

## INVESTIGAÇÃO DO PROCESSO EPIDÊMICO-EPIZOÓTICO DA FEBRE AMARELA NO SUDESTE BRASILEIRO NO PERÍODO DE 2016-2018

## INVESTIGATION OF THE EPIDEMIC-EPIZOOTIC PROCESS OF YELLOW FEVER IN BRAZILIAN SOUTHEAST REGION IN THE PERIOD 2016-2018

Rafael Ramalho Cunha e Silva  
Escola Nacional de Saúde Pública – Fiocruz  
[rafaelrces@outlook.com](mailto:rafaelrces@outlook.com)

Beatriz Fátima Alves de Oliveira  
Escritório Regional do Piauí – Fiocruz  
[beatrizenf@gmail.com](mailto:beatrizenf@gmail.com)

Andréa Sobral  
Departamento de Endemias Samuel Pessoa – Escola Nacional de Saúde Pública – Fiocruz  
[andrea.almeida@ensp.fiocruz.br](mailto:andrea.almeida@ensp.fiocruz.br)

### RESUMO

**Objetivo:** O objetivo desse estudo foi investigar a relação da febre amarela - FA - com o clima e o ambiente, no processo epidêmico-epizootico de 2016-2018 ocorrido na região Sudeste brasileira. **Métodos:** A análise dos dados foi realizada por meio de quatro abordagens: análise espacial da situação epidemiológica; *clusters* de casos humanos e espacialização das epizootias nos mesmos; identificação de fatores ambientais e climáticos; e a correlação do risco relativo dos *clusters* e os fatores identificados. **Resultados:** No período estudado, a maioria dos casos positivos da doença ocorreu no estado de Minas Gerais seguido por São Paulo. Os *clusters* foram detectados nos anos de 2017 e 2018. O período de estudo apresentou os maiores valores de temperatura e os menores de precipitação em comparação ao período climatológico de 20 anos de análise. A sazonalidade marca o padrão temporal da doença, onde a maioria dos casos ocorre entre dezembro e maio, além disso, surtos ocorrem com periodicidade irregular, quando o vírus encontra condições favoráveis para a transmissão. O espaço se encontra em transformação constante, onde o uso e cobertura do solo possui a maior porcentagem ligada às áreas rurais, seguido das áreas florestais. Os resultados mostraram uma correlação entre o risco relativo dos *clusters* como fatores ambientais e climáticos. **Conclusão:** Os resultados apontam para a correlação dos fatores climáticos e ambientais, junto com a presença de vetores e primatas não-humanos - PNHs - geraram um cenário de vulnerabilidade para a região Sudeste, no qual deve-se avaliar planos em relação a saúde pública para a vacinação da população e controle dos vetores urbanos, que podem fazer com que a FA urbana reemerja.

**Palavras-chave:** Febre amarela. Mudança climática. Fatores ambientais. Agrupamento. Análise espacial.

### ABSTRACT

**Objective:** This study aimed to investigate the relationship between the occurrence of yellow fever - YF and the climate and environment during the epidemic-epizootic process in the Brazilian Southeast region from 2016 to 2018. **Methods:** the methodology considered four approaches: a spatial analysis of the epidemiological situation; detection of clusters of human cases and spatial distribution of epizootics in clusters; identification of environmental and climatic factors; and correlation of the relative risk of the clusters with the associated factors. **Results:** Most positive cases occurred in Minas Gerais and São Paulo. Clusters were detected in the years 2017 and 2018. The study period had the highest temperature values and the lowest precipitation compared to the 20-year climatological period of analysis. Seasonality marks the temporal pattern of the disease, where most cases occur between December and May. In addition, outbreaks occur with irregular periodicity when the virus finds favorable conditions for transmission. The constant transformation was observed

in geographic space, where land use and land cover have the highest percentage linked to rural areas, followed by forest areas. A correlation between the relative risk of clusters and environmental and climatic factors was confirmed. Conclusion: The correlation of climatic and environmental factors and the presence of vectors and non-human primates-PNHs generated a vulnerability scenario for the Southeast region. Public health plans for vaccinating the population and controlling urban vectors should be evaluated to prevent the re-emergence of urban YF.

**Keywords:** Yellow fever. Climate change. Environmental factors. Clustering. Spatial analysis.

## INTRODUÇÃO

A febre amarela (FA) é uma doença infecciosa e não contagiosa, que se mantém endêmica e enzoótica nas áreas consideradas de floresta tropicais na América e na África, gerando periodicamente surtos isolados ou epidemias que podem levar impacto à saúde pública em diferentes escalas (BARNETT, 2017; STAPLES; MONATH, 2011).

No Brasil, catalogou-se dois ciclos da FA: o urbano, que não é registrado desde 1942; e o silvestre, que ocorre até os dias atuais, restrito a região do bioma amazônico até 1999, quando houve a expansão da área de circulação do vírus, principalmente em direção às regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste do país (KAUL et al., 2018; MOUSSALLEM et al., 2019; VASCONCELOS, 2010). Os surtos da doença são, principalmente, relacionados aos primatas não humanos (PNH) em ciclos epizoóticos que variam de cinco a sete anos (VASCONCELOS, 2010).

Considera-se a FA uma doença sazonal, pois a ecologia do seu vírus é complexa e diversos fatores contribuem para a transmissão viral (STAPLES; MONATH, 2011). De modo geral, a atividade viral sofre aumento ao mesmo tempo em que a população do vetor aumenta, ou seja, são dependentes de fatores abióticos – físicos – para sua multiplicação e difusão no ambiente (ALMEIDA et al., 2019; STAPLES; MONATH, 2011). Esses fatores estão relacionados diretamente ao clima, no qual os seus principais parâmetros - temperatura e precipitação - influenciam no desenvolvimento dos vetores. Na América do Sul, esses parâmetros ocorrem, principalmente, entre os meses de janeiro a maio, onde é possível verificar o aumento de casos da enfermidade (ALMEIDA et al., 2019; STAPLES; MONATH, 2011). As elevadas temperaturas e índices pluviométricos podem favorecer a proliferação do mosquito e a dispersão e transmissão do vírus (VASCONCELOS, 2010).

A reemergência do ciclo silvestre fora da região amazônica, a partir do ano de 1999, expandiu a área de circulação do vírus para novas localidades do território brasileiro (CAVALCANTE; TAUIL, 2016; KAUL et al., 2018; MORENO; BARATA, 2011; REZENDE et al., 2018). Isso provavelmente encontra-se relacionado às mudanças sociais e ambientais no espaço (SILVA, 2021) decorrentes, por exemplo, do processo de urbanização acelerado e sem o processo de infraestrutura adequado (CAVALCANTE; TAUIL, 2016). Além, das mudanças nos fatores ambientais bióticos e abióticos à presença humana próxima a região onde coabitam vetores e hospedeiros vertebrados pode estar associada ao aumento de casos (ALMEIDA et al., 2019).

Nos anos de 2016 a 2018, ocorreu um processo epidêmico<sup>2</sup>-epizoótico<sup>3</sup> de FA de importante magnitude, principalmente na região Sudeste brasileira, que resultou em um elevado número de mortes em primatas não humanos, detectados principalmente em áreas de borda florestal, - cerca de 1.170 casos até julho 2017 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017) - e um aumento nos casos humanos - cerca de 764 casos confirmados até julho de 2017 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017) – (CHILDS et al., 2019; ESCOSTEGUY et al., 2019; REZENDE et al., 2018). Isso levantou um alerta, especialmente nos centros urbanos que registram o vetor urbano, *Aedes aegypti*, sendo transmissor de diversos

<sup>2</sup> O nível epidêmico pode ser definido como o aumento, em alguns casos repentinos, do número de ocorrências de casos de uma doença em uma comunidade ou região (DICKER et al, 2012; GORDIS, 2004).

