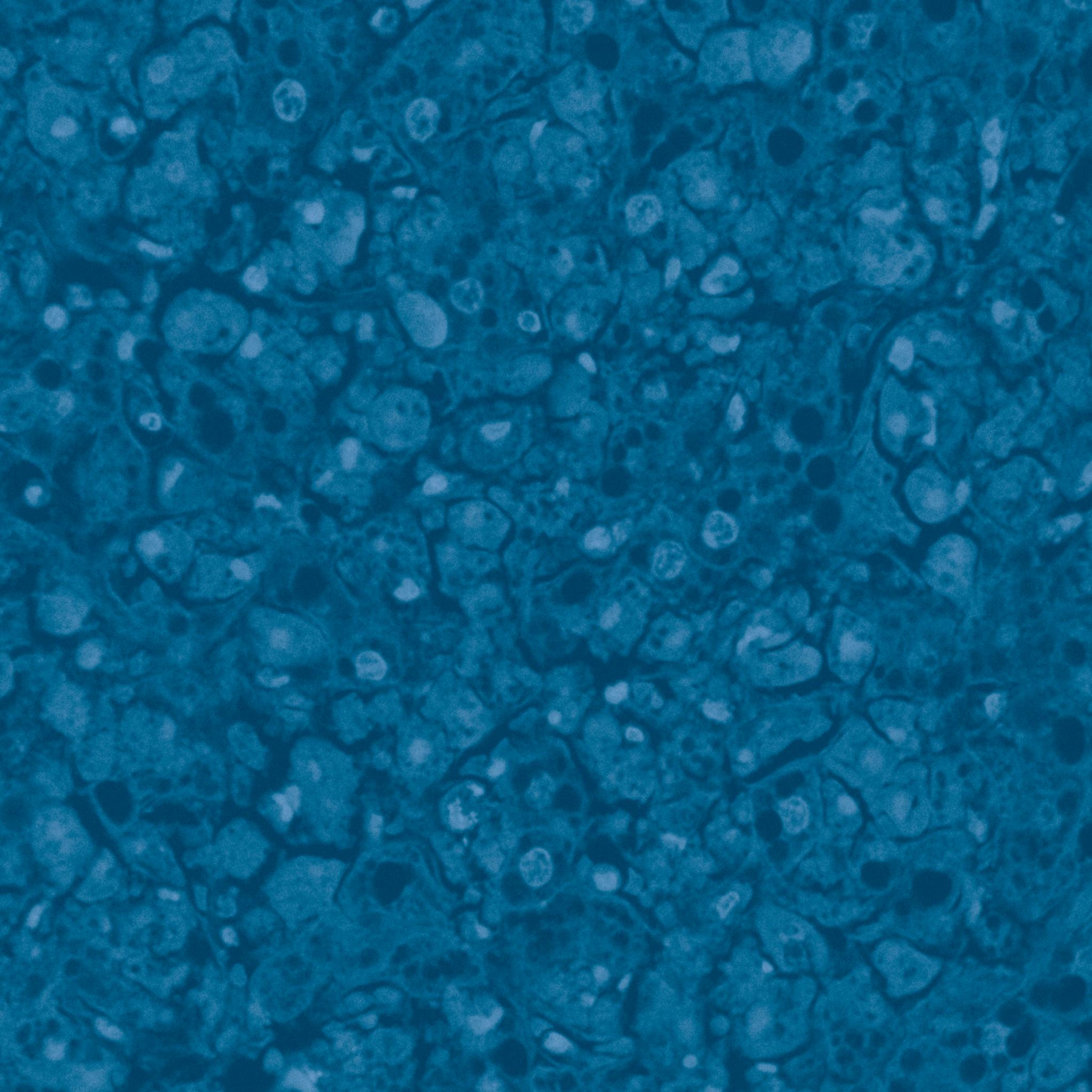


Produzida pelo Bio-Manguinhos, a vacina contra a febre amarela foi cada vez mais necessária à medida que o vírus avançava com rapidez inesperada em regiões antes consideradas livres da doença nos estados de Minas Gerais, Espírito Santo, São Paulo e Rio de Janeiro. No início de 2018, os estoques baixos impuseram a necessidade de adotar o fracionamento das doses para atender ao maior número possível de pessoas

As prováveis rotas indicavam que o vírus deveria seguir para os municípios vizinhos da zona norte da capital. Era preciso agir novamente com rapidez, porque, como havia ocorrido antes em Franco da Rocha e seus vizinhos, era também baixa a cobertura vacinal em Arujá, Biritiba Mirim, Ferraz de Vasconcelos, Guararema, Guarulhos, Itaquaquecetuba, Mogi das Cruzes, Poá, Salesópolis e Suzano. Helena e Pinter começaram em outubro a definir as áreas prioritárias de vacinação com as equipes de saúde de cada um desses municípios, monitorados pelo GVE de Mogi das Cruzes, antes de o vírus chegar.

Em 2 de dezembro, um domingo, Regiane, Helena e Roberta Spinola saíram para investigar a morte de um bugio encontrado morto no final de novembro em um pesqueiro de um bairro periférico de Guarulhos, município com 1,2 milhão de moradores, na divisa com os bairros de São Paulo localizados ao lado do parque da Cantareira.<sup>87</sup> A situação não era tão grave, porque a vacinação tinha começado no município 40 dias antes; quase 140 mil pessoas já tinham sido vacinadas, e a meta era atingir 500 mil moradores das áreas próximas a matas. Mas havia outras razões para preocupação. As três investigadoras do CVE notaram uma intensa movimentação de carros e pessoas na estrada que levava ao pesqueiro. Eram moradores de outras regiões em busca de lazer, que entravam na mata e pagavam uma diária para passar o dia nas piscinas dos sítios da região. A maioria das pessoas não tinha se vacinado. Mobilizadas a partir dessa constatação, as equipes de saúde do município colocaram placas nas estradas alertando que era uma área de risco de febre amarela e recomendando: “Tome a vacina!”.

No município vizinho de Mairiporã, embora a vacinação tivesse começado em agosto, a batalha contra a febre amarela seria intensa – e com muitas perdas.



The background is a microscopic image of tissue, likely stained with hematoxylin and eosin (H&E), showing various cell structures. Overlaid on this are several graphic elements: a large teal circle in the upper left, a horizontal lime green bar across the middle, a large red circle in the lower right, and a white crosshair centered on the page. The text is positioned in the upper right quadrant.

**CAPÍTULO 5**

**DESCOBERTAS  
DA PATOLOGIA**



Fígado humano com células morrendo ou já mortas por causa da ação do vírus (ampliação de 400 vezes)

“A

situação de 2017 nos permitiu aprofundar o conhecimento sobre a ação do vírus em primatas silvestres e nas pessoas”, comentou a médica veterinária e patologista Natália Coelho Couto de Azevedo Fernandes, responsável pelo diagnóstico anatomopatológico de animais do Centro de Patologia do IAL. Por ser um dos laboratórios de referência em febre amarela no Brasil, o instituto recebe amostras de São Paulo e de outros estados.

Até 2016 a situação foi calma, com cerca de 100 amostras de macacos por ano de todo o país para investigação de febre amarela e outras doenças causadas por vírus ou bactérias. O trabalho se intensificou no final de 2016, primeiramente com os animais mortos por febre amarela no interior paulista e depois em áreas novas, como o estado do Espírito Santo. Dos 24 macacos do Espírito Santo cujas amostras foram examinadas no IAL, 22 apresentavam sinais de infecção causada pelo vírus da febre amarela.<sup>88</sup>

Em 2017, como parte da vigilância do vírus da febre amarela, a equipe do laboratório de patologia do IAL examinou amostras de órgãos – fígado, baço, pulmão, coração, rim e cérebro – de 2.171 macacos (1.997 de São Paulo, 47 de Santa Catarina, 43 do Paraná, 42 do Rio Grande do Sul, 24 do Espírito Santo, 8 do Mato Grosso, 6 da Paraíba e 4 de Sergipe). O vírus da febre amarela foi identificado somente nos estados de São Paulo (557 animais, 29,9% do total) e do Espírito Santo.

Foi possível também levantar hipóteses sobre a suscetibilidade dos animais à doença. A análise de amostras de órgãos indicou que cerca de 60% dos bugios morreram em consequência

do contato com o vírus. A proporção dos saguis, o grupo com maior número de amostras encaminhadas, foi de cerca de 2%. Em 2018, os mecanismos pelos quais os saguis conseguiam se proteger – sem deixar a doença progredir, mesmo abrigando o vírus – permaneciam desconhecidos.

As análises dos órgãos dos macacos mortos por febre amarela no Espírito Santo em 2016 e 2017 evidenciaram os danos causados pelo vírus, semelhantes aos que já haviam sido descritos em pessoas e infecções experimentais.<sup>89</sup> “O vírus tem afinidade por hepatócitos, as principais células do fígado, o órgão em que mais se multiplica”, observou Natália. “O fígado é o órgão-alvo da lesão, mas outros locais, como o baço, também estavam alterados.”

Por essa razão, ela e Juliana Mariotti Guerra, também médica veterinária patologista, começavam a busca de sinais de febre amarela examinando ao microscópio finas fatias de amostras parafinadas do fígado de macacos. O fígado, especialmente os bugios, sofria uma morte maciça de hepatócitos, sem sinal de regeneração celular, indicando uma infecção muito rápida. Um sinal da intensa morte celular que caracteriza a febre amarela são as estruturas arredondadas de coloração rósea intensa, chamadas corpúsculos de Councilman-Rocha Lima. A identificação dos corpúsculos era uma evidência de febre amarela e mostrou correlação com o vírus, detectado por meio do exame imuno-histoquímico; esse exame consiste na procura de antígenos (proteínas) por meio de uma reação antígeno-anticorpo, produzindo um precipitado colorido que pode ser visto pelo microscópio óptico convencional.

No fígado dos macacos, elas observavam poucas células inflamatórias – linfócitos, macrófagos e plasmócitos –, indicando que a ação do vírus foi mais rápida que a reação de defesa do organismo. A análise das células do fígado evidenciava também acúmulo de gordura não metabolizada, a chamada esteatose, em consequência da destruição dos hepatócitos. Em 2016, uma equipe da Universidade de Brasília e do Ministério da Saúde relatou que menos da metade dos 98 bugios examinados apresentou esteatose.<sup>90</sup> Médicos veterinários da Universidade Federal de Santa Maria, no Rio Grande do Sul, e virologistas do IEC registraram um quadro semelhante ao observado pela

No laboratório de patologia do IAL, a biomédica Magda Almeida Montalvão Victorino avalia, corta e prepara fragmentos de fígado para a produção das lâminas para exames de microscopia



Causa mortis.  
 -misa.  
 Dr. Baudi.

Pedro Cassano filho de N.ª  
 Ant. Cassano, cor branca,  
 sexo masculino, na-  
 cionalidade Italiano  
 natural da provincia  
 de Coenza, sultício, pro-  
 veniente da Rua Manoel  
 nº. 21 Reside no Brasil  
 a 15 meses. Causa mor-  
 tis: Febre amarela.  
 (Idade 20 a 24 annos).  
 Al. 2. 1.

Relato de necropsia feita por Adolfo Lutz de um paciente com febre amarela, em 1901. Nessa época, a doença era bastante rara no estado de São Paulo

equipe paulista com a necropsia de um dos cerca de 80 bugios que viviam em uma floresta do oeste do estado e foram mortos por causa da febre amarela em 2001.<sup>91</sup>

No mesmo laboratório de Natália e Juliana trabalhava a médica patologista Sílvia D'Andretta Iglezias, responsável pelo diagnóstico dos casos humanos. No primeiro semestre de 2018, Sílvia examinou amostras de órgãos – principalmente fígado – de 101 pessoas que morreram de febre amarela em São Paulo. Em amostras de fígado obtidas por biópsia de pessoas que tiveram febre amarela e se recuperaram, mas voltaram a apresentar icterícia alguns meses depois, Sílvia identificou antígenos virais, por meio do exame histoquímico. Sua observação convergia com a dos médicos que haviam visto icterícia e alterações

nas enzimas do fígado nas pessoas que sobreviveram à febre amarela (*ver capítulo 6*).

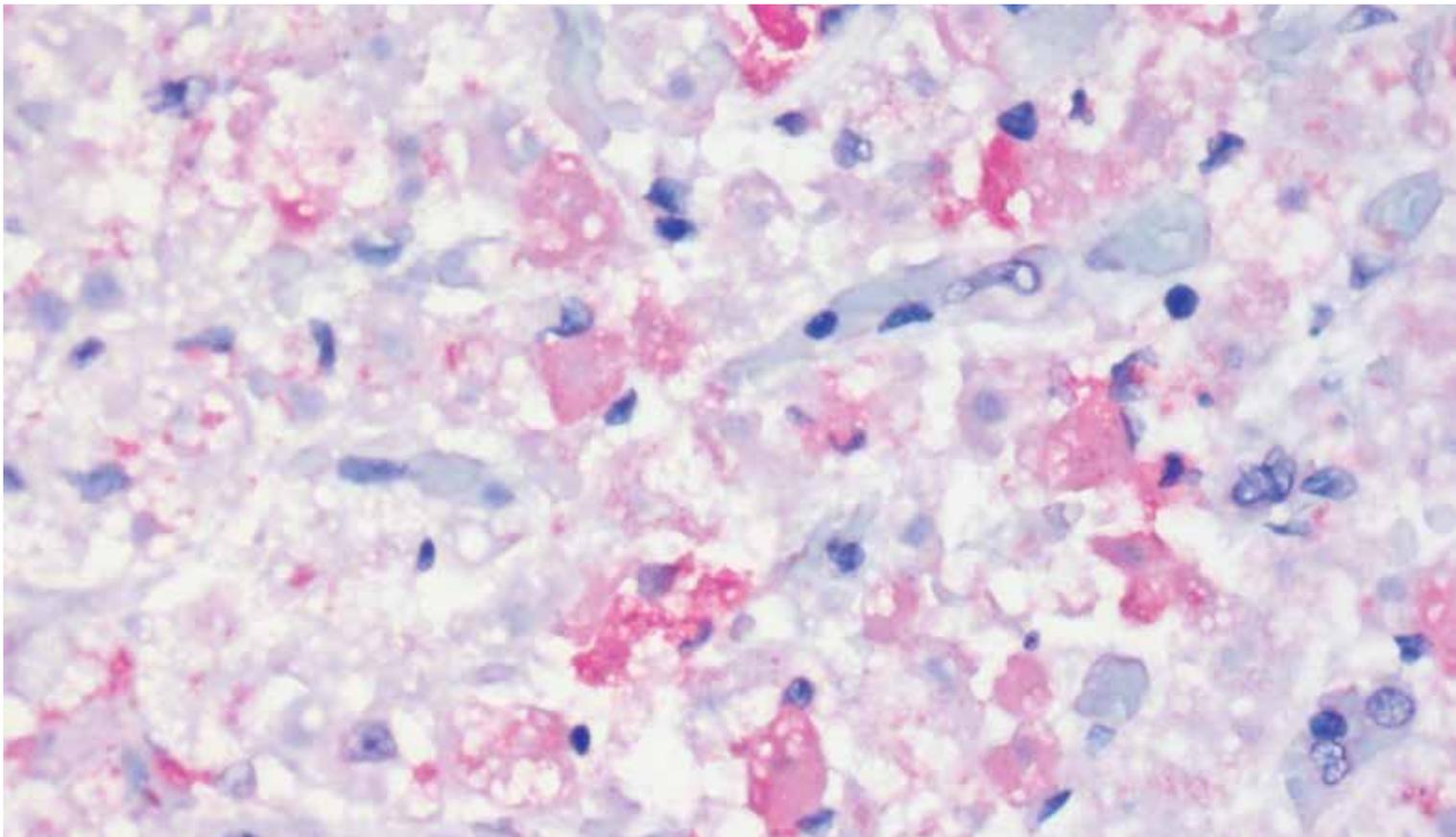
Sílvia, Natália e Juliana conversavam com frequência sobre as semelhanças e diferenças entre os danos causados pelo vírus da febre amarela em macacos e em seres humanos. As observações preliminares indicavam que a destruição de hepatócitos era um fenômeno comum nos dois grupos, mas havia pequenas diferenças. Nos macacos as lesões no fígado destruíam todo o órgão, enquanto nas pessoas preservavam as células ao redor da veia centrolobular, uma das principais desse órgão, e de outras veias, artérias e dutos biliares que formam os chamados espaços-porta, com maior destruição na região média dos ácinos, que formam os distintos conjuntos de hepatócitos, como relatado em 2006 pelos médicos patologistas Juarez Quaresma, da Universidade Federal do Pará, Maria Irma Seixas Duarte, da USP, e Pedro Vasconcelos, do IEC.<sup>92</sup> Quaresma, com seu grupo, verificou que, nos seres humanos, moléculas antivirais produzidas pelo organismo chamadas citocinas podem contribuir para o agravamento das lesões, principalmente no fígado. As citocinas estimulam a produção de outras moléculas pelas células do fígado, induzindo ou inibindo a inflamação do tecido lesado. Em algumas situações, essa resposta evita a ampliação dos danos, mas na febre amarela pode acelerar a morte dos hepatócitos.<sup>93</sup>

Uma visão integrada da infecção emergiu dos estudos da equipe da UFPA, USP e IEC. Imediatamente após a picada do mosquito infectado, as células dendríticas dos tecidos subcutâneos detectam o vírus da febre amarela e o transportam para os chamados linfonodos, gânglios que atuam na defesa do organismo contra agentes causadores de doenças. Nos linfonodos, o vírus se replica e é apresentado aos linfócitos do tipo CD4+, que coordenam as defesas do organismo. Liberado pelas células dos linfonodos, o vírus ganha a corrente sanguínea e infecta vários órgãos, principalmente fígado, rim, coração e baço. Regidas pelos linfócitos CD4+, as citocinas – especialmente interferon gama (IFN- $\gamma$ ), fator de necrose tumoral (TNF- $\gamma$ ) e fator de transformação do crescimento (TGF- $\gamma$ ) – participam do combate ao vírus, mas também induzem a morte celular. Desse modo, as citocinas contribuem para os sintomas característicos



Cortes finíssimos das amostras de tecidos e órgãos são colocados em lâminas de vidro para exame ao microscópio. As diferentes colorações são requisitadas pelos patologistas para auxiliá-los nos diagnósticos histopatológicos

Abaixo, exame imuno-histoquímico de corte de fígado de bugio com febre amarela (ampliação de 400 vezes). A coloração rosa evidencia células repletas de proteínas do vírus. O azul é a coloração de fundo, usada para destacar as estruturas celulares



da febre amarela, como redução do número de plaquetas, células importantes na coagulação sanguínea, alterações nos níveis de aspartato aminotransferase e outras enzimas do fígado, icterícia, vômitos e hemorragia das gengivas, do nariz e do ouvido, formando o quadro agudo dramático e derradeiro observado desde os primeiros relatos da doença em seres humanos, no século XVII (*ver capítulo 1*).<sup>94</sup>

## REVENDO A HISTÓRIA

No IAL, os métodos de análise serviram também para reavivar a história. Com base no que aprendeu em 2017 em cursos nos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos, com apoio do Ministério da Saúde, Juliana implantou novas técnicas e equipamentos no IAL para aprimorar a caracterização de arbovírus. Adaptando os métodos a reagentes nacionais, ela conseguiu extrair e analisar RNA viral de órgãos preservados em blocos de parafina.

Em maio de 2018, Juliana começou a rever os diagnósticos de pessoas que morreram por causa de doenças infecciosas e foram necropsiadas no instituto no início do século XX. Havia amostras parafinadas dos órgãos e livros descrevendo as observações dos médicos durante as necropsias. Ela começou com os materiais mais antigos – dois casos suspeitos de febre amarela, examinados pelo patologista João Montenegro em 1935 no então ainda chamado Instituto Bacteriológico. Nas duas necropsias, Montenegro registrou lesões nos órgãos, mas, por causa das limitações técnicas da época, não tinha como confirmar a presença do vírus. Por PCR em tempo real, que detecta fragmentos de RNA viral que sobrevivem à degradação pós-morte, Juliana identificou trechos do material genético do vírus e, por imuno-histoquímica, as proteínas produzidas por ele. Desse modo, ela confirmou e detalhou o diagnóstico dos dois casos, 83 anos depois.





CAPÍTULO 6

# A OUSADIA DE DESAFIAR O VÍRUS



Construída em meio a matas e vizinha da capital, Mairiporã tornou-se o segundo município com mais mortes de macacos por causa da febre amarela: 104 até abril de 2018, atrás apenas da capital, com 131. Apesar da vacinação em massa, iniciada em agosto, 168 pessoas contraíram febre amarela em Mairiporã, das quais 44 morreram por causa da doença, até o final de abril de 2018; em todo o estado foram 558 casos, com 201 mortes

**A** batalha contra a febre amarela foi árdua em Mairiporã, município da Grande São Paulo construído em meio a matas com cerca de 85 mil habitantes. Em 5 de dezembro, a prefeitura relatou que já havia recolhido 90 macacos mortos – ninguém imaginava que houvesse tantos por lá. Os moradores se queixavam de que o serviço público não dava conta de atender a todos os chamados e coletar os animais encontrados sem vida nos quintas das casas próximas à serra da Cantareira, que ocupa as áreas mais altas do município.<sup>95</sup> Mairiporã tornou-se o segundo município com mais mortes de macacos por causa da febre amarela: 104 até abril de 2018, atrás apenas do município de São Paulo, com 131. Em todo o estado foram registrados 885 animais mortos por causa da febre amarela de julho de 2016 a abril de 2018.<sup>96</sup>

Em 25 de dezembro de 2017, quando 85% da população de Mairiporã já estava vacinada, um homem de 69 anos, morador do município e proprietário de um sítio no município vizinho de Nazaré Paulista, foi a primeira vítima fatal da infecção causada pelo vírus. Em janeiro, os moradores se mobilizaram para levar quem ainda não havia se vacinado aos postos de saúde; o prefeito, Antonio Aiacyda, insistia: “Quem já se vacinou pode ficar tranquilo” e pedia para os visitantes: “Se vacinem e venham nos visitar, a economia de Mairiporã depende disto”. O movimento dos turistas em busca das cachoeiras e trilhas e as festas de casamento nas chácaras do município tinham caído à metade.<sup>97</sup> Apesar da vacinação em massa – iniciada em agosto, que incluiu as visitas às casas nas áreas de maior risco de transmissão do vírus –, 168 pessoas contraíram febre amarela em

Mairiporã, das quais 44 morreram por causa da doença, até o final de abril de 2018; em todo o estado foram 558 casos, com 201 mortes.

