



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL**

MAÍRA GUIMARÃES KERSUL

**FRONTEIRAS DA SAÚDE:
A expansão espaço-temporal da Febre Amarela e
Leishmaniose Visceral nos Biomas Brasileiros**

**ILHÉUS
2025**

MAÍRA GUIMARÃES KERSUL

**FRONTEIRAS DA SAÚDE:
A expansão espaço-temporal da Febre Amarela e
Leishmaniose Visceral nos Biomas Brasileiros**

Tese apresentada à Universidade Estadual de Santa Cruz, como parte das exigências para obtenção do título de Doutora em Ciência Animal.

Linha de Pesquisa: Clínica e Sanidade Animal

Sub-área: Epidemiologia

Orientadora: Dra. Anaiá da Paixão Sevá

**ILHÉUS
2025**

MAÍRA GUIMARÃES KERSUL

**FRONTEIRAS DA SAÚDE:
A expansão espaço-temporal da Febre Amarela e
Leishmaniose Visceral nos Biomas Brasileiros**

Ilhéus – Bahia, 31/01/2025

Anaiá da Paixão Sevá – Dra.
UESC/DCAA
(Orientadora)

Adriano Pinter dos Santos – Dr.
USP/FMVZ

Guilherme Loureiro Werneck – Dr.
UFRJ/IESC
UERJ/IMS

Sérvio Pontes Ribeiro – Dr.
UFOP/NUPEB

Vitor Vieira Vasconcelos – Dr.
UFABC/CECS

**ILHÉUS
2025**

"Nossa reconfortante convicção de que o mundo faz sentido repousa em um alicerce seguro: nossa capacidade quase ilimitada de ignorar nossa própria ignorância"

Daniel Kahneman, 2012

AGRADECIMENTOS

Parafraseando Guimarães Rosa em *Grande Sertão Veredas*:

“O correr da vida embrulha tudo; a vida é assim:

esquenta e esfria, aperta e afrouxa, sossega e desinquieta.

O que ela quer da gente é coragem.”

No caminho acadêmico, no entanto, raramente encontramos a parte que “esfria, afrouxa ou sossega”. É um trajeto que exige mais do que coragem: demanda perseverança, resiliência e, sobretudo, a presença de pessoas e seres especiais que nos ajudam a aliviar o peso da jornada. São eles que tornam possível recarregar as forças e seguir adiante, mesmo quando o caminho se mostra árduo e desafiador. Em muitos momentos, a rotina foi como rolar uma pedra montanha acima, tal qual Sísifo, apenas para vê-la cair no dia seguinte e recomeçar tudo outra vez.

E por mencionar esse mito: Amanda. Você é absurda!!!! Assim como o viver descrito por Albert Camus. Dentre o básico extraordinário que posso agradecer, como a parceria, apoio, compreensão, força, paciência, churrascos e menus Master Chefs, eu nunca vou ter palavras o suficiente para expressar a gratidão por você estar do meu lado vivenciando tudo tão de perto e quando eu pensava que não ia conseguir ou quando tive que lidar com o falecimento da minha vovó Bel e de dois dos meus animais (Anakhin e Mafalda), você tirava força do além e me dava o impulso e a força que eu precisava. Sou muito feliz com a nossa família que está se formando com nossos peludos Quitéria, Romeu e Nassau.

Por falar em família, eu sou premiada com a que tenho. Meus pais, Célio e Mari, dois acadêmicos que me transferiram essa inquietude pelo saber e me influenciaram a seguir nessa furada (kkkk), porque “o conhecimento, ninguém te tira”. Obrigada pela segurança que vocês me dão e pelo potencial que veem em mim. À tia Marlúcia que me inspira com seu pique e energia para exercícios mesmo no auge dos seus 70+ e sempre me faz colocar os pés no chão. Agradeço demais aos meus irmãos, sobrinha, prima e cunhados e demais parentes, que apesar da distância, sempre estão por perto do jeito que dá. Como no filme *Interestelar* “O amor é a única coisa que transcende o tempo e o espaço”.

Devo também meus agradecimentos aos que levam muito a sério o papel de transformar vidas e iluminar caminhos: o professor Alexandre Munhoz e claro, a minha orientadora Anaiá

da Paixão. Inicialmente o professor Munhoz, porque foi quem me incentivou a não desistir do doutorado quando tudo parecia perdido e me apresentou a uma nova orientadora, a qual tive os 3 últimos anos de doutorado transformadores. Com Anaiá, não faltou correria. Foi preciso nos reinventarmos algumas (várias) vezes, mas ainda assim couberam momentos de descontração, como quando conciliamos dias intensos de trabalho acompanhando o Brasil nas olimpíadas, ou como a gente se divertia no QGIS, powerpoint e R, descobrindo coisas novas. Obrigada por ter me aceitado meio de “paraquedas” e ter confiado no meu trabalho, ter sido parceira, pelas conversas sinceras, direcionamentos e o humor ácido que dava um toque especial nas nossas reuniões.

E por mencionar reuniões e humor ácidos, meu especial agradecimento ao pessoal do LABEPI: Reizane, Erik, Delcivan, Karenina, Gabriel, Ruan, Laurence, Débora e os ICs. Apesar do meu projeto ser solo, obrigada pela companhia na sala nem sempre com ar-condicionado, pelos momentos de descontração com nosso ranking, opiniões sobre os trabalhos, lanchinhos e do choro compartilhado. E também aos agregados de outros laboratórios que eu quero levar para minha vida: Ana Clara, Jullie, Zé Luís, Inês, Luane, Thammy, Cássia, Luciano, Biunkinha, Jeane, Will, Lari, Álvaro, Sofia, Selminha, Marina, Helen, Duca, prof Sandra, Martín e Elson. É um prazer trabalhar e conviver com vocês.

Ainda no mundinho acadêmico, gostaria de agradecer ao PPGCA, aos membros do projeto Febre Amarela e aos co-autores dos artigos, por terem lapidado meus trabalhos e por todo conhecimento compartilhado. Igualmente agradeço à CAPES que fomentou o doutorado e ao SCI-HUB por tornar a ciência acessível como deve ser.

E fora das cercas da UESC, um agradecimento especial ao meu psicólogo Matheus Montenegro, que me socorreu tantas vezes e me ajuda a domar esse cavalo selvagem que é meu cérebro neuro divergente. E aos meus amigos de vida, por permitirem que esse cavalo possa correr sem rédeas às vezes e fazer vocês escutarem devaneios e assistirem RRR - Revolta, Rebelião, Revolução (que é um dos melhores filmes já feitos, diga-se de passagem) inúmeras vezes.

Por fim, tenho que agradecer a mim por ter persistido, por transformar críticas em aprendizado, pela força de enxergar o lado bom nas adversidades (que foi e é desafiador), por ter escutado quem realmente quer me ver feliz. Principalmente por ter tido coragem. É.. é preciso imaginar Sísifo feliz.

FRONTEIRAS DA SAÚDE:
A expansão espaço-temporal da Febre Amarela e
Leishmaniose Visceral nos Biomas Brasileiros

RESUMO

As Doenças Transmitidas por Vetores (DTVs) representam um grave problema de saúde pública global, levando a óbito centenas de milhares de pessoas anualmente, com impactos significativos na economia e nas questões sociais, além de estarem relacionados à degradação ambiental. Entre as DTVs zoonóticas mais relevantes no Brasil, destacam-se a Febre Amarela (FA) e a Leishmaniose Visceral (LV). A FA registrou, entre 2016 e 2020, o maior surto dos últimos 80 anos, expandindo-se para além da bacia amazônica e afetando regiões populosas e pouco imunizadas. Por outro lado, o Brasil concentrou 93,5% dos casos de LV na América Latina em 2021. Ambas as doenças possuem relevância por causarem óbitos em humanos e apresentarem risco a animais silvestres e domésticos. Esse trabalho, dividido em dois estudos, utilizamos análises espaço-temporais para investigar fatores climáticos, ambientais, sociais e econômicos relacionados à incidência dessas doenças nos diferentes biomas brasileiros. As análises foram conduzidas com base em modelos de regressão linear generalizados de efeito misto (GLMM) e índices de Moran global e local. O primeiro estudo tem como base a FA no bioma Mata Atlântica entre 2016 e 2020, considerando casos humanos e de primatas não humanos (PNHs), cujo foram registrados 748 óbitos humanos e 1.763 casos de epizootias, respectivamente. Os resultados mostraram associações entre epizootias e formações florestais, espécies de gênero *Callithrix* e prevalência em humanos. Por outro lado, áreas urbanas, de cultivo temporário e áreas de Savana e formação campestre mostraram correlação inversa com a prevalência em humanos. A distribuição espaço-temporal evidenciou a necessidade de ampliar a cobertura vacinal, refinar a vigilância em PNHs e fortalecer a vigilância entomológica em diferentes ambientes. Já no segundo estudo, investigamos a casos de LV em humanos nos biomas Amazônia, Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica entre 2008 e 2022, identificando variáveis associadas à incidência média trienal de LV (incLV). As análises por bioma revelaram fatores específicos. Na Caatinga, a incVL foi diretamente associada a florestas, crescimento urbano, lixo não coletado e área de Cerrado (%), e inversamente associada a taxa de analfabetismo, esgoto não ligado à rede geral e área de Mata Atlântica (%). Já o Cerrado apresentou-se diretamente associado à umidade média, temperatura média e sua amplitude, e inversamente à agricultura, mosaico de usos, corpos d'água e área de Caatinga (%). O bioma Amazônia apresentou-se diretamente associado à temperatura média, corpos d'água e área de Pantanal (%), e inversamente à taxa de analfabetismo, crescimento urbano e área de Amazônia (%). Por último, a Mata Atlântica foi diretamente associada apenas à temperatura média. Os resultados reforçam que os fatores associados à FA e à LV variam entre biomas, evidenciando a importância de estratégias de controle e prevenção que considerem as características específicas de cada uma dessas regiões.

Palavras-chave: Epizootias; Saúde Pública; Doenças Transmitidas por Vetores; Doenças Negligenciadas;

HEALTH FRONTIERS:
The Spatio-Temporal Expansion of Yellow Fever and
Visceral Leishmaniasis in Brazilian Biomes

ABSTRACT

The Vector-Borne Diseases (VBDs) represent severe global public health problems, causing hundreds of thousands of deaths annually, with significant impacts on the economy and social issues, as well as being closely related to environmental degradation. Among the most relevant zoonotic VBDs in Brazil are Yellow Fever (YF) and Visceral Leishmaniasis (VL). Between 2016 and 2020, YF experienced its largest outbreak in the past 80 years, spreading beyond the Amazon Basin to affect populous and poorly immunized regions. Meanwhile, Brazil accounted for 93.5% of VL cases in Latin America in 2021. Both diseases are highly relevant as they cause fatalities in humans and pose risks to both wildlife and domestic animals. This study, divided into two parts, used spatio-temporal analyses to investigate climatic, environmental, social, and economic factors related to the incidence of these diseases across different Brazilian biomes. The analyses were based on Generalized Linear Mixed Models (GLMM) and global and local Moran's indices. The first study focused on YF in the Atlantic Forest biome between 2016 and 2020, considering cases in humans and non-human primates (NHPs). During this period, 748 human fatalities and 1,763 cases of epizootics were reported. The results revealed associations between epizootics and forest formations, species of the genus *Callithrix*, and human prevalence. On the other hand, urban areas, temporary cropland, and Savannah and Grassland areas showed an inverse correlation with human prevalence. The spatio-temporal distribution highlighted the need to expand vaccination coverage, enhance NHP surveillance strategies, and strengthen entomological surveillance in various environments. The second study investigated human VL cases in the Amazon, Caatinga, Cerrado, and Atlantic Forest biomes between 2008 and 2022, identifying variables associated with the triennial average incidence of VL (incVL). The biome-specific analyses revealed distinct factors. In the Caatinga, incVL was directly associated with forest formations, urban growth, uncollected waste, and the percentage of Cerrado areas, and inversely associated with the analphabetism index, unconnected sewage systems, and the Atlantic Forest areas (%). In the Cerrado, incVL was directly associated with average humidity, mean temperature, and temperature range, and inversely associated with agriculture, mosaic of uses, water bodies, and the percentage of Caatinga areas. The Amazon biome was directly associated with mean temperature, water bodies, and the percentage of Pantanal areas, and inversely associated with the analphabetism index, urban growth, and Amazon biome areas (%). Lastly, in the Atlantic Forest, incVL was directly associated only with mean temperature. The results emphasize that the factors associated with YF and VL vary across biomes, highlighting the importance of developing control and prevention strategies tailored to the specific characteristics of each region.

Keywords: Epizootics; Public Health; Vector-borne diseases; Neglected diseases;

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1 - Ciclo do vírus da Febre Amarela que ocorre no Brasil em vetores e hospedeiros (PNHs e humanos)	23
Figura 2 - Ciclo biológico da <i>Leishmania infantum chagasi</i> (agente infeccioso da Leishmaniose Visceral) no vetor e hospedeiros (humano e cão doméstico).	29

CAPÍTULO I

Figure 1 - Age pyramid of YF human cases by sex between 2016 and 2020 in AFB.....	54
Figure 2 - Percentage of municipalities with confirmed cases of YF in NHPs, humans, and both combined over the years 2016 to 2020. ↑: Indicates an increase in values from one year to the next.; ↓: Indicates a decrease in values from one year to the next.	55
Figure 3 - Presence of epizootics in AFB from 2016 to 2020. The count of municipalities within each category is indicated in parentheses. The annual demonstration omits 2016 due to the low number of cases, which did not significantly contribute to the analysis. The temporal maps begin in 2017, coinciding with a significant peak in NHP cases.....	56
Figure 4 - Prevalence of YF in humans (cases per 10,000 inhabitants) in AFB from 2016 to 2020, categorized into five natural break classes. The count of municipalities within each category is indicated in parentheses. The annual demonstration omits 2016 due to the low number of cases, which did not significantly contribute to the analysis. The temporal maps begin in 2017, coinciding with a significant peak in human cases.....	57
Figure 5 - Distribution of YF Cases (%) in Municipalities within the Brazilian States of the Amazon Forest Biome.....	58
Figure 6 - Distribution of YF Cases Across Brazilian States from 2016 to 2020.....	58
Figure 7 - Duration and Distribution of NHP YF Cases in Municipalities. The gradation of the color ramp indicates that darker shades represent longer durations.....	59
Figure 8 - Duration and Distribution of Human YF Cases Across Municipalities. The gradation of the color ramp indicates that darker shades represent longer durations.....	60
Figure 9 - Heatmap illustrating the prevalence of human cases and epizootics in the AFB from 2016 to 2020.	61

CAPÍTULO II

Figure 1. Municípios brasileiros com seus respectivos biomas, incluindo os que estão nas áreas de transição (ecótonos). Representados pelas cores sobrepostas	77
Figure 2. Incidência média (por 100 mil habitantes) dos biomas do estudo durante 2008-2022	85
Figure 3. Boxplot da incidência média dos biomas em todo o período. Médias e desvios-padrão: Brazil = 1.74 ± 4.41; Caatinga = 2.65 ± 3.48; Cerrado = 3.21 ± 5.85; Amazon = 3.85 ± 9.03; Atlantic Forest = 0.48 ± 1.99. Os resultados da estatística acima se referem ao teste de Kruskal-Wallis que demonstrou diferença significativa ($p < 0.05$) dos valores de incVL entre todos os biomas e com o país todo.	86
Figure 4. Ranking das três primeiras cidades com maior incidência de VL em todo o período.....	87
Figure 5. Incidência Média dos biomas por triênios.....	88
Figure 6. Incidência da leishmaniose visceral nos municípios do Brasil. Sobreposição dos limites dos biomas brasileiros e as áreas ecotones.	90
Figure 7. Boxplot da temperatura média em cada bioma. Todos diferenciaram entre si ($p < 0.001$).	92

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO I

Table 1 - Data by State: Municipalities in the AFB featuring NHPs alongside confirmed human cases in each state, and the prevalence of humans (cases/inhabitants)	59
Table 2 - Results of the association values and their significance derived from a spatio-temporal linear mixed-effects model analyzing epizootics and the prevalence of confirmed YF cases in humans	62
Table 3 - Average, Standard Deviation (SD), and Median Values for Significant Variables in Each Model, Stratified by Municipalities with Confirmed Cases (MCC) and Municipalities Without Confirmed Cases (MNC).....	63
Table 4 - Moran's Spatial Analysis of NHP and Human YF Cases in AFB, 2016-2020.....	64

CAPÍTULO II

Table 1. Comparação dos biomas quanto a municípios afetados e casos	84
Table 2. Comparação das variáveis significativas dos modelos de cada bioma	89

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AFB	Atlantic Forest Biome
AfM	Modelo de Mata Atlântica
AmzM	Modelo da Amazônia
BMH	Brazilian Ministry of Health
BrM	Modelo do Brasil
c10	Censo 2010
c22	Censo 2022
CaatM	Modelo da Caatinga
CD	Correlação Direta
CerrM	Modelo do Cerrado
CI	Correlação Inversa
DN	Doenças Negligenciadas
DTVs	Doenças Transmitidas por Vetores
FA	Febre Amarela
GLMM	Generalized Linear Mixed Model
GMI	Global Moran's Index
HH	High-high clusters
HL	High-low clusters
incVL	Incidence of Visceral Leishmaniasis
IVC	Infant Vaccine Coverage
km	Quilômetros
LISA	Índice de Moran Local
LH	Low-high clusters
LL	Low-low clusters
LT	Leishmaniose Tegumentar
LUC	Land Use and Coverage
LV	Leishmaniose Visceral
MCC	Municipalities with confirmed cases
MNC	Municipalities without confirmed cases
NHPs	Non-human primates
PNHs	Primatas não-humanos
PNI	Programa Nacional de Imunização
PPI	Probable Place of Infection
ρ	(rho) Coeficiente de correlação de Spearman
SD	Standard Deviation
SUS	Sistema Único de Saúde
tri	Triênio
VBD	Vector-Borne Diseases
VFA	Vírus da Febre Amarela
VL	Visceral Leishmaniasis
YF	Yellow Fever
YFV	Yellow Fever Virus
YFVac	Yellow Fever Vaccine

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 OBJETIVO GERAL	17
3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
4 REVISÃO DE LITERATURA	18
4.1 Doenças Negligenciadas e Transmitidas por Vetores	18
4.2 Febre Amarela (FA).....	20
4.2.1 Agente Etiológico.....	20
4.2.2 Vetores.....	21
4.2.3 Ciclos de Transmissão	22
4.2.4 Febre Amarela nos Primatas Não Humanos (PNHs).....	23
4.2.5 Febre Amarela em Humanos	24
4.2.6 Estratégias de Vigilância, Prevenção e Controle.....	25
4.2.7 Epidemiologia	26
4.2.8 Fatores Associados	27
4.3 Leishmaniose Visceral (LV).....	27
4.3.1 Agente Etiológico.....	28
4.3.2 Vetores	28
4.3.3 Ciclos de Transmissão	29
4.3.4 Leishmaniose Visceral canina	30
4.3.5 Leishmaniose Visceral Humana	30
4.3.6 Estratégias de Vigilância, Prevenção e Controle.....	31
4.3.7 Epidemiologia	32
4.3.8 Fatores Associados	33
4.4 Biomas Brasileiros de importância para as DTVs do estudo.....	34
4.4.1 Amazônia.....	34
4.4.2 Caatinga.....	35
4.4.3 Cerrado.....	36
4.4.4 Mata Atlântica.....	37
4.5 Análise Exploratória Espacial	39
JUSTIFICATIVA	41
CAPÍTULO I – Artigo Científico	42
“Exploring environmental and climate features associated with yellow fever across space and time in the Brazilian Atlantic Forest biome.....	42
Abstract.....	42
Introduction	43
Methods	46
1. Study description	46
2. Data collection	46
3. Descriptive analysis	49
4. Modeling / Statistical analysis	50
5. Global Moran’s spatial analysis	53
Results	54
1. YF cases in NHPs and humans	54
2. YF Cases in AFB Municipalities.....	54
Discussion.....	64
Acknowledgments	72
Funding.....	72

Competing Interests	72
CAPÍTULO II – Artigo Científico.....	73
“Fatores Climáticos, Ambientais e Sociais na Leishmaniose Visceral: Uma perspectiva espaço-temporal nos Biomas Brasileiros”	73
Resumo	73
Introdução	74
Métodos	76
1 Definição dos locais de estudo.....	76
2 Fonte, coleta e processamento dos dados	78
2.1 Leishmaniose no Brasil e biomas	78
2.2 Fatores associados.....	78
3 Análise Descritiva	81
4 Modelo Linear Generalizado Misto (GLMM)	81
4.1 Variáveis do modelo	81
4.2 Características e premissas do GLMM.....	82
4.3 Apresentação dos resultados	83
Resultados	84
1 Análises Descritivas	84
2 Comparando os modelos GLMM de cada bioma	88
Discussão	92
CONSIDERAÇÕES FINAIS	98
Referências	100
APÊNDICE A - Capítulo I (Supporting Information)	129
APÊNDICE B – Script do Modelo do Capítulo I	140
APÊNDICE C – Capítulo II (Supporting Information).....	148
APÊNDICE D – Script do Modelo do Capítulo II	155
ANEXO A – DESCRIÇÃO MAPBIOMAS 8.0	171

1 INTRODUÇÃO

As Doenças Transmitidas por Vetores (DTV's) representam um grave problema de saúde pública globalmente, levando a óbito 700.000 pessoas anualmente, afetando a economia, e ganhando força por questões sociais e relacionadas a degradação ambiental (MÜLLER *et al.*, 2019; WHO, 2020). Vetores, como mosquitos, flebotomíneos, carrapatos e pulgas são responsáveis por disseminar agentes patogênicos que causam doenças como febre amarela, leishmaniose, dengue, zika, Chikungunya, malária, entre outras (FIOCRUZ, 2022).

Entre as DTV's de caráter zoonótico com grande importância e dispersão no Brasil, destacam-se atualmente a Febre Amarela (FA) e a Leishmaniose Visceral (LV) (BRASIL, 2023a; PAHO, 2023a; PAHO; WHO, 2022; PASTORINO *et al.*, 2002). A magnitude do impacto dessas duas zoonoses tem sido evidente no Brasil nesses últimos anos: a FA registrou seu maior surto dos últimos 80 anos ao se expandir para além da bacia amazônica, afetando a região Sudeste entre 2016 e 2020 (BRASIL, 2023a), enquanto 93,5% dos casos de LV da América pertenceram ao país em 2021 (PAHO; WHO, 2022). Embora ambas possam causar óbito em humanos, há um potencial risco aos animais, sendo que a primeira (FA) acomete Primatas Não-Humanos (PNHs) (BRASIL, 2014a) e a segunda acomete cães domésticos (BRASIL, 2023b).

Uma vez que os vetores são sensíveis ao clima, como temperatura ambiente e umidade (CARDENAS *et al.*, 2006; GALVIS-OVALLOS *et al.*, 2020b; POSSAS *et al.*, 2018; THOISY *et al.*, 2020), as suas adaptações aos diferentes espaços geográficos do país acabam por definir a distribuição espacial dos casos nos hospedeiros. Inclusive, as características ambientais também podem ser determinadas por fatores sociais e econômicos, e vice e versa (SALDIVA, 2020). Desta forma, a FA é endêmica da região Amazônica e também vinha ocorrendo no Cerrado, porém, nos últimos anos, foram observados surtos de ampla dimensão espacial na Mata Atlântica (BRASIL, 2023a). Por outro lado, a LV ocorre com maior frequência no Nordeste, Sudeste e alguns municípios do Centro-Oeste, segundo os dados extraídos do Sistema de Informação de Leishmanioses (SisLeish). Sendo assim, como a distribuição dessas doenças não é uniforme no espaço e no tempo, variando conforme fatores ambientais, climáticos, sociais e econômicos, a análise espaço-temporal dessas doenças em relação às suas variáveis permite identificar padrões, tendências e áreas de risco (RYTKÖNEN, 2004). Essa compreensão abrangente sobre as doenças serve como uma ferramenta na implementação de estratégias de prevenção e controle mais eficazes.

Este estudo visa fornecer uma visão global sobre a distribuição espaço-temporal da FA durante o surto de 2016 a 2020, e da LV de 2008 a 2022, que, apesar de serem doenças causadas por diferentes patógenos e transmitidas por diferentes vetores, compartilham semelhanças em termos de transmissão, impactos nas saúdes pública e animal, sintomas graves, influência ambiental na distribuição espacial e desafios de prevenção e controle. Ambas exigem uma abordagem integrada da administração pública para reduzir sua incidência e impacto nas populações afetadas. Vale mencionar que a primeira (FA) corre o risco de se reurbanizar (POSSAS *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2020) e trazer maiores impactos, enquanto a segunda (LV) já se estabeleceu no ciclo urbano (AFONSO *et al.*, 2017; AZEVEDO; LORENZ; CHIARAVALLLOTI-NETO, 2019; BRUHN *et al.*, 2024), trazendo cada vez mais gastos consideráveis ao setor público e dificuldade para prevenção, controle e tratamento de casos humanos.

Portanto, o intuito dessa tese é oferecer subsídios para políticas de saúde pública através de análises espaço-temporais considerando os fatores associados dentro dos biomas brasileiros, como climático-ambientais, uso de solo e cobertura vegetais e aspectos socioeconômicos. Além das análises descritivas espaciais e temporais, as estatísticas relativas a fatores associados com cada uma das doenças foram realizadas com o uso de modelo de regressão linear generalizado de efeito misto (traduzido do inglês *General Linear Mixed Model* - GLMM) e as análises global e local de Moran uni e bivariada.

2 OBJETIVO GERAL

Compreender a dinâmica da Febre Amarela (FA) em humanos e primatas não humanos (PNHs) durante o surto de 2016 a 2020 e da Leishmaniose Visceral (LV) em humanos no período de 2008 a 2022, em diferentes áreas do Brasil, sob a perspectiva dos biomas. O objetivo inclui a análise espaço-temporal para identificar áreas de riscos e os fatores climático-ambientais e sociais associados a essas doenças. Através dessa abordagem, espera-se contribuir para estratégias de intervenções mais eficientes.

3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Mapear a distribuição espacial e temporal da Febre Amarela (FA) na Mata Atlântica (2016-2020) e da Leishmaniose Visceral (LV) nos biomas brasileiros (2008-2022) e identificar padrões de dispersão.
- Fazer a análise descritiva e estatística da incidência da FA e da LV em relação aos hospedeiros e suas características e áreas e períodos de ocorrência.
- Identificar as variáveis climáticas e ambientais (uso da terra, cobertura vegetal, temperatura, umidade e pluviosidade) e socioeconômicas (densidade de população urbana, cobertura vacinal, taxa de analfabetismo e condições de saneamento) associadas a incidência da FA e da LV através de análises de geoprocessamento, modelos de regressão linear mistos e índice global e local de Moran.
- Identificar e caracterizar as áreas de maior risco identificadas dos casos de FA e de LV, com finalidade de contribuir para estratégias de monitoramento e controle.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Doenças Negligenciadas e Transmitidas por Vetores

As Doenças Negligenciadas (DN) e as Doenças Transmitidas por Vetores (DTVs) representam um desafio significativo para a saúde pública global, especialmente em regiões tropicais e subtropicais (BRASIL, 2024a). Suas estratégias de prevenção e controle exigem uma abordagem integrada que inclua a vigilância epidemiológica, controle de vetores, e melhorias estruturais nas condições de vida, educação e saúde das áreas afetadas (BRASIL, 2024a).

As DNs são caracterizadas por sua prevalência em regiões com populações de baixa renda de países em desenvolvimento (como países da América do Sul, África e Ásia) e que não despertam interesse econômico de grandes empresas farmacêuticas ou as quais os estudos são relativamente pouco financiados (DE SOUZA, 2010). Esse cenário leva a uma escassez de métodos diagnósticos eficazes e tratamentos adequados ou acessíveis, reduzindo a qualidade de saúde da população e agravando o ciclo da pobreza, pois as DNs frequentemente causam incapacidades que reduzem a produtividade econômica das comunidades afetadas (HOTEZ, 2016; WHO, 2013).

Por pertencerem ao grande grupo das doenças infecciosas, as DNs também diferem quanto a sua forma de transmissão, podendo, em geral, ser através de contato direto, ou indireto, por via aérea e oral, ambiente contaminado ou fômite, e, em especial para o estudo em tela, a transmissão por vetores que se caracteriza pela mordida, picada ou transferência mecânica por artrópodes (LOH *et al.*, 2015). Para essa última forma de transmissão listada, existe o conceito de DTVs, que são responsáveis por mais de 17% de todas as doenças infecciosas e causam mais de 700 mil mortes anualmente no mundo (WHO, 2020). As DTVs podem ser causadas por parasitas, vírus ou bactérias transmitidos por mosquitos, carrapatos, flebotomíneos, triatomíneos, moscas, pulgas, borrachudos, piolhos, entre outros artrópodes (MÜLLER *et al.*, 2019). Por sua vez, a ligação entre as DNs, DTVs e zoonoses é evidente pelo motivo de muitos desses agentes infecciosos acometerem humanos e animais. Como por exemplo dessas zoonoses há: febre amarela, leishmaniose, malária, doença de Chagas, entre outras.

