

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto de Ciências Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Parasitologia

Fabrcio Thomaz de Oliveira Ker

PADRÕES ESPACIAIS, DISPERSÃO E FATORES ASSOCIADOS À FEBRE
AMARELA SILVESTRE NO SUDESTE DO BRASIL ENTRE 2016 E 2019

Belo Horizonte

2021

Fabrcio Thomaz de Oliveira Ker

PADRÕES ESPACIAIS, DISPERSÃO E FATORES ASSOCIADOS À FEBRE
AMARELA SILVESTRE NO SUDESTE DO BRASIL ENTRE 2016 E 2019

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Parasitologia na área de Epidemiologia das doenças infecciosas e parasitárias.

Orientador: Dr. David Soeiro Barbosa

Coorientadora: Dra. Mariângela Carneiro

Belo Horizonte

2021

043

Ker, Fabrício Thomaz de Oliveira.

Padrões espaciais, dispersão e fatores associados à febre amarela silvestre no sudeste do Brasil entre 2016 e 2019 [manuscrito] / Fabrício Thomaz de Oliveira Ker. - 2021.

178 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Dr. David Soeiro Barbosa. Coorientadora: Dra. Mariângela Carneiro.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Parasitologia.

1. Parasitologia. 2. Febre amarela. 3. Análise Espaço-Temporal. 4. Medição de Risco. 5. Dispersão. I. Barbosa, David Soeiro. II. Mariângela Carneiro. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 576.88/ .89



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE GRADUAÇÃO PÓS-GRADUAÇÃO EM PARASITOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

"PADRÕES ESPACIAIS, DISPERSÃO E FATORES ASSOCIADOS À FEBRE AMARELA SILVESTRE NO SUDESTE DO BRASIL ENTRE 2016 E 2019"

FABRICIO THOMAZ DE OLIVEIRA KER

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Parasitologia da Universidade Federal de Minas Gerais, constituída pelos Doutores: David Soeiro Barbosa – Orientador (UFMG), Mariângela Carneiro - Coorientadora (UFMG), Aristeu Vieira da Silva (UEFS), Camila Stefanie Fonseca de Oliveira (UFMG), Marcela Lencine Ferraz (SES/MiG), Grasielle Caldas D'Avila Pessoa (membros titulares), como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de "**Doutor em Ciências – área de concentração Epidemiologia e Controle de Doenças Infecciosas e Parasitárias**".

Recomendações: As sugestões de modificação foram apresentadas e discutidas com o doutorando durante a defesa pública e serão incorporadas na versão final da Tese.

TESE APROVADA NO DIA 13 DE DEZEMBRO DE 2021.



Documento assinado eletronicamente por **David Soeiro Barbosa, Professor do Magistério Superior**, em 14/12/2021, às 16:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Grasielle Caldas D Avila Pessoa, Professora do Magistério Superior**, em 14/12/2021, às 20:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Aristeu Vieira da Silva, Usuário Externo**, em 15/12/2021, às 07:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcela Lencine Ferraz, Usuário Externo**, em 10/01/2022, às 22:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Camila Stefanie Fonseca de Oliveira, Membro**, em 26/01/2022, às 09:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mariangela Carneiro, Professora do Magistério Superior**, em 26/01/2022, às 14:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1143138** e o código CRC **477FA61E**.

DEDICATÓRIA

Às famílias dos milhares de mortos pela
febre amarela.

Aos profissionais do SUS, especialmente
da vigilância em saúde, ACE e ACS.

Aos meus pais Leila Maria Pousas de
Oliveira e Darci Carlos Ker.

À Élide Ramirez Miranda, inspiradora
desta tese, pelo suporte, pelo carinho e
pelo amor.

AGRADECIMENTOS

Aos professores e orientadores David Soeiro Barbosa e Mariângela Carneiro, por terem aceitado esse desafio ainda no decorrer da emergência em saúde pública, pela parceria científica, pelo aprendizado e pela amizade.

Aos colaboradores Adriano Pinter, da Superintendência de Controle de Endemias de São Paulo, Rachel Lowe e Sophie Lee, da Escola de Higiene e Medicina Tropical de Londres, pelas revisões.

Aos docentes, técnicos e funcionários da UFMG, em especial, ao Stefan Geiger, Álvaro Eiras, Sumara e Sibebe, do Departamento de Parasitologia, pelas oportunidades de colaboração científica e pelo suporte.

Às pesquisadoras e pesquisadores do Laboratório de Epidemiologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias e demais laboratórios do ICB/UFMG, em especial à Selma, Carla, Juliana, Fernanda, Paulo, João Paulo, Diogo e Luiz, pelo apoio técnico, pelas parcerias e pela amizade.

À Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde pela liberação dos dados do SINAN relativos a humanos e primatas não humanos.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo financiamento da bolsa de estudos.

RESUMO

A febre amarela é um arbovírus de elevado potencial epidêmico e letalidade, cujo ciclo selvagem tem gerado ondas epidêmicas, que se originam na região amazônica e atingem o restante do Brasil, cujos aspectos ecoepidemiológicos precisam ser mais bem compreendidos. Por isso, este estudo descreveu e analisou os padrões de distribuição e dispersão da febre amarela silvestre (FAS), e determinou o risco espaço-temporal e os fatores associados à ocorrência de casos humanos no Sudeste do Brasil entre 2016 e 2019. Os dados foram obtidos de diferentes fontes (Ministério da Saúde, IBGE, WorldClim, Copernicus, MapBiomas e literatura), descritos em tabelas, gráficos e mapas, analisados com usando ferramentas de estatística e de análise espacial e temporal (Índice de Moran Global e Local, Densidade Kernel, Distribuição Direcional, Regressão Logística Multivariada, e Risco Relativo Espaço-Temporal). Foram confirmados 2.178 casos humanos de FAS, principalmente em trabalhadores rurais pardos, cujo letalidade foi maior quanto mais remota sua localização. Foram confirmadas 2.911 epizootias, principalmente *Alouatta*, o principal sentinela. Foram registradas regiões com baixa cobertura vacinal, que formaram agrupamentos epidêmicos sobrepostos espaço-temporalmente às regiões epidêmicas, com lacunas explicadas por fatores ambientais. A razão de chance de ocorrência de casos humanos de FAS nos municípios aumentou com o aumento da riqueza de gênero e abundância de epizootias, com baixa cobertura vacinal, com alta precipitação anual, com baixa elevação e temperatura média anual, uso do solo dominado por formação florestal e baixa urbanização. A FAS dispersou por duas rotas principais, observadas em ciclos anteriores, do Sul de Goiás até Paraná e do Norte de Goiás até Rio de Janeiro, permeando silenciosamente por corredores ecoepidemiológicos favoráveis, provocando epidemias severas em determinados trechos, tendo sua circulação impedida temporária ou definitivamente, contribuindo para a existência do ciclo selvagem independente de fronteiras políticas e administrativas. A alta cobertura vacinal é eficaz contra a urbanização, mas não impede a circulação em ambientes silvestres, mantendo o risco permanente de transmissão urbana. Os resultados reforçam a necessidade de estudar o risco de dispersão da FA e a dinâmica de dispersão na interface humano-animal-ambiente, para subsidiar medidas preventivas e multisetoriais, além do fortalecimento do Sistema Único de Saúde do Brasil.

Palavras-Chave: Febre amarela, Análise espacial, Risco espaço-temporal, fatores determinantes.

ABSTRACT

Yellow fever is an arbovirus with high epidemic potential and lethality, where the wild cycle has generated epidemic waves that originate in the Amazon region and reach the rest of Brazil, demanding eco-epidemiological aspects need to be better understood. Therefore, this study theorized and analyzed the distribution and dispersion patterns of sylvatic yellow fever (SYF), and determined the spatiotemporal risk and factors associated with the occurrence of human cases in Southeastern Brazil between 2016 and 2019. Search from various sources (Ministry of Health, IBGE, WorldClim, Copernicus, MapBiomas and literature), comparable in tables, graphs and maps, need for statistical tools and spatial and temporal analysis (Global and Local Moran Index, Kernel Density, Directional Distribution, Multivariate Logistic Regression, and Spatiotemporal Relative Risk). A total of 2,178 human cases of SYF were confirmed, mainly in rural worker male brown, whose lethality was greater when its location was remote. 2,911 epizootics were confirmed, mainly *Alouatta*, the main sentinel. Regions with low vaccination coverage were located, which formed epidemic clusters superimposed space-time over the epidemic regions, with gaps explained by environmental factors. The odds ratio of occurrence of human cases of YFW in the municipalities increased with the increase in gender richness and abundance of epizootics, with low vaccination coverage, with high annual precipitation, with low elevation and average annual temperature, land use dominated by forest formation and low urbanization. The SYF dispersed along two main routes, observed in previous cycles, from the south of Goiás to Paraná and from the north of Goiás to Rio de Janeiro, silently permeating through favorable eco-epidemiological corridors, causing severe epidemics in certain stretches, having its circulation impeded temporarily or definitely, contributing to the existence of the wild cycle regardless of political and administrative boundaries. High vaccination coverage is effective against urbanization, but it does not impede circulation in wild environments, maintaining the permanent risk of urban transmission. The results reinforce the need to study the risk of SYF overflow and dispersion dynamics in the human-animal-environment interface, to support preventive and multisectoral measures, in addition to strengthening the Brazilian Unified Health System.

Keywords: Yellow fever, Spatial analysis, Spatio-temporal risk, determining factors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Esquema com ciclos da FA no Brasil.	19
Figura 2 – Foto dos principais hospedeiros silvestres da FAS no Brasil.....	23
Figura 3 – Foto dos principais vetores da FAS no Brasil.....	25
Figura 4 – Mapa da dispersão da FA pelo Sudeste do Brasil entre 1932-1942.....	29
Figura 5 – Gráfico com número de casos e óbitos por FA no Brasil entre 1930 e 2017.....	30
Figura 6 – Mapa das variáveis epidemiológicas da FAS em MG entre 2016-2017: (A) Distribuição dos casos humanos confirmados e notificados; (B) rumores de epizootias, epizootias em investigação e confirmadas; (C) Cobertura vacinal contra FA acumulada entre 2007 e 2016 e (D) acumulada entre 2007 e 2017.	33
Figura 7 – Mapa dos corredores ecológicos da Reserva da Biosfera da Mata Atlântica (RBMA), no Sudeste do Brasil, para conservação e fluxo da Biodiversidade. Verde escuro: zona núcleo; Verde claro: zona de amortecimento; Laranja escuro: zona de transição.	36
Figura 8 – Mapa da distribuição e agrupamentos de casos humanos de FA na América do Sul entre 2000-2014.	40
Figura 9 – Mapas dos resultados de estudos filogenéticos espaço-temporais da FAS no Brasil ocorrido no último grande ciclo (2012-2019).	41
Figura 10 – Mapa da distribuição das rotas prováveis de dispersão da FAS no Sul do Brasil, traçadas a partir dos modelos de favorabilidade e de corredores ecológicos.	42
Figura 11 – Mapa da área de estudo mostrando os limites dos Estados e municípios do Brasil, a localização das capitais federais e estaduais, com foco na região Sudeste.	47
Figura 12 – Gráficos com perfil epidemiológico da FAS em humanos por (A) sexo e faixa etária, (B) proporções de casos por raça/cor e (C) por zona de residência, e (D) ocupações no Sudeste do Brasil entre 2016-2019.....	53
Figura 13 – Gráficos com proporções do número de epizootias, (A) por gênero e (B) por Estado do Sudeste do Brasil entre 2016-2019.....	55
Figura 14 – Mapas da distribuição espacial e temporal dos casos de FAS em humanos e em PNH, e cobertura vacinal contra FA, por municípios do Sudeste do Brasil, por ciclos epidemiológicos sazonais entre 2016-2019.	58

Figura 15 – Mapas da distribuição espacial e temporal dos casos, óbitos e letalidade da FAS em humanos, por municípios do Sudeste do Brasil, por ciclos epidemiológicos sazonais entre 2016-2019.....	60
Figura 16 – Mapas da distribuição espacial e temporal dos casos de FAS por gênero de PNH, por municípios do Sudeste do Brasil, acumulado entre os ciclos sazonais 2016-2019.	61
Figura 17 – Mapas da distribuição espacial da temperatura média anual, precipitação anual, elevação em relação ao nível do oceano, biomas, principais rios, e cobertura e uso do solo no Sudeste do Brasil.....	63
Figura 18 – Mapas da distribuição espacial da mudança da cobertura e uso do solo majoritários, grau de urbanização, fração de cobertura arbórea, albedo de superfície direcional e <i>Ae. albopictus</i> no Sudeste do Brasil.....	64
Figura 19 – Mapas de agrupamentos de municípios relacionados a episódios epidêmicos de FA, com base no número de FA em humanos e NHP, e cobertura vacinal no Sudeste do Brasil, por ciclos epidemiológicos sazonais entre 2016-2019.	70
Figura 20 – Mapa de densidade de casos de FAS em humanos e PNH por 100 km ² , e sobreposição das áreas com densidades positivas no Sudeste do Brasil entre 2016-2019.	72
Figura 21 – Mapas da Regiões Epidemiológicas de ocorrência da FAS no Sudeste do Brasil entre 2016-2019.....	74
Figura 22 – Mapas da distribuição direcional de casos, óbitos e letalidade de FAS em humanos e casos em PNH por regiões epidemiológicas no Sudeste do Brasil, por ciclo sazonal entre 2016-2019.....	76
Figura 23 – Mapas da distribuição espacial do resultado do teste estatístico de classificação correta ou predição para o modelo de regressão logística multivariado da presença de casos de FAS em humanos acumulados por município do Sudeste do Brasil entre os ciclos 2016-2019.	87
Figura 24 – Gráfico com a área sobre a curva ROC de ajuste do modelo de regressão logística multivariada para presença de casos de FAS em humanos acumulados entre os ciclos 2016-2019 em município do Sudeste do Brasil (Número de observações = 1.668; Área sobre a curva ROC = 0,8529).	87
Figura 25 – Gráficos com número de casos, óbitos e letalidade da FAS em humanos, e número de casos em PNH por região epidemiológica e por semana entre 2016-2017.....	93
Figura 26 – Gráficos com número de casos, óbitos e letalidade da FAS em humanos, e número de casos em PNH por região epidemiológica e por semana entre 2016-2017.....	94

Figura 27 – Gráficos com número de casos, óbitos e letalidade da FAS em humanos, e número de casos em PNH por região epidemiológica e por semana entre 2017-2018 e 2018-2019.	95
Figura 28 – Mapas das potenciais rotas de dispersão da FAS pelo Brasil entre 1932-1942 e entre 1997-2019. As setas indicam origem, destino e direção. As setas contínuas representam maior potencialidade e as pontilhadas representam as incertezas. As cores das setas representam os ciclos sazonais.....	97
Figura 29 – Mapas das potenciais rotas de dispersão da FAS pelo Brasil entre 1932-1942 e 1997-2019. As setas indicam origem, destino e direção. As setas contínuas (→) representam maior potencialidade e as pontilhadas (⇢) representam as incertezas. As cores das setas representam os grandes ciclos sazonais.....	98
Figura 30 – Mapas do risco espaço-temporal para FAS em humanos no Sudeste do Brasil entre 2016-2019. O risco relativo, o raio, a significância estatística de cada área (1 a 51) podem ser consultadas na Tabela 12.	103

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Número de casos humanos de FAS por (A) faixa etária, (B) raça/cor, (C) zona de residência, e (D) ocupações mais citadas no Sudeste do Brasil entre 2016-2019.....	54
Tabela 2 – Número de epizootias por gênero e por Estado do Sudeste do Brasil entre 2016-2019.	55
Tabela 3 – Número de casos, óbitos, letalidade e cobertura vacinal para FAS em humanos, número de casos em PNH, número de municípios com casos de FAS em humanos e PNH, percentual de municípios com cobertura vacinal acima de 95%, por estados do Sudeste do Brasil, e por ciclos sazonais entre 2016-2019.	56
Tabela 4 – Autocorrelação global do número de casos de FAS em humanos, PNH e cobertura vacinal no Sudeste do Brasil, por ciclos sazonais entre 2016-2019.	69
Tabela 5 – Autocorrelação global e local do número de FAS em humanos, PNH e cobertura vacinal no Sudeste do Brasil, por ciclos sazonais entre 2016-2019.	69
Tabela 6 – Distribuição de casos, óbitos e letalidade da FAS em humanos e casos em PNH por Regiões Epidêmicas no Sudeste do Brasil em 2016-2019.....	74
Tabela 7 – Distribuição direcional com localização do centro epidêmico, distância padrão dos eixos e rotação de casos, óbitos e letalidade de FAS em humanos e casos em PNH, por região epidemiológica no Sudeste, e por ciclo sazonal entre 2016-2019.	75
Tabela 8 – Resultados estatísticos da regressão logística univariada para as categorias das variáveis independentes. Os resultados não significativos ($p < 0,05$) foram sublinhados.	81
Tabela 9 – Resultados estatísticos gerais por variável da regressão logística univariada. Os resultados com significância abaixo de 95% foram sublinhados.	83
Tabela 10 – Fatores associados à ocorrência de casos humanos de FAS no Sudeste do Brasil entre 2016-2019.....	85
Tabela 11 – Diferença e média do tempo de antecedência de casos de FAS em PNH em relação aos casos humanos por Região Epidêmica entre 2016-2019.....	99
Tabela 12 – Risco espaço-temporal da FAS em humanos em áreas no Sudeste do Brasil entre 2016-2019. Detalhes estatísticos estão no Apêndice J.	104
Tabela 13 – Média das diferenças entre as datas dos primeiros sintomas, notificações, e óbitos por região epidêmica entre 2016-2019.	106

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

°C	Graus Celsius
ACE	Agente de Controle de Endemias
ACRV	Área Com Recomendação de Vacina
ACS	Agente Comunitário de Saúde
AM	Amazonas
ASRV	Área Sem Recomendação de Vacina
BA	Bahia
CISS	Centro de Informação em Saúde Silvestre
DF	Distrito Federal
ES	Espírito Santo
ESRI	<i>Environmental Systems Research Institute</i>
FA	Febre Amarela
FAS	Febre Amarela Silvestre
FAU	Febre Amarela Urbana
FGV	Fundação Getúlio Vargas
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GO	Goiás
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
INPE	Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais
IPCC	<i>Intergovernmental Panel on Climate Change</i>
Km	Quilômetros
LACEN	Laboratórios Centrais
LISA	Local Indicators of Spatial Association
LPI	Local Provável de Infecção
MA	Maranhão
MAPBIOMAS	Projeto Brasileiro de Mapeamento de Uso e Cobertura da Terra
MG	Minas Gerais
MS	Mato Grosso do Sul
MT	Mato Grosso
NDVI	<i>Normalized Difference Vegetation Index</i>
NHP	<i>Non Human Primates</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PA	Pará
PIB	Produto Interno Bruto

PNH	Primatas Não Humanos
PR	Paraná
RC	Razão de chances
RJ	Rio de Janeiro
RMBH	Região Metropolitana de Belo Horizonte
RMSP	Região Metropolitana de São Paulo
RO	Rondônia
RR	Risco Relativo
RS	Rio Grande do Sul
SC	Santa Catarina
SESMG	Secretaria de Saúde de Minas Gerais
SIG	Sistemas de Informações Geográficas
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIPNI	Sistema Nacional de Informações do Programa de Imunizações
SIRGAS 2000	Sistema de Referência Geocêntrico para as Américas de 2000
SISS-Geo	Sistema de Informação de Saúde Silvestre
SP	São Paulo
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS/MS	Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil
SYF	<i>Sylvatic Yellow Fever</i>
TO	Tocantins
UC	Unidades de Conservação
UTM	<i>Universal Transverse Mercator</i>
YF	<i>Yellow Fever</i>

SUMÁRIO

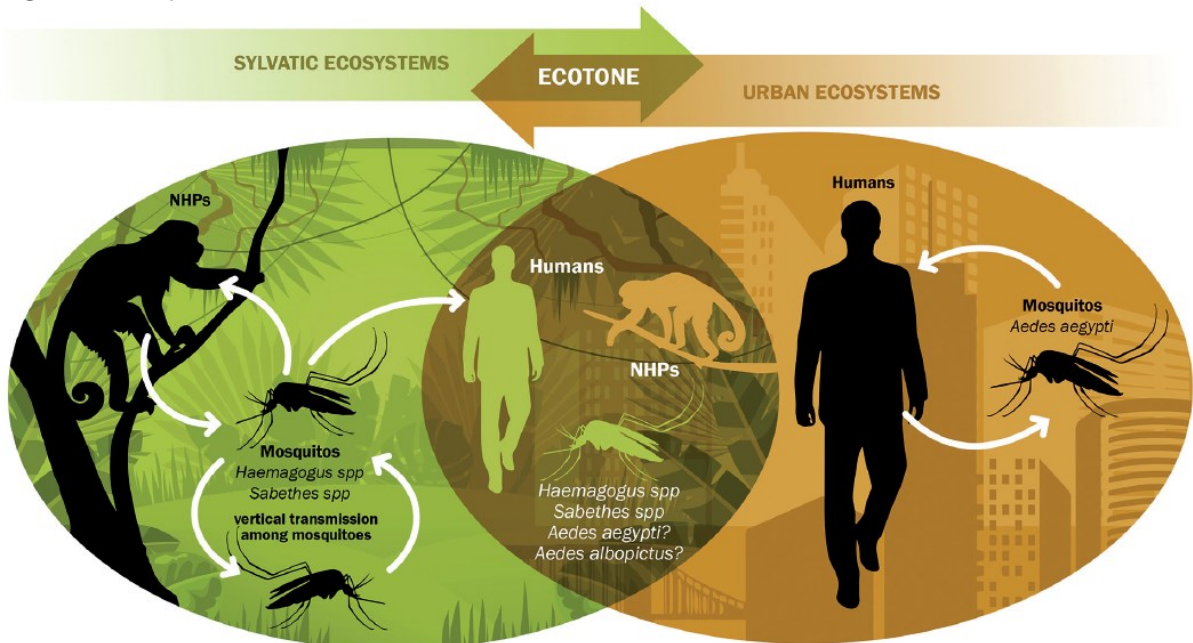
1	INTRODUÇÃO	19
2	REFERENCIAL TEÓRICO	23
2.1	Hospedeiros da febre amarela silvestre	23
2.2	Vetores da febre amarela silvestre	25
2.3	Epidemiologia da febre amarela	28
2.4	Meio ambiente.....	35
2.5	Vigilância Espacial	37
2.6	Estudos relacionados à febre amarela	38
3	JUSTIFICATIVA	43
4	OBJETIVOS	45
4.1	Geral.....	45
4.2	Específicos.....	45
5	MATERIAIS E MÉTODOS	47
5.1	Área de estudo.....	47
5.2	Bases de dados	48
5.3	Desenho/Delineamento do estudo	48
5.4	Considerações éticas.....	50
6	CAPÍTULOS.....	51
6.1	Capítulo 1: Perfil epidemiológico e distribuição espacial e temporal da febre amarela silvestre e de potenciais fatores associados	51
6.1.1	Objetivos.....	51
6.1.2	Metodologia	51
6.1.3	Resultados.....	52
6.2	Capítulo 2: Padrões espaciais e temporais da febre amarela silvestre no Sudeste do Brasil entre 2016-2019.....	65
6.2.1	Objetivos.....	65
6.2.2	Metodologia	65
6.2.3	Resultados.....	68
6.3	Capítulo 3: Fatores associados à febre amarela silvestre em humanos	79
6.3.1	Objetivos.....	79
6.3.2	Metodologia	79
6.3.3	Resultados.....	80
6.4	Capítulo 4: Dispersão da febre amarela silvestre e risco espaço-temporal de casos humanos.....	89
6.4.1	Objetivos.....	89

6.4.2	Metodologia	89
6.4.3	Resultados.....	91
7	DISCUSSÃO	107
7.1	Padrões, riscos e letalidade em humanos.....	107
7.2	Letalidade.....	108
7.3	Cobertura vacinal	110
7.4	Epizootias.....	114
7.5	Fatores ambientais	116
7.6	Padrões de dispersão	120
7.7	Reurbanização	125
7.8	Resiliência ecoepidemiológica.....	126
7.9	Perspectivas e Limitações	128
8	CONCLUSÕES	133
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	135
10	APÊNDICES	149
11	ANEXO.....	173

1 INTRODUÇÃO

A Febre Amarela (FA) é uma doença infecciosa, febril, aguda, imunoprevenível, que pode ser letal em casos graves. É causada por um arbovírus do gênero *Flavivirus*, transmitido pela picada de mosquitos fêmeas da família Culicidae. Mosquitos dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes* são apontados como os principais vetores do ciclo selvagem no Brasil, enquanto *Aedes aegypti* é nas áreas urbanas. No Brasil, Primatas Não Humanos (PNH) e outros mamíferos selvagens atuam como hospedeiros, amplificando o vírus durante a fase virêmica, com o homem atuando como hospedeiro acidental quando entra em contato com esses ambientes (BRASIL, 2017, 2019a, 2021a). A Figura 1 mostra o complexo ciclo da FA no Brasil, que se manifesta como Febre Amarela Urbana (FAU) e Febre Amarela Silvestre (FAS), esta última predominante atualmente.

Figura 1 – Esquema com ciclos da FA no Brasil.



Fonte: POSSAS *et al.* (2018a).

A FA é uma doença de notificação obrigatória de acordo com o Regulamento do Sanitário do Sistema Único de Saúde (SUS) e da Organização Mundial de Saúde (OMS). Os casos suspeitos em humanos ou animais selvagens devem ser comunicados imediatamente às autoridades, dado o risco de propagação tanto em nível nacional como internacional. A vacina, com eficácia de 90-98% é a medida mais

importante e eficaz para a prevenção de doenças em humanos (BRASIL, 2017, 2021a; OMS, 2018).

Globalmente, o número de infecções por arbovírus em humanos, incluindo FA, aumentou nas últimas duas décadas devido à diminuição da imunidade da população, colonização de ambientes selvagens, migração humana, antropização e mudanças climáticas (BRASIL, 2015; IPCC, 2015; WILDER-SMITH *et al.*, 2017).

A FA presente na América do Sul é originária do Oeste da África (BARONTI *et al.*, 2011), e está distribuída em regiões tropicais e equatoriais. Chegou ao Brasil colonial, encontrou vetores nativos competentes e uma população humana e silvestre completamente susceptível, e dispersou por portos provocando epidemias sucessivas no Nordeste e Sudeste. Entre 1903-1910 ocorreu uma grande epidemia na cidade do Rio de Janeiro, erradicada por Oswaldo Cruz, e entre 1932-1940 ocorreram intensas e sucessivas epidemias urbana e silvestre no Centro-Oeste e Sudeste do Brasil, não ocorrendo o ciclo urbano desde então (COSTA *et al.*, 2011).

Entre 1950-1980, ocorreram epidemias mais intensas no Norte e Centro-Oeste, e menos intensas nas demais regiões do Brasil, sendo identificados quatro episódios epidêmicos e períodos interepidêmicos (CÂMARA *et al.*, 2011). De 1980 ao início de 2016, cerca de 800 casos humanos de FAS foram confirmados no Brasil, com epidemias de baixa intensidade, porém, com casos extra-amazônica. A partir de 2016, foram confirmados mais de 2 mil casos humanos, distribuídos principalmente nas regiões Sudeste e Sul num curto período (BRASIL, 2021b).

Estudos epidemiológicos relacionados à FA não são recentes, e discutiram a epidemiologia da FA (TAUIL, 2010; POSSAS *et al.*, 2018a), avaliaram diversos períodos (CAVALCANTE; TAUIL, 2016) e epidemias (VASCONCELOS *et al.*, 1997; ROMANO *et al.*, 2014), abordando estratégias de vacinação (RAIMUNDO; AMAKU; MASSAD, 2015; SHEARER *et al.*, 2017), risco de urbanização (MASSAD *et al.*, 2017) e dispersão (JOHANSSON *et al.*, 2012), fatores ambientais (HAMRICK *et al.*, 2017; SHEARER *et al.*, 2018; HAMLET *et al.*, 2018), PNH (AGOSTINI *et al.*, 2014; MORENO *et al.*, 2015) e vetores (ALENCAR *et al.*, 2016).

Após o início da explosão epidêmica de FAS no Brasil em 2017, diversos estudos e abordagens relacionadas à essa epidemia foram realizadas, incluindo vigilância vetorial (AMRAOUI *et al.*, 2018; CUNHA, P., *et al.*, 2020), de epizootias em PNH (FERNANDES *et al.*, 2017; MARES-GUIA *et al.*, 2020), genéticos (GIOVANETTI *et al.*, 2020; JESUS *et al.*, 2020), e de padrões espaciais, de determinação de risco,

fatores e de cenários envolvendo múltiplas variáveis (KAUL *et al.*, 2018; THOISY *et al.*, 2020; CARVALHO *et al.*, 2020; BRASIL, 2021b).

O ciclo da FAS é irregular com períodos endêmicos e epidêmicos. A transmissão humana é sazonal, com a maioria dos casos ocorrendo de dezembro a maio, geralmente precedidos por casos ou epidemias em PNH (BRASIL, 2019a). Epidemias ocorrem quando o vírus encontra condições favoráveis para propagação e transmissão, incluindo clima, populações de vetores e de hospedeiros, susceptibilidade imunológica e evolução viral (BRASIL, 2017, 2019a).

As estratégias de controle de doenças são difíceis de implementar, pois é difícil eliminar o vírus FAS na natureza. A vigilância da FAS é baseada na identificação da área de transmissão, determinação da extensão da área de transmissão, vigilância entomológica, de epizootias em PNH, e mais recentemente, a vigilância genética. Tem como objetivo detectar precocemente a circulação viral, preferencialmente ainda no ciclo enzoótico, para aplicação oportuna das medidas de prevenção e controle, reduzir o risco de transmissão da FAS para a população humana, e reduzir o risco de dispersão para áreas receptivas e/ou vulneráveis, principalmente as urbanas (TAUIL, 2010; MORENO *et al.*, 2011, CAVALCANTE; TAUIL, 2017; MASSAD, 2017; COUTO-LIMA *et al.*, 2017; POSSAS *et al.*, 2018a; BRASIL, 2019b, 2021ab).

Uma vigilância inovadora e eficaz deve incluir uma abordagem colaborativa e transdisciplinar de Saúde Única, que combine epidemiologia, medicina, veterinária, geografia e outras ciências para prevenção, detecção e resposta eficazes contra essa letal doença.

A seguir, serão apresentados um Referencial Teórico, Justificativa, Objetivos, Metodologia e quatro Capítulos, de forma a refletir as etapas analíticas:

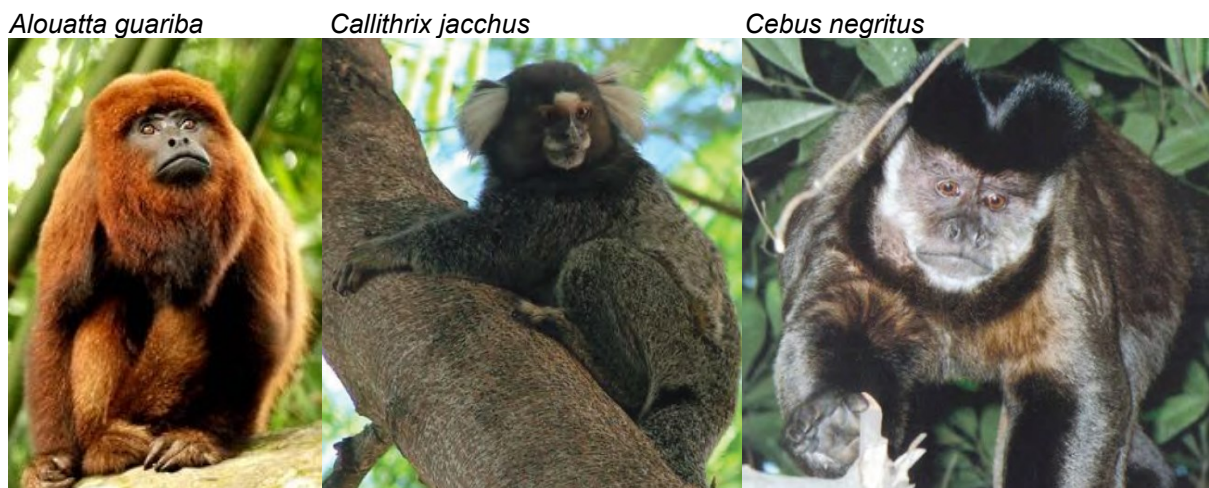
- Capítulo 1: Perfil epidemiológico e distribuição espacial e temporal da febre amarela silvestre e de potenciais fatores associados
- Capítulo 2: Padrões espaciais e temporais da febre amarela silvestre no Sudeste do Brasil entre 2016-2019
- Capítulo 3: Fatores associados à febre amarela silvestre em humanos
- Capítulo 4: Dispersão da febre amarela silvestre e risco espaço-temporal de casos humanos

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Hospedeiros da febre amarela silvestre

Em todo o mundo, existem 376 espécies de PNH descritas, sendo que Brasil destaca-se por possuir a maior diversidade do mundo, com 110 espécies conhecidas atualmente, das quais 69 são endêmicas (RYLANDS *et al.*, 2000; WILSON; REEDER, 2005). Os gêneros predominantes acometidos por FAS em 2014 no Brasil foram *Callithrix*, *Alouatta* e *Cebus* (BRASIL, 2017) (Figura 2).

Figura 2 – Foto dos principais hospedeiros silvestres da FAS no Brasil.



Fonte: BRASIL, 2014; REIS *et al.*, 2011.

Os PNH pertencentes ao gênero *Cebus*, conhecidos como macacos-prego, têm o habitat mais diversificado dos PNH neotropicais, utilizando todos os estratos arbóreos de florestas chuvosas inundáveis ou não, florestas primárias, secundárias, caatinga, palmeiras, campos e mangues.

Os saguis, gênero *Callithrix*, ocorrem nos biomas Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica, podendo ocupar matas secundárias (AURICCHIO, 1995; FREESE; OPENHEIMER, 1981).

Chamados de bugio ou barbado, o gênero *Alouatta* apresenta ampla distribuição geográfica na região neotropical. Vivem em estratos arbóreos de 10 a 20 metros em florestas montanhosas úmidas ou vegetação mais aberta como caatinga e cerrado, em altitudes que variam entre 0 e 1.200 metros, sem preferência por tipo de vegetação (AGOSTINI *et al.*, 2014; AURICCHIO, 1995; GREGORIN, 2006).

O gênero *Aotus*, o único noturno entre os PNH do Novo e de Velho Mundo, parecem não ter preferência por estrato arbóreo ou tipo de vegetação. De oito espécies, seis ocorrem no Brasil (REIS *et al.*, 2008). Da família Pitheciidae, apenas o gênero *Callicebus* tem ampla distribuição no território brasileiro, estando presente na Mata Atlântica, no Cerrado e na Caatinga, com 14 espécies distintas (WILSON; REEDER, 2005).

Não somente FA, mas dengue, zika, chikungunya, adenovirose, encefalomiocardite, hepatite A, hepatite dos calitriquídeos, herpesvírose, papilomatose, parainfluenza, paramyxovirose, poxvírose, raiva e sarampo são epizootias mais comuns aos PNH e são uma amostra dos riscos sanitários e dos problemas de saúde associados a eles. Dada a proximidade genética com o homem, há sempre a possibilidade de transmissão de PNH para humanos e vice-versa (AGOSTINI *et al.*, 2014; BRASIL, 2017; VALENTINE; MURDOCK; KELLY, 2019).

Em regiões com habitações humanas, a morte de PNH é um alerta para a saúde pública, justificando a importância do monitoramento desses animais, já que a erradicação da doença no seu ciclo silvestre é impossível (BRASIL, 2017; REIS *et al.*, 2008).

A vigilância de epizootia de PNH é feita através da notificação de caso por meio da Ficha de Notificação/Investigação de Epizootias do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). A definição de caso é dada como um animal ou grupo de animais encontrados doentes e/ou mortos, incluindo ossadas, sem causa definida, que podem preceder a ocorrência de doenças em humanos. Alguns campos desta ficha tratam de informações extremamente importantes para os estudos ecoepidemiológicos, como por exemplo, início da epizootia, localização geográfica em média escala, ambiente e animais acometidos (BRASIL, 2017).

A vigilância de epizootias visa a detecção oportuna da circulação viral a partir de investigação de adoecimento ou morte de PNH, além de ser útil na delimitação das áreas de transmissão, orientando locais com populações sob risco e mapeando áreas para intensificação das ações de vigilância, prevenção e controle. Desta forma, ajuda a reduzir a morbimortalidade da doença na população humana, em áreas afetadas (com transmissão ativa) e ampliadas (áreas adjacentes) (BRASIL, 2017, 2019ab), além de colaborar com a conservação da fauna silvestre. Um modelo de vigilância ambiental de FA envolvendo PNH foi construído por Agostini *et al.* (2014), que

envolveu diversas variáveis ambientais e modelagens populacionais, como estratégia de conservação destes PNH.

2.2 Vetores da febre amarela

Os dípteros da família Culicidae têm ampla distribuição geográfica no planeta. Algumas espécies têm papel epidemiológico na transmissão de agentes etiológicos, como, por exemplo, os causadores da FA, dengue, zika, chikungunya, malária, filariose, dentre outras doenças (BORROR; DELONG, 1988; CONSOLI; OLIVEIRA, 1994).

Nas Américas, a FA é enzoótica no ambiente natural representado pelas florestas. Nesses habitats ocorrem *Haemagogus* e *Sabethes* (Figura 3), como espécies hospedeiras do vírus amarelo de característica antropofílica, o fundamental para envolver a participação acidental do homem nos ciclos biológicos do vírus amarelo. A dispersão deste vírus para áreas urbanas dá-se por conta das pessoas que, ao adquiri-lo no ambiente silvestre, o introduzem no ambiente urbano, onde o *Ae. aegypti* se encarrega de disseminá-lo entre as pessoas, como ocorreu no Brasil até 1942 (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994; BRASIL 2017).

Figura 3 – Foto dos principais vetores da FAS no Brasil.

Haemagogus janthinomys



Sabethes glaucodaemon



Aedes aegypti



Fonte: BRASIL, 2017.

Haemagogus são fitotelmatas, desenvolvendo-se em tanques biológicos naturais, entre os quais os ocos de árvores têm sido o criadouro mais comum para os estágios imaturos de suas espécies. Os adultos têm hábito diurno, abrigam-se e exercem atividade preferencialmente no dossel florestal, embora desçam ao solo eventualmente, com comportamento e intensidade variáveis entre as espécies e regiões. No período de chuvas, ocorre um aumento da abundância de indivíduos e, conseqüentemente, de fêmeas que praticam a antropofagia, uma vez que a água inunda os diferentes criadouros naturais. Durante as epizootias, enzootias e epidemias, prevalecem sua infecção e transmissão transovariana do vírus para os descendentes em *Haemagogus janthinomys*, atuando como reservatórios do vírus (BRASIL 2017; CONSOLI; OLIVEIRA, 1994; FORATTINI, 1986).

Haemagogus capricornii tem a capacidade para sobreviver em matas residuais com diversos graus de modificações, incluindo biomas do cerrado (FORATTINI, 2002). Fêmeas de *Haemagogus leucocelaenus* se dispersam além da mata, envolvendo domicílios situados a vários metros de distância de seus habitats naturais. Possuem capacidade adaptativa às matas alteradas e de segunda formação ou secundárias (CARDOSO *et al.*, 2010; BRASIL, 2017).

No gênero *Sabethes*, as características ecológicas das espécies são semelhantes às dos *Haemagogus*, com antropofilia e antropofagia variáveis entre as diversas espécies (BORROR; DELONG, 1988; CONSOLI; OLIVEIRA, 1994; MONDET *et al.*, 2002; BRASIL, 2017). *Sabethes chloropterus* se distribui pela região neotropical e presente em todo o território brasileiro. Seus ovos não resistem à dessecação e, portanto, ocorrem exclusivamente em ambientes florestais. A reprodução depende das chuvas. Mantém relacionamento mais estreito com animais arborícolas (BRASIL, 2014).

Ae. serratus e *Psorophora ferox* são potenciais vetores do vírus da FA (CARDOSO *et al.*, 2010). *Ae. albopictus* invadiu o continente americano e foi registrado em 1986 no Sudeste (FORATTINI, 1986), expandindo para todo o território nacional. Está apto a colonizar recipientes naturais, além de ser capaz de colonizar os recipientes artificiais abandonados no ambiente florestal e rural (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994), chamando a atenção para a importância do seu monitoramento no ambiente florestal do bioma Mata Atlântica nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste do Brasil (GOMES *et al.*, 1999; GOMES; MARQUES, 1988; SILVA; NUNES; LOPES, 2004).

O risco para a formação de uma ponte entre os habitats naturais e áreas urbanas existe, sobretudo pela presença de *Ae. aegypti*, que se ocuparia da disseminação do vírus para maior contingente de pessoas (BRASIL, 2014; MASSAD *et al.*, 2003).

A vigilância entomológica é ferramenta complementar da vigilância da FA, cujo objetivo é contribuir na determinação da causa bem como na avaliação do risco de transmissão local (BRASIL, 2017, 2021a). Realiza-se o reconhecimento geográfico da distribuição dos vetores pelo mapeamento das florestas primárias e secundárias. A identificação prévia da biocenose e as interrelações dos vetores com hospedeiros do vírus é base de apoio para a tomada de decisão e para proteger o envolvimento do homem no ciclo silvestre (BRASIL, 2017).

Diante das características ecológicas dos vetores silvestres, as áreas potenciais para ocorrência são florestas com menor grau de modificação antrópica. Contudo, tratando-se de *Hg. Leucocelaenus*, a mata secundária e o peridomicílio são também considerados. Na seleção de ambientes periurbano e urbano devem ser consideradas as informações ecoepidemiológicas de *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus* (BRASIL, 2017).

Diversos estudos relatam a ocorrência de *Haemagogus* e *Sabethes* pelo Brasil, por exemplo, Vasconcelos *et al.* (1997, 2001a), respectivamente em epidemia no Maranhão (MA) em 1993 e 1994, em epidemia no Pará (PA) entre 1998 e 1999. Em Goiás (GO), durante epidemia de 1999-2000, Vasconcelos *et al.* (2001b) encontraram *Hg. Janthinomys* associado à transmissão da FA no período sazonal, e o vírus amarelo em *Ae. scapularis* na Bahia (BA).

Alencar *et al.* (2016), em levantamento entomológico em Unidades de Conservação (UC) no RJ, coletaram entre 2014 e 2015 vetores silvestres da FA, sendo que *Hg. Janthinomys* e *Hg. Leucocelaenus* foram comumente encontrados, e reportaram em junho de 2016 o potencial risco de transmissão da FA nas áreas amostradas e entornos sugerindo necessidade de vigilância entomológica. Segundo a Secretaria de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) (MINAS GERAIS, 2017a), na epidemia de FA de 2017, foram realizados levantamentos entomológicos em busca de vetores infectados, porém, nenhum material coletado foi positivo para FA naquele momento.

Segundo Abreu *et al.* (2019), durante a epidemia de 2016-2018, cinco espécies foram consideradas positivas para FA em 42% dos municípios avaliados. *Hg.*

Janthinomys e *Hg. Leucocelaenos* são considerados os vetores primários devido à sua grande distribuição, combinada com altas taxas de abundância e infecção natural, coincidindo pela rápida disseminação e gravidade dessa epidemia. *Ae. taeniorhynchus* foi encontrado infectado pela primeira vez, mas, como *Sa. Chloropterus* e *Ae. scapularis*, parece ter um potencial papel local ou secundário devido à sua baixa abundância, distribuição e taxas de infecção. Não houve evidência de transmissão do vírus da FA por *Ae. albopictus* e *Ae. aegypti*, embora a primeira fosse a espécie mais difundida nos municípios afetados, apresentando uma importante sobreposição entre os nichos dos vetores selváticos e os antrópicos.

2.3 Epidemiologia da febre amarela

O ciclo silvestre da FA se apresenta sob a forma endêmica que podem durar de 2 a 5 anos, alternados com períodos com maior ou menor número de casos humanos. Não é possível afirmar que apresenta um aspecto cíclico em virtude da irregularidade no tempo entre os intervalos epidêmicos. De tempos em tempos, a FAS reemerge no Brasil, produzindo epidemias de magnitude e extensão variáveis cujo padrão temporal de ocorrência é sazonal, com a maior parte dos casos incidindo entre dezembro e maio, reforçando a importância de variáveis ambientais sobre o processo da doença (BRASIL, 2019a).

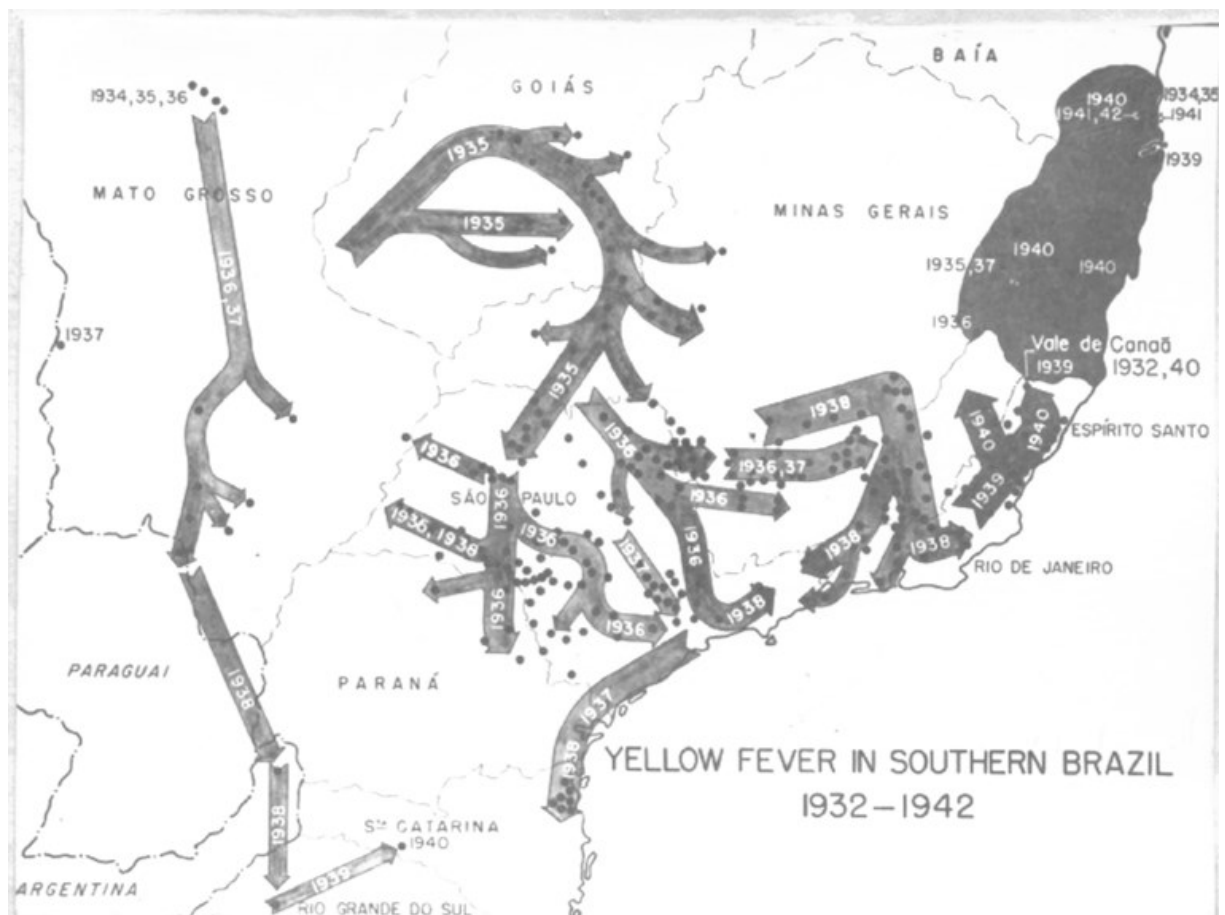
As epidemias de periodicidade irregular ocorrem quando o vírus encontra condições favoráveis para a transmissão, como elevadas temperatura e pluviosidade, alta densidade de vetores e hospedeiros primários, presença de indivíduos susceptíveis, baixas coberturas vacinais e eventuais novas linhagens do vírus (BRASIL, 2019a).

A FA é de origem africana e se distribui em regiões tropicais e equatoriais. Vinda em navios negreiros no período colonial, o vírus, hospedado em humanos e no *Ae. aegypti*, encontrou no Brasil vetores nativos competentes e uma população humana e silvestre completamente susceptível. A primeira epidemia ocorreu em Recife por volta de 1685, se dispersando por meio dos portos e provocando epidemias sucessivas no Nordeste e Sudeste, culminando na campanha de erradicação da FAU na cidade do Rio de Janeiro no início do século passado comandada por Oswaldo Cruz. A doença já foi um dos principais problemas de Saúde Pública do Brasil, ficando

marcada em razão de uma revolta contra a sua vacinação, no início da República (COSTA *et al.*, 2011; FGV, 2017).

Entre 1932-1940 ocorreram epidemias intensas no Sudeste do Brasil, atingindo mais de 1.300 casos distribuídos ao longo do período, com letalidade de 100% (Figura 4 e Figura 5), com o desenvolvimento da vacina em seu decorrer (COSTA *et al.*, 2011). Desde então, não ocorreu a FAU por *Ae. aegypti* no Brasil (BRASIL, 2015, 2019a; PINHEIRO *et al.*, 1978; POSSAS *et al.*, 2018a; TAUIL, 2010).

Figura 4 – Mapa da dispersão da FA pelo Sudeste do Brasil entre 1932-1942.

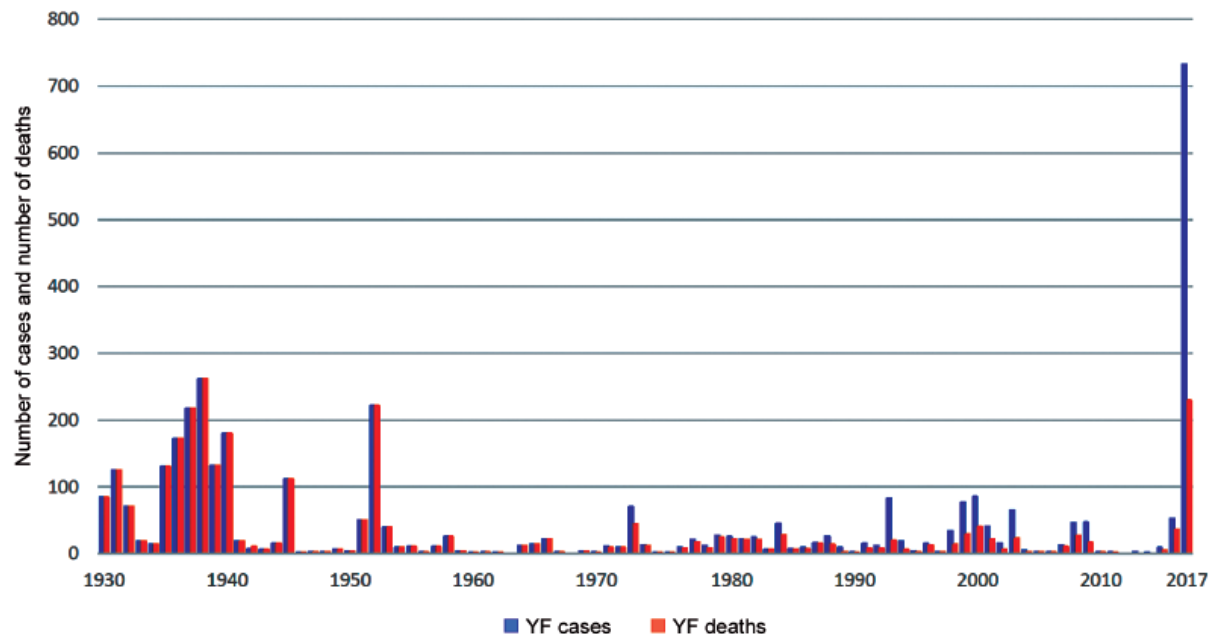


Fonte: Acervo da Casa de Oswaldo Cruz, Departamento de Arquivo e Documentação – Foto FR (SFA-EC) 12-5 de A. Fialho. In: COSTA *et al.*, 2011).

De 1950 a 1980, as epidemias foram mais frequentes e intensas nas regiões Norte e Centro-Oeste, e menos nas regiões Sudeste, Sul e Nordeste do Brasil. Nesse período, foram identificados quatro episódios epidêmicos, com até 30 casos anuais em períodos interepidêmicos (9). Uma das epidemias relatadas no período ocorreu em GO entre 1972 e 1973, com 71 casos em 36 municípios (PINHEIRO *et al.* 1978), Degallier *et al.*, (1992) compara a FA entre África e América, relatando casos entre

1954 e 1992. De 1980 ao início de 2016, cerca de 800 casos humanos de FAS foram confirmados no Brasil, com epidemias de pequeno porte. Nesse período, a transmissão de FAS foi relatada além dos limites da área considerada endêmica, na região amazônica (BRASIL, 2019ab; OMS, 2018).

Figura 5 – Gráfico com número de casos e óbitos por FA no Brasil entre 1930 e 2017.



Fonte: Ministério da Saúde, In: POSSAS *et al.* (2018).

Os focos endêmicos até 1999 estavam situados nos estados das regiões Norte, Centro-Oeste e no MA (este último com epidemia ocorrida em 1993 e 1994 descrita por VASCONCELOS *et al.*, 1997), além de registros esporádicos no Oeste de MG (BRASIL, 2016).

Em 1999, após período de intensa transmissão na Região Centro-Oeste do Brasil, onde a ocorrência de epizootias em PNH precedeu e acompanhou a ocorrência de casos humanos de FAS, iniciou-se o Sistema de Vigilância de Epizootias em PNH (BRASIL, 2017).

Entre 2000 e 2010, foram registrados 324 casos humanos confirmados por FAS. Entre os casos registrados, 80,6% ocorreram em Local Provável de Infecção (LPI) em áreas fora da região amazônica, ressaltando a característica da expansão das áreas de ocorrência no Brasil. Observou-se uma expansão da circulação viral no sentido leste e sul do Brasil gerando emergência em saúde pública. Casos humanos e/ou epizootias em PNH ocorridos na BA, MG, SP, Paraná (PR), Santa Catarina (SC) e no Rio Grande do Sul (RS) representaram a maioria dos registros de FAS nas

últimas décadas, atingindo áreas classificadas como silenciosas ou indenes, onde o vírus não era registrado há décadas (BRASIL, 2016).

Nesse período, entre 2001 e 2002, em MG, ocorreram epidemias na região de Bom Despacho, e entre 2002 e 2003 na região de Serro (BRASIL, 2019b), esta última descrita por Ribeiro e Antunes (2009).

Embora o ciclo urbano de transmissão da FA não seja registrado há tempos, foi relatada a transmissão urbana no Paraguai, em 2008, durante o mesmo período em que o Brasil viveu a emergência de saúde e onde as populações locais não estavam vacinadas (JOHANSSON *et al.*, 2012).

Em outubro de 2008, procedeu-se uma nova delimitação de área para recomendação ou não de vacina, a qual levou em conta vários fatores: evidências da circulação viral, ecossistemas (bacias hidrográficas, vegetação), corredores ecológicos, trânsito de pessoas, tráfico de animais silvestres e critérios de ordem operacional e organização da rede de serviços de saúde. Foram redefinidas, então, duas áreas no país: Área Com Recomendação de Vacina (ACRV) com a inclusão do Sul de MG; e Área Sem Recomendação de Vacina (ASRV), correspondendo basicamente às áreas indenes (BRASIL, 2015; 2016a).

Segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2015), o Brasil vivia um período interepidêmico, iniciado após a transmissão de 2007 a 2009 que atingiu as regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul do país, com um total de 106 casos. Paralelamente, a ausência de estoque estratégico de vacina e o consumo rápido dos estoques disponíveis na ocasião de epidemias da doença foram fatores que revelaram ameaças e pontos de vulnerabilidade, com potenciais implicações no controle da doença e, conseqüentemente, na sua dispersão. A mudança do perfil epidemiológico da FAS no Brasil, observada nos anos 2000, trouxe à tona a necessidade de se conhecer melhor os fatores relacionados à dispersão e à emergência do vírus em áreas (antes) consideradas indenes ou livres de risco (BRASIL, 2015, 2016b).

Entre 2010 e 2014, casos isolados foram registrados, principalmente no PA e Amazonas (AM). Em meados de 2014, uma epizootia em PNH confirmada em Tocantins (TO) marcou a reemergência do vírus amarelo no Brasil. Entre julho de 2014 e maio de 2016, foram confirmados 10 casos humanos em GO, PA, SP e Mato Grosso do Sul (MS), e 27 epizootias em PNH (Norte, Centro-Oeste e MG) (BRASIL, 2016b).

A ACRV foi ampliada à época a vacinação estendida para crianças, abrigando atualmente cerca de 60% da população brasileira. Destaca-se a estratégia de vigilância baseada na sazonalidade atualmente utilizada, a partir da definição de três períodos epidemiológicos distintos, sobretudo para efeito de priorização das ações de vigilância e resposta. Três estratos foram distintos pelo Ministério da Saúde: período de baixa ocorrência (Semanas Epidemiológicas 20 a 37), período pré-sazonal (38 a 51) e período sazonal (52 a 19) (BRASIL, 2016a).

Em 2014 foram notificados 61 casos humanos no Brasil. Das 60 epizootias notificadas, uma foi positiva para FA, levando as autoridades de saúde a considerar a vigilância da FA inoportuna e sugerir melhoria, principalmente no período sazonal (BRASIL, 2015).

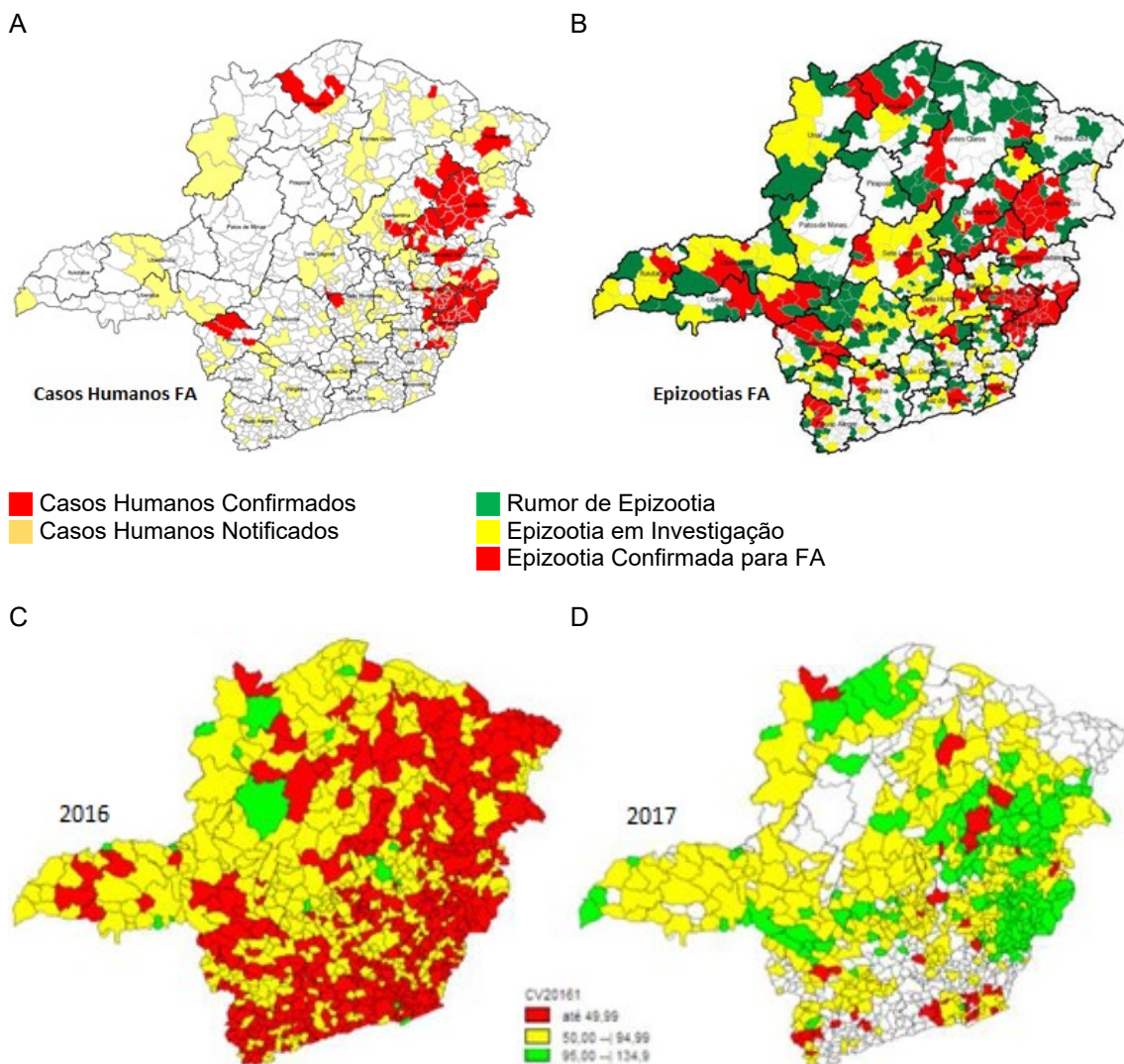
Em 2015, dos 344 casos suspeitos, apenas 7 foram confirmados no período sazonal. Apesar de os fatores relacionados à reemergência e à dispersão do vírus serem pouco compreendidos, a ocorrência de períodos epidêmicos era esperada (BRASIL, 2015). O Ministério da Saúde afirmou que a FA poderia se dispersar em 2015 para além dos limites da área endêmica e atingir estados das regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul do país (BRASIL, 2015).

