

GUILHERME ALMEIDA ELIDIO

**SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DO SARAMPO NO BRASIL NA  
ERA PÓS ELIMINAÇÃO: 2018 A 2019**

BRASÍLIA

2020

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

GUILHERME ALMEIDA ELIDIO

**SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DO SARAMPO NO BRASIL NA  
ERA PÓS ELIMINAÇÃO: 2018 A 2019**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

**Orientadora:** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Dirce Bellezi Guilhem.

BRASÍLIA  
2020

GUILHERME ALMEIDA ELIDIO

**SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DO SARAMPO NO BRASIL NA  
ERA PÓS ELIMINAÇÃO: 2018 A 2019**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em 22 de dezembro de 2020.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Dirce Bellezi Guilhem  
Presidente/Orientadora  
Universidade de Brasília

---

Dr.<sup>a</sup> Paula Frassinetti Guimarães de Sá  
Membro Efetivo – Externo ao Programa – SVS - Ministério da Saúde

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Rita Carvalho Garbi Novaes  
Membro Efetivo – Interno ao Programa  
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde, Brasília

---

Prof. Dr. Roberto Cañete Villafranca  
Membro Suplente – Externo ao Programa  
Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas, Cuba

*Dedico este trabalho a Deus, que para cuidar de mim, presenteou-me com uma família iluminada e com um anjinho especial, que me dá forças para viver e alcançar os meus objetivos todos os dias.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, que me deu forças e acalentou meu coração, para que eu pudesse ter calma, paciência, sabedoria e resiliência para concluir este mestrado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) e à Universidade de Brasília, que por meio de sua comunidade acadêmica, contribuem significativamente com o avanço da ciência e com o fortalecimento das pesquisas em saúde no país.

À brilhante professora e orientadora Dirce Guilhem, que desde o momento em que nos conhecemos, me deu todo apoio, incentivo, ensinamentos e amizade que um orientador pode oferecer a um orientando. Eu jamais teria conseguido chegar aqui sem sua ajuda.

A minha amiga Flávia Pacheco, que sempre acreditou em mim, até mesmo nos momentos em que eu desacreditei e pensei em desistir. Suas palavras acalentaram meu coração e me deram forças para eu continuar. Alé

À querida professora e amiga Paula de Sá, que me orientou na graduação em enfermagem e ainda nessa etapa, por meio de um trabalho de conclusão de curso, me inseriu na saúde pública e me incentivou a fazer o mestrado.

Aos membros da banca, Profa. Dra. Maria Rita Novaes, Dr. Roberto Cañete, por terem aceitado contribuir com esse trabalho.

Ao anjinho que Deus, há seis anos, colocou em minha vida, Arthur Abrham. No momento em que ele nasceu, eu concluía a minha graduação e a sua condição especial foi combustível para eu querer ser e oferecer o melhor de mim como profissional da saúde.

À minha mãe, que sempre esteve ao meu lado para me abraçar e torcer por todas as minhas conquistas.

Ao meu pai, que para que eu tivesse uma formação, dedicou anos de sua vida para me dar as melhores condições de vida que um pai pode oferecer para um filho.

À minha irmã Jéssica, que desde pequeno, me defendeu, me apoiou e foi referência na sua resiliência. Com ela eu aprendi a sempre persistir.

Ao meu amigo Álvaro, pelo suporte emocional, auxílio e paciência em todos os anos de nossa amizade.

“Se podes?” disse Jesus. “Tudo é possível àquele que crê.”

Marcos 9:23.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O sarampo é uma doença de transmissão respiratória, altamente infecciosa, imunoprevenível e tem tendência a causar grandes surtos associados à alta morbimortalidade em populações não vacinadas. Em 1992, o Ministério da Saúde implementou o plano para eliminação da doença e, somente em 2016, o país recebeu da Organização Mundial da Saúde (OMS) o certificado de eliminação. Em fevereiro de 2018, após intenso movimento migratório de venezuelanos para o Brasil, o sarampo foi reintroduzido e deu início a um grande surto no Norte do país, que ocasionou na perda do certificado de eliminação.

**OBJETIVO:** Descrever a situação epidemiológica do sarampo no Brasil na era pós eliminação: 2018 a 2019.

**MÉTODOS:** Foi realizado um estudo descritivo sobre a situação epidemiológica do sarampo no Brasil, identificando a principal hipótese de como o vírus reemergiu no país, sua dinâmica de disseminação pelas unidades federadas no período analisado e construir as cadeias de transmissão do surto do município de Manaus, Amazonas.

**RESULTADOS:** Em 2018 foram confirmados 10.346 casos de sarampo em 11 estados. A cadeia de transmissão, que começou no Norte, manteve-se ativa por mais de 12 meses, o que caracterizou a transmissão endêmica da doença e provocou a perda dos status de país livre do sarampo. Em 2019, foram confirmados 18.200 casos em 23 estados, sendo que os surtos estavam relacionados a outras origens, além da cadeia de transmissão da região Norte. A faixa etária mais incidente foram os menores de um ano, embora a maior concentração de casos esteja entre 20 e 29 anos.

**CONCLUSÃO:** O maior desafio para um país que conseguiu eliminar a transmissão endêmica do vírus do sarampo, inserido no contexto mundial em que os demais países ainda não conseguiram atingir esta meta é manter a eliminação em meio às viagens nacionais e internacionais, às baixas coberturas vacinais contra o sarampo, e principalmente, às falhas do serviço de vigilância epidemiológica no conhecimento, detecção, investigação e resposta aos surtos ou possíveis surtos de sarampo.

**Palavras-chave:** Sarampo; Epidemiologia; Surto de doenças; Vacina contra Sarampo-Caxumba-Rubéola; Saúde Pública; Brasil.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Measles is a respiratory transmission disease, highly infectious, immunopreventable and tends to cause large outbreaks associated with high morbidity and mortality in unvaccinated population. In 1992, the Ministry of Health implemented the plan for the disease elimination and, only in 2016, the country received the elimination certificate from the World Health Organization (WHO). In February 2018, after an intense migratory movement of Venezuelans to Brazil, measles was reintroduced and started a massive outbreak in the North of the country, which resulted in the loss of the elimination certificate.

**OBJECTIVE:** To describe the epidemiological situation measles in Brazil in the post-elimination era: 2018 to 2019.

**METHODS:** A descriptive study was carried out on the epidemiological situation of measles in Brazil, identifying the main hypothesis of how the virus reemerged in the country, its dynamics of dissemination by the federated units in the analyzed period and setting up the transmission chains of the outbreak in the municipality of Manaus, Amazonas

**RESULTS:** In 2018, 10,346 measles cases were confirmed in 11 states. The transmission chain, which started in the North, remained active for more than 12 months, which characterized the endemic transmission of the disease and caused the loss of measles-free country status. In 2019, 18,200 cases were confirmed in 23 states, and the outbreaks were related to other sources, beyond the transmission chain in the North region. The most incident age group were those younger than one year, although the highest concentration cases is between 20 and 29 years old.

**CONCLUSION:** The biggest challenge for a country that has managed to eliminate the endemic transmission of the measles virus, inserted in a global context, in which the other countries have not yet managed to reach this goal, is to maintain the elimination in the midst of national and international travel, low vaccination coverage against measles, and mainly, failures of the epidemiological surveillance service in knowledge, detection, investigation and response to outbreaks or possible measles outbreak.

**Keywords:** Measles; Epidemiology; Disease outbreaks; Measles-Mumps-Rubella Vaccine; Public Health Policies; Brazil.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1-</b> Distribuição dos casos de sarampo por mês de início do exantema e Regiões da OMS (2015-2019).....	25
<b>Figura 2-</b> Distribuição dos genótipos do sarampo nas Américas em 2016.....	27
<b>Figura 3-</b> Distribuição dos genótipos do sarampo nas Américas em 2018.....	28
<b>Figura 4-</b> Distribuição dos casos de sarampo por mês de início do exantema, Brasil, 2019.....	29
<b>Figura 5-</b> Distribuição dos casos de sarampo por Semana Epidemiológica do início do exantema e classificação final dos casos, Brasil, SE 1 a 52, 2019.....	30
<b>Figura 6-</b> Coberturas vacinais contendo sarampo e casos suspeitos e confirmados de sarampo, Brasil, 2007 a 2017.....	36

## SUMÁRIO

<b>PRÓLOGO</b> .....	24
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	12
<b>OBJETIVOS</b> .....	14
<b>1. OBJETIVO GERAL</b> .....	14
<b>2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	14
<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	15
<b>1. CARACTERÍSTICAS DO VÍRUS DO SARAMPO</b> .....	15
1.1. FISIOPATOLOGIA .....	16
1.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS .....	17
1.3. COMPLICAÇÕES .....	18
1.4. DIAGNÓSTICO .....	21
1.5. PREVENÇÃO .....	23
<b>2. EPIDEMIOLOGIA DO SARAMPO</b> .....	25
2.1. SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DO SARAMPO NO MUNDO .....	25
2.2. SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DO SARAMPO NO BRASIL .....	30
2.3. SISTEMA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DO SARAMPO .....	32
2.4. ELIMINAÇÃO DO VÍRUS DO SARAMPO .....	36
<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>38</b>
<b>1. ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	<b>41</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>43</b>
<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>62</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>63</b>

## PRÓLOGO

Durante meu processo de formação acadêmica, ainda antes da graduação, sempre estive envolvido em temáticas voltadas para saúde pública. No ensino médio, tive a oportunidade de encontrar professores que levaram questões relacionadas a esse tema para serem discutidas em grupos na sala de aula. Ainda sem muito embasamento teórico para enriquecer as discussões, eu me envolvia e acabava prolongando as discussões com os meus professores para além das salas de aulas.

Em 2011, com o objetivo de me aproximar mais da área da saúde, participei de um processo de seleção para estagiário de nível médio no Ministério da Saúde (MS) e fui selecionado. Estagiei na biblioteca do MS com pesquisas científicas, buscando artigos científicos e apoiando os técnicos com as demandas que chegavam naquele setor. Por ter acesso à maioria das revistas científicas da saúde, acabava lendo boa parte dos artigos que nos eram encomendados. Esse estágio me trouxe a certeza de que minha graduação deveria ser na área da saúde. Ainda em 2011, prestei vestibular para enfermagem e fui aprovado.

Em 2012, dei início à graduação em enfermagem na universidade, e logo no primeiro semestre, cursei duas matérias que trilharam meu caminho profissional e acadêmico para saúde pública: epidemiologia e saúde ambiental e vigilância sanitária. Como parte da disciplina de epidemiologia era dada em seminários, tive a oportunidade de apresentar um trabalho sobre o Programa Nacional de Imunizações (PNI). Para minha surpresa, eu criei uma enorme empatia por essa temática.

No decorrer da graduação e conforme os semestres se passavam, eu também me aproximei da área assistencial. A universidade em que eu estudava tinha como principal eixo a formação acadêmica no campo assistencial. Conseqüentemente, todos os meus estágios supervisionados obrigatórios foram assistenciais em todas as complexidades (baixa, média e alta). Apesar de gostar e ter aptidão para cumprir minhas atividades em Unidades Básicas de Saúde, Unidade de Pronto Atendimento ou Hospitais, eu sentia falta do que havia aprendido sobre vigilância em saúde.

Em 2015, no último ano da graduação, procurei novamente o Ministério da Saúde para saber sobre os estágios para estudantes de enfermagem. Por sorte havia um processo seletivo aberto. Eu concorri a uma vaga de estagiário na Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), especificamente para compor o Grupo Técnico de vigilância das doenças Exantemáticas (GT Exantemáticas) e fui selecionado. De fato, este estágio foi o mais importante de todos os que fiz, pois pude participar do processo de eliminação de três doenças: sarampo, rubéola e síndrome da rubéola congênita. A experiência de trabalhar com doenças de transmissão respiratória, imunopreveníveis e em fase de eliminação, permitiram ampliar os meus conhecimentos em vigilância em saúde e me qualificar mais na temática. No final de 2015, formei-me como enfermeiro.

Em 2016, fui convidado para integrar o grupo técnico do GT Exantemáticas, mas agora como técnico. Paralelamente, iniciei especialização em saúde coletiva. Neste ano, trabalhamos arduamente apoiando as vigilâncias estaduais de todo o país nos planos de eliminação e no final do ano, tive o prazer de participar da cerimônia de entrega do certificado de eliminação do sarampo pela Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) ao Brasil.

Em 2017, conclui a especialização em saúde coletiva, e como trabalho final apresentei um artigo sobre a eliminação do sarampo em 2016. Em 2019, motivado pela vontade de me capacitar, participei da seleção de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) e fui aprovado. O motivo da escolha do tema do projeto submetido na seleção foi poder levar para o meio acadêmico os resultados do trabalho que é feito por todos os profissionais de saúde, que atuam na vigilância epidemiológica das doenças exantemáticas, desde a ponta, até o Ministério da Saúde e assim, ter subsídios para embasar reformulações nas políticas públicas, normativas ou orientações expedidas pelas autoridades de saúde do país.

Continuei no GT Exantemáticas até abril de 2020. Ao todo foram quase cinco anos trabalhando com vigilância de doenças de transmissão respiratória, com foco nas exantemáticas. Neste período, em razão do sarampo ter reemergido no Brasil em 2018, participei de dois Centro de Operação de Emergência (COE) que foram ativados no âmbito do Ministério da Saúde para manejar a emergência da reintrodução do vírus do sarampo no Brasil.

Em 2020, a partir de abril, passei a integrar a coordenação de emergência em saúde pública da SVS, apoiando a resposta a pandemia da Covid-19. Em meio a maior e mais desafiadora Emergência em Saúde Pública (ESP) dos últimos anos, finalizei a dissertação intitulada “Situação epidemiológica do sarampo no Brasil na era pós eliminação: 2018 a 2019”, na qual consigo apresentar resultados e discutir questões que podem influenciar as políticas públicas em saúde, especificamente no enfrentamento do sarampo no Brasil nos próximos anos.

## INTRODUÇÃO

O Vírus do Sarampo (VS) é um vírus do gênero *Morbillivirus*, pertencente à subfamília *Paramyxovirinae* da família *Paramyxoviridae*, altamente infeccioso, disseminado por via respiratória. Causa supressão imunológica e tem tendência a causar grandes surtos associados à alta morbimortalidade em populações não vacinadas [1,2].

Em 1992, o Ministério da Saúde (MS) do Brasil implementou o plano para eliminação do sarampo, sendo considerado um dos primeiros países a elaborar e apresentar uma estratégia para a erradicação da doença [3]. Apenas em 1994, os países da Região das Américas estabeleceram coletivamente a meta de eliminar a transmissão do sarampo até o ano de 2000 por meio da implantação de ações de vigilância e imunização recomendadas pela Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) [4-6]. A transmissão endêmica na Região das Américas foi encerrada em 2002 [7]. A certificação ocorreu somente em 27 de setembro de 2016, após interrupção do surto de sarampo no estado do Ceará, entre os anos 2014 e 2015 [7,8].

Contudo, em fevereiro de 2018, após intenso movimento migratório de venezuelanos para o Brasil, o VS foi reintroduzido e deu início a surtos nos estados de Roraima e Amazonas [9]. Naquele ano, já existiam importantes coortes de não vacinados contra a doença do período de 2007 a 2017, especialmente no Norte [10-12]. Dessa forma, o vírus reemergiu no país, e se disseminou por 11 UF em 2018 e 24 UF em 2019 [9,13]. A transmissão endêmica do sarampo no Brasil foi declarada em março de 2019.

Embora o Brasil tenha obtido êxito no plano de eliminação do sarampo em 2016, a situação epidemiológica da doença enfrentada pelo país nos anos de 2018 e 2019, provocou a perda do status de país livre do sarampo. Atualmente, a recertificação da eliminação da doença é uma das prioridades do país. Portanto, é de extrema importância a caracterização do perfil epidemiológico dos surtos ocorridos no período de análise, para adoção de estratégias assertivas e ações oportunas pelo serviço de vigilância epidemiológica do país.

## JUSTIFICATIVA

Em 2016, após o Brasil cumprir a meta pactuada no plano de ação para eliminar o vírus do sarampo, o país e toda a Região das Américas receberam da OPAS/OMS o certificado de eliminação da doença, sendo a primeira a ser declarada livre do sarampo. No entanto, o cenário mundial era de ocorrência de importantes surtos nas demais Regiões, principalmente na Europa e África, além da grande ameaça de reintrodução do vírus no país em razão das baixas coberturas vacinais, principalmente em crianças menores de 5 anos e pessoas de 15 a 29 anos. Em 2017, com o objetivo de manter a eliminação do VS, o Brasil implementou o plano para manutenção da eliminação do sarampo, com ações estratégicas de vigilância epidemiológica, vigilância laboratorial e principalmente, de vacinação.

Em 2018, menos de um ano após a implementação do plano de sustentabilidade da eliminação no Brasil, a OPAS/OMS declarava endêmica a transmissão do vírus do sarampo na Venezuela. O país enfrentava uma crise sociopolíticoeconômica, que provocava a emigração de venezuelanos para outras partes das Américas, principalmente para o Brasil, por haver uma fronteira terrestre entre Venezuela por Santa Elena de Uairén e Brasil por Pacaraima. Muitos chegavam ao estado de Roraima e não encontrando assistência, continuava adentrando o Brasil pela Região Norte, seguindo para o Amazonas e Pará.