<sup>3</sup> Ocorre quando em um momento ou local onde normalmente não se tem a ocorrência da doença, ou com uma frequência maior do que a esperada para o período (SHAPIRO-ILAN et al, 2012; WOBESER, 2007).

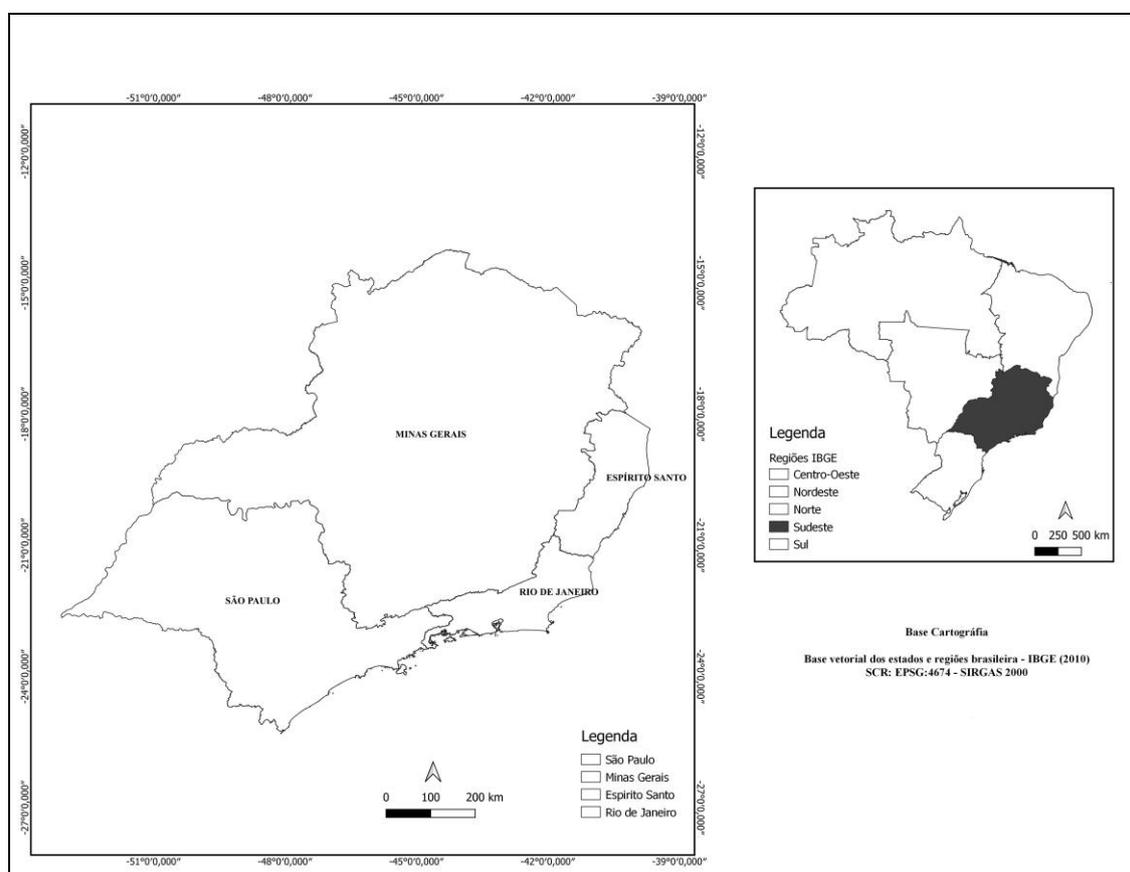
agentes etiológicos, principalmente, a dengue (ALMEIDA et al., 2019; PAIVA et al., 2019; POSSAS et al., 2018).

Nesse contexto, este estudo investigou a relação da febre amarela com o clima e o ambiente, no processo epidêmico-epizootico de 2016-2018 ocorrido na região Sudeste brasileira, com base nos registros de casos humanos e de epizootias.

## MÉTODOS

A área de estudo, região Sudeste brasileira, composta pelos estados de Espírito Santo (ES), Minas Gerais (MG), Rio de Janeiro (RJ) e São Paulo (SP) (figura 1) é uma área de importância demográfica e econômica para o país e abrange aproximadamente 88.371,433 milhões de habitantes ([https://ftp.ibge.gov.br/Estimativas\\_de\\_Populacao/Estimativas\\_2021/POP2021\\_20221212.pdf](https://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2021/POP2021_20221212.pdf)), de acordo com o IBGE, segundo as estimativas populacionais do Diário Oficial da União – DOU -, em 28 de agosto de 2019, ou seja, em torno de 42% da população do país. Além disso, apresenta uma diversidade econômica na qual se destacam a produção agrária e industrial, os grandes setores de comércio e de prestação de serviço.

Figura 1 – Mapa de localização da região Sudeste brasileira.



Fonte: IBGE. Mapa elaborado pelos autores.

O desenho de estudo foi do tipo ecológico onde se analisou o processo epidêmico-epizootico da FA no período de 2016-2018. Os dados epidemiológicos de casos humanos e epizootias utilizados foram oriundos da Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS –, de responsabilidade do Ministério da Saúde do Brasil<sup>4</sup>. Ressalta-se que os dados de epizootias não compreendem a toda população de PNH

<sup>4</sup> A febre amarela é uma doença de notificação compulsória ao SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação, devendo ser informada pelo Ministério da Saúde, Secretarias Estaduais de Saúde e Secretarias

existente na região Sudeste porque foram baseados na coleta de primatas que se encontram em áreas de borda florestal e de áreas acessíveis aos pesquisadores e/ou profissionais da vigilância local dos municípios.

Os fatores/variáveis climáticas como temperatura (temperatura média, mínima, máxima mensal) e precipitação mensal acumulada foram obtidos do conjunto de dados de reanálises ERA5-Land gerados pelo Copernicus Climate Change Service Information (<https://climate.copernicus.eu/climate-reanalysis>), com resolução 0,1° x 0,1° (com resolução de 9km), sendo observados no período de ocorrência das notificações da febre amarela em humanos e epizootias de primatas não humanos (2016-2018). Os dados das variáveis climáticas são disponibilizados por hora, sendo os mesmos modelados a partir de observações realizadas e disponibilizados no formato *NetCDF* (*Network Common Data Form*). Os arquivos nesse formato foram *arrays* que armazenam metadados em um mesmo arquivo constituído pelas seguintes dimensões: tempo, latitude e longitude (em pontos de grade) e as variáveis meteorológicas. Assim, um arquivo *NetCDF* que contém informações diárias de temperatura durante um mês é constituído de 30 grids, por meio dos quais são possíveis calcular as médias mensais -(SILVA, 2021).

Os elementos climáticos foram observados no período de ocorrência das notificações de casos humanos e epizootias de primatas não humanos (2016-2018), e em um período climatológico de 20 anos que abrange de 1996-2018. Esse período foi selecionado, pois como demonstra a literatura sobre febre amarela, o agravo se disseminou para outras regiões do país no final da década de 1990, deixando de ser assim endêmica ao bioma amazônico (MUÑOZ SABATER, 2019). A comparação dos dados climáticos em um período de 20 anos (1996-2015) e do período do processo epidêmico-epizootico foi realizada por meio do teste não paramétrico Mann-Whitney (*Wilcoxon rank-sum test*), não sendo levados em consideração os efeitos climáticos globais, como *El Niño* e *La Niña*.

Enquanto os fatores ambientais foram obtidos do programa MapBiomas, disponível no site <https://brasil.mapbiomas.org/> (ATBD, 2019). Para a análise, foram consideradas as características dos biomas e os usos e cobertura do solo, como o uso agrícola, urbano e os fragmentos florestais. A apresentação dessas características foi dada em tamanho percentual em comparação ao tamanho do estado, ou seja, calculados os percentuais de *pixels* correspondentes a cada classe em cada estado. As informações climáticas e do uso e cobertura do solo foram referentes aos agrupamentos localizados em cada estado, sendo estes localizados no bioma Mata Atlântica.