Entender o alto número de casos e mortes de pessoas com febre amarela em Mairiporã foi um desafio para as equipes da vigilância epidemiológica. As falhas de comunicação – a falta de alertas sobre o perigo da febre amarela – ou a pouca disposição em cumprir as advertências dos cartazes poderiam explicar as mortes dos visitantes das festas e passeios de finais de ano às chácaras e sítios, que responderam por cerca de metade dos casos (uma indicação da desatenção aos comunicados: no início de 2018, duas ciclistas da cidade de São Paulo contraíram o vírus ao pedalar por uma trilha de Monte Alegre do Sul, em cujo início havia recomendações para somente prosseguir quem já houvesse tomado a vacina). A outra metade, que corresponde aos moradores do próprio município, poderia ser explicada pela dificuldade das equipes de vacinação para percorrer casa a casa e encontrar as pessoas que moravam em pontos mais remotos ou em meio às matas e morros do município.

Outra razão cogitada foi a dificuldade de acesso dos moradores dos bairros mais periféricos aos postos de saúde. Ou ainda a resistência e recusa em tomar vacina, expressa pelo contínuo adiamento, sob a alegação de que se trataria de “uma doença de macacos”, como as equipes de saúde ouviram. “É difícil vacinar se a população não tem uma noção concreta do risco de contrair a doença”, observou. Pinter se lembrou de que, em setembro, em uma das conversas com os responsáveis pela área de saúde pública em Mairiporã, ele sugeriu que colocassem uma faixa no pedágio da rodovia Fernão Dias informando do risco de febre amarela no município; a ideia se perdeu.

As equipes da SES-SP já tinham observado que a participação das autoridades locais – prefeitos e secretários de Saúde, com suas equipes – era fundamental para deter o avanço do vírus da febre amarela. Por essa razão, em abril de 2017, propuseram começar a vacinação com urgência em Itapeverica da Serra, município da Grande São Paulo com cerca de 170 mil moradores e matas cobrindo mais da metade de sua área, mesmo que o resultado do exame de laboratório sobre a causa de morte do primeiro macaco encontrado morto no município



Cartazes como este não foram o bastante para reduzir a transmissão do vírus da febre amarela em Mairiporã

tenha sido inconclusivo. Os coordenadores da Secretaria Municipal da Saúde, da Vigilância Epidemiológica do município, e do GVE de Osasco concordaram. A campanha de vacinação começou em 1º de maio de 2017, com o reforço de cartas dos professores de escolas públicas para os pais dos alunos explicando a situação e convidando-os a se vacinarem. Até abril de 2018, Itapeverica da Serra tinha registrado 49 mortes de macacos por febre amarela e 6 casos, com 2 mortes, de pessoas.

### OS PRIMEIROS TRANSPLANTES DE FÍGADO EM PESSOAS COM FEBRE AMARELA

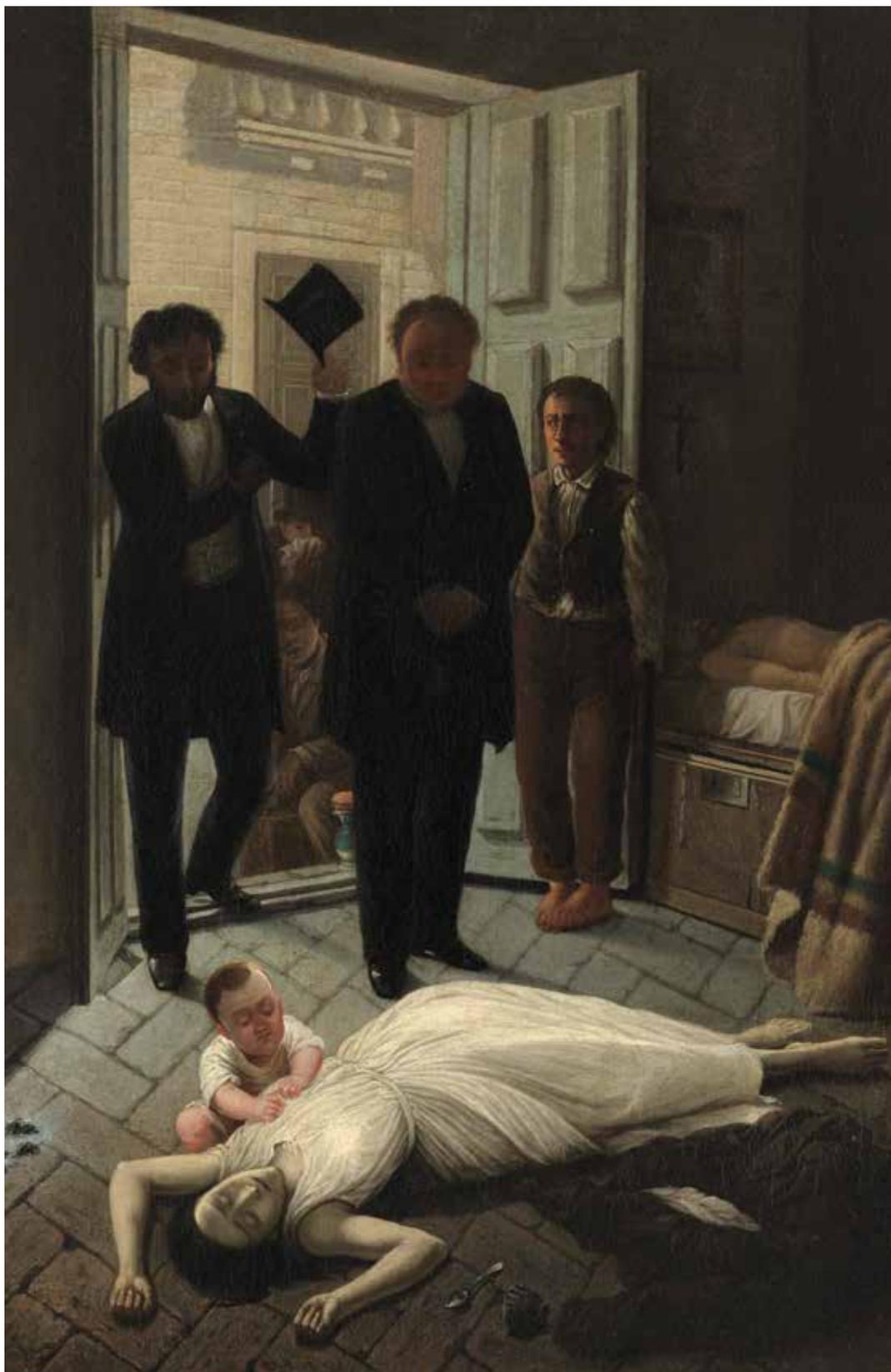
Em 8 de janeiro de 2017, um homem de 23 anos, D. R. F., foi internado com hepatite fulminante e suspeita de dengue grave na unidade de terapia intensiva do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-USP). Morador de Santana de Parnaíba, na Grande São Paulo, tinha viajado para Itambacuri, Minas Gerais, que na época vivia um surto de febre amarela. No dia seguinte os médicos o colocaram na lista de transplante de fígado, mas a operação não se concretizou: o homem morreu no dia 10, dois dias depois de chegar ao hospital. A necropsia indicou lesões severas no fígado e pancreatite, e os exames de laboratório confirmaram a causa de morte: febre amarela.

Apesar do desfecho frustrante, o cirurgião Luiz Augusto Carneiro D’Albuquerque, professor titular da Faculdade de Medicina da USP e chefe da Divisão de Transplantes de Fígado e Órgãos do Aparelho Digestivo do HC, decidiu, com sua equipe, que tentaria fazer um transplante de fígado caso chegasse outro paciente com febre amarela. Esse tipo de cirurgia em pessoas com essa doença nunca havia sido tentado antes por duas razões. A primeira é que os pacientes geralmente morriam antes da chegada do órgão a ser transplantado, como acontecera em janeiro de 2017. A segunda é que os médicos temiam o risco de reinfecção, já que se tratava de uma doença sistêmica, e o vírus poderia atacar o fígado novo após a cirurgia. Se fosse viável, porém, pensavam os médicos, o transplante poderia ser uma estratégia de tratamento para os 10% a 15% dos casos de febre amarela que evoluem para a forma grave e podem ser fatais.

Em 28 de dezembro de 2017, a engenheira G. S. S., de 27 anos, foi internada com falência hepática, um dos efeitos da infecção pelo vírus da febre amarela, no HC da USP. Semanas antes ela estivera a trabalho em Mairiporã, mas não havia se vacinado e se infectou. Em 20 de dezembro, ela procurou uma unidade básica de saúde na zona oeste da capital, recebeu o diagnóstico de dengue e voltou para casa, mas a febre e o mal-estar persistiam. Seis dias depois, levada a um hospital privado, descobriu que estava com danos severos no fígado, e em seguida foi transferida para o HC.<sup>98</sup>

A equipe médica confirmou o diagnóstico – hepatite fulminante, causada pelo vírus da febre amarela – e cogitou a possibilidade de fazer um transplante de fígado para salvar a mulher. Como a infecção era rápida e o risco de morte em algumas horas era alto, ela foi para o começo da fila de espera de transplantes. Teve sorte: encontraram um fígado compatível com o dela, de uma doadora de 16 anos que morrera em 28 de dezembro em Dourados, em Mato Grosso do Sul. O transplante, realizado no dia 30, foi o primeiro de que se tem notícia para tratar um caso grave de febre amarela. A cirurgia foi bem-sucedida, a mulher se recuperou bem e voltou para casa em fevereiro, após 40 dias de internação.<sup>99</sup> Outras pessoas com febre amarela que passaram por transplante de fígado tiveram de ficar internadas por até seis meses porque apresentaram encefalite ou pancreatite, um problema novo que se tornou comum: todos os pacientes com febre amarela atendidos na UTI da gastro do HC da USP tiveram pancreatite, o que poderia implicar a remoção da parte do pâncreas que havia se perdido como resultado da ação do vírus.

“Se não for tratada, uma parte dos pacientes com a forma grave de febre amarela morre rapidamente”, relatou D’Albuquerque. Em julho de 2018, ao rever o que passou nos meses anteriores, ele se lembrou de uma visita do diretor da FM-USP, José Otávio Costa Auler Jr., à UTI, para conhecer o poder da febre amarela, até então desconhecida da maioria dos médicos que se dispunham a combatê-la. Auler Jr. perguntou a um dos pacientes, sentado sobre a cama, como havia se infectado. A resposta:



*Um episódio de febre amarela em Buenos Aires, de Juan Manuel Blanes, 1871*

— Foi na casa de minha sogra, em Mairiporã. Fiquei três dias lá, no final de ano.

Auler Jr. perguntou se ele não havia se vacinado – não tinha – e se não pensou em usar repelente de insetos.

— Usei só no primeiro dia. Depois não usei mais. Não vi perigo nenhum.

Eram 6 da tarde. O rapaz, que estava internado havia três dias, “morreu às 10 da manhã do dia seguinte, com convulsões, sangrando, ictérico”, relatou D’Albuquerque.

A UTI da Divisão de Gastroenterologia recebeu 25 pacientes com febre amarela elegíveis para transplante de fígado. Sete receberam um fígado novo, dos quais quatro (dois deles com retransplante) morreram por causa de hemorragias intensas e três sobreviveram. A taxa de sucesso do transplante de fígado, de 43%, foi considerada relevante, por se tratar de uma aplicação experimental desse tipo de cirurgia. Os médicos observaram que o risco de reinfecção não se mostrou consistente, embora o vírus, em níveis baixos, persistisse no organismo das pessoas que haviam passado pela cirurgia. Havia também eventuais efeitos tardios da infecção viral; dois meses depois de ter deixado o hospital, a primeira mulher a passar pelo transplante relatou perda de memória recente e da coordenação motora, possíveis efeitos da encefalite por que passou.<sup>100</sup> De outro grupo de 18 pessoas com febre amarela em estado grave internadas no HC da USP, para as quais fígados compatíveis não chegaram a tempo, 16 morreram.

De dezembro a abril de 2018, 21 pessoas com febre amarela em estado grave passaram por transplante de fígado em hospitais de São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais; 9 sobreviveram. “O transplante é válido, mas deve ser feito com critérios muito precisos”, comentou D’Albuquerque a uma jornalista.<sup>101</sup> A experiência acumulada indicava que as pessoas com hepatite fulminante causada pelo vírus da febre amarela não poderiam esperar pelo transplante como as pessoas que necessitam de outro fígado, por causa da rapidez da infecção. Outra conclusão: o transplante de fígado poderia ser recomendado para pessoas com febre amarela com lesões irreversíveis no fígado, mas ainda com os outros órgãos preservados. Disfunção renal, pancreatite aguda grave, encefalopatia, hemorragia

cerebral ou digestiva, redução da capacidade de coagulação sanguínea e queda severa de pressão arterial começaram a ser vistas como contraindicações à cirurgia.<sup>102</sup>

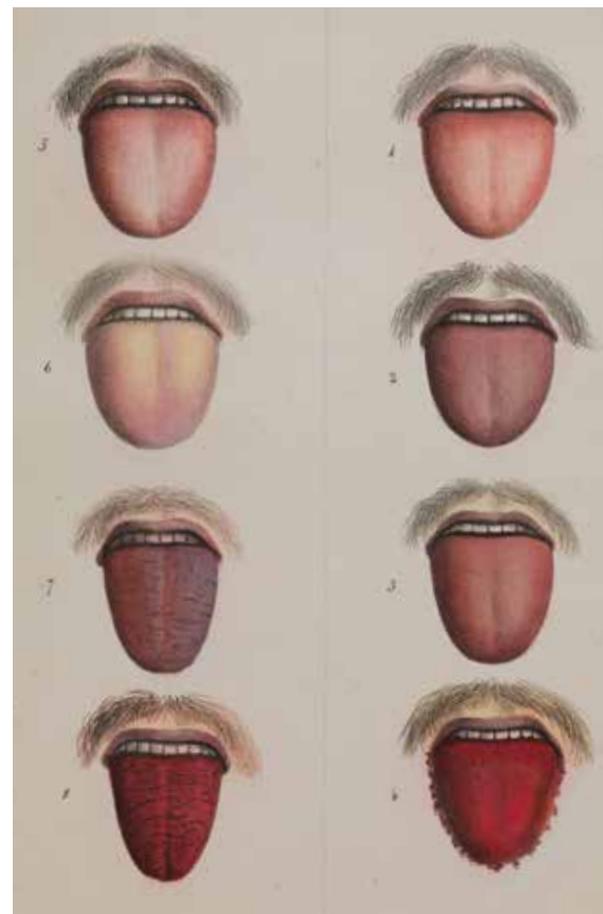
### OUTROS CAMINHOS PARA TRATAR CASOS GRAVES

No final da tarde de 5 de janeiro, uma sexta-feira, um paciente com quadro hemorrágico que havia sido internado inicialmente em um hospital de Mairiporã chegou ao pronto-socorro do Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER), ao lado da SES-SP e vizinho do HC da USP. “Não conseguimos deter a evolução da doença e o paciente morreu duas horas depois de chegar”, relatou o infectologista Ralcyon Francis Azevedo Teixeira, diretor da Divisão Médica do hospital. No final de semana mais três pessoas com febre amarela foram transferidas de Mairiporã para o Emílio Ribas; uma delas morreu logo depois de internada.

Na manhã de segunda-feira, dia 8, o prefeito de Mairiporã, Antonio Aiacyda, reuniu-se com Adriano, Boulos e a equipe do CVE. Um dos resultados da conversa foi a definição do IIER e do HC da USP como hospitais de referência para atender aos casos mais graves de pessoas com febre amarela no estado de São Paulo. À tarde, Teixeira ligou para a infectologista e intensivista Ho Yeh Li, coordenadora da unidade de terapia intensiva de doenças infecciosas do HC da USP, e perguntou se ela poderia deslocar uma parte da equipe dela para ajudar os médicos que atendiam pacientes com febre amarela em um hospital municipal de Mairiporã. O plano inicial era montar um hospital de campanha e trabalhar com as equipes médicas da cidade vizinha. Ho pediu:

— Gostaria de ver para onde meus residentes irão.

No dia seguinte, Teixeira e Ho verificaram que Mairiporã era “uma cidade dentro da mata e uma mata dentro da cidade”, como eles disseram. O hospital da cidade recebia continuamente pessoas com suspeita de febre amarela e já havia registrado mais de sete mortes por causa dessa doença – em média, duas por dia. Como faltavam equipes e equipamentos adequados,



Esta ilustração de 1820 mostra os diferentes estágios da língua de uma pessoa com febre amarela. Rosto, olhos ou língua vermelhos, febre, dor de cabeça, dores musculares, vômitos, perda de apetite e tontura constituem os sintomas da fase aguda da doença. Ilustração publicada originalmente em *Observations sur la fièvre jaune, faites à Cadix, en 1819*, de Etienne Pariset e André Mazet

Os quatro estágios de desenvolvimento da febre amarela na face de um mesmo indivíduo. Ilustração publicada originalmente em *Observations sur la fièvre jaune, faites à Cadix, en 1819*, de Etienne Pariset e André Mazet





Um homem reclina-se ao lado da cama para vomitar, na visão dramática de José Guadalupe Posada no quadro *Morte de Aurelio Caballero por febre amarela em Veracruz*, de 1892

os médicos acharam melhor enviar para o HC da USP os casos mais graves. “No mesmo dia trouxemos dois”, lembrou-se ela.

Começou então um trabalho hercúleo das equipes médicas para salvar a vida das pessoas com uma doença atroz e, em São Paulo, rara, sobre a qual os médicos conheciam muito pouco – e no início não sabiam como tratar. Primeiramente, fizeram o fluxo de atendimento, definindo a gravidade dos casos atendidos nos municípios da Grande São Paulo, e começaram a estabelecer as estratégias de tratamento, que seriam modificadas continuamente nas semanas seguintes. De acordo com a gravidade, os pacientes seriam levados ao Emílio Ribas ou ao HC. Os casos menos graves foram para o Emílio Ribas e eram tratados com a chamada terapia de suporte, com hidratação e monitoramentos renal, hepático e cardíaco. Em três meses, o

hospital recebeu 108 casos suspeitos, dos quais 76 foram confirmados para febre amarela, com uma letalidade de 27,6%. A situação exigiu adaptações: o limite do equipamento de leitura de enzimas transaminases, produzidas pelo fígado, era de apenas um terço dos níveis apresentados pelos pacientes com febre amarela, impondo a necessidade de diluir o sangue para obter resultados precisos.

Os casos mais graves foram para o HC. Ho e sua equipe logo viram o poder do vírus: “Os pacientes chegavam acordados, conversando, embora com exames ruins. Depois de seis horas, estavam entubados, em 12 horas entravam em coma e em 24 horas morriam”. No início, um em cada quatro morria em um dia; os outros permaneciam na UTI em média 2,5 dias.

Os danos no fígado prejudicavam a produção de proteínas chamadas fatores de coagulação sanguínea, facilitando hemorragias. Em consequência, as pessoas com febre amarela em estágio avançado eliminavam sangue pela boca, pelo nariz, nas fezes, até mesmo pelos chamados sítios de punção, os orifícios pelos quais se colocam agulhas para aplicação de soro ou medicamentos nas veias periféricas. Em junho de 2018, passada a tormenta, Ho parecia manter ainda vivo na memória o desgosto que sentia nas manhãs em que entrava na UTI e sentia um cheiro forte de sangue coagulado: “Eles morrem sangrando”. Vários médicos e enfermeiros tiveram esgotamento físico e emocional, o chamado *burn out*, diante da intensa tensão vivida principalmente em janeiro de 2018.

Em alguns momentos o HC tratou de 12 pessoas com febre amarela ao mesmo tempo. De 9 de janeiro a 30 de abril de 2018, passaram por lá 97 pacientes com diagnóstico confirmado de febre amarela, vindos de Mairiporã, Atibaia, Cotia, Nazaré Paulista, Guarulhos, das cidades da Baixada Santista, Registro e São Bernardo do Campo. A letalidade foi de 56% – ainda que alta, abaixo da esperada (80%), por causa das técnicas de tratamento que as equipes do HC começaram a testar, modificar e implantar à medida que chegavam mais pacientes.

A complexidade da doença indicava que o tratamento não exigia apenas infectologistas, mas também especialistas de outras áreas – transplante de fígado, neurologia, nefrologia, hematologia, farmácia, enfermagem, fisioterapia e outras – que



deveriam trabalhar em conjunto. A busca por estratégias que pudessem reduzir a letalidade da doença exigiu conhecimento, senso de equipe, rapidez e ousadia, ao mesmo tempo que se tentava entender: por que o vírus causava uma doença tão grave? O próprio organismo poderia contribuir, de algum modo, para agravar as lesões?

As equipes se reuniam duas vezes por dia: às 8 da manhã, para acertos administrativos, como o envio de ambulâncias para buscar pacientes em outros hospitais, e à tarde, para ajustes de procedimentos médicos. Em duas semanas, fizeram e refizeram cinco versões de protocolos de atendimento, definindo os exames a serem feitos e as medicações a serem adotadas, com as respectivas dosagens.