Em fevereiro de 2018 o vírus do sarampo foi reintroduzido no país pela Região Norte, iniciando por Roraima, Amazonas e disseminado para mais nove Unidades Federadas do país. Em março de 2019, ainda havia a confirmação de casos relacionados a esta mesma cadeia de transmissão, e por isso o Brasil perdeu o certificado de eliminação e foi declarada reestabelecida a transmissão endêmica do vírus no Brasil.

Considerando a relevância e a importância epidemiológica deste tema para as políticas públicas de saúde do Brasil, torna-se imprescindível a descrição epidemiológica dos surtos que levaram à reintrodução do sarampo no Brasil, a fim de conhecer e caracterizar o padrão epidemiológico do sarampo no Brasil e

assim desenvolver estratégias e aplicar ações assertivas para controle da doença no país.

## OBJETIVOS

### 1. OBJETIVO GERAL

Descrever a situação epidemiológica do sarampo no Brasil na era pós eliminação: 2018 a 2019.

### 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as principais hipóteses sobre como foi a reintrodução do vírus do sarampo no Brasil;
- Descrever a dinâmica de transmissão do vírus do sarampo no Brasil em 2018 e 2019;
- Caracterizar os casos confirmados no Brasil em 2018 e 2019;
- Identificar e construir as cadeias de transmissão de Manaus, Amazonas (município considerado como o de maior surto na era pós eliminação).

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 1. CARACTERÍSTICAS DO VÍRUS DO SARAMPO

O Vírus do Sarampo (VS) é um vírus do gênero *Morbillivirus*, pertencente à subfamília *Paramyxovirinae* da família *Paramyxoviridae*, ou seja, é um vírus envelopado com genomas de RNA fita negativa não segmentados. [14,15]. Por se tratar de um *Morbillivirus*, o VS é altamente infeccioso, disseminado por via respiratória, causando supressão imunológica e tem tendência a causar grandes surtos associados à alta morbimortalidade em populações não expostas anteriormente [2,14]. Em populações com circulação endêmica do vírus, é possível que o cenário epidemiológico da doença mude, uma vez que os hospedeiros que sobrevivem à infecção, normalmente adquirem imunidade permanente [2].

O envelope hemaglutinina (H) e proteínas de fusão (F) são proteínas transmembrana presentes na superfície do vírion que inicia a infecção de células suscetíveis[16]. O anticorpo para essas proteínas pode neutralizar a infecciosidade do vírus. A nucleoproteína (N) forma um nucleocapsídeo helicoidal em torno do RNA genômico para formar o ribonucleocapsídeo [16]. A fosfoproteína (P) e a proteína polimerase grande (L) estão associadas com o ribonucleocapsídeo e são necessários para a síntese de RNA após o início da infecção. A proteína da matriz (M) se associa com a superfície interna do envelope lipídico viral e liga o complexo de ribonucleoproteína com as glicoproteínas do envelope durante a formação do vírus (17). Duas proteínas não estruturais, C e V, são codificados dentro do gene P através de um sítio alternativo de iniciação de tradução e edição de RNA [16, 17]. Nem C nem V são necessários para a replicação do VS em cultura de tecidos [18,19], mas ambas as proteínas, junto com o P, interagem com as proteínas celulares e regulam a resposta à infecção [16, 20].

## 1.1. FISIOPATOLOGIA

O VS possui envelope de hemaglutinina (H) e proteínas de fusão (F) são proteínas transmembrana presentes na superfície do vírion que inicia a infecção de células suscetíveis [16].

O VS, é um patogénico respiratório que causa uma doença no organismo da pessoa acometida. A infecção é iniciada no aparelho respiratório, espalha-se sistemicamente e resulta em uma erupção cutânea característica da doença dentro de 10 a 14 dias [21].

As primeiras células a serem infectadas são células do sistema imunitário presente no trato respiratório, a saber, células dendríticas e macrófagos. As células epiteliais respiratórias têm sido consideradas as células-alvo iniciais da infecção pelo VS no trato respiratório [14,21]. No entanto, a falta de expressão de CD150 ou nectina-4 em sua superfície apical torna esse mecanismo de entrada improvável, excluindo as células epiteliais respiratórias, como células alvo [14].

Estudos *in vivo* identificaram macrófagos alveolares nos pulmões e na submucosa respiratória, como potenciais células-alvo precoces [16,22]. Dois mecanismos de entrada do VS foram propostos com base nestes achados: infecção nos espaços alveolares ou ligação a dendritos nas submucosas no lúmen do trato respiratório, seguido por migração para tecidos linfoides terciários, como o tecido linfóide associado aos brônquios, e drenagem dos linfonodos, onde a infecção é posteriormente amplificada por replicação massiva em células CD150 + B e T abundantemente presentes [22,23]. Outra possível, mas provavelmente menos importante, via de entrada do VS é por meio da infecção das células mielóides ou linfóides na conjuntiva [16]. Além da conjuntiva, VS foi encontrado nas células epiteliais da borda da córnea humana *ex vivo* [16].

O vírus liberado no sangue pelas células previamente infectadas afeta outros órgãos, como o baço, os queratinócitos da pele, epitélio pulmonar e o sistema nervoso central.

Muitas manifestações da doença (febre, erupção cutânea e conjuntivite) são devidas à resposta imunológica à infecção [24]. Na maioria dos indivíduos, essa resposta imune é bem-sucedida tanto na eliminação da infecção dos

múltiplos locais de replicação do vírus quanto no estabelecimento de imunidade vitalícia para a reinfecção [25,26]. No entanto, a infecção também está associada a várias semanas de supressão imunológica [16,21].

## 1.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O sarampo caracteriza-se por manifestações clínicas que começam com uma fase prodrômica [21]. Os seguintes sinais e sintomas geralmente observados são: febre ( $>38,3$  °C), tosse, coriza e conjuntivite, e erupção cutânea maculopapular eritematosa generalizada [21,27]. Nos casos de sarampo é possível identificar o sinal de Koplic, manifestação patognomônica da doença, caracterizada por pequenas manchas brancas azuladas localizadas na membrana mucosa da boca, na parte interna das bochechas e nos lábios, aparecendo de 2 a 3 dias antes da presença da erupção cutânea [28,29].

A erupção cutânea ocasionada pelo sarampo tem características próprias: Ela se manifesta em torno de 3-4 dias, após o início da febre. As lesões são observadas, inicialmente, no rosto e então se espalham para o tronco e extremidades, coincidindo com o desenvolvimento da resposta imune adaptativa [30-32]. A febre e a coriza aumentam com a erupção que persiste por 3-4 dias. A erupção pode ser mínima em crianças previamente vacinadas, podendo estar presente no quadro clínico a tosse ou coriza ou conjuntivite ou todos [29,30]. Crianças desnutridas podem desenvolver erupções cutâneas profundamente pigmentadas que descamam durante a recuperação [29]. Como a erupção representa uma infiltração linfocítica perivascular, crianças com deficiência de imunidade celular, como aqueles infectados com HIV, podem não apresentar erupção cutânea como nos demais casos ou essa manifestação pode ser tardia, dificultando o diagnóstico clínico [33]. A recuperação normalmente ocorre dentro de 1 semana após a erupção [29].

### 1.3. COMPLICAÇÕES

As complicações do sarampo podem afetar a maioria dos órgãos e sistemas e são mais comuns em bebês, adultos com mais de 20 anos, mulheres grávidas e aqueles que são imunocomprometidos ou desnutridos, particularmente crianças com comprometimento de vitamina A [29,30].

O trato respiratório é um local com frequentes complicações, tais como pneumonia, às quais são associadas à maioria dos casos de morbimortalidade associadas ao sarampo [35]. A pneumonia é frequentemente ocasionada por patógenos virais ou bacterianos secundários, mas pode ser devida ao próprio vírus do sarampo, resultando em pneumonia das células gigantes [35].

As demais complicações do trato respiratório incluem laringotraqueobronquite (crupe) e otite média. Diarréia pode resultar em morbidade e mortalidade consideráveis e está frequentemente associada às infecções secundárias por bactérias ou protozoários. Ceratoconjuntivite, outra grave complicação do sarampo, foi uma causa frequente de cegueira antes do uso generalizado da vacina contra o sarampo e adoção da suplementação de vitamina A [35]. Sarampo na gravidez está associado a um risco aumentado de baixo peso ao nascer, aborto espontâneo, morte fetal intrauterina e morte materna [36].

A **Otite** média é a complicação mais comum de sarampo relatada nos Estados Unidos e ocorre em 14% das crianças com até 5 anos. Caracteriza-se pela inflamação da superfície epitelial da tuba auditiva podendo levar a obstrução e infecção bacteriana secundária. Taxas mais baixas de otite média são observadas com o aumento da idade, provavelmente em função do aumento do diâmetro da trompa de Eustáquio e diminuição risco de obstrução [22].

A **Laringotraqueobronquite** ou “**crupe do sarampo**” é caracterizada pela inflamação das vias respiratórias superiores, provocando dificuldade de respirar e tosse rouca no indivíduo afetado [24,25]. O *Staphylococcus aureus* é o organismo mais comum encontrado nesse tipo de complicação, embora *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e espécies de *Enterobacter* também tenham sido identificados [37,38].

O sarampo infecta as vias respiratórias de quase todas as pessoas afetadas. **Pneumonia** é a doença grave mais comum associada ao sarampo sendo responsável pela maioria das mortes vinculadas à enfermidade [34]. O sarampo é uma das causas da pneumonia de célula gigante, que geralmente ocorre em indivíduos imunocomprometidos, mas pode ocorrer em adultos e crianças eutróficas/hígidas [39]. Estudos que incluíram cultura de sangue, punções pulmonares ou aspirações traqueais revelaram bactérias como a causa de 25% a 35% da pneumonia associada ao sarampo, sendo a *S. pneumoniae*, *S. aureus* e *H. influenzae* os organismos mais comumente isolados [31]. Outras bactérias (por exemplo, *Pseudomonas* species, *Klebsiella pneumoniae* e *E. coli*) são causas menos comuns de pneumonias graves associadas ao sarampo [35]. Em estudos de jovens adultos militares com pneumonia associada ao sarampo, a *Neisseria meningitidis* foi uma causa provável em alguns casos [34, 40].

Pneumonia por sarampo em pacientes imunocomprometidos também é outra complicação comumente observada [35]. Entre pessoas imunocomprometidas, pneumonite difusa progressiva é o tipo mais frequente. Em geral, os sinais de pneumonite se desenvolvem nas duas semanas subsequentes ao início dos sintomas [35]. Na literatura há relatos de pacientes que reapareceram com erupção cutânea e pneumonite após longos intervalos de tempo depois de terem tido o sarampo “clássico” [35].

As complicações **gastrointestinais** também são muito frequentes nos casos de sarampo, pois o vírus atinge o trato intestinal da maioria das pessoas infectadas. A **diarréia** associada ao sarampo habitualmente começa pouco antes do início da erupção sugerindo que, além do vírus do sarampo ser responsável pela maioria dos episódios de diarreia, a imunossupressão causada pela doença pode favorecer a ocorrências de infecções bacterianas ou virais secundárias agravando o quadro clínico dos casos e a duração da doença [41]. A desidratação é uma complicação presente nos casos de diarréia ocasionada pelo sarampo [35].

Na literatura foram descritas altas taxas de complicações gastrointestinais que ocorreram após o sarampo nos países em desenvolvimento, tais como: feridas na boca, diminuição da ingestão de alimentos, diarreia prolongada, perda de peso e desnutrição calórica [32, 41]. **Noma** (cancrum oris) é uma progressiva lesão oral que destrói o tecido orofacial [42]. Foi observada em casos de pessoas

que tiveram sarampo na África e Índia [42,43]. Em jovens adultos, o sarampo está associado à hepatite, hipocalcemia e elevação dos níveis de creatinina fosfoquinase [34, 44-47].

Complicações neurológicas como convulsões febris e encefalite também podem ocorrer em casos de sarampo. A maioria das crianças com sarampo sem complicações tem mudanças visíveis na eletroencefalografia, mas essas mudanças são mais provavelmente devido à febre e outras alterações metabólicas [48]. A **encefalomielite pós-infecciosa (PIE, da sigla em inglês)** devido ao sarampo é mais frequente em adolescentes e adultos do que nas crianças em idade escolar [49,50].

A PIE geralmente começa com o início abrupto da febre, convulsões, estado mental alterado e sinais neurológicos multifocais [21,22]. Embora o vírus do sarampo tenha sido encontrado em células endoteliais cerebrovasculares, o vírus geralmente não é encontrado no sistema nervoso central de indivíduos com PIE [51]. A PIE parece ser causada por uma resposta imune anormal que afeta a proteína básica de mielina [52]. Até 25% das pessoas com PIE devido ao sarampo morrem e 33% dos sobreviventes têm ao longo da vida sequelas neurológicas, incluindo retardo grave, deficiência motora, cegueira e, às vezes, hemiparesia [35].

A **Panencefalite esclerosante subaguda (SSPE, da sigla em inglês)** é causada pela persistência do vírus do sarampo no tecido do sistema nervoso central por vários anos, seguida por uma infecção lentamente progressiva e desmielinização que afetam várias áreas do cérebro [35]. Os sintomas iniciais de SSPE geralmente diminuem a capacidade de aprendizagem, apresentam distúrbios de desempenho e de comportamento, sendo muitas vezes mal diagnosticados como problemas psiquiátricos. Posteriormente, desenvolvem-se crises mioclônicas e um padrão de supressão de explosão característico pode ser visto na eletroencefalografia. A doença progride lentamente até que as pessoas afetadas estejam em estado vegetativo. Os vírus do sarampo de tipo selvagem, mas não os vírus da vacina contra o sarampo, foram encontrados nos tecidos do cérebro [45].

A **Encefalite** por sarampo em pacientes **imunocomprometidos** é uma infecção progressiva do vírus do sarampo no sistema nervoso central denominada “encefalite de corpos de inclusão do sarampo”. Ocorre em pessoas

imunocomprometidas, com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou leucemia, por exemplo. O início é geralmente de 5 semanas a 6 meses após a infecção aguda. A doença começa com alterações do estado mental e convulsões, inicialmente sem a presença da febre [53,54].

As **complicações oculares** são importantes causas de morbimortalidade do sarampo. A **conjuntivite** ocorre na maioria das pessoas com a doença, e a inflamação da córnea (ceratite) é uma complicação muito comum nesses casos. Em pessoas bem nutridas, essas lesões geralmente cicatrizam sem danos residuais. No entanto, bactérias secundárias (por exemplo, *Pseudomonas* ou *Staphylococcus*) ou infecções virais (por exemplo, HSV ou adenovírus) podem levar a cicatrizes permanentes e cegueira [55]. A deficiência de vitamina A predispõe à ceratite mais grave, cicatrizes na córnea e cegueira [56]. O sarampo associado à deficiência de vitamina A é uma das causas mais comuns de cegueira adquirida em crianças de países em desenvolvimento [30]. A cegueira também pode resultar de dano cortical da encefalite do sarampo [35].

#### 1.4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do sarampo deve ser considerado em pessoas que apresentam as principais manifestações clínicas da doença, como febre e erupção cutânea generalizada, especialmente quando a circulação do vírus é conhecida ou quando o indivíduo tem histórico de viagens para regiões nas quais existe a circulação do vírus [21]. No Brasil, o diagnóstico laboratorial é orientado em duas situações: a primeira possibilidade é apresentar febre e exantema acompanhados de tosse, coriza ou conjuntivite ou todos esses sintomas [55]. A segunda possibilidade é ter viajado nos últimos 30 dias para lugares em que a circulação do vírus do sarampo seja conhecida [57]. Nesses casos, o Sistema Único de Saúde (SUS) providenciará gratuitamente a realização de exames laboratoriais para elucidação dos casos.

O exame físico deve se concentrar nas características clínicas do sarampo, especificamente nas erupções cutâneas, nas manchas de Koplik, bem como na ocorrência de infecções secundárias, como pneumonia, otites e crupe do sarampo. Precauções adequadas devem ser tomadas para prevenir a transmissão nosocomial [58].

O diagnóstico clínico do sarampo é facilmente realizado por médicos ou profissionais de saúde familiarizados com a doença, especialmente durante os surtos. Manchas de Koplik são especialmente úteis porque aparecem antes da erupção e são sinais patognomônicos [28]. Já naquelas regiões onde o vírus foi eliminado, o diagnóstico clínico torna-se difícil porque outros patógenos, que causam manifestação clínica semelhantes, são responsáveis pela maioria das doenças [29,59].