Entre julho de 2014 e dezembro de 2016, período de reemergência da FAS na região extra-amazônica, foi confirmado um total de 15 casos humanos, incluindo SP. No mesmo período, 49 epizootias de PNH foram confirmadas incluindo 5 casos em MG. A maior parte dos eventos foi inicialmente registrada na região Centro-Oeste, onde o vírus reemergiu a partir de julho de 2014. Posteriormente, foi observada a dispersão da transmissão nos sentidos sul e sudeste do país, quando afetou MG, com registro de 5 epizootias de PNH confirmadas até aquele momento (2015) (BRASIL, 2017).

A partir de 2016, o Ministério da Saúde trabalhou com três cenários em seu Plano de Contingência para Resposta às Emergências em Saúde Pública. Em um dos cenários, há possibilidade de dispersão para estados do Centro-Oeste para Nordeste, Sudeste e Sul. Em outro cenário, MG representa uma área de ocorrência esporádica da FAS que, geralmente, se caracteriza por eventos de maior magnitude. Embora parte da população seja vacinada, as coberturas vacinais eram baixas e o risco de epidemias ou dispersão do vírus para área com populações não vacinadas era maior, o que ressalta a importância de ampliar as ações de detecção e resposta, e mitigar os efeitos da transmissão nessas localidades (BRASIL, 2016b).

No início de janeiro de 2017, três unidades regionais de saúde no Leste de MG notificaram casos suspeitos de FAS. Isso exigiu respostas emergenciais, com notificação internacional e acionamento do Comitê Internacional da Organização Panamericana de Saúde (OPAS) (MELO *et al.*, 2020) e do referido Plano de Contingência da FAS no Brasil (BRASIL, 2016a). Foram registrados inicialmente 48 casos suspeitos com cinco registros de suspeitas de epizootias (MINAS GERAIS, 2017a), o que seria o início da grande epidemia que atingiria o Sudeste do Brasil. A Figura 6 mostra o cenário epidemiológico da FAS entre 2016 e 2017 em MG, antes de nova epidemia que viria em outras áreas no Estado.

Figura 6 – Mapa das variáveis epidemiológicas da FAS em MG entre 2016-2017: (A) Distribuição dos casos humanos confirmados e notificados; (B) rumores de epizootias, epizootias em investigação e confirmadas; (C) Cobertura vacinal contra FA acumulada entre 2007 e 2016 e (D) acumulada entre 2007 e 2017.



Fonte: MINAS GERAIS (2017a-e).

Comparativamente, no intervalo de 1980 e 2016 haviam sido confirmados aproximadamente 800 casos humanos, e apenas no período 2016 a 2019 já haviam sido mais de 2 mil casos (BRASIL, 2021b), equiparado apenas à epidemia de 1932-1942.

Assim, foram redefinidas duas áreas: ACRV, que atualmente corresponde aquelas historicamente denominadas de risco, as quais foram acrescidas as regiões afetadas, com transmissão recente, como todo o Sudeste; e ASRV, que corresponde as regiões até então não afetadas. Em 2018, ACRV foi ampliada para BA, ES, RJ, SP, PR, SC e RS, por onde a epidemia está transcorrendo atualmente nos três últimos, e a partir de 2020, foi novamente ampliada para o Nordeste (BRASIL, 2021a).

Paules e Fauci (2017) alertaram para o potencial de dispersão de arboviroses com foco na FA, devido estarem se tornando emergentes e reemergentes nas Américas, destacando o fenômeno em ocorrência em MG. Dorigatti *et al.* (2017) relataram risco de dispersão internacional em função da epidemia de 2016 para 2017.

A identificação da área onde se deu a transmissão é de fundamental importância para nortear o processo de investigação e definir as áreas de extensão da aplicação de intensificação da vigilância e adoção das medidas de prevenção e controle. Devem ser avaliados e/ou monitorados elementos de importância epidemiológica, como áreas com presença de populações de PNH e/ou de vetores silvestres, para identificar áreas com circulação viral, as espécies envolvidas, além de outros aspectos ecoepidemiológicos visando caracterizar aspectos geográficos e ambientais das áreas de monitoramento, e coleccionar dados de ocorrência, de comportamento e de distribuição dos fatores. A investigação deve considerar, dentre outros aspectos, os detalhes da presença de população de PNH e vetores na área, outros animais, tipo de vegetação, cultura, bacia hidrográfica e georreferenciamento os locais de destaque da investigação (BRASIL, 2016a, 2017).

A investigação de casos humanos de FA é feita por meio de notificação através da Ficha de Investigação de Febre Amarela do SINAN. A notificação é compulsória e imediata, e deve ser realizada pelos serviços de saúde devido ao grave risco de dispersão nacional e internacional. Os registros no SINAN possuem fluxo ascendente: governo municipal-estadual-federal. Os casos são investigados para confirmação diagnóstica por Laboratórios Centrais (LACEN), identificação da área de transmissão e sua extensão, para embasar a tomada de decisões (BRASIL, 2019a, 2021a).

Muitos dados contidos nesta ficha são cruciais para compreender, determinar riscos e fatores associados às epidemias de FAS. Atualmente, se recomenda também o registro no Sistema de Informação de Saúde Silvestre (SISS-Geo), em processo de implantação em diversos Estados (BRASIL, 2021a).

2.4 Meio ambiente

A persistência de populações de animais silvestres em paisagens fragmentadas é criticamente dependente da manutenção da conectividade entre fragmentos. Nestas paisagens, até mesmo árvores isoladas podem contribuir para o fluxo de indivíduos e doenças entre os fragmentos (METZGER, 2001; RODRIGUES *et al.*, 2004).

Por exemplo, na Mata Atlântica, as outras formas de vegetação desempenham importante papel na conexão entre fragmentos florestais e contribuem para o fluxo da fauna nativa, devendo ser incorporadas aos planos de manejo, principalmente quando são extensas. O desconhecimento do poder de dispersão das espécies de interesse pode ser um sério empecilho à conservação da biodiversidade (TUNER; GARDNER; O'NEILL, 2001).

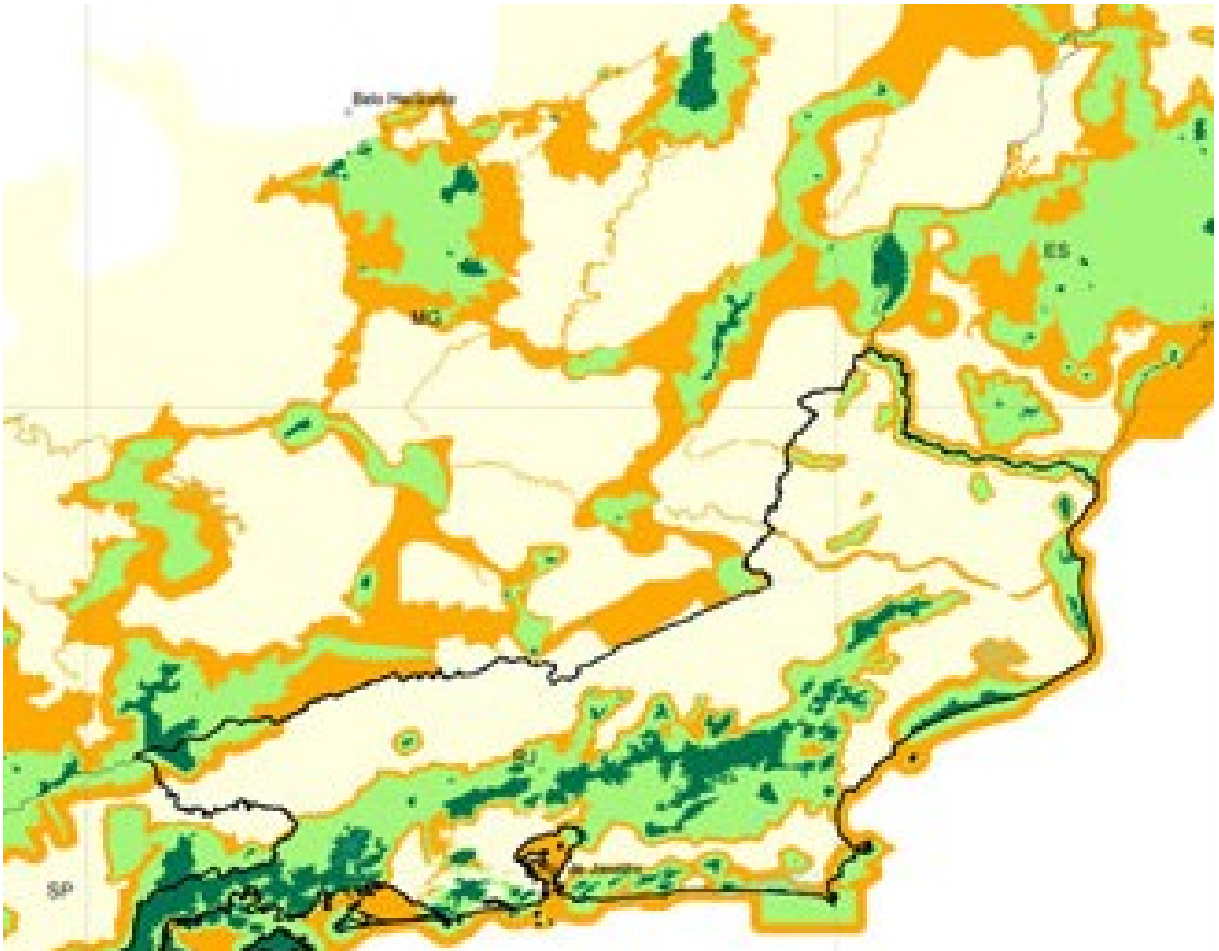
Fragmentos grandes são geralmente mais eficientes na manutenção de PNH e vetores da FAS do que fragmentos pequenos, considerando-se similares a matriz, o histórico e o uso delas. Por outro lado, mesmo em paisagens bastante fragmentadas, praticamente todos os fragmentos demonstraram o valor de pequenos fragmentos na conservação destes grupos. O grau de isolamento dos fragmentos não é apenas afetado pela distância entre eles, mas também pela permeabilidade da matriz (MARTINE; MCGRANAHAN, 2013; HODDER *et al.*, 2014; CALLE-RENDÓN; HILÁRIO; TOLEDO, 2019).

Embora não mantenham todas as espécies de uma região, os pequenos fragmentos podem servir como pontos de parada ou alimentação para várias espécies da fauna, representar a heterogeneidade espacial original da região e desempenhar papel fundamental na conexão entre fragmentos maiores e áreas contínuas, contribuindo para o fluxo de populações e de epizootias (METZGER, 2004ab; WU *et al.*, 2000).

A Figura 7 mostra atributos da paisagem do corredor ecológico da Reserva da Biosfera no Sudeste do Brasil, com o objetivo de conservação e fluxo da

biodiversidade. O corredor ecológico entre o Leste de MG, ES e RJ pode favorecer fluxos de dispersão da FAS por meio de PNH e mosquitos vetores.

Figura 7 – Mapa dos corredores ecológicos da Reserva da Biosfera da Mata Atlântica (RBMA), no Sudeste do Brasil, para conservação e fluxo da Biodiversidade. Verde escuro: zona núcleo; Verde claro: zona de amortecimento; Laranja escuro: zona de transição.



Fonte: RESERVA DA BIOSFERA DA MATA ATLÂNTICA (2019).

Outros dados ambientais são importantes na estrutura da paisagem. Por exemplo, a paisagem climática e suas mudanças globais e regionais ameaçam as conquistas e os esforços de redução das doenças transmissíveis e não transmissíveis. A possível expansão de áreas de transmissão de doenças não pode ser compreendida como um regresso de doenças como a malária, FA, dengue, leptospirose, esquistossomose entre outras que se dá sobre bases históricas completamente distintas daquelas existentes no Século XIX (OPAS, 2008; INPE, 2011; IPCC, 2015; LIANG; GONG, 2017; CARVALHO *et al.*, 2020).

2.5 Vigilância Espacial

O uso do geoprocessamento na área de saúde tem história recente, principalmente no Brasil. As suas primeiras aplicações datam da década de 1950. Para o diagnóstico do território podemos destacar, além dos dados ambientais, o SINAN, que se revela como um grande potencial, principalmente na análise epidemiológica de agravos (BRASIL, 2006, 2016a). Além das informações dos sistemas de saúde, existem diversas bases de dados que possuem informações sobre a população e sobre ambiente, por exemplo, o Instituto Brasileiro de Geografia (IBGE) (BRASIL, 2006, IBGE, 2021).

Os Sistemas de Informações Geográficas (SIG) têm sido apontados como instrumentos de integração de dados ambientais com dados de saúde, permitindo melhor caracterização e quantificação da exposição, seus possíveis determinantes e os agravos à saúde. Alguns dos benefícios dos SIG para a saúde são o melhor armazenamento e atualização dos dados, produção de informações mais precisas, rapidez na análise de alternativas e decisões mais acertadas. Os processos de saúde e doença são complexos e possuem diversos níveis de determinação. Alguns desses determinantes são inerentes ao ambiente, outros ao indivíduo. Para interpretar os mapas, portanto, deve-se conhecer os principais mecanismos envolvidos na produção do agravo (BRASIL, 2006; USLU *et al.*, 2009).

Um mapa temático produzido segundo um indicador epidemiológico, social ou ambiental pode gerar diferentes padrões espaciais, isto é, formas que sugerem os processos envolvidos na relação entre populações vulneráveis e fontes de risco. A interpretação ocorre conforme a distribuição dos dados: a partir de uma fonte pontual única, de um padrão linear de distribuição funcionando como corredor ecológico, e de mosaico representando diversos focos ao redor dos quais se concentram as maiores incidências. No caso de uma doença transmitida por vetor, esses núcleos podem indicar a presença de condições para a proliferação deste vetor (BRASIL, 2006; NEUWIRTH; HOFER; PECK, 2015).

Deve-se diferenciar o que pode ser realmente um padrão espacial e o que seja meramente um fator aleatório. Dados mais agregados, seja no espaço, seja no tempo apresentam maior confiabilidade na pesquisa (BRASIL, 2006; NEUWIRTH; HOFER; PECK, 2015). Outra dica importante para perceber padrões espaciais nos mapas é a utilização de camadas de informações que ajudem a compreender os diversos fatores

que podem determinar a distribuição espacial de riscos (USLU *et al.*, 2009), como a epidemiologia regional, a ecologia dos PNH e vetores da FA e suas possibilidades de dispersão pela paisagem.

Diversos estudos relacionaram as alterações ambientais influenciando a dispersão de doenças transmitidas por artrópodes pela paisagem. Por exemplo, Horta, Ker e Ferreira (2010) e Horta *et al.* (2013), estudando epidemia de dengue no Leste de MG, demonstraram a alteração no padrão de infecção em humanos residentes ao longo das semanas epidemiológicas numa paisagem fragmentada, como se uma nuvem de vírus migrasse na paisagem. Uma das recomendações do Ministério da Saúde em relação às doenças transmitidas por insetos é a construção de residências distantes a pelo menos 500 metros de remanescentes florestais em função do voo dos vetores (BRASIL, 2016a).

2.6 Estudos relacionados à febre amarela

Estudos epidemiológicos relacionados à FA não são recentes (HARTSHORNE, 1878; FRANCO, 1969), e abordaram aspectos da doença na África e América do Sul (DEGALLIER *et al.*, 1992; MONATH; VASCONCELOS, 2015; CHIPPAUX; CHIPPAUX, 2018).

Estudos abordaram diversificadamente epidemias na África: Nigéria (CAREY *et al.*, 1972), Kenya (SANDERS *et al.*, 1996), Senegal (THONNON *et al.* 1998; SANTOS *et al.*, 2011), Camarões (WIYSONGE *et al.*, 2008), Uganda (WAMALA *et al.*, 2012), Sudão (ONYANGO *et al.*, 2004; SOGHAIERA *et al.*, 2013; MARKOFF, 2013; ALHAKIMI *et al.*, 2016), Angola (NISHINO *et al.*, 2016; WOODALL; YUILL, 2016), Etiópia (LILAY *et al.*, 2017) e Congo (OTSHUDIEMA *et al.*, 2017).

Outros estudos abordaram risco de introdução na Ásia (AGAMPODI; WICKRAMAGE, 2013; LEE *et al.*, 2015; WASSERMAN *et al.*, 2016) e avaliaram a epidemiologia na América do Sul (IZURIETA *et al.* 2009; JOHANSSON *et al.*, 2012; SEGURA; CARDONA; GARZÓN, 2013; HAMRICK *et al.*, 2017).

Para o Brasil, estudos discutiram a FA no país (TAUIL, 2010; COSTA *et al.*, 2011; POSSAS *et al.*, 2018a), avaliaram períodos epidêmicos entre 1954-2008 (CÂMARA *et al.*, 2011) e 2000-2012 (CAVALCANTE; TAUIL, 2016) no Brasil, 1996-2009 no AM (SARAIVA *et al.*, 2013), 2000-2012 em SP (SAAD; BARATA, 2016).

Outros estudos abordaram epidemias no Brasil, como em GO em 1972-1973 (PINHEIRO, *et al.*, 1978), no MA em 1993-1994 (VASCONCELOS *et al.*, 1997), no PA entre 1998-1999 (VASCONCELOS *et al.*, 2001a), em MG entre 2002-2003 (RIBEIRO; ANTUNES, 2009), e no RS entre 2008-2009 (ROMANO *et al.*, 2014).

Muitos estudos foram desenvolvidos discutindo e buscando melhorar as estratégias de vacinação contra a FA (MONATH, 2006; COELHO; CODEÇO, 2009; TAUIL, 2010; ROUKENS *et al.*, 2011; SARAIVA *et al.*, 2013; ALMEIDA *et al.* 2014; GARSKE *et al.*, 2014; RAO *et al.*, 2014; ROMANO *et al.*, 2014; RIBEIRO *et al.*, 2015; RAIMUNDO; AMAKU; MASSAD, 2015; BONIN *et al.* 2016; SAAD; BARATA, 2016; JEAN *et al.*, 2016; KRAEMER *et al.* 2016; CAVALCANTE; TAUIL, 2016; NORONHA; CAMACHO, 2017; WALLDORF *et al.*, 2017; SHEARER *et al.*, 2017; KWAGONZA *et al.* 2018; ZHAO *et al.*, 2018; JEAN *et al.*, 2020).

Alguns estudos discutiram e avaliaram os aspectos críticos do controle da FA, dispersão e reurbanização (TAUIL, 2010; FIGUEIREDO *et al.*, 2020), com modelo de risco local (MASSAD *et al.*, 2017) e internacional (JOHANSSON *et al.*, 2012).

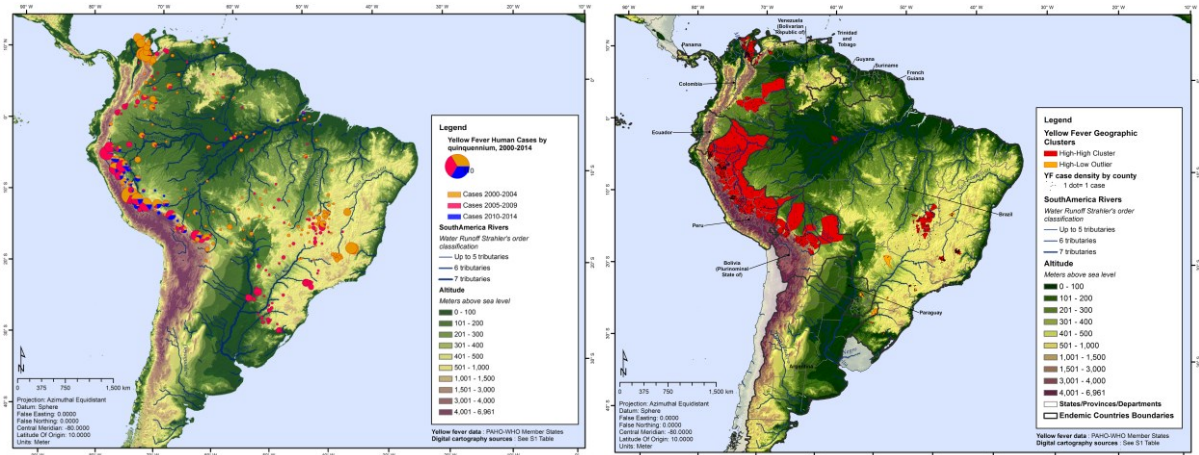
Diversos outros estudos foram realizados com temas diversificados, incluindo fatores sociais (IZURIETA *et al.*, 2009; BABANIYI *et al.*, 2015), modelos de circulação viral (DYE, 1984), reconstituição de epidemias (FERNÁNDEZ *et al.*, 2013), epidemiologia (CANNON; GALIFFA, 2012), genética (BARONTI *et al.*, 2011; STOCK *et al.*, 2012), viajantes (MONATH; CETRON, 2002), tomada de decisão (BRIAND *et al.*, 2009), e aspectos clínicos e mortalidade (JOHANSSON *et al.*, 2010; JOHANSSON; VASCONCELOS; STAPLESET, 2014); SEGURA; CARDONA; GARZÓN, 2013; CHEN *et al.*, 2016).

Estudos envolveram parâmetros ambientais na tentativa de elucidar a transmissão e evitar dispersão geográfica de focos da FAS (MORENO; BARATA, 2012; KUNG'ARO; LUBOOBI; SHAHADA, 2015; SHEARER *et al.*, 2018; HAMLET *et al.*, 2018), incluindo cenários preditivos climáticos (CARVALHO *et al.*, 2020; LIANG; GONG, 2017), PNH (ALMEIDA *et al.*, 2014; AGOSTINI *et al.*, 2014; MORENO *et al.*, 2015; JULANDER, 2016) e vetores (HALES *et al.*, 1999; MUCCI *et al.*, 2015; ALENCAR *et al.*, 2016; AGHA *et al.*, 2017), que têm sido aplicados, ajudando a compreender e a promover a conservação, e orientar medidas para prevenir ou mitigar epidemias.

Dentre esses estudos ecológicos, destaca-se o conduzido por Hamrick *et al.* (2017), que encontraram fatores biogeográficos associados à presença de casos

humanos de FA na América do Sul entre 2000 e 2014, incluindo agrupamento epidêmicos o Sudeste (Figura 8).

Figura 8 – Mapa da distribuição e agrupamentos de casos humanos de FA na América do Sul entre 2000-2014.



Fonte: Hamrich *et al.* (2017).

Após o início da explosão epidêmica de FAS no Brasil em 2017, diversas iniciativas foram tomadas no âmbito da emergência, vigilância e assistência em saúde pública, bem como no âmbito da ciência e tecnologia, com diversas abordagens relacionadas à essa epidemia.

Estudos discutiram e avaliaram temas de vigilância da FA, como área de recomendação vacinal (NORONHA; CAMACHO, 2017), imunização infantil (DINIZ *et al.*, 2020), efeitos da COVID-19 na cobertura vacinal contra FA (MELO *et al.*, 2020; VANDERSLOTT; MARKS, 2020), aspectos clínicos como manejo (HO *et al.*, 2019) e mortalidade (AVILA *et al.*, 2020; KALLAS *et al.*, 2019), e inovações tecnológicas (WEI YEE LEONG, 2018; KLEINERT *et al.*, 2019).

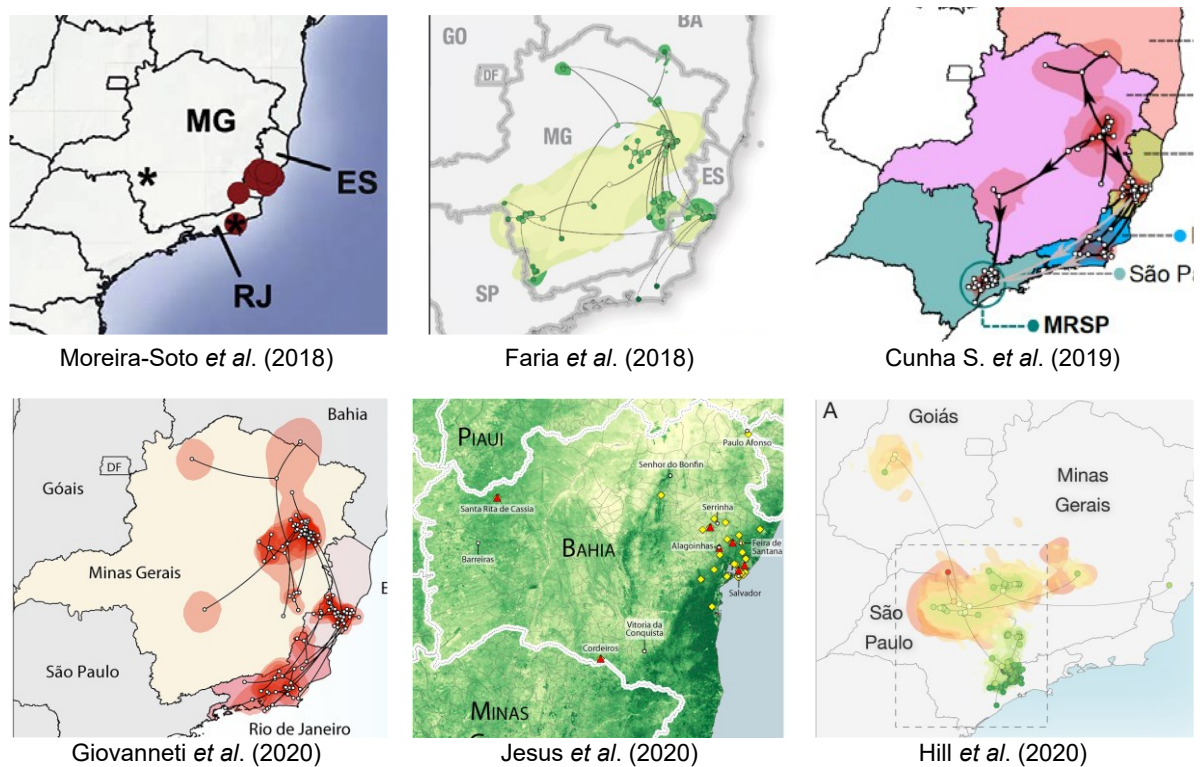
Abordaram também vigilância vetorial, como biologia de *Hg. Leucocelaenus* (TÁTILA-FERREIRA *et al.*, 2017), circulação viral em *Ae. albopictus* (AMRAOUI *et al.*, 2018), *Ae. scapularis* (CUNHA, S., *et al.*, 2020), e vigilância de epizootias em PNH no ES (FERNANDES *et al.*, 2017), em SP (FERNANDES *et al.*, 2020), e na região BA-MG-ES-RJ (MARES-GUIA *et al.*, 2020).

Outros aspectos epidemiológicos foram abordados como reemergência no Brasil (POSSAS *et al.*, 2018a; FIGUEIREDO *et al.*, 2020; SACCHETTO *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2020), reurbanização (COUTO-LIMA *et al.*, 2017; PAULES; FAUCI, 2017; WILDER-SMITH; MONATH, 2017; POSSAS *et al.*, 2018b), risco de dispersão

internacional (DORIGATTI *et al.*, 2017; JAVELLE *et al.*, 2019), e políticas públicas (FGV, 2017; OMS, 2018).

Com o avanço e acessibilidade tecnológicas, análises filogenéticas espaciais foram realizadas de forma mais localizadas no RJ (ABREU *et al.*, 2019), ES (BONALDO *et al.*, 2017), SP (CUNHA, S., *et al.*, 2019; CUNHA, P., *et al.*, 2019), MG-ES (FARIA *et al.*, 2018), ES-RJ (MOREIRA-SOTO *et al.*, 2018), MG-SP (REZENDE *et al.*, 2018), e outras mais integradas, como BA-MG-ES-RJ (GIOVANETTI *et al.*, 2020) e MG-ES-BA (JESUS *et al.*, 2020), e GO-SP-MG (HILL *et al.*, 2020) permitindo avaliação mais precisa das rotas de dispersão (Figura 9).

Figura 9 – Mapas dos resultados de estudos filogenéticos espaço-temporais da FAS no Brasil ocorrido no último grande ciclo (2012-2019).



Estudos de padrões espaciais, de determinação de risco e fatores envolvendo múltiplas variáveis também foram desenvolvidos a partir das epidemias de 2016, por exemplo, (i) avaliação de risco espaço-temporal demonstrando a propensão para a dispersão da FAS no Brasil (KAUL *et al.*, 2018), (ii) previsões assertivas de circulação da FAS e determinação de fatores e áreas de risco (THOISY *et al.*, 2020).

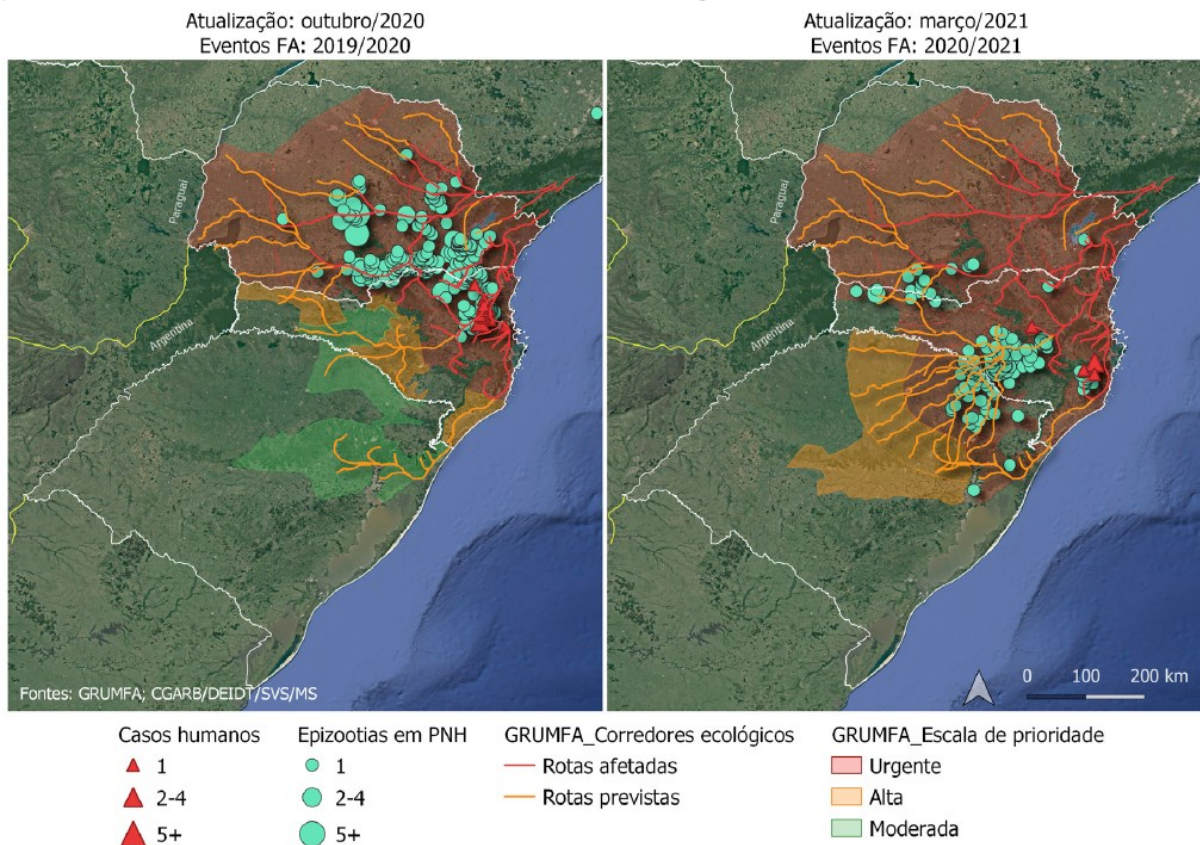
Dentre esses estudos espaciais, destaca-se o uso do SSIS-Geo, um modelo importante de decisão na saúde, que vem sendo desenvolvido pelo Centro de

Informação em Saúde Silvestre (CISS) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). É um espaço virtual destinado ao tema saúde silvestre e humana, que desenvolve modelos de previsão da ocorrência da circulação de doenças em animais silvestres antes que acometam humanos (CISS, 2021).

O alerta do SSIS-Geo será gerado considerando parâmetros pré-determinados como a proximidade geográfica e temporal entre registros feitos pelos usuários e especialistas, o tipo de animal observado, as características e impactos ambientais observados no local da observação e condições físicas do animal (Figura 10). Uma vez identificada uma situação anormal, pelo modelo de alerta, o Centro de Informação em Saúde Silvestre tornará disponível a informação para que os setores responsáveis para tomada de decisão (CISS, 2021).

O SSIS-Geo tem sido utilizado na região Sul do Brasil durante a atual circulação viral e reduziu 82,9% os eventos sem identificação do gênero/espécie dos animais envolvidos, e 76,5% os eventos sem registro das coordenadas geográficas (BRASIL, 2021a).

Figura 10 – Mapa da distribuição das rotas prováveis de dispersão da FAS no Sul do Brasil, traçadas a partir dos modelos de favorabilidade e de corredores ecológicos.



Fonte: GRUMFA; CGARB/DEIDT/SVS/MS; In: BRASIL, 2021b.

3 JUSTIFICATIVA

Considerando o potencial epidêmico e a alta letalidade da FAS observados na expansão das áreas de circulação viral no Brasil, a pouca compreensão do comportamento das epidemias, da dispersão viral, dos fatores associados, o elevado risco de reurbanização em função do elevado número de municípios infestados por *Ae. aegypti*, foi considerado urgente entender o comportamento espacial e temporal da FAS na perspectiva da Saúde Única, para avançar nas medidas de vigilância e assistência, e na tentativa de contribuir com o SUS com a compreensão de questões relacionadas a essa doença que ainda se dispersa, provocando tantos óbitos, e deixando muitas dúvidas.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Descrever e analisar os padrões de distribuição e dispersão da FAS, e determinar o risco espaço-temporal e os fatores associados à ocorrência de casos humanos no Sudeste do Brasil entre 2016 e 2019.

4.2 Específicos

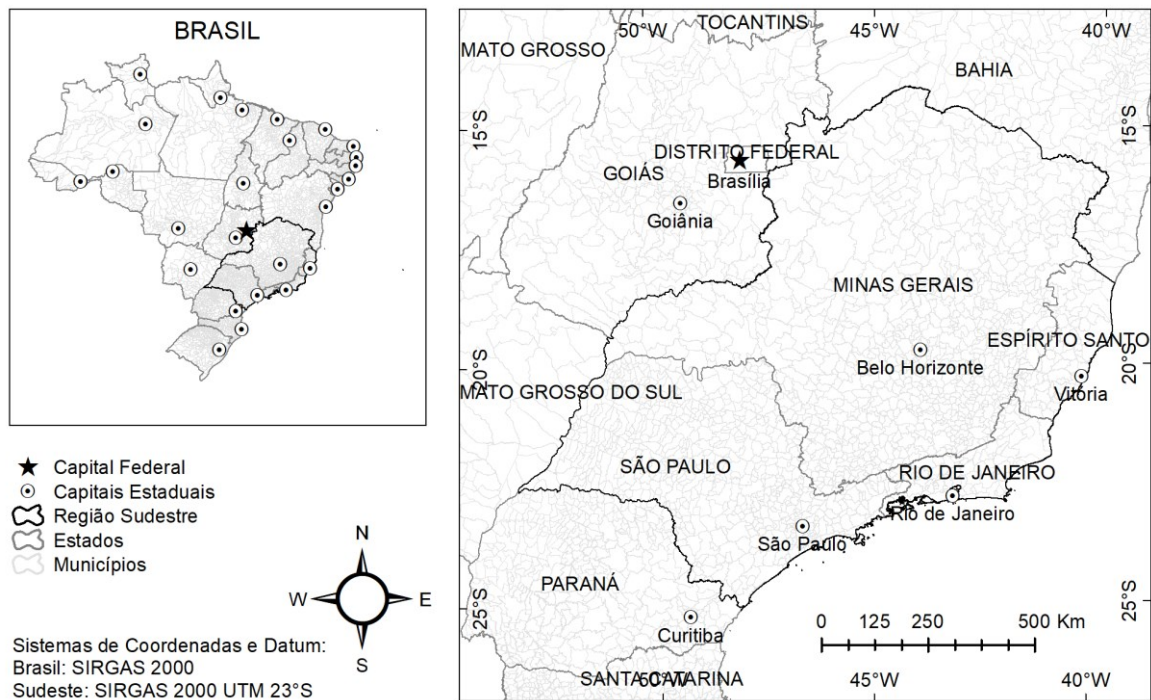
- Descrever e analisar o perfil e a distribuição espacial e temporal dos casos de FAS em humanos e PNH, e dos potenciais fatores associados;
- Analisar os padrões epidemiológicos espaciais e temporais da FAS;
- Determinar os fatores epidemiológicos e ambientais associados à ocorrência de casos humanos de FAS; e
- Analisar os padrões da dispersão da FAS, e determinar o risco espaço-temporal de ocorrência de casos humanos.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Área de estudo

A região Sudeste do Brasil compreende quatro Estados, contendo 1.668 municípios: Minas Gerais (MG) (n = 853), Espírito Santo (ES) (n = 78), Rio de Janeiro (RJ) (n = 92) e São Paulo (SP) (n = 645) (Figura 11). Possui uma área de 924,5 milhões de quilômetros quadrados (km²) e uma população estimada de 89,6 milhões de habitantes, sendo aproximadamente 7% na área rural. É a região mais desenvolvida economicamente do Brasil, concentrando grande parte do Produto Interno Bruto brasileiro e com alto Índice de Desenvolvimento Humano (IBGE, 2021).

Figura 11 – Mapa da área de estudo mostrando os limites dos Estados e municípios do Brasil, a localização das capitais federais e estaduais, com foco na região Sudeste.



Fonte: IBGE, 2021.

As temperaturas médias municipais variam entre 9,28-24,78 graus Celsius (°C), a precipitação anual varia entre 687-3,249 milímetros (mm) e as elevações variam de 4-1.486 metros acima do nível do mar (FICK; HIJMANS, 2018). O clima é classificado como tropical, variando de quente a mesotérmico e superúmido a semiárido. Compreende os biomas Mata Atlântica, Cerrado e Caatinga de alta biodiversidade,

mas com alto grau de antropização devido à agricultura, mineração, industrialização e densa urbanização (IBGE, 2021).

5.2 Bases de dados

Foram compilados bancos de dados de livre acesso, incluindo variáveis epidemiológicas e ambientais de diferentes fontes:

- Casos de FAS em humanos e em PNH, do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), da Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde do Brasil (SVS/MS) (BRASIL, 2019c);
- Cobertura vacinal estimada contra FA, do Sistema Nacional de Informações do Programa de Imunizações (SIPNI), da SVS/MS (BRASIL, 2021c);
- Bioclima (Temperatura Média Anual, Precipitação Anual) e Elevação do WorldClim versão 2.1 (FICK; HIJMANS, 2018);
- Cobertura e uso da terra, do *Copernicus Global Land Service* (Mapa de Classificação Discreta da Cobertura da Terra, Fração de Cobertura Arborizada, e Albedo de Superfície Direcional) (COPERNICUS, 2021), e do Projeto Brasileiro de Mapeamento de Uso e Cobertura da Terra (Classificação Discreta), versão 5.0 (SOUZA *et al.*, 2020)
- Grau de Urbanização, Biomas, Hidrografia, Estimativa Populacional, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2017, 2021); e
- *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus* (KRAEMER, 2015).

5.3 Desenho/Delineamento do estudo

Foi utilizado o software Microsoft Excel (MICROSOFT, 2019) para revisar os dados da FAS em humanos e PNH, corrigir datas (primeiros sintomas, notificação, óbito, nascimento, geralmente alvo de erros de digitação), padronizar idades (de A042 para 42), e geocódigos (de 6 para 7 dígitos, padrão shape IBGE), verificar a completude das variáveis, e selecionar dados conforme critérios de inclusão e exclusão. Foi utilizado também para unificar bancos de dados epidemiológicos e ambientais, consolidar dados em tabelas e gráficos descritivos, e em tabelas de atributos para análises estatísticas espaciais e temporais.

Os casos de FAS em humanos (ou casos humanos) utilizados foram confirmados por critérios clínico-laboratoriais ou por vínculo epidemiológico, e considerados por LPI, por data de primeiros sintomas, de notificação e de óbito. A taxa de letalidade foi calculada da seguinte forma: número de óbitos no período / número de casos no mesmo período na mesma localidade.

Os casos de FAS em PNH (ou epizootias) também foram confirmados por critérios clínico-laboratoriais e por vínculo epidemiológico, e considerados por gênero taxonômico, por local de ocorrência e por data da ocorrência.

Os casos confirmados sem data dos primeiros sintomas, ou sem LPI, ou em investigação, e ou descartados não foram considerados. Apesar de o ciclo 2018-2019 ter apresentado limitações, principalmente por casos em investigação, devido ao transcorrer da epidemia no momento da obtenção do banco de dados, os dados restantes foram considerados.

Os dados de casos humanos e epizootias foram agregados, conforme análise, em diferentes arranjos espaciais (municípios; regiões epidemiológicas; Estados; Brasil) e temporais (dias, semanas epidemiológicas; ciclos sazonais: 26^a semana epidemiológica no primeiro ano à 25^a no ano subsequente; grandes ciclos epidemiológicos, e para ciclos 2016-2019, foco desta tese).

Os dados das estimativas de cobertura vacinal foram agregados por município, Estado e ano na fonte dos dados, e se referem ao consolidado até dezembro daquele ano, ou seja, ao meio do respectivo ciclo sazonal (por exemplo, a cobertura vacinal de 2016 corresponde a meio do ciclo sazonal 2016-2017).

As variáveis ambientais foram temporalmente estáticas, representando o cenário pré-epidêmico. Os dados bioclimáticos foram relativos às médias do período entre 1970-2000, a cobertura e uso do solo foram de 2016, os biomas e hidrografia de 2020, a urbanização de 2017, e *Aedes* de 2013.

O estudo focou no Sudeste nos ciclos compreendidos entre 2016-2019. Porém, para contextualização analítica, foram utilizados dados espaciais extra Sudeste e dados temporais anteriores, dentre eles, casos humanos entre 1932-1942 (Figura 4 e Figura 5), casos humanos e epizootias, e cobertura vacinal entre 1997-2016, e uso e ocupação do solo em 1997.

No software de geoprocessamento e análise espacial ArcMap, da Environmental Systems Research Institute (ESRI, 2018), foram importados os dados espaciais, relacionados os bancos de dados consolidados a arquivos espaciais dos

municípios do IBGE (IBGE, 2021), gerados mapas descritivos, realizadas análises e estatísticas espaciais e temporais, e capturados dados espaciais para banco de dados tabulares para estatística de determinação dos fatores associados.

No software de varredura estatística espacial SaTScanTM (KULLDORFF; INFORMATION MANAGEMENT SERVICES, 2009), foram utilizados dados de casos humanos, localização e população municipais para determinação do Risco Relativo (RR) espaço-temporal da ocorrência de casos humanos de FAS.

No software Stata (STATA, 2015), foram utilizados casos humanos como variável dependente ou desfecho e potenciais variáveis explicativas ou independentes para determinar a Razão de Chance (RC) da ocorrência de casos humanos e os fatores epidemiológicos e ambientais associados.

Nas análises espaciais, foram utilizados o Sistema de Referência Geocêntrico para as Américas de 2000 (SIRGAS 2000) como referência para o sistema de coordenadas geográficas e Datum (IBGE, 2021). Foram utilizados os formatos em metros de Universal Transverse Mercator (UTM) 23° Sul, mais apropriado para a escala do Sudeste, com uma projeção que mantém com precisão a distância e área corretas, ou em Graus decimais conforme escala e exigência analítica.

A seguir são apresentados os resultados em quatro Capítulos, cada um contendo seus objetivos específicos, metodologias detalhadas e resultados. Após, se encontram Discussão integrada, Conclusões Finais, Referências Bibliográficas e Apêndices com informações suplementares.

5.4 Considerações éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (Anexo; Protocolo CAAE: 85802418.8.0000.5149). Os dados de casos de FAS em humanos e PNH foram obtidos na Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2019c; Protocolo e-SIC: 25820006289201966) e foram analisados de forma agregada, respeitando o anonimato dos pacientes. Os outros dados são de livre acesso.

6 CAPÍTULOS

6.1 Capítulo 1: Perfil epidemiológico e distribuição espacial e temporal da febre amarela silvestre e de potenciais fatores associados

6.1.1 Objetivos

Descrever e analisar o perfil epidemiológico e a distribuição espacial e temporal dos casos de FAS em humanos e PNH no Sudeste do Brasil entre 2016-2019, e os potenciais fatores associados.

6.1.2 Metodologia

A partir da consolidação de bancos de dados do SINAN, foram elaboradas tabelas e gráficos dinâmicos no Excel (MICROSOFT, 2019) descrevendo (i) o perfil dos casos humanos (sexo, faixa etária, raça/cor, zona de residência, ocupação no Sudeste), (ii) o perfil das epizootias (gênero taxonômico por Estado), e (iii) a distribuição dos casos humanos (número de casos, óbitos e municípios, taxa de letalidade e cobertura vacinal), e das epizootias (número de casos e municípios) por Estado.

Foram criadas tabelas dinâmicas de atributos espaciais por município e por ciclo sazonal entre 2016-2019 para elaboração de mapas descritivos no ArcMap (ESRI, 2018) para análise e interpretação da distribuição (i) dos dados humanos (casos, óbitos, letalidade e cobertura vacinal), (ii) dos dados de epizootias (casos e gênero taxonômico).

Foram elaborados mapas descritivos das variáveis ambientais potencialmente relacionadas à FAS: temperatura média anual, precipitação anual, elevação em relação ao nível do oceano, biomas, hidrografia, cobertura e uso do solo, mudança da cobertura e uso do solo majoritários, fração de cobertura arbórea, albedo de superfície direcional, grau de urbanização, e *Ae. albopictus*.

6.1.3 Resultados

Entre os ciclos 2016-2019, ocorreram epidemias massivas de FAS em humanos e em PNH no Sudeste do Brasil, muito superiores aos experimentados até a década de 1940. Foram confirmados 2.178 casos humanos, correspondente a 81% dos casos desde 1997. Apenas 33 casos foram confirmados em LPI fora do Sudeste entre os ciclos 2016-2019.

Os casos humanos foram em sua maioria do sexo masculino (82%), da faixa etária de 30-70 anos (77%), da cor parda (70%), residentes de zona rural (56%), e trabalhadores agropecuários (Figura 12; Tabela 1A-D; Apêndice A). Foram observadas elevada taxa de incompletude de dados relacionados à raça/cor (85% sem dados), zona de residência (65%), ocupação (60%) e escolaridade (100%) (Apêndice B).

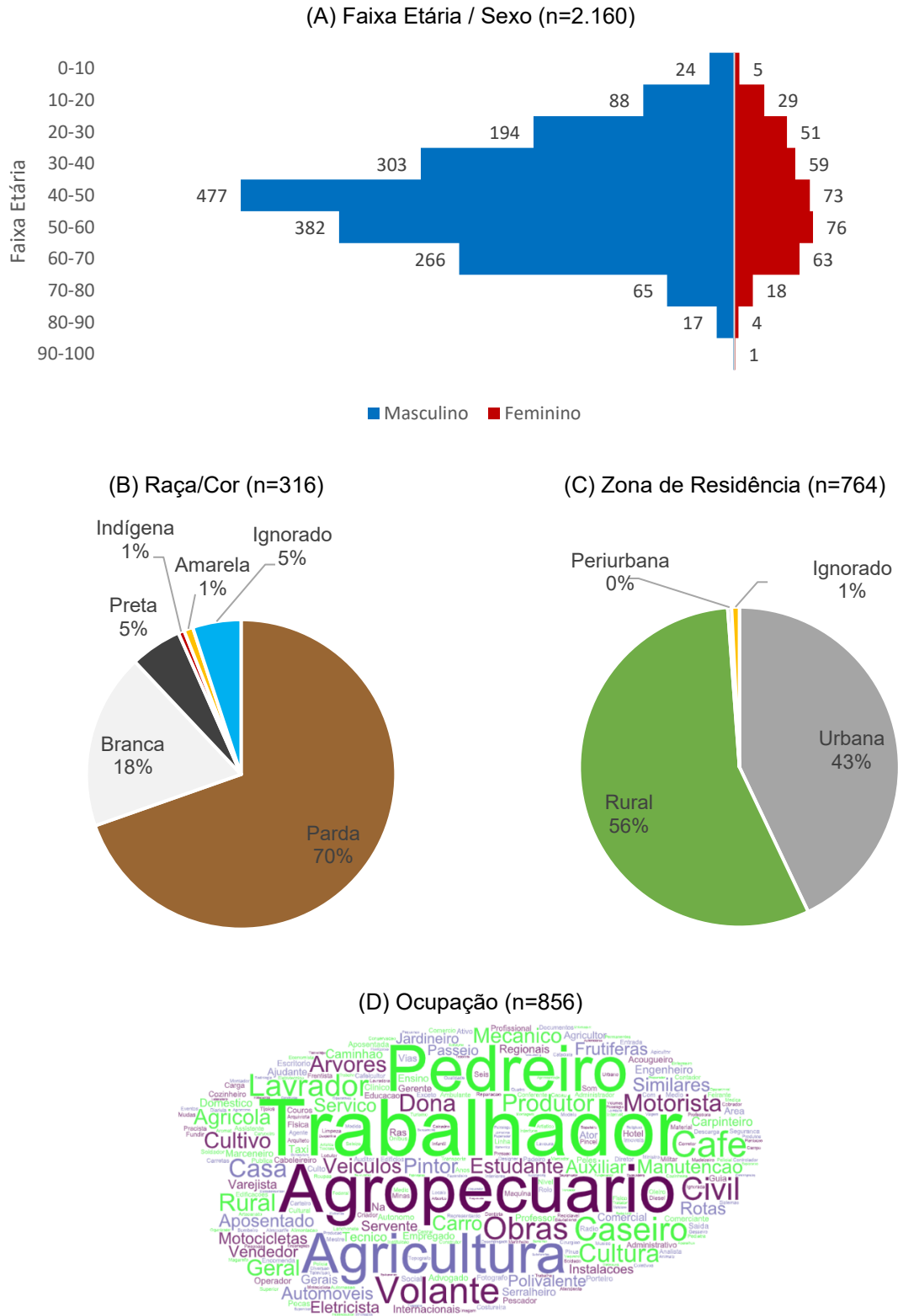
Foram confirmadas 2.911 epizootias entre 2016-2019, correspondente a 53% dos casos desde 1997. Apenas 395 epizootias foram confirmados em LPI fora do Sudeste nos ciclos 2016-2019.

Dos gêneros identificados no Sudeste, *Alouatta* foi o mais afetado pela FAS (37%), seguido de *Callithrix* (16%). Apenas 2,1% dos casos ocorreram em *Cebus* e *Sapajus*, estando ausentes no RJ e ES respectivamente. Dentre os outros gêneros, foram afetados 15 indivíduos de *Callicebus*, um de *Aotus*, *Ateles*, *Leontopithecus* e *Saimiri*, e o restante, não identificados, corresponderam a 45% (Figura 13; Tabela 2).

MG, ES e SP registraram cada um aproximadamente 1/3 das epizootias. Casos em *Alouatta*, *Cebus* e *Sapajus* ocorreram predominantemente em SP, e *Callithrix* em MG.

Devem ser consideradas as limitações ligadas ao esforço amostral das epizootias e à identificação de gêneros. Basta apenas um caso confirmado de FAS em PNH numa região, independente do gênero, para acionamento de medidas preventivas e emergenciais, o que pode reduzir o esforço amostral local.

Figura 12 – Gráficos com perfil epidemiológico da FAS em humanos por (A) sexo e faixa etária, (B) proporções de casos por raça/cor e (C) por zona de residência, e (D) ocupações no Sudeste do Brasil entre 2016-2019.



Fonte: BRASIL, 2019c.

Tabela 1 – Número de casos humanos de FAS por (A) faixa etária, (B) raça/cor, (C) zona de residência, e (D) ocupações mais citadas no Sudeste do Brasil entre 2016-2019.

A)

Faixa Etária	Número de casos humanos de FA			%
	Masculino	Feminino	Total	
0-10	24	5	29	1.3%
10-20	88	29	117	5.4%
20-30	194	51	245	11.2%
30-40	303	59	362	16.6%
40-50	477	73	550	25.3%
50-60	382	76	458	21.0%
60-70	266	63	329	15.1%
70-80	65	18	83	3.8%
80-90	17	4	21	1.0%
90-100	1	1	2	0.1%
Sem dados			18	0.8%
Total	1.817	379	2.178	100.0%

Fonte: BRASIL, 2019c.

B)

Raça/Cor	Número de casos humanos de FA	%
Parda	220	10.1%
Branca	58	2.7%
Preta	17	0.8%
Indígena	2	0.1%
Amarela	3	0.1%
Ignorado	16	0.7%
Sem dados	1.862	0.1%
Total	2.178	100.0%

Fonte: BRASIL, 2019c.

C)

Zona de Residência	Número de casos humanos de FA	%
Urbano	328	15.1%
Rural	427	19.6%
Periurbano	3	0.1%
Ignorado	6	0.3%
Sem dados	1.414	0.1%
Total	2.178	100.0%

Fonte: BRASIL, 2019c.

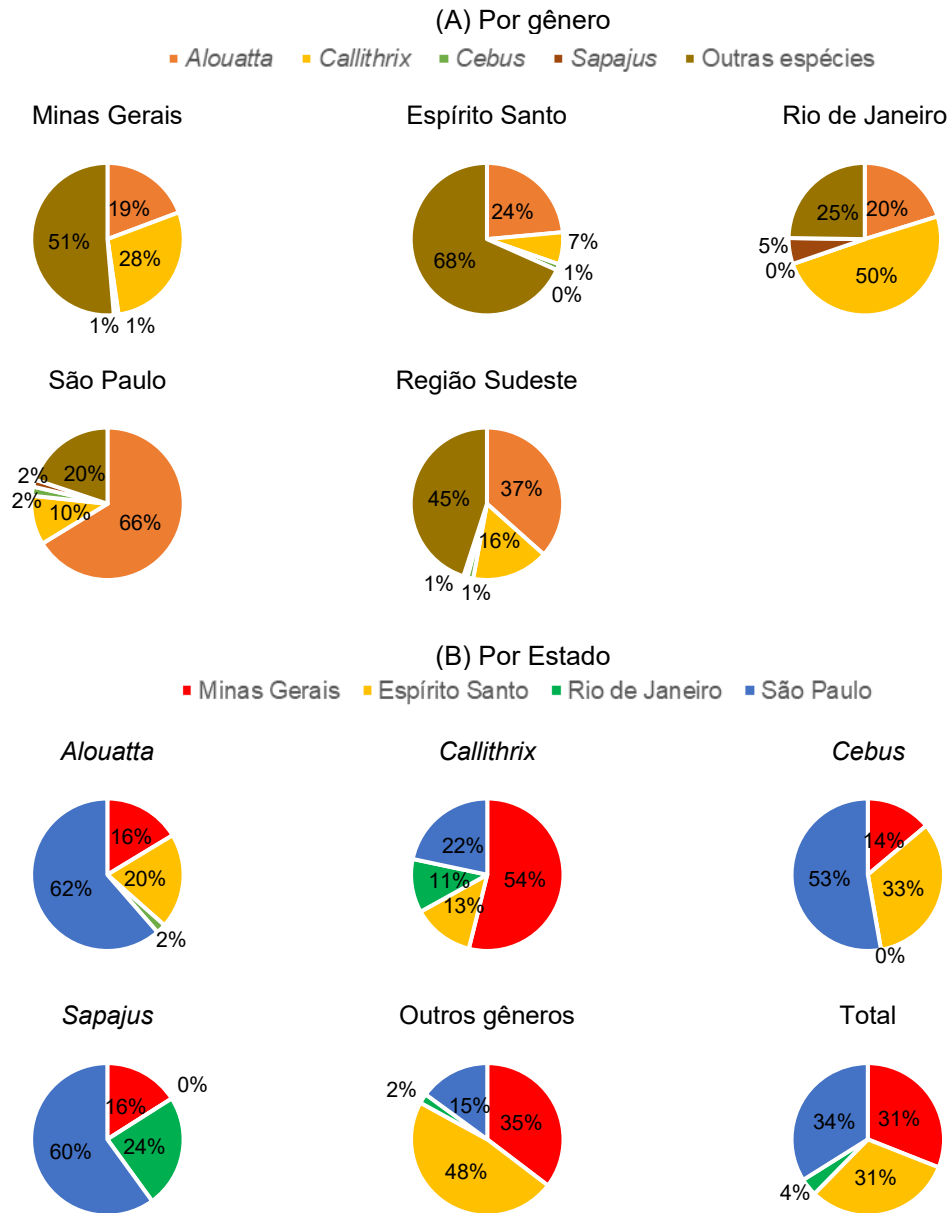
D)

Ocupação	Número de casos humanos de FA	%
Trabalhador agropecuário	255	11,7%
Pedreiro	83	3,8%
Trabalhador volante da agricultura	64	2,9%
Caseiro agricultura	34	1,6%
Lavrador	27	1,2%
Outras*	393	18,0%
Sem dados	1.322	60,7%
Total Geral	2.178	100,0%

Fonte: BRASIL, 2019c.

*Apêndice A

Figura 13 – Gráficos com proporções do número de epizootias, (A) por gênero e (B) por Estado do Sudeste do Brasil entre 2016-2019.



Fonte: BRASIL, 2019c.

Tabela 2 – Número de epizootias por gênero e por Estado do Sudeste do Brasil entre 2016-2019.

Estados	Número de casos de FA em PNH por gênero					Total	%
	<i>Alouatta</i>	<i>Callithrix</i>	<i>Cebus</i>	<i>Sapajus</i>	Outros		
MG	174	256	5	4	463	902	31.0%
ES	215	62	12	0	624	913	31.4%
RJ	22	54	0	6	27	109	3.7%
SP	654	103	19	15	196	987	33.9%
Sudeste	1.065	475	36	25	1.310	2.911	100.0%

Fonte: BRASIL, 2019c.

Em 2016-2017, os casos humanos se concentraram em MG e ES, em 2017-2018 em MG e SP, e em 2018-2019 somente em SP. Em 2016-2017, as epizootias se concentraram em MG e ES, em 2017-2018 e 2018-2019 apenas em SP. Os casos humanos ocorreram em 361 municípios, principalmente em MG em 2017-2018, e as epizootias ocorreram em 275 municípios, principalmente em MG em 2016-2017. Os 706 óbitos por FAS seguiram a tendência de casos humanos, e a taxa de letalidade no Sudeste e nos Estados foi de aproximadamente 32%, com exceção dos períodos não epidêmicos (Tabela 3).

Tabela 3 – Número de casos, óbitos, letalidade e cobertura vacinal para FAS em humanos, número de casos em PNH, número de municípios com casos de FAS em humanos e PNH, percentual de municípios com cobertura vacinal acima de 95%, por estados do Sudeste do Brasil, e por ciclos sazonais entre 2016-2019.