Assim que chegavam, os pacientes eram submetidos a um ultrassom abdominal, que indicava um fenômeno que não havia sido descrito: a lesão total do pâncreas, antes mesmo dos danos severos ao fígado. Três em cada quatro pacientes seguiam logo para hemodiálise para evitar as consequências da perda de funcionamento dos rins, um dos efeitos comuns da infecção por febre amarela. Foi por causa da ação rápida do vírus que a equipe médica coletava amostras de sangue dos pacientes para exames quatro vezes por dia; o normal era uma ou duas vezes por dia.

Em abril, quatro meses depois dos primeiros casos, estava maduro o conjunto de três medidas principais contra a febre amarela, que reduziu a letalidade dos pacientes atendidos em seguida.

A primeira medida era a administração de medicamentos anticonvulsivantes quando a amônia, eliminada pelo fígado atingido pelo vírus, começasse a subir para níveis acima do normal. O aumento do volume do nervo óptico, avaliado por ultrassom, era uma indicação do risco de acúmulo excessivo de líquido nos espaços intra e extracelular do cérebro, o chamado edema cerebral, implicando o uso de anticonvulsivantes.

A segunda medida era a hemodiálise, que deveria ser iniciada quando a acidose metabólica, detectada pelos níveis abaixo do normal de bicarbonato no sangue, fosse detectada, e não de acordo com a alta da ureia, o critério tradicional.



As equipes da UTI de Doenças Infecciosas do HC da USP (à esquerda, no alto) atenderam 97 pacientes com diagnóstico confirmado de febre amarela de 9 de janeiro a 30 de abril de 2018. No início, muitos chegavam acordados, entravam em coma em 12 horas e morriam em um dia. A hemodiálise (ao lado) foi uma das técnicas adotadas para evitar as consequências da perda de funcionamento dos rins, um dos efeitos comuns da infecção por febre amarela

A terceira medida era a troca de plasma, a parte líquida do sangue, que corresponde a cerca de 2/3 de seu volume. Adotado inicialmente por equipes médicas do Rio de Janeiro e ajustado continuamente, esse procedimento poderia reduzir a carga viral e a intensidade da resposta do sistema de defesa do organismo, repor os fatores de coagulação e evitar o sangramento do estômago, do intestino e dos sítios de punção. O protocolo que melhor funcionou foi a troca plasmática duas vezes por dia, durante pelo menos três dias, se necessário complementada com transfusão de plaquetas e medicação estabilizadora de plaquetas.

Indicada para pacientes com fator de coagulação V abaixo de 50% e amônia acima de 70%, a troca plasmática mostrou-se uma técnica de custos menores, mais simples e com menos efeitos colaterais que o transplante de fígado, que deixou de ser indicado, à medida que os pacientes sobreviviam. A troca de plasma foi usada em 12 pacientes, mas em estágios avançados da doença, de modo que não trouxe os resultados esperados, e os sete primeiros morreram; os cinco finais, com o protocolo ajustado, sobreviveram à infecção. As contraindicações para esse procedimento se tornaram evidentes: sangramentos, crises convulsivas e pressão arterial instável.

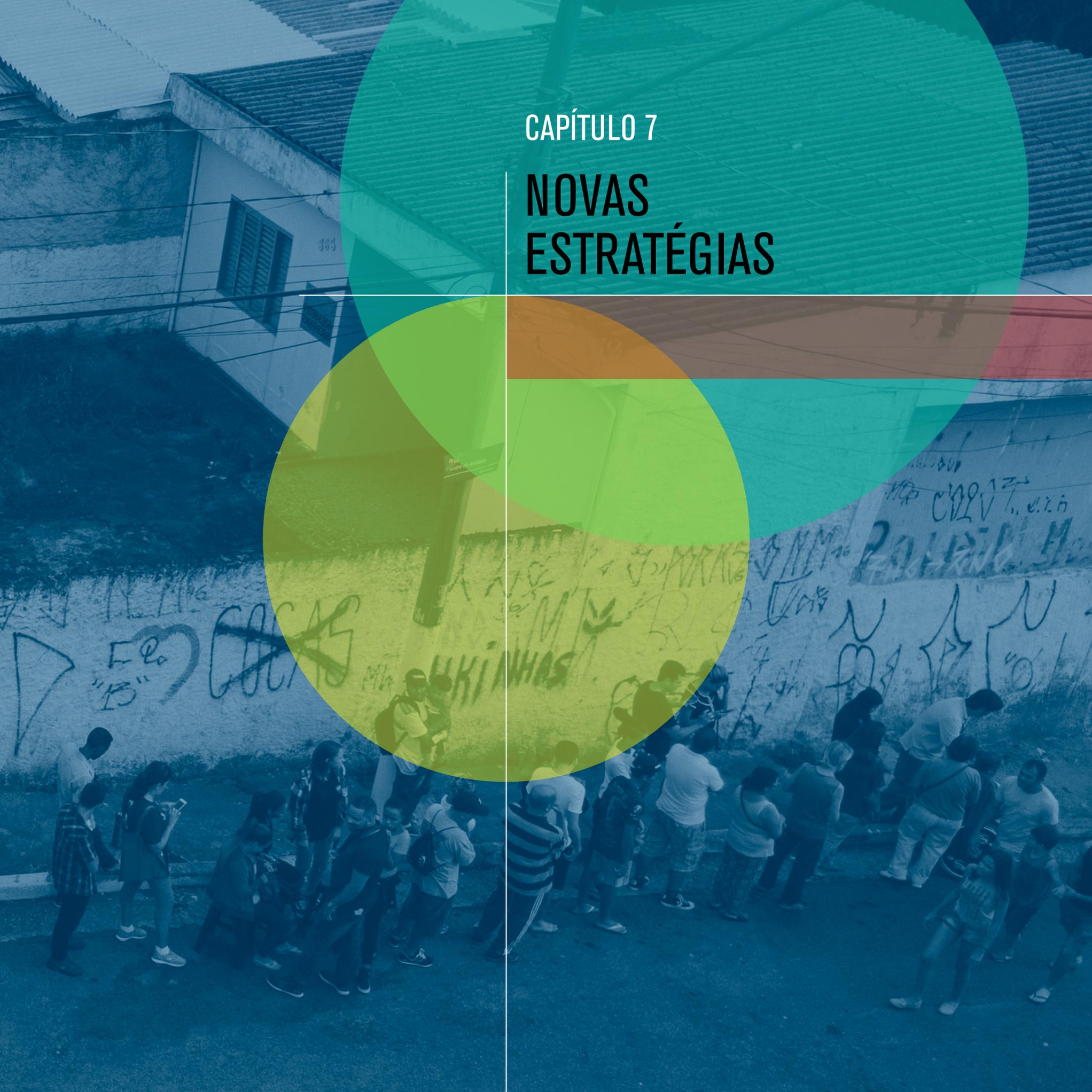
A experiência das equipes dos dois hospitais evidenciou a necessidade de revisão dos critérios de diagnóstico das formas leve, moderada ou grave de febre amarela. Teixeira e Ho relataram que alguns pacientes não tinham febre e outros evoluíram rapidamente para a fase mais grave da doença. A infecção poderia se estender por 20 dias, mais do que o dobro dos relatos anteriores. Vários pacientes que viveram os estágios mais graves de febre amarela, depois de recuperados, apresentaram meningite ou hepatite tardia ou autoimune, o que às vezes impunha a necessidade de reinternação. “Temos de repensar o que aprendemos sobre a febre amarela”, sugeriu Teixeira.





## CAPÍTULO 7

# NOVAS ESTRATÉGIAS





Quinta-feira, 25 de janeiro de 2018.  
Os paulistanos aproveitam o feriado para tomar a vacina contra a febre amarela, ainda que enfrentando filas como esta, diante de uma unidade básica de saúde da Vila Sônia, zona sul da capital

**A**lém dos transplantes de fígado para pessoas com febre amarela, bastante noticiados, e das novas abordagens de tratamento dos casos graves, que corriam em silêncio no Emílio Ribas e no HC da USP, houve outras inovações. O crescimento contínuo no número de pessoas infectadas motivou uma mudança na estratégia de vacinação, com a adoção da vacina fracionada, como forma de atender ao maior número possível de pessoas em áreas de risco de transmissão do vírus.

A despeito do crescente número de casos registrados em Mairiporã, o ano de 2018 começou com uma boa notícia: a reabertura dos parques estaduais do Horto, da Cantareira e do Tietê, fechados a partir de outubro de 2017 como medida preventiva contra a febre amarela; outros 23 parques da cidade, todos municipais, continuaram fechados até março, porque a vacinação dos moradores vizinhos ainda não havia atingido os níveis de segurança desejados pelas equipes de saúde. “Vamos abrir com todas as recomendações. Pessoas que desejam visitar a área devem estar vacinadas”, ressaltou Boulos ao anunciar a reabertura dos três parques, em 3 de janeiro.<sup>103</sup> Na manhã do dia 10, uma quarta-feira, o secretário da Saúde, David Uip, compareceu à reabertura dos parques da zona norte e atendeu jornalistas. Uma equipe de uma emissora de televisão percorreu o parque e flagrou uma família que não tinha atendido às recomendações e havia entrado sem ter tomado a vacina contra a febre amarela. Uip enfatizou que todas as pessoas deveriam se vacinar para não correr o risco de se infectarem com o vírus. Logo depois, um apresentador de um programa de outra emissora perguntou ao secretário, em uma entrevista ao vivo:

— De quem o senhor recebeu ordens para reabrir o parque?

Mantendo a calma, Uip respondeu:

— Olha. A única pessoa que me dava ordens já morreu. Era meu pai.

Em seguida o secretário da Saúde explicou que a decisão se fundamentou em avaliações técnicas de sua equipe, cujas estratégias ele sempre referendava. Depois ele foi o centro de uma entrevista coletiva com jornalistas e mostrou firmeza nas respostas. A certa altura da conversa, ele comunicou:

— Não tenho pressa para ir embora. Estou aqui até a última pergunta que vocês queiram fazer.

As entrevistas que ele, Boulos, Regiane e Helena – as quatro pessoas da Secretaria da Saúde autorizadas a falar sobre febre amarela em São Paulo – concediam a jornalistas eram constantes, quase diárias. Em janeiro de 2017, uma conversa na SES-SP entre a equipe de saúde e os jornalistas dos principais jornais e emissoras de televisão de São Paulo ajudou a reduzir a distância entre eles, a eliminar dúvidas e a motivar reportagens mais criativas sobre as formas de combate à febre amarela. “Adotamos a absoluta transparência, inclusive com as más notícias. Não podíamos passar vulnerabilidade e fragilidade”, comentou Uip em junho de 2018, ao relembrar das estratégias de comunicação adotadas durante a epidemia de febre amarela silvestre em São Paulo.

## UMA MORTE MISTERIOSA NO ZOOLOGICO

Um episódio instigante marcou o início de 2018. Em 10 de janeiro, depois de o vírus da febre amarela ter eliminado as 17 famílias de bugios do Horto Florestal,<sup>104</sup> a Fundação Parque Zoológico de São Paulo notificou na base nacional de registro de casos de doenças de notificação obrigatória, o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), a morte de um bugio adulto encontrado morto perto do bosque das aves africanas, dentro do zoológico, o maior do país, na zona sul da capital. A informação chegou às equipes do CVE, que foram a campo investigar. Os exames histopatológicos, de imuno-histoquímica

e de PCR realizados no IAL confirmaram a infecção pelo vírus da febre amarela.

No final da tarde do dia 22, depois de os portões fecharem e os visitantes saírem, Roberta Spinola, do CVE, e Tatiana D'Agostini, do EpiSUS-SP, encontraram-se com o diretor-presidente da Fundação Zoológico, Paulo Magalhães Bressan, para apresentarem os resultados dos testes no IAL e as medidas de precaução a serem tomadas para evitar a transmissão do vírus às pessoas. Não havia dúvidas sobre a primeira delas, realizada no dia seguinte: fechar para visitantes o zoológico – prestes a completar 60 anos –, o Zoo Safari, o Jardim Botânico e o Parque de Ciência e Tecnologia, da USP, que integram o Parque Estadual das Fontes do Ipiranga, uma área ampla de Mata Atlântica no município de São Paulo.

Outra medida imediata: uma campanha de vacinação dos moradores dos bairros mais próximos, começando pelos funcionários do zoológico – até aparecer o bugio morto, a região não fazia parte da área de risco de transmissão, por estar distante da zona norte. Com sua equipe, o biólogo Cauê Monticelli colocou telas ao redor dos espaços em que os outros primatas viviam, para deter os mosquitos. A bióloga Patrícia Locosque Ramos coordenou a coleta de amostras de sangue, enviadas para análise no IAL, em busca de outros animais eventualmente infectados, e cuidou da comunicação entre as equipes de saúde e do zoológico, mantendo-as atualizadas.

Era uma situação intrigante porque de 10 a 15 famílias de bugios viviam na mata em que um deles fora recolhido sem vida em 10 de janeiro. Nos dias seguintes, porém, nenhum outro morreu com febre amarela. Normalmente o vírus se espalhava e eliminava a maioria ou a totalidade dos animais, como havia acontecido no Horto.<sup>105</sup> As análises indicaram que se tratava de um fato isolado, com baixo risco de transmissão do vírus da febre amarela para outros animais e para as pessoas.

Mas persistia a pergunta, que não encontrou uma resposta conclusiva: Por que apenas um macaco morreu no zoológico?

Não havia matas conectando o Parque das Fontes do Ipiranga ao Horto Florestal, por onde o vírus pudesse circular como tinha feito até então: as duas matas estavam separadas por 32 km de asfalto e concreto da área urbana da metrópole.





No início de 2018, as equipes de saúde instalaram postos móveis nas ruas para vacinar os moradores dos bairros do distrito de Grajaú, zona sul da cidade de São Paulo. Janeiro de 2018 foi o ápice da febre amarela silvestre, com 40 casos autóctones e 21 mortes no estado de São Paulo desde janeiro do ano anterior

Uma possibilidade para explicar o fato de o vírus ter chegado às matas próximas ao zoológico seria o tráfico de animais. Como a linhagem genética do vírus que havia infectado o bugio no zoológico era mais semelhante à encontrada no município de Piracaia, a 100 km de distância, do que na vizinha Mairiporã, outra possibilidade seria uma pessoa infectada com o vírus da febre amarela em Piracaia, sem sintomas, ter vindo ao zoológico e sido picada por um mosquito, que teria transmitido o vírus ao bugio, em um episódio isolado.<sup>106</sup>

Souza, do IAL, examinava a possibilidade de a circulação do vírus – além do processo predominante, com animais e mosquitos – ser feita por intermédio das pessoas, de três formas distintas: transporte legal ou ilegal de animais infectados; transporte involuntário de mosquitos transmissores, por exemplo, dentro de carros, caminhões ou ônibus; e por pessoas infectadas sem sintomas ou sem suspeita de febre amarela. “Não podemos esquecer que apenas 20% das pessoas infectadas com o vírus manifestam claramente a doença, enquanto 80% permanecem assintomáticas ou com sintomas gerais, dor no corpo ou febre baixa, que podem ser confundidos com os de outras doenças”, argumentou. No final de maio de 2018, ele detalhava as conexões – definidas por sequências genéticas idênticas ou muito similares – entre áreas de circulação do vírus em Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro e São Paulo, que possivelmente, para ele, teriam sido mediadas, de algum modo, pelas pessoas.<sup>107</sup>

Janeiro de 2018 foi o ápice da febre amarela silvestre, com 40 casos autóctones e 21 mortes no estado de São Paulo desde janeiro do ano anterior. De julho de 2016 a janeiro de 2017, a SES-SP registrou 617 macacos mortos com diagnóstico confirmado de febre amarela, dos quais 60% na região de Campinas.<sup>108</sup> Com medo, milhares de paulistanos formaram longas filas em frente aos postos de saúde para se vacinarem. Em uma entrevista ao *Estado de S. Paulo* em 9 de abril de 2016 – dia seguinte à morte do homem de 38 anos em Bady Bassitt –, o historiador Patrick Zylberman, professor da Université Sorbonne-Paris Cité, da França, afirmou:

O medo, o terror acompanha a memória surda das epidemias. Não esqueçamos que a peste negra talvez tenha ceifado em alguns anos 50 milhões de vidas em uma Europa que, em meados

do século 14, tinha 80 milhões de habitantes. Esse gostinho de cataclismo sobreviveu em nossa cultura até recentemente. Nós poderíamos citar a devastação pela cólera, que a América do Sul enfrentou mais uma vez em 1991, ou ainda a poliomielite, que gerou pânico, como em Nova York em 1916, com 27 mil casos e 6 mil mortes. O historiador grego Tucídides foi o primeiro a descrever a desintegração social causada por uma epidemia violenta: o esfacelamento das autoridades, a desorganização brutal das estruturas sociais e mentais, o rebaixamento do Estado, uma sociedade humana no limite de suas forças. De uma precisão fantástica, sua pintura nunca foi superada.

Zylberman observou que as reações típicas às epidemias abrangem “a fuga, os movimentos de pânico, o aumento vertiginoso do preconceito violento, as teorias conspiratórias, a xenofobia e a demofobia”. “É razoável ter medo?”, ele se perguntou, para em seguida responder:

O medo pode existir, na verdade, quando ele engendra a prudência, fruto da tomada de consciência da necessidade de se preparar para lutar contra os riscos epidêmicos. Ele não é razoável, por outro lado, se apenas aumenta nossa tendência espontânea de considerar antes de mais nada os piores cenários.<sup>109</sup>

Em um artigo na *Folha de S.Paulo* em 31 de janeiro de 2018, Boulos e Regiane reconheciam:

É compreensível que o temor do desconhecido leve as pessoas a atitudes impensadas, por vezes irracionais. Esse fato ajuda a explicar a corrida pela vacina contra a febre amarela nos postos de saúde da cidade de São Paulo e da região metropolitana neste início de ano.

Pessoas para as quais a vacina é sabidamente contraindicada se arriscaram por uma dose, e houve quem saísse do centro urbano, onde o vírus não circula, para ir a Mairiporã, principal foco de transmissão silvestre da doença, tentar ser imunizado. Na busca por proteção, muitos se expuseram ao risco de serem infectados.<sup>110</sup>

A gravidade da situação impôs mudanças nas estratégias de prevenção à transmissão do vírus da febre amarela.

## O FRACIONAMENTO DA VACINA

Em 2017, o Bio-Manguinhos, único produtor nacional da vacina contra a febre amarela, tinha ampliado a produção mensal de 4 milhões para 6 milhões de doses e interrompido as exportações para priorizar o mercado interno. Mesmo assim, poderia faltar vacina para acompanhar a expansão da área de circulação do vírus. Desde novembro de 2016, o vírus avançava com rapidez inesperada em regiões antes consideradas livres da doença nos estados de Minas Gerais, Espírito Santo, São Paulo e Rio de Janeiro. Em todo o país, a febre amarela já tinha atingido 907 pessoas e causado 314 mortes, de junho de 2016 a janeiro de 2018. Diante dessa situação, discutida com representantes dos órgãos de saúde dos estados desde março de 2017, o Ministério da Saúde aprovou o uso da vacina fracionada – equivalente a 1/5 da dose completa – como a solução mais adequada para enfrentar a epidemia de febre amarela silvestre.<sup>111</sup>

Era a primeira grande mudança na estratégia brasileira contra o vírus que se alastrava: em vez de vacinar apenas os moradores das áreas de risco, como determinado pelos critérios do ministério ou em São Paulo pelos corredores ecológicos, ampliava-se a área de vacinação para todo o território dos estados em que a epidemia avançava. O plano era aplicar a vacina fracionada em quase 22 milhões de moradores de 77 municípios de São Paulo, Rio de Janeiro e Bahia do final de janeiro até março de 2018. Quem precisasse viajar para países que exigiam o certificado de vacinação contra a febre amarela receberia a dose completa, aplicada também nos moradores de áreas próximas a matas.

