

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Pós Graduação em Saúde Coletiva

Eduardo Stramandinoli Moreno

**Metodologia para definição de áreas
prioritárias para vacinação contra
Febre Amarela, baseada em
parâmetros ambientais e análise por
correspondência múltipla**

Trabalho de dissertação proposto para obtenção do
título de Mestre em Saúde Coletiva

São Paulo - 2011

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Pós Graduação em Saúde Coletiva

Eduardo Stramandinoli Moreno

Metodologia para definição de áreas prioritárias para vacinação contra Febre Amarela, baseada em parâmetros ambientais e análise por correspondência múltipla

Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Trabalho de dissertação proposto para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva

Área de concentração: Saúde Coletiva

Orientador: Prof. Dra. Rita Barradas Barata

São Paulo - 2011

FICHA CATALOGRÁFICA

**Preparada pela Biblioteca Central da
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**

Moreno, Eduardo Stramandinoli

Metodologia para priorização de municípios para vacinação contra febre amarela, baseado em parâmetros ambientais e análise por correspondência múltipla./ Eduardo Stramandinoli Moreno. São Paulo, 2011.

Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós-Graduação em Saúde Coletiva.

Área de Concentração: Saúde Coletiva

Orientador: Rita de Cássia Barradas Barata

1. Febre amarela 2. Medição de risco 3. Vacinação 4. Análise multivariada

BC-FCMSCSP/30-11

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e a Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Ao Centro de Vigilância Epidemiológica “*Prof. Alexandre Vranjac*” da Coordenadoria de Controle de Doenças / Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo, pela oportunidade de realização deste projeto.

Ao Professor Dr. Gizelton Pereira Alencar do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, pelo apoio estatístico ao projeto.

DICIONÁRIO DE ABREVIATURAS

ACM – Análise por Correspondência Múltipla

CIAGRO-SP - Centro Integrado de Informações Meteorológicas do Estado de São Paulo

CRESESB - Centro de Referência para Energia Solar e Eólica *Sérgio de Salvo Brito*

CVE – Centro de Vigilância Epidemiológica *Prof. Dr. Alexandre Vranjac*

DER – Departamento de Estradas e Rodagem

DIST_UC - Distância para Unidade de Conservação

DIST_VAC - Distância para área com recomendação de vacinação contra FA

EAG – Evento Adverso Grave

ETR – Evapotranspiração Real

FA – Febre Amarela

FAS – Febre Amarela Silvestre

FAU – Febre Amarela Urbana

IAL – Instituto Adolfo Lutz

IDM – Índice de Densidade de Manchas

IDMM – Índice de Dimensão Media das Manchas

IF – Instituto Florestal de São Paulo

IMM – Índice de Maior Mancha

MATA – Proporção de Mata Ciliar

OMS – Organização Mundial de Saúde

PNH – Primata Não Humano

PNI – Programa Nacional de Imunizações

RENTAS – Rede Nacional de Combate ao Tráfico de Animais Silvestres

SFIHA – Síndrome Febril Ictero Hemorrágica

SPF – *Specific Pathogen Free*

SUCEN – Superintendência de Controle de Endemias

TRAF – Número de rotas de animais silvestres que passam até 100 km do município

UBS – Unidade Básica de Saúde

UC – Unidade de Conservação

UMID – Unidade média do município

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VDM – Volume Diário Médio

VENT – Influência da direção dos ventos dominantes que chegam ao município

VFA – Vírus da Febre Amarela

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	11
A Febre Amarela no mundo.....	12
A Febre Amarela no Brasil.....	12
A Febre Amarela no estado de São Paulo.....	13
Sistema de Vigilância da Febre Amarela.....	15
A Vacina contra Febre Amarela.....	17
Eventos Adversos a Vacina.....	18
OBJETIVO.....	21
Objetivos específicos.....	21
MÉTODOS.....	22
Desenho do Estudo.....	22
Escolha das variáveis.....	25
Exposição.....	26
1. Informações Ambientais.....	26
1.1. Ocupação do solo.....	26
1.2. Nível de Fragmentação da Mata.....	30
1.3. Distância para município com recomendação de vacinação contra FA.....	31
1.4. Distância para Unidade de Conservação mais próxima.....	31
1.5. Direção dos ventos dominantes.....	31
2. Vetor.....	33

2.1. Temperatura.....	33
2.2. Pluviosidade.....	33
2.3. Umidade.....	33
3. Hospedeiros.....	34
3.1. Fluxo populacional.....	34
3.2. Tráfico de animais silvestres.....	35
3.3. Proporção de Mata ciliar.....	35
Susceptibilidade.....	36
1. População humana susceptível.....	36
2. População de PNH susceptíveis.....	37
3. Risco de Urbanização do vírus da FA.....	38
Resiliência.....	39
1. Vigilância Sindrômica para Doenças Febris Hemorrágicas (SFIHA).....	39
2. Capacidade médico-assistencial.....	39
Análise dos dados.....	40
RESULTADOS.....	42
DISCUSSÃO.....	50
CONCLUSÕES.....	54
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
RESUMO.....	62
ABSTRACT.....	63
ARTIGO CIENTÍFICO.....	64

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1 – Exemplo de classificação das culturas de acordo com o número de recursos humanos necessário – **Pag. 27**

Quadro 2 – Modelo de escore de pontuação a ser utilizado na criação do indicador de nível de interface entre Vegetação natural e trabalhadores rurais – **Pag. 28**

Quadro 3 – Modelo de escore de pontuação a ser utilizado na criação do indicador de nível de interface entre vegetação natural e trabalhadores rurais – **Pag. 29**

Quadro 4 – Classificação final da variável ocupação do solo – **Pag. 30**

Quadro 5 – Critérios para classificação do vento, segundo ângulo – **Pag. 32**

Quadro 6 – Critério para classificação da variável número de rotas de tráfico ilegal de animais silvestres até 100 km – **Pag. 35**

Quadro 7 - Critérios para classificação da variável mata ciliar – **Pag. 36**

Quadro 8 – Classificação da variável população de humanos susceptíveis – **Pag. 37**

Quadro 9 – Critérios para classificação da variável Primatas Não Humanos – **Pag. 38**

Quadro 10 – Classificação do município segundo *Índice de Breteau* – **Pag. 39**

Quadro 11 – Critério para classificação da variável Capacidade médico-assistencial – **Pag. 40**

INDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Variáveis que apresentaram diferença estatística entre os grupos: região afetada e região não afetada, através do teste do *qui-quadrado* - **Pag 42**

Tabela 2 - Valores e porcentagem de Inércia para as dimensões criadas na ACM – **Pag.44**

Tabela 3 – Pesos de cada variável para a construção do *Fator F* – **Pag. 45**

INDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Expansão da Área de recomendação de vacinação contra FA, Estado de São Paulo, 2000-2009 – **Pag. 15**

Figura 2 - Etapas para definição da Área com recomendação contra FA – **Pag. 16**

Figura 3 - Etapas da construção da metodologia apresentada no estudo – **Pag. 22**

Figura 4 – Seleção de municípios componentes de área afetada – **Pag. 23**

Figura 5 – Delimitação de área não afetada considerada para o Estudo – **Pag. 24**

Figura 6 – Municípios selecionados para o estudo – **Pag. 24**

Figura 7 - Variáveis relacionadas à Exposição – **Pag. 26**

Figura 8 – Metodologia de classificação de angulação do vento – **Pag. 32**

Figura 9 – Variáveis relacionadas à Susceptibilidade – **Pag. 37**

Figura 10 – Distribuição dos municípios localizados na área sem recomendação de vacinação contra FA, segundo Fator F apresentado – **Pag. 49**

INDICE DE GRAFICOS

Gráfico 1 – Nível de contribuição (auto-valores) para explicação da variabilidade total da amostra de acordo com o acréscimo de fatores (dimensões) – **Pag. 43.**

Gráfico 2 – Distribuição das variáveis utilizadas na Análise por Correspondência Múltipla segundo sua contribuição para construção do Fator F – **Pag. 46.**

Gráfico 3 – Distribuição dos grupos de municípios avaliados segundo *Fator F* apresentado – **Pag. 47.**

Gráfico 4 – Distribuição dos municípios localizados em área sem recomendação de vacinação contra FA, segundo Fator F apresentado, comparado aos municípios utilizados para padronização da metodologia – **Pag. 48.**

INTRODUÇÃO

O Brasil possui uma extensa área enzoótica ou endêmica para Febre Amarela (FA), onde anualmente ocorrem casos da doença em indivíduos não vacinados que são expostos, seja por suas atividades profissionais, seja por atividades de lazer nessas áreas endêmicas. A febre amarela apresenta dois ciclos epidemiologicamente distintos: Febre Amarela Silvestre (FAS) e Febre Amarela Urbana (FAU) ^(1,2). No ciclo urbano, mosquitos da espécie *Aedes aegypti* transmitem o vírus diretamente ao homem. Este ciclo não existe no Brasil desde 1942. No ciclo silvestre, mosquitos das espécies *Haemagogus sp.* e *Sabethes sp.* são reservatórios e vetores. O homem é considerado um hospedeiro acidental na cadeia de transmissão da doença.

O vírus da febre amarela (VFA) pertence ao gênero *Flavivirus* da família *Flaviviridae* (do latim flavus = amarelo) ^(3,4,5,6).

Os riscos de adquirir a doença variam, sendo maior para os que se expõem sistematicamente e, praticamente, nulo aos que evitam as incursões em matas ou que vivem em áreas indenes ^(7,8).

Mais de 80% dos casos ocorrem em indivíduos do sexo masculino com idade variando de 14 a 35 anos. Essa distribuição se deve à maior exposição e não a maior susceptibilidade ao vírus ^(9, 10,11).

A maior frequência da doença ocorre nos meses de janeiro a abril, quando se observam elevados índices pluviométricos e de densidade vetorial, coincidindo com a época de maior atividade agrícola ^(9,12). Em geral, a endemia apresenta-se sob a forma de surtos com intervalos de cinco a sete anos, alternados por períodos com menor número de registros ^(9,13).

Nas Américas as espécies de mosquitos responsáveis pela transmissão da FAS são: *Haemagogus - Hg. janthinomys*, *Hg. albomaculatus*, *Hg. leucocelaenus*, e *Sabethes – Sa. chloropterus*, *Sa. soperi*, *Sa. cyaneus*. ^(1, 14). Os hospedeiros silvestres primários do vírus da febre amarela são primatas não humanos (PNH) ^(10, 15, 16).

A letalidade global da febre amarela situa-se entre 5-10%, percentual elevado quando comparado a outras arboviroses ^(9, 13). Mas a letalidade dos casos graves revela-se maior, e no Brasil oscila entre 40%-60% ^(10, 11, 13, 17).

A Febre Amarela no mundo

A forma silvestre é endêmica em regiões tropicais da África e das Américas. Casos da enfermidade têm sido reportados entre os paralelos 12°N e 12°S ⁽⁹⁾. Mais de 46 países localizados nestes dois continentes possuem áreas de risco de transmissão da febre amarela, sendo que em alguns países da África ainda ocorrem casos de febre amarela urbana. A África responsabiliza-se por mais de 90% dos casos anualmente notificados à Organização Mundial de Saúde (OMS) ^(7,8).

Nas Américas, entre os anos de 1970 e 2001, foram notificados 4.543 casos de febre amarela na América do Sul, todos da forma silvestre ⁽⁹⁾. O Peru, com 2.341 casos (51,5%) e a Bolívia com 912 casos (20,1%) são os dois países que mais reportaram casos. O Brasil ocupa o terceiro lugar com 849 casos (18,7%) notificados no período (7, 9, 18).

A Febre Amarela no Brasil

A febre amarela urbana não ocorre no Brasil desde 1942. Enquanto o *Aedes aegypti* encontrava-se eliminado, não havia o risco de reurbanização desse vírus. Entretanto, a reinfestação de extensas áreas do nosso território por este vetor, atingindo, inclusive, muitos dos centros urbanos das áreas endêmicas e enzoóticas, determina o risco de restabelecimento da transmissão urbana do vírus ⁽¹⁹⁾.

No Brasil, desde os últimos registros de casos de febre amarela urbana, em 1942, só há ocorrência de casos de febre amarela silvestre, e até 1999 os focos endêmicos estavam situados nos estados das regiões Norte, Centro-Oeste e área pré-amazônica do Maranhão, além de registros esporádicos na parte oeste de Minas Gerais ^(10, 20).

Nos surtos ocorridos no período de 2000/2003, observou-se uma expansão da circulação viral no sentido leste e sul do País, detectando-se sua presença em áreas silenciosas há várias décadas, o que impôs uma redefinição das áreas de risco ⁽²⁰⁾.

Admitem-se duas áreas epidemiológicas para febre amarela: área com recomendação de vacinação, e área sem recomendação de vacinação. Atualmente, a área com recomendação de vacinação inclui as regiões Norte, Centro Oeste e o estado do Maranhão, região Noroeste e Sudoeste do estado de São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande

do Sul. A área sem vacinação corresponde às áreas da costa brasileira, desde o Piauí até o Rio Grande do Sul ⁽²⁰⁾.

A imunidade das populações que vivem nessas áreas varia consideravelmente ⁽¹⁶⁾. Até o ano de 2003 cerca de 95% da população da área endêmica era vacinada contra a febre amarela ⁽⁹⁾. Já na área indene, a cobertura vacinal é baixa ou praticamente nula ⁽²¹⁾, exceção do Estado da Bahia, onde o governo instituiu a vacinação de toda a população há alguns anos ⁽⁹⁾.

No Brasil, mais de 90 milhões de doses da vacina contra febre amarela foram administradas na última década ⁽²²⁾.

Febre Amarela no estado de São Paulo

Em São Paulo, a febre amarela surgiu na cidade de Santos. A partir de 1850, a cidade foi atingida por constantes surtos da doença, que a cada verão, vinha com os tripulantes dos navios recém-chegados, alastrando-se a partir da região portuária ⁽²³⁾. No ano de 1889, uma forte epidemia se instalou na cidade de Santos, seguindo em direção ao oeste paulista e chegando a Campinas, atingida por sucessivas epidemias em: 1889, 1890, 1892, 1896 e 1897 ⁽²⁴⁾. Em 1895-1898 ocorreram surtos no município de Araraquara. Entre 1898 e 1904 houve epidemias da doença em cidades do oeste paulista ^(23, 24). Em 1953 é relatado o último caso de febre amarela silvestre autóctone do Estado de São Paulo ⁽²³⁾.

A febre amarela silvestre desde então permaneceu endêmica principalmente na região Norte do País, com epidemias/epizootias ocorrendo esporadicamente na região Centro-Oeste e mais raramente na região Sudeste ⁽²⁰⁾.

Os casos humanos autóctones de febre amarela silvestre em território paulista ocorreram preponderantemente até os primeiros anos da década de 1950. Após um longo período sem registro de casos no estado, dois casos autóctones ocorreram no ano de 2000, tendo os municípios de Santa Albertina e Ouroeste, localizados na região de Jales (Noroeste do estado), como locais prováveis de infecção ^(25, 26).

Nas regiões noroeste e sudoeste do estado de São Paulo, a vacinação contra a febre amarela é recomendada na rotina desde 1986, uma vez que a região faz fronteira com outros estados de comprovada circulação viral. Porém, a febre amarela silvestre expandiu

seu território progressivamente; podendo-se observar um aumento gradual de casos próximos das fronteiras tradicionais da zona endêmica.

Em 2003 foi implantada a vigilância passiva de óbitos de primatas não humanos no estado, em parceria com os Centros de Controle de Zoonoses municipais, Secretarias Municipais de Saúde, Superintendência de Controle de Endemia (SUCEN), polícia ambiental e faculdades de medicina veterinária ⁽²⁵⁾.

Entre 2004 e 2007, não foi registrada a ocorrência de morte de primatas não-humanos em São Paulo.

Em 2008, no período de janeiro a junho, foi registrada no estado, em área de transição para febre amarela, a morte de 140 macacos, sendo possível realizar investigação laboratorial em 96 (68,6%) amostras no Instituto Adolfo Lutz. A positividade nas amostras de macacos provenientes dos municípios de Mendonça, Nova Aliança e Urupês confirmou por critério laboratorial a ocorrência de epizootia pelo vírus da febre amarela na região de São José do Rio Preto ^(25, 27). Além destes municípios, foram confirmados, por critério clínico-epidemiológico, casos de morte de primatas não humanos por febre amarela em municípios localizados na mesma região ⁽²⁵⁾.

No ano de 2008 foram registrados dois casos humanos na região de Ribeirão Preto (25). Neste mesmo ano foi isolada uma amostra do vírus, de um *Culicídeo* da espécie *Psorophora ferox*, proveniente do município de Urupês ⁽²⁸⁾.

No ano de 2009 a doença apresentou caráter epidêmico, sendo registrados 28 casos humanos autóctones em quatro municípios (Sarutaiá, Pirajú, Avaré e Buri) todos localizados fora da área de recomendação de vacinação ⁽²⁵⁾. A epidemia foi acompanhada pela identificação de 90 eventos envolvendo morte de primatas não humanos no período ⁽²⁷⁾ totalizando 147 animais. Amostras de dois animais, provenientes dos municípios de Buri e Avaré, foram confirmadas laboratorialmente para febre amarela. Além disso, foram confirmados no período mais 43 animais infectados ⁽²⁷⁾.

A figura 1 apresenta a evolução da expansão da área de recomendação de vacinação contra febre amarela no estado de São Paulo entre os anos de 2000 e 2009.

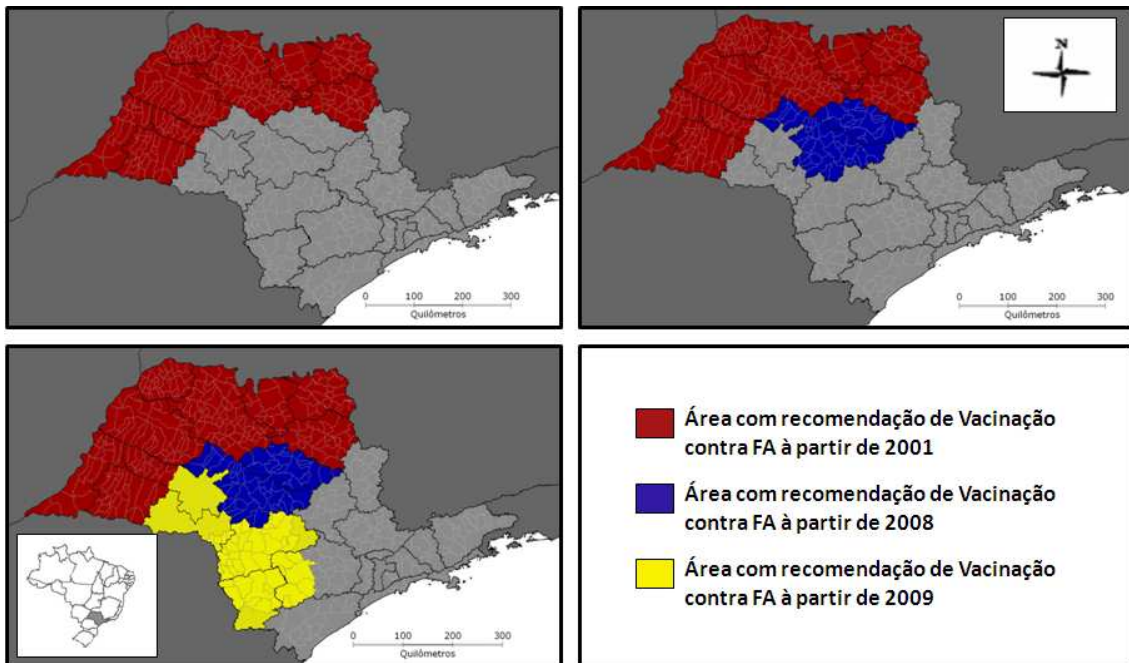


Figura 1 – Expansão da Área de recomendação de vacinação contra FA, estado de São Paulo, 2000-2009.