Segundo a OMS, existem três formas de realizar o diagnóstico do sarampo:

a) critério laboratorial: quando há exames laboratoriais positivos para sarampo e quando a associação à vacinação foi descartada. A detecção do IgM em uma amostra de soro ou fluido oral é considerada infecção aguda pelo sarampo, sendo o teste sorológico mais comum usado para diagnóstico laboratorial [59]. Alternativamente, a infecção aguda também pode ser confirmada por aumento significativo (em torno de quatro vezes ou mais) das concentrações de anticorpos IgG específicos para vírus do sarampo. A presença de Anticorpos IgG para o vírus do sarampo em uma única amostra é evidência de infecção anterior ou imunização prévia que não pode ser distinguida serologicamente. Anticorpos IgM específicos para o vírus do sarampo podem não ser detectados até 4 dias ou mais após o início da erupção e geralmente caem para concentrações indetectáveis dentro 4-8 semanas do início da erupção [60]. O sarampo também pode ser diagnosticado pelo isolamento do vírus do sarampo em cultura de células de secreções respiratórias, esfregaços nasofaríngeos e conjuntivais, sangue ou urina [61]. A detecção de RNA do vírus por transcriptase reversa, amplificação de PCR de RNA extraído de amostras clínicas, pode ser feita com primers direcionados a regiões conservadas dos genes do vírus do sarampo. Primers que abrangem uma região variável combinada com nucleotídeos sequenciamento permite a identificação e caracterização de genótipos do vírus do sarampo para estudos de epidemiologia molecular e pode distinguir o tipo selvagem do sarampo vacinal [62].

b) critério de vínculo epidemiológico: quando um caso suspeito de sarampo não tem exames laboratoriais, mas em seu período de incubação teve contato com caso confirmado da doença por laboratório e estava em área geográfica com circulação da doença; e

c) quando um caso suspeito com febre e erupção maculopapular (não vesicular) acompanhado de tosse ou coriza ou conjuntivite, mas não há nenhuma amostra clínica adequada colhida e o caso não foi relacionado epidemiologicamente a um caso de sarampo confirmado por laboratório ou outras doenças transmissíveis [63,64].

Conforme os países se aproximam da eliminação do vírus, a grande maioria dos casos deve ser confirmada por laboratório ou vínculo epidemiológico. Casos clinicamente compatíveis são altamente improváveis de ser sarampo quando o país está em fase de eliminação [65]. O diagnóstico clínico do sarampo também tende a ser mais desafiador para médicos não familiarizados com a doença, quando ainda não há erupção cutânea, em pacientes imunocomprometidos e em crianças subnutridas nas quais a erupção pode ser ausente ou alterada. As manifestações clínicas podem ser amenizadas em indivíduos com anticorpos da imunidade materna, imunoglobulina ou vacinação prévia, o que favorece período de incubação mais longo do que o habitualmente encontrado [29].

## 1.5. PREVENÇÃO

O sarampo é uma doença imunoprevenível para qual a melhor forma de prevenção é efetuada por meio das vacinas contra a doença [66]. A primeira vacina de vírus atenuado contra o sarampo foi desenvolvida com a Cepa Edmonston do vírus, isolada por John Enders, com fibroblastos de embrião de pintinho para produzir o vírus Edmonston B [21]. Licenciada em 1963 nos Estados Unidos (EUA), essa vacina impactou nas altas taxas de incidências do sarampo no país. No entanto, ocorreram vários eventos adversos em muitas crianças, tais como febre e erupção cutânea. Posteriormente, em 1965, a vacina Schwarz foi licenciada tendo sido reconhecida como vacina padrão contra o sarampo em grande parte do mundo. A cepa Moraten (que significa " Enders mais atenuada" e licenciado em 1968) foi desenvolvida por Maurice Hilleman e ainda é usada nos EUA.

As cepas de vacinas atenuadas contra sarampo têm mutações que as distinguem dos vírus selvagem, além da diminuição do tropismo para os linfócitos [67,68]. A idade recomendada para a primeira vacinação varia de 6 a 15 meses

que foi determinada pelo equilíbrio entre a idade ideal para soroconversão e a probabilidade de adquirir sarampo antes dessa idade. A proporção de crianças que desenvolveram concentrações protetoras de anticorpos após a vacinação contra o sarampo é de cerca de 85% aos 9 meses de idade e 95% aos 12 meses [69]. Duas doses da vacina contra o sarampo são necessárias para atingir níveis suficientemente altos de imunidade populacional para interromper a transmissão do vírus.

A vacina é ofertada nos serviços de atenção primária à saúde e faz parte do calendário vacinal instituído pelo MS. A OMS recomenda que a primeira dose da vacina do sarampo seja administrada aos 9 meses de idade [66], embora países em que o risco de sarampo é baixo costumam fornecer a primeira dose entre os 12-15 meses, como no caso da vacinação de rotina do Brasil [70].

Geralmente, a oferta da segunda dose da vacina ocorre de duas formas: pela vacinação de rotina, realizada nas unidades de saúde ou pela vacinação em massa, como no caso das campanhas de imunização, chamadas de atividades de imunização complementares. Essa abordagem foi desenvolvida inicialmente pela OPAS da Região das Américas e modelada a partir de estratégias voltadas à erradicação da pólio [71].

Paralelamente às campanhas de vacinação, são realizadas ações complementares para recuperação da saúde e prevenção de doenças, como eliminação de focos de dengue, distribuição de mosquiteiros, suplementação de vitamina A, medicamentos anti-helmínticos e a própria atualização da caderneta de vacinas.

Não se sabe ao certo o tempo de duração da imunidade adquirida pela vacina do sarampo, no entanto, sabe-se que a sua durabilidade se estende por várias décadas [72]. Cerca de 5% das pessoas vacinadas contra o sarampo terão perda de imunidade relacionada às falhas secundárias da vacinação, o que pode variar entre 10 a 15 anos após a realização do procedimento. Provavelmente essas falhas são menos prováveis quando a administração da vacina ocorre após os 12 meses de idade [73].

O decréscimo dos anticorpos protetores contra o VS não implicam necessariamente em perda completa da imunidade protetora. Geralmente ocorre uma resposta secundária do sistema imunológico quando há a reexposição ao vírus com rápido aumento nos títulos de anticorpos, sem evidente doença clínica.

A vacinação do sarampo em pessoas imunocomprometidas, desde que atendidas as recomendações dos programas, é considerada segura para crianças e adultos. Febre de até 39,4 °C ocorre em cerca de 5% dos soropositivos e 2% deles desenvolvem erupção cutânea transitória. A trombocitopenia passageira foi relatada com uma incidência mediana de 2,6 casos por 100.000 doses da vacina contra sarampo-caxumba-rubéola (MMR) [74].

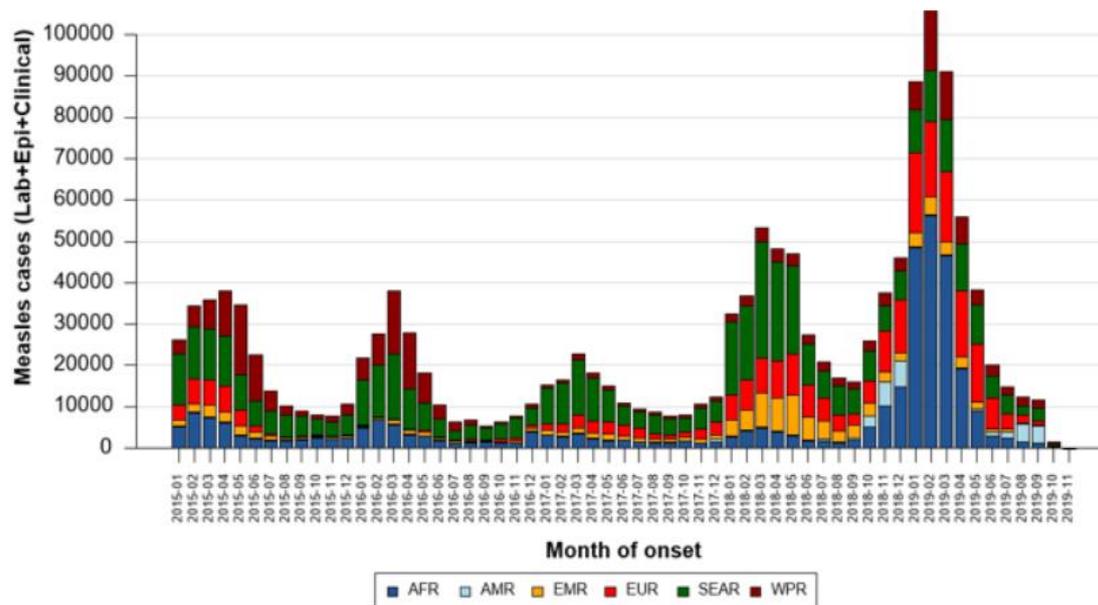
Nos últimos anos, houve muitas dúvidas sobre a segurança da vacina MMR, depois de uma série de casos de 1998 ter sugerido que ela poderia ocasionar síndrome de autismo e intestino inflamado [21]. A preocupação com a segurança da vacina MMR levou à diminuição da cobertura vacinal no Reino Unido e contribuiu para o aumento da incidência de sarampo [75]. Esse episódio forneceu grande lição para comunidade científica e também para a população em geral sobre os resultados da má interpretação de evidências epidemiológicas e forma da comunicação de resultados científicos para o grande público [76]. Posteriormente vários estudos com análises epidemiológicas abrangentes foram realizados e não tendo sido encontradas evidências de relação causal entre a vacinação MMR e autismo. O artigo publicado pela revista *The Lancet* foi retratado, mas ainda hoje podem ser sentidas as consequências de episódio lamentável [77,78].

## 2. EPIDEMIOLOGIA DO SARAMPO

### 2.1. SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DO SARAMPO NO MUNDO

No período de 2015 a 2019, foram registrados casos de sarampo nas seis regiões estabelecidas pela OMS: Na África, a maior incidência de casos ocorreu nos meses de fevereiro e março, sendo que no último ano, foi registrado o maior pico na curva epidêmica. Nas Américas, de 2015 a 2017, foram confirmados apenas casos relacionados à importação, sem confirmação de nenhum caso autóctone no período. No entanto, a partir de 2018, casos importados da doença foram confirmados. No Mediterrâneo Oriental, não foi possível observar padrão de comportamento entre a distribuição da frequência de casos por mês de

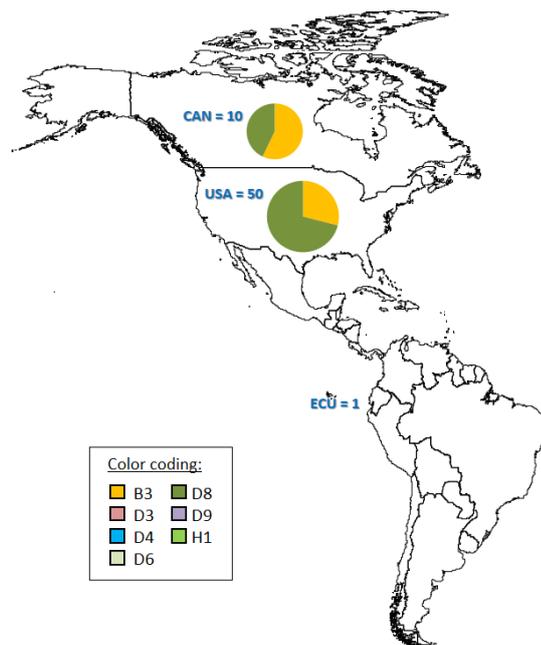
ocorrência. No entanto, em 2018, os surtos foram registrados principalmente de janeiro a julho. A Europa foi a segunda região com maior número de casos, sendo que os meses mais incidentes foram fevereiro, março e abril. A Ásia registrou o maior número de casos de 2016 a 2017, com o pico da curva entre janeiro e maio. No Pacífico Ocidental, houve redução dos registros de casos de 2017 até início de 2019, quando novamente importante quantidade de casos começa a ser registrada [79].



**Figura 1.** Distribuição dos casos de casos por mês de início do exantema e Regiões da OMS (2015-2019).

**Fonte:** WHO. Measles Global Situation. 27 de novembro de 2019. Disponível acesso em: [https://www.who.int/csr/don/26-november-2019-measles-global\\_situation/en/](https://www.who.int/csr/don/26-november-2019-measles-global_situation/en/)

Em 27 de setembro de 2016, a **Região das Américas** foi declarada livre do sarampo pela OMS depois de 22 anos da implementação do plano mundial de eliminação do vírus do sarampo [80, 81]. No período de 2016 e 2017, foram registrados 345 casos de sarampo (2016: 74 casos e 2017: 271 casos), sendo todos comprovadamente importados ou relacionados à importação [82, 83]. Por meio das pesquisas feitas pela vigilância laboratorial do sarampo nas Américas, foi possível identificar a importação dos genótipos D8 e B3 no Canadá e Estados Unidos.

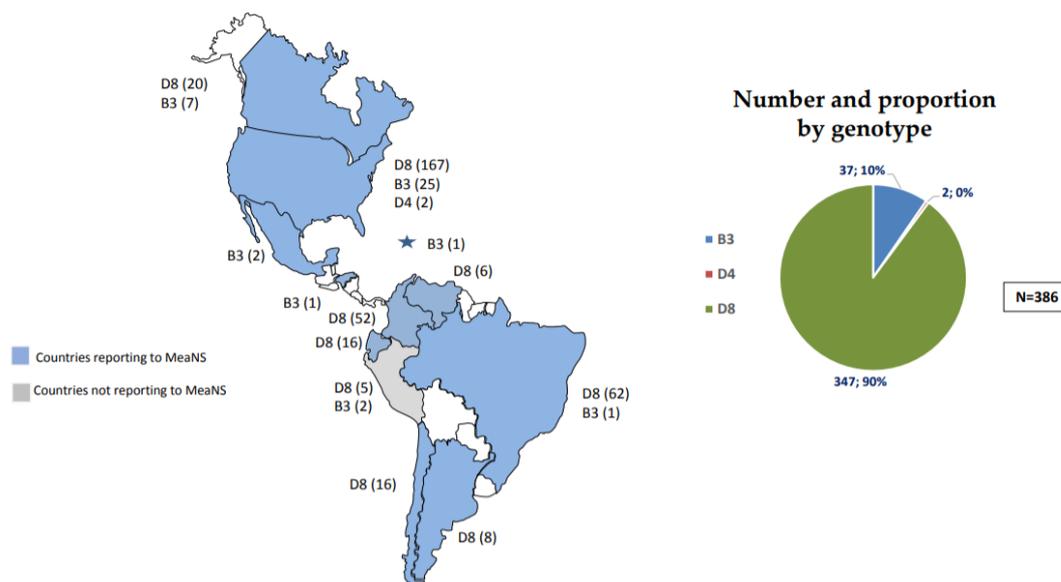


**Figura 2.** Distribuição dos genótipos do sarampo nas Américas em 2016.

**Fonte:** WHO. Sequências do gene N do vírus do sarampo relatadas ao MeasNS em 1 de abril de 2017. Disponível acesso em: <https://www.paho.org/en/epidemiological-alerts-and-updates?topic=All&d%5Bmin%5D=&d%5Bmax%5D=&page=5>

Em março de 2018, a OPAS / OMS fez uma atualização epidemiológica alertando sobre dois países da Região das Américas que confirmaram casos de sarampo: Argentina (1 caso) e Equador (1 caso). No período da semana epidemiológica 01 a 14, foram confirmados 385 casos em 11 países da Região. Este número era o maior do que em todos os casos de 2017, quando quatro países relataram casos confirmados de sarampo na Região: Argentina (3 casos), Canadá (45), Estados Unidos da América (120) e República Bolivariana da Venezuela (727 casos) [84].

Ainda naquele ano, 12 países das Américas notificaram casos confirmados de sarampo, dos quais dois relataram mortes (Brasil e República Bolivariana da Venezuela) [85]. Neste ano, foram identificados 386 genótipos do vírus em casos confirmados, sendo 89,5% (347) do genótipo D8, 10% (37) do genótipo B3 e 0,5% (2) do genótipo D4 (Figura 3).



**Figura 3.** Distribuição dos genótipos do sarampo nas Américas em 2018.

**Fonte:** Dados sobre sequenciamento da Vigilância de Nucleotídeos do Sarampo (MeaNS); gráficos reproduzidos pela FPL-IM / OPAS. Dados de 16/01/2019. Disponível acesso em: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=featured&Itemid=39426&lang=en](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=featured&Itemid=39426&lang=en)

Posteriormente, em 2019, a situação epidemiológica do sarampo se mostra mais preocupante:

Na **Região da África**, grandes surtos de sarampo estão sendo relatados em vários países. Surtos estão em andamento em locais como Madagascar e Nigéria. Em 17 de novembro de 2019, um total de 250.270 casos suspeitos com 5.110 mortes associadas foram relatados pela República Democrática do Congo, o que representa um aumento de mais de 8.000 casos em comparação com a semana anterior. Todas as províncias foram afetadas e uma campanha nacional de vacinação, dividida em etapas, foi realizada em 2019. Em 13 de novembro, a Guiné tinha 4.690 casos suspeitos de sarampo, dos quais foram confirmados 1.091. Em 17 de novembro de 2019, o Chade relatou 25.596 casos suspeitos em 94% de seus distritos [79].

Na **Região do Mediterrâneo Oriental**, de 1º de janeiro a 17 de novembro de 2019, o Líbano notificou 1.060 casos confirmados de sarampo. Desde 8 de novembro de 2019, existem grandes surtos acontecendo na Região: Yemen com 5.847 casos confirmados, Sudão com 3.659 casos confirmados, Somália com

2.795 casos, Paquistão com 1.978 casos confirmados, Tunísia com 1.367 casos e Iraque com 1.222 casos de sarampo [79].