A nova estratégia exigiu uma intensa argumentação, com o propósito de assegurar que a vacina fracionada poderia ter a mesma eficácia que a completa. “A vacina produzida por Bio-Manguinhos apresenta uma concentração de imunogênico até 60 vezes superior ao que é considerado ideal”, afirmou Boulos.<sup>112</sup> “Estamos absolutamente tranquilos sobre a eficácia do fracionamento”, reforçou Akira Homma, consultor científico sênior do Bio-Manguinhos. Com o fracionamento, um frasco com cinco doses serviria para vacinar até 25 pessoas nas áreas em que o vírus ainda não havia chegado, mas poderia chegar



Em maio de 2018, uma equipe de saúde do município de São Paulo instalou um posto móvel de vacinação no corredor de acesso da estação Clínicas do metrô

logo. Cada pessoa, em vez de 0,5 mililitro (ml) da dose padrão, receberia 0,1 ml, por meio de seringas especiais. “Com os 4 milhões de doses que temos, conseguiremos atender todo mundo”, Homma assegurou.<sup>113</sup>

A mudança apoiava-se em uma experiência anterior: em 2003, por causa dos estoques baixos de vacina, a OMS tinha aprovado o fracionamento da vacina para deter a epidemia de febre amarela de outro tipo – a urbana, transmitida pelo *Aedes* sp. Em Angola e na República Democrática do Congo (RDC), cerca de 30 milhões de pessoas receberam a vacina fracionada, também de 1/5 da dose completa. Embora não houvesse outra saída para vacinar o maior número possível de pessoas, deu certo. Em fevereiro de 2018, uma equipe do Centro de Prevenção e Controle de Doenças (CDC), dos Estados Unidos, apresentou os resultados de um teste com 716 pessoas que receberam a vacina 17-DD, produzida pelo Bio-Manguinhos, na campanha realizada em 2016 em Kinshasa, a capital da RDC. As análises de amostras de sangue obtidas antes da vacinação e de 28 a 35 dias depois indicaram que 98% das pessoas que não possuíam anticorpos os produziram depois de vacinadas. Era uma forte indicação de que vacina fracionada poderia ativar a produção de anticorpos contra o vírus causador da doença em níveis similares aos da vacina padrão.<sup>114</sup>

Quando o fracionamento foi adotado na África e no Brasil, a capacidade de as doses fracionadas ativarem as defesas do organismo – a imunogenicidade – apoiava-se em resultados obtidos em três testes com seres humanos. O primeiro, de 1988, foi feito pelo Bio-Manguinhos com 300 militares com idade entre 18 e 47 anos. No segundo, de 2008, uma equipe da Universidade de Leiden, na Holanda, verificou que 1/5 da dose normal apresentava o mesmo efeito protetor que a dose padrão em 175 pessoas com idade entre 25 e 27 anos. No terceiro teste, publicado em revistas científicas em 2013 e 2014, um grupo da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) do Rio de Janeiro avaliou a eficácia da vacina em seis concentrações distintas: 1/1 (inteira) e frações de aproximadamente 1/3, 1/10, 1/60, 1/170 e 1/900 da dose padrão. Os participantes – 749 soldados com idade média de 19,4 anos – foram divididos em seis grupos; cada um recebeu uma dose diferente. Os resultados indicaram que



Campanha de vacinação contra a febre amarela em um centro de saúde da periferia de Kinshasa, capital da República Democrática do Congo (RDC). Em Angola e na RDC, cerca de 30 milhões de pessoas receberam a vacina fracionada, de 1/5 da dose completa. O fracionamento foi usado depois no Brasil, também por causa dos estoques baixos de vacina

as concentrações de até 1/10 da dose original preservavam os efeitos protetores contra o vírus induzido pela dose padrão.<sup>115</sup>

Em um documento de 2016 sobre o fracionamento da vacina, a OMS observou que os três testes em seres humanos apresentavam limitações, porque o número de participantes e a faixa de idade eram restritos, o que impedia conclusões mais abrangentes. Por essa razão, crianças com até 2 anos de idade, gestantes e pessoas com mais de 60 anos, que não tinham sido representadas nesses estudos, continuariam recebendo a vacina padrão. Reduzindo as incertezas, em 2016, com base em 12 estudos clínicos realizados entre 1965 e 2011 com 4.868 pessoas, pesquisadores do Imperial College de Londres concluíram que a dose de 1/10 havia gerado uma resposta, medida pela produção de anticorpos neutralizantes do vírus, equivalente a 97% da dose padrão.<sup>116</sup>

A duração do efeito protetor contra o vírus era bastante questionada nas entrevistas e debates sobre a vacina fracionada. Médicos, pesquisadores e autoridades da Saúde afirmavam que a dose com 1/5 da concentração poderia manter a proteção contra o vírus por pelo menos oito anos. Essa informação se apoiava em um estudo da Fiocruz publicado somente em junho de 2018, indicando que 85% dos 318 militares que haviam participado do teste feito em 2009 mantinham níveis altos de anticorpos em 2017.<sup>117</sup> A duração da dose padrão também estava sendo reavaliada. Em 2017, seguindo uma recomendação da OMS, o Ministério da Saúde anunciara que o Brasil passaria a adotar a vacina contra a febre amarela em dose única, dispensando a necessidade de uma dose de reforço a cada 10 anos.

Em março de 2018, apesar da mobilização, a campanha de vacinação com a dose fracionada foi prorrogada nos três estados que aderiram à recomendação – São Paulo, Rio de Janeiro e Bahia. O Rio de Janeiro, que registrara 112 casos e 51 mortes por febre amarela desde o início do ano, tinha atingido apenas metade das 500 mil pessoas almejadas. São Paulo apresentava um resultado similar, com 54% da população-alvo vacinada. A vacinação tinha sido ampliada para toda a capital – não apenas nas áreas de risco – e já havia atingido 67,5% da população.<sup>118</sup> No entanto, na Baixada Santista – onde o vírus deveria chegar logo, de acordo com as previsões das equipes de saúde

– permanecia com um dos menores índices de cobertura vacinal, 41,9%. Até esse momento o estado de São Paulo registrara 326 casos e 116 mortes por febre amarela desde o ano anterior. Mairiporã era o primeiro, com 141 casos e 39 mortes, seguido por Atibaia, com 52 casos e 14 mortes.<sup>119</sup>

Era difícil entender por que as pessoas – que um mês antes chegavam de madrugada e formavam longas filas diante dos postos de saúde – agora evitavam a vacina. Para os especialistas dos órgãos de saúde, a menor procura poderia ser uma consequência das notícias falsas, que atribuíam as mortes por febre amarela à própria vacina, e à desinformação das equipes de saúde sobre o efeito protetor da dose fracionada e à persistência da ideia equivocada de que a dose menor não teria o mesmo efeito que a completa.<sup>120</sup> “Os próprios profissionais da saúde estavam dizendo que a dose fracionada era uma dose fraca”, afirmou a coordenadora substituta do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde, Ana Goretti, a uma jornalista.<sup>121</sup>

## OS CAMINHOS DO VÍRUS

A comparação entre as linhagens genéticas permitiu a identificação da origem e os caminhos possíveis dos vírus que chegaram a São Paulo nos últimos anos. De acordo com as análises da equipe de virologia do IAL, uma linhagem que saiu de Altamira, no Pará, em 1998 e passou antes por Minas Gerais foi a que causou o surto de 2000 em São Paulo. Outra, que emergiu em 1998 na Venezuela e em 2004 despontou no Amazonas e em Mato Grosso, deve ter provocado o surto de 2006 e 2007 em São Paulo. O vírus que em 2016 se manifestou em dois moradores do estado de São Paulo, causando a morte dos dois,<sup>122</sup> circulou em Breves, no Pará, em 1997, e em Roraima em 2002.

Com um roteiro mais complexo, o vírus do surto de 2017 deve ter saído da Amazônia em 2014, atravessado a região Centro-Oeste, por meio de corredores de florestas, e chegado na mesma época, por rotas diferentes, aos estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro e Espírito Santo. “O vírus segue rotas naturais, provavelmente matas ou fragmentos de matas, que se

repetem historicamente, desde a década de 1930, mas não as conhecemos”, Souza observou.

As análises genéticas e geográficas convergiram ao registrar as duas entradas do vírus em São Paulo. Na primeira, em 2016, o vírus veio de Minas Gerais, entrou em São José do Rio Preto e Ribeirão Preto; essa linhagem deve ter se extinguido, em consequência da escassez de matas ou de hospedeiros, ou silenciado. Na segunda entrada, em 2017, o vírus veio pelo sul de Minas Gerais e entrou em São Paulo pelo município mineiro de Poços de Caldas, chegou a Campinas, passou pela Grande São Paulo e continuava circulando no litoral e no Vale do Ribeira, por ter encontrado um ambiente favorável, a Mata Atlântica, com alta densidade de mosquitos e primatas, como a Amazônia.

No início de 2018, chegou ao litoral paulista. A primeira morte registrada foi a de um homem de 34 anos que morava em um bairro do município de Itanhaém. Em 26 de janeiro, com dor de cabeça e nas costas, perda de apetite e vômitos, ele procurou uma unidade de saúde da cidade. Encaminhado à unidade do Instituto de Infectologia Emílio Ribas no Guarujá, também no litoral, morreu três dias depois.<sup>123</sup>

“Andando por lá, descobri que os macacos das matas tinham começado a morrer há pelo menos dois meses antes, e só começaram a encontrar os animais mortos na semana seguinte ao óbito do morador”, contou Roberta Spinola. Ela foi a campo, em busca do local provável de infecção, e o encontrou: um bananal vizinho de uma mata com uma trilha para Marsillac e Parelheiros, dois distritos no extremo da zona sul do município de São Paulo, com áreas protegidas de Mata Atlântica, na divisa com os municípios litorâneos, onde o vírus já havia chegado e era combatido por meio da vacinação, iniciada em dezembro de 2017. A primeira morte por causa da febre amarela em Parelheiros ocorreu em 29 de março: foi a de um homem de 72 anos, que, por causa de um problema cardíaco, aguardava uma consulta médica para ver se poderia tomar a vacina.<sup>124</sup>

O vírus prosseguia rumo ao litoral norte. Uma evidência de sua expansão foi a morte, em 1º de abril, de um homem de 41 anos, morador de um bairro rural de Ubatuba, a 8 km de Paraty, no Rio de Janeiro, onde um macaco morto, infectado pelo vírus da febre amarela, já tinha sido encontrado. Seguindo



Em meio a matas e plantações de bananeiras, o município de Itanhaém registrou a primeira morte de uma pessoa por febre amarela no litoral paulista em janeiro de 2018. O episódio motivou uma investigação de campo da equipe do CVE



Mapas como este, indicando os caminhos do vírus, fundamentaram o planejamento da vacinação no litoral e interior paulista. As linhas vermelhas correspondem às rotas efetivas do vírus até fevereiro de 2018; as laranja são as rotas prováveis. As áreas em vermelho são prioritárias de vacinação na Baixada Santista no primeiro semestre de 2018

pelas matas de Guarulhos, o vírus tinha chegado em março a Taubaté, a 100 km de Ubatuba.<sup>125</sup>

Nessa região, que integra a serra da Mantiqueira, além de cuidar da vacinação nas cidades, as equipes de saúde tiveram de buscar os moradores mais distantes. “Íamos de carro e fazíamos 70 km por dia para vacinar 50, 100 pessoas”, conta a enfermeira Renata Ferreira de Oliveira, diretora do GVE de Taubaté, que em setembro de 2017 coordenou a campanha de vacinação em São Bento do Sapucaí, Santo Antônio do Pinhal e Campos do Jordão, depois de ter aparecido um caso em um município próximo, Gonçalves, em Minas Gerais, no final de agosto. “Outras vezes tivemos de andar o dia inteiro para vacinar 10 pessoas, em lugares onde os carros tracionados não chegavam.” Como a equipe era pequena, ela própria ia para o campo e muitas vezes admirou-se que a médica sanitária Maria Cristina Andraus Garcia, de 64 anos, sem hesitar, acompanhava a equipe – de carro, a cavalo ou a pé – pelas estradas de terra. “A febre amarela ainda é uma grande preocupação, porque estamos encontrando macacos positivos [com vírus]”, disse Renata no início de agosto de 2018. “Não sabemos como será quando o tempo esquentar de novo.”

A febre amarela tinha emergido também no Vale do Ribeira, uma região ao sul do estado de São Paulo com 500 mil habitantes, distribuídos em 22 municípios paulistas e nove paranaenses, e uma vasta área de Mata Atlântica. Em 29 de fevereiro, um homem de 50 anos, morador do município de Miracatu, morreu por causa da infecção causada pelo vírus, e um macaco foi encontrado morto em 2 de março em uma área de mata de Pedro de Toledo próxima a Iguape.<sup>126</sup> A chegada do vírus ao Vale do Ribeira inquietava as equipes de saúde por se tratar de uma região distante da capital – quatro horas de viagem – e poucos hospitais para atendimento dos casos mais graves. Felizmente, os agentes comunitários da saúde trabalharam intensamente, visitando e vacinando as comunidades indígenas e quilombolas, e evitaram um impacto maior. “Não podemos baixar a guarda. Os macacos continuam morrendo no litoral por causa da febre amarela”, ressaltou Regiane em julho de 2018.

O vírus vai se aquietar? Dificilmente, acreditavam os especialistas, que o seguiam havia anos. As previsões indicavam que o vírus poderia seguir na direção sul do país e chegar a Curitiba e ao interior do Paraná. No final de março de 2018, o governo do Paraná anunciou que reforçaria a vacinação dos moradores de 19 municípios próximos à divisa com São Paulo e no litoral, para bloquear a passagem do vírus. Conseguiria passar? Se prosseguisse, poderia chegar a Foz do Iguaçu e, de lá, aos países vizinhos.<sup>127</sup>

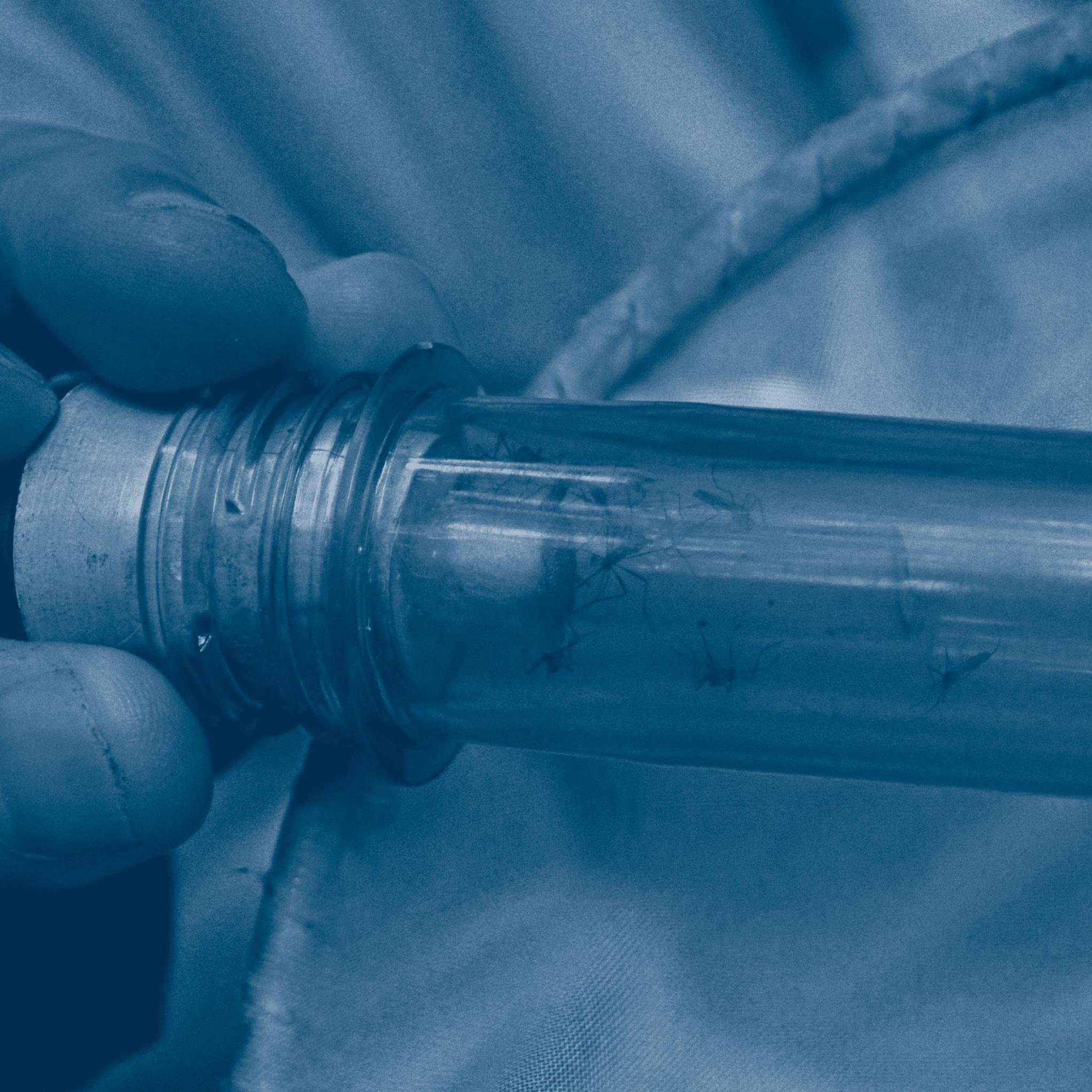
### O RISCO DE EXPANSÃO DA FEBRE AMARELA SILVESTRE NAS CIDADES

As campanhas de vacinação se tornaram urgentes, diante dos sinais ou da perspectiva da chegada do vírus, por causa de uma preocupação antiga e persistente: o risco de ampliação da febre amarela silvestre nas cidades e a consequente volta da febre amarela urbana, transmitida pelo *Aedes* sp. e registrada pela última vez no país em 1942. Não havia indicações de que os mosquitos do gênero *Haemagogus* e *Sabethes*, os transmissores já identificados do vírus causador dessa doença, conseguissem deixar as matas das periferias e sobreviver nas áreas centrais das cidades.

Mas – o que todos temiam – e se houvesse outros vetores do vírus, como o próprio *Aedes*? Em 2010, uma análise dos mosquitos envolvidos no surto de febre amarela em 2008 no Rio Grande do Sul indicou que o *Haemagogus* era o transmissor predominante e o *Aedes serratus* poderia ter um papel potencial de vetor secundário do vírus. Em 2017, uma equipe da Fiocruz do Rio de Janeiro, do Instituto Pasteur da França e do IEC observou em laboratório que o *Aedes aegypti* e o *A. albopictus* de regiões livres de febre amarela eram tão aptos quanto os *Haemagogus* e o *Sabethes* a transmitir o vírus da febre amarela.<sup>128</sup>

“Em Mairiporã, encontramos *Aedes albopictus*, mas somente mosquitos do gênero *Haemagogus* estavam infectados”, relatou a bióloga Juliana Telles de Deus, pesquisadora

da Sucen. Até agora a vacinação em massa e o controle das populações de mosquitos, com a eliminação de criadouros e a nebulização, conseguiram deter a febre amarela urbana, temida porque historicamente causou mais mortes que a forma silvestre (*ver capítulo 1*).



CAPÍTULO 8

DEPOIS  
DA GUERRA



Estes mosquitos, capturados pelas equipes da Sucen no Parque da Cantareira, foram congelados em nitrogênio líquido e enviados para identificação. As fêmeas de *Aedes*, *Haemagogus*, *Sabethes* e outros gêneros foram enviadas ao IAL para detectar o vírus da febre amarela.

**A**s batalhas contra o vírus – que não haviam terminado – favoreceram uma aprendizagem intensa sobre uma enfermidade que dificilmente desaparecerá, mostraram a capacidade de mobilização e integração entre pessoas e instituições e descortinaram as virtudes e os limites do ser humano.

Passada a tormenta, parecia necessário rever conceitos adotados até então sobre as estratégias de prevenção, detecção e tratamento da febre amarela. A experiência indicou que não se deveria esperar pelas mortes de macacos – o vírus já estava circulando há cerca de dois meses quando começaram a aparecer os animais mortos – ou de pessoas para começar a agir. Tornara-se claro que se deveria iniciar a vacinação antes da chegada do vírus – primeiramente de quem mais precisava, os moradores das áreas de risco de transmissão do vírus, e depois de todos os moradores, que poderiam ir para as áreas de circulação do vírus.

Os médicos que atenderam a pessoas com febre amarela em estado grave enfatizavam a necessidade de rever os critérios de diagnóstico e a classificação dos estágios da doença, porque haviam verificado que a infecção parecia estender-se por mais tempo que os relatos anteriores e o vírus ou seus efeitos persistir no organismo de quem havia sobrevivido à doença.

Mesmo o conceito de viagem e deslocamento entre cidades deveria ser repensado, insistiam os especialistas do CVE. Uma viagem, que exige cuidados especiais como a vacina prévia, não é mais uma preocupação exclusiva antes de visitar florestas distantes, mas também, agora, para lugares próximos, como um município repleto de matas de uma região metropolitana.

A epidemia de febre amarela silvestre de 2017 foi a mais intensa desde 1980. Em todo o país, foram registrados 1.266 casos confirmados em seres humanos, com 415 mortes e letalidade de 32,8%, de 1º de julho de 2017 a 16 de maio de 2018. A região Sudeste concentrou quase todos os casos (1.265); o único caso fora dessa região ocorreu no Distrito Federal, com óbito. Minas Gerais registrou 520 casos confirmados, com 177 mortes; São Paulo, 516 e 163; Rio de Janeiro, 223 e 73; Espírito Santo, 6 e 1. Pela primeira vez, a epidemia de 2017 afetou as regiões metropolitanas de Belo Horizonte, Rio de Janeiro e São Paulo, com um total de 220 municípios atingidos (de junho de 2016 a julho de 2017, foram 145). O vírus reapareceu em regiões litorâneas, ocupadas por Mata Atlântica, onde a doença não tinha sido registrada durante décadas.<sup>129</sup>

Para deter o avanço da febre amarela silvestre, o Ministério da Saúde enviou 31 milhões de doses de vacina contra a febre amarela para Minas Gerais, Espírito Santo, São Paulo, Bahia e Rio de Janeiro entre janeiro e novembro de 2017; São Paulo, por ser o estado mais populoso, foi o que mais recebeu (9,1 milhões de doses), seguido por Minas Gerais (8,5 milhões). Novamente, de janeiro a abril de 2018, o ministério distribuiu 24 milhões de doses da vacina para os estados do Sudeste, das quais a maior parte, 13,4 milhões, destinaram-se para São Paulo.<sup>130</sup> Em março de 2018, o ministério anunciou que a vacinação seria estendida para os estados do Sul (Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul) a partir de julho e para a região Nordeste a partir de 2019, esperando-se atingir 77 milhões de pessoas nessas áreas, nas quais a vacinação não era recomendada.<sup>131</sup>

As mortes de macacos são outra forma de ver os efeitos do vírus da febre amarela. Em todo o país, de 1º de julho de 2017 a 16 de maio de 2018, foram registrados 752 animais mortos por causa dessa doença (603 em São Paulo, 103 em Minas Gerais, 39 no Rio de Janeiro, 4 em Tocantins, 2 no Espírito Santo e 1 em Mato Grosso).<sup>132</sup> Em um período maior – julho de 2016 a março de 2018 –, o estado de São Paulo registrou 864 mortes de macacos por causa da febre amarela, inicialmente saguis e macacos-prego e depois bugios.<sup>133</sup> No município de São Paulo,



As equipes de campo da Sucep procuram manter uma vigilância contínua contra os transmissores da febre amarela. Renato Vilas Boas captura mosquitos com uma rede no Parque da Cantareira. Ao lado, um mosquito capturado

149 animais foram encontrados mortos por causa da febre amarela, de outubro de 2017 a março de 2018.<sup>134</sup>

O número efetivo de perdas pode ser maior. Biólogos e epidemiologistas estimavam que o número de primatas silvestres mortos por causa da febre amarela registrados em áreas urbanas correspondia a apenas 10% do total exterminado pela doença. Os outros 90% morriam no interior das matas, deterioravam-se e não eram encontrados. Calculou-se que cerca de 5 mil macacos deviam ter morrido no estado de São Paulo – e 1,3 mil no Espírito Santo – em 2017.<sup>135</sup>

### ANÁLISES MAIS PRECISAS

A epidemia de febre amarela de 2017 e 2018 no Brasil certamente foi a mais bem documentada e investigada cientificamente. O acompanhamento intensivo das mortes de macacos revelou as rotas preferenciais, a velocidade de deslocamento do vírus e as prováveis áreas de risco de transmissão – informações valiosas para planejar as campanhas de vacinação antes da chegada do vírus. A implantação da técnica de PCR em tempo real permitiu a comparação de centenas de linhagens genéticas de vírus e, a partir daí, seus deslocamentos, introdução ou reintrodução em novas áreas. “Podemos agora detectar a doença mais rapidamente e descrever melhor seu alcance”, comentou Souza, do IAL.