Para a ocorrência das DTVs ser bem-sucedida, é preciso que ocorra a interação de três fatores: 1) as interações fisiológicas entre patógeno e vetor, 2) fisiológicas entre patógeno e hospedeiro, e 3) a dinâmica populacional do vetor e hospedeiro (NAKASE *et al.*, 2023). A interação patógeno-vetor ocorre através de agentes etiológicos que possuem ciclo obrigatório de desenvolvimento e/ou reprodução dentro do vetor (vetor biológico) ou o vetor é apenas um

meio de transporte e inoculação (vetor mecânico) (HUNTINGTON *et al.*, 2016). Como exemplo de interação fisiológica do patógeno e vetor, na FA o vírus precisa superar as barreiras impostas pelo sistema imunológico inato do vetor para que seja transmitido, pois os vetores não possuem resposta imune adaptativa (LEE *et al.*, 2019). Enquanto que no caso do protozoário causador da LV, a fêmea do flebotomíneo a ingere em forma de amastigota e ela se reproduz e se desenvolve nesse vetor, até sua forma promastigota, antes de infectar um novo hospedeiro (HOMMEL, 1999).

Quanto a interação patógeno e hospedeiro, tanto os agentes infecciosos causadores da FA como da LV dependem da resposta imune do hospedeiro. No caso da FA há uma barreira relacionada ao status de vacinação do hospedeiro (MONATH; VASCONCELOS, 2015). No entanto, tanto a FA como a LV também podem depender de fatores genéticos que podem estar ligados à resistência ou susceptibilidade à infecção (BLAKE; GARCIA-BLANCOA, 2014; SAPORITO *et al.*, 2013), bem como comorbidades e imunodeficiência (DESJEUX, 2004; GINALDI *et al.*, 1999). Portanto, com as condições populacionais e ambientais adequadas, é possível que um agente infeccioso se estabeleça em uma nova área para que possa causar algum surto ou epidemia.

Prosseguindo na tríade que implica no sucesso de uma infecção, a dinâmica populacional entre vetores e hospedeiros inclui diversos fatores, já que a capacidade de carregar os patógenos e as oscilações sazonais das populações dos vetores está influenciada por fatores climáticos e ambientais, e pela densidade (taxa de contato) e proporção de hospedeiros suscetíveis (CHILDS *et al.*, 2019; THRUSFIELD, 2005). Sobre esse último, as DTVs costumam estar mais presentes quanto maior a proporção de suscetíveis, que está associadas às condições de pobreza ou baixas condições sociais, como moradias de baixa qualidade mais próximas a áreas de reprodução dos vetores, ou com baixo acesso a serviços de saúde focados em atividades preventivas ou de tratamento (BONILLA-ALDANA *et al.*, 2019; CAMPBELL-LENDRUM *et al.*, 2015; DE CARVALHO *et al.*, 2020; MÜLLER *et al.*, 2019).

Diversos fatores fazem com que o Brasil seja considerado um *hot spot* as DTVs, seja pela rica biodiversidade (incluindo agentes infecciosos, hospedeiros e vetores) ou em decorrência de fatores ambientais, sociais e econômicos (NAVA *et al.*, 2017). Aumentando o nível de complexidade, este país é dividido em seis biomas, determinados pela sua vegetação, condições físicas e diversidade biológica (IBGE, 2019). Em relação aos fatores ambientais, a inegável expansão da agropecuária, urbanização e fragmentação florestal faz com que haja aumento do contato de populações urbanas e periurbanas com agentes infecciosos presentes nas

áreas exploradas ou através dos deslocamentos de hospedeiros e vetores (ALBUQUERQUE *et al.*, 2009; BONILLA-ALDANA *et al.*, 2019; ILACQUA *et al.*, 2021; PRIST *et al.*, 2022; WILK-DA-SILVA *et al.*, 2020). Um dos motivos é que, ao haver alterações ambientais, o número de predadores naturais dos vetores diminui por perderem habitat e essas alterações também deixam o ambiente mais propício para o desenvolvimento dos vetores que se adaptaram (como o aumento da temperatura e disponibilidade de alimento) (DA SILVA *et al.*, 2022). Quanto aos fatores sociais, vale ressaltar que, em comparação ao século XX, o Brasil apresentou um avanço ao facilitar o acesso da população a serviços de saúde, vacinas, saneamento básico e campanhas de conscientização, resultando em redução significativa de mortes causadas por doenças infecciosas e parasitárias (PAIM *et al.*, 2011). Porém, ainda é observada a persistência e disseminação de algumas doenças como a FA e a LV.

Isto posto, esse estudo vai focar em compreender a dinâmica das DNs e DTVs como a FA e a LV com ênfase na análise espacial e temporal dos casos.

4.2 Febre Amarela (FA)

A febre amarela é uma doença infecciosa febril aguda causada por um arbovírus do gênero *Orthoflavivirus* (POSTLER *et al.*, 2023) que possui importância epidemiológica decorrente de sua gravidade clínica, alta letalidade e do significativo potencial de disseminação e impacto social (BRASIL, 2023b). Embora a gravidade da doença possa variar, suas formas mais severas apresentem uma letalidade que varia de 20 a 60% em humanos (MONATH; VASCONCELOS, 2015). O agente etiológico da FA é transmitido por vetores da família *Culicidae* (FORATTINI, 2002). Felizmente, trata-se de uma doença imunoprevenível por meio de vacinação, sendo essa uma das estratégias mais eficazes para seu controle (BRASIL, 2023b).

4.2.1 Agente Etiológico

O *Orthoflavivirus*, Vírus da Febre Amarela (VFA), pertence à família *Flaviviridae*. Esta família inclui uma variedade de arbovírus, como os dos gêneros *Flavivirus*, *Hepacivirus*, *Pegivirus* e *Pestivirus*. A recém mudança de nome do gênero ocorreu para evitar a ambiguidade do uso do termo “flavivírus,” que podia se referir tanto à família quanto ao gênero (todo orthoflavivirus é flavivírus, mas o contrário não é verdadeiro). A espécie do VFA é *Orthoflavivirus flavi* (POSTLER *et al.*, 2023).

No humano e no Primata não-humano (PNH), o período de incubação pode variar de três a sete dias após a picada do vetor infectado, enquanto o período de viremia, ou seja, o período com transmissibilidade para repasto do vetor, dura em torno de sete dias, sendo entre 24 e 48 horas antes dos sintomas e até três a cinco dias após o início da infecção (ALMEIDA *et al.*, 2014; BRASIL, 2023b; VASCONCELOS; QUARESMA, 2022).

Após infectar os vetores, os vírus migram para as glândulas salivares, onde se replicam após um período de incubação extrínseco que dura de oito a 12 dias. A partir desse momento, a fêmea do mosquito se torna capaz de transmitir o vírus até o final de sua vida, que pode variar entre seis e oito semanas aproximadamente (OPAS, 2005).

4.2.2 Vetores

Os vetores da FA no Brasil são mosquitos diurnos do gênero *Haemagogus* e *Sabethes*, que costumam habitar as copas das árvores ou até estratos florestais inferiores (ABREU *et al.*, 2019b; BRASIL, 2014a). A presença e abundância desses mosquitos estão diretamente ligadas a recursos orgânicos e altas temperaturas (acima de 27°C) (COUTO-LIMA *et al.*, 2020; PINTO; CONFALONIERI; MASCARENHAS, 2009). Seu pico de atividade costuma ocorrer durante as horas mais quentes do dia, coincidindo com o momento em que muitos PNHs descansam no dossel das árvores (HERVE; ROSA, 1983).

Particularmente, os mosquitos do gênero *Haemagogus* recebem atenção especial da vigilância entomológica devido à sua capacidade de viajar por longas distâncias e serem encontrados distante das florestas. Eles também se adaptam a ambientes modificados por humanos, incluindo áreas urbanas e periurbanas (ALENCAR *et al.*, 2016; CAUSEY; KUMM; LAEMMERT, 1950; POSSAS *et al.*, 2018). Outra espécie que é frequentemente monitorada pelo seu potencial de se tornar um vetor é *Aedes albopictus*. Essa espécie preocupa pelas mesmas razões, devido à sua plasticidade ecológica, podendo ser encontrado em áreas urbanas e rurais e pode vir a se tornar um vetor ponte entre os ciclos silvestres e urbanos (POSSAS *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2020).

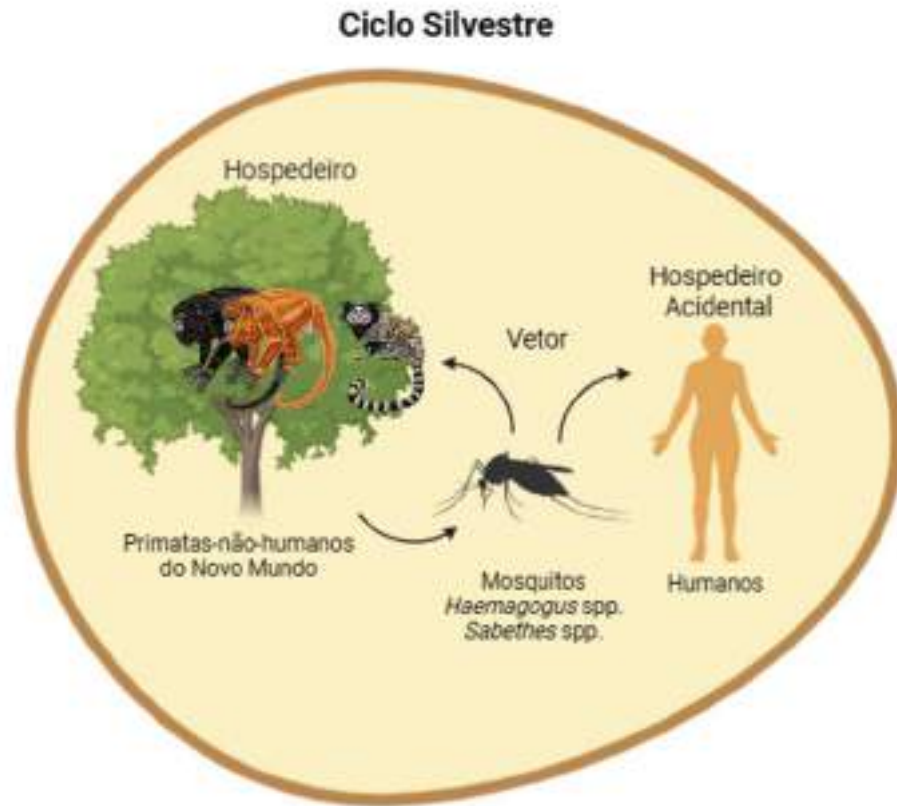
A proporção de vetores infectados em áreas epizooticas é um importante indicador de intensidade viral no ambiente (MEDEIROS-SOUSA *et al.*, 2024). Portanto, é necessário manter a investigação entomológica e o monitoramento em áreas de risco, onde possuam fatores que elevem a probabilidade de um novo surto.

4.2.3 Ciclos de Transmissão

Quanto aos ciclos de transmissão da FA, existem duas formas principais (silvestre e urbana) e estas diferem quanto aos vetores e hospedeiros envolvidos, porém, em aspectos clínicos, etiológicos, imunológicos e fisiopatológicos, a doença é a mesma, independente do seu ciclo de transmissão (TAUIL, 2010).

No ciclo silvestre das Américas, os mosquitos de espécies selvagens de maior importância responsáveis pela transmissão são o *Aedes africanus* na África e *Haemagogus* e *Sabethes* nas Américas (BRASIL, 2023b; VASCONCELOS; QUARESMA, 2022). Nesse caso, a circulação do vírus é entre os vetores e PNHs, sendo o humano o hospedeiro acidental, geralmente quando adentra áreas de mata infestadas por mosquitos infectados (BRASIL, 2023b; MONATH; VASCONCELOS, 2015; POSSAS *et al.*, 2018; TAUIL, 2010) (**Figura 1**). Já no ciclo urbano, a transmissão ocorre majoritariamente através do *Aedes aegypti*, espécie bem adaptada em centros urbanos, que transmite diretamente ao humano, sem necessidade da participação de PNHs, caracterizando-se como uma antroponose (BRASIL, 2023b; TAUIL, 2010). Felizmente, o ciclo urbano no Brasil foi controlado com sucesso através de controle dos vetores e vacinação em massa da população nos anos 1940s (SOPER, 1963), e apesar do surto recente em áreas densamente habitadas e urbanizadas, não foram registrados casos que se enquadrem como reurbanização da doença. Portanto, o único ciclo vigente no Brasil é o silvestre (MEDEIROS-SOUSA *et al.*, 2024).

222



223

224 **Figura 1** - Ciclo do vírus da Febre Amarela que ocorre no Brasil em vetores e hospedeiros
 225 (PNHs e humanos)
 226

227 4.2.4 Febre Amarela nos Primatas Não Humanos (PNHs)

228 Devido ao ciclo silvestre da doença, os PNHs são os primeiros acometidos pelo VFA,
 229 funcionando também como animais sentinelas. O monitoramento das epizootias, que envolve
 230 o acompanhamento de adoecimentos e mortes de PNHs, é extremamente importante para
 231 monitorar o risco de transmissão do VFA, para evitar casos em humanos e a dispersão da doença
 232 (ALMEIDA *et al.*, 2014; ROMANO *et al.*, 2011).

233 Diferente dos PNHs do velho mundo que convivem com a doença há muito tempo, os
 234 do novo mundo são altamente sensíveis e suscetíveis ao VFA e morrem de doenças
 235 hemorrágicas, sendo os gêneros mais acometidos pelo VFA nas Américas o *Alouatta*,
 236 *Callithrix*, *Cebus* e *Atelles* (FIORAVANTI, 2018; VASCONCELOS; QUARESMA, 2022;
 237 VASCONCELOS, 2003). Destes, o *Alouatta* se destaca por ser o mais suscetível (comparado
 238 aos demais gêneros), e que, ao ser infectado, as mortes súbitas associadas ao silêncio nas
 239 florestas acabam dando uma melhor precisão da presença do VFA na localidade e em menor

tempo, comparado aos demais gêneros e sendo extremamente importante para vigilância de epizootias (ALMEIDA *et al.*, 2014; PRIST *et al.*, 2022; VASCONCELOS, 2003). Enquanto o *Callithrix* sp apresenta uma letalidade intermediária a alta (POSSAS *et al.*, 2018; VASCONCELOS; QUARESMA, 2022), sua importância no monitoramento é devido ao gênero ser sinantrópico, podendo dar margem à readaptação do vírus a um ciclo de transmissão (BRASIL, 2019).

Dentre as dificuldades de monitorar os PNHs e suas epizootias por FA estão a ampla extensão territorial, com áreas rurais longínquas de áreas urbanas e centros de pesquisa, associado a inadequação socioeconômica e deficiência de profissionais treinados em muitos municípios, comprometendo significativamente chances de coleta oportuna de amostras e análises para detecção do vírus (ANDRADE *et al.*, 2022). Ainda assim, a vigilância epizootica só poderá ser completamente eficaz se houver tempo adequado para vacinar ou alertar a população para evitar exposição à animais suscetíveis (ROMANO *et al.*, 2014).

Outro ponto que é importante a se mencionar é a de que os PNHs não são responsáveis pela dispersão do VFA, pois suas áreas de distribuição e alcance diário de viagem nas florestas são geralmente restritos a uma certa área e que é altamente improvável que os PNHs infectados consigam percorrer longas distâncias, diferente dos mosquitos vetores e humanos, que conseguem percorrer longas distancias e consequentemente dispersar o vírus (POSSAS *et al.*, 2018).

4.2.5 Febre Amarela em Humanos

Mesmo se tratando de um hospedeiro acidental, a notificação da doença em humanos é compulsória e imediata, conforme consta na Lista Nacional de Notificação de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública (BRASIL, 2022a). No entanto, é preocupante o fato de só alguns indivíduos infectados desenvolverem a forma sintomática da doença, sendo a maioria assintomático e que pode carregar o VFA para áreas com vetores suscetíveis (POSSAS *et al.*, 2018). O sinais clínicos e sintomas apresentados nos infectados são febre alta repentina, indisposição, e dores severas, tanto na cabeça, como músculo e articulações (VASCONCELOS; QUARESMA, 2022).

4.2.6 Estratégias de Vigilância, Prevenção e Controle

A FA é uma doença reemergente no Brasil e tem se difundindo para áreas as quais não eram detectadas há décadas. Com o surto recente no país, em 2016 foi divulgada o “Plano de Contingência para resposta às Emergências em Saúde Pública: Febre Amarela” (tendo sua segunda edição em 2021) (BRASIL, 2021b), que também atualizou as ações que já eram implementadas pelo Ministério da Saúde. Em geral, as estratégias contemplam vigilância entomológica, de epizootias e de casos humanos, bem como ações de imunização, diagnóstico laboratorial, assistência à saúde e comunicação à população (BRASIL, 2023b).

Estratégias de vigilância para períodos epidêmicos e inter-epidêmicos são compostas pela identificação de áreas de risco para implementar as medidas de mitigação, como controle dos vetores, controle de fatores bióticos e abióticos que podem favorecer a transmissão e dispersão do VFA e vacinação das populações mais expostas (PRIST *et al.*, 2022).

Na investigação entomológica, o roteiro (BRASIL, 2014a) sugere que eventos suspeitos de FA devem ser planejados de forma integrada com laboratório de entomologia, as Vigilâncias Epidemiológicas e/ou ambiental e o Laboratório Central de Saúde Pública. Em situações de focos naturais de transmissão do vírus, faz-se a captura e identificação dos vetores e avaliação de infecção pelo VFA levando em consideração a notificação prévia de mortes de PNH e casos suspeitos de humanos.

Já o roteiro que compete a vigilância de epizootias, preza-se a informação de morte de PNH oriunda de qualquer cidadão ou instituição, que deve ser repassada a autoridades competentes, notificando em até 24 horas o SUS a nível federal. Assim, inicia-se a investigação local e a veracidade dos fatos (BRASIL, 2023b). Essa etapa é de extrema importância, pois pode adiantar a etapa de prevenção de casos humanos já que se trata de um hospedeiro sentinela (ALMEIDA *et al.*, 2014).

A vigilância de casos humanos costuma suceder a de epizootias. A ocorrência em humanos é de notificação compulsória e imediata, devendo passar pela avaliação de risco pelo Ministério da Saúde antes de chegar às autoridades internacionais.

Uma vez que não é possível eliminar o vírus do ciclo silvestre, é necessário investir em estratégias de detecção precoce da circulação viral para monitorar as áreas de risco. Dessa forma, é possível aplicar medidas de prevenção e controle oportunamente, evitando a ocorrência de casos na população residente ou visitante e reduzindo as chances de dispersão do vírus para áreas receptivas e/ou vulneráveis (BRASIL, 2014a).

As vacinas são distribuídas gratuitamente no Brasil pelo Programa Nacional de Imunização (PNI) (BARRETO *et al.*, 2011) e foram ampliadas para todo território nacional de forma gradativa desde 2020 (BRASIL, 2023b), como resposta ao surto recente. O esquema vacinal atual contempla como população-alvo as pessoas que têm entre 9 meses e 59 anos de idade, sendo que o grupo de até 5 anos recebe reforço, e os demais apenas dose única. Viajantes internacionais e estrangeiros em visita ao Brasil também devem estar vacinados. Em caso de circulação vigente do vírus, ocorre intensificação vacinal de forma seletiva com intuito de alcançar mínimo de 95% de cobertura vacinal em menor tempo possível.

4.2.7 Epidemiologia

Segundo dados da Organização Pan-Americana de Saúde (PAHO, 2023a), são registrados 200.000 casos e 30.000 mortes por FA anualmente no mundo todo, sendo a África o continente de origem do vírus (FILIPPIS *et al.*, 2002; VASCONCELOS; QUARESMA, 2022), local com ocorrência maior que 90% (GAYTHORPE *et al.*, 2021). Já na América do Sul, foram registrados 3.699 casos entre os anos 2000 a 2022, com 2.624 (70.93%) dos casos correspondentes ao Brasil (PAHO, 2023b). Essa diferença entre os continentes pode ser atribuída a forma de transmissão da doença, visto que no continente africano o ciclo é majoritariamente urbano e a política de imunização não é tão forte quanto americana (MONATH; VASCONCELOS, 2015). Já a forma de transmissão na América do Sul é pelo ciclo silvestre, não tendo sido documentado o ciclo urbano desde 1942 (POSSAS *et al.*, 2018), desde que foi controlada em um conjunto de ações de erradicação em conjunto com a vacina (BRASIL, 2019).

Durante a reemergência da FA em 2010 que atingiu as regiões de sudeste e sul do Brasil, destaca-se a proximidade do risco de reurbanização devido à alta densidade populacional nos centros urbanos, relevante infestação do *Aedes aegypti* e baixa cobertura vacinal na época (ROMANO *et al.*, 2011). Há também o risco através do mosquito *Aedes albopictus* porque ele permeia com boa adaptação nos dois ambientes (silvestre e urbano), além de ser suscetível à infecção do VFA (VASCONCELOS; QUARESMA, 2022). Apesar disso, em estudo de ABREU *et al.* (2020) nas regiões de reemergência do VFA não foram detectados *spill over* para áreas urbanas.

O vírus é considerado endêmico e enzoótico da bacia amazônica (SACCHETTO *et al.*, 2020), sendo que a dispersão para áreas não endêmicas fora da região amazônica passaram a

ocorrer a cada década, causando ondas epidêmicas e epizooticas perpassando o Cerrado e chegando a atingir o bioma da Mata Atlântica (MONATH; VASCONCELOS, 2015). As ondas foram em 2000-2001, depois em 2008-2009 (ALMEIDA *et al.*, 2012; BRASIL, 2023a; FILIPPIS *et al.*, 2002; ROMANO *et al.*, 2014), sendo a última com início em 2014-2015 a mais grave dos últimos 70 anos (SILVA *et al.*, 2020).

4.2.8 Fatores Associados

Existem diversas hipóteses para a reemergência e dispersão da FA no Brasil. Dentre elas, as principais citadas por Possas *et al.*, (2018) são: a mutação e evolução viral, os fatores climáticos e ambientais, o comportamento e adaptação dos mosquitos vetores, as políticas ambientais e comportamento humano.

Em estudos envolvendo modelos, os fatores que podem estar associados diretamente com a incidência de VFA são áreas de floresta (ALMEIDA *et al.*, 2019; MEDEIROS-SOUSA *et al.*, 2024), temperatura média (ALMEIDA *et al.*, 2019; CHILDS *et al.*, 2019; COUTO-LIMA *et al.*, 2020), ou com aumento de chance de contato dos hospedeiros com o vetor, como por desmatamento e redução de biodiversidade (CHILDS *et al.*, 2019; THOISY *et al.*, 2020), e presença em áreas de agricultura (HAMLET *et al.*, 2021). Por outro lado, alguns fatores estudados que estiveram inversamente associados com a incidência são a vacinação em massa (CHILDS *et al.*, 2019; GAYTHORPE *et al.*, 2021) e pluviosidade (ALMEIDA *et al.*, 2019; CHILDS *et al.*, 2019).

De qualquer maneira, a reemergência da FA reflete uma interação complexa entre variados fatores e a compreensão desses elementos é essencial para aprimorar estratégias de controle e entender melhor a dinâmica e adaptação do vírus.

4.3 Leishmaniose Visceral (LV)

As Leishmanioses são causada por protozoário tripanossomatídeo que é transmitido por flebotomíneos para mamíferos, incluindo humanos (BRASIL, 2023b; REITHINGER *et al.*, 2007) e possui duas formas distintas: a Leishmaniose Visceral (LV), que causa sintomas generalizados, como febre e perda de peso, e pode ser letal se não tratada em mais de 90-95% dos casos (BRASIL, 2023b; PASTORINO *et al.*, 2002; WHO, 2023) e a Leishmaniose Tegumentar (LT), caracterizada por lesões localizadas na pele, mucosa ou região muco-cutânea,

com a presença de úlceras nasobronquiais e nódulos orais na mucosa (REITHINGER *et al.*, 2007).

4.3.1 Agente Etiológico

O agente causador da LV é um protozoário intracelular obrigatório da família *Trupanossomatidae*, cujo gênero é *Leishmania*, com a denominação subespecífica *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* no Brasil (PACE, 2014; PASTORINO *et al.*, 2002). Sua transmissão ocorre através de um inseto flebotomíneo, sendo o *Lutzomyia longipalpis* a principal espécie no país (PACE, 2014).

Esse agente patogênico possui duas formas: a amastigota e promastigota. A primeira é a forma que fica dentro das células de defesa do hospedeiro e será ingerido pelo vetor, no qual vai se multiplicar e desenvolver para segunda forma (promastigota) para infectar um novo hospedeiro. Esse período pode variar de 8 a 20 dias (DESJEUX, 2004; HOMMEL, 1999).

4.3.2 Vetores

O flebotomíneo transmissor da doença é um díptero da família *Psychodidae*, com a espécie *Lutzomyia longipalpis* sendo a principal transmissora no Brasil. Esse vetor também é popularmente chamado de mosquito-palha, tatuquira e birigui, entre outros nomes a depender da localização geográfica (BRASIL, 2023b; PACE, 2014).

Como a apenas a fêmea é hematófaga, a transmissão do protozoário ocorre através de sua picada realizada, comumente, em períodos crepusculares ou noturnos. Sua oviposição costuma ser de 40 a 70 ovos e ocorrem em locais úmidos que contenham matéria orgânica e pouca exposição à luz (ELNAIEM; WARD, 1992). Por isso, esses vetores costumam habitar locais que possuam elevada quantidade de estrato orgânico e que sejam quentes e úmidos e com pluviosidade relativa (RIVAS *et al.*, 2014). No entanto, o *Lu. longipalpis* possui alta capacidade adaptativa a ambientes peridomiciliares e variadas temperaturas, podendo ser encontrado dentro dos domicílios e em abrigos de animais domésticos (BRASIL, 2023b; LAINSON; RANGEL, 2005).

Sobre a distribuição geográfica do *Lu. longipalpis*, não há observação de um bioma de preferência do vetor, sendo registrado em todo o território, exceto no estado de Amazonas e Santa Catarina (GALATI, 2024).

4.3.3 Ciclos de Transmissão

Existe o ciclo doméstico, que envolve o cão como hospedeiro reservatório (FRAGA *et al.*, 2012), e o ciclo silvestre, o qual o protozoário pode ser encontrado em animais silvestres (OPAS, 2020), sendo o humano o hospedeiro final se infectado quando invade áreas enzoóticas endêmicas.

Durante o repasto sanguíneo, as promastigotas são injetadas através da probóscide (1) na pele do hospedeiro vertebrado (humano, cão ou animal silvestre). Esses agentes vão ser fagocitados por macrófagos (2), e então se transformam em amastigotas no seu interior (3), se multiplicam e causam lise da célula (4) para infectar outros macrófagos. O ciclo é então reiniciado até os macrófagos serem ingeridas pelo vetor (5). Ao picar um hospedeiro infectado, o flebotomíneo ingere macrófagos infectados com amastigotas. As amastigotas se multiplicam e saem das células, rompendo-as para se desenvolver e transformar em promastigotas no intestino do flebotomíneo (6). Com isso, as promastigotas sofrem divisão binária (7) e migram para a probóscide vetor (8). O ciclo é então reiniciado (HOMMEL, 1999) (**Figura 2**).

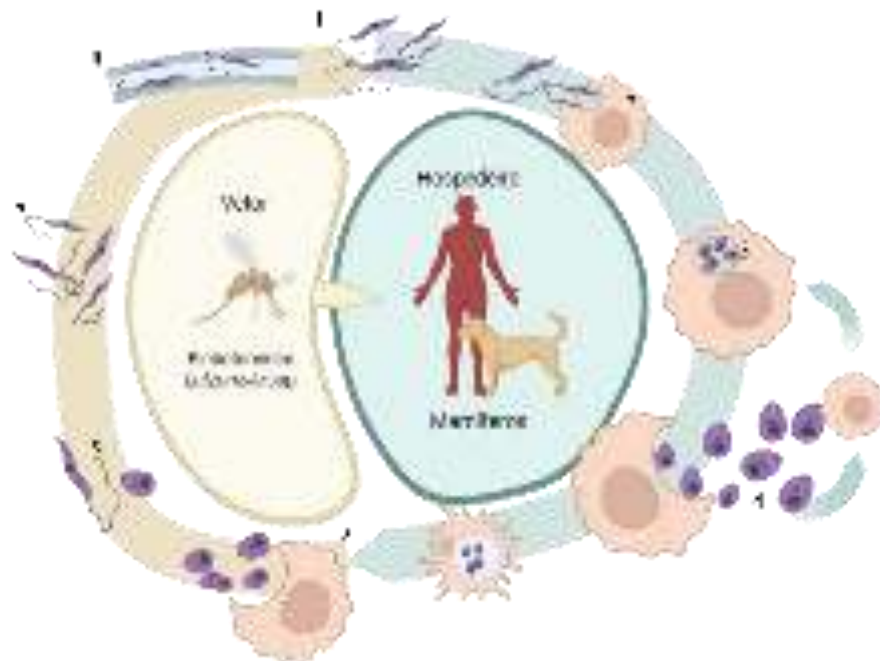


Figura 2 - Ciclo biológico da *Leishmania infantum chagasi* (agente infeccioso da Leishmaniose Visceral) no vetor e hospedeiros (humano e cão doméstico).