Ciclos sazonais		2016-2017	2017-2018	2018-2019	Total	2016-2017	2017-2018	2018-2019	Total
Humanos	Estados	Número de casos de FAS em humanos				Número de municípios com casos de FAS em humanos			
	MG	445	531	-	976	74	116	-	190
	ES	248	6	-	254	37	3	-	40
	RJ	21	281	-	302	9	39	-	48
	SP	22	552	72	646	12	71	14	83
	Sudeste	736	1.370	72	2.178	132	229	14	361
Óbito e Letalidade	Estados	Número de óbitos de FAS em humanos				Letalidade da FAS em humanos			
	MG	137	175	-	312	31%	33%	-	32%
	ES	80	1	-	81	32%	17%	-	32%
	RJ	7	91	-	98	33%	32%	-	32%
	SP	9	190	16	215	41%	34%	22%	33%
	Sudeste	233	457	16	706	32%	33%	22%	32%
Cobertura vacinal	Estados	Porcentagem de cobertura vacinal				Percentual de municípios com cobertura vacinal acima de 95%			
	MG	86,03	81,76	94,19	-	24,88	22,54	29,02	-
	ES	0,42	61,95	73,87	-	0,00	0,66	1,86	-
	RJ	0,22	26,44	49,26	-	0,06	0,48	0,42	-
	SP	18,63	24,09	60,18	-	10,91	9,47	13,97	-
	Sudeste	29,50	39,40	66,36	-	35,85	33,15	45,26	-
PNH	Estados	Número de casos de FAS em PNH				Número de municípios com casos de FAS em PNH			
	MG	841	61	-	902	95	29	-	124
	ES	911	2	-	913	35	2	-	37
	RJ	47	53	9	109	11	21	6	32
	SP	288	686	13	987	35	47	5	82
	Sudeste	2.087	802	22	2.911	176	99	11	275

Fonte: BRASIL, 2019c, 2021c.

Em 2016, no período pré-epidêmico, MG registrou coberturas vacinais altas, porém abaixo de 95%, e SP, ES, RJ registraram coberturas vacinais muito baixas. Com o início da epidemia, a cobertura vacinal no Sudeste aumentou 2,25 vezes, e o número de municípios com cobertura acima de 95% aumentou 1,26 vezes entre os

ciclos 2016-2019. Porém, mais da metade dos municípios (~55%) ainda mantinham coberturas vacinais abaixo de 95% em 2019.

A partir da distribuição desses dados por municípios para cada ciclo sazonal, foram observados grupos de municípios com muitos casos (regiões epidêmicas), com poucos casos, e com nenhum caso humanos ou epizootia, distintos espacial e temporalmente, transcendendo fronteiras administrativas (estados e macrorregiões de saúde) (Figura 14).

Em 2016-2017, foram observados poucos casos humanos e epidemia em PNH no Norte de MG, epidemia em humanos e PNH no Nordeste de MG e Leste de MG com ES, epidemia em PNH e ausência de casos humanos no Triângulo de MG com Norte de SP, epidemia em humanos e PNH no RJ com Zona da Mata de MG e no Oeste de MG com Leste de SP.

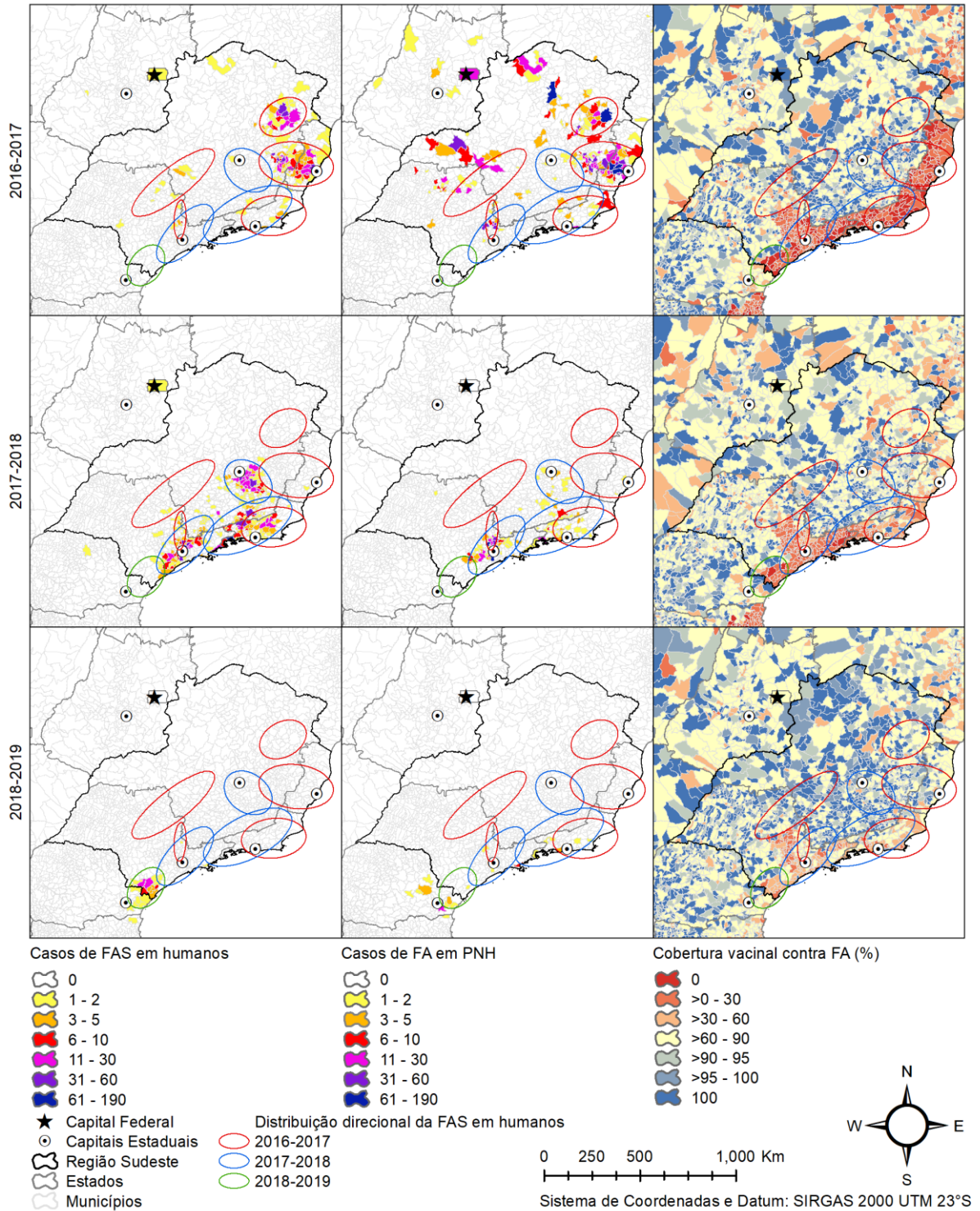
Em 2017-2018, foram observados ausência de casos humanos e de epizootias no Norte de MG, no Nordeste de MG e Leste de MG com ES, e no Triângulo de MG com Norte de SP, poucos casos humanos no Oeste de MG e Leste de SP, e epidemia em humanos e PNH no RJ com Zona da Mata de MG, na Região Metropolitana de Belo Horizonte (RMBH), e na Região Metropolitana de São Paulo (RMSP). Em 2018-2019, foram observados poucos casos em PNH no RJ e na RMSP, e epidemia em humanos e PNH no Sul de SP com PR.

Em todo o período, municípios com poucos casos humanos ocorreram geralmente isolados ou no entorno de regiões com muitos casos humanos. Em 2016-2017, as epizootias se concentraram nas regiões de epidemia em humanos, e foram mais dispersos pelo Sudeste do que em relação aos ciclos posteriores, quando se concentraram apenas nas regiões de epidemia em humanos, sendo menos intenso na RMBH e no RJ com Zona da Mata. Em 2018-2019, as epizootias ocorreram nas regiões de epidemia em humanos, com casos isolados no interior do PR.

Foi observado que algumas regiões epidêmicas para humanos se conectar de um ciclo para o outro, dando a impressão de movimento contínuo da FAS pela paisagem (por exemplo, do Leste de MG com ES em 2016-2017 deslocando para a RMBH e com RJ com Zona da Mata MG em 2017-2018, e da RMSP em 2018-2019 deslocando para Sul de SP e PR em 2018-2019), sempre com áreas com poucos casos em humanos e epizootias entre elas. Foram observados ainda a ausência de casos humanos e epizootias no Noroeste de MG e no Oeste de SP, e muito poucos

casos entre a RMBH e Oeste de MG, e entre o RJ e a RMSP, áreas essas atuando como barreiras ecológicas para a FAS na paisagem.

Figura 14 – Mapas da distribuição espacial e temporal dos casos de FAS em humanos e em PNH, e cobertura vacinal contra FA, por municípios do Sudeste do Brasil, por ciclos epidemológicos sazonais entre 2016-2019.



Fonte: BRASIL, 2019c, 2021c.

A cobertura vacinal contra FA em 2016 foi muito baixa em todos os municípios do ES, RJ, do litoral de SP e da RMSP, potencialmente relacionada à desatualização dos dados nessas regiões. Em MG e nas demais regiões de SP, foram observadas uma distribuição espacial aparentemente mais dispersa de municípios com altas e médias coberturas vacinais, sendo alguns municípios com vizinhos em situações similares.

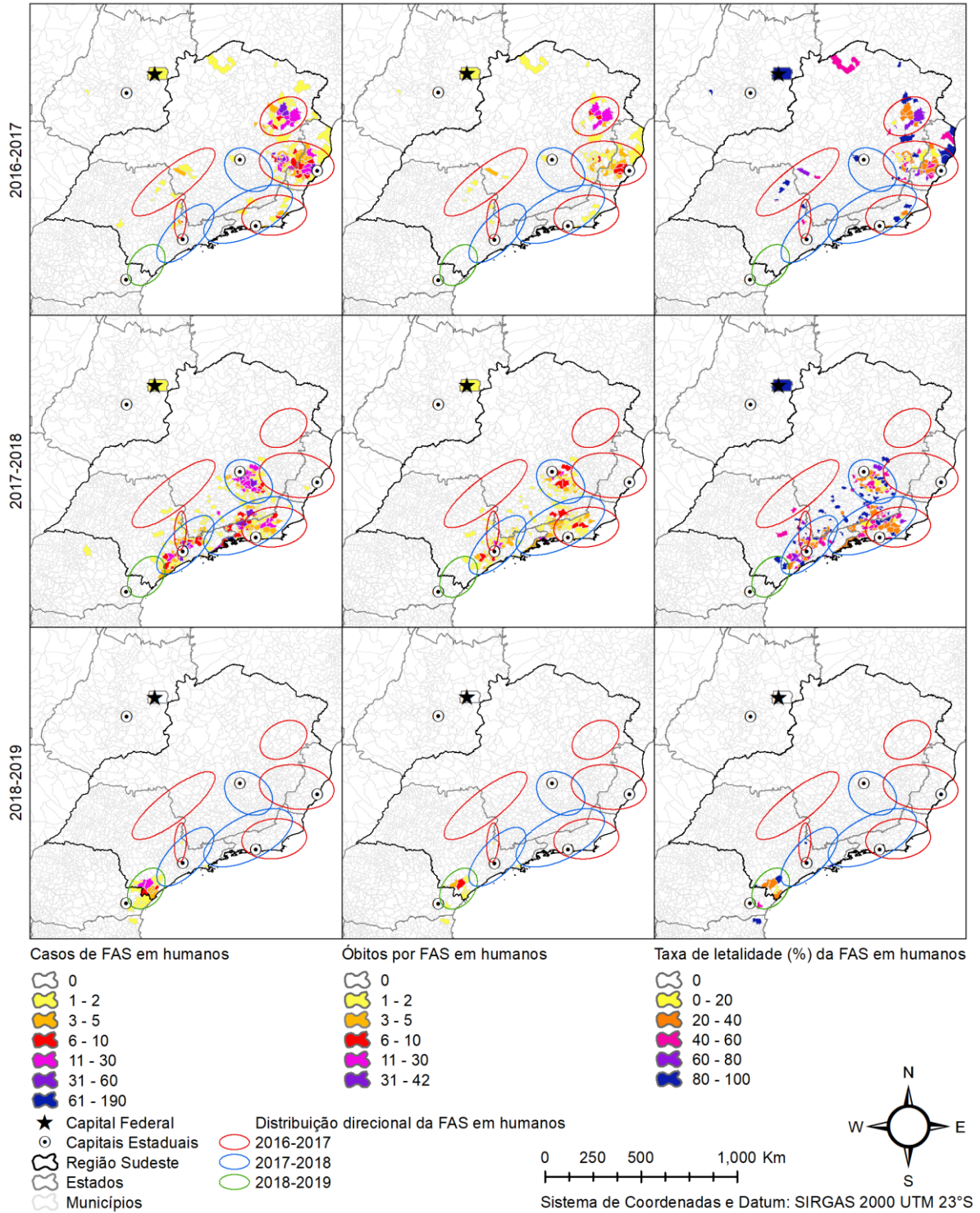
Em 2017, com o avanço da epidemia, foi observado grande aumento da cobertura vacinal no ES, médio aumento no RJ, pouco aumento no litoral de SP e RMSP. Em MG e nas demais regiões de SP, foi observada uma pequena redução da cobertura vacinal, provavelmente devido atualização de dados.

Em 2018, com novo avanço da epidemia, foi observado importante aumento da cobertura vacinal no ES, RJ, litoral de SP e RMSP, porém, ainda abaixo dos 90%. O avanço da cobertura vacinal de 2016 para 2017 no Sudeste, ainda com a atualização em MG e SP, não impediu a ocorrência de epidemias em humanos nessas regiões, principalmente na RMBH, onde muitos municípios já apresentavam coberturas acima de 95%.

Em MG e nas demais regiões de SP, foi observado aumento da cobertura vacinal, com muitos municípios atingindo 95%, mas com muitos de seus vizinhos com coberturas abaixo de 90%, mantendo-se risco constante em todas as regiões do Sudeste até 2019.

Os óbitos humanos por FAS seguiram os mesmos padrões espaciais e temporais dos casos humanos: muitos óbitos nas regiões epidêmicas para humanos, e poucos óbitos no entorno das regiões epidêmicas e em municípios isolados. Porém, foi observada taxa de letalidade maior no entorno das regiões epidêmicas e nos municípios mais isolados (Figura 15).

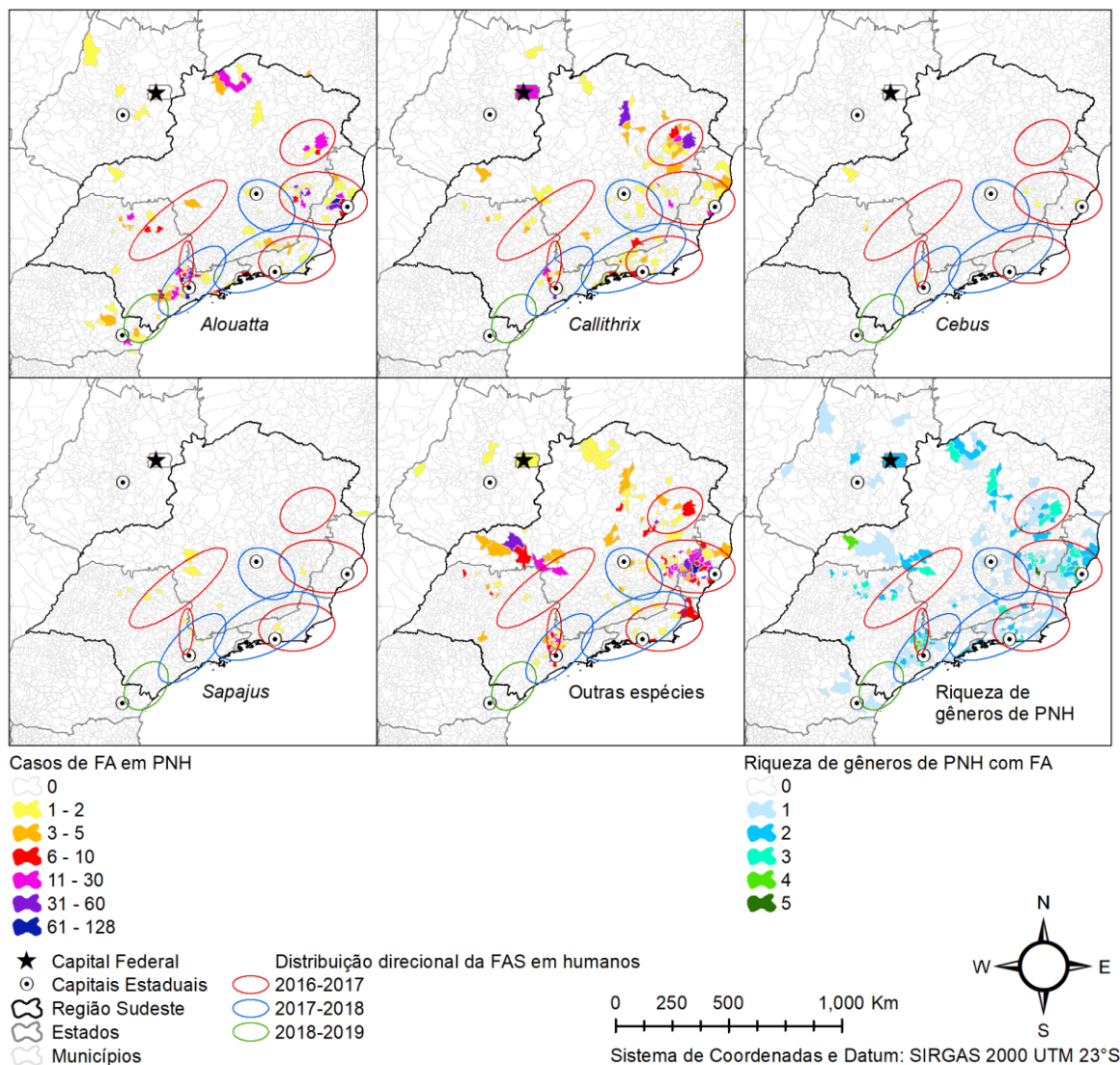
Figura 15 – Mapas da distribuição espacial e temporal dos casos, óbitos e letalidade da FAS em humanos, por municípios do Sudeste do Brasil, por ciclos epidemiológicos sazonais entre 2016-2019.



Fonte: BRASIL, 2019c.

A distribuição espacial e temporal das epizootias para os gêneros de PNH *Alouatta* e *Callithrix* seguiram os padrões da distribuição geral de PNH, sendo dispersos por todo o Sudeste (Figura 16). Casos de FAS em *Cebus* e *Sapajus* foram raros e dispersos. Regiões epidêmicas para PNH apresentaram maior riqueza de gêneros. No entanto, quanto maior e mais estruturada a vigilância de epizootias em PNH na região, maior a chance de identificar mais gêneros e mais indivíduos, uma das limitações desses dados.

Figura 16 – Mapas da distribuição espacial e temporal dos casos de FAS por gênero de PNH, por municípios do Sudeste do Brasil, acumulado entre os ciclos sazonais 2016-2019.



Fonte: BRASIL, 2019c.

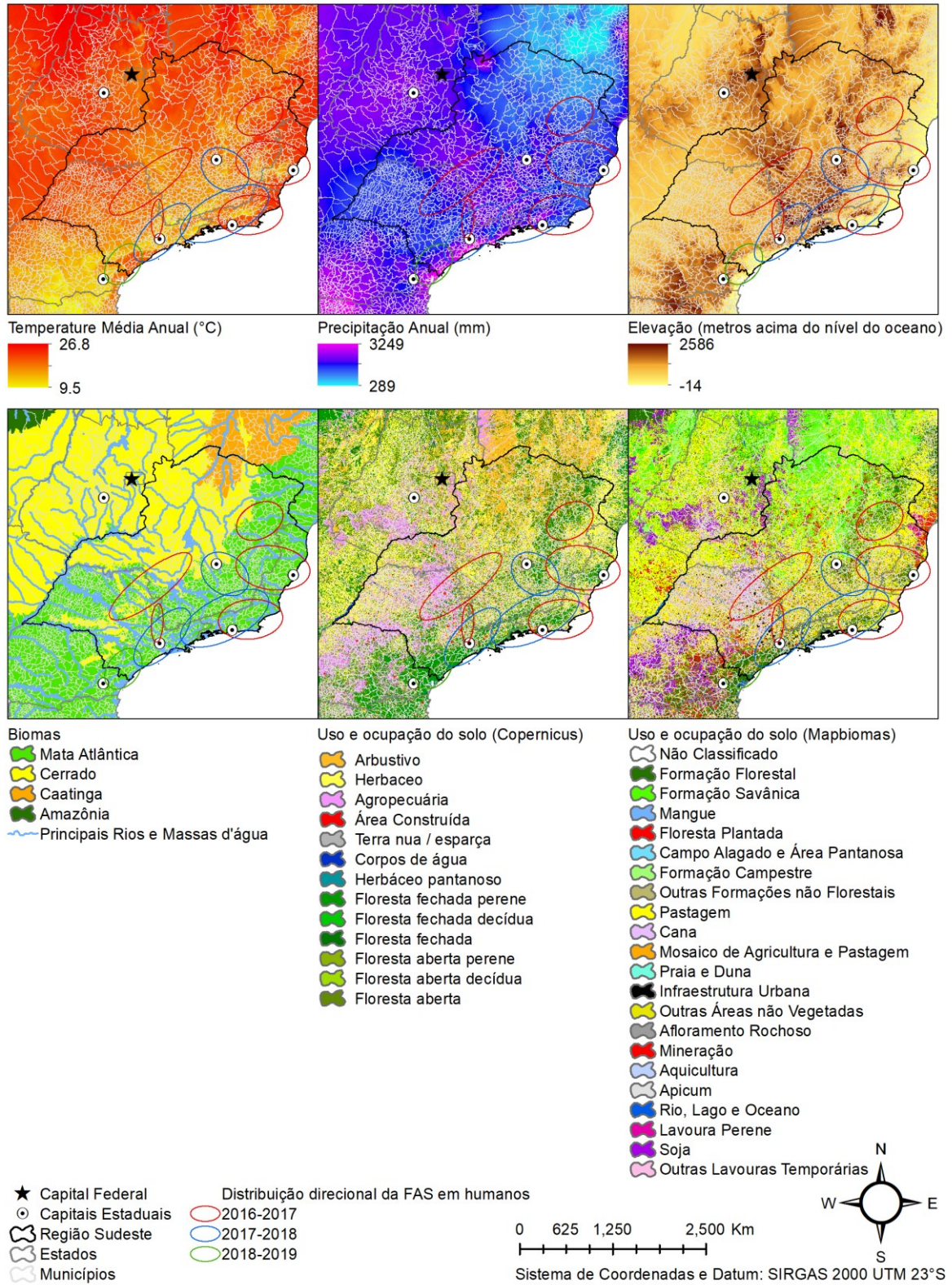
A FAS, em virtude da sua natureza selvagem, apresentou potenciais relações com variáveis ambientais. Casos isolados em humanos e PNH ocorreram em diferentes condições climáticas. Porém, regiões epidêmicas ocorreram em algumas zonas climáticas específicas, com precipitação anual entre 1.000-2.000mm, temperatura média anual entre 14-22°C e locais com médias elevações (Figura 17).

No Sudeste, epidemias de FAS ocorreram predominantemente no bioma Mata Atlântica, em áreas dominadas por mosaico de vegetação florestal e agropecuária, porém, com maiores densidades de florestas, maior fração de cobertura arbórea e menor albedo de superfície direcional. As regiões epidêmicas ocorrem mais distantes dos principais dos rios, geralmente locais com uso menos intensivo do solo, e mais próximas às cabeceiras das bacias, geralmente mais montanhosas e com vegetação mais preservada.

Foram observados também que as regiões epidêmicas se sobrepuseram às áreas com mudança na cobertura e uso do solo majoritário entre 1997 e 2019, e em áreas classificadas como baixo e moderado grau de urbanização (Figura 18). No entanto, isso incluiu cinco importantes capitais brasileiras, e outras importantes áreas urbanizadas no interior classificadas como densamente urbanizadas, infestadas por *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus*.

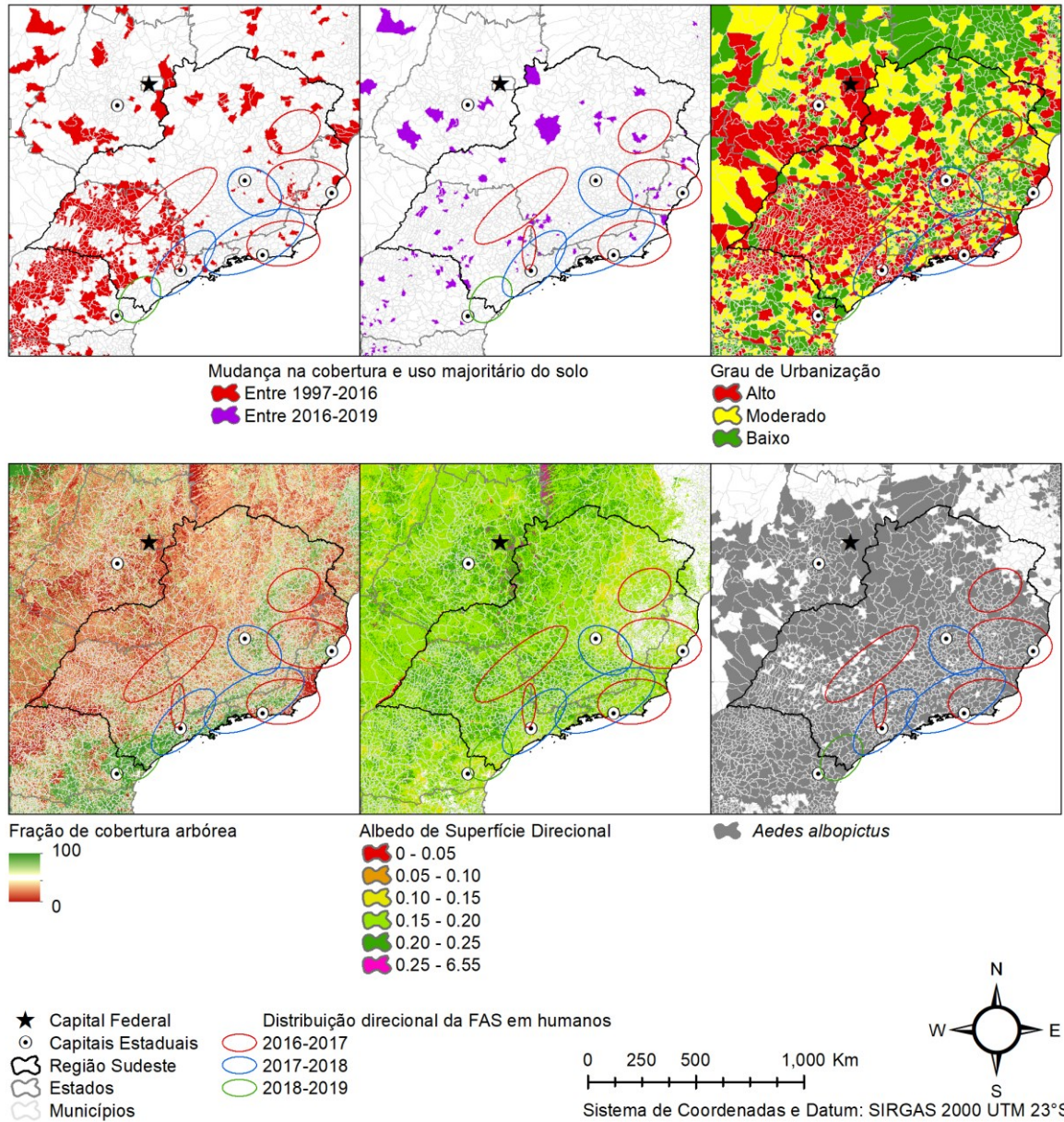
Em regiões não epidêmicas, foram observadas paisagens dominadas por um mosaico de vegetação herbácea, diferentes áreas de agropecuária extensivas, e com poucos, pequenos e isolados fragmentos florestais. Além disso foi observada ausência de circulação viral em áreas com características ambientais extremas, como altitudes elevadas, precipitação e temperatura baixas, e muito desmatadas.

Figura 17 – Mapas da distribuição espacial da temperatura média anual, precipitação anual, elevação em relação ao nível do oceano, biomas, principais rios, e cobertura e uso do solo no Sudeste do Brasil.



Fonte: FICK; HIJMANS, 2018; IBGE, 2021; COPERNICUS, 2021; SOUZA et al., 2020.

Figura 18 – Mapas da distribuição espacial da mudança da cobertura e uso do solo majoritários, grau de urbanização, fração de cobertura arbórea, albedo de superfície direcional e *Ae. albopictus* no Sudeste do Brasil.



Fonte: SOUZA et al., 2020; IBGE, 2017, 2021; COPERNICUS, 2021; KRAEMER et al., 2015.

6.2 Capítulo 2: Padrões espaciais e temporais da febre amarela silvestre no Sudeste do Brasil entre 2016-2019

6.2.1 Objetivos

Analisar os padrões epidemiológicos espaciais e temporais FAS no Sudeste do Brasil entre 2016-2019, detectar estatisticamente os agrupamentos epidemiológicos, diferenciar suas magnitudes, identificar áreas quentes, os centros epidêmicos, seus os raios e direções, e diferenciá-los em regiões epidemiológicas, subsidiando avaliações independentes de fronteiras administrativas.

6.2.2 Metodologia

6.2.2.1 Autocorrelação espacial

A ferramenta de estatística espacial Índice de Moran (ANSELIN, 1995; ESRI, 2021a) foi usada para analisar os padrões espaciais de casos de FAS em humanos e PNH, e da cobertura vacinal, por ciclo sazonal no Sudeste do Brasil entre 2016-2019, e para verificar a significância da autocorrelação espacial (Índice de Moran Global com $p < 0,05$) nas regiões epidemiológicas observadas distribuição espacial e temporal no Capítulo 1.

Foi utilizado *Contiguity Edges Corners* como conceituação de relações espaciais, onde feições de polígono/município que compartilham um limite, compartilham um nó ou sobreposição influenciam os cálculos para o município de destino. O método euclidiano foi usado para calcular a distância de cada município ao município vizinho.

O Índice de Moran Local de Anselin ou *Local Indicators of Spatial Association* (LISA) ou Indicadores Locais de Associação Espacial (ESRI, 2021b) foi usado para analisar e identificar *clusters* (ou agrupamentos) e *outliers* estatisticamente significativos (LISA com $p < 0,05$). Os resultados do LISA são apresentados em quatro quadrantes: Quadrante 1 – Alto-Alto (valor do indicador acima da média cercado por vizinhos cujos valores também estão acima da média) correspondendo às áreas de concentração de municípios com alto número de casos de FAS ou alta cobertura vacinal; Quadrante 2 – Baixo-Baixo (valor do indicador abaixo da média cercado por

vizinhos cujos valores também estão abaixo da média) correspondendo aos municípios com baixo número de casos de FAS ou baixa cobertura vacinal, portanto, de menor prioridade; e Quadrantes 3 – Alto-Baixo (valor do indicador acima da média cercado por vizinhos cujos valores estão abaixo da média) e 4 – Baixo-Alto (valor do indicador abaixo da média cercado por vizinhos cujos valores estão acima da média) correspondendo aos *outliers*, por exemplo, municípios com casos e vizinhos sem casos, ou com alta cobertura e vizinhos com baixa cobertura.

Depois, foram elaborados mapas com a distribuição espacial e temporal dos agrupamentos estatisticamente significativos de casos de FAS em humanos e PNH, e cobertura vacinal, para interpretação dos resultados.

6.2.2.2 Densidade Kernel

Foi usada a ferramenta de análise espacial densidade Kernel (ESRI, 2021c) para calcular a magnitude e ajustar a distribuição e abundância dos casos em uma superfície cônica suavizada, permitindo identificarmos áreas quentes para FAS, e para identificar diferenças de magnitude dos agrupamentos epidemiológicos identificados no Índice de Moran Local.

Para isso, foi criado um *shapefile* com os pontos centroides (latitude e longitude) extraídos da área dos municípios, e associados os dados de número de casos de FAS em humanos e PNH.

O raio de busca da densidade Kernel foi ajustado para 100km considerando (i) a remotidão das zonas rurais, (ii) a ocorrência de casos isolados mais distantes do centro epidêmico, (iii) a média dos raios mínimos e máximos da distribuição direcional para casos humanos (~146km, vide na sequência), (iv) o raio automático para o Brasil (~70km), que considera a distância entre os municípios e desconsidera os valores de peso das variáveis, (v) avaliação preliminar para MG (Apêndice C), (vi) as diferenças de distância entre municípios entre regiões diferentes, para diminuir a diferença das distâncias maiores em municípios do Norte de MG em relação às distâncias menores entre municípios da RMBH e RMSP, e (vii) além da literatura (100km) (MORENO; BARATA, 2012). Deste modo, toda a área de estudo foi recoberta, podendo inferir sobre a presença de FAS sobre ela toda.

Foi atribuído como peso para cada ponto o número de casos humanos e de epizootias por ciclo sazonal, utilizado o método Planar para calcular distâncias entre

pontos, ajustada a resolução espacial para 10km. Foi usado Densidade como o parâmetro do valor da célula de saída, para representar o valor da densidade por unidade de área para cada célula, ou seja, unidades ou pixels que representam número de casos de FAS por 100 km².

Depois, foram elaborados mapas com a distribuição espacial e temporal dos valores categorizados das densidades de casos de FAS em humanos e PNH, incluindo a sobreposição das áreas com densidades positivas para avaliar as áreas de ocorrência e silenciosas, para interpretação dos resultados.

6.2.2.3 Distribuição Direcional

A partir dos agrupamentos epidemiológicos identificados no Índice de Moran Local e das áreas quentes e frias identificadas na densidade Kernel, foram diferenciadas Regiões Epidemiológicas para a determinação de cada Distribuição Direcional (YULI, 1971; ESRI, 2021d). Essa ferramenta de estatística espacial cria uma Elipse de Desvio Padrão para sintetizar as características das feições geográficas: tendência central, dispersão e tendências direcionais de aglomerados de municípios epidêmicos por ciclo epidemiológico sazonal.

Nessa análise, foi utilizado o ponto centroide de cada município e considerado dois desvios-padrão no tamanho das elipses e o peso para números de casos, óbitos e letalidade da FAS em humanos, e casos de FAS em PNH. As elipses marcaram as áreas com maiores concentrações de eventos e forneceram informações sobre a assimetria e distribuição dos dados em comparação com a distância padrão. O eixo maior definiu a direção de dispersão máxima da distribuição dos pontos, enquanto o menor, perpendicular ao eixo anterior, definiu a dispersão mínima.

Depois, para interpretação dos resultados, foram elaborados mapas sazonais com as elipses sobrepostas para comparação entre casos, óbitos, letalidade em humanos, e epizootias, entre as regiões epidemiológicas, e elaboradas tabelas com os dados distribuídos para as regiões epidemiológicas identificadas, permitindo avaliação por critérios epidemiológicos, que são independentes de fronteiras administrativas. Regiões com poucos dados (casos ou municípios) não foram considerados na Distribuição Direcional, devido limitações estatísticas, geográficas e/ou epidemiológicas.

6.2.3 Resultados

6.2.3.1 Autocorrelação espacial

O Índice de Moran Global revelou autocorrelação espacial significativa de casos de FAS em humanos e PNH, e da cobertura vacinal no Sudeste do Brasil entre 2016-2019 (Tabela 4; Apêndice D). Apenas o ciclo 2018-2019 para PNH apresentou distribuição aleatória. O LISA identificou 183 municípios estatisticamente significativos agrupados com alto número de casos humanos, 109 municípios agrupados com alto número de casos de FAS em PNH, e 769 municípios agrupados com baixa cobertura vacinal (Tabela 5).

No ciclo 2016-2017, foram detectados dois extensos *agrupamentos* com alto número de casos humanos de FAS no Nordeste de MG e no Leste de MG-ES (Figura 19). Além disso, foram detectados um grande e três pequenos agrupamentos com elevado número de epizootias, respectivamente nas regiões Leste de MG-ES, Norte e Nordeste de MG, e Norte da RMSP. Agrupamento extenso com baixa cobertura vacinal foi detectado em todo ES, RJ e litoral de SP, bem como agrupamentos menores com alta cobertura vacinal dispersos em MG e SP.

No ciclo 2017-2018, foram detectados quatro grandes agrupamentos com elevado número de casos humanos de FAS: Sul da RMBH, RJ-Zona da Mata de MG e RMSP. Outro grande agrupamento com alto número de epizootias foi detectado na RMSP. Ficou evidenciada a redução dos grandes agrupamentos com baixa cobertura vacinal no ES e RJ, com manutenção no litoral de SP, e redução dos agrupamentos com alta cobertura vacinal em MG e SP.

No ciclo 2018-2019, foi detectado um extenso agrupamento com elevado número de casos humanos no Sul de SP. Por outro lado, não foram detectados agrupamentos com elevado número de epizootias. Foram observadas reduções dos grandes agrupamentos com baixa cobertura vacinal no ES, RJ e litoral de SP, e com continuidade da redução dos agrupamentos com alta cobertura vacinal em MG e SP.

As regiões epidêmicas observadas na distribuição espacial e temporal no Capítulo 1 foram corroboradas estatisticamente pelo Índice de Moran Global e pelos agrupamentos identificados pelo LISA, que apontou também municípios *outliers*, com casos espacial e temporalmente isolados (alto-baixo e baixo-alto).

Tabela 4 – Autocorrelação global do número de casos de FAS em humanos, PNH e cobertura vacinal no Sudeste do Brasil, por ciclos sazonais entre 2016-2019.

Conceituação: Contigüidade contorna cantos		Método da distância: Euclidiana				
Padronização de linha: Falso		Limite de distância: Nenhum				
Arquivo de matriz de pesos: Nenhum		Conjunto de Seleção: Falso				
Variável	Ciclo	Índice de Moran	Índice	Variância	z-score	Valor de p
		Global	Esperado			
Número de casos de FA em humanos	2016-2017	0,520	-0,001	0,000	38,01	0,000
	2017-2018	0,324	-0,001	0,000	27,75	0,000
	2018-2019	0,448	-0,001	0,000	37,85	0,000
Número de casos de FA em PNH	2016-2017	0,450	-0,001	0,000	34,43	0,000
	2017-2018	0,281	-0,001	0,000	24,23	0,000
	2018-2019	-0,001	-0,001	0,000	-0,07	0,945
Cobertura Vacinal	2016-2017	0,724	-0,001	0,000	50,73	0,000
	2017-2018	0,634	-0,001	0,000	44,46	0,000
	2018-2019	0,493	-0,001	0,000	34,59	0,000

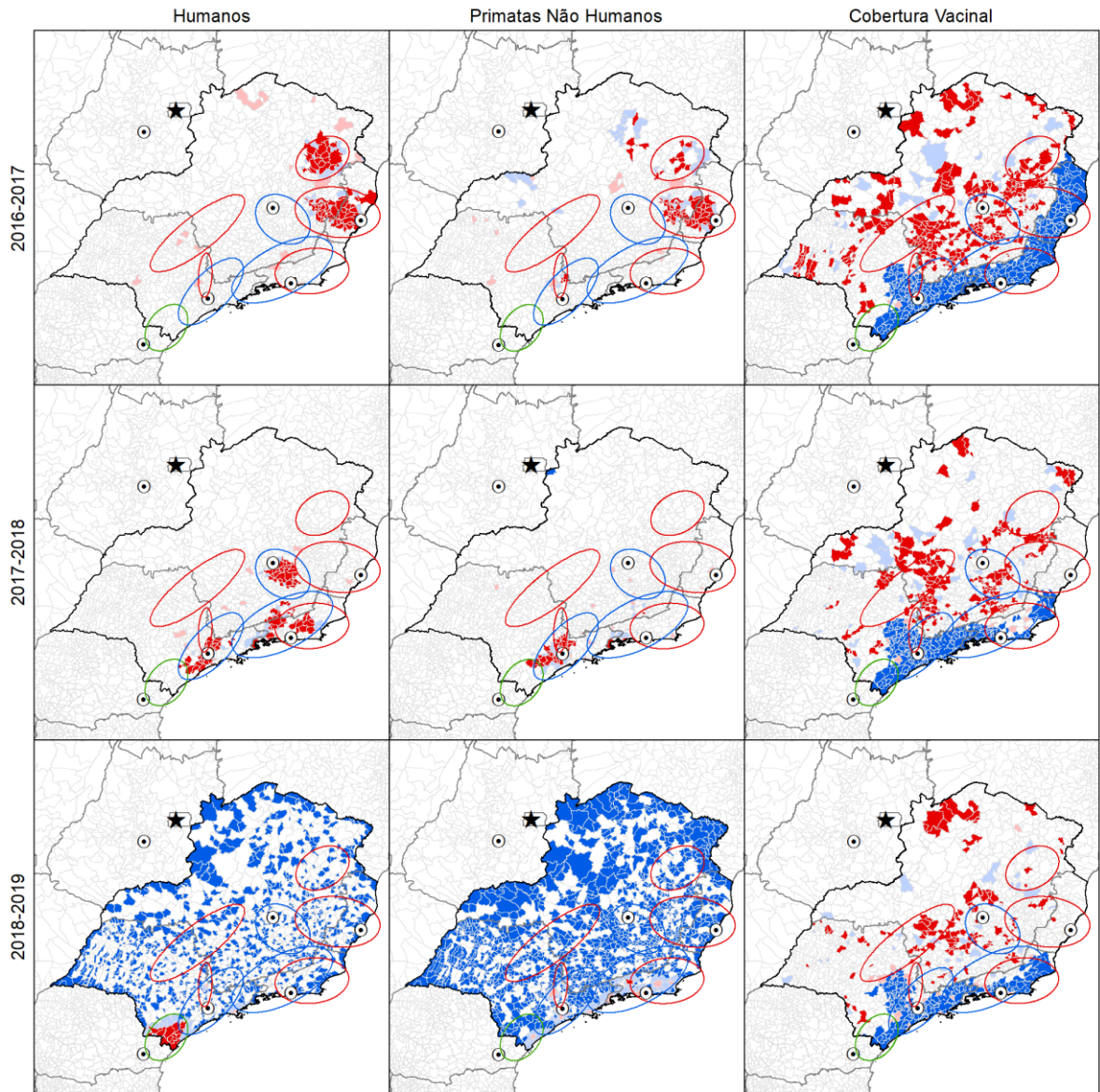
Fonte: Fabricio Ker.

Tabela 5 – Autocorrelação global e local do número de FAS em humanos, PNH e cobertura vacinal no Sudeste do Brasil, por ciclos sazonais entre 2016-2019.

Variável	Ciclo	Índice de Moran Global	Valor de p	Número de municípios (Índice de Anselin Local de Moran - LISA)				Não significativa
				Alto-Cluster	Alto-Outlier	Baixo-Outlier	Baixo-Cluster	
Número de casos de FA em humanos	2016-2017	0,520	0,000	71	17	37	-	1.543
	2017-2018	0,324	0,000	100	10	38	-	1.520
	2018-2019	0,448	0,000	12	2	22	950	682
Número de casos de FA em PNH	2016-2017	0,450	0,000	68	10	54	-	1.536
	2017-2018	0,281	0,000	40	15	49	1	1.563
	2018-2019	-0,001	0,945	1	9	78	1.290	290
Cobertura Vacinal	2016-2017	0,724	0,000	259	6	40	341	1.022
	2017-2018	0,634	0,000	171	16	50	233	1.198
	2018-2019	0,493	0,000	121	27	39	195	1.286

Fonte: Fabricio Ker.

Figura 19 – Mapas de agrupamentos de municípios relacionados a episódios epidêmicos de FA, com base no número de FA em humanos e NHP, e cobertura vacinal no Sudeste do Brasil, por ciclos epidemiológicos sazonais entre 2016-2019.



Indicadores Locais de Associação Espacial da FAS

- Alto-Alto Cluster
- Alto-Baixo Outlier
- Baixo-Alto Outlier
- Baixo-Baixo Cluster
- Não significante

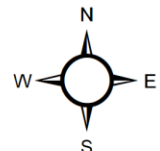
- ★ Capital Federal
- ⊙ Capitais Estaduais
- ⊕ Região Sudeste
- ⊖ Estados
- ⊘ Municípios

Distribuição direcional da FAS em humanos

- 2016-2017
- 2017-2018
- 2018-2019

0 250 500 1,000 Km

Sistema de Coordenadas e Datum: SIRGAS 2000 UTM 23°S



Fonte: Fabricio Ker.

6.2.3.2 Densidade Kernel

A densidade Kernel identificou cinco importantes focos epidêmicos para casos humanos e três focos para epizootias, com densidades superiores entre dois casos para cada 100 km² (Figura 20). As áreas quentes para casos humanos e epizootias se sobrepuseram, com destaque para mais de 6 epizootias/100km² em 2016-2017 no ES e RMSP, e mais de 3 casos humanos/100km² na RMBH e RMSP.

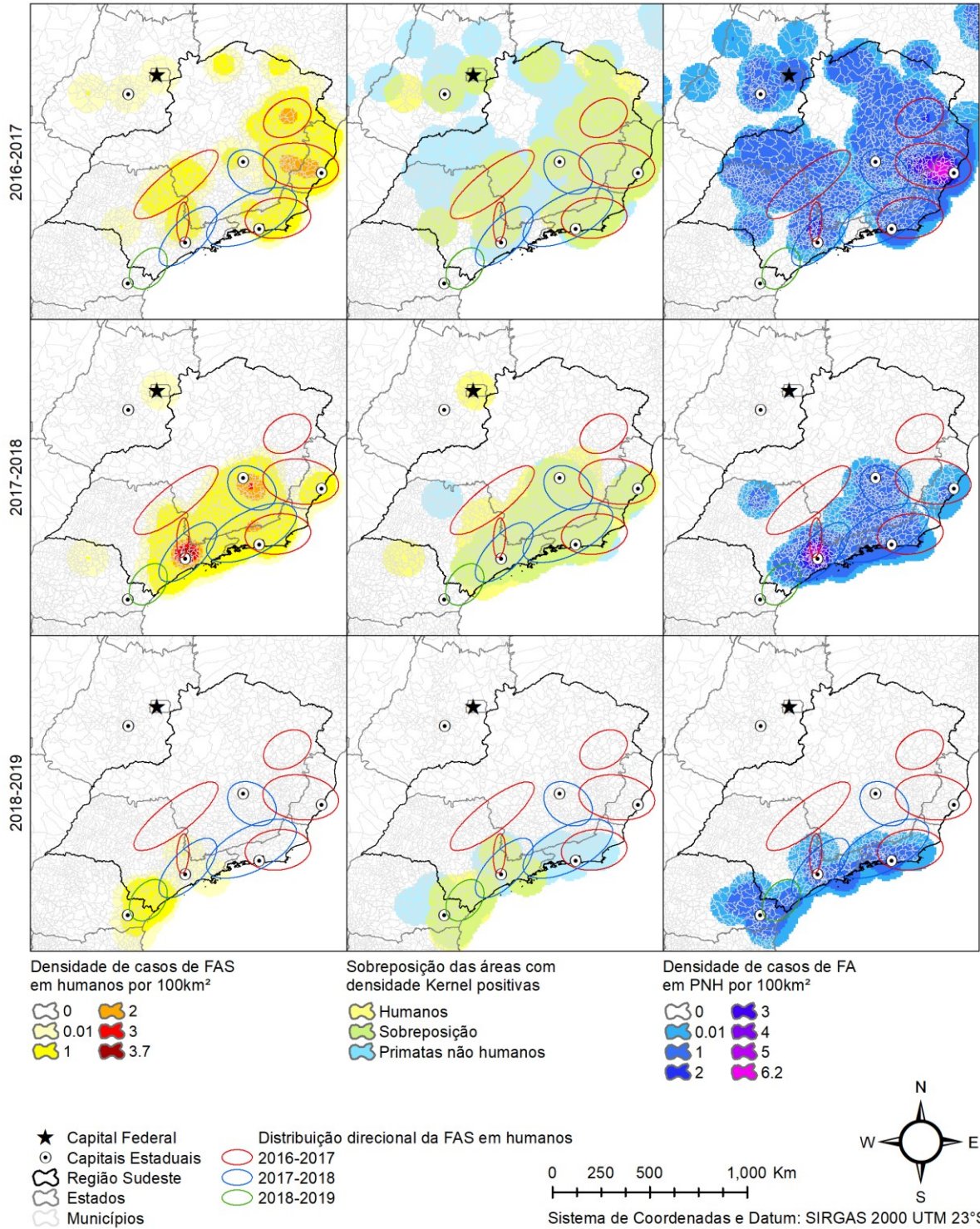
Em 2016-2017, os casos humanos ocuparam uma extensa e contínua área do Nordeste de MG até RJ-Zona da Mata, com altas densidades de casos humanos no Nordeste de MG e MG-ES, ocorrendo baixas densidades nas regiões Norte de MG, Oeste de MG-Leste de SP, RJ-Zona da Mata de MG, RMBH e RMSP. No mesmo período, as epizootias ocuparam quase todo Sudeste, com exceções do Noroeste de MG, limites entre SP-RJ, Oeste de SP e Sul de SP.

Em 2017-2018, os casos humanos ocuparam outra extensa e contínua área, agora da RMBH, MG-RJ, até RMSP, com altas densidades de casos nesses centros epidêmicos e baixa densidade entre eles. As epizootias se restringiram às áreas de casos humanos, com exceção do ES e Norte de SP, que mantiveram casos remanescentes do ciclo anterior. Em 2018-2019, os casos humanos ocuparam apenas a RMSP e o Sul de SP, com densidade de casos muito baixa e baixa respectivamente. As epizootias persistiram no RJ e RMSP, se expandiram para Sul de SP, sempre em baixas densidades.

Considerando todo o período de estudo (2016-2019) e o raio de 100km, foi observado que a FAS ocorreu em praticamente todo Sudeste, com exceção do Noroeste de MG e Oeste de SP, ocupadas por formação savânica e agropecuária extensiva. Em 2016-2017, foram identificadas áreas contínuas do extremo Norte de MG até o RJ, e do Triângulo de MG até a RMSP, com áreas de baixa densidade entre elas, representadas por ambientes desfavoráveis à circulação viral, e que demonstram ser duas rotas diferentes de dispersão, que se convergem na RMSP em 2017-2018 e continuam ao Sul de SP em 2018-2019.

A análise da densidade Kernel permitiu identificar áreas quentes para FAS, permitindo a visualização da magnitude e permitindo generalizar a extensão das áreas atingidas, identificando também áreas silenciosas e de baixa densidade, que podem ajudar a distinguir rotas de dispersão em escalas temporais menores (semanas epidemiológicas).

Figura 20 – Mapa de densidade de casos de FAS em humanos e PNH por 100 km², e sobreposição das áreas com densidades positivas no Sudeste do Brasil entre 2016-2019.



Fonte: Fabricio Ker.

6.2.3.3 Distribuição Direcional

A avaliação dos agrupamentos e magnitude resultaram em oito Regiões Epidemiológicas distintas no Sudeste do Brasil entre 2016-2019 (Figura 21).

Ao redistribuímos o número de casos, óbitos e letalidade da FAS em humanos e epizootias por regiões epidemiológicas (Tabela 6), foram observadas diferenças nos valores absolutos entre os agrupamentos e áreas quentes, que atingiram até 1.256 epizootias, 582 casos, 206 óbitos e 100% de letalidade em humanos. As epidemias em humanos coincidiram com as epidemias em PNH, exceto no Norte de MG e no Norte-Leste de SP com Triângulo-Oeste de MG, que registraram epidemias apenas em PNH, e exceto na RMSP, que registrou epidemia em PNH antecedendo em um ciclo uma epidemia em humanos e PNH.

A taxa de letalidade média das regiões epidêmicas foi de 32,3%. Porém, foram observados diferentes padrões entre essas regiões:

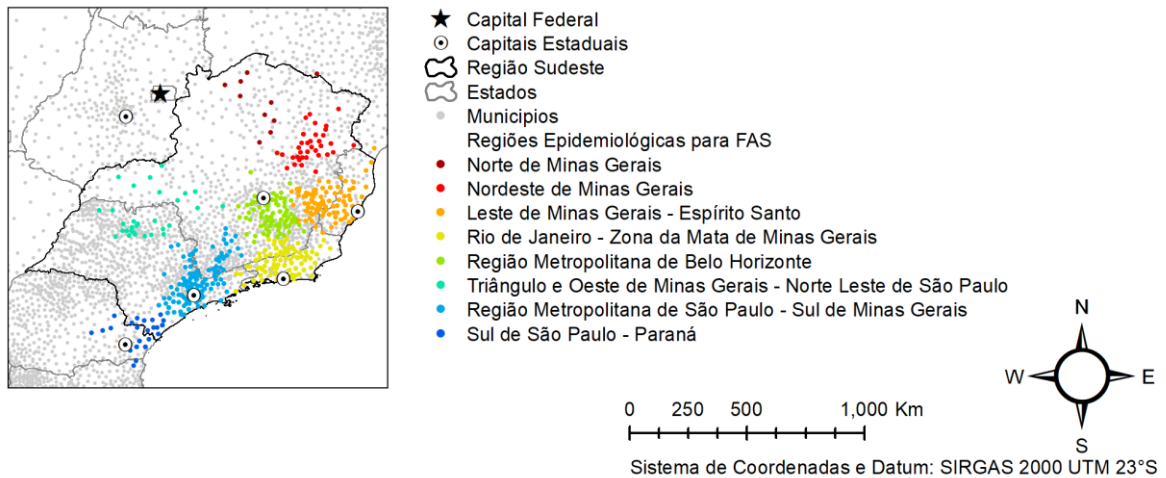
- altas letalidades em regiões epidêmicas com poucos casos, geralmente antecedendo as epidemias;
- alta letalidade no Nordeste de MG, mais remota geograficamente e menos desenvolvida socioeconomicamente, e no RJ-Zona da Mata, não tão remota geograficamente como a anterior, e mais desenvolvida socioeconomicamente;
- alta letalidade na RMSP-Sul de Minas e baixa na RMBH, regiões de alto desenvolvimento e baixa remotidão.

Nessas oito regiões, foram identificadas 30 elipses de distribuição direcional, que variaram de 74 a 306 km em raio mínimo e máximo respectivamente. Foram 11 elipses para PNH, 9 elipses para casos humanos, 5 para óbitos e 5 para letalidade (Tabela 7).

As elipses de casos de FAS em humanos e PNH apresentaram distintos arranjos espaciais em relação ao centro, ao tamanho, e à rotação em relação ao equador (Figura 22), com exceção da região Leste de MG-ES em 2016-2017. Geralmente, as elipses de epizootias se ajustaram aos corredores ecológicos atingidos, formados por diferentes tipos de floresta (Capítulo 1, Figura 17).

No Norte de MG, a elipse de PNH em 2016-2017 conectou os casos de GO aos casos da região Nordeste de MG (Capítulo 1, Figura 14). Não foi calculada elipse de humanos devido baixo número de casos.

Figura 21 – Mapas da Regiões Epidemiológicas de ocorrência da FAS no Sudeste do Brasil entre 2016-2019.



Fonte: Fabricio Ker.

Tabela 6 – Distribuição de casos, óbitos e letalidade da FAS em humanos e casos em PNH por Regiões Epidêmicas no Sudeste do Brasil em 2016-2019.

Regiões Epidemiológicas / Ciclos	2016-	2017-	2018-	2016-	2016-	2017-	2018-	2016/
	2017	2018	2019	2019	2017	2018	2019	2019
	Casos de FAS em humanos				Casos de FA em PNH			
Norte-MG	2			2	110			110
Nordeste-MG	229			229	246			246
Leste-MG-ES	452	6		458	1.259	1		1.260
RMBH	1	390		391	25	35		60
RJ-Zona da Mata-MG	19	387		406	37	79	9	125
Norte-Leste SP - Triângulo-Oeste-MG	13			13	197	2		199
RMSP - Sul-MG	16	582	1	599	194	684	3	881
Sul-SP - PR			80	80			34	34
Sudeste	732	1.365	81	2.178	2.068	801	46	2.915
	Óbitos em humanos				Letalidade em humanos (%)			
Norte-MG	1			1	50.0			50.0
Nordeste-MG	78			78	34.1			34.1
Leste-MG-ES	132	1		133	29.2	16.7		29.0
RMBH	1	117		118	100.0	30.0		30.2
RJ-Zona da Mata-MG	5	133		138	26.3	34.4		34.0
Norte-Leste SP - Triângulo-Oeste-MG	8			8	61.5			61.5
RMSP - Sul-MG	5	206		211	31.3	35.4	0.0	35.2
Sul-SP - PR			16	16			20.0	20.0
Sudeste	230	457	16	703	31.4	33.5	19.8	32.3

Fonte: Fabricio Ker.

No Nordeste de MG, os centros epidêmicos de humanos e PNH foram próximos. Porém, a elipse de PNH foi maior no sentido Nordeste-Sudoeste, mostrando uma distribuição espacial maior pela paisagem e alinhamento com os corredores ecológicos, e com distribuição de casos humanos mais concentrada. No Leste de MG-

ES, as elipses foram similares quanto ao centro e rotação, sendo pouco menor em PNH.

Tabela 7 – Distribuição direcional com localização do centro epidêmico, distância padrão dos eixos e rotação de casos, óbitos e letalidade de FAS em humanos e casos em PNH, por região epidemiológica no Sudeste, e por ciclo sazonal entre 2016-2019.

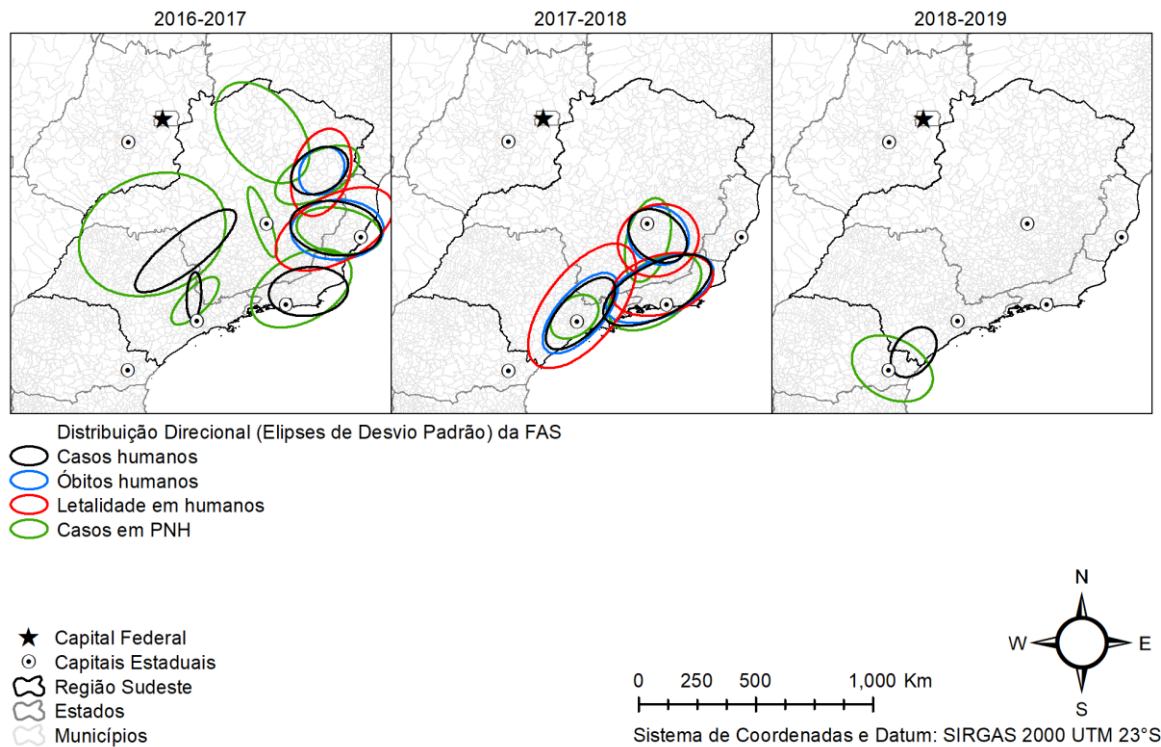
Regiões Epidemiológicas	Ciclos	Tipo	Centro		Distância	Distância	Rotação
			de X	de Y	Padrão de X (km)	Padrão de Y (km)	
Norte-MG	2016-2017	PNH	592455	8195691	153683	242640	143
	2016-2017	Humanos	885174	7785997	184172	114246	99
Leste-MG - ES		PNH	898045	7775416	172588	96045	102
		Óbitos	891791	7780206	185750	126502	89
		Letalidade	881660	7783440	261304	138522	61
Nordeste-MG	2016-2017	Humanos	825009	8032385	125409	89047	58
		PNH	814823	8013621	189202	94201	61
		Óbitos	833269	8031562	86061	107948	33
		Letalidade	831277	8024963	114476	190415	18
RJ - Zona da Mata-MG	2016-2017	Humanos	771102	7520045	156678	102980	84
		PNH	744776	7534185	220026	136699	57
	2017-2018	Humanos	647304	7527050	236782	109369	61
		PNH	637385	7518952	211115	123006	53
		Óbitos	657088	7534300	229463	116084	64
		Letalidade	667655	7551930	206066	123171	73
RMBH	2016-2017	PNH	590006	7817297	33306	155841	162
	2017-2018	Humanos	649280	7757479	130313	98000	132
		PNH	610462	7740798	84958	180929	14
		Óbitos	652667	7759155	115304	129885	139
		Letalidade	651950	7738823	166189	148457	59
Norte-Leste-SP - Triângulo-Oeste-MG	2016-2017	Humanos	286321	7692805	255574	77318	49
		PNH	151186	7760769	306695	247843	60
RMSP - Sul-MG	2016-2017	Humanos	320985	7503093	28474	100913	2
		PNH	326264	7482027	50896	127783	41
	2017-2018	Humanos	345333	7428762	82252	186594	40
		PNH	321364	7414750	108793	74880	45
		Óbitos	344683	7429735	92924	205916	38
		Letalidade	352585	7461036	144683	306116	34
Sul-SP - PR	2018-2019	Humanos	162878	7261008	76719	115277	30
		PNH	81458	7189112	170746	123022	124

Fonte: Fabricio Ker.