Sistema de Vigilância da Febre Amarela

A cobertura vacinal contra a febre amarela, preconizada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) e Sistema de Vigilância da Febre Amarela do Ministério da Saúde, é de 100% da população para municípios localizados em zona de risco para transmissão silvestre. Esta meta nem sempre é alcançada, devido a fatores como: dificuldade de acesso, divulgação ineficiente e barreiras culturais.

Os municípios com recomendação de vacinação contra febre amarela, em situações de emergência de saúde pública, são definidos a partir de critérios de classificação de áreas afetadas ou ampliadas baseados na evidência da circulação do vírus: ocorrência de epizootias confirmadas, casos humanos confirmados ou isolamento de vírus em vetores silvestres ⁽²⁰⁾. A figura 2 apresenta o fluxograma com os critérios para definição das áreas de recomendação de vacinação contra febre amarela no estado de São Paulo.

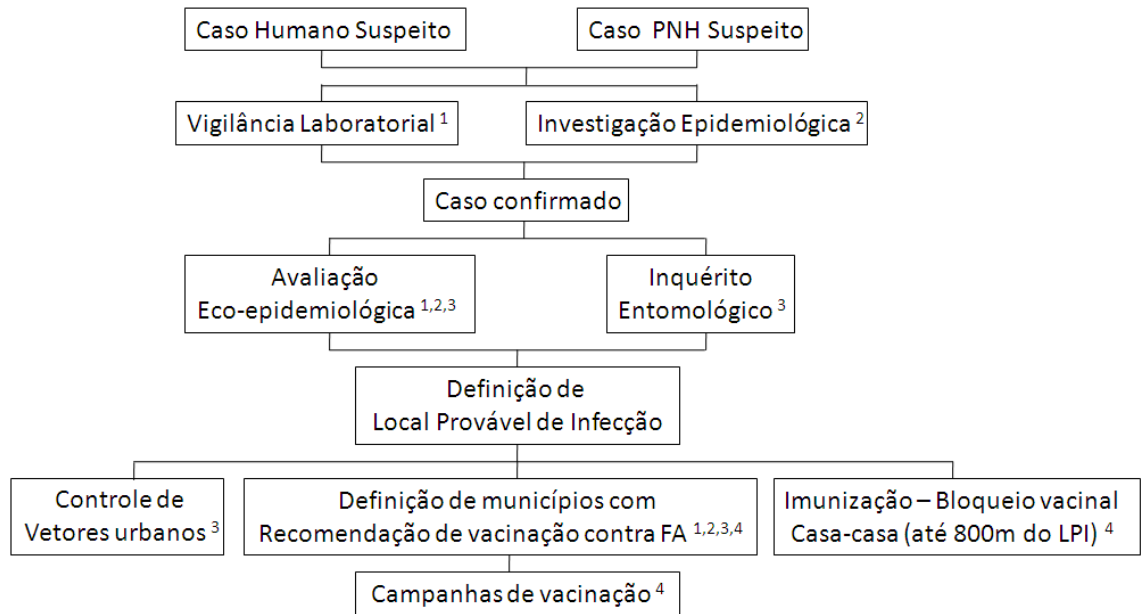


Figura 2 – Etapas para definição da Área com recomendação contra FA. (1 – Instituto Adolfo Lutz (IAL); 2 – Divisão de Zoonoses / Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”(CVE), Vigilância Epidemiológica Macro-regional e Municipal; 3 – Superintendência de Controle de Endemias – SUCEN; 4 – Divisão de Imunizações (CVE).

A partir da notificação de um caso suspeito (humano ou em primatas não humanos) são ativadas: a vigilância laboratorial para diagnóstico laboratorial e confirmação do caso; investigação epidemiológica, para definição de local provável de infecção e comprovação da autoctonia do mesmo.

Após a confirmação laboratorial do caso, são iniciadas: a avaliação eco-epidemiológica e o inquérito entomológico para caracterização do potencial epidemiológico dos locais prováveis de infecção e delimitação da área de risco para transmissão da febre amarela silvestre. A vacinação é então realizada em forma de bloqueio vacinal, casa-casa, em zona rural situada até 30 km do local provável de infecção definido e campanhas de vacinação em zonas urbanas localizadas também dentro deste raio. A delimitação da área de recomendação de vacinação pode ser expandida de acordo com vulnerabilidade de populações residentes próximas localizadas em local fora deste raio pré-definido.

A Vacina contra Febre Amarela

O desenvolvimento da vacina contra a febre amarela ocorreu apenas após o isolamento de seu agente etiológico em 1927 por grupos de pesquisa independentes no *Pasteur Institute* no Senegal e *Rockefeller Commission Laboratory* na Nigéria ⁽²⁹⁾. A primeira vacina com vírus vivo produzida com sucesso foi preparada a partir da cepa francesa isolada em 1927. Esta cepa, atenuada através de várias passagens em cérebro de camundongos, perdeu a habilidade de produzir infecção viscerotrópica letal, porém teve seu neurotropismo acentuado ⁽²⁹⁾.

Pesquisadores da Fundação *Rockefeller*, acreditando que a cepa francesa neurotrópica não estava suficientemente atenuada, desenvolveram uma vacina de vírus vivo (cepa 17D) atenuado através de passagens seriais da cepa *Asibi* ⁽³⁰⁾. Esta cepa também apresentou viscerotropismo, porém menor neurovirulência que a cepa francesa. Em 1936 a vacina foi testada em um pequeno número de indivíduos nos Estados Unidos, seguido de ensaios clínicos realizados no Brasil em 1937 ⁽²⁹⁾.

Durante a década de 1940, o controle da febre amarela através da vacinação em massa com a cepa francesa foi realizada na África e com a cepa 17D no Brasil ⁽²⁹⁾. Durante as décadas de 1950 e 1960, aumentaram as dúvidas sobre a segurança da vacina produzida com a cepa francesa, após reconhecimento de alta incidência de doença neurotrópica pós-vacinal em crianças. A produção e uso desta vacina cessaram em 1982 ⁽²⁹⁾. Em contraste, a vacina 17D passou a ser utilizada na rotina para viajantes e residentes de zonas endêmicas. Mais de 540 milhões de pessoas já receberam a vacina 17D, a qual foi considerada por muito tempo como uma das vacinas mais efetivas já produzidas ^(30, 31).

Todas as vacinas contra febre amarela utilizadas atualmente derivam da cepa do VFA 17D. Durante a fase inicial de sua produção nos Estados Unidos e Brasil, duas grandes linhagens da cepa foram criadas e utilizadas para a produção da vacina (cepas 17D-204 e 17DD respectivamente) ^(29, 30, 31). O reconhecimento de que passagens seriadas destas cepas poderiam resultar em sub-cepas com taxas de eventos adversos inaceitáveis levaram a adoção de um sistema de produção da vacina baseado em “lotes sementes”. Assim, lotes sementes primários e secundários são preparados e caracterizados, e todos os lotes de vacina produzidos são originários de uma simples passagem do lote secundário ⁽³²⁾. No ano de 1957 a OMS publicou o *Requirements for Yellow Fever Vaccine*, a qual padroniza a produção dos lotes semente. De acordo com esta publicação, novos lotes semente deveriam ser testados para neurovirulência e viscerotropismo antes de serem utilizados para a produção de vacinas ⁽³²⁾.

A vacina contra febre amarela utilizada no Brasil é produzida pela Fundação Oswaldo Cruz / Biomanguinhos através da replicação da cepa do VFA 17D em ovos de

galinha embrionados *Specific Pathogen Free* (SPF). Estudo comparativo realizado com duas vacinas contra febre amarela (atenuada) - cepa 17DD e cepa WHO-17D - demonstrou taxa de soroconversão igual ou superior a 98%, para as duas vacinas, em indivíduos previamente soronegativos ^(33, 34).

A resposta imune primária é caracterizada pelo aparecimento de anticorpos de classe IgM, entre o 4º e 7º dia, e posteriormente de anticorpos de classe IgG. Os anticorpos neutralizantes aparecem entre 1 e 2 semanas após a vacinação, atingindo nível máximo 3 a 4 semanas depois, e persistem por longo tempo. A imunidade persiste por no mínimo 10 anos, e possivelmente por toda a vida ^(34, 35, 36, 37, 38).

Eventos Adversos à Vacina

Segundo o Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós Vacinação (2007) define-se evento adverso pós-vacinal como:

“Qualquer ocorrência clínica indesejável em indivíduo que tenha recebido algum imunobiológico”.

Segundo este mesmo manual os eventos adversos à vacina contra febre amarela podem ser classificados quanto à intensidade em: grave, moderado e leve. A vigilância de eventos adversos pós-vacinais é passiva, o que permite que sua frequência seja subestimada.

A prevalência esperada de sintomas pós-vacinação é muito variável, dependendo de fatores intrínsecos de cada população, existindo poucos estudos de referência que avaliam o comportamento deste imunobiológico em populações em situações reais ^(33, 39).

Manifestações sistêmicas têm sido relatadas com frequência variável, para a vacina 17DD. A prevalência esperada de pelo menos algum sintoma leve pós-vacinação varia entre 2-15%, de maneira que os eventos adversos mais comuns associados à vacina são: febre, cefaléia e mialgia, o que ocorre por volta do 5º ao 10º dia, tendo a duração em média de um a dois dias ^(20, 27, 29, 40, 41, 42, 43).

A vacina era considerada totalmente segura até o ano de 2001, uma vez que não existiam registros comprovados de eventos adversos graves associados a sua administração. No ano de 2001, porém, foram reportados 12 casos graves ^(10, 44, 45), e um adicional de 39 casos foi identificado no mundo todo até maio de 2009 ⁽³⁰⁾, totalizando 51 casos até o momento ^(30, 31, 46).

Dois tipos de evento adverso grave (EAG) são comumente reportados: doença neurotrópica causada pela neuroinvasão do vírus 17D, e doença viscerotrópica, uma infecção pan-sistêmica, iniciando frequentemente com envolvimento hepático, condição bastante similar à infecção pelo vírus selvagem.

A doença neurotrópica ocorre tipicamente em primo-vacinados com um período de incubação que varia entre 2 e 30 dias pós vacinação ⁽³⁰⁾. A taxa de letalidade é menor do que 5% para casos que evoluem para esta forma da doença ⁽⁴⁷⁾.

A doença viscerotrópica também ocorre em primo-vacinados. O vírus vacinal já foi isolado de amostras de sangue, soro, coração, fígado, baço, pele, cérebro, medula óssea, rins, pulmão e músculo esquelético ⁽³⁰⁾. Nenhuma mutação genética significativa foi identificada dentre as amostras de vírus vacinal isoladas de pacientes apresentando estas síndromes ⁽³⁰⁾.

A doença viscerotrópica foi reportada pela primeira vez na literatura em 2001 e foi inicialmente considerada como sendo um fenômeno recente até que ENGEL *et al.* (2004) ⁽⁴⁸⁾ detectaram, através de estudo retrospectivo, a ocorrência de um caso acometendo uma mulher no Brasil, vacinada em 1975.

Os fatores de risco para o desenvolvimento destas duas síndromes pós-vacinação contra febre amarela ainda não foram definidos. Estudos indicam três principais fatores de risco potencial baseado em estudos descritivos. O primeiro seria a idade avançada (60 anos ou mais) ^(45, 49), o segundo sexo masculino ⁽³¹⁾, e o terceiro, história de imunossupressão ⁽²⁹⁾. Estes fatores, porém, precisam ser melhor estudados.

KHROMAYA *et al.* (2005) ⁽⁵⁰⁾ estudaram o risco de eventos adversos à vacina contra febre amarela em relação à idade. Suas estimativas variaram entre 0 e 43 casos por milhão de doses aplicadas com piores cenários relacionados a indivíduos maiores de 70 anos.

A vigilância de eventos adversos à vacina contra febre amarela no Estado de São Paulo apresentou nos anos de 2008 e 2009, anos estes de grandes campanhas de vacinação no estado, uma incidência de eventos adversos graves de pelo menos três casos fatais por milhão de vacinas aplicadas (Divisão de Imunizações – CVE, *dados não publicados*).

STRUCHINER *et al.* (2004) ⁽²²⁾ estimaram o risco de evento adverso fatal associado a vacina 17DD utilizada no Brasil variando entre 0,017 a 12,071 óbitos por milhão de doses aplicadas.

Entretanto, se a vacinação contra a febre amarela é incorporada em programas de rotina como o PNI, administradas a crianças, o risco de eventos adversos fatais pode ser minimizado, uma vez que não existem registros de casos em crianças menores de 1 ano de idade ⁽¹⁹⁾.

A partir destes fatos é gerado um dilema para as autoridades de Saúde Pública: qual a proporção da população sob risco deve ser vacinada para minimizar o número total de casos fatais devido tanto à infecção natural pelo vírus da febre amarela quanto á vacinação pela vacina 17DD?

Fatores como este, associados com o custo da vacina, apontam a necessidade de padronização de uma metodologia que seja capaz de indicar populações prioritárias para a vacinação contra febre amarela. Este contexto se aplica não somente ao estado de São Paulo, mas a alguns outros estados do Sul e Sudeste do País.

CODEÇO *et. al* (2007) ⁽⁵¹⁾ propõem metodologia utilizando modelagem matemática para definição de população alvo a ser vacinada baseado em susceptibilidade do indivíduo e risco de urbanização da doença. Este método, porém apresenta-se extremamente laborioso, uma vez que demanda uma série de informações dificilmente reunidas homoganeamente no contexto da saúde pública no Brasil. Este método também não considera fatores ambientais potencialmente determinantes da doença no país.

A avaliação dos possíveis impactos dos processos de mudanças ambientais sobre a saúde é dificultada pela inadequação de metodologias tradicionais utilizadas para a análise das relações entre ambiente e saúde. A maior parte das previsões das condições de saúde frente a alterações ambientais é produzida pela extrapolação de estudos locais e de curta duração para cenários globais e de longo prazo, o que pode gerar inúmeras incertezas e imprecisões. Os desenhos de estudos epidemiológicos de base individual parecem não ser adequados para esses problemas. A modelagem estatística clássica não permite incorporar relações não-lineares e estruturas de dependência entre observações, esperadas neste contexto. Novas metodologias devem ser buscadas, o que inclui a avaliação de séries temporais, modelagem, e o uso do geoprocessamento, para a análise de situações particulares de produção de agravos, sob diferentes escalas.

OBJETIVO

- Propor metodologia de análise de risco ambiental para priorização de municípios para a vacinação contra febre amarela no estado de São Paulo.

Objetivos específicos:

- Selecionar variáveis com maior importância para eco-epidemiologia da Febre Amarela no estado de São Paulo

- Padronizar metodologia capaz de diferenciar municípios com maior e menor risco para a ocorrência de Febre Amarela

- Aplicar a metodologia aos municípios pertencentes a região atualmente sem recomendação de vacinação contra a Febre Amarela para identificação de área prioritária para vacinação

MÉTODOS

Desenho do estudo

Propõe-se metodologia de análise de risco para ocorrência de febre amarela silvestre e priorização de áreas para a vacinação contra a doença no Estado de São Paulo. Esta metodologia foi construída através das seguintes etapas apresentadas na figura 3:

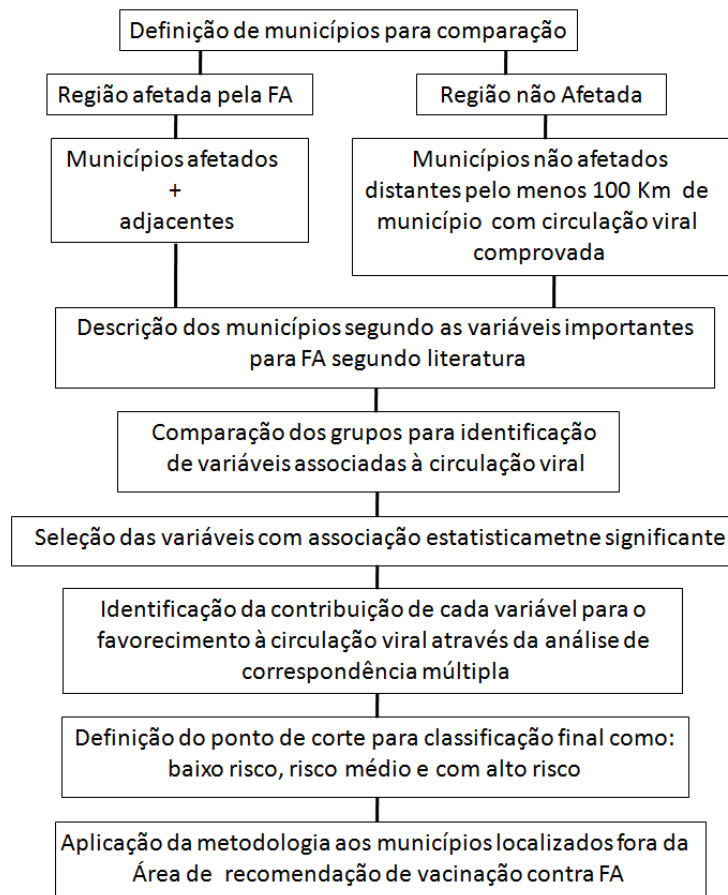


Figura 3 – Etapas da construção da metodologia apresentada no estudo

Com o objetivo de tentar definir quais variáveis são relevantes para a eco-epidemiologia da febre amarela no estado de São Paulo foram definidos dois grupos para comparação: municípios localizados em regiões afetadas e não afetadas pela febre amarela no estado de São Paulo.

O Ministério da Saúde define região afetada pela febre amarela silvestre como municípios com comprovação laboratorial da circulação viral, vínculo clínico epidemiológico com casos confirmados, assim como municípios localizados a um raio de até 30 km de município com comprovação de circulação viral ⁽²⁰⁾. Para este estudo foi considerada região

afetada, municípios com comprovação de circulação do vírus da febre amarela em seu território através de confirmação laboratorial ou vínculo clínico epidemiológico, assim como municípios adjacentes, ou seja, que fazem fronteira com municípios afetados.

No total são 11 os municípios com comprovação de circulação do vírus no estado de São Paulo e 57 municípios adjacentes. Para atingir um número mínimo de 30 municípios de região afetada, foram considerados os 11 municípios com comprovação e sorteados mais 19 municípios adjacentes, conforme esquema mostrado na Figura 4. O número 30 foi estabelecido por conveniência tendo em vista a necessidade de coletar grande quantidade de informações para cada município e baseado no fato de este ser considerado suficiente para permitir a análise estatística pretendida.

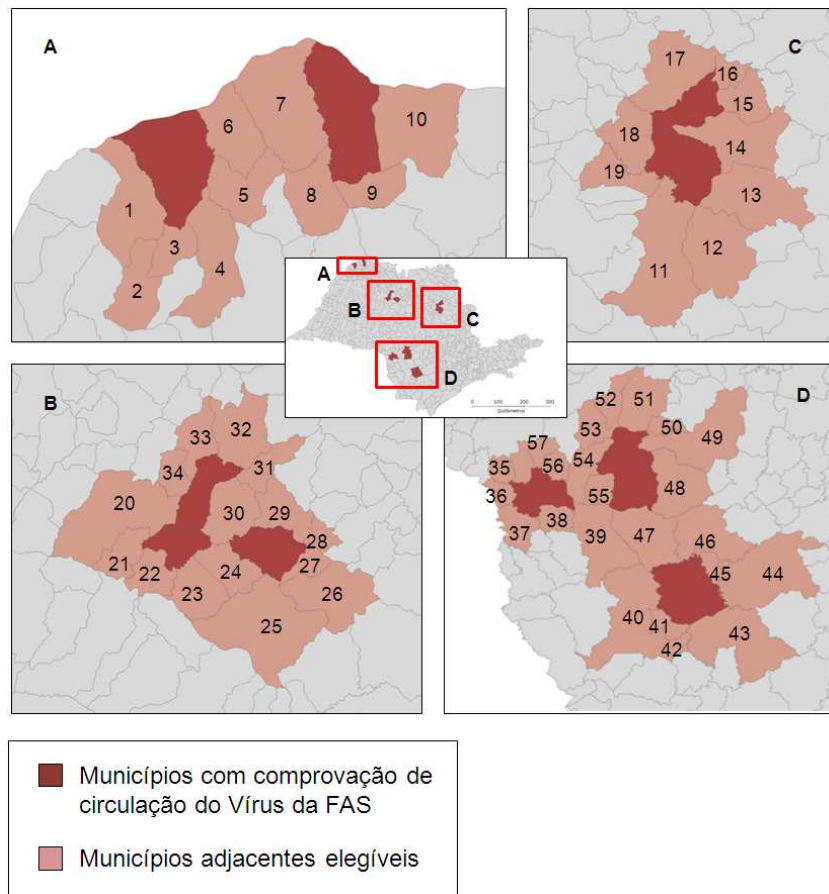


Figura 4 – Seleção de municípios componentes de área afetada.