4.3.4 Leishmaniose Visceral canina

Canídeos selvagens, cães errantes e domésticos são hospedeiros reservatórios da LV, mas o risco de infecção humana é consideravelmente aumentado quando o ciclo envolve cães domésticos infectados (HOMMEL, 1999). Isso se deve porque os parasitas conseguem sobreviver nos macrófagos da pele, sendo uma fonte renovável para a transmissão para os vetores (FRAGA *et al.*, 2012). No Brasil, os cães assintomáticos variam entre 40 e 60% (BRASIL, 2014b), podendo esse fator estar associado a introdução da doença em áreas antes não afetadas através das migrações (BRASIL, 2014b; DESJEUX, 2001). Outro fator importante de mencionar é que os casos caninos precedem a doença em humanos (DEANE, 1956; OLIVEIRA *et al.*, 2001) e o controle da doença em cães ajuda a reduzir os casos humanos (PALATNIK-DE-SOUSA *et al.*, 2001; SEVÁ *et al.*, 2016).

O período de incubação no cão varia de três meses a vários anos, com uma média de três a sete meses (BRASIL, 2023b). Durante esse período, estima-se que cerca de 20% dos vetores que entram em contato com o cão sejam infectados (COURTENAY *et al.*, 2002). A taxa e o tempo de mortalidade dos cães podem variar dependendo da presença e gravidade dos sinais clínicos, como por exemplo, em casos de anemia severa, a sobrevida média é de 136 dias, enquanto que a média pode chegar a 2078 dias em caso de anemia leve (PEREIRA *et al.*, 2020).

4.3.5 Leishmaniose Visceral Humana

Como um dos hospedeiros da doença, o período de incubação no humano é de 10 dias a 24 meses, com média entre dois e seis meses (BRASIL, 2023b; OLIVEIRA *et al.*, 2001).

Os sintomas mais frequentes são febre, fraqueza, palidez, esplenomegalia, perda de peso, tosse e hepatomegalia (MIRANDA *et al.*, 2022), podendo ser fatais se não tratadas logo após os sintomas iniciais (MADALOSSO *et al.*, 2012). No entanto, vários desses sintomas podem ser confundidos com os de outras doenças, o que compromete o tratamento (DOS REIS *et al.*, 2017). Os principais grupos risco são crianças de 0 a 4 anos (MACHADO *et al.*, 2020; MIRANDA *et al.*, 2022; PACE, 2014), idosos com comorbidades (GINALDI *et al.*, 1999) e portadores de HIV (DESJEUX, 2004).

4.3.6 Estratégias de Vigilância, Prevenção e Controle

Por se tratar de uma DTV de risco à saúde pública e amplamente dispersa no Brasil, o Ministério da Saúde possui diretrizes implementadas para ações de prevenção e de controle, assim como vigilância entomológica e de reservatório e diagnóstico e tratamento precoce de humanos (BRASIL, 2023b).

A vigilância entomológica se trata de investigações e monitoramentos para levantar informações quantitativas e qualitativas sobre os flebotomíneos transmissores da parasita da LV. Isso envolve coleta de vetores por variados meios para verificar a presença do *Lutzomyia* spp. em municípios sem casos humanos de LV ou em municípios silenciosos ou de transmissão baixa a muito intensa onde não havia sido feito investigações anteriores. Dessa forma, consegue-se conhecer a dispersão do vetor para apontar os municípios sem casos autóctones de LV, as áreas receptivas para realização do inquérito amostral canino e, no caso dos municípios com transmissão autóctone, orientar ações de controle do vetor ao setor responsável. Como fica a cargo dos municípios realizarem essas ações de vigilância entomológica, os que não dispuserem do serviço organizado, a Secretaria Estadual da Saúde deve realizar as atividades de forma complementar (BRASIL, 2014b).

A vigilância do reservatório é desencadeada a partir da presença de cão suspeito ou confirmado, o qual deve-se seguir os seguintes passos: 1) Alertar serviços e médicos veterinários sobre risco de transmissão da LV; 2) Divulgar e alertar a população, dando informações sobre sinais clínicos e serviços para diagnósticos; 3) Gerar obrigação do poder público desencadear e implementar ações de limpeza urbana e em terrenos; 4) Na suspeita clínica de cão, delimitar a área a investigação do foco.

As medidas de prevenção diferem quanto a quem são dirigidas: população humana, vetores e cães. Para a população humana, aplica-se medidas de proteção individual, que incluem uso de mosquiteiros em portas e janelas, repelentes, não exposição nos horários de atividades do vetor (crepúsculo e noite) e em ambientes onde ele possa ser encontrado. Para os vetores, deve ser realizada o manejo e saneamento ambiental por meio de limpeza urbana e destinação adequada de resíduos sólidos e orgânicos, entre outras, pelas secretarias estaduais e municipais de Saúde. Por último, para os cães deve ser realizado exames sorológicos para identificação de infecção pela *L. infantum chagasi* antes da doação de animais, uso de telas em canis individuais ou coletivos, uso de coleiras impregnadas com deltametrina a 4%, entre outras (BRASIL, 2023b).

As medidas de controle, apesar de pouco efetivas, preconizam que sejam centradas no diagnóstico e tratamento precoces dos casos humanos, na redução da população de flebotomíneos, na eliminação dos cães infectados (após diagnóstico preconizado pelo Ministério da Saúde), e em atividades educativas de saúde (BRASIL, 2023b).

Apesar de relativamente bem elaboradas, essas estratégias ainda não apresentaram efetividade. Seja devido à responsabilidade dos municípios que nem sempre possuem verbas suficientes para implementá-las (VON ZUBEN; DONALÍSIO, 2016), seja pelo tratamento farmacológico para a doença ser demorado e dever ser realizado sob supervisão médica por ser altamente tóxico, o que limita o acesso especialmente em áreas rurais isoladas (BARRETO *et al.*, 2011).

4.3.7 Epidemiologia

Estima-se que, anualmente, 50.000 a 90.000 casos novos de LV ocorrem no mundo todo, sendo a maioria presente no Brasil, leste africano e Índia (WHO, 2023). Em 2021, o Brasil comportou 93.5% dos casos de todo continente americano, e ainda possui as cinco municípios com maior quantidade de casos, sendo essas Fortaleza (Ceará), Belo Horizonte (Minas Gerais), São Luís (Maranhão), Araguaína (Tocantins) e Parauapebas (Pará) (PAHO; WHO, 2022).

A LV no Brasil era uma antroponose predominantemente rural até a década de 1970, mas a partir da década de 1980 foi observada sua expansão para regiões periurbanas e urbanas de grandes cidades, consequentemente havendo aumento do número de casos em humanos (CONTI *et al.*, 2016; PASTORINO *et al.*, 2002). Devido a essa expansão, a LV se tornou endêmica em 24 estados brasileiros (AZEVEDO; LORENZ; CHIARAVALLI-NETO, 2019; PAHO; WHO, 2024), sendo predominante nas Regiões Nordeste e Norte (DE MELO *et al.*, 2023), as quais apesar de apresentarem as maiores morbidades, não são as regiões que possuem maior letalidade, sendo estas as Sul e Sudeste (BRUHN *et al.*, 2024). Acredita-se que a letalidade do LV pode estar sendo maior em novas áreas porque a identificação leva mais tempo (MADALOSSO *et al.*, 2012).

Nas últimas décadas, o Brasil tem falhado em reduzir a letalidade da LV, apesar das incidências estarem em tendência para queda ou estabilidade (BRUHN *et al.*, 2024). É provável que isso se deva às dificuldades relacionadas a expansão do vetor e o acesso ao diagnóstico e tratamento não padronizados em todo território brasileiro (BARRETO *et al.*, 2011).

4.3.8 Fatores Associados

A LV, como DTV, possui fatores associados que partem desde condições climáticas e ambientais até o fator que a eleva ao status de doença negligenciada, que é o investimento insuficiente em programas de controle, bem como os fatores socioeconômicos.

Há um certo tempo associada a doença rural, o aumento de casos da LV atualmente está ligado a urbanização da doença, que possui como fator associado a complexa interação entre hospedeiros, vetores, climas, vias de transporte, densidade populacional, e urbanização não planejada devido a migrações por motivos socioeconômicos (CARDIM; GUIRADO; DIBO, 2016; SEVÁ *et al.*, 2017). Esse último fator, em especial, está atrelado a formação de infraestruturas inadequadas, desigualdades sociais, dificuldades de acesso à saúde, saneamento básico, além de desmatamento e outros fatores (BARRETO *et al.*, 2011; CHALA; HAMDE, 2021; RIBEIRO *et al.*, 2021).

A incidência da LV pode estar inversamente associada com status socioeconômicos como renda, educação e moradia em modelos que usaram incidência para entender o comportamento do agente infeccioso no espaço e tempo (DE OLIVEIRA *et al.*, 2020; WERNECK; MAGUIRE, 2002; WHO, 2023).

Quanto a cobertura vegetal e uso da terra, a incidência da LV pode estar diretamente relacionada a áreas de alto índice de vegetação detectado por NDVI (WERNECK; MAGUIRE, 2002), de Mosaico e Agropastagem (MACHADO *et al.*, 2023), e inversamente associada com área de Savana, paisagem comum do Cerrado (SEVÁ *et al.*, 2023). Já foi observado que modificações antropogênicas no ambiente podem resultar em aumento de incidência da LV, como a urbanização, o desmatamento acentuado e a criação de áreas agrícolas (DESJEUX, 2004; WHO, 2023). Isso porque, ao alterar o ambiente, altera-se também o clima, o que pode afetar as interações dos vetores e dos reservatórios, que podem se redistribuir para outras áreas.

Quanto a fenômenos climáticos, a depender da região, já foi observada relação direta com temperatura (AZEVEDO; LORENZ; CHIARAVALLOTI-NETO, 2019; SEVÁ *et al.*, 2017), necessidade de umidade adequada (DESJEUX, 2004) e até ciclos interanuais de incidência da LV que estão possivelmente associados ao fenômeno do “El Niño Oscilação Sul” (consiste em três fases: El Niño, La Niña e fase neutra) (DA SILVA NETO *et al.*, 2020).

Também já foi observado que o período de maior transmissão da LV ocorre durante e logo após o período de chuvas, quando há aumento da população de insetos vetores (HARHAY *et al.*, 2011). Porém, temperatura já foi observada com relação inversa com casos na Bahia, por exemplo (SEVÁ *et al.*, 2023).

Nas análises globais de Moran, a depender da região, a incidência pode ser direta com áreas de Savana e desmatamento (SEVÁ *et al.*, 2023), vegetação, pluviosidade e temperatura média (REIS *et al.*, 2019), e inversa com áreas de floresta natural e temperatura média, (SEVÁ *et al.*, 2023) ou muito elevadas (REIS *et al.*, 2019).

4.4 Biomas Brasileiros de importância para as DTVs do estudo

Bioma é o termo de origem grega (Bio = vida; Oma = grupo, conjunto) que conceitua um espaço constituído por um conjunto de tipos de vegetação, com suas floras e faunas associadas, definido também pelas condições físicas predominantes (climáticas, litológicas, geomorfológicas, pedológicas e história evolutiva), e dotada de diversidade biológica singular (COUTINHO, 2016; IBGE *et al.*, 2019; MOREIRA, 1992). No caso dos biomas definidos pelo IBGE (2019), sua delimitação e denominação tem por base as tipologias vegetacionais registradas no Mapa de Vegetação do Brasil, com cada bioma abrangendo grandes áreas contínuas e as disjunções vegetacionais incorporadas ao bioma predominante.

Com isso, o Brasil possui seis biomas. A Amazônia é o bioma com maior ocupação nacional (49,5%), seguido do Cerrado (23,3%), Mata Atlântica (13,0%), Caatinga (10,1%), Pampa (2,3%) e Pantanal (1,8%) (IBGE *et al.*, 2019).

4.4.1 Amazônia

É estimado que o bioma amazônico seja a maior reserva biológica do mundo em diversidade, abrigando a metade de todas as espécies vivas. Já no aspecto socioambiental, abriga expressivo conjunto de povos originários e populações tradicionais, o que demanda implementação de políticas de apoio ao desenvolvimento humano. No entanto, esse bioma vem sofrendo um processo de descaracterização por causa do desmatamento decorrente do modo de ocupação e uso da terra (IBGE, 2019).

Esse bioma está presente nos seguintes estados brasileiros: Acre, Amazonas, Roraima, Rondônia, Pará, Amapá, norte do Mato Grosso e parte do Maranhão e Tocantins.

A Amazonia possui condições ecológicas favoráveis para transmissão de inúmeras doenças tropicais, especialmente as DTVs, cujas características epidemiológicas estão se adaptando ao crescimento populacional, mudanças ambientais e climáticas (TAUIL, 2009). Nesse caso, os incêndios florestais na Amazonia, em conjunto com o desmatamento têm contribuído para o aumento e até ressurgimento de doenças zoonóticas (BONILLA-ALDANA *et al.*, 2019). Essas ações humanas muitas vezes ocorrem para ocupar novos espaços e implantar formas de uso da terra, mas acabam convergindo em escassez de água, urbanização não planejada, flutuações de temperatura, garimpo ilegal, consumo de animais selvagens. Como resposta, culminam em maior contato dos humanos com os agentes causadores das DTVs e zoonoses, ou até deslocamento dos vetores e agentes etiológicos para novas áreas. Isso tem sido observado no aumento de casos de malária, febre amarela, Chikungunya, doença de Chagas, leptospirose, leishmaniose, entre outras (BONILLA-ALDANA *et al.*, 2019; DE CARVALHO *et al.*, 2020).

A febre amarela é endêmica da Amazônia, possuindo o ciclo silvestre, e costuma ocorrer surtos esporádicos fora desse bioma em intervalos irregulares (POSSAS *et al.*, 2018; REZENDE *et al.*, 2018), atingindo o Cerrado e a Mata Atlântica (VASCONCELOS *et al.*, 2001). A LV está presente em alguns estados da Amazônia, exceto no Amazonas e Acre, cujo os casos não são considerados autóctones (DOS REIS *et al.*, 2017).

4.4.2 Caatinga

O nome desse bioma tem origem indígena que significa “mata clara e aberta”, sendo o conjunto de paisagens do sertão nordestino do Brasil, com clima muito quente e frequentemente com dois períodos secos anuais: um de longo déficit hídrico seguido de chuvas intermitentes e outro com seca curta seguido de chuvas torrenciais que podem se ausentar durante anos. A vegetação mais predominante é a Savana Estépica (63,30%) e os contraentes fisionômicos são muito acentuados entre a estação da seca e das chuvas. Na primeira, a Caatinga fica despida, cinzenta e espinhosa. Na outra, se mostra encoberta de imenso e novo verde espelhado por toda parte (IBGE, 2019).

Esse bioma está presente nos seguintes estados: Maranhão, Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Alagoas, Pernambuco, Paraíba, Sergipe e Bahia.

Quase metade da sua população mora em áreas rurais, sobrevivendo de agricultura familiar sazonal, criação de cabras e coleta de lenha, atividade que é a principal responsável pelo desmatamento (LAPOLA *et al.*, 2014).

Devido ao seu clima quente e semiárido, aliado às características de sua vegetação, a Caatinga apresenta condições favoráveis para o desenvolvimento do vetor da LV, o *Lu. longipalpis* (MACHADO *et al.*, 2023; NIETO; MALONE; BAVIA, 2006). Esse vetor não depende de vegetação densa para sobreviver (SALOMÓN *et al.*, 2015), o que torna as áreas quentes e secas do nordeste brasileiro especialmente propícias para a ocorrência de casos de LV (MACHADO *et al.*, 2020).

4.4.3 Cerrado

É o segundo maior bioma do Brasil e sua fitofisionomia predominante é a Savana, que ocupa 66.18% da área, sendo sua principal característica. Seu clima dominante é tropical quente subúmido, com apenas duas estações (uma seca e outra chuvosa) (IBGE, 2019).

O Cerrado possui fronteira com todos os outros biomas, exceto o Pampa. Está presente nas unidades de federação como Goiás, Tocantins, Bahia, Maranhão, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Piauí, São Paulo e Distrito Federal.

Essa parte central do Brasil começou a ser ocupada desde o século XVI, mas antropização considerável para desenvolvimento de agricultura no Cerrado se deu nos anos 1960s, de forma bastante acelerada (SILVA, 2018) e devido ao interesse principal no clima e no solo desse bioma (LAPOLA *et al.*, 2014). Desde então, o Cerrado já acumulou a perda de 31.20% de sua vegetação nativa, sendo o bioma que abriga o principal polo de expansão da produção agropecuária brasileira (DA SILVA *et al.*, 2022; IBGE, 2019). Como forma de alerta, o Cerrado junto com o bioma Mata Atlântica já foram indicados como um dos 25 *hotspots* globais de biodiversidade como prioridade para conservação (MYERS *et al.*, 2000).

Existem trabalhos que já demonstraram que a perda da vegetação nativa do Cerrado estão altamente correlacionadas com o aumento de casos de dengue (DA SILVA *et al.*, 2022), doença cujo vetor possui potencial para transmitir o VFA. Como a FA é endêmica da Amazônia, o Cerrado como seu vizinho é considerado área de emergência da doença (ABREU *et al.*, 2019b). Lá já foi encontrado tanto abundância como diversidade de vetores, incluindo potenciais vetores do VFA (SILVA *et al.*, 2010a). O mesmo foi observado quanto aos vetores

de LV por Silva *et al.* (2010b) que identificou diversas espécies de flebotomíneos no Cerrado do estado do Maranhão. Apesar de possuir vetores e estar na fronteira entre os biomas endêmicos, o Cerrado da Bahia, por exemplo, foi considerado região ecológica de menor risco para LV (NIETO; MALONE; BAVIA, 2006; SEVÁ *et al.*, 2023).

4.4.4 Mata Atlântica

O bioma Mata Atlântica é o que possui maior densidade populacional e lidera as atividades econômicas do Brasil. Isso se deve a ter sido a área dos primeiros e principais episódios da colonização e desenvolvimento. No entanto, resultou no bioma mais descaracterizado comparado aos outros, com os maiores níveis de desmatamento, restando apenas 24% da floresta original (SOS MATA ATLÂNTICA, 2023). Ainda assim, possui rica biodiversidade nativa e sua fitofisionomia predominante é a floresta estacional semidecidual (IBGE, 2019).

Esse bioma está presente nos seguintes estados: Bahia, Sergipe, Alagoas, Pernambuco, Paraíba, Rio Grande do Norte, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Mato Grosso do Sul, Santa Catarina e Rio Grande do Sul.

No contexto da FA, o vírus não era detectado nesse bioma desde 1940, ocorrendo o *spill over* nos anos 2001, 2003, 2008 e 2009 (ALMEIDA *et al.*, 2012; BRASIL, 2023a; FILIPPIS *et al.*, 2002; ROMANO *et al.*, 2014). Além da alta densidade populacional e baixa cobertura vacinal, a Mata Atlântica possui diversas espécies de vetores e potenciais vetores da FA (MUCCI *et al.*, 2016), alta biodiversidade de PNHs, além dos fatores climáticos e ambientais propícios para persistência da doença. No caso da LV, também está presente seus vetores em tal bioma (SHERLOCK, 1996). No entanto, quando analisado a associação da LV comparando os biomas no nordeste brasileiro, a Mata Atlântica apresentou-se como um fator protetor (MACHADO *et al.*, 2020).

4.4.5 Pampa

Delimitando-se apenas ao bioma Mata Atlântica, o Pampa é caracterizado por ter mais da metade de sua área classificada como Estepe. Apresenta um clima chuvoso, sem um período seco sistemático, mas influenciado pela frequência de frentes polares e temperaturas negativas durante o inverno. Essas condições resultam em uma estacionalidade vegetativa peculiar, típica

de climas frios e secos, marcada por um intenso processo de evapotranspiração. A vegetação dominante é herbácea/arbustiva, recobrando superfícies de relevo plano e suavemente ondulado (IBGE, 2019).

Em 2000, a expansão das ondas do VFA alcançou o bioma Pampa, evidenciando a ampla capacidade de dispersão da doença em diferentes regiões do Brasil (ABREU *et al.*, 2019b). Nesse bioma é possível encontrar espécies de *Alouatta* (PAGLIA *et al.*, 2012), que desempenham papel importante no ciclo silvestre da FA.

Além disso, no caso da LV, o município de Uruguaiana possui destaque por apresentar notificações de cães positivos para LV e a presença de vetores desde 2009, sendo classificada pelo Centro Estadual de Vigilância Sanitária como área de transmissão de LV canina (ESCOBAR *et al.*, 2018). Esse cenário demonstra que o bioma, apesar de menos frequentemente associado à LV em comparação a outros biomas, também é vulnerável à transmissão dessa doença zoonótica.

4.4.6 Pantanal

O bioma Pantanal, caracterizado como a maior superfície inundável interiorana do mundo, é a região mais baixa e plana da bacia hidrográfica do Alto Paraguai. Suas inundações anuais, que cobrem grandes extensões por períodos prolongados, definem suas peculiaridades ambientais e ecológicas. Essa dinâmica hídrica, inclusive, pode favorecer nas DTVs. A base econômica do Pantanal é predominantemente a pecuária de corte extensiva e a indústria do turismo (IBGE *et al.*, 2019), atividades que também podem ser afetadas por surtos zoonóticos e DTVs.

No caso da FA, o Pantanal tem sido uma área relevante para notificações de casos silvestres, especialmente desde os surtos ocorridos entre 2003 e 2006 (TARTAGLIA; PACCA, 2019). A presença de PNHs do gênero *Alouatta* reforça a necessidade de monitoramento contínuo no bioma (PAGLIA *et al.*, 2012). Além disso, a diversidade de espécies de *Culicidae* registradas na região demonstra que as condições ambientais do Pantanal são propícias para a manutenção dos vetores da doença (SILVA *et al.*, 2012).

Em relação à LV, o Pantanal também merece destaque, pois durante o período de 2003 a 2011, o estado do Mato Grosso do Sul foi responsável por 75% dos casos registrados no Centro-Oeste, com destaque para o município de Aquidauana, localizado no bioma, como uma

das áreas mais afetadas (DE ALMEIDA *et al.*, 2013). A presença de espécies de *Leishmania*, como a *L. (L.) infantum*, *L. (L.) amazonensis*, *L. (V.) braziliensis*, nos estados de Mato Grosso e Mato Grosso do sul evidencia a complexidade epidemiológica da LV no bioma (GALVIS-OVALLOS *et al.*, 2020a).

4.5 Análise Exploratória Espacial

A dinâmica de doenças infecciosas apresenta uma variedade de padrões espaciais e temporais (OTTAR N. BJØRNSTAD, 2018), principalmente as DTVs, pois os insetos são altamente sensíveis a variáveis climáticas e características ambientais (COUTO-LIMA *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2010a). Por esse motivo, as análises exploratórias espaciais na epidemiologia são ferramentas fundamentais para detectar esses padrões ou anomalias, incluindo fatores de risco associados (RYTKÖNEN, 2004). Os objetivos dessas análises são descrever padrões espaciais (identificar aglomerados (*clusters*)), gerar hipóteses sobre as causas, e explicar ou prever os riscos de uma doença (MAYER, 1983; PFEIFFER *et al.*, 2008).

Ainda segundo Pfeiffer *et al.* (2008), os métodos analíticos podem ser divididos em três grupos: visualização, exploração e modelagem. Os dois primeiros se concentram em compreender a dimensão espacial dos dados. A visualização refere-se à criação de mapas para descrever padrões espaciais. A exploração envolve o uso de métodos estatísticos para determinar se esses padrões são aleatórios ou não no espaço. A modelagem, por sua vez, introduz o conceito de causa e efeito, utilizando tanto dados espaciais quanto não espaciais para explicar ou prever padrões espaciais.

A começar pela visualização, existe uma clara sobreposição entre geografia epidemiologia, porque esse último pode ser entendido como estudo da distribuição da doença ou das condições da população e os fatores que influenciam essa distribuição (LILIENFELD, 1978; MAYER, 1983). O objetivo de mapear as doenças é descrever a variação espacial na sua incidência da doença para formação de hipóteses etiológicas, identificar áreas de risco anormalmente altas para tomar medidas preventivas e fornecer um mapa confiável deste risco para alocar melhor recursos e investimentos de saúde pública (RYTKÖNEN, 2004).

O mapeamento preciso e eficaz caminha junto com as estatísticas espaciais, que vão determinar quanti ou qualitativamente a intensidade e a significância das informações mapeadas. Existem diversas ferramentas que contribuem para tal, dentre eles o Índice Global de Moran, que é comumente usado como indicador global espacial de autocorrelação

(ANSELIN, 2020). Sendo frequentemente empregado para investigar as aglomerações (ou *clusterings*) de doenças infecciosas (DE MELO *et al.*, 2023; REIS *et al.*, 2019; SEVÁ *et al.*, 2023; THOISY *et al.*, 2020), essa técnica permite avaliar a dependência espacial de certa doença na área de estudo na sua totalidade. O Índice Global de Moran indica a autocorrelação espacial ou correlação espacial bivariada usando valores que variam de “1” a “-1”, sendo que, quando positivo indica a existência de correlação direta, e o contrário sendo verdadeiro. No caso de autocorrelação espacial, analisa-se apenas a incidência da doença, enquanto na correlação espacial bivariada, busca-se entender a correlação da incidência da doença com os fatores associados de interesse.

Ao identificar a existência da correlação espacial no Índice Global de Moran, aprofunda-se o estudo usando o Índice de Moran Local (LISA), que permite comparar o valor de cada município com seus vizinhos, devolvendo em valores indicando o grau de similaridade entre eles. A interpretação se divide dessa forma: 1) Valores Positivos com Médias Positivas ou Valores Negativos com Médias Negativas, que indicam pontos de associação espacial cuja localização e vizinhos apresentam valores semelhantes; 2) Valores Positivos com Médias Negativas ou Valores Negativos com Médias Positivas, que indicam que a localização e os vizinhos possuem valores antagônicos (BRASIL, 2007)

Modelos de regressão são uma forma de simplificar a realidade e é usado para entender e avaliar incidência das doenças em relação a fatores associados diversos, mas que possuam sentido biológico.

O Modelo Generalizado Linear Misto (GLMM) é um modelo altamente flexível porque podem ser adicionados no modelo variáveis com representação temporal e também espacial como variáveis aleatórias. Na associação temporal, considera-se as medidas que se repetem em relação ao tempo (anos, dias, etc) e na associação espacial, a unicidade e quantas vezes aquele local se repete ao longo do período estudado (SAMMATAT; LEKDEE, 2018). Nisso, o Modelo Generalizado Linear Misto (GLMM) é uma forma alternativa de estimar parâmetros em múltiplos níveis (GUO *et al.*, 2017).

A aplicação dessas ferramentas no setor de saúde é imprescindível para o Brasil, onde em toda sua extensão, há uma gama de ambientes que se diferem, divididos macroscopicamente em biomas, e onde há acentuadas desigualdades até mesmo em áreas menores, como bairros, e onde a dispersão das doenças infecciosas é tão heterogênea.

755 **JUSTIFICATIVA**

756 No Brasil, diversos estudos exploram a relação entre a distribuição espacial e/ou
757 temporal de doenças vetoriais e as condições ambientais e/ou socioeconômicas (ALMEIDA *et*
758 *al.*, 2019; AZEVEDO; LORENZ; CHIARAVALLLOTI-NETO, 2019; BRUHN *et al.*, 2024;
759 CHILDS *et al.*, 2019; DE MELO *et al.*, 2023; GAYTHORPE *et al.*, 2021; HAMLET *et al.*,
760 2021; HERNANDEZ *et al.*, 2023; LI *et al.*, 2022; MACHADO *et al.*, 2023; MEDEIROS-
761 SOUSA *et al.*, 2024; PRIST *et al.*, 2022; REIS *et al.*, 2019; VIEIRA *et al.*, 2014; WERNECK;
762 MAGUIRE, 2002; WILK-DA-SILVA *et al.*, 2022), utilizando modelos espaço-temporais ou
763 modelos de nicho ecológico.

764 No entanto, poucos estudos analisam a distribuição dos casos dessas doenças
765 considerando biomas ou ecorregiões (DA SILVA *et al.*, 2022; DA SILVA NETO *et al.*, 2020;
766 DE OLIVEIRA *et al.*, 2020; GUTIÉRREZ *et al.*, 2024; MACHADO *et al.*, 2020; NIETO;
767 MALONE; BAVIA, 2006; SEVÁ *et al.*, 2023; THOISY *et al.*, 2020). Para suprir parte dessa
768 lacuna, o presente estudo realiza análises espaço-temporais de duas doenças transmitidas por
769 vetores (DTV's) de grande relevância: febre amarela e leishmaniose visceral, considerando sua
770 distribuição pelos biomas brasileiros.