Na RMBH, a elipse de 2016-2017 de PNH contou com poucos mas significativos casos, porém distantes entre si no sentido Norte-Sul, pouco inclinada para Noroeste-Sudeste. Nesse período, não foi calculada elipse de humanos devido baixo número de casos. Em 2017-2018, a elipse de PNH da RMBH teve o centro epidêmico deslocado para sul e leve rotação para Nordeste-Sudeste, e aumentado o seu eixo menor, apontando deslocamento e evolução da epidemia em relação ao período anterior. Já elipse de humanos da RMBH em 2017-2018 apresentou centro

epidêmico mais deslocado para leste em relação a elipse de PNH no mesmo período, além de aspecto mais circular do que elíptico, com direção Noroeste-Sudeste.

Figura 22 – Mapas da distribuição direcional de casos, óbitos e letalidade de FAS em humanos e casos em PNH por regiões epidemiológicas no Sudeste do Brasil, por ciclo sazonal entre 2016-2019.



Fonte: Fabricio Ker.

No RJ-Zona da Mata de MG, os centros epidêmicos das elipses de humanos e PNH foram próximos. Porém a elipse de PNH foi maior abrangendo todo o RJ e foi levemente rotacionado no sentido do próprio estado, Nordeste-Sudoeste. Em 2017-2018, as elipses de humanos e PNH da RJ-Zona da Mata de MG tornaram-se similares em relação à rotação Nordeste-Sudeste, ao tamanho e centro epidêmico, porém, tiveram seus centros epidêmicos deslocados levemente para Sudoeste, apontando também deslocamento e evolução da epidemia em relação ao período anterior.

No Triângulo e Oeste de MG e Norte e Oeste de SP em 2016-2017, a elipse de PNH se estendeu para toda a região. Porém, a elipse de humanos ficou restrita às regiões Leste, Sudeste e Oeste da elipse de PNH, onde de fato a epidemia em PNH em ambiente silvestre foi capaz de atingir humanos. Essa elipse de PNH em 2016-2017, assim como a do Norte de MG, conectou GO à RMSP.

Na RMSP, a elipse de humanos e PNH em 2016-2017 apresentaram centros epidêmicos próximos. Porém a elipse de humanos foi mais estreita e rotacionada no sentido Norte-Sul, apenas com sua parte norte fora da elipse de PNH, que foi maior, menos estreita e rotacionada no sentido Nordeste e Oeste.

Em 2017-2018, a elipse de PNH deslocou-se para sul dessa região, mantendo a rotação e eixo maior, porém, menos estreita que do período anterior. Já a elipse de humanos também deslocou-se para sul dessa região, porém mais a oeste do que a de PNH, rotacionou para o sentido da elipse de PNH (Nordeste-Sudoeste), aumentou muito os eixos maior e menor ficando maior que a PNH, e atingindo agora o Sul de MG, e parte do Litoral de SP, também apontando deslocamento e evolução da epidemia em relação ao período anterior.

No Sul de SP e PR em 2016-2017, a elipse de humanos apresentou centro no Sul de SP e rotação no sentido Nordeste-Sudeste, e a elipse de PNH foi maior que a de humanos, apresentou centro no PR, próximo à Região Metropolitana de Curitiba (RMC), e rotação no sentido Leste-Oeste.

As elipses Norte de MG, Nordeste de MG, Leste de MG-ES, RMBH e RJ-Zona da Mata de MG em 2016-2017 formaram uma área única, com eixo Norte-Sul, que funcionaria como corredor ecológico de dispersão, assim como as elipses do Triângulo e Oeste de MG, Norte e Leste de SP e RMSP, deixando uma região vazia entre esses dois grandes grupos de elipses ou corredores ecológicos.

As elipses de óbitos e letalidade em humanos foram calculadas apenas para os ciclos sazonais e regiões com grande número de casos humanos: Nordeste de MG e Leste de MG-ES em 2016-2017, e RMBH, RMSP e RJ-Zona da Mata de MG em 2017-2018.

As elipses de óbitos humanos por FAS apresentam centro, tamanhos, formas e rotação muito similares às elipses de casos humanos, sendo que as de óbitos humanos foram geralmente pouco maiores que as de casos. Porém, as elipses das taxas de letalidade da FAS em humanos tiveram o centro epidêmico levemente deslocado, e foram muito maiores em relação às elipses de casos e óbitos humanos e casos em PNH, com exceção do RJ-Zona da Mata de MG. Ainda, as elipses de letalidade do Nordeste de MG e Leste de MG-ES apresentaram rotação muito distinta em relação aos casos humanos.

A elipse da letalidade maior que a de casos e óbitos humanos demonstra que os municípios mais externos ao núcleo epidêmico regional apresentaram valores maiores

em relação àqueles municípios mais próximos ao centro epidêmico, independente da escala dos valores, corroborando as observações do Capítulo 1.

6.3 Capítulo 3: Fatores associados à febre amarela silvestre em humanos

6.3.1 Objetivos

Determinar os fatores associados à ocorrência de casos humanos de FAS no Sudeste do Brasil entre 2016-2019.

6.3.2 Metodologia

Foi estimada a probabilidade associada à ocorrência de casos humanos de FAS em relação a uma e a múltiplas variáveis epidemiológicas e ambientais potencialmente explicativas. A variável desfecho ou dependente foi dicotomizada de acordo com a presença de FAS relatada entre os ciclos 2016-2019: codificado como 1 se o município havia relatado pelo menos um caso, ou como 0 se nenhum caso fosse confirmado. Variáveis relacionadas às epizootias, imunização, bioclimáticas, cobertura e uso do solo e urbanização foram incluídas na análise como variáveis independentes ou explicativas. A regressão logística bayesiana, relatando Razão de Chance (RC) de ocorrência de casos humanos de uma determinada categoria em relação à categoria de referência, foi calculada no Stata Statistical Software (STATA, 2015).

Para capturar dados espaciais bioclimáticos e de cobertura do solo para cada município, foi usada a ferramenta de análise espacial Estatística Zonal (ESRI, 2021e), no ArcMap (ESRI, 2018) que calcula a média ou mediana (para variáveis contínuas), ou valores majoritários (para variáveis categóricas), agregando e tabulando dados epidemiológicos. As variáveis em formato contínuo foram divididas em até quatro categorias, utilizando-se os métodos de classificação das quebras naturais, quantis, intervalos geométricos (por exemplo, temperatura) e/ou manuais (por exemplo, cobertura vacinal), quando aplicável. Algumas variáveis categóricas foram reagrupadas ao contexto da análise (por exemplo, tipos de vegetação semelhantes) e/ou para se adequarem à distribuição dos dados. Nenhuma variável foi excluída por dados perdidos devido à alta completude.

As variáveis independentes em formato contínuo e categórico foram divididas em sete conjuntos de variáveis, relacionadas à (i) epizootias, (ii) imunização, (iii) temperatura, (iv) precipitação, (v) elevação, (vi) cobertura e uso da terra, e (vii)

urbanização. As variáveis independentes foram testadas em um modelo de regressão logística univariada. As variáveis identificadas como colineares foram excluídas e não foram testadas no modelo multivariável. Resultados com valor de $p < 0,05$ foram analisados individualmente, e variáveis com valor de $p < 0,15$ foram selecionadas para teste no modelo de regressão logística multivariável.

Em cada conjunto, a variável mais bem ajustada ao modelo univariado foi selecionada para compor o modelo multivariável inicial. A variável que apresentou o valor de $p|z| > 0,05$ para todas as suas categorias foi substituído por outra variável do mesmo conjunto, até que todas as variáveis registrassem $p|z| < 0,05$ em pelo menos uma categoria. Foram excluídas as variáveis que, apesar de significativas, apresentassem valores de Intervalo de Confiança (IC 95%) da RC exorbitantes para alguma categoria ou que o resultado não fizesse sentido biológico. Dos modelos multivariados testados, o modelo final selecionado foi aquele com os melhores ajustes relacionados ao poder explicativo, explicação biológica do desfecho, percentual de classificação correta, área sob a curva ROC, e qualidade de ajuste pelo teste de Hosmer-Lemeshow ($p > 0,05$).

6.3.3 Resultados

6.3.3.1 Regressão logística univariada

Foram identificados 19 fatores explicativos que aumentaram a RC de ocorrência de FAS em humanos, por meio de regressão logística univariada. A Tabela 8 mostra as variáveis, as categorias com suas frequências, porcentagens, RC, IC, significância e outros resultados estatísticos, e a Tabela 9 apresenta resultados estatísticos gerais para os modelos logísticos univariados. A distribuição espacial das variáveis podem ser consultadas no Capítulo 1, Figura 14, Figura 16, Figura 17, Figura 18, cujos resultados da regressão logística corroboraram tais observações descritivas.

A RC de ocorrência de casos de FAS em humanos foi 10,6 vezes maior nos municípios com epizootias (IC 95% 7,92-14,20; $p < 0,001$), sendo 10 vezes para *Alouatta* (IC 95% 6,64-15,17; $p < 0,001$) e 7,4 vezes para *Callithrix* (IC 95% 4,96-11,14; $p < 0,001$), quando comparado aos municípios sem ocorrência de epizootias. A RC foi 3,8 vezes maior para cada gênero com epizootia registrado no município (IC 95% 3,13-4,69; $p < 0,001$).

Tabela 8 – Resultados estatísticos da regressão logística univariada para as categorias das variáveis independentes. Os resultados não significativos ($p < 0,05$) foram sublinhados.

Variável Independente	Categoria	Freq. (n)	Freq. (%)	Razão de Chance	CI 95%<	CI 95%>	Std. Err.	z	P> z
FA em PNH	Ausência	1403	84.11	Ref.					
	Presença	265	15.89	10.603	7.919	14.195	1.579	15.86	0.000
	Constante			0.163	0.141	0.190	0.013	-23.58	0.000
FA em <i>Alouatta</i>	Ausência	1551	92.99	Ref.					
	Presença	117	7.01	10.038	6.641	15.173	2.116	10.94	0.000
	Constante			0.224	0.197	0.255	0.015	-22.78	0.000
FA em <i>Callithrix</i>	Ausência	1556	93.29	Ref.					
	Presença	112	6.71	7.433	4.959	11.143	1.535	9.71	0.000
	Constante			0.233	0.205	0.264	0.015	-22.50	0.000
Número de gêneros de PNH com FA	Zero	1403	84.11	Ref.					
	Um	161	9.65						
	Dois	66	3.96						
	Três	33	1.98	3.835	3.134	4.693	0.395	13.05	0.000
	Quatro	4	0.24						
	Cinco	1	0.06						
	Constante			0.182	0.158	0.210	0.013	-23.57	0.000
Cobertura vacinal contra FA em 2016-2017	>90%	713	42.75	Ref.					
	60-90%	477	28.60	1.437	1.048	1.969	0.231	2.25	0.024
	30-60%	88	5.28	1.749	1.008	3.034	0.492	1.99	0.047
	<30%	390	23.38	4.465	3.327	5.991	0.670	9.97	0.000
	Constante			0.157	0.127	0.195	0.017	-16.92	0.000
Cobertura vacinal contra FA em 2017-2018	>90%	668	40.05	Ref.					
	60-90%	599	35.91	1.436	1.074	1.920	0.213	2.44	0.015
	30-60%	186	11.15	2.740	1.888	3.975	0.520	5.31	0.000
	<30%	215	12.89	3.393	2.397	4.805	0.602	6.89	0.000
	Constante			0.178	0.144	0.220	0.019	-15.97	0.000
Cobertura vacinal contra FA em 2018-2019	>90%	911	54.62	Ref.					
	60-90%	526	31.53	<u>1.212</u>	<u>0.933</u>	<u>1.576</u>	<u>0.162</u>	<u>1.44</u>	<u>0.150</u>
	30-60%	164	9.83	2.150	1.497	3.088	0.397	4.14	0.000
	<30%	67	4.02	<u>0.998</u>	<u>0.533</u>	<u>1.870</u>	<u>0.320</u>	<u>-0.01</u>	<u>0.996</u>
	Constante			0.241	0.205	0.284	0.020	-16.99	0.000
Temperatura Média Anual	22,06-24,32°C	489	29.32	Ref.					
	20,55-22,06°C	456	27.34	2.250	1.523	3.326	0.448	4.07	0.000
	18,87-20,55°C	507	30.4	4.290	2.982	6.171	0.796	7.85	0.000
	14,04-18,87°C	216	12.95	6.821	4.517	10.300	1.434	9.13	0.000
	Constante			0.099	0.073	0.135	0.016	-14.64	0.000
Precipitação Anual	756-1212mm	491	29.44	Ref.					
	1212-1452mm	717	42.99	3.066	2.200	4.271	0.519	6.62	0.000
	1452-2794mm	460	27.58	3.047	2.138	4.343	0.551	6.17	0.000
	Constante			0.118	0.089	0.158	0.017	-14.55	0.000
Elevação	800-1587 metros	495	29.68	Ref.					
	490-800 metros	689	41.31	0.716	0.547	0.937	0.098	-2.44	0.015
	4-490 metros	484	29.02	0.538	0.395	0.733	0.085	-3.93	0.000
	Constante			0.379	0.311	0.461	0.038	-9.64	0.000
Cobertura e uso dominante da paisagem (MapBiomas)	Pastagem	887	53.18	Ref.					
	Formação Florestal	260	15.59	4.363	3.252	5.854	0.654	9.82	0.000
	Formação Savânica	83	4.98	0.205	0.074	0.566	0.106	-3.06	0.002
	Floresta Plantada	10	0.60	<u>1.010</u>	<u>0.213</u>	<u>4.798</u>	<u>0.803</u>	<u>0.01</u>	<u>0.990</u>
	Gramíneas	3	0.18	-					
	Cana-de-Açúcar	261	15.65	0.178	0.095	0.332	0.057	-5.41	0.000
	Mosaico de Agricultura e Pastagem	104	6.24	<u>1.278</u>	<u>0.792</u>	<u>2.064</u>	<u>0.312</u>	<u>1.00</u>	<u>0.315</u>
	Infraestrutura Urbana	35	2.10	2.108	1.029	4.318	0.771	2.04	0.042
	Rios, Lagos e Oceanos	2	0.12	-					
	Plantações Perenes	4	0.24	-					
	Soja	18	1.08	-					
Outras Plantações Temporárias	1	0.06	-						

Variável Independente	Categoria	Freq. (n)	Freq. (%)	Razão de Chance	CI 95%<	CI 95%>	Std. Err.	z	P> z
	Constante			0.248	0.210	0.292	0.021	-16.58	0.000
Cobertura e uso dominante da paisagem (Mapbiomas)	Agricultura, Floresta Plantada, Infraestrutura Urbana ou Água	1322	79.26	Ref.					
	Floresta Natural (Formação Florestal, Formação Savânica, Mangue, Terras Úmidas ou Gramíneas)	346	20.74	3.256	2.515	4.216	0.429	8.96	0.000
	Constante			0.206	0.179	0.238	0.015	-21.61	0.000
Mudança na cobertura e uso da terra majoritária entre 1997-2016	Não	1296	77.7	Ref.					
	Sim	372	22.3	0.458	0.329	0.635	0.077	-4.66	0.000
	Constante			0.324	0.285	0.368	0.021	-17.45	0.000
Mudança na cobertura e uso da terra majoritária entre 2016-2019	Não	1592	95.44	Ref.					
	Sim	76	4.56	<u>0.950</u>	<u>0.540</u>	<u>1.670</u>	<u>0.273</u>	<u>-0.18</u>	<u>0.858</u>
	Constante			0.281	0.249	0.316	0.017	-20.97	0.000
Cobertura do solo dominante (mapa de classificação discreta) (Copernicus)	Plantação, Edificação, Pantanal Herbáceo, Oceano, Corpos d'água permanentes ou vegetação escassa/solo exposto	313	18.76	Ref.					
	Vegetação herbácea	918	55.04	2.618	1.684	4.070	0.589	4.27	0.000
	Arbustos	72	4.32	<u>0.329</u>	<u>0.076</u>	<u>1.423</u>	<u>0.246</u>	<u>-1.49</u>	<u>0.137</u>
	Floresta fechada e aberta perene	365	21.88	9.824	6.217	15.524	2.293	9.79	0.000
	Constante			0.087	0.058	0.131	0.018	-11.72	0.000
Fração de cobertura arbórea	0,18-28,44	823	49.34	Ref.					
	28,44-51,18	654	39.21	8.644	6.143	12.165	1.507	12.37	0.000
	51,18-93,23	191	11.45	19.814	13.101	29.966	4.182	14.15	0.000
	Constante			0.058	0.043	0.078	0.009	-18.59	0.000
Albedo de superfície direcional	0,193-0,225	566	33.93	Ref.					
	0,174-0,193	611	36.63	1.797	1.304	2.476	0.294	3.58	0.000
	0,123-0,174	491	29.44	3.954	2.893	5.403	0.630	8.62	0.000
	Constante			0.139	0.108	0.179	0.018	-15.37	0.000
Grau de Urbanização	Alto	749	44.9	Ref.					
	Moderado e Baixo	919	55.1	1.274	1.006	1.612	0.153	2.01	0.044
	Constante			0.244	0.204	0.292	0.022	-15.32	0.000
<i>Ae. albopictus</i>	Ausência	181	10.85	Ref.					
	Presença	1487	89.15	4.829	2.594	8.988	1.531	4.97	0.000
	Constante			0.065	0.035	0.119	0.020	-8.80	0.000
<i>Ae. aegypti</i>	Ausência	0	0	Ref.					
	Presença	1389	100	<u>1.000</u>			(omitted)		
	Constante			0.260	0.229	0.297	0.017	-20.30	0.000

Fonte: Fabricio Ker.

Quando comparada aos municípios com cobertura vacinal acima de 90%, a RC foi 4,5 vezes maior em 2016 (IC 95% 3,33-5,99) e 3,4 vezes maior em 2017 (IC 95% 2,40-4,80) nos municípios com cobertura vacinal abaixo de 30%, foi 1,7 vezes maior em 2016 (IC 95% 1,01-3,03), 2,7 vezes maior em 2017 (IC 95% 1,89-3,97) e 2,1 vezes maior em 2018 (IC 95% 1,50-3,09) nos municípios com cobertura vacinal entre 30-60%, sendo 1,4 vezes maior em 2016 (IC 95% 1,05-1,97) e 2017 (IC 95% 1,07-1,92)

e 1,2 em 2018 (embora marginalmente significativo) em municípios com cobertura vacinal entre 60-90% ($p < 0,001$).

A RC foi 6,8 vezes maior nos municípios com temperatura média anual entre 14,04-18,87°C (IC 95% 4,52-10,30), foi 4,3 vezes maior onde as médias ficaram entre 18,87-20,55°C (IC 95% 2,98-6,17), e foi de 2,2 vezes maior onde as temperaturas médias ficaram entre 20,55-22,06°C (IC 95% 1,52-3,33), quando comparados aos municípios com temperatura média entre 22,06-24,32°C ($p < 0,001$).

Tabela 9 – Resultados estatísticos gerais por variável da regressão logística univariada. Os resultados com significância abaixo de 95% foram sublinhados.

Variável Independente	Prob > chi ²	Pseudo R ²	Log likelihood	LR chi ²	Nº de obs.
FA em PNH	0.000	0.152	-743.271	266.250	1668
FA em <i>Alouatta</i>	0.000	0.075	-810.607	131.580	1668
FA em <i>Callithrix</i>	0.000	0.056	-827.744	97.300	1668
Número de gêneros de PNH com FA	0.000	0.132	-760.407	231.980	1668
Cobertura vacinal contra FA em 2016-2017	0.000	0.062	-821.917	108.960	1668
Cobertura vacinal contra FA em 2017-2018	0.000	0.034	-846.632	59.530	1668
Cobertura vacinal contra FA em 2018-2019	0.001	0.010	-868.063	16.660	1668
Temperatura Média Anual	0.000	0.066	-818.643	115.500	1668
Precipitação Anual	0.000	0.033	-847.575	57.640	1668
Elevação	0.000	0.009	-868.380	16.030	1668
Cobertura e uso dominante da paisagem 1 (Mapbiomas)	0.000	0.116	-768.429	201.970	1640
Cobertura e uso dominante da paisagem 2 (Mapbiomas)	0.000	0.044	-837.778	77.230	1668
Mudança na cobertura e uso da terra majoritária entre 1997-2016 (Mapbiomas)	0.000	0.014	-864.045	24.700	1668
Mudança na cobertura e uso da terra majoritária entre 2016-2019 (Mapbiomas)	<u>0.857</u>	<u>0.000</u>	<u>-876.379</u>	<u>0.030</u>	1668
Cobertura do solo dominante (mapa de classificação discreta) (Copernicus)	0.000	0.101	-788.016	176.760	1668
Fração de cobertura arbórea	0.000	0.175	-722.759	307.270	1668
Albedo de superfície direcional	0.000	0.048	-834.497	83.800	1668
Grau de Urbanização	0.044	0.002	-874.359	4.070	1668
<i>Ae. albopictus</i>	0.000	0.022	-857.586	37.620	1668
<i>Ae. aegypti</i>	<u>1.000</u>	<u>0.000</u>	<u>-707.624</u>	<u>0.000</u>	1389

Fonte: Fabricio Ker.

A RC foi 3 vezes maior nos municípios com precipitação anual entre 1.452-2.794mm (IC 95% 2,14-4,34) e 1.212-1.452mm (IC 95% 2,98-6,17), quando comparados aos municípios com precipitação anual entre 756-1.212mm ($p < 0,001$). A RC foi de 54% (IC 95% 40-73%) nos municípios com média de elevação entre 4-490 metros, e 72% (IC 95% 55-94%) nos municípios com média de elevação entre 490-

800 msn, quando comparados aos municípios com elevação média entre 800-1.587 metros ($p < 0,001$).

A RC foi 9,8 vezes maior em municípios dominados por florestas abertas e fechadas (IC 95% 6,22-15,52), foi 2,6 vezes maior onde o domínio era por vegetação herbácea (IC 95% 1,68-4,07), e foi de 33% onde o domínio foi por Arbustos (mas marginalmente significativo) quando comparado aos municípios dominados por cultivo, urbanização, pantanosa herbácea, oceano, corpos d'água permanentes ou vegetação escassa/solo exposto ($p < 0,001$). A RC foi geralmente maior (variando de 1,8-19,8 vezes) quanto maior a média da fração de cobertura arbórea ($p < 0,001$) e menor a média do albedo ($p < 0,001$).

A RC foi 4,4 vezes maior nos municípios dominados por Formação Florestal (IC 95% 3,25-5,85), foi 2,1 vezes maior onde o domínio foi por Infraestrutura Urbana (IC 95% 1,03-4,32), foi 20% onde o domínio foi pela Formação Savana (IC 95% 7-57%), e foi de 18% onde o domínio foi por Cana-de-Açúcar (IC 95% 10-33%), quando comparado aos municípios dominados por Pastagem ($p < 0,001$). As classes Plantação Florestal e Mosaico de Agricultura e Pastagem não foram significativas, e as demais (Pastagem, Rio, Lago e Oceano, Safra Perene, Soja e Outras Culturas Temporárias) foram automaticamente excluídas por não serem representativas. Reorganizando essas classes, a RC foi 3,2 vezes maior nos municípios dominados por Floresta Natural (Formação Florestal, Formação Savana, Manguezal, Pantanal ou Pastagem) (IC 95% 2,52-4,22), quando comparados àqueles dominados por outras classes de uso (Agropecuária, Floresta Plantação, Infraestrutura Urbana ou Água) ($p < 0,001$).

A RC foi de 46% nos municípios que registraram grandes mudanças na cobertura e uso do solo entre 1997-2016 em comparação com aqueles que não registraram essa mudança (IC 95% 33-64%; $p < 0,001$). Essas mudanças no período 2016-2019 ocorreram em apenas 4,5% dos municípios e não foram significativas ($p = 0,857$). Por fim, a RC foi 1,27 vezes maior nos municípios com urbanização moderada e baixa em comparação aos municípios com alta urbanização (IC 95% 1,01-1,61; $p < 0,001$), e foi 4,8 vezes maior nos municípios com presença de *Ae. albopictus* em relação aos municípios onde está ausente (IC 95% 2,59-8,99; $p < 0,001$). A presença de *Ae. aegypti* foi excluída por ser colinear com a presença de casos humanos de FA.

6.3.3.2 Regressão logística multivariada

A regressão logística multivariada identificou oito fatores explicativos que se relacionaram e aumentaram significativamente a RC de ocorrência de casos humanos de FAS. A Tabela 10 mostra os resultados completos desse modelo logístico múltiplo. Municípios com mais de cinco casos de epizootias apresentaram maior chance de ocorrência de FAS humana (RC 17,8; IC 95% 10,271-31.121), situação que aumentava quando mais casos epizootias forem detectadas.

Tabela 10 – Fatores associados à ocorrência de casos humanos de FAS no Sudeste do Brasil entre 2016-2019.

Número de observações:		LR $\chi^2(17)$:	Pseudo R ² :	Log likelihood:			Prob > χ^2 :		
1,668		519.13	0.296	-616.829			0.001		
Variável Independente	Categoria	Razão de Chance	CI 95%<	CI 95%>	Std. Err.	z	P> z	Freq. (n)	Freq. (%)
Número de casos de FAS em PNH	0	Ref.						1403	84.1
	1	5.773	3.128	10.654	1.805	5.61	0.001	61	3.7
	2-5	6.968	4.321	11.236	1.699	7.96	0.001	102	6.1
	>5	17.879	10.271	31.121	5.056	10.20	0.001	102	6.1
Cobertura Vacinal	>90%	Ref.						713	42.8
	60-90%	1.496	1.038	2.155	0.279	2.16	0.031	477	28.6
	30-60%	2.214	1.162	4.218	0.728	2.42	0.016	88	5.3
	<30%	2.739	1.828	4.105	0.565	4.88	0.001	390	23.4
Temperatura Média Anual	22,06-24,32°C	Ref.						489	29.3
	20,55-22,06°C	3.343	1.979	5.646	0.894	4.51	0.001	456	27.3
	18,87-20,55°C	6.663	3.516	12.624	2.173	5.82	0.001	507	30.4
	14,04-18,87°C	5.362	2.494	11.529	2.094	4.30	0.001	216	13.0
Precipitação Anual	756-1212mm	Ref.						491	29.4
	1212-1452mm	1.716	1.097	2.684	0.391	2.37	0.018	717	43.0
	1452-2794mm	2.028	1.203	3.419	0.541	2.65	0.008	460	27.6
Elevação	800-1587m	Ref.						495	29.7
	490-800m	1.552	1.008	2.390	0.342	1.99	0.046	689	41.3
	4-490m	2.595	1.386	4.859	0.830	2.98	0.003	484	29.0
Cobertura e uso dominante da paisagem	Edificada, Vegetação herbácea e outras*	Ref.						953	57.1
	Cultivos	0.223	0.113	0.443	0.078	-4.29	0.001	278	16.7
	Florestas e Arbustos	1.883	1.371	2.585	0.305	3.91	0.001	437	26.2
Grau de Urbanização	Alto	Ref.						749	44.9
	Moderado-Baixo	1.382	1.010	1.891	0.221	2.02	0.043	919	55.1
<i>Ae. albopictus</i>	Ausência	Ref.						181	10.9
	Presença	2.711	1.276	5.763	1.043	2.59	0.010	1487	89.2
Constante		0.004	0.001	0.011	0.002	-10.60	0.001		

* Vegetação herbáceas pantanosa, vegetação esparsa, oceano ou corpos d'água permanentes.

Fonte: Fabricio Ker.

Considerando o ano de 2016 como referência para cobertura vacinal pré-epidêmica, os municípios com cobertura inferior a 30% apresentaram RC 2,7 vezes maior de ocorrência de FAS em humanos (RC 2,73; IC 95% 1,82-4,10). Além disso, foi observada RC 2,2 vezes maior de ocorrência de FAS em humanos em municípios com cobertura vacinal entre 30-60% e 1,4 vezes maior em municípios com cobertura vacinal entre 60-90%, quando comparados aos municípios com cobertura vacinal acima de 90%.

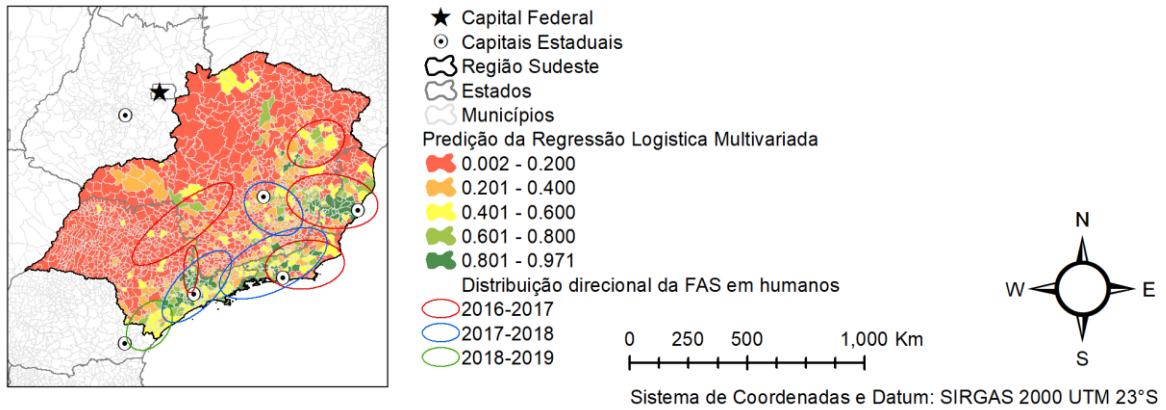
Os municípios com temperatura média anual entre 18,87-20,55°C tiveram 6,6 vezes maior RC de ocorrência de FAS em humanos (IC 95% 3,516-12,624), quando comparados com temperaturas acima de 22°C. Cidades com precipitação anual entre 1.452-2.794 mm tiveram o dobro da RC daquelas com precipitação abaixo de 1212 mm no Sudeste do Brasil (IC 95% 1,203-3,419). Em relação à elevação, foi observado uma RC aumentada em 2,6 vezes (IC 95% 1,386 - 4,859) nos municípios com média de elevação entre 4-490 metros em comparação com 800-1.567 metros.

Municípios dominados por tipos de floresta ou arbustos tiveram RC 1,8 vezes maior de ocorrência de FAS em humanos (IC 95% 1,371-2,585). Além disso, municípios com urbanização moderada e baixa apresentaram RC 1,38 vezes maior (IC 95% 1,010-1,891) em comparação aos municípios com alta urbanização para ocorrência de FA em humanos. Por fim, os municípios com a presença de *Ae. albopictus* apresentou RC 2,7 vezes maior (IC 95% 1,276-5,763) de ocorrência de FA em humanos em comparação aos municípios em que está ausente.

O modelo logístico múltiplo final relatou alta significância ($p < 0,001$), classificou corretamente 84,35% dos dados (para um ponto de corte de 0,5), principalmente nas áreas mais afetadas para a FAS (Figura 23), com uma área sob a curva ROC de 85,29% (Figura 24), e $p=0,130$ para o teste de Pearson e Hosmer-Lemeshow, demonstrando um bom ajuste com significância de 95%. Detalhes e resultados complementares foram apresentados no Apêndice E.

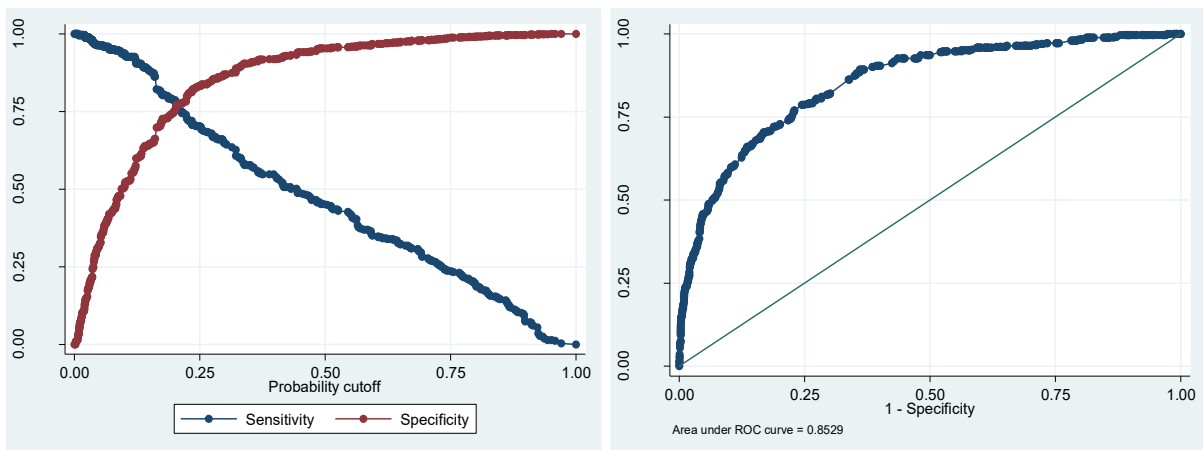
Esses resultados corroboraram análises preliminares, realizadas para MG entre 1997-2019, onde foram observadas associações entre cobertura vacinal, epizootias, clima, cobertura e uso do solo, incluindo variáveis socioeconômicas, como efeitos protetivos contra FAS com o aumento da escolaridade, do IDHM, e da ocupação no setor agropecuário (Apêndice F).

Figura 23 – Mapas da distribuição espacial do resultado do teste estatístico de classificação correta ou predição para o modelo de regressão logística multivariado da presença de casos de FAS em humanos acumulados por município do Sudeste do Brasil entre os ciclos 2016-2019.



Fonte: Fabricio Ker.

Figura 24 – Gráfico com a área sobre a curva ROC de ajuste do modelo de regressão logística multivariado para presença de casos de FAS em humanos acumulados entre os ciclos 2016-2019 em município do Sudeste do Brasil (Número de observações = 1.668; Área sobre a curva ROC = 0,8529).



Fonte: Fabricio Ker.

6.4 Capítulo 4: Dispersão da febre amarela silvestre e risco espaço-temporal de casos humanos

6.4.1 Objetivos

Analisar padrões da dispersão espacial e temporal da FAS pelo Sudeste do Brasil entre 2016-2019, e determinar o risco espaço-temporal de ocorrência de casos humanos.

6.4.2 Metodologia

Para compreendermos a dispersão da FAS pela paisagem do Sudeste em 2016-2019, e seus efeitos sobre a população de humanos e PNH, e considerando as antigas (COSTA *et al.*, 2011) e mais recente circulação viral (POSSAS *et al.*, 2018a, BRASIL, 2021b), foi avaliado o comportamento antecedente da FAS em relação aos grandes ciclos, aos ciclos sazonais, e às regiões vizinhas.

Para isso, foram elaborados dois vídeos, um contendo a dispersão mais resumida da FAS no Brasil entre 1932-1942 e entre 1997-2019, e outro contendo a dispersão mais detalhada entre 2012-2019, último grande ciclo que compreende e antecede 2016-2019, foco do estudo.

A partir dos mapas que compõe o vídeo, foram redesenhadas as rotas no formato setas, mostradas no primeiro vídeo e em mapas, que indicam origem, destino e direção. As setas contínuas representam maior potencialidade e as pontilhadas representam as incertezas. As cores das setas representam os ciclos sazonais.

Para o período entre 1932-1942, foram utilizados como fonte de dados as Figura 4 e Figura 5, que contém respectivamente o mapa da dispersão no período e o número de casos de FA em humanos por ano. Como o número de casos foram consolidados para o Brasil, foram apenas sobrepostos o mapa e redesenhadas as rotas no padrão este estudo, gerando cenas anuais.

Para o período entre 1997-2019, foram utilizados o número de casos de FAS em humanos e PNH de todo Brasil, agregados por Estado e por ciclo sazonal para elaboração de tabelas de interpretação preliminar. Depois, em razão das limitações observadas em relação aos casos em PNH anteriores a 2016, foram agregados apenas os casos de FAS em humanos por município e por ciclo sazonal, e calculada

a Densidade Kernel¹, gerando mapas para compor o primeiro vídeo e subsidiar a proposição das rotas.

Após a identificação do início do grande ciclo que compreende 2016-2019, e para detalhar a dispersão no período, foram agregados os casos de FAS em humanos e PNH por município, e acumulados por semana epidemiológica, que permitiu a visualização da área resultante da dispersão da doença. Depois, foi calculada a Densidade Kernel² por meio de Python, que permitiu execução automatizada de centenas de cenas, gerando mapas para compor o segundo vídeo, e para subsidiar com maior embasamento a proposição das rotas de dispersão mais sintéticas no primeiro vídeo.

Para subsidiar a avaliação dos ciclos sazonais entre 2016-2019, foram elaborados gráficos da evolução semanal de casos, óbitos e letalidade da FAS em humanos e casos de epizootias para as principais regiões epidemiológicas (Figura 21). Foi analisada a antecedência temporal e espacial dos PNH em relação aos humanos para as principais regiões epidemiológicas entre 2016-2019 por meio da diferença, média e desvio padrão entre as respectivas datas da ocorrência e primeiros sintomas, além do tempo médio entre as datas dos primeiros sintomas, das notificações e dos óbitos.

Foi utilizado o software SaTScanTM v.9.7 (KULLDORFF; INFORMATION MANAGEMENT SERVICES, 2009) para realizar estatística de varredura do tipo espaço-temporal retrospectiva (modelo discreto de Poisson), para detectar grupos epidêmicos espaço-temporais de FAS em humanos estatisticamente significativos, e para estimar o risco espaço-temporal de casos humanos de FAS no Sudeste entre 2016-2019. Foi utilizada a data dos primeiros sintomas (15/07/2016 a 03/05/2019) dos 2.178 casos, com os respectivos municípios prováveis de infecção (n=1.668), e população estimada em 2016 (n=86.356.952).

Após análises preliminares, foram realizados ajustes a precisão do tempo para dia, com agregação semanal, 10% da população em risco como tamanho máximo do agrupamento espacial, um dia para o tamanho mínimo e 10% do período de estudo para o tamanho máximo do agrupamento temporal, e mínimo de 10 casos em

¹ Os parâmetros considerados neste cálculo da Densidade Kernel foram resolução de 15,6km (definido automaticamente) e raio de busca de 130km (definido manualmente), pois foi uma análise preliminar realizada em 2019, cujo avanço analítico resultou nos parâmetros do Capítulo 2.

² Os parâmetros considerados nesse cálculo da Densidade Kernel foram os mesmos do Capítulo 2 (Vide metodologia no tópico 6.2.2.2 Densidade Kernel).

agrupamentos para taxas altas. Foram considerados nenhum par de centroides em agrupamentos uns dos outros como critérios para relatar agrupamentos secundários, e apenas os agrupamentos menores que 10% da população em risco relatada para aglomerados relatados. Os parâmetros foram detalhados no Apêndice G.

6.4.3 Resultados

Entre 1932-1942 foi um dos períodos com maior circulação de FAS e FAU no Brasil, acometendo letalmente mais de 1.300 casos, e sem confirmação de casos urbanos desde então. Entre 1997-2019, foram confirmados 2.620 casos de FAS em humanos e 5.335 casos em PNH, distribuídos em 21 Estados. Neste período, foram identificados três grandes ciclos de circulação viral da FAS (1997-2004; 2004-2012; 2012-2019), distinguidos entre si pela sequência de dispersão Norte-Sul do Brasil, pelo aumento e redução das densidades e da área de circulação viral.

O Vídeo 1 mostra o deslocamento sazonal da FAS pelo Brasil nos quatro grandes ciclos, e o Vídeo 2 mostra com maior detalhamento o último grande ciclo 2012-2019. Para auxiliar a compreensão dos vídeos, podem ser consultados os seguintes materiais:

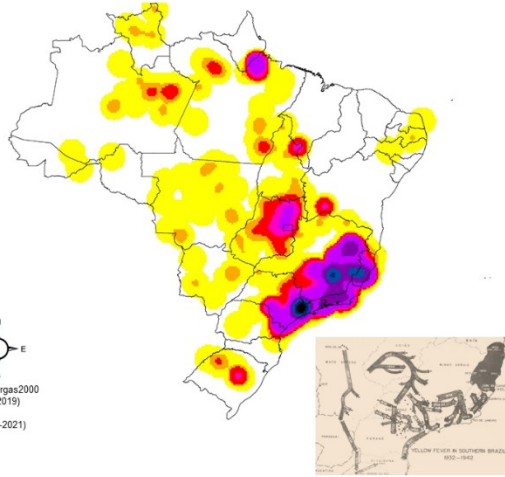
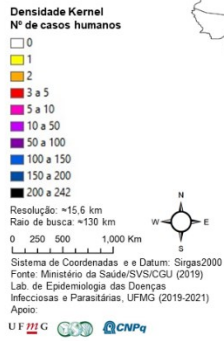
- Figura 4 – Mapa da dispersão da FA pelo Sudeste do Brasil entre 1932-1942.
- Figura 5 – Gráfico com número de casos e óbitos por FA no Brasil entre 1930 e 2017.
- Apêndice H – Tabelas com número de casos FAS em (A) humanos e (B) PNH, e (C) cobertura vacinal por Estado do Brasil e por ciclo sazonal/ano entre 1997-2019.
- Apêndice I – Linha do tempo da dispersão da FAS pelo Sudeste do Brasil entre 1932-1942 e 1997-2019.
- Figura 25, Figura 26 e Figura 27 – Gráficos com número de casos, óbitos e letalidade da FAS em humanos, e número de casos em PNH por semana e região epidemiológica entre 2016-2019.
- Capítulos 1 e 2 – Distribuição e análise espacial dos casos de FAS em 2016-2019 e outras informações relacionadas (Tópicos 6.1.3 e 6.2.3).

Vídeo 1 – Dispersão sazonal da FAS pelo Brasil entre 1932-1942 e 1997-2019.

Link: <https://youtu.be/m-tOHwM5SQo>

Febre Amarela no Brasil

1932 / 1942
1997 / 2019



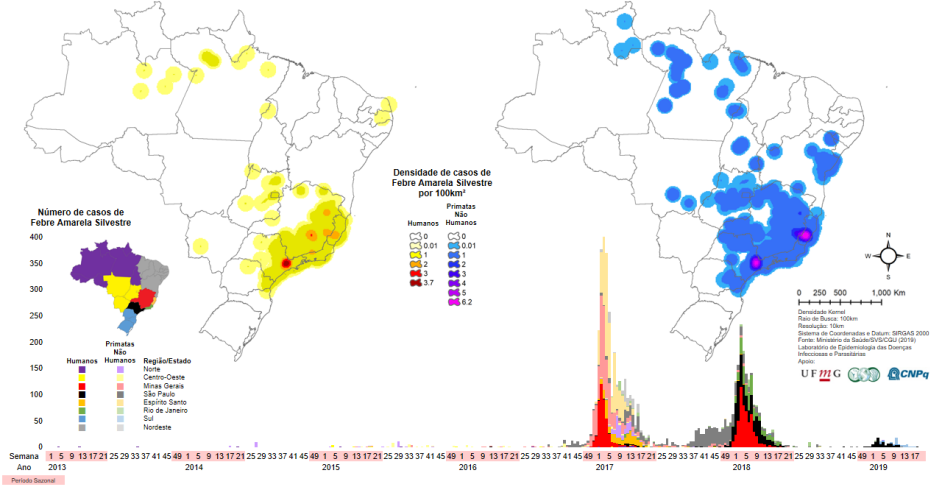
Fonte: Fabricio Ker.

Vídeo 2 – Dispersão semanal da FAS pelo Brasil entre 2012-2019.

Link: <https://youtu.be/xKXPRT43Szw>

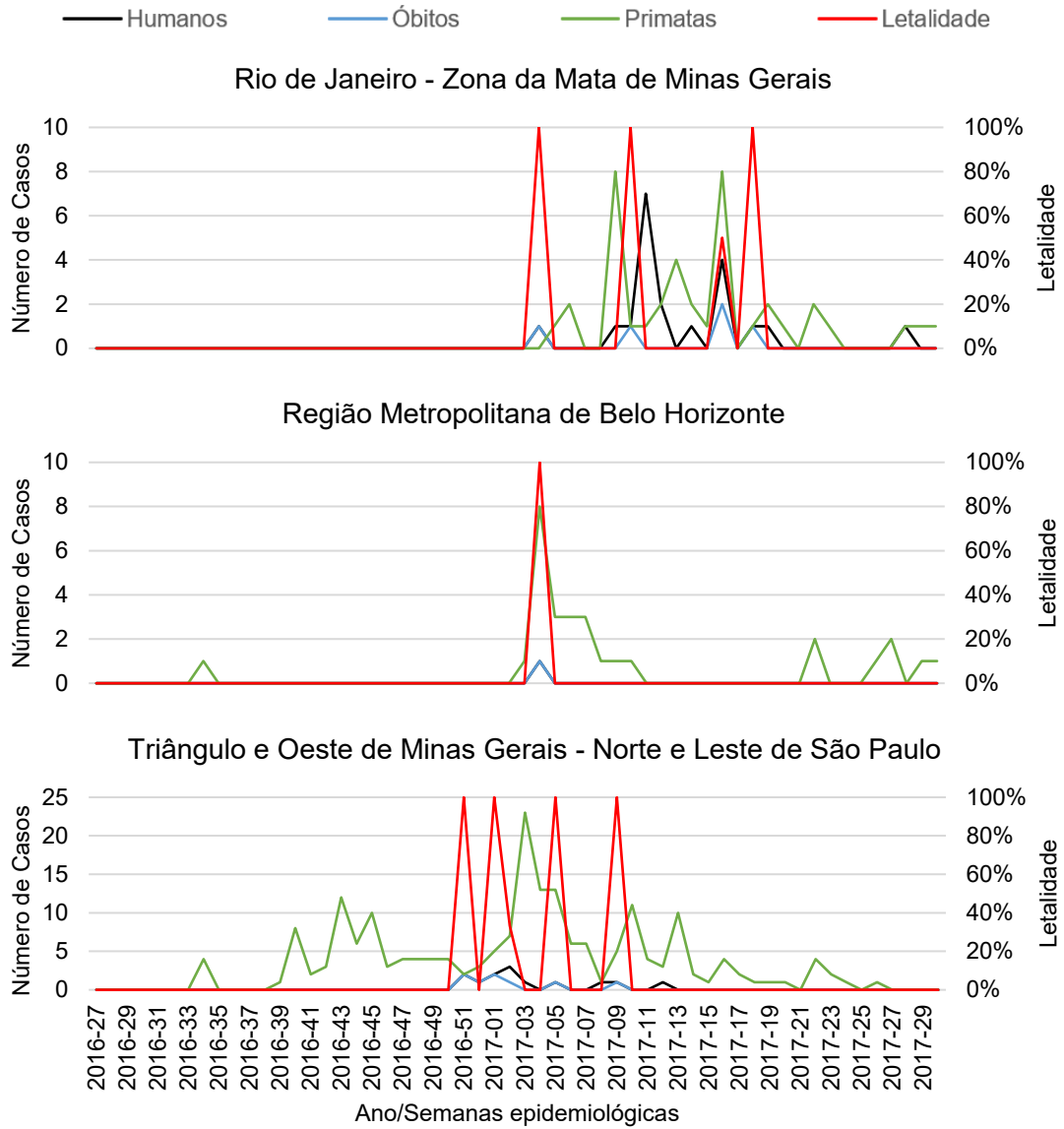
Dispersão da Febre Amarela Silvestre no Brasil entre 2013-2019

Ano - Semana
2019-18



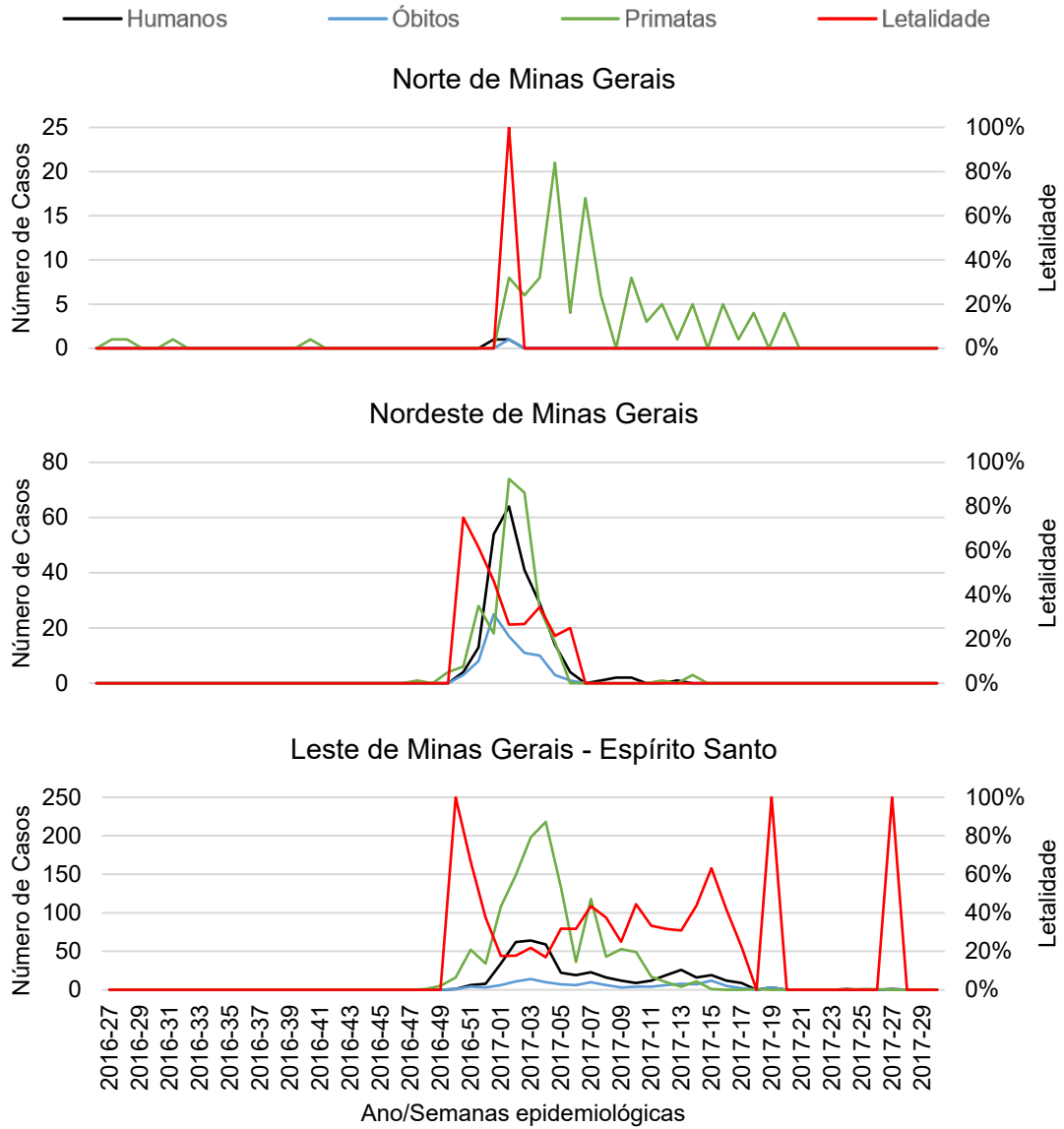
Fonte: Fabricio Ker.

Figura 25 – Gráficos com número de casos, óbitos e letalidade da FAS em humanos, e número de casos em PNH por região epidemiológica e por semana entre 2016-2017.



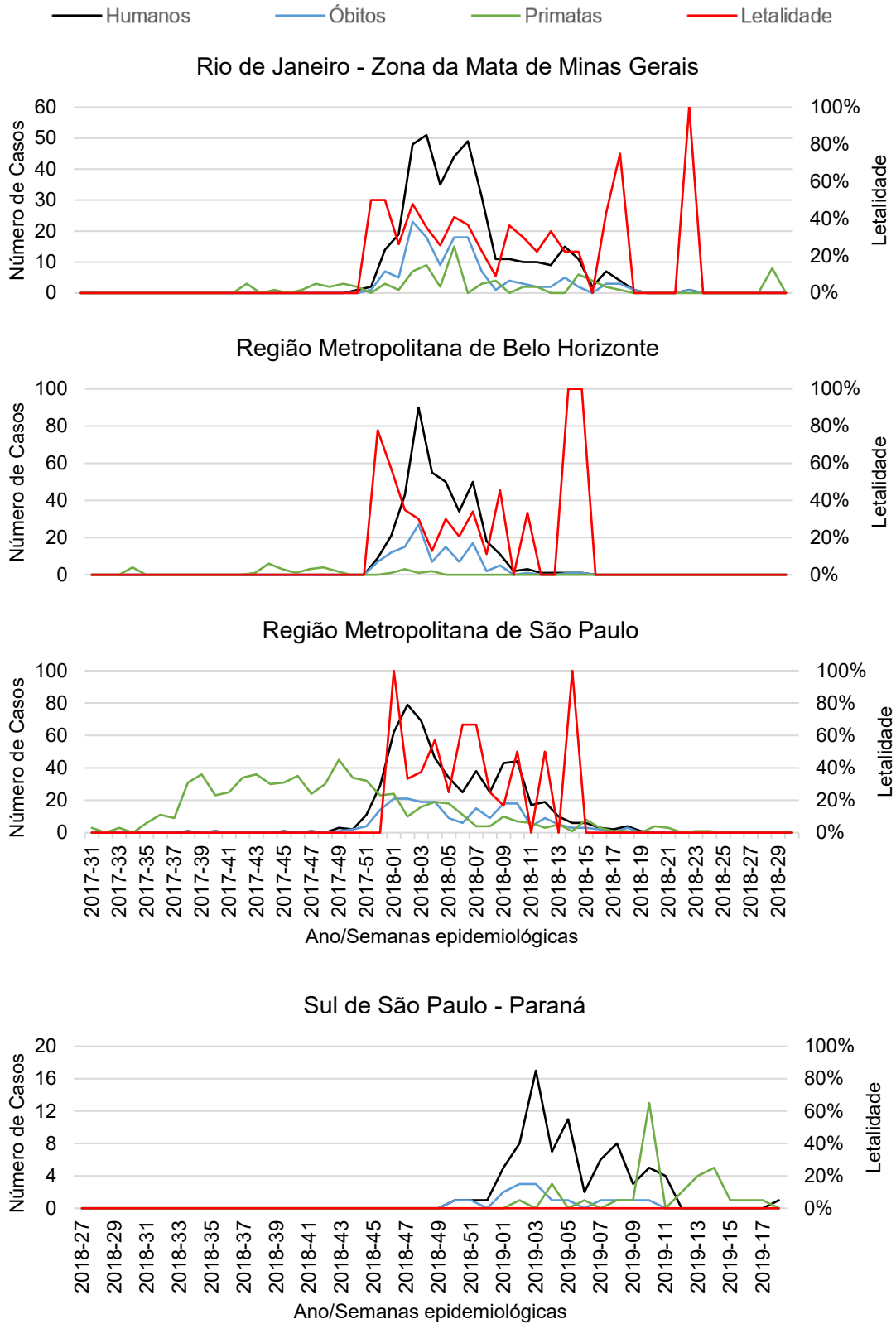
Fonte: BRASIL, 2019c.

Figura 26 – Gráficos com número de casos, óbitos e letalidade da FAS em humanos, e número de casos em PNH por região epidemiológica e por semana entre 2016-2017.



Fonte: BRASIL, 2019c.

Figura 27 – Gráficos com número de casos, óbitos e letalidade da FAS em humanos, e número de casos em PNH por região epidemiológica e por semana entre 2017-2018 e 2018-2019.



Fonte: BRASIL, 2019c.

6.4.3.1 Padrões de dispersão

Foram observadas diferentes rotas potenciais de dispersão da FAS nesses quatro grandes ciclos, que se assemelham no Norte e Centro-Oeste do Brasil, sempre passando por GO. A partir dali, a FAS divergiu em rotas distintas no Sudeste e Sul do Brasil, com características diferentes listadas abaixo e resumidas na Figura 28 e Figura 29:

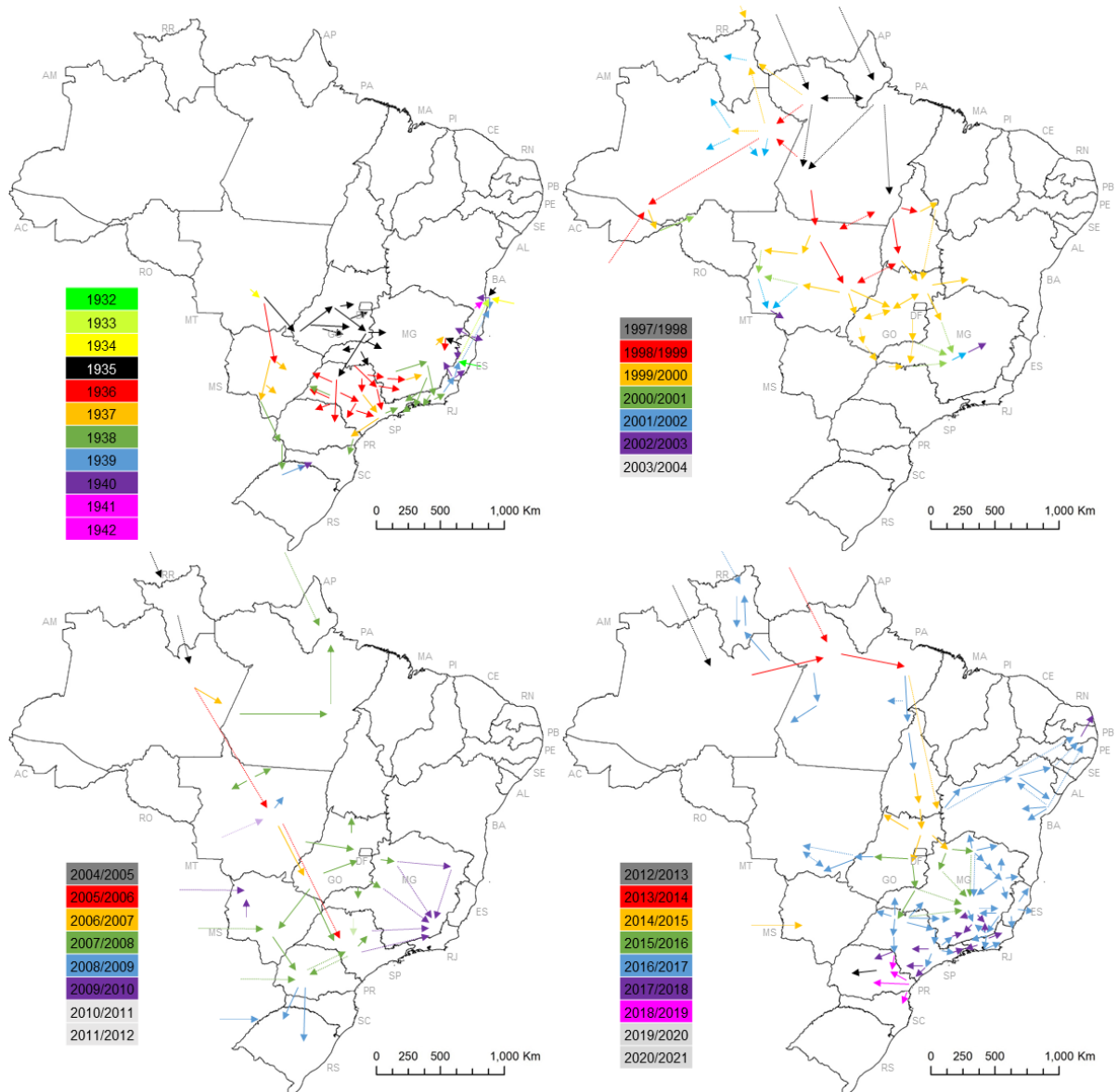
- Em quatro grandes ciclos:
 - GO > Triângulo MG > Norte de SP
- Em três grandes ciclos:
 - Norte de SP > Norte do PR
- Em dois grandes ciclos:
 - Centro do MS > Oeste do PR > Oeste de SC > Norte do RS
 - Leste de SP > Sul de MG > RMBH > Zona da Mata de MG > RJ
 - Leste de SP > RMSP > Sul de SP > Litoral do PR
- Em um grande ciclo:
 - ES > Sul da BA em 1932-1942
 - GO > Norte de MG > Nordeste de MG > Leste de MG, em 2012-2019
 - TO > Noroeste da BA > Norte da BA > Recôncavo da BA, em 2012-2019, (menor potencialidade)
 - Norte MG > Nordeste MG > Sul BA > Recôncavo da BA, em 2012-2019, (maior potencialidade).
- Em sentido contrário:
 - MS <> GO
 - ES <> Leste de MG <> RJ
- Em sentido convergente:
 - Norte de SP > Triângulo de MG < Leste de GO
 - RMSP >< RJ
 - Sul de MG >< Zona da Mata de MG
 - Oeste de MG >< RMBH
 - Oeste de SP > Norte do PR < Sul de SP
- Como centros de dispersão:
 - Sul do Mato Grosso (MT); GO; Norte de SP; Triângulo de MG; Leste de SP; Oeste de SP; Zona da Mata de MG; RMSP; Noroeste de MG.
 - Leste de MG-ES
- Incertas, em razão do isolamento espacial e temporal:
 - Origem desconhecida para a Zona da Mata de MG em 2009
 - Origem desconhecida para a RMBH em 2016
 - Origem desconhecida no ES, BA e MS entre 1932 e 1934.