Segundo ele, o vírus circula de modo permanente na área endêmica, a Amazônia, por causa da abundância de mosquitos e primatas. Quando encontram primatas, mosquitos, ambiente e clima favoráveis, algumas populações de vírus saem da área endêmica e colonizam novas áreas. As diferentes saídas revelam vírus com distintas linhagens genéticas, caracterizadas por mudanças em um dos componentes, os nucleotídeos, de seu material genético, a molécula de RNA. Cada surto ou epidemia corresponde a uma introdução ou reintrodução de vírus geneticamente diferentes entre eles, o que lhes confere maior ou menor capacidade de adaptação aos hospedeiros, aos transmissores e ao ambiente.

## “APENAS IDENTIFIQUEI A COMPETÊNCIA E A CAPACIDADE DAS PESSOAS”

As equipes da SES-SP que procuraram os representantes dos órgãos municipais de Saúde para noticiar a chegada do vírus em seus espaços e preparar as campanhas de vacinação e de combate aos insetos transmissores também aprenderam muito. Tornou-se claro que enfrentar uma epidemia implica: agir com rapidez em várias frentes ao mesmo tempo, desde as negociações até o apoio às equipes de campo; fazer a informação, como os resultados dos exames de laboratório e as descobertas de campo, circular com rapidez entre as pessoas que precisarão dela para tomar decisões e agir; fazer e fortalecer alianças, aproximando e articulando equipes de órgãos federais, estaduais e municipais, cada uma com suas responsabilidades; motivar as lideranças locais, como prefeitos, secretários e agentes de saúde, a participarem efetivamente e realizarem suas atribuições; e apoiar a autonomia das equipes, a comunicação transparente e as inovações que ajudem na resolução de problemas. “Não inventei nada”, comentou Davi Uip, à frente da equipe da SES-SP. “Apenas identifiquei a competência e a capacidade das pessoas. Confiei em uma equipe que conhecia.”

Os relatos indicaram que o trabalho de convencimento foi eficaz e a adesão foi grande, diante de um problema de saúde pública, mas houve resistências. Nesse caso, a saída adotada foi facilitar o contato de prefeitos ou secretários de Saúde municipais para relatarem diretamente ao secretário estadual da Saúde que contestavam as medidas de prevenção e controle da febre amarela em seus municípios. Os próprios médicos recomendavam às pessoas para não se vacinarem. Em uma das entrevistas concedidas a jornalistas em janeiro de 2017, Uip não hesitou em chamá-los de inconsequentes.

## BATALHA INCESSANTE

Antes de 2017, a febre amarela silvestre era uma problema contínuo de saúde pública – ou endêmica – apenas na região Amazônica e no Centro-Oeste. Em fevereiro de 2018, Boulos



Armadilha luminosa usada para capturar mosquitos em copa de árvores nos prováveis locais de infecção de macacos e seres humanos por febre amarela. Os insetos são atraídos pela luz e pelo gelo seco (dióxido de carbono), que simula a respiração de animais

reconheceu que provavelmente se tornaria endêmica no estado de São Paulo, concentrada em áreas próximas a matas e com menos casos que os registrados em 2017 e 2018.<sup>136</sup> A extensão da epidemia de 2017 fez com que a febre amarela se tornasse endêmica não só no Sudeste, mas na maioria dos estados brasileiros e nos países vizinhos – já havia chegado a parte da Argentina, Bolívia, Paraguai, Peru, Colômbia, Equador e Venezuela –, apesar das campanhas de vacinação. “Ninguém poderia imaginar que a febre amarela se tornaria endêmica nos estados do Sudeste e Sul. Teoricamente, não deveria, porque é uma doença tropical”, disse Boulos. “Mas essas regiões têm matas, macacos, mosquitos e clima favoráveis [à dispersão do vírus]. Ainda é uma doença predominantemente de verão, como dengue, malária e Zika, mas pode ocorrer também no inverno, como vimos.”

Em 1957, o médico Caio de Souza Manso, chefe do setor de vacinação do Serviço Nacional de Febre Amarela do Ministério da Saúde, indagava: “Pode-se, com a vacinação em massa, debelar um surto de febre amarela silvestre, depois de irrompido? Acreditamos que não, ou, pelo menos, não o temos conseguido”. Seus argumentos ainda valiam, seis décadas depois. A vacinação protege as pessoas, mas não interrompe o ciclo de transmissão do vírus: os mosquitos infectados continuarão a picar macacos que vivem nas matas e servem como hospedeiros temporários do vírus. Outros mosquitos, ao picar os primatas, vão adquirir o vírus e eventualmente transmiti-lo para pessoas não vacinadas que moram em áreas de matas ou as visitam.<sup>137</sup> A vigilância epidemiológica e as ações para detecção de mosquitos silvestres infectados e transmissores do vírus – tanto pelos especialistas dos órgãos públicos de saúde quanto pelos moradores das cidades – têm de ser constantes.

## GENEROSIDADE E DESESPERO

Milhares de pessoas – muitas à exaustão, dia e noite – trabalharam no combate à febre amarela entre 2016 e 2018. Os mais visíveis eram os dirigentes dos órgãos públicos de saúde, que tomavam as decisões e concediam entrevistas a jornalistas de televisão, rádio e jornais. Menos visíveis, outras equipes

planejavam as ações, faziam as pesquisas de campo, trabalhavam em silêncio no laboratório para identificar o vírus ou cuidavam da produção, do transporte, do armazenamento, da distribuição e da aplicação de vacinas e do combate aos mosquitos.

Houve diplomatas e guerreiros. Os primeiros negociavam, articulavam, motivavam equipes, preparavam o terreno para a ação. Os guerreiros agiam nas linhas de frente, sem hesitar em fazer barulho. “Bom dia! Vamos acordar! Vamos tomar a vacina da febre amarela”, gritava uma mulher com um microfone com alto-falante, percorrendo o bairro de Pirituba, em São Paulo, em fevereiro de 2018, à frente da equipe de vacinação de casa em casa.<sup>138</sup> Em silêncio, outras equipes percorriam as matas e as cidades em busca de macacos mortos e mosquitos para examinar.

Houve grandiosidade, como as equipes de saúde da região de Taubaté que caminhavam o dia inteiro para vacinar 10 pessoas em lugares de outra forma inacessíveis. Houve demonstrações de mentes abertas para o incomum, como o gerente de um shopping center de Guarulhos que permitiu a entrada de agentes de saúde para vacinar seus clientes.<sup>139</sup> Ou o agente de saúde que conversou com um padre de Ubatuba e, juntos, acertaram a vacinação dos moradores logo depois da missa de um domingo. Houve solidariedade, como a trupe de jipeiros dos municípios da serra do Mar, que levou as equipes de saúde e vacinas até os moradores das áreas mais remotas. E houve demonstrações de devastação, como a de um médico que, diante de uma equipe da SES-SP, começou a chorar e reconheceu sua impotência ao relatar: “Os pacientes estão derretendo”.

A epidemia de 2017, mais claramente que as anteriores, evidenciou duas atitudes opostas em relação ao vírus causador da febre amarela. A primeira é a prudência, que motiva as ações preventivas. A segunda é a prepotência, expressa pelas pessoas que se recusaram a tomar a vacina por acharem que o vírus era inócuo e não as atingiria; várias situações indicaram que esse pressuposto não se sustentava.





## NOTAS

### O vírus peregrino

1. FRANCO, Odair. *A história da febre amarela no Brasil*. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, p. 6-7, 1969.
2. HERVÉ, Jean-P. e ROSA, Amélia P. A. T. da. Ecologia da febre amarela no Brasil. *Revista da Fundação Sesp*. v. 28, n. 1, p. 11-9, 1983.
3. Centro de Vigilância Epidemiológica da SES-SP atua em todo o estado para prevenir a disseminação da febre amarela silvestre. *Jornal da FFM*. v. 16, n. 90, p. 5, 2017.
4. COSTA, Zouraide G. A. *et al.* Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*. v. 2, n. 1, p. 11-26, 2011.
5. MAGALHÃES, Rodrigo C. S. Fred Soper e a reorganização da campanha mundial de erradicação da febre amarela da fundação Rockefeller nos anos 1930. In: MAGALHÃES, Rodrigo César da Silva. *A erradicação do Aedes aegypti: Febre amarela, Fred Soper e saúde pública nas Américas (1918-1968)*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, p. 100-3, 2016. FRANCO, Op. cit., p. 127-34.
6. BENCHIMOL, Jaime L. *Febre amarela: A doença e a vacina: Uma história inacabada*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, p. 226-89, 2001.
7. VASCONCELOS, Pedro F. da C. Febre amarela: Reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XXI e o risco da reurbanização. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 5, n. 3, p. 244-58, 2002. FERREIRA, Karla V. *et al.* Histórico da febre amarela no Brasil e a importância da vacinação antiamarílica. *Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde*. v. 36, n. 1, p. 40-7, 2011.
8. SHEARER, F. M. *et al.* Existing and potential infection risk zones of yellow fever worldwide: A modelling analysis. *The Lancet Global Health*. v. 6, n. 3, p. 270-8, 2018.
9. FRANCO, Op. cit., p. 10-2, 21-3.
10. FIGUEIREDO, Op. cit.
11. KROGH, Daniela da S. S. A reconfiguração urbana de Campinas no contexto das epidemias de febre amarela no final do século XIX (1880-1900). Dissertação (Mestrado), Pontifícia Universidade Católica de Campinas, 2012.
12. FRANCO, Op. cit., p. 44-45.
13. BENCHIMOL, Op. cit., p. 31-8. FRANCO, Op. cit., p. 49.
14. FRANCO, Op. cit., p. 52.
15. DOWNS, Wilbur G. Yellow fever and Josiah Clark Nott. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*. v. 50, n. 4, p. 499-508, 1974.
16. FRANCO, Op. cit., p. 51.
17. ORTIZ, Carlos E. Febre amarela nas Américas: Uma comparação das concepções médicas e procedimentos experimentais de Carlos Juan Finlay e Emilio Marcondes Ribas. Dissertação (Mestrado), Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, 2008. BENCHIMOL, Op. cit., p. 38-9.

18. BENCHIMOL, Op. cit., p. 41-9.
19. DALLAVA, João P. e MOTA, André. A gripe espanhola em Sorocaba e o caso da fábrica Santa Rosália, 1918: Contribuições da história local ao estudo das epidemias no Brasil. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*. v. 24, n. 2, p. 429-46, 2017. DALLAVA, João P. A imprensa jornalística como fonte documental para a história das doenças: As epidemias de febre amarela e de gripe espanhola em Sorocaba. *Cadernos de História da Ciência*. v. 8, n. 1, p. 91-106, 2012.
20. RIBAS, Emílio M. O mosquito como agente da propagação da febre amarela. *Brazil-Medico*. v. 15, n. 34, p. 331-4, 1901, e v. 15, n. 42, p. 411-5, 1901.
21. FRANCO, Op. cit., p. 65.
22. FIGUEIREDO, Luiz T. M. A febre amarela na região de Ribeirão Preto durante a virada do século XIX: Importância científica e repercussões econômicas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 29, n. 1, p. 63-76, 1996.
23. FRANCO, Op. cit., p. 66; MARTINS, Op. cit.
24. MARTINS, Valter. Cidade-laboratório: Campinas e a febre amarela na aurora republicana. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*. v. 22, n. 2, p. 507-24, 2015.
25. MARTINS, Op. cit.; FRANCO, Op. cit., 67-8. ORTIZ, Op. cit.
26. FRANCO, p. 120-1.
27. FRANCO, p. 123-6; MAGALHÃES, p. 99. BENCHIMOL, Op. cit., p. 143-6; COSTA, Op. cit.
28. MAGALHÃES, Op. cit., p. 100-1.
29. FRANCO, Op. cit., p. 125-7.
30. VASCONCELOS, Pedro F. *et al.* Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: A report of two cases. *Lancet*. v. 358, n. 9276, p. 91-7, 2001.
31. LAMBERT, Priscila e SCINOCCA, Ana P. São Paulo suspende vacinação contra febre amarela para investigar reações. *Folha de S.Paulo*, 11 mar. 2000, caderno São Paulo, p. 1.
32. ROCCO, Iray M.; KATZ, Gizelda; TUBAKI, Rosa M. Febre amarela silvestre no estado de São Paulo, Brasil: Casos humanos autóctones. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*. v. 62, n. 3, p. 201-6, 2003.
33. VASCONCELOS, Pedro F. C. *et al.* Epidemic of jungle yellow fever in Brazil, 2000: Implications of climatic alterations in disease spread. *Journal of Medical Virology*. v. 65, n. 3, p. 598-604, 2001. COSTA, Zouraide G. A. Estudo das características epidemiológicas da febre amarela no Brasil, nas áreas fora da Amazônia Legal, no período de 1999 a 2003. Dissertação (Mestrado), Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, 2005.
34. SAAD, Leila D. C. e BARATA, Rita B. Surtos de febre amarela no estado de São Paulo, 2000-2010. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 25, n. 3, p. 531-40, 2016.
35. COSTA, Op. cit.
36. VASCONCELOS, Pedro F. C. Febre amarela no Brasil: Reflexões e hipóteses sobre a emergência em áreas previamente livres. *Revista de Saúde Pública*. v. 44, n. 6, p. 1144-9, 2010.

37. ARAUJO, Francisco A. A. *et al.* Epizootias em primatas não humanos durante reemergência do vírus da febre amarela no Brasil, 2007 a 2009. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. v. 20, n. 4, p. 527-36, 2011.
38. BICCA-MARQUES, Júlio C. e FREITAS, David S. The role of monkeys, mosquitoes, and humans in the occurrence of a yellow fever outbreak in a fragmented landscape in south Brazil: Protecting howler monkeys is a matter of public health. *Tropical Conservation Science*. v. 3, n. 1, p. 78-89, 2010.
39. SOUZA, Renato P. de *et al.* Isolamento do vírus da febre amarela de mosquitos naturalmente infectados *Haemagogus (Conopostegus) leucoelaeus* (Diptera, Culicidae), São Paulo, Brasil, 2009. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. v. 53, p. 133-9, 2011.
40. MASCHERETTI, Melissa *et al.* Febre amarela silvestre: Reemergência de transmissão no estado de São Paulo, Brasil, 2009. *Revista de Saúde Pública*. v. 47, n. 5, p. 881-9, 2013.
41. MORENO, Eduardo S. *et al.* Yellow fever epizootics in non-human primates, São Paulo state, Brazil, 2008-2009. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. v. 55, n. 1, p. 45-50, 2013.
42. ARAUJO, Op. cit., 2011. COSTA, Op. cit., 2011.

#### O alerta dos macacos

43. TOLEDO, Marcelo. São Paulo registra primeira morte por febre amarela desde 2009. *Folha de S.Paulo*, 6 mai. 2016, p. B7.
44. Homem de Bady Bassitt morre com suspeita de febre amarela na região. *Diário da Região*, 3 mai. 2016.
- Os links para as publicações eletrônicas estão nas referências.
45. AZEVEDO, Roberta M. de CAMARGO, Jéssica P. de. *Investigação de óbito por febre amarela silvestre na região de São José do Rio Preto*, abr. 2016. Coordenadoria de Controle de Doenças do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD-CVE-SES-SP). São Paulo, jun. 2016, 17 p.
46. Vigilância coleta sangue de macacos após caso de febre amarela na região. *G1*, 17 mai. 2016.
47. AZEVEDO, Op. cit.
48. Passear pela mata dos Macacos exige cuidados. *Diário da Região*, 14 dez. 2017.
49. D'AGOSTINI, Tatiana L. e KIAN, Fernanda M. *Investigação de epizootia de macaco-prego (Sapajus nigricans) no município de Buritama*, jun. 2016. CCD-CVE-SES-SP. São Paulo, jun. 2016, 5 p.
50. AZEVEDO, Roberta M. e KIAN, Fernanda M. *Investigação de epizootia por febre amarela silvestre na região de São José do Rio Preto*, set. 2016. CCD-CVE-SES-SP. São Paulo, set. 2016, 16 p.
51. TIENGO, Rodolfo. Ribeirão Preto confirma morte de macaco por febre amarela no centro. *G1*, 21 out. 2016.
52. TOLEDO, Marcelo. Febre amarela põe interior de SP em alerta e antecipa vacinação. *Folha de S.Paulo*, 11 nov. 2016, p. B5.

53. KIAN, Fernanda M. e AZEVEDO, Roberta M. *Investigação de óbito por febre amarela no município de Ribeirão Preto*, jan. 2017. CCD-CVE-SES-SP. São Paulo, 9 jan. 2017, 9 p.

54. Severínia e Cajobi confirmam mortes de macacos por febre amarela. *G1*, 25 nov. 2016. GRIGOLETI, Millena. Morte de macaco coloca Jales em alerta contra febre amarela. *Diário da Região*, 13 dez. 2017. TOLEDO, Marcelo. Mais uma cidade registra morte de macacos com febre amarela em SP. *Folha de S. Paulo*, 1º dez. 2016. Mais seis macacos são encontrados mortos na região. *Diário da Região*, 1º dez. 2016. Macaco morto com febre amarela em Monte Alto, SP, é o 4º caso na região. *G1*, 6 dez. 2016. Oito cidades da região registram mortes de macacos por febre amarela. *G1*, 3 dez. 2016. Jaboticabal, SP, inicia vacinação após morte de macacos por febre amarela. *G1*, 6 dez. 2016. FADIL, Nany. Febre amarela mata mais três macacos. *Diário da Região*, 9 dez. 2016. Fernandópolis registra 1º caso de febre amarela em macaco em 2016. *Regiãooroeste.com*, 27 dez. 2016. GRIGOLETI, Millena. Mais um macaco morre por febre amarela na região. *Diário da Região*, 29 dez. 2016. SANTOS, Marco A. dos. Morte de macaco coloca em alerta mais uma cidade da região. *Diário da Região*, 11 jan. 2017. Marapoama registra caso de macaco morto por causa da febre amarela. *G1*, 16 jan. 2017.

55. Saúde confirma morte por febre amarela autóctone no interior de SP. *G1*, 23 jan. 2017. TOMAZELA, José M. Município monta ação de “guerra”. *O Estado de S. Paulo*, 3 mar. 2017, p. A11.

56. TOMAZELA, José M. Batatais (SP) entra em alerta após confirmar morte por febre amarela. *O Estado de S. Paulo*, 23 jan. 2017. “Seja um alerta”, diz parente de mulher morta com suspeita de febre amarela. *G1*, 25 jan. 2017. AYRES, Daniela. Delfinópolis tem confirmada primeira morte por febre amarela do sul de MG. *G1*, 25 jan. 2017. FELIX, Paula. Número de casos de febre amarela investigados em SP sobe para 6. *O Estado de S. Paulo*, 22 jan. 2017. SP tem seis mortes por febre amarela no estado confirmadas, diz Secretaria da Saúde. *G1*, 30 jan. 2017.

### Em territórios desprotegidos

57. Morte de macaco por febre amarela em São Roque é confirmada. *G1*, 16 fev. 2017.

58. TOMAZELA, José M. São Paulo confirma mais uma morte por febre amarela. *O Estado de S. Paulo*, 17 mar. 2017.

59. ARAVANIS, George. Vacina contra febre amarela mata médico em Araraquara. *Folha de S. Paulo*, 2 ago. 2008, p. C6.

60. *Relatório dos casos suspeitos de febre amarela em Araraquara, LPI Clube Náutico*. Coordenadoria de Controle de Doenças do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD-CVE-SES-SP). São Paulo, 31 mar. 2017. *Ata de reunião realizada em 28 de março de 2017 no Departamento Regional de Saúde de Araraquara*. CCD-CVE-SES-SP. São Paulo, 31 mar. 2017.

61. TOMAZELA, José M. Clube náutico é interditado por risco de febre amarela no interior de SP. *O Estado de S. Paulo*, 28 mar. 2017.

62. DIAS, Claudio. Clube Náutico é “interditado” por suspeita de febre amarela. *ACidadeON/Araraquara*, 25 mar. 2017. Reaberto, Clube Náutico só libera entrada de sócios vacinados contra febre amarela. *G1*, 7 abr. 2017.

63. Macacos são mortos a pauladas em SP por medo da febre amarela. *Veja*, 3 mar. 2017.

64. Amparo confirma morte de macaco por febre amarela. *G1*, 22 mar. 2017.

65. FORMENTI, Lígia. Após morte de macacos, Campinas decide vacinar população contra febre amarela. *O Estado de S. Paulo*, 24 mar. 2017.

