

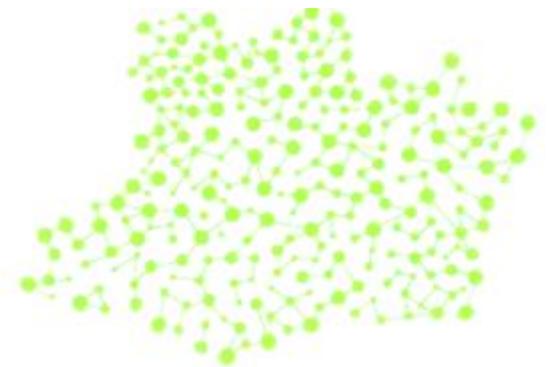


**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
MESTRADO EM DOENÇAS TROPICAIS E INFECCIOSAS**



**FATORES ASSOCIADOS À GRAVIDADE DO SARAMPO DURANTE A
EPIDEMIA OCORRIDA EM MANAUS, AMAZÔNIA BRASILEIRA**

ALESSANDRA PINHEIRO VIDAL



**MANAUS
2020**

ALESSANDRA PINHEIRO VIDAL

**FATORES ASSOCIADOS À GRAVIDADE NO SARAMPO DURANTE A EPIDEMIA
OCORRIDA EM MANAUS, AMAZÔNIA BRASILEIRA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em Convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, para obtenção do grau de *Mestre em Doenças Tropicais e Infecciosas*.

Orientador: Prof. Dr. Wuelton Marcelo Monteiro

Coorientador: Profa. Dra. Marilaine Martins

Profa. Dra. Djane Clarys Baia-da-Silva

MANAUS

2020

Ficha Catalográfica

Vidal, Alessandra Pinheiro

Fatores associados à gravidade no sarampo durante a epidemia ocorrida em Manaus, Amazônia Brasileira. - Manaus, 2020.

viii. 174f.

Dissertação (Mestrado) - Pós Graduação em Medicina Tropical – Mestrado em Doenças Tropicais e Infecciosas

Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2018.

Inclui bibliografia

Orientador(a): Monteiro, Wuelton Marcelo

Coorientador(a): Martins, Marilaine

Baia-da-Silva, Djane Clarys

1. Vírus do sarampo. 2. Complicações. 3. Surtos de doenças. 4. Hospitalização

I. Monteiro, Wuelton Marcelo (Orient.). II. Martins, Marilaine (Coorient.). III. Universidade do Estado do Amazonas

FOLHA DE JULGAMENTO**FATORES ASSOCIADOS À GRAVIDADE NO SARAMPO DURANTE A EPIDEMIA
OCORRIDA EM MANAUS, AMAZÔNIA BRASILEIRA****ALESSANDRA PINHEIRO VIDAL**

“Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre em Doenças Tropicais e Infecciosas, aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado”.

Banca Julgadora:

Presidente

Membro

Membro

Dedico esta dissertação a todos os professores que conheci ao longo da vida. Hoje, me torno uma versão do melhor de cada um de vocês que ensinaram que o bom mestre se define em não apenas falar o que sabe, mas inspirar com atitudes.

AGRADECIMENTOS

É uma alegria poder lembrar de toda a ajuda que o Senhor me deu através de várias pessoas durante estes dois anos de mestrado. Antes de tudo, quero agradecer aos meus pais por terem me instruindo a escolher a educação como base para vencer os desafios da vida. Depois, minha irmã Aline por incentivar meus sonhos profissionais.

Ao meu noivo Daniel pelo apoio e sustento emocional, mostrando que com equilíbrio é possível alcançar o alvo.

Gratidão aos meus orientadores, Dr. Wuelton e Dr^a Marilaine, pelo sim no começo de tudo. Pela confiança investida, os ensinamentos compartilhados e a paciência de construir comigo a história de um título que terei satisfação em exercer.

Ao corpo de professores do PPGM que compartilharam lições valiosas para aqueles que desejavam engajar na vida de mestre.

A todos os colaboradores que auxiliaram com boas ideias e ajudaram a dar vida a está dissertação em suas diversas fases e adaptações.

Agradeço ao Dr. Vanderson Sampaio (pesquisador da FMT-HVD e FVS) , equipe da Fundação de Vigilância em Saúde (FVS).

Ao Dr. Marcelo Cordeiro (pesquisador e médico da FMT-HVD), Renata Spener (médica da FMT-HVD), Marco Antônio (gerente de informática da FMT-HVD), Dr^a Graça Saraiva e equipe da vigilância epidemiológica (FMT-HVD).

Ao Dr. Helder e equipe (pesquisador da USP),

A Eliane (enfermeira) e equipe da Secretaria Municipal de Saúde de Manaus (SEMSA).

A Dr^a Djane (pesquisadora FMT-HVD), Bernardo (mestrando), Talitha e João Pedro (Paic's), que por meio das suas especificidades ajudaram na finalização da dissertação.

Aos colegas de turma que mesmo envolvidos seus dilemas da dissertação, não deixaram de mostrar que a união é essencial para o crescimento de todos.

Aos amigos que estavam torcendo por minha vitória. Agradeço especialmente para aqueles que viveram rotineiramente junto comigo, seja acordando as 5h da manhã (Natália), seja trocando experiências do mesmo orientador (Jacimara) e gerando risadas em meio ao caos (Lisele, Rebeca e Lailla).

À FMT-HVD por ser meu lar durante o mestrado e a toda a equipe de profissionais que permitiram que a pesquisa tivesse a essência de uma instituição de referência.

Meus sinceros agradecimentos aos profissionais da secretaria da PPGMT e da DENPE que tanto foram atenciosas em resolver as dificuldades da vida de uma mestranda.

Grata a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM), pelos dois anos de bolsa concedida e pelas bolsas investidas nos pesquisadores iniciantes.

E por fim, gostaria de registrar nesse espaço que o cenário que finalizo esta dissertação foi de uma pandemia e que o normal hoje é diferente. Isso me mostrou que o processo é mais importante que o fim. Que o futuro pode ser adaptado e surpreendente.

DECLARAÇÃO DAS AGÊNCIAS FINANCIADORAS

Este trabalho foi desenvolvido a partir de informações coletada na Fundação de Medicina Tropical- Doutor Heitor Vieira Dourado, unidade de saúde pública estadual, pertencente ao Sistema Único de Saúde e contou com o auxílio de uma bolsa de estudos ofertada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM).

EPÍGRAFE

“Nenhum homem é uma ilha.”

John Donne

RESUMO

O sarampo é uma doença infecciosa viral aguda, grave, altamente contagiosa, que pode agravar-se e evoluir a óbito. As complicações do sarampo são comuns entre crianças menores de cinco anos de idade e adultos com 20 anos de idade ou mais. Os sintomas comuns da complicação são: otites, infecções respiratórias, doenças neurológicas e diarreicas. Este trabalho identificou fatores associados a gravidade em pacientes com sarampo hospitalizados na Fundação de Medicina Tropical- Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) entre janeiro de 2018 até 31 de março de 2019, período da epidemia de sarampo no Amazonas. Dos 83 casos selecionados: 42 (50.6%) eram do sexo feminino, 29 (39.4%) pertenciam a faixa etária de um a cinco anos e durante a internação, 47 (56.62%) pacientes apresentaram complicações, dois (2.4%) necessitaram de cuidados intensivos, um (1.2%) obteve coinfeção e um óbito foi registrado. As alterações pulmonares são importantes indicadores do prognóstico da doença e requerem monitoramento clínico laboratorial regular para prever a progressão potencial para doença grave ou complicações. A baixa cobertura da vacina pode comprometer as medidas anteriormente tomadas para conter a transmissão da infecção inadvertidamente, levando ao aumento dos custos de hospitalização para os pacientes que desenvolveram complicações.

Palavras Chaves: Vírus do sarampo; Complicações; Surtos de doenças; Hospitalização

ABSTRACT

Measles is an acute, severe, highly contagious viral infectious disease that can progress to complications and death. Measles complication cases are more common among children under five years old and adults with 20 years and older and involve: otitis, respiratory infections, neurological and diarrheal diseases. The objective was to identify factors associated with severity in measles cases in patients hospitalized in a tertiary hospital in Manaus, Amazonas, Brazil. This study describes all cases of patients admitted to the *Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado* (FMT-HVD) for confirmed measles infection, from January 2018 to March of 2019. Eighty-three cases were selected: 42 (50.6%) cases were female, 29 (39.4%) in the aged group of one to five years and during hospitalization 47 (56.6%), two (2.4%) needed intensive care, one (1.2%) coinfection. One death was recorded. Pulmonary changes are important indicators of disease prognosis. Therefore, changes in normal pulmonary parameters are important and require regular clinical laboratory monitoring to predict potential progression to severe disease condition or complications. Low vaccine coverage may compromise measures previously taken to contain transmission of the infection inadvertently leading to increased hospitalization costs for patients, who developed complications.

Keywords: Measles virus; Complications; Disease outbreaks; Hospitalization

RESUMO LEIGO

O sarampo é uma doença causada por vírus transmitida de pessoa para pessoa, podendo agravar os sintomas e levar a morte. A piora da doença é mais comum nas crianças menores de cinco anos e em adultos com 20 anos de idade ou mais, envolvendo: inflamação no ouvido, problemas respiratórios, doenças que alcançam o cérebro e diarreia. O objetivo deste estudo é identificar fatores associados a gravidade do sarampo em pacientes internados em um hospital de referência de Manaus, Amazonas, Brasil. Foram utilizadas informações dos casos positivos de sarampo, internados na Fundação de Medicina Tropical-Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), de janeiro de 2018 até março de 2019. Dos 83 casos selecionados: 42 (50.6%) eram mulheres, 29 (39.4%) na idade de um a cinco anos. Durante a internação, 47 (56.6%) pacientes apresentaram complicações: dois (2.4%) necessitaram de cuidados intensivos e um (1.2%) faleceu. A dificuldade respiratória é um dado importante a ser considerado para evitar as complicações, por meio da detecção de exames de sangue e de imagem. A não adesão a vacinação pode comprometer as medidas anteriormente tomadas, para evitar que o vírus passe de pessoa para pessoa, aumento o custo de hospitalização em pessoas que desenvolveram as complicações.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática do vírus do sarampo	3
Figura 2. Distribuição global do sarampo	5
Figura 3. Representação esquemática do ciclo viral do sarampo.....	6
Figura 4.Fases e evolução dos sinais e sintomas do sarampo.....	8
Figura 5. Complicações do sarampo por sistemas.....	9
Figura 6.Cobertura vacinal das doses da tríplice viral em crianças de um ano no Brasil	16

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Dosagem de vitamina A infantil	14
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADE DE MEDIDA

ADEM – Encefalomielite Aguda Disseminada

EKC – Ceratoconjuntivite epidêmica

ELISA- Ensaio de Imunoabsorção Enzimática

EUA – Estados Unidos da América

F – Proteína de fusão

H - Hemaglutinina

IGM – Imunoglobulina M

IGG – Imunoglobulina G

FOM – Fluido do ouvido médio

L - Polimerase

LCR – Líquido cefalorraquidiano

M – Proteína Matriz

MEV – Vírus do Sarampo

MS – Ministério da Saúde

N – Nucleocapsídeo

OMA – Otite Média Aguda

OMS – Organização Mundial de Saúde

P – Fosfoproteína

PCR- Reação de cadeia polimerase

PNI – Programa Nacional de Imunização

RNP – Ribonucleoproteína helicoidal

SNF – Secreções Nasofaríngeas

SSPE – Panencefalite Esclerosante Subaguda

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 HISTÓRIA E EPIDEMIOLOGIA DO SARAMPO	1
1.2. O VÍRUS DO SARAMPO.....	2
1.3 INFECÇÃO PELO VÍRUS DO SARAMPO.....	5
1.4 TRANSMISSÃO DO SARAMPO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	7
1.5 COMPLICAÇÕES	8
1.6 ASPECTOS LABORATORIAIS	14
1.7 TRATAMENTO E PREVENÇÃO	14
2 OBJETIVOS	17
2.1 OBJETIVO GERAL:	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	17
3 PRODUTO DA DISSERTAÇÃO	18
MEASLES GRAVITY DURING THE OUTBREAK OCCURRED IN MANAUS, BRAZIL AMAZON	18
FIGURE LEGENDS	29
4 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	37
5 CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS	39
7 ANEXOS E APÊNDICES	51
7.1 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	51
7.2 PARECER DE ÉTICA.....	59
7.3 TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD)	60

1 INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRIA E EPIDEMIOLOGIA DO SARAMPO

O sarampo é uma doença infecciosa viral aguda, grave, altamente contagiosa, que pode evoluir para gravidade e óbito ^(1,2). Foi descrita no século X. Os sintomas do sarampo foram observados pela primeira vez pelo médico persa Rhazes, que identificou as diferenças entre as manifestações cutâneas e sistêmicas do sarampo e da varíola⁽³⁾.

Em 1676, o médico londrino Thomas Sydenham reconheceu que o sarampo tinha caráter infeccioso, definindo as características clínicas e tempo de duração da infecção⁽²⁾. No ano de 1846, ao investigar um surto de sarampo nas Ilhas Faroé, o médico dinamarquês Peter Panum descobriu o desenvolvimento da imunidade protetora a longo prazo do sarampo, após a cura da doença e tempo entre a exposição e o aparecimento dos sintomas, com duração de 14 dias⁽⁴⁾.