As rotas observadas em 1997-2019 foram muito similares às rotas observadas 1932-1942, mostrando que, apesar das mudanças bruscas ocorridas no uso e ocupação do solo desde o início do século passado, a FAS ainda foi capaz de se

dispersar pela paisagem atualmente fragmentada, com os corredores cada vez mais estreitos e às vezes semi desconexos.

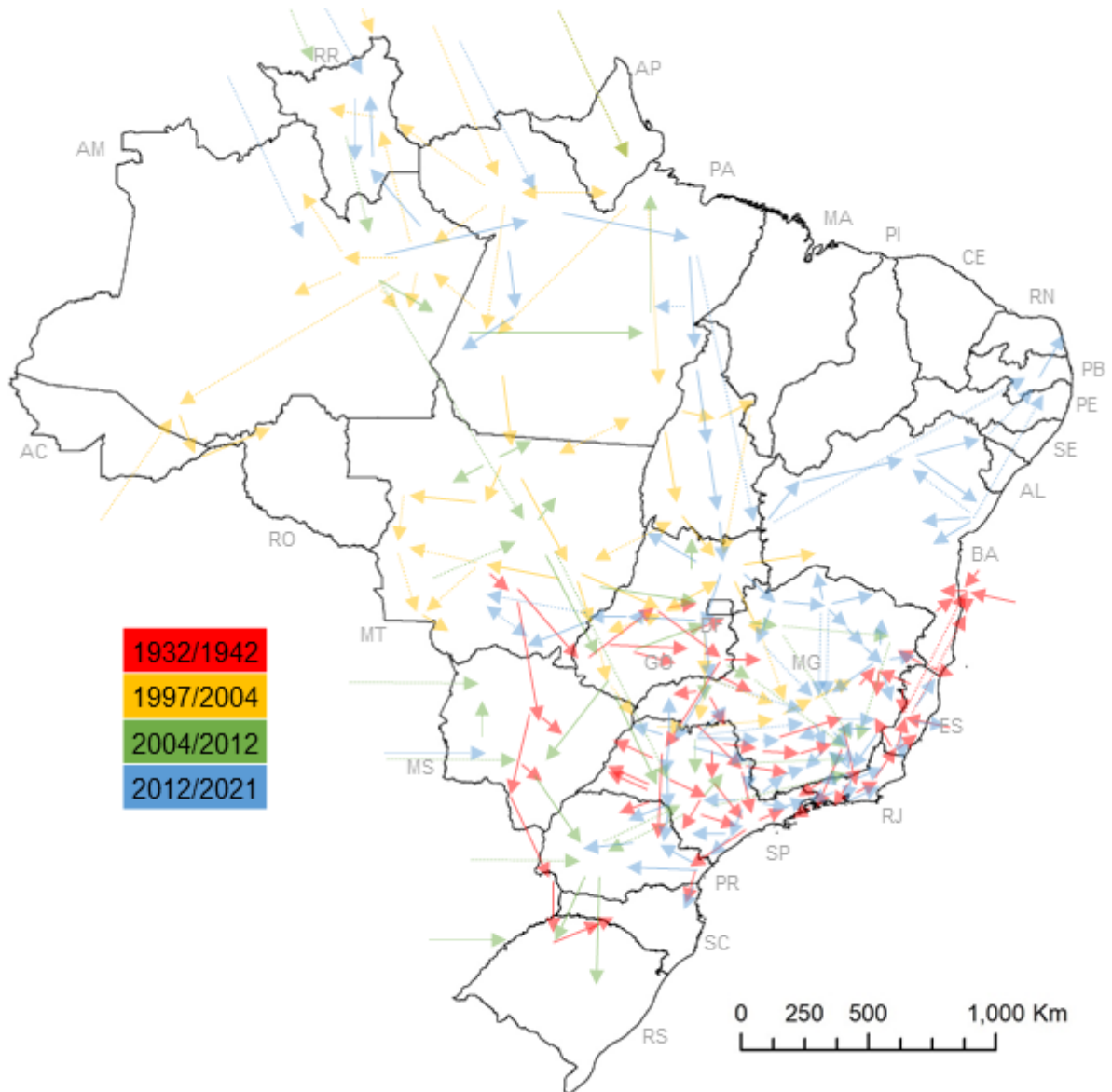
A sazonalidade dos casos humanos foi bem evidente, com o início de casos em dezembro, explodindo em janeiro e reduzindo entre março e abril. Mas dos PNH não foi tão evidente, pois os casos ocorrem praticamente durante todo o ano, ficando mais evidente no período pré-sazonal, precedendo os casos humanos, e explodindo juntos no período sazonal.

Figura 28 – Mapas das potenciais rotas de dispersão da FAS pelo Brasil entre 1932-1942 e entre 1997-2019. As setas indicam origem, destino e direção. As setas contínuas representam maior potencialidade e as pontilhadas representam as incertezas. As cores das setas representam os ciclos sazonais.



Fonte: Fabricio Ker.

Figura 29 – Mapas das potenciais rotas de dispersão da FAS pelo Brasil entre 1932-1942 e 1997-2019. As setas indicam origem, destino e direção. As setas contínuas (→) representam maior potencialidade e as pontilhadas (---) representam as incertezas. As cores das setas representam os grandes ciclos sazonais.



Fonte: Fabricio Ker.

6.4.3.2 Sentinelas

Casos em PNH antecedendo casos humanos ocorreram tanto temporalmente quanto espacialmente, pois foi observado, quase sempre, a expansão em PNH ocorrendo antes da expansão em humanos.

As regiões epidêmicas Norte de MG, RMBH e Triângulo e Oeste de MG-Norte e Leste de SP registraram casos em PNH entre 3-6 meses de antecedência (Tabela 11). No entanto, o Nordeste de MG, Leste de MG-ES e RMSp registraram entre 11 e

19 dias de antecedência e as regiões RJ-Zona da Mata de MG e Sul de SP-PR registraram casos humanos antes de casos em PNH. Foram observadas antecedências médias maiores em regiões mais desenvolvidas (37 dias na RMSP, e 20 dias na RMBH), antecedências intermediárias nas regiões de médio desenvolvimento (12 dias no Leste de MG-ES, e 9 dias no RJ-Zona da Mata de MG) e antecedência menores (casos em PNH detectados simultaneamente a casos humanos) na região menos desenvolvida (0,7 no Nordeste de MG).

Tabela 11 – Diferença e média do tempo de antecedência de casos de FAS em PNH em relação aos casos humanos por Região Epidêmica entre 2016-2019.

Região	Primeira data de ocorrência em PNH	Primeira data dos primeiros sintomas em Humanos	Antecedência dos PNH em relação a humanos	Antecedência média dos PNH em relação a humanos (mínimo de 180 dias)
Norte de MG	15/07/2016	06/01/2017	175	-
RMBH	24/08/2016	25/01/2017	154	20,0 ± 42
Triângulo e Oeste de MG - Norte e Leste de SP	25/08/2016	18/12/2016	115	-
Nordeste de MG	01/12/2016	20/12/2016	19	00,7 ± 17
Leste de MG-ES	01/12/2016	12/12/2016	11	12,6 ± 23
RJ-Zona da Mata de MG	02/02/2017	25/01/2017	-8	09,6 ± 52
RMSP	14/01/2017	30/01/2017	16	37,0 ± 41
Sul de SP-PR	11/01/2019	11/12/2018	-31	-
Sudeste	15/07/2016	12/12/2016	150	17,0 ± 38

Fonte: Fabricio Ker.

Quando a antecedência foi grande, a circulação viral foi menos densa no primeiro momento (período pré-sazonal), intensificando no segundo momento (período sazonal), atingindo humanos. Quando a antecedência foi menor, a circulação viral foi mais intensa, gerando epidemia em humanos em menos de 20 dias.

6.4.3.3 Corredores epidemiológicos

Algumas regiões funcionaram como barreiras ecológicas, onde as condições foram desfavoráveis à circulação viral, impedindo o registro do vírus, como no Oeste e parte do Leste de SP, com agricultura extensiva, ou impedindo a circulação viral, forçando o vírus a contornar por outros corredores ecológicos, como do Nordeste para Leste de MG, dividido por pecuária extensiva, como do Norte de SP para a RMSP, contornando pelo Oeste de MG devido agricultura extensiva, e como do norte para o sul da RMSP, onde o vírus contornou o núcleo urbano por ambos os lados.

O vírus da FAS se dispersou por corredores biogeográficos, permeando por aqueles favoráveis ambiental e epidemiologicamente, naquele determinado momento, naquele determinado ponto da paisagem, formando ramificações por ela até onde seria ecologicamente possível. Algumas ramificações estenderam-se espacial e temporalmente mais próximas, deixando o corredor epidemiológico mais visível, e outras mais distantes, deixando lacunas e dúvidas espaço-temporais nos corredores.

Contudo, foram observadas lacunas espaciais e/ou temporais que dificultaram a avaliação, como por exemplo, como o caso isolado em humano na Zona da Mata de MG em 2009, a epidemia em humanos no Centro-Oeste de MG em 2001, e a epizootia isolada na RMBH em 2016, todos de origem incerta.

Foram observados o preenchimento de lacunas espaço-temporais apenas no desenvolvimento da epidemia tornando-se visíveis somente ao final do ciclo, como o corredor entre o Norte e Nordeste de MG, ou como o corredor entre Norte de MG e RMBH.

Nessas ramificações, num determinado momento e local específico, a dispersão paralisou temporalmente, em razão da inexistência temporal de alguma condição determinante para dispersão (como sazonalidade), ou paralisou definitivamente, em razão da inexistência de conjunto de algumas condições determinantes (habitat, hospedeiro, vetor, exposição humana, e/ou cobertura vacinal).

No final dos grandes ciclos, foram observadas a redução drástica na epidemia da FAS no PR, SC e ES entre 1932-1942, no Alto Jequitinhonha em MG (2002-2003) e Centro do RS (2008-2009), independente da rota e do local final. O impedimento da circulação da FAS pelo habitat fica claro no Centro do RS em 2008-2009, quando a rota florestal na Mata Atlântica fica restrita ou “encurralada” pela vegetação campestre dos Pampas, e impedida de voltar pelo mesmo corredor devido a redução das condições epidemiológicas silvestres. Porém, no Alto Jequitinhonha em 2002-2003, foi observado habitat favorável, mas a epidemia termina subitamente, em razão de outros fatores, atingindo essa mesma região apenas em 2016-2017.

6.4.3.4 Regiões epidêmicas

Ao se dispersar pelos corredores favoráveis, a FAS percorreu a maior parte dos corredores ecoepidemiológicos muito silenciosamente, às vezes em densidades virais tão baixas que praticamente não foram detectáveis pela vigilância, ou onde a

vigilância estava reduzida. Ela também percorreu grande parte desses corredores em baixas densidades, com detecção de casos em humanos e PNH isolados.

Já as epidemias ocorreram quando a FAS atingiu silenciosamente uma região do corredor, com extenso habitat favorável no período pré-sazonal, se preparando para o momento epidêmico sazonal, quando a precipitação e temperatura favoreceram a densidades vetoriais e a circulação viral, resultando em epidemia em humanos e PNH, iniciadas em dezembro e ocorridas em janeiro.

No auge epidêmico, foram observados o aumento da densidade da circulação viral em torno do centro epidêmico, seguido da dispersão radial para as vizinhanças, geralmente precedidas por casos em PNH. Em algumas regiões, a dispersão radial foi limitada ao raio epidêmico, como no Nordeste de MG. Em outras regiões, a dispersão radial excedeu o raio epidêmico inicial, se dispersando em altas densidades para regiões vizinhas favoráveis no período sazonal, depois se dispersando silenciosamente para outras regiões, independente de sazonalidade.

Alguns corredores foram mais resilientes por manter condições favoráveis em todos os ciclos, como GO e Norte de SP. No entanto, algumas regiões foram menos resilientes, perdendo a capacidade suporte à FAS. Em tempo mais curto, algumas regiões foram afetadas pela FAS, sem nenhum registro nos ciclos posteriores, como o Nordeste de MG, em razão das condições epidemiológicas silvestres altamente degradadas no ciclo anterior. Ainda num prazo mais curto, a epidemia foi impedida de voltar pelo mesmo corredor devido à redução dessas condições epidemiológicas silvestres.

Porém, num prazo mais longo, algumas regiões foram afetadas no grande ciclo anterior, e poderiam ter sido afetadas devida circulação em corredores próximos, mas não foram, também em razão das condições epidemiológicas silvestres de longo prazo, que envolvem baixa resiliência, ou capacidade de restabelecimento da população de hospedeiros.

6.4.3.5 Risco Espaço-Temporal

Foram detectados 51 agrupamentos estatisticamente significativos, com RR variando entre 0-335, com raios de 13-521km a partir do centro do risco, atingindo de 4-376 municípios (praticamente toda área de estudo). Foram identificados 10

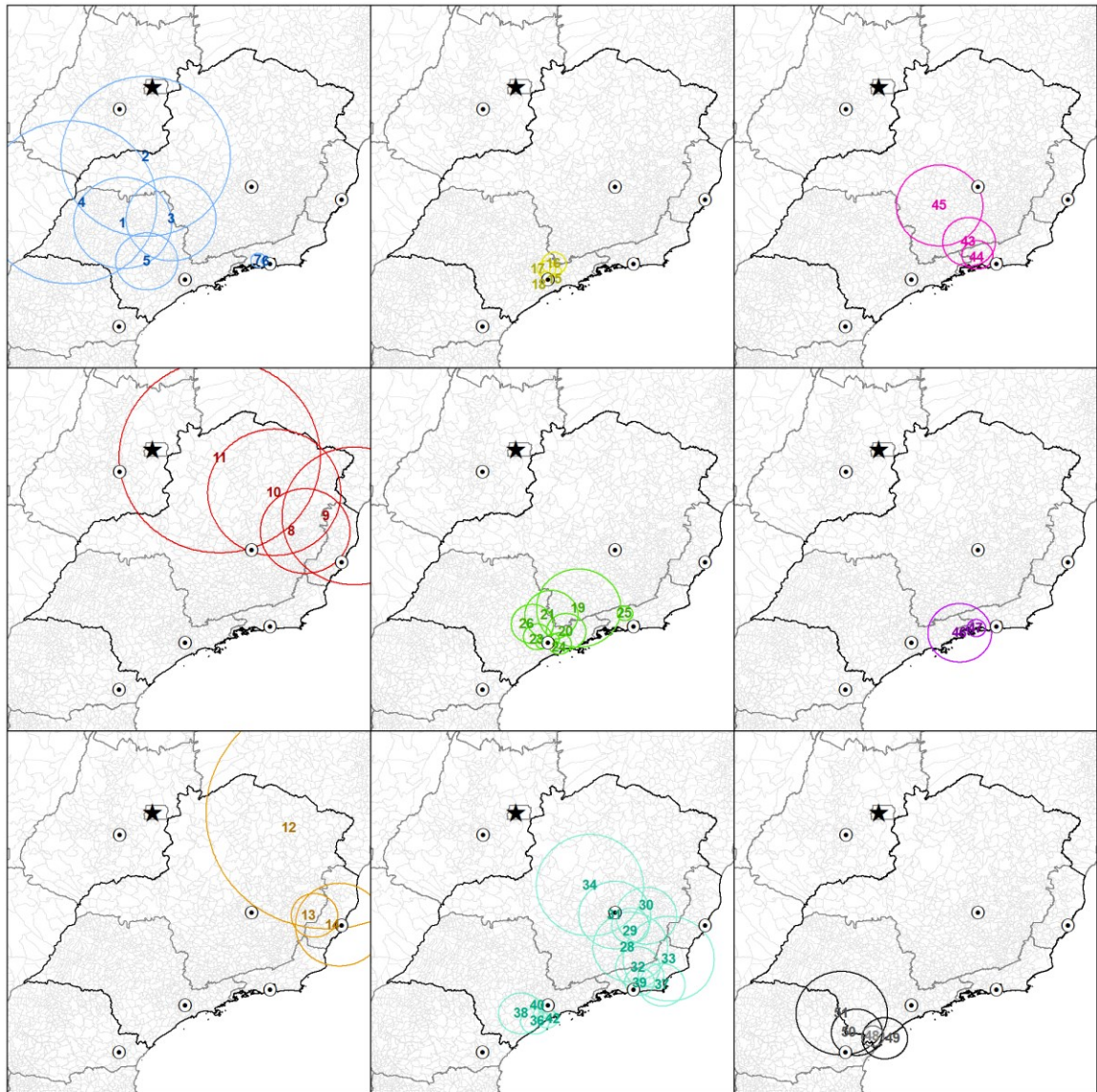
momentos distintos, durando entre 14-98 dias, geralmente entre dezembro-março, corroborando o período sazonal humano (Figura 30; Tabela 12).

Esses 10 momentos tiveram inícios diferentes, atingindo regiões distintas com variados valores de RR:

- 15/07/2016: Início de RR muito baixo no Triângulo e Oeste de MG, Norte, Leste e Centro de SP, e Sul do RJ, estendendo até outubro/2016.
- 24/12/2016: Início de RR médio no Noroeste, Norte, Nordeste e Leste de MG, estendendo até fevereiro/2017 nos dois primeiros e até março/2017 nos dois últimos.
- 31/12/2016: Início de nova área de RR médio no Norte MG e ES e RR alto no Leste de MG-ES, estendendo até abril/2017.
- 16/12/2017: Início de área de RR de baixo a muito alto na RMSP, estendendo até março/2018.
- 23/12/2017: Aumento das áreas de RR baixo a médio na RMSP, RR baixo no Sul de MG, e RR alto no RJ, estendendo até fevereiro-março/2018.
- 30/12/2017: Surgimento de áreas de RR baixo a alto na RMBH, Zona da Mata de MG, RJ e sul da RMSP, estendendo até fevereiro-março/2018.
- 06/01/2018: Surgimento de áreas de RR médio na Zona da Mata de MG, e baixo no Centro-Oeste de MG e Sul do RJ, estendendo até fevereiro-abril/2018.
- 20/01/2018: Surgimento de áreas de RR baixo e alto entre SP-RJ, estendendo até março-abril/2018.
- 08/12/2018: Surgimento de área de RR muito alto no Sul de SP, estendendo até março/2018.
- 29/12/2018: Surgimento de áreas de RR de baixo a alto no Sul de SP e PR, estendendo até março/2019.

A taxa de incidência anual foi estimada em 0,9 casos/100 mil habitantes. O Apêndice J dá acesso ao gráfico temporal do RR e aos resultados estatísticos detalhados. Foram observadas oito áreas com o RR muito alto ($RR > 100$), corroborando as áreas quentes observadas na densidade Kernel, além de outras áreas com baixo ou médio RR não identificadas por outros métodos.

Figura 30 – Mapas do risco espaço-temporal para FAS em humanos no Sudeste do Brasil entre 2016-2019. O risco relativo, o raio, a significância estatística de cada área (1 a 51) podem ser consultadas na Tabela 12.



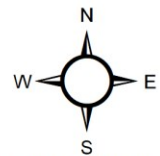
Risco Relativo Espaço-Temporal da FAS: Data do Início

- 15/07/2016 ○ 16/12/2017 ○ 08/12/2018
- 24/12/2016 ○ 23/12/2017 ○ 29/12/2018
- 31/12/2016 ○ 30/12/2017
- 06/01/2018
- 20/01/2018

- ★ Capital Federal
- ⊙ Capitais Estaduais
- ⊕ Região Sudeste
- ⊖ Estados
- ⊘ Municípios

0 250 500 1,000 Km

Sistema de Coordenadas e Datum: SIRGAS 2000 UTM 23°S



Fonte: Fabricio Ker.

Tabela 12 – Risco espaço-temporal da FAS em humanos em áreas no Sudeste do Brasil entre 2016-2019. Detalhes estatísticos estão no Apêndice J.

ID	Risco Relativo (RR)	Risco Relativo	Data do Início	Data do Fim	Dias de duração	Raio (km)	Número de Municípios	Valor de P
1	0.0	Muito Baixo	15/07/2016	21/10/2016	98	204	325	0.000
2	0.0	Muito Baixo	15/07/2016	21/10/2016	98	357	344	0.000
3	0.0	Muito Baixo	15/07/2016	21/10/2016	98	187	250	0.000
4	0.0	Muito Baixo	15/07/2016	21/10/2016	98	364	374	0.000
5	0.0	Muito Baixo	15/07/2016	21/10/2016	98	128	128	0.000
6	0.0	Muito Baixo	15/07/2016	21/10/2016	98	14	6	0.000
7	0.0	Muito Baixo	15/07/2016	21/10/2016	98	31	12	0.001
8	77.9	Alto	24/12/2016	31/03/2017	97	189	232	0.000
9	56.4	Alto	24/12/2016	31/03/2017	97	308	207	0.000
10	53.2	Alto	24/12/2016	03/02/2017	41	282	311	0.000
11	39.9	Médio	24/12/2016	03/02/2017	41	431	279	0.000
12	40.6	Médio	31/12/2016	07/04/2017	97	521	376	0.000
13	137.4	Muito Alto	31/12/2016	07/04/2017	97	97	69	0.000
14	40.4	Médio	31/12/2016	07/04/2017	97	185	119	0.000
15	335.6	Muito Alto	16/12/2017	09/03/2018	83	24	8	0.000
16	153.2	Muito Alto	16/12/2017	09/03/2018	83	50	29	0.000
17	78.8	Alto	16/12/2017	09/03/2018	83	37	20	0.000
18	51.5	Alto	16/12/2017	09/03/2018	83	20	10	0.000
19	32.0	Médio	23/12/2017	30/03/2018	97	175	261	0.000
20	31.5	Médio	23/12/2017	23/03/2018	90	81	67	0.000
21	22.9	Baixo	23/12/2017	23/03/2018	90	109	136	0.000
22	61.6	Alto	23/12/2017	09/03/2018	76	26	9	0.000
23	20.8	Baixo	23/12/2017	09/03/2018	76	57	47	0.000
24	20.1	Baixo	23/12/2017	09/03/2018	76	47	26	0.000
25	126.8	Muito Alto	23/12/2017	23/03/2018	90	33	7	0.000
26	10.4	Baixo	23/12/2017	02/02/2018	41	87	90	0.000
27	5.9	Baixo	23/12/2017	02/02/2018	41	24	16	0.006
28	87.4	Alto	30/12/2017	02/03/2018	62	156	247	0.000
29	169.7	Muito Alto	30/12/2017	02/03/2018	62	79	65	0.000
30	68.9	Alto	30/12/2017	02/03/2018	62	127	170	0.000
31	33.4	Médio	30/12/2017	02/03/2018	62	151	187	0.000
32	30.1	Médio	30/12/2017	09/03/2018	69	91	78	0.000
33	20.6	Baixo	30/12/2017	02/03/2018	62	189	219	0.000
34	18.5	Baixo	30/12/2017	23/02/2018	55	227	197	0.000
35	82.0	Alto	30/12/2017	02/03/2018	62	53	16	0.000
36	34.6	Médio	30/12/2017	30/03/2018	90	58	16	0.000
37	25.0	Médio	30/12/2017	02/03/2018	62	95	30	0.000
38	11.2	Baixo	30/12/2017	23/03/2018	83	91	55	0.000
39	8.7	Baixo	30/12/2017	23/02/2018	55	61	27	0.000
40	22.4	Baixo	30/12/2017	16/03/2018	76	29	9	0.000
41	18.1	Baixo	30/12/2017	16/03/2018	76	13	4	0.000
42	5.7	Baixo	30/12/2017	16/03/2018	76	42	10	0.001
43	40.6	Médio	06/01/2018	23/03/2018	76	109	107	0.000
44	25.4	Médio	06/01/2018	13/04/2018	97	64	32	0.000
45	12.5	Baixo	06/01/2018	23/02/2018	48	181	231	0.000
46	17.8	Baixo	20/01/2018	27/04/2018	97	131	87	0.000
47	119.9	Muito Alto	20/01/2018	23/03/2018	62	38	5	0.000
48	252.4	Muito Alto	08/12/2018	15/03/2019	97	46	7	0.000
49	127.0	Muito Alto	29/12/2018	15/03/2019	76	92	14	0.000
50	69.5	Alto	29/12/2018	15/03/2019	76	104	25	0.000
51	12.1	Baixo	29/12/2018	15/03/2019	76	187	116	0.000

Fonte: Fabricio Ker.

6.4.3.6 Letalidade

Nas regiões com circulação viral de baixa densidade, independente da sazonalidade, e nas regiões epidêmicas, durante seus ciclos pré-epidêmicos, foi observada a ocorrência de casos de FAS em humanos isolados espacial e temporalmente, geralmente levando a óbito e conseqüentemente a letalidades de 100%.

Nas regiões epidêmicas, as taxas de letalidade variaram em torno da letalidade média (mínimo 29,2; máximo 35,4%; média 32,3%), mas atingiram 50%, 75% e até 100% nas semanas que antecedem as semanas mais epidêmicas em janeiro, reduzindo e estabilizando em torno das letalidades médias da região durante as semanas mais epidêmicas, quando a vigilância e a assistência parecem aumentarem.

Porém, quando o número de casos em humanos e PNH começou a reduzir na região epidêmica, e, como observado, passou a expandir radialmente atingindo municípios mais distantes do centro epidêmico, registrando novamente casos mais isolados espacial e temporalmente, foi observada desestabilização da letalidade, que oscilou fortemente. Ela passou a atingir valores acima de 50% no fim do período sazonal, e voltou a atingir 100% o período interepidêmico, quando a vigilância e assistência estavam reduzidas no centro da região epidêmica e nas adjacências favoráveis à expansão da circulação viral.

A partir desses resultados, foi calculada a diferença entre as datas dos primeiros sintomas e os óbitos entre as regiões, e observadas no Sudeste, entre 2016-2019, uma média de aproximadamente 9 dias entre o dia dos primeiros sintomas e o dia do óbito, com a data da notificação bem próxima à do óbito (diferença média de 2 dias) (Tabela 13).

Apesar disso, a média de óbitos diferiu entre as regiões, chegando a uma média de 7,7 dias após os primeiros sintomas no Nordeste de MG, de 8,1 dias na RMBH, e atingindo 9,5 na RMSP. Com isso, regiões menos desenvolvidas tiveram menor capacidade de detecção da circulação viral, maior dificuldade de notificação, e, devido maior remotidão, maior dificuldade de assistência, maior o tempo médio entre o sintoma e óbito, e maior a letalidade em humanos.

Foi observado que a média geral entre o sintoma e a notificação foi de 6.5 dias, e que foi maior para os casos que evoluíram para a cura, e menor para os casos que evoluíram para o óbito, estando essas diferenças mais relacionadas à administração

das notificações do que necessariamente à eficiência das vigilâncias ou assistência em saúde.

Tabela 13 – Média das diferenças entre as datas dos primeiros sintomas, notificações, e óbitos por região epidêmica entre 2016-2019.

	Médias das diferenças entre datas de...				
	Sintoma p/ Notificação			Notificação p/ Óbito	Sintoma p/ Óbito
	Geral	Cura	Óbito		
Nordeste de MG	7.1	7.7	6.7	0.1	7.7
Leste de MG-ES	6.7	9.0	5.8	-0.1	9.0
RJ-Zona da Mata de MG	6.9	6.5	7.0	2.7	9.1
RMBH	4.7	5.1	4.5	3.0	8.1
RMSP	7.3	6.6	7.6	2.9	9.5
Total Sudeste	6.6	7.0	6.4	1.9	8.9

Fonte: Fabricio Ker.

7 DISCUSSÃO

Os padrões epidemiológicos da ocorrência de FAS em humanos foram influenciados por epizootias, cobertura vacinal e fatores ambientais, sendo que a vigilância e controle eficazes de epidemias requerem abordagens de saúde colaborativas, multisetoriais e transdisciplinares. Foram apresentados fatores significativos que aumentaram a chance de ocorrência de casos humanos de FAS, principalmente em trabalhadores rurais em um contexto com presença de casos de FA epizootias, baixa cobertura vacinal, temperaturas amenas, alta precipitação, baixas elevações, dominância da floresta, baixo grau de urbanização e presença de vetor potencial. Apresentou-se a dispersão da FAS, demonstrando grandes aglomerados epidêmicos epizoóticos, de alto risco espaço-temporal de casos humanos, e de baixa cobertura vacinal, conectados espacial e temporalmente. A FAS foi capaz de difundir por esses corredores ecoepidemiológicos receptivos formado por florestas, inclusive em paisagens fragmentadas, passando silenciosamente em alguns trechos, gerando centros epidêmicos no período sazonal em trechos muito favoráveis, com elevado risco de urbanização.

7.1 Padrões, riscos e letalidade em humanos

O perfil geral da população atingida pela FAS no Sudeste foi de homens adultos, pardos, trabalhadores rurais, cuja residência e atividades, localizando-se geralmente em áreas de contato com florestas, consideradas áreas de risco de infecção (BRASIL, 2019b) e mortalidade (SEGURA; CARDONA; GARZÓN ET AL., 2013), corroborando com o descrito na literatura. Nossas análises preliminares realizadas para MG entre 1997-2019 (Apêndice F), revelaram fatores protetivos contra FAS em municípios com menos de 10 mil habitantes, menos de 5 habitantes rurais, maior taxa de alfabetização, ocupação no setor agropecuário e maior Índice de Desenvolvimento Humano Municipal.

Kwagonza *et al.* (2018) observaram casos de FA em Uganda principalmente entre homens entre 30-39 anos, e maior chance de ocorrência em trabalhadores da agricultura. Babaniyi *et al.*, (2015) encontraram maior risco de casos humanos de FA na Zâmbia, associados ao baixo grau de instrução, precariedade do domicílio, circulação vetorial, e histórico em áreas de risco.

Ho *et al.* (2019), Kallas *et al.* (2019) e Ávila *et al.* (2020) encontraram entre hospitalizados por FAS respectivamente 81%, 89% e 92% homens, com mediana de 42, 42 e 48 anos de idade. Kallas *et al.* (2019) identificaram que 65% foram brancos, sendo que 70% dos acometidos no Sudeste foram pardos aqui, apontando potenciais diferenças raciais no acesso a serviços de saúde. Diniz *et al.* (2020) identificaram que 95% dos casos tinham mais de 20 anos de idade, sendo 97% deles não vacinados.

A ocorrência de desmatamento e antropização do ambiente, principalmente durante o período sazonal, pode afugentar os hospedeiros naturais, e tornar o hábito alimentar dos vetores ecléticos (MUCCI *et al.*, 2015), aumentando o risco para os trabalhadores rurais ou de frentes de trabalho relacionadas nesse contexto. Mesmo com ampla distribuição, podem existir ilhas ou extensas áreas de ausência dos vetores silvestres, que podem explicar a ausência de casos humanos.

Os padrões de distribuição e de dispersão de casos humanos foram dependentes de cobertura vacinal e, principalmente, de epizootias e seus fatores ambientais. Hamrick *et al.* (2017) encontraram padrões similares e fatores associados similares aos aqui apresentados, como agrupamentos epidêmicos humanos significativos, riqueza de PNH e bioclima, mas em períodos anteriores a 2016.

Thoyse *et al.* (2020) encontraram agrupamentos epidêmicos, porém, para humanos, somente em 2017 no Nordeste de MG, e bem menor no Leste de MG sem abranger ES, e para PNH, somente na BA em 2017 e em SP em 2017 e 2018. Esses autores encontraram também áreas quentes muito similares às observadas nas regiões epidêmicas aqui, com pequenas variações espaciais, que podem ter origem metodológica (parâmetros, agregação anual ou categorização visualizando apenas as áreas muito quentes).

Foram observadas incidência anual de quase um caso humano de FAS por 100 mil habitantes, e elevado risco relativo espaço-temporal nas regiões epidêmicas, principalmente nas regiões metropolitanas, evidenciando risco de urbanização. Kwagonza *et al.* (2018) encontraram taxa de incidência de 2,6 casos por 100 mil habitantes em epidemia na Uganda.

7.2 Letalidade

A distribuição espacial e temporal das letalidades foram maiores em municípios vizinhos aos centros epidêmicos, porém mais distantes dos centros epidêmicos. A

regionalização permitiu avaliar melhor a letalidade, que, apesar de se mostrar dentro dos padrões (32%) no período epidêmico, quando se estabelece vigilância e assistência emergenciais, observa-se como muito elevada nas regiões menos desenvolvidas e mais distantes, no período intersazonal e no início das epidemias, independente da região, justificando também o fortalecimento das vigilâncias e da assistência nessas regiões e nesse período e reforçando o papel dos fatores socioeconômicos associados à doença.

Este parece ser um dos gargalos no combate à FAS, onde o isolamento geográfico do suspeito, fora das áreas de maior concentração de casos, e atraso no tempo entre a identificação, notificação e confirmação de epizootias e de casos humanos, o transporte até hospitais de referência, o acolhimento e a internação, e tomada de decisão provocam a evolução clínica e ecoepidemiológica da doença e podem ser preciosos para evitar essas altas letalidades.

Porém, a alta letalidade na RMSP não se justificaria porque as epizootias já ocorriam no ciclo anterior, permitindo ampliação das ações de vigilância e assistência, visto o aprendizado de MG na epidemia no ciclo anterior, além de ser a região menos remota e mais desenvolvida do país.

Segura, Cardona e Garzónet (2013) encontraram na Colômbia entre 1998-2009 maior número de casos, de óbito e taxas de letalidade associadas a trabalhadores rurais em diferentes períodos e em Departamentos dominados por mosaicos agricultura-floresta. Izurieta *et al.* (2009) encontraram associação entre ocorrência de FA em humanos e o acesso a áreas de desmatamento e mais remotas na Amazônia do Equador.

Uma das dificuldades na detecção da doença em humanos, segundo Johansson, Vasconcelos e Stapleset (2014), está relacionada às situações de epidemias, em que apenas casos graves podem ser detectados inicialmente. Eles estimaram que pode haver infecções assintomáticas ou com sintomatologia leve relacionadas os casos graves identificados. Segundo esses autores, como geralmente são apenas os casos mais graves que são reconhecidos e relatados, o empenho na detecção precoce de casos leves ou assintomáticos ajudaria a diminuir o risco potencial de propagação durante as epidemias de FA.

Ávila *et al.* (2020) avaliaram pacientes hospitalizados em MG por FAS entre 2017 e 2018 e sugeriram que a identificação precoce de pacientes com fatores de

risco de mortalidade por FA pode ser muito útil, e deve resultar em manejo adequado a ser implementado imediatamente.

Ho *et al.* (2019) e Kallas *et al.* (2019) propuseram esquemas terapêuticos para reduzir a letalidade a partir da avaliação hospitalizados em SP por FAS em 2018 e da duração entre o início da febre e o óbito de respectivamente 9 (7-12) dias e de 8 (5-10).

Um estudo de caso da Fundação Getúlio Vargas (FGV, 2017) sobre a FAS em MG apontou atraso na vacinação de municípios do Noroeste de MG com baixa cobertura vacinal, atraso nos repasses emergenciais e diagnósticos, gastos per capita inferiores a outras regiões de risco para FAS, e ausência de profissionais de saúde, aumentando as mortes evitáveis.

7.3 Cobertura vacinal

A baixa cobertura vacinal no período pré-epidêmico de 2016 foi indicativo de alto risco epidemiológico no Sudeste do Brasil. A cobertura vacinal melhorou nas regiões epidêmicas após a primeira epidemia. No entanto, em algumas delas extremamente urbanizadas, a cobertura vacinal permaneceu insatisfatória até 2019.

Em 2016-2017, apesar das regiões com ocorrência de casos de FA e baixa cobertura vacinal, os casos foram dispersos, e as epidemias em humanos se restringiram ao Nordeste e Leste de MG. Nos ciclos sazonais subsequentes, os casos ficaram restritos às regiões epidêmicas, potencialmente devido à cobertura vacinal, embora regiões com baixa cobertura também não registrassem casos.

Shearer *et al.* (2017) analisaram dados de cobertura vacinal na África e América do Sul de 1970-2016 e concluíram que aumentos consideráveis na cobertura vacinal ocorreram durante este período, mas que ainda existem lacunas notáveis na cobertura atual em áreas de risco de FA, estimadas em 43-52% da população nessas áreas.

Alguns estudos discutiram áreas prioritárias para vacinação ou mudança nas áreas de recomendação (MONATH, 2006; TAUIL, 2010; ROMANO *et al.*, 2014; RIBEIRO *et al.*, 2015; SAAD; BARATA, 2016; NORONHA; CAMACHO, 2017; SHEARER *et al.*, 2017, 2018). Estas mudanças aconteceram antes e no transcorrer das epidemias, ampliando a área de vacinação significativamente. No entanto, no Brasil a ampliação foi tardia (BRASIL, 2016a), pois a FAS já havia se instalado nestas

regiões em 2016, como mostramos, e causou epidemias antes da atual área de recomendação vacinal.

Noronha e Camacho (2017) analisaram as diretrizes de imunização no Brasil com base na epidemiologia da doença nas últimas décadas e sugeriram que, com o tempo, todo o país provavelmente precisará adotar a vacinação de rotina, e concluem que a inclusão da vacina contra a FA no esquema de imunização infantil é uma estratégia proativa e facilmente operacionalizável, como resposta às epidemias silvestres e à reurbanização. Diniz *et al.* (2020) identificaram que 5% dos casos tinham menos de 20 anos de idade, sendo 65% deles não vacinados, mostrando alta incidência nesse grupo.

Ribeiro *et al.* (2015) usaram modelos matemáticos para calcular a proporção ótima de vacinados em regiões de SP em virtude cinco óbitos em milhões de vacinados durante epidemia em 2009, que resultou em 28 casos e 11 óbitos por FAS. Estes autores apresentaram um mapa de SP recomendando estratégias ideais de vacinação propostas para áreas não afetadas. Recomendaram em 2015 a vacinação de 100% nas regiões Norte, Oeste e Central afetadas pela epidemia de 2009, e que foram pouco afetadas recentemente. No entanto, para as demais regiões, classificadas nesse estudo como epidêmicas e de alto risco espaço-temporal em 2018, eles recomendaram coberturas entre 15 e 20%.

Coelho e Codeço (2009) propuseram um modelo que buscou formalizar o processo de decisão de vacinação sob a perspectiva do indivíduo susceptível. A escolha do indivíduo em vacinar ou não foi modelada em função o risco de um evento adverso da vacina, do risco de epidemia e da probabilidade de receber a vacina ou escapar de uma doença grave devido a uma epidemia. Eles sugeriram que a estratégia da vacinação preventiva foi favorecida se a probabilidade de urbanização for alta, e destacam a dependência não linear de estratégia individual quanto à preparação de uma resposta a uma epidemia por FA ou outra doença infecciosa emergente.

Estudos sobre mortes associadas à vacina chegaram a justificar a não expansão da área de vacinação (CAVALCANTE, TAUIL, 2016). No entanto, é importante ressaltar que estudos científicos estão sendo atualmente mal interpretados e utilizados como justificativa contra a imunização, não apenas para a FA, mas também de outras doenças graves, na recente onda de disseminação de notícias falsas ou crenças.

O Ministério da Saúde (BRASIL, 2015) já havia alertado para o risco de FAS nas regiões de MG, SP e Sul do Brasil antes da grande epidemia de 2016 em virtude das baixas estimativas de cobertura vacinal. Como foi mostrado, MG possuía ao final de 2016, período pré-epidêmico, uma cobertura vacinal de 86%. No entanto, os resultados sugerem que coberturas regionais com médias acima de 90% não foram capazes de impedir epidemias posteriores de mesma magnitude em regiões adjacentes.

Saraiva *et al.* (2013) analisaram o histórico de registros de FA no AM entre 1996 e 2009. Em 1996, a cobertura vacinal acumulada no AM era de 58,9% que resultaram em 15 casos confirmados para FA. Após as campanhas de vacinação, a cobertura chegou a 100% em 2000, no entanto, os registros de casos continuaram ocorrendo. Os autores sugeriram vacinação acima de 90% em todos os municípios do AM.

Raimundo, Amaku e Massad (2015) propuseram a análise de um modelo de equilíbrio dinâmico de transmissão da FA na presença de vacina, considerando populações humanas e vetoriais. Eles mostraram que taxa de mortalidade dos mosquitos combinada com taxa de vacinação podem erradicar a FA, e que sem combate ao vetor e sem vacinação elevada, a doença pode se estabelecer entre os humanos, alcançando um equilíbrio endêmico estável.

Kwagonga *et al.* (2018) avaliaram taxas de ataque por perfil individual afetando grupos específicos populacionais na Uganda, África, sugerindo direcionamento em campanhas de vacinação. Kraemer *et al.* (2016), avaliaram a disseminação espacial da FA da Angola para a República Democrática do Congo para otimizar o uso do estoque limitado de vacinas disponíveis. Seus resultados mostraram as contribuições de fatores ecológicos e demográficos para a disseminação contínua da epidemia de FA e forneceram estimativas das áreas que poderiam ser priorizadas para a vacinação.

Hamrick *et al.* (2017), ao determinarem fatores geográficos associados à FA, não utilizaram dados de imunização, mas sugeriram utilizá-los em escala menor, como apresentado aqui. A RC de casos humanos de FAS reduzindo com o aumento da cobertura vacinal, e a presença de epidemias em humanos em agrupamentos de áreas de baixa cobertura vacinal encontrados aqui corroboraram a literatura. No entanto, existem lacunas espaciais com os mesmos agrupamentos de baixa cobertura sem a ocorrência de casos humanos sugerindo que outros fatores além da imunização impediram a ocorrência de epidemias.

Shearer *et al.* (2018) utilizaram casos humanos 1970-2016, cobertura vacinal e variáveis ambientais para avaliar o risco de infecção. No cenário conservador e otimista, eles concluíram que a vacinação evitou aproximadamente 100 mil casos anuais nas áreas classificadas como de risco (Norte e Centro-Oeste). No entanto, foi observado alto risco no Sudeste após esse período, mesmo com o avanço da cobertura vacinal no transcorrer da epidemia.

Garske *et al.* (2014) analisaram a FA na África utilizando variáveis ambientais e sugeriram que a intensidade da transmissão podem ser combinadas com os níveis de cobertura vacinal para avaliar o impacto de campanhas de vacinação passadas ou propostas, ajudando assim a alocar recursos com eficiência para o controle da FA.

Moreno e Barata (2012) demonstraram que o uso de metodologia baseada em parâmetros ambientais, como distância até a ACRV, até UC, proporção de mata ciliar, rotas de tráfico de animais silvestres, direção do vento, umidade e vigilância da FA. Eles diferenciaram os municípios de SP de acordo com sua vulnerabilidade para a circulação do vírus amarelo em seu território, definindo assim áreas prioritárias para vacinação.

Segundo Almeida *et al.* (2014), municípios com epizootias confirmadas até 2010 relataram maior cobertura vacinal que outros municípios, e onde havia populações humanas não vacinadas, a resposta oportuna a eventos epizooticos foi crítica para prevenir casos humanos.

No entanto, a demora na identificação de epizootias identificada em algumas regiões epidêmicas sugere a necessidade de melhoria na vigilância de epizootias para evitar altas letalidades. Por exemplo, Zhao *et al.* (2018) modelaram o impacto da vacinação numa epidemia de larga escala na Angola em 2016 e sugeriram campanha de vacinação antes do período epidêmico para evitar altas letalidades. Walldorf *et al.* (2017) vai mais longe: sugere a integração da vacinação contra FA, cólera febre tifoide e ebola com a resposta de emergências de saúde, reduzindo a carga de doenças, salvando vidas e impedindo a propagação pelas fronteiras internacionais.

Áreas sem casos humanos e com presença de epizootias sugerem ser capazes de sustentar o ciclo selvagem, mas a cobertura vacinal ou mesmo variáveis demográficas locais podem estar relacionadas à ausência de casos humanos, como baixas densidades ou elevada mecanização da agricultura. Foram observadas que regiões mais próximas aos focos também apresentaram baixa cobertura vacinal e não

confirmaram casos, reforçando que outros fatores podem contribuir para explicar os padrões espaciais e temporais de circulação da FAS no Sudeste.

Não há dúvidas de que a vacinação continua sendo a melhor medida protetora para o controle da FA, pois além de proteger os indivíduos, a alta cobertura vacinal constitui uma barreira epidemiológica frente ao risco de urbanização (CAVALCANTE; TAUIL, 2010).

Mesmo sendo uma estimativa, a alta cobertura vacinal não impede que a circulação do vírus no meio silvestre afete aqueles humanos que escaparam das estimativas e aqueles incluídos na taxa de ineficácia da vacina.

Assim, mesmo com todos os esforços de controle, considerando que toda a população rural foi vacinada, com exceção das crianças menores de nove meses, considerando a mediana municipal de 2,5 mil habitantes rurais em MG, e a inefetividade mínima estimada da vacina (2%), seriam aproximadamente 50 humanos por município vacinados e em risco. Ou seja, se o vírus atingisse uma determinada área, seria alto o risco de ocorrência de casos humanos e episódios epidêmicos.

A vacinação não impedirá a manutenção do vírus em todo o país. No entanto, a amplificação viral da FA pode depender de fatores além do comportamento humano, que são intrinsecamente ambientais relacionados simultaneamente à biologia do vírus, do vetor e do hospedeiro, como genética, clima e habitat, cobertura e uso do solo, enfim, ao ecossistema.

7.4 Epizootias

A sobreposição de áreas com aglomeração de casos e os agrupamentos epizoóticos e humanos, além do aumento da chance de ocorrência de casos humanos com o aumento do número e riqueza de gêneros de PNH com epizootias, explicam a forte associação entre as duas variáveis, corroborando Thoisy *et al.* (2020) e Hamrick *et al.* (2017), que analisaram a riqueza de PNH, mas sem considerar epizootias.

Segundo Julander (2016), o uso de modelos animais para FA é fundamental para compreender a dinâmica da doença. Kaul *et al.* (2018) destacaram a importância da riqueza de PNH na escala regional para o risco de dispersão da FAS no Brasil.

Agostini *et al.* (2014), em virtude do risco de extinção de *A. guariba*, um dos hospedeiros naturais de FA, construíram uma estratégia de conservação de PNH

utilizando parâmetros biológicos, populacionais e epidemiológicos, objetivando preservar esta espécie em virtude do risco de extinção provocado por esta epizootia.

Moreno *et al.* (2015) simularam a transmissão de FA em *A. guariba clamitans* em risco de extinção na Argentina e previram uma probabilidade muito alta de declínio e extinção da população destes PNH nos próximos 100 anos. Eles destacam a importância dessa doença no contexto da medicina de conservação e políticas públicas de saúde.

A vigilância vetorial e de epizootias são fundamentais para compreender o comportamento da doença no ambiente, e para traçar políticas públicas adequadas (TAUIL, 2010; BRASIL, 2021a). Mucci *et al.* (2015) encontraram durante epidemia em SP em 2008 os vetores *Hg. janthinomys* e *Hg. capricornii* com sangue predominantemente de aves, bovinos e prevalentemente em PNH. Eles associaram os hábitos alimentares ecléticos dos vetores e alguns aspectos das interações entre possíveis vetores e reservatórios da FA à característica de fragmentação do habitat da região.

Amostras genéticas de *Alouatta* e *Callithrix* do ES de janeiro de 2017, e de *Callithrix* em SP em janeiro de 2018 (FERNANDES *et al.*, 2017, 2020) corroboram a dispersão viral por essas regiões logo no início da epidemia, colaborando com o direcionamento das ações de saúde.

A detecção precoce de episódios epizooticos nas regiões afetadas em 2016 frente ao surgimento dos casos humanos reforça o uso de uma abordagem de Saúde Única, considerando que os PNH são sentinelas que indicam a circulação da FAS na região, acionando vigilância em saúde para controle e prevenção.

No RS, após início da vigilância de epizootias em 1999, municípios com epizootias confirmadas pela FA até 2010 relataram maior cobertura vacinal que outros municípios facilitando a prevenção de casos humanos (ALMEIDA *et al.*, 2014).

Foram encontrados resultados similares aos de Mares-Guia *et al.* (2020) em relação à dominância de *Callithrix* nas amostras do RJ. Mas a diferença no ES pode ser em decorrência da atualização dos dados, dominados aqui como não identificados.

Apesar de *Alouatta* ser considerado o principal amplificador e responsável pelas grandes epidemias em humanos, e *Callithrix* ser mais resistente, conforme literatura, devido maior viremia em *Callithrix* observada na BA-ES-RJ, esses autores sugerem maior investigação da participação desse último na transmissão silvestre.

Essa viremia e associação maior entre *Alouatta* e epidemias humanas foram corroboradas por nossos resultados, onde a RC foi maior em relação à *Callithrix*.

Essa viremia em *Callithrix* sugere maior investigação do risco de sua participação na reurbanização, uma vez que já ocorreram transmissão do ciclo silvestre no espaço urbano e no ecótono com o ambiente silvestre (Figura 1), que orienta as ações de vacinação. Porém, as regiões que registraram menor antecedência de epizootias em relação à casos humanos (~20 dias) podem ter tido circulação viral anterior (3 a 6 meses, período pré-sazonal) não detectada pela vigilância, sendo observável apenas no momento de intensificação em PNH e de humanos simultaneamente (período sazonal).

Não somente a FA, mas uma gama de doenças é transmitida por mosquitos vetores aos animais silvestres e apresentam riscos sanitários e problemas associados à saúde humana (BRASIL, 2015, 2017; AGOSTINI *et al.*, 2014; VALENTINE; MURDOCK; KELLY, 2019). O declínio da capacidade suporte do ambiente força mudanças nas interações ecológicas na busca pela sobrevivência, e podem facilitar a dispersão da FA e de outras doenças entre os animais silvestres e entre os humanos. A dispersão ocorre mesmo em áreas fragmentadas, como a Mata Atlântica, sugerindo que outros fatores ambientais, além presença de PNH, estão envolvidos ocorrência e na dispersão da FAS.

7.5 Fatores ambientais

Nossas análises revelaram maior chance de ocorrência de casos humanos de FAS quanto menor for a cobertura vacinal, e quanto maior for a riqueza ou número de ocorrências de epizootias. Também se observou que a FAS apresenta padrões espaciais e temporais diferentes que, em razão de sua natureza silvestre, estariam associados potencialmente a variáveis ambientais, e que se demonstraram agora estatisticamente associadas ao bioclima, cobertura e uso do solo e vetores.

Assim como para PNH, os resultados em relação às variáveis bioclimáticas foram muito similares aos observados por Hamrick *et al.* (2017), com RC maiores em altitudes medianas, precipitação total anual acima de 1.000 mm, e em temperaturas amenas.

Kaul *et al.* (2018), além da riqueza de PNH, destacaram a importância de temperatura e precipitação na escala nacional e regional, e do *Normalized Difference*

Vegetation Index (NDVI) na escala regional no risco de dispersão espaço-temporal da FAS no Brasil.

Shearer *et al.* (2018) utilizaram casos humanos 1970-2016, cobertura vacinal, elevação, uso e cobertura do solo, NDVI, distribuição de vetores e hospedeiros para avaliar o risco de infecção, que indicou alto risco de infecção no Norte, médio no Centro-Oeste e baixo no Sudeste e Sul, e alta receptividade ambiental no Nordeste do Brasil, Oeste e Sul da BA, e Norte do ES.

Combinações dessas variáveis podem gerar corredores bioclimáticos permanentes ou temporários, mais extensos ou estreitos espaço-temporalmente, favorecendo ou não a dispersão da FAS pela paisagem. Essas variáveis influenciam fortemente os biomas, as fitofisionomias e seus habitantes: PNH e vetores silvestres.

Carvalho *et al.* (2020) discutiram mudanças na distribuição espacial da adequabilidade climática de FA em diferentes cenários de aquecimento global. O cenário de *baseline* climático encontrado por eles corroboraram nossas observações de que quase todo Sudeste mantiveram condições aptas, reduzindo gradativamente as probabilidades com os cenários de aquecimento, porém, aumentando nas regiões Norte e Centro-Oeste. Eles concluíram que a FA foi amplamente influenciadas pelo clima, representando diferentes consequências possíveis para o setor de saúde e medidas mitigadoras das mudanças climáticas no Brasil.

Bouزيد, Hooper e Hunter (2013), em revisão sistemática sobre a eficácia das intervenções para reduzir os impactos das mudanças climáticas na saúde, afirmam que a FA está incluída no grupo das principais doenças sensíveis ao clima. Kung'Aro, Luboobi e Shahada (2015) afirmam que variações na temperatura e transmissão vertical do vetor ajudam a compreender os impactos, a dinâmica e a transmissão da FAS. Hamlet *et al.* (2018) incluíram em seu modelo a influência da sazonalidade, do clima e do ambiente na transmissão de FA na África.

Dados climáticos mostraram aumento de temperatura e chuva em dezembro de 1999 e nos primeiros 3 meses de 2000 em GO e estados vizinhos, sugerindo que tenha contribuído para a transmissão intensa e generalizada da FAS naquele período (VASCONCELOS *et al.*, 2001b). Zhao *et al.* (2018) afirma que uma segunda onda epidêmica em uma epidemia na África poderia ser um resultado dos padrões de chuva no ano *El Niño* de 2016, criando condições ideais para a criação dos mosquitos vetores.

Tátilla-Ferreira *et al.* (2017) avaliaram o comportamento de oviposição de *Hae. leucocelaenus* em uma área de Mata Atlântica no RJ entre agosto de 2015 a julho de 2016 e encontraram ovos independente da altura de colocação das armadilhas, indicando que o vetor explora diferentes níveis de habitats florestais, e em maior abundância de ovos durante outubro e maio, sincronizado com a sazonalidade climática.

Estudos mostram que os vetores do vírus da dengue e da FA tiveram suas abundâncias influenciadas positivamente pelo incremento das chuvas (AGHA *et al.*, 2017), e outros autores sugeriram o uso de mais variáveis climáticas nos modelos para FA (VASCONCELOS *et al.*, 2001b; LIANG; GONG, 2017).

Possas *et al.* (2018a) alertaram que a influência potencial das variáveis climáticas sobre patógenos, vetores e reservatórios em nichos ecológicos, combinada com o possível impacto de fenômenos climáticos como *El Niño*, *La Niña* e desastres ecológicos, são complexos e multifatoriais.

Thoisy *et al.* (2020) mostraram que os casos de FA ocorridos após meados de 2018, não incluídos na análise, estavam distribuídos em áreas com as condições previstas mais adequadas para a circulação do vírus, e identificaram o papel das variáveis ambientais, entre as quais mais variáveis contributivas foram relacionadas a fatores bióticos, fatores abióticos e algumas variáveis relacionadas com o homem.

Garske *et al.* (2014) analisaram a FA na África utilizando precipitação, temperatura do ar durante o dia e a noite, classificações de cobertura da terra, NDVI, refletância no infravermelho médio, longitude, latitude e a altitude como covariável em potencial no modelo linear generalizado, sugerindo combinar as estimativas espaciais da intensidade da transmissão com os níveis de cobertura da vacinação para eficiência para o controle da FA.

O relevo acidentado parece ser mais sugestivo de associação com variáveis climáticas e microclimáticas em função da maior chance de precipitações orográficas, temperaturas amenas em função de maior precipitação e de vertentes opostas à insolação, e maior estado de conservação florestal em função do relevo acidentado, dificuldade de acesso e de uso do solo.

Apesar da grande perda de habitat desde a colonização, o Sudeste ainda possui uma imensa diversidade de fitofisionomias da Mata Atlântica e Cerrado, com áreas com relevante cobertura de vegetações originais, que conferiram proteção naqueles municípios com maior diversidade delas.

Apesar de ocorrer vetores, não há registro de FA na Caatinga de MG após 1997, mas o vírus é indiferente em relação ao Cerrado e à Mata Atlântica: provoca casos e epidemias em ambos, apesar dos casos estarem concentrados na Mata Atlântica.

Os resultados apontaram menor chance de ocorrência de FA em humanos em áreas com maior diversidade de vegetações, assim como em regiões dominadas por grandes extensões de vegetação florestal, habitats preferenciais de PNH, ou antropizadas, dominados por mosaicos agrícolas florestais, que forma corredores numa matriz hostil aos PNH.

Hamrick *et al.* (2017) não encontraram associação na intensidade do uso do solo no modelo múltiplo para a América do Sul. Mas os modelos logísticos revelaram aqui diversas associações relacionadas ao uso do solo na escala do Sudeste. Estes mosaicos promovem o contato do homem trabalhador rural com o vírus circulante nos remanescentes florestais representados por Unidades de Conservação, áreas de proteção ambiental e reserva legal, e demonstram ser capazes de sustentar o ciclo silvestre da FA.

Thoyse *et al.* (2020) utilizaram variáveis ambientais e interpolaram e extrapolaram projeções baseadas em casos humanos e epizootias, que se concentraram nas mesmas regiões epidêmicas observadas aqui, com exceções. Por exemplo, o modelo para PNH em 2017 indicou média probabilidade no ES, que foi um dos que mais registraram casos, fortalecendo o viés da vigilância, e o modelo para humanos em 2018, que indicou baixa probabilidade na RMBH, que, conforme foi apresentado, chegou a registrar 18% dos casos entre 2016-2019, atingindo até 90 casos humanos em uma semana.

Apesar da chance de ocorrência de FAS ser maior em função da dominância e da maior extensão da área florestal, os resultados sugerem que o equilíbrio ecológico interno de áreas protegidas pode ser crucial para impedir a penetração de epizootias nestas áreas, reforçando as sugestões de conservação da biodiversidade para promoção da saúde ambiental e coletiva.

O risco maior observado em municípios com pouca cobertura florestal reforçam a capacidade da FA de circular em áreas muito fragmentadas. A ausência de casos humanos e de epizootias em regiões com menor cobertura florestal, com baixa cobertura vacinal e entre centros epidêmicos sugerem que a ausência de florestas pode ter sido mais determinante na ausência de casos humanas do que a cobertura

vacinal. Ainda, o tamanho do fragmento pode determinar o porte (em tamanho e massa) de seus PNH habitantes, que pode também influenciar diretamente na viremia no ambiente silvestre.