771

CAPÍTULO I – Artigo Científico

Artigo publicado no periódico **PLOS ONE** [ISSN: 1932-6203; Fator de Impacto (JCR) = 2,9; Qualis CAPES A1] em 7 de Outubro de 2024. Aceito em 26 de Julho de 2024

“Exploring environmental and climate features associated with yellow fever across space and time in the Brazilian Atlantic Forest biome

Maíra G. Kersul^{1*}, Filipe V. S. Abreu², Adriano Pinter³, Fabrício S. Campos^{4,5}, Miguel de S. Andrade⁶, Danilo S. Teixeira⁷, Marco A. B. de Almeida⁸, Paulo M. Roehé⁵, Ana Claudia Franco⁵, Aline A. S. Campos⁹, George R. Albuquerque⁷, Bergmann M. Ribeiro¹⁰, Anaiá da P. Sevá⁷

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Ilhéus, Bahia, Brazil

² Laboratório de Comportamento de Insetos, Instituto Federal do Norte de Minas Gerais campus Salinas, Salinas, Minas Gerais, Brazil

³ Instituto Pasteur - SES - São Paulo, São Paulo, Brazil

⁴ Laboratório de Bioinformática e Biotecnologia, Universidade Federal do Tocantins (UFTO), Palmas, Tocantins, Brazil

⁵ Laboratório de Virologia, Departamento de Microbiologia Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

⁶ Setor de Biologia Molecular, Sabin Diagnóstico e Saúde, Brasília, Distrito Federal, Brazil

⁷ Departamento de Ciências Agrárias e Ambientais (DCAA), UESC, Ilhéus, Bahia, Brazil

⁸ Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde, Brasília, Distrito Federal, Brazil

⁹ Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul, Centro Estadual de Vigilância em Saúde, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

¹⁰ Departamento de Biologia Celular, Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brazil

*Corresponding Author

E-mail: mgkersul@uesc.br (MGK)

Abstract

The Atlantic Forest Biome (AFB) creates an ideal environment for the proliferation of vector mosquitoes, such as *Haemagogus* and *Sabethes* species, which transmit the Yellow Fever virus (YFV) to both human and non-human primates (NHP) (particularly *Alouatta* sp. and *Callithrix* sp.). From 2016 to 2020, 748 fatal cases of YF in humans and 1,763 in NHPs were reported in this biome, following several years free from the disease. This underscores the imminent risk

posed by the YFV. In this study, we examined the spatiotemporal distribution patterns of YF cases in both NHPs and humans across the entire AFB during the outbreak period, using a generalized linear mixed regression model (GLMM) at the municipal level. Our analysis examined factors associated with the spread of YFV, including environmental characteristics, climate conditions, human vaccination coverage, and the presence of two additional YFV-affected NHP species. The occurrence of epizootics has been directly associated with natural forest formations and the presence of species within the *Callithrix* genus. Additionally, epizootics have been shown to be directly associated with human prevalence. Furthermore, human prevalence showed an inverse correlation with urban areas, temporary croplands, and savannah and grassland areas. Further analyses using Moran's Index to incorporate the neighborhoods of municipalities with cases in each studied host revealed additional variables, such as altitude, which showed a positive correlation. Additionally, the occurrence of the disease in both hosts exhibited a spatio-temporal distribution pattern. To effectively mitigate the spread of the virus, it is necessary to proactively expand vaccination coverage, refine NHP surveillance strategies, and enhance entomological surveillance in both natural and modified environments.

Introduction

The Yellow Fever virus (YFV), belonging to the Orthoflavivirus genus (POSTLER *et al.*, 2023), is a mosquito-borne pathogen which causes yellow fever (YF), a potentially fatal hemorrhagic fever. The disease has a lethality rate of approximately 20% in Africa's tropical regions and between 40-60% in South America (MONATH; VASCONCELOS, 2015; TUBOI *et al.*, 2007). In Brazil, YF is endemic to the Amazon biome (ABREU *et al.*, 2019a; MONATH; VASCONCELOS, 2015). The Atlantic Forest biome (AFB), another Brazilian tropical forest area that spans numerous states in Brazil and extends into parts of Argentina and Paraguay, was not reported to have YFV cases from 1940 until the decade from 2000 to 2010. However, multiple outbreaks occurred in or around the AFB in the years 2001, 2003, 2008, and 2009 (ALMEIDA *et al.*, 2012; BRASIL, 2023a; FILIPPIS *et al.*, 2002; ROMANO *et al.*, 2014). In 2014, Brazil experienced an increase in the number of cases, and by 2016, the virus had spread, impacting susceptible populations in areas that were previously non-endemic within the AFB. This occurred in areas where the vaccine was either not recommended or failed to reach the entire population, resulting in inadequate vaccine coverage in regions that, despite having the highest human population density in the country, were left vulnerable (BRASIL *et al.*, 2018, 2019, 2021a; OLIVEIRA *et al.*, 2023). Between 2016 and 2020, there were 748 confirmed

human deaths and 1,763 non-human primate (NHP) deaths due to YFV (BRASIL, 2023a). This significant mortality rate triggered a global alert (BRASIL, 2023a), raising concerns about the potential for international spread and the threat of re-urbanization of the virus (BARRETT, 2016; JESUS *et al.*, 2020; LACERDA *et al.*, 2021; POSSAS *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2020). After these events, the vaccination recommendation was extended to the entire country (BRASIL, 2020).

The re-emergence of YF beyond the Amazon biome unfolded in sporadic waves over an eight-year period, representing an unprecedented occurrence from 2014 to 2022. The peak incidence was observed between 2016 and 2020 in the AFB. During that period, thousands of humans and NHPs were impacted, making it the most significant YF outbreak in the last 80 years. This outbreak was especially concerning compared to others in certain AFB areas due to the high population density and the risk of re-urbanization (GIOVANETTI *et al.*, 2023; OLIVEIRA *et al.*, 2023; POSSAS *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2020). In addition to spreading to regions near major urban centers, YFV was already present in NHPs (ANDRADE *et al.*, 2021; FARIA *et al.*, 2018) several months before the first human cases were reported. NHPs are crucial as sentinels in YFV surveillance programs for human cases (ALMEIDA *et al.*, 2014; KLITTING *et al.*, 2018; ROMANO *et al.*, 2011).

The persistence of the virus in a specific environment depends on the availability of infected hosts, the dispersal capacity of vectors, and favorable habitat conditions (PRIST *et al.*, 2022). Unlike NHPs, which cannot sustain acute infections over long distances (POSSAS *et al.*, 2018), infected vectors have the capability to travel considerable distances, potentially covering up to 11.5 km (CAUSEY; KUMM; LAEMMERT, 1950; MORENO; BARATA, 2012). Surveillance of YF has demonstrated that the disease can move across territories and may cover up to 500 km in six months (ALMEIDA *et al.*, 2012). This assessment was further validated by viral genomic surveillance, which estimated that virus lineages could spread at an average rate of 0.5 to 4.25 kilometers per day (DELATORRE *et al.*, 2019; FARIA *et al.*, 2018; GÓMEZ *et al.*, 2018).

In the Americas, YFV is associated with two distinct epidemiological cycles: sylvatic and urban (BRASIL, 2014a). In the sylvatic cycle, YFV spreads between NHPs and diurnal mosquitoes, mainly *Haemagogus* spp. and *Sabethes* spp., with human transmission occurring through accidental exposure (BRASIL *et al.*, 2014a; THOISY *et al.*, 2020). The urban transmission cycle, primarily driven by the *Aedes aegypti* mosquito as the primary vector and humans as vertebrate hosts, has not been reported in Brazil since 1942 (POSSAS *et al.*, 2018).

The high densities of *Aedes aegypti* across Brazilian cities highlight the potential risk of YFV reintroduction into *Aedes*-infested areas, which could lead to future outbreaks and a catastrophic re-urbanization scenario in Brazil, especially if YFV outbreaks reach the vicinity of major urban areas (LACERDA *et al.*, 2021; POSSAS *et al.*, 2018).

The spatiotemporal dynamics of YFV are primarily influenced by the interplay of physiological interactions between the virus and its vector, the virus and its vertebrate hosts, as well as the population dynamics of both the vector and the hosts (NAKASE *et al.*, 2023). Human activities are increasingly placing pressure on the environment and biodiversity (ABREU *et al.*, 2022; KILPATRICK *et al.*, 2017; LEACH *et al.*, 2017; OLIVERO *et al.*, 2017), which can significantly disrupt the complex interactions among hosts, vectors, and pathogens. This disruption facilitates the spread of mosquito-borne viruses such as YFV by creating conditions that increase the risk of their dispersion (ABREU *et al.*, 2022; HUANG *et al.*, 2013; NAKASE *et al.*, 2023; OSTFELD; KEESING, 2000). Furthermore, climatic changes significantly influence the distribution and density of mosquitoes, thereby affecting vector density and impacting YFV transmission intensity (COUTO-LIMA *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2010a). The occurrence of YF in 2017-2018 may have been influenced by stable air humidity, high temperatures, and significant rainfall (POSSAS *et al.*, 2018; THOISY *et al.*, 2020).

In summary, environmental factors (including land use and vegetation cover), climatic features, and human immunization strategy act as crucial variables in the interplay between the virus and hosts (ABREU *et al.*, 2022; ALMEIDA *et al.*, 2019; PRIST *et al.*, 2022; WILK-DA-SILVA *et al.*, 2022). Understanding the geographic distribution of the disease and associated variables is crucial for identifying the drivers of disease occurrence. These analyses can inform future strategies, investigations, and predictions regarding the spread of YFV, enabling a comprehensive assessment of mitigation and surveillance measures. The present study seeks to analyze the spatiotemporal patterns of YF cases in NHPs and humans during the 2016-2020 outbreak impacting the Atlantic Forest biome in Brazil. Additionally, we aim to identify and characterize risk factors and preventative measures that can inform public policies designed to limit the dispersal of YFV.

Methods

1. Study description

The Brazilian municipalities within the Atlantic Forest biome (AFB) cover an area of approximately 1,384,940 km², extending along the Atlantic coast from the state of Rio Grande do Norte in the northeast to the state of Rio Grande do Sul in the south. Biomes are characterized by features such as vegetation, physical conditions, and biological diversity. Their boundaries were determined using a public domain 2019 shapefile from IBGE (IBGE, 2019). The biome of each municipality was determined by using both their shapefiles and the intersection function in QGIS. For a comprehensive analysis, we focused on cases of YF in non-human primates (NHPs) and humans from 2016 to 2020, a period during which we had the most consistent data for this biome. We used a spatio-temporal regression analysis incorporating a generalized linear mixed model and Moran's spatial correlation to evaluate potential factors linked to the incidence of YF cases. The characteristics of key factors associated with the disease were compared between municipalities that had confirmed cases of YF and those that did not.

2. Data collection

2.1 YF in NHPs and humans

The Brazilian federal health authorities report cases of YF in NHPs and humans per municipality, which are the smallest administrative units for implementing health policies (BRASIL, 2023b; KAUL *et al.*, 2018). Data on YF occurrences in NHPs and the municipalities identified as probable places of infection (PPI) in human cases were sourced from the Brazilian Ministry of Health (BMH) website (BRASIL, 2023a). Additionally, information regarding the date of first symptoms, age, and sex of the human cases was also obtained from the same source. Human cases can be confirmed through laboratory tests or epidemiological links, in accordance with BMH guidelines (BRASIL, 2023b; BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2022). Epizootics in NHPs were confirmed either by a positive laboratory result for YFV in at least one infected animal at the PPI or through an epidemiological link. This link could be with another confirmed epizootic, a human case, or virus detection in mosquitoes, as recommended by the BMH (BRASIL, 2014a, 2023b; BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2022). In the context of this study, data on human and NHP cases were obtained from the routine surveillance conducted by the Health Departments of various municipalities and states, in accordance with the guidelines established by the BMH and the Brazilian National Committee for Ethics in Research (BRASIL, 2016). The human data do not contain personally identifiable

information on the case report forms, thereby obviating the need for authorization by the Brazilian Ethics Committee (BRASIL, 2013).

To account for the wide variations in territorial sizes and population numbers across different municipalities, we analyzed the rate of cases per capita rather than their absolute numbers. The prevalence of YF in humans was determined by calculating the number of cases per 10,000 inhabitants in each municipality annually, based on the total population figures from the 2010 census conducted by the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE). This entire population was considered, rather than focusing solely on rural areas, because individuals can become infected in rural or wild areas and still be urban residents. The cases of NHP are characterized by the annual occurrence of confirmed YFV cases in each municipality and are referred to as epizootics. This variable is characterized by its presence or absence (**S1 Table**).

The dynamics of YFV are closely associated with environmental factors, primarily because the vector is sensitive to these conditions (ABREU *et al.*, 2022; ALMEIDA *et al.*, 2019; HAMRICK *et al.*, 2017; ILACQUA *et al.*, 2021; LI *et al.*, 2022; MEDEIROS-SOUSA *et al.*, 2024; OLIVEIRA *et al.*, 2023; REITHER, 2001; SHOPE, 2011). Consequently, the municipalities selected for this study were chosen according to biome classifications (IBGE, 2019), which reflect their climatic and environmental similarities. This approach was considered more reliable than depending solely on political divisions such as states or regions. Notably, among Brazil's six biomes, the AFB was the most significantly impacted by the outbreak during the period from 2016 to 2020, which our analysis covers. This was evident from the increased number of municipalities with confirmed YF cases in both humans and NHPs within the AFB (**Table S2**). In the AFB, more than 10% of the 3,079 municipalities experienced the outbreak. The data show that 367 municipalities reported confirmed cases of YF in NHPs (n=411, considering 40 municipalities counted twice due to recorded cases for more than one year) and 375 municipalities had confirmed cases in humans (n=425, with 50 municipalities counted twice for the same reason).

2.2 Associated factors

The factors believed to influence the incidence of YF in NHPs and humans were investigated. These factors included: 1) environmental characteristics such as land use and vegetation cover, which encompass both reforestation and deforestation within forest formations and wooded Restinga areas; 2) climate factors; 3) the two predominant climate

classifications in AFB according to the Köppen index; 4) human vaccination efforts; and 5) the presence of two primary NHP species impacted by YFV, specifically *Alouatta* sp. and *Callithrix* sp. (S1 Table).

Data on land use and vegetation cover were obtained from the MapBiomas Collection 4.0, which provides the area size for each category by municipality in a tabular format. The extraction of these values was performed using satellite imagery in raster format with a resolution of 30-meter pixels. Data manipulation was conducted using R software (version 3.6.1). This involved extracting annual values and calculating the proportion of area covered by each category within each municipality. To ensure an adequate timeframe for the establishment of contact between hosts and wild vectors, which could lead to new cases, the rate of deforestation was calculated annually. This calculation represented the percentage decrease in forested area from year t to year $t-1$, focusing solely on values that were equal to or less than zero, indicating a reduction in area (Eq. 1).

$$Deforestation_t = 100 \times \left(\frac{(t - (t - 1))}{(t - 1)} \right) \text{ (Eq. 1)}$$

In the analysis, both savannah and grassland vegetation types were considered. These are prominent in the Cerrado and Caatinga biomes, particularly in the ecotone regions with AFB (EITEN, 1982). It is essential to consider these transition zones, as they significantly influence the spread of YFV.

The Fragmentation Index for AFB forests was calculated using the shapefile of fragments, which was generated by polygonizing raster images from MapBiomas in QGIS software. This index was calculated using the Perimetral Index, which is defined as the ratio of perimeter to area (perimeter:area) for the total forest fragments in each municipality (GUARIZ; GUARIZ, 2020). This index is used to assess the complexity of polygons (forest fragments), where the perimeter-to-area ratio inversely correlates with size (MANDELROT, 1979).

Climate data, including temperature, rainfall, and humidity, were obtained from the Copernicus.eu dataset, which features a spatial raster resolution of $0.25^\circ \times 0.25^\circ$ ($\sim 28 \text{ km}^2$). The monthly mean pixel values for each municipality were calculated using the zonal statistics function in QGIS software. Monthly values were averaged to derive annual figures, and the annual range for each variable was calculated as the difference between the maximum and

999 minimum monthly values. Temperature was converted to degrees Celsius, and rainfall to
 1000 millimeters of precipitation per day (mm/day).

1001 Two common climate classification types, "Aw" and "Cfa," as defined by Köppen, were
 1002 selected for each AFB municipality. These classifications take into account patterns associated
 1003 with temperature, precipitation, altitude, and latitude. The term "Aw" denotes a tropical climate
 1004 characterized by a dry winter, whereas "Cfa" represents a humid subtropical climate with hot
 1005 summers. This data, provided in a raster format with a spatial resolution of 90 meters, was
 1006 sourced from weather stations monitored by the Food and Agriculture Organization of the
 1007 United Nations (FAO/ONU). The altitude values used in our study, independently sourced from
 1008 the same author, were originally compiled from multiple sources and summarized by Álvares
 1009 et al. (ALVARES *et al.*, 2013).

1010 For the vaccination features, we utilized Infant Vaccine Coverage (IVC), which is the
 1011 recommended policy for child immunization across Brazil (BRASIL, 2022b). This data was
 1012 sourced from the TABNET health website, managed by BMH (BRASIL, 2024b). To provide
 1013 context, until July 2017, health authorities recommended administering the first vaccine dose
 1014 to children at nine months of age, followed by a booster every 10 years. Subsequently, because
 1015 the vaccine provides long-lasting immunity, it is recommended that children receive the first
 1016 dose at nine months and a booster at four years of age. Children aged five and older should
 1017 receive a single dose. Before 2017, 63.3% (3529 out of 5571) of the Brazilian municipalities
 1018 adhered to these vaccine recommendations, increasing to 80.2% (4469 out of 5571) in the same
 1019 year (BRASIL; SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, 2017), and this trend
 1020 persisted until 2020.

1021 The occurrence data for NHP species were sourced from a dataset provided by Culot et
 1022 al. (CULOT *et al.*, 2019). The occurrence of each species in each municipality was recorded as
 1023 a binary value.

1024

1025 **3. Descriptive analysis**

1026 3.1. YF Cases and Municipalities: i) presented the total number of YF cases in NHPs
 1027 and humans; ii) examined the scope of municipalities impacted by YF; and iii) performed a
 1028 comparative analysis of these data across different study years.

3.2. YF Human Cases Behavior: i) used a sex and age pyramid to describe the behavior of YF human cases and ii) implemented the R program with the epiDisplay package, specifically using the pyramid function.

3.3. YF spread: i) investigated the spread of epizootics and the prevalence of YFV in humans across different regions and over time; ii) examined the longest durations of YF cases to identify patterns and trends.

3.4. Distribution of YF Cases Among AFB Municipalities by State: i) ranked states according to the number of YF cases; ii) assessed the ranking of states based on the number of municipalities affected by YF; and iii) calculated the human prevalence rate (cases per 10,000 inhabitants) in municipalities with confirmed cases within each state.

3.5. Persistence or Recurrence of Municipalities: i) investigated the persistence or recurrence of municipalities reporting YF cases; ii) analyzed municipalities that reported cases for more than one consecutive year; iii) identified municipalities where both NHP and human YF cases were recorded over two consecutive years, particularly those persisting for over six months; and iv) examined the timing of human cases, correlating these observations with vaccination efforts. This approach aligns with the findings of Romano et al. (ROMANO *et al.*, 2011), which indicate that human YF cases predominantly occur from December to March in areas with AFB.

4. Modeling / Statistical analysis

To evaluate the relationship between epizootics and human prevalence (dependent variables) and various factors such as environmental conditions, climate, infant vaccination coverage, and the presence of NHP species (independent variables), we used a spatio-temporal generalized linear mixed model (GLMM) for each variable.

4.1 Variables of the model

For each model, we considered the presence of epizootics and human prevalence as dependent variables. The term "epizootics presence" refers to municipalities where YF cases have been confirmed in NHPs.

Since the dependent variable, human prevalence, did not exhibit a normal distribution, as evidenced by the QQ plot (**S1A Fig**), we applied a log transformation ($\log(1 + \text{dependent variable})$) to normalize the skewed data and reduce the substantial variability across

municipalities (**S1B Fig**) (FENG *et al.*, 2014). Given the spatial distribution of the disease, marked by a high number of municipalities with no cases and a few with numerous cases, it was crucial to employ models from the Poisson family. This choice is consistent with the exponential distribution commonly associated with this type of spatial pattern.

Among all the independent variables considered for this study, a rigorous selection process was undertaken to determine which variables would be included in each model and to address any residual accuracy errors. This selection process comprised three sequential analyses: 1) Biological Plausibility: We assessed the biological plausibility of each variable having a causal relationship with the respective dependent variable, whether in NHP) or humans; 2) Mapping: We mapped the distribution of each variable across the municipalities within the AFB to visualize variations in their distribution. Variables with uncommon or less obvious distributions were not included. Mapping activities were conducted using QGIS software (version 3.18); 3) Correlation analysis: The correlation among variables was assessed using the Spearman (ρ) test due to their non-normal distribution. Independent variables that demonstrated a significant correlation ($p < 0.05$) with the dependent variable were selected. Among these, variables that were strongly correlated with each other ($\rho > 0.20$ or $\rho < -0.20$ and $p < 0.05$) were further scrutinized, and the variable with the highest significance to the dependent variable was chosen. After defining these criteria, variables were sorted based on their strong correlation with the dependent variable and sequentially included in the model using a backward stepwise selection process.

In the initial phase, which concentrated on biological plausibility, the following potential variables were identified for inclusion in both models: 1) Average temperature; 2) Temperature range; 3) Average rainfall; 4) Rainfall range; 5) Average humidity; 6) Humidity range; 7) Altitude; 8) Presence of Köppen climate classification "Aw"; 9) Presence of Köppen climate classification "Cfa"; 10) Agropastoral land use: agriculture and pasture; 11) Forest formations; 12) Wooded restinga; 13) Deforestation in forest formations; 14) Deforestation in wooded restinga; 15) Other non-forest formations; 16) Perennial crops; 17) Temporary crops; 18) Savannahs and grasslands; 19) Urban areas: urban and other non-vegetated areas; 20) Water bodies: wetlands, rivers, lakes, and oceans; 21) Forest fragmentation index; 22) Infant vaccine coverage; 23) Occurrence of *Alouatta* sp.; 24) Occurrence of *Callithrix* sp.; 25) For the analysis of human prevalence, the term "epizootics" was included to account for the observation that human cases typically follow outbreaks in NHPs (ALMEIDA *et al.*, 2014; FARIA *et al.*, 2018; KLITTING *et al.*, 2018; ROMANO *et al.*, 2011). See **S2 Table** for more details.

4.2 Generalized Linear Mixed Model

The GLMMs for each host included fixed effects, which comprised environmental, social, and climatic variables, as well as random effects that accounted for temporal (year) and spatial (municipalities) variations. This model was adapted from (F. DORMANN *et al.*, 2007; GUO *et al.*, 2017; SEVÁ *et al.*, 2023) and is expressed by the following equation (**Eq. 2**):

$$\text{Log}[E(Y_{it})] = \alpha_i + \beta X_{it} + \alpha d_{ij} \text{ (Eq. 2)}$$

Where Y_{it} is the log-transformed disease prevalence in municipality i during year t (where $i = 1, 2, 3, \dots, n$ and $t = 2016, 2017, \dots, 2020$), α_i represents the random intercept for municipality i (random effect of space); and βX_{it} denotes the fixed effects (independent variables) in municipality i during year t . To control residual spatial correlation, the α parameter of d_{ij} was calculated to represent the inverse distance between the centroids of municipalities i and their neighboring municipalities j . This spatial correlation structure assumes that the correlation of variables between municipalities decreases exponentially as spatial distance increases.

The models were implemented in R software (version 3.6.1), using the MASS package and the glmmPQL function. The code applicable to both NHPs and humans is presented below. The complete script for variable analysis and model development is available in the Supporting Information (**Appendix B**).

```
Model of NHP = glmmPQL(epizootics) ~ generic independent variables,
data = YellowFever_AtlanticForest_table,
random = ~1|year|municipality_ID,
corr = corSpatial (form = ~jitter(longitude) + latitude, type = "exponential"),
family = binomial)
```

```
Model of Human = glmmPQL(log(1 + human prevalence) ~ generic independent
variables,
data = YellowFever_AtlanticForest_table,
random = ~1|year|municipality_ID,
corr = corSpatial (form = ~jitter(longitude) + latitude, type = "exponential"),
family = poisson)
```

After running the models and identifying significant variables for each host (NHP and human), we investigated the values of these variables in municipalities with confirmed cases (MCC) and those without confirmed cases (MNC). This analysis sought to identify and characterize the behavioral patterns of these variables across different categories. Specifically, we analyzed their measures of central tendency to gain insights into the distribution and characteristics of these variables in the context of confirmed YF cases.

5. Global Moran's spatial analysis

To explore the spatial distribution patterns of YF epizootics and the log-transformed prevalence in humans separately, we performed both Global and Local Moran's I univariate analyses to examine spatial autocorrelation. This analysis enabled us to determine the similarity of YF cases in one municipality to those in the surrounding areas. Additionally, we conducted both global and local Moran's bivariate analyses to assess the correlations between YF hosts and YF variables (such as epizootics or human prevalence) and independent variables. This bivariate analysis examined the impact of the YF host variable in each municipality and its influence from neighboring municipalities.

For all variables, we calculated the average values spanning the years 2016 to 2020. The neighborhood matrix was constructed by defining the elements as the inverse of the distance between the centroids of the municipalities, including all those within a radius of 136.88 km. This radius was chosen to ensure that each municipality had at least one neighboring municipality. The assumed spatial correlation structure posits that the power of correlation diminishes with increasing spatial distance. In all analyses, we assessed the significance of the results using randomization with 999 permutations, considering a p-value of less than 0.05 as statistically significant. The software GeoDa © v. 1.14.0 was used for these spatial analyses.

For the analysis of epizootics, unlike in GLMM, we treated the urban area as the independent variable. This approach aimed to assess the impact of urban areas in neighboring municipalities (*j*) on epizootic events in a specific target municipality *i*.

Results

1. YF cases in NHPs and humans

Over the entire study period, 93.23% (1,763/1,891) of all reported YF cases in NHPs occurred in the AFB. The highest number of cases within this biome was recorded in 2017, reaching 45.66% (805) cases. Similarly, out of all reported Brazilian human YF cases, 98.10% (2,224/2,267) occurred in the AFB. In 2018, the highest prevalence was recorded at 58.63%, with 1,304 reported cases, corresponding to 0.098 cases per 10,000 humans.

In the AFB, males accounted for 82.96% of human YF cases, totaling 1,845 instances. Most of affected individuals were adults, comprising 74.04% of the cases (1,574 cases), predominantly within the 20-59 years age group. Elderly individuals (age >60 years), represented 19.57% of the cases (416 cases), followed by adolescents (4.52%; 96 cases; age 13-19 years), children (1.74%; 37 cases; age 1-12 years) and infants (0.14%; 3 cases; age <1 year). Approximately 4.41% of cases (98 in total) had missing or incomplete information regarding sex and age. Notably, male adults were the group most affected by YFV during the study period (Figure 1).

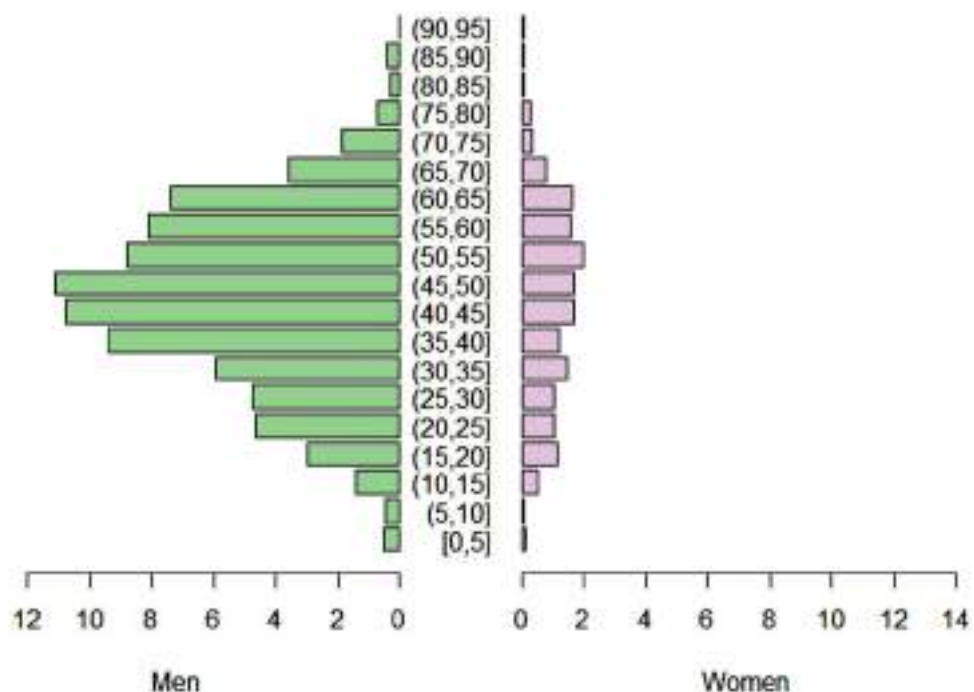


Figure 1 - Age pyramid of YF human cases by sex between 2016 and 2020 in AFB.