Na **Região Européia**, muitos países enfrentaram grandes surtos em 2019. De 1º de janeiro a 5 de novembro de 2019, a Ucrânia relatou 56.802 casos, seguida pelo Cazaquistão com 10.126 casos, Geórgia com 3.904 casos, Federação Russa com 3.521 casos, Turquia com 2.666 casos e Quirguistão com 2.228 casos de sarampo. Alguns desses surtos (por exemplo, Geórgia, Federação Russa e Turquia) foram encerrados ainda naquele ano [79].

No **Sudeste Asiático**, de 1º de janeiro a 18 de novembro de 2019, Bangladesh notificou 4.181 casos confirmados de sarampo. Grande parte do surto estava centrado nos campos de refugiados Rohingya em Cox's Bazaar. Mianmar teve 5.286 casos, embora o surto pareça estar se resolvendo após estratégias de vacinação para interromper as cadeias de transmissão. Uma campanha nacional de vacinação para crianças de 9 a 65 meses (5 anos e 4 meses) foi realizada, além de terem sido realizadas orientadas para atualização do esquema de vacinação incompleto de adultos não vacinados [79].

Ao mesmo tempo, a Tailândia notificou 4.852 casos. Para interromper o surto, o país realizou campanha de vacinação dirigida a crianças entre 1 e 12 anos de idade, apesar de haver grande necessidade de realizar campanhas de vacinação para as populações suscetíveis nascidas entre 1984 e 2000, bem como para as populações de migrantes em áreas industriais, pessoas com histórico de viagem recente e demais pessoas que apresentem alguma situação de risco.

Na **Região do Pacífico Ocidental**, surtos nas Filipinas e no Vietnã no início de 2019 impulsionaram o aumento de casos na Região, mas a curva de casos ao final do ano apresentou-se desceedente. Em novembro de 2019, foram registrados novos surtos na Nova Zelândia com 2.084 casos confirmados, dos quais 80% estão na região de Auckland. O Camboja tem 490 casos, sendo que foram registrados casos em todas as províncias do país [79].

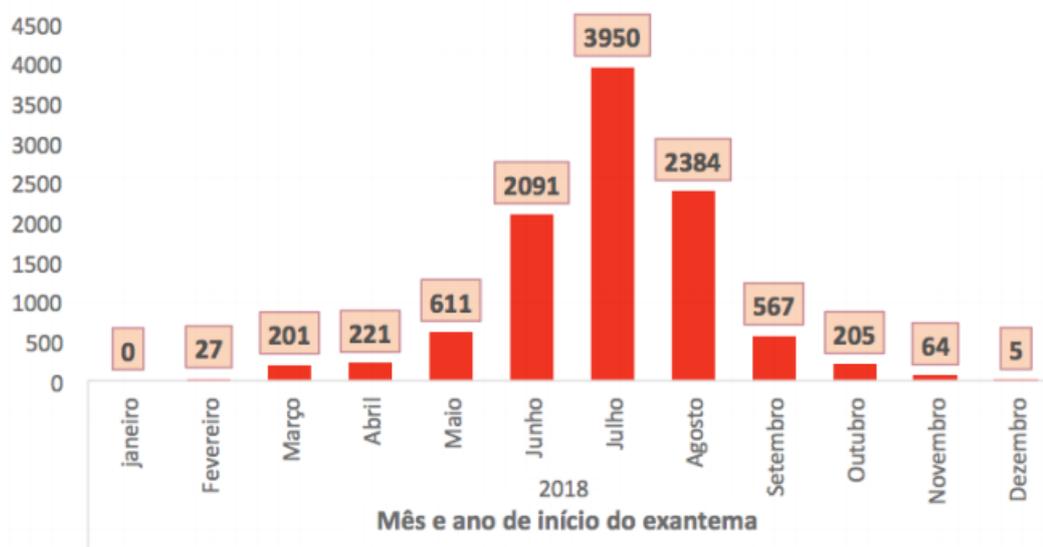
De 1º de janeiro a 23 de novembro de 2019, vários países nas Ilhas do Pacífico registraram surtos, incluindo Tonga (310 casos), Fiji (10 casos) e Samoa Americana (2 casos). Em 26 de novembro, o Ministério da Saúde de Samoa confirmou um total de 2.437 casos e 32 mortes associadas, com 243 novos casos notificados nas últimas 24 horas daquele período. Essas ilhas estão

realizando atividades para responder aos surtos e implementando medidas de mitigação, o que inclui campanhas de vacinação [79].

## 2.2. SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DO SARAMPO NO BRASIL

Em 2016, o Brasil recebeu o certificado de eliminação da circulação do vírus do sarampo pela OMS e a região das Américas foi declarada livre do sarampo. Antes da certificação, os últimos casos de sarampo, no Brasil, foram registrados no ano de 2015, em surtos ocorridos nos Estados do Ceará (211 casos), São Paulo (2 casos) e Roraima (1 caso), associados ao surto do Ceará [86].

Em 2018, o Brasil enfrentou a reintrodução do vírus do sarampo [11], com a ocorrência de surtos em 11 Estados, com um total de 10.326 casos confirmados, assim distribuídos: Amazonas (9.803), Roraima (361), Pará (79), Rio Grande do Sul (46), Rio de Janeiro (20), Sergipe (4), Pernambuco (4), São Paulo (3), Bahia (3), Rondônia (2) e Distrito Federal (1). Oito Estados (Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro, São Paulo, Rondônia, Pernambuco, Sergipe, Bahia e Distrito Federal) encerraram o surto em 2018 e, de janeiro a março de 2019, apenas dois estados apresentaram casos confirmados da doença: Amazonas (5) e Pará (23) [9].



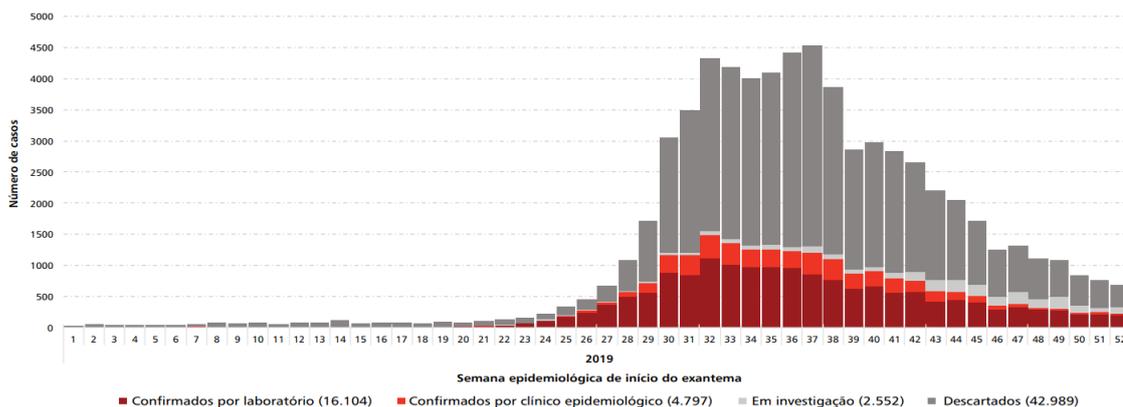
**Figura 4.** Distribuição dos casos de sarampo por mês de início do exantema, Brasil, 2019.

**Fonte:** Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS); Data 19/03/2019. Disponível acesso em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/19/Informe-Sarampo-n37-19mar19aed.pdf>

Nos primeiros meses de 2019, o Brasil interrompeu a transmissão do vírus do sarampo na Região Norte do País. A partir do mês de fevereiro de 2019, casos importados de Israel e da Noruega iniciaram novas cadeias de transmissão no Brasil. Os primeiros casos notificados e confirmados de sarampo ocorreram no Estado de São Paulo, com a notificação de casos em tripulantes de um navio de Cruzeiro MSC SEAVIEW de Bandeira Maltesa, atracado no porto da cidade de Santos – São Paulo, com 5.420 passageiros e aproximadamente 1.500 tripulantes [13].

No mês de abril de 2019 iniciou-se um surto de grandes proporções na região metropolitana de São Paulo. Devido ao grande fluxo nacional e internacional de pessoas, o vírus do sarampo disseminou-se para 23 UF, dando início a novas cadeias de transmissão [13].

Em 2019, foram notificados 66.442 casos suspeitos de sarampo. Destes, foram confirmados 20.901 (31,5%) casos, sendo 16.104 (77,0%) por critério laboratorial e 4.797 (23,0%) por critério clínico epidemiológico. Foram descartados 42.989 (64,7%) casos e permanecem em investigação 2.552 (3,8%). Neste ano, 621 municípios confirmaram casos de sarampo em 23 UF. O Estado de São Paulo registrou o maior número de casos confirmados 17.816 (85,2%), em 295 (47,5%) municípios, seguido dos estados do Paraná, Rio de Janeiro, Pernambuco, Santa Catarina, Minas Gerais e Pará. Até o término da semana epidemiológica 52, 16 UF apresentavam transmissão do vírus, ou seja, confirmaram casos de sarampo nos últimos 90 dias daquele período: São Paulo, Paraná, Rio de Janeiro, Pernambuco, Santa Catarina, Minas Gerais, Pará, Rio Grande do Sul, Paraíba, Bahia, Alagoas, Sergipe, Rio Grande do Norte, Distrito Federal, Goiás e Maranhão [13].



**Figura 5.** Distribuição dos casos de sarampo por Semana Epidemiológica do início do exantema e classificação final dos casos, Brasil, SE 1 a 52, 2019.

**Fonte:** Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde. Atualização em 03/07/2020. Disponível acesso em: <http://antigo.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>

### 2.3. SISTEMA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DO SARAMPO

**Sobre o sistema de vigilância epidemiológica no Brasil:** desde que foi estabelecida a notificação compulsória nacional de casos de sarampo no ano de 1968, municípios e estados incorporaram na rotina da vigilância em saúde a busca ativa de casos para identificação de suspeitos. Ou seja, de indivíduos que apresentassem febre e exantema maculopapular, acompanhados de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: tosse e/ou coriza e/ou conjuntivite, independentemente da idade e da situação vacinal [57].

Para enfrentar surtos de sarampo e cumprir a meta de eliminação da doença, em 1991 o MS elaborou o Plano Nacional de Controle e Eliminação do Sarampo, considerando a situação epidemiológica à época, quando ocorriam epidemias de sarampo com altos coeficientes de mortalidade [87]. Além disso, o MS passou a disponibilizar, de forma gratuita e eletrônica, documentos de acesso livre, como Guias de Vigilância em Saúde [57] e Planos de Contingência [87], com a finalidade de sistematizar a resposta em serviço e garantir o monitoramento de maneira uniforme.

A notificação imediata de casos suspeitos desencadeia uma série de ações que varia da coleta oportuna de amostras biológicas dos indivíduos para realização do diagnóstico laboratorial, ao bloqueio vacinal considerado ideal

dentro do prazo de até 72 horas após a identificação do caso suspeito. Além disso, recomenda-se a investigação de casos suspeitos em até 48 horas, verificando-se sinais e sintomas com datas de seu aparecimento, complicações (pneumonia, infecção de ouvido, diarreia e encefalite), status vacinal com data da aplicação, a história de deslocamento com data, além de realizar busca ativa dos contatos do caso suspeito procurando sinais e sintomas ou complicações da doença, objetivando construir as cadeias de transmissão com os seus respectivos vínculos, e realizar busca retrospectiva de possíveis casos suspeitos [57].

**Sobre o sistema de vigilância laboratorial no Brasil:** além dos Laboratórios de Referência Estaduais, representados pelos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen) nas 27 Unidades da Federação (UF), completa a rede de laboratórios de saúde pública o Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz), credenciado como Laboratório de Referência Nacional (LRN) do Sarampo e Rubéola pelo MS. A coordenação e a supervisão do Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (SISLAB) [88] e o Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) ficam sob responsabilidade da Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB) [89].

No que tange ao fluxo de realização dos exames na rede de laboratórios de saúde pública, cabe ao Lacen a pesquisa sorológica e o diagnóstico diferencial do sarampo. A descentralização da biologia molecular para detecção viral vem ocorrendo de forma gradativa. O Instituto Adolfo Lutz em São Paulo e o Lacen de Roraima estão capacitados para realização deste diagnóstico. No LRN são realizados os retestes de sorologia das amostras que apresentaram sarampo IgM reagente ou inconclusivo no Lacen, além do diagnóstico diferencial e os exames complementares de biologia molecular pela RT-PCR em tempo real e sequenciamento.

Toda a rede laboratorial está habilitada a realizar o diagnóstico laboratorial por meio de sorologia para detecção de anticorpos IgM específicos e soroconversão ou aumento de anticorpos IgG, utilizando-se a técnica de ensaio imunoenzimático (ELISA). A detecção de anticorpos IgM no sangue, na fase aguda da doença, ocorre desde os primeiros dias até 4 semanas após o aparecimento do exantema. Os anticorpos específicos da classe IgG podem,

eventualmente, aparecer na fase aguda da doença, e costumam ser detectados muitos anos após a infecção. É imprescindível assegurar a coleta de amostras de sangue de casos suspeitos, sempre que possível, no primeiro atendimento ao paciente. Amostras coletadas entre o 1º e o 30º dia do aparecimento do exantema são consideradas amostras oportunas [57, 61].

Os resultados de Sarampo IgM Reagente ou Inconclusivo, independentemente da suspeita, são notificados imediatamente para a continuidade da investigação e, se necessário, para elucidação do caso suspeito de sarampo, orienta-se a coleta da segunda amostra de sangue. Essa coleta pode ocorrer entre 15º e 25º dia após a data da primeira coleta [61]. É importante levar em consideração a curva de antígenos e anticorpos da doença [61, 90].

De forma complementar, além das amostras de soro, também são coletadas amostras de urina e swabs oro e nasofaríngeos, em até 7 dias de início do exantema. Para detecção do sarampo, a maior quantidade de vírus está presente nos primeiros 3 dias do aparecimento dos sintomas. Esse exame tem como finalidade de conhecer o genótipo do vírus, diferenciar um caso autóctone de um caso importado e diferenciar o vírus selvagem do vacinal [57].

O diagnóstico laboratorial não deve ser analisado isoladamente, sendo imprescindível avaliar junto com o resultado laboratorial, sinais e sintomas, o status vacinal do indivíduo, além de realizar o diagnóstico diferencial para outras doenças exantemáticas, conforme evidência epidemiológica local [89, 90]. É fundamental a compreensão das diferenças de condutas laboratoriais em situações de rotina e em situações de surto. Em surtos de grande magnitude, é importante que a vigilância analise os vínculos e construa as cadeias de transmissão para classificação final dos casos pelo critério vínculo-epidemiológico, e não apenas pelo critério laboratorial.

**Sobre a vacinação contra o sarampo no Brasil:** O aumento da cobertura de vacinação contra o sarampo tem levado a redução de morbidade e mortalidade infantil em países com programas de vacinação para esta doença imunoprevenível [5, 91].

A vacinação é geralmente considerada uma das intervenções mais eficazes em termos de custo na saúde pública. Estudos têm demonstrado o impacto econômico estimado das vacinas, entre 2001 e 2020, contra 10 doenças

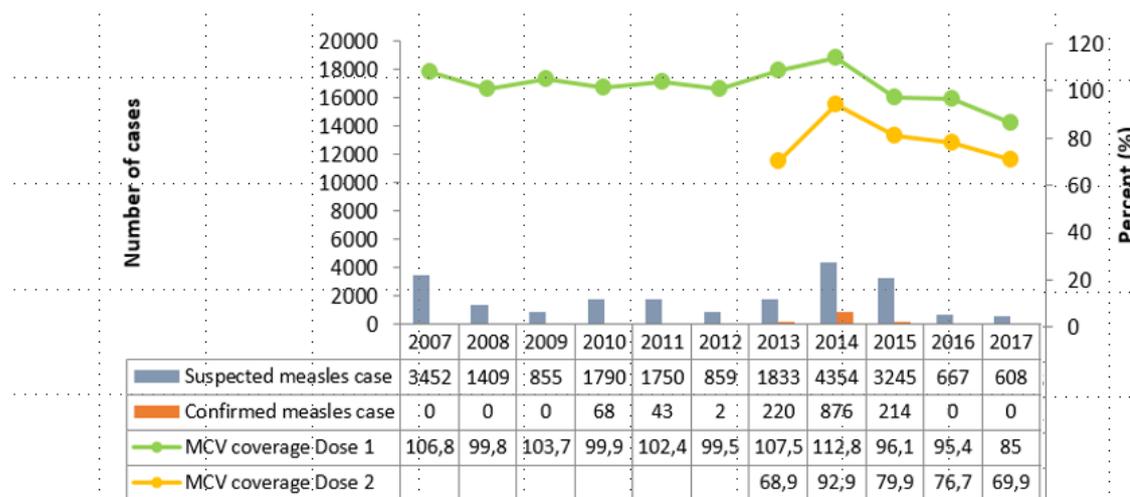
preveníveis por vacinação, em 73 países de baixa e média renda. Considerando o ganho em produtividade e os custos com tratamentos, o valor econômico e social mais amplo dessas vacinas é estimado em US \$ 820 bilhões [88].