A chance de ocorrência de FAS diminuiu com o aumento de florestas plantadas em nossos estudos exploratórios para MG entre 1997-2019 (Apêndice F). Estas florestas exóticas podem funcionar como barreiras de dispersão para espécies com habitats restritos, como PNH e mosquitos vetores da FA, porque são desfavoráveis ao abrigo, ao forrageio e até mesmo ao deslocamento (no caso dos PNH), e porque o manejo (corte, limpeza do terreno e replantio) reduzem drasticamente a possibilidade de coexistência local.

A silvicultura também é uma fronteira de uso da paisagem, porém, diferente da agricultura tradicional, emprega poucas pessoas nas atividades de campo em função da tecnologia diminuindo ainda mais a incidência da FAS em humanos nestas regiões. Há locais na região Leste de MG e ES teoricamente favoráveis à circulação do vírus. Porém, mesmo com a presença de corredores ecológicos, a dominação da silvicultura de eucalipto e o manejo de transformações extremas pode ter sido mais determinante na ausência de casos humanos do que outros fatores.

Kwagonza *et al.* (2018) alerta para a ocorrência de numerosas larvas de *Ae. africanus* encontradas em árvores de *Eucalyptus* sp. em plantações e em ambientes peridomiciliares durante epidemia de FA em 2016 em Uganda. Este alerta é muito importante para o Brasil, porque o eucalipto domina as paisagens desde sua introdução a aproximadamente 50 anos atrás. Este período já poderia ser suficiente para possibilitar o mesmo tipo de interação entre vetor e planta observado na África. O risco seria grande porque muitas plantações de eucalipto foram destinadas para regeneração natural e estão circundadas por regiões epidêmicas, como no Norte e Leste de MG, e ES.

Nossos resultados mostraram até o momento que as variáveis epidemiológicas e ambientais se intra e inter relacionam sugerindo que não apenas fatores estáticos, também fatores dinâmicos estariam associados à ocorrência da FAS.

7.6 Padrões de dispersão

Foram observados três grandes ciclos de duração irregular. Câmara *et al.* (2011), analisando dados da FA no Brasil entre 1954 e 2008 sugeriram que o ciclo de

sete anos é predominante para a região endêmica da doença e identificaram um ciclo de 14 anos que rege a FAS na região Norte. No entanto, não detectaram periodicidades nas demais regiões geográficas.

A regionalização da epidemia de FAS permitiu avaliar com maior detalhamento o desenvolvimento da epidemia, cujo comportamento sazonal de casos humanos foi conforme os padrões esperados, com algumas variações na extensão temporal, provavelmente em razão da evolução local. Mas o padrão das epizootias parece ser maior, iniciando ao fim do período intersazonal, justificando o fortalecimento das vigilâncias nesse período.

Ao comparar as rotas de dispersão da FAS entre os quatro grandes ciclos distintos (1932-1940, 1997-2004, 2004-2012 e 2012-2019), foram apontados padrões entre elas, como o sentido Norte-Sul, trechos de passagem mais frequente, centros comuns de dispersão para outras áreas, além de outros padrões menos comuns, como rotas menos frequentes, em sentido contrário ou convergente. Esses corredores ecoepidemiológicos permitem o vírus amarelo migrar de uma determinada região para outra adjacente, permeando a paisagem onde as condições epidemiológicas e ambientais permitem naquele momento, e impedindo em outros momentos.

Kaul *et al.* (2018) demonstraram a propensão para a dispersão da FAS no Brasil com dados de 2001-2013 usando covariáveis ambientais e demográficas agregadas, e sugeriram pontos quentes intermitentes de dispersão que, assim como apontado aqui, coincidem com os observados em 2016-2017 e 2017-2018.

A migração parece ter sido permanente após sua saída da Amazônia, quase sempre silenciosamente durante o período interepidêmico, e visível somente durante a explosão de infecções em humanos e em animais silvestres no período sazonal, quando o vírus atinge regiões com condições satisfatórias.

Geralmente, a FAS chega com antecedência na região, se espalhando lentamente no período intersazonal, e explodindo intensamente em toda região, dispersando-se radialmente ainda mais, e atingindo novos corredores potenciais, dando prosseguimento à dispersão silenciosa no próximo período sazonal, ou até mesmo no próprio período sazonal. Como se uma pulsação sazonal aumentasse a circulação viral, permitindo novo espalhamento adjacente, até que restrições impeçam a circulação, como barreiras eco-genético-epidemiológicas.

Os resultados sugerem que o vírus possa atingir uma região no período sazonal, mas não provocar epidemia por não haver condições satisfatórias. Ou ainda,

as regiões interepidêmicas não apresentariam casos porque o vírus estaria migrando em baixa abundância ou silenciosamente. Como apontado, lacunas foram preenchidas apenas no transcorrer da epidemia, e podem ter sido usadas pelo vírus sem detecção pela vigilância. Tauil (2010) sugeriu a necessidade de estudos ambientais e entomológicos para o reconhecimento de áreas receptivas para transmissão silvestre, mesmo que estejam silentes há muitos anos.

No entanto, rotas ainda incertas apontadas aqui, em razão do isolamento espacial e temporal, que precisam ser investigadas, pois as velocidades da dispersão da FAS, estimadas 3,3 km/dia no RS em 2008-2009 (ALMEIDA *et al.*, 2014), 3,3 (2,25-4,37) km/dia no Sudeste em 2016-2018 (CUNHA, P., *et al.*, 2019), e 3 km/dia no verão e 0,15-0,3 km/dia no inverno em SP em 2020-2021 (PINTER, 2021), não seriam capazes de explicar deslocamento tão rápido entre algumas regiões.

Amostras genéticas do vírus demonstrando circulação silenciosa em 2016 em MG e SP, e divergência genética na disseminação para regiões com condições favoráveis em 2017-2018, sugeriram a existência de múltiplos ciclos de transmissão silvestre e vigilância epidemiológica e genética como fundamentais no controle da FAS (FARIA *et al.*, 2018).

Bonaldo *et al.* (2017) e Moreira-Soto *et al.* (2018) confirmaram a origem brasileira e venezuelana descritas nos últimos 20 anos a partir do vírus circulante no ES em 2017. Faria *et al.* (2018) apontaram relação do vírus circulante com Rondônia (RO) em 2002 e MG em 2003.

As rotas propostas aqui corroboraram as propostas por Faria *et al.* (2018) e Rezende *et al.* (2018), que apresentaram dinâmica espacial evolucionária da FAS pelo Sudeste em 2016-2017, indicando as rotas mais bem estabelecidas (Noroeste-Norte-Nordeste-Leste de MG-ES-RJ e Oeste de MG-Sul de MG). Ainda, eles propuseram rota entre Oeste de MG-RMBH-Leste de MG, e Noroeste de MG-Norte de MG-RMBH, suportando algumas das evidências apresentadas aqui.

Abreu *et al.* (2019) demonstraram a origem de dois clados do RJ vindos do ES, e um no Centro-Sul da BA vindo do Norte de MG, corroborando os resultados apresentados aqui. Moreira-Soto *et al.* (2018) também demonstraram a dispersão do ES para o RJ, também incluindo origem no Oeste de MG. Cunha P. *et al.* (2019) também demonstraram a dispersão do ES para o RJ, também em dois clados, incluindo origem no Oeste de MG.

Cunha S. *et al.* (2019) demonstraram que o vírus que atingiu a RMSP em 2018 teve origem comum do vírus que passou pela rota no Norte de MG, porém, afirmou que a origem seria do Nordeste de MG, passando pela RMBH, e não como foi apontado aqui, com origem no Norte de SP.

Em outro estudo, Cunha P. *et al.* (2019) associou a origem do vírus da epidemia de SP novamente a MG. No entanto, apontou ramificação do Noroeste diretamente a Oeste de MG, deixando uma lacuna, que foi apresentado aqui como sendo o Sul de GO, Triângulo de MG, Norte de SP, e finalmente, Oeste de MG. Mas sim, a origem do vírus de SP seria de MG, porém, do Triângulo, vindo de GO. Inclusive, as áreas entre Oeste e Noroeste de MG foram identificadas aqui como silenciosas em 2012-2019, atuando inclusive como barreira ecoepidemiológica, sem registro também no estudo de Cunha S. *et al.* (2019).

Giovanetti *et al.* (2020) e Jesus *et al.* (2020) também corroboraram as rotas no Norte de MG, atingindo Centro-Sul da BA, e seguindo para o Nordeste de MG-ES e RJ. Jesus *et al.* (2020) apontaram ramificações alternativas de MG para ES e BA, atingindo o Recôncavo da BA, que poderia ter passado pelo litoral. Uma ramificação do Recôncavo para o Noroeste da BA, poderia indicar rota alternativa pelo Norte da BA, como apontado aqui, saindo do TO ainda em 2015, cujas amostras iniciais não foram consideradas.

Hill *et al.* (2020) foi o único estudo que considerou amostras de GO, corroborando a rota GO-Norte de SP até RMSP. Esses autores indicaram também relações filogenéticas entre o Norte de SP e a RMBH, e do Oeste de MG com ES. Porém, assim como os demais estudos, não foram considerados a outra ramificação do Norte de MG. Todos esses estudos indicaram rotas similares, porém fragmentadas, por exemplo, ligações com a RMBH vindas do Norte de SP em um estudo e outra vinda do Leste de MG.

A ausência de amostras, principalmente de SP, GO e TO, deixaram lacunas evolucionárias importantes e podem confundir o cenário filogenético, pois o vírus teve uma mesma origem em TO e GO, ramificando para duas rotas, ou até uma terceira na BA (Figura 9). Como há apenas parte da rota de SP nesses trabalhos, as rotas mais distantes como Oeste de MG para ES e para Leste de MG passando pela RMBH, ou ainda como do Norte para o Sul de MG podem ser resultado de limitações amostrais e convergências genéticas. Em suma, o vírus circulante em SP e Oeste de MG teriam a mesma origem do circulante no Norte de MG, e divergência e posterior

convergência não foram consideradas, apontando para origens posteriores em regiões completamente distintas.

Muitas das rotas propostas aqui apresentadas foram corroboradas pelas análises realizadas neste estudo. Porém, os estudos filogenéticos ainda são fragmentados e contém lacunas filogeográficas, sugerindo a integração com modelos de registros não mapeados geneticamente para melhor compreensão da dispersão viral. Além das lacunas espaço-temporais e filogenéticas apontadas, a presença de amostras de casos isolados espaço-temporalmente sanariam as origens e definiriam rotas duvidosas apresentadas aqui e na literatura.

Observou-se a ocorrência de áreas intermediárias entre os grandes blocos epidêmicos que, quase inexplicavelmente, não registraram casos de FA em humanos. As áreas intermediárias com poucos ou nenhum caso sugerem que as áreas de influência epidêmica encontradas neste estudo foram provavelmente restritas geograficamente e ambientalmente, e dependentes de conjuntos de fatores ambientais.

Thoyse *et al.* (2020) mostraram áreas com riscos potenciais focais maiores para ocorrência de FAS no Sudeste do Brasil em 2017 e 2018, outras com riscos intermediários dispersos, que podem fornecer pistas para corredores ecológicos, e outras com riscos menores, apesar de serem classificadas aqui como áreas mornas e corredores.

Rezende *et al.* (2018) sugeriram que a região Sudeste apresenta condições ecológicas e climáticas adequadas para a manutenção da FA durante as estações epidêmicas e interepidêmicas, alertando sobre os riscos do estabelecimento de ciclos e epidemias enzoóticas da FA fora da Bacia Amazônica no Brasil. Sugeriram ainda atenção especial à vigilância da FA e os estudos da dinâmica viral, especialmente no Centro-Oeste, Sudeste e regiões vizinhas, que são as principais áreas historicamente associadas às epidemias de FA fora da Amazônia.

Possas *et al.* (2018a) sugerem que o movimento territorial recente da FAS não foi linear, porque, como em extensas epidemias selvagens anteriores, as recentes ocorreram em vias complexas e múltiplas, em episódios epizooticos combinados com a intensa mobilidade de humanos infectados assintomáticos sem precedentes envolvidos no trabalho rural, ecoturismo, extração e comércio ilegal de animais silvestres.

Calle-Rendón, Hilário e Toledo (2019) analisaram o efeito dos atributos locais e composição da matriz na função e riqueza de espécies de PNH neotropicais. Seus resultados mostraram que a área do fragmento foi mais importante para a retenção de PNH do que os atributos ambientais locais e da matriz, sendo a retenção de PNH maior em fragmentos maiores. Os autores sugeriram que o planejamento de conservação de PNH neotropicais deve considerar as diferenças entre sub-regiões ecológicas, a restauração da floresta para aumentar o tamanho dos fragmentos e a criação de novas áreas protegidas, mesmo em paisagens fragmentadas.

A redução drástica na epidemia da FAS no final dos grandes ciclos, independente da rota e do local final, sugerem não houver condições ecoepidemiológicas para dispersão naquela rota, ou como se o prazo de duração do vírus tivesse acabado (haveria corredores favoráveis, mas o impedimento seria genético, por apoptose programada ou mutações inviabilizantes após muitos ciclos). Com os atuais avanços na identificação genômica, no monitoramento da dispersão pelo Sul do Brasil (Figura 10), e com a reemergência no Centro-Oeste, essa e outras questões referentes à dispersão poderá ser compreendida.

Conforme demonstraram os estudos filogenéticos, o vírus circulante em 2016 no Sudeste tem origem Amazônica, e não no próprio Sudeste (apesar desses remanescentes também serem Amazônicos), descartando a possibilidade da manutenção no Sudeste por longo período, mesmo com a transmissão transovariava dos vetores, e a capacidade suporte do ambiente local. Porém, ainda parece incerto o tempo de duração do vírus numa região, e se ele seria capaz de reemergir e provocar epidemias.

7.7 Reurbanização

Os resultados sugerem alto risco de urbanização de FA no Brasil durante a epidemia iniciada em 2016, principalmente quando as epidemias se sobrepuseram áreas densamente urbanizadas, com ocorrência simultânea com uma das maiores epidemias de dengue da América Latina (OMS, 2019). Fatores foram identificados como áreas com elevado número de pessoas não vacinadas, classificadas como antropizadas, com presença de área artificial, tipologia urbana e do periurbano *Ae. albopictus*.

Tauil (2010) argumenta que, embora haja consenso quanto às medidas que devem ser tomadas em áreas endêmicas do ciclo silvestre, isso não ocorre em relação às áreas infestadas pelo *Aedes*. Estudos apresentaram alta susceptibilidade de *Ae. aegypti*, *Ae. albopictus*, *Hg. leucocelaenus* e *Sabethes albiprivus* às cepas americanas e africanas de FA em infecções experimentais (COUTO-LIMA *et al.*, 2017), e circulação viral em *Ae. Albopictus* (AMRAOUI *et al.*, 2018) e *Ae. scapularis* (CUNHA, S., *et al.*, 2020) no Sudeste.

Kraemer *et al.* (2016) relatou que a invasão precoce da FA da Angola para a República Democrática do Congo foi positivamente correlacionada com alta densidade populacional. Massad *et al.* (2017) modelou o risco de introdução de FA, Zika vírus e Chikungunya em áreas infestadas por *Aedes* em 2008 e constatou elevado risco para FA e Chikungunya no RJ.

Johansson *et al.* (2012), analisando matematicamente uma epidemia urbana em Assunção, Paraguai, em 2008, estimaram o risco de dispersão internacional em 2%. Nas simulações, o vírus chegaria em SP após aproximadamente 750 dias e geraria a epidemia de até 8 mil casos por volta de 1.500 dias após saída do Paraguai. O curto período de incubação da FA em *Ae. aegypti*, estimado em torno de 4,3 dias (Johansson *et al.*, 2010), seria catastrófico numa possível urbanização no Brasil, principalmente no Sudeste.

Segundo Figueiredo *et al.* (2020) seria importante o uso de ferramentas eficientes para evitar a reurbanização, combinando controle de vetores e campanhas de vacinação em larga escala, reforçando a necessidade urgente de fortalecer o SUS para melhorar a tomada de decisão de futuras epidemias.

Pesquisadores vem discutindo sobre os efeitos da “multiviremia dos mosquitos”, onde os *Aedes* seriam capazes de manter gêneros de vírus simultaneamente e até impedir o fluxo de alguns gêneros como o da FA, quando infectado por outros arbovírus como dengue, zika e chikungunya. Outro assunto que pode ser abordado no combate à FA seria a aquisição de imunidade após coinfeção.

7.8 Resiliência ecoepidemiológica

A densidade da circulação no último grande ciclo foi observada nessa magnitude espacial e temporal apenas entre 1932-1942, e poderia ser em virtude combinação de variáveis como cepa mais transmissível, corredores mais degradados

e populações de hospedeiros mais susceptíveis, cobertura vacinal insuficiente, clima excepcionalmente favorável, e/ou em razão da resiliência ambiental à FAS. A desestabilização e inviabilização das populações de PNH numa determinada região após uma epidemia sazonal da FAS podem impedir a circulação viral em diferentes prazos e rotas.

Em médio prazo, em um ou dois ciclos sazonais posteriores, manteria no máximo casos isolados, e impedindo o retorno do vírus pela mesma rota. Em médio prazo, em grandes ciclos, impediria a circulação na região em torno de uma a duas décadas.

Em longo prazo, a intensidade muito alta da epidemia de 1932-1942 poderia ter inviabilizado a circulação silvestre de tal forma que só permitiram epidemias de intensidades baixas e médias por muitos grandes ciclos posteriores, sem inviabilizar essas populações. Após restabelecimento das condições favoráveis, como o restabelecimento de populações de PNH, ainda que com baixas focalizadas no período por médias epidemias locais, se daria nova epidemia de intensidade muito alta, como a iniciada em 2012, explodindo em 2016 e permanecendo até hoje.

Assim, epidemias de intensidade baixa ocorreriam com maior frequência, epidemias de intensidade médias ocorreriam com menor frequência, e epidemias muito intensas ocorreriam em super ciclos, que ocorreriam em frequências muito baixas, em torno de 70 anos, somente após o efeito da resiliência ambiental, com restabelecimento de condições silvestres suficientes para tamanha magnitude.

As magnitudes da dispersão da FAS para a região extra-amazônica poderiam ser em razão de grau de virulência ou capacidade de infecção de novas cepas amazônicas. O vírus não conseguiria sair da Amazônia quando o grau fosse muito baixo, ou conseguiria sair de lá quando o grau fosse médio, provocando epidemias menores, ou conseguiria se dispersar longinquamente e com alta intensidade quando a virulência fosse alta, como vistos em 1932-1942 e 2012 até atualmente.

Bonaldo *et al.* (2017) detectaram oito alterações exclusivas de aminoácidos nas proteínas de vírus amarelo circulante no ES em 2017, que poderiam impactar a capacidade de infecção viral em hospedeiros e vetores, e a disseminação da epidemia em curso, reforçando a hipótese da virulência.

As populações de hospedeiros são dependentes de habitat conservado, e por isso, o isolamento ecológico pode ser fatal para essas espécies. As pressões antrópicas, principalmente o desmatamento, tornando o habitat reduzido e desconexo,

implicando na perda da variabilidade genética e aumento na susceptibilidade a mudanças biológicas e ambientais. O resultado disso ao longo das últimas décadas pode ter sido o enfraquecimento populacionais, genéticos e imunológicos da fauna silvestre, e a facilitação da circulação da FAS, oportunamente em 2016, logo após sucessivas tentativas desde 1942.

7.9 Perspectivas e Limitações

Com o risco de FA elevado nas Américas e na África, e com o risco de dispersão para a Ásia e Europa, a OMS propôs estratégia global para eliminação das epidemias de FA no mundo até 2026, com ações curtas, envolvendo ações rápidas de contenção e proteção, ações intermediárias, com a construção de resiliência e prontidão dos serviços de saúde, e ações sustentadas de longo prazo para eliminar o risco (OMS, 2018).

Sacchetto *et al.* (2020) aponta que a compreensão dessas emergências da FAS requer dados estatísticos e abordagens de modelagem dinâmicas, com coleta de dados coordenada e iteração do modelo com dados empíricos de vigilância de campo. Silva *et al.* (2020) sugere estudos sobre a sensibilidade dos PNH à FAS e duração da resposta imune em PNH podem contribuir para a vigilância, controle, e estratégias futuras para a conservação do NHP.

Assim como discutido, diversos autores também sugeriram integração entre vigilâncias e estudos sobre interações entre vírus, vetor, hospedeiro, imunização, genômica, geografia e ambiente, para elaborar estratégias de vacinação no controle de ciclos enzoóticos, ferramentas de modelagem e alcance da comunidade.

A FA é uma doença tropical, de difícil rastreamento devido aos padrões epidêmicos complexos e uma tendência de dispersão rápida para locais antes afetados e novas regiões. Considerando a complexidade de interrelação dos fatores epidemiológicos, ambientais e socioeconômicos associados à FAS no Brasil, as dificuldades dos serviços de saúde em todo o mundo em lidar com o súbito e letal surgimento e disseminação da FAS e, apesar dos avanços e esforços da comunidade científica e governamental, é explícita e necessária uma abordagem mais ampla desta e de outras doenças.

A “saúde única” é uma abordagem colaborativa, multissetorial e transdisciplinar que inclui saúde pública humana, saúde animal, meio ambiente, geografia, sociologia,

estatística, computação, genética, educação, ecologia, dentre outros, que podem ser úteis na detecção, resposta e prevenção de zoonoses, como a FAS. Faz-se necessário também uma abordagem ecossistêmica, onde os impactos provocados pelo homem, como desmatamento, fragmentação, queimadas, contaminação, a nível local, regional e global promovem perda de funções e serviços ecossistêmicos fundamentais (HAINES-YOUNG; POTSCHIN, 2018). Por exemplo, a capacidade suporte do habitat e a perda da capacidade de regulação ecossistêmica, que criam condições paisagísticas que impedem a diluição viral na paisagem, forçando a passagens por corredores estreitos, gerando de afinilamento genético viral e dos hospedeiros, estresse e redução da imunidade dos hospedeiros, explosão de vetores, impulsionando evoluções na transmissibilidade viral, gerando epidemias dessa magnitude.

Assim como todos os estudos que envolvem um universo complexo, este estudo também possui suas limitações. Alguns dados são referentes a estimativas que podem estar defasadas em razão de “apagão de dados”, como estimativas populacionais recentes baseada em censo demográfico de 2010, e como as socioeconômicas de 2010, que não refletiriam a realidade contemporânea.

Os dados de epizootias são frágeis em razão dos problemas associados à vigilância em saúde em muito pequenos, com frágil estrutura em saúde, que podem ter dificuldades intrínsecas na detecção, notificação e tomada de providências. Porém, a vigilância de epizootias tem avançado, principalmente após as primeiras ondas dessa recente epidemia.

Os vetores silvestres são dispersos por todo território nacional (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994; FORATTINI, 1986), exceto no bioma Pampas, e seus dados espaciais são escassos e frágeis. Por isso, foi utilizado *Ae. albopictus* (KRAEMER *et al.*, 2015), por ser o dado mais robustos de vetor com comportamento mais próximo (periurbano) dos vetores silvestres, além de serem suspeitos de transmissão silvestre em áreas urbanizadas (AMRAOUI *et al.*, 2018).

Relato da ação uma servidora da saúde do município do Nordeste de MG que, ao ouvir relatos de circulação de FA em sua região, vacinou prontamente todos os munícipes resultando em um único caso que, por sinal, não foi vacinado, em plena área de influência direta do vírus da FA, demonstra a capacidade do SUS em lidar nestes contextos apesar de suas as fragilidades.

Apesar das limitações, e considerando os resultados deste estudo, são sugeridas perspectivas de superação de limitações, realização de ajustes, melhorias e a inclusão e avanço de algumas análises:

- Executar políticas públicas de vigilância, imunização, educação e assistência à saúde dos trabalhadores rurais, análogo ao executado para turistas, independente da sazonalidade, em parceria do SUS local com sindicatos de trabalhadores rurais, focando principalmente nas áreas de risco mais remotas, evitando assim as altas letalidades;
- Realizar vigilância da FAS em raios superiores a 100 km a partir de um caso confirmado, estendendo a área de risco aos corredores tangentes, em razão do raio epidêmico identificado, da alta capacidade de dispersão, e das letalidades mais distantes do centro epidêmico;
- Acionar vigilância de todas as regiões de saúde afetadas, incluindo seus vizinhos de primeira ordem, de forma a estender a vigilância como zonas de amortecimento ecoepidemiológico, superando as barreiras político-administrativas;
- Realizar a vigilância de epizootias durante todo ano, principalmente no período pré-sazonal, quando a circulação viral aumenta e acomete humanos no período sazonal;
- Preencher lacunas filogeográficas por meio da recuperação de materiais genéticos virais referentes às lacunas espaço-temporais, principalmente de TO, GO, Norte de SP e RMBH;
- Integrar a vigilância epidemiológica clássica a modelos filogenéticos para preenchimento de lacunas genéticas espaço-temporais, facilitando a tomada de decisão pelo modelo das rotas mais prováveis e melhor compreensão da dispersão viral;
- Avaliar o grau de virulência ou capacidade de infecção da FAS em diferentes grandes ciclos;
- Testar as epizootias ou a combinação entre casos humanos e epizootias como variável dependente para estimar melhor a distribuição do vírus e para determinar melhor os fatores ambientais associados;
- Incluir variáveis resultantes de índices de paisagem como número de fragmentos, índices de borda e de isolamento;

- Realizar revisão sistemática da distribuição dos vetores silvestres e indicar áreas sem dados para levantamentos entomológicos;
- Utilizar as estimativas de presença de *Aedes* como o Levantamento do Índice Rápido do *Ae. aegypti*, Índice de Breteau e Índice de Infestação Predial contemporâneas aos ciclos epidemiológicos;
- Utilizar outros dados socioeconômicas de cunho agrário, demográfico, de mobilidade dentre outras para determinar melhor a associação entre os casos humanos, sua relação do homem do campo e o risco de urbanização;
- Utilizar a localização geográfica dos casos com o máximo de precisão, tanto local provável de infecção quanto residência;
- Utilizar o Índice de Moran Bivariado para detectar agrupamentos de municípios epidêmicos humanos correlacionados espacialmente às epizootias e baixa estimativas de imunização, indicando áreas de alto risco;
- Utilizar menores raios de busca na densidade Kernel em escalas menores para traçar as rotas em detalhe;
- Realizar outros testes estatísticos, aprimorar os modelos logísticos simples e múltiplos, gerar outros modelos e análises de componentes e multidimensionais (Análise dos Componentes Principais e Escalonamento Multidimensional Não Métrico);
- Aprimorar as análises realizadas, e utilizar outras ferramentas de análises e estatísticas espaciais como Krigagem, interpolação ponderada pelo inverso da distância, análise de ponto ativo (Getis-Ord Gi), regressão geograficamente ponderada, dentre outras;
- Contribuir como SUS com modelo dinâmico de predição de risco de transmissão de FAS e FAU.
- Difundir esses e outros resultados em palestras, capacitações e mídias educativas em linguagem popular e científica para divulgar os resultados e promover educação em saúde.

8 CONCLUSÕES

As epidemias súbitas e explosivas de FAS que se dispersaram recentemente pelo Sudeste do Brasil foram fortemente associadas a fatores epidemiológicos e ambientais. Trabalhadores rurais pardos foram os mais acometidos, e quanto mais distantes ou remotos estiveram localizados, maiores foram as chances de óbito, exigindo estratégias de saúde específicas para esse público.

Baixa cobertura vacinal e epidemias epizoóticas em PNH, principalmente do gênero *Alouatta* e *Callithrix*, estão associados espacialmente, temporalmente e estatisticamente às epidemias humanas de FAS. Porém, regiões não confirmaram casos humanos mesmo com epidemias epizoóticas e cobertura vacinal baixas, exigindo outros fatores explicativos.

Regiões montanhosas com presença de mosaicos agrícolas-florestais, com mosaicos florestais mais densos, com temperaturas amenas e elevadas precipitações foram favoráveis à riqueza e abundância de PNH, à abundância de vetores no período sazonal, à circulação silvestre da FAS e à ocorrência de casos humanos. Características naturais, como fisionomias de campos e baixa pluviosidade, e características antrópicas, como dominância de agropecuária extensiva, desflorestamento e florestamento exótico foram desfavoráveis à existência do ciclo da FAS.

As áreas com concentração de casos ajudaram a identificar as diferenças nos agrupamentos epidêmicos que, em conjunto, permitiram analisar de forma regionalizada a epidemia, tornando-a independente de fronteiras administrativas. Com isso, foi possível corroborar as observações descritivas, avaliar melhor a distribuição geográfica da epidemia, o comportamento das epizootias e dos casos humanos, mostrar o efeito sentinela em algumas regiões, e das altas letalidades em períodos pré e pós epidêmicos, quando a vigilância de epizootias e casos humanos deve ser reforçada para tomar medidas preventivas e assistenciais, e evitar essas altas letalidades.

A FAS se dispersa por corredores ecoepidemiológicos favoráveis, encontrado barreiras temporárias ou definitivas, como clima desfavorável, fim do corredor florestal, extermínio da população de hospedeiros. Os corredores foram utilizados de diversas formas nos quatro grandes ciclos, como regiões de passagem mais comuns, cruciais na vigilância, outros menos comuns, como regiões de divergência, onde a

FAS toma rumos mais favoráveis. A FAS passou silenciosamente por algumas regiões, às vezes não detectada, e acabou atingindo algumas regiões ainda silenciosamente, gerando epidemias inesperada e subitamente. Porém, algumas regiões tiveram detecção precoce da circulação silvestre e ainda sim atrasaram a vacinação e registraram elevada letalidade.

A imunização de grupo (ou de rebanho) pode ser eficaz contra a urbanização da FA, mas não impede a circulação do vírus em ambientes silvestres, mantendo o risco permanente. Com isso, mesmo com cobertura vacinal de 100%, a FA ainda será capaz de atingir milhares de pessoas, assim como ocorrido em 1932-1942 e 2012 até hoje. Como o ciclo silvestre é atualmente impossível de ser controlado ou eliminado, os resultados deste e de outros estudos reforçam a necessidade de compreender FA em suas diversas abordagens, como vacinação, vigilância (humanos, epizootias, entomologia e genética), dinâmica de dispersão e predição de risco ambiental e clínico de FA, de forma a ir em direção às estratégias da OMS, para mitigar os efeitos da circulação, evitar aumento das letalidades, e futuramente, diminuir os riscos.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, F. V. S.; DELATORRE, E.; SANTOS, A. A. S. *et al.* ***Haemagogus leucocelaenus* and *Haemagogus janthinomys* are the primary vectors in the major yellow fever outbreak in Brazil, 2016-2018.** Emerging Microbes & Infections, 8:1, 218-231, 2019. doi: 10.1080/22221751.2019.1568180

AGHA, S. B.; TCHOUASSI, D. P.; BASTOS, A. D. S.; SANG, R. **Dengue and Yellow Fever virus vectors: seasonal abundance, diversity and resting preferences in three Kenyan cities.** Parasites & Vectors, 10: 628, 2019. doi 10.1186/s13071-017-2598-2.

AGOSTINI, I.; HOLZMANN, I.; DI BITETTI, M. S.; OKLANDER, L. I.; KOWALEWSKI, M. M.; BELDOMNICO, P. M.; GOENAGA, S.; MARTÍNEZ, M.; MORENO, E. S.; LESTANI, E.; DESBIEZ, A. L. J.; MILLER, P. **Building a Species Conservation Strategy for the brown howler monkey (*Alouatta guariba clamitans*) in Argentina in the context of yellow fever outbreaks.** Tropical Conservation Science, 7(1): 26-34, 2014.

ALENCAR, J; MELLO, C. F.; BARBOSA, L. S. *et al.* **Diversity of yellow fever mosquito vectors in the Atlantic Forest of Rio de Janeiro, Brazil.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 49(3): 351-356, may./jun. 2016. doi: 10.1590/0037-8682-0438-2015

ALMEIDA, M. A. B.; CARDOSO, J. C.; SANTOS, E; FONSECA, D. F. ; CRUZ, L. L.; FARACO, F. J. C. *et al.* **Surveillance for Yellow Fever Virus in Non-Human Primates in Southern Brazil, 2001-2011: A Tool for Prioritizing Human Populations for Vaccination.** PLoS Negl. Trop. Dis., 8(3): e2741, 2014. doi: 10.1371/journal.pntd.0002741

ANSELIN L. **A Local Indicator of Spatial Association - LISA.** Vol.27. Geographical Analysis. Ohio USA: State University Press, 2: 93-115, 1995.

AURICCHIO P. **Primatas do Brasil.** São Paulo: Terra Brasilis Editora, 1995, 168p.

BONIN, C.R.B.; DOS SANTOS, R.W.; FERNANDES, G.C.; LOBOSCOA, M. **Computational modeling of the immune response to yellow fever.** Journal of Computational and Applied Mathematics. 295(15), 127-138, mar. 2016.

BORROR, D. J.; DELONG, D. M. **Introdução ao estudo dos insetos.** São Paulo: Blücher, 1988. 653 p.

BOUZID, M.; HOOPER, L.; HUNTER, PR. **The Effectiveness of Public Health Interventions to Reduce the Health Impact of Climate Change: A Systematic Review of Systematic Reviews.** PLoS ONE, 8(4): e62041, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0062041.

BRASIL. Controladoria Geral da União. **Sistema Eletrônico de Informação ao Cidadão (e-SIC).** Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Protocolo 25820006289201966. Disponível em: <https://esic.cgu.gov.br/>. Acesso em: 28 ago. 2019c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. **Abordagens espaciais na saúde pública**. Org.: Santos, M. M.; Barcellos, C. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 136p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico Reemergência de Febre Amarela Selvagem no Brasil 2014/2015**. Ministério da Saúde, 46(29): 10p, 2015. ISSN 2358-9450.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. 1ª. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016a. 773p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Plano de Contingência para Resposta às Emergências em Saúde Pública: Febre Amarela**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016b. 48p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. **Guia para vigilância epizootica em primatas não humanos e entomologia aplicada à vigilância da febre amarela**. 2ª. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 100p. ISBN 978-85-334-2102-8.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. 3ª. ed. Brasília: 2019a. 740p. ISBN 978-85-334-2706-8.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. **Saúde Brasil 2019: uma análise da situação de saúde com enfoque nas doenças imunopreveníveis e na imunização**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019b. 520p. ISBN 978-85-334-2744-0.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. 5ª. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2021a. 126p. ISBN 978-65-5993-102-6.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico Situação epidemiológica da febre amarela: monitoramento 2020/2021**. Brasília: Ministério da Saúde, 52(31): 31, ago. 2021b. ISSN 9352-7864.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização (SIPNI)**. Disponível em: <http://sipni.datasus.gov.br/>. Acesso em: 20 jul. 2021c.

BRIAND, S.; BERESNIAK, A.; NGUYEN, T.; YONLI, T.; DURU, G. *et al.* **Assessment of Yellow Fever Epidemic Risk: An Original Multi-criteria Modeling Approach**. PLoS Negl Trop. Dis., 3(7): e483, 2009.

CALLE-RENDÓN, B. R.; HILÁRIO, R. R.; TOLEDO, J. J. **Effect of Site Attributes and Matrix Composition on Neotropical Primate Species Richness and Functional Traits: A Comparison among Regions**. Diversity, 11(83), 2019. doi: 10.3390/d11050083.

CÂMARA, F. P.; GOMES, A. L. B. B.; CARVALHO, L. M. F.; CASTELLO, L. G. V. **Dynamic behavior of wild Yellow Fever in Brazil (1954-2008)**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 44(3): 297-299, may./jun. 2011. doi: 10.1590/S0037-86822011005000024.

CANNON, J. R.; GALIFFA, D. J. **An epidemiology model suggested by yellow fever**. Math. Meth. Appl. Sci., 35: 196-206p, 2012.

CARDOSO, J. C.; ALMEIDA, M. A.; DOS SANTOS, E.; FONSECA, D. F.; SALLUM, M. A.; NOLL, C. A.; MONTEIRO, H. A.; CRUZ, A. C.; CARVALHO, V. L.; PINTO, E. V.; CASTRO, F. C.; NETO, J. P. N.; SEGURA, M. N.; VASCONCELOS, P. F. **Yellow fever virus in *Haemagogus leucocelaenus* and *Aedes serratus* mosquitoes, southern Brazil, 2008**. Emerg. Infect. Dis., 16(12): 1918-24, 2010.

CAVALCANTE, K. R. L. J; TAUIL, P. L. **Epidemiological characteristics of Yellow Fever in Brazil, 2000-2012**. Epidemiol. Serv. Saúde, 25(1), jan./mar. 2016. doi: 10.5123/S1679-49742016000100002.

CAVALCANTE, K. R. L. J; TAUIL, P. L. **Risk of re-emergence of urban yellow fever in Brazil**. Epidemiol. Serv. Saúde, 26(3): 617-620, jul./sep. 2017. doi: 10.5123/S1679-49742017000300018.

CENTRO DE INFORMAÇÃO EM SAÚDE SILVESTRE (CISS). **Sistema de Informação em Saúde Silvestre (SISS-Geo)**. Disponível em <http://www.biodiversidade.ciss.fiocruz.br/>. Acesso em: mar. 2021.

COELHO, F. C.; CODEÇO, C. T. **Dynamic Modeling of Vaccinating Behavior as a Function of Individual Beliefs**. PLoS Computational Biology, 5(7): e1000425, 1 jul. 2009.

CONSOLI, R. A. G. B.; OLIVEIRA, R. L. **Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil**. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 1994. 228p.

COPERNICUS GLOBAL LAND SERVICE (COPERNICUS). **Providing biogeophysical products of global land surface**. Disponível em: <https://land.copernicus.eu/global/>. Acesso em: 30 jul. 2021.

COSTA, Z. G. A.; ELKHOURY, A. N. M.; ROMANO, A. P. M; FLANNERY, B. **Historical development and evolution of epidemiological surveillance and control of yellow fever in Brazil**. Rev. Pan-Amaz. Saúde, v. 2, p. 11-26, 2011. doi: 10.5123/S2176-62232011000100002.

COUTO-LIMA, D.; MADEC, Y.; BERSOT, M. I.; CAMPOS, S. S.; MOTTA, M. A.; SANTOS, F. B. *et al.* **Potential risk of re-emergence of urban transmission of Yellow Fever virus in Brazil facilitated by competent *Aedes* populations**. Nature, Scientific Reports, 7: 4848, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-05186-3.

CUNHA, P. M.; DUARTE-NETO, A. N.; POUR, S. Z. *et al.* **Origin of the São Paulo Yellow Fever epidemic of 2017-2018 revealed through molecular epidemiological analysis of fatal cases**. Scientific Reports, 9: 20418, 2019. doi: 10.1038/s41598-019-56650-1

CUNHA, M. S.; COSTA, A. C.; FERNANDES, N. C. C. A.; GUERRA, J. M.; SANTOS, F. C. P.; NOGUEIRA, J. S. *ET AL.* **Epizootics due to Yellow Fever Virus in São Paulo State, Brazil: viral dissemination to new areas (2016-2017)**. *Sci. Rep.*, 9: 5474, 2019. doi: 10.1038/s41598-019-41950-3.

CUNHA, M. S.; FARIA, N. R.; CALEIRO, G. S. *et al.* **Genomic evidence of yellow fever virus in *Aedes scapularis*, southeastern Brazil, 2016**. *Acta Tropica* 205:105390, 2020. doi: 10.1016/j.actatropica.2020.105390.

DEGALLIER, N.; ROSA, A. P. A. T.; HERVÉ, J. *et al.* **A comparative study of yellow fever in Africa and South America**. *Journal of the Brazilian Association for the Advancement of Science*, 44(2/3), mar./jun. 1992.

DINIZ, L. M. O.; ROMANELLI, R. M. C.; BENTES, A. A. *et al.* **Yellow fever in children and adolescents previously immunized in Minas Gerais State, Brazil**. *Vaccine*, 38: 6954-6958, 2020. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.08.042.

DYE, C. **Models for the Population Dynamics of the Yellow Fever Mosquito, *Aedes aegypti***. *Journal of Animal Ecology*, 53(1): 247-268, feb. 1984.

ENVIRONMENTAL SYSTEMS RESEARCH INSTITUTE (ESRI). **ArcGIS Desktop: Release 10.6.1**. Redlands, CA: ESRI, 2018.

ENVIRONMENTAL SYSTEMS RESEARCH INSTITUTE (ESRI). ArcGIS Desktop, ArcMap, Spatial Statistic tools, Analyzing Patterns toolset. **Spatial Autocorrelation (Global Moran's I)**. Disponível em: <https://desktop.arcgis.com/en/arcmap/10.3/tools/spatial-statistics-toolbox/spatial-autocorrelation.htm>. Acesso em: 30 jul. 2021a.

ENVIRONMENTAL SYSTEMS RESEARCH INSTITUTE (ESRI). ArcGIS Desktop, ArcMap, Spatial Statistic tools, Mapping Cluster toolset. **Cluster and Outlier Analysis (Anselin Local Moran's I)**. Disponível em: <https://desktop.arcgis.com/en/arcmap/10.3/tools/spatial-statistics-toolbox/cluster-and-outlier-analysis-anselin-local-moran-s.htm>. Acesso em: 30 jul. 2021b.

ENVIRONMENTAL SYSTEMS RESEARCH INSTITUTE (ESRI). ArcGIS Desktop, ArcMap, Spatial Analyst, Density toolset. **Kernel Density**. Disponível em: <https://desktop.arcgis.com/en/arcmap/10.3/tools/spatial-analyst-toolbox/kernel-density.htm>. Acesso em: 30 jul. 2021c.

ENVIRONMENTAL SYSTEMS RESEARCH INSTITUTE (ESRI). ArcGIS Desktop, ArcMap, Spatial Statistic tools, Measuring Geographic Distributions toolset. **Directional Distribution (Standard Deviational Ellipse)**. Disponível em: <https://desktop.arcgis.com/en/arcmap/10.3/tools/spatial-statistics-toolbox/directional-distribution.htm>. Acesso em: 30 jul. 2021d.

ENVIRONMENTAL SYSTEMS RESEARCH INSTITUTE (ESRI). ArcGIS Desktop, ArcMap, Spatial Analyst, Zonal toolset. **Zonal Statistics as Table**. Disponível em: <https://desktop.arcgis.com/en/arcmap/10.3/tools/spatial-analyst-toolbox/zonal-statistics-as-table.htm>. Acesso em: 30 jul. 2021c.

FARIA, N. R.; KRAEMER, M. U. G.; HILL, S. C.; JESUS, J. G.; AGUIAR, R. S.; IANI, F. C. M. *et al.* **Genomic and epidemiological monitoring Yellow Fever virus transmission potential**, *Science*, 361: 894-899, 31 aug. 2018. doi: 10.1126/science.aat7115.

FERNANDES N. C. C. A.; CUNHA, M. S.; GUERRA, J. M. *et al.* **Outbreak of Yellow Fever among Nonhuman Primates, Espirito Santo, Brazil, 2017**. *Emerging Infectious Diseases*, 23(12), dec. 2017. doi: 10.3201/eid2312.170685

FERNANDES N. C. C. A.; GUERRA, J. M.; CUNHA, M. S. *et al.* **Yellow fever surveillance challenge: Investigation of a marmoset nonautochthonous Case**. *Acta Tropica*, 212: 105702, 2020. doi: 10.1016/j.actatropica.2020.105702.

FERNÁNDEZ, M. L.; OTERO, M.; SCHWEIGMANN, N.; SOLARI, H. G. **A mathematically assisted reconstruction of the initial focus of the yellow fever outbreak in Buenos Aires (1871)**. *Papers in Physics*, v. 5, art. 050002, 2013.

FICK, S. E.; HIJMANS, R. J. **WorldClim 2: new 1km spatial resolution climate surfaces for global land areas**. *International Journal of Climatology*, 37(12): 4302-4315, 2018. doi: 10.1002/joc.5086.

FIGUEIREDO, P. O. STOELLA-DUTRA, A. G.; COSTA, G. B. *et al.* **Re-Emergence of Yellow Fever in Brazil during 2016-2019: Challenges, Lessons Learned, and Perspectives**. *Viruses* 12: 1233, 2020. doi: 10.3390/v12111233.

FORATTINI, O. P. **Identificação de *Aedes (Stegomyia) albopictus* no Brasil**. *Revista de Saúde Pública*, 20: 244-5, 1986.

FREESE, C.H.; OPENHEIMER, J. R. **The capuchin monkeys, genus *Cebus***. In: COIMBRA-FILHO, A. F.; MITTERMEIER, R. A. *Ecology and behavior of neotropical primates*. Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências, p.331-390, 1981.

GARSKE, T.; VAN KERKHOVE, M. D.; YACTAYO, S.; RONVEAUX, O.; LEWIS, R. F. *et al.* **Yellow Fever in Africa: Estimating the Burden of Disease and Impact of Mass Vaccination from Outbreak and Serological Data**. *PLoS. Med.*, 11(5): e1001638, 2014. doi: 10.1371/journal.pmed.1001638.

GOMES, A. C.; BITENCOURT, M. D.; NATAL, D.; PINTO, P. L. S.; MUCCI, L. F.; PAULA, M. B.; URBINATTI, P. R.; BARATA, J. M. S. ***Aedes albopictus* em área rural do Brasil e implicações na transmissão de febre amarela silvestre**. *Rev. Saúde Pública*, v. 33, n. 1, p. 95-97, fev. 1999.

GOMES, A. C.; MARQUES, G. R. A. M. **Encontro de criadouro natural de *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse), Estado de São Paulo, Brasil**. *Rev. Saúde Pública*, v. 22, n 3, p. 245-245, 1988.

GREGORIN, R. **Taxonomia e variação geográfica das espécies do gênero *Alouatta* Lacépède (Primates, Atelidae) no Brasil**. *Revista Brasileira de Zoologia*, 23(1): 64-144, 2006.

HALES, S.; WEINSTEIN, P.; SOUARES, Y.; WOODWARD, A. **El Niño and the Dynamics of Vectorborne Disease Transmission**. Environmental Health Perspectives, v. 107, n. 2, feb. 1999.

HAMLET, A.; JEAN, K.; PEREA, W.; YACTAYO, S.; BIEY, J.; VAN KERKHOVE, M.; *et al.* **The seasonal influence of climate and environment on yellow fever transmission across Africa**. PLoS Negl. Trop. Dis. 12(3): e0006284, 2018. doi: 10.1371/journal.pntd.0006284.

HAMRICK, P. N.; ALDIGHERI, S.; MACHADO, G.; LEONEL, D. G.; VILCA, L. M.; URIONA, S. *et al.* **Geographic patterns and environmental factors associated with human Yellow Fever presence in the Americas**. PLoS Negl. Trop. Dis., 11(9): e0005897, 2017. doi: 10.1371/journal.pntd.0005897.

HAINES-YOUNG, R.; POTSCHIN, M. B. **Common International Classification of Ecosystem Services (CICES): V5.1 Guidance on the Application of the Revised Structure**. jan. 2018. Disponível em: www.cices.eu. Acesso em: 30 jul. 2020.

HILL, S. C.; SOUZA, R.; THEZE, J.; CLARO, I.; AGUIAR, R. S.; ABADE, L. *et al.* **Genomic Surveillance of Yellow Fever Virus Epizootic in São Paulo, Brazil, 2016-2018**. PLoS Pathog., 16(8): e1008699, 2020. doi: 10.1371/journal.ppat.1008699.

HODDER, K. H.; NEWTON, A. C.; CANTARELLO, E.; PERRELLA, L. **Does landscape-scale conservation management enhance the provision of ecosystem services?** International Journal of Biodiversity Science, Ecosystem Services & Management, 10:1, 71-83, 2014.

HORTA, M. A. P.; KER, F. T. O.; FERREIRA, A. P. **Uso de indicadores na avaliação dos efeitos da expansão urbana sobre a estrutura da paisagem: um estudo de caso**. Climep, v. 5, n. 2, p. 56-77, 2010.

HORTA, M. A. P.; FERREIRA, A. P.; OLIVEIRA, R. B.; WERMELINGER, E. D.; KER, F. T. O.; FERREIRA, A. C. N. **Os efeitos do crescimento urbano sobre a dengue**. Revista Brasileira de Promoção à Saúde, Fortaleza, 26(4): 539-547, out./dez., 2013.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Coordenação de Geografia. **Classificação e caracterização dos espaços rurais e urbanos no Brasil: uma primeira aproximação**. Rio de Janeiro: IBGE, 2017. ISBN 978-85-240-4421-2.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Portal do IBGE**. Disponível em: <http://ibge.gov.br>. Acesso em: jan. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE PESQUISAS ESPACIAIS (INPE). **Riscos das mudanças climáticas no Brasil**. Coord.: MARENGO J. A., BETTS, R. São José dos Campos: INPE, 2011.

INTERGOVERNMENTAL PANEL ON CLIMATE CHANGE (IPCC). **Expert Meeting Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change on Potential Studies of the IPCC Process**. Ed.: SOKONA, Y.; CALVO, E.; CHRIST, R.; JOHNSON, C.; ORESKES, N.; WITI, J. AND WRATT, D. Geneva, IPCC Secretariat c/o WMO, 2015, 41p.

JOHANSSON, M. A.; ARANA-VIZCARRONDO, N.; BIGGERSTAFF, B. J.; STAPLES, J. E. **Incubation Periods of Yellow Fever Virus**. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 83(1): 183-188, 2010 doi: 10.4269/ajtmh.2010.09-0782.

JOHANSSON, M. A.; ARANA-VIZCARRONDO, N.; BIGGERSTAFF, B. J.; GALLAGHER, N.; MARANO, N.; STAPLES, J. E. *et al.* **Assessing the Risk of International Spread of Yellow Fever Virus: A Mathematical Analysis of an Urban Outbreak in Asuncion, 2008**. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 86(2): 349-358, 2012. doi: 10.4269/ajtmh.2012.11-0432.

JOHANSSON, M. A.; VASCONCELOS, P. F. C.; STAPLESET, J. E. **The whole iceberg estimating the incidence of yellow fever virus infection from the number of severe cases**. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 108(8): 482-487, aug. 2014. doi: 10.1093/trstmh/tru092.

KAUL, R. B.; EVANS, M. V.; MURDOCK, C. C.; DRAKE, J.M. **Spatio-temporal spillover risk of yellow fever in Brazil**. *Parasites & Vectors*, 11: 488, 2018. doi: 10.1186/s13071-018-3063-6.

KLEINERT, R. D. V.; MONTOYA-DIAZ, E.; KHERA, T. *et al.* **Yellow Fever: Integrating Current Knowledge with Technological Innovations to Identify Strategies for Controlling a Re-Emerging Virus**. *Viruses*, 11: 960, 2019. doi: 10.3390/v11100960

KRAEMER, M. U. G.; SINKA, M. E.; DUDA, K.A.; MYLNE, A.; SHEARER, F. M.; BRADY, O. J.; MESSINA, J. P.; BARKER, C. M.; MOORE, C. G.; CARVALHO, R. G.; COELHO, G. E.; VAN BORTEL, W.; HENDRICKX, G.; SCHAFFNER, F.; WINT, GR.; ELYAZAR, I. R.; TENG, H. J.; HAY, S. I. **The global compendium of *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* occurrence**. *Sci. Data*. 2: 150035, 7 jul. 2015. doi: 10.1038/sdata.2015.35.

KRAEMER, M. U. G.; FARIA, N. R.; REINER JR., R. C.; GOLDING, N.; NIKOLAY, B.; STASSE, S. **Spread of yellow fever virus outbreak in Angola and the Democratic Republic of the Congo 2015-2016 a modelling study**. *Lancet Infect. Dis.*, 17: 330-38, 2017.

KULLDORFF, M.; INFORMATION MANAGEMENT SERVICES. **SaTScan™ v8.0: Software for the spatial and space-time scan statistics**. Disponível em: <http://www.satscan.org/>. Acesso em: 30 jul. 2020.

KUNG'ARO, M.; LUBOOBI, L. S.; SHAHADA, F. **Modelling and stability analysis of sveirs yellow fever two host model**. *Gulf Journal of Mathematics*, 3(3): 106-129, 2015.

KWAGONZA, L.; MASIIRA, B.; KYOBE-BOSA, H. *et al.* **Outbreak of yellow fever in central and southwestern Uganda, February-May 2016**. *BMC Infectious Diseases*, 18: 548, 2018.

WEI YEE LEONG, M. P. H. **New diagnostic tools for yellow fever**. *Journal of Travel Medicine*, 1-2, 2018. doi: 10.1093/jtm/tay079.

LIANG, L.; GONG, P. **Climate change and human infectious diseases: A synthesis of research findings from global and spatio-temporal perspectives.** Environment International, 103: 99-108, 2017.

MARTINE, G.; MCGRANAHAN, G. **The legacy of inequality and negligence in Brazil's unfinished urban transition: lessons for other developing regions.** International Journal of Urban Sustainable Development, 5(1): 7-24, 2013.

MASSAD, E.; BURATTINI, M. N.; COUTINHO, F. A. B.; LOPEZ, L. F. **Dengue and risk of urban yellow fever reintroduction in São Paulo State, Brazil.** Rev. Saúde Pública, 37(4):477-84, 2003.

MASSAD, E. **Modelling the risk of introduction of urban Yellow Fever, Zika virus and Chikungunya Fever in Aedes infested areas.** Eighth Workshop Dynamical Systems Applied to Biology and Natural Sciences 2017, Évora, Portugal, January 31st - February 3rd, 2017. ISBN: 978-989-98750-3-6.

MELO, C. F. C. A.; VASCONCELOS, P. F. C.; ALCANTARA, L. C. J.; ARAUJO, W. N. **The obscurance of the greatest sylvatic yellow fever epidemic and the cooperation of the Pan American Health Organization during the COVID-19 pandemic.** Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine, 53:e20200787, 2020. doi: 10.1590/0037-8682-0787-2020.

METZGER JP. **O que é ecologia de paisagens?** Biota Neotropica, v. 1, n. 1/2, 2001.

METZGER JP. **Estrutura da Paisagem: o uso adequado de métricas.** Em Métodos de Estudos em Biologia da Conservação e Manejo da Vida Silvestre. Ed.: JÚNIOR, L. C.; VALLADARES-PADUA, C.; RUDRAN, R. Curitiba: UFPR, 2004a, 435-453p.

METZGER JP. **Delineamento de experimentos numa perspectiva de ecologia de paisagem.** Em Métodos de Estudos em Biologia da Conservação e Manejo da Vida Silvestre. JÚNIOR, L. C.; VALLADARES-PADUA, C.; RUDRAN, R. Curitiba: UFPR, 2004b, 539-553.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES/MG). Subsecretaria de Vigilância e Proteção à Saúde. Diretoria de Vigilância Ambiental. **Atualização sobre a investigação de casos suspeitos de febre amarela silvestre, Minas Gerais, 2017.** Atualizado dia 11/01/2017. SES/MG: Belo Horizonte, 2017a.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES/MG). Subsecretaria de Vigilância e Proteção à Saúde. Diretoria de Vigilância Ambiental. **Atualização sobre a investigação de casos suspeitos de febre amarela silvestre, Minas Gerais, 2017.** Atualizado dia 31/01/2017. SES/MG: Belo Horizonte, 2017b.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES/MG). Subsecretaria de Vigilância e Proteção à Saúde. Diretoria de Vigilância Ambiental. **Atualização sobre a investigação de casos suspeitos de febre amarela silvestre, Minas Gerais, 2017.** Atualizado dia 24/02/2017. SES/MG: Belo Horizonte, 2017c.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES/MG). Subsecretaria de Vigilância e Proteção à Saúde. Diretoria de Vigilância Ambiental.

Atualização sobre a investigação de casos suspeitos de febre amarela silvestre, Minas Gerais, 2017. Atualizado dia 26/04/2017. SES/MG: Belo Horizonte, 2017d.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES/MG). Subsecretaria de Vigilância e Proteção à Saúde. Diretoria de Vigilância Ambiental. **Atualização sobre a investigação de casos suspeitos de febre amarela silvestre, Minas Gerais, 2017.** Atualizado dia 21/08/2017. SES/MG: Belo Horizonte, 2017e.

MONATH, T. P. **Yellow fever as an endemic/epidemic disease and priorities for vaccination.** Bull. Soc. Pathol. Exot., 99(5): 341-347, 2006.

MONATH, T. P.; CETRON, M. S. **Prevention of Yellow Fever in Persons Traveling to the Tropics.** Clinical Infectious Diseases, 34: 1369-78, 2002.

MONDET, B.; VASCONCELOS, P. F. C.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; TRAVASSOS DA ROSA, E. S.; RODRIGUES, S. G.; TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S. *et al.* **Isolation of yellow fever virus from nulliparous *Haemagogus (Haemagogus) janthinomys* in eastern Amazonia.** Vector-Borne Zoonotic Dis., 2: 47-50, 2002.

MOREIRA-SOTO, A.; TORRES, M. C.; MENDONÇA, M. C. L.; MARES-GUIA, M. A.; RODRIGUES, C. D. S.; FABRI, A. A.; SANTOS, C. C.; *et al.* **Evidence for multiple wild transmission cycles during the 2016 e 2017 Yellow Fever virus outbreak, Brazil.** Clinical Microbiology and Infection, 24: 1019.e1-e1019.e4, 2018. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.026.

MORENO, E. S.; ROCCO, I. M.; BERGO, E. S.; BRAZIL, R. A.; SICILIANO, M. M.; SUZUKI, A.; SILVEIRA, V. R.; BISORDI, I.; SOUZA, R. P. **Reemergence of Yellow Fever: detection of transmission in the State of São Paulo, Brazil, 2008.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 44(3): 290-296, 2011. doi: 10.1590/S0037-86822011005000041.

MORENO E. S.; AGOSTINI, E. S.; HOLZMANN, I.; DI BITETTI, M. S. *et al.* **Yellow fever impact on brown howler monkeys (*Alouatta guariba clamitans*) in Argentina: a metamodelling approach based on population viability analysis and epidemiological dynamics.** Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 110(7): 865-876, nov. 2015.

MORENO, E. S.; BARATA, R. D. C. B. **Methodology for Definition of Yellow Fever Priority Areas, Based on Environmental Variables and Multiple Correspondence Analyses.** PLoS Negl. Trop. Dis. 6(7): e1658, 2012. doi: 10.1371/journal.pntd.0001658.l.

MUCCI, L. F.; CARDOSO JÚNIOR, R. P. C.; DE PAULA, M. B.; SCANDAR, S. A. S. *et al.* **Feeding habits of mosquitoes (Diptera: Culicidae) in an area of sylvatic transmission of yellow fever in the state of São Paulo, Brazil.** Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases, 21: 6, 2015. doi: 10.1186/s40409-015-0005-z.

NEUWIRTH, C.; HOFER, B.; PECK, A. **Spatiotemporal processes and their implementation in Spatial System Dynamics models.** Journal of Spatial Science, 60(2): 277-288, 2015.

NORONHA, T. G.; CAMACHO, L. A. B. **Controversies in the expansion of areas with routine yellow fever vaccination in Brazil.** Cad. Saúde Pública, 33(10): e00060917, 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **A global strategy to Eliminate Yellow fever Outbreaks 2017-2026.** Geneva: OMS; 2018. CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Mudanças climáticas e ambientais e seus efeitos na saúde: cenários e incertezas para o Brasil.** Brasília: OPAS, 2008. 40p.

PAULES, C. I.; FAUCI, A. S. **Yellow Fever: Once Again on the Radar Screen in the Americas.** The New England Journal of Medicine, 376(15): 1397-1399, 14 mar. 2017.

PINHEIRO, F. P.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P.; MORAES, M. A.; ALMEIDA NETO, J. C.; CAMARGO, S.; FILGUEIRAS, J. P. **An epidemic of yellow fever in central Brazil. 1972-1973. I. Epidemiological studies.** Am. J. Trop. Med. Hyg., 27(1-1): 125-32, jan. 1978.

PINTER, A. **Atualidades nos contextos ecoepidemiológicos da febre amarela no Brasil.** 11º. Congresso Brasileiro de Epidemiologia, 2021.

POSSAS, C.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R.; TAUIL, P. L.; PINHEIRO, F. P.; PISSINATTI, A.; CUNHA, R. V.; FREIRE, M.; MARTINS, R. M.; HOMMA, A. **Yellow fever outbreak in Brazil: the puzzle of rapid viral spread and challenges for immunization.** Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 113(10): e180278, 2018a. doi: 10.1590/0074-02760180278.

POSSAS, C.; MARTINS, R. M.; DE OLIVEIRA, R. L.; HOMMA, A. *et al.* **Urgent call for action: avoiding spread and re-urbanisation of yellow fever in Brazil.** Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 113(1): 1-2, jan. 2018b.