Foi considerada área não afetada, todos os municípios sem registro de casos de febre amarela e distantes ao menos 100 km de qualquer município afetado. A figura 5 ilustra o método de delimitação desta área.

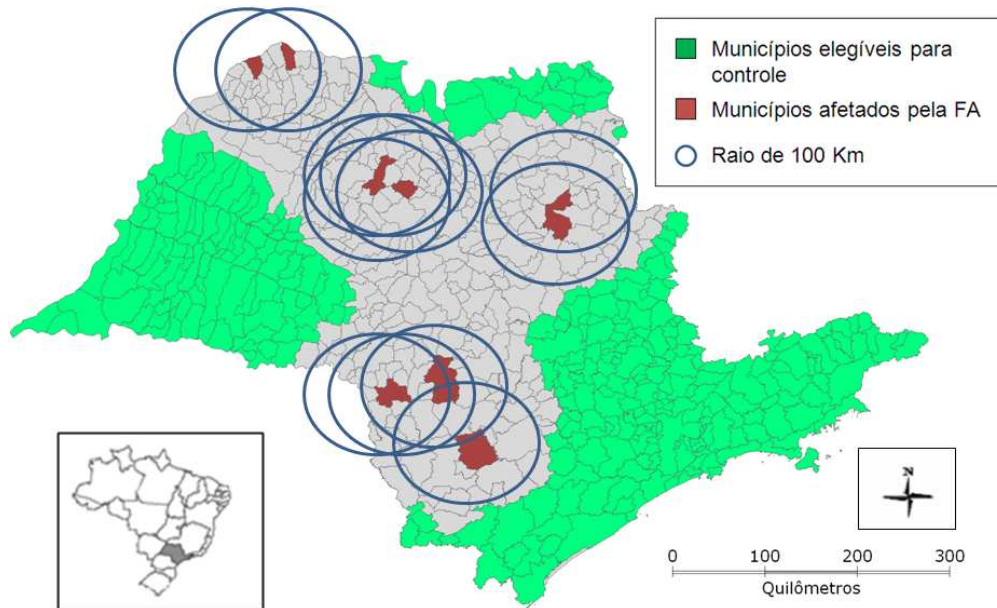


Figura 5 – Delimitação de área não afetada considerada para o estudo

De acordo com esta definição, 316 municípios foram considerados como localizados em área não afetada. Para realização do estudo comparativo, foram sorteados 30 municípios.

A distribuição espacial dos municípios selecionados ao final está apresentada na Figura 6:

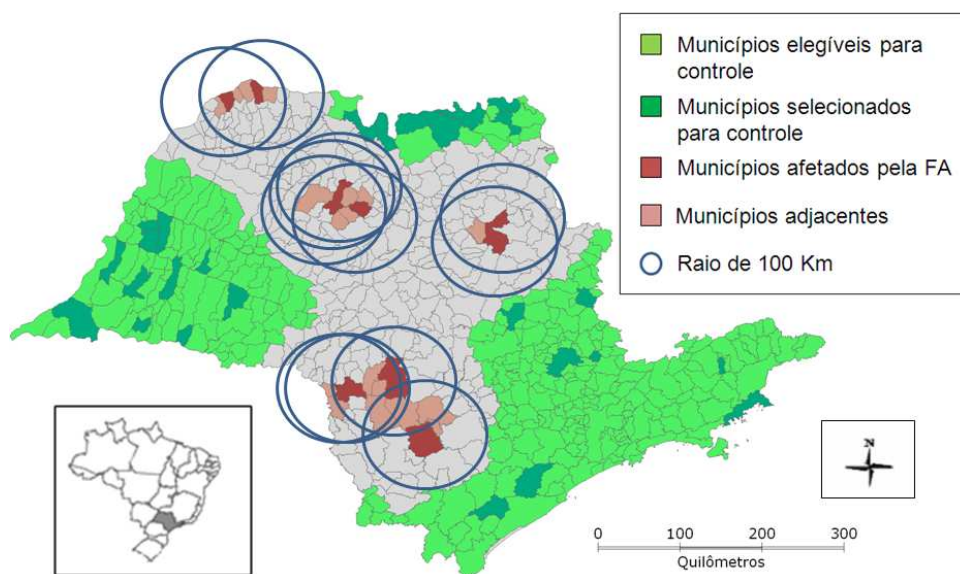


Figura 6 – Municípios selecionados para o estudo

Dessa maneira, espera-se que os municípios dentro de região comprovadamente afetada pela Febre Amarela, apresentem diferença em relação a municípios localizados em área não afetada, quando analisados segundo variáveis ambientais potencialmente relacionadas com a eco-epidemiologia da doença no estado. Portanto, cada município foi analisado em relação ao momento anterior a ocorrência de Febre Amarela na região ou anterior a sua inclusão na área de recomendação de vacinação.

Municípios de estudo

- Área 1 – Municípios com comprovação da circulação do vírus da febre amarela no estado de São Paulo: Mendonça, Nova Aliança, Urupês, Luís Antônio, Avaré, Buri, Pirajú, Sarutaiá, Ouroeste, Santa Albertina, Bady Bassitt.

- Área 2 – Municípios adjacentes aos municípios com comprovada circulação do vírus da febre amarela, selecionados para compor o grupo de estudo: Angatuba, Arandu, Campina do Monte Alegre, Cerqueira César, Cravinhos, Fartura, Guatapar, Ibirá, Irapu, It, José Bonifácio, Mespolis, Novo Horizonte, Paranapanema, Populina, Potirendaba, Sales, Santa Rita do Passa Quatro, Timburi.

- Área 3 – Municípios localizados em área não afetada selecionados para compor o grupo controle: Buritizal, Caiuá, Campinas, Colmbia, Dracena, Espírito Santo do Pinhal, Estrela do Norte, Guairá, Guaraci, Icem, Igarapava, Inbia Paulista, Jeriquara, Junqueirópolis, Migulpolis, Miracatu, Nantes, Orindiúva, Presidente Prudente, Quatá, Registro, Rio Claro, Roseira, Sagres, Santo Anastácio, Teodoro Sampaio, Tuiuti, Tupi Paulista, Ubatuba.

Escolha das variáveis

As variáveis foram escolhidas baseadas na metodologia de BRIAND *et al.* (2009) ⁽⁵²⁾ adaptada a este estudo. Assim, estas variáveis relacionam-se com a atribuio de risco baseado em vulnerabilidade segundo três grandes eixos:

$$\text{Risco ou Vulnerabilidade} = \text{Exposio} \times \text{Susceptibilidade} \times (1 - \text{Resiliência})$$

Componentes da vulnerabilidade

Exposição

Para a escolha das variáveis que compõem este item, considerou-se exposição como sendo a capacidade do vírus da febre amarela circular nos municípios de estudo.

Para compor os indicadores necessários à avaliação do grau de exposição foram considerados dados relativos ao ambiente, aos vetores e aos hospedeiros.

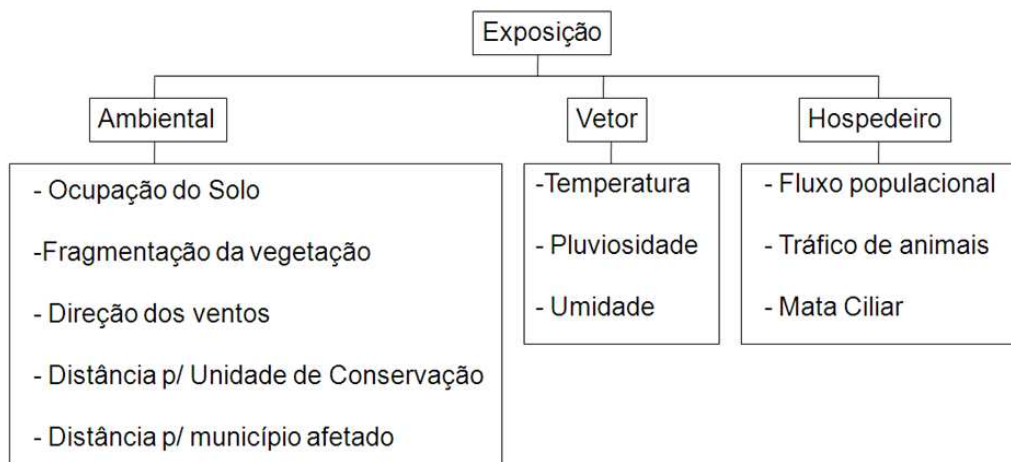


Figura 7 - Variáveis relacionadas à Exposição

1. Informações Ambientais:

1.1 Ocupação do solo: Foram analisados dados acerca do tipo (qualitativo) e porcentagem (quantitativo) de ocupação do solo. Sabe-se que culturas agropecuárias, apresentam variedade quanto ao nível de contato que propiciam de seus trabalhadores com ambientes de mata potencialmente mantenedores do vírus da febre amarela. Assim, culturas que demandam um maior número de recursos humanos apresentariam, em tese, maior potencial de exposição humana ao vírus.

O quadro 1 apresenta exemplo de classificação de culturas agropecuárias segundo necessidade de recursos humanos:

Quadro 1 – Exemplo de classificação das culturas de acordo com o número de recurso humano necessário

Cultura	Recursos humanos
Bovinocultura	Baixo
Cana de açúcar	Alto
Reflorestamento (<i>pinus, eucalipto</i>)	Alto
Laranja	Alto
Milho	Baixo
Feijão	Baixo
Trigo	Baixo

Os municípios foram pontuados segundo suas proporções entre áreas cultivadas e número de recursos humanos que necessitam. Assim, foi contabilizada para cada município a proporção entre culturas que demandam uma grande quantidade de recursos humanos e culturas que demandam um pequeno número de recursos humanos (Quadro 2). Dessa maneira pontuou-se:

Quadro 2 – Modelo de escore de pontuação a ser utilizado na criação do indicador de nível de interface entre vegetação natural e trabalhadores rurais

% de área com baixo número de recursos humanos*	% de área com alto número de recursos humanos*	Proporção	Pontuação
0	100	máxima	10
10	90	1:9	9
20	80	2:8	8
30	70	3:7	7
40	60	4:6	6
50	50	5:5	5
60	40	6:4	4
70	30	7:3	3
80	20	8:2	2
90	10	9:1	1
100	0	mínima	0

* Em relação à área total cultivada

Da mesma forma, a proporção entre área cultivada e área com vegetação natural influenciaria no nível de exposição ao vírus. Para pontuação deste quesito considerou-se como proporção que representa maior exposição ao vírus aquela que se equilibra, dessa maneira:

Quadro 3 – Modelo de escore de pontuação a ser utilizado na criação do indicador de nível de interface entre vegetação natural e trabalhadores rurais

% de área cultivada	% de área com vegetação natural	Proporção	Pontuação
0	100	Mínima	0
10	90	1:9	1
20	80	2:8	2
30	70	3:7	3
40	60	4:6	4
50	50	5:5	5
60	40	6:4	4
70	30	7:3	3
80	20	8:2	2
90	10	9:1	1
100	0	mínima	0

Ao final, foram somados os escores das duas avaliações para criação de um escore final e posterior classificação dos municípios.

Quadro 4 – Classificação Final da variável ocupação do solo:

Escore	Classificação
0	Sem aptidão
1 – 5	Baixa Aptidão
6 – 10	Aptidão moderada
11 – 15	Grande aptidão

Fonte de dados

Foram utilizadas informações do Censo Agropecuário da Secretaria de Agricultura e Pecuária do Estado de São Paulo realizado em 2008 (<http://www.cati.sp.gov.br/projetolupa/dadosmunicipais.php>).

1.2. Nível de fragmentação da mata: O número de fragmentos de um determinado habitat pode influenciar uma grande variedade de processos ecológicos, alterando a estabilidade das interações e oportunidades de coexistência em sistema de parasita hospedeiro. Sabe-se que o vírus da febre amarela necessita para sua manutenção de ambientes florestados com capacidade mínima para albergar as espécies de mosquito vetoras estritamente silvestres e seus hospedeiros primatas não humanos (PNH).

Em contrapartida, não se sabe se municípios com maior fragmentação permitiriam uma maior exposição ao mosquito por parte de seus hospedeiros. Neste estudo foram utilizadas como indicadores de fragmentação o *Índice da Maior Mancha*, o *Índice de Densidade das Manchas* e o *Índice de Dimensão Média das Manchas*, de acordo como descrito pela literatura ^(53, 54, 55).

- **Índice de Maior Mancha (IMM):** Calculado de acordo com a fórmula:

$$IMM = \frac{\max(a_{ij})}{A} \times (100)$$

IMM é igual a área (a_{ij}) em metros quadrados do maior fragmento de mata do município (max(a_{ij})), a dividir pela área total do município, multiplicada por 100 (para converter em porcentagem).

Os resultados foram classificados nas seguintes categorias (em %): 0 a 10, 10,1 a 50 e > 50.

- **Índice de Densidade das Manchas (IDM):** Calculado de acordo com a fórmula:

$$DM = \frac{N}{A} \times (10,000) \times (100)$$

IDM é igual ao número total de fragmentos no município (N) dividido pela área total de vegetação natural do município, multiplicado por 10000 e por 100 (para converter em centenas de Hectares).

Os resultados foram classificados de acordo com as seguintes categorias (em N°/100 ha): < 1; 1 a 10 e > 10.

- **Índice de Dimensão Média das Manchas (IDMM):** Calculado de acordo com a fórmula:

$$DMM = \frac{A}{N} \times \left(\frac{1}{10.000} \right)$$

IDMM é igual a área total de vegetação natural do município (A) dividido pelo número total de manchas (N), dividida por 10000 para conversão em hectares

Os resultados foram classificados de acordo com as seguintes categorias (em Hectares): 0 a 10, 10,1 a 50, > 50.

Fonte de dados: Instituto Florestal de São Paulo – Base de dados georreferenciada do Estado de São Paulo. Disponível na internet através do site: <http://www.iflorestal.sp.gov.br/>.

1.3. Distância para município com recomendação de vacinação contra FA: através do geoprocessamento foi calculada para cada município de estudo a distância em km de seu ponto centróide e o ponto mais próximo para com município com comprovada circulação do vírus. A medição de distâncias foi realizada utilizando o *software* livre *Terraview* 3.31.

Os municípios estudados foram classificados segundo suas distâncias (em quilômetros): município contíguo ou até 30 km de distância; 31 a 100 e >100.

1.4. Distância para Unidade de Conservação mais próxima: Os municípios foram analisados segundo sua distância (em quilômetros) para alguma Unidade de Conservação da Biodiversidade. Os municípios foram então classificados em: 0 a 30; 31 a 100 e >100.

Fonte de dados: Instituto Florestal de São Paulo – Base de dados georreferenciada do estado de São Paulo. Disponível na internet através do site: <http://www.iflorestal.sp.gov.br/>.

1.5. Direção dos ventos dominantes: este atributo foi avaliado considerando o estudo de CAUSEY *et al.* (1950)⁽⁵⁶⁾, que analisa o nível de dispersão de mosquitos vetores silvestres,

infectados pelo vírus da febre amarela, através dos ventos predominantes na região. Esta caracterização foi baseada na classificação dos ventos predominantes da região como oriunda ou não de local com registro de circulação do vírus da febre amarela.

Estes dados foram categorizados em relação a sua direção. Assim, os municípios foram classificados em três níveis de acordo com angulação de seu ponto centróide em relação aos ventos predominantes oriundos dos três municípios mais próximos com comprovada circulação do VFA. Para cada angulação foi atribuída uma pontuação de 0 a 2 que foi somada ao final e constituiu o *score* final para classificação da variável. A figura 8 ilustra a metodologia de classificação por angulação e o quadro 5 apresenta a pontuação:

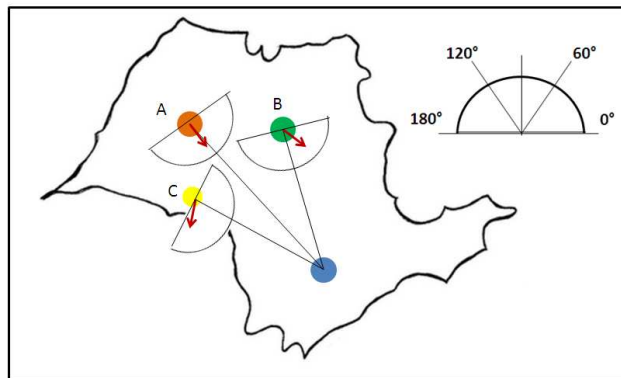


Figura 8 – Metodologia de classificação de angulação do vento

Quadro 5 – Critérios para classificação do vento, segundo angulo

Angulação	Pontuação
60° - 120°	2
0° - 60° / 121° - 180°	1
> 180	0
Pontuação	Classificação
1 a 2 pontos	Pouca influencia dos ventos
3 – 4 pontos	Média influencia dos ventos
5 - 6 pontos	Alta influência

Exemplo:

Município A – 2 pontos

Município B – 2 pontos

Município C – 1 ponto

Total = 5 pontos ou média Influência dos ventos

Fonte de dados: Atlas do Potencial Eólico Brasileiro produzido pelo Centro de Referência para Energia Solar e Eólica *Sérgio de Salvo Brito* (CRESESB) disponível através do site: http://www.cresesb.cepel.br/index.php?link=/atlas_eolico_brasil/atlas.htm.

2. Vetor : a variável vetor foi composta considerando fatores climáticos que mais influenciam na abundância das espécies de mosquitos vetores da FAS:

- **Temperatura:** Foi construída série histórica da média de temperatura, entre os meses de novembro e maio (período de maior ocorrência da doença), para cada município, referente a um período de 10 anos anteriores ao primeiro registro de circulação do vírus da FAS ou inclusão do mesmo em área com recomendação de vacinação contra FA. Os resultados foram classificados de acordo com as seguintes categorias (em graus *Celsius*): até 23; 23,1 a 26; >26.

- **Pluviosidade:** Foi construída série histórica da média mensal de pluviosidade, para o período entre os meses de novembro e maio (período de maior ocorrência da doença), para cada município, referente a um período de 10 anos anteriores ao primeiro registro de circulação do vírus da FAS ou inclusão do mesmo em área com recomendação de vacinação contra FA. Os resultados foram classificados de acordo com as seguintes categorias (em milímetros cúbicos): <50; 51 a 150; > 150.

- **Umidade:** Foi criado indicador de umidade baseado na precipitação pluviométrica / evapotranspiração real (ETR) ^(57, 58). Foi construída série histórica da média da evapotranspiração real, entre os meses de novembro e maio (período de maior ocorrência da doença) para cada município, referente a um período de 10 anos anteriores ao primeiro registro de circulação do vírus da FAS ou inclusão do mesmo em área com recomendação de vacinação contra FA. A média referente a estes 10

anos foi dividida pela média de precipitação pluviométrica e classificada de acordo com as seguintes categorias (em milímetros cúbicos): $< 1,5$ e $\geq 1,5$.

Fonte de Dados: Centro Integrado de Informações Meteorológicas do Estado de São Paulo (CIIAGRO-SP) através do site http://www.ciiagro.sp.gov.br/sr_agromet.html.

Não foram utilizados dados qualitativos acerca das espécies vetoras encontradas em cada município pela heterogeneidade dos mesmos no Estado de São Paulo. Objetivando-se criar uma metodologia com boa capacidade de replicação e sabendo da dificuldade de obtenção destes dados, a metodologia assume esta limitação.