Em 1896, o Dr. Koplik descreveu o sinal patognomônico do sarampo conhecido como "manchas de Koplik". Ele procurou por um sinal clínico que pudesse diagnosticar a doença precocemente, então mapeou os sintomas e queixas dos pacientes e observou que entre 2 a 3 dias antes do aparecimento do exantema, pequenas manchas "brancas-azuladas" surgiam sobre a membrana interior da mucosa bucal e dos lábios. Para a pediatria foi uma grande contribuição, pois, crianças infectadas poderiam ser rapidamente isoladas de outras, interrompendo uma epidemia incipiente⁽⁵⁾.

Em 1911, demonstrou-se que macacos poderiam se infectar com o vírus do sarampo ⁽⁶⁾. Enders e Peebles em 1954, conseguiram isolar o vírus em humanos durante o surto ocorrido em Boston. A partir do sucesso no isolamento do vírus, em 1963 nos Estados Unidos foi desenvolvida a vacina para o Sarampo⁽⁷⁾. Em 1968, a vacina contra o sarampo chegou no Brasil e a doença passou a ser de notificação compulsória. E em 1973, inaugurou o Programa Nacional de Imunizações (PNI) com objetivo de organizar, implementar e avaliar as ações de imunização no país⁽⁸⁾.

O sarampo foi durante muitos anos umas das principais causas de morbimortalidade infantil, comportando-se de forma endêmica no país ocorrendo epidemias a cada 2 ou 3 anos. A região das Américas foi a primeira a ser declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como zona livre do vírus do sarampo em 2016^(9,10).

Em 2018 o Ministério da Saúde (MS) confirmou 10.326 casos distribuídos em 11 Estados do país, entre eles: 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). Durante esse o período o Amazonas apresentou o maior número de casos e teve seis óbitos registrados⁽¹¹⁾.

Os casos confirmados no Amazonas foram contabilizados até março de 2019, não havendo mais notificações desde então. Em 2020 foram registrados 7 mil casos de sarampo até o mês agosto. O Amazonas liderada o rank de casos seguido pelo estado do Pará, São Paulo e Rio de Janeiro⁽¹²⁾.

1.2. O VÍRUS DO SARAMPO

O vírus do sarampo (MeV) pertence à família *Paramyxoviridae*, do gênero *Morbilivirus* e possui um genoma de RNA fita simples, não segmentado de aproximadamente 16.000 nucleotídeos⁽²⁾. O genoma é constituído de seis unidades de transcrição que codificam oito proteínas. Seis proteínas são estruturais: a proteína do nucleocapsídeo (N), fosfoproteína (P), proteína matriz (M), proteína de fusão (F), hemaglutinina (H) e polimerase (L). Duas proteínas são não estruturais: proteínas V e C, estão envolvidas na evasão das respostas imunes inatas do hospedeiro das células infectadas^(13,15). O vírus é envolvido por um envelope externo lipoproteico que garantem as projeções esféricas do vírus⁽¹³⁾.

O RNA do MeV é encapsulado pela proteína N, formando um complexo de ribonucleoproteína helicoidal (RNP) associado a RNA polimerase viral dependente da proteína L e P. Essa associação forma um arcabouço para a transcrição, replicação e propagação viral. As glicoproteínas transmenbrânicas,

H e F são incorporadas ao envelope lipídico derivado da membrana da célula hospedeira. A proteína H é responsável pela ligação do receptor do vírus a célula hospedeira, enquanto a proteína F medeia a fusão da membrana ⁽¹³⁾. A proteína M interage com o complexo RNP e as caudas citoplasmáticas, promovendo a montagem do vírus. Alguns estudos, correlacionaram defeitos da proteína M à deficiência na maturação do vírus. A capacidade da proteína M de se ligar a proteína N e inibir a transcrição é frequentemente defeituosa e causam infecções persistentes, podendo ser resultado de hipermutações ^(13,14)(Figura 1)

Após a ligação da proteína H ao receptor das células do hospedeiro ocorre a fusão da membrana e liberação do RNA viral no citoplasma do hospedeiro. A

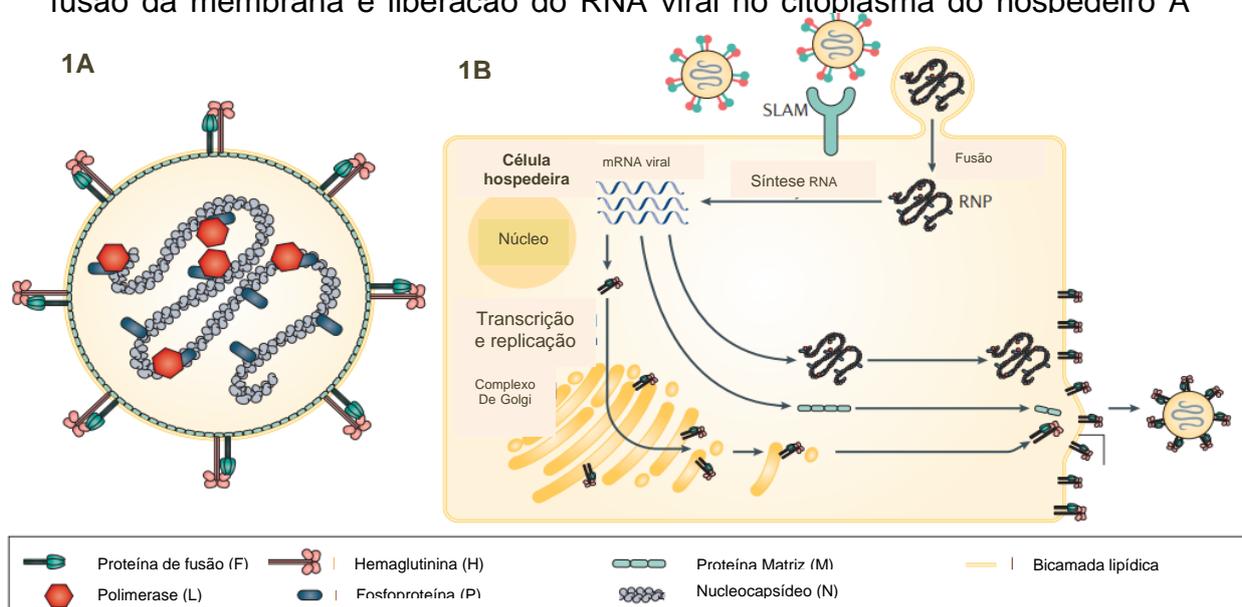


Figura 1. Representação esquemática do vírus do sarampo⁽¹³⁾

MeV suprime a resposta imune e pode levar ao aumento da suscetibilidade a infecções oportunistas. A linfopenia é perceptível durante a fase aguda do sarampo e o número de células T e B CD4 + e CD8 + circulantes estão reduzidos. Embora a linfopenia melhore após a recuperação da erupção cutânea e febre, as anormalidades imunológicas duram pelo menos várias semanas, meses ou mesmo anos⁽¹³⁾.

Apesar da infecção por MeV levar à supressão imunológica, a resposta imune resulta em imunidade vitalícia induzida, que pode ser explicada pela infecção preferencial e depleção de linfócitos de memória CD150+. Em pacientes

que se recuperaram do sarampo, as respostas de hipersensibilidade retardadas são suprimidas e a suscetibilidade a infecções secundárias é aumentada por várias semanas. Um estudo recente sugere que o sarampo pode causar mortalidade retardada depois de 2–3 anos da infecção⁽¹³⁾.

A caracterização genética do MeV do tipo selvagem, identificou oito subtipos (A-H) e 24 genótipos relacionados as sequências nucleotídicas dos genes H e N, que são os mais variáveis do genoma viral. Os subtipos detectados desde 1990 foram classificados em numerais para reconhecer os genótipos individuais e identificar linhagens genéticas distintas. A variabilidade genética da proteína N não parece ter relação significativa com a patogenicidade do vírus. Não há associação entre genótipos e diferenças na gravidade das manifestações clínicas^(16,17).

A genotipagem do MeV ajuda no rastreamento das vias de transmissão durante as investigações de surtos. Através dessa técnica é possível distinguir se uma pessoa teve infecção pelo vírus ou uma reação cutânea causada pela vacinação e ainda estabelecer a origem do caso. A genotipagem deve ser associada a informações epidemiológicas, clínicas e laboratoriais⁽¹⁷⁾.

Entre 2016 e 2018, seis dos 24 genótipos reconhecidos do MeV foram detectados em circulação no mundo, entretanto, o número diminuiu para seis (B3, D4, D5, D8, D9 e H1) em 2016 e para quatro (B3, D4, D8 e H1) em 2018 (Figura 2)⁽¹⁸⁾. O genótipo D8 é responsável pelos surtos de sarampo que vem ocorrendo na Venezuela desde 2017 e foi o causador das epidemias ocorridas no Brasil em 2018, indicando a origem da transmissão por casos importados⁽¹⁰⁾.

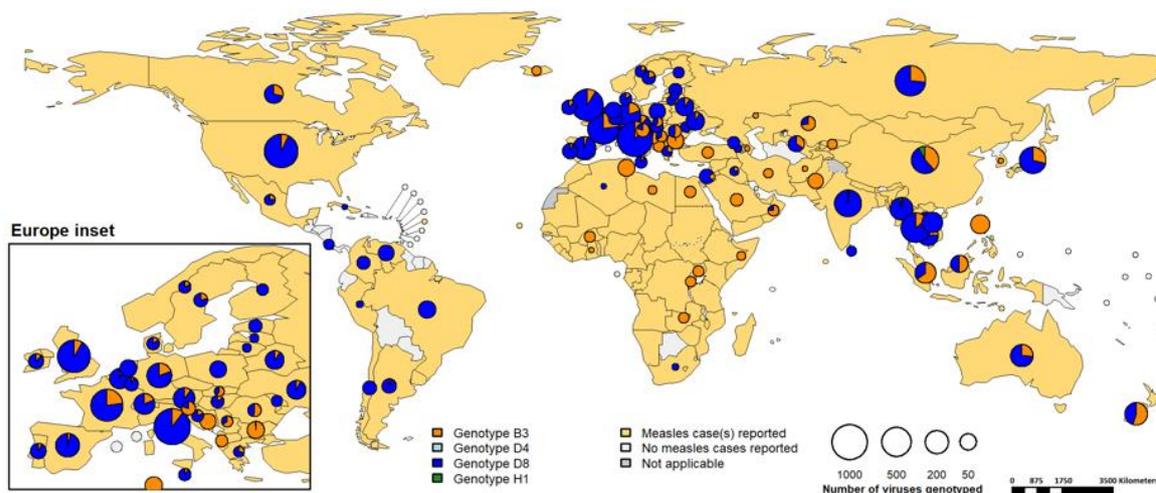


Figura 2. Distribuição global do sarampo

1.3 INFECÇÃO PELO VÍRUS DO SARAMPO

A infecção pelo MeV inicia com a invasão dos linfócitos e das células dendríticas no trato respiratório, estendendo-se até os gânglios linfáticos regionais (Figura 3). Após a multiplicação nestes gânglios, uma pequena quantidade de vírus invade a corrente sanguínea (fase primária), atingindo as células linforreticulares do baço, fígado, medula óssea, placas de Peyer e outros órgãos linfoides. Nestes tecidos, ocorre intensa replicação viral e, por volta do quinto dia de infecção (fase secundária), o vírus alcança o pulmão, a pele, o sistema nervoso central, o intestino e outros órgãos. Uma grande quantidade de vírus é liberada no trato respiratório⁽⁴⁾.

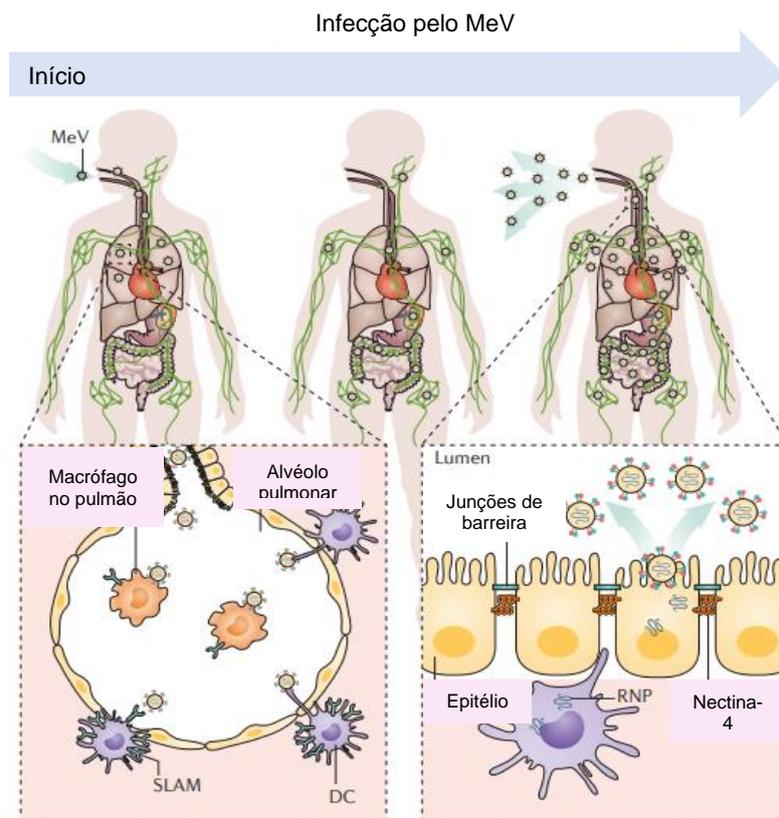


Figura 3. Representação esquemática do ciclo viral do sarampo⁽¹³⁾

A resposta imune ao MeV é crucial para o estabelecimento da imunidade protetora, mas também é a base patológica dos sinais e sintomas clínicos que contribuem para a morbimortalidade⁽⁴⁾. A erupção cutânea é caracterizada histologicamente por linfonodos perivasculares infiltrados. As primeiras respostas imunes inatas ocorrem durante a fase prodrômica antes do início da erupção. As proteínas V e C suprimem a produção de interferon no hospedeiro, facilitando a replicação do vírus⁽¹³⁾.