RAIMUNDO, S. M.; AMAKU, M.; MASSAD, E. **Equilibrium Analysis of a Yellow Fever Dynamical Model with Vaccination.** Computational and Mathematical Methods in Medicine, 482091, 2015. doi: 10.1155/2015/482091.

RAO, S. R.; LAROCQUE, R. C.; JENTES, E. S.; HAGMANN, S. H. F. *et al.* **Comparison of Methods for Clustered Data Analysis in a Non-Ideal Situation: Results from an Evaluation of Predictors of Yellow Fever Vaccine Refusal in the Global TravEpiNet (GTEN) Consortium.** International Journal of Statistics in Medical Research, 3(3): 215-222, 2014.

REIS, N. R.; PERACCHI, A. L.; SANTOS, G. A. S. D.; ANDRADE, F. R. **Primates brasileiros.** Technical Books. Universidade Estadual de Londrina, Londrina: 2008.

RESERVA DA BIOSFERA DA MATA ATLÂNTICA. Disponível em: <http://www.rbma.org.br>. Acesso em: ago. 2017.

REZENDE, I. M.; SACCHETTO, L.; MELLO, E. M.; ALVES, P. A.; IANI, F. C. M.; ADELINO, T. E. R.; *et al.* **Persistence of Yellow fever virus outside the Amazon Basin, causing epidemics in Southeast Brazil, from 2016 to 2018.** PLoS Negl. Trop. Dis. 12(6): e0006538, 2018. doi: 10.1371/journal.pntd.0006538.

RIBEIRO, A. F.; TENGAN, C.; SATO, H. K.; SPINOLA, R.; MASCHERETTI, M.; FRANÇA, A. C. C.; PORT-CARVALHO, M.; PEREIRA, M.; SOUZA, R. P.; AMAKU, M.; BURATTINI, M. N.; COUTINHO, F. A. B.; LOPEZ, L. F.; MASSAD, E. **A public health risk assessment for yellow fever vaccination: a model exemplified by an outbreak in the state of São Paulo, Brazil.** Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 1-5, 2015.

RIBEIRO, M.; ANTUNES, C. M. F. **Febre amarela: estudo de um surto.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 42(5): 523-531, set./out. 2009.

RODRIGUES, E.; CAINZOS, R. L. P.; QUEIROGA, J.; HERRMANN, B. C. **Conservação em Paisagens Fragmentadas.** In: Métodos de Estudos em Biologia da Conservação e Manejo da Vida Silvestre. Org.: JÚNIOR, L. C.; VALLADARES-PADUA, C.; RUDRAN, R. Curitiba, UFPR: 2004. 481-511p.

ROMANO, A. P. M.; COSTA, Z. G. A.; RAMOS, D. G.; ANDRADE, M. A.; JAYME, V. D. S. *et al.* **Yellow Fever Outbreaks in Unvaccinated Populations, Brazil, 2008-2009.** PLoS Negl. Trop. Dis., 8(3): e2740, 2014. doi: 10.1371/journal.pntd.0002740.

ROUKENS, A. H.; SOONAWALA, D.; JOOSTEN, S. A.; DE VISSER, A. W. *et al.* **Elderly Subjects Have a Delayed Antibody Response and Prolonged Viraemia following Yellow Fever Vaccination: A Prospective Controlled Cohort Study.** PLoS ONE, 6(12): e27753, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0027753.

RYLANDS, A. B.; SCHNEIDER, H.; LANGGUTH, A.; MITTERMEIER, R. A.; GROVES, C. P.; RODRÍGUEZ-LUNA, E. **An assessment of the diversity of New World primates.** Neotrop. Primates, 8: 261-93, 2000.

SAAD, L. D. C.; BARATA, R. B. **Yellow fever outbreaks in São Paulo State, Brazil, 2000-2010.** Epidemiol. Serv. Saúde, 25(3): 531-540, jul./set. 2016. doi: 10.5123/S1679-49742016000300009.

SACCHETTO, L.; DRUMOND, B. P.; HAN, B. A.; NOGUEIRA, M. L.; VASILAKIS, N. **Re-emergence of yellow fever in the neotropics - quo vadis?** Emerging Topics in Life Sciences, 4: 411-422, 2020. doi: 10.1042/ETLS20200187.

SARAIVA, M. G. G.; AMORIM, R. D. S.; MOURA, M. A. S.; SANTOS, E. C. S. *et al.* **Historical analysis of the records of sylvan yellow fever in the State of Amazonas, Brazil, from 1996 to 2009.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 46(2): 223-226, mar./apr. 2013. doi: 10.1590/0037-8682-1573-2013.

SEGURA, A. M.; CARDONA, D.; GARZÓN, M. O. 2013 **Tendencias de la mortalidad por fiebre amarilla, Colombia, 1998-2009.** Biomédica, 33(Supl.1): 52-62, 2013. doi: 10.7705/biomedica.v33i0.698.

SHEARER, F. M.; MOYES, C. L.; PIGOTT, D. M.; BRADY, O. J.; MARINHO, F.; DESHPANDE, A. *et al.* **Global Yellow Fever vaccination coverage from 1970 to 2016: an adjusted retrospective analysis.** The Lancet Infectious Diseases, 13, 2017 doi: 10.1016/S1473-3099(17)30419-X.

SHEARER, F. M.; LONGBOTTOM, J. BROWNE, A. J.; PIGOTT, D. M.; BRADY, O. J.; KRAEMER, M. U. G. *et al.* **Existing and potential infection risk zones of Yellow**

Fever worldwide: a modelling analysis. Lancet Glob. Health, 6: e270-78, 2018. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30024-X.

SILVA, A. M.; NUNES, V.; LOPES, J. **Culicídeos associados a entrenós de bambu e bromélias, com ênfase em Aedes (Stegomyia) albopictus (Diptera, Culicidae) na Mata Atlântica, Paraná, Brasil.** Iheringia, Sér. Zool., 94(1): 63-66, ma. 2004.

SILVA, N. I. O.; SACCHETTO, L.; REZENDE, IM. M.; TRINDADE, D. S. *et al.* **Recent sylvatic yellow fever virus transmission in Brazil: the news from an old disease.** Virology Journal, 17(9): 2-12, 2020. doi: 10.1186/s12985-019-1277-7.

SOUZA JR., C. M.; SHIMBO, J. Z.; ROSA, M. R.; PARENTE, L. L.; ALENCAR, A. A.; RUDORFF, B. F. T. **Reconstructing Three Decades of Land Use and Land Cover Changes in Brazilian Biomes with Landsat Archive and Earth Engine.** Remote Sens., 12(17): 2735, 2020. doi: 10.3390/rs12172735. Disponível em: <https://mapbiomas.org/>. Acesso em: 20 jul. 2021.

STACORP. **Stata Statistical Software: Release 14.** College Station, StataCorp LLC., 2015.

STOCK, N.K.; BOSCHETTI, N.; HERZOG, C.; APPELHANS, M.S.; NIEDRIG, M. **The phylogeny of yellow fever virus 17D vaccines.** Vaccine, 30(6): 989-994, 2012. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.12.057.

TÁTILA-FERREIRA, A; MAIA, D. A.; DE ABREU, F. V. S.; RODRIGUES, W. C.; ALENCAR, J. **Oviposition behavior of *Haemagogus leucocelaenus* (Diptera: Culicidae), a vector of wild yellow fever in Brazil.** Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo. 59:e60, 2017. 10.1590/S1678-9946201759060.

TAUIL, P. L. **Critical aspects of yellow fever control in Brazil.** Ver. Saúde Pública 44(3): 555-8, 2010. doi: 10.1590/S0034-89102010005000014.

THOISY B, SILVA NIO, SACCHETTO L, TRINDADE GS, DRUMOND BP. **Spatial epidemiology of yellow fever: Identification of determinants of the 2016-2018 outbreaks and atrisk areas in Brazil.** PLoS Negl. Trop. Dis., 14(10): e0008691, 2020. doi: 10.1371/journal.pntd.0008691.

TUNER, M. G.; GARDNER, R. H.; O'NEILL, R. V. **Landscape ecology in theory and practice: pattern and process.** Springer, New York, 2001.

USLU, A.; KIPER, T.; BARIS, M.E. **Public Health-Urban Landscaping Relationship and user's Perceptions.** Biotechnology & Biotechnological Equipment, 23(3): 1399-1408, 2009.

VALENTINE, M. J.; MURDOCK, C. C.; KELLY, P. J. **Sylvatic cycles of arboviruses in non-human primates.** Parasites Vectors, 12:463, 2019. doi: 10.1186/s13071-019-3732-0.

VANDERSLOTT, S.; MARKS, T. **Health diplomacy across borders: the case of yellow fever and COVID-19.** Journal of Travel Medicine, 1-3, 2020. doi: 10.1093/jtm/taaa112.

VASCONCELOS, P. F. C.; RODRIGUES, S. G.; DEGALLIER, N.; MORAES, M. A. P. **An Epidemic of Sylvatic Yellow Fever in the Southeast Region of Maranhao State, Brazil, 1993-1994.** The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 57(2): 132-137, aug. 1997. doi: 10.4269/ajtmh.1997.57.132.

VASCONCELOS, P. F. C.; ROSA, A. P. A. T. ; RODRIGUES, S. G.; ROSA, E. S. T. *et al.* **Yellow Fever in Pará State, Amazon Region of Brazil, 1998-1999: Entomologic and Epidemiologic Findings.** Emerging Infectious Diseases, 7(3): 565-569, Suppl. jun. 2001.

VASCONCELOS, P. F. C.; COSTA, Z. G.; ROSA, E. S. T.; LUNA, E.; RODRIGUES, S. G.; BARROS, V. L. R. S. *et al.* **Epidemic of jungle yellow fever in Brazil, 2000: Implications of climatic alterations in disease spread.** J. Med. Virol., 65: 598-604, 2001.

WALLDORF, J. A.; DATE, K. A.; SREENIVASAN, N.; HARRIS, J. B.; HYDE, T. B. **Lessons Learned from Emergency Response Vaccination Efforts for Cholera, Typhoid, Yellow Fever, and Ebola.** Emerging Infectious Diseases, 23(Suppl.): S210-S216, dec. 2017, doi: 10.3201/eid2313.170550.

WILDER-SMITH, A.; GUBLER, D. J.; WEAVER, S. C.; MONATH, T. P.; HEYMANN, D. L.; SCOTT, T. W.; **Epidemic arboviral diseases: priorities for research and public health.** Lancet Infect Dis., 17(3): e101-e106, 2017. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30518-7.

WILDER-SMITH, A.; MONATH, T. P. **Responding to the threat of urban yellow fever outbreaks.** The Lancet Infection, (17), mar. 2017. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30588-6.

WILSON, D. E.; REEDER, D. M. **Mammal Species of the World: A Taxonomic and Geographic Reference.** 3^a. ed. Johns Hopkins University Press, 2.142 pp., 2005. Disponível em: <http://vertebrates.si.edu/mammals/msw/>. Acesso em: jan. 2017.

WU, J.; JELINSKI, D. E.; LUCK, M.; TUELLER, P. T. **Multiscale Analysis of Landscape Heterogeneity: Scale Variance and Pattern Metrics.** Geographic Information Sciences, 6(1): 6-19, 2000.

YUILL, R. S. **The Standard Deviational Ellipse; An Updated Tool for Spatial Description.** Geografiska Annaler: Series B, Human Geography, 53(1): 28-39, 1971.

ZHAO, S.; STONE, L.; GAO, D.; HE, D. **Modelling the large-scale yellow fever outbreak in Luanda, Angola, and the impact of vaccination.** PLoS Negl. Trop. Dis., 12(1): e0006158, 2018.

10 APÊNDICES

Apêndice A – Número e porcentagem de casos de FA em humanos por ocupação no Sudeste do Brasil entre 2016-2019.

Ocupação	Total	%
trabalhador agropecuário	255	11.708%
pedreiro	83	3.811%
trabalhador volante da agricultura	64	2.938%
caseiro agricultura	34	1.561%
lavrador	27	1.240%
aposentado	18	0.826%
estudante	17	0.781%
trabalhador da cultura de café	13	0.597%
produtor agrícola polivalente	10	0.459%
trabalhador no cultivo de arvores frutíferas	10	0.459%
mecânico de manutenção de automóveis, motocicletas e veículos similares	10	0.459%
dona de casa	9	0.413%
jardineiro	9	0.413%
servente de obras	8	0.367%
eletricista de instalações	7	0.321%
pintor de obras	7	0.321%
carpinteiro	7	0.321%
motorista de caminhão rotas regionais e internacionais	7	0.321%
motorista de carro de passeio	7	0.321%
engenheiro civil	6	0.275%
serralheiro	6	0.275%
trabalhador rural	6	0.275%
açougueiro	5	0.230%
agricultor	5	0.230%
empregado doméstico nos serviços gerais	5	0.230%
marceneiro	5	0.230%
produtor agropecuário	5	0.230%
aposentada	4	0.184%
cozinheiro geral	4	0.184%
comerciante varejista	4	0.184%
cabeleireiro	4	0.184%
pescador profissional	4	0.184%
advogado	4	0.184%
vendedor ambulante	4	0.184%
cafeicultor	3	0.138%
fotografo	3	0.138%
representante comercial autônomo	3	0.138%
auxiliar de escritório	3	0.138%
vendedor de comercio varejista	3	0.138%
ajudante de motorista	3	0.138%
administrador	3	0.138%
trabalhador agropecuário	2	0.092%
motorista de taxi	2	0.092%
eletricista	2	0.092%
costureira de peças sob encomenda	2	0.092%
técnico agropecuário	2	0.092%
desempregado	2	0.092%
padeiro	2	0.092%
porteiro de edifícios	2	0.092%
feirante	2	0.092%
agente de segurança	2	0.092%
soldador	2	0.092%
contador	2	0.092%
topografo	2	0.092%
controlador de entrada e saída	2	0.092%
assistente administrativo	2	0.092%
professor de educação física no ensino médio	2	0.092%
conferente de carga e descarga	2	0.092%
professora	2	0.092%

Ocupação	Total	%
auxiliar nos serviços de alimentação	2	0.092%
produtor cultural	2	0.092%
frentista	2	0.092%
vendedor praticista	2	0.092%
gerente comercial	2	0.092%
madeireiro	2	0.092%
produção de mudas e sementes	1	0.046%
autônomo	1	0.046%
descarnador de couros e peles, a máquina	1	0.046%
engenheiro agrônomo	1	0.046%
encarregado operacional	1	0.046%
apicultor	1	0.046%
ator	1	0.046%
engenheiro de minas	1	0.046%
técnico de saneamento	1	0.046%
bombeiro civil	1	0.046%
trabalho de campo/área rural	1	0.046%
farmacêutico	1	0.046%
policia rodoviário federal	1	0.046%
fazendeiro	1	0.046%
professor de educação artística do ensino fundamental	1	0.046%
aposentado	1	0.046%
reparador de aparelhos eletrodomésticos exceto imagem e som	1	0.046%
ajudante de obras	1	0.046%
supervisor administrativo	1	0.046%
caminhoneiro	1	0.046%
diretor de operações de obras pública e civil	1	0.046%
gerente administrativo	1	0.046%
trabalhador da ovinocultura	1	0.046%
ajudante de serviço geral	1	0.046%
vaqueiro	1	0.046%
gerente de hotel	1	0.046%
pintor de veículos reparação	1	0.046%
gesseiro	1	0.046%
porteiro de locais de diversão	1	0.046%
guia de turismo	1	0.046%
atendente de lanchonete	1	0.046%
ignorada	1	0.046%
professor de nível superior na educação infantil quatro a seis anos	1	0.046%
carpinteiro de carretas	1	0.046%
psicólogo clínico	1	0.046%
jornalista	1	0.046%
sapateiro calçados sob medida	1	0.046%
lavadeiro	1	0.046%
soldado da polícia militar	1	0.046%
carteiro	1	0.046%
técnico de enfermagem	1	0.046%
lavrador aposentado	1	0.046%
técnico em manutenção de equipamentos de informática	1	0.046%
lavradora	1	0.046%
trabalha com interfone	1	0.046%
locutor de rádio e televisão	1	0.046%
economista	1	0.046%
viagem ilha grande e Ilhabela	1	0.046%
auxiliar de limpeza	1	0.046%
carvoeiro	1	0.046%
tratorista agrícola	1	0.046%
marcador de produtos	1	0.046%
auxiliar geral de conservação de vias permanentes	1	0.046%
caseiro	1	0.046%
enfermeiro	1	0.046%
marinheiro	1	0.046%
plantação de pinus	1	0.046%
arquiteto de edificações	1	0.046%
assistente social	1	0.046%
mecânico de manutenção de máquinas	1	0.046%

Ocupação	Total	%
preparador físico	1	0.046%
mecânico de veículos automotores a diesel	1	0.046%
corretor de imóveis	1	0.046%
médica pediatra	1	0.046%
costureira de reparação de roupas	1	0.046%
mestre construção civil	1	0.046%
cozinheira	1	0.046%
militar	1	0.046%
professor de psicologia do ensino superior	1	0.046%
ministro de culto religioso	1	0.046%
programador de internet	1	0.046%
modelo artístico	1	0.046%
repcionista de hotel	1	0.046%
montador de veículos linha de montagem	1	0.046%
criador de rãs	1	0.046%
motociclista no transporte de pessoas, documentos e pequenos volumes	1	0.046%
seleiro	1	0.046%
catadora de material reciclável	1	0.046%
auditor de qualidade	1	0.046%
cirurgião dentista - clínico geral	1	0.046%
designer de interiores	1	0.046%
motorista de ônibus urbano	1	0.046%
diretor de instituição educacional pública	1	0.046%
cofrador de transportes coletivos	1	0.046%
técnico de laboratório e fiscalização desportiva	1	0.046%
músico	1	0.046%
técnico eletrônico	1	0.046%
nutricionista	1	0.046%
tecnólogo em radiologia	1	0.046%
oleiro fabricação de tijolos	1	0.046%
trabalha em lavoura	1	0.046%
operador de central hidrelétrica doméstica	1	0.046%
operador de escavadeira	1	0.046%
trabalhador da cultura de cacau	1	0.046%
operador de máquina de fundir sob pressão	1	0.046%
trabalhador da exploração de árvores e arbustos produtores de substâncias aromáticas., medicinais. e tóxicas	1	0.046%
operador de motosserra	1	0.046%
analista de sistemas de automação	1	0.046%
operador de telemarketing ativo	1	0.046%
eletrotécnico	1	0.046%
organizador de eventos	1	0.046%
tratador de animais	1	0.046%
arquivista de documentos	1	0.046%
vaquejada de couros e peles	1	0.046%
artesanato em área rural	1	0.046%
vendedor	1	0.046%
pedreiro de edificações	1	0.046%
empregado doméstico diarista	1	0.046%
construtor	1	0.046%
vereador	1	0.046%
pintor a pincel e rolo exceto obras e estruturas metálicas	1	0.046%
almoxarife	1	0.046%
magarefe	1	0.046%
Vazio	1322	60.698%
Total Geral	2178	100.000%

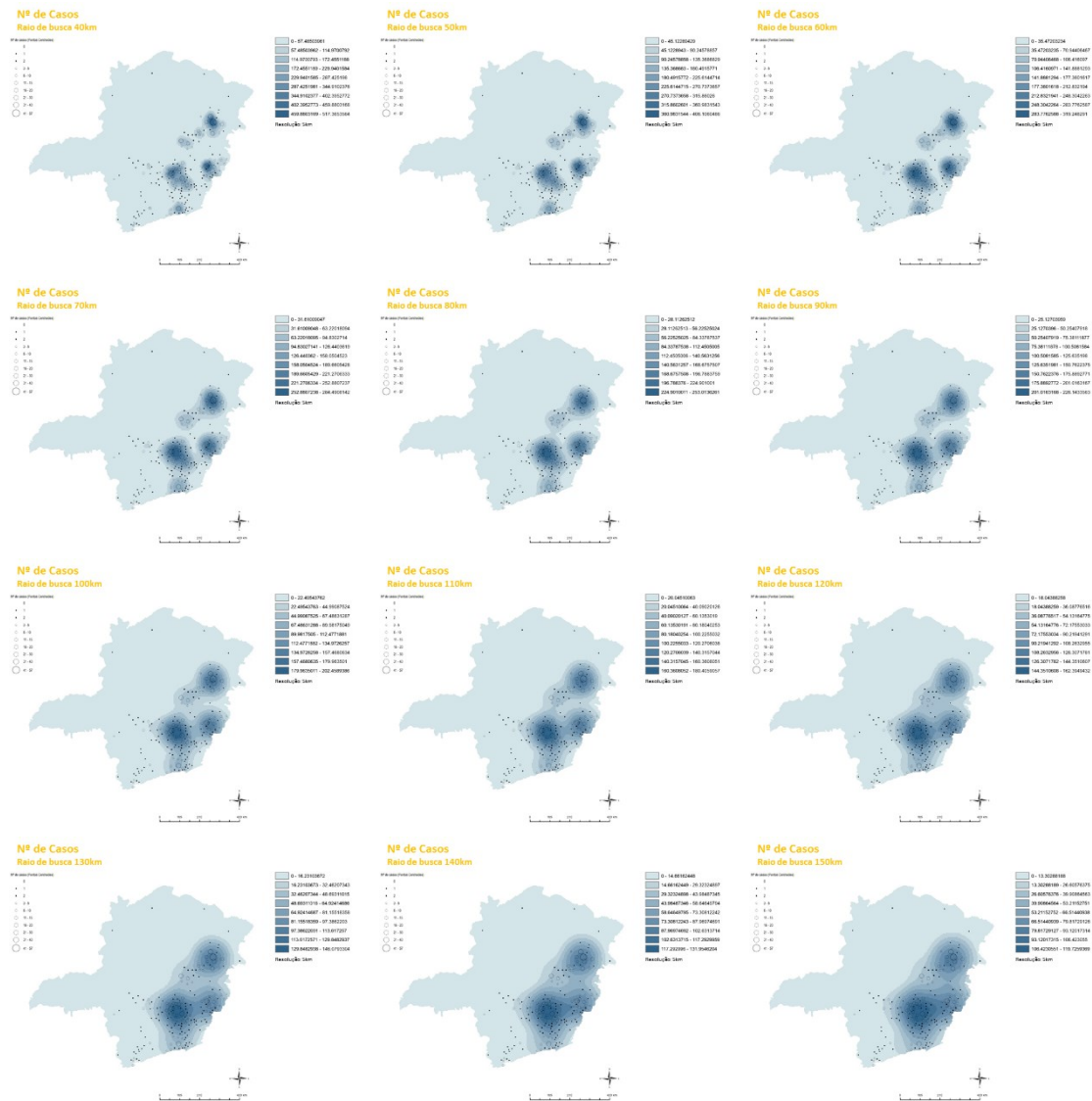
Fonte: BRASIL, 2019c.

Apêndice B – Completude do banco de dados da FAS em humanos no SINAN entre 1997-2019.

Variável	Completude dos dados (%)	Utilizadas
NOT_DT	88%	Sim
NOT_ANO	88%	
NOT_SEM	88%	
NOT_UF	100%	
NOT_MN_NM	88%	
NOT_MN_COD	88%	
PRI_SINT_DT	100%	Sim
PRI_SINT_SEM	100%	
PRI_SINT_ANO	100%	
NASC_DT	98%	Sim
IDADE	100%	
SEXO	100%	Sim
GESTANTE	20%	
RACA	29%	Sim
ESCOLARIDADE	32%	Sim
RESID_UF	100%	
RESID_MUN_NM	88%	
RESID_MUN_COD	88%	
RESID_ZONA	49%	Sim
OCUPACAO	47%	Sim
EPIZOOTIAS	24%	
ISOL_VIR_N	17%	
VETOR_A	24%	
VETOR_S	8%	
VACINADO	96%	
VAC_DT	28%	
VAC_UF	8%	
VAC_MUN_NM	7%	
VAC_MUN_COD	7%	
CLASS_FINAL	98%	Sim
CRITERIO	26%	
LPI_UF	71%	
LPI_PAIS	20%	
LPI_MUN_NM	68%	
LPI_MUN_COD	68%	Sim
DOENCA_TRA	2%	
CON_ATIVID	1%	
EVOLUCAO	82%	
DT_OBITO	14%	Sim
DT_ENCERRA	31%	

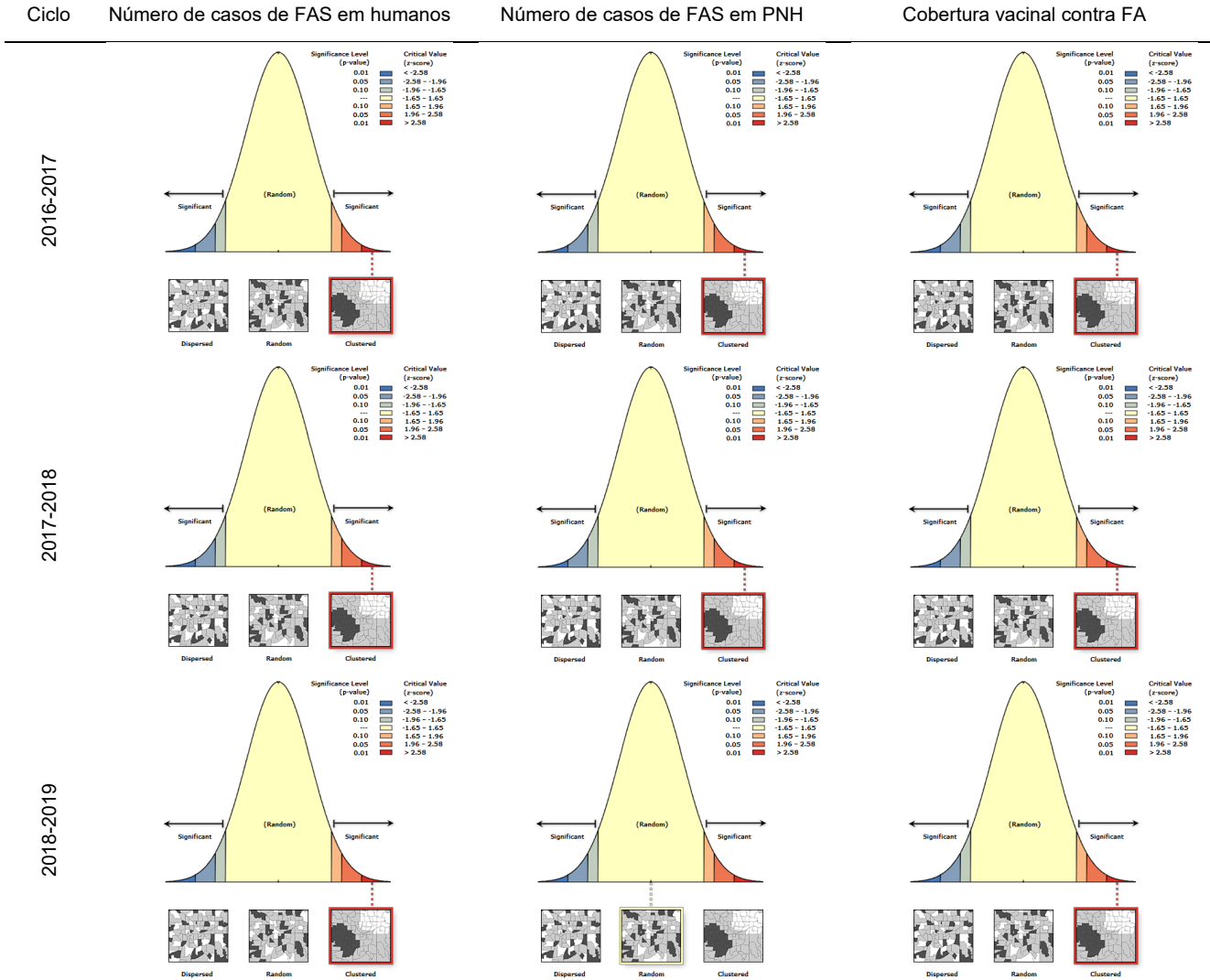
Fonte: Fabricio Ker.

Apêndice C – Análise preliminar da Densidade Kernel



Fonte: Fabricio Ker.

Apêndice D – Gráfico da distribuição de resultados estatísticos do Índice de Moran mostrando categorias de nível de significância e de valores críticos, e áreas de significância e distribuição aleatória para casos de FAS em humanos e em PNH, e de cobertura vacinal contra FA, no Sudeste do Brasil por ciclo entre 2016-2019.



Fonte: Fabricio Ker.

Apêndice E – Resultados complementares da regressão logística multivariada.

estat class, cutoff(0.5)

	---- True ----		
Classified	D	~D	Total
+	164	60	224
-	201	1.243	1.444
Total	365	1.303	1.668

Classified + if predicted Pr(D) >= .5
 True D defined as HC1619 != 0

Sensitivity	Pr(+ D)	44.93%
Specificity	Pr(- ~D)	95.40%
Positive predictive value	Pr(D +)	73.21%
Negative predictive value	Pr(~D -)	86.08%
False + rate for true ~D	Pr(+ ~D)	4.60%
False - rate for true D	Pr(- D)	55.07%
False + rate for classified +	Pr(~D +)	26.79%
False - rate for classified -	Pr(D -)	13.92%
Correctly classified		84.35%

estat gof

Logistic model for HC1619, goodness-of-fit test

Number of observations	1.668
Number of covariate patterns	527
Pearson chi ² (509)	488,52
Prob > chi ²	0,7356

estat gof, group(10)

Logistic model for HC1619, goodness-of-fit test
 (Table collapsed on quantiles of estimated probabilities)

Number of observations	1.668
Number of groups	10
Hosmer-Lemeshow	12,50
chi ² (8)	
Prob > chi ²	0,1302

estat gof, group(10) table

Logistic model for HC1619, goodness-of-fit test
 (Table collapsed on quantiles of estimated probabilities)

Group	Prob	Obs_1	Exp_1	Obs_0	Exp_0	Total
1	0,0200	3	2,0	166	167,0	169
2	0,0370	7	4,8	158	160,2	165
3	0,0584	5	8,1	167	163,9	172
4	0,0917	8	13,0	160	155,0	168
5	0,1326	13	18,6	149	143,4	162
6	0,1719	33	25,7	133	140,3	166
7	0,2341	37	34,8	132	134,2	169
8	0,3508	50	49,9	120	120,1	170
9	0,6115	84	76,4	77	84,6	161
10	0,9708	125	131,7	41	34,3	166

Number of observations	1.668
Number of groups	10
Hosmer-Lemeshow chi ² (8)	12,50
Prob > chi ²	0,1302

Apêndice F – Análise preliminar da (A) regressão logística univariada e (B) multivariada para Minas Gerais entre 1997-2019.

A) Regressão logística univariada

Variável	Freq. (n)	Freq. (%)	Categoria(s)	Odds Ratio	95%	C.I.	Coefficient	S. E.	Z-Statistic	P-Value
Presença/Ausência de casos humanos	643	75.38%	0 = Ausência	Variável Dependente						
	210	24.62%	1 = Presença							
Presença/Ausência de epizootia	677	79.37%	0 = Ausência							
	176	20.63%	1 = Presença	<u>5.1885</u>	<u>3.6335</u>	<u>7.4089</u>	1.6464	0.1818	9.0581	<u>0.0000</u>
Riqueza de animais com epizootia			0 a 5 espécies	<u>2.5204</u>	<u>1.9848</u>	<u>3.2005</u>	0.9244	0.1219	7.5841	<u>0.0000</u>
Riqueza de animais com epizootia, por riqueza de gênero.	677	79.37%	Nenhum	REF						
	123	14.42%	1	<u>5.3090</u>	<u>3.5378</u>	<u>7.9670</u>	1.6694	0.2071	8.0610	<u>0.0000</u>
	37	4.34%	2	<u>3.6094</u>	<u>1.8285</u>	<u>7.1247</u>	1.2835	0.3470	3.6993	<u>0.0002</u>
	13	1.52%	3	<u>10.6589</u>	<u>3.2284</u>	<u>35.1916</u>	2.3664	0.6094	3.8831	<u>0.0001</u>
	2	0.23%	4	<u>4.7373</u>	<u>0.2942</u>	<u>76.2773</u>	1.5555	1.4178	1.0971	<u>0.2726</u>
	1	0.12%	5	<u>790100.7</u>	<u>0.0000</u>	<u>>1.0E12</u>	13.5799	408.3936	0.0333	<u>0.9735</u>
Presença/Ausência do gênero de PNH Callithrix com epizootia	788	92.38%	0 = Ausência	REF						
	65	7.62%	1 = Presença	<u>4.0867</u>	<u>2.4399</u>	<u>6.8449</u>	1.4077	0.2632	5.3494	<u>0.0000</u>
Presença/Ausência do gênero de PNH Alouatta com epizootia	812	95.19%	0 = Ausência	REF						
	41	4.81%	1 = Presença	<u>4.7513</u>	<u>2.4990</u>	<u>9.0333</u>	1.5584	0.3278	4.7539	<u>0.0000</u>
Presença/Ausência de outros gêneros de animais silvestres com epizootia (1997-2019)	721	84.53%	0 = Ausência	REF						
	132	15.47%	1 = Presença	<u>4.3323</u>	<u>2.9404</u>	<u>6.3831</u>	1.4661	0.1977	7.4144	<u>0.0000</u>
Cobertura Vacinal acumulada (2007-2016) (%)			15.3% a 100%	<u>0.9800</u>	<u>0.9705</u>	<u>0.9895</u>	-0.0203	0.0049	-4.1089	<u>0.0000</u>
Estimativa do número de não vacinados acumulados (2007-2016) (em nº de habitantes)			57 a 1140385	<u>1.0000</u>	<u>1.0000</u>	<u>1.0000</u>	0.0000	0.0000	3.5750	<u>0.0004</u>
Cobertura Vacinal acumulada (2007-2016), por categoria.	26	3.05%	0 = 95% a 100%	REF						
	73	8.56%	1 = 81% a 94.9%	1.0820	0.3156	3.7094	0.0788	0.6286	0.1253	0.9003
	477	55.92%	2 = 51% a 80%	1.5335	0.5170	4.5488	0.4276	0.5548	0.7707	0.4409
	277	32.47%	3 = 15.3% a 50%	2.6471	0.8859	7.9095	0.9734	0.5585	1.7430	0.0813
Estimativa do número de não vacinados acumulados (2007-2016), por categoria.	524	61.43%	0 = 0 a 5000	REF						
	160	18.76%	1 = 5001 a 10000	<u>1.5869</u>	<u>1.0469</u>	<u>2.4054</u>	0.4618	0.2122	2.1759	<u>0.0296</u>
	143	16.76%	2 = 10001 a 50000	<u>2.9549</u>	<u>1.9782</u>	<u>4.4141</u>	1.0835	0.2048	5.2916	<u>0.0000</u>
	26	3.05%	3 = 50000 a 1140385	<u>6.0794</u>	<u>2.7075</u>	<u>13.6509</u>	1.8049	0.4127	4.3733	<u>0.0000</u>
Cobertura Vacinal acumulada (2007-2016) (%), considerando nos municípios da região do surto 2017-2018 com cobertura acumulada até 2017.			15.3% a 100%	0.9986	0.9902	1.0070	-0.0014	0.0043	-0.3305	0.7410
Estimativa do número de não vacinados acumulados (2007-2016) (em nº de habitantes), considerando nos municípios da região do surto 2017-2018 com estimativa do nº de não vacinados até 2017.			47 a 144197	<u>1.0000</u>	<u>1.0000</u>	<u>1.0000</u>	0.0000	0.0000	3.3969	<u>0.0007</u>
Cobertura Vacinal acumulada (2007-2016) (%), por categorias, considerando nos municípios da região do surto 2017-2018 com cobertura acumulada até 2017.	115	13.48%	0 = 95% a 100%	REF						
	333	39.04%	1 = 81% a 94.9%	<u>0.2813</u>	<u>0.1743</u>	<u>0.4541</u>	-1.2682	0.2443	-5.1922	<u>0.0000</u>
	292	34.23%	2 = 51% a 80%	<u>0.5091</u>	<u>0.3216</u>	<u>0.8060</u>	-0.6751	0.2344	-2.8803	<u>0.0040</u>
	113	13.25%	3 = 15.3% a 50%	0.9202	0.5391	1.5706	-0.0832	0.2728	-0.3049	0.7604
Estimativa do número de não vacinados acumulados (2007-2016) (em nº de habitantes), considerando nos municípios da região	612	71.75%	0 = 0 a 5000	REF						
	131	15.36%	1 = 5001 a 10000	1.1607	0.7421	1.8154	0.1490	0.2282	0.6530	0.5138
	96	11.25%	2 = 10001 a 50000	<u>3.0377</u>	<u>1.9433</u>	<u>4.7485</u>	1.1111	0.2279	4.8751	<u>0.0000</u>
	14	1.64%	3 = 50000 a 1140385	<u>3.7442</u>	<u>1.2901</u>	<u>10.8667</u>	1.3202	0.5436	2.4285	<u>0.0152</u>

Variável	Freq. (n)	Freq. (%)	Categoria(s)	Odds Ratio	95%	C.I.	Coefficient	S. E.	Z-Statistic	P-Value
do surto 2017-2018 com estimativa do nº de não vacinados até 2017.										
Cobertura Vacinal acumulada (2007-2016) maior/menor que 95%.	26		0 = 95% a 100%	REF						
	827		1 = 15.3% a 95%	1.8245	0.6215	5.3561	0.6013	0.5495	1.0943	0.2738
Estimativa do número de não vacinados acumulado (2007-2016) maior/menor que 5000 habitantes.	524		0 = menor que 5000	REF						
	329		1 = maior que 5000	<u>2.364</u>	<u>1.7216</u>	<u>3.2461</u>	0.8603	0.1618	5.3176	<u>0.0000</u>
Cobertura Vacinal acumulada (2007-2016) maior/menor que 95%, considerando nos municípios da região do surto 2017-2018 com cobertura acumulada até 2017.	120	14.07%	0 = 95% a 100%	REF						
	733	85.93%	1 = 15.3% a 95%	<u>0.4838</u>	<u>0.3216</u>	<u>0.7276</u>	-0.7262	0.2083	-3.4869	<u>0.0005</u>
Estimativa do número de não vacinados acumulado (2007-2016) maior/menor que 5000 habitantes, considerando nos municípios da região do surto 2017-2018 com cobertura acumulada até 2017.	612	71.75%	0 = menor que 5000	REF						
	241	28.25%	1 = maior que 5000	<u>1.8961</u>	<u>1.3626</u>	<u>2.6384</u>	0.6398	0.1686	3.7953	<u>0.0001</u>
Latitude (em °), considerando ponto centroide do município.			14.38°S a 22,82°S	<u>0.8156</u>	<u>0.7459</u>	<u>0.8919</u>	-0.2038	0.0456	-4.4701	<u>0.0000</u>
Altitude média (em metros acima do nível do mar).			241 a 2439m	1.0006	0.9999	1.0012	0.0006	0.0003	1.7977	0.0722
Altitude média (em metros acima do nível do mar), por categorias de quebras naturais para América do Sul (Hamrick <i>et al.</i> , 2018).	15	1.76%	1 = 0 a 317m							
	307	36.03%	2 = 318 a 784m							
	528	61.97%	3 = 785 a 1808m							
	2	0.23%	0 = >1809m							
Altitude média (em metros acima do nível do mar), por categorias de quebras naturais para o Brasil.	165	19.37%	1 = 429 a 617m							
	264	30.99%	2 = 618 a 852m							
	396	46.48%	3 = 853 a 1307m							
	27	3.17%	0 = 1308 a 2421m							
Altitude média (em metros acima do nível do mar), por categorias de quebras naturais para Minas Gerais ajustada (Hamrick <i>et al.</i> , 2018).	118	13.83%	1 = 241 a 550m	REF						
	604	70.81%	2 = 551 a 1060m	1.0317	0.2732	3.8966	0.0312	0.6780	0.0460	0.9633
	103	12.08%	3 = 1061 a 1300m	3.1315	0.9331	10.5095	1.1415	0.6177	1.8479	0.0646
Altitude mínima (em metros acima do nível do mar).	28	3.28%	0 = 1301 a 2439m	3.2651	0.9150	11.6514	1.1833	0.6491	1.8231	0.0683
			86 a 2439m	1.0001	0.9995	1.0007	0.0001	0.0003	0.2940	0.7688
Altitude mínima (em metros acima do nível do mar), por categorias de quebras naturais para América do Sul (Hamrick <i>et al.</i> , 2018).	1	0.12%	0 = >1809m							
	109	12.79%	1 = 0 a 317m							
	477	55.99%	2 = 318 a 784m							
	265	31.10%	3 = 785 a 1808m							
Altitude mínima (em metros acima do nível do mar), por categorias de quebras naturais para o Brasil.	352	41.31%	1 = 429 a 617m							
	341	40.02%	2 = 618 a 852m							
	150	17.61%	3 = 853 a 1307m							
	9	1.06%	0 = 1308 a 2421m							
Altitude mínima (em metros acima do nível do mar), por categorias de quebras naturais para Minas Gerais ajustada (Hamrick <i>et al.</i> , 2018).	164	19.23%	1 = 86 a 425m	1.2108	0.4648	3.1544	0.1913	0.4885	0.3916	0.6954
	307	35.99%	2 = 426 a 700m	1.8811	0.7561	4.6797	0.6319	0.465	1.3588	0.1742
	346	40.56%	3 = 701 a 1031m	1.7033	0.6863	4.2272	0.5326	0.4638	1.1484	0.2508
	36	4.22%	0 = 1032 a 2439m	REF						
Média da precipitação total anual (em milímetros).			756 a 1801mm	<u>1.0008</u>	<u>1.0001</u>	<u>1.0015</u>	0.0008	0.0004	2.0948	<u>0.0362</u>
Média da precipitação total anual (em milímetros).	119	13.95%	0 = 3 a 1066mm	REF						
	729	85.46%	1 = 1067 a 1722mm	<u>4.0875</u>	<u>2.0969</u>	<u>7.9677</u>	1.4079	0.3405	4.1343	<u>0.0000</u>

Variável	Freq. (n)	Freq. (%)	Categoria(s)	Odds Ratio	95%	C.I.	Coefficient	S. E.	Z-Statistic	P-Value
milímetros), por categorias de quebras naturais para América do Sul (Hamrick <i>et al.</i> , 2018).	5	0.59%	2 = 1723 a 2762mm	2.7216	0.2770	26.7386	1.0012	1.1658	0.8588	0.3904
	0	0%	3 = 2763 a 8233mm							
Média da precipitação total anual (em milímetros), por categorias de quebras naturais para o Brasil.	94	11.02%	0 = 402 a 1013mm	REF						
	435	51.00%	1 = 1014 a 1443mm	<u>5.5330</u>	<u>2.4949</u>	<u>12.2704</u>	1.7107	0.4064	4.2098	<u>0.0000</u>
	324	37.98%	2 = 1444 a 1911mm	<u>3.3630</u>	<u>1.4891</u>	<u>7.5951</u>	1.2128	0.4157	2.9179	<u>0.0035</u>
	0	0%	3 = 1912 a 3229mm							
Média da precipitação total anual (em milímetros), por categorias de quebras naturais para Minas Gerais ajustada (Hamrick <i>et al.</i> , 2018).	94	11.02%	0 = 765 a 1010mm	REF						
	132	15.47%	1 = 1011 a 1230mm	<u>3.0485</u>	<u>1.2627</u>	<u>7.3602</u>	1.1147	0.4497	2.4786	<u>0.0132</u>
	288	33.76%	2 = 1231 a 1434mm	<u>7.1311</u>	<u>3.1833</u>	<u>15.9748</u>	1.9645	0.4115	4.7738	<u>0.0000</u>
	339	39.74%	3 = 1435 a 1801mm	<u>3.3515</u>	<u>1.4868</u>	<u>7.5552</u>	1.2094	0.4147	2.9163	<u>0.0035</u>
Menor média da precipitação total anual (em milímetros)			687 a 1642 mm	<u>1.0008</u>	<u>1.0000</u>	<u>1.0015</u>	0.0008	0.0004	1.9770	<u>0.0480</u>
Menor média da precipitação total anual (em milímetros), por categorias de quebras naturais para o Brasil.	95	11.14%	0 = 289 a 943mm	REF						
	392	45.96%	1 = 944 a 1357mm	<u>3.9163</u>	<u>1.9058</u>	<u>8.0481</u>	1.3652	0.3675	3.7147	<u>0.0002</u>
	366	42.91%	2 = 1358 a 1756mm	<u>2.9781</u>	<u>1.4388</u>	<u>6.1641</u>	1.0913	0.3712	2.9401	<u>0.0033</u>
	0	0%	3 = 1757 a 2977mm							
Menor média da precipitação total anual (em milímetros), por categorias de quebras naturais para Minas Gerais ajustada (Hamrick <i>et al.</i> , 2018).	99	11.61%	0 = 687 a 951mm	REF						
	133	15.59%	1 = 952 a 1162mm	<u>2.5453</u>	<u>1.1382</u>	<u>5.6921</u>	0.9342	0.4106	2.2751	<u>0.0229</u>
	261	30.60%	2 = 1163 a 1361mm	<u>5.349</u>	<u>2.5757</u>	<u>11.1083</u>	1.6769	0.3729	4.4975	<u>0.0000</u>
	360	42.20%	3 = 1362 a 1642mm	<u>2.9942</u>	<u>1.4464</u>	<u>6.1982</u>	1.0967	0.3712	2.9542	<u>0.0031</u>
Temperatura Média (em °C)			15.16°C a 24.31°C	<u>0.7958</u>	<u>0.7226</u>	<u>0.8765</u>	-0.2284	0.0493	-4.6360	<u>0.0000</u>
Temperatura Média (em °C), por categorias de quebras naturais para América do Sul (Hamrick <i>et al.</i> , 2018).	0	0%	0 = 3.0 a 14.3°C	REF						
	328	38.45%	1 = 14.4 a 20.0°C	<u>0.5596</u>	<u>0.4080</u>	<u>0.7674</u>	-0.5806	0.1611	-3.6030	<u>0.0003</u>
	514	60.26%	2 = 20.1 a 23.9°C	0.0000	0.0000	>1.0E12	-12.8107	267.7487	-0.0478	0.9618
	11	1.29%	3 = 24.0 a 28.7°C							
Temperatura Média (em °C), por categorias de quebras naturais para o Brasil.	99	11.61%	0 = 13.52 a 18.95°C	REF						
	503	58.97%	1 = 18.96 a 21.57°C	<u>1.1988</u>	<u>0.7411</u>	<u>1.9393</u>	0.1814	0.2454	0.7391	<u>0.4599</u>
	251	29.43%	2 = 21.58 a 24.38°C	<u>0.3215</u>	<u>0.1772</u>	<u>0.5834</u>	-1.1348	0.3040	-3.7328	<u>0.0002</u>
	0	0%	3 = 24.39 a 27.77°C							
Menor Temperatura Média (em °C), por categorias de quebras naturais para Minas Gerais ajustada (Hamrick <i>et al.</i> , 2018).	18	2.11%	0 = 15.1 a 17.6°C	REF						
	331	38.80%	1 = 17.7 a 20.0°C	<u>3.8739</u>	<u>0.8750</u>	<u>17.1501</u>	1.3543	0.7591	1.7841	0.0744
	319	37.40%	2 = 20.1 a 22.0°C	<u>2.7675</u>	<u>0.6230</u>	<u>12.2945</u>	1.0180	0.7608	1.3380	0.1809
	185	21.69%	3 = 22.1 a 24.4°C	<u>0.8625</u>	<u>0.1834</u>	<u>4.0565</u>	-0.1479	0.7899	-0.1872	0.8515
Menor Temperatura Média (em °C)			9.38 a 24.05°C	<u>0.8222</u>	<u>0.7636</u>	<u>0.8852</u>	-0.1958	0.0377	-5.1956	<u>0</u>
Menor Temperatura Média (em °C), por categorias de quebras naturais para o Brasil.	152	17.82%	0 = 9.3 a 17.5°C	REF						
	543	63.66%	1 = 17.6 a 20.6°C	<u>0.5846</u>	<u>0.3996</u>	<u>0.8551</u>	-0.5369	0.1940	-2.7668	<u>0.0057</u>
	157	18.41%	2 = 20.7 a 23.7°C	<u>0.1379</u>	<u>0.0703</u>	<u>0.2707</u>	-1.9810	0.3439	-5.7596	<u>0.0000</u>
	1	0.12%	3 = 23.8 a 24.1°C	0.0000	0.0000	>1.0E12	-11.0672	326.6856	-0.0339	0.9730
Menor Temperatura Média (em °C), por categorias de quebras naturais para Minas Gerais ajustada (Hamrick <i>et al.</i> , 2018).	29	3.40%	0 = 9.3 a 14.3°C	REF						
	593	69.52%	1 = 14.4 a 20.0°C	<u>1.1532</u>	<u>0.5014</u>	<u>2.6523</u>	0.1426	0.4249	0.3355	<u>0.7373</u>
	177	20.75%	2 = 20.1 a 22.0°C	<u>0.2972</u>	<u>0.1150</u>	<u>0.7677</u>	-1.2135	0.4842	-2.5060	<u>0.0122</u>
	54	6.33%	3 = 22.1 a 24.1°C	<u>0.1544</u>	<u>0.0373</u>	<u>0.6394</u>	-1.8681	0.7249	-2.5769	<u>0.0100</u>
Bacia Hidrográfica Brasil	18	2.11%	0 = Paraná	REF						
	331	38.80%	1 = São Francisco	<u>1.9553</u>	<u>1.194</u>	<u>3.202</u>	0.6705	0.2517	2.6645	<u>0.0077</u>
	319	37.40%	2 = Atlântico Leste	<u>1.393</u>	<u>0.7335</u>	<u>2.6455</u>	0.3314	0.3273	1.0127	0.3112
	185	21.69%	3 = Atlântico Sudeste	<u>5.0792</u>	<u>3.2513</u>	<u>7.9347</u>	1.6252	0.2276	7.1403	<u>0.0000</u>
	45	5.28%	0 = Paranaíba (11)	REF						
Bacia Hidrográfica Minas Gerais	291	34.11%	1 = Grande e Paraíba do Sul	3942781.548	0.0000	>1.0E12	15.1874	359.842	0.0422	0.9663
	223	26.14%	2 = São Francisco	4344440.279	0.0000	>1.0E12	15.2844	359.8420	0.0425	0.9661
	104	12.19%	3 = Mucuri e Jequitinhonha	3094997.565	0.0000	>1.0E12	14.9453	359.8421	0.0415	0.9669
	190	22.27%	4 = Doce e São Mateus	13378661.66	0.0000	>1.0E12	16.4092	359.842	0.0456	0.9636
	25	2.93%	2 = Caatinga	REF						
Bioma Dominante	256	30.01%	3 = Cerrado	317212.6309	0.0000	>1.0E12	12.6673	292.8202	0.0433	0.9655
	572	67.06%	4 = Mata Atlântica	960544.6685	0.0000	>1.0E12	13.7753	292.8201	0.0470	0.9625
Presença/Ausência de Unidade de Conservação (2016)	657	77.02%	0 = Ausência de UC	REF						
	196	22.98%	1 = Presença de UC	<u>1.6974</u>	<u>1.1954</u>	<u>2.4102</u>	0.5291	0.1789	2.9574	<u>0.0031</u>

Variável	Freq. (n)	Freq. (%)	Categoria(s)	Odds Ratio	95%	C.I.	Coefficient	S. E.	Z-Statistic	P-Value
Classe de Vegetação Dominante (2011)	20	2.34%	0 = Área de Tensão Ecológica	REF						
	137	16.06%	1 = Região Fitoecológica	1.1782	0.1395	9.9521	0.1640	1.0887	0.1506	0.8803
	696	81.59%	2 = Área Antropizada	<u>7.7142</u>	<u>1.0260</u>	<u>58.003</u>	2.0431	1.0293	1.9849	<u>0.0472</u>
Presença/Ausência de Área Antropizada (2011)	39	4.57%	0 = Ausência de Área Antropizada	REF						
	814	95.43%	1 = Presença de Área Antropizada	<u>2.9638</u>	<u>1.0409</u>	<u>8.4386</u>	1.0865	0.5339	2.0351	<u>0.0418</u>
Tipo de Vegetação Dominante (2011)	130	15.24%	0 = Campo	REF						
	20	2.34%	1 = Campo/Floresta	0.9249	0.1077	7.941	-0.0781	1.0970	-0.0712	0.9432
	6	0.70%	2 = Floresta	3.5140	0.3601	34.2903	1.2568	1.1623	1.0813	0.2796
	697	81.71%	3 = Antropizado	<u>7.1202</u>	<u>3.2672</u>	<u>15.5168</u>	1.9629	0.3975	4.9388	<u>0.0000</u>
Tipologia Rural/Urbana	27	3.17%	0 = Rural e Intermediário Remotos	REF						
	201	23.56%	1 = Urbano	<u>6.0945</u>	<u>1.4035</u>	<u>26.4646</u>	1.8074	0.7492	2.4124	<u>0.0158</u>
	523	61.31%	2 = Rural Adjacente	3.7927	0.8872	16.2141	1.3331	0.7412	1.7984	0.0721
	102	11.96%	3 = Intermediário Adjacente	3.0405	0.6654	13.8932	1.112	0.7752	1.4345	0.1514
Classe de número de habitantes em unidade populacional em mancha de ocupação densa	108	12.66%	0 = > 50 mil	REF						
	40	4.69%	1 = 25 a 50 mil	0.7578	0.3467	1.6564	-0.2773	0.3990	-0.6951	0.4870
	113	13.25%	2 = 10 a 25 mil	0.7294	0.4148	1.2825	-0.3156	0.2880	-1.0958	0.2731
	283	33.18%	3 = 3 a 10 mil	<u>0.5063</u>	<u>0.3126</u>	<u>0.8201</u>	-0.6806	0.2461	-2.7659	<u>0.0057</u>
Grau de urbanização	309	36.23%	4 = < 3 mil	<u>0.4528</u>	<u>0.2801</u>	<u>0.7321</u>	-0.7922	0.2451	-3.2325	<u>0.0012</u>
	242	28.37%	0 = Alto	REF						
	233	27.32%	1 = Moderado	0.8819	0.5839	1.3320	-0.1257	0.2104	-0.5974	0.5503
	378	44.31%	2 = Baixo	0.8263	0.5701	1.1976	-0.1908	0.1893	-1.0077	0.3136
Cobertura e uso do solo (2014), por categoria.	6	0.70%	0 = Área Artificial e Outros (1, 9, 12, 14)	REF						
	278	32.59%	1 = Agropecuária e campo (2, 3, 5, 8, 10, 11)	0.2330	0.0409	1.3279	-1.4568	0.8880	-1.6406	0.1009
	563	66.00%	2 = Mosaico (4, 7)	0.9021	0.1637	4.9712	-0.1031	0.8708	-0.1184	0.9058
	6	0.70%	3 = Florestal (6)	3.9984	0.3626	44.0914	1.3859	1.2247	1.1316	0.2578
Riqueza de cobertura e uso do solo (2014).			1 a 11 usos do solo	<u>0.8682</u>	<u>0.8009</u>	<u>0.9413</u>	-0.1413	0.0412	-3.4287	<u>0.0006</u>
Presença/Ausência de Área Artificial (2014)	472	55.33%	0 = Ausência de Área Artificial	REF						
	381	44.67%	1 = Presença de Área Artificial	1.1131	0.8142	1.5216	0.1071	0.1595	0.6716	0.5018
Cobertura e uso do solo (2014), por tipo.	5	0.59%	1 = Área Artificial	REF						
	23	2.70%	2 = Área Agrícola	0.0682	0.0046	1.0009	-2.6856	1.3707	-1.9593	0.0501
	76	8.91%	3 = Pastagem com Manejo	0.2015	0.0295	1.374	-1.6020	0.9795	-1.6356	0.1019
	534	62.60%	4 = Mosaico de Área Agrícola com Remanescentes Florestais	0.6766	0.112	4.0875	-0.3906	0.9176	-0.4257	0.6703
	5	0.59%	5 = Silvicultura	1.0000	0.0796	12.5573	0.0000	1.2910	0.0000	1.0000
	6	0.70%	6 = Vegetação Florestal	3.0000	0.2547	35.334	1.0986	1.2583	0.8731	0.3826
	29	3.40%	7 = Mosaico de Vegetação Florestal com Atividade Agrícola	0.6750	0.0956	4.7658	-0.3930	0.9972	-0.3941	0.6935
	6	0.70%	8 = Vegetação Campestre	0.3000	0.0183	4.9079	-1.2040	1.4259	-0.8443	0.3985
	0	0%	9 = Área Úmida							
	144	16.88%	10 = Pastagem Natural	0.1744	0.0270	1.1287	-1.7463	0.9528	-1.8329	0.0668
	24	2.81%	11 = Mosaico de Área Agrícola com Remanescentes Campestres	<u>0.0652</u>	<u>0.0044</u>	<u>0.9561</u>	-2.7300	1.3700	-1.9928	<u>0.0463</u>
1	0.12%	12 = Corpo d'água continental	0.0000	0.000	>1.0E12	-11.1725	326.6869	-0.0342	0.9727	
0	0%	14 = Área Descoberta								
8	0.94%	0 = 138 = Urbanização								
0	0%	1 = 98 = Floresta ombrófila sub montana								
8	0.94%	2 = 97 = Floresta ombrófila montana								
Tipos de Vegetação (2009)	9	1.06%	3 = 96 = Floresta ombrófila alto montana							
	85	9.96%	4 = 95 = Floresta estacional semidecidual sub montana							
	444	52.05%	5 = 94 = Floresta estacional semidecidual montana							

Variável	Freq. (n)	Freq. (%)	Categoria(s)	Odds Ratio	95%	C.I.	Coefficient	S. E.	Z-Statistic	P-Value
	9	1.06%	6 = 93 = Floresta estacional decidual sub montana							
	23	2.70%	7 = 92 = Floresta estacional decidual montana							
	59	6.92%	8 = 86 = Campo							
	7	0.82%	9 = 88 = Campo rupestre							
	14	1.64%	10 = 87 = Campo cerrado							
	114	13.36%	11 = 89 = Cerrado							
	14	1.64%	12 = 90 = Cerradão							
	3	0.35%	13 = 100 = Vereda							
	21	2.46%	14 = 91 = Eucalipto							
	3	0.35%	15 = 99 = Pinus							
	32	3.75%	16 = 137 = Água							
Tipos de Vegetação (2009), por categorias.	40	4.69%	0 = Urbanização (17) (138)	REF						
	83	9.73%	1 = Campestre (8,9,10,13) (86,88,87,100)	0.8515	0.2657	2.7291	-0.1608	0.5943	-0.2706	0.7867
	24	2.81%	2 = Silvicultura (14,15) (91,99)	2.3332	0.6258	8.6988	0.8473	0.6714	1.2619	0.2070
	706	82.77%	3 = Florestal (1,2,3,4,5,6,7,11,12) (98,97,96,95,94,93,92,89,90)	2.5774	0.9951	6.6756	0.9468	0.4856	1.9499	0.0512
Riqueza de Tipos de Vegetação (2009)			1 a 12 classes de vegetação	<u>0.8699</u>	<u>0.8062</u>	<u>0.9385</u>	-0.1394	0.0388	-3.5970	<u>0.0003</u>
Tipos de Vegetação (2003), por categorias.	88	10.32%	1 = Campestre: Campo, Campo cerrado, Campo rupestre, Vereda	REF						
	16	1.88%	2 = Silvicultura: Eucalipto e Pinus	2.9251	0.7774	11.0055	1.0733	0.6761	1.5876	0.1124
	749	87.81%	3 = Florestal: Cerrado, Cerradão, Floresta estacional decidual, Floresta estacional semidecidual e Floresta ombrófila	<u>3.1317</u>	<u>1.5422</u>	<u>6.3596</u>	1.1416	0.3614	3.1586	<u>0.0016</u>
Riqueza de Tipos de Vegetação (2003)			1 a 9 tipos de vegetação	<u>0.8001</u>	<u>0.7289</u>	<u>0.8782</u>	-0.2231	0.0475	-4.6921	<u>0.0000</u>
Área de Vegetação Florestal (ano) (unidade) (Floresta, Cerrado e Cerradão)			0 a 0.2561	0.0087	0	15.3187	-4.7482	3.8150	-1.2446	0.2133
Área de Vegetação Campestre (ano) (unidade) (Campo e Vereda)			0 a 0.1754	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0.0001</u>	-27.0689	8.8763	-3.0496	<u>0.0023</u>
Área de Vegetação Cultivada (ano) (unidade) (Vegetação Cultivada)			0 a 0.0826	0	0	6899455 3.61	-21.0818	19.9654	-1.0559	0.2910
Presença/Ausência de Área de Vegetação Florestal (ano) (unidade) (Floresta, Cerrado e Cerradão)	1	0.12%	0 = Ausência	REF						
Presença/Ausência de Área de Vegetação Campestre (ano) (unidade) (Campo e Vereda)	852	99.88	1 = Presença	34908.8964	0	>1.0E12	10.4605	326.6856	0.0320	0.9745
Presença/Ausência de Área de Vegetação Campestre (ano) (unidade) (Campo e Vereda)	333	39.04%	0 = Ausência	REF						
Presença/Ausência de Área de Vegetação Cultivada (ano) (unidade) (Vegetação cultivada)	520	60.96%	1 = Presença	<u>0.7114</u>	<u>0.5189</u>	<u>0.9751</u>	-0.3406	0.1609	-2.1165	<u>0.0343</u>
Presença/Ausência de Área de Vegetação Cultivada (ano) (unidade) (Vegetação cultivada)	415	48.65%	0 = Ausência	REF						
Presença/Ausência de Área de Vegetação Cultivada (ano) (unidade) (Vegetação cultivada)	438	51.35%	1 = Presença	1.3627	0.9955	1.8653	0.3094	0.1602	1.9316	0.0534
Área de Vegetação Florestal (ano) (unidade) (Floresta, Cerrado e Cerradão), por categorias.	87	10.20%	0 = 0.000 a 0.001	REF						
	508	59.55%	1 = 0.002 a 0.010	<u>3.5717</u>	<u>1.6818</u>	<u>7.5852</u>	1.2730	0.3843	3.3128	<u>0.0009</u>
	248	29.07%	2 = 0.011 a 0.100	<u>3.4325</u>	<u>1.5724</u>	<u>7.4927</u>	1.2333	0.3983	3.0964	<u>0.0020</u>
	10	1.17%	3 = 0.101 a 0.257	<u>4.2293</u>	<u>0.9108</u>	<u>19.6395</u>	1.4420	0.7834	1.8407	<u>0.0657</u>
Área de Vegetação Campestre (ano) (unidade)	543	63.66%	0 = 0.000 a 0.001	REF						
	181	21.22%	1 = 0.002 a 0.010	0.6975	0.4689	1.0375	-0.3603	0.2026	-1.7782	0.0754
	124	14.54%	2 = 0.011 a 0.100	<u>0.2879</u>	<u>0.1574</u>	<u>0.5266</u>	-1.2450	0.3080	-4.0416	<u>0.0001</u>
	5	0.59%	3 = 0.101 a 0.176	0.0000	0.0000	>1.0E12	-12.6784	397.1355	-0.0319	0.9745