As imunizações na infância e adolescência são meios eficazes de prevenir doenças graves. A vacinação protege tanto o indivíduo imunizado quanto, em certas circunstâncias, as pessoas não vacinadas que se beneficiam da imunidade de rebanho [88].

A vacina contra o sarampo passou a ser utilizada no Brasil em 1967 por iniciativa do Governo Federal e de alguns estados, mas sem se concretizar como uma ação continuada. A obrigatoriedade da oferta desta vacina no calendário básico de vacinação ocorreu em 1977 [3]. Atualmente a vacinação de rotina segue o calendário estabelecido pelo MS: uma dose da vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (tríplice viral) administrada aos 12 meses de idade; uma dose de vacina tetraviral contra o sarampo, caxumba, rubéola, varicela (tetra viral) aos 15 meses; duas doses de tríplice viral entre 2-29 anos de idade e uma dose de tríplice viral de 30-49 anos de idade [70]. A vacina tríplice viral é segura e eficaz. Duas doses da vacina apresentam eficácia de 97% na prevenção do sarampo; para uma dose, a eficácia é de cerca de 93%.

O país tem mais de 36 mil salas de vacinação em todo o território nacional, e as vacinas do calendário de vacinação são ofertadas de forma gratuita. O Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunização (SIPNI) do MS do Brasil é o instrumento oficial para registro de doses aplicadas e monitoramento de coberturas vacinais.

Com relação a Cobertura Vacinal (CV) contra o sarampo, de 2007 a 2016, a meta preconizada em 95% da população vacinada foi alcançada em todos os anos para a primeira dose da vacinação (D1). No entanto, em 2017, a CV foi de apenas 85%. No que se refere a segunda dose (D2) da CV, de 2013 a 2017, o país não alcançou a meta de 95% em nenhum ano analisado (Figura 6).



**Figura 6.** Coberturas vacinais contendo sarampo e casos suspeitos e confirmados de sarampo, Brasil, 2007 a 2017.

**Fonte:** Pacheco FC, França GVA, Elidio GA, Domingues CMAS, de Oliveira C, Guilhem DB. Trends and spatial distribution of MMR vaccine coverage in Brazil during 2007-2017. *Vaccine*. 2019 May 6;37(20):2651-2655. doi:10.1016/j.vaccine.2019.04.019. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30987853.

#### 2.4. ELIMINAÇÃO DO VÍRUS DO SARAMPO

Em 1994, os países da Região das Américas estabeleceram coletivamente a meta de eliminar a transmissão do sarampo até o ano de 2000, por meio da implantação de estratégias de vigilância e imunização recomendadas pela OPAS/OMS [4-6]. A transmissão endêmica na Região das Américas foi encerrada em 2002, mas a certificação ocorreu apenas em 27 de setembro de 2016, após interrupção do surto de sarampo no estado do Ceará, entre os anos 2014 e 2015 [7]. Ainda em 2016, cinco países da Região do Pacífico Ocidental, e duas áreas na China, Região Autônoma Especial de Macau e Hong Kong, tornaram-se livres da transmissão endêmica do vírus do sarampo [92]. No ano seguinte, dois países da Região do Sudeste Asiático também foram verificados como tendo eliminado a doença.

Contudo, embora os casos autóctones de sarampo tenham sido eliminados nesses países, a circulação do vírus se manteve em países da África, Ásia e Europa. Dessa forma, enquanto houver circulação do vírus do sarampo no mundo, é imprescindível que os países alcancem a meta de 95% da cobertura

da vacina contendo sarampo, uma vez que ainda podem ocorrer casos importados ou relacionados à importação [93, 94].

Apesar das importantes conquistas da Região das Américas, em agosto de 2018, a OPAS/OMS anunciou que a transmissão sustentada de sarampo foi restabelecida na Venezuela [95]. Em março de 2019, o MS do Brasil confirmou a transmissão sustentada do vírus do sarampo em território nacional por mais de um ano, tendo iniciado o surto em fevereiro de 2018 em Roraima. Dessa forma, com a confirmação do reestabelecimento da transmissão endêmica do sarampo, o Brasil, assim como a região das Américas perdeu o certificado de eliminação da doença. Em comunicado oficial encaminhado à OPAS/OMS, o governo brasileiro informou que irá colocar em prática um plano para recuperar o certificado de país livre do sarampo. Entre as medidas propostas estão a ampliação do turno de unidades de saúde e a exigência da carteira de vacinação no momento da matrícula das crianças em escolas e alistamento militar [98].

## **METODOLOGIA**

Foi realizado estudo epidemiológico descritivo, constituindo a primeira etapa da aplicação do método epidemiológico com vistas à compreensão do comportamento da situação epidemiológica do sarampo no Brasil em 2018 e 2019. Neste estudo, é possível responder a questões relativas a quem? quando? e onde?, ou em outros termos, é nessa etapa que descrevemos as informações epidemiológicas relativas à pessoa, ao tempo e ao lugar [97].

As informações epidemiológicas relativas às pessoas referem-se, especialmente as características dos casos de sarampo, como: sexo, idade, escolaridade e etnia. Ao descrevermos as informações epidemiológicas relativas ao tempo, focalizamos o padrão do comportamento das doenças, em determinado período de tempo, como, por exemplo, o período pós eliminação, que é caracterizado a partir de 2016 no Brasil. Outro aspecto importante é a perfeita definição do lugar, que deve ser suficientemente claro e específico de maneira a permitir que o desfecho no estudo seja mensurável, caso contrário, os resultados da pesquisa serão de difícil interpretação. Neste estudo, está limitado ao território brasileiro [97].

Nos estudos descritivos, os dados são reunidos, organizados e apresentados na forma de gráficos, tabelas com incidências, prevalências, médias e proporções distribuídas segundo atributos da pessoa, do tempo e do espaço, com o objetivo de identificar possíveis grupos e exposições de risco e com fundamento nessas informações, formular hipóteses, mas sem analisar associações ou efetuar inferências causais.

### **Local e população do estudo**

Foram analisados casos de sarampo notificados no Brasil, que apresentaram início do exantema no período de 2018 a 2019, independente da nacionalidade.

### **Fonte de dados**

Foram analisados o banco de dados do Sinan versão Net, instituído em 2007 pelo Ministério da Saúde. Trata-se de uma base eletrônica em que são

notificados casos suspeitos de sarampo e rubéola. O banco de dados contém notificações de dois agravos pois a ficha de doenças exantemáticas é compartilhada, pelas seguintes razões: semelhanças clínicas entre as doenças; similaridade das medidas de prevenção e controle; e unificação do plano de sustentabilidade da eliminação do vírus do sarampo e da rubéola no Brasil em um único documento. Neste estudo, foram analisados apenas os casos notificados como sarampo.

O banco de dados é alimentado com as informações que são preenchidas na ficha de notificação de doenças exantemáticas, implantada pela SVS/MS, em 13 de outubro de 2006, sendo utilizada até o presente momento no serviço público de saúde no âmbito da vigilância epidemiológica.

### **Variáveis analisadas**

As variáveis analisadas referentes ao banco de dados de doenças exantemáticas encontram-se listadas a seguir:

- Tipo de notificação
- Agravo/doença
- Data da notificação
- Nome do paciente
- Data de nascimento
- Idade
- Sexo
- Gestante
- Raça/cor
- Escolaridade
- Unidade Federada de residência
- Município de residência
- Distrito
- Bairro
- Contato com caso suspeito ou confirmado de sarampo no provável período de infecção (7 a 21 antes do início do exantema)
- Nome do contato
- Endereço do contato
- Data de início do exantema

- Data da febre
- Outros sinais e sintomas (tosse, coriza, conjuntivite)
- Classificação final do caso
- Critério de confirmação ou descarte

### **Análise de dados**

Inicialmente, foi realizada uma análise exploratória das variáveis de interesse, verificando inconsistências e estimando a completitude das mesmas. Os casos notificados foram descritos quanto às características sociodemográficas e aspectos clínicos da doença, por meio de frequências absolutas. As análises foram realizadas utilizando o software estatístico Stata versão 13.0.

Para identificar como o vírus foi inicialmente introduzido no país e descrever a dinâmica de transmissão da doença, foi analisada primeiramente a data de início do exantema do primeiro caso confirmado dentre todas as UF. Este caso foi classificado como “Caso importado”. Todos os outros casos confirmados e com relação a este caso, ou relacionados a origem genômica do vírus identificada neste caso, foram classificados como “Caso relacionado a importação”.

Para conhecer a dinâmica de transmissão da doença no país, foram analisadas as informações descritas na variável “Contato com caso suspeito ou confirmado de sarampo no provável período de infecção (7 a 21 dias antes do início do exantema)” do primeiro registrado na UF. Foi considerada como lugar provável de fonte de infecção o lugar em que o caso e seu contactante estiveram próximos.

Para construir as cadeias de transmissão do município de Manaus, os casos confirmados foram ordenados em ordem alfabética. Depois foi verificado o tipo de informação que estava registrada na variável “contato com caso confirmado” podendo ser: 1- domicílio, 2- vizinhança, 3- trabalho, 4- creche/escola, 5- unidade de saúde, 6- ignorado. Para os casos que havia

registro de 1 ao 5, foram analisadas a variável “nome do contato”. Depois de identificado o nome do contato, este era pesquisado dentre todos casos confirmados, para identificar as informações do caso, como data de início do exantema e se havia informações de outro contato. Quando o nome do contato era identificado dentre os casos notificados, foi verificada se havia compatibilidade entre os períodos de transmissibilidade (caso índice) e incubação (caso secundário). Quando foi identificado apenas um contato do caso índice, este vínculo era classificado como cadeia de transmissão simples. Quando foram identificados mais de um contato para o caso índice, ou identificada a transmissão do contato do caso índice para outro caso e assim sucessivamente, o vínculo entre os casos foi classificado com cadeia de transmissão complexa. As cadeias de transmissão foram construídas no Excel. Os dias e os meses do ano de 2018 foram colocados em ordem horizontal. Cada caso foi plotado na planilha de acordo com o dia do início do exantema. Também foi utilizada uma seta que identificava a relação entre os casos. Os casos foram coloridos de acordo com a informação que estava na variável “contato com caso confirmado” sendo: verde para 1- domicílio, azul para 2- vizinhança, preto para 3- trabalho, laranja para 4- creche/escola, vermelho para 5- unidade de saúde e cinza para 6- ignorado. Alguns casos índices foram coloridos com a informação do tipo de vínculo que informaram que tiveram com um caso sintomático. No entanto, esse caso pode não ter sido notificado para o serviço de vigilância. Os meses de janeiro e dezembro foram excluídos da análise pois não foram encontrados vínculos entre os casos.

## 1. ASPECTOS ÉTICOS

Para chegar aos resultados deste trabalho, foram utilizados dados secundários disponíveis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), sem identificação de indivíduos, com exceção da construção das cadeias de transmissão de Manaus, em que a utilização do banco nominal referente ao ano de 2018 foi extremamente necessária.

A autorização para utilização da base nominal do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) foi concedida por meio da assinatura do Termo de responsabilidade de cessão de bases de dados da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS) em 26 de março de 2019, assinada por mim, como solicitante, e pelo diretor do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis do Ministério da Saúde (DEIDT/SVS/MS), como responsável legal (Anexo I).

Posteriormente, o termo foi anexado ao projeto intitulado “Sarampo na era pós eliminação no Brasil: Construção de cadeias de transmissão dos surtos de 2018-2019” e submetido à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) em 23/04/2019. A CONEP emitiu o parecer nº 3.364.474 em 23/04/2019, com posição favorável à pesquisa.

## RESULTADOS

### ARTIGO SUBMETIDO

**Título:** The Measles Epidemiological Situation in Brazil after the Elimination's Certification Process: 2018 to 2019

**Revista:** Eurosurveillance ISSN 1560-7917

**Autores:** Guilherme Almeida Elidio, Flávia Caselli Pacheco, Janaina Sallas, Cesar de Oliveira, Dirce Bellezi Guilhem

## Eurosurveillance

### The Measles Epidemiological Situation in Brazil after the Elimination's Certification Process: 2018 to 2019

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	The Measles Epidemiological Situation in Brazil after the Elimination's Certification Process: 2018 to 2019
Article Type:	Rapid communication
Keywords:	Measles; Disease Outbreaks; Vaccine-Preventable Diseases; Public Health Policy; Measles-Mumps-Rubella Vaccine
Corresponding Author:	Guilherme Almeida Elidio BRAZIL
Corresponding Author's Institution:	
First Author:	Guilherme Almeida Elidio
Order of Authors:	Guilherme Almeida Elidio Flávia Caselli Pacheco Janaina Sallas Cesar de Oliveira Dirce Bellezi Guilhem
Abstract:	<p>Abstract text</p> <p>We describe the epidemiological situation of measles in Brazil after the certification process of the disease's elimination. In 2018, Brazil had 9,313 confirmed cases in 11 states. However, in 2019, Brazil had 18,200 confirmed cases in 23 states. Increases in global travel, high measles global incidence rates and low vaccine coverage in Brazil, have contributed to the reintroduction and spread of the virus in Brazil. Our main findings point to the immediate need for strengthening rapid response processes for the prevention and control of measles in all regions of Brazil.</p>
Suggested Reviewers:	
Opposed Reviewers:	
Additional Information:	
Question	Response
Word count of the text	1446
Has informed consent has been obtained from persons whose details are described in your manuscript (or from the persons' guardians) that this information may be published?	Yes
If the answer to the above question is no, explain here why informed consent was not obtained.	
Please copy/paste your covering letter here.	<p>Brasilia, 17 October 2020</p> <p>To the editors of the Journal Eurosurveillance</p> <p>Subject: Paper submission for evaluation.</p> <p>Title: The Epidemiological Situation of Measles in Brazil After the Elimination's</p>

	<p>Certification Process: 2018 to 2019.</p> <p>Corresponding author: Guilherme Almeida Elidio, Quadra 312 Conjunto B Casa 28, CEP: 72.542.500 Brasília-DF enfermeiro.elidio@gmail.com, phone (+55 61) 982827377 –Universidade de Brasília</p> <p>I, Guilherme Almeida Elidio, am sending you the paper titled The Epidemiological Situation of Measles in Brazil After the Elimination's Certification Process: 2018 to 2019 to be considered for publication in the journal Eurosurveillance, after the suggested corrections by the editors of the journal have been made. I reiterate that this manuscript represents original material, which has not been previously published and is not under evaluation for publication in another journal at this time. All authors have read and approved the content of the manuscript. All authors made fundamental contributions for the completion of this study. There are no conflicts of interest for the authors listed above.</p> <p>This paper's main scientific contribution is the use of a descriptive analysis to characterize the epidemiological profile of the outbreaks and to identify the main causes for the reintroduction of the measles virus in Brazil. As such, it may provide support for the performance of analytical or experimental studies on measles in Brazil. I put myself at your disposal for any clarifications deemed necessary.</p> <p>Sincerely,</p> <p>Guilherme Almeida Elidio</p>
<p>If a collective author is included (e.g. a working group or disease-specific network) and if the persons comprising the group are to be included at the end of the article, please list each person here. The contribution of the collective author should be stated in the relevant section.</p>	
<p>Authors' contributions: the contribution of each author to the article, including collective author if applicable, should be described here. This information will appear at the end of the published article.</p>	<p>GAE and FCP conceived the study design, led the data analyses, drafted the initial manuscript and invited comments from the wider authors.</p> <p>JS, CO and DBG oversaw the production process and critically reviewed the manuscript.</p> <p>All authors contributed to the manuscript content and participated in drafting and revising the manuscript.</p>
<p>Please include any acknowledgements here. You may acknowledge anyone who has helped you with any aspect of the report, but it is always the corresponding author's responsibility to obtain permission from anyone being acknowledged.</p>	<p>We would like to thank all the Health Departments from all the states and municipalities for their dedication, commitment and work carried out in fighting the measles outbreaks.</p>
<p>Have these findings already been published or is publication of these findings planned in a different format (e.g.: national or European report)?</p>	<p>No</p>
<p>Do you have any conflicts of interest regarding your manuscript? If yes, please specify. If no, enter 'None'.</p>	<p>None</p>

Have the nucleic acid sequence data been deposited in sustainable, public, and open access, databases?	No
Manuscript Classifications:	Brazil; air-borne infections; viral infections; measles; measles-mumps-rubella (MMR) vaccine; outbreaks; public health policy; surveillance; vaccines and immunisation; epidemiology
Author Comments:	

CONFIDENTIAL

**Title:** The Measles Epidemiological Situation in Brazil after the Elimination's Certification Process: 2018 to 2019

**Authors:** Guilherme Almeida Elidio (<https://orcid.org/0000-0002-3484-4127>)<sup>1,2</sup>, Flávia Caselli Pacheco<sup>1,2</sup>, Janaina Sallas<sup>1,2</sup>, Cesar de Oliveira<sup>3</sup>, Dirce Bellezi Guilhem<sup>1</sup>

**Affiliations:**

<sup>1</sup>Post-Graduation Program in Health Sciences, University of Brasília, Brasília-DF, Brazil

<sup>2</sup>Secretariat of Health Surveillance, Ministry of Health, Brasília-DF, Brazil.