A resposta adaptativa consiste em obter respostas celulares e humorais essenciais para a recuperação e o estabelecimento de imunidade protetora a longo prazo. A resposta humoral inicial consiste na produção de imunoglobulina M (IgM) que surge no momento da erupção e persistem por 6 a 8 semanas. Posteriormente, os anticorpos da imunoglobulina G (IgG) são produzidos. A eficácia na prevenção do sarampo é demonstrada pela proteção conferida por anticorpos maternos passivamente adquiridos e administração pós-exposição de imunoglobulina contra o vírus^(4,13).

As respostas imunes celulares ao vírus são um componente fundamental para a depuração viral e recuperação do indivíduo. Deficiências nas respostas inata e adaptativa, podem tornar indivíduos com sarampo mais suscetíveis a infecções bacterianas e virais secundárias. A ocorrência de linfopenia transitória no curso da doença, é provavelmente devido à redistribuição de linfócitos presentes no sangue periférico que migram para os tecidos linfáticos. Uma hipótese levantada é que a infecção, resulta na proliferação de linfócitos específicos que substituem o repertório de células de memória estabelecidas, resultando na suscetibilidade a encontrar antígenos incluindo os vacinais^(4,19).

1.4 TRANSMISSÃO DO SARAMPO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A transmissão ocorre por contato direto, através de gotículas das secreções nasofaríngeas expelidas ao tossir, espirrar, falar ou respirar e podem permanecer no ar por até duas horas. Portanto, pode haver contágio em espaços públicos ou fechados como escolas, creche, igrejas, hospitais ou locais densamente povoados. O período de transmissibilidade acontece seis dias antes do início do exantema e dura até quatro dias após o início dos sintomas ^(20,21).

Os sintomas da doença são: febre alta, acompanhada de tosse (seca), coriza, conjuntivite (não purulenta), manchas de Koplik e exantema maculopapular, morbiliforme, céfalo-caudal. A erupção surge de 3–4 dias após a febre, iniciando na face e atrás das orelhas, espalhando para o tronco e extremidades, coincidindo com o desenvolvimento da resposta imune adaptativa⁽²²⁾.

As manifestações clínicas do sarampo são divididas em três períodos⁽²³⁾ (Figura 4):

- **Período de infecção** – tem duração de sete dias. Iniciando com período prodrômico, quando surge a febre, acompanhada de tosse, coriza, conjuntivite e fotofobia. Do segundo ao quarto dia desse período surge o exantema, acentuando os sintomas;
- **Período toxêmico** – a ocorrência de superinfecção viral ou bacteriana é facilitada pelo comprometimento da resistência do hospedeiro à doença;

• **Remissão** – caracteriza-se pela redução dos sintomas, com declínio da febre. O exantema torna-se escurecido e, em alguns casos, surge descamação.

Durante a fase exantemática geralmente se instalam as complicações sistêmicas, embora a encefalite possa aparecer após o 20º dia.

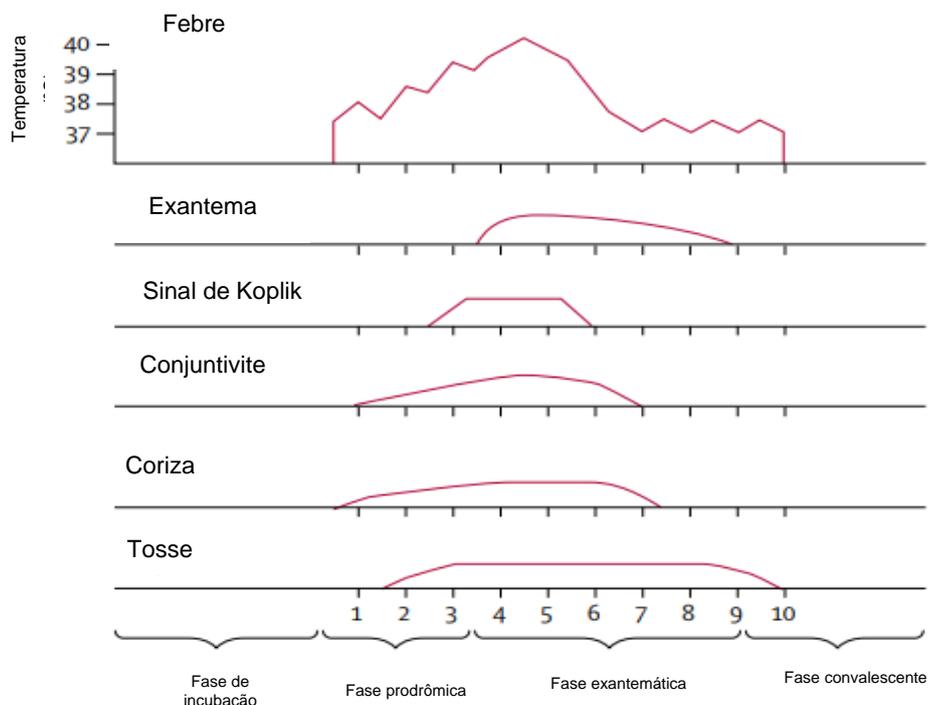


Figura 4. Fases e evolução dos sinais e sintomas do sarampo⁽⁴⁾

Crianças desnutridas podem desenvolver erupção cutânea profundamente pigmentada que descama durante a recuperação. Como a erupção representa uma infiltração linfocítica perivascular, crianças com imunidade celular prejudicada, como as infectadas com HIV, podem não desenvolver a erupção cutânea característica ou a erupção pode ser retardada⁽⁴⁾.

1.5 COMPLICAÇÕES

O sarampo grave acomete principalmente crianças menores de cinco anos de idade, malnutridas por deficiência de vitamina A, adultos com mais de 20 anos, gestantes ou pessoas cujo sistema imunológico está comprometido (leucemia, infecção por HIV). Pode levar a complicações em quase todos os órgãos e sistemas (Figura 5) e aproximadamente 30% dos casos relatados de sarampo

têm uma ou mais complicações pela doença que geram hospitalização ⁽²⁴⁾.

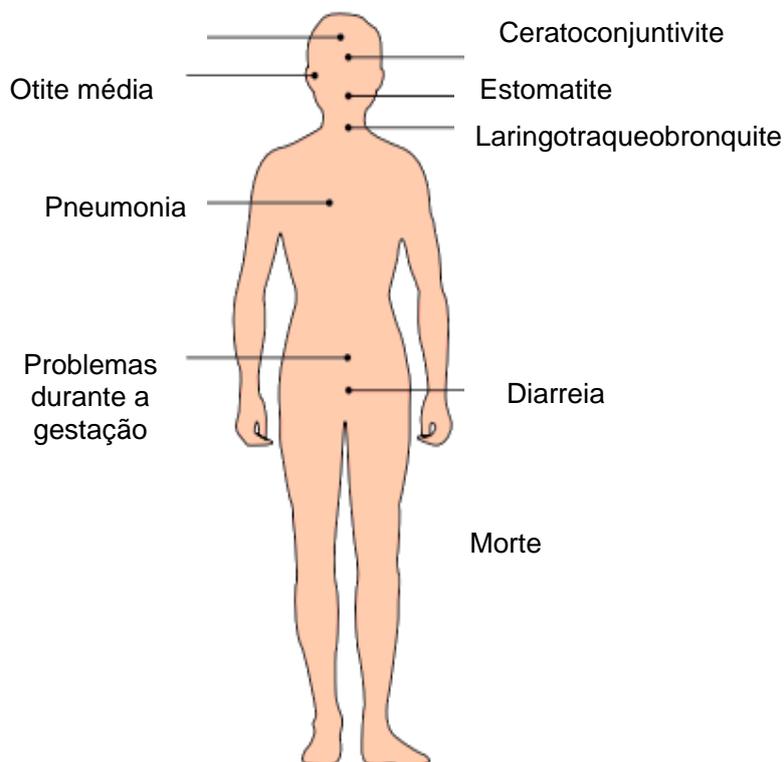


Figura 5. Complicações do sarampo por sistemas

As complicações no sarampo incluem febre persistente por mais de três dias após o aparecimento do exantema, surgimento de problemas oftalmológicos, infecções otorrinolaringológicas, bucais, pulmonar, desnutrição, diarreia intensa e sequelas neurológicas. As taxas de complicações do sarampo variam de acordo com a idade e condições subjacentes^(23,25).

Ocasionalmente o sarampo pode causar complicações oculares de acordo com o estado nutricional da criança. As características oftalmológicas incluem: olhos irritados com coloração vermelha, sensíveis ao toque e lacrimejamento, pálpebras edemaciadas, fotofobia grave, conjuntivite, irite e/ou ceratite epitelial da córnea⁽²⁵⁾.

Em pacientes com intensa desnutrição proteica e deficiência de vitamina A, há casos de densas opacidades da córnea e a doença implicada em alguma causa de cegueira. A ceratoconjuntivite pode persistir por até 15 semanas após

o sarampo e em adultos saudáveis e bem nutridos, podem ocorrer achados autolimitados de hemorragia conjuntival e ceratite ponteadada superficial. ⁽²⁵⁾.

Um estudo de ceratite durante a fase aguda da doença, apresentou uma irritação detectada como ceratopatia pontilhada superficial bilateral no centro das córneas com infiltrados subepiteliais difusos, a partir do sexto dia após o exantema. Amostras de lágrimas e muco faríngeo foram coletadas no sétimo dia após o início das erupções cutâneas^(26,27).

Nenhuma opacidade corneana evidente foi observada 2 semanas após o início do exantema, nem depois disso. O adenovírus, um vírus de DNA de fita dupla, é conhecido por causar ceratoconjuntivite epidêmica (EKC) com achados corneanos semelhantes. Durante o tratamento, contudo, não há distúrbio visual e nem evidência de opacidade das córneas^(26,27).

As lesões retiniais podem ocorrer com menos frequência. No curso da retinopatia do sarampo, três estágios podem ser distinguidos⁽²⁶⁾:

- a. **Fase aguda-** ocorre entre o primeiro e quarto dia com redução da acuidade visual e o fundo de olho aparenta papilas pálidas, vasos estreitos e edemas retinianos.
- b. **Fase de recuperação-** com variação de duração entre 14 dias ou mais. A acuidade visual é restaurada em grande parte, mas o resultado depende da duração da amaurose e das anormalidades maculares que se desenvolveram.
- c. **Fase tardia-** descrita entre 14 a 17 anos. A acuidade visual pode começar a reduzir mais uma vez. Os campos visuais mostram a extensão dos escotomas pré-existentes e a adaptação ao escuro mostra um aumento tanto do limiar fotópico quanto da visão escotópica.

A otite média aguda (OMA) é causada por uma inflamação de superfície epitelial da tuba auditiva, ocorrendo obstrução e favorecendo superinfecções bacterianas ⁽²⁴⁾. É a complicação mais comum do sarampo e ocorre em 14% das crianças com 5 anos de idade. Taxas mais baixas de otite média são observadas

com o aumento da idade, provavelmente em função do aumento do diâmetro da tuba auditiva e da diminuição do risco de obstrução⁽²⁸⁾.

A OMA após infecção aguda de sarampo geralmente é associada a infecção secundária. O. Yano e colaboradores isolaram o vírus do sarampo no início dos sintomas, por meio de coleta de secreções nasofaríngeas (SNF) e fluído do ouvido médio (FOM) em pacientes com OMA e sugerem que em ambos os casos a infecção inicial foi causada diretamente pelo vírus do sarampo, já que bactérias não cresceram em culturas e outros vírus respiratórios não foram detectados⁽²⁹⁾.

A pneumonia é a complicação mais grave do sarampo e representa a maior causa de morbimortalidade da doença. É frequentemente associada a patógenos virais ou bacterianos como o adenovírus. Cerca de 30% dos casos de sarampo com pneumonia são associadas as espécies *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*. e *Neisseria meningitis*. Raramente ocorre pneumomediastino grave e enfisema mediastinal⁽²²⁾. No estudo de Perry e Halsey algumas crianças apresentaram o padrão clínico de bronquiolite⁽²⁸⁾.

A complicação de pneumonia por sarampo é caracterizada por células gigantes de Hecht que geralmente ocorre em pessoas imunocomprometidas⁽²⁷⁾. Esses pacientes imunocomprometidos podem tipicamente ter sarampo com pneumonia ou sintomas inespecíficos, sem erupção cutânea, evoluindo para pneumonite após duas semanas do início dos sintomas^(4,28).