3 . Hospedeiros

3.1. Fluxo populacional:

Fluxo rodoviário - Volume Diário Médio (VDM): O fluxo rodoviário foi calculado através do volume diário médio (VDM) anual de carros que circulam nas estradas que passam pelo território do município, referente aos três anos anteriores a ocorrência de casos ou inclusão na área de recomendação de vacinação. Para municípios com mais de uma rodovia estadual passando por seu território os valores foram somados.

Os resultados foram classificados de acordo com as seguintes categorias (em número de carros / dia) ⁽⁵⁹⁾: 0 a 5000; 5001 a 10000; > 10000.

Distância para rodovia federal: Os municípios de estudo foram avaliados segundo distância para rodovia federal. Os resultados foram classificados de acordo com as seguintes categorias (em quilômetros): Adjacente ou até 30; 31 a 100; > 100.

Fonte de dados: Secretaria de Transporte do Estado de São Paulo / Departamento de Estradas e Rodagem, através dos sites:

- http://www.der.sp.gov.br/malha/estatisticas_trafego/estatisticas_trafego.aspx

3.2. Tráfico de Animais silvestres: Sabendo-se que o tráfico ilegal de PNH oriundos de regiões com circulação do vírus da febre amarela pode ser um disseminador do mesmo, esta variável visa caracterizar os municípios de estudo segundo distância para grandes rotas de tráfego de animais.

Os municípios foram classificados de acordo com o número de grandes rotas que passam em até 100 km de distância de seu ponto centróide. O quadro 6 apresenta os critérios para esta classificação:

Quadro 6 – Critério para classificação da variável número de rotas de tráfico ilegal de animais silvestres até 100 km

Quantidade de Rotas até 100 km de distância	Classificação
0	Sem fluxo
1	Com fluxo
2 ou mais	Grande Fluxo

Fonte de dados: foram utilizados dados referentes às principais rotas de tráfego de animais de acordo com dados disponibilizados pela Rede Nacional de Combate ao Tráfico de Animais Silvestres (RENCTAS) ⁽⁶⁰⁾.

3.3. Proporção de mata ciliar: Foi contabilizada a área total de mata ciliar presente no município de estudo. Foi considerada mata ciliar toda área de mata que apresentar continuidade com leitos de rios.

Estes dados foram categorizados de acordo com a proporção de área de mata ciliar em relação à área total de vegetação natural presente no município. O quadro 7 apresenta os critérios para esta classificação:

Quadro 7 – Critérios para classificação da variável mata ciliar

% de mata ciliar em relação à vegetação natural total do município	Classificação
0 – 30%	Baixa proporção
31 – 60%	Media proporção
61 – 100%	Grande proporção

Fonte de dados: Instituto Florestal de São Paulo – Base de dados georreferenciada do Estado de São Paulo. Disponível na internet através do site: <http://www.iflorestal.sp.gov.br/>

Susceptibilidade

Para a escolha das variáveis que compõem este item, considerou-se susceptibilidade como o número de hospedeiros susceptíveis (ou seja, sem imunidade para o vírus da febre amarela) presente na região de estudo, como humanos e primatas não humanos, assim como o risco de urbanização da doença. A figura 9 apresenta as variáveis selecionadas para esta avaliação.

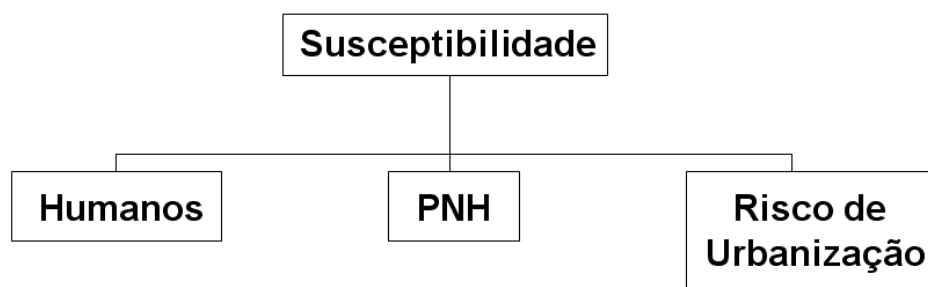


Figura 9 – Variáveis selecionadas para avaliação do quesito Susceptibilidade

1. População de Humanos susceptíveis: Foi contabilizado o número de indivíduos não vacinados contra febre amarela residentes dos municípios estudados em momento anterior à ocorrência de casos.

Quadro 8 – Classificação da variável População de Humanos susceptíveis

% de susceptíveis	Classificação
0 – 30%	Pouco susceptível
31 – 60%	Susceptível
61 – 100%	Altamente susceptível

Fonte de dados

Foram utilizados dados disponibilizados pelo Programa Nacional de Imunização através do site <http://pni.datasus.gov.br/>.

2. Populações de PNH susceptíveis

Para avaliação deste atributo assumiu-se que todos os PNH residentes de área sem comprovação de circulação do vírus da febre amarela não possuem imunidade contra o mesmo. A diferença de susceptibilidade varia em relação à espécie neste caso.

Foi realizada descrição qualitativa das espécies potencialmente envolvidas com o ciclo epidemiológico da febre amarela silvestre encontradas nos municípios de estudo. Foi atribuída uma pontuação de acordo com o nível de susceptibilidade de cada espécie ao vírus da febre amarela, de acordo com quadro 9:

Quadro 9 – Critérios para classificação da variável Primatas Não Humanos

Espécie	Pontuação
<i>Allouata sp.</i>	4
<i>Challithrix sp.</i>	3
Outras espécies	2
<i>Cebus sp.</i>	1

Pontuação	Classificação
1 – 3	Baixa susceptibilidade
4 – 7	Susceptível
> 7	Grande susceptibilidade

Fonte de dados : Banco de dados do Sistema de Vigilância de Epizootias em PNH. Disponibilizado pela divisão de Zoonoses do Centro de Vigilância Epidemiológica de São Paulo.

3. Risco de Urbanização do vírus da FA

Para avaliação desta variável foi usado como indicador o nível de infestação por *Aedes aegypti* dos municípios em momento anterior a ocorrência de casos ou a inclusão do mesmo em área com recomendação de vacinação contra FA.

3.1 Nível de Infestação por *Aedes aegypti*

Utilizou-se como indicador o *Índice de Breteau* do município. Os dados foram categorizados de acordo com protocolo utilizado pela SUCEN (Quadro 10).

Quadro 10 – Classificação do município segundo *Índice de Breteau*

Índice de <i>Breteau</i>	Classificação
Até 1	Não infestado
1 – 3,9	Infestado
> 4	Altamente infestado

Fonte de dados: Foram utilizados dados da SUCEN, disponíveis na internet através do site: <http://www.sucen.sp.gov.br/gestor/baseda.html>

Resiliência

Para avaliação deste item considerou-se resiliência como a capacidade da região de estudo responder à detecção da circulação do vírus da febre amarela em seu território.

1. Vigilância Sindrômica para Doenças Febris Hemorrágicas (SFIHA)

As regiões foram caracterizadas segundo a presença ou não de Vigilância de SFIHA estruturada no município.

Fonte de dados: Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” – Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo.

2. Capacidade médico assistencial

Os municípios foram classificados de acordo com a existência de Hospital e Unidades de Terapia Intensiva de acordo com o quadro 11:

Quadro 11 – Critério para classificação da variável Capacidade médico-assistencial:

Capacidade médico assistencial	Pontuação
Somente UBS	1
Hospital geral	2
Hospital Geral + UTI	3

Fonte de dados: Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo através do site: http://www.saude.sp.gov.br/content/unidades_saude.mmp

Análise dos dados

Os dois grupos de municípios do estudo foram comparados para cada variável, através do teste do qui-quadrado com Intervalo de Confiança de 95% para identificar inicialmente as variáveis associadas.

As variáveis que apresentaram associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os grupos foram selecionadas para compor a análise multivariada. Optou-se por utilizar o método multivariado, por se tratar de abordagem que considera o comportamento de uma série de variáveis simultaneamente, utilizando-se a Análise de Correspondência Múltipla.

A análise de correspondência é uma técnica estatística multivariada de caráter exploratório e descritivo, utilizada para a análise de dados categóricos, que visa analisar tabelas de contingência com um grande número de variáveis.

O método analisa a distribuição de massa, ou seja, o perfil da distribuição de frequência pelas categorias consideradas, objetivando identificar se a mesma está uniformemente distribuída. Deve ser utilizada quando se quer examinar as relações entre variáveis categóricas nominais e/ou entre as categorias dessas variáveis. O gráfico obtido pode ser estudado, como se fosse um “mapa geográfico”, examinando as relações de proximidade geométrica por projeção em dimensões que podem ser identificadas com base nos pontos dos gráficos. É importante verificar o ajuste do modelo derivado da análise

observando os valores de inércia (contribuição da variável para a variabilidade total da amostra) e reconhecer as relações entre as variáveis e as categorias das variáveis.

O método de correspondência múltipla foi executado, utilizando variáveis ativas, ou seja, que contribuiriam em diferentes níveis para ocorrência de FAS em um dado município:

- distância para área com recomendação de vacinação contra FA;
- distância para UC;
- número de rotas de tráfico ilegal de animais silvestres até 100 km do território do município;
- umidade (pluviosidade/evapotranspiração real);
- influência da direção dos ventos dominantes;
- Sistema de Vigilância de SFIHA;

Como unidade de análise foi considerado o município.

As variáveis ativas participam do cálculo de posição que cada município assume no gráfico, tornando os resultados dependentes destas variáveis. Por outro lado, as variáveis ilustrativas são calculadas em função da contribuição por explicação das ativas.

Convém ressaltar que o método empregado permite a utilização dos resultados em inúmeros planos fatoriais. Para a escolha do número de planos a ser representado, utilizou-se como referência o valor de Inércia mínimo, próximo de 30%, como sugerido por CRUZ & BARROS (2010) ⁽⁶¹⁾. Fatores adicionais seriam incluídos na representação gráfica de acordo com sua capacidade de diferenciar os municípios de regiões afetadas e não afetadas.

Após escolha do número de fatores foi realizada padronização do ponto de corte para risco de ocorrência de FAS em um dado município. Para isto foram considerados: a análise gráfica da relação das variáveis, e a distribuição dos municípios, de região afetada e não afetada, segundo seu desempenho em relação ao(s) fator(es) utilizado(s).

A metodologia foi então aplicada aos 216 municípios localizados na região sem recomendação de vacinação do estado de São Paulo para identificar potenciais candidatos à vacinação.

A análise foi realizada utilizando-se o *software* STATISTICA 7. Critérios e detalhes da metodologia utilizada pelo *software* podem ser conferidos na internet através do site:

<http://www.statsoft.com/textbook/correspondence-analysis/>

RESULTADOS

A tabela 1 apresenta as variáveis que apresentaram associação estatisticamente significativa na comparação entre o grupo de estudo (afetado) e o grupo controle:

Tabela 1 – Variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos: região afetada e região não afetada, Estado de São Paulo

Variável	Valor de p
Distância para região com recomendação de vacinação contra FA	0,007
Distância para Unidade de Conservação	0,01
Direção dos Ventos Dominantes	0,0007
Proporção de Mata Ciliar	0,0008
Distância para Rota de Tráfico de Animais Silvestres	< 0,0001
Umidade (Pluviosidade/Evapotranspiração Potencial)	< 0,0001
Vigilância de SFIHA	< 0,0001

Análise por Correspondência Múltipla

A ACM gerou 12 planos de informação (fatores) para explicar 100% da variância presente entre os municípios estudados (Gráfico 1 e Tabela 2):

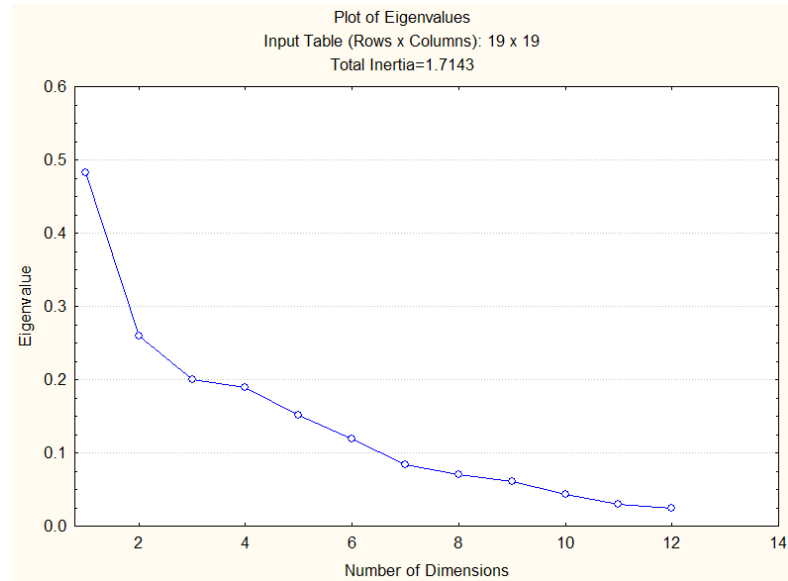


Gráfico 1: Nível de contribuição (auto-valores) para explicação da variabilidade total da amostra de acordo com o acréscimo de fatores (dimensões).

Tabela 2 – Valores e porcentagem de Inércia para as dimensões criadas na ACM

Nº de dimensões	Auto-valores	% de Inércia	% Acumulado	Distancia X^2
1	0.694867	28.1	28.1	358.0
2	0.509019	15.1	43.2	192.1
3	0.447442	11.6	54.9	148.4
4	0.434817	11.0	65.9	140.1
5	0.390006	8.8	74.8	112.7
6	0.345507	6.9	81.8	88.5
7	0.288761	4.8	86.6	61.8
8	0.264648	4.0	90.7	51.9
9	0.245654	3.5	94.2	44.7
10	0.208673	2.5	96.8	32.2
11	0.173629	1.7	98.5	22.3
12	0.155364	1.4	100.0	17.8

O gráfico 1 demonstra uma queda abrupta logo entre o primeiro e o segundo fator (dimensão), indicando uma grande diferença de contribuição entre o primeiro fator e os demais. A análise da tabela permite observar que o primeiro fator carrega 28,1% das informações (% de Inércia), considerando todas as variáveis simultaneamente. A representação gráfica da relação entre as variáveis, utilizando-se duas dimensões, demonstrou que as variáveis só se agrupavam em relação ao primeiro eixo (dimensão). Sendo o objetivo do trabalho propor metodologia de fácil compreensão e aplicação, considerou-se que a adição de outros planos fatoriais traria pouca informação adicional, além de dificultar a visualização dos dados de forma rápida e prática.

Portanto utilizou-se para representação gráfica das variáveis somente o fator 1, que a partir de agora será chamado de *Fator F*.

A tabela 3 apresenta as coordenadas (pesos) atribuídas a cada variável para construção do Fator F:

Tabela 3 – Pesos de cada variável para a construção do Fator F.

Variável	Peso
Distância p/ área com recomendação de vacinação contra FA – até 30 km	0.306264
Distância p/ área com recomendação de vacinação contra FA – de 31 a 100 km	0.244947
Distância p/ área com recomendação de vacinação contra FA – > 100 km	-0.78091
Distância para Unidade de Conservação – até 30 km	0.648733
Distância para Unidade de Conservação – de 31 a 60 km	0.013377
Distância para Unidade de Conservação – de 61 a 100 km	-1.06924
Proporção de mata ciliar – até 30%	-0.71405
Proporção de mata ciliar – 31 a 60%	-0.24182
Proporção de mata ciliar – 61 a 100%	0.932843
Número de rotas de tráfico de animais silvestres – Baixo fluxo	-0.85655
Número de rotas de tráfico de animais silvestres – Médio fluxo	-0.65112
Número de rotas de tráfico de animais silvestres – Alto fluxo	1.087954
Umidade (Pluviosidade/ETR) – < 1,5	-0.93357
Umidade (Pluviosidade/ETR) – > 1,5	0.400103
Influência da Direção dos Ventos Dominantes – Pouca influência	-0.63524
Influência da Direção dos Ventos Dominantes – Média Influência	0.073681
Influência da Direção dos Ventos Dominantes – Grande influência	1.123113
Vigilância de SFIHA estruturada – Sim	-0.64806
Vigilância de SFIHA estruturada – Não	0.847463

O gráfico 2 apresenta a distribuição das variáveis (ativas) segundo contribuição para construção do fator F :

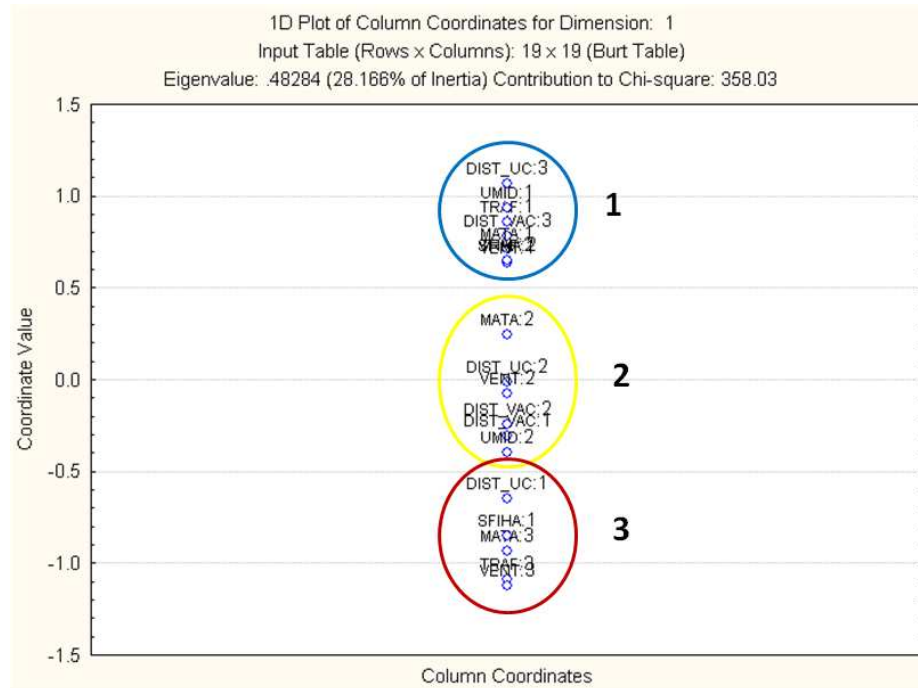


Gráfico 2 – Distribuição das variáveis utilizadas na Análise por Correspondência Múltipla segundo sua contribuição para construção do Fator F. (*DIST_VAC = Distância para área com recomendação de vacinação contra FA; DIST_UC = Distância para Unidade de Conservação; MATA = Proporção de Mata Ciliar; TRAF = Número de rotas de animais silvestres que passam até 100 km do município; UMID = Umidade média do município; VENT = Influência da direção dos ventos dominantes que chegam ao município; SFIHA = Implantação estruturada de vigilância de SFIHA*)

É possível notar no gráfico 2 três grandes agrupamentos. No primeiro observa-se uma relação de valores das variáveis que representam, em teoria, maior risco para a febre amarela silvestre, sendo representadas por extremidades dos resultados, ou seja, menor distância para: regiões com recomendação de vacinação contra FA e Unidades de Conservação, e maior: proporção de mata ciliar, número de rotas de tráfico ilegal de animais silvestres, umidade, influência da direção dos ventos dominantes e com estruturação da vigilância de SFIHA.

No segundo grupo se encontram os valores intermediários, e em terceiro as extremidades opostas em relação ao primeiro, considerando as características que representariam risco para ocorrência da doença.

A única exceção é a variável distância para área com recomendação de vacinação cujos valores: “adjacente ou até 30 km” e “31 a 100 km” estão muito próximos e agrupados no segundo grupo.