<sup>3</sup>Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London, UK

**Corresponding author:** Guilherme Almeida Elidio

**Corresponding author email:** enfermeiro.elidio@gmail.com

**Abstract**

**Abstract text:** We describe the epidemiological situation of measles in Brazil after the certification process of the disease's elimination. In 2018, Brazil had 9,313 confirmed cases in 11 states. However, in 2019, Brazil had 18,200 confirmed cases in 23 states. Increases in global travel, high measles global incidence rates and low vaccine coverage in Brazil, have contributed to the reintroduction and spread of the virus in Brazil. Our main findings point to the immediate need for strengthening rapid response processes for the prevention and control of measles in all regions of Brazil.

**Keywords:** Measles; Disease Outbreaks; Vaccine-Preventable Diseases; Public Health Policy; Measles-Mumps-Rubella Vaccine.

**Conflict of interest:** None declared.

**Funding statement:** Not applicable.

## The Measles Epidemiological Situation in Brazil after the Elimination's Certification Process: 2018 to 2019

### Abstract

We describe the epidemiological situation of measles in Brazil after the certification process of the disease's elimination. In 2018, Brazil had 9,313 confirmed cases in 11 states. However, in 2019, Brazil had 18,200 confirmed cases in 23 states. Increases in global travel, high measles global incidence rates and low vaccine coverage in Brazil, have contributed to the reintroduction and spread of the virus in Brazil. Our main findings point to the immediate need for strengthening rapid response processes for the prevention and control of measles in all regions of Brazil.

### Description of the Current Event:

In 2018, just a year after the certification of Measles' elimination in the Americas, Brazil was faced with the reintroduction of the disease in the north of the country [1,2]. In seven months of transmission, the virus spread through 11 states (*Unidades Federais*, UF), totalling 10,346 confirmed cases by the end of that year [3]. In 2019, there were 18,200 confirmed cases of the disease in 23 states [4]. In this study, we report the epidemiological situation of measles in Brazil from February 2018 to December 2019.

### Source of Information, Analyses and Definitions

We analysed secondary non-nominal data from the Brazilian Ministry of Health's Disease Notification System (*Sistema de Informação de Agravos de Notificação*, Sinan). Nominal secondary data were also used, but only to build the chains of transmission in Manaus. The study protocol was approved by the National Commission for Ethics in Research (CONEP) and the databases were made available with the proper authorization of the responsible sector of the Ministry of Health. Three software were used for the analyses: 1) QGIS version 3.4 for the construction of the maps; 2) IBM SPSS version 23 for the descriptive analysis of the data; and 3) Excel for the organization of the tables and plotting of the chains of transmission in Manaus. The incidence coefficient was calculated by using as denominator the 2012 estimate of the resident population based on the 2010 census of the Brazilian Institute of Geography and Statistics (*Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística*, IBGE). To calculate the incidence by age group in children younger than one, specifically, we used data from the Information System on Live Births (*Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos*, SINASC) for the year 2017.

**Box - Definitions and stages in the construction of the chains of transmission in Manaus, Amazonas**

**Simple chain of transmission:** Identification of only one contact of the index case.

**Complex chain of transmission:** Identification of two or more contacts of the index case.

**Colour identification of the type of contact the confirmed case had with the probable source of infection:**

- Green - contact with suspected/confirmed case in the household;
- Blue - contact with suspected/confirmed case in the neighbourhood;
- Black - contact with suspected/confirmed case at work;
- Orange - contact with suspected/confirmed case at day care or school;
- Red - Contact with suspected/confirmed case at a health unit;
- Grey: Referred contact was not notified to the health service or is unknown.

**Likely link:** when the period of transmissibility of the contact (source of infection) referred for a case is within the incubation period of the case under analysis (secondary case).

**Period of transmissibility:** interval between four days before and after the start date of the beginning of the exanthem [5].

**Incubation period:** interval between seven to 21 days prior to the date of beginning of the exanthem [6].

### Virus Transmission Dynamics in Brazil

In 2018, the low coverage of vaccines protecting against measles and the intense flow of travellers in the country contributed to the reintroduction of the virus through the country's north region and its rapid spread through the states [7,8]. In August, after seven months of transmission, confirmed measles outbreaks had already been confirmed in nine other states: Pará, Rondônia, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro, São Paulo, Bahia, Pernambuco, Sergipe and Distrito Federal. Amazonas state was identified as the probable source of infection of all the other states registering cases, with the exception of Roraima (Figure 1).

**Figure 1.** Measles virus transmission dynamics in Brazil, 2018 to 2019.

Source: Brazilian Ministry of Health. Analysis on 15 April 2020

In January 2019, the first registered cases in the country resided in Amazonas, Roraima and Pará, and were related to outbreaks on the previous year [9]. In March, Brazil confirmed the sustained transmission of the measles virus after 12 months of sustained transmission of the disease [10].

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Still in 2019, São Paulo was the first state to confirm a measles outbreak unrelated to the northern region [9]. According to the Ministry of Health, São Paulo was the probable source of infection for the cases in Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná, Mato Grosso do Sul, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Minas Gerais and Distrito Federal (Figure 1).

### Epidemiological Situation

In 2018, Brazil had 10,346 confirmed cases in 11 states, with Amazonas (9,809) and Roraima (361) concentrating the largest number of cases. The highest incidence coefficient rates were also recorded in Amazonas (273.00/100,000 inhabitants) and Roraima (76.33/ 100,000 inhabitants), with the overall incidence being 5.33/100,000 inhabitants for Brazil. In 2019, 18,200 cases of the disease were recorded in 23 states, with São Paulo (16,090), Paraná (760) and Rio de Janeiro (333) recording the largest numbers of cases in the country. The incidence in 2019 was 9.24/100,000 inhabitants, with São Paulo (38.30), Paraná (7.17) and Santa Catarina (3.92) having the highest rates. Regionally, most cases in 2018 were concentrated in the North (99.12%) of the country. Cases were recorded in all five geographical regions of Brazil in 2019, but most cases were concentrated in the Southeast (20.26%) and South (3.87%) (Table 1). It is also possible to observe the spatial distribution of cases in Supplementary Figure S1.

**Table 1.** Distribution of measles cases by geographical region and state, Brazil, 2018 to 2019.

Region and State	2018			2019		
	n	%	Incidence per 100,000 inhabitants	n	%	Incidence per 100,000 inhabitants
North	10,255	99.12	62.80	125	0.69	0.77
Amazonas	9,809	94.81	273.00	4	0.02	0.11
Roraima	361	3.49	76.33	1	0.01	0.21
Pará	83	0.80	1.06	118	0.65	1.51
Rondônia	2	0.02	0.13	-	-	-
Amapá	-	-	-	2	0.01	0.29
Northeast	14	0.14	0.03	428	2.35	0.80
Bahia	6	0.06	0.04	48	0.26	0.34
Pernambuco	4	0.04	0.04	268	1.47	3.00
Sergipe	4	0.04	0.19	3	0.02	0.14
Paraíba	-	-	-	52	0.29	1.36
Alagoas	-	-	-	32	0.18	1.01

Rio Grande do Norte	-	-	-	6	0.03	0.19
Ceará	-	-	-	9	0.05	0.10
Maranhão	-	-	-	7	0.04	0.10
Piauí	-	-	-	3	0.02	0.10
Southeast	29	0.28	0.04	16,560	90.99	20.26
São Paulo	9	0.09	0.02	16,090	88.41	38.30
Espírito Santo	-	-	-	2	0.01	0.06
Rio de Janeiro	20	0.19	0.12	333	1.83	2.05
Minas Gerais	-	-	-	135	0.74	0.68
South	47	0.45	0.17	1,075	5.91	3.87
Paraná	-	-	-	760	4.18	7.17
Santa Catarina	-	-	-	251	1.38	3.92
Rio Grande do Sul	47	0.45	0.44	64	0.35	0.59
Mid-West	1	0.01	0.01	12	0.07	0.08
Distrito Federal	1	0.01	0.04	5	0.03	0.19
Goiás	-	-	-	5	0.03	0.08
Mato Grosso do Sul	-	-	-	2	0.01	0.08
Brazil	10,346	100	5.33	18,200	100	9.24

Source: Brazilian Ministry of Health. Analysis on 15 October 2020

The largest number of cases was recorded in the 20 to 29 age group in 2018 (2,642) and 2019 (5,671). However, the incidence was higher in children younger than one year, with 79.5/100,000 inhabitants in 2018 and 110.9/100,000 inhabitants in 2019. The largest number of cases and incidence occurred in men in both years, although the differences were not significant. For women, 2.4% (112) in 2018 and 2.2% (193) in 2019, reported the condition of pregnancy. With regard to the vaccination status, 23% (2,383) and 40.7% (7,403) were vaccinated against measles in 2018 and 2019, respectively. Approximately 12.6% (1,305) of the cases were hospitalized in 2018 compared to 13.3% (2,427) in 2019. Skin colour/race data showed that 79.8% (8,251) of cases declared themselves to be mixed-race (*Pardos*) in 2018, while 59.9% (10,907) declared themselves to be white in 2019. The level of education was not reported by over half of the cases in both years. By excluding the missing education level data, most cases in 2018, 17.9% (1,848), declared to have complete elementary education, and in 2019, 20.0% (3,638) declared to have complete secondary education (Table 2).

Table 2. Sociodemographic characteristics of measles cases, Brazil, 2018 to 2019

Variable	Confirmed cases in 2018 N =10.346			Confirmed cases in 2019 N = 18.200		
	n	%	Incidence per 100.000 inhabitants	n	%	Incidence per 100.000 inhabitants
Age group						
< 1 year	2,325	22.5	79.5*	3,243	17.8	110.9*
1 to 4 years	1,154	11.2	10.2	500	2.7	4.4
5 to 9 years	493	4.8	3.2	2,587	14.2	17.0
10 to 14 years	547	5.3	3.1	351	1.9	2.0
15 to 19 years	2,161	20.9	12.5	2,302	12.6	13.3
20 to 29 years	2,642	25.5	7.6	5,671	31.2	16.2
30 to 39 years	562	5.4	1.9	2,365	13.0	7.8
40 to 49 years	175	1.7	0.7	684	3.8	2.7
> 50 years	287	2.8	0.7	497	2.7	1.3
Sex						
Female	4,601	44.5	4.6	8,693	47.8	8.8
Male	5,745	55.5	6.0	9,507	52.2	10.0
Pregnancy						
No	4,489	97.6	NA	8,500	97.8	NA
Yes	112	2.4	NA	193	2.2	NA
Vaccination status						
No	7,963	77.0	NA	10,797	59.3	NA
Yes	2,383	23.0	NA	7,403	40.7	NA
Admitted to hospital						
No	9,041	87.4	NA	15,773	86.7	NA
Yes	1,305	12.6	NA	2,427	13.3	NA
Skin colour/Race						
White	1,090	10.5	NA	10,907	59.9	NA
Black	195	1.9	NA	483	2.7	NA
Asian	91	0.9	NA	154	0.8	NA
Mixed race	8,251	79.8	NA	3,783	20.8	NA
Indigenous	35	0.3	NA	39	0.2	NA
Did not respond	684	6.6	NA	2,834	15.6	NA
Level of education						
Illiterate	45	0.4	NA	26	0.1	NA
Incomplete elementary school	1,168	11.3	NA	811	4.5	NA

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Complete elementary school	1,848	17.9	NA	1,050	5.8	NA
Complete high school	1,836	17.7	NA	3,638	20.0	NA
Higher education	213	2.1	NA	1,288	7.1	NA
Did not respond	5,236	50.6	NA	11,387	62.6	NA

NA: not applicable

\* Incidence based on all infants younger than 1 year

Source: Brazilian Ministry of Health. Analysis on 15 October 2020

### Chains of Transmission in Manaus, Amazonas

The municipality of Manaus registered 8,057 (82.1%) out of the 9,809 confirmed cases in the state of Amazonas in 2018. Of these, 1,324 (16.4%) reported some type of contact with a suspected or confirmed case. After a compatibility analysis of the reported links, real links were identified between 1,076 confirmed cases, and 467 simple chains of transmission and 44 complex chains of transmission were developed. With respect to the type of contact that the cases of the simple chain had with a suspected or confirmed case, 425 (45.5%) reported contact in the household, 61 (6.5%) in the neighbourhood, 21 (2.2%) in day care or school, 10 (1.1%) at work and 10 (1.1%) in a health unit. The other 407 (43.6%) cases did not report contact with any suspected or confirmed case of the disease. Regarding the contact type of the cases in the complex chains, 79 (55.6%) reported contact in the household, 14 (9.9%) in the neighbourhood, 8 (5.6%) in day care or school and 2 (1.4%) in a health unit. The other 39 (27.5%) cases did not report contact with any suspected or confirmed case of the disease (Figure 2).

Figure 2. Chains of measles transmission in the city of Manaus, Amazonas, Brazil, 2018.

Source: Brazilian Ministry of Health. Analysis on 15 April 2020

### Discussion

Increases in global travel, high measles incidence rates and the low vaccine coverage for children younger than one year old in the past five years in Brazil, have contributed to the reintroduction and spread of the virus in the country [7,8,11]. The 20 to 29 age group represents individuals economically-active who study and/or work and are in contact with many people facilitating, therefore, transmission. They were responsible for maintaining the outbreak in the long term, concentrating the largest number of cases in both years analysed [12]. In addition,

1 more than half of the confirmed cases had no record of having been vaccinated against measles.  
2 It should be emphasized that the regions that had the transmission hotspots in 2018 (North) and  
3 2019 (Southeast) are very different regarding their socioeconomic characteristics [13]. It is,  
4 therefore, possible to assume that large pockets of individuals susceptible to measles exist in  
5 other regions of the country, and that new outbreaks will occur.  
6  
7

8  
9 Another troubling fact relates to the investigation process of the outbreaks. For example, in  
10 Manaus (Amazonas), the identification of a possible source of infection was recorded in only  
11 16.4% of the cases, creating more than 500 chains of transmission, when in reality all cases  
12 should be related to each other in a single chain [5,12].  
13  
14  
15

16 We acknowledge some limitations of our study. First, it was not possible to build the  
17 transmission chains for all municipalities with an outbreak because we did not have access to  
18 the nominal databases of all municipalities. Second, it was not possible to collect detailed  
19 vaccination histories to analyse, as surveillance teams only recorded whether an individual had  
20 been vaccinated with MMR and if so, the date of the last dose.  
21  
22  
23

24 Our main findings point to the immediate need for strengthening rapid response processes for  
25 the prevention and control of measles in all regions of Brazil. To this end, integrated and timely  
26 epidemiological surveillance, vaccination, laboratory and health care actions will be needed.  
27 Brazil has one of the best public health programs in the world, and if these recommendations  
28 are followed, the epidemiological situation presented in this study can surely be avoided in the  
29 future.  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36

### 37 Conflicts of Interest

38  
39  
40  
41 None declared.