Kohn e Koransky demonstraram achados radiográficos em crianças que evidenciaram infiltração pulmonar após a erupção e o infiltrado desapareceu. Infiltrações pneumônicas foram observadas com mais frequência em crianças mais novas⁽³⁰⁾. A infiltração pulmonar encontrada estava presente em várias áreas dos campos pulmonares, apresentando opacidades homogêneas obscurecendo as regiões hilares e paravertebrais. Manchas disseminadas em ambos os campos pulmonares, geralmente visto na pneumonia lobular. O sítio de infiltração mais frequente em todos os casos foi o lobo inferior direito e o de menor frequência o lobo médio⁽³⁰⁾.

A etiologia da diarreia associada às infecções do sarampo é desconhecida, ela inicia um pouco antes da erupção cutânea e, é frequentemente causada por infecções secundárias por bactérias, protozoários ou vírus que contribuem para a gravidade e duração da doença ⁽⁴⁾.

As complicações neurológicas apresentam importante variação em relação a formas clínicas, sua epidemiologia e prognóstico. Contudo, apresentam alta letalidade e baixa incidência (apesar de grande variação, a depender da forma clínica) ⁽³¹⁾. Podem ser divididas em complicações agudas e crônicas ⁽³²⁾.

A encefalomielite aguda disseminada (ADEM), presente também em outras doenças virais, possui alta incidência e severidade elevadas no sarampo ⁽³³⁾. A incidência aproximada de 1 para cada 1000 casos, sendo a mais frequente complicação neurológica ^(31,34). É mais comum em adultos e em crianças maiores de 5 anos de idade ^(33,34). O mecanismo patogênico é uma reação autoimune a proteína da mielina expressa pelos oligodendrócitos presente no líquido cefalorraquidiano (LCR). O sarampo é portanto, uma patologia desmielinizante que gera encefalite generalizada ^(32,33). A característica clínica principal é a instauração abrupta de febre, cefaleia, rebaixamento do nível de consciência e convulsões, além de possíveis déficits neurológicos com múltiplos focos e coma em pacientes imunocomprometidos ^(32,33). A análise do LCR revela elevação da quantidade de proteínas e pleocitose mononuclear, isto é, aumento da série linfocitária, sugerindo inflamação viral ^(33,34).

A ressonância magnética apresenta lesões intensas presentes no início do quadro em diversas regiões encefálicas, incluindo o tronco encefálico, cerebelo, córtex e substância branca ^(33,34). Apresenta evolução monofásica com letalidade de cerca de 20% e sequelas neurológicas diversas, incluindo perda auditiva ^(32,33,35).

As causas crônicas estão relacionadas a infecção do vírus no tecido nervoso e são denominadas encefalite com corpos de inclusão relacionada ao sarampo (MIBE) e a SSPE ^(32,33). A primeira apresenta incidência conflitante na literatura,

chegando a 3 para 1000 casos ^(31,33), a segunda apresenta incidência que chega a 11 para cada 100.000 casos vírus ^(31,36).

Após infecção pelo sarampo, o vírus no tecido nervoso encefálico pode seguir por duas vias: a primeira pela via hematogênica, onde o vírus cruza a barreira hematoencefálica e a segunda pela infecção direta do nervo olfatório, ascendendo ao bulbo olfatório e estruturas adjacentes^(33,37,38). Não há grandes diferenças entre os vírus que infectam o sistema nervoso com outras doenças relacionadas, apresentando frequência de mutação similar. Os estudos, contudo, são pequenos e com genótipos diferentes dos encontrados no Brasil ^(33,40,41).

A MIBE apresenta comprometimento imune rápido, variando de três semanas a 6 meses, além da possibilidade de manifestação após vacinação com vírus atenuado inadvertidamente. Assim, alteração do nível de consciência e crises epiléticas focais costumam manifestar-se no início do quadro, com evolução para coma usualmente em poucas semanas ^(32,33).

Por consequência da fragilidade imunológica não são detectados anticorpos contra o vírus do sarampo, seja no soro ou na análise de LCR. As imagens são inconclusivas, assim como o eletroencefalograma. O diagnóstico definitivo é via biópsia com detecção do vírus no tecido nervoso ^(32,33). A letalidade é alta (cerca de 85%) e as sequelas nos casos não fatais são frequentes ⁽³³⁾.

A SSPE, por sua vez, tem quadro mais prolongado, ocorrendo em torno de 6-10 anos após a infecção pelo vírus do sarampo, mas pode variar entre 1 e 34 anos ^(33,36). O risco é maior para aqueles que tiveram sarampo na infância, especialmente antes dos 12 meses^(32,36). Os sinais são déficits cognitivos e motores inespecíficos, mau desempenho escolar e mioclonia, a evolução leva a perda completa da função motora ^(33,36). O diagnóstico é feito pelo quadro clínico associado ao achado de anticorpos contra sarampo no soro e na análise de LCR, o que a diferencia da encefalite por corpos de inclusão ⁽³²⁾.

1.6 ASPECTOS LABORATORIAIS

O diagnóstico laboratorial é realizado por meio de sorologia para detecção de anticorpos IgM e IgG (soroconversão), utilizando a técnica de Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA). Na fase aguda da doença, nos primeiros 4 dias após o exantema, é possível detectar a presença dos anticorpos IgM no sangue, os anticorpos da classe IgG, costumam ser detectados até anos após a infecção⁽²³⁾. O protocolo utilizado no Brasil recomenda a pesquisa dos anticorpos IgM e IgG para sarampo em amostras de soro e a detecção viral em amostras de urina e swabs combinados da orofaringe e da nasofaringe, utilizando a técnica de reação em cadeia polimerase (PCR)^(23,43).

1.7 TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Não há tratamento específico para a infecção por sarampo. A conduta para crianças sem complicações é manter a hidratação e o suporte nutricional através do uso de vitamina A mediante avaliação clínica e nutricional. As doses recomendadas conforme a idade são encontradas no quadro 1. É contraindicado o uso de antibiótico, exceto na ocorrência de infecções secundárias⁽²³⁾.

Faixa etária	Tratamento (Palmitato de retinol - Vitamina A)	Forma farmacêutica	Posologia
Menores de 6 meses de idade	50.000UI	*Solução oral	2 doses (1 dose no dia do diagnóstico e outra no dia seguinte)
6 e 11 meses e 29 dias	100.000UI	Cápsula	2 doses (1 dose no dia do diagnóstico e outra no dia seguinte)
Maiores de 12 meses de idade	200.000UI	Cápsula	2 doses (1 dose no dia do diagnóstico e outra no dia seguinte)

Quadro 1. Dosagem de vitamina A infantil

Em pacientes sem sinais de alerta para complicação, as orientações para terapêutica envolvem oferta abundante de líquidos, tratamento com antipirético e sintomáticos, ingestão de alimentos ricos em beta-caroteno, tratamento antimicrobianos diante de infecções secundárias como otite, pneumonia, conjuntivite.⁽⁴⁴⁾

A vacina sarampo, caxumba e rubéola (tríplice viral) é composta por vírus atenuados das cepas Winstar RA 27/3, Schwarz e RIT 4385 derivadas de Jeryl Lynn, respectivamente. O esquema básico são duas doses. A primeira dose da vacina tríplice viral correspondente aos 12 meses de idade e a segunda dose com componente tetraviral (sarampo, caxumba rubéola e varicela) com 15 meses, para crianças que receberam a primeira dose corretamente⁽⁴⁵⁾.

As duas doses da vacina são administradas, conforme situação vacinal. Nos casos de atrasos ou perda de prazo deve-se seguir as seguintes recomendações: 1- Crianças de 5 anos a 9 anos de idade que perderam a oportunidade de serem vacinadas anteriormente: duas doses da vacina tríplice, 2-Adolescentes e adultos até 49 anos: pessoas de 10 a 29 anos - duas doses da vacina tríplice. Pessoas de 30 a 49 anos - uma dose da vacina tríplice viral

Durante o período da epidemia em 2018, o Ministério da Saúde liberou a vacinação de uma dose do tríplice viral para as crianças de 6 meses a menores de 1 ano de idade (até 11 meses e 29 dias), com o objetivo de proteção e bloqueio da disseminação dos casos⁽⁴⁴⁾.

A vacina está contraindicada nas situações de ⁽²³⁾: Anafilaxia após recebimento de dose anterior, usuários com imunodeficiência clínica ou laboratorial grave, crianças menores de 6 meses de idade, gestantes e casos suspeitos com sinais e sintomas de sarampo.

Pessoas vivendo com HIV, crianças e adultos, devem ser vacinados com a tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) conforme grau de imunodepressão. Em gestantes, a vacinação é evitada pela associação do aparecimento de complicações incluindo aborto espontâneo ou malformação congênita no recém-nascido por outras causas não associadas à vacina⁽⁴⁶⁾.

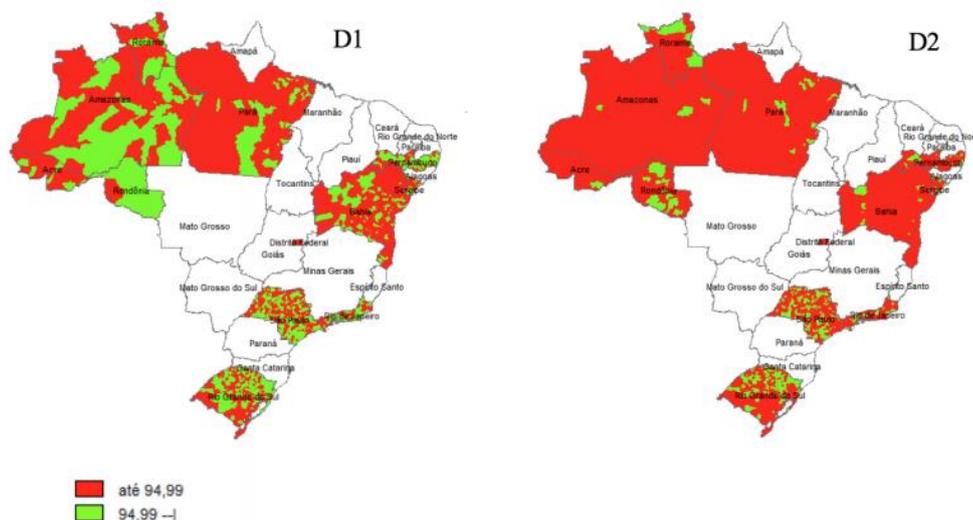


Figura 6. Cobertura vacinal das doses da tríplice viral em crianças de um ano no Brasil

No decorrer de 2019, o Brasil ultrapassou a meta de cobertura vacinal da tríplice viral (99,4%) em crianças de um ano de idade, embora oito estados e o Distrito Federal não tenham atingido a meta mínima. Entre os Estados que cumpriram a meta, destaca-se na região norte o Amazonas (96,4%) e Rondônia (114,4%). Em 2020, crianças e adolescentes foram o público-alvo na intensificação da cobertura vacinal ⁽⁴⁷⁾.

Considerando o ressurgimento do Sarampo no Amazonas e os impactos das complicações da doença na qualidade de vida das pessoas, realização deste estudo, para avaliar caracterizar e descrever fatores associados a gravidade do sarampo durante a epidemia ocorrida em Manaus, Amazônia Brasileira.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL:

Descrever fatores associados a gravidade nos casos de sarampo em pacientes hospitalizados num hospital terciário de Manaus, Amazonas, Brasil.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Descrever as características sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas, laboratoriais e radiográficas dos casos de internação por sarampo.
- Identificar a frequência da complicação por sarampo e os sistemas mais afetados.

3 PRODUTO DA DISSERTAÇÃO

MEASLES GRAVITY DURING THE OUTBREAK OCCURRED IN MANAUS, BRAZIL AMAZON

Alessandra Pinheiro Vidal^{1,2}, Djane Clarys Baia-da-Silva^{1,2}, Alexandre Vilhena Silva-Neto^{1,2}, Marilaine Martins^{1,2}, Wuelton Marcelo Monteiro^{1,2}.

1 Universidade do Estado do Amazonas, Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, Manaus, Brazil

2 Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brazil

ABSTRACT

Measles is a highly transmissible, acute febrile illness caused by infection with measles virus. This study describes cases of patients admitted at the Fundação de Medicina Tropical Dr Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) with confirmed measles infection, between January 2018 and March 31st of 2019. From the eighty-three cases studied: 42 (50.60%) patients were female, 39.39% (29/83) were aged between 1 and 5 years; during hospitalization 47 (56.62%) developed complications while 36 (43.37%) did not present with complications. Pulmonary changes are important indicators of disease prognosis. Therefore changes in normal pulmonary parameters are important and require regular clinical laboratory monitoring predict potential progression to severe disease condition or complications. Low vaccine coverage may compromise measures previously taken to contain transmission of the infection inadvertently leading to increased hospitalization costs for patients, who developed complications.

INTRODUCTION

Measles is a serious and highly transmissible, acute febrile disease caused by the measles virus⁽¹⁾. This human disease is usually transmitted through direct contact or by air. It is a classic childhood infection, with global distribution and significantly contributes to cases of infant hospitalization, morbidity and mortality⁽²⁾. The measles virus is in the *Paramyxoviridae* family, categorized into eight classes (A-H), and further subdivided into 24 genotypes⁽³⁾. Currently, D8 genotype circulates in Brazil^(4,5).