2. YF Cases in AFB Municipalities

During the study period, YF cases (NHP, human, or both) were reported in 18.77% (578 out of 3,079) of the municipalities within the AFB. Figure 2 illustrates a significant increase in

the number of municipalities affected in 2017 and 2018, particularly highlighting those with concurrent NHP and human cases. This peak in concurrent occurrences coincided with the year that had the highest number of affected municipalities. The incidence of YF in NHPs increased in 2017, but subsequently decreased from 2018 to 2019. In 2020, there was a resurgence, coinciding with an expanded effort to surveil and detect epizootics (BRASIL, 2019). In contrast, municipalities that reported only human cases of YF saw an increase in 2017 and 2018, followed by a subsequent decline in 2019 and 2020.

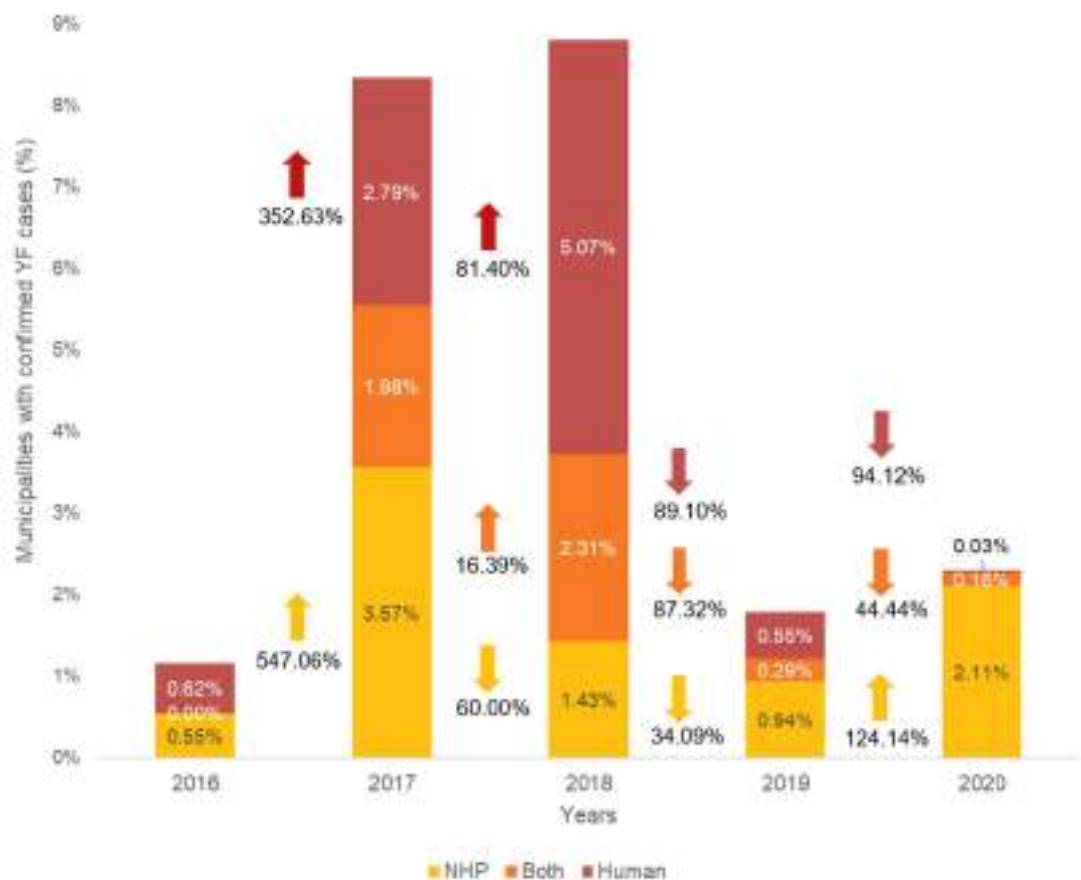
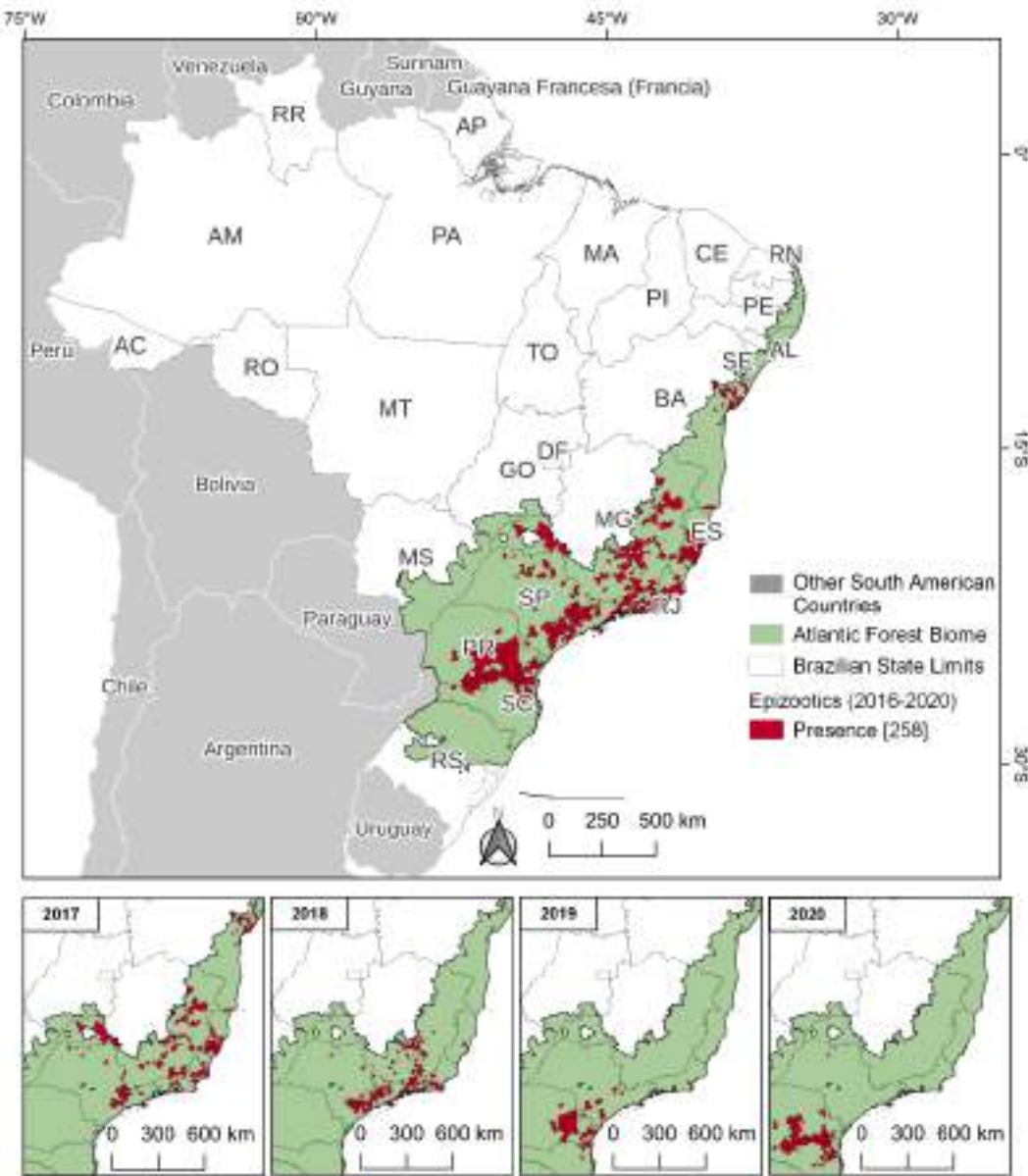


Figure 2 - Percentage of municipalities with confirmed cases of YF in NHPs, humans, and both combined over the years 2016 to 2020. ↑: Indicates an increase in values from one year to the next.; ↓: Indicates a decrease in values from one year to the next.

Spatiotemporal maps (**Figure 3** for epizootics and **Figure 4** for human prevalence) vividly illustrate the rapid spread of YF in both animal and human populations within the AFB, progressing from the central to the southern regions. In terms of human prevalence, 21 municipalities fell into higher categories, each reporting over 109 cases per 10,000 inhabitants. The areas with high prevalence were mainly located in the states of São Paulo (SP), Espírito Santo (ES), and Minas Gerais (MG).

1192



1193
1194
1195
1196
1197
1198

Figure 3 - Presence of epizootics in AFB from 2016 to 2020. The count of municipalities within each category is indicated in parentheses. The annual demonstration omits 2016 due to the low number of cases, which did not significantly contribute to the analysis. The temporal maps begin in 2017, coinciding with a significant peak in NHP cases.

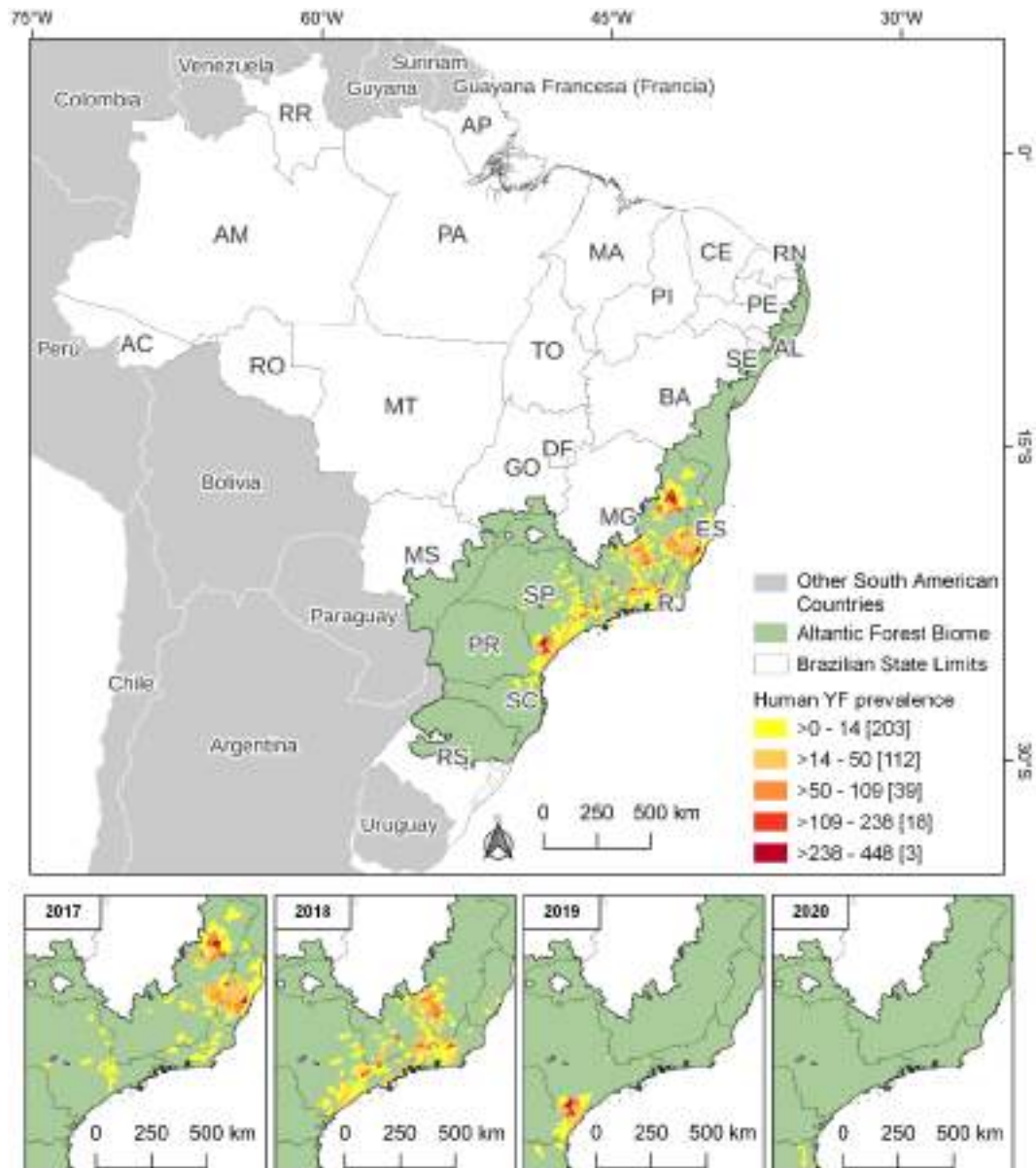


Figure 4 - Prevalence of YF in humans (cases per 10,000 inhabitants) in AFB from 2016 to 2020, categorized into five natural break classes. The count of municipalities within each category is indicated in parentheses. The annual demonstration omits 2016 due to the low number of cases, which did not significantly contribute to the analysis. The temporal maps begin in 2017, coinciding with a significant peak in human cases.

Considering the timeline of the spread across states (**Figure 5**), it is clear that Espírito Santo and Rio de Janeiro were particularly vulnerable to YFV in 2017 and 2018, respectively. These states had a higher proportion of municipalities with both NHP and human cases, suggesting significant interaction between epizootic cycles and unvaccinated human populations. In 2020, there was a significant reduction in the percentage of municipalities reporting human cases of YF in the three states of Paraná, Santa Catarina, and São Paulo.

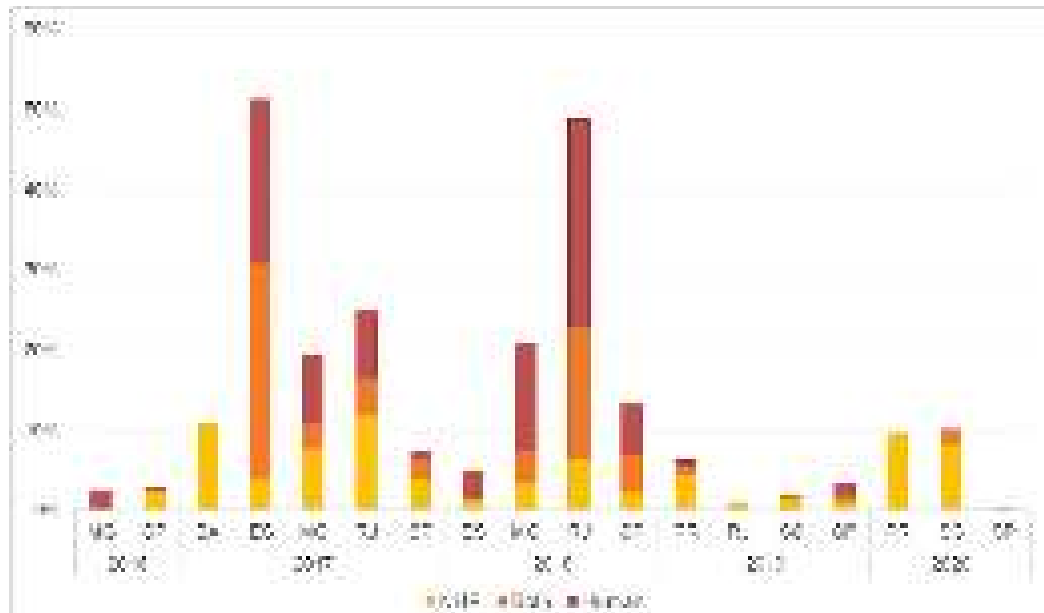


Figure 5 - Distribution of YF Cases (%) in Municipalities within the Brazilian States of the Amazon Forest Biome.

When the analysis was expanded to include all 1,763 YF cases in NHP across municipalities within the AFB that had confirmed cases (367), the state of São Paulo had the highest number of cases (48.21%), followed by Paraná (22.40%) and Minas Gerais (10.66%). Conversely, when considering all YF cases in humans (2,224), the majority were reported in Minas Gerais (43.79%), followed by São Paulo (29.41%) (**Figure 6**).



Figure 6 - Distribution of YF Cases Across Brazilian States from 2016 to 2020.

Over the course of the study period, and taking into account the number of municipalities in the AFB, Rio de Janeiro recorded the highest percentage of NHP cases (35.87%) and human cases (48.91%). Similarly, Espírito Santo showed high percentages of NHP cases (30.77%) and human cases (27.91%). When considering human prevalence, Minas Gerais had the highest rate among the confirmed municipalities (1.17 per 10,000 inhabitants), followed by Espírito Santo (0.95 per 10,000 inhabitants) (**Table 1**).

Table 1 - Data by State: Municipalities in the AFB featuring NHPs alongside confirmed human cases in each state, and the prevalence of humans (cases/inhabitants)

State	Municipalities with confirmed NHP cases % (n/total)	Municipalities with confirmed Human cases % (n)	Human cases per 10,000 inhab
Bahia (BA)	10.88% (21/193)		
Espírito Santo (ES)	30.77% (24/78)	47.44% (37/78)	0.95 (258)
Minas Gerais (MG)	17.36% (112/645)	27.91% (180/645)	1.17 (974)
Paraná (PR)	13.28% (53/399)	2.01% (8/399)	0.21 (12)
Rio de Janeiro (RJ)	35.87% (33/92)	48.91% (45/92)	0.56 (307)
Santa Catarina (SC)	10.51% (31/295)	2.71% (8/295)	0.14 (19)
São Paulo (SP)	14.49% (93/642)	15.11% (97/642)	0.27 (654)
Total	11.92% (367/3,079)	12.18% (375/3,079)	0.52 (2,224)

Legend. inhab: inhabitants

Municipalities that have reported confirmed cases of yellow fever (YF) in non-human primates (NHPs) and humans for over a year constitute 10.90% (40 out of 367) and 13.33% (50 out of 375) of the total, respectively (see S4 Table).

Notably, three municipalities demonstrated persistent occurrences spanning more than two years for NHP YF cases: Belo Horizonte (MG) in 2016, 2017, and 2018; Atibaia (SP) in 2017, 2018, and 2019); and São José do Rio Preto (SP) in 2016, 2017, 2018 and 2020. The municipalities that reported cases twice over an interval exceeding six months, spanning two consecutive years, represented 50% (20/40) of NHP cases and 32% (16/50) of human cases (see Figure 7 and Figure 8, respectively).



Figure 7 - Duration and Distribution of NHP YF Cases in Municipalities. The gradation of the color ramp indicates that darker shades represent longer durations.

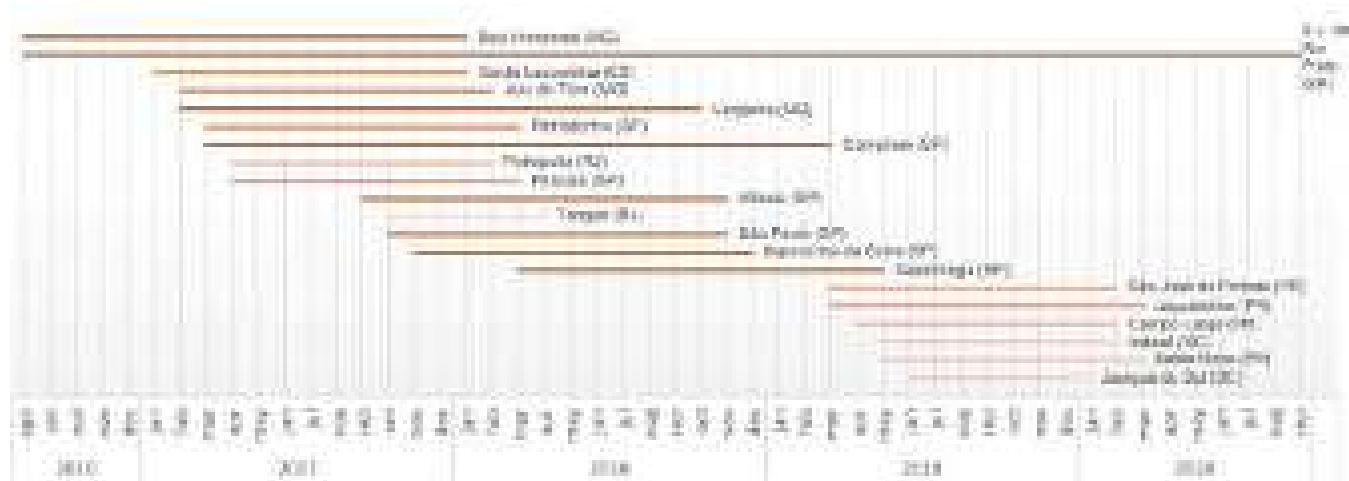


Figure 8 - Duration and Distribution of Human YF Cases Across Municipalities. The gradation of the color ramp indicates that darker shades represent longer durations.

In the regression model for NHPs, we observed a positive and significant association between the presence of *Callithrix* sp. and forest formation area ($p < 0.05$) (**Table 2**). In Figures S2A and B, we present the distribution of these specific variables.

In the model that predicts the prevalence of YF in humans, with human prevalence as the dependent variable, positive associations were observed with epizootics (see **Figure 9** and **S2C Fig**). Conversely, negative associations were observed with temporary crops, savannahs and grasslands, and urban areas (see **Table 2** and **S2D, S2E, and S2F Fig**).

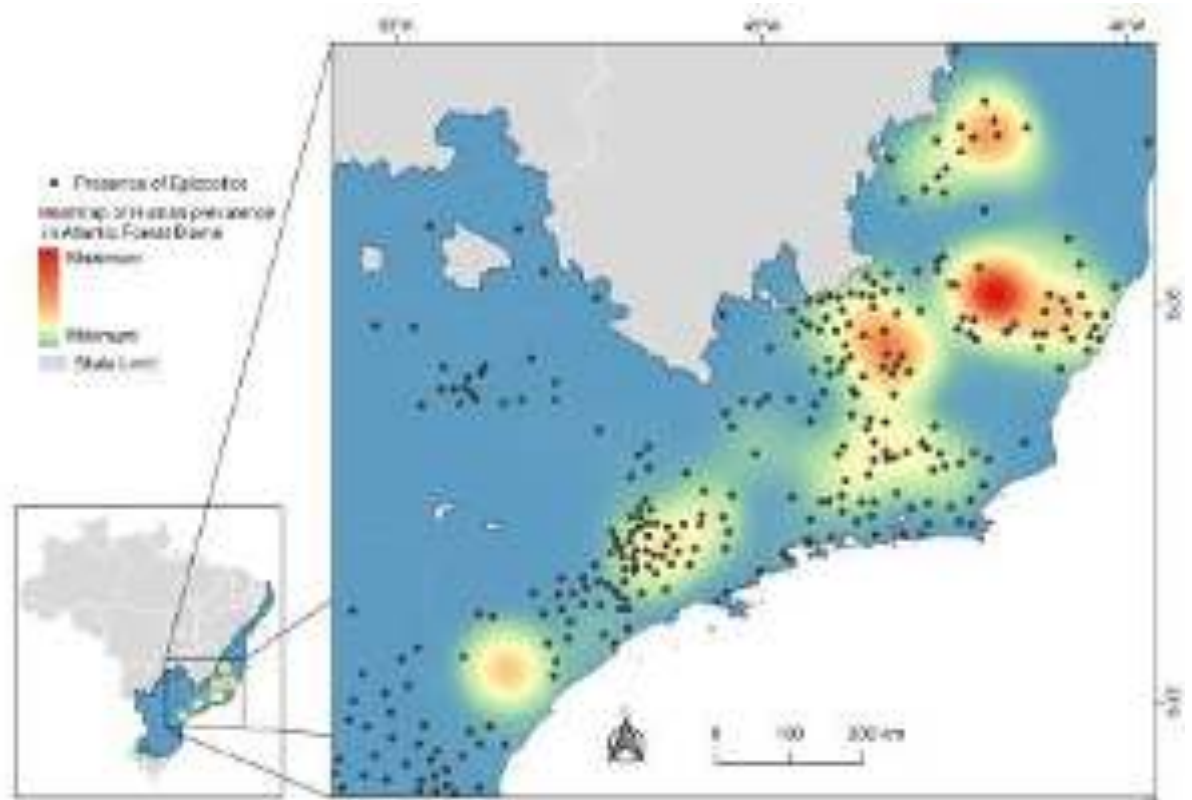


Figure 9 - Heatmap illustrating the prevalence of human cases and epizootics in the AFB from 2016 to 2020.

1272
1273

NON-HUMAN-PRIMATES

Table 2 - Results of the association values and their significance derived from a spatio-temporal linear mixed-effects model analyzing epizootics and the prevalence of confirmed YF cases in humans

Covariates	Value	Std.Error	DF	t-value	p-value
(Intercept)	-6.3919	0.1228	12314	-52.0624	<0.001
Forest Formation Area	0.0325	0.0032	12314	10.0477	<0.001
Presence of <i>Callithrix</i> sp	1.5116	0.1574	3077	9.6010	<0.001
Savanna and Grassland	-0.0027	0.0081	12314	-0.3365	0.7365
R ² cond	0.459				
R ² marg	0.106				

HUMANS

Covariates	Value	Std.Error	DF	t-value	p-value
(Intercept)	-2.1932	0.0823	12312	-26.6491	<0.001
Epizootics	2.7570	0.1209	12312	22.8095	<0.001
Temporary Crop	-0.0797	0.0084	12312	-9.5050	<0.001
Savanna and Grassland	-0.0332	0.0095	12312	-3.5036	<0.001
Urban Area	-0.0491	0.0114	12312	-4.3112	0.0012
R ² cond	0.263				
R ² marg	0.263				

1274

Legend: Std. Error: Standard error; DF: degrees of freedom; R² cond = conditional R²; R² marg = marginal R².

1275

1276

1277

1278

The distribution patterns of significant variables differed between municipalities with confirmed cases (MCC) and those without confirmed cases (MNC). In instances where there was a direct association with the dependent variables (epizootics and human prevalence), the highest values of the independent variables were observed in the MCC. Conversely, when the association was indirect, the highest values were observed in MNC (**Table 3**). In the urban area, however, the pattern differed; the relationship was inverse, with a higher percentage observed in MCC (average = 5.59%) compared to MNC (average = 3.2%).

Table 3 - Average, Standard Deviation (SD), and Median Values for Significant Variables in Each Model, Stratified by Municipalities with Confirmed Cases (MCC) and Municipalities Without Confirmed Cases (MNC)

NHPs	Variable	Association	Average ($\pm$ sd)	Median	
	Forest Formation (%)	Direct	MCC	32.90 $\pm$ 20.74	29.73
			MNC	22.03 $\pm$ 21.29	15.35
HUMANS	Variable	Association	Average ($\pm$ sd)	Median	
	Temporary Crop (%)	Inverse	MCC	4.16 $\pm$ 9.66	0.10
			MNC	18.58 $\pm$ 22.40	8.06
	Savannah and Grassland (%)	Inverse	MCC	1.87 $\pm$ 6.49	0.00
			MNC	3.25 $\pm$ 8.99	0.00
	Urban area (%)	Inverse	MCC	5.59 $\pm$ 12.3	1.05
			MNC	3.20 $\pm$ 8.82	0.84

Legend: NHPs: Non-human primates;

The interactions among all independent variables that showed significant correlations ($p < 0.05$ and $\rho < -0.2$ or > 0.2) are detailed in Supplementary **Table S3**. Although some variables, such as the presence of *Alouatta* sp., temporary crops, and altitude in the NHP model, and IVC, presence of *Callithrix* sp., and forest formation in the Human model, did not exhibit a strong enough correlation with the dependent variable to be included in the model and were represented by other independent variables, they are still discussed due to the results of the Moran analysis and their biological relevance.

Using the univariate Global Moran's Index (GMI), we aimed to visualize the spatial dispersion of NHP and human cases. Both NHP and human cases formed clusters in the central region of the AFB. However, the distribution patterns differed; human cases were more concentrated than those of NHPs. Using bivariate spatial Moran analysis, we identified relevant variables with a GMI > 0.100 or < -0.100 . Our findings indicate that epizootics are directly associated with factors such as altitude, forest formation area, urban area, and rainfall range.

Conversely, an inverse association was observed with temporary crops, the Cfa Köppen index, and humidity range. In contrast, human cases showed a direct association with rainfall, altitude, and epizootics, and an inverse association with temporary crops, the Köppen Cfa index, and humidity levels (**Table 4**). The local features are illustrated in Figs. S3 to S5. The term "inverse" suggests that higher values are typically associated with lower values and vice versa, indicating a pattern of greater dispersion.

Table 4 - Moran's Spatial Analysis of NHP and Human YF Cases in AFB, 2016-2020

NHPs	VARIABLE	ASSOCIATION	GMI	HH	LL	LH	HL
	Altitude	Direct	0.163	8.48%	42.08%	31.89%	1.85%
	Temporary Crop	Inverse	-0.152	1.35%	46.60%	36.68%	9.76%
	Cfa Koppen index	Inverse	-0.123	2.21%	48.05%	36.31%	8.64%
	Humidity Range	Inverse	-0.122	1.72%	44.92%	29.55%	8.21%
	Forest Formation area	Direct	0.119	7.26%	40.83%	31.53%	1.62%
	Urban area	Direct	0.116	4.78%	55.64%	12.83%	3.59%
	Rainfall Range	Direct	0.103	8.01%	26.32%	46.24%	2.34%
	NHP Univariate	Direct	0.194	9.83%	49.34%	23.02%	0.30%
HUMANS	VARIABLE	ASSOCIATION	GMI	HH	LL	LH	HL
	Temporary Crop	Inverse	-0.213	0.13%	44.95%	37.90%	11.41%
	Rainfall Range	Direct	0.190	10.32%	28.20%	43.93%	0.46%
	Altitude	Direct	0.164	8.77%	42.45%	31.60%	1.48%
	Cfa Koppen index	Inverse	-0.163	1.22%	46.73%	37.30%	9.96%
	Humidity Range	Inverse	-0.149	1.19%	44.39%	30.08%	8.74%
	Epizootics	Direct	0.105	10.16%	49.51%	22.66%	0.16%
	Human Univariate	Direct	0.126	10.98%	62.96%	18.14%	0.33%

*GMI: Global Moran Index; HH: high-high clusters (high values of both variables in a high-value neighborhood); LL: low-low clusters (zero or low values of both variables in a low-value neighborhood); LH: low-high (low value of dependent variables in a high-value neighborhood of independent variables); HL: high-low spatial outlier (high value of dependent variables in a low-value neighborhood of independent variables).