66. *Boletim Epidemiológico Febre Amarela 02/07/2018*. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”.
67. *Boletim Epidemiológico Febre Amarela maio/2017*. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”.
68. AZEVEDO, Roberta M. de. *Busca ativa de primatas não humanos (PNH) para a vigilância de febre amarela no GVE de Campinas – mai. 2017*. CCD-CVE-SES-SP. São Paulo, 17 mai. 2017, 8 p.
69. FIORAVANTI, Carlos. O alarme dos macacos. *Pesquisa FAPESP*. v. 19, n. 263, p. 18-23, 2018. PAULO, Paula P. e BERGAMIM, Giba. SP muda estratégia de combate à febre amarela e tenta se adiantar ao avanço do vírus. *G1 e TV Globo*, 8 fev. 2018.
70. SOUZA, Renato P. de. Filogeografia da febre amarela na América do Sul. Tese (Doutorado), Faculdade Saúde Pública, USP, 2013. MORENO, Eduardo S. e BARATA, Rita de C. B. Municípios de alta vulnerabilidade à ocorrência da febre amarela silvestre no estado de São Paulo, Brasil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. v. 53, n. 6, p. 335-9, 2011. MORENO, Eduardo S. e BARATA, Rita de C. B. Methodology for definition of yellow fever priority areas, based on environmental variables and multiple correspondence analyses. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. v. 6, n. 7, e1658, 2012. RIBEIRO, Ana F. *et al.* A public health risk assessment for yellow fever vaccination: A model exemplified by an outbreak in the state of São Paulo, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. v. 110, n. 2, p. 230-4, 2015.
71. FIORAVANTI, Carlos. O alarme dos macacos. *Pesquisa FAPESP*. v. 19, n. 263, p. 18-23, 2018.
72. Jundiá confirma morte de três macacos por febre amarela, *G1*, 29 set. 2017. Febre amarela: Jundiá confirma morte de quase 40 macacos pela doença. *G1*, 16 out. 2017. Jundiá tem primeiro caso confirmado de febre amarela. *Jundiá Agora*, 18 dez. 2017.
73. FIORAVANTI, Carlos. O alarme dos macacos. *Pesquisa FAPESP*. v. 19, n. 263, p. 18-23, 2018.
74. PAULO, Paula P. e BERGAMIM, Giba. SP muda estratégia de combate à febre amarela e tenta se adiantar ao avanço do vírus. *G1 e TV Globo*, 8 fev. 2018.
75. FORMENTI, Lígia. País decreta fim do surto de febre, mas ampliará vacinação. *O Estado de S. Paulo*, 7 set. 2017, p. A15.
76. FORMENTI, Lígia. Mortes de macacos por febre amarela são registradas em SP e estado estende vacinação. *O Estado de S. Paulo*, 6 set. 2017.
77. MAZZITELLI, Fábio. Em ação preventiva, prefeitura de SP convoca crianças do distrito de Anhanguera para vacinação contra febre amarela. *R7*, 18 set. 2017. MAZZITELLI, Fábio. Cidade de São Paulo põe na rua maior vacinação contra a febre amarela já realizada, diz coordenadora do município. *R7*, 19 set. 2019. MAZZITELLI, Fábio. Em duas semanas, cidade de SP vacina quase 20 mil pessoas contra a febre amarela em distrito da zona norte. *R7*, 28 set. 2017

### Febre amarela silvestre na Grande São Paulo

78. MORIYAMA, Victor. Surto de febre amarela está dizimando bugios de São Paulo. *National Geographic*, 17 mai. 2018.
79. FIORAVANTI, Carlos. O alarme dos macacos. *Pesquisa FAPESP*. v. 19, n. 263, p. 18-23, 2018.

80. FIORAVANTI, Op. cit.

81. Prevenção contra febre amarela fecha Horto Florestal e Parque da Cantareira em SP. *G1*, 21 out. 2017.

82. *Boletim Epidemiológico Febre Amarela 16/01/2018*. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”.

83. FIORAVANTI, Op. cit.

84. MUCCI, Luis F. *et al.* *Haemagogus leucocelaenus* and other mosquitoes potentially associated with sylvatic yellow fever in Cantareira State Park in the São Paulo Metropolitan Area, Brazil. *Journal of the American Mosquito Control Association*. v. 32, n. 4, p. 329-32, 2016. MEDEIROS-SOUZA, Antônio R. *et al.* Diversity and abundance of mosquitoes (Diptera: Culicidae) in an urban park: Larval habitats and temporal variation. *Acta Tropica*. v. 150, p. 200-9, 2015.

85. BERTOIA, Hanuska. Parques fechados por febre amarela em SP reabrem nesta sexta. *Folha de S.Paulo*, 30 mar. 2018.

86. FIORAVANTI, Op. cit.

87. Dois macacos são encontrados mortos em Guarulhos e vacinação contra febre amarela é intensificada. *G1*, 12 dez. 2017.

#### Descobertas da patologia

88. FERNANDES, Natália C. C. de A. *et al.* Outbreak of yellow fever among nonhuman primates, Espírito Santo, Brazil, 2017. *Emerging Infectious Diseases*. v. 23, p. 2038-41, 2017.

89. FERNANDES, Op. cit. DAVIS, Nelson C. The susceptibility of marmosets to yellow fever virus. *Journal of Experimental Medicine*. v. 52, p. 405-15, 1930. ENGELMANN, Fora *et al.* Pathophysiologic and transcriptomic analyses of viscerotropic yellow fever in a rhesus macaque model. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. v. 20, n. 8, e3295, 2014.

90. LEAL, Silvana G. L. *et al.* Frequency of histopathological changes in howler monkeys (*Alouatta* sp.) naturally infected with yellow fever virus in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 49, n. 1, p. 29-33, 2016.

91. SALLIS, Elisa S. V. *et al.* Outbreak of yellow fever in brown howlers/Surto de febre amarela em bugios. *Acta Scientiae Veterinariae*. v. 31, n. 2, p. 115-7, 2003. SALLIS, Elisa S. V. *et al.* A case of yellow fever in a brown howler (*Alouatta fusca*) in Southern Brazil. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. v. 15, n. 6, p. 574-6, 2003.

92. QUARESMA, Juarez A. S. *et al.* Midzonal lesions in yellow fever: A specific pattern of liver injury caused by direct virus action and in situ inflammatory response. *Medical Hypotheses*. v. 67, n. 3, p. 618-21, 2006.

93. QUARESMA, Juarez A. S. *et al.* Revisiting the liver in human yellow fever: Virus-induced apoptosis in hepatocytes associated with TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  and NK cells activity. *Virology*. v. 345, p. 22-30, 2006. QUARESMA, Juarez A. S. *et al.* Reconsideration of histopathology and ultrastructural aspects of the human liver in yellow fever. *Acta Tropica*. v. 94, p. 116-27, 2005. QUARESMA, Juarez A. S. *et al.* Hepatocyte lesions and cellular immune response in yellow fever infection. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. v. 101, n. 2, p. 161-8, 2007. QUARESMA, Juarez A. S. *et al.* Immunohistochemical examination of the role of fas ligand and lymphocytes in the pathogenesis of human liver yellow fever. *Virus Research*. v. 116, 1-2, p. 91-7, 2006.

94. QUARESMA, Juarez A. S. *et al.* Immunity and immune response, pathology and pathologic changes: Progress and challenges in the immunopathology of yellow fever. *Reviews in Medical Virology*. v. 23, n. 5, p. 305-18, 2013.

#### A ousadia de desafiar o vírus

95. SOARES, Will. Moradores de Mairiporã se unem para “salvar” macacos após mais de 100 mortes com suspeita de febre amarela. *G1*, 5 dez. 2017.

96. *Boletim Epidemiológico Febre Amarela 09/04/2018*. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”.

97. NEVES, Márcio. Mairiporã concentra metade dos casos de febre amarela de SP. *R7*, 24 jan. 2018. NEVES, Márcio. Febre amarela: Prefeito faz apelo para turistas voltarem à Mairiporã. *R7*. 23 jan. 2018. PAULO, Paula P. Noivos adiam casamentos em Mairiporã por causa dos casos de febre amarela. *G1*, 12 jan. 2018.

98. COLLUCCI, Cláudia. Os gargalos da febre amarela. *Folha de S.Paulo*, 10 jan. 2018, p. A2.

99. Fígado de garota de MS é transplantado em engenheira que teve complicações pela febre amarela em SP. *G1*, 8 jan. 2018.

100. AMBRICOLI, Fabiana. Paciente nº 1 luta para sanar dano cerebral e quitar dívidas. *O Estado de S. Paulo*, 2 abr. 2018, p. A-15.

101. CAMBRICOLI, Fabiana. Febre amarela: 43% dos transplantados sobreviveram. *O Estado de S. Paulo*, 2 abr. 2018, p. A-14.

102. LITVOC, Marcelo N.; NOVAES, Christina T. G.; LOPES, Max I. B. F. Yellow fever. *Revista da Associação Médica Brasileira*. v. 64, n. 2, p. 106-13, 2018. CAMBRICOLI, Fabiana. Febre amarela: 43% dos transplantados sobreviveram. *O Estado de S. Paulo*, 2 abr. 2018, p. A-14.

#### Novas estratégias

103. FORMENTI, Lígia. Parques do Horto, da Cantareira e do Tietê serão reabertos este mês. *O Estado de S. Paulo*, 3 jan. 2018, p. A8.

104. PINHO, Angela. Febre amarela extermina macacos bugios do Horto. *Folha de S.Paulo*, 11 jan. 2018, p. B1.

105. D'AGOSTINI, Tatiana L. e SPINOLA, Roberta. *Investigação de epizootia de Bugio (Alouatta sp.) no Zoológico de São Paulo*, jan. 2018. CCD-CVE-SES-SP. São Paulo, jan. 2018, 2 p. Zoológico de SP, Zoo Safári e Jardim Botânico serão fechados após morte de macaco por febre amarela. *G1*, 23 jan. 2018.

106. FELIX, Paula. Infecção de macaco em zoológico pode ter começado com homem. *O Estado de S. Paulo*, 6 mar. 2018.

107. FARIA, Nuno R. *et al.* Genomic and epidemiological monitoring of yellow fever virus transmission potential. *Science*. v. 361, n. 6405, p. 894-9, 2018.

108. LEITE, Isabela. Sobe para 21 o número de mortes por febre amarela no estado de SP. *Globo News*, 12 jan. 2018.

109. NETTO, Andrei. Epidemias de epidemias. *O Estado de S. Paulo*, 9 abr. 2016, p. 91.

110. BOULOS, Marcos e PAULA, Regiane de. Enfrentando a febre amarela. *Folha de S.Paulo*, 31 jan. 2018, p. A3.
111. FIORAVANTI, Carlos. Examinando a vacina contra febre amarela. *Pesquisa FAPESP*. v. 19, n. 264, p. 46-51, 2018.
112. FORMENTI, Lígia. SP vai aplicar dose fracionada de vacina contra febre amarela; litoral norte é alvo. *O Estado de S. Paulo*, 3 jan. 2018, p. A8.
113. FIORAVANTI, Carlos. Examinando a vacina contra febre amarela. *Pesquisa FAPESP*. v. 19, n. 264, p. 46-51, 2018.
114. AHUKA-MUNDEKE, S. *et al.* Immunogenicity of fractional-dose vaccine during a yellow fever outbreak – preliminary report. *New England Journal of Medicine, on-line*, 14 feb. 2018. FIORAVANTI, Carlos. Vacina fracionada contra febre amarela gera proteção na África. *Pesquisa FAPESP on-line*, 14 fev. 2018.
115. LOPES, Oscar de S. *et al.* Studies on yellow fever vaccine III — Dose-response in volunteers. *Journal of Biological Standardization*. v. 16, n. 2, p. 77-88, 1988. ROUKENS, Anna H. *et al.* Intradermally administered yellow fever vaccine at reduced dose induces a protective immune response: A randomized controlled non-inferiority trial. *PLOS ONE*. v. 3, n. 4, e1993, 2008. MARTINS, Reinaldo M. *et al.* A double blind, randomized clinical trial of immunogenicity and safety on a dose-response study 17DD yellow fever vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. v. 9, p. 879-88, 2013. CAMPI-AZEVEDO, Ana C. *et al.* Subdoses of 17DD yellow fever vaccine elicit equivalent virological/immunological kinetics timeline. *BMC Infectious Diseases*. v. 14, p. 391, 2014.
116. OMS. Fractional dose yellow fever vaccine as a dose-sparing option for outbreak response, 2016. JEAN, K. *et al.* A meta-analysis of serological response associated with yellow fever vaccination. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. v. 95, n. 6, p. 1435-9, 2016. FIORAVANTI, Carlos. Examinando a vacina contra febre amarela. *Pesquisa FAPESP*. v. 19, n. 264, p. 46-51, 2018.
117. MARTINS, Reinaldo de M. *et al.* Duration of post-vaccination immunity to yellow fever in volunteers eight years after a dose-response study. *Vaccine*, in press, 2018.
118. Vacina contra febre amarela é ampliada para toda capital paulista. *Folha de S.Paulo*, 19 mar. 2018.
119. Rio faz mutirão contra febre amarela, mas imuniza só 50% do esperado. *Folha de S.Paulo*, 4 mar. 2018. Casos de febre amarela chegam a 326 em SP; mutirão vacina só 54,2%. *Folha de S.Paulo*, 9 mar. 2018.
120. JANSEN, Roberta. Boatos podem explicar baixa procura por vacina. *O Estado de S. Paulo*, 9 mar. 2018, p. A12. Casos de febre amarela chegam a 326 em SP; mutirão vacina só 54,2%. *Folha de S.Paulo*, 9 mar. 2018.
121. CANCIAN, Natália. Desconfiança de médicos pode ter afetado adesão à vacina fracionada. *Folha de S.Paulo*, 6 mar. 2018.
122. *Boletim Epidemiológico Febre Amarela – 2017* (2 mai. 2017). Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”.
123. OLIVEIRA, Gabriel. Estado confirma morte de morador de Itanhaém por febre amarela. *A Tribuna*, 9 fev. 2018.

124. CORDEIRO, Felipe. Prefeitura de SP inicia vacinação contra febre amarela na zona sul. *O Estado de S. Paulo*, 20 dez. 2017. RAUPP, Jean. Idoso morador de Parelheiros é o sétimo morto por febre amarela em São Paulo. *G1*, 2 abr. 2018.

125. BERGAMO, Mônica. Ubatuba tem primeira morte confirmada por febre amarela. *Folha de S.Paulo*, 6 abr. 2018.

126. BRANDÃO, Eduardo. Vale do Ribeira tem primeira morte por febre amarela confirmada. *A Tribuna*, 10 mar. 2018. PINHO, Angela. Febre amarela deixou de vir em surtos e veio para ficar, avalia governo de SP. *Folha de S.Paulo*, 5 mar. 2018.

127. Governo do Paraná reforça vacinação contra febre amarela em 19 cidades na região de Curitiba e no litoral. *G1*, 26 mar. 2018.

128. CARDOSO, Jäder da C. *et al.* Yellow Fever Virus in *Haemagogus leucocelaenus* and *Aedes serratus* Mosquitoes, Southern Brazil, 2008. *Emerging Infectious Diseases*. v. 16, n. 12, p. 1918-24, 2010. COUTO-LIMA, Dinair *et al.* Potential risk of re-emergence of urban transmission of yellow fever virus in Brazil facilitated by competent *Aedes* populations. *Scientific Reports*. v. 7, n. 1, 4848, 2017.

### Depois da guerra

129. *Informe nº 26 – 2017/2018. Monitoramento do período sazonal da febre amarela Brasil – 2017/2018.* Ministério da Saúde.

130. *Informe nº 01 – 2017/2018. Monitoramento do período sazonal da febre amarela Brasil – 2017/2018.* Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico Febre Amarela 02/04/2018.* Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”.

131. Governo vai ampliar vacina da febre amarela para todo o país. *Folha de S.Paulo*, 20 mar. 2018.

132. *Informe nº 26 – 2017/2018. Monitoramento do período sazonal da febre amarela Brasil – 2017/2018.* Ministério da Saúde.

133. *Boletim Epidemiológico Febre Amarela 02/04/2018.* Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”.

134. *Nota à Imprensa - Sobre casos autóctones de febre amarela na capital.* Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo.

135. FIORAVANTI, Carlos. O alarme dos macacos. *Pesquisa FAPESP*. v. 19, n. 263, p. 18-23, 2018.

136. Morre paciente com febre amarela que fez transplante de fígado no Hospital das Clínicas. *G1*, 1º fev. 2018.

137. MANSO, C. de S. Vacinação em massa contra a febre amarela no Brasil. *Boletim de la Oficina Sanitaria Panamericana*. v. 43, n. 4, p. 341-55, 1957. FIORAVANTI, Carlos. Examinando a vacina contra febre amarela. *Pesquisa FAPESP*. v. 19, n. 264, p. 46-51, 2018.

138. FELIX, Paula. Em SP, luta é casa a casa contra febre amarela. *O Estado de S. Paulo*, 26 fev. 2018.

139. GAMBÁ, Raquel. População pode se vacinar contra a febre amarela em shopping de SP. *R7*, 13 dez. 2017.



## REFERÊNCIAS

AHUKA-MUNDEKE, S. *et al.* Immunogenicity of fractional-dose vaccine during a yellow fever outbreak – preliminary report. *New England Journal of Medicine, on-line*, 14 feb. 2018.

AMBRICOLI, Fabiana. Paciente nº 1 luta para sanar dano cerebral e quitar dívidas. *O Estado de S. Paulo*. 2 abr. 2018, p. A-15.

Amparo confirma morte de macaco por febre amarela. *G1*, 22 mar. 2017. Disponível em: <<http://g1.globo.com/sp/campinas-regiao/noticia/amparo-confirma-morte-de-macaco-por-febre-amarela.ghtml>>. Acesso em: 19 mai. 2018.

ARAUJO, Francisco A. A. *et al.* Epizootias em primatas não humanos durante reemergência do vírus da febre amarela no Brasil, 2007 a 2009. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. v. 20, n. 4, p. 527-36, 2011.

ARAVANIS, George. Vacina contra febre amarela mata médico em Araraquara. *Folha de S.Paulo*, 2 ago. 2008, p. C6.

*Ata de reunião realizada em 28 de março de 2017 no Departamento Regional de Saúde de Araraquara*. Coordenadoria de Controle de Doenças do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD-CVE-SES-SP). São Paulo, 31 mar. 2017.

AYRES, Daniela. Delfinópolis tem confirmada primeira morte por febre amarela do Sul de MG. *G1*, 25 jan. 2017. Disponível em: <<http://g1.globo.com/mg/sul-de-minas/noticia/2017/01/delfinopolis-tem-confirmada-primeira-morte-por-febre-amarela-do-sul-de-mg.html>>. Acesso em: 9 mai. 2018.

AZEVEDO, Roberta M. de CAMARGO, Jéssica P. de. *Investigação de óbito por febre amarela silvestre na região de São José do Rio Preto*, abr. 2016. Coordenadoria de Controle de Doenças do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD-CVE-SES-SP). São Paulo, jun. 2016, 17 p.

AZEVEDO, Roberta M. de. *Busca ativa de primatas não humanos (PNH) para a vigilância de febre amarela no GVE de Campinas* – mai. 2017. Coordenadoria de Controle de Doenças do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD-CVE-SES-SP). São Paulo, 17 mai. 2017, 8 p.

AZEVEDO, Roberta M. e KIAN, Fernanda M. *Investigação de epizootia por febre amarela silvestre na região de São José do Rio Preto*, set. 2016. Coordenadoria de Controle de Doenças do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD-CVE-SES-SP). São Paulo, set. 2016, 16 p.

BENCHIMOL, Jaime L. *Febre Amarela: a doença e a vacina: Uma história inacabada*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2001.

BERGAMO, Mônica. Ubatuba tem primeira morte confirmada por febre amarela. *Folha de S. Paulo*, 6 abr. 2018. Disponível em: <<https://www1.folha.uol.com.br/colunas/monicabergamo/2018/04/morre-homem-de-febre-amarela-em-ubatuba.shtml>>. Acesso em: 9 jun. 2018.

BERTOIA, Hanuska. Parques fechados por febre amarela em SP reabrem nesta sexta. *Folha de S.Paulo*, 30 mar. 2018. Disponível em: <<https://www1.folha.uol.com.br/cotidiano/2018/03/parques-fechados-por-febre-amarela-em-sp-reabrem-nesta-sexta.shtml>>. Acesso em: 25 mai. 2018.

BICCA-MARQUES, Júlio C.; FREITAS, David S. The role of monkeys, mosquitoes, and humans in the occurrence of a yellow fever outbreak in a fragmented landscape in south Brazil: Protecting howler monkeys is a matter of public health. *Tropical Conservation Science*. v. 3, n. 1, p. 78-89, 2010.

*Boletim Epidemiológico Febre Amarela – 2017* (2 mai. 2017). Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Disponível em: <[http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/doc/famarela/fa17\\_1boletim\\_epidemiologico.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/doc/famarela/fa17_1boletim_epidemiologico.pdf)>. Acesso em: 31 mai. 2018.

*Boletim Epidemiológico Febre Amarela 02/04/2018*. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Disponível em: <[http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/doc/famarela/fa18\\_boletim\\_epid\\_0204.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/doc/famarela/fa18_boletim_epid_0204.pdf)>. Acesso em: 31 mai. 2018.

*Boletim Epidemiológico Febre Amarela 02/07/2018*. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Disponível em: <[http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/doc/famarela/fa18\\_boletim\\_epid\\_0207.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/doc/famarela/fa18_boletim_epid_0207.pdf)>. Acesso em: 7 jul. 2018.

*Boletim Epidemiológico Febre Amarela 09/04/2018*. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Disponível em: <[http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/doc/famarela/fa18\\_boletim\\_epidem\\_0904.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/doc/famarela/fa18_boletim_epidem_0904.pdf)>. Acesso em: 27 mai. 2018.

*Boletim Epidemiológico Febre Amarela 16/01/2018*. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Disponível em: <[http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/doc/famarela/fa18\\_boletim\\_epid\\_1601.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/doc/famarela/fa18_boletim_epid_1601.pdf)>. Acesso em: 25 mai. 2018.

*Boletim Epidemiológico Febre Amarela maio/2017*. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Disponível em: <[http://www.Saude.Sp.Gov.Br/Resources/Cve-Centro-De-Vigilancia-Epidemiologica/Areas-De-Vigilancia/Doencas-De-Transmissao-Por-Vetores-E-Zoonoses/Doc/Famarela/Fa17\\_1boletim\\_Epidemiologico.Pdf](http://www.Saude.Sp.Gov.Br/Resources/Cve-Centro-De-Vigilancia-Epidemiologica/Areas-De-Vigilancia/Doencas-De-Transmissao-Por-Vetores-E-Zoonoses/Doc/Famarela/Fa17_1boletim_Epidemiologico.Pdf)>. Acesso em: 19 mai. 2018.