Para a análise dos *clusters* de casos humanos utilizou-se o programa SatScan, no qual identificou-se agrupamentos para cada estado da região Sudeste. A varredura espaço-temporal realizada tem como base o modelo discreto de Poisson que leva em consideração o número de casos e a população sob risco no tempo. Foram identificados o *cluster* primário, ou seja, aquele com a menor probabilidade de ter ocorrido ao acaso e com máxima verossimilhança, e os *clusters* secundários no conjunto de dados, sendo ordenados de acordo com seus testes estatísticos de razão de verossimilhança. O método fornece o risco relativo (RR) – valor que representa o quanto uma área é mais ou menos susceptível a ter a presença do evento em relação às demais áreas de todo o território estudado. O RR indica a incidência de casos de FA dentro do *cluster* em relação à incidência fora do *cluster*.

Os *clusters* foram detectados com base nos casos humanos de FA, população e coordenadas de latitude e longitude (dados extraídos dos centroides dos polígonos que delimitam as áreas municipais) e período da ocorrência dos casos (01/01/2016 a 31/12/2018). Na análise foi mantida a proporção de 50% da população. Foram testados diferentes tamanhos de raios, sendo ao final selecionado raio de 40Km que apresentou os melhores resultados. Para este trabalho considerou-se os *clusters* que apresentaram um p-valor menor que 0,05 e estes foram nomeados de acordo com as siglas de seus estados e numerados de acordo com seu p-valor.

Os *clusters* foram identificados e separados por ano, para a análise dos fatores ambientais e climáticos nos anos referentes ao processo epidêmico-epizootico da FA. A Correlação de *Spearman* foi usada para analisar a relação entre o risco relativo dos *clusters* de FA identificados e os fatores climáticos (temperatura média, mínima, máxima mensal e precipitação mensal acumulada) e ambientais (uso e cobertura do solo).

---

Municipais de Saúde, como consta na Portaria GM/MS Nº 420, de 2 de março de 2022. As competências de SVS se encontram no decreto nº 4.726/2003, artigo 34 do Decreto nº 9.795/2019 e Decreto nº 11.358/2023.

### Parecer ético

Nº 09/2020 - O projeto de mestrado acadêmico “Mudanças climáticas e ambientais e seus efeitos na ocorrência da Febre Amarela na região Sudeste brasileira”, conforme versão encaminhada ao Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, em 10/06/2020, por e-mail, utilizará dados de acesso público e irrestrito, sendo, portanto, dispensado de apreciação ética pelo Sistema CEP-CONEP.

### RESULTADO

No processo epidêmico-epizootico da febre amarela de 2016-2018 foram registrados 2.101 casos humanos e 6.395 epizootias, sendo a maioria notificados no estado de Minas Gerais, seguido por São Paulo. No entanto, observa-se que embora Minas Gerais tenha tido maior número de casos, apresentou uma média menor por conta do grande número de municípios que registraram casos da doença (Tabela 1).

Tabela 1 – Medidas de resumo da febre amarela nos estados região Sudeste nos anos do processo epidêmico-epizootico (2016-2018) dos casos humanos e epizootias PNH.

Período 2016 - 2018									
Casos humanos									
Estados	Municípios	Casos	Média	SD <sup>5</sup>	Mínimo	Máximo	P25 <sup>6</sup>	P50 <sup>7</sup>	P75 <sup>8</sup>
Espírito Santo	38/78	252	6,63	7,34	1,00	36,00	1,50	4,50	9,00
Minas Gerais	190/853	975	5,13	7,95	1,00	53,00	1,00	2,00	5,00
Rio de Janeiro	45/92	303	6,73	11,01	1,00	65,00	1,00	4,00	6,00
São Paulo	87/645	571	6,56	18,69	1,00	164,00	1,00	2,00	5,50
Epizootias									
Estados	Municípios	Epizootias	Média	SD	Mínimo	Máximo	P25	P50	P75
Espírito Santo	58/78	983	19,66	32,20	1,00	190,00	1,00	9,00	19,50
Minas Gerais	717/853	3154	6,01	11,72	1,00	166,00	1,00	3,00	6,00
Rio de Janeiro	65/92	291	5,82	11,06	1,00	67,00	1,00	2,00	4,75
São Paulo	276/645	1967	9,64	22,75	1,00	216,00	1,00	2,00	5,00

Fonte: Elaborado pelos autores

<sup>5</sup> Desvio-Padrão

<sup>6</sup> 1° Quartil

<sup>7</sup> Mediana

<sup>8</sup> 3° Quartil

Na identificação dos *clusters* espaço-temporais de casos de FA, a figura 2 demonstra os *clusters* por ano de ocorrência e a sobreposição destes na distribuição das epizootias, no período de 2016-2018. Enquanto a tabela 2 apresenta as principais informações dos *clusters* com significância estatística.

Nota-se que o estado do ES apresentou três *clusters* no ano de 2017 (ES1, ES2 e ES3), localizados na região Centro-Sul do estado e que estes ocorreram no ano em que se apresentou o maior número de casos de FA do processo epidêmico-epizoótico (figura 2).

Na tabela 2, nota-se que ES1 apresentou maior risco relativo - RR (61,14), sendo o de maior número de casos (114) e o conglomerado mais verossímil (LLR. 320,33), o que representa que está mais distante de ser um *cluster* gerado ao acaso. A relação observado/esperado foi de 33,83, ou seja, a população encontra-se 33,83 vezes mais exposta à doença do que deveria estar.

Ao sobrepor os *clusters* no mapa de epizootias, no ES1 a maioria dos municípios apresenta mais de 20 epizootias de PNHS infectados no período de 2016 a 2018; já o ES2 e ES3 apresentaram apenas um município com mais de 20 epizootias PNHS infectados, os demais municípios nesses *clusters* apresentaram valores abaixo desse quantitativo.

No estado de MG, as estatísticas de varredura detectaram 21 *clusters*, sendo 17 agrupamentos representativos, com p-valor menor que 0,05 (figura 2). Ressalta-se que foram encontrados dois agrupamentos (MG9 e MG14) que apresentam apenas um município. Este último encontra-se próximo ao MG1 e o primeiro localizado entre MG12 e MG8. No ano de 2017 foram detectados sete *clusters*, sendo o MG4 o mais verossímil (LLR=353093,77); e o MG1 com o maior risco relativo (87,42) e a maior razão entre os casos observados/estimados (87,42). Os agrupamentos concentraram-se na porção leste e sudeste do estado e próximos das fronteiras com os estados da Região Sudeste.

No ano de 2018 foram detectados nove agrupamentos, sendo MG7 o mais verossímil (LLR=698094,38); MG9 com um único município (São Thomé da Letras) e apresentado a maior razão de casos observados/esperados (110,28) e o maior risco relativo (111,65). Embora o estado tenha apresentado casos humanos de FA no ano de 2016 não foram constatados agrupamentos nas análises espaço-temporal (significativos e não significativos).

A sobreposição dos *clusters* com o mapa de epizootias (figura 2) do período mostrou que as epizootias se distribuem por quase todo o território estadual, conseqüentemente os *clusters*, em sua maioria, se encontram em áreas que apresentam epizootias. Os agrupamentos MG4 e MG10, do ano de 2017, se encontram próximo à fronteira do RJ e foram os que apresentam a maior concentração de epizootias; em contrapartida os *clusters* de 2018 (MG2, MG3, MG16 e MG11) se localizaram em uma área com concentração de epizootias na área leste e sudeste do estado.