In Brazil, measles has been a legally notifiable disease since 1968. With implementing the National Measles Elimination Plan in 1992, Brazil adopted the goal of eliminating measles by the year 2000⁽⁶⁾. The plan saw the introduction of a case-based surveillance system immediate reporting of all suspected measles cases and a target of investigation within 48 hours⁽⁷⁾. With the implementation of a robust system of surveillance and containment of cases, Brazil was awarded the certificate of elimination of measles virus circulation by the World Health Organization (WHO) in 2016, as a result making Americas a measles free region⁽⁸⁾. However, with the mass immigration of Venezuelan refugees in 2018, measles cases have been reported in Brazilian territory, especially in the northern region bordering Venezuela⁽⁹⁾. Between February 2018 and March 2019 the State of Amazonas, reported 11,423 measles cases, of these 8,986 (78.7%) were in Manaus while 2,437 (21.3%) distributed across 49 municipalities⁽¹⁰⁾.

Considering the resurgence of measles, an important public health problem in the region after 18 years and the impact it has on the population health, care services and the surveillance and prevention strategies, surveys on clinical manifestations and factors associated with the gravity of the disease require investigation. Symptoms of measles include fever and maculopapular skin rash accompanied by cough, coryza and/or conjunctivitis⁽¹¹⁾. Conjunctivitis and Koplik spots on the oral mucosa are signs considered indicative of the disease. The Koplik spots appear about 2 days before the onset of an erythematous maculopapular rash

which characterizes the disease^(12,13). Complications from measles can occur involving almost every organ and system. Pneumonia, croup, and encephalitis are the common causes of death; with encephalitis becoming the most common cause of long-term sequelae⁽¹⁴⁾.

Knowing that measles complications have direct implications on quality of life, length of hospital stay, public spending, sequelae and death, our study aimed to assess factors associated with complications and severity of measles during the outbreak reported in Manaus, Brazilian Amazon.

All patients admitted at the *Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado* (FMT-HVD) with confirmed *measles* infection, from January 2018 to March 2019, were eligible for this study. The Research Ethics Committee of FMT-HVD approved the study under CAAE number 93002318.10000.0005. Located in Manaus, Western Brazilian Amazon, FMT-HVD is a tertiary reference health care centre for infectious diseases treating patients seeking care and those referred by other public and private health care facilities

Criteria of suspect measles and confirmation:

Classic measles symptoms of fever, the appearance of maculopapular rash accompanied by cough, runny nose and/or conjunctivitis together with a significant serologic immunoglobulin M antibody response to the virus were used to confirm measles cases. Patients with pneumonia, diarrhoea and thrombocytosis were considered complication cases.

We conducted a descriptive secondary data analysis of data from patient electronic medical records (EMR) archived in the hospital database. After a thorough examination of the records, the variables extracted were demographic, epidemiological, laboratory and imaging exam data including outcome status of the patient for measles case admissions that took place during the period of interest.

Data processing and analysis were performed using Epi Info version 7.2 and STATA version 15 software, respectively. We used a descriptive analysis using mean and standard deviation as numerical variables with normal and median distribution for the others to describe the characteristics of measles cases.

Groups with and without complications were compared using Fisher's exact test, where a P-value <0.05 was considered significant.

According to hospital records, 2,748 patients were hospitalized at FMT-HVD between January 2018 and March 2019, of which 83 (3.0%) were measles cases by laboratory diagnosis (Figure 1). Out of the 83 confirmed cases of measles, 42 (50.60%) were females. Children under the age of five were the most affected (55.42%), while most of the hospitalizations were of Brazilians (98.90%) living in Manaus (85.54%). The demographic characteristics and distribution of cases are displayed in Table 1 and Figure 2, respectively.

Respiratory symptoms such as bronchospasm, runny nose, respiratory distress, rhinorrhea and cough were present in all patients (Table 2). Upon admission, 37/57 (64.91%) patients had changes in breathing sounds. On physical examination, prevalent breathing sounds observed in the patients were snoring 24 (64.86%), crackles 10 (27.03%) and wheezing 3 (8.11%). Out of 78 patients, 61 (78.2%) had a skin rash that had craniocaudal progression. At hospital discharge, the evolution of the lesion showed regression in 32.53% of the patients while, 7.23% showed a diffuse rash. As illustrated in Table 2, 77 patients developed hematological changes such as anemia, leukopenia and lymphopenia, while another 35 (42.17%) presented with radiological alterations, which were specifically pneumonic complications.

Most patients diagnosed with measles developed complications, 47 (56.62%). Respiratory discomfort and altered radiographic results were considered as significant complicating factors ($p=0.006$ and $p=0.000$, respectively) (Table 2). In some cases patients with respiratory distress evolved to having mild dyspnea, requiring non-invasive oxygen support, while for others, moderate to severe dyspnea that necessitated mechanical ventilation and sedation, with other secondary diagnoses.

Patients classified as complicated cases presented high daily fever, respiratory symptoms and other associated symptoms. All cases admitted were with different rash intensities. It was observed that children under 5 years suffered more complications. Detailed characteristic based on age group can be found in

Supplementary Table 1.

A 9-year-old patient diagnosed with HIV at birth was referred from a children's hospital to the FMT-HVD pediatric ICU with a diagnosis of pneumonia and measles. On admission, the patient presented with severe respiratory distress, under sedation, moderate diffuse crepitant rales in both hemithorax, with imaging examination indicating diffuse pneumonic infiltrate and diffuse rash. During the hospitalization period, he developed acute respiratory and renal failure, dying on day 13 of hospitalization. Measles was ruled out as the cause of death.

Measles is an acute, highly contagious viral disease that causes immunosuppression, complications, sequelae and death. Despite the advent, licensing and dissemination of highly effective vaccines, measles remains a leading vaccine-preventable cause of child mortality worldwide. Here, we describe complications associated with measles in patients hospitalized in a tropical and infectious diseases referral hospital in Manaus during the measles outbreak (2018-2019).

Health and surveillance agencies in Manaus recorded 7,602 suspected measles cases between 2018 and 2019. Of these suspected cases, 823 (11.6%) were hospitalized, 299 of which were in FMT-HVD. However, of the 299 cases admitted in FMT-HVD only 83 (27.8%) had a confirmed laboratory diagnosis of measles. Out of the 83 patients admitted in FMT-HVD, 47 presented major complications, whereby 3 (3.6%) were admitted in the intensive care unit and 1=one died. The patient who died was above the age recommended for the first dose of the measles vaccine. Babies are protected in the first months of life by maternal antibodies, however, when there is immunosuppression measles infection is more likely to evolve to severe disease sometimes causing death ⁽¹⁵⁾.

Complications and sequelae, such as encephalitis, are greater in children under 5 years and individuals over 20 years of age. However, croup and otitis media are more common in infants under 2 years, and encephalitis in older children and adults. Frequency of complications is exacerbated by immunodeficiency disorders, malnutrition, vitamin A deficiency, severe measles exposures, and a lack of previous measles vaccination⁽¹⁴⁾. Our findings illustrated that

hospitalizations and complications were higher in children under 5 years old and female, although the severity was not associated with sex and age ($p = 0.826$ and $p = 0.169$, respectively). Some studies suggest measles mortality to be 5% higher in females than in males in some settings⁽¹⁶⁾, while others do not support this conclusion^(17–19).

Patients with complications presented with significant changes in the respiratory system. Lung auscultation showed changes in sounds, with audible rales and snores. Hilar, diffuse and lobar pneumonic infiltrates were the most common radiographic changes. Chest radiography is the diagnostic tool of choice for determining measles pulmonary involvement, whereby mixed reticular opacities and airspace consolidation are common findings⁽²⁰⁾. Pneumonia with lobular or segmental infiltration and hilar lymphadenopathy are findings of atypical measles previously reported⁽²¹⁾.

Of the patients hospitalized at FMT-HVD, 13% had previous measles vaccination, which may result from a low vaccination coverage rate in the country. In Brazil, over the past few years, there has been decreasing vaccine coverage rates, consequently leading to increased vulnerability to imported vaccine-preventable diseases, such as measles⁽²²⁾. This reduction in vaccination coverage in Brazil may be because of misinformation about the importance of vaccines, vaccine administration schedules, and hesitancy by the population to take up vaccines (also a common problem in developed countries)^(22,23). The increasing number of anti-vaccination groups, sensationalist fake news and conspiracy theories against immunization among others, fuel hesitancy in taking up vaccines. The coverage of the first measles/mumps/rubella dose decreased substantially in two regions of Brazil: Northeast (from 55.8% to 41.9%) and North (from 58.9% to 44.9%)⁽²⁴⁾. Currently, the northern region has been the most affected by the surge of immigrants resulting significant increase in the number of measles cases over the past two years^(15,25).

The present study had some limitations. Our study describes exclusively patients attended at FMT-HVD and thus may not reflect the global panorama of hospitalizations for measles in Manaus during the outbreak period. The choice of

patients with a laboratory diagnosis of measles greatly reduced the number of patients included in our analysis; however, it indicates a low testing rate per capita of measles in Manaus and the definition of cases by clinical and epidemiological characteristics.

We describe complications associated with measles. Pulmonary changes are crucial indicators of potential measles severity, therefore suggesting that important signs of pulmonary change be routinely assessed during clinical laboratory suspicion or confirmation. Our findings highlight the need to increase vaccination efforts to improve vaccination coverage. Low vaccine coverage compromises the measures previously taken to contain the transmission of the disease, consequently imposing financial strain by increasing medical cost because of longer hospitalization periods for cases that progress into complications.

REFERENCES

1. Organização Pan-Americana de Saúde, Organização Mundial da Saúde. Sarampo [Internet]. 2019 [citado 2 de agosto de 2019]. Available at: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5633:folha-informativa-sarampo&Itemid=1060
2. Rota PA, Moss WJ, Takeda M, De Swart RL, Thompson KM, Goodson JL. Measles. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2016;2. Available at: <https://www.nature.com/articles/nrdp201649>
3. Organização Pan-Americana de Saúde OM da S. Sarampo [Internet]. Organização Mundial de Saúde. 2019 [citado 2 de agosto de 2019]. Available at: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5633:folha-informativa-sarampo&Itemid=1060

4. Brasil. Ministério da Saúde. Sarampo: sintomas, prevenção, causas, complicações e tratamento [Internet]. 2019 [citado 2 de agosto de 2019]. Available at: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/sarampo>
5. Centers for Disease Control and Prevention. Measles [Internet]. Center for disease control and Prevention. 2015 [citado 2 de agosto de 2019]. p. 1–22. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.htm>
6. Organização Pan-Americana de Saúde, Organização Mundial da Saúde. Dados preliminares da OMS apontam que casos de sarampo em 2019 quase triplicaram em relação ao ano passado [Internet]. 2019 [citado 9 de outubro de 2019]. Available at: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6006:dados-preliminares-da-oms-apontam-que-casos-de-sarampo-em-2019-quase-triplicaram-em-relacao-ao-ano-passado&Itemid=820
7. Prevots DR, Parise MS, Segatto TC V., Siqueira MM, Dos Santos ED, Ganter B, et al. Interruption of measles transmission in Brazil, 2000-2001. J Infect Dis [Internet]. 2003;187(SUPPL. 1):2000–1. Available at: https://academic.oup.com/jid/article/187/Supplement_1/S111/2042676
8. 1. Organização Pan-Americana de Saúde OM da S. Sarampo [Internet]. 2019. Available at: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5633:folha-informativa-sarampo&Itemid=1060

9. Goldani LZ. Measles outbreak in Brazil , 2018. 2018;2(5):8670. Available at: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702018000500359
10. Brasil. Ministério da Saúde. Monitoramento da situação no Brasil – 2019 [Internet]. Vol. 45. 2019 [citado 2 de agosto de 2019]. p. 1–6. Available at: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/agosto/01/Informe-Sarampo-n45.pdf>
11. Moss WJ. Measles. Lancet [Internet]. 2017;6736(17):1–13. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31463-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31463-0/fulltext)
12. Misin A, Antonello RM, Bella S Di, Campisciano G, Zanotta N, Giacobbe DR, et al. Measles : An Overview of a Re-Emerging Disease in Children and Immunocompromised Patients. Microorganisms [Internet]. 2020;1–16. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32085446/>
13. Peter M., Strebel, M.B., Walter, A., Oreste MD. Measles. New England [Internet]. 2019;1–9. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmcp1905181>
14. Perry RT, Halsey NA. The Clinical Significance of Measles : A Review. J Infect Dis [Internet]. 2004;21205(Suppl 1):S4–16. Available at: https://academic.oup.com/jid/article/189/Supplement_1/S4/823958
15. Pinto RC, Pacheco FC, Carrero CPV, Guilhem DB, Rosa FM, de Oliveira CM, 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;(March 2018):1–8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30646975/>
16. Garenne M. Sex differences in measles mortality: A world review. *Int J Epidemiol* [Internet]. 1994;23(3):632–42. Available at: <https://academic.oup.com/ije/article-abstract/23/3/632/773890?redirectedFrom=fulltext>
 17. Miller DL. Frequency of Complications of Measles, 1963. *Bmj*. 1964;2(5401):75–8.
 18. Atmar RL, England JA, Hammill H. Complications of measles during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. 1992;47(10):690–1. Available at: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/14/1/217/354295>
 19. Barkin RM. Measles mortality: A retrospective look at the vaccine era. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1975;102(4):341–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7960393/>
 20. Albarello F, Cristofaro M, Rizzi EB, Giancola ML, Nicastri E, Schininà V. Pulmonary measles disease: old and new imaging tools. *Radiol Med* [Internet]. 2018; Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11547-018-0919-y>
 21. Suter C, Buergi U, Eigenmann K, Franzen D. Severe acute measles pneumonitis: virus isolation in bronchoalveolar lavage fluid. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2015;2015:1–3. Available at:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4636681/pdf/bcr-2015-210826.pdf>
22. Fujita DM, Salvador FS, Nali LH da S, Luna EJ de A. Decreasing vaccine coverage rates lead to increased vulnerability to the importation of vaccine-preventable diseases in Brazil. *J Travel Med* [Internet]. 2018;25(1):1–2. Available at: <https://academic.oup.com/jtm/article/25/1/tay100/5127106>
 23. Favin M, Steinglass R, Fields R, Banerjee K, Sawhney M. Why children are not vaccinated: A review of the grey literature. *Int Health* [Internet]. 2012;4(4):229–38. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.inhe.2012.07.004>
 24. Brasil. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde atualiza casos de sarampo no Brasil [Internet]. 2018 [citado 1 de agosto de 2019]. Available at: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/ministerio-da-saude-atualiza-casos-de-sarampo-no-brasil-08-2018>
 25. Brasil. Ministério da Saúde. Ministério da saúde atualiza casos de sarampo [Internet]. 2018 [citado 12 de abril de 2020]. Available at: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/44613-ministerio-da-saude-atualiza-casos-de-sarampo-14>