BOULOS, Marcos e PAULA, Regiane de. Enfrentando a febre amarela. *Folha de S.Paulo*, 31 jan. 2018, p. A3.

BRANDÃO, Eduardo. Vale do Ribeira tem primeira morte por febre amarela confirmada. *A Tribuna*, 10 mar. 2018. Disponível em: <<http://www.tribuna.com.br/noticias/noticias-detalle/cidades/vale-do-ribeira-tem-primeira-morte-por-febre-amarela-confirmada/?cHash=8eb9107e73133eebddd32332bf7d5810>>. Acesso em: 9 jun. 2018.

CAMBRICOLI, Fabiana. Febre amarela: 43% dos transplantados sobreviveram. *O Estado de S. Paulo*, 2 abr. 2018, p. A-14.

CAMPI-AZEVEDO, Ana C. *et al.* Subdoses of 17DD yellow fever vaccine elicit equivalent virological/immunological kinetics timeline. *BMC Infectious Diseases*. v. 14, p. 391, 2014.

CANCIAN, Natália. Desconfiança de médicos pode ter afetado adesão à vacina fracionada. *Folha de S. Paulo*, 6 mar. 2018. Disponível em: <<https://www1.folha.uol.com.br/cotidiano/2018/03/desconfianca-de-medicos-pode-ter-afetado-adesao-a-vacina-fracionada.shtml>>. Acesso em: 9 jun. 2018.

CARDOSO, Jäder da C. *et al.* Yellow fever virus in *Haemagogus leucocelaenus* and *Aedes serratus* mosquitoes, Southern Brazil, 2008. *Emerging Infectious Diseases*. v. 16, n. 12, p. 1918-24, 2010.

Casos de febre amarela chegam a 326 em SP; mutirão vacina só 54,2%. *Folha de S.Paulo*, 9 mar. 2018. Disponível em: <<https://www1.folha.uol.com.br/cotidiano/2018/03/casos-de-febre-amarela-chegam-a-326-em-sp-mutirao-vacina-so-542.shtml>>. Acesso em: 9 jun. 2018.

Centro de Vigilância Epidemiológica da SES-SP atua em todo o estado para prevenir a disseminação da febre amarela silvestre. *Jornal da FFM*. v. 16, n. 90, p. 5, 2017.

COLLUCCI, Cláudia. Os gargalos da febre amarela. *Folha de S. Paulo*, 10 jan. 2018, p. A2.

CORDEIRO, Felipe. Prefeitura de SP inicia vacinação contra febre amarela na zona sul. *O Estado de S. Paulo*, 20 dez. 2017. Disponível em: <<https://saude.estadao.com.br/noticias/geral,prefeitura-de-sp-inicia-vacinacao-contrafebre-amarela-na-zona-sul,70002127030>>. Acesso em: 8 jul. 2018.

COSTA, Zouraide G. A. Estudo das características epidemiológicas da febre amarela no Brasil, nas áreas fora da Amazônia Legal, no período de 1999 a 2003. Dissertação (Mestrado), Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, 2005.

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

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

D'AGOSTINI, Tatiana L. e KIAN, Fernanda M. *Investigação de epizootia de macaco-prego (Sapajus nigricans) no município de Buritama*, jun. 2016. Coordenadoria de Controle de Doenças do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD-CVE-SES-SP). São Paulo, jun. 2016, 5 p.

D'AGOSTINI, Tatiana L. e SPINOLA, Roberta. *Investigação de epizootia de Bugio (Alouatta sp.) no Zoológico de São Paulo*, jan. de 2018. Coordenadoria de Controle de Doenças do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD-CVE-SES-SP). São Paulo, jan. 2018, 2 p.

DALLAVA, João P. e MOTA, André. A gripe espanhola em Sorocaba e o caso da fábrica Santa Rosália, 1918: Contribuições da história local ao estudo das epidemias no Brasil. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*. v. 24, n. 2, p. 429-46, 2017.

DALLAVA, J. P. A imprensa jornalística como fonte documental para a história das doenças: As epidemias de febre amarela e de gripe espanhola em Sorocaba. *Cadernos de História da Ciência*. v. 8, n. 1, p. 91-106, 2012.

DAVIS, Nelson C. The Susceptibility of marmosets to yellow fever virus. *Journal of Experimental Medicine*. v. 52, p. 405-15, 1930.

DIAS, Claudio. Clube Náutico “interditado” por suspeita de febre amarela. *ACidadeON/Araraquara*, 25 mar. 2017. Disponível em: <<https://www.acidadeon.com/araraquara/cotidiano/cidades/NOT,3,7,1235559,Clube+Nautico+e+interditado+por+suspeita+de+febre+amarela.aspx>>. Acesso em: 20 mai. 2018.

Dois macacos são encontrados mortos em Guarulhos e vacinação contra febre amarela é intensificada. *G1*, 12 dez. 2017. Disponível em: <<https://g1.globo.com/sp/sao-paulo/noticia/macacos-sao-encontrados-mortos-em-guarulhos-e-vacinacao-contrafebre-amarela-e-intensificada.ghtml>>. Acesso em: 27 mai. 2018.

DOWNS, Wilbur G. Yellow fever and Josiah Clark Nott. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*. v. 50, n. 4, p. 499–508, 1974.

ENGELMANN, Fora *et al.* Pathophysiologic and transcriptomic analyses of viscerotropic yellow fever in a rhesus macaque model. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. v. 20, n. 8, e3295, 2014.

FADIL, Nany. Febre amarela mata mais três macacos. *Diário da Região*, 9 dez. 2016. Disponível em: <<http://www.diariodaregiao.com.br/cidades/febre-amarela-mata-mais-tr%C3%AAs-macos-1.654980>>. Acesso em: 7 mai. 2018.

FARIA, Nuno R. *et al.* Genomic and epidemiological monitoring of yellow fever virus transmission potential. *Science*. v. 361, n. 6405, p. 894-9, 2018.

Febre amarela: Jundiá confirma morte de quase 40 macacos pela doença. *G1*, 16 out. 2017. Disponível em: <<https://g1.globo.com/sao-paulo/sorocaba-jundiai/noticia/febre-amarela-jundiai-confirma-morte-de-quase-40-macacos-pela-doenca.ghtml>>. Acesso em: 19 mai. 2018.

FELIX, Paula. Em SP, luta é casa a casa contra febre amarela. *O Estado de S. Paulo*, 26 fev. 2018. Disponível em: <<https://sao-paulo.estadao.com.br/noticias/geral,em-sp-luta-e-casa-a-casa-contra-febre-amarela,70002203968>>. Acesso em: 6 jun. 2018.

FELIX, Paula. Infecção de macaco em zoológico pode ter começado com homem. *O Estado de S. Paulo*, 6 de março de 2018. Disponível em: <<http://saude.estadao.com.br/noticias/geral,infeccao-de-macaco-em-zoologico-pode-ter-comecado-com-homem,70002215228>>. Acesso em: 29 maio de 2018.

FELIX, Paula. Número de casos de febre amarela investigados em SP sobe para 6. *O Estado de S. Paulo*, 22 de janeiro de 2017. Disponível em: <<http://saude.estadao.com.br/noticias/geral,numero-de-casos-de-febre-amarela-investigados-em-sp-sobe-para-6,70001637589>>. Acesso em: 9 mai. 2018.

FERNANDES, Natália C. C. de A. *et al.* Outbreak of yellow fever among nonhuman primates, Espírito Santo, Brazil, 2017. *Emerging Infectious Diseases*. v. 23, p. 2038-41, 2017.

Fernandópolis registra 1º caso de febre amarela em macaco em 2016. *Regiãooroeste.com*, 27 dez. 2016. Disponível em: <<http://www.regiaooroeste.com/portal/materias.php?id=151932>>. Acesso em: 7 mai. 2018.

FERREIRA, Karla V. *et al.* Histórico da febre amarela no Brasil e a importância da vacinação anti-amarela. *Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde*. v. 36, n. 1, p. 40-7, 2011.

Fígado de garota de MS é transplantado em engenheira que teve complicações pela febre amarela em SP. *G1*, 8 de janeiro de 2018. Disponível em: <<https://g1.globo.com/ms/mato-grosso-do-sul/noticia/figado-de-garota-de-ms-e-transplantado-em-engenheira-que-teve-complicacoes-pela-febre-amarela-em-sp.ghtml>>. Acesso em: 3 jun. 2018.

FIGUEIREDO, Luiz T. M. A febre amarela na região de Ribeirão Preto durante a virada do século XIX: Importância científica e repercussões econômicas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 29, n. 1, p. 63-76, 1996.

FIORAVANTI, Carlos. Examinando a vacina contra febre amarela. *Pesquisa FAPESP*. v. 19, n. 264, p. 46-51, 2018.

FIORAVANTI, Carlos. O alarme dos macacos. *Pesquisa FAPESP*. v. 19, n. 263, p. 18-23, 2018.

FIORAVANTI, Carlos. Vacina fracionada contra febre amarela gera proteção na África. *Pesquisa FAPESP on-line*, 14 fev. 2018. Disponível em: <<http://revistapesquisa.fapesp.br/2018/02/14/vacina-fracionada-contra-febre-amarela-gera-protacao-na-africa/>>. Acesso em: 6 jun. 2018.

FORMENTI, Lígia. Após morte de macacos, Campinas decide vacinar população contra febre amarela. *O Estado de S. Paulo*, 24 mar. 2017. Disponível em: <<http://saude.estadao.com.br/noticias/geral,apos-morte-de-macacos-campinas-decide-vacinar-populacao-contra-febre-amarela,70001713361>>. Acesso em: 20 mai. 2018.

FORMENTI, Lígia. Mortes de macacos por febre amarela são registradas em SP e estado estende vacinação. *O Estado de S. Paulo*, 6 set. 2017. Disponível em: <<http://saude.estadao.com.br/noticias/geral,mortes-de-macacos-por-febre-amarela-sao-registradas-em-sp-e-estado-estende-vacinacao,70001973183>>. Acesso em: 19 mai. 2018.

FORMENTI, Lígia. País decreta fim do surto de febre, mas ampliará vacinação. *O Estado de S. Paulo*, 7 set. 2017, p. A15.

FORMENTI, Lígia. Parques do Horto, da Cantareira e do Tietê serão reabertos este mês. *O Estado de S. Paulo*, 3 jan. 2018, p. A8.

FORMENTI, Lígia. SP vai aplicar dose fracionada de vacina contra febre amarela; litoral norte é alvo. *O Estado de S. Paulo*, 3 jan. 2018, p. A8.

FRANCO, Odair. *A história da febre amarela no Brasil*. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 1969.

GAMBA, Raquel. População pode se vacinar contra a febre amarela em shopping de SP. R7, 13 dez. de 2017. Disponível em: <<https://noticias.r7.com/saude/populacao-pode-se-vacinar-contra-a-febre-amarela-em-shopping-de-sp-13122017>>. Acesso em: 6 jun. 2018.

Governo do Paraná reforça vacinação contra febre amarela em 19 cidades na região de Curitiba e no litoral. *GI*, 26 mar. 2018. Disponível em: <<https://g1.globo.com/pr/parana/noticia/governo-do-parana-reforca-vacinacao-contra-febre-amarela-em-19-cidades-na-regiao-de-curitiba-e-no-litoral.ghtml>>. Acesso em: 9 jun. 2018.

Governo vai ampliar vacina da febre amarela para todo o país. *Folha de S. Paulo*, 20 mar. 2018. Disponível em: <<https://www1.folha.uol.com.br/cotidiano/2018/03/governo-vai-ampliar-vacina-da-febre-amarela-para-todo-o-pais.shtml>>. Acesso em: 1º jun. 2018.

GRIGOLETI, Millena. Mais um macaco morre por febre amarela na região. *Diário da Região*, 29 dez. 2016. Disponível em: <<http://www.diariodaregiao.com.br/cidades/mais-um-macaco-morre-por-febre-amarela-na-regi%C3%A3o-1.659642>>. Acesso em: 7 mai. 2018.

GRIGOLETI, Millena. Morte de macaco coloca Jales em alerta contra febre amarela. *Diário da Região*, 13 dez. 2017. Disponível em: <<http://www.diariodaregiao.com.br/cidades/morte-de-macaco-coloca-jales-em-alerta-contra-febre-amarela-1.569181>>. Acesso em: 7 mai. 2018.

HERVÉ, Jean-P. e ROSA, Amélia. P. A. T. da. Ecologia da febre amarela no Brasil. *Revista da Fundação Sesp*. v. 28, n. 1, p. 11-19, 1983.

Homem de Bady Bassitt morre com suspeita de febre amarela na região. *Diário da Região*, 3 mai. 2016. Disponível em: <[https://www.diariodaregiao.com.br/index.php?id=/cidades/saude/materia.php&cd\\_matia=686887](https://www.diariodaregiao.com.br/index.php?id=/cidades/saude/materia.php&cd_matia=686887)>. Acesso em: 1º ago. 2018.

*Informe nº 1 – 2017/2018. Monitoramento do período sazonal da febre amarela Brasil – 2017/2018*. Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/PDF/2017/novembro/14/Informe-FA-14-11-17.pdf>>. Acesso em: 31 mai. 2018.

*Informe nº 26 – 2017/2018. Monitoramento do período sazonal da febre amarela Brasil – 2017/2018.* Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/maio/18/Informe-FA-26.pdf>>. Acesso em: 30 jun. 2018.

*Informe nº 26 – 2017/2018. Monitoramento do período sazonal da febre amarela Brasil – 2017/2018.* Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/maio/18/Informe-FA-26.pdf>>. Acesso em: 30 jun. 2018.

Jaboticabal, SP, inicia vacinação após morte de macacos por febre amarela. *G1*, 6 dez. 2016. Disponível em: <<http://g1.globo.com/sp/ribeirao-preto-franca/noticia/2016/12/jaboticabal-sp-inicia-vacinacao-apos-morte-de-macacos-por-febre-amarela.html>>. Acesso em: 7 mai. 2018.

JANSEN, Roberta. Boatos podem explicar baixa procura por vacina. *O Estado de S. Paulo*, 9 mar. 2018, p. A12.

JEAN, K. *et al.* A meta-analysis of serological response associated with yellow fever vaccination. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. v. 95, n. 6, p. 1435-9, 2016.

Jundiá confirma morte de três macacos por febre amarela. *G1*, 29 set. 2017. Disponível em: <<https://g1.globo.com/sao-paulo/sorocaba-jundiai/noticia/jundiai-confirma-morte-de-tres-macacos-por-febre-amarela.ghtml>>. Acesso em: 19 mai. 2018.

Jundiá tem primeiro caso confirmado de febre amarela. *Jundiá Agora*, 18 dez. 2017. Disponível em: <<http://www.jundiagora.com.br/primeiro-caso/>>. Acesso em: 19 mai. 2018.

KIAN, Fernanda M. e AZEVEDO, Roberta M. *Investigação de óbito por febre amarela no município de Ribeirão Preto, janeiro de 2017.* Coordenadoria de Controle de Doenças do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD-CVE-SES-SP). São Paulo, 9 jan. 2017, 9 p.

KROGH, Daniela da S. S. A reconfiguração urbana de Campinas no contexto das epidemias de febre amarela no final do século XIX (1880-1900). Dissertação (Mestrado), Pontifícia Universidade Católica de Campinas, 2012.

LAMBERT, Priscila e SCINOCCA, Ana P. São Paulo suspende vacinação contra febre amarela para investigar reações. *Folha de S.Paulo*, 11 mar. 2000, caderno São Paulo, p. 1.

LEAL, Silvana G. L. *et al.* Frequency of histopathological changes in howler monkeys (*Alouatta* sp.) naturally infected with yellow fever virus in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 49, n. 1, p. 29-33, 2016.

LEITE, Isabela. Sobe para 21 o número de mortes por febre amarela no estado de SP. *Globo News*, 12 jan. 2018. Disponível em: <<https://g1.globo.com/sp/sao-paulo/noticia/sobe-para-21-o-numero-de-mortes-por-febre-amarela-no-estado-de-sp.ghtml>>. Acesso em: 29 mai. 2018.

LITVOC, Marcelo N.; NOVAES, Christina T. G.; LOPES, Max I. B. F. Yellow fever. *Revista da Associação Médica Brasileira*. v. 64, n. 2, p. 106-13, 2018.

LOPES, Oscar de S. *et al.* Studies on yellow fever vaccine III — Dose-response in volunteers. *Journal of Biological Standardization*. v. 16, n. 2, p. 77-88, 1988.

Macaco morto com febre amarela em Monte Alto, SP, é o 4º caso na região. *G1*, 6 dez. 2016. Disponível em: <<http://g1.globo.com/sp/ribeirao-preto-franca/noticia/2016/12/macaco-morto-com-febre-amarela-em-monte-alto-sp-e-o-4-caso-na-regiao.html>>. Acesso em: 7 mai. 2018.

Macacos são mortos a pauladas em SP por medo da febre amarela. *Veja*, 3 mar. 2017. Disponível em: <<https://veja.abril.com.br/brasil/macacos-sao-mortos-a-pauladas-em-sp-por-medo-da-febre-amarela/>>. Acesso em: 18 mai. 2018.

MAGALHAES, Rodrigo C. S. Fred Soper e a reorganização da campanha mundial de erradicação da febre amarela da fundação Rockefeller nos anos 1930. In: MAGALHÃES, Rodrigo César da Silva. *A erradicação do Aedes aegypti: Febre amarela, Fred Soper e saúde pública nas Américas (1918-1968)*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2016.

Mais seis macacos são encontrados mortos na região. *Diário da Região*. 1º dez. 2016. Disponível em: <<http://www.diariodaregiao.com.br/cidades/mais-seis-macacos-s%C3%A3o-encontrados-mortos-na-regi%C3%A3o-1.651282>>. Acesso em: 7 mai. 2018.

MANSO, C. de S. Vacinação em massa contra a febre amarela no Brasil. *Boletim de la Oficina Sanitaria Panamericana*. v. 43, n. 4, p. 341-55, 1957.

Marapoama registra caso de macaco morto por causa da febre amarela. *GI*, 16 jan. 2017. Disponível em: <<http://g1.globo.com/sao-paulo/sao-jose-do-rio-preto-aracatuba/alerta-dengue/noticia/2017/01/marapoama-registra-caso-de-macaco-morto-por-causa-da-febre-amarela.html>>. Acesso em: 7 mai. 2018.

MARTINS, Reinaldo de M. *et al.* Duration of post-vaccination immunity to yellow fever in volunteers eight years after a dose-response study. *Vaccine*, *in press*, 2018.

MARTINS, Reinaldo M. *et al.* A double blind, randomized clinical trial of immunogenicity and safety on a dose-response study 17DD yellow fever vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. v. 9, p. 879-88, 2013.

MARTINS, Valter. Cidade-laboratório: Campinas e a febre amarela na aurora republicana. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*. v. 2, n. 2, p. 507-24, 2015.

MASCHERETTI, Melissa *et al.* Febre amarela silvestre: Reemergência de transmissão no estado de São Paulo, Brasil, 2009. *Revista de Saúde Pública*. v. 47, n. 5, p. 881-89, 2013.

MAZZITELLI, Fábio. Cidade de São Paulo põe na rua maior vacinação contra a febre amarela já realizada, diz coordenadora do município. *R7*, 19 set. 2019. Disponível em: <<https://noticias.r7.com/prisma/coluna-do-fraga/cidade-de-sao-paulo-poe-na-rua-maior-vacinacao-contr-a-febre-amarela-ja-realizada-diz-coordenadora-do-municipio-27122017>>. Acesso em: 19 mai. 2018.

MAZZITELLI, Fábio. Em ação preventiva, prefeitura de SP convoca crianças do distrito de Anhanguera para vacinação contra febre amarela. *R7*, 18 set. 2017. Disponível em: <<http://noticias.r7.com/coluna-do-fraga/em-acao-preventiva-prefeitura-de-sp-convoca-criancas-do-distrito-de-anhanguera-para-vacinacao-contr-febre-amarela-18092017>>. Acesso em: 19 mai. 2018.

MAZZITELLI, Fábio. Em duas semanas, cidade de SP vacina quase 20 mil pessoas contra a febre amarela em distrito da zona norte. *R7*, 28 set. 2017. Disponível em: <<http://noticias.r7.com/coluna-do-fraga/em-duas-semanas-cidade-de-sp-vacina-quase-20-mil-pessoas-contr-a-febre-amarela-em-distrito-da-zona-norte-28092017>>. Acesso em: 19 mai. 2018.

MEDEIROS-SOUZA, Antônio R. *et al.* Diversity and abundance of mosquitoes (Diptera: Culicidae) in an urban park: Larval habitats and temporal variation. *Acta Tropica*. v. 150, p. 200-9, 2015.

MORENO, Eduardo S. e BARATA, Rita de C. B. Methodology for definition of yellow fever priority areas, based on environmental variables and multiple correspondence analyses. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. v. 6, n. 7, e1658, 2012.

MORENO, Eduardo S. e BARATA, Rita de C. B. Municípios de alta vulnerabilidade à ocorrência da febre amarela silvestre no estado de São Paulo, Brasil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. v. 53, n. 6, p. 335-39, 2011.

MORENO, Eduardo S. *et al.* Yellow fever epizootics in non-human primates, São Paulo state, Brazil, 2008-2009. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. v. 55, n. 1, p. 45-50, 2013.

MORIYAMA, Victor. Surto de febre amarela está dizimando bugios de São Paulo. *National Geographic*, 17 mai. 2018. Disponível em: <<https://www.nationalgeographicbrasil.com/animais/2018/05/bugios-febre-amarela-epidemia-macacos-extincao>>. Acesso em: 16 jun. 2018.