### 42 References

- 43  
44  
45  
46 1. Pan American Health Organization. Region of the Americas is declared free of measles.  
47 Washington, DC: PAHO. 2016. Available from:  
48 [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=12528&Itemid=1926&lang=enExternal\(2\)](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12528&Itemid=1926&lang=enExternal(2))  
49  
50 2. Ministry of health (MoH). Brazil. Situação do sarampo no Brasil – 2018 [Status of Measles  
51 in Brazil - 2018]. Brasília: MoH. 2018. Available from:  
52 <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/19/Informe-Sarampo-n37-19mar19aed.pdf>  
53  
54 3. Pan American Health Organization / World Health Organization (PAHO/WHO).  
55 Epidemiological Update: Measles. 21 September 2018, Washington, D.C. 2018. Available  
56 from: <https://bit.ly/2Buqbe6>  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65
4. Ministry of Health (MoH). Brazil. Boletim epidemiológico – Sarampo no Brasil [Epidemiological bulletin – Measles in Brazil]. Brasília: MoH. 2020; 51 (6): 1-18. Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/08/Boletim-epidemiologico-SVS-06-v2.pdf>
5. World Health Organization. Measles – last updated: October 15, 2018. Vaccine - Preventable Diseases Surveillance Standards. 2018. Available from: [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/WHO\\_SurveillanceVaccinePreventable\\_11\\_Measles\\_R2.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_11_Measles_R2.pdf?ua=1)
6. Pan American Health Organization/World Health Organization. Measles elimination: field guide. Washington, D.C.. PAHO. 2005. Available from: [https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/FieldGuide\\_Measles\\_2ndEdition\\_e.pdf](https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/FieldGuide_Measles_2ndEdition_e.pdf)
7. Flávia C. Pacheco, Giovanny V.A. França, Guilherme A. Elidio, Carla Magda Allan S. Domingues, Cesar de Oliveira, Dirce B. Guilhem. Trends and spatial distribution of MMR vaccine coverage in Brazil during 2007–2017. Vaccine. 2019; 37 (20): 2651-2655. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X19304700>
8. A.J. Tatem, D.J. Rogers, S.I. Hay,. Global Transport Networks and Infectious Disease. Advances in Parasitology. 2006; 62: 293-343. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0104-12902014000200002>
9. Ministry of Health (MoH). Brazil. Situação do sarampo no Brasil [ Measles situation in Brazil]. Brasília. MoH. 2019; 44. Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/24/Informe-Sarampo-n44-22jul19.pdf>
10. Ministry of Health (MoH). Brazil. Ofício n°751/2019/SVS/MS on the loss of the measles elimination certificate from Brazil. 2019.
11. David N. Durrheim, Natasha S. Crowcroft, Lucille H. Blumberg. Is the global measles resurgence a “public health emergency of international concern”? Int J Infect Dis. 2019; 83: 95-97. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971219301869>
12. Leite RD, Barreto JL, Sousa AQ. Measles Reemergence in Ceará, Northeast Brazil, 15 Years after Elimination. Emerg Infect Dis . 2015; 21 (9): 1681-1683. doi: 10.3201 / eid2109.150391. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4550172/pdf/15-0391.pdf>

13. Silva, SA. Regional Inequalities in Brazil: divergent readings on their origin and public policy design. : Divergent Readings on Their Origin and Public Policy Design. Echogéo. 2017; 41: 1-18. Available from:  
<https://journals.openedition.org/echogeo/15060#quotation>

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

CONFIDENTIAL

Figure1

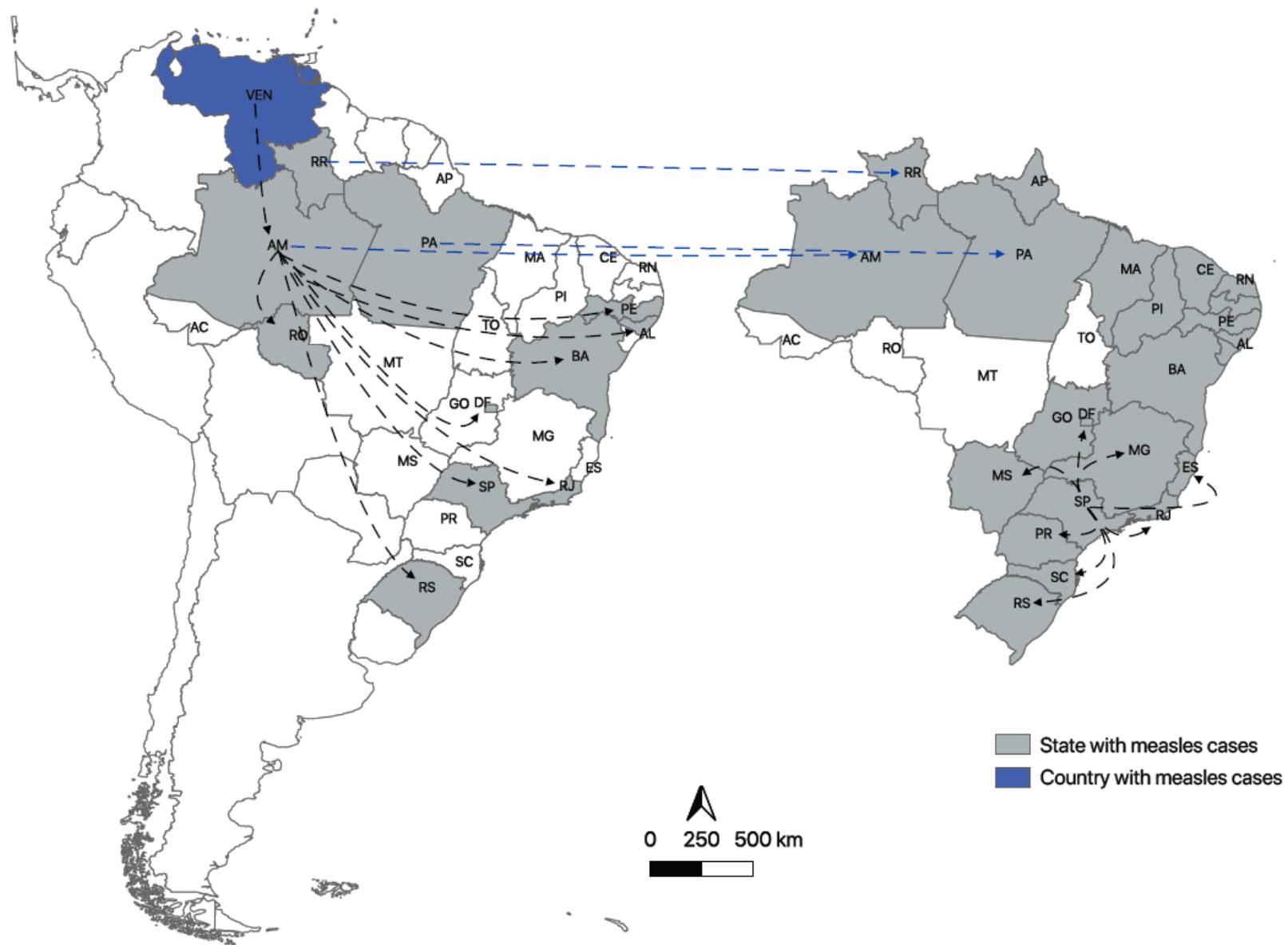
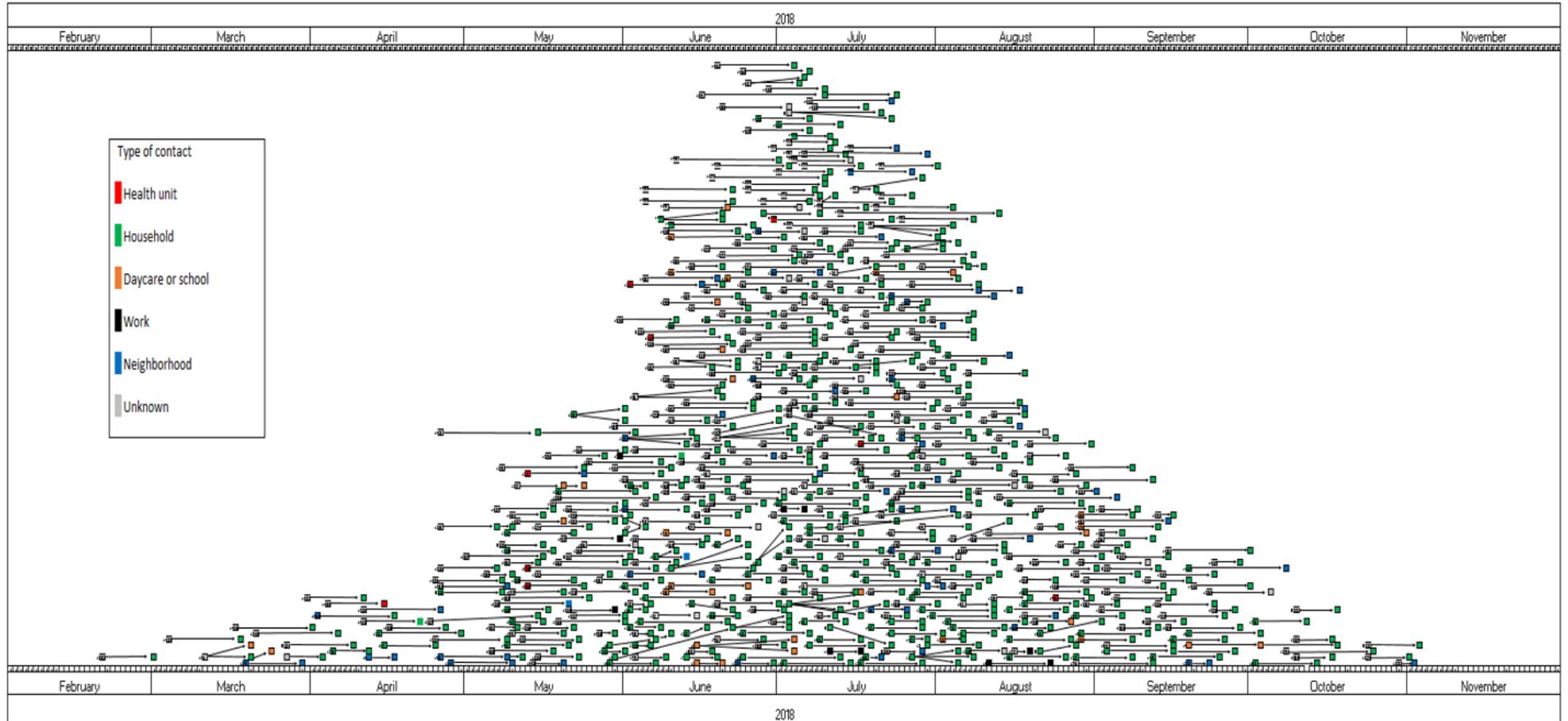


Figure 2



## Agreement with authors(Rapid)



Please sign this form and upload it together with your submission.

**Publication will not proceed without the signed form.**

### Agreement with Authors

Article title: The Measles Epidemiological Situation in Brazil after the Elimination's Certification Process:

2018 to 2019

The organisation/expert/scientist (hereinafter called 'the Author') providing the *Eurosurveillance* editorial team with manuscripts for publication in *Eurosurveillance* (online and occasionally in print format) shall accept the following terms and conditions:

1. The Author or their affiliated institutions, further on referred to as the Author warrants to the European Centre for Disease Prevention and Control (hereinafter called the 'ECDC')/*Eurosurveillance* that the manuscript is **original** to them and is not a violation or infringement of any existing copyright or licence or of any other right of any other person or party whatsoever.
2. Should the manuscript contain any third-party textual, graphic, artistic or other material, the Author guarantees that they have obtained prior **permission from the copyright holder(s)** entitling them to grant the rights referred to in points 3 and 4 below.
3. Except where otherwise stated, all manuscripts published after 1 January 2016 will be published under the Creative Commons Attribution (CC BY) licence. The Author retains ownership of the copyright for their manuscript, but allows anyone to download, reuse, reprint, modify, distribute and/or copy the content as long as the Author and source are cited in accordance with the detailed information provided in the licence.
4. The Author authorises the ECDC/*Eurosurveillance* to accordingly adapt or modify the manuscript whenever technically or graphically necessary.
5. The Author warrants to the ECDC/*Eurosurveillance* that the manuscript does not contain anything libellous, defamatory, obscene or in any other way unlawful or misleading.
6. The Author declares that neither they nor any of the co-authors have a conflict of interest regarding the publication of this manuscript, unless otherwise stated in the manuscript.
7. The Author assures that all co-authors have seen the submitted manuscript, agree with its content and approve of its publication, and that the material is not under consideration elsewhere.

The Author hereby declares to have obtained the previous consent of all co-authors to act on their behalf and assign to ECDC/*Eurosurveillance* the rights listed in this agreement.

8. The Author has obtained informed consent from persons whose details are described in the manuscript that this information may be *published*, when applicable.

9. The Author accepts that the ECDC/*Eurosurveillance* may not be held responsible for the timing of availability of the information on the *Eurosurveillance* website or for disruption of service, or for any improper use of the information contained on the website or of the manuscript by third parties.

I, the Author, acting in my name and on behalf of all co-authors, confirm that I accept the terms set out in points 1-9 above.

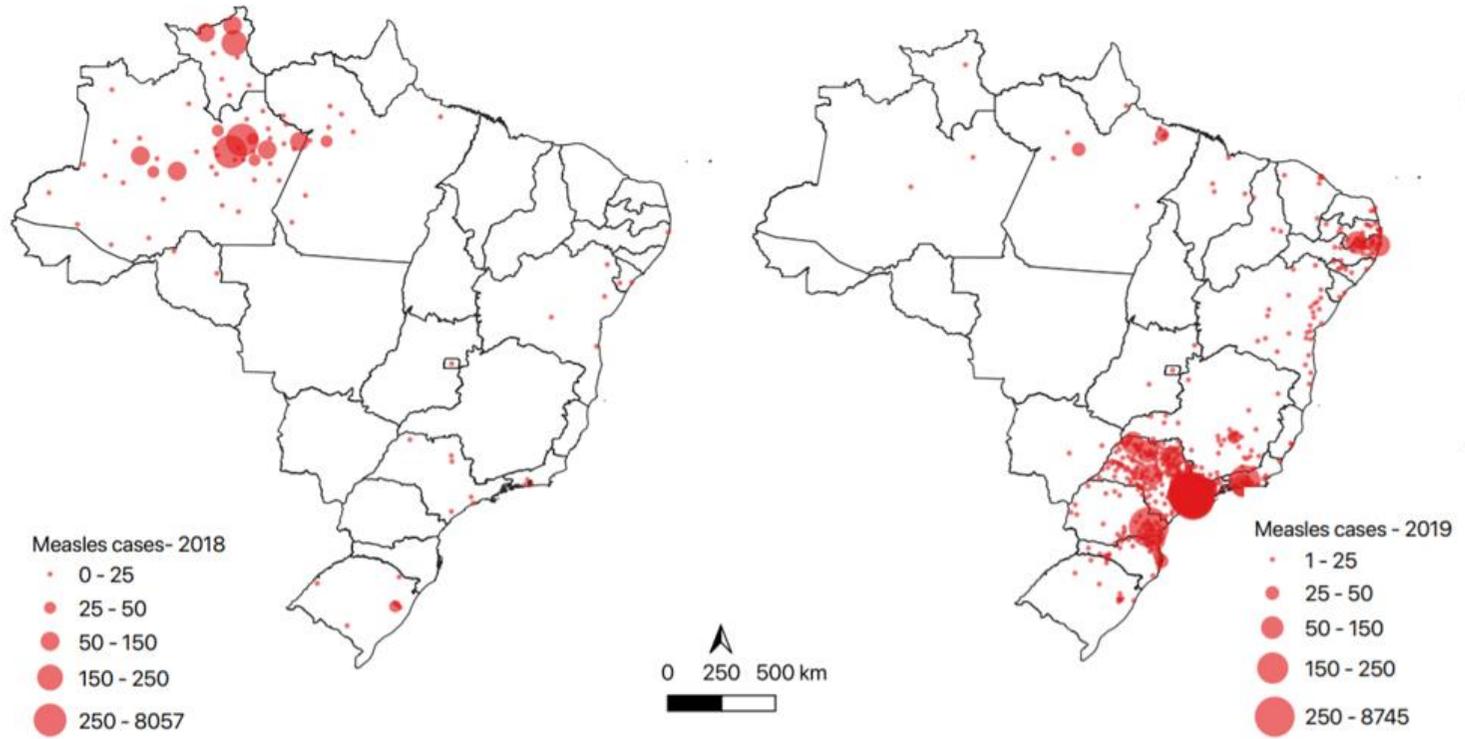
Date: 17/10/2020

Signed (name of signatory): Guilherme Almeida Elidio

Name in print: \_\_\_\_\_



Figure S1



## CONCLUSÃO

Por meio da análise descritiva realizada neste estudo, é possível sugerir que o vírus do sarampo foi reintroduzido no Brasil em 2018, por venezuelanos, após intenso movimento migratório para o Brasil. O Amazonas foi mencionado como provável local de infecção de 8 das 11 UF de 2018 e São Paulo de 8 das 23 UF de 2019 que registraram casos, sendo assim estabelecida a dinâmica de transmissão da doença. Foi possível caracterizar o perfil epidemiológico dos surtos ocorridos, assim como a construção da cadeia de transmissão do município de Manaus, no Amazonas.

Embora o Brasil tenha obtido êxito no processo de eliminação do vírus do sarampo em 2016, a circulação do vírus em países vizinhos e as baixas coberturas vacinais de MMR dos últimos anos, formaram importantes coortes de não vacinados, principalmente na faixa etária de 20 a 29 anos, que concentrou o maior número de casos no período analisado. Portanto, para que o país, não apenas consiga eliminar novamente a doença, mas também consiga mantê-la, é de extrema importância atingir a meta de 95% das primeiras e segundas doses de MMR, além de adotar ações de vacinação para esta faixa etária.

Nossos achados também alertam para a importância de melhorar a qualidade do serviço de vigilância epidemiológica. Alguns instrumentos, como a identificação e construção das cadeias de transmissão são ferramentas importantíssimas que podem contribuir para a resposta imediata aos surtos de sarampo, seja na identificação oportuna dos casos para realizar o bloqueio vacinal, ou no monitoramento dos contatos para iniciar o isolamento social e evitar casos secundários.