FIGURE LEGENDS

Figure 1: Study flowchart of hospitalized with measles in FMT-HVD between January 2018 – March 2019

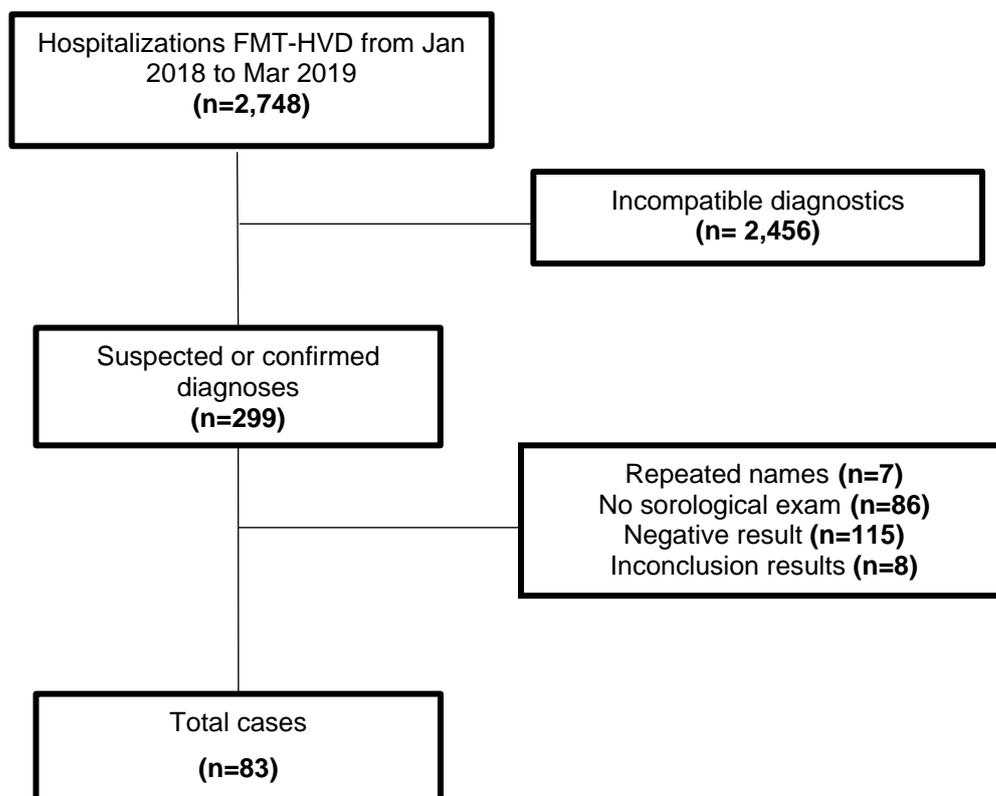


Table 1: Demographic characteristics

Characteristics	Total (n=%)
Gender (n=83)	
Female	42 (50.6)
Age classes, years (n=83)	
< 1	17 (20.5)
1-5	29 (34.9)
6-10	8 (9.6)
11-19	11 (13.3)
20-59	18 (21.7)
Nationality (n=83)	
Brazilian	82 (98.8)
Immigrant	1 (1.2)
City (n=83)	
Manaus	71 (85.5)
Up Country	12 (14.5)

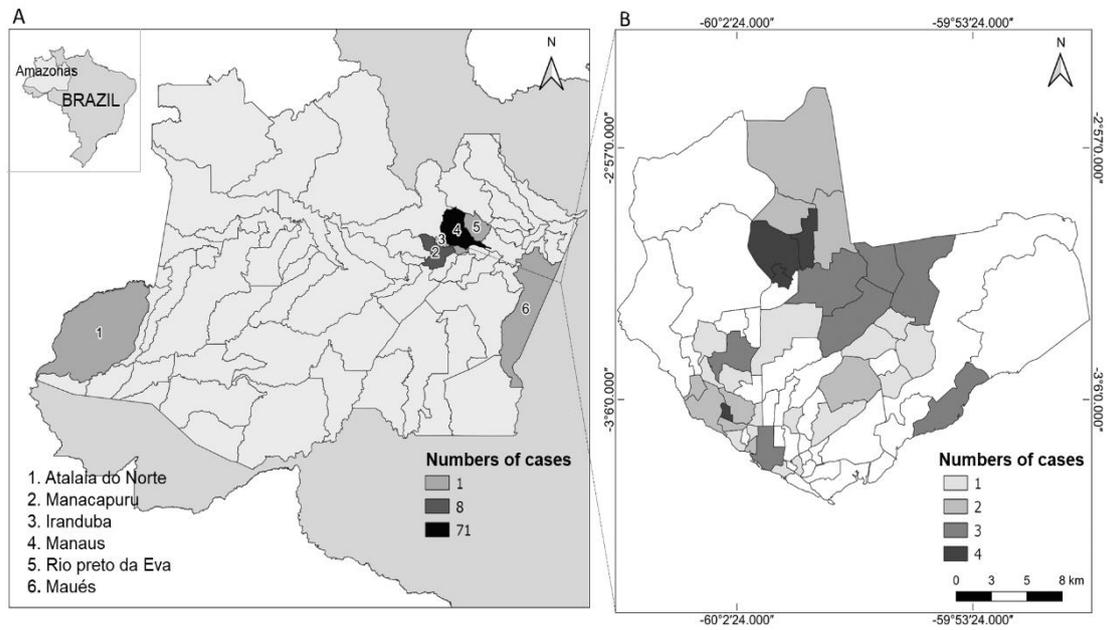
Figure 2. Distribution of measles cases across neighborhoods in Manaus

Table 2: Clinical, laboratory, radiographic characteristics and time of diagnosis at admission

	With complications (n=47) n (%)	Without complications (n=36) n (%)	Total n (%)	P-value
Gender (n=83)				
Female	23 (48.9)	19 (52.8)	42 (50.6)	0.826
Male	24 (51.1)	17 (47.2)	41 (49.4)	
Age classes, years (n=83)				
< 1	12 (25.5)	5 (13.9)	17 (20.5)	0.169
1 to 5	19 (40.4)	10 (27.8)	29 (34.9)	
6 to 10	5 (10.6)	3 (8.3)	8 (9.6)	
11 to 19	4 (8.5)	7 (19.4)	11 (13.3)	
20 to 59	7 (14.9)	11 (30.6)	18 (21.7)	
Onset of rash after first symptoms (n=83)				
1 to 3 days	35 (74.5)	27 (75.0)	62 (74.7)	1.000
4 to 6 days	9 (19.1)	7 (19.4)	16 (19.3)	
7 to 10 days	3 (6.4)	2 (5.6)	5 (6.0)	
Immunization status (n=71)				
	(n=43)	(n=28)		
Yes	6 (14.0)	5 (17.9)	11 (15.5)	0.742
No	37 (86.0)	23 (82.1)	60 (84.5)	
Days with symptoms before hospitalization (n=83)				
< 3 days	11 (23.4)	12 (33.3)	23 (27.7)	0.335
> 3 days	36 (76.6)	24 (66.7)	60 (72.3)	
Duration of hospitalization (n=83)				
< 3 days	29 (61.7)	24 (66.7)	53 (63.9)	0.818
> 3 days	18 (38.3)	12 (33.3)	30 (36.1)	
Sought assistance from another unit (n=63)				
	(n=40)	(n=23)		
Yes	35 (87.5)	21 (91.3)	56 (88.9)	1.000

No	5 (12.5)	2 (8.7)	7 (11.1)	
Signs and symptoms (n=83)				
Headache	4 (8.5)	5 (13.9)	9 (10.8)	0.492
Photophobia	0	1 (2.8)	1 (1.20)	0.434
Conjunctivitis	30 (63.8)	22 (61.1)	52 (62.7)	0.823
Retroocular pain	9 (19.1)	7 (19.4)	16 (19.3)	1.000
Eyelid palpebral	5 (10.6)	1 (2.8)	6 (7.2)	0.227
Retroauricular ganglia	9 (19.1)	5 (13.9)	14 (16.9)	0.570
Coriza	42 (89.4)	30 (83.3)	72 (86.7)	0.520
Rhinorrhea	6 (12.8)	2 (5.6)	8 (9.63)	0.456
Cough	47 (100.0)	34 (94.4)	81 (97.6)	0.185
Koplik's spot	7 (14.9)	4 (11.1)	11 (13.3)	0.749
Tonsillarr hiperemia	7 (14.9)	5 (13.9)	12 (14.5)	1.000
Odinophagia	5 (10.6)	2 (5.6)	7 (8.4)	0.693
Submandibular lymph nodes	2 (4.25)	0	2 (2.4)	0.503
Vomit	11 (23.4)	4 (11.1)	15 (18.1)	0.249
Respiratory distress	23 (48.9)	7 (19.4)	30 (36.1)	0.006
Bronchospasm	1 (2.12)	0	1 (1.20)	1.000
Arthritis/artralgia	7 (14.9)	9 (25.0)	16 (19.3)	0.274
Asthenia	3 (6.38)	1 (2.8)	4 (4.8)	0.629
ICU admission (n=83)	3 (6.4)	0	3 (3.6)	0.254
Rash location (n=78)	(n=45)	(n=33)		
Cranial caudal	33 (73.3)	28 (84.8)	61 (78.2)	
Neck	3 (6.7)	3 (9.1)	6 (7.7)	0.372
Chest	6 (13.3)	2 (6.1)	8 (10.3)	
Limb	3 (6.7)	0	3 (3.8)	
Haematological involvement (n=77)	(n=47)	(n=30)		
Anemia	31 (65.9)	17 (56.7)	48 (62.3)	0.474
Leukopenia	7 (14.9)	4 (13.3)	11 (14.3)	1.000

Lymphopenia	17 (36.2)	12 (40.0)	29 (37.7)	0.811
Coinfection				
Dengue (n=17)	(n=8) 1 (12.5)	(n=9) 0	1 (5.9)	0.471
HIV (n=22)	(n=9) 2 (22.2)	(n=13) 2 (15.4)	4 (18.2)	1.000
Syphilis (n=7)	(n=3) 1 (33.3)	(n= 4) 0	1 (14.3)	0.429
Radiographic result (n=63)	(n=43)	(n=20)		
Normal	8 (18.6)	20 (100.0)	28 (44.4)	
Hilar pneumonia (IPPH)	1 (2.3)	0	1 (1.6)	
Diffuse pneumonia (IPD)	6 (14.0)	0	6 (9.5)	0.000
Lobar pneumonia (IPL)	28 (65.1)	0	28 (44.4)	
Treatment (n=83)				
Symptomatic	33 (70.2)	29 (80.6)	62 (74.7)	
Antibiotic	9 (19.1)	4 (11.1)	13 (15.7)	
Anti-bacterial	3 (6.4)	3 (8.3)	6 (7.2)	0.557
Others	2 (4.3)	0	2 (2.4)	
Outcome (n=83)				
Cure	46 (97.9)	36 (43.90)	82 (98.8)	
Death	1 (2.1)	0	1 (1.20)	1.000

Supplementary Table 1. Description of complicated cases by age group

	Idade < 5 anos (n=29) n (%)	Idade > 5 anos (n=11) n (%)	Idade > 20 anos (n=7) n (%)	Total n (%)
Gender (n=47)				
Female	13 (44.8)	8 (72.7)	2 (28.6)	23 (48.9)
Male	16 (55.2)	3 (27.3)	5 (71.4)	24 (51.1)
Immunisation status (n=43)				
Yes	2 (6.9)	7 (63.6)	0	9 (20.9)
Time between symptoms onset and hospitalization (n=47)				
< 3 days	6 (20.7)	3 (27.3)	2 (28.6)	11 (23.4)
> 3 days	23 (79.3)	8 (72.7)	5 (71.4)	36 (76.6)
Length of hospitalisation (n=47)				
< 3 days	19 (65.5)	6 (54.5)	4 (57.1)	29 (61.7)
> 3 days	10 (34.5)	5 (45.5)	3 (42.9)	18 (38.3)
Time between symptom onset and clinical diagnosis (n=47)				
< 3 days	0	0	0	0
> 3 days	29 (100.0)	11 (100.0)	7 (100.0)	47(100.0)
ICU admission (n=47)				
	2 (6.9)	1 (9.1)	0	3 (6.4)
Symptoms (n=47)				
Respiratory Discomfort	16 (55.2)	5 (45.5)	2 (28.6)	23 (48.9)
Pulmonary auscultation (n=25)				
Snoring	13 (76.5)	3 (60.0)	0	16 (64.0)
Crackles	4 (23.5)	2 (40.0)	2 (66.7)	8 (32.0)
Wheezing	0	0	1 (33.3)	1 (4.0)
Coinfection (n=47)				
Dengue	0	1 (9.1)	0	1 (2.1)
HIV	1 (3.4)	1 (9.1)	0	2 (4.3)
Syphilis	0	0	1 (14.3)	1 (2.1)
Radiographic result (n=35)				
Hilar pneumonia (IPPH)	1 (4.3)	0	0	1 (2.9)

Diffuse pneumonia (IPD)	5 (21.8)	1 (12.5)	0	6 (17.1)
Lobar pneumonia (IPL)	17 (73.9)	7 (87.5)	4 (100.0)	28 (80.0)

4 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo apresenta limitações. 1- O inadequado preenchimento das informações em prontuários pode ter comprometido a descrição dos casos, 2- os pacientes foram exclusivamente da FMT-HVD e isso pode refletir o panorama geral das hospitalizações por sarampo, embora a FMT-HVD seja o hospital de referência no estado para doenças infecciosas, 3- A escolha dos pacientes com diagnóstico de sarampo por confirmação laboratorial reduziu o número de prontuários inclusos para a análise e pode ter restringido a descrição de casos graves.