O estado do RJ apresentou sete agrupamentos com significância estatística (p-valor<0,05) (tabela 2). Dentre estes, um *cluster* ocorreu no ano de 2017 e seis no ano de 2018. Quatro *clusters* localizaram-se na região ao sul do estado e três ao norte do estado. O *cluster* RJ4 é o único de ocorrência no ano de 2017, se localizando próximo do *cluster* RJ2.

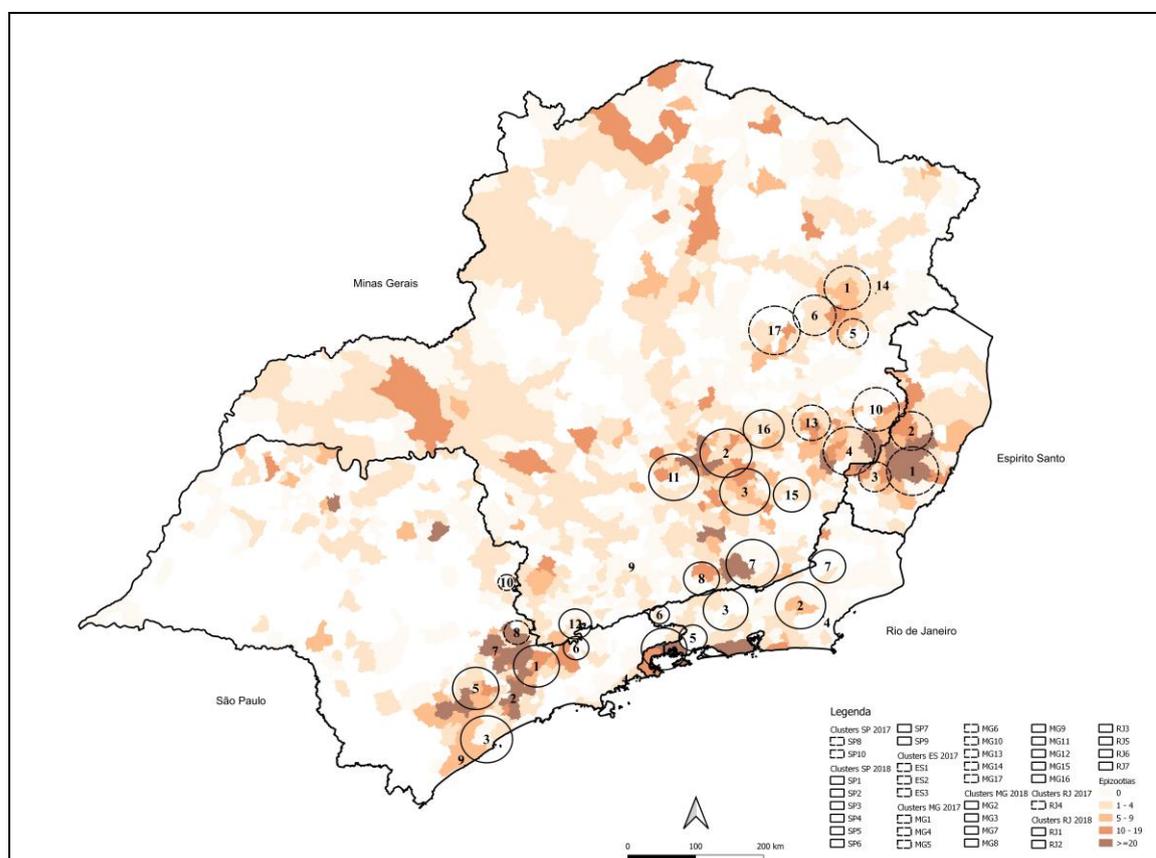
No ano de 2017, o *cluster* RJ4 apresentou verossimilhança de 32,75, razão de casos observados/esperados de 159,90 e risco relativo de 164,21. No ano de 2018 foram observados seis agrupamentos, sendo o RJ1 o mais verossímil (LLR=232,25), com uma razão de casos observados/esperados de 51,76, ou seja, a população desses municípios encontra-se 51,76 vezes mais exposta à doença do que deveria estar (figura 2). Observa-se na figura 2 que a maioria dos raios de influência dos *clusters* teve sob áreas que apresentam pelo menos um município com presença de epizootias, com exceção do RJ4, que se localiza em área que não possuía epizootias de PNH.

A varredura espaço-temporal detectou 17 *clusters* de casos humanos de FA em diferentes pontos de SP, sendo 10 agrupamentos significativos (figura 2). Três agrupamentos encontram-se na área litorânea do estado (SP3, SP4 e SP9), quatro próximos a divisa de SP com MG (SP1, SP6, SP8 e SP10), um próximo a capital paulista (SP5) e um próximo ao município de campinas (SP7). A capital do estado representou o agrupamento SP2; além desse, outros *clusters* também possuem apenas

um município como o SP4, próximo ao RJ1 se conectando pela serra da Bocaina, o SP7 que fica entre SP5 e SP8 e o SP9, na área litorânea próxima ao *cluster* SP3.

Em 2017 foram detectados dois *clusters*, sendo SP8 o mais verossímil (LLR= 22,84); o *cluster* SP10 apresentou a maior razão de casos observados/esperados (65,35) e o maior risco relativo (65,70). Já no ano de 2018 foram detectados oito agrupamentos, sendo SP1 o mais verossímil (LLR= 1.023,64); o *cluster* SP4, composto apenas pelo município de Ubatuba, onde a população encontra-se 423,30 vezes mais exposta à doença (observado/esperado) e com maior risco relativo (431,64). Ressalta-se que o estado apresentou casos de FA no ano de 2016, mas não foram constatados agrupamentos nas análises espaço-temporal (significativos e não significativos). Observa-se na figura 2 que SP1, SP2 e SP8 possuem municípios que apresentam elevados números de epizootias, sendo 539, 189 e 129 respectivamente, no período de 2016-2018.

Figura 2 – Distribuição espacial das epizootias de FA em PNH na Região Sudeste com sobreposição dos *clusters* de casos humanos de FA.



Fonte: Dados da SVS para os casos e epizootias. Mapa elaborado pelos autores.