## REFERÊNCIAS

1. Laksono BM, de Vries RD, McQuaid S, Duprex WP, de Swart RL. Measles virus host invasion and pathogenesis. *Viruses*. 2016;8(8):1–13.
2. de Vries R, Duprex W, de Swart R. Morbillivirus Infections: An Introduction. *Viruses*. 2015 Feb 12;7(2).
3. Ministério da Saúde S de V, em Saúde D de VE. Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos [Internet]. Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde. 2013. 1–228 p. Available from: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa\\_nacional\\_imunizacao\\_s\\_pni40.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_imunizacao_s_pni40.pdf)
4. Perry RT, Gacic-Dobo M, Dabbagh A, Mulders MN, Strebel PM, Okwo-Bele JM, et al. Progress toward regional measles elimination — worldwide, 2000–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(45):1034–108.
5. World Health Organization. Global Measles & Rubella Strategic Plan. 2012;1–44. Available from: [http://www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/en/index.html](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html)
6. Orenstein WA, Hinman A, Nkowane B, Olive JM RA. Measles and Rubella Global Strategic Plan 2012-2020 Midterm Review. 2016;1–77. Available from: [https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/1\\_MTR\\_Report\\_Final\\_Color\\_Sept\\_20\\_v2.pdf](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/1_MTR_Report_Final_Color_Sept_20_v2.pdf)
7. World Health Organization (WHO). Plan of action for the sustainability of measles, rubella, and congenital rubella syndrome elimination in the Americas 2018-2023. 2017;(September 2017):1–5.
8. Moura ADA, Carneiro AKB, Braga AVL, Bastos EC da SA, Canto SVE, Figueiredo TWS, et al. Estratégias e resultados da vacinação no enfrentamento da epidemia de sarampo no estado do Ceará, 2013-2015. *Epidemiol e Serv saude Rev do Sist Unico Saude do Bras*. 2018;27(1):e201634310.
9. Ministério da Saúde. Situação do Sarampo no Brasil – 2018-2019. *Secr Vigilância em Saúde* [Internet]. 2019;37:1–11. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/19/Informe-Sarampo-n37-19mar19aed.pdf>

10. Pacheco FC, França GVA, Elidio GA, Domingues CMAS, de Oliveira C, Guilhem DB. Trends and spatial distribution of MMR vaccine coverage in Brazil during 2007–2017. *Vaccine*. 2019;37(20):2651–5.
11. Elidio GA, de França GVA, Pacheco FC, Ferreira MM, Pinheiro JDS, Campos EN, et al. Measles outbreak: Preliminary report on a case series of the first 8,070 suspected cases, Manaus, Amazonas state, Brazil, february to november 2018. *Eurosurveillance* [Internet]. 2019;24(2):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.2.1800663>
12. Pacheco FC, França GVA, Elidio GA, Oliveira CM, Guilhem DB. Decrease in the coverage of measles-containing vaccines and the risk of reestablishing endemic transmission of measles in Brazil. *Int J Infect Dis*. 2019;82(January):51–3.
13. Brasil. Boletim Epidemiológico 28: Situação epidemiológica da hanseníase em 2019: um olhar para os principais indicadores do programa. *Bol Epidemiológico* [Internet]. 2020;51(28):23–8. Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/July/14/Boletim-epidemiologico-SVS-28-v2.pdf>
14. Laksono BM, de Vries RD, McQuaid S, Duprex WP, de Swart RL. Measles virus host invasion and pathogenesis. *Viruses*. 2016;8(8):1–13.
15. Laksono BM, de Vries RD, Duprex WP, de Swart RL. Measles pathogenesis, immune suppression and animal models. *Curr Opin Virol* [Internet]. 2020;41:31–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2020.03.002>
16. Griffin DE. Measles virus-induced suppression of immune responses. *Immunol Rev*. 2010;236(1):176–89.
17. Iwasaki M, Takeda M, Shirogane Y, Nakatsu Y, Nakamura T, Yanagi Y. The Matrix Protein of Measles Virus Regulates Viral RNA Synthesis and Assembly by Interacting with the Nucleocapsid Protein. *J Virol*. 2009;83(20):10374–83.
18. Radecke F, Billeter MA. The nonstructural C protein is not essential for multiplication of Edmonston B strain measles virus in cultured cells. *Virology*. 1996;217(1):418–21.

19. Schneider H, Kaelin K, Billeter MA. Recombinant measles viruses defective for RNA editing and V protein synthesis are viable in cultured cells. *Virology*. 1997;227(2):314–22.
20. Tober C, Seufert M, Schneider H, Billeter MA, Johnston ICD, Niewiesk S, et al. Expression of Measles Virus V Protein Is Associated with Pathogenicity and Control of Viral RNA Synthesis. *J Virol*. 1998;72(10):8124–32.
21. Moss WJ, Griffin DE. Measles. *Lancet*. 2012;379(9811):153–64.
22. Tatsuo H, Ono N, Tanaka K, Yanagi Y. Slam (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature*. 2000;406(6798):893–7.
23. McQuaid S, Cosby SL. An immunohistochemical study of the distribution of the measles virus receptors, CD46 and SLAM, in normal human tissues and subacute sclerosing panencephalitis. *Lab Invest*. 2002;82(4):403–9.
24. Karp CL, Wysocka M, Wahl LM, Ahearn JM, Cuomo PJ, Sherry B, et al. a 2499 (1 995). 10. 1996;273(July):17–20.
25. Sato H, Miura R, Kai C. Measles virus infection induces interleukin-8 release in human pulmonary epithelial cells. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2005;28(4):311–20.
26. Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T, Shinobu N, Imaizumi T, Miyagishi M, et al. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat Immunol*. 2004;5(7):730–7.
27. MacFadden DR, Gold WL. Five things to know about...: Measles. *Cmaj*. 2014;186(6):450.
28. Markel H. Koplik's Spots: The Harbinger of a Measles Epidemic. *Milbank Q*. 2015;93(2):223–9.
29. Moss WJ. Measles. *Lancet*. 2017;390(10111):2490–502.
30. Stevens GA, Bennett JE, Hennocq Q, Lu Y, De-Regil LM, Rogers L, et al. Trends and mortality effects of vitamin A deficiency in children in 138 low-income and middle-income countries between 1991 and 2013: A pooled analysis of population-based surveys. *Lancet Glob Heal*. 2015;3(9):e528–36.
31. Hussey GD, Clements CJ. Clinical problems in measles case management. *Ann Trop Paediatr*. 1996;16(4):307–17.
32. Morley D. Current Practice Severe Measles in the Tropics . -I. *Br Med J*. 1969;(February):297–300.

33. Moss WJ, Cutts F, Griffin DE. Implications of the human immunodeficiency virus epidemic for control and eradication of measles. *Clin Infect Dis*. 1999;29(1):106–12.
34. Gremillion DH, Crawford GE. Measles pneumonia in young adults. An analysis of 106 cases. *Am J Med*. 1981;71(4):539–42.
35. Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: A review. *J Infect Dis*. 2004;189(SUPPL. 1).
36. Ogbuanu IU, Zeko S, Chu SY, Muroua C, Gerber S, De Wee R, et al. Maternal, fetal, and neonatal outcomes associated with measles during pregnancy: Namibia, 2009-2010. *Clin Infect Dis*. 2014;58(8):1086–92.
37. Cherry JD, Sc M. Croup. 2008;
38. Fortenberry JD, Mariscalco MM, Louis PT, Stein F, Jones JK, Jefferson LS. Severe Laryngotracheobronchitis Complicating Measles. *Am J Dis Child*. 1992;146(9):1040–3.
39. Not D. Bronchopneumonia Detailed bactériologie. 2017;
40. Loukides S, Panagou P, Kolokouris D, Kalogeropoulos N. Bacterial pneumonia as a suprainfection in young adults with measles. *Eur Respir J*. 1999;13(2):356–60.
41. Koster FT, Curlin GC, Aziz KNA, Haque A. Synergistic impact of measles and diarrhoea on nutrition and mortality in Bangladesh. *Bull World Health Organ*. 1981;59(6):901–8.
42. Enwonwu CO, Falkler WA, Idigbe EO, Savage KO. Noma (cancrum oris): Questions and answers. *Oral Dis*. 1999;5(2):144–9.
43. Commey JOO, Richardson JE. Measles in Ghana - 1973-1982. *Ann Trop Paediatr*. 1984;4(3):189–94.
44. Tiqva P, Ziv R, Tiqva P. Liver enzymes. 1988;
45. Wong RD, Goetz MB, Mathisen G, Henry D. Clinical and laboratory features of measles in hospitalized adults. *Am J Med*. 1993;95(4):377–83.
46. Ackerman Z, Flugelman MY, Wax Y, Shouval D, Levy M. Hepatitis during measles in young adults: Possible role of antipyretic drugs. *Hepatology*. 1989;10(2):203–6.
47. Morcos NC, McHugh H. Pancreatitis associated with measles in a young adult. *J Natl Med Assoc*. 1997;89(7).

48. Frederic A, Gibbs EL, Carpenter PR. Electroencephalographic recordings. 2015;272.
49. Miller DL. Frequency of Complications of Measles, 1963. *Bmj*. 1964;2(5401):75–8.
50. Severity notified. 1978;5(May):1978.
51. Simpkins J. has not been elucidated . An obvious explanation Case-report The spinal. :1172–5.
52. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G. The New England Journal of Medicine Downloaded from [nejm.org](http://nejm.org) at MCGILL UNIVERSITY LIBRARY on November 30, 2015. For personal use only. No other uses without permission. From the NEJM Archive. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Phys Fit as a Predict Mortal Men. 1993;328(8):2010–3.
53. Mustafa MM, Weitman SD, Winick NJ, Bellini WJ, Timmons CF, Siegel JD. Subacute measles encephalitis in the young immunocompromised host: Report of two cases diagnosed by polymerase chain reaction and treated with ribavirin and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 1993;16(5):654–60.
54. Colamaria V, Marradi P, Merlin D, Moser C, Dulac O, Dompieri P, et al. Acute measles encephalitis of the delayed type in an immunosuppressed child. *Brain Dev* [Internet]. 1989;11(5):322–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604\(89\)80061-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604(89)80061-0)
55. Foster A, Sommer A. Childhood blindness from corneal ulceration in Africa: Causes, prevention, and treatment. *Bull World Health Organ*. 1986;64(5):619–23.
56. Foster A, Sommer A. in Tanzania. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1987;71:331–43. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1041162/pdf/brjophthal00615-0008.pdf>
57. Ministério da Saúde. Guide to Health Surveillance [Internet]. 2019. 740 p. Available from: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_3ed.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf)
58. Marshall TM, Hlatwayo D, Schoub B. Nosocomial outbreaks - A potential threat to the elimination of measles? *J Infect Dis*. 2003;187(SUPPL. 1):97–101.

59. Bellini WJ, Helfand RF. The challenges and strategies for laboratory diagnosis of measles in an international setting. *J Infect Dis.* 2003;187(SUPPL. 1):283–90.
60. Helfand RF, Kebede S, Mercader S, Gary HE, Beyene H, Bellini WJ. The effect of timing of sample collection on the detection of measles-specific IgM in serum and oral fluid samples after primary measles vaccination. *Epidemiol Infect.* 1999;123(3):451–5.
61. &NA; “Measles Rubella Vaccine Conjugate.” *Reactions Weekly NA*;1178 (2007): 26. *Reactions Weekly.* Web.
62. Public Health Agency of Canada. Measles - Vaccine-Preventable Diseases. *WwwImmunizeCa* [Internet]. 2011;1–30. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vpd-mev/measles-rougeole-eng.php>
63. The Regional Office for Europe of the World Health Organization. Surveillance guidelines for Measles, Rubella and Congenital Rubella Syndrome in the WHO European Region—updated December 2012. *WHO Reg Off Eur* [Internet]. 2009;24–33. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/measles-and-rubella/publications/2012/surveillance-guidelines-for-measles,-rubella-and-congenital-rubella-syndrome-in-the-who-european-region,-update-december-2012>
64. World Health Organization. Global Measles & Rubella Strategic Plan. 2012;1–44. Available from: [http://www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/en/index.html](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html)
65. Miembros E, Estrat GA, Record WE, KI C, Internacional B, Mundial B, et al. Documento de posición de la OMS acerca de las vacunas antisarampionosas. *Health Policy (New York)*. 2009;1–9.
66. Parks CL, Lerch RA, Walpita P, Wang H-P, Sidhu MS, Udem SA. Comparison of Predicted Amino Acid Sequences of Measles Virus Strains in the Edmonston Vaccine Lineage. *J Virol.* 2001;75(2):910–20.
67. Condack C, Grivel JC, Devaux P, Margolis L, Cattaneo R. Measles virus vaccine attenuation: Suboptimal infection of lymphatic tissue and tropism alteration. *J Infect Dis.* 2007;196(4):541–9.
68. Update M. The immunological basis for immunization series : module 7: measles - Update 2009. *World Heal Organ.* 2009;

69. Calendário nacional de vacinação/2020/pni/ms. 2020;(11):2020. Available from:  
<https://www.saude.gov.br/files/imunizacao/calendario/Calendario.Nacional.Vacinacao.2020.atualizado.pdf>
70. De Quadros CA, Olivé JM, Hersh BS, Strassburg MA, Henderson DA, Brandling-Bennett D, et al. Measles elimination in the americas evolving strategies. *J Am Med Assoc.* 1996;275(3):224–9.
71. Smart BA. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. *Pediatrics.* 2008;122(SUPPL. 4).
72. Kremer JR, Schneider F, Muller CP. Waning antibodies in measles and rubella vaccinees - A longitudinal study. *Vaccine.* 2006;24(14):2594–601.
73. Mantadakis E, Farmaki E, Buchanan GR. Thrombocytopenic Purpura after Measles-Mumps-Rubella Vaccination: A Systematic Review of the Literature and Guidance for Management. *J Pediatr [Internet].* 2010;156(4):623–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.10.015>
74. Jansen VAA, Stollenwerk N, Jensen HJ, Ramsay ME, Edmunds WJ, Rhodes CJ. Measles outbreaks in a population with declining vaccine uptake. *Science (80- ).* 2003;301(5634):804.
75. Offit PA, Coffin SE. Communicating science to the public: MMR vaccine and autism. *Vaccine.* 2003;22(1):1–6.
76. England TN. Numb Er 19 Vaccination and Autism. 2010;347(19):1477–82.
77. Editors T. Retraction-Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet [Internet].* 2010;375(9713):445. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60175-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60175-4)
78. Simpkins J. has not been elucidated . An obvious explanation Case-report The spinal. :1172–5.
79. Henderson DA. Region of the Americas is Declared Free of Measles Smallpox Zero : A Tribute to. 2020;XXXVIII(3).
80. Castillo-Solórzano C, Reef SE, Morice A, Andrus JK, Ruiz Matus C, Tambini G, et al. Guidelines for the documentation and verification of measles, Rubella, and congenital Rubella syndrome elimination in the region of the Americas. Vol. 204, *Journal of Infectious Diseases.* 2011.

81. Commey JOO, Richardson JE. Measles in Ghana - 1973-1982. *Ann Trop Paediatr.* 1984;4(3):189–94.
82. C. Measles / Rubella Surveillance. 2005;11(38):6–7.
83. Pan American Health Organization. Epidemiological Update: Measles. *Paho/Who.* 2019;(November):1–12.
84. WHO. Epidemiological Update: Measles, 18 January 2019. 2019;(November 2018):1–9. Available from: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=measles-2204&alias=47518-18-january-2019-measles-epidemiological-update&Itemid=270&lang=en](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=measles-2204&alias=47518-18-january-2019-measles-epidemiological-update&Itemid=270&lang=en)
85. Leite RD, Barreto JLTMS, Sousa AQ. Measles reemergence in Ceará, Northeast Brazil, 15 years after elimination. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(9):1681–3.
86. Organização Pan-Americana de Saúde / Organização Mundial da Saúde – OPAS/OMS. Relatório final sobre a interrupção da transmissão dos vírus endêmicos do Sarampo e da Rubéola no Brasil. 2010;7–45.
87. Ozawa S, Clark S, Portnoy A, Grewal S, Stack ML, Sinha A, et al. Estimated economic impact of vaccinations in 73 low- and middleincome countries, 2001–2020. *Bull World Health Organ.* 2017;95(9):629–38.
88. Foster A, Sommer A. Childhood blindness from corneal ulceration in Africa: Causes, prevention, and treatment. *Bull World Health Organ.* 1986;64(5):619–23.
89. The World Health Organisation. Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection - Second Edition. *Who.* 2007;1–109.
90. van Wijhe M, McDonald SA, de Melker HE, Postma MJ, Wallinga J. Effect of vaccination programmes on mortality burden among children and young adults in the Netherlands during the 20th century: A historical analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2016;16(5):592–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00027-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00027-X)
91. Meeting FA, Commission RV, Elimination M, Pacific W. Meeting Report Fifth Annual Meeting of the Regional Verification Commission for Measles. 2018;(September).

92. World Health Organization. Cold chain, vaccines and safe-injection equipment management. 2008;(MIm):1–58. Available from: [http://www.who.int/immunization/documents/MLM\\_module1.pdf](http://www.who.int/immunization/documents/MLM_module1.pdf)
93. Banerjee E, Debolt C, Bravo-alc P, Gasta PA, Rota PA, Patel M, et al. Public health responses during measles outbreaks in elimination settings: Strategies and challenges. Hum Vaccines Immunother. 2018;14(9):2222–38.
94. Laksono BM, de Vries RD, Duprex WP, de Swart RL. Measles pathogenesis, immune suppression and animal models. Curr Opin Virol [Internet]. 2020;41:31–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2020.03.002>
95. World Health Organization. Global Measles & Rubella Strategic Plan. 2012;1–44. Available from: [http://www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/en/index.html](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html)
96. Waldman EA. In : Lopes AC ( editor ). Tratado de Clínica Médica . Volume I . São Paulo . 2015 . Editora Guanabara Koogan. 2015;l:1–42.