Morre paciente com febre amarela que fez transplante de fígado no Hospital das Clínicas. *G1*, 1º fev. 2018. Disponível em: <<https://g1.globo.com/sp/sao-paulo/noticia/morre-paciente-com-febre-amarela-que-fez-transplante-de-figado-no-hospital-das-clinicas.ghtml>>. Acesso em: 6 jun. 2018.

Morte de macaco por febre amarela em São Roque é confirmada. *G1*, 16 fev. 2017. Disponível em: <<http://g1.globo.com/sao-paulo/sorocaba-jundiai/noticia/2017/02/morte-de-macaco-por-febre-amarela-em-sao-roque-e-confirmada.html>>. Acesso em: 18 mai. 2018.

MUCCI, Luis F *et al.* *Haemagogus leucocelaenus* and other mosquitoes potentially associated with sylvatic yellow fever in Cantareira State Park in the São Paulo metropolitan area, Brazil. *Journal of the American Mosquito Control Association*. v. 32, n. 4, p. 329-32, 2016.

NETTO, Andrei. Epidemias de epidemias. *O Estado de S. Paulo*, 9 abr. 2016, p. 91.

NEVES, Márcio. Febre amarela: Prefeito faz apelo para turistas voltarem à Mairiporã. *R7*, 23 jan. 2018. Disponível em: <<https://noticias.r7.com/sao-paulo/febre-amarela-prefeito-faz-apelo-para-turistas-voltarem-a-mairipora-23012018>>. Acesso em: 27 mai. 2018.

NEVES, Márcio. Mairiporã concentra metade dos casos de febre amarela de SP. *R7*, 24 jan. 2018. Disponível em: <<https://noticias.r7.com/sao-paulo/mairipora-concentra-metade-dos-casos-de-febre-amarela-de-sp-24012018>>. Acesso em: 27 mai. 2018.

*Nota à imprensa - Sobre casos autóctones de febre amarela na capital.* Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo. Disponível em: <[http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/vigilancia\\_em\\_saude/noticias?p=255369](http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/vigilancia_em_saude/noticias?p=255369)>. Acesso em: 1º jun. 2018.

Oito cidades da região registram mortes de macacos por febre amarela. *G1*, 3 dez. 2016. Disponível em: <<http://g1.globo.com/sao-paulo/sao-jose-do-rio-preto-aracatuba/noticia/2016/12/oito-cidades-da-regiao-registram-morte-de-macacos-por-febre-amarela.html>>. Acesso em: 7 mai. 2018.

OLIVEIRA, Gabriel. Estado confirma morte de morador de Itanhaém por febre amarela. *A Tribuna*, 9 fev. 2018. Disponível em: <<http://www.tribuna.com.br/noticias/noticias-detalle/cidades/estado-confirma-morte-de-morador-de-itanhaem-por-febre-amarela/?cHash=816fea3a099dbbafb0ae20d26803d03e>>. Acesso em: 9 jun. 2018.

OMS. Fractional dose yellow fever vaccine as a dose-sparing option for outbreak response. 2016. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246236/WHO-YF-SAGE-16.1-eng.pdf;jsessionid=0194F600139B253E69367058E4811C8E?sequence=1>>. Acesso em: 6 jun. 2018.

ORTIZ, Carlos E. Febre amarela nas Américas: Uma comparação das concepções médicas e procedimentos experimentais de Carlos Juan Finlay e Emílio Marcondes Ribas. Dissertação (Mestrado), Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, 2008.

Passear pela mata dos Macacos exige cuidados. *Diário da Região*, 14 dez. de 2017. Disponível em: <<https://www.diariodaregiao.com.br/cidades/passear-pela-mata-dos-macacos-exige-cuidados-1.683307>>. Acesso em: 2 mai. 2018.

PAULO, Paula P. e BERGAMIM, Giba. SP muda estratégia de combate à febre amarela e tenta se adiantar ao avanço do vírus. *G1 e TV Globo*, 8 fev. 2018. Disponível em: <<https://g1.globo.com/sp/sao-paulo/noticia/sp-muda-estrategia-de-combate-a-febre-amarela-e-tenta-se-adiantar-ao-avanco-do-virus.ghtml>>. Acesso em: 27 mai. 2018.

PAULO, Paula P. Noivos adiam casamentos em Mairiporã por causa dos casos de febre amarela. *G1*, 12 jan. 2018. Disponível em: <<https://g1.globo.com/sp/sao-paulo/noticia/noivos-adiam-casamentos-em-mairipora-por-causa-dos-casos-de-febre-amarela.ghtml>>. Acesso em: 27 mai. 2018.

PINHO, Angela. Febre amarela deixou de vir em surtos e veio para ficar, avalia governo de SP. *Folha de S.Paulo*, 5 mar. 2018. Disponível em: <<https://www1.folha.uol.com.br/cotidiano/2018/03/febre-amarela-deixou-de-uir-em-surtos-e-veio-para-ficar-avalia-governo.shtml>>. Acesso em: 9 jun. 2018.

PINHO, Angela. Febre amarela extermina macacos bugios do Horto. *Folha de S.Paulo*, 11 jan. 2018, p. B1.

Prevenção contra febre amarela fecha Horto Florestal e Parque da Cantareira em SP. *G1*, 21 out. 2017. Disponível em: <<https://g1.globo.com/sao-paulo/noticia/horto-florestal-e-cantareira-sao-fechados-apos-morte-de-macaco-e-sp-faz-mutirao-contr-a-febre-amarela.ghtml>>. Acesso em: 23 mai. 2018.

QUARESMA, Juarez A. S. *et al.* Hepatocyte lesions and cellular immune response in yellow fever infection. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. v. 101, n. 2, p. 161-168, 2007.

QUARESMA, Juarez A. S. *et al.* Immunity and immune response, pathology and pathologic changes: Progress and challenges in the immunopathology of yellow fever. *Reviews in Medical Virology*. v. 23, n. 5, p. 305-18, 2013.

QUARESMA, Juarez A. S. *et al.* Immunohistochemical examination of the role of Fas ligand and lymphocytes in the pathogenesis of human liver yellow fever. *Virus Research*. v. 116, 1-2, p. 91-7, 2006.

QUARESMA, Juarez A. S. *et al.* Midzonal lesions in yellow fever: A specific pattern of liver injury caused by direct virus action and in situ inflammatory response. *Medical Hypotheses*. v. 67, n. 3, p. 618-21, 2006.

QUARESMA, Juarez A. S. *et al.* Reconsideration of histopathology and ultrastructural aspects of the human liver in yellow fever. *Acta Tropica*. v. 94, p. 116-27, 2005.

QUARESMA, Juarez A. S. *et al.* Revisiting the liver in human yellow fever: Virus-induced apoptosis in hepatocytes associated with TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  and NK cells activity. *Virology*. v. 345, p. 22-30, 2006.

RAUPP, Jean. Idoso morador de Parelheiros é o sétimo morto por febre amarela em São Paulo. *G1*, 2 abr. 2018. Disponível em: <<https://g1.globo.com/sp/sao-paulo/noticia/idoso-morador-de-parelheiros-e-o-setimo-morto-por-febre-amarela-em-sao-paulo.ghtml>>. Acesso em: 8 jul. 2018.

Reaberto, Clube Náutico só libera entrada de sócios vacinados contra febre amarela. *G1*, 7 abr. 2017. Disponível em: <<https://g1.globo.com/sp/sao-carlos-regiao/noticia/reaberto-clube-nautico-so-libera-entrada-de-socios-vacinados-contr-a-febre-amarela.ghtml>>. Acesso em: 18 mai. 2018.

*Relatório casos suspeitos de febre amarela Araraquara, LPI Clube Náutico.* Coordenadoria de Controle de Doenças do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD-CVE-SES-SP). São Paulo, 31 mar. 2017.

RIBAS, Emílio M. O mosquito como agente da propagação da febre amarela. *Brazil-Medico*. v. 15 n. 34, p. 331-34, 1901.

RIBAS, Emílio M. O mosquito como agente da propagação da febre amarela. *Brazil-Medico*. v. 15, n. 42, p. 411-15, 1901.

RIBEIRO, Ana F. *et al.* A public health risk assessment for yellow fever vaccination: A model exemplified by an outbreak in the state of São Paulo, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. v. 110, n. 2, p. 230-34, 2015.

Rio faz mutirão contra febre amarela, mas imuniza só 50% do esperado. *Folha de S.Paulo*. 4 mar. de 2018. Disponível em: <<https://www1.folha.uol.com.br/cotidiano/2018/03/rio-faz-mutirao-contra-febre-amarela-mas-imuniza-so-50-do-esperado.shtml>>. Acesso em: 9 jun. 2018.

ROCCO, Iray M.; KATZ, Gizelda; TUBAKI, Rosa M. Febre amarela silvestre no estado de São Paulo, Brasil: Casos humanos autóctones. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*. v. 62, n. 3, p. 201-6, 2003.

ROUKENS, Anna H. *et al.* Intradermally administered yellow fever vaccine at reduced dose induces a protective immune response: A randomized controlled non-inferiority trial. *PLOS ONE*. v. 3, n. 4, e1993, 2008.

SAAD, Leila D. C. e BARATA, Rita B. Surtos de febre amarela no estado de São Paulo, 2000-2010. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. v. 25, n. 3, p. 531-40, 2016.

SALLIS, Elisa S. V. *et al.* A case of yellow fever in a brown howler (*Alouatta fusca*) in Southern Brazil. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. v. 15, n. 6, p. 574-6, 2003.

SALLIS, Elisa S. V. *et al.* Outbreak of yellow fever in brown howlers/Surto de Febre Amarela em bugios. *Acta Scientiae Veterinariae*. v. 31, n. 2, p. 115- 7, 2003.

SANTOS, Marco A. dos. Morte de macaco coloca em alerta mais uma cidade da região. *Diário da Região*, 11 jan. 2017. Disponível em: <<http://www.diariodaregiao.com.br/cidades/morte-de-macaco-coloca-em-alerta-mais-uma-cidade-da-regi%C3%A3o-1.662424>>. Acesso em: 7 mai. 2018.

Saúde confirma morte por febre amarela autóctone no interior de SP. *G1*, 23 jan. 2017. Disponível em: <<http://g1.globo.com/sp/sao-carlos-regiao/noticia/2017/01/americo-brasiliense-sp-registra-1-morte-por-febre-amarela-na-regiao.html>>. Acesso em: 9 mai. 2018.

“Seja um alerta”, diz parente de mulher morta com suspeita de febre amarela. *G1*, 25 jan. 2017. Disponível em: <<http://g1.globo.com/sp/campinas-regiao/noticia/2017/01/seja-um-alerta-diz-parente-de-mulher-morta-com-suspeita-de-febre-amarela.html>>. Acesso em: 9 mai. 2018.

Severinia e Cajobi confirmam mortes de macacos por febre amarela. *G1*, 25 nov. 2016. Disponível em: <<http://g1.globo.com/sao-paulo/sao-jose-do-rio-preto-aracatuba/noticia/2016/11/severinia-e-cajobi-confirmam-mortes-de-macacos-por-febre-amarela.html>>. Acesso em: 7 mai. 2018.

SHEARER, F. M. *et al.* Existing and potential infection risk zones of yellow fever worldwide: a modelling analysis. *The Lancet Global Health*. v. 6, n. 3, p. 270-8, 2018.

SOARES, Will. Moradores de Mairiporã se unem para “salvar” macacos após mais de 100 mortes com suspeita de febre amarela. *G1*, 5 dez. 2017. Disponível em: <<https://g1.globo.com/sp/sao-paulo/noticia/moradores-da-cantareira-se-unem-para-salvar-macacos-apos-mais-de-100-mortes.ghml>>. Acesso em: 27 mai. 2018.

SOUZA, Renato P. de *et al.* Isolamento do vírus da febre amarela de mosquitos naturalmente infectados *Haemagogus (Conopostegus) leucoclaenus* (Diptera, Culicidae), São Paulo, Brasil, 2009. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. v. 53, p. 133-9, 2011.

SOUZA, Renato P. de. Filogeografia da febre amarela na América do Sul. Tese (Doutorado), Faculdade de Saúde Pública, USP, 2013.

SP tem seis mortes por febre amarela no estado confirmadas, diz Secretaria da Saúde. *G1*, 30 jan. 2017. Disponível em: <<https://g1.globo.com/sao-paulo/noticia/sp-registra-seis-mortes-por-febre-amarela-diz-secretaria-da-saude.ghtml>>. Acesso em: 9 mai. 2018.

TIENGO, Rodolfo. Ribeirão Preto confirma morte de macaco por febre amarela no Centro. *G1*, 21 out. 2016. Disponível em: <<http://g1.globo.com/sp/ribeirao-preto-franca/noticia/2016/10/prefeitura-confirma-morte-de-macaco-por-febre-amarela-em-ribeirao-preto.html>>. Acesso em: 5 mai. 2018.

TOLEDO, Marcelo. Febre amarela põe interior de SP em alerta e antecipa vacinação. *Folha de S.Paulo*, 11 nov. 2016, p. B5.

TOLEDO, Marcelo. Mais uma cidade registra morte de macacos com febre amarela em SP. *Folha de S.Paulo*, 1º dez. 2016. Disponível em: <<http://www1.folha.uol.com.br/cotidiano/2016/12/1837471-mais-uma-cidade-registra-morte-de-macacos-com-febre-amarela-em-sp.shtml>>. Acesso em: 7 mai. 2018.

TOLEDO, Marcelo. São Paulo registra primeira morte por febre amarela desde 2009. *Folha de S.Paulo*, 6 mai. 2016, p. B7.

TOMAZELA, José M. Batatais (SP) entra em alerta após confirmar morte por febre amarela. *O Estado de S. Paulo*, 23 jan. 2017. Disponível em: <<http://saude.estadao.com.br/noticias/geral,batatais-sp-entra-em-alerta-apos-confirmar-morte-por-febre-amarela,70001638957>>. Acesso em: 9 mai. 2018.

TOMAZELA, José M. Clube náutico é interditado por risco de febre amarela no interior de SP. *O Estado de S. Paulo*, 28 mar. 2017. Disponível em: <<http://saude.estadao.com.br/noticias/geral,clube-nautico-e-interditado-por-risco-de-febre-amarela-no-interior-de-sp,70001717626>>. Acesso em: 20 mai. 2018.

TOMAZELA, José M. Município monta ação de “guerra”. *O Estado de S. Paulo*. 3 mar. 2017, p. A11.

TOMAZELA, José M. São Paulo confirma mais uma morte por febre amarela. *O Estado de S. Paulo*, 17 mar. 2017. Disponível em: <<http://saude.estadao.com.br/noticias/geral,sao-paulo-confirma-mais-uma-morte-por-febre-amarela,70001704579>>. Acesso em: 20 mai. 2018.

Vacina contra febre amarela é ampliada para toda capital paulista. *Folha de S.Paulo*, 19 mar. 2018. Disponível em: <<https://www1.folha.uol.com.br/cotidiano/2018/03/vacina-contrafebre-amarela-e-ampliada-para-toda-capital-paulista.shtml>>. Acesso em: 9 jun. 2018.

VASCONCELOS, Pedro F. C. *et al.* Epidemic of jungle yellow fever in Brazil, 2000: Implications of climatic alterations in disease spread. *Journal of Medical Virology*. v. 65, n. 3, p. 598-604, 2001.

VASCONCELOS, Pedro F. C. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: A report of two cases. *Lancet*. v. 358, n. 9276, p. 91-7, 2001.

VASCONCELOS, Pedro F. C. Febre amarela: Reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XXI e o risco da reurbanização. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 5, n. 3, p. 244-58, 2002.

VASCONCELOS, Pedro F. C. Febre amarela no Brasil: Reflexões e hipóteses sobre a emergência em áreas previamente livres. *Revista de Saúde Pública*. v. 44, n. 6, p. 1144-9, 2010.

Vigilância coleta sangue de macacos após caso de febre amarela na região. *G1*, 17 mai. 2016. Disponível em: <<http://g1.globo.com/sao-paulo/sao-jose-do-rio-preto-aracatuba/noticia/2016/05/vigilancia-coleta-sangue-de-macacos-apos-caso-de-febre-amarela-na-regiao.html>>. Acesso em: 5 mai. 2018.

Zoológico de SP, Zoo Safári e Jardim Botânico serão fechados após morte de macaco por febre amarela. *G1*, 23 jan. 2018. Disponível em: <<https://g1.globo.com/sp/sao-paulo/noticia/zoologico-de-sp-zoo-safari-e-jardim-botanico-sao-fechados-apos-morte-de-macaco-por-febre-amarela.ghtml>>. Acesso em: 29 mai. 2018.

## CRÉDITO DAS IMAGENS

- Págs. 9-10 CDC Public Health Image Library
- Pág. 16 Woodbridge Foster e Frank H. Collins, CDC
- Pág. 20 Photo Scala, Florence
- Pág. 23 Marc Ferrez (vista panorâmica) e Militão Augusto de Azevedo/Coleção Gilberto Ferrez, Acervo Instituto Moreira Salles
- Pág. 24 (Finlay) Wikimedia Commons, Wellcome Collection Gallery
- Págs. 24, 25 e 29 CYTRYNOWICZ, Roney e CYTRYNOWICZ, Monica. *Do Lazareto dos Variolosos ao Instituto de Infectologia Emilio Ribas — 130 anos de história da saúde pública no Brasil*. São Paulo: Narrativa Um, 2010.
- Pág. 26 Acervo Digital de Obras Raras e Especiais, Fiocruz
- Pág. 30 Acervo Casa de Oswaldo Cruz/Fiocruz, in COSTA, Zouraide G. A. *et al.* Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*. v. 2, n. 1, p. 11-26, 2011
- Pág. 31 Wikimedia Commons (*Revista Ilustrada*) e Hemeroteca Digital da Fundação Biblioteca Nacional (*O Mosquito*)
- Págs. 36 e 37 Acervo Casa de Oswaldo Cruz/Fiocruz
- Págs. 44-45 Jairo Souza Jr., Wikimedia Commons
- Pág. 48 Sinara Conessa, Wikimedia Commons
- Págs. 49 (foto maior), 51 e 82-83 Fábio Colombini
- Pág. 49 Miguelrangeljr, Wikimedia Commons
- Pág. 50 Fabiovahe, Wikimedia Commons
- Págs. 53, 67, 71, 79, 87 (eucaliptos), 91, 135 e 140 Acervo CVE
- Págs. 55, 96-97 e 104 (microscopia) Acervo IAL
- Pág. 56 Mastrangelo Reino, Folhapress (ônibus)
- Págs. 56 (laboratório), 101, 104 (lâminas) e 120 (hemodiálise) CCD/SES-SP
- Pág. 59 Joel Silva/Folhapress
- Págs. 62-63 enioprado, Wikimedia Commons
- Págs. 68 e 69 Acervo *O Estado de S. Paulo*
- Págs. 75, 140, 144-145, 148 e 152 Acervo Sucen
- Págs. 87 (casas) e 102 Carlos Henrique Fioravanti
- Pág. 94 Agência Brasil Fotografias
- Págs. 106-107, 111, 130 e 131 Sonia Mey-Schmidt, OPAS/OMS
- Pág. 114 Wikimedia Commons/Museo Nacional de Artes Visuales, Montevideo
- Págs. 116 e 117 Wikimedia Commons/Wellcome Collection Gallery
- Pág. 118 Wikimedia Commons/Metropolitan Museum of Art
- Pág. 120 (UTI) Comunicação SES/SP
- Págs. 124-125 Danilo Verpa, Folhapress
- Pág. 136 E. Soterias Jalil, OMS



## ENTREVISTADOS

Adriano Pinter  
Carmino Antonio de Souza  
Dalton Pereira da Fonseca Junior  
David Everson Uip  
Emily Gonçalves  
Gizelda Katz  
Helena Keiko Sato  
Ho Yeh Li  
Juliana Mariotti Gerra  
Juliana Telles de Deus  
Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque  
Marcos Boulos  
Maurício Brusadin  
Mônica Isabel Sobreiro de Moraes  
Natália Coelho Couto de Azevedo Fernandes  
Ralcyon Francis Azevedo Teixeira  
Regiane Cardoso de Paula  
Renata Ferreira de Oliveira  
Renato Pereira de Souza  
Roberta Spinola  
Sílvia D'Andretta Iglezias  
Walkiria Prado



## PRODUÇÃO EDITORIAL

### Coordenação

Regiane Cardoso de Paula  
Tatiana Lang D'Agostini

### Capa e projeto gráfico

Hélio de Almeida  
Thereza Almeida

### Mapas

Fábio Otubo

### Revisão

Margô Negro

### Equipe de apoio

Sylia Rehder, Marcos Rosado, Maria Rita Negrão, Katia Rocini,  
Paulo Cesar Alexandrowitsch, Jéssica Pires de Camargo,  
Nathália Cristina Soares Franceschi Landi,  
Vera Lucia da Glória Malheiro

### Impressão

Plenaprint

### Circulação

1.500 exemplares

Publicação elaborada com o apoio  
da Organização Pan-Americana da Saúde/  
Organização Mundial da Saúde no Brasil

### Ficha catalográfica

Preparada pelo Centro de Documentação –  
Coordenadoria de Controle de Doenças/SES  
©reprodução autorizada pelo autor, desde que citada a fonte

São Paulo (Estado). Secretaria da Saúde. Coordenadoria de  
Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica.

O combate à febre amarela no Estado de São Paulo: história,  
desafios e inovações/ Carlos Henrique Fioravanti. São Paulo:  
CVE/SES, 2018.  
184 p. (ilus.)

1. Infecções por arbovirus. 2. Febre amarela. 3. Epidemias.  
4. Controle de doenças transmissíveis. I. Fioravanti, Carlos  
Henrique II. Título

SES/CCD/CD 68/2018

NLM WC53

### CVE

Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”  
Av. Dr. Arnaldo, 351, 6º andar – Pacaembu  
01246-000 – São Paulo, SP

Sobrecaja e capa papel couché  
Guardas color plus  
Miolo couché fosco  
Tipologías Berkeley e Berthold Akzidenz Grotesk