Variável	Freq. (n)	Freq. (%)	Categoria(s)	Odds Ratio	95%	C.I.	Coefficient	S. E.	Z-Statistic	P-Value
(Campo e Vereda), por categorias.										
Área de Vegetação Cultivada (ano) (unidade)	697	81.71%	0 = 0.000 a 0.001	REF						
(Vegetação Cultivada), por categorias.	124	14.54%	1 = 0.002 a 0.010	0.9667	0.6192	1.5092	-0.0339	0.2273	-0.1491	0.8814
	31	3.63%	2 = 0.011 a 0.050	0.8834	0.3741	2.0862	-0.1239	0.4384	-0.2827	0.7774
	1	0.12%	3 = 0.051 a 0.083	0.0000	0.0000	>1.0E12	-10.4698	326.6856	-0.0320	0.9744
Presença/Ausência de <i>Aedes aegypti</i> e/ou <i>Aedes albopictus</i>	16	1.88%	0 = Ausência	REF						
	837	98.12%	1 = Presença	2.3147	0.5218	10.2689	0.8393	0.7601	1.1041	0.2695
Presença/Ausência de <i>Aedes aegypti</i>	207	24.27%	0 = Ausência	REF						
	646	75.73%	1 = Presença	0.9649	0.6721	1.3854	-0.0357	0.1845	-0.1935	0.8466
Presença/Ausência de <i>Aedes albopictus</i>	68	7.97%	0 = Ausência	REF						
	785	92.03%	1 = Presença	<u>3.6249</u>	<u>1.5452</u>	<u>8.5041</u>	1.2878	0.4351	2.9601	<u>0.0031</u>
População Rural (2010) (em n° de habitantes)			0 a 24669 habitantes rurais	<u>1.0001</u>	<u>1.0001</u>	<u>1.0002</u>	0.0001	0.0000	4.9798	<u>0.0000</u>
População Rural (2010) maior/menor que 5000 habitantes	176	20.63%	0 = >5000 habitantes rurais	REF						
	677	79.37%	1 = <5000 habitantes	<u>0.4357</u>	<u>0.3052</u>	<u>0.6219</u>	-0.8309	0.1816	-4.5763	<u>0.0000</u>
População Rural (2010) maior/menor que 50%	689	80.77%	0 = >50%	REF						
	164	19.23%	1 = <50%	1.3462	0.9209	1.9678	0.2973	0.1937	1.5345	0.1249
População Rural (2010) (em %)			0 a 81.44%	1.0001	0.9919	1.0083	0.0001	0.0042	0.0209	0.9833
Saneamento Rural Inadequado (2010) (em %)			0 a 99.59%	0.9972	0.9909	1.0035	-0.0028	0.0032	-0.8822	0.3777
Analfabetismo (2010) (em %)			2.87 a 35%	<u>0.9680</u>	<u>0.9436</u>	<u>0.9930</u>	-0.0325	0.0130	-2.4959	<u>0.0126</u>
Ocupados no setor agropecuário com 18 anos ou mais (2010) (em %)			0.49 a 79.35%	<u>0.9852</u>	<u>0.9761</u>	<u>0.9945</u>	-0.0149	0.0048	-3.1284	<u>0.0018</u>
População em domicílios com banheiro e água encanada (2010) (em %)			38.31 a 100%	<u>1.0174</u>	<u>1.0016</u>	<u>1.0335</u>	0.0173	0.0080	2.1566	<u>0.0310</u>
População em domicílios com coleta de lixo (2010) (em %)			43.98 a 100%	1.0099	0.9859	1.0345	0.0098	0.0123	0.8023	0.4224
Esperança de vida ao nascer (2010) (em anos)			68.37 a 78.15 anos	1.0600	0.9707	1.1574	0.0582	0.0449	1.2980	0.1943
População em domicílios sem energia elétrica (2010) (em %)			0 a 18.77%	0.9499	0.8767	1.0293	-0.0514	0.0409	-1.2552	0.2094
Pessoas em domicílios com paredes inadequadas (2010) (em %)			0 a 34.26%	0.9753	0.9310	1.0218	-0.0250	0.0237	-1.0522	0.2927
Pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados (2010) (em %)			0 a 30.4%	0.9732	0.9416	1.0059	-0.0271	0.0169	-1.6101	0.1074
Mortalidade Infantil (2010) (em %)			10.35 a 27.8%	0.9629	0.9120	1.0167	-0.0378	0.0277	-1.3619	0.1732
Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (2010)			0.529 a 0.813	5.9103	0.2523	138.4752	1.7767	1.6092	1.1041	0.2696
Índice de Desenvolvimento Humano Municipal para Educação (2010)			0.339 a 0.744	1.0486	0.1111	9.8949	0.0475	1.1452	0.0414	0.9669
Probabilidade de sobrevivência até 60 anos (2010) (em %)			71.98 a 87.58%	1.0395	0.9804	1.1023	0.0388	0.0299	1.2967	0.1947
Pobres (2010) (em %)			1.18 a 57.66%	0.9963	0.9830	1.0097	-0.0038	0.0069	-0.5473	0.5842
Renda per capita (2010) (em R\$)			R\$ 181 a R\$ 1731	<u>1.0011</u>	<u>1.0002</u>	<u>1.0019</u>	0.0011	0.0004	2.3681	<u>0.0179</u>
PIB da Agropecuária (2010) (em R\$)			R\$ 28 a R\$ 404486	1.0000	1.0000	1.0000	0.0000	0.0000	-1.8634	0.0624
PIB (2010) (em R\$)			R\$ 9627 a R\$ 59203074	<u>1.0000</u>	<u>1.0000</u>	<u>1.0000</u>	0.0000	0.0000	2.1607	<u>0.0307</u>
PIB per capita (2010) (em R\$)			R\$ 3250 a R\$ 199513	1.0000	1.0000	1.0000	0.0000	0.0000	1.2133	0.2250
PIB por atividade (2010)	804	94.25%	0 = Outros	REF						
	49	5.74%	1 = Agricultura	0.5824	0.2686	1.2625	-0.5406	0.3948	-1.3694	0.1709
PIB da Agropecuária (2015) (em R\$)			R\$ 59 a R\$ 516600	1.0000	1.0000	1.0000	0.0000	0.0000	-1.8076	0.0707
PIB (2015) (em R\$)			R\$ 16609 a R\$ 87364598	<u>1.0000</u>	<u>1.0000</u>	<u>1.0000</u>	0.0000	0.0000	2.1666	<u>0.0303</u>

Variável	Freq. (n)	Freq. (%)	Categoria(s)	Odds Ratio	95%	C.I.	Coefficient	S. E.	Z-Statistic	P-Value
PIB per capita (2015) (em R\$)			R\$ 5039 a R\$ 200226	1.0000	1.0000	1.0000	0.0000	0.0000	1.0021	0.3163

Fonte: Fabricio Ker.

B) Regressão logística multivariada

Variável	Freq. (n)	Freq. (%)	Categoria(s)	Razão de Chance (RC)	IC <95%	IC >95%	Coef.	S. E.	Z	P
Presença/Ausência de casos humanos	643	75.38%	0 = Ausência	REF						
	210	24.62%	1 = Presença							
Presença/Ausência de epizootia	677	79.37%	0 = Ausência	REF						
	176	20.63%	1 = Presença	<u>3.6708</u>	<u>2.3910</u>	<u>5.6354</u>	1.3004	0.2187	5.9456	<u>0.0000</u>
Estimativa do número de não vacinados acumulado (2007-2016), por categoria.	524	61.43%	0 = 0 a 5000	REF						
	160	18.76%	1 = 5001 a 10000	1.3976	0.8324	2.3468	0.3348	0.2644	1.2660	0.2055
	143	16.76%	2 = 10001 a 50000	<u>2.5398</u>	<u>1.4212</u>	<u>4.5391</u>	0.9321	0.2962	3.1464	<u>0.0017</u>
	26	3.05%	3 = 50000 a 1140385	<u>3.5977</u>	<u>1.2234</u>	<u>10.5804</u>	1.2803	0.5504	2.3263	<u>0.0200</u>
Altitude média (em metros acima do nível do mar), por categorias de quebras naturais para Minas Gerais ajustada (Hamrick <i>et al.</i> , 2018).	118	13.83%	1 = 241 a 550m	1.4795	0.2639	8.2947	0.3917	0.8796	0.4453	0.6561
	604	70.81%	2 = 551 a 1060m	<u>5.3289</u>	<u>1.1598</u>	<u>24.4845</u>	1.6731	0.7780	2.1505	<u>0.0315</u>
	103	12.08%	3 = 1061 a 1300m	<u>6.2181</u>	<u>1.3526</u>	<u>28.5866</u>	1.8275	0.7783	2.3480	<u>0.0189</u>
Média da precipitação total anual (em milímetros), por categorias de quebras naturais para Minas Gerais ajustada (Hamrick <i>et al.</i> , 2018).	94	11.02%	0 = 765 a 1010mm	REF						
	132	15.47%	1 = 1011 a 1230mm	<u>6.966</u>	<u>2.349</u>	<u>20.6578</u>	1.9410	0.5546	3.4997	<u>0.0005</u>
	288	33.76%	2 = 1231 a 1434mm	<u>7.6467</u>	<u>2.7314</u>	<u>21.4074</u>	2.0343	0.5252	3.8730	<u>0.0001</u>
	339	39.74%	3 = 1435 a 1801mm	2.9505	0.9848	8.8402	1.0820	0.5599	1.9326	0.0533
Menor Temperatura Média (em °C), por categorias de quebras naturais para Minas Gerais ajustada (Hamrick <i>et al.</i> , 2018).	29	3.40%	0 = 9.3 a 14.3°C	REF						
	593	69.52%	1 = 14.4 a 20.0°C	0.6224	0.1963	1.9738	0.4742	0.5888	-0.8053	0.4207
	177	20.75%	2 = 20.1 a 22.0°C	<u>0.1923</u>	<u>0.0510</u>	<u>0.7258</u>	1.6487	0.6777	-2.4328	<u>0.0150</u>
	54	6.33%	3 = 22.1 a 24.1°C	0.1898	0.0281	1.2832	1.6617	0.975	-1.7042	0.0883
Tipo de Vegetação Dominante (2011)	130	15.24%	0 = Campo	REF						
	20	2.34%	1 = Campo/Floresta	3.5687	0.3423	37.2093	1.2722	1.1961	1.0636	0.2875
	6	0.70%	2 = Floresta	8.6115	0.5174	143.3162	2.1531	1.4347	1.5007	0.1334
	697	81.71%	3 = Antropizada	<u>5.3271</u>	<u>2.0637</u>	<u>13.751</u>	1.6728	0.4838	3.4574	<u>0.0005</u>
Riqueza de Tipos de Vegetação (2009)			1 a 12 classes de vegetação	0.8353	0.7242	0.9635	-	0.0728	-2.4707	0.0135
Área de Vegetação Florestal (ano) (unidade)	87	10.20%	0 = 0.000 a 0.001							
	508	59.55%	1 = 0.002 a 0.010	<u>3.1384</u>	<u>1.3698</u>	<u>7.1907</u>	1.1437	0.4230	2.7038	<u>0.0069</u>
	248	29.07%	2 = 0.011 a 0.100	<u>7.7443</u>	<u>2.8066</u>	<u>21.3692</u>	2.0470	0.5179	3.9527	<u>0.0001</u>
	10	1.17%	3 = 0.101 a 0.257	<u>61.5688</u>	<u>7.4434</u>	<u>509.2687</u>	4.1202	1.0780	3.8221	<u>0.0001</u>
Área de Vegetação Cultivada (ano) (unidade) (Vegetação Cultivada)			0 a 0.083	<u>0.0000</u>	<u>0.0000</u>	<u>0.5991</u>	63.860	32.321	-1.9758	<u>0.0482</u>
Ocupados no setor agropecuário com 18 anos ou mais (2010) (em %)			0.49 a 79.35%	<u>0.9743</u>	<u>0.9584</u>	<u>0.9904</u>	-0.026	0.0084	-3.1064	<u>0.0019</u>
Índice de Desenvolvimento Humano Municipal para Educação (2010)			0.339 a 0.744	<u>0.0119</u>	<u>0.0002</u>	<u>0.7367</u>	-4.429	2.1038	-2.1052	<u>0.0353</u>

Fonte: Fabricio Ker.

Apêndice G – Parâmetros do risco espaço-temporal no Sudeste do Brasil entre 2016-2019.

SaTScan v9.7

Program run on: 2021

Retrospective Space-Time analysis scanning for clusters with high or low rates using the Discrete Poisson model.

SUMMARY OF DATA

Study period.....: 2016/7/15 to 2019/5/3
 Number of locations.....: 1668
 Population, averaged over time.....: 86356952
 Total number of cases.....: 2178
 Annual cases / 100000.....: 0.9

PARAMETER SETTINGS

Input

Case File : D:\fagis\satscan\caso.cas
 Population File : D:\fagis\satscan\pop.pop
 Time Precision : Day
 Start Time : 2016/7/15
 End Time : 2019/5/3
 Coordinates File : D:\fagis\satscan\geo.geo
 Coordinates : Latitude/Longitude

Analysis

Type of Analysis : Retrospective Space-Time
 Probability Model : Discrete Poisson
 Scan for Areas with : High or Low Rates
 Time Aggregation Units : Day
 Time Aggregation Length : 7

Data Checking

Temporal Data Check : Check to ensure that all cases and controls are within the specified temporal study period.

Geographical Data Check : Check to ensure that all observations (cases, controls and populations) are within the specified geographical area.

Spatial Neighbors

Use Non-Euclidian Neighbors file : No
 Use Meta Locations File : No
 Multiple Coordinates Type : Allow only one set of coordinates per location ID.

Spatial Window

Maximum Spatial Cluster Size : 10 percent of population at risk
 Include Purely Temporal Clusters : No
 Window Shape : Circular

Temporal Window

Minimum Temporal Cluster Size : 1 Day
 Maximum Temporal Cluster Size : 10 percent of study period
 Include Purely Spatial Clusters : No

Cluster Restrictions

Minimum Cases in Cluster for High Rates : 10
 Restrict High Rate Clusters : No
 Restrict Low Rate Clusters : No

Space And Time Adjustments

```

-----
Temporal Adjustment           : None
Adjust for Weekly Trends, Nonparametric : No
Spatial Adjustment           : None
Adjust for known relative risks       : No

Inference
-----
P-Value Reporting           : Default Combination
Number of Replications      : 999
Adjusting for More Likely Clusters : No

Spatial Output
-----
Automatically Launch Map           : Yes
Report Hierarchical Clusters      : Yes
Criteria for Reporting Secondary Clusters : No Pairs of Centroids Both in Each
Others Clusters
Restrict Reporting to Smaller Clusters : Yes
Reported Clusters                 : Only clusters smaller than 10 percent
of population at risk reported.

Temporal Graphs
-----
Produce Temporal Graphs : Yes
Cluster Graphing         : All significant clusters, one graph for each, with p-
value less than 0.05
Temporal Graph File      : D:\fagis\satscan\graph.html

Other Output
-----
Report Critical Values      : No
Report Monte Carlo Rank    : No
Print ASCII Column Headers : No

Run Options
-----
Processor Usage   : All Available Processors
Suppress Warnings : No
Logging Analysis  : No

-----
Program completed : 2021
Total Running Time : 2 hours 17 minutes 55 seconds
Processor Usage    : 4 processors

```

Fonte: Fabricio Ker.

Apêndice H – Tabelas com número de casos FAS em (A) humanos e (B) PNH, e (C) cobertura vacinal por Estado do Brasil e por ciclo sazonal/ano entre 1997-2019.

A) Número de casos de FAS em humanos por Estado do Brasil e por ciclo sazonal entre 1997-2019.

Estados / Ciclos	1997-1998	1998-1999	1999-2000	2000-2001	2001-2002	2002-2003	2003-2004	2004-2005	2005-2006	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2011-2012	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016	2016-2017	2017-2018	2018-2019	Total
RO				1																			1
AC			1																				1
AM		3	3	1	6	2	2	2	2	1						2				2			26
RR			3		2	1		1															7
PA	22	33	4	1	1		3				3		1	1			2	1	1	7			80
AP																							
TO		6	16																	1			23
MA																							
PI																							
CE																							
RN																							
PB			1																	1			2
PE	1																						1
AL																							
SE																							
BA			4																				4
MG			2	32	1	64					1		1							445	531		1077
ES																				248	6		254
RJ																				21	281		302
SP			2						1		1	27						1	22	552	72		678
PR											1										1	10	12
SC																						1	1
RS												16											16
MS											6		1					1					8
MT		5	7	1	1	4	1		1		3	1	1										25
GO			62	1						1	21							5	1	2			93
DF			1	1							4									1	1		8
Total	23	47	106	38	11	71	6	3	4	2	40	44	4	1		2	2	7	3	750	1373	83	2620

Fonte: BRASIL, 2019c.

B) Número de casos de FAS em PNH por Estado do Brasil e por ciclo sazonal entre 1997-2019.

Estados / Ciclos	1997-1998	1998-1999	1999-2000	2000-2001	2001-2002	2002-2003	2003-2004	2004-2005	2005-2006	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2011-2012	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016	2016-2017	2017-2018	2018-2019	Total
RO																							
AC																							
AM																							
RR																				3			3
PA											12					2	1			158		1	174
AP																							
TO		3									1							12	12	4	3		35
MA																							
PI																							
CE																							
RN																							
PB																							
PE																							
AL																							
SE																							
BA																				154			154
MG											14	12						3	9	841	61		940
ES																				911	2		913
RJ																				47	53	9	109
SP											22	47								288	686	13	1056
PR											1	20										31	52
SC																						1	1
RS						1					3	1613	13										1630
MS											4												4
MT										1										6	1	1	9
GO			6							9	59	10						1	16	19			120
DF											92	15						1	14	13			135
Total		3	6			1				10	208	1717	13				2	18	51	2444	806	56	5335

Fonte: BRASIL, 2019c.

C) Cobertura vacinal anual (%) da FAS por Estado do Brasil entre 1997-2019.

Estados	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Brasil	7.84	18.49	29.06	37.14	40.24	38.70	34.68	38.29	42.95	46.17	49.23	47.09	49.69	49.25	48.95	49.31	51.50	46.86	46.31	44.59	47.37	59.50	62.41	42.38
RO	97.43	115.31	103.35	113.63	114.25	100.23	93.86	75.87	105.13	119.70	114.96	104.43	102.31	97.74	103.51	103.02	103.68	103.17	106.06	114.05	107.67	89.69	81.42	102.96
AC	85.83	73.51	99.23	90.06	102.46	101.18	95.36	69.08	79.37	83.81	97.63	86.29	97.22	91.17	96.38	94.45	84.12	58.78	66.67	64.33	62.66	66.74	68.69	83.03
AM	74.31	108.21	93.87	100.65	98.87	89.94	84.35	73.50	89.07	92.13	97.76	87.54	94.48	88.78	89.88	93.64	91.35	92.46	92.52	75.83	70.32	69.88	74.10	87.83
RR	53.11	112.89	98.09	141.29	92.32	103.89	96.17	71.01	95.09	90.78	95.97	91.82	100.57	90.75	93.11	83.87	80.36	86.89	93.64	87.95	96.83	72.72	69.77	91.06
PA	29.26	80.62	92.57	85.95	100.19	95.47	99.85	92.78	103.10	98.62	107.84	100.04	107.97	100.80	95.98	95.00	90.07	70.42	57.71	59.57	59.14	63.11	62.60	85.09
AP	10.54	93.36	94.50	92.80	178.09	98.99	97.89	74.56	90.31	85.89	87.97	85.69	88.54	82.38	80.74	84.54	82.57	71.06	76.80	91.49	61.48	65.56	66.99	84.80
TO	60.35	87.81	102.84	100.65	106.25	108.59	101.33	85.29	99.84	100.70	102.65	93.89	100.37	93.10	93.40	93.88	93.22	86.67	83.28	77.26	73.28	81.08	76.47	91.66
MA	18.40	76.33	77.45	99.63	93.76	98.70	97.72	91.87	102.16	106.79	114.12	100.20	102.89	104.64	101.53	100.62	99.37	88.49	87.32	68.62	65.86	72.36	66.75	88.87
PI	0.69	1.27	11.97	68.88	61.18	81.73	85.48	93.78	94.41	99.73	103.72	98.40	99.89	93.99	92.71	97.29	90.34	76.49	74.20	71.72	69.85	76.92	73.40	73.50
CE	0.00	0.63	14.27	27.21	5.38	0.77	0.17	0.09	0.08	0.31	0.15	0.18	0.15	0.18	0.11	0.09	0.20	0.23	0.36	0.44	1.66	1.12	0.78	2.79
RN	0.49	0.49	1.28	3.66	2.73	1.76	2.01	1.23	1.34	0.94	0.61	0.25	0.37	0.16	0.08	0.11	0.12	0.30	0.38	0.41	0.48	0.80	0.65	0.96
PB	0.00	0.12	1.61	0.28	0.41	0.11	0.30	0.33	0.26	0.34	0.44	0.50	0.37	0.63	0.41	0.47	0.58	0.53	0.58	0.78	1.06	1.07	1.16	0.50
PE	0.07	0.18	0.44	9.01	7.78	8.11	8.57	8.77	1.21	0.33	0.36	0.49	0.42	0.34	0.38	0.32	0.42	0.34	0.50	0.51	0.89	1.12	1.15	2.41
AL	0.11	0.01	1.52	1.35	0.27	0.15	0.03	0.05	0.07	0.13	0.23	0.21	0.28	0.31	0.27	0.29	0.35	0.40	0.51	0.50	1.17	3.11	2.78	0.57
SE	0.00	0.02	0.00	10.14	3.38	0.29	0.43	0.00	0.01	0.04	0.05	0.08	0.08	0.08	0.11	0.06	0.06	0.10	0.36	0.40	0.53	1.19	1.22	0.88
BA	0.03	0.83	36.07	77.05	88.06	87.18	88.79	99.30	103.64	103.70	101.18	94.85	100.51	94.25	92.26	91.40	92.41	85.72	83.29	69.45	72.81	69.14	66.44	77.20
MG	0.29	14.57	56.51	46.58	83.62	68.62	20.26	86.37	101.79	102.50	102.77	96.49	103.28	95.69	99.51	97.85	99.90	85.33	91.00	86.03	81.76	94.19	85.71	75.73
ES	2.32	0.03	0.06	45.99	21.89	4.13	5.97	26.66	34.60	36.40	35.94	33.54	10.73	1.03	0.66	0.80	0.56	0.44	0.39	0.42	61.95	73.87	70.89	20.70
RJ	0.06	0.03	0.25	5.30	1.69	0.38	0.47	0.32	0.34	0.22	0.32	0.75	0.44	0.36	0.33	0.39	1.04	1.01	0.51	0.22	26.44	49.26	55.21	6.30
SP	0.00	5.25	11.98	8.55	7.36	8.70	10.08	10.17	10.50	11.50	11.82	13.43	17.18	19.21	20.45	20.45	20.45	19.56	19.70	18.63	24.09	60.18	72.30	18.24
PR	0.27	0.03	0.19	0.32	0.25	0.50	0.17	0.15	0.22	42.28	77.08	73.41	78.03	71.63	77.49	76.89	81.72	75.36	76.99	67.58	69.74	75.96	83.19	42.73
SC	0.03	0.21	0.17	0.56	3.22	4.95	8.66	9.55	9.28	9.03	9.19	8.87	10.71	23.97	28.92	29.60	28.83	29.07	28.02	30.75	28.98	59.63	84.43	19.69
RS	0.02	0.51	0.18	0.33	1.96	3.45	4.55	4.76	5.17	4.91	5.27	6.05	30.01	29.78	34.84	49.17	61.58	55.11	55.61	61.16	55.51	58.65	63.72	24.36
MS	51.61	70.34	87.28	109.76	109.36	107.73	106.29	73.40	93.86	99.21	100.93	89.76	100.52	93.59	98.91	98.32	107.12	115.39	108.81	93.76	86.08	90.15	88.88	94.68
MT	29.89	70.74	76.55	111.47	110.61	106.44	104.10	81.45	100.02	105.44	110.13	102.78	103.51	93.56	95.93	97.67	99.79	108.56	94.98	89.14	82.06	84.65	75.92	92.63
GO	31.83	59.51	74.20	143.05	101.72	102.41	99.84	91.07	104.93	109.79	114.92	107.55	102.64	102.25	107.96	102.55	103.59	91.71	84.80	79.54	73.95	78.68	73.43	92.58
DF	4.02	3.46	6.77	5.65	0.65	0.20	0.72	0.21	0.09	1.60	3.11	50.24	2.81	2.97	3.86	3.09	87.56	90.51	62.37	132.73	77.95	83.59	79.19	30.45

Fonte: BRASIL, 2021c.

Apêndice I – Linha do tempo da dispersão da FAS pelo Sudeste do Brasil entre 1932-1942 e 1997-2019.

1932-1942

- ↓ 1932: primeiro registro do vírus da FA no ES, próximo à região Leste de MG.
- ↓ 1933: ocorrência no Sul da BA, como potencial dispersão pelo corredor entre ES-Sul da BA.
- ↓ 1934: recorrência no Sul da BA, e nova ocorrência no Sul do MT.
- ↓ 1935: manutenção no Sul da BA, pequena dispersão para o Leste e Nordeste de MG, e extensiva dispersão do Sul do MT para o Centro de GO, DF, Noroeste e Triângulo de MG, e Norte de SP.
- ↓ 1936: manutenção do vírus no Leste de MG, nova rota de dispersão a partir do Sul do MT, atingindo o Centro do MS, e nova e extensiva dispersão em duas rotas: (i) do Norte de SP para Oeste, Centro, bifurcando novamente para RMSP, e Norte do PR; (ii) do Triângulo de MG para Leste de SP, bifurcando para Oeste e Sul de MG e outra convergindo para RMSP.
- ↓ 1937: manutenção no Leste de MG, continuidade das expansões: (i) do Centro para Sul do MS; (ii) do Sul de MG para RMBH, (iii) da RMSP para o Sul de SP e Litoral do PR.
- ↓ 1938: continuidade das expansões: (i) do Sul do MS para a Oeste do PR e SC até o Norte do RS; (ii) da RMBH para a Zona da Mata de MG, e para o Centro e Sul do RJ; (iii) da RMSP convergindo para o RJ; (iv) do Litoral do PR para o Norte de SC.
- ↓ 1939: continuidade das expansões: (i) do Norte do RS para o Centro de SC; (ii) do Centro do RJ para o ES e sul da BA; (iii) da RMSP convergindo para o RJ; (iv) do Litoral do PR para o Norte de SC.
- ↓ 1940: manutenção no Norte de SC, e expansões no Leste de MG, ES e Sul da BA.
- ↓ 1941-1942: Manutenção no Sul da BA e término do grande ciclo.

1997-2004

- ↓ 1997-1998: ocorrência do vírus da FAS em humanos em todo PA, com maior densidade ao Norte.
- ↓ 1998-1999: continuação da ocorrência no PA, mantendo maior densidade ao norte, porém, aumentando a densidade ao sul, atingindo AM, TO e MT.
- ↓ 1999-2000: manutenção do vírus nos estados, atingindo Roraima e Acre, com epidemia ao norte de GO, atingindo o Sudoeste da BA, Noroeste e Triângulo de MG, e Norte de SP.
- ↓ 2000-2001: redução na área e densidade em todas as regiões anteriores ocorrendo apenas isoladamente e mantendo-se assim até 2003-2004; aumento na densidade na região Centro-Oeste de MG.
- ↓ 2001-2002: caso isolado em região Centro-Oeste.
- ↓ 2002-2003: aumento no Alto Jequitinhonha em MG.
- ↓ 2003-2004: redução no número de casos e ocorrência isolada nos estados da região Norte até 2005, apontando o final do grande ciclo.

2004-2012

- ↓ 2004-2005: confirmação apenas no AM e Roraima, apontando o início do grande ciclo.
- ↓ 2005-2006: manutenção no AM, com registro de caso isolado no MT (pode ter origem na manutenção de casos entre 1998-2004, ou por deslocamento do AM em 2004-2005), e SP (pode ter originado devido manutenção da circulação viral silenciosa no estado e no Sudeste por 5 ciclos sazonais, desde a chegada do vírus no estado em 1999-2000, ou pelo deslocamento do AM em 2004-2005 e de MT entre 1999-2006, a longas distâncias por curto tempo).
- ↓ 2006-2007: casos isolados no AM e Sudoeste de GO
- ↓ 2007-2008: casos isolados no PA, MT, SP e PR. A origem do caso em SP pode ser devido manutenção da circulação viral silenciosa no estado em 2005-2006, devido circulação viral no Sudoeste de GO em 2006-2007, ou devido a alguma das epidemias de média densidade no MS e de alta densidade em GO e DF em 2007-2008, que atingiu o Noroeste e Triângulo de MG.
 - A origem da epidemia em GO e DF em 2007-2008 pode ser devido a circulação viral silenciosa detectada apenas no MT até 2005-2006 e no Sudoeste de GO em 2006-2007, pois o último registro na mesma região GO-DF ocorreu em 2000-2001 (5 ciclos sazonais).

- A origem da epidemia de densidade baixa no MS em 2007-2008 pode ser devido a circulação viral silenciosa detectada nos ciclos sazonais anteriores no MT até 2005-2006 e no Sudoeste de GO em 2006-2007.
- A origem do caso isolado oeste do PR pode ser devido à epidemia de densidade baixa no MS no mesmo ciclo, devido a circulação viral silenciosa detectada em SP em 2005-2006 e 2007-2008, e/ou no Sudoeste de GO em 2006-2007, ou devido epidemia no Paraguai em 2007-2008.
- ↓ 2008-2009: caso isolado no MT e duas epidemias epidemia de alta densidade de FAS, no Sudoeste de SP (que pode ser devido manutenção da circulação viral silenciosa detectada no próprio estado em 2005-2006 e 2007-2008), e no Noroeste e Centro do RS, originada provavelmente da circulação viral no Oeste do PR e/ou da epidemia no Paraguai em 2007-2008.
- ↓ 2009-2010: apenas casos isolados no MS, MT e PA, devido manutenção da circulação viral nessas regiões, e na Zona da Mata em MG, cujos casos mais próximos ocorridos foram no Sudoeste de SP em 2008-2009, Leste de SP em 2007-2008, e Noroeste e Triângulo de MG em 2007-2008.
- ↓ 2010-2011: caso isolado no PA.
- ↓ 2011-2012: nenhum caso foi registrado no Brasil, apontando o final do grande ciclo.

2012-2019

- ↓ 2012-2013: casos humanos isolados no AM.
- ↓ 2013-2014: casos isolados em humanos e PNH no PA.
- ↓ 2014-2015: avanço da FAS do TO para o Norte de GO e Noroeste de MG.
 - ↓ Junho-Outubro/2015: casos em PNH no Sudeste do TO.
 - ↓ Novembro-Março/2015: caso em PNH Centro do TO, seguido de casos humanos no Norte de GO, PA e MS, seguido de PNH no Noroeste de MG.
 - ↓ Abril/2015: aumento da densidade de casos em humanos e PNH no Norte de GO, e de PNH no Noroeste de MG.
- ↓ 2015-2016: avanço da FAS de GO para o Norte de SP e estabelecimento no Norte de MG.
 - ↓ Agosto/2015: expansão viral em PNH para a região central de GO até dezembro de 2015.
 - ↓ Dezembro/2015: caso humano isolado na divisa entre GO e o Triângulo de MG, apontando nova expansão viral silenciosa para sul.
 - ↓ Fevereiro/2016: nova expansão do Noroeste para o Norte de MG com a ocorrência de caso em PNH.
 - ↓ Março/2016: nova expansão do Triângulo de MG para o Norte de SP com a ocorrência de caso isolado em humano.
 - ↓ Junho/2016: caso em PNH isolado na RMBH, cujos casos mais próximos foram os reportados no Triângulo, Noroeste e Norte de MG, e Norte de SP, todos em 2016. Compreender a origem desse caso na RMBH pode ser fundamental para a dispersão explosiva em 2016.
- ↓ 2016-2017: grande expansão viral em todo o Sudeste, com registros em grande parte da região, e epidemias concentradas no Nordeste de MG e Leste de MG-ES.
 - ↓ Julho-Agosto/2016: manutenção de casos em PNH no Norte de MG e expansão de casos humanos para o Centro de GO, e novo registro em PNH simultaneamente na RMBH e no Norte de SP, evidenciando a manutenção da circulação viral em pleno período não sazonal.
 - *RR dia 15/07: Início de RR muito baixo no Triângulo e Oeste de MG, Norte, Leste e Centro de SP, e Sul do RJ, que se estende até outubro/2016.*
 - ↓ Setembro-Outubro/2016: expansão da área de circulação viral para todo o Norte de SP;
 - ↓ Novembro-Dezembro/2016: primeiros casos em PNH simultaneamente no Nordeste e Leste de MG, cuja origem foi apontada pela vigilância genética (literatura) como sendo o Norte de MG, apesar de regiões silenciosas entre elas. Mas tal origem também pode ter relação com o caso em PNH na RMBH.
 - ↓ 2ª quinzena de Dezembro/2016: os casos em PNH explodem no Nordeste de MG, explode no Leste de MG e expande para o ES, seguido de explosão de casos humanos mais intensamente no Nordeste de MG e Leste de MG-ES, e menos intensamente no Norte de SP e Centro Oeste de MG;

- *RR dia 24: Início RR médio no Noroeste, Norte, Nordeste e Leste de MG, se estendendo até fevereiro/2017 nos dois primeiros e até março/2017 nos dois últimos.*
 - *RR dia 31: Início de novo RR médio no Norte MG e ES e RR alto no Leste de MG-ES, se estendendo até abril/2017.*
 - ↓ Janeiro/2017: três semanas com maior número de casos do período desde 1997; massiva densidade de casos com centros epidêmicos do Nordeste de MG e Leste de MG-ES; conexão do corredor viral de GO-MG-ES-RJ; chega do vírus ao norte da RMSP, provavelmente proveniente da expansão iniciada no Norte de SP; ao final, registro de casos em humano e PNH na RMBH e caso humanos no RJ.
 - ↓ Fevereiro/2017: aumento de casos de PNH na RMSP, atingindo o Sul da RMSP e o Sul de MG; expansão para Oeste de SP-PR, provavelmente oriunda do Norte de SP; e expansão originada da RMBH ou Leste de MG-ES para a Zona da Mata de MG, e consequentemente para o RJ.
 - ↓ Março-Junho/2017: os casos em PNH e humanos haviam ocupado praticamente todo o Sudeste, restando pequenas áreas (extremo Nordeste de MG, parte do Noroeste de MG, o extremo Oeste, Centro e Sul de SP, e divisa SP-RJ) que não haviam registrados casos em humanos e PNH; existência de área de baixas densidades em PNH e com ausência de casos humanos entre o Oeste de MG, Sul de MG e a RMBH, além da ausência de conexão entre GO e o Triângulo de MG, potencial rota de dispersão que pode não ter sido detectada pela vigilância em saúde; a partir de então, os casos deixaram de ocorrer nas demais regiões e passaram a se concentrar apenas nas regiões atingidas em baixa densidade: RMSP, RMBH e RJ-Zona da Mata de MG.
- ↓ 2017-2018: epidemia concentrada na RMSP, RMBH e RJ-Zona da Mata de MG, sem registros nas regiões anteriores, e expansão para o Sul de SP-PR.
 - ↓ Setembro-Novembro/2017: casos de PNH no RJ-Zona da Mata de MG e RMBH.
 - ↓ Dezembro/2017: grande aumento da densidade na RMSP.
 - *RR dia 16: Início de área RR de baixo a muito alto na RMSP, estendendo até março/2018.*
 - *RR dia 23: Aumento das áreas de RR baixo a médio na RMSP, RR baixo no Sul de MG, e RR alto no RJ, estendendo até fevereiro-março/2018.*
 - *RR dia 30: Surgimento de áreas de RR baixo a alto na RMBH, Zona da Mata de MG, RJ e sul da RMSP, estendendo até fevereiro-março/2018.*
 - ↓ Janeiro/2018: três semanas (2, 3 e 4) com maior número de casos humanos no ciclo; aumento abrupto de casos humanos na RMSP, RMBH e RJ-Zona da Mata, culminando na conexão definitiva entre o corredor ecológico vindo do Norte de MG com o corredor ecológico vindo do Norte de SP.
 - *RR dia 06: Surgimento de áreas de RR médio na Zona da Mata de MG, e baixo no Centro-Oeste de MG e Sul do RJ, estendendo até fevereiro-abril/2018.*
 - *RR dia 20: Surgimento de áreas de RR baixo e alto entre SP-RJ, estendendo até março-abril/2018.*
 - ↓ Fevereiro/2018: nova expansão de casos em humanos e PNH rumo ao Sul de SP.
 - ↓ Março/2018: caso humano isolado no Norte do PR
 - ↓ Abril-Junho/2018: redução dos casos em humanos e PNH em todas as regiões.
- ↓ 2018-2019: epidemia recomeça, agora no Sul de SP, expandindo até e interior do PR.
 - ↓ Julho-Novembro: FAS permaneceu praticamente silenciosa.
 - ↓ Dezembro/2018: reinício da expansão a partir do Sul de SP.
 - *RR dia 08: Surgimento de área de RR muito alto no Sul de SP, estendendo até março/2018.*
 - *RR dia 29: Surgimento de áreas de RR de baixo a alto no Sul de SP e PR, estendendo até março/2019.*
 - ↓ Janeiro/2019: atinge o Litoral do PR.
 - ↓ Fevereiro-Março/2019: chega ao Norte de SC e ao interior do PR.
 - ↓ Abril-Maio/2019: FAS se estabelece no interior do PR, quando termina o período do estudo.

Apêndice J – Resultados estatísticos (Gráficos Dinâmicos e Tabela) do risco espaço temporal de casos da FAS em humanos no Sudeste do Brasil entre 2016-2019.

Link Gráficos: <https://drive.google.com/file/d/1QLWPYU4hn4U5DXHFDpgy5B-LUkf6yHKp/view?usp=sharing>

Obs.: Converter ID do Gráfico com ID do Mapa na tabela abaixo.

ID Original	ID Mapa	Risco Relativo (RR)	Data do Início	Data do Fim	Dias de duração	Rato (km)	Número de Municípios	Valor de P	População	Valor Observado	Valor Esperado	ODE	LLR	GINI Cluster	Latitude	Longitude	ID Município Central	Município Central
43	1	0.0	15/07/2016	21/10/2016	98	204	325	0.000	8635466	0	21	0	21	0.000	-21.2555008	-49.1377983	3528858	Marapoama
44	2	0.0	15/07/2016	21/10/2016	98	357	344	0.000	8635266	0	21	0	21	0.000	-18.5771008	-48.2220001	3103504	Araguari
45	3	0.0	15/07/2016	21/10/2016	98	187	250	0.000	8634579	0	21	0	21	0.000	-21.0923004	-47.1958008	3547908	Santo Antônio da Alegria
46	4	0.0	15/07/2016	21/10/2016	98	364	374	0.000	8632619	0	21	0	21	0.000	-20.4314003	-51.2589989	3520442	Ilha Solteira
47	5	0.0	15/07/2016	21/10/2016	98	128	128	0.000	8609965	0	21	0	21	0.000	-22.8001003	-48.1747017	3502309	Anhembi
48	6	0.0	15/07/2016	21/10/2016	98	14	6	0.000	8580293	0	21	0	21	0.000	-22.7992992	-43.4523010	3302858	Mesquita
50	7	0.0	15/07/2016	21/10/2016	98	31	12	0.001	8185011	0	20	0	20	0.000	-22.7555008	-43.6986008	3305554	Seropédica
2	8	77.9	24/12/2016	31/03/2017	97	189	232	0.000	4056214	567	10	58	1822	0.000	-19.0512009	-41.8222008	3112653	Capitão Andrade
3	9	56.4	24/12/2016	31/03/2017	97	308	207	0.000	5908678	591	14	41	1708	0.000	-18.4451008	-39.8334007	3201605	Conceição da Barra
14	10	53.2	24/12/2016	03/02/2017	41	282	311	0.000	6373722	303	7	46	884	0.000	-17.4941006	-43.0577011	3113503	Carbonita
22	11	39.9	24/12/2016	03/02/2017	41	431	279	0.000	4998652	189	5	37	504	0.000	-16.0494003	-45.2472000	3150570	Pintópolis
4	12	40.6	31/12/2016	07/04/2017	97	521	376	0.000	8145570	588	20	30	1512	0.000	-15.7629004	-40.9123001	3122454	Divisópolis
5	13	137.4	31/12/2016	07/04/2017	97	97	69	0.000	1267269	353	3	115	1356	0.000	-19.9192009	-41.4468994	3144003	Mutum
10	14	40.4	31/12/2016	07/04/2017	97	185	119	0.000	4680646	379	11	34	996	0.000	-20.2907009	-40.4421005	3201308	Cariacica
6	15	335.6	16/12/2017	09/03/2018	83	24	8	0.000	450832	274	1	293	1302	0.000	-23.1914005	-46.3665009	3532405	Nazaré Paulista
9	16	153.2	16/12/2017	09/03/2018	83	50	29	0.000	1012072	280	2	134	1111	0.000	-22.8901997	-46.4145012	3556354	Vargem
11	17	78.8	16/12/2017	09/03/2018	83	37	20	0.000	1988181	283	4	69	937	0.000	-23.1119995	-46.7212982	3525201	Jarinu
21	18	51.5	16/12/2017	09/03/2018	83	20	10	0.000	1871507	183	4	47	534	0.000	-23.3759003	-46.7452011	3509007	Caieiras
8	19	32.0	23/12/2017	30/03/2018	97	175	261	0.000	8493581	508	21	25	1202	0.000	-22.1469994	-45.4252014	3117207	Conceição das Pedras
15	20	31.5	23/12/2017	23/03/2018	90	81	67	0.000	5846181	349	13	27	837	0.000	-23.0905991	-45.9285011	3549904	São José dos Campos
16	21	22.9	23/12/2017	23/03/2018	90	109	136	0.000	8485279	366	19	19	765	0.000	-22.4202995	-46.5192986	3143401	Monte Sião
17	22	61.6	23/12/2017	09/03/2018	76	26	9	0.000	2271464	237	4	55	730	0.000	-23.4027004	-46.4548988	3518800	Guarulhos
19	23	20.8	23/12/2017	09/03/2018	76	57	47	0.000	8082943	280	15	18	565	0.000	-23.3013000	-47.0802002	3508405	Cabreúva
23	24	20.1	23/12/2017	09/03/2018	76	47	26	0.000	6955358	238	13	18	476	0.000	-23.5695992	-46.1861000	3530607	Mogi das Cruzes
32	25	126.8	23/12/2017	23/03/2018	90	33	7	0.000	201988	56	0	124	215	0.000	-22.3586006	-43.5696983	3306206	Vassouras
37	26	10.4	23/12/2017	02/02/2018	41	87	90	0.000	8305638	86	9	10	122	0.000	-22.7840996	-47.2851982	3533403	Nova Odessa

ID Original	ID Mapa	Risco Relativo (RR)	Data do Início	Data do Fim	Dias de duração	Raio (km)	Número de Municípios	Valor de P	População	Valor Observado	Valor Esperado	ODE	LLR	GINI Cluster	Latitude	Longitude	ID Município Central	Município Central
51	27	5.9	23/12/2017	02/02/2018	41	24	16	0.006	3120336	19	3	6	18	0.000	-23.5440998	-46.8997002	3525003	Jandira
1	28	87.4	30/12/2017	02/03/2018	62	156	247	0.000	5423216	552	8	66	1840	0.000	-21.1882992	-43.3328018	3141603	Mercês
7	29	169.7	30/12/2017	02/03/2018	62	79	65	0.000	1339300	304	2	146	1235	0.000	-20.3290997	-43.3312988	3140001	Mariana
12	30	68.9	30/12/2017	02/03/2018	62	127	170	0.000	3179248	295	5	60	937	0.000	-19.9312000	-42.6932983	3163409	São José do Goiabal
13	31	33.4	30/12/2017	02/03/2018	62	151	187	0.000	8409076	365	13	28	894	0.000	-19.9027004	-43.9599991	3106200	Belo Horizonte
20	32	30.1	30/12/2017	09/03/2018	69	91	78	0.000	4975653	232	9	27	553	0.000	-22.0030003	-43.0297012	3116209	Chiador
24	33	20.6	30/12/2017	02/03/2018	62	189	219	0.000	8071494	232	13	19	469	0.000	-21.6599007	-41.7869987	3304805	São Fidélis
25	34	18.5	30/12/2017	23/02/2018	55	227	197	0.000	8454130	197	12	17	380	0.000	-18.7031002	-44.9581985	3125705	Felixlândia
28	35	82.0	30/12/2017	02/03/2018	62	53	16	0.000	703019	86	1	79	292	0.000	-22.3190994	-42.5009995	3303401	Nova Friburgo
35	36	34.6	30/12/2017	30/03/2018	90	58	16	0.000	971567	73	2	33	187	0.000	-24.1637001	-47.1635017	3537206	Pedro de Toledo
36	37	25.0	30/12/2017	02/03/2018	62	95	30	0.000	2159552	81	3	24	182	0.000	-22.7117996	-42.0569992	3300704	Cabo Frio
38	38	11.2	30/12/2017	23/03/2018	83	91	55	0.000	3422197	77	7	11	115	0.000	-23.8563995	-47.7280998	3537909	Pilar do Sul
40	39	8.7	30/12/2017	23/02/2018	55	61	27	0.000	6316534	74	9	8	94	0.000	-22.5834999	-42.9640007	3301850	Guapimirim
41	40	22.4	30/12/2017	16/03/2018	76	29	9	0.000	1005181	42	2	22	90	0.000	-23.8523998	-46.9364014	3549953	São Lourenço da Serra
42	41	18.1	30/12/2017	16/03/2018	76	13	4	0.000	735035	25	1	18	49	0.000	-23.7371998	-46.8587990	3522208	Itapecerica da Serra
49	42	5.7	30/12/2017	16/03/2018	76	42	10	0.001	2046697	22	4	6	20	0.000	-24.0701008	-46.6678009	3531100	Mongaguá
18	43	40.6	06/01/2018	23/03/2018	76	109	107	0.000	3274901	227	6	37	608	0.000	-22.0158005	-44.3330994	3138500	Liberdade
26	44	25.4	06/01/2018	13/04/2018	97	64	32	0.000	2734122	156	7	24	349	0.000	-22.5433006	-43.9975014	3303955	Pinheiral
34	45	12.5	06/01/2018	23/02/2018	48	181	231	0.000	8572895	123	10	12	195	0.000	-20.5536995	-45.5163994	3126109	Formiga
27	46	17.8	20/01/2018	27/04/2018	97	131	87	0.000	4239350	169	10	16	321	0.000	-23.1483002	-44.7061996	3303807	Paraty
30	47	119.9	20/01/2018	23/03/2018	62	38	5	0.000	399854	72	1	116	272	0.000	-22.9540997	-44.0379982	3302601	Mangaratiba
29	48	252.4	08/12/2018	15/03/2019	97	46	7	0.000	106371	63	0	245	285	0.000	-24.7719994	-48.1949997	3509254	Cajati
31	49	127.0	29/12/2018	15/03/2019	76	92	14	0.000	273416	64	1	123	246	0.000	-24.8589993	-47.7154007	3520426	Ilha Comprida
33	50	69.5	29/12/2018	15/03/2019	76	104	25	0.000	507688	65	1	67	211	0.000	-24.6179008	-48.8390007	3522158	Itaoca
39	51	12.1	29/12/2018	15/03/2019	76	187	116	0.000	2770733	62	5	12	97	0.000	-23.8469009	-49.4477997	3543501	Riversul

Fonte: Fabricio Ker.

11 ANEXO

Anexo – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Dinâmica e fatores associados aos surtos de febre amarela em Minas Gerais, Brasil.

Pesquisador: DAVID SOEIRO BARBOSA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 85802418.8.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.615.868

Apresentação do Projeto:

A febre amarela é uma doença febril causada por um arbovírus. Os mosquitos *Haemagogus* e *Sabethes* transmitem o vírus entre os primatas não humanos, acometendo os humanos acidentalmente, quando em contato com ambiente silvestre. Desde 1942 não ocorre a febre amarela urbana. A doença se distribui em regiões tropicais e equatoriais, principalmente na África e Brasil. Entre 1980 e 2016, foram registrados 797 casos de febre

amarela silvestre no Brasil. Em Minas Gerais, os surtos são considerados esporádicos e de maior magnitude. Em 2015, o Ministério da Saúde alertou o risco de surto na região Sudeste. Em dezembro de 2016, iniciou-se na região Leste de Minas Gerais o maior surto de febre amarela do país. Somente em 2017, foram 475 casos em Minas Gerais, se espalhando para o Espírito Santo, Rio de Janeiro e São Paulo. A cobertura vacinal é

um dos principais fatores de risco para ocorrência da doença em humanos. Porém, outros fatores ainda são pouco compreendidos. Neste sentido, este projeto objetiva descrever os surtos de febre amarela em Minas Gerais, buscando compreender a dinâmica e determinar os fatores associados aos surtos na região para gerar modelos de previsão de riscos. Os dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação, de cobertura vacinal, variáveis ambientais como estrutura da paisagem, clima, distribuição das espécies e variáveis socioeconômicas serão avaliadas pelo método de pesos de evidência em ambiente de modelagem ambiental computacional. O modelo determinará os principais fatores relacionados ao

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.615.868

surto de febre amarela e em qual escala eles se aplicam, e a partir de então, o próprio modelo será capaz de prever e alertar as localidades de risco para a ocorrência de febre amarela, agilizando a tomada de decisão em saúde pública.

Metodologia Proposta:

O primeiro passo é a determinação de um modelo conceitual, envolvendo a representação das propriedades locais, assim como dos atributos temáticos e temporais, descrevendo as características e condições do espaço e tempo, e hierarquizando as representações. O modelo conceitual é composto pelas entidades mosquitos vetores, primatas não humanos e humanos. Os fatores que atuam sobre as entidades serão analisados através de técnica de modelagem espacial, que determinará aqueles fatores mais relevantes à ocorrência do surto de FA numa determinada localidade. O estudo da dinâmica espacial e temporal dos surtos de FA considerará todos os eventos ocorridos desde 1980 em Minas Gerais incluindo os Estados Rio de Janeiro, Espírito Santo, Bahia, Goiás, Mato Grosso do Sul e São Paulo. A inclusão destes Estados é em função da dinâmica do movimento do surto pela paisagem ao longo do tempo, como por exemplo, o surto de 2017, que se deslocou de Minas Gerais para o Espírito Santo e Rio de Janeiro. O estudo focará principalmente nos surtos de 2001, 2003, 2017 e 2018, períodos em que ocorreram maior número de casos em Minas Gerais.

entre 1980 e 2018 em Minas Gerais,

Rio de Janeiro, Espírito Santo, Bahia, Goiás, Mato Grosso do Sul e São Paulo. Os dados necessários para o estudo epidemiológico serão obtidos a partir da Ficha de Investigação de Febre Amarela do SINAN, da Ficha de Notificação/Investigação de Epizootias do SINAN e dos dados de Cobertura Vacinal em escala municipal.

Os dados socioeconômicos (IDH, população, população rural, faixa etária, razão sexual, escolaridade, índices econômicos, ambientais e sociais) estão disponíveis parte no SINAN e parte no IBGE. Os dados de PNH estão disponíveis no SINAN e em

boletins epidemiológicos. Os dados de ocorrência de PNH e de vetores estão disponíveis na plataforma SpeciesLink, na literatura e por meio de primatologistas e entomologistas. Os dados do histórico do clima para cada região e período serão obtidos no banco de dados climáticos do INPE.

Os dados futuros do clima serão baseados nas projeções climáticas do IPCC e operacionalizadas nos softwares Maxent e Bioclim. As imagens que gerarão os dados de uso e ocupação do território, para averiguar a influência da estrutura da paisagem na dinâmica dos surtos, serão obtidas no

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 2.615.868

Catálogo de Imagens do INPE. Estabelecido o modelo conceitual, iniciará a etapa das formulações matemáticas, automatizadas pelo ambiente computacional, cujas informações e dados disponíveis serão utilizados para a construção do modelo e para a avaliação e correção dos enunciados e das equações que descrevem o comportamento dinâmico dos elementos e processos do sistema. Diversos modelos matemáticos estão embutidos em softwares de modelagem, sendo possível a adaptação dos algoritmos para verificação, ajuste e calibragem dos modelos. Após a implementação o modelo, iniciará-se a fase de produção de resultados para o estabelecimento da escolha mais adequada dos fatores ajustados ao modelo, estabelecendo limites que representam a sua potencialidade de uso. Nesta fase, os fatores menos ajustados terão baixo peso no modelo e serão descartados, e os fatores mais ajustados terão maior peso de evidência e incorporarão o modelo. A calibração do modelo de um surto será baseada no surto subsequente, permitindo uma melhor calibração dos surtos até 2018. Finalmente, após a calibração do modelo, o mesmo será executado e utilizado para produzir as respostas à questão proposta.

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos apresentados pelos pesquisadores são:

Objetivo primário: responder a seguinte pergunta: Quais condições e fatores são determinantes para o desencadeamento e para a dinâmica de um surto de febre amarela em Minas Gerais?

Objetivo Secundário:

(i) realizar estudo da dinâmica espacial e temporal por meio de estudo epidemiológico histórico dos surtos de febre amarela em Minas Gerais e estados adjacentes,

(ii) determinar as condições e os fatores associados aos surtos através de modelos ambientais.

(iii) construir modelo dinâmico preditivo de surtos de febre amarela.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos são mínimos por tratar-se de análise de dados secundários, provenientes de diferentes instituições, que são disponibilizados ao público.

Os dados dos pacientes serão analisados em anonimato. Nenhuma identificação pessoal será utilizada durante a análise nem em publicações resultantes do estudo. Assegura-se o sigilo e a confidencialidade das informações.

Benefícios:

Todo ser humano será beneficiado pelo projeto proposto, uma vez que os dados obtidos e utilizados na pesquisa gerarão um sistema de alerta em saúde pública, agilizando a tomada de

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 2.615.868

decisão e evitando a infecção humana por febre amarela.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante nas áreas de Ciências da Saúde e Saúde Coletiva. De acordo com os pesquisadores o número de casos de FA no mundo tem aumentado ao longo das últimas duas décadas, em função da diminuição da imunidade da população à infecção, da colonização de ambientes silvestres, dos movimentos migratórios da população, da antropização e das mudanças climáticas (Brasil, 2015; IPCC, 2015).

A hipótese apresentada é que a dinâmica de espalhamento do surto ao longo do tempo se dá por corredores ecológicos e corredores de baixa cobertura vacinal. Barreiras ecológicas e epidemiológicas podem interferir na dinâmica de espalhamento dos surtos.

Tamanho da Amostra no Brasil: 950

Pede-se dispensa do TCLE pois não haverá aplicação de questionários. Haverá apenas análise de dados epidemiológicos, excluído os dados de identificação pessoal. Ainda assim,

nas situações pertinentes, esta pesquisa respeitará todos os quesitos normativos do Ministério da Saúde que versam sobre pesquisa envolvendo seres humanos.

Neste projeto, os processos ecológicos são surtos de febre amarela, onde fatores como as características epidemiológicas, socioeconômicas, climáticas e paisagísticas inter-relacionam em multinível, desde a escala do indivíduo até a escala do ecossistema. Os fatores que estão relacionados à ocorrência de um surto de febre amarela serão determinados através de técnicas de modelagem, cujos componentes, podem ser combinados de diferentes formas (Christofolletti, 2004; Soares-Filho et al, 2002).

Os dados a serem analisados são provenientes dos sistema de informação e agravos de notificações (SINAM), Secretaria do Estado de Saúde de Minas Geras, IBGE, Instituto de Pesquisas espaciais (INPA).

Critério de Inclusão:

Todo caso humano notificado e confirmado para febre amarela, nos estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Bahia, Goiás, Mato Grosso do Sul e São Paulo, de 1980 até 2018.

Previsão de término do projeto: 31/01/2021.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos estão corretos na sua apresentação, foram incluídos os seguintes documentos:

- 1- Informações básicas do projeto;
- 2- Projeto Detalhado;

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.615.868

- 3- Termo de Dispensa do TCLE;
- 4- Folha de Rosto;
- 5- Parecer Câmara Departamental;
- 6- Cronograma de atividades.

Recomendações:

Protocolo de Pesquisa atende de forma correta as exigências para o estudo. Recomenda-se, no entanto que se ajuste os procedimentos para os riscos mínimos apresentados no projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador apresentou de forma correta às exigências para o estudo, dessa forma, salvo melhor juízo, sou favorável a aprovação do projeto intitulado Dinâmica e fatores associados aos surtos de febre amarela em Minas Gerais, Brasil. Pesquisador Responsável: DAVID SOEIRO BARBOSA.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1094299.pdf	19/03/2018 15:20:11		Aceito
Folha de Rosto	cepfr.pdf	19/03/2018 15:19:18	DAVID SOEIRO BARBOSA	Aceito
Outros	parecerdept.pdf	19/03/2018 06:34:14	DAVID SOEIRO BARBOSA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetodetalhadoFebreAmarela.pdf	19/03/2018 06:31:07	DAVID SOEIRO BARBOSA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMODISPENSATCLE.pdf	19/03/2018 06:30:13	DAVID SOEIRO BARBOSA	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.615.868

Cronograma	CRONOGRAMAPROJFA.pdf	19/03/2018 06:29:44	DAVID SOEIRO BARBOSA	Aceito
Outros	85802418aprovacao.pdf	23/04/2018 21:25:18	Vivian Resende	Aceito
Outros	85802418parecer.pdf	23/04/2018 21:25:28	Vivian Resende	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 23 de Abril de 2018

Assinado por:
Vivian Resende
(Coordenador)