Discussion

The Atlantic Forest Biome, abundant with diverse NHPs and wild vectors, coupled with a densely populated human community, made the spread of YFV during the 2016-2020 outbreak particularly alarming. The period of 2017/2018 stands out as one of the most significant peaks in recorded occurrences of YF. Our results, which include analyses using regression models and Moran's I, suggest a correlation between YF human cases and epizootics, with both hosts being

prevalent in a significant number of municipalities. In 2017 and 2018, respectively, 23.74% (61 out of 257) and 26.20% (71 out of 271) of municipalities experienced the simultaneous impact of both hosts.

Observing these trends, it becomes clear that the detection of NHP cases has led to increased surveillance of these species. During outbreaks, the reporting of NHP deaths by the Public Health System likely prompted intensified surveillance in areas with an increase in human cases. This suggests that there was a period during which NHP cases and human cases were identified concurrently. Analyzing municipalities that reported only NHP or human cases during our study period indicates that in isolated epizootics, human vaccination efforts may have been effective (JOHANSSON; VASCONCELOS; STAPLES, 2014). Conversely, when only human cases were reported, inadequate epizootic surveillance or cases near political municipal boundaries may have resulted in NHP infections being reported in neighboring municipalities.

Additionally, this observed temporal dependency underscores the importance of surveillance in epizootics for developing strategies to reduce YF cases in humans. Following the implementation of these measures, there was a significant decrease in the number of YF cases (humans, NHP, and across both hosts) as well as in the number of affected municipalities in 2019. In 2020, almost no municipalities reported human cases (only 1), while 6 municipalities reported cases in both humans and animal hosts. However, a significantly higher number (65 municipalities) reported only epizootics.

Moreover, 10.90% of municipalities reported NHP cases for more than one year, compared to 13.33% of municipalities with human cases across all states in the Southeast Region. This region, which is ecologically conducive to the maintenance of YFV, demonstrates a persistence of the virus during both epidemic and interepidemic periods, as identified by Rezende et al. (REZENDE *et al.*, 2018). Abreu et al. (ABREU *et al.*, 2019a) expand on this concept by stating that viral circulation can continue undetected for at least three consecutive transmission seasons. This persistence is attributed to the mosaic-like pattern of the Atlantic Forest, where isolated fragments remain unaffected. The situation is further compounded by the diversity and abundance of NHPs.

Notable examples of this persistence are seen in three municipalities where epizootics persisted for more than two years. In Belo Horizonte (Minas Gerais), not only were the NHPs from this city subjected to rigorous testing, but it is likely that those from neighboring cities

were as well, which could explain the prolonged duration of the study (THOISY *et al.*, 2020). São José do Rio Preto (SP) has been identified as a region at risk for YFV spillover, as mapped by Li *et al.* (LI *et al.*, 2022). This area is in close proximity to São Paulo city and other densely populated municipalities. According to Lacerda *et al.* (LACERDA *et al.*, 2021), Atibaia (São Paulo) was the second-highest municipality in terms of autochthonous human YF cases in 2017 and 2018. Our results indicate that in 2018, Atibaia ranked third among all municipalities in AFB, with a total of 40 human cases.

However, it is important to note that these municipalities, being tourist zones, might have had lower vaccine coverage among residents. The vaccination strategy promoted by SES-SP may not have achieved adequate coverage, particularly as the efforts were primarily focused on the resident population. This approach likely overlooked tourists, who may have had lower vaccination rates since YF vaccination was not mandated in the area at the time. The section on the probable place of infection (PPI) includes data from both residents and tourists and serves as a method to mitigate biases from unmeasured factors like human mobility, which affect the spatial and temporal dynamics of YF cases. Additionally, regarding the persistence of human YF cases, the cities of Valença in Rio de Janeiro (RJ) and Juiz de Fora in Minas Gerais (MG) experienced a duration of 14 months between the first and last cases during the period from 2016 to 2020. These municipalities recorded positive YFV pools of *Haemagogus* spp., as documented by Abreu *et al.* (ABREU *et al.*, 2019a). Moreover, the abundance of this vector species is positively correlated with the likelihood of infection (ABREU *et al.*, 2022).

Analyzing the spread of YF in various hosts over time indicates a significant shift of cases toward the Southern Region, characterized by intermittent occurrences within a brief timeframe. This suggests that the outbreak likely originated from multiple initial sources, accompanied by rapid virus dispersal. According to current understanding, the YFV lineage linked to this dispersion had been circulating for at least two years prior to the outbreak. It likely traveled from the Midwest region to the Southeast region or to the Brazilian Cerrado biome (DELATORRE *et al.*, 2019; REZENDE *et al.*, 2018). The epicenter of the epizootics of AFB began in Minas Gerais in 2016 and subsequently split into two trajectories: one spreading towards São Paulo (2016-2020) and Paraná (2019-2020), and the other extending to Espírito Santo, Rio de Janeiro, and Bahia between 2017 and 2019. This dispersion was more diffuse and geographically widespread at the onset of the outbreak compared to human cases. Given the patterns of the sylvatic cycle in YF outbreaks, it was expected that reports from NHPs and humans would overlap, since epizootics usually precede and ultimately coincide with human

cases (KLITTING *et al.*, 2018; MONATH; VASCONCELOS, 2015; ROMANO *et al.*, 2014; THOISY *et al.*, 2020). Given that the same YFV lineage persisted from 2017 to 2018, and shared a common recent ancestor identified in São Paulo in 2016 (REZENDE *et al.*, 2018), concurrence with Thoisy *et al.* (THOISY *et al.*, 2020) is justified concerning the apparent shortcomings in YF surveillance using sentinel NHPs. This suggests there was a delay in implementing effective control measures. Interestingly, although they persisted for up to two consecutive years, the viral sub-lineages responsible for the 2016-2019 outbreak in the southeast disappeared from the region, spreading to the southern part of the country (ANDRADE *et al.*, 2021; GIOVANETTI *et al.*, 2023). In 2021, the introduction of a new YFV strain in the southeast was traced back to a sub-lineage that had circulated in the Amazon in 2017 (ANDRADE *et al.*, 2022; OLIVEIRA *et al.*, 2023). It is noteworthy that Bahia, a state bordering the north of Espírito Santo and Minas Gerais, stood out as an exception in the dispersion of the virus. Despite the detection of epizootics in 21 municipalities (5.0% of 417), no human cases were reported. The affected municipalities are located in the following macroregions: East (52.4%; 11), Northeast (23.8%; 5), Central-East (19.0%; 4) and South (4.8%; 1). This success is attributed to effective epidemiological surveillance strategies (JESUS *et al.*, 2020). Health authorities in Bahia proactively expanded YF vaccination efforts in municipalities in the extreme south in response to cases in nearby states in 2017 (BAHIA, 2017). They also implemented vector control measures (JESUS *et al.*, 2020).

A detailed analysis of YF cases by state over the years shows that in 2017 and 2018, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, and São Paulo recorded a higher number of human cases compared to epizootics. This trend can likely be attributed to the peak of the outbreak in 2017-2018, which was characterized by inadequate surveillance strategies, high population density, a lack of YFV vaccine recommendations, and limited availability of the YF vaccine on a large scale (ABREU *et al.*, 2019a; LACERDA *et al.*, 2021; POSSAS *et al.*, 2018). Since the implementation of vaccine coverage in 2017, Paraná and Santa Catarina have shown fewer human cases compared to epizootics in both 2019 and 2020 (Fig 5). Although infant vaccine coverage (IVC) did not show a significant association with any host model, it exhibited a significant and inverse correlation with urban areas ($p = -0.28$; $p < 0.05$) in the human model.

Brazil began its yellow fever vaccine (YFVac) immunization campaigns in 1937 and included the vaccine in the public vaccination schedule for infants in endemic areas starting in 1991. The nationwide vaccination program was launched in 1998 but was later restricted to areas with high incidence rates in 2000 following reports of severe adverse effects from the

mass vaccination effort (VERAS *et al.*, 2010). Safety concerns, particularly heightened risks associated with the first vaccination and increasing with age, prompted authorities to recommend childhood immunization only in at-risk areas (KHROMAVA *et al.*, 2005; LINDSEY *et al.*, 2016). The impact of this decision was clearly evident in São Paulo and Rio Grande do Sul during the 2008-2009 outbreak, where preventive mass vaccination could have been instrumental (ROMANO *et al.*, 2014). In 2013, the Brazilian Ministry of Health established a vaccination goal to achieve 100% coverage for the population up to one year of age, with booster doses administered every ten years (BRASIL, 2013). As of 2021, Brazil achieved a vaccination coverage rate of 56.7%, with Santa Catarina at the forefront with 74.5%, closely followed by Minas Gerais at 73.8%. However, these figures are still below the recommended 80% threshold (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2022). It is imperative to intensify efforts to reach higher vaccination rates, considering the essential role of vaccines in preventing the spread of viruses among both hosts. With the entire region now designated as an area recommended for vaccination, it is crucial that local health authorities strive to expand vaccination coverage, particularly in areas most susceptible to YFV transmission, thereby safeguarding a larger portion of the population. Conversely, structuring and maintaining epizootic surveillance teams is crucial for the early identification of new virus circulations among NHPs. This ensures that targeted vaccination efforts can be intensified in affected areas, thereby protecting individuals who may not yet have been vaccinated.

Altitude was identified as a variable that directly correlates with both hosts in Moran's analysis. However, despite its significance, extremely high altitudes are not conducive to the transmission of YF, as the virus cannot be transmitted at altitudes above 2,300 meters (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). This environmental factor, which influences temperature gradients, affects mosquitoes, virus viability, and the distribution of NHPs (HAMRICK *et al.*, 2017). In a study by Hamrick *et al.* (HAMRICK *et al.*, 2017), municipalities in America situated at altitudes between 318 and 784 meters were found to have a risk of YF presence six times higher than those located at altitudes above 1809 meters. While Almeida *et al.* (ALMEIDA *et al.*, 2019) used a maximum entropy algorithm that considered elevation as a potentially predictive variable for yellow fever, our study found that 70% of municipalities with confirmed human cases were situated at altitudes ranging from 331 to 915 meters. The average altitude of municipalities with confirmed cases was 659.27 meters (SD = 287.09 m; median = 710 m),

whereas those without confirmed cases had an average altitude of 513.62 meters (SD = 290.88 m; median = 492.00 m).

In the NHP regression model, the occurrence of *Callithrix* sp. was positively associated with the presence of epizootics. Despite both *Callithrix* sp. (35.1%) and *Alouatta* sp. (11.7%) being noted to be susceptible to YFV (ALMEIDA *et al.*, 2012; BRASIL, 2019; CUNHA *et al.*, 2019; DAVIS, 1930; VASCONCELOS; QUARESMA, 2022), our study suggests a positive association between epizootics and *Callithrix* sp. This genus is synanthropic (BRASIL *et al.*, 2019), underscoring the importance of surveillance to mitigate the risk of re-urbanization. The moderate correlation ($\rho = 0.30$; $p < 0.001$) between these species suggests that their presence was not consistent across all municipalities. Silva *et al.* (SILVA *et al.*, 2020) suggest that the genetic makeup of NHP species in Brazil varies geographically, influencing their vulnerability to YFV. Behavioral and ecological factors unique to each NHP genus/species, influenced by their geographic distribution, further affect their susceptibilities (SILVA *et al.*, 2020).

In the NHP regression model, the area of forest formation showed a positive correlation with the occurrence of epizootics, which is consistent with the expected patterns due to the sylvatic transmission cycle of YFV in Brazil. According to a theoretical model that simulates various scenarios of fragmented land covers, along with vector and host dispersion, the average speed of virus transmission was found to be higher in landscapes with a high proportion of forest cover and a lower density of edges (MEDEIROS-SOUSA *et al.*, 2024). While not included directly in the human regression model, forest formation exhibited a significant inverse correlation ($\rho = -0.33$; $p < 0.05$) with temporary crops, suggesting a relationship that warrants further investigation. The variable of forest formation is closely associated with the rural characteristics of the disease in humans.

Analysis of the urban area within the human regression model indicated a negative correlation with human prevalence, consistent with expectations given the lack of spillover events in urban settings (ABREU *et al.*, 2020). This trend is particularly notable in areas where fragments of the Atlantic Forest are adjacent to urban zones (ABREU *et al.*, 2019a). Forest fragments surrounded by urban areas serve as barriers to the spread of the YFV. This is attributed to high urban temperatures, the lack of forest canopy, and prevalent air pollution, which together create an inhospitable environment for the wild vectors of YFV (PRIST *et al.*, 2022). However, there is still a risk that the urban cycle vector, *Ae. aegypti*, could encounter YFV, potentially leading to a resurgence of urban YF.

The model's finding of a negative association between urban areas and human cases of YF underscores the disease's predominantly rural nature, highlighting that the highest risks are faced by those living or working in regions where sylvatic transmission is prevalent (FARIA *et al.*, 2018). Additionally, the higher prevalence observed in adult men aligns with previous research that indicates their increased risk. This may be attributed to the greater proportion of males in rural areas and their involvement in riskier activities, often accompanied by less attention to health precautions (SILVA *et al.*, 2020; TUBOI *et al.*, 2007). This can be attributed to the higher prevalence of males in rural areas, approximately 80.87% (OLIVEIRA; AEZABE; OLIVEIRA, 2020), coupled with the widely held belief that adult men are more likely to engage in risky activities and are less attentive to their health (BRASIL, 2019; GOMES; NASCIMENTO; ARAÚJO, 2007). It is important to note that the yellow fever vaccine, which is administered beyond childhood, may not have been effectively distributed to rural adult men prior to and during the outbreak studied, as the prioritization of vaccination within municipalities only received widespread attention in 2020.

The relationship between temporary crops and the presence of infected hosts was found to be inverse, indicating that this type of land use may not facilitate the movement of vectors and, consequently, the spread of viruses in the AFB. As discussed in (PRIST *et al.*, 2022), agriculture could serve as a barrier to virus dispersal, potentially due to the use of herbicides and pesticides on cultivated lands, which may affect the density of vectors.

Savannah and grassland were also identified as negative predictors of human YF cases. In the AFB, this type of land cover occurs in ecotone areas, representing a gradual transition between the Cerrado and Caatinga biomes in Brazil (S2E Fig). This inverse response could be anticipated, given that such land coverage appears less conducive to vectors and NHPs, offering fewer food sources and less favorable climatic conditions for tree-hole breeding mosquitoes such as *Hg. janthinomys* and *Hg. leucocelaenus*, which are considered the primary vectors (ABREU *et al.*, 2019a; PINHEIRO *et al.*, 2019). The Cerrado biome, which serves as a "corridor" for the spread of YFV from the Amazon to AFB (OLIVEIRA *et al.*, 2023), had already been included in vaccination recommendations prior to the 2016-2020 outbreak (ROMANO *et al.*, 2014). This could also explain why the savannah was inversely related in our model. Further details about the typical vegetation in Brazil's Cerrado and Caatinga biomes indicate that the climate conditions are classified according to the Köppen system as Aw and BSh, respectively, with smaller areas categorized as Cfa (ALVARES *et al.*, 2013; EITEN, 1982). These classifications entail as: Aw) tropical with dry winter (annual rainfall <25mm,

cold temperature $\geq 18^{\circ}\text{C}$); BSh) Dry, Semi-arid with low latitude and altitude (annual rainfall $\geq 5\text{mm}$, annual temperature $\geq 18^{\circ}\text{C}$); Cfa) Humid subtropical with oceanic climate without a dry season and a hot summer and with a high-temperature range (dry rainfall $>40\text{mm}$, hot temperature $\geq 22^{\circ}\text{C}$, cold temperature $\geq -3^{\circ}\text{C}$ to $<18^{\circ}\text{C}$). These climatic factors display characteristics that impede the reproduction and dispersal of *Haemagogus* vectors. These align with the factors identified in our model, which include Aw (dry winter), Cfa (high thermal range throughout the year), and BSh (dry period and low altitude). Notably, the mentioned altitude shows a direct association with both hosts in Moran's analysis.

While it is well-known that vectors are significantly influenced by climatic conditions, our model did not demonstrate a direct correlation between climate and the prevalence of infected hosts. This could be attributed to seasonal variations throughout the year, as our analysis considered the year as a time unit rather than a month. The municipal scale employed may overlook the microenvironments favored by vectors. Additionally, in some regions, epizootic events are directly linked to human YF cases, which leads to increased zoonotic surveillance and the potential for overreporting in specific areas. The detection of epizootic diseases introduces surveillance biases, especially in NHPs, which can affect regression analyses (ROMANO *et al.*, 2011). To reduce this bias, we employed Moran's analysis, taking into account neighboring reports to improve the reliability of case reporting.

Despite the comprehensive analysis and valuable insights provided by this study on yellow fever in the Atlantic Forest region, it is important to acknowledge certain limitations. The dependence on surveillance data, which is prone to underreporting and geographic biases, can affect the conclusions reached. Additionally, the use of a municipal scale may mask variations in microenvironments that influence disease dynamics. While regression analyses are informative and can demonstrate associations, they do not necessarily establish direct causation between variables. It should also be noted that climate patterns can vary throughout the year, potentially affecting the relationships among the factors studied. This study enhances our understanding of the interplay among environmental, urban, and epidemiological factors in the spread of yellow fever in the Atlantic Forest, thereby laying a groundwork for future research and informing public health strategies in the region. It is important to note that, although our model is based on a comprehensive database, variations may still occur due to gaps in knowledge about vector presence and viral lineages. Thus, it is essential to intensify monitoring of vector species in regions where cases have not yet been reported and to document human cases based on the genetic traits of the viruses. This approach will enhance our

understanding of the dynamics of the yellow fever virus and contribute to the development of more effective control strategies.

Analyzing how various factors in our study interact with YF epizootics and human cases across different biomes offers a new viewpoint on the dynamics of the disease. This approach highlights the importance of environmental and climatic conditions rather than political or territorial boundaries. The presence of *Callithrix* is directly associated with epizootics, which in turn are linked to the prevalence of disease in humans. Epizootics are directly associated with forest formation. Conversely, human prevalence is inversely associated with urban areas, temporary crops, and savannah and grassland. Other factors show varying associations with the prevalence of each host, emphasizing spatial and temporal relationships, such as altitude, rainfall range, and humidity range. Enhancements in NHP surveillance, broader vaccine coverage, and improved vector control in agricultural activities can effectively mitigate the expansion of the disease.

Acknowledgments

We are grateful for the Febre Amarela Project and their researchers and partners (<https://www.febre.amarela.br/>), including Brazilian Ministry of health.

Funding

We are grateful to the National Council for Scientific and Technological Development (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, call CNPq/MS-SCTIE-Decit No 22/2019, process number 443215/2019-7) and to the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) for the fellowship awarded to Máira G. Kersul (process number 88887.604207/2021-00). The funders did not play any role in the design of the study, the collection and analysis of data, the decision to publish, or the preparation of the manuscript.

Competing Interests

We declare that we have no known competing financial interests or personal relationships that could have influenced the work reported in this paper.

CAPÍTULO II – Artigo Científico

“Fatores Climáticos, Ambientais e Sociais na Leishmaniose Visceral: Uma perspectiva espaço-temporal nos Biomas Brasileiros”

Maíra G. Kersul¹, Lucas Edel Donato², Alexandre Guerra dos Santos³, Rafaella Albuquerque e Silva^{4,5}, Márcia Leite de Sousa-Gomes, Fredy Galvis-Ovallos⁶, Anaiá da Paixão Sevá¹

¹Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Estadual de Santa Cruz,
²Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Ministério da Saúde, ³Médico Veterinário autônomo, ⁴GT Leishmanioses e GT Chagas – Ministério da Saúde, ⁵Centro Universitário de Brasília – CEUB, ⁶Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo – USP

Resumo

As Doenças Transmitidas por Vetores (DTV's) representam um desafio à saúde pública em escala global, com impactos significativos na economia e em questões sociais. Os flebotomíneos, vetores responsáveis pela transmissão do protozoário causador da leishmaniose visceral (VL), bem como vetores em geral, são altamente sensíveis aos fatores climáticos e ambientais. Tais fatores são o que caracterizam os biomas, sendo que no Brasil existem seis distintos. Identificamos e comparamos as variáveis climáticas, ambientais e sociais relacionadas à incidência de VL (incVL) em municípios do Brasil e separadamente para cada bioma, excluindo os biomas com número insuficiente de municípios. Como variável dependente, usamos a média de incVL trienal (2008 a 2022) em humanos; e como variáveis independentes, os fatores climáticos (média e amplitude de temperatura, pluviosidade e umidade), ambientais (cobertura vegetal, uso do solo e densidade urbana), percentual de área do bioma em cada município, e sociais (analfabetism index, uncollected waste e unconnected sewage system). Em todas foram aplicados os modelos de regressão linear generalizado de efeito misto (GLMM) com identificação de tempo e dos municípios como efeitos aleatórios, incluindo a correlação espacial entre as distâncias dos municípios (programa R v.5.12.8). Considerando o GLMM para todo o Brasil, a incVL foi significativamente e diretamente correlacionada (CD) com temperatura média, e inversamente correlacionada (CI) com amplitude térmica. Para cada bioma, as variáveis significativas associadas com a incVL foram

distintas, sendo a Caatinga com CD em formação florestal, uncollected waste, urban growth e área de Cerrado (%), e CI em analphabetism index, unconnected sewage system e área de Atlantic Forest (%). Já o Cerrado apresentou CD com umidade média, temperatura média e sua amplitude, e CI com agriculture, mosaico fuses, water e área de Caatinga (%). O bioma Amazon apresentou CD com temperatura média, water e área de Pantanal (%), e CI com analphabetism index, urban growth e área de Amazon (%). Por último, a Atlantic Forest apresentou CD apenas com temperatura média. Nessas análises foi possível aferir que a VL se difere em distintos biomas, tanto no comportamento espaço-temporal e os picos de incidência, bem como em seus fatores associados.

Keywords: Geoprocessing; epidemiology; public health; zoonotic diseases (zoonosis); GLMM;

Introdução

As leishmanioses são doenças causadas por protozoários principalmente do gênero *Leishmania*, transmitidos por flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) a mamíferos, incluindo humanos (BRASIL, 2023b; REITHINGER *et al.*, 2007). Dentre suas formas, a Leishmaniose Visceral (VL) é a mais grave, apresentando sintomas sistêmicos, como febre e perda de peso, podendo ser fatal em 90-95% dos casos não tratados (PASTORINO *et al.*, 2002; WHO, 2023). Estima-se que a VL cause entre 50.000 e 90.000 novos casos por ano globalmente, com maior concentração na Índia, Brasil e África Oriental (WHO, 2023). Em 2021, o Brasil foi responsável por 93.5% dos casos na América, com municípios das Regiões Nordeste e Centro-Oeste liderando em número de ocorrências (PAHO; WHO, 2022). Em 2023, esse percentual caiu para 91%, porém com as mesmas localidades ainda liderando o número de ocorrências (PAHO; WHO, 2024).

Inicialmente considerada uma zoonose de áreas rurais, hoje a VL já se encontra consolidada em regiões urbanas e periurbanas (AZEVEDO; LORENZ; CHIARAVALLOTTI-NETO, 2019), tornando-se endêmica, atualmente, em 24 dos 27 estados brasileiros, incluindo o Distrito Federal (PAHO; WHO, 2024). Apesar da estabilização ou redução na taxa de incidência em algumas áreas, a letalidade permanece um desafio, aumentando em 73.45% de 2008 a 2022 (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024), principalmente em regiões com os

primeiros casos diagnosticados recentemente e com menor acesso ao tratamento (BRUHN *et al.*, 2024; MADALOSSO *et al.*, 2012).

A VL, como uma Doença Transmitida por Vetores (VBD), está relacionada a uma complexa interação entre fatores climáticos, ambientais e socioeconômicos (CARDENAS *et al.*, 2006; GALVIS-OVALLOS *et al.*, 2020b). Nesse caso, os flebotomíneos são insetos que desenvolvem seu ciclo imaturo em ambiente terrestre associado a matéria orgânica em elevado teor de umidade, sendo fatores como precipitação importantes para a sua sobrevivência, enquanto que a temperatura contribui para a redução da duração do ciclo imaturo (GALVIS-OVALLOS *et al.*, 2020b). De forma similar, a temperatura afeta a duração do ciclo gonotrófico e a duração do período de incubação extrínseco do parasita (GALVIS-OVALLOS *et al.*, 2013). Neste sentido, as alterações ambientais, como desmatamento e urbanização, afetam diretamente a sua ecologia bem como a dos hospedeiros vertebrados de *Leishmania infantum*, influenciando na dinâmica de transmissão do agente, e, conseqüentemente, influenciando na incidência dos casos humanos e caninos (AFONSO *et al.*, 2017; DESJEUX, 2004). Além dos estudos que relacionam a incidência da VL com as variáveis ambientais como a cobertura vegetal, o uso da terra e as características climáticas (AFONSO *et al.*, 2017; DE ARAÚJO *et al.*, 2013; DE MELO *et al.*, 2023; MACHADO *et al.*, 2023; SEVÁ *et al.*, 2023), outros têm demonstrado que a mesma, bem como outras doenças negligenciadas, também pode estar relacionada à vulnerabilidade biológica, social e programática em decorrência de condições socioeconômicas desfavoráveis, como baixa renda, falta ou inadequação do saneamento básico e acesso a serviços de saúde, e educação precária (ANDRADE; SOUZA; CARMO, 2022; BRUHN *et al.*, 2024; DE ARAÚJO *et al.*, 2013; DE OLIVEIRA *et al.*, 2020; KARAGIANNIS-VOULES *et al.*, 2013; MACHADO *et al.*, 2020; MIRANDA *et al.*, 2022; OKWOR; UZONNA, 2016; SHEETS; MUBAYI; KOJOUHAROV, 2010; WERNECK *et al.*, 2002).

A análise da ocorrência de casos de VL no Brasil é desafiador considerando as diferenças climáticas, biológicas e culturais observadas nas diferentes regiões geográficas. No país são reconhecidas seis ecorregiões que apresentam características distintas que podem influenciar a distribuição de vetores, hospedeiros e, conseqüentemente dos casos (COUTINHO, 2016; IBGE, 2019). Modificações antropogênicas nesses biomas, como o desmatamento e a expansão de áreas agrícolas, têm sido associadas a alterações da incidência de VBD (AFONSO *et al.*, 2017; DA SILVA *et al.*, 2022).

A ocorrência de doenças infecciosas em seus diversos hospedeiros pode apresentar uma variedade de distribuições geográficas e temporais (OTTAR N. BJØRNSTAD, 2018). As

análises exploratórias espaciais e temporais na epidemiologia se tornam ferramentas fundamentais para detectar fatores associados aos casos, bem como os padrões ou anomalias de sua distribuição (MAYER, 1983; PFEIFFER *et al.*, 2008; RYTKÖNEN, 2004). Contudo, essas metodologias também permitem explicar ou prever os riscos de uma doença (MAYER, 1983; PFEIFFER *et al.*, 2008).

Dentre as análises espaciais, os modelos de regressão podem ser aplicados de forma espaço-temporal e então utilizados como uma forma de avaliar a incidência da VL e sua relação com fatores associados diversos. Nesse caso, o Modelo Generalizado Linear Misto (GLMM) se destaca pela sua flexibilidade, permitindo a inclusão de variáveis com componentes temporais e espaciais, como efeitos aleatórios. Isso possibilita a análise particular dos casos e seus fatores associados, de cada local (município ou pontos) ao longo do tempo (anos, dias, etc) e considera a proximidade espacial como fator de associação (GUO *et al.*, 2017; SAMMATAT; LEKDEE, 2018).

A dinâmica de transmissão da VL apresenta características focais que determinam a ocorrência de casos humanos, portanto, a compreensão dos elementos-chaves em escalas geográficas menores é fundamental para o planejamento de ações de prevenção e controle adaptadas às diferentes realidades locais. Dessa forma, este estudo teve por objetivo analisar a incidência da VL em humanos no Brasil em períodos agrupados por triênios de 2008 a 2022, e seus fatores climáticos, ambientais e sociais nos principais biomas do Brasil.