O agrupamento das variáveis em três níveis diferentes, correspondentes a três frações do Fator F, demonstra que este fator poderia representar uma escala de risco para a ocorrência da FAS em um município:

- 0,7 a 1,3 – agrupamento das variáveis que representam baixo risco;
- 0,4 a -0,3 – agrupamento das variáveis que representam médio risco
- -0,7 a -1,3 – agrupamento das variáveis que representam alto risco

O gráfico 3 apresenta a distribuição dos dois grupos de municípios avaliados inicialmente: região afetada e região não afetada, segundo o Fator F apresentado:

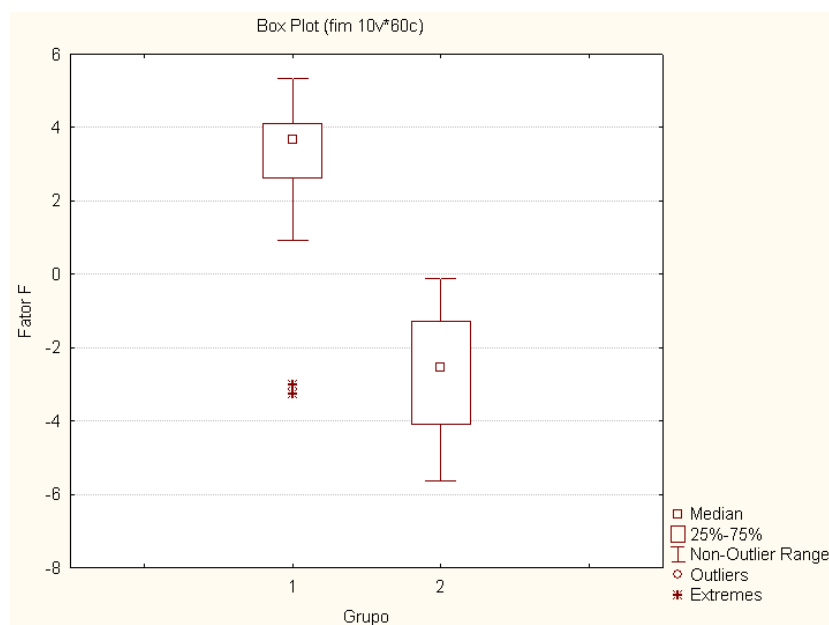


Gráfico 3 – Distribuição dos grupos de municípios avaliados segundo *Fator F* apresentado. (*Grupo 1 = municípios de região afetada; Grupo 2 = municípios de região não afetada*). (*Variação do Fator F = -5.5 a 5.5*)

A análise do gráfico 3 permite observar a diferença entre casos (Grupos 1) e controles (Grupo 2), de forma que todos os municípios localizados em região afetada apresentam um Fator F superior a 0.

Após a avaliação dos resultados apresentados nos dois gráficos, classificou-se o Fator F para risco de ocorrência de FAS em um dado município como sendo indicativo de:

- Baixo Risco = -5,5 a 0
- Risco médio = 0,1 a 2,0
- Alto Risco = 2,1 a 5,5

O gráfico 4 apresenta a distribuição dos 216 municípios localizados na área sem recomendação de vacinação contra FA segundo fator F, comparado com os municípios utilizados no estudo para padronização da metodologia.

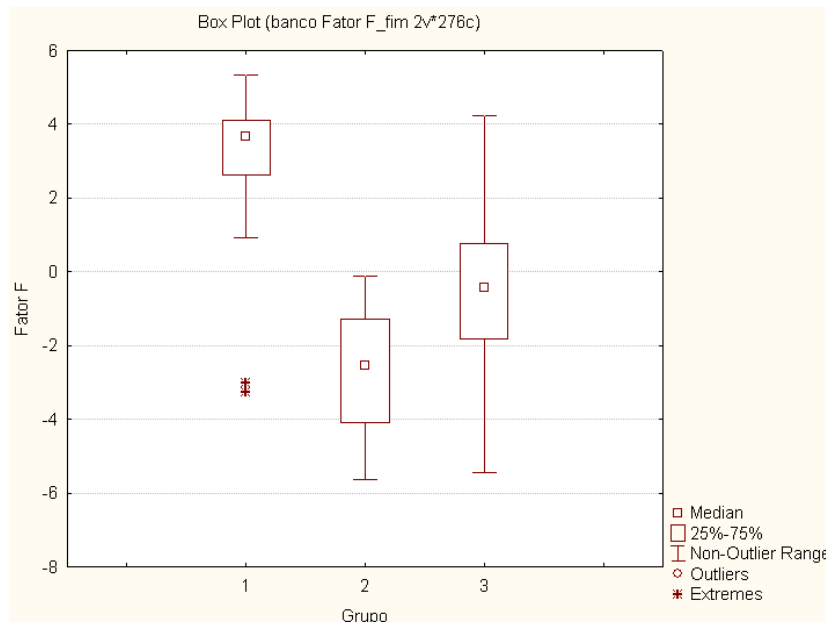


Gráfico 4 – Distribuição dos municípios localizados em área sem recomendação de vacinação contra FA, segundo Fator F apresentado, comparado aos municípios utilizados para padronização da metodologia. (Grupo 1 = região afetada; Grupo 2 = região não afetada; Grupo 3 = Área sem recomendação de vacinação contra FA).

É possível observar uma maior concentração dos municípios do Grupo 3 com resultados abaixo de 0 para o fator F, ou seja, de menor risco para FAS.

Dentre os 216 municípios localizados em área sem recomendação de vacinação contra a FA, 137 (63,5%) não apresentaram risco, 53 (24,5%) apresentaram risco e 25 (12%) apresentaram alto risco.

A figura 10 apresenta a distribuição geográfica dos municípios localizados no Grupo 3, segundo o Fator F apresentado:

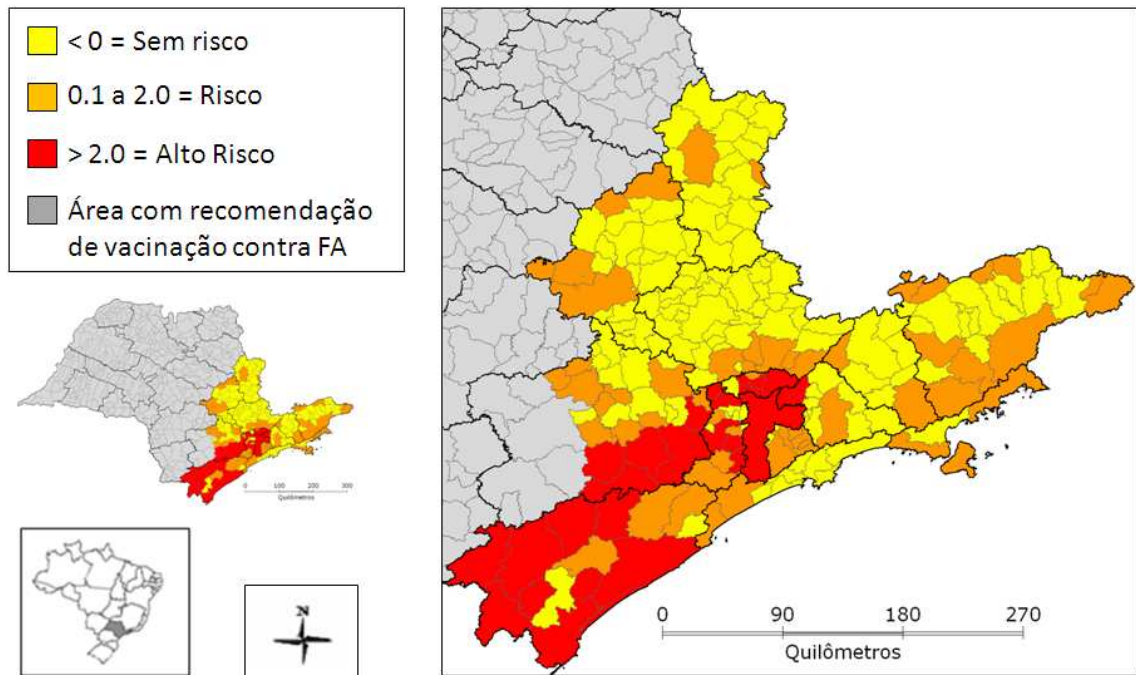


Figura 10 – Distribuição dos municípios localizados na área sem recomendação de vacinação contra FA, segundo Fator F apresentado.

DISCUSSÃO

Foi possível observar no estudo um grande número de variáveis com diferença significativa entre os grupos de estudo (região afetada e região não afetada pela febre amarela silvestre) (tabela 1).

A distância para municípios com recomendação de vacinação contra FA ainda mostra-se um importante critério para priorização de municípios para a vacinação contra a doença. Como demonstrado, os municípios de regiões afetadas estavam, em sua maioria, próximos ou até mesmo inseridos nas áreas de recomendação de vacinação no momento da ocorrência de casos em seu território. Este foi o caso dos municípios localizados nas regiões afetadas de São José do Rio Preto e Ribeirão Preto, inseridos na região com recomendação de vacinação contra a FA antes de 2001, e que tiveram casos detectados em primatas e humanos respectivamente em 2008 ^(25, 27, 28). Na região de Ribeirão Preto foram detectados dois casos de FAS em indivíduos que se recusaram a ser vacinados contra a mesma ⁽²⁸⁾.

A circulação do vírus em região com recomendação de vacinação contra a doença foi um dos motivos pelo qual a variável “população susceptível” não foi capaz de diferenciar entre os municípios afetados e não afetados. A ocorrência de casos em municípios com pequena proporção de susceptíveis reforça a necessidade de cobertura vacinal de 100% da população, como preconizado pelo MS ⁽²⁰⁾.

Os municípios localizados em regiões afetadas pela FAS estavam mais próximos de Unidades de Conservação (UC). É sabido que as espécies de mosquitos vetoras da FAS (*Haemagogus sp.*; *Sabethes sp.*) são espécies de ambiente silvestre, sendo mais facilmente encontrados em mata conservada ⁽¹⁴⁾. É possível que as UC favoreçam a proliferação destas espécies e, portanto atribuam maior chance de manutenção da doença. Além disso, é possível que estes ambientes sirvam de *stepping stones* para expansão geográfica da doença.

Suspeita-se que a expansão geográfica do vírus da febre amarela pode seguir o curso de grandes bacias hidrográficas, se dispersando através de matas ciliares. O Código Florestal (Lei n.º 4.777/65) desde 1965 inclui as matas ciliares na categoria de áreas de preservação permanente. Assim, fragmentos de mata são mantidos com maior frequência nestes ambientes, criando corredores ecológicos mais estáveis, representando um dos poucos ambientes que permitem o deslocamento de populações de primatas não humanos. Assim, os municípios da região afetada, possuem maior capacidade de conexão entre as populações dos hospedeiros silvestres da doença, os primatas não humanos.

As regiões afetadas estavam mais próximas de grandes rotas de tráfico de animais silvestres no estado de São Paulo. Esta pode ser uma importante fonte de disseminação de primatas virêmicos, oriundos de zonas com circulação viral. Muitos são os casos de apreensões de PNH, oriundos da Amazônia ou Pantanal, seguindo o fluxo do tráfico, com destino a grandes centros como a cidade de São Paulo. É comum a venda ilegal de pequenos primatas, como os do gênero *Chalchitrix sp.* à beira de estradas, para o uso como mascotes.

Animais apreendidos em tráfico ilegal são muitas vezes reintroduzidos em ambientes de mata, sem avaliações ecológicas ou sanitárias adequadas, permitindo o encontro entre animais virêmicos e as espécies vetoras da FAS.

Sabe-se que fatores climáticos como umidade e temperatura influenciam diretamente na abundância das espécies de vetores da FAS, assim como a multiplicação do vírus em seus reservatórios artrópodes ^(62, 63, 64, 65). O indicador de umidade utilizado neste estudo foi construído a partir de dados pluviométricos e da evapotranspiração real (ETR).

A evapotranspiração real é o processo de transferência de vapor onde o solo não está totalmente coberto e ocorre nas condições reais dos parâmetros meteorológicos, assim sendo, além dos fatores meteorológicos que condicionam a evapotranspiração tais como: radiação solar, vento, temperatura do ar, déficit de pressão de vapor, ela é grandemente afetada pelo tipo de cultura, porcentagem de cobertura do solo e disponibilidade de água no solo. Os municípios localizados em região afetada apresentaram maior umidade em relação aos municípios localizados em área não afetada. O agrupamento dos municípios de acordo com este indicador pode representar uma semelhança entre os mesmos em relação a características: de relevo, vegetação e ocupação do solo, não avaliadas especificamente neste estudo.

Outro fator climático que demonstrou significativa diferença entre os grupos foi a direção dos ventos dominantes que chegam aos municípios. Foi possível constatar que municípios de regiões afetadas apresentaram fluxo de ventos dominantes oriundos de regiões afetadas em contrapartida aos municípios de regiões não afetadas. A plausibilidade biológica desta hipótese esta relacionada à possível dispersão de mosquitos vetores através dos ventos dominantes ^(56, 66, 67). Poucos são os estudos que avaliam a capacidade de dispersão de mosquitos vetores da FAS no Brasil. CAUSEY *et al.* (1950) ⁽⁵⁶⁾ avaliaram a dispersão de mosquitos do gênero *Haemagogus sp.* e *Sabethes* no estado de Minas Gerais. Foram encontradas capacidades de dispersão de até 11 Km. Estes autores concluem ainda que ambientes de pequenos resíduos florestais, pastagens e campos cultivados

favoreceriam a expansão da febre amarela por facilidade de dispersão de mosquitos infectados pelo vírus.

Foi observada também a importância da Vigilância Sindrômica para Doença Febril Ictero-Hemorrágica (SFIHA). As regiões afetadas coincidiam, em sua maioria, com regiões de Vigilância de SFIHA. Sendo a FA uma doença de grande espectro de sintomas, e indiferenciável clinicamente de outras SFIHA, este sistema aumenta muito a sensibilidade do Sistema de Vigilância da FAS no Estado de São Paulo. O mesmo, porém, não está implantado homoganeamente no Estado. Portanto, municípios sem a Vigilância de SFIHA implantada possuiriam menor resiliência, ou seja, menor capacidade de detecção da doença, para lidar com uma possível circulação do vírus em seu território.

Através do grande número de variáveis importantes para a eco-epidemiologia da FAS demonstradas neste estudo, é possível visualizar a complexidade desta doença. É provável que os vários fatores ajam simultaneamente e em combinações diferentes para determinar o estabelecimento e manutenção do vírus em uma dada região. Portanto, mostrou-se a importância da análise multivariada para avaliar como se comportam os grupos quando comparados para diferentes combinações destas variáveis, assim como, da influência de cada uma na eco-epidemiologia da doença no estado.

Através da *Análise por Correspondência Múltipla* foi possível observar que as variáveis que atribuem risco a Febre Amarela Silvestre se relacionam, de forma que municípios de região afetada compartilham destas características. A análise de correspondência permitiu avaliar o nível de contribuição das variáveis escolhidas para construção do *Fator F*. Neste estudo as variáveis que apresentaram maior contribuição para variação dos municípios em relação ao *Fator F* foram: Influência da direção dos ventos dominantes; tráfico de animais silvestres, proporção de mata ciliar e vigilância de SFIHA (tabela 2).

O agrupamento da variável Distância para área com recomendação de vacinação de: “até 30 km” e “60 a 100 km”, sugere uma possível necessidade da ampliação da área considerada afetada em momentos de surto, para além da distância considerada atualmente de 30 km.

A total diferença entre os grupos: afetados e não afetados (gráfico 1) permitiu definir um ponto de corte como sendo 0.0 para a definição de risco de ocorrência do vírus da febre amarela no território dos municípios a serem testados.

A aplicação da metodologia padronizada aos municípios sem recomendação de vacinação contra FA indicou a região sudeste do Estado de São Paulo como mais

vulnerável para a ocorrência de FAS. Nesta região está localizado uma grande Unidade de Conservação, o *Parque Estadual Turístico do Alto do Ribeira (PETAR)*, de maneira que concentra grande parte dos atributos considerados pelo *Fator F*. A região conecta-se ainda com a *Serra de Paranapiacaba*, formando grande *continuum* ecológico com a região de maior densidade populacional no Estado.

Outro grupo de municípios apontados como de risco para ocorrência de FAS foram alguns localizados na região da Grande São Paulo, incluindo até mesmo a própria capital. Apesar do grande desenvolvimento urbano, esta região conta com resíduos florestais e ambientes potencialmente mantenedores do vírus da FAS. A região chama atenção pela grande densidade populacional, concentrando mais de 20 milhões de pessoas. Estes municípios poderiam funcionar como *Stepping Stones* para a expansão do vírus rumo ao grande pólo populacional do Brasil, aumentando potencialmente o risco de urbanização da doença.

CONCLUSÕES

A metodologia proposta foi capaz de diferenciar os municípios do Estado de São Paulo de acordo com sua vulnerabilidade para a circulação do Vírus da Febre Amarela em seu território.

A região Sudeste do Estado de São Paulo é a região com maior vulnerabilidade para ocorrência de FAS em seu território, sendo os municípios ali localizados prioritários para a vacinação contra a doença no Estado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - DÉGALLIER N, ROSA APAT, VASCONCELOS PFC, ROSA EST, RODRIGUES SG, SÁ FILHO GC. New entomological and virological data on the vectors of sylvatic yellow fever in Brazil. *J Brazilian Assoc Advanc Sci* 1992; 44:136-42.
- 2 - MONATH TP. Epidemiology of yellow fever: current status and speculations on future trends, Saluzzo JF, Dodet B (ed). *In: Factors in the Emergence of Arbovirus Diseases*, Elsevier, Paris, p. 143-156, 1997.
- 3 - WESTAWAY EG, BRINTON MA, GAIDAMOVICH SY, HORZINEK MC, IGARASHI A, KRIINEN L, LVOV DK, PORTERFIELD JS, RUSSELL PK, TRENT DW. *Flaviviridae. Intervirology* 1985, 24, 183-192.
- 4 - MILLER BR, MITCHELL CJ. Passage of yellow fever virus: its effect on infection and transmission rates in *Aedes aegypti*.. *Am J Trop Med Hyg.* 1986; 35(6): 1302 - 1309.
- 5 - MONATH TP. Stability of yellow fever vaccine. *Dev Biol Stand* 1996, 87: 219–225.
- 6 - TOMORI O. Yellow fever: the recurring plague. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2004; 14(4): 391 - 427.
- 7 - MONATH TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis.* 2001; 1(1): 11 - 20.
- 8 - MONATH TP, CETRON MS, MCCARTHY K, NICHOLS R, ARCHAMBAULT WT, WELD L, BEDFORD P. Yellow fever 17D vaccine safety and immunogenicity in the elderly. *Hum Vaccine* 2005, 1(5):207-214.
- 9 - VASCONCELOS, PFC. Febre amarela / Yellow fever. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop;* 2003, 36(2):275-293.
- 10 - VASCONCELOS PFC. The Brazilian Yellow Fever Vaccine Evaluation Group. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet* 2001;358:91–7.
- 11 - VASCONCELOS PFC, ROSA APAT, RODRIGUES SG, ROSA ES, MONTEIRO HA, CRUZ AC, BARROS VL, SOUZA MR, ROSA JF. Yellow fever in Para State, Amazon region of Brazil, 1998-1999: entomologic and epidemiologic findings. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(3 Supple): 565 - 569.
- 12 - CHADEE DD, TIKASINGH ES, GANESH R. Seasonality, biting cycle and parity of the yellow fever vector mosquito *Haemagogus janthinomys* in Trinidad. *Medical and Veterinary Entomology* 1992, 6:143–148.