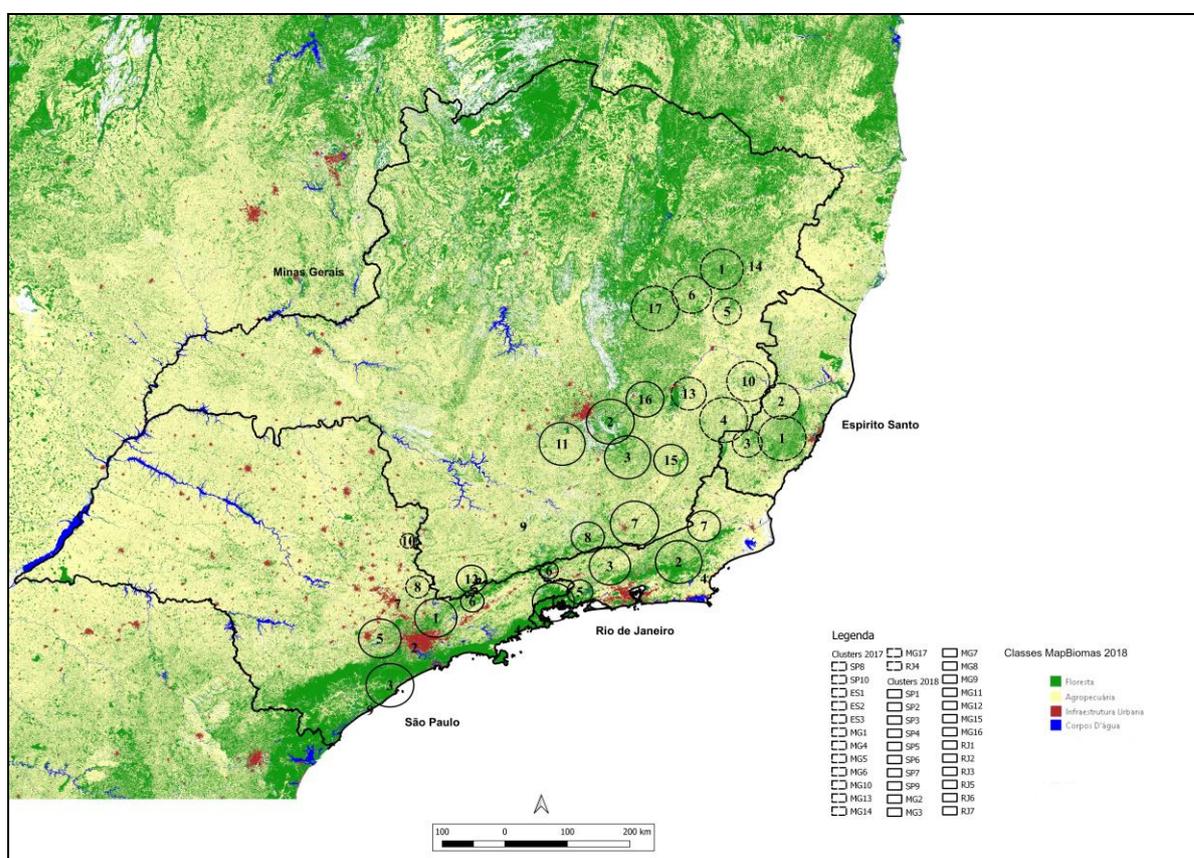
Tabela 2 – Descrição dos *clusters* da Região Sudeste no período de 2016 a 2018.

CLUSTER	Nº de municípios	LLR	Observado	Esperados	Razão (observado/esperado)	RR
<b>2017</b>						
ES1	8	320,33	114	3,37	33,83	61,14
ES2	7	66,06	51	6,33	8,05	9,85
ES3	4	42,86	32	3,64	8,78	9,92
MG1	5	91068,10	123	1,41	87,42	99,92
MG4	17	353093,77	119	5,45	21,83	24,73
MG5	5	42884,30	26	0,66	39,20	40,25
MG6	6	68874,32	28	1,07	26,24	26,98
MG10	7	90863,52	22	1,41	15,64	15,98
MG13	10	98825,04	15	1,53	9,81	9,95
MG14	1	141222,19	16	2,18	7,33	7,44
MG17	11	77200,08	9	1,20	7,53	7,59
RJ4	1	32,75	8	0,05	159,90	164,21
SP8	6	22,84	12	0,70	17,04	17,38
SP10	2	9,59	3	0,05	65,35	65,70
<b>2018</b>						
MG2	10	491583,74	145	7,60	19,07	22,23
MG3	16	195038,81	105	3,00	35,03	39,14
MG7	22	698094,38	64	10,77	5,94	6,29
MG8	6	38865,30	19	0,59	32,02	32,64
MG9	1	7077,97	12	0,11	110,28	111,65
MG11	14	138658,59	24	2,14	11,21	11,47
MG12	8	75533,53	18	1,16	15,52	15,79
MG15	12	168869,84	16	2,59	6,18	6,26
MG16	9	290001,35	20	4,46	4,49	4,56
RJ1	2	232,25	75	1,45	51,76	68,46
RJ2	10	194,01	81	3,24	24,98	33,74
RJ3	10	163,67	69	2,76	24,96	32,03
RJ5	3	19,82	10	0,54	18,40	19,00
RJ6	2	14,48	10	0,97	10,36	10,68
RJ7	5	10,94	7	0,59	11,81	12,07
SP1	11	1023,64	269	2,95	91,18	172,31
SP2	1	127,02	29	0,14	210,50	221,77
SP3	6	77,14	24	0,37	65,23	68,07
SP4	1	55,66	11	0,03	423,30	431,64
SP5	14	54,95	33	2,54	12,97	13,71
SP6	3	29,85	11	0,28	39,60	40,37
SP7	1	27,05	7	0,05	127,71	129,29
SP9	1	19,24	5	0,04	125,85	126,96

Fonte: Dados da SVS para os casos e IBGE para a população. Tabela elaborada pelos autores.

Ao analisar os dados do MapBiomias, como pode ser observado na figura 3, no período do processo epidêmico-epizootico, os agrupamentos encontram-se em municípios onde a maior parte de sua classificação foram ligados às áreas florestais (áreas verdes) e as atividades de agropecuária (áreas amarelas), e em poucos ligados às áreas urbanas (áreas vermelhas). Os estados apresentaram municípios com áreas florestais variando de 3.655,63km<sup>2</sup> a 17.171,70km<sup>2</sup> e com atividades de agropecuária de 5.688,66km<sup>2</sup> a 34.712,09km<sup>2</sup>. Os agrupamentos do ES apresentam uma área agrícola de 12,35% e a área florestal 7,93%; o estado de MG a área agrícola representou 5,92% e a área florestal, 2,93%; no RJ a área agrícola de 16,92% e a área florestal de 13,03% em relação ao tamanho do estado. O estado de SP, diferente dos outros estados, a área florestal representa uma maior porcentagem (2,71%) que a área agrícola (2,30%) em relação à área do estado.

Figura 3 – Classificação do uso e cobertura do solo na Região Sudeste com sobreposição dos clusters de casos humanos de FA.

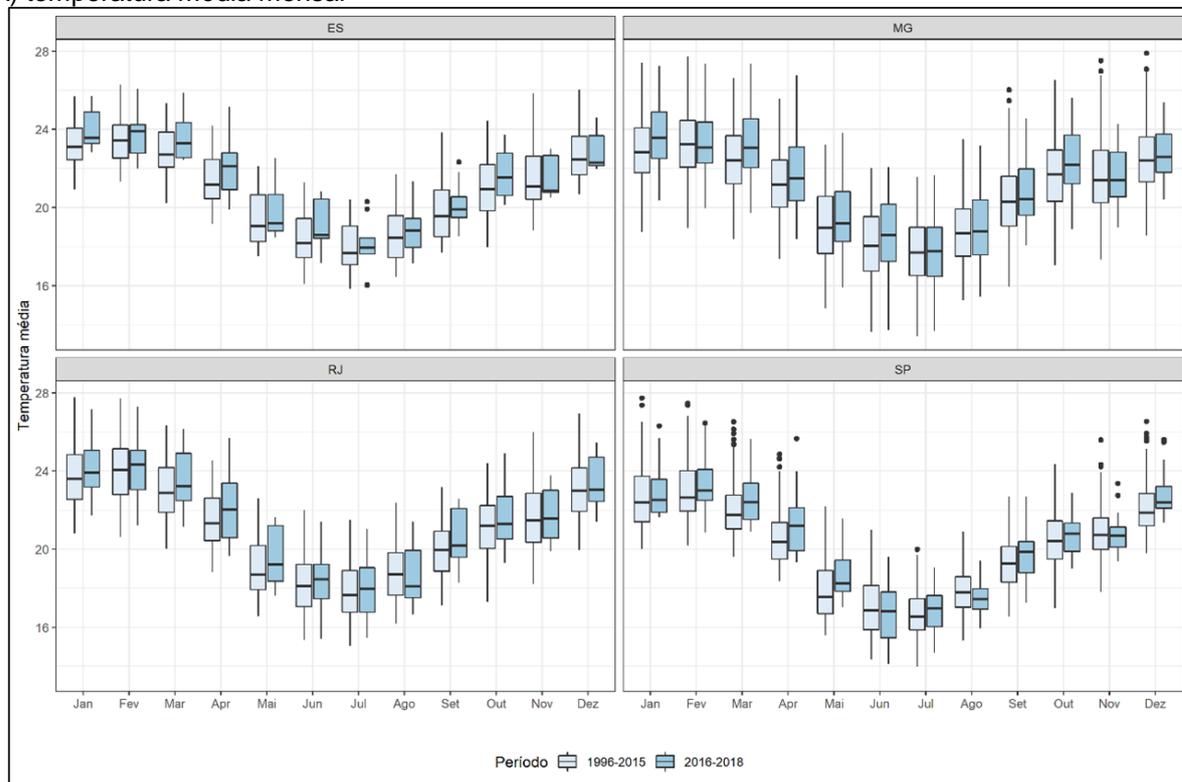


Fonte: Classificação realizada pelo MapBiomias. Mapa elaborado pelos autores.