Métodos

1 Definição dos locais de estudo

O Brasil é um país de 8,510,000 km² de extensão, que possui 5,569 municípios (excluído o distrito insular de Fernando de Noronha) e é dividido em seis biomas baseados nas suas características vegetacionais, sendo eles a Amazon, Caatinga, Cerrado, Atlantic Forest, Pampa e Pantanal (IBGE, 2019). Observa-se que vários desses municípios estão inseridos em áreas de transição contendo mais de um bioma, sendo considerados ecótonos (**Figure 10**).



Figure 10. Municípios brasileiros com seus respectivos biomas, incluindo os que estão nas áreas de transição (ecótonos). Representados pelas cores sobrepostas

As análises do presente estudo abrangem tanto a totalidade do território brasileiro, bem como um modelo para cada bioma, incluindo os municípios ecótonos.

Com o objetivo de incluir apenas aqueles com relevância epidemiológica para VL, inicialmente caracterizou-se a presença de casos nos municípios de cada um dos biomas no decorrer dos anos e o perfil dos mesmos. Dessa forma, dois biomas foram excluídos do estudo quando avaliados de forma isolada, sendo eles o Pampa, devido à reduzida porcentagem de municípios com casos (3.51%; 8/228) e o Pantanal, que embora obtivesse 72.12% (17) dos municípios com casos, é um bioma com poucos municípios (22), trazendo uma baixa robustez para análise (**Table S 1**). No entanto, vale ressaltar que os municípios do Pantanal e Pampa que compartilham também de outros biomas, foram incluídos nos modelos dos outros biomas.

A unidade amostral dos modelos é o município. Em se tratando dos modelos de cada bioma de forma isolada, foram incluídos todos os municípios que estão inseridos de forma integral ou parcial no mesmo. Para verificar qual(ais) bioma(s) os municípios estão inseridos, utilizou-se os arquivos em *shapefile* dos limites dos biomas e dos municípios, ambos de domínio público disponível pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) referente ao ano de 2019. A porcentagem de cada bioma em cada município foi determinada sobrepondo os *shapefiles* e aplicando a função de interseção do QGIS®.

1725

1726 **2 Fonte, coleta e processamento dos dados**

1727 2.1 Leishmaniose no Brasil e biomas

1728 Os dados de casos VL em humanos foram extraídos do Sistema de Informação de
 1729 Leishmanioses (SisLeish), agregados por ano e por municípios. A partir dos dados do censo e
 1730 estimativas anuais dos habitantes de cada município (BRASIL, 2024b; IBGE, 2024),
 1731 calculamos a incidência dos anos 2008 a 2022 a cada 100 mil habitantes e agregamos esses
 1732 dados em triênios (somatório de incidência a cada três anos). Tal proposta se deve ao fato de os
 1733 municípios endêmicos apresentarem oscilações anuais de casos, e aqueles com baixo
 1734 endemismo poderem ser avaliados sem associação com outros fatores por um eventual ano com
 1735 zero casos.

1736 Para o modelo de cada bioma foram considerados todos os municípios que estão
 1737 inseridos, seja de forma integral ou parcial. Tal fato se deve às suas similaridades climáticas e
 1738 ambientais, além de hospedeiros em comum que podem circular em ambas.

1739

1740 2.2 Fatores associados

1741 Foram incluídos no estudo os possíveis fatores associados (variáveis independentes),
 1742 que possuem plausibilidade biológica de associação com incidência de VL. Abaixo (e também
 1743 na **Table S 2**) seguem as descrições referentes ao tipo, a fonte e a forma de uso dos dados.

1744 a. Ambientais

1745 Extraímos dados anuais como Uso da Terra e Tipo de Cobertura (LUC) obtidas do
 1746 MapBiomas – coleção 8.0 (MAPBIOMAS BRASIL, 2023) e consideramos a média dos
 1747 triênios. As categorias consideradas para a análise foram:

- 1748 • Formação florestal (flop) / Forest Formation (fof)
- 1749 • Desmatamento (dsflf) / Deforestation (dfof)
- 1750 • Formação savânica e campestre (svcmp) / Savannah & Grassland area (svgl)
- 1751 • Agricultura (crop) / Agriculture (crop)
- 1752 • Pastagem e Mosaico de usos (agrpst) / Agropastoral areas (agrpst)
- 1753 • Área urbana (urban) / Urban infrastructure (urban)
- 1754 • Crescimento urbano (vurb) / Urban growth (urbg)
- 1755 • Corpos d'água, aquicultura e floresta alagável (water) / Water bodies (water)

Para os dados LUC, calculamos a proporção de área de cada categoria dentro de cada município. A extração de cada LUC por município e por ano foi disponibilizada em formato de tabela (.xlsx) e então foi calculada a proporção da área de cada categoria pela área total do município. Para tal, utilizou-se o programa R (v3.6.1). O desmatamento também foi calculado para cada ano, representado pela variação (em percentagem) da área de formação florestal nativa (F) de um ano (t) com relação ao ano anterior ($t-1$) (**Equation 1**). Foram considerados apenas os valores iguais ou menores que zero, como indicativo de redução de área, que posteriormente foram transformados em valores positivos, significando quanto maior o valor, maior o desmatamento. Os eventuais valores acima de zero foram transformados em zero.

$$\text{Equation 1} \quad \text{Deforestation} = \frac{100 \times ((F_t - (F_{t-1})))}{F_{t-1}}$$

O crescimento da área urbana (U) foi calculado de maneira similar ao deforestation (**Equation 2**), com a particularidade de que os valores negativos, quando presentes, foram ajustados para zero. Essa abordagem foi adotada porque o foco do estudo é exclusivamente ampliar o aumento dessa área.

$$\text{Equation 2} \quad \text{Urban area} = \frac{100 \times ((U_t - (U_{t-1})))}{U_{t-1}}$$

b. Climáticos

Como variáveis independentes climáticas, aplicamos a temperatura (°C) e umidade (%) (médias e amplitudes) obtidas do Copernicus (COPERNICUS CLIMATE DATA STORE, 2022). Os dados foram extraídos de imagens em formato de *raster*, relativas à toda extensão territorial do Brasil, com resolução de 0.25° x 0.25° (~28 km²), e com valor médio mensal. A partir dos valores médios valores mensais de cada município foram retiradas as médias e amplitudes anuais de cada variável. A amplitude foi calculada subtraindo os valores máximos e mínimos mensais de cada ano.

c. Porcentagem de população urbana e densidade populacional urbana

Para avaliar o perfil populacional dos municípios, usamos a parcela de população urbana (%) e a densidade de população urbana que foi calculada através do número de indivíduos residentes na área urbana pela área urbana de cada município. As populações rurais e urbanas foram obtidas a partir de dados do censo realizado pelo IBGE (BRASIL, 2024b).

d. Socioeconômicos

As variáveis socioeconômicas, como taxa de Analfabetismo (acima de 14 anos), Lixo não coletado (%) e Esgoto não ligado à rede (%), são avaliadas apenas em censos demográficos do IBGE. Assim, os dados mais recentes disponíveis correspondem aos censos 2010 e 2022 (c10 e c22, respectivamente). Para lidar com os anos intermediários sem informações diretas, foram ajustadas estimativas que mantivessem a proporcionalidade em relação aos períodos dos triênios analisados.

Nos triênios de 2008-2010 a 2010-2012, foram utilizados exclusivamente os dados do censo de 2010. Para o triênio de 2020-2022, consideraram-se os dados de 2022. Para os triênios entre 2010 e 2022 que não incluíam diretamente esses anos, foi aplicado um sistema de ponderação proporcional. Por exemplo, no triênio de 2015-2017, situado exatamente entre os dois censos, foi calculada a média simples dos valores de 2010 e 2022 ($T_{10:22} = \frac{0.5 \times c10 + 0.5 \times c22}{2}$). Já no triênio 2012-2014, cujo ano central (2013) está mais próximo de 2010 com 2 anos de distância do que de 2022, com 8 anos de distância, utilizou-se uma ponderação diferenciada ($T_{12:14} = \frac{0.8 \times c10 + 0.2 \times c22}{2}$).

Adicionalmente, as porcentagens de lixo não coletado e de esgoto não conectado foram calculadas com base no total de resíduos gerados da população atendida em cada município, utilizando dados brutos disponibilizados *online*.

e. Proporção dos biomas em relação a seus biomas vizinhos

Para compreender a influência das características específicas de cada bioma na incVL, foi incluída, nos modelos isolados de cada bioma, a porcentagem do território municipal inserido no bioma em questão e em seus vizinhos (como citado no item 2.2), como variáveis independentes. Essa abordagem foi adotada devido à elevada proporção de municípios brasileiros (31.33%; 1745/5569) que são ecótonos (inseridos em dois ou mais biomas). As características ecológicas de cada um deles, ou de ambos, podem estar influenciando na ocorrência do caso. Além disso, diversos desses municípios apresentam alta incVL, reforçando a importância de considerar essa variável na análise.

3 Análise Descritiva

Para entender o perfil de casos em cada bioma, avaliamos a incidência média anual e trienal da incVL durante todo o período, bem como comparamos os números de casos e municípios afetados (com a menos um caso).

4 Modelo Linear Generalizado Misto (GLMM)

Para analisar a associação da incVL (variável dependente) com as variáveis ambientais, climáticas e socioeconômicas (variáveis independentes), nós utilizamos a um modelo de regressão espaço-temporal, Modelo Linear Generalizado Misto (GLMM). Foi desenvolvido um modelo para cada bioma (Amazonia, Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica) e outro a nível nacional a título de comparação para discussão.

4.1 Variáveis do modelo

Para este estudo, realizou-se uma seleção das variáveis independentes em quatro etapas sequenciais. 1) Plausibilidade biológica: avaliamos-la selecionando, a partir de evidências científicas, variáveis com base em suas relações com o vetor ou a doença; 2) Mapeamento: elaboramos os mapas usando o software QGIS (v3.22.11) para analisar a distribuição e amplitude das variáveis em cada bioma, excluindo aquelas com baixa ocorrência ou distribuição incomum conforme o bioma em questão; 3) Análise de Correlação: aplicamos uma análise de correlação usando o teste de *Spearman* (ρ), devido às distribuições não-normais da incVL (previamente testada como descrito no parágrafo abaixo). Variáveis independentes que apresentaram correlação significativa e alta ($p < 0.05$) com a variável dependente (incVL) foram consideradas para a inclusão nos modelos. Em seguida, para evitar a inclusão de um número excessivo de variáveis e reduzir redundâncias, as variáveis independentes com alta correlação entre si ($\rho > 0.20$ ou $\rho < -0.20$ e $p < 0.05$) foram comparadas. Nesse caso, foi selecionada a variável que apresentou maior correlação com a variável dependente (incVL), representando as demais correlacionadas; e 4) As variáveis selecionadas até aqui foram priorizadas em ordem de maior força da correlação com a variável dependente e, então, incluídas sequencialmente no modelo através de um processo de *backward stepwise selection process*.

Para melhor precisão do modelo e redução da dispersão dos dados, as variáveis dependentes foram submetidas a análises preliminares e ajustes subsequentes. Sendo assim, a normalidade da variável dependente (incVL) de cada bioma foi avaliada por meio do teste de Anderson Darling (usando o pacote *nortest* no programa R). Os resultados indicaram que a variável não apresentava distribuição normal em nenhum dos biomas analisados. Para corrigir essa característica, elas foram submetidas a transformação por logaritmo ($\log(1 + \text{incVL})$),

sendo possível observar no Quantile-Quantile plots (Error! Reference source not found.) que a variação da amplitude dos dados reduziu devido ao uso dessa transformação. Estes gráficos foram feitos utilizando o pacote *stats* no programa R.

4.2 Características e premissas do GLMM

O GLMM permite incluir efeitos aleatórios, assim incluímos o tempo (ano) e o local (municípios). Tal proposta se baseia no fato de que os municípios possuem observações repetidas no decorrer do tempo, com um conjunto de dados (incVL e variáveis independentes em cada ano) relativo a cada localidade. Além disso, foi incluída a correlação espacial a partir das coordenadas dos centroides de cada município.

Para executar os modelos de regressão, é necessário definir a família de distribuição dos dados visando reduzir os resíduos (R^2) de acordo com a variável dependente (incVL). Deste modo, o modelo foi testado com mais de uma família e aplicou-se aquele com menor R^2 . Como resultado para os modelos do Brazil (BrM), Caatinga (CaatM) e Cerrado (CerrM), a família que melhor se adequou aos dados foi a “quasipoisson”, enquanto que para os da Amazon (AmzM) e Atlantic Forest (AfM), foi a “negative.binomial”. O modelo foi adaptado de Dormann *et al.*, Guo *et al.* e Sevá *et al.* (F. DORMANN *et al.*, 2007; GUO *et al.*, 2017; SEVÁ *et al.*, 2023) e expresso na seguinte equao (**Equation 3**)

$$\text{Equation 3} \quad \text{Log}[E(Y_{it})] = \alpha_i + \beta X_{it} + \alpha^{d_{ij}}$$

Where Y_{it} is the log-transformed incVL in municipality i during year t (where $i = 1, 2, 3, \dots, n$ and $t = 2008, 2009, \dots, 2022$), α_i represents the random intercept for municipality i (random effect of space); and βX_{it} denotes the fixed effects (independent variables) in municipality i during year t . To control residual spatial correlation, the α parameter of d_{ij} was calculated to represent the inverse distance between the centroids of municipalities i and their neighboring municipalities j . This spatial correlation structure assumes that the correlation of variables between municipalities decreases exponentially as spatial distance increases.

The models were implemented in R software (version 3.6.1), using the MASS package and the *glmmPQL* function, as described below. The significant variable was considered when $p < 0.05$. Para cada modelo foi gerado o valor de R^2 marginal (R^2_m) e R^2 condicional (R^2_c), que

um explicam a variância dos efeitos fixos (variáveis independentes) e de todo o modelo (variáveis fixas e aleatórias). O script completo das análises das variáveis e do desenvolvimento do modelo está disponível no **Apêndice D**.

Model of BrzM, CaatM and CerrM

```
mod = glmmPQL(log(1+incVL) ~ generic independent variables,
              random = ~ 1|year|municipality_id,
              corr = corSpatial(form=~jitter(x)+y, type = "exponential"),
              family = quasipoisson, data = tab)
```

Model of AmzM and AltM

```
mod = glmmPQL(log(1+incv) ~ generic independent variables,
              random = ~ 1|year|municipality_id,
              corr = corSpatial(form=~jitter(x)+y, type = "exponential"),
              family = negative.binomial(theta=1), data = tab)
```

Where: municipality_id: Código de identificação do município; x and y: longitude e latitude em metros, respectivamente; tab: tabela de dados.

4.3 Apresentação dos resultados

Após identificar as variáveis significativas nos modelos de cada bioma, buscamos compreender como essas variáveis se comportavam individualmente entre os diferentes biomas. Para tal, realizamos comparações entre os biomas por meio de gráficos de *boxplot* com comparação estatística. Nessa etapa, em específico, também foi utilizado o teste de Anderson Darling para avaliarmos a normalidade das distribuições das variáveis. Uma vez que os dados não demonstraram distribuição normal, realizamos o teste de *Mann Whitney* para avaliar se houve diferença entre os biomas. Como resultado, houve diferença entre os biomas, então aplicou-se o teste de *Kruskall-Wallis* como *post-hoc* com ajuste de *Bonferroni*, para determinar entre quais biomas essas diferenças ocorreram.

Os gráficos de dispersão (*boxplot*) dos pacotes *ggstatsplot* e *ggplot2*, e o teste de normalidade com o pacote *nortest*, ambos no R, integraram as análises visuais e as significâncias estatísticas. Mapas representativos foram feitos no programa QGIS (v3.22.11) e alguns gráficos no Excel®.

1909 Resultados

1910 1 Análises Descritivas

1911 Durante o período estudado de 2008 a 2022, foram notificados 40,816 casos de VL em
 1912 todo o Brasil. No país todo, em 42.05% (2,342/5,569) dos municípios foram observados
 1913 registros de casos humanos no período de estudo, sendo o ano de 2017 o de maior número de
 1914 municípios com ao menos um caso positivo (950) e o maior número de casos (3,692).

1915 Quanto à distribuição nas ecorregiões, o bioma com maior proporção de casos foi o
 1916 Cerrado (47.59%), seguido de Caatinga (32.68%) (**Table 5**), sendo considerado as áreas
 1917 ecótonos. Já a maior relação de municípios afetados pertenceu à Caatinga, com 77.81%, cujo
 1918 ano com maior representatividade foi 2017 (386) e o pico de casos se deu em 2014 (1,252
 1919 casos). No Cerrado, bioma com maior extensão comparado ao anterior, acima da metade dos
 1920 municípios foram afetados (58.57%) e o maior número de municípios afetados e casos tiveram
 1921 seu pico em 2017 (392 e 1,827, respectivamente). Os biomas Amazon e Atlantic Forest foram
 1922 os que possuíram menores índices entre os analisados.

1923 **Table 5.** Comparação dos biomas quanto a municípios afetados e casos

Biome	Municipalities			Highest number of affected municipalities (year)	Highest number of cases (year)
	Total cases %	Affected %	Affected/Total in biome*		
Caatinga	32.68%	77.81%	939/1208	386 (2017)	1252 (2014)
Cerrado	47.59%	58.57%	836/1429	392 (2017)	1827 (2017)
Amazon	24.70%	56.09%	312/558	168 (2018)	974 (2017)
Atlantic Forest	18.84%	21.38%	658/3078	214 (2017)	711 (2017)
Brazil		42.05%	2342/5569	950 (2017)	3692 (2017)

*O total de municípios em cada bioma considera todos os municípios de inseridos no mesmo, de forma parcial ou integral. Os dados para o Brasil todo incluem os biomas excluídos (Pampa e pantanal)

Ao comparar os biomas em relação à incidência média ao longo dos períodos, observa-se que estes apresentam comportamentos distintos quanto aos seus valores de incidência (com o valor mínimo de 0.20 e máximo de 4.44) e aos períodos em que ocorrem suas maiores taxas (Figure 11). Como por exemplo, os biomas Cerrado e Amazon apresentaram as maiores taxas de incidência no ano de 2008, com 4.44 e 4.39 casos por 100 mil habitantes, respectivamente. Ao longo do período de estudo, o Cerrado registrou dois picos de incidência notáveis em 2011 e 2017 (4.26 e 4.10), bem como a Amazon (4.18 e 4.24). No bioma Caatinga, observou-se um aumento de casos entre 2009 e 2011, seguido de um declínio e um pico significativo em 2014 (4.07 casos / 100 mil habitantes), tornando-se o bioma com maior incidência nesse ano, período em que o Cerrado e a Amazon registraram sua maior queda. A partir de 2019, todos os biomas apresentaram um declínio contínuo na incidência (Figure 11).



Figure 11. Incidência média (por 100 mil habitantes) dos biomas do estudo durante 2008-2022

Para complementar, na análise quantitativa representada em *boxplot* (Figure 12), a Amazon destacou-se por apresentar uma incidência consideravelmente elevada em alguns municípios quando comparado aos demais do mesmo bioma.

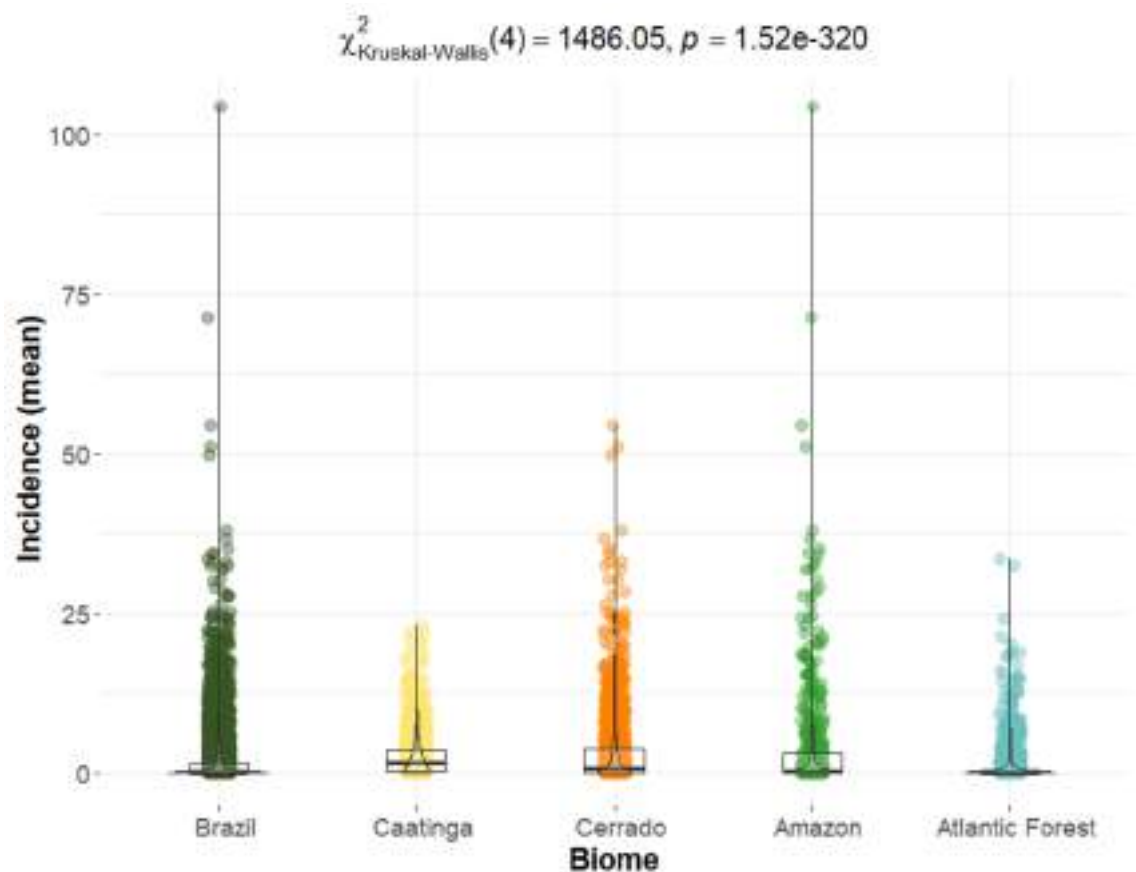


Figure 12. Boxplot da incidência média dos biomas em todo o período. Médias e desvios-padrão: Brazil = 1.74 ± 4.41 ; Caatinga = 2.65 ± 3.48 ; Cerrado = 3.21 ± 5.85 ; Amazon = 3.85 ± 9.03 ; Atlantic Forest = 0.48 ± 1.99 . Os resultados da estatística acima se referem ao teste de Kruskal-Wallis que demonstrou diferença significativa ($p < 0.05$) dos valores de incVL entre todos os biomas e com o país todo.

Estes municípios registraram expressivo número de casos, mesmo com uma baixa densidade populacional (aproximadamente 3,849 habitantes por km², em média) (Table S 3), resultando nas três maiores incidências do Brasil, com destaque para Carmolândia (TO) com incVL de 104.34 (Figure 13). Assim, embora a maior parte da Amazon não seja tradicionalmente o foco principal em relação a VL, os altos valores de incidência média observados (média e desvio-padrão: 3.85 ± 9.03), quando comparados aos outros biomas, podem estar sendo influenciados por esses poucos municípios com elevada incVL (Figure 12).

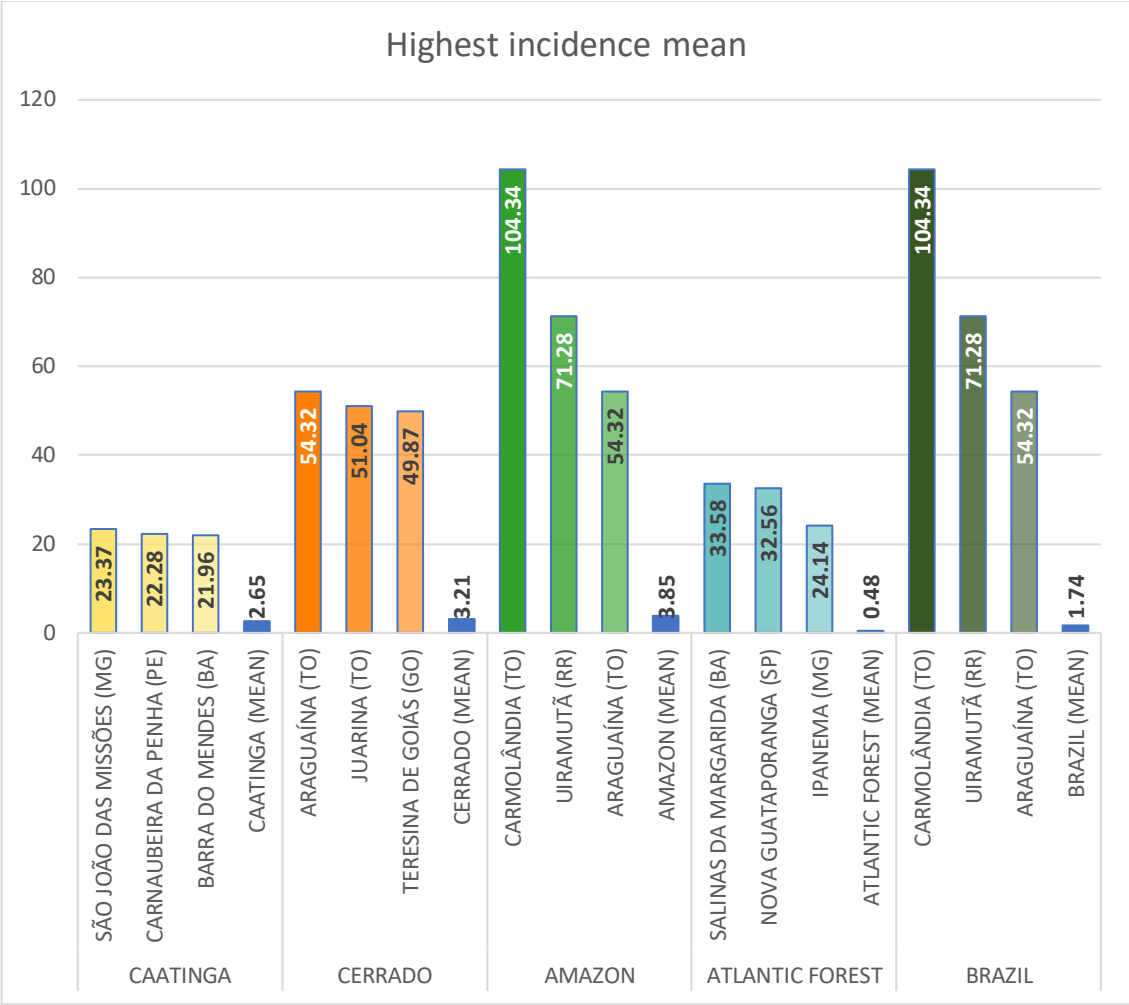


Figure 13. Ranking das três primeiras cidades com maior incidência de VL em todo o período

Quando analisados temporalmente por triênios (**Figure 14**), os dados da incidência mostram variações suaves em comparação às incidências anuais (**Figure 11**), seguindo uma tendência de queda. No entanto, é importante notar que, após longo período de declínio, a incVL trienal dos biomas Cerrado e Amazon, voltam a subir no triênio 14-16. Esse aumento é mais pronunciado no bioma Amazon, que atinge seu pico no triênio 16-18 (3.99 casos / 100 mil habitantes), antes de voltar a cair. No Cerrado, observamos discreta elevação no triênio 15-17 (3.36 casos / 100 mil habitantes), permanecendo praticamente estável até o triênio seguinte, quando também começa a redução, assim como na Amazon. O bioma Caatinga, por sua vez, apresenta dois picos: um mais acentuado no triênio 09-11 (3.40) e outro no triênio 13-15 (3.52), quando os outros biomas já estavam em declínio, seguido de uma queda subsequente. O bioma Atlantic Forest, por outro lado, não mostra grandes variações ao longo do período estudado.



Figure 14. Incidência Média dos biomas por triênios

2 Comparando os modelos GLMM de cada bioma

Focando na análise de GLMM sobre a porcentagem de bioma contido no município, foi possível observar que os municípios da Caatinga que contiveram mais proporção de área de Cerrado foram diretamente significativos, assim como ocorreu nos municípios do Cerrado em relação a proporção de Caatinga (Table 6). Tal fato demonstra que os municípios com maior incVL de cada um dos biomas estão concentrados nas áreas ecotones entre eles, portanto havendo a influência do bioma vizinho (Figure 15).

1987

Table 6. Comparação das variáveis significativas dos modelos de cada bioma

Legenda	VAR	Brazil	Caatinga	Cerrado	Amazon	Atlantic Forest
Agriculture	crop	NS	NS	Inverse		
Agropastoral areas	agrpst			Inverse		
Analphabetism index	analph	NS	Inverse		Inverse	
Deforestation	dfof		NS	NS	NS	
Forest Formation	fof		Direct	NS		
Humidity mean	hum			Direct	NS	
Humidity range	humr		NS		NS	
Savannah & Grassland	svgl				NS	
Temperature mean	tempm	Direct		Direct	Direct	Direct
Temperature range	tempr	Inverse		Direct		NS
Uncollected waste	unwaste		Direct			
Unconnected sewage system	unsews		Inverse	NS	NS	
Urban growth	urbg		Direct		Inverse	
Urban infrastructure	urban		NS		NS	
Urban population	urbpop					
Urban population density	urbpd					
Water	water			Inverse	Direct	
Amazonia %	amz			NS	Inverse	
Caatinga %	caat			Direct		
Cerrado %	cerr		Direct			
Mata Atlântica %	matl		Inverse			
Pampa %	pamp					
Pantanal %	pant			NS	Direct	

Cor verde: correlação significativa e direta; cor salmão: correlação significativa e inversa; NS: variáveis que entraram no modelo, mas não foram significativas.