5 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo descrevem as complicações associadas ao sarampo. As alterações pulmonares são importantes achados para a gravidade da doença, sugerindo que sinais de alteração pulmonar devem ser avaliados rotineiramente durante a suspeita ou confirmação laboratorial clínica. Nossos achados destacam a necessidade de aumentar os esforços de vacinação a fim de aumentar a cobertura vacinal. A baixa cobertura vacinal pode comprometer as medidas anteriormente tomadas para conter a transmissão do vírus e aumentar os custos de internação em casos de complicação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organização Pan-Americana de Saúde. Folha informativa-sarampo [Internet]. 2019 [citado 1 de agosto de 2019]. Available at: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5633:folha-informativa-sarampo&Itemid=1060
2. Centers for Disease Control and Prevention. Measles [Internet]. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 13ª edição. 2015 [citado 2 de agosto de 2019]. p. 209. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html>
3. Zarrintan S, Shahnayee A, Aslanabadi S. Rhazes (ad 865–925) and his early contributions to the field of pediatrics. Child's Nerv Syst [Internet]. 2018;34(8):1435–8. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00381-017-3493-z>
4. Moss WJ. Measles. Lancet [Internet]. 2017;6736(17):1–13. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31463-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31463-0/fulltext)
5. Markel H. Koplik's Spots: The Harbinger of a Measles Epidemic. Milbank Q [Internet]. 2015;93(2):223–9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4462869/pdf/milq0093-0223.pdf>

6. Goldberger, J. Anderson J. The Nature of the virus of measles. AMA [Internet]. 2015;LVII(1):5–6. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/448265>
7. Enders JF, Peebles TC, McCarthy K, Milovanović M, Mitus A, Holloway A. Measles Virus: A Summary of Experiments Concerned with Isolation, Properties, and Behavior. Am J Public Heal Nations Heal [Internet]. 1957;47(3):275–82. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1551024/pdf/amjphnation01086-0004.pdf>
8. Domingues CMAS, Pereira MCCQ, Santos ED dos, Siqueira MM, Ganter B. A evolução do sarampo no Brasil e a situação atual. Inf Epidemiológico do Sus [Internet]. 1997;6(1):7–19. Available at: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/iesus/v6n1/v6n1a02.pdf>
9. Organização Pan-Americana de Saúde OM da S. 29ª CONFERÊNCIA SANITÁRIA PAN-AMERICANA 69ª SESSÃO DO COMITÊ REGIONAL DA OMS PARA AS AMÉRICAS [Internet]. 2018. Available at: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=29-pt-9251&alias=41276-csp29-11-p-276&Itemid=270&lang=pt
10. Brasil. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde atualiza casos de sarampo no Brasil [Internet]. 2018 [citado 1 de agosto de 2019]. Available at: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/ministerio-da-saude-atualiza-casos-de-sarampo-no-brasil-08-2018>

11. Brasil. Ministério da Saúde. Monitoramento da situação no Brasil – 2019 [Internet]. Vol. 45. 2019 [citado 2 de agosto de 2019]. p. 1–6. Available at: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/agosto/01/Informe-Sarampo-n45.pdf>
12. Fundação Oswaldo Cruz. Sarampo: em 2020, Brasil já tem 2.369 casos confirmados em 19 estados [Internet]. 2020. Available at: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1792-sarampo-em-2020-brasil-ja-tem-2-369-casos-confirmados-em-19-estados>
13. Rota PA, Moss WJ. Measles. *Int Encycl Public Heal*. 2016;565–9.
14. Hirano A, Ayata M, Wang AH, Wong TC. Functional analysis of matrix proteins expressed from cloned genes of measles virus variants that cause subacute sclerosing panencephalitis reveals a common defect in nucleocapsid binding. *J Virol* [Internet]. 1993;67(4):1848–53. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC240246/pdf/jvirol00025-0116.pdf>
15. Harrison MS, Sakaguchi T, Schmitt AP. Paramyxovirus assembly and budding: Building particles that transmit infections. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2010;42(9):1416–29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2910131/pdf/nihms203736.pdf>
16. Beaty SM, Lee B. Constraints on the genetic and antigenic variability of measles virus. *Viruses*. 2016;8(4):1–20.

17. Centers for Disease Control and Prevention. Measles [Internet]. 2018 [citado 20 de abril de 2020]. Available at: <https://www.cdc.gov/measles/lab-tools/genetic-analysis.html#characterization>
18. Brown KE, Rota PA, Goodson JL, Williams D, Abernathy E. Genetic Characterization of Measles and Rubella Viruses Detected Through Global Measles and Rubella Elimination Surveillance , 2016 – 2018 [Internet]. Vol. 68, 05 de julho de 2019. 2019 [citado 8 de fevereiro de 2020]. p. 2016–8. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6826a3.htm>
19. Goodson JL, Seward JF, Dayan GH, McLean HQ. Measles. Infect Dis Clin North Am [Internet]. 2016;6736(17):565–9. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2015.08.001>
20. Gans H, Maldonado YA. Measles: Epidemiology and transmission. UptoDate [Internet]. 2019;1–16. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/measles-epidemiology-and-transmission>
21. Brasil. Ministério da Saúde. Sarampo: sintomas, prevenção, causas, complicações e tratamento [Internet]. Ministério da Saúde. 2019 [citado 2 de agosto de 2019]. Available at: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/sarampo>
22. Misin A, Antonello RM, Bella S Di, Campisciano G, Zanotta N, Giacobbe DR, et al. Measles: An Overview of a Re-Emerging Disease in Children and Immunocompromised Patients. Microorganisms [Internet]. 2020;1–16.

Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32085446/>

23. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde [Internet]. 3ª edição. Ministério da Saúde, organizador. Brasília; 2019. 111–115 p. Available at: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_volume_unico_3ed.pdf
24. Centers for Disease Control and Prevention. Complications of measles [Internet]. 2019 [citado 8 de outubro de 2020]. Available at: <https://www.cdc.gov/measles/symptoms/complications.html>
25. Semba RD, Bloem MW. Measles blindness. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2004;49(2):243–55. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14998696/>
26. Kaufman HE. Treatment of Viral Diseases of the Cornea and External. 2020;19(1). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10614681/>
27. Shinoda K, Kobayashi A, Ph D, Sakurai M, Shirota Y, Kagaya M. Detection of Measles Virus Genomic RNA in Tear Samples from a Patient With Measles Keratitis. 2002;21(6):610–2. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12131042/>
28. Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: A review. *J Infect Dis* [Internet]. 2004;189(SUPPL. 1). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15106083/>

29. Yano H, Suetake M, Endo H, Takayanagi R, Numata M, Ohyama K, et al. Isolation of measles virus from middle ear fluid of infants with acute otitis media. *J Infect* [Internet]. 2005;51(4):0–3. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16291278/>
30. Kohn, Jerome; Koiransky H. Sucessive Roentgenograms of the Chest of the Children During Measles: The following Infiltrations — Shadows suggesting infiltration of the lung. 2015; Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/1175125>
31. Bester JC. Measles and measles vaccination a review. *JAMA Pediatr*. 2016;170(12):1209–15.
32. Ferren M, Horvat B, Mathieu C. Measles encephalitis: Towards new therapeutics. *Viruses*. 2019;11(11).
33. Griffin DE. Measles virus and the nervous system. 1^o ed. Vol. 123, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2014. 577–590 p.
34. Fox A, Hung TM, Wertheim H, Hoa LNM, Vincent A, Lang B, et al. Acute Measles Encephalitis in Partially Vaccinated Adults. *PLoS One*. 2013;8(8).
35. Cohen BE, Durstenfeld A, Roehm PC. Viral causes of hearing loss: A review for hearing health professionals. *Trends Hear*. 2014;18:1–17.
36. Wendorf KA, Winter K, Zipprich J, Schechter R, Hacker JK, Preas C, et al. Subacute Sclerosing Panencephalitis: The Devastating Measles Complication That Might Be More Common Than Previously Estimated.

- Clin Infect Dis. 2017;65(2):226–32.
37. Laksono BM, Grosserichter-Wagener C, de Vries RD, Langeveld SAG, Brem MD, van Dongen JJM, et al. In Vitro Measles Virus Infection of Human Lymphocyte Subsets Demonstrates High Susceptibility and Permissiveness of both Naive and Memory B Cells . J Virol. 2018;92(8):e00131-18.
 38. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. Front Cell Neurosci. 2018;12(October):1–15.
 39. Angius F, Smuts H, Rybkina K, Stelitano D, Eley B, Wilmshurst J, et al. Analysis of a Subacute Sclerosing Panencephalitis Genotype B3 Virus from the 2009-2010 South African Measles Epidemic Shows That Hyperfusogenic F Proteins Contribute to Measles Virus Infection in the Brain. J Virol. 2018;93(4):1–13.
 40. Hardie DR, Albertyn C, Heckmann JM, Smuts HE. Molecular characterisation of virus in the brains of patients with measles inclusion body encephalitis (MIBE). Virol J. 2013;10(1):1.
 41. Pinto RC, Pacheco FC, Carrero CPV, Guilhem DB, Rosa FM, de Oliveira CM, 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;(March 2018):1–8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30646975/>

42. Moss WJ. Measles. *Lancet*. 2017;390(10111):2490–502.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Measles [Internet]. 2019 [citado 2 de agosto de 2019]. p. 1–22. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html>
44. Fundação de vigilância em saúde do Amazonas. Condutas diante de casos suspeitos [Internet]. 2018 [citado 29 de julho de 2019]. Available at: <http://www.fvs.am.gov.br/index.php/areas-tecnicas>
45. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação [Internet]. Ministério da Saúde, organizador. Brasília; 2014. 176 p. Available at: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf
46. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual Dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais [Internet]. Brasília; 2019. Available at: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/11/manual-centros-referencia-imunobiologicos-especiais-5ed.pdf>
47. Cobertura vacinal em 2019 [Internet]. 2019 [citado 10 de outubro de 2020]. Available at: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46146-sarampo-brasil-atinge-99-4-de-cobertura-vacinal-em-2019>

48. Organização Pan-Americana de Saúde, Organização Mundial da Saúde. Sarampo [Internet]. 2019 [citado 2 de agosto de 2019]. Available at: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5633:folha-informativa-sarampo&Itemid=1060
49. Rota PA, Moss WJ, Takeda M, De Swart RL, Thompson KM, Goodson JL. Measles. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2016;2. Available at: <https://www.nature.com/articles/nrdp201649>
50. Organização Pan-Americana de Saúde OM da S. Sarampo [Internet]. Organização Mundial de Saúde. 2019 [citado 2 de agosto de 2019]. Available at: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5633:folha-informativa-sarampo&Itemid=1060
51. Brasil. Ministério da Saúde. Sarampo: sintomas, prevenção, causas, complicações e tratamento [Internet]. 2019 [citado 2 de agosto de 2019]. Available at: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/sarampo>
52. Centers for Disease Control and Prevention. Measles [Internet]. Center for disease control and Prevention. 2015 [citado 2 de agosto de 2019]. p. 1–22. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.htm>
53. Organização Pan-Americana de Saúde, Organização Mundial da Saúde. Dados preliminares da OMS apontam que casos de sarampo em 2019 quase triplicaram em relação ao ano passado [Internet]. 2019 [citado 9 de outubro de 2019]. Available at:

- https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6006:dados-preliminares-da-oms-apontam-que-casos-de-sarampo-em-2019-quase-triplicaram-em-relacao-ao-ano-passado&Itemid=820
54. Prevots DR, Parise MS, Segatto TC V., Siqueira MM, Dos Santos ED, Ganter B, et al. Interruption of measles transmission in Brazil, 2000-2001. *J Infect Dis* [Internet]. 2003;187(SUPPL. 1):2000–1. Available at: https://academic.oup.com/jid/article/187/Supplement_1/S111/2042676
55. 1. Organização Pan-Americana de Saúde OM da S. Sarampo [Internet]. 2019. Available at: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5633:folha-informativa-sarampo&Itemid=1060
56. Goldani LZ. Measles outbreak in Brazil , 2018. 2018;2(5):8670. Available at: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702018000500359
57. Peter M., Strebel, M.B., Walter, A., Oreste MD. Measles. *New Englad* [Internet]. 2019;1–9. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmcp1905181>
58. Perry RT, Halsey NA. The Clinical Significance of Measles : A Review. *J Infect Dis* [Internet]. 2004;21205(Suppl 1):S4–16. Available at: https://academic.oup.com/jid/article/189/Supplement_1/S4/823958

59. Garenne M. Sex differences in measles mortality: A world review. *Int J Epidemiol* [Internet]. 1994;23(3):632–42. Available at: <https://academic.oup.com/ije/article-abstract/23/3/632/773890?redirectedFrom=fulltext>
60. Miller DL. Frequency of Complications of Measles, 1963. *Bmj*. 1964;2(5401):75–8.
61. Atmar RL, England JA, Hammill H. Complications of measles during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. 1992;47(10):690–1. Available at: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/14/1/217/354295>
62. Barkin RM. Measles mortality: A retrospective look at the vaccine era. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1975;102(4):341–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7960393/>
63. Albarello F, Cristofaro M, Rizzi EB, Giancola ML, Nicastrì E, Schininà V. Pulmonary measles disease: old and new imaging tools. *Radiol Med* [Internet]. 2018; Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11547-018-0919-y>
64. Suter C, Buergi U, Eigenmann K, Franzen D. Severe acute measles pneumonitis: virus isolation in bronchoalveolar lavage fluid. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2015;2015:1–3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4636681/pdf/bcr-2015-210826.pdf>
65. Fujita DM, Salvador FS, Nali LH da S, Luna EJ de A. Decreasing vaccine

- coverage rates lead to increased vulnerability to the importation of vaccine-preventable diseases in Brazil. *J Travel Med* [Internet]. 2018;25(1):1–2. Available at: <https://academic.oup.com/jtm/article/25/1/tay100/5127106>
66. Favin M, Steinglass R, Fields R, Banerjee K, Sawhney M. Why children are not vaccinated: A review of the grey literature. *Int Health* [Internet]. 2012;4(4):229–38. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.inhe.2012.07.004>
67. Brasil. Ministério da Saúde. Ministério da saúde atualiza casos de sarampo [Internet]. 2018 [citado 12 de abril de 2020]. Available at: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/44613-ministerio-da-saude-atualiza-casos-de-sarampo-14>

7 ANEXOS E APENDICES

7.1 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DOUTOR HEITOR VIEIRA DOURADO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

QUESTIONARIO SARAMPO

Orientadora: Alessandra Pinheiro Vidal
 Orientador: Dr. Wladimir Manoel Monteiro
 Co-orientadora: Dra. Marliane Martins

Infor_sociodemograficas:

Codigo: <input type="text"/>	Sexo: <input type="text"/>	Idade: <input type="text"/>
Raca/cor: <input type="text"/>	Escolaridade: <input type="text"/>	Gestante: <input type="text"/>
Ocupacao: <input type="text"/>	Endereco: <input type="text"/>	Bairro: <input type="text"/>
	Latitude: <input type="text"/>	Distrito: <input type="text"/>
	Longitude: <input type="text"/>	Zona: <input type="text"/>
		Município: <input type="text"/>

Notificacao:

Data_notificacao: <input type="text"/>	Servico_notificacao: <input type="text"/>	Primeiros_sintomas: <input type="text"/>
Inicio_exantema: <input type="text"/>	Pac_hospitalizado?: <input type="text"/>	Coleta_exames?: <input type="text"/>
Vacinado_contra_sarampo: <input type="text"/>	Data_ultima_dose: <input type="text"/>	Data_coleta: <input type="text"/>
Contato_suspeito_confirmado: <input type="text"/>	Coletas: 1-Nasofaringea 2-Sangue:	
Resultado_IuM: <input type="text"/>	1 Resultado: <input type="text"/>	2 Resultado: <input type="text"/>
Resultado_IgG: <input type="text"/>	3-PCR <input type="checkbox"/>	4-Urina <input type="checkbox"/>
	3- Resultado: <input type="text"/>	4- Resultado: <input type="text"/>

Notificacao:		
Sintomas associados: 1-Coriza <input type="checkbox"/> 2-Tosse <input type="checkbox"/> 3-Conjuntivite <input type="checkbox"/> 4-Artrite/Artralgia <input type="checkbox"/>		
5-Ganglios retroauriculares occipitais <input type="checkbox"/> 6-Dor retro-ocular <input type="checkbox"/>		
Bloqueio vacinal realizado?	Intervalo tempo bloqueio:	Confirmação casos:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Evolução casos:		
<input type="text"/>		
Internacao:		
Data admissao:	Justificativa internacao:	Tempo internacao:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Sector internacao:	Procurou outro servico?	Foi transferido?
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Procedencia:		
<input type="text"/>		
Dados clinicos:		
Nº dias com sintomas antes internacao:		
<input type="text"/>		
Outro sintomas infeccoes secundarias:		
1 Odinofagia <input type="checkbox"/> 2 Emese <input type="checkbox"/> 3 Diarreia <input type="checkbox"/> 4 Disfagia <input type="checkbox"/>		
Evidencias exame fisico entrada:		
Cabeca-pescoco:		
1-Linfonodos retroauriculares <input type="checkbox"/> 2-Sinal de Koplik <input type="checkbox"/> 3-Hiperemia conjutival <input type="checkbox"/> 4-Edema palpebral <input type="checkbox"/>		
Torax:		
Frequencia respiratoria adulto:	Frequencia respiratoria infantil:	Ausculta pulmonar:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Frequencia cardiaca adulto:	Frequencia cardiaca infantil:	Ausculta cardiaca:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Dados clínicos:

Abdome:

Quanto_à_forma: Anusculta: Percussao:

Palpacao:

Genitourinario:

Avaliacao_genitalia: Diurese:

Pele_e_extremidades:

Lesoes_maculopapulares:

1-Face 2-Torax 3-Abdome 4-Membros Sup 5-Membros Inf

Progressao_da_lesao:

Dados clínicos:

Evidencias_exame_fisico_alta:

Cabeça_pescoco:

1 Linfonodos retroauriculares 2 Sinal de Koplik 3 Hiperemia conjutival 4 Edema palpebral

Torax:

Frequencia_respiratoria_adulto: Frequencia_respiratoria_infantil: Ausculta_pulmonar:

Frequencia_cardiaca_adulto: Frequencia_cardiaca_infantil: Ausculta_cardiaca:

Abdome:

Quanto_à_forma: Anusculta: Percussao:

Palpacao:

Genitourinario:

Avaliacao_genitalia: Diurese:

Pele_e_extremidades:

1-Face 2-Torax 3-Abdome 4-Membros Sup 5-Membros Inf

Progressao_da_lesao:

Informacoes_laboratoriais_entrada:		
Hematologia:		
Hemograma		
Eritrograma:		
Hemacias:	Hemoglobina:	Hematocrito:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
M.C.V:	M.C.H:	M.C.H.C:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
R.D.W:		
<input type="text"/>		
Leucograma:		
Leucocitos:	Segmentadas:	Eosinofilos:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Basofilos:	Linfocitos:	Monocitos:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Plaquetograma:		
Plaquetas_contagem:	M.P.V:	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Informacoes_laboratoriais_entrada:		
Hematologia:		
TAP:	VHS:	Prova_do_laco:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Informações_laboratoriais_entrada:		
Outros:		
Calcio:	Potassio:	Sodio:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Magnesio:	Creatinina_adulto:	Creatinina_crianca:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ureia:	Albumina:	PCR:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
DHL:	TGP/ALT:	TGO/AST:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Gama_GT_feminino:	Gama_GT_masculino:	Gama_GT_crianca:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Colesterol_LDL:	Colesterol_HDL:	Colesterol_VLDL:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Colesterol_total:	Fosfatase_alcalina:	Fosforo:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Bilirubina_direta:	Bilirubina_indireta:	Lipidios_totais:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
CK:	CK-MB:	Triglicédeos:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Amilase:	Cloretos:	Glicose:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Acido_latico_adulto:	Acido_Latico_Crianca:	Acido_Urico:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ferro_adulto_masculino:	Ferro_adulto_feminino:	Ferro_crianca:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Bacilo_alcool-acidos_resistentes:		
<input type="text"/>		

Informacoes_laboratoriais_entrada:		
Pesquisa_prevencao:		
Carga_viral_HIV:	Herpes_virus_1/2_IgG:	Herpes_virus_1/2_IgM:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
VDRL:	Teste_rapido_Anti_HCV:	Teste_rapido_HBsAg:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Informacoes_laboratoriais_entrada:		
Sorologias:		
Anti_HIV:	Anti_HCV:	HBsAg:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Anti_HBe-T:	Anti_HBs:	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Informacoes_laboratoriais_entrada:		
Gerencia_parasitologia:		
E.P.F.:	Rotavirus:	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Informacoes_laboratoriais_entrada:		
Imunologia:		
Citomegalovirus_IgM:	Citomegalovirus_IgG:	Epstein_BAAR_IgG:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Epstein_BAAR_IgG:	Rubcola_IgM:	Rubcola_IgM:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Toxoplasmose_IgM:	Toxoplasmose_IgM:	Sifilis:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
VDRL:		
<input type="text"/>		
Informacoes_laboratoriais_entrada:		
Malaria:		
Gota_espessa:		
<input type="text"/>		

Informações laboratoriais entrada:

Micologia:

Cultura aspirado traqueal: Urinocultura: Hemocultura:

Cultura liquor:

Informações laboratoriais entrada:

Outros:

Bacterioscopia: TRM-TB: EAS:

Antibiograma: Biopsia:

Informações laboratoriais entrada:

Imagemlogia:

Exame de imagem: Data exame: Raio x torax:

7.2 PARECER DE ÉTICA

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL "DOUTOR HEITOR
VIEIRA DOURADO"



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IDENTIFICAÇÃO DOS AGLOMERADOS ESPACIAIS DE CASOS DE SARAMPO NO MUNICÍPIO DE MANAUS, AMAZONAS.

Pesquisador: Alessandra Pinheiro Vidal

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 93002318.1.0000.0005

Instituição Proponente: Fundação de Medicina Tropical do Amazonas - FMT/MT/AM

Patrocinador Principal: Ministério da Saúde

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.903.504

Apresentação do Projeto:

Uma ferramenta que tem grande utilidade para o planejamento das ações de prevenção e controle de doenças em qualquer município vinculando características culturais, raciais e climáticas ambientais e de grupos populacionais é chamada geoprocessamento. Ela utiliza de informações espacialmente referidas, gerando resultados cartográficos, como o mapeamento de doenças e avaliação dos riscos. Nessa perspectiva, este estudo tem como objetivo identificar os aglomerados espaciais de casos de sarampo no município de Manaus- AM. Trata-se de um estudo descritivo, longitudinal e retrospectivo, que será realizado na Fundação de Medicina Tropical- Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), no período de agosto de 2018 a julho de 2019 dos pacientes notificados com sarampo. Espera-se com esta pesquisa, encontrar os hotspots dos casos de sarampo, identificando os aglomerados nos mapas, conhecendo o perfil dos portadores e facilitando o bloqueio vacinal para o município, principalmente nas possíveis áreas de deslocamento do participante.

Hipótese:

É possível encontrar uma inclinação de aglomerados que expande a transmissibilidade do vírus do sarampo a partir de um foco de localização específico no município de Manaus.

Desfecho Primário:

Visualização espacial no mapa dos aglomerados de casos de sarampo no município de Manaus-

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25
 Bairro: D. Pedro I CEP: 69.040-000
 UF: AM Município: MANAUS
 Telefone: (92)2127-3572 Fax: (92)2127-3572 E-mail: cep@fmt.am.gov.br

7.3 TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD)

Termo de Compromisso de Utilização de Dados-TCUD

Eu ALESSANDRA PINHEIRO VIDAL, pesquisadora envolvida no projeto de título: **FATORES ASSOCIADOS À GRAVIDADE NO SARAMPO DURANTE A EPIDEMIA OCORRIDA EM MANAUS, AMAZÔNIA BRASILEIRA**, me comprometo a manter a confidencialidade sobre os dados coletados nos prontuários eletrônicos disponíveis pelo sistema do Idoctor na Fundação de Medicina Tropical-Doutor Heitor Vieira Dourado, bem como a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os Documentos Internacionais e a Resolução CNS nº 466/2012 do Ministério da Saúde. Informo que os dados a serem coletados dizem respeito aos casos de internação por sarampo, ocorridos entre as datas de: março a novembro de 2018.

Manaus, 08 de março de 2019

Nome	R.G.	Assinatura
Alessandra Pinheiro Vidal	2098354-9	