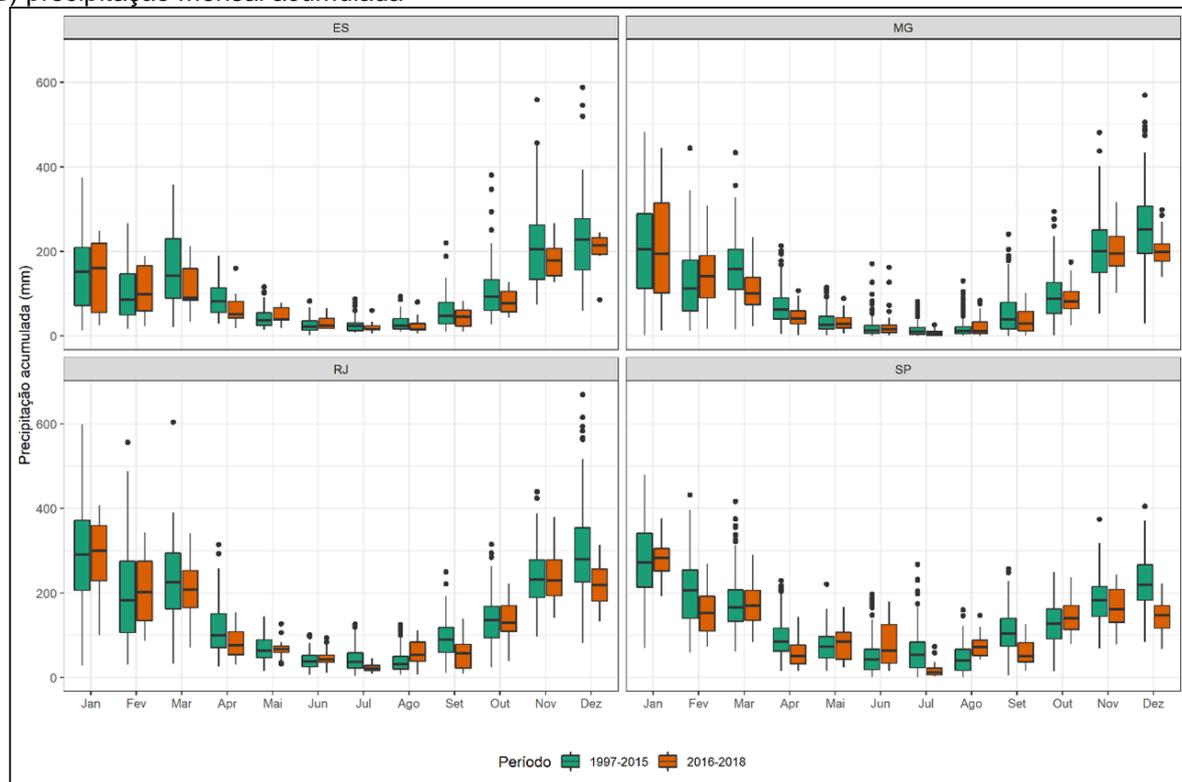
Os valores médios mensais da temperatura em um período de 20 anos - 1996 a 2015 - e a temperatura no processo epidêmico-epizootico de 2016-2018, e da precipitação nesses mesmos períodos foram apresentados nas figuras 4A e 4B. Os valores médios mensais da temperatura e acumulados da precipitação no processo epidêmico-epizootico de 2016-2018 comparados aos valores climatológicos (período de 20 anos), não foram estatisticamente diferentes. Vale ressaltar que em ambos os períodos analisados (de 20 anos climatológicos e do período de ocorrência do evento estudado), houve a ocorrência de fenômenos climáticos globais como *El Niño* e *La Niña* (CENTER, [s.d.]). Embora esses fenômenos tenham sido incluídos na análise, os seus respectivos impactos no processo epidêmico-epizootico de 2016-2018 não foram aprofundados.

Figura 4 – Temperatura média mensal e precipitação mensal acumulada durante o processo epidêmico-epizoótico (2016-2018) e no período de 20 anos (1996-2015) nos estados da Região Sudeste.

A) temperatura média mensal



B) precipitação mensal acumulada



Fonte: Copernicus Climate Change Service Information. Gráficos elaborados pelos autores.

A distribuição média mensal da temperatura e acumulada da precipitação mostra a sazonalidade desses parâmetros, com as maiores médias de temperatura e precipitação registradas entre os meses de janeiro e março. No conjunto de dados, o mês de janeiro apresentou temperaturas médias mensais maiores no período epidêmico-epizootico em todos os estados, exceto SP que nesse mês registrou valores de temperatura menores que no período de 20 anos. No mês fevereiro, o terceiro quartil (P75) se encontra no mesmo nível de ambos os períodos de análise para todos os estados da região (figura 4A).

Em MG no mês de julho, a temperatura média mensal foi igual em ambos os períodos; no ES em julho, agosto e setembro as temperaturas mensais do período de 20 anos foram maiores e no mês de novembro, o P75 esteve no mesmo nível; no RJ no mês de junho, o P75 ficou no mesmo nível, nos outros meses o período epidêmico-epizootico possui a maior temperatura média mensal; em SP os meses de agosto e novembro seguem a mesma tendência para o mês de janeiro, com valores menores no período epidêmico-epizootico do que nos 20 anos climatológicos (figura 4A).

Na figura 5, observam-se as correlações entre o risco relativo dos *clusters*, em relação às características climáticas – temperatura e precipitação - e de uso e cobertura do solo. O RR está correlacionado positivamente com precipitação ( $r=0,37$ ,  $p$ -valor $<0,05$ ), lavoura temporária ( $r=0,33$ ,  $p$ -valor $<0,001$ ) e atividades de agropecuária ( $r=0,50$ ,  $p$ -valor $<0,05$ ). Em relação às correlações negativas nota-se que duas variáveis foram correlacionadas com o RR, à formação savânica ( $r= -0,32$ ,  $p$ -valor $<0,05$ ) - e área de pastagem ( $r= -0,19$ ,  $p$ -valor $<0,05$ ). Essa condição pode estar relacionada à menor precipitação, que apresentou uma correlação inversa com a formação savânica de  $-0,49$ .

Figura 5 – Matriz de Coeficiente de Correlação de *Spearman* entre RR, fatores climáticos e uso e cobertura do solo nos *clusters* identificados nos estados da região Sudeste.