- 13 - MENEZES TVN; PEREIRA SF, COSTA ZGA. Febre Amarela Silvestre no Brasil: Um desafio nos últimos anos. *Hygeia* 2008, 4(7):52-57.
- 14 - FORATTINI OP, *Culicidologia Médica* – 2º Volume: Identificação, Biologia, Epidemiologia. 2002. Editora da Universidade de São Paulo. São Paulo, Brazil.
- 15 - MONATH TP. Yellow fever: In: Monath TP, editor. *The arboviruses: ecology and epidemiology*. Boca Raton: CRC Press; 1988. v. 5, p. 139-241.
- 16 - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual de vigilância de epizootias em primatas não-humanos* / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2005.
- 17 - VASCONCELOS PFC, RODRIGUES SG, DÉGALLIER N, MORAES MAP, TRAVASSOS DA ROSA JFS, TRAVASSOS DA ROSA ES, MONDET B, BARROS VLRS, TRAVASSOS DA ROSA APA. An epidemic of sylvatic yellow fever in the southeast region of Maranhão State, Brazil, 1993-1994: epidemiologic and entomologic findings. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1997, 57:132-137.
- 18 - PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION - PAHO. Casos y muertes por fiebre amarilla en región de las Américas. Pan American Health Organization, Washington, 2002.
- 19 - MASSAD E, COUTINHO FAB, BURATTINI MN, LOPEZ LF, STRUCHINER CJ. Yellow fever vaccination: How much is enough? *Vaccine* 2005 (23) 3908–3914.
- 20 - MINISTÉRIO DA SAÚDE - Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de Vigilância Epidemiológica*. Série A. Normais e Manuais Técnicos. Brasília – DF. 2009.
- 21 - COSTA ZGA, OLIVEIRA RC, TUBOI SH, SILVA MM, VASCONCELOS PFC. Redefinição das áreas de risco para febre amarela silvestre no Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2002, 35 (supl I): 84.
- 22 - STRUCHINER CJ, LUZ PM, DOURADO I, SATO HK, AGUIAR SG, RIBEIRO JGL, SOARES RCR, CODEÇO CT. Risk of fatal adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine. *Epidemiol. Infect.* 2004, 132, 939–946.
- 23 - TEIXEIRA LA. Da transmissão hídrica a culicidiana: a febre amarela na sociedade de medicina e cirurgia de São Paulo. *Rev. bras. Hist.* 2001, São Paulo, v. 21, n. 41.
- 24 - RIBEIRO MAR. 1993. *História sem fim. Inventário da saúde pública. São Paulo: 1880-1930*. Editora da Universidade Estadual Paulista, São Paulo.

- 25 - INFORME TÉCNICO CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE SÃO PAULO (CVE). Febre amarela silvestre no Estado de São Paulo, 2009. Boletim Epidemiológico Paulista (BEPA), 2009, 6 (63) ISSN 1806-4272.
- 26 - ROCCO, IRAY M; KATZ, GIZELDA; TUBAKI, ROSA M. Febre amarela silvestre no Estado de São Paulo, Brasil: casos humanos autóctones. Rev. Inst. Adolfo Lutz, 2003, 62(3):201-206.
- 27 - MORENO ES, SPINOLA R, FREITAS AL, TENGAN C, MASCHERETTI M. *Sistema de vigilância de epizootias em Primatas Não Humanos, Estado de São Paulo – 2008-2009*. Anais do 59th annual meeting of Wildlife Diseases Association, Puerto Iguazu, Argentina, 29 May -03-Jun, 2010. p.
- 28 - COIMBRA TL; SOUZA RP; MORENO ES. Febre Amarela: *Epizootias e casos humanos no Estado de São Paulo, 2008*. In: XXI Reunião Anual do Instituto Biológico, 2008, São Paulo. XXI Reunião Anual do Instituto Biológico. São Paulo : Instituto Biológico, 2008. v. 70. p. 116-116.
- 29 - MONATH TP. 2004. *Yellow fever vaccine*. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004:1095–176.
- 30 - BARRETT ADT, TEUWEN DE. Yellow fever vaccine — how does it work and why do rare cases of serious adverse events take place? *Current Opinion in Immunology* 2009, 21:308–313.
- 31 - LINDSEY NP, SCHROEDER BA, MILLER ER, BRAUN MM, HINCKLEY AF, MARANO N, SLADE BA, BARNETT ED, BRUNETTE GW, HORAN K. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine* 2008, 26(48):6077-6082.
- 32 - BARNETT ED. Yellow fever: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis*. 2007 15;44(6):850-6.
- 33 - CAMACHO LA, FREIRE MDA S, LEAL MDA L, AGUIAR SG, NASCIMENTO JP, IGUCHI T, LOZANA JDE A, FARIAS RH. Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17 DD yellow fever vaccines: a randomized trial. *Revista de Saúde Pública* 2004;38(5):671-8.
- 34 - MARTINS MA, SILVA ML, MARCIANO APV, PERUHYPE-MAGALHÃES V, ELOI-SANTOS SM, RIBEIRO JGL, CORREA-OLIVEIRA R, HOMMA A, KROON EG, TEIXEIRA-

CARVALHO A, MARTINS-FILHO OA. Activation/modulation of adaptive immunity emerges simultaneously after 17DD yellow fever first-time vaccination: is this the key to prevent severe adverse reactions following immunization? *Clin Exp Immunol* 2007, 148(1):90-100.

35 - MILLER JD, VAN DER MOST RG, AKONDY RS, GLIDEWELL JT, ALBOTT S, MASOPUST D, MURALI-KRISHNA K, MAHAR PL, EDUPUGANTI S, LALOR S *et al.* Human effector and memory CD8+ T cell responses to smallpox and yellow fever vaccines. *Immunity* 2008, 28(5):710-722.

36 - BARBA-SPAETH G, LONGMAN RS, ALBERT ML, RICE CM. Live attenuated yellow fever 17D infects human DCs and allows for presentation of endogenous and recombinant T cell epitopes. *J Exp Med* 2005, 202(9):1179-1184.

37 - PALMER DR, FERNANDEZ S, BISBING J, PEACHMAN KK, RAO M, BARVIR D, GUNTHER V, BURGESS T, KOHNO Y, PADMANABHAN R *et al.* Restricted replication and lysosomal trafficking of yellow fever 17D vaccine virus in human dendritic cells. *J Gen Virol* 2007, 88(Pt 1):148-156.

38 - QUEREC T, BENNOUNA S, ALKAN S, LAOUAR Y, GORDEN K, FLAVELL R, AKIRA S, AHMED R, PULENDRAN B. Yellow fever vaccine YF-17D activates multiple dendritic cell subsets via TLR2, 7, 8, and 9 to stimulate polyvalent immunity. *J Exp Med* 2006, 203(2):413-424.

39 - MORENO ES, MARQUES D, FIGUEIRA G, FRED J, ALMEIDA RD, ALBERNAZ RK, SATO HK, KITAGAWA BY. Inquérito de cobertura vacinal e evento adverso à vacina de febre amarela no município de Buri São Paulo, Brasil, 2009. *Boletim Epidemiológico Paulista (BEPA)* 2009; 6(71).

40 - CAPPARELA J, COLLINS M, SINGLETON J, 1999. College immunization survey. Philadelphia: American College Health Association and the Centers of Disease Control and Prevention, 1999.

41 - ADHIYAMAN V, OKE A, CEFAL C. Effects of yellow fever vaccination. *Lancet* 358 (2001), pp. 1907–1908.

- 42 - MONATH TP, NICHOLS R, ARCHAMBAULT WT, MOORE L, MARCHESANI R, TIAN J, SHOPE RE, THOMAS N, SCHRADER R, FURBY D, BEDFORD P. Comparative safety and immunogenicity of two yellow fever 17D vaccines (ARILVAX and YF-VAX) in a phase III multicenter, double-blind clinical trial. *Am J Trop Med Hyg.* 2002; 66(5): 533 - 541.
- 43 - CAMACHO LAB & COLLABORATIVE GROUP FOR THE STUDY OF YELLOW FEVER VACCINES *et al.* Reactogenicity of yellow fever vaccines in a randomized, placebo-controlled trial. *Rev. Saúde Pública,* 2005, vol.39, n.3, pp. 413-420 .
- 44 - CHAN RC, PENNEY DJ, LITTLE D, CARTER IW, ROBERTS JA, RAWLINSON WD. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. *Lancet* 2001;358:121–2.
- 45 - MARTIN M, WELD LH, TSAI TF, MOOTREY GT, CHEN RT, NIU M, CETRON MS, & THE GEOSENTINEL YELLOW FEVER WORKING GROUP. Advanced age a risk factor for illness temporally associated with yellow fever vaccination emerging infectious diseases. *Emerging Infect Dis* 2001;7(6):945–51.
- 46 - HAYES EB: Acute viscerotropic disease following vaccination against yellow fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007, 101(10):967-971.
- 47 - MCMAHON AW, EIDEX RB, MARFIN AA, RUSSELL M, SEJVAR JJ, MARKOFF L, HAYES EB, CHEN RT, BALL R, BRAUN MM *et al.* Neurologic disease associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of 15 cases. *Yellow Fever Working Group. Vaccine* 2007, 25(10):1727-1734.
- 48 - ENGEL AR, VASCONCLEOS PFC, MCARTHUR MA, BARRETT ADT: Characterization of a viscerotropic yellow fever vaccine variant from a patient in Brazil. *Vaccine* 2006, 24(15):2803-2809.
- 49 - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Adverse events associated with 17D-derived vaccination: United States, 2001–2002. *Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:989–93.

- 50 - KHROMAVA AY, EIDEX RB, WELD LH, KOHL KS, BRADSHAW RD, CHEN RT, CETRON MS & THE YELLOW FEVER VACCINE SAFETY WORKING GROUP. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005; 23:3256–63.
- 51 - CODEÇO CT, LUZ PM, COELHO F, GALVANI AP, STRUCHINER C. Vaccinating in disease-free regions: a vaccine model with application to yellow fever. *J R Soc Interface*. 2007 December 22; 4(17): 1119–1125.
- 52 - BRIAND S, BERESNIAK A, NGUYEN T, YONLI T, DURU G, KAMBIRE C, PEREA W & THE YELLOW FEVER RISK ASSESSMENT GROUP (YF-RAG). Assessment of Yellow Fever Epidemic Risk: An Original Multi-criteria Modeling Approach. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2009, Volume 3, Issue 7, e483.
- 53 – McGARIGAL K; MARKS B. (1995) FRAGSTATS: Spatial Pattern Anlysis Program for Quantifying Landscape Structure. General Technical Report PNW-GTR-351, Portland-Oregon, U.S. Department of Agriculture, Sorest Service, Pacific Nortwest Research Station, 122p.
- 54 – FARINA A. (2000). Landscape Ecology in Action, Kluer Academic Publishers, Dordrecht, 317 p.
- 55 – FORMAN RT. (1999) Land Mosaics – The ecology of landscapes and regions, 5ª Edição, Cambridge University Press, Cambridge, 632 p.
- 56 - CAUSEY OR, KUMM HW. Dispersion of forest mosquitoes in Brazil; preliminary studies. *Am. J. Trop. Med.* 1950, 18: 469-480.
- 57 - LINDSAY SW; PARSON I; THOMAS CJ. Mapping the range and relative abundance of the two principal African malaria vectors, *Anopheles gambiae* sensu stricto and *An. arabiensis*, using climate data. *Proc. R. Soc. Lond. B*, 1998, 265, pp. 847-854.
- 58 - THORNTHWAITTE, C.W. & MATHER, J.R. *The water balance*. Centerton, Drexel Institute of Technology-Laboratory of Climatology, 1955. 104p. (Publications in Climatology, v.8, n.1).

- 59 – OLIVEIRA CA; SPOZITO ES. Estado de São Paulo: dinâmica econômica, concessões rodoviárias e análise dos Indicadores PIB e IDH. *Geografia em Atos*, n. 7, v.1. Presidente Prudente, 2007.
- 60 - REDE NACIONAL DE COMBATE AO TRÁFICO DE ANIMAIS SILVESTRES 2008. 1º Relatório Nacional sobre o Tráfico de Fauna Silvestre. www.renctas.org.br. Accessed on February 20, 2010.
- 61 – CRUZ AP & BARROS SMO. Práticas obstétricas e resultados maternos e neonatais: análise fatorial de correspondência múltipla em dois centros de parto normal. *Acta Paul Enferm* 2010;23(3):366-71.
- 62 - SILVA MA, ZEILHOFER P, SANTOS EM, RIBEIRO ALM, MIYAZAKI RD, SANTOS MA. *Mapeamento de Habitats de Transmissores da Febre Amarela Silvestre, a partir de Técnicas de Geoprocessamento, na Região da APM-Manso/MT*. Anais XIV Simpósio Brasileiro de Sensoriamento Remoto, Natal, Brasil, 25-30 abril 2009, INPE, p. 7603-7610.
- 63 - PINTO CS; CONFALONIERI UEC; MASCARENHAS BM. Ecology of *Haemagogus* sp. and *Sabethes* sp. (Diptera: Culicidae) in relation to the microclimates of the Caxiuanã National Forest, Pará, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, Vol. 104(4): 592-598, July 2009
- 64 - MONDET B. Condições de sobrevivência em laboratório de *Haemagogus janthinomys* dyar, 1921 (Diptera: Culicidae). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 30(1):11-14, jan-fev, 1997.
- 65 - KUNO G & OLIVER A. Maintaining Mosquito cell lines at high temperatures: effects On the replication of Flaviviruses. *In Vitro Cellular T Developmental Biology*. Volume 25, Number 2, pp. 193-196. February 1989.
- 66 - CAUSEY,0. R.,AND KUMM, H. W. Dispersion of forest mosquitoes in Brazil; preliminary studies. *Am. J. Trop. Med.*, 18: 469-480, May, 1948.
- 67 – GARRET-JONES C. Dispersion of mosquitoes by wind. *Nature*, n 1490; pp. 285, 1950.

RESUMO

Até o ano de 2000 a Febre Amarela Silvestre era restrita às regiões Norte e Centro Oeste do Brasil. Nos surtos ocorridos no período de 2000/2003, observou-se uma expansão da circulação viral no sentido leste e sul do País, detectando-se sua presença em áreas silenciosas há várias décadas, o que impôs a necessidade de redefinir áreas com recomendação de vacinação contra a doença. Uma vez que a vacina contra Febre Amarela vem apresentando aumento na taxa de incidência de eventos adversos graves após sua administração, é gerado um dilema para as autoridades de Saúde Pública sobre qual proporção da população sob risco deve ser vacinada para minimizar o número total de casos fatais devido: tanto a infecção natural pelo VFA, quanto a vacinação. Assim, este estudo tem por objetivos propor metodologia de análise de risco ambiental para priorização de municípios para a vacinação contra Febre Amarela no Estado de São Paulo. Foram comparados 30 municípios localizados em região considerada afetada pela FAS e 30 municípios, sorteados aleatoriamente, localizados em região não afetada pela mesma. A comparação considerou variáveis ambientais que se relacionam com a eco-epidemiologia da FAS segundo a literatura, de acordo com três principais eixos: Exposição, Susceptibilidade e Resiliência. Inicialmente foi realizada comparação através do teste do qui-quadrado para escolha de variáveis com maior importância. As variáveis escolhidas foram submetidas a Análise por Correspondência Múltipla (ACM) para avaliação da existência de agrupamentos de variáveis relacionados a maior risco para FAS e capacidade de diferenciação entre municípios afetados e não afetados. Após padronização, a metodologia foi aplicada aos 216 municípios localizados fora da área de recomendação de vacinação contra FA no estado de São Paulo. As variáveis com associação estatística na análise bivariada foram: distância para município com recomendação de vacinação contra FA, distância para unidade de conservação, proporção de mata ciliar, tráfico de animais silvestres, umidade, direção dos ventos dominantes e presença de vigilância sindrômica para doença febril íctero-hemorrágica. A ACM foi capaz de criar um fator que diferenciou totalmente os municípios localizados em região afetada e região não afetada. A aplicação da metodologia para os municípios de região sem recomendação de vacinação contra FA no estado apontou a região sudeste como sendo a mais vulnerável para ocorrência da doença. Portanto, a metodologia proposta pode ser considerada uma ferramenta mais acurada para delimitação de áreas de risco para a FAS.

ABSTRACT

Until 2000, the Sylvatic Yellow Fever (SYF) was restricted to North and Middle West regions of Brazil. In the outbreaks occurred in 2000/2003 period, was observed an expansion of viral circulation in the North-South direction, detecting the virus in areas considered silent in the past. This obligated a redefinition of the current areas with Yellow Fever (YF) vaccination indicated. In the last years, the YF vaccination have been showing an elevated rate of serious adverse events, after it's administration. Thus, the Public Health authorities face a dilemma about what the proportion of population in risk may be vaccinated against the disease, to minimize the total of fatal cases due both, to natural infection, as well as by the vaccination. The goals of this study were to propose an environmental risk analysis methodology to prioritize municipalities to vaccination against YF in São Paulo State. Thirty municipalities located in region considered affected by SYF and 30 municipalities located in non-affected region were compared for environmental variables related with the eco-epidemiology of SYF, according to literature, based in three main axis: exposition, susceptibility and resilience. The variables associated with viral circulation were defined by the qui-square test and selected for the multivariate analysis. The Multiple Correspondence Analysis (MCA) was used for evaluate variables clusters related with higher risk for YF, as well as, capacity to differentiate the two groups of municipalities. After standardization, the methodology was applied to the 216 municipalities located in Yellow Fever Vaccine non-indicated area in the State. The variables identified by the bivariated analysis were: distance for municipality with Yellow Fever vaccination indicated; distance for a biodiversity conservation unity, riparian forest proportion, number of illegal animal traffic routes; humidity; direction of main wind routes, and presence of febrile icteric/hemorrhagic syndromes surveillance system. The MCA made possible to construct a factor that totally differentiate the two groups of municipalities. The application of this method for the 216 municipalities, located in YF non-indicated area, pointed the south-east region of State as the most vulnerable for the occurrence of YF outbreaks. So, this methodology can be considered a more accurate tool for YF risk areas definition.

Metodologia para definição de áreas prioritárias para vacinação contra Febre Amarela, baseada em parâmetros ambientais e Análise por Correspondência Múltipla.

Autores: Eduardo Stramandinoli Moreno¹; Rita Barradas Barata²

1 – Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada aos serviços do Sistema Único de Saúde do estado de São Paulo (EPISUS-SP) / Mestrado Profissional em Saúde Coletiva – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP).

2 – Departamento de Medicina Social - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP).

Resumo

Até o ano 2000, a Febre Amarela Silvestre (FAS) estava restrita as regiões Norte e Centro-Oeste do Brasil. Nos surtos ocorridos no período de 2000/2003, foi observada uma expansão da circulação viral no sentido Leste/Sul, sendo o vírus detectado em áreas em recomendação de vacinação contra a febre amarela (FA). Uma vez que a vacinação contra a FA vem apresentando taxas elevadas de eventos adversos graves à sua administração, o objetivo deste estudo foi propor uma metodologia de análise de risco ambiental para priorização de municípios para vacinação contra a FA no estado de São Paulo. Municípios localizados em região considerada afetada e não afetada pela doença, foram comparados para variáveis relacionadas com a eco-epidemiologia da FAS, utilizando-se a análise por correspondência múltipla. A metodologia apontou a região Sudeste do estado como a mais vulnerável para a ocorrência de surtos de FAS. Portanto, esta pode ser considerada uma ferramenta mais acurada para definição de áreas de risco para FAS.

Palavras Chave: febre amarela, avaliação de risco, vacinação, análise multivariada

Abstract

Until 2000, the Sylvatic Yellow Fever (SYF) was restricted to North and Middle West regions of Brazil. In the outbreaks occurred in 2000/2003 period, was observed an expansion of viral circulation in the South-East direction, detecting the virus in areas without Yellow Fever (YF) vaccination recommended. Since the Yellow Fever vaccination has shown elevated rates of serious adverse events, the goals of this study were to propose an environmental risk analysis methodology to prioritize municipalities for vaccination against Yellow Fever in São Paulo State, Brazil. Municipalities located in region considered affected and non-affected by SYF were compared for environmental variables related with the eco-epidemiology of SYF, using the Multiple Correspondence Analysis. The methodology pointed the south-east region of the State as the most vulnerable for the occurrence of YF outbreaks. So, this methodology can be considered a more accurate tool for definition of YF risk areas.