	RR	Temp. Média	Temp. Mín.	Temp. Máx.	Precipitação	Flo. Plantada	Form. Florestal	Form. Savânica	Mangue	Lav. Perene	Lav. Temporária	Agropecuária	Pastagem	Infra. Urb.
RR	1.00													
Temp. Média	-0,12	1.00												
Temp. Mín.	0,03	0,95	1.00											
Temp. Máx.	-0,27	0,9	0,77	1.00										
Precipitação	0,37**	-0,11	0,02	-0,36**	1.00									
Flo. Plantada	0,24	-0,15	-0,12	-0,15	-0,15	1.00								
Form. Florestal	0,2	0,08	0,2	0,01	0,41**	-0,02	1.00							
Form. Savânica	-0,32**	-0,07	-0,2	0,03	-0,49***	0,04	-0,88	1.00						
Mangue	0,4	0,02	0,16	-0,12	0,67	-0,24	0,79	-0,79	1.00					
Lav. Perene	0,19	-0,19	-0,16	-0,19	-0,18*	0,98**	-0,05	0,05*	-0,25	1.00				
Lav. Temporária	0,33***	-0,21	-0,22	-0,28**	0,12	0,43*	-0,35	0,37**	0,02	0,46	1.00			
Agropecuária	0,50**	-0,11	0,04	-0,25	0,48**	0,54	0,62	-0,68	0,62	0,53**	0,27	1.00		
Pastagem	-0,19**	0,15	0,17	0,16*	0,07	-0,80**	0,07	-0,19**	0,1	-0,79	-0,7	-0,46	1.00	
Infra. Urbana	0,37	0,02	0,16	-0,12	0,62	-0,1	0,86	-0,9	0,95	-0,1	-0,11	0,71	0,1	1.00

\* $p$ -valor $<0,10$ ; \*\* $p$ -valor $<0,05$ ; \*\*\* $p$ -valor $<0,001$ . Fonte: Elaboração dos autores.

## DISCUSSÃO

A febre amarela silvestre reemerge na região extra-amazônica do Brasil, historicamente, na forma epizootica e epidêmica, causando surtos de magnitude, extensão e período variáveis que são imprevisíveis, especialmente em áreas mais suscetíveis (COSTA et al. 2011). Nos últimos 20 anos, a

maior recorrência dessas reemergências foi nos períodos de 1998-2003 na região Centro-Oeste; de 2007-2009 com maior concentração de casos nas regiões Centro-Oeste e Sul; de 2014-2018 onde a maioria dos registros de febre amarela ocorreu na Bahia, em Minas Gerais, em São Paulo, no Paraná e no Rio Grande do Sul. Este último cenário caracterizou uma expansão da área de circulação viral no País, afetando áreas consideradas indenes, onde o vírus não era registrado há décadas.

No presente estudo considerou-se o processo endêmico-epidêmico de 2016-2018 da FA na região Sudeste, e sua relação com os fatores climáticos e o uso e cobertura do solo. Os *clusters* em 2017 concentraram-se em MG e ES e em 2018, a maioria dos casos humanos de FA manteve-se em Minas Gerais seguindo um movimento para o sul, atingindo outras partes do estado, além do Rio de Janeiro e São Paulo. Esse padrão espaço-temporal indica uma possibilidade de persistência viral, já confirmada na região Sudeste, com casos confirmados de epizootias de PNH de FA em Minas Gerais e São Paulo ao longo de dois anos (ABREU et al., 2019; REZENDE et al., 2018).

A sazonalidade marca o padrão temporal da febre amarela, onde a maioria dos casos ocorre entre dezembro e maio, além disso, surtos ocorrem com periodicidade irregular, quando o vírus encontra condições favoráveis para a transmissão. Alguns aspectos podem ser observados, como a temperatura e a precipitação elevadas; alta densidade de vetores e hospedeiros primários; a presença de indivíduos suscetíveis; a mobilidade de pessoas em períodos virêmicos; as baixas coberturas vacinais; a falta ou precariedade dos programas de controle dos vetores; a intensificação de transporte de mercadorias entre Estados que pode colaborar com a disseminação dos vetores no espaço; mudanças nos hábitos da população; armazenamento de água em período de seca; e até mesmo novas linhagens do vírus. Este contexto proporciona a dispersão da doença para além dos limites da área endêmica, conforme observado nesse processo epidêmico-epizootico de 2016-2018 (MINISTERIO DA SAÚDE, 2017b).

A dinâmica populacional e a presença de vetores e primatas não humanos (ARDEN, 2003; KAUL et al., 2018) são considerados fatores para expansão da doença. Além disso, elementos climáticos e o uso e cobertura do solo devem ser considerados como fatores que podem influenciar a ocorrência da febre amarela. Paiva et al. (2019) considera que a identificação de áreas com o risco de ocorrência de febre amarela silvestre em seres humanos possui fatores correlacionados entre os quais, o uso e cobertura do solo, temperatura e precipitação, altitude, existência de epizootias primatas não humanos, vetores e distância das áreas com presença humana das florestas.

Na sobreposição de casos humanos e de epizootias de FA observou-se que o padrão silvestre da doença em 2016-2018 era esperado, já que as epizootias ocorrem geralmente antes e/ou concomitantes aos surtos que afetam a população humana (BRASIL, 2019). Os resultados de um modelo de nicho ecológico apontam que a distribuição de epizootias de PNH foi mais difusa do que para casos humanos e geograficamente disseminados no início do surto, com dois focos principais, nos estados de Minas Gerais e São Paulo (DE THOISY et al., 2020).

O estudo de Bonaldo et al. (2017) indica mutação nas enzimas de replicação viral no início do surto. Em outro estudo foi apontado que o vírus da febre amarela responsável pelo processo epidêmico no período de 2016 a 2018 na região Sudeste pertence a uma linhagem monofilética, possivelmente oriunda da região Centro-Oeste que caminhou para a região Sudeste (REZENDE et al., 2018).

A região Sudeste abrange dois biomas, o de Mata Atlântica e o de Cerrado e neste estudo, os *clusters* concentraram-se no bioma de Mata Atlântica, indicando um potencial para o estabelecimento de um ciclo de transmissão enzoótica da febre amarela (ABREU et al., 2019; CUNHA et al., 2019), corroborando com o conhecimento de que o vírus da FA necessita, para sua manutenção, de ambientes florestados com capacidade para albergar espécies de vetores silvestres e hospedeiros de primatas não-humanos - PNHs (MORENO; BARATA, 2011).

Em nosso estudo, as áreas de agropecuária representam a maior parte do uso e coberturas dos estados seguidos pelas áreas florestais. As áreas de transição entre a agropecuária e as áreas florestais podem funcionar com um corredor de áreas verdes, permitindo a circulação de PNHs e vetores para novas áreas. Com isso geram riscos aos trabalhadores do campo muitas vezes não vacinados, e predominantemente em indivíduos do sexo masculino (DE OLIVEIRA FIGUEIREDO et al., 2020; MOUSSALLEM et al., 2019).

A proximidade dos centros urbanos de áreas rurais a áreas florestadas com presença de vetor e primatas não humanos (devido as dinâmicas socioeconômicas), as elevadas temperaturas e

precipitação acima de 100mm (principalmente no verão), permitiram o avanço da febre amarela pelos municípios da região Sudeste, o que possibilitou o aumento dos casos humanos e uma possível vulnerabilidade dos estados com relação à febre amarela silvestre.

Ao analisar os fatores climáticos, os autores Hamrick et al (2017), Nava et al (2017), Kaul et al. (2018), Possas et al (2018), Paiva et al (2019) ressaltam a influência deles na ocorrência da febre amarela na região Sudeste e consideram que temperaturas médias mais altas e taxas de precipitação mais elevadas fornecem habitat favorável para o desenvolvimento larval criando mais condições para oviposição e habitats larvais, aumentando a densidade de vetores como *Haemagogus* e *Aedes*. Além disso, as mudanças na temperatura aumentam a velocidade na pupação, a competência do sistema imunológico e a frequência das refeições, e reduz o período extrínseco de incubação do vírus, o que representa o tempo que o mosquito adquire a infecção e se torna infeccioso (HAMLET et al., 2018). A precipitação intensa pode influenciar não apenas no aumento dos vetores, mas também na expansão periódica das áreas endêmicas da FA (HAMLET et al., 2018; MONATH; VASCONCELOS, 2015; NAVA et al., 2017).