Keywords: yellow fever, risk evaluation, vaccination, multivariate analysis

INTRODUÇÃO

O Brasil possui uma extensa área enzoótica ou endêmica para Febre Amarela (FA), onde anualmente ocorrem casos da doença em indivíduos não vacinados que entram em contato com o ciclo natural de transmissão da doença. A FA apresenta dois ciclos epidemiologicamente distintos: Febre Amarela Silvestre (FAS) e Febre Amarela Urbana (FAU) ^(1,2). A maior frequência da doença ocorre nos meses de janeiro a abril, quando se observam elevados índices pluviométricos e de densidade vetorial, coincidindo com a época de maior atividade agrícola ^(3, 4, 5, 6, 7).

A forma silvestre é endêmica em regiões tropicais da África e das Américas. Casos da enfermidade têm sido reportados entre os paralelos 12°N e 12°S ⁽⁵⁾. No Brasil, até 1999 os focos endêmicos estavam situados nos Estados das regiões Norte, Centro-Oeste e área pré-amazônica do Maranhão ^(6, 8).

Nos surtos ocorridos no período de 2000/2003, observou-se uma expansão da circulação viral no sentido Leste e Sul do País, detectando-se sua presença em áreas silenciosas há várias décadas, o que impôs uma redefinição das áreas de risco ⁽²⁰⁾. No ano 2000, foram registrados dois casos autóctones de FAS no Noroeste do Estado de São Paulo ^(9, 10). Em 2008, na mesma região, foram detectados dois casos humanos e epizootias em Primatas Não Humanos (PNH) ^(9, 11). Em 2009 foram detectados casos na região Centro-Sul do estado, sendo confirmados 28 casos humanos e epizootias em PNH de FAS, levando a ampliação da área de recomendação de vacinação no Estado ^(9, 11).

O anexo 1 apresenta a evolução da expansão da área de recomendação de vacinação contra FA no Estado de São Paulo entre os anos de 2000 e 2009.

Os municípios com recomendação de vacinação contra FA, em situações de emergência de saúde pública, são definidos a partir de critérios de classificação de áreas afetadas ou ampliadas baseados na evidência da circulação do vírus: ocorrência de epizootias em PNH confirmadas para a FAS, casos humanos confirmados ou isolamento de vírus em vetores silvestres ^(8, 12). São considerados pertencentes à área afetada municípios que estiverem localizados até 30 km de distância de um município com comprovada circulação viral ⁽⁸⁾.

A vacina contra FA utilizada no Brasil é produzida pela Fundação Oswaldo Cruz / Biomanguinhos através da replicação da cepa do VFA 17D (subcepa 17DD) em ovos de galinha embrionados *Specific Pathogen Free* (SPF), a partir de lotes semente. A vacina era

considerada totalmente segura até o ano de 2001, uma vez que não existiam registros comprovados de eventos adversos graves associados a sua administração. No ano de 2001, porém, foram reportados 12 casos graves ^(7, 13, 14), e um adicional de 39 casos foi identificado no mundo todo até maio de 2009 ⁽¹⁵⁾, totalizando 51 casos até o momento ^(15, 16, 17). Dois tipos de evento adverso grave (EAG) são comumente reportados: doença neurotrópica causada pela neuroinvasão do vírus 17D, e doença viscerotrópica, uma infecção pan-sistêmica, iniciando freqüentemente com envolvimento hepático, condição bastante similar à infecção pelo vírus selvagem ⁽¹⁵⁾.

Nenhuma mutação no vírus vacinal foi detectada até o momento ⁽¹⁶⁾, sendo que os fatores de risco para o desenvolvimento destas duas síndromes pós-vacinação contra FA ainda não foram definidos. Estudos indicam três principais fatores de risco potencial baseado em estudos descritivos. O primeiro seria a idade avançada (60 anos ou mais) ^(14, 18), o segundo sexo masculino ⁽¹⁶⁾, e o terceiro, história de imunossupressão ⁽¹⁹⁾. Estes fatores, porém, precisam ser melhor estudados.

A partir destes fatos é gerado um dilema para as autoridades de Saúde Pública: qual a proporção da população sob risco deve ser vacinada para minimizar o número total de casos fatais devido tanto a infecção natural pelo VFA quanto à vacinação pela vacina 17DD?

Fatores como este, associados ao custo da vacina, apontam a necessidade de padronização de uma metodologia que seja capaz de indicar populações prioritárias para a vacinação contra FA. Este contexto se aplica não somente ao estado de São Paulo, mas a alguns outros estados do Sul e Sudeste do País.

Portanto, este trabalho tem o objetivo de desenvolver e aplicar uma metodologia capaz de apontar municípios prioritários para a vacinação contra FA no Estado de São Paulo, utilizando variáveis ambientais relacionadas a eco-epidemiologia da doença.

MÉTODOS

Com o objetivo de tentar definir quais variáveis são relevantes para a eco-epidemiologia da FA no estado de São Paulo foram definidos dois grupos para comparação: municípios localizados em regiões afetadas e não afetadas pela Febre Amarela no estado de São Paulo.

Foi considerada região afetada, municípios com comprovação de circulação do vírus da FAS em seu território através de confirmação laboratorial ou vínculo clínico epidemiológico, assim como municípios adjacentes, ou seja, que fazem fronteira com

municípios afetados, de acordo com o Ministério da Saúde ⁽⁸⁾. No total são 11 os municípios com comprovação de circulação do vírus no estado de São Paulo e 57 municípios adjacentes. Tendo em vista a grande quantidade de dados necessários para a análise e as exigências de tamanho da amostra para realização das análises estatísticas pretendidas optou-se por restringir o número de municípios do grupo de estudo para 30. Portanto, no grupo de estudo foram incluídos os 11 municípios com comprovação de circulação viral e 19 municípios sorteados dentre os 57 a eles adjacentes

Foi considerada área não afetada, todos os municípios sem registro de casos de FAS e com distância em relação ao seu ponto centróide de ao menos 100 km das fronteiras de qualquer município com comprovada circulação viral no estado de São Paulo. Para compor o grupo controle foram sorteados 30 municípios dessa área. A figura 1 ilustra o método de delimitação desta área, juntamente com os municípios sorteados para o estudo:

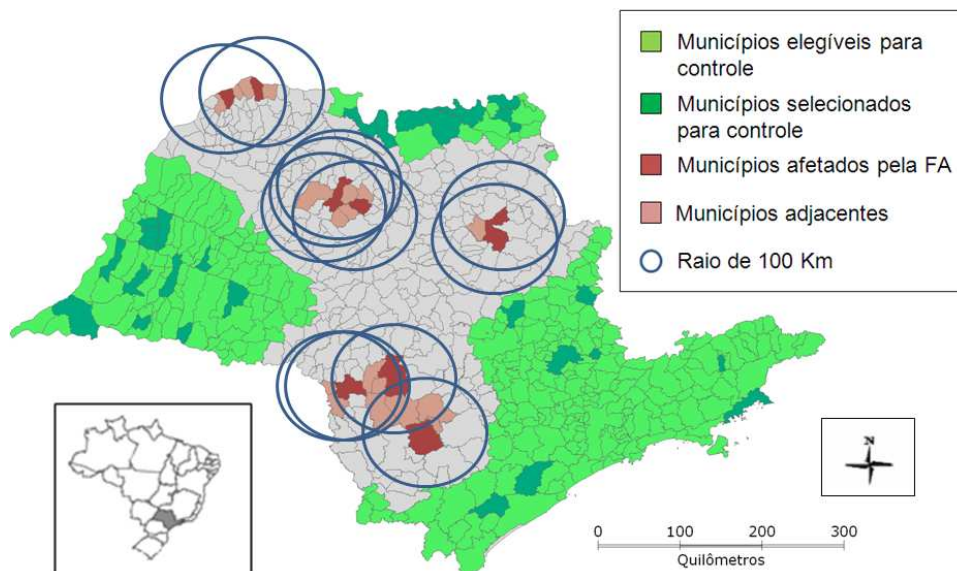


Figura 1 – Municípios selecionados para o estudo

A hipótese do estudo é que os municípios dentro de região comprovadamente afetada pela Febre Amarela apresentem diferença em relação aos municípios localizados em área não afetada, quando analisados segundo variáveis ambientais potencialmente relacionados com a eco-epidemiologia da doença no estado. Portanto, cada município foi analisado em relação ao momento anterior à ocorrência de Febre Amarela na região ou anterior à sua inclusão na área de recomendação de vacinação.

As variáveis analisadas foram selecionadas de forma a se relacionarem com a atribuição de risco baseado em vulnerabilidade segundo três grandes eixos: exposição, susceptibilidade, resiliência. O anexo 2 apresenta as variáveis analisadas com suas

respectivas fontes de dados. Todos os dados utilizados foram secundários, e coletados em sua maioria de fontes livres disponíveis na internet.

Para as variáveis: temperatura, pluviosidade e umidade foram criadas séries históricas utilizando-se as médias dos meses de novembro a maio (meses de maior ocorrência da FAS) referentes aos dez anos anteriores à ocorrência de casos da doença no município ou inclusão do mesmo em área com recomendação de vacinação contra FA. Para a variável umidade foi construído indicador dividindo-se a média de pluviosidade pela evapotranspiração real (ETR) do município.

O grupo de estudo e o grupo controle foram comparados para cada variável, através do teste do qui-quadrado com Intervalo de Confiança de 95%.

As variáveis que apresentaram associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) foram selecionadas para compor a análise multivariada realizada através de, análise de correspondência múltipla (ACM).

A ACM é uma técnica estatística multivariada de caráter exploratório e descritivo, utilizada para a análise de dados categóricos, que visa analisar tabelas de contingência com um grande número de variáveis. Consiste na análise de proximidade geométrica em medidas de distância X^2 . Deve ser utilizada quando se quer examinar as relações entre variáveis categóricas nominais e/ou entre as categorias dessas variáveis. O gráfico obtido pode ser estudado, como se fosse um “mapa geográfico”, examinando as relações de proximidade geométrica por projeção em dimensões que podem ser identificadas com base nos pontos dos gráficos. É importante verificar o ajuste do modelo derivado da análise observando os valores de inércia (contribuição da variável para a variabilidade total da amostra).

Convém ressaltar que o método empregado permite a utilização dos resultados em inúmeros planos fatoriais. Para a escolha do número de planos a ser representado, utilizou-se como referência o valor de Inércia de 30%, de acordo como sugerido por CRUZ & BARROS (2010) ⁽²³⁾.

Após escolha do número de fatores e padronização do valor de corte dos mesmos para risco de ocorrência de FAS em um dado município, a metodologia foi aplicada aos 216 municípios localizados na região sem recomendação de vacinação do estado de São Paulo.

A análise foi realizada utilizando-se o *software* STATISTICA 7.

RESULTADOS

As variáveis que apresentaram diferença estatística entre os dois grupos de municípios (Região Afetada e região não-afetada) ou seja, que mostraram associação com a circulação viral foram: distância para região com recomendação de vacinação contra a febre amarela ($p=0,007$); distância para unidade de conservação ($p=0,01$); direção de ventos dominantes ($p=0,0007$); proporção de mata ciliar ($p= 0,0008$); distância para rota de tráfico de animais silvestres ($p= 0,0001$); umidade ($p= 0,0001$) e existência de vigilância sindrômica para síndromes hemorrágicas ($p< 0,0001$)

Análise por Correspondência Múltipla

A ACM gerou 12 planos de informação (fatores) para explicar 100% da variância presente (Figura 2):

A análise da figura 2 permite observar que o primeiro fator carrega 28,1% das informações (% de Inércia), considerando todas as variáveis simultaneamente. A representação gráfica da relação entre as variáveis, utilizando-se duas dimensões, demonstrou que as variáveis só se agrupavam em relação ao primeiro eixo (dimensão). Portanto utilizou-se para representação gráfica das variáveis somente o fator 1. Sendo o objetivo do trabalho: propor metodologia de fácil compreensão e aplicação, considerou-se que a adição de outros planos fatoriais traria pouca informação adicional, além de dificultar a visualização dos dados de forma rápida e prática.

Figura 2 – Valores e porcentagem de Inércia para as dimensões criadas na ACM

Nº de dimensões	Valores	% de Inércia	% Acumulado	Distancia X²
1	0.694867	28.1	28.1	358.0
2	0.509019	15.1	43.2	192.1
3	0.447442	11.6	54.9	148.4
4	0.434817	11.0	65.9	140.1
5	0.390006	8.8	74.8	112.7
6	0.345507	6.9	81.8	88.5
7	0.288761	4.8	86.6	61.8
8	0.264648	4.0	90.7	51.9
9	0.245654	3.5	94.2	44.7
10	0.208673	2.5	96.8	32.2
11	0.173629	1.7	98.5	22.3
12	0.155364	1.4	100.0	17.8

A figura 3 apresenta a distribuição das variáveis segundo contribuição para construção do fator F (probabilidade de circulação viral).

É possível notar na figura 3 três grandes agrupamentos. No primeiro observa-se uma relação dos valores das variáveis que representam, em teoria, maior risco para a FAS, sendo representadas por, menor distância para: regiões com recomendação de vacinação contra FA e Unidades de Conservação, e maior: proporção de mata ciliar, número de rotas de tráfico de animais silvestres, umidade, influência da direção dos ventos dominantes e sem estruturação da vigilância de SFIHA.

No segundo grupo se encontram os valores intermediários, e em terceiro as extremidades opostas em relação às características que representariam risco para ocorrência da doença.

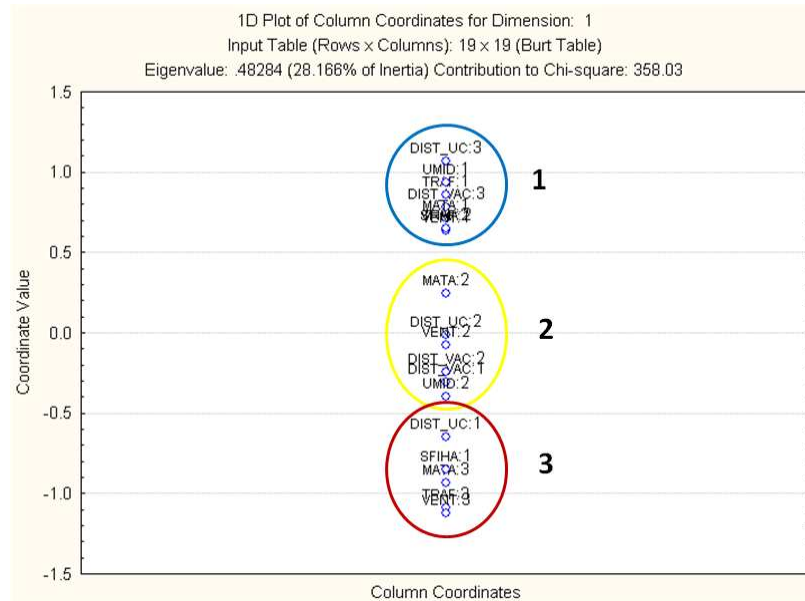


Figura 3 – Distribuição das variáveis utilizadas na Análise por Correspondência Múltipla segundo sua contribuição para construção do Fator F. (*DIST_VAC = Distância para área com recomendação de vacinação contra FA; DIST_UC = Distância para Unidade de Conservação; MATA = Proporção de Mata Ciliar; TRAF = Número de rotas de animais silvestres que passam até 100 km do município; UMID = Umidade média do município; VENT = Influência da direção dos ventos dominantes que chegam ao município; SFIHA = Implantação estruturada de vigilância de SFIHA*).

A única exceção é a variável distância para área com recomendação de vacinação cujos valores: “adjacente ou até 30 km” e “31 a 100 km” estão muito próximos e agrupados no segundo grupo.

O agrupamento das variáveis em três níveis diferentes correspondentes a três frações do Fator F demonstra que este fator poderia ser usado como uma escala de risco para a ocorrência da FAS em um município.

A figura 4 apresenta a distribuição dos 216 municípios localizados na área sem recomendação de vacinação contra FA segundo fator F, comparado com os municípios utilizados no estudo para padronização da metodologia.

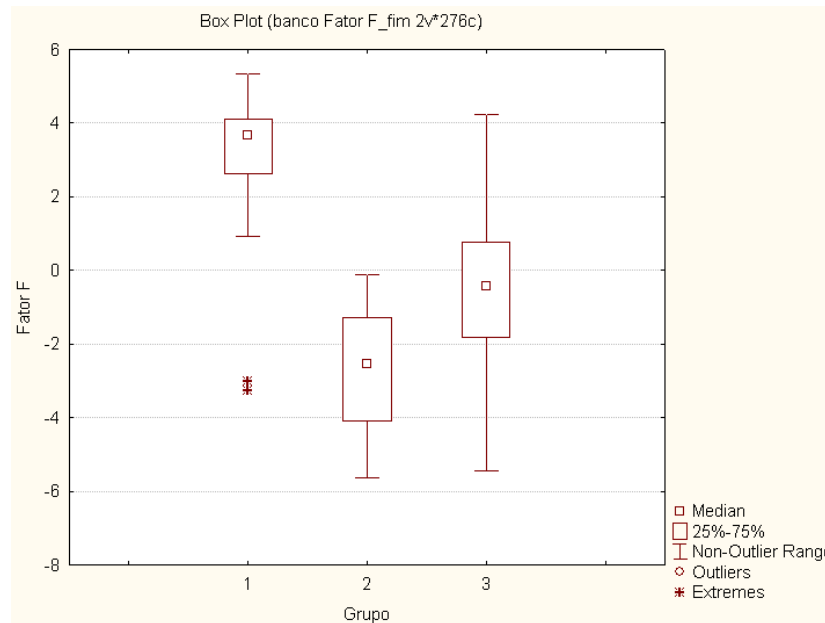


Figura 4 – Distribuição dos municípios localizados em área sem recomendação de vacinação contra FA, segundo Fator F apresentado, comparado aos municípios utilizados para padronização da metodologia. (Grupo 1 = região afetada; Grupo 2 = região não afetada; Grupo 3 = Área sem recomendação de vacinação contra FA).

A análise da figura 4 permite observar a diferença entre municípios de região afetada (Grupos 1) e não afetada (Grupo 2), de forma que 28 dos 30 municípios localizados em região afetada apresentam um Fator F superior a 0.

É possível observar uma maior concentração dos municípios do Grupo 3 com resultados abaixo de 0 para o fator F, ou seja, de menor risco para FAS.

Após a avaliação dos dados, classificou-se o Fator F para risco de ocorrência de FAS em um dado município segundo as categoriais: Baixo Risco ($F = -5,5$ a 0); Risco médio ($F = 0,1$ a $2,0$); e Alto Risco ($F = 2,1$ a $5,5$).

Dentre os 216 municípios localizados em área sem recomendação de vacinação contra a FA, segundo a metodologia proposta, 137 (63,5%) não apresentaram risco, 53 (24,5%) apresentaram risco e 25 (12%) apresentaram alto risco.