Em um estudo realizado por De Thoisy et al. (2020), foi observado que as variáveis climáticas contribuíram mais para a ocorrência de FA em 2017 do que as variáveis humanas, enquanto em 2018, houve predominância das atividades humanas influenciando a probabilidade de ocorrência de FA. Em nosso estudo, a única variável de clima que mostrou correlação positiva foi à precipitação, ou seja, os *clusters* de risco foram aqueles com maior precipitação acumulada no processo epidêmico-epizootico (2016-2018).

Outra questão ligada ao clima foi à ocorrência de fenômenos climáticos como *El Niño* e *La Niña*, uma vez que estes interferem na temperatura e na precipitação, afetando diretamente o ciclo da doença e podem servir como instrumento que impulsiona a disseminação da doença pelo território. Quando o clima do período do processo epidêmico-epizootico foi comparado ao período climatológico (20 anos), observou-se um aumento das temperaturas médias e redução da precipitação, especialmente nos meses de maior ocorrência da doença. Não é possível afirmar com esses resultados que *EL Niño* (2014-2016) que apresentou eventos extremos de temperatura pode ter influenciado no aumento das condições climáticas favoráveis a transmissão da febre amarela na região (LUCENA et al. 2020).

Nesse contexto, a correlação dos fatores climáticos e ambientais, junto com a presença de vetores e PNHs e baixa taxa de vacinação (DE THOISY et al., 2020), geraram um cenário de vulnerabilidade para a região Sudeste, no qual deve-se avaliar planos em relação a saúde pública para a vacinação da população e controle dos vetores urbanos, que podem fazer com que a FA urbana reemerja.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS pela disponibilização dos arquivos de casos humanos e epizootias de febre amarela utilizados para a realização deste trabalho (Alessandro Pecego Martins Romano - [alessandro.romano@saude.gov.br](mailto:alessandro.romano@saude.gov.br) e Daniel Garkauskas Ramos - [daniel.ramos@saude.gov.br](mailto:daniel.ramos@saude.gov.br)).

O trabalho teve apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 e o INOVA/Fiocruz (VPPCB-008-FIO-18-2-7).

## REFERÊNCIAS

ABREU, F. V. S. DE et al. Combination of surveillance tools reveals that Yellow Fever virus can remain in the same Atlantic Forest area at least for three transmission seasons. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 114, p. e190076, 2019. <https://doi.org/10.1590/0074-02760190076>

ALMEIDA, M. A. B. DE et al. Predicting Yellow Fever Through Species Distribution Modeling of Virus, Vector, and Monkeys. **EcoHealth**, v. 16, n. 1, p. 95–108, 2019. <https://doi.org/10.1007/s10393-018-1388-4>

ATBD. Algorithm Theoretical Basis Document. MapBiomas General 462 “Handbook”. Collection 4, versão 1.0. 2019.

BARNETT, E. D. Yellow Fever. In: **International Encyclopedia of Public Health**, p. 484–490, 2017. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803678-5.00501-4>

- BONALDO, M. C. et al. Genome analysis of yellow fever virus of the ongoing outbreak in Brazil reveals polymorphisms. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 6, p. 447–451, 2017. <https://doi.org/10.1590/0074-02760170134>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 3ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 740 p.
- CAVALCANTE, K. R. L. J.; TAUILL, P. L. Características epidemiológicas da febre amarela no Brasil, 2000-2012. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 1, p. 10–1, 2016. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742016000100002>
- CENTER, N. C. P. **NOAA's Climate Prediction Center**. Disponível em: [https://origin.cpc.ncep.noaa.gov/products/analysis\\_monitoring/ensostuff/ONI\\_v5.php](https://origin.cpc.ncep.noaa.gov/products/analysis_monitoring/ensostuff/ONI_v5.php). Acesso em: 17 mar. 2021.
- CHILDS, M. L. et al. Mosquito and primate ecology predict human risk of yellow fever virus spillover in Brazil. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 374, n. 1782, 2019. <https://doi.org/10.1098/rstb.2018.0335>
- CUNHA, M. S. et al. Epizootics due to Yellow Fever Virus in São Paulo State, Brazil: viral dissemination to new areas (2016–2017). **Scientific Reports**, v. 9, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41950-3>
- DE OLIVEIRA FIGUEIREDO, P. et al. Re-Emergence of Yellow Fever in Brazil during 2016–2019: Challenges, Lessons Learned, and Perspectives. **Viruses**, v. 12, n. 11, p. 1233, 2020. <https://doi.org/10.3390/v12111233>
- DE THOISY, B. et al. Spatial epidemiology of yellow fever: Identification of determinants of the 2016-2018 epidemics and at-risk areas in Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 10, p. e0008691, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008691>
- DICKER, R. C. et al. **Principles of Epidemiology in Public Health Practice**, Third Edition: An Introduction. 3. ed. Georgia: Public Health Foundation, 2012. v. 1
- ESCOSTEGUY, C. C. et al. Yellow fever: profile of cases and factors associated with death in a hospital in the State of Rio de Janeiro, 2017–2018. **Revista de Saúde Pública**, v. 53, p. 89, 2019. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2019053001434>
- ECMWF | **ERA Interim, Daily**. Disponível em: <https://apps.ecmwf.int/datasets/data/interim-full-daily/levtype=sfc/> Acesso em. 2 mar. 2020.
- HAMLET, A. et al. The seasonal influence of climate and environment on yellow fever transmission across Africa. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 3, p. e0006284, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006284>
- HAMRICK, P. N. et al. Geographic patterns and environmental factors associated with human yellow fever presence in the Americas. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 9, p. e0005897, 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005897>
- KAUL, R. B. et al. Spatio-temporal spillover risk of yellow fever in Brazil. **Parasites & Vectors**, v. 11, n. 1, p. 488, 2018. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-3063-6>
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico. **Boletim Epidemiológico**, v. 48, n. 28, p. 22, 2017.
- MONATH, T. P.; VASCONCELOS, P. F. C. Yellow fever. **Journal of Clinical Virology**, v. 64, p. 160–173, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.08.030>
- MORENO, E. S.; BARATA, R. DE C. B. Municipalities of higher vulnerability to Sylvatic Yellow Fever occurrence in the São Paulo State, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 53, n. 6, p. 335–339, 2011. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652011000600007>

- MOUSSALLEM, T. M. et al. Yellow fever outbreak in a rural-urban mixed community of Espírito Santo, Brazil: epidemiological aspects. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 43, p. 1, 2019. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.29>
- NAVA, A. et al. The Impact of Global Environmental Changes on Infectious Disease Emergence with a Focus on Risks for Brazil. **ILAR Journal**, v. 58, n. 3, p. 393–400, 2017. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilx034>
- PAIVA, C. A. DE et al. Determination of the spatial susceptibility to Yellow Fever using a multicriteria analysis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 114, n. 0, 2019. <https://doi.org/10.1590/0074-02760180509>
- POSSAS, C. et al. Yellow fever outbreak in Brazil: the puzzle of rapid viral spread and challenges for immunisation. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 10, 2018. <https://doi.org/10.1590/0074-02760180278>
- REZENDE, I. M. DE et al. Persistence of Yellow fever virus outside the Amazon Basin, causing epidemics in Southeast Brazil, from 2016 to 2018. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 6, p. e0006538, 2018.
- SILVA, R. R. C. E. **Mudanças climáticas e ambientais e seus efeitos na ocorrência da febre amarela na região sudeste brasileira**. Dissertação de Mestrado—Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca: Fundação Oswaldo Cruz, 2021.
- STAPLES, J. E.; MONATH, T. P. Yellow Fever. Em: **Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice**, p. 492–503, 2011. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-3935-5.00074-4>
- VASCONCELOS, P. F. DA C. Yellow fever in Brazil: thoughts and hypotheses on the emergence in previously free areas. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 6, p. 1144–1149, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102010005000046>