A figura 5 apresenta a distribuição geográfica dos municípios localizados no Grupo 3, segundo o Fator F apresentado:

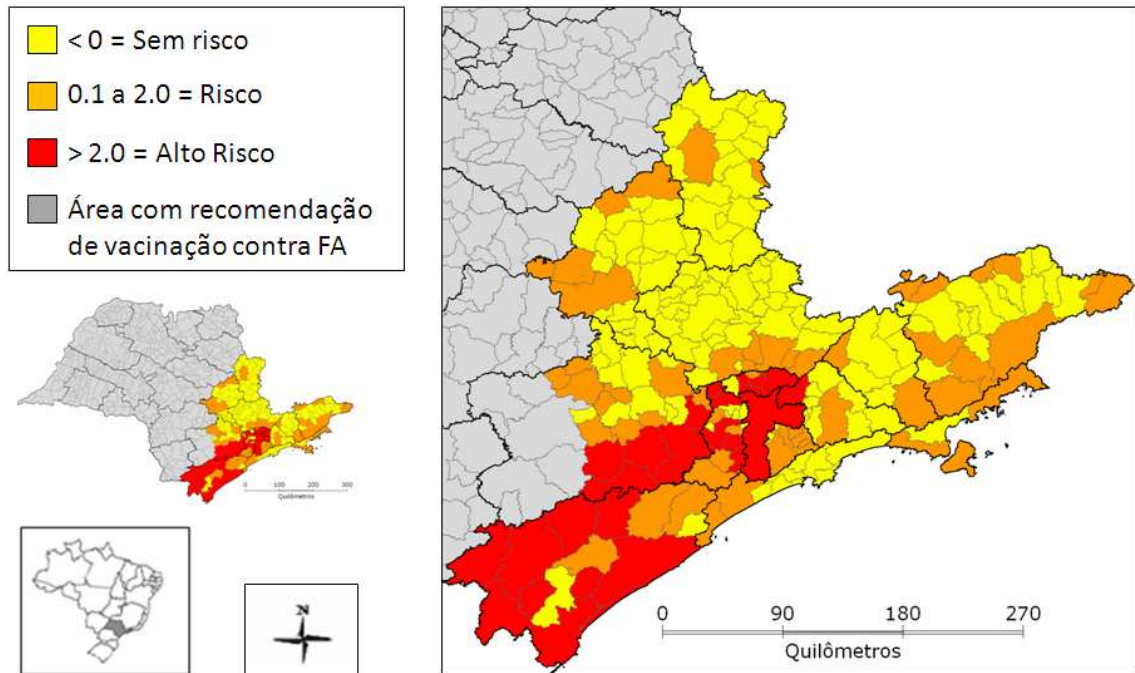


Figura 5 – Distribuição dos municípios localizados na área sem recomendação de vacinação contra FA, segundo Fator F apresentado.

DISCUSSÃO

Foi possível observar no estudo um grande número de variáveis com diferença significativa entre os grupos de estudo (região afetada e região não afetada pela febre amarela silvestre).

A distância para municípios com recomendação de vacinação contra FA ainda mostra-se um importante critério para priorização de municípios para a vacinação contra a doença. Como demonstrado, os municípios de regiões afetadas estavam, em sua maioria, próximos ou até mesmo inseridos nas áreas de recomendação de vacinação no momento da ocorrência de casos em seu território. A ocorrência de casos em municípios com pequena proporção de susceptíveis reforça a necessidade de cobertura vacinal de 100% da população, como preconizado pelo Ministério da Saúde ⁽⁸⁾.

É sabido que as espécies de mosquitos vetoras da FAS (*Haemagogus sp.*; *Sabethes sp.*) são espécies de ambiente silvestre, sendo mais facilmente encontrados em mata conservada ⁽²²⁾. É possível que as UC favoreçam a proliferação destas espécies e, portanto atribuam maior chance de manutenção da doença. Além disso, é possível que estes ambientes sirvam de *stepping stones* para expansão geográfica da doença.

Suspeita-se que a expansão geográfica do vírus da FAS pode seguir o curso de grandes bacias hidrográficas, se dispersando através de matas ciliares. O Código Florestal do Brasil inclui as matas ciliares na categoria de áreas de preservação permanente. Assim, fragmentos de mata são mantidos com maior frequência nestes ambientes, criando corredores ecológicos mais estáveis, representando um dos poucos ambientes que permitem o deslocamento de populações de PNH. Assim, os municípios da região afetada, possuem maior capacidade de conexão entre as populações dos hospedeiros silvestres da doença, os primatas não humanos.

As regiões afetadas estavam mais próximas de grandes rotas de tráfico de animais silvestres no estado de São Paulo. Esta pode ser uma importante fonte de disseminação de Primatas Não-Humanos virêmicos, oriundos de zonas com circulação viral. Muitos são os casos de apreensões de PNH, oriundos da Amazônia ou Pantanal, seguindo o fluxo do tráfico, com destino a grandes centros como a cidade de São Paulo. Animais apreendidos em tráfico ilegal são muitas vezes reintroduzidos em ambientes de mata, sem avaliações ecológicas ou sanitárias adequadas, permitindo o encontro entre animais virêmicos e as espécies vetoras da FAS.

Sabe-se que fatores climáticos como Umidade e Temperatura influenciam diretamente na abundância das espécies de vetores da FAS, assim como a multiplicação do vírus em seus reservatórios artrópodes ^(24, 25, 26, 27). O indicador de umidade utilizado neste estudo foi construído a partir de dados pluviométricos e da evapotranspiração real (ETR). A evapotranspiração real é o processo de transferência de vapor onde o solo não está totalmente coberto e ocorre nas condições reais dos parâmetros meteorológicos, assim sendo, além dos fatores meteorológicos que condicionam a evapotranspiração tais como: radiação solar, vento, temperatura do ar, déficit de pressão de vapor, ela é grandemente afetada pelo tipo de cultura, porcentagem de cobertura do solo e disponibilidade de água no solo. O agrupamento dos municípios de acordo com este indicador pode representar uma semelhança entre os mesmos em relação a características: de relevo, vegetação e ocupação do solo, não avaliadas especificamente neste estudo.

Outro fator climático que demonstrou significativa diferença entre os grupos foi a direção dos ventos dominantes que chegam aos municípios. Foi possível constatar que municípios de regiões afetadas apresentaram fluxo de ventos dominantes oriundos de regiões afetadas em contrapartida aos municípios de regiões não afetadas. A plausibilidade biológica desta hipótese está relacionada a possível dispersão de mosquitos vetores através dos ventos dominantes ^(29, 31, 32). Poucos são os estudos que avaliam a capacidade de dispersão de mosquitos vetores da FAS no Brasil. Causey *et al.* (1950) ⁽²⁹⁾ avaliaram a

dispersão de mosquitos do gênero *Haemagogus sp.* e *Sabethes* no estado de Minas Gerais. Foram encontradas capacidades de dispersão de até 11 km. Estes autores concluem ainda que ambientes de pequenos resíduos florestais, pastagens e campos cultivados favoreceriam a expansão da Febre Amarela por facilidade de dispersão de mosquitos infectados pelo vírus.

Foi observada também a importância da Vigilância Sindrômica para Doença Febril Ictero Hemorrágica (SFIHA). As regiões afetadas coincidiam, em sua maioria, com regiões de Vigilância de SFIHA. Sendo a FA uma doença de grande espectro de sintomas, e indiferenciável clinicamente de outras SFIHA, este sistema aumenta muito a sensibilidade do Sistema de Vigilância da FAS no Estado de São Paulo. O mesmo, porém, não está implantado homoganeamente no Estado. Portanto, municípios sem a Vigilância de SFIHA implantada possuiriam menor resiliência, ou seja, menor capacidade de detecção da doença, para lidar com uma possível circulação do vírus em seu território.

A ACM permitiu avaliar: a relação entre as variáveis, assim como, o nível de contribuição das variáveis escolhidas para construção do *Fator*. Neste estudo as variáveis que apresentaram maior contribuição para variação dos municípios em relação ao *Fator F* foram: Influência da Direção dos Ventos dominantes; tráfico de animais silvestres, proporção de mata ciliar e vigilância de SFIHA (figura 2).

O agrupamento da variável Distância para área com recomendação de vacinação de: “até 30 km” e “60 a 100 km”, sugere uma possível necessidade da ampliação da área considerada afetada em momentos de surto, para além da distância considerada atualmente de 30 km.

A aplicação da metodologia padronizada aos municípios sem recomendação de vacinação contra FA indicou a região sudeste do Estado de São Paulo como mais vulnerável para a ocorrência de FAS. Nesta região está localizado uma grande Unidade de Conservação, o *Parque Estadual Turístico do Alto do Ribeira (PETAR)*. A região conecta-se ainda com a *Serra de Paranapiacaba*, formando grande *continuum* ecológico com a região de maior densidade populacional do Brasil.

CONCLUSÕES

A metodologia proposta foi capaz de diferenciar os municípios do Estado de São Paulo de acordo com sua vulnerabilidade para a circulação do Vírus da Febre Amarela em seu território.

A região Sudeste do Estado de São Paulo é a região com maior vulnerabilidade para ocorrência de FAS em seu território, sendo os municípios ali localizados prioritários para a vacinação contra a doença no Estado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - DÉGALLIER N, ROSA APAT, VASCONCELOS PFC, ROSA EST, RODRIGUES SG, SÁ FILHO GC. New entomological and virological data on the vectors of sylvatic yellow fever in Brazil. *J Brazilian Assoc Advanc Sci* 1992; 44:136-42.
- 2 - MONATH TP. Epidemiology of yellow fever: current status and speculations on future trends, Saluzzo JF, Dodet B (ed). *In: Factors in the Emergence of Arbovirus Diseases*, Elsevier, Paris, p. 143-156, 1997.
- 3 - MONATH TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis*. 2001; 1(1): 11 - 20.
- 4 - MONATH TP, CETRON MS, MCCARTHY K, NICHOLS R, ARCHAMBAULT WT, WELD L, BEDFORD P. Yellow fever 17D vaccine safety and immunogenicity in the elderly. *Hum Vaccine* 2005, 1(5):207-214.
- 5 - VASCONCELOS, PFC. Febre amarela / Yellow fever. [Rev. Soc. Bras. Med. Trop](#); 2003, 36(2):275-293.
- 6 - VASCONCELOS PFC. The Brazilian Yellow Fever Vaccine Evaluation Group. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet* 2001;358:91–7.
- 7 - VASCONCELOS PFC, ROSA APAT, RODRIGUES SG, ROSA ES, MONTEIRO HA, CRUZ AC, BARROS VL, SOUZA MR, ROSA JF. Yellow fever in Para State, Amazon region of Brazil, 1998-1999: entomologic and epidemiologic findings. *Emerg Infect Dis*. 2001; 7(3 Supple): 565 - 569.
- 8 - MINISTÉRIO DA SAÚDE - Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de Vigilância Epidemiológica*. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília – DF. 2009.
- 9 - INFORME TÉCNICO CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE SÃO PAULO (CVE). Febre amarela silvestre no Estado de São Paulo, 2009. Boletim Epidemiológico Paulista (BEPA), 2009, 6 (63) ISSN 1806-4272.

- 10 - ROCCO, IRAY M; KATZ, GIZELDA; TUBAKI, ROSA M. Febre amarela silvestre no Estado de São Paulo, Brasil: casos humanos autóctones. [Rev. Inst. Adolfo Lutz](#), 2003, 62(3):201-206
- 11 - MORENO ES, SPINOLA R, FREITAS AL, TENGAN C, MASCHERETTI M. *Sistema de vigilância de epizootias em Primatas Não Humanos, Estado de São Paulo – 2008-2009*. Anais do 59th annual meeting of Wildlife Diseases Association, Puerto Iguazu, Argentina, 29 May -03-Jun, 2010. p.
- 12 - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual de vigilância de epizootias em primatas não-humanos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde*. – Brasília : Ministério da Saúde, 2005.
- 13 - CHAN RC, PENNEY DJ, LITTLE D, CARTER IW, ROBERTS JA, RAWLINSON WD. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. *Lancet* 2001;358:121–2.
- 14 - MARTIN M, WELD LH, TSAI TF, MOOTREY GT, CHEN RT, NIU M, CETRON MS, & THE GEOSENTINEL YELLOW FEVER WORKING GROUP. Advanced age a risk factor for illness temporally associated with yellow fever vaccination emerging infectious diseases. *Emerging Infect Dis* 2001;7(6):945–51
- 15 - BARRETT ADT, TEUWEN DE. Yellow fever vaccine — how does it work and why do rare cases of serious adverse events take place? *Current Opinion in Immunology* 2009, 21:308–313.
- 16 - LINDSEY NP, SCHROEDER BA, MILLER ER, BRAUN MM, HINCKLEY AF, MARANO N, SLADE BA, BARNETT ED, BRUNETTE GW, HORAN K. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine* 2008, 26(48):6077-6082.
- 17 - HAYES EB: Acute viscerotropic disease following vaccination against yellow fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007, 101(10):967-971
- 18 - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Adverse events associated with 17D-derived vaccination: United States, 2001–2002. *Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:989–93.
- 19 - MONATH TP. 2004. *Yellow fever vaccine*. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004:1095–176.

20 - REDE NACIONAL DE COMBATE AO TRÁFICO DE ANIMAIS SILVESTRES 2008. 1º Relatório Nacional sobre o Tráfico de Fauna Silvestre. www.renctas.org.br. Accessed on February 20, 2010.

21 - COIMBRA TL; SOUZA RP; MORENO ES. Febre Amarela: *Epizootias e casos humanos no Estado de São Paulo, 2008*. In: XXI Reunião Anual do Instituto Biológico, 2008, São Paulo. XXI Reunião Anual do Instituto Biológico. São Paulo : Instituto Biológico, 2008. v. 70. p. 116-116.

22 - FORATTINI OP, *Culicidologia Médica – 2º Volume: Identificação, Biologia, Epidemiologia*. 2002. Editora da Universidade de São Paulo. São Paulo, Brazil.

23 – CRUZ AP & BARROS SMO. Práticas obstétricas e resultados maternos e neonatais: análise fatorial de correspondência múltipla em dois centros de parto normal. *Acta Paul Enferm* 2010;23(3):366-71.

24 - SILVA MA, ZEILHOFER P, SANTOS EM, RIBEIRO ALM, MIYAZAKI RD, SANTOS MA. *Mapeamento de Habitats de Transmissores da Febre Amarela Silvestre, a partir de Técnicas de Geoprocessamento, na Região da APM-Manso/MT*. Anais XIV Simpósio Brasileiro de Sensoriamento Remoto, Natal, Brasil, 25-30 abril 2009, INPE, p. 7603-7610.

24 - PINTO CS; CONFALONIERI UEC; MASCARENHAS BM. Ecology of *Haemagogus* sp. and *Sabethes* sp. (Diptera: Culicidae) in relation to the microclimates of the Caxiuanã National Forest, Pará, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, Vol. 104(4): 592-598, July 2009

25 - MONDET B. Condições de sobrevivência em laboratório de *Haemagogus janthinomys* dyar, 1921 (Diptera: Culicidae). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 30(1):11-14, jan-fev, 1997.

26 - KUNO G & OLIVER A. Maintaining Mosquito cell lines at high temperatures: effects On the replication of Flaviviruses. *In Vitro Cellular T Developmental Biology*. Volume 25, Number 2, pp. 193-196. February 1989.

27 - LINDSAY SW; PARSON I; THOMAS CJ. Mapping the range and relative abundance of the two principal African malaria vectors, *Anopheles gambiae* sensu stricto and *An. arabiensis*, using climate data. *Proc. R. Soc. Lond. B*, 1998, 265, pp. 847-854.

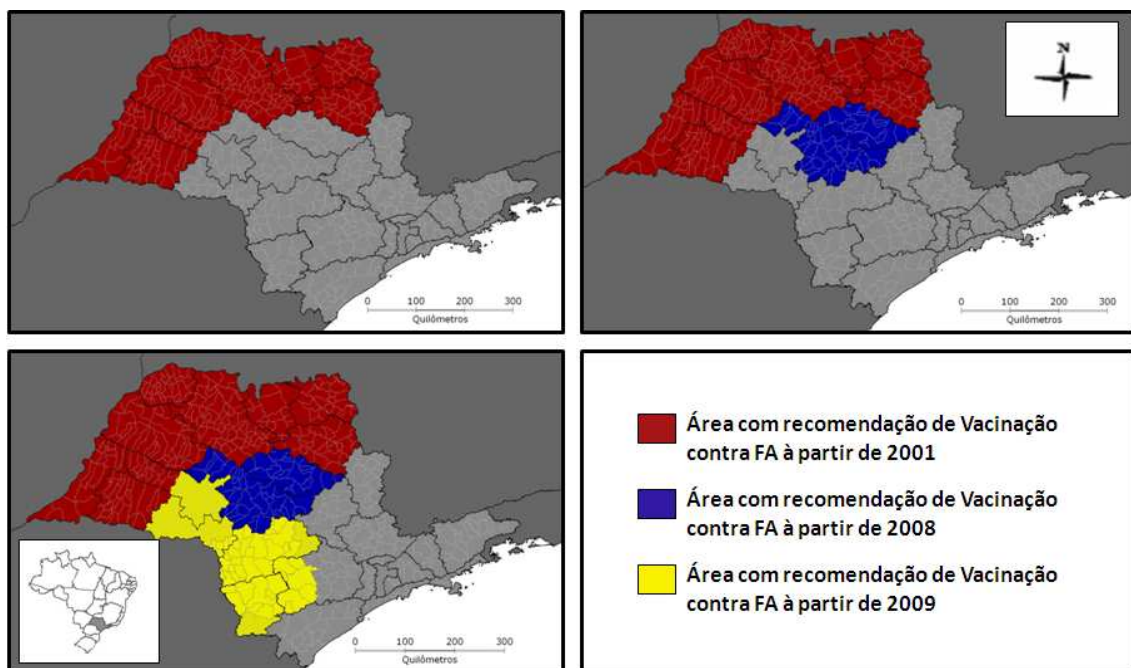
28 - THORNTHWAITTE, C.W. & MATHER, J.R. *The water balance*. Centerton, Drexel Institute of Technology-Laboratory of Climatology, 1955. 104p. (Publications in Climatology, v.8, n.1).

29 - CAUSEY OR, KUMM HW. Dispersion of forest mosquitoes in Brazil; preliminary studies. *Am. J. Trop. Med.* 1950, 18: 469-480.

30 - CAUSEY, O. R., AND KUMM, H. W. Dispersion of forest mosquitoes in Brazil; preliminary studies. *Am. J. Trop. Med.*, 18: 469-480, May, 1948.

31 – GARRET-JONES C. Dispersion of mosquitoes by wind. *Nature*, n 1490; pp. 285, 1950.

ANEXOS



Anexo 1 – Expansão da Área de recomendação de vacinação contra FA, Estado de São Paulo, 2000-2009.

Anexo 2 – Variáveis analisadas e respectivas fonte de dados

Variável	Fonte de dados
EXPOSIÇÃO	
- Ocupação do solo	
- Proporção entre vegetação natural e área cultivada	Censo Agropecuário da Secretaria de Agricultura e Pecuária do Estado de São Paulo realizado em 2008 (http://www.cati.sp.gov.br/projetolupa/dadosmunicipais.php)
- Proporção de área cultivada com grande demanda de recursos humanos	
- Fragmentação da vegetação	Instituto Florestal de São Paulo http://www.iflorestal.sp.gov.br/ .
- Índice de maior mancha	
- Índice de densidade das manchas	
- Índice de dimensão média das manchas	
- Influência da direção dos ventos	Centro de Referência para Energia Solar e Eólica Sérgio de Salvo Brito (CRESESB) http://www.cresesb.cepel.br/index.php?link=/atlas_eolico_brasil/atlas.htm
- Distância para Unidade de Conservação	Instituto Florestal de São Paulo http://www.iflorestal.sp.gov.br/ .
- Distância para área com vacinação	Manuais e informes técnicos (8, 9)
- Temperatura	
- Pluviosidade	Centro Integrado de Informações Meteorológicas do Estado de São Paulo (CIIAGRO-SP) http://www.ciiagro.sp.gov.br/sr_agromet.html .
- Umidade	
- Fluxo populacional	Departamento de Estradas e Rodagem http://www.der.sp.gov.br/malha/estatisticas_trafego/estatisticas_trafego.aspx
- Volume Diário Médio (VDM)	
- Distância para rodovia federal	
- Tráfego ilegal de animais silvestres	Rede Nacional de Combate ao Tráfego de Animais Silvestres (RENTAS) (20)
SUSCEPTIBILIDADE	
- População humana susceptível	Programa Nacional de Imunização através do site http://pni.datasus.gov.br/ .
- Espécies de Primatas Não Humanos	Sistema de Vigilância de Epizootias em PNH
- Risco de urbanização da FA	Superintendência de Controle de Endemias http://www.sucen.sp.gov.br/gestor/baseda.html
- Índice de Breteau	
RESILIÊNCIA	
- Capacidade médico assistencial	Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo através do site: http://www.saude.sp.gov.br/content/unidades_sau_de.mmp
Vigilância sindrômica para SFIHA	Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”