1988

1989

1990

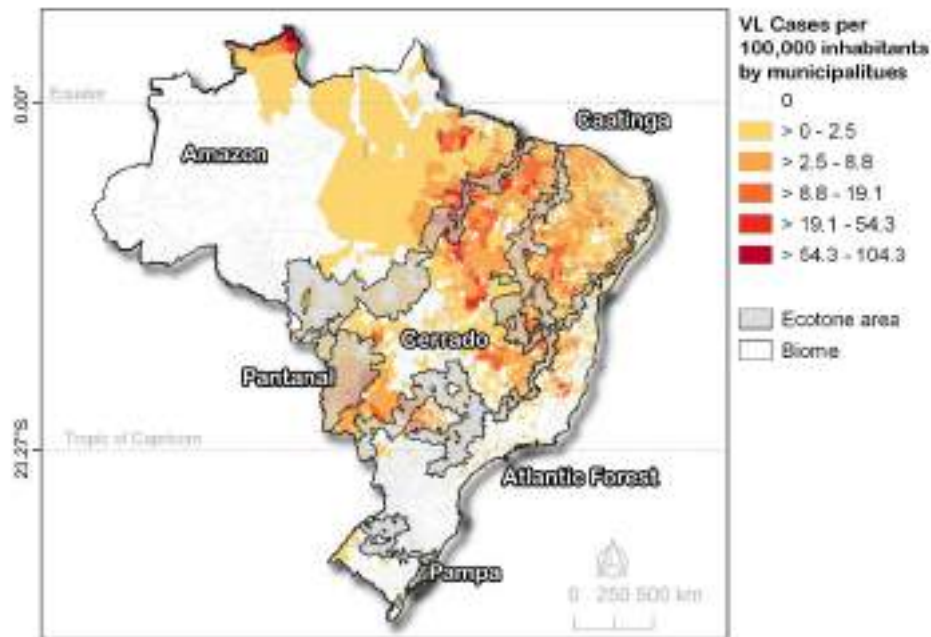


Figure 15. Incidência da leishmaniose visceral nos municípios do Brasil. Sobreposição dos limites dos biomas brasileiros e as áreas ecotones.

Analisando o Brasil e cada bioma, foi possível observar que os fatores associados significativos diferem em cada ecorregião, tanto na forma de associação, tanto em termos de quais são eles, como também na forma como influenciam (positiva ou negativamente) (**Table 6**).

No modelo da Caatinga (CaatM), os fatores que foram significativos ($p < 0.05$) na incVL com relação positiva foram Forest formation, Cerrado area, Uncollected waste e Urban growth, e com relação negativa foram Analphabetism index, Atlantic forest e Unconnected sewage system (**Table S 4**).

Já no modelo do Cerrado (CerrM), a incVL nos triênios apresentou correlação positiva com mean Temperature mean e Temperature range, Caatinga area e mean Humidity, e correlação negativa com Crop, Agropasture e Water (**Table S 5**).

Enquanto isso, no modelo da Amazon (AmzM), a incVL nos triênios apresentou correlação positiva com mean Temperature, Pantanal area e Water, e correlação negativa com Amazon area, Analphabetism index e Urban growth (**Table S 6**).

Observando o modelo da Atlantic Forest (AtlM), a incVL nos triênios apresentou correlação positiva com mean Temperature (**Table S 7**).

2011 E por último, para dar uma visão geral, o modelo do Brasil (BrM), a incVL nos triênios
 2012 apresentou correlação positiva com mean Temperature e negativa com Temperature range
 2013 (**Table S 8**).

2014 A correlação positiva da temperatura média com a incVL foi a mais presente nos biomas
 2015 de forma isolada e Brasil como um todo, exceto na Caatinga. Entretanto, vale considerar que
 2016 tal fator se comporta de maneira significativamente diferente em cada cenário (**Figure 16**). O
 2017 Brasil possui a temperatura média de 23.53 ± 3.07 °C, mas com uma amplitude característica de
 2018 um país de enormes dimensões e ampla latitude. A Caatinga possui uma média (26.05 ± 1.64 °C)
 2019 de temperatura similar à Amazon (26.53 ± 0.81 °C), bioma em que o fator foi significativo.
 2020 Porém é necessário pontuar que o desvio padrão da Caatinga e amplitude de seus valores é mais
 2021 alta e diversos municípios apresentam temperatura mais baixa que as menores temperaturas da
 2022 Amazon.

2023 Tanto o Cerrado como a Atlantic Forest apresentaram significância na influência
 2024 positiva com a incVL. Além disso, ambos possuem certa semelhança no comprimento de sua
 2025 amplitude, porém diferem na média da temperatura. O Cerrado possui a temperatura média de
 2026 24.77 ± 2.29 °C e a Atlantic Forest, por ser um bioma que sofre com a influência marinha e se
 2027 estende até o sul do país, local que costuma registrar as menores temperaturas (21.70 ± 2.44 °C).

2028

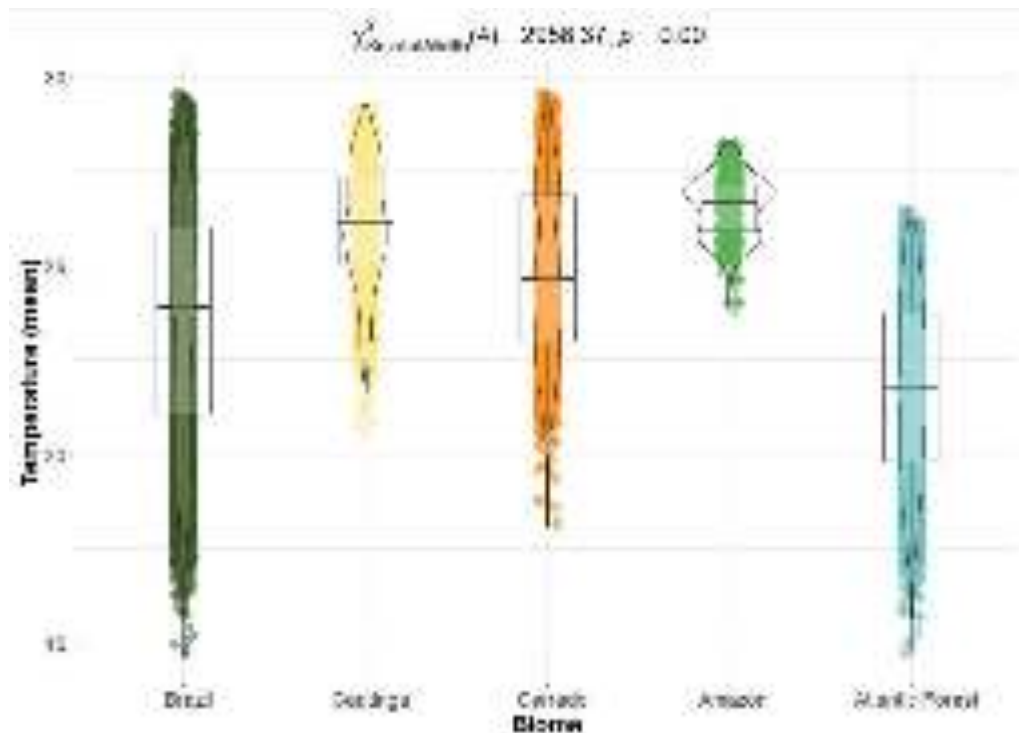


Figure 16. Boxplot da temperatura média em cada bioma. Todos diferenciaram entre si ($p < 0.001$)

Discussão

Os modelos incluíram a porcentagem de cada bioma por município, com o objetivo de compreender o efeito das áreas de ecótono. Como descrito, foi possível observar que as bordas que conectam a Caatinga e o Cerrado estão associadas a fatores que influenciam a incVL, sendo um cenário mais propício para a ocorrência de casos. A área de transição entre Caatinga e Atlantic Forest parece ser menos favorável à incidência da doença. Embora a Caatinga tenha alta incidência (média do período de 2.65/100 mil habitantes) e alta porcentagem de municípios afetados (77.81%) ela vai reduzindo ao se aproximar da Atlantic Forest, bioma em que há baixa incVL (média do período de 0.48/100 mil habitantes) e baixa porcentagem de municípios afetados (21.38%).

Segundo alguns estudos, a alta concentração de florestas densas características dos biomas Atlantic Forest e Amazon não apresenta correlação significativa com os casos de VL (SEVÁ *et al.*, 2023). Tanto a Atlantic Forest quanto a Amazon são compostas por florestas densas e úmidas, o que pode tornar esses ambientes menos favoráveis à ocorrência do vetor e ao ciclo do parasita. No AmzM, a porcentagem de cobertura do próprio bioma apresentou correlação inversa, e pelo mapa (**Figure 15**) é possível ver que a maioria dos casos se

2049 concentram na borda do citado bioma, inclusive com a relação significativa na área de limite
2050 com o Pantanal.

2051 A temperatura média destacou-se como o fator mais relevante nos modelos aplicados
2052 aos biomas. Entretanto, com maior intensidade na Amazon, seguido da Atlantic Forest e
2053 Cerrado, de modo que a cada aumento de 1°C na temperatura média, observou-se um acréscimo
2054 na incVL de 0.50, 0.45 e 0.38 unidades no AmzM, AtlM e CerrM, respectivamente. A influência
2055 de temperatura sobre a distribuição e atividade dos flebotomíneos já foi amplamente
2056 investigada. Entre os principais estudos, foi relatada uma correlação positiva entre temperatura
2057 média noturna (de 19.9 a 22.7°C) e a incVL em Araguaína (TO), localizada na zona ecótona
2058 entre o Cerrado e a Amazônia (REIS *et al.*, 2019). Além disso, a temperatura, associada à
2059 umidade, influencia as atividades diárias dos flebotomíneos (RIVAS *et al.*, 2014). No nosso
2060 estudo, apenas o CerrM apresentou correlação positiva com a umidade. Embora na Caatinga
2061 não tenha ocorrido influência da variação de temperatura na incVL, a sua temperatura média
2062 ($26.05^{\circ}\text{C} \pm 1.63^{\circ}\text{C}$) é similar à da Amazon ($26.53^{\circ}\text{C} \pm 0.81^{\circ}\text{C}$), porém a amplitude é maior e é um
2063 bioma mais seco, com predominância de Florestas Arbustais Tropicais Sazonalmente Secas
2064 (MELO *et al.*, 2023; QUEIROZ *et al.*, 2017), que resultam em maior amplitude térmica. Ainda
2065 assim, a Caatinga mostrou correlação direta com formações florestais, sugerindo que os
2066 microclimas criados pela vegetação típica, como a queda sazonal de folhas (MAPBIOMAS
2067 BRASIL, 2023), podem sustentar a presença de vetores (VALERO; URIARTE, 2020).

2068 Globalmente, vetores transmissores de VL tendem a preferir regiões com variações
2069 térmicas baixas, e sua sobrevivência pode ser prejudicada em climas extremamente quentes e
2070 secos (RAJESH; SANJAY, 2013). Considerando o Brasil como um todo, o aumento de 1°C
2071 elevou 0.44 unidades da incVL. No entanto, temperatura média no Brasil é de $23.52^{\circ}\text{C} \pm 3.06^{\circ}\text{C}$,
2072 com amplitude extensa de média de 14.9°C. Vale considerar que quando visualizamos no mapa
2073 de incidência do Brasil (**Figure 15**), há raros casos na zona temperada (abaixo do trópico de
2074 Capricórnio), então esta influência da temperatura no modelo do país todo certamente está
2075 sendo influenciada pela região mais quente e com mais casos.

2076 Quanto aos fatores socioeconômicos, no levantamento do Censo do IBGE, os dados
2077 sobre o índice de analfabetismo referem-se à população acima de 14 anos que não se enquadra
2078 no conceito de alfabetizado, definido como “pessoa que sabe ler e escrever pelo menos um
2079 bilhete simples ou uma lista de compras, no idioma que conhece, independentemente de estar
2080 ou não frequentando a escola ou de ter concluído períodos letivos”. Essas informações são
2081 obtidas a partir da pergunta “Sabe ler e escrever” no questionário básico do Censo (IBGE,

2022). Além disso, essa taxa foi considerada pelo total de população nessa faixa etária presente em cada município, sem diferenciar áreas urbana e rural. No entanto, vale considerar que a VL vem apresentando maior incidência em áreas urbanas (AFONSO *et al.*, 2017; AZEVEDO; LORENZ; CHIARAVALLOTI-NETO, 2019; BRUHN *et al.*, 2024), e o analfabetismo costuma ser mais prevalente em áreas rurais (HADDAD; SIQUEIRA; VARGAS, 2015). Nos biomas Caatinga e Amazon, a correlação entre analfabetismo e proporção de população urbana apresentou-se inversa (-0.27 e -0.33, respectivamente). Assim, o fato de a doença estar predominantemente presente em áreas urbanas parece atuar como uma variável de confusão, dado que as taxas de analfabetismo englobam tanto áreas urbanas quanto rurais. Tal fato sugere que o analfabetismo em si não é necessariamente inverso à incidência da VL.

Nós também consideramos a taxa de analfabetismo a partir de uma única categoria “saber ler/escrever”, sem gradações. Estudos anteriores que usaram esse tipo de informação, consideraram o nível de escolaridade, específicas de regiões ou municípios, com escalas menores e não por biomas. Em oposto ao nosso estudo, eles demonstraram que o analfabetismo ou a baixa escolaridade estão positivamente associados a VL, seja de forma direta ou agregada a fatores que indicam vulnerabilidade social (ANDRADE; SOUZA; CARMO, 2022; BRUHN *et al.*, 2024; DE ARAÚJO *et al.*, 2013; KARAGIANNIS-VOULES *et al.*, 2013; MACHADO *et al.*, 2020; MIRANDA *et al.*, 2022; OKWOR; UZONNA, 2016; SHEETS; MUBAYI; KOJOUHAROV, 2010). Ressalta-se que a formulação da pergunta do Censo do IBGE pode introduzir um viés nas respostas, pois a pessoa entrevistada pode se sentir constrangida em admitir que é analfabeta, levando a respostas imprecisas. Esse fator pode, portanto, atuar como uma limitação na variável utilizada neste estudo, uma vez que a taxa de analfabetismo reportada pode ser subestimada. Tal viés reforça a necessidade de interpretar os resultados com cautela, especialmente em áreas onde o estigma social relacionado à alfabetização pode influenciar na precisão dos dados coletados.

Em relação aos fatores que representam a baixa infraestrutura municipal, o índice de lixo não coletado e a falta de esgoto ligado à rede geral apresentaram correlação direta e inversa com a incidência de VL, respectivamente, no modelo do bioma Caatinga. Ambos refletem uma deficiência estrutural dos municípios, frequentemente associada à baixa capacidade de investimento em infraestrutura, o que acaba por influenciar negativamente diversos fatores sociais e voltados à saúde da população. Por outro lado, a relação direta da incidência com a ausência de um sistema adequado de coleta de lixo pode ser justificada pelo acúmulo de matéria orgânica, ambiente propício para a proliferação de flebotomíneos, vetores da VL (MIRANDA

2115 *et al.*, 2022; SALOMÓN *et al.*, 2015; VIEIRA *et al.*, 2014). O Unconnected sewage system,
2116 por sua vez, pode possuir características diferentes do lixo que não caracteriza um ambiente
2117 adequado para os vetores da VL.

2118 No estudo de Karagiannis-Voules *et al.* (2013), o acesso precário a serviços de
2119 saneamento foi associado a taxas mais elevadas de VL. Da mesma forma, Ursine *et al.* (2016)
2120 identificaram que a maior ocorrência de VL estava relacionada à deficiência de infraestrutura
2121 sanitária associada a populações aglomeradas em situações precárias de moradia. Essas
2122 condições favorecem a presença de reservatórios próximos às residências, contribuindo para
2123 proliferação dos vetores (MIRANDA *et al.*, 2022; SALOMÓN *et al.*, 2015; VIEIRA *et al.*,
2124 2014). Contudo, a ausência de esgoto ligado à rede geral não é necessariamente um indicador
2125 de pobreza, mas sim de um déficit estrutural que pode estar presente até em municípios com
2126 recursos moderados. Além disso, a falta de infraestrutura adequada pode sugerir que o
2127 município tem um caráter mais rural, o que pode explicar a correlação inversa com a incidência
2128 de VL, como discutido anteriormente. Esse aspecto ressalta que a relação entre os fatores
2129 ambientais, infraestrutura e saúde pública deve ser vista de forma multifacetada, levando em
2130 consideração tanto a gestão pública quanto as características socioeconômicas locais.

2131 Em relação à influência de corpos d'água, o Cerrado abriga diversas bacias
2132 hidrográficas, com a bacia Tocantins-Araguaia sendo a mais extensa (918,822km²) (ANA,
2133 2009). No entanto, a correlação inversa observada pode ser explicada pela vasta área do bioma,
2134 onde os municípios com maior incidência de VL estão, provavelmente, situados em regiões
2135 mais distantes dos corpos d'água. Além disso, nosso estudo usou imagens satélites como fonte
2136 para os dados ambientais, porém, alguns corpos d'água podem ser “camuflados” por mata ciliar,
2137 não sendo, portanto, detectados. A mata ciliar fica entorno de rios e lagos, como uma
2138 obrigatoriedade do Ministério do Meio Ambiente para preservação (BRASIL, 2002). Por outro
2139 lado, a Amazon apresentou uma correlação positiva, com amplos rios, que permitem fácil
2140 identificação nas imagens de satélite. Embora os vetores e a população humana infectadas
2141 possam estar, de fato, concentrados em regiões ribeirinhas, nesse bioma, a influência dos corpos
2142 d'água pode estar atuando como uma variável de confusão, representado por um paradoxo.
2143 Segundo dados atuais do IBGE (2024), a grande parte da população do bioma Amazon ocupa
2144 áreas do entorno de grandes rios, sendo um processo histórico de ocupação marítimo comercial
2145 da região, então é de se esperar que os casos estejam mais presentes em municípios em que
2146 estes rios estejam presentes. Tal ocorrência nos sugere que é necessária uma análise mais
2147 aprofundada para desvendar seu real impacto.

Na nossa análise, os fatores de Crop e Agropastoral areas foram inversamente relacionados com a incidência de VL no Cerrado. No estudo de Afonso et al. (2017) em Tocantins, observou-se uma correlação negativa entre áreas agrícolas e a presença de flebotomíneos. Esse fenômeno pode ser explicado pelo aumento do uso de agrotóxicos nas plantações para reduzir as pragas (PIGNATI *et al.*, 2017), consequentemente diminuindo a incidência de casos humanos em áreas rurais. Este manejo também pode estar ocorrendo nas áreas classificadas como Agropastoral, que são zonas pastagem e de agropecuária, e de mosaico, que são áreas sem distinção exata de pastagem e agriculture (MAPBIOMAS BRASIL, 2023), mas que ambas igualmente usam agrotóxicos. Considerando que o Cerrado é o bioma mais explorado pela agropecuária brasileira (PARREIRAS; BOLFE, 2023), os achados deste estudo reforçam que o uso de agrotóxicos contribui para a redução da incidência nessas áreas.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. A precisão das estimativas ambientais pode ter sido influenciada pela precisão dos dados de satélite, como por exemplo, os fornecidos pelo MAPBIOMAS, cuja resolução é de 30 metros. Já para a avaliação climática, foi utilizado o Copernicus, que disponibiliza médias mensais, que ainda ajustamos para média anual e amplitude das médias mensais. Além disso, não foi possível fazer uso de microclimas dos municípios devido a extensão territorial a qual estava sendo estudada (em nível de município). Além disso, não ter considerado a sazonalidade dentro do período de um ano também pode ter afetado a captação de variações ambientais mais sutis.

No Brasil, a definição de estratificação de risco para tomada de decisões é feita conforme casos e incidência do triênio dos anos anteriores (PAHO, 2023). Tal proposta não considera a diferença no padrão de distribuição e das influências ambientais climáticas e sociais que as várias ecorregiões do país possui. Tais fatores podem ser mudados com o tempo por questões biológicas ou antropização. Sendo assim, podemos sugerir que uma análise de risco mais robusta a partir da identificação dos fatores associados, bem como a associação à distribuição da VL no Brasil, pode auxiliar no entendimento dos eventuais padrões inesperados, que apenas os casos e incidência prévios não explicam.

A taxa de VL utilizada neste estudo foi calculada mediante os casos notificados ao SisLeish, portanto as subnotificações e os casos não diagnosticados da doença não foram investigados, o que pode configurar uma subestimação da taxa. No Brasil, a subnotificação pode decorrer por diversos motivos (APARECIDA *et al.*, 2018), e uma das formas de isso não influenciar no nosso estudo foi considerar os casos em triênios, pois um município com baixo endemismo pode ter anos com zero notificação, e outros anos com uma ou duas. Assim, na

2181 análise o zero tenderia a correlação para um resultado muito diferente dos anos próximos
2182 (anteriores ou seguintes). Além disso, tal ajuste também atenderia os municípios pouco
2183 endêmicos independente da subnotificação. Todavia, há de se considerar que, mesmo com a
2184 possibilidade de subnotificação de casos, suas distribuições demonstram um padrão espacial e
2185 as variáveis utilizadas conseguem demonstrar que a doença possui associação com este padrão.

2186 Ainda assim, nosso estudo revelou que fatores climáticos, ambientais e sociais
2187 apresentam influências distintas na ocorrência dos casos, quando analisados dentro dos limites
2188 territoriais definidos por biomas e considerando sua temporalidade. Esses resultados destacam
2189 a importância de considerar as especificidades de cada bioma ao investigar a dinâmica de
2190 doenças, como a leishmaniose visceral, uma vez que esses fatores interagem de maneira única
2191 quando se trata de diferentes regiões ecológicas.

2192

2193

2194 **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

2195 Este trabalho forneceu uma análise abrangente da dinâmica epidemiológica de duas das
2196 principais Doenças Transmitidas por Vetores (DTV's) que assolam o Brasil, adotando uma
2197 abordagem inovadora que considera as características climáticas e ambientais, como biomas,
2198 como divisões principais, em detrimento das fronteiras políticas ou territoriais. Essa perspectiva
2199 evidenciou como as dinâmicas das DTV's são profundamente influenciadas pelas condições
2200 ambientais intrínsecas a cada bioma, refletindo no ciclo de vida dos vetores e na sua interação
2201 com os hospedeiros dos agentes infecciosos.

2202 No primeiro trabalho, ao abordar a Febre Amarela (FA), doença foi focada na Mata
2203 Atlântica, área em que ressurgiu com manifestações significativas após décadas. Essa análise
2204 demonstrou que fatores distintos influenciam na propagação e manutenção do vírus em
2205 diferentes hospedeiros: humanos e primatas-não-humanos. Essa comparação foi essencial para
2206 identificar tais associações e reforçar a importância da vigilância entomológica mais robusta e
2207 também o aumento da cobertura vacinal.

2208 Já no segundo trabalho, a Leishmaniose Visceral (LV), endêmica em várias regiões do
2209 Brasil, permitiu uma comparação detalhada entre os principais biomas. Os resultados
2210 mostraram que, embora a doença tenha o mesmo hospedeiro humano, fatores específicos de
2211 cada bioma moldaram sua dinâmica. A distribuição mais homogênea e persistente na Caatinga,
2212 por exemplo, contrastou com a incidência pontualmente elevada na Amazônia, ilustrando como
2213 variáveis ambientais e socioeconômicas influenciam a ocorrência da doença de maneiras
2214 distintas.

2215 O uso de Modelos Lineares Generalizados de Efeitos Mistos (GLMM) foi central para
2216 estas análises. Essa abordagem estatística mostrou-se eficaz e flexível, permitindo a integração
2217 de variáveis espaciais e temporais como fatores aleatórios, fundamentais para investigar as
2218 associações epidemiológicas de maneira robusta. O GLMM se destacou pela capacidade de
2219 lidar com dados de distribuição não-normal e por muitas vezes heterogêneos, sendo uma
2220 ferramenta poderosa para estudos de DTV's em cenários complexos, como os biomas
2221 brasileiros. Além disso, a aplicação do Índice de Moran global e local complementou a análise,
2222 revelando padrões espaciais e temporais que auxiliaram na compreensão da dinâmica da FA.

2223 Os resultados destes estudos também reforçam a importância de estratégias de controle
2224 e prevenção personalizadas, que considerem as especificidades ambientais e sociais de cada
2225 bioma. Para a FA, destaca-se a necessidade de maior vigilância de PNHs e ampliação da

2226 cobertura vacinal. Para a LV, é fundamental considerar as particularidades ambientais e sociais
2227 de cada região para orientar as ações de controle vetorial e melhorar a infraestrutura sanitária.

2228 Por fim, este trabalho destaca a relevância das ferramentas analíticas espaço-temporais
2229 utilizadas para a vigilância epidemiológicas no Brasil. A combinação de modelos estatísticos
2230 avançados, como o GLMM, com uma abordagem que prioriza divisões ambientais oferece
2231 insights fundamentais para o controle de DTVs, que geram impactos socioeconômicos
2232 significativos.

2233 Esses avanços têm o potencial de subsidiar políticas públicas mais eficientes,
2234 promovendo a saúde e o bem-estar das populações afetadas e contribuindo para a mitigação de
2235 doenças negligenciadas em um contexto de mudanças ambientais e sociais constantes.

2236

2237

2238 **Referências**

2239 ABREU, F. V. S. de; DE ANDREAZZI, C. S.; NEVES, M. S. A. S.; MENEGUETE, P.
 2240 S.; RIBEIRO, M. S.; DIAS, C. M. G.; DE ALBUQUERQUE MOTTA, M.; BARCELLOS, C.;
 2241 ROMÃO, A. R.; MAGALHÃES, M. de A. F. M.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R. Ecological
 2242 and environmental factors affecting transmission of sylvatic yellow fever in the 2017–2019
 2243 outbreak in the Atlantic Forest, Brazil. **Parasites and Vectors**, v. 15, n. 1, p. 1–18, 2022.
 2244 Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13071-021-05143-0>>.

2245 ABREU, F. V. S. de; DELATORRE, E.; SANTOS, A. A. C. dos; FERREIRA-DE-
 2246 BRITO, A.; CASTRO, M. G. de; RIBEIRO, I. P.; FURTADO, N. D.; VARGAS, W. P.;
 2247 RIBEIRO, M. S.; MENEGUETE, P.; BONALDO, M. C.; BELLO, G.; LOURENÇO-DE-
 2248 OLIVEIRA, R. Combination of surveillance tools reveals that Yellow Fever virus can remain
 2249 in the same Atlantic Forest area at least for three transmission seasons. **Memorias do Instituto**
 2250 **Oswaldo Cruz**, v. 114, n. 1, p. 1–10, 2019a.

2251 ABREU, F. V. S.; FERREIRA-DE-BRITO, A.; AZEVEDO, A. de S.; LINHARES, J.
 2252 H. R.; SANTOS, V. de O.; MIRANDA, E. H.; NEVES, M. S. A. S.; YOUSFI, L.; RIBEIRO,
 2253 I. P.; SANTOS, A. A. C. dos; SANTOS, E. dos; SANTOS, T. P. dos; TEIXEIRA, D. S.;
 2254 GOMES, M. Q.; FERNANDES, C. B.; SILVA, A. M. V. da; LIMA, M. da R. Q.; PAUPY, C.;
 2255 ROMANO, A. P. M.; BOM, A. P. D. A.; OLIVEIRA-PINTO, L. M. de; MOUTAILLER, S.;
 2256 MOTTA, M. de A.; CASTRO, M. G.; BONALDO, M. C.; LIMA, S. M. B. de; LOURENÇO-
 2257 DE-OLIVEIRA, R. Survey on non-human primates and mosquitoes does not provide evidences
 2258 of spillover/spillback between the urban and sylvatic cycles of yellow fever and Zika viruses
 2259 following severe outbreaks in southeast Brazil. **Viruses**, v. 12, n. 4, 2020.

2260 ABREU, F. V. S.; RIBEIRO, I. P.; FERREIRA-DE-BRITO, A.; SANTOS, A. A. C.
 2261 dos; DE MIRANDA, R. M.; BONELLY, I. de S.; NEVES, M. S. A. S.; BERSOT, M. I.;
 2262 SANTOS, T. P. dos; GOMES, M. Q.; DA SILVA, J. L.; ROMANO, A. P. M.; CARVALHO,
 2263 R. G.; SAID, R. F. do C.; RIBEIRO, M. S.; LAPERRIÈRE, R. da C.; FONSECA, E. O. L.;
 2264 FALQUETO, A.; PAUPY, C.; FAILLOUX, A. B.; MOUTAILLER, S.; DE CASTRO, M. G.;
 2265 GÓMEZ, M. M.; MOTTA, M. de A.; BONALDO, M. C.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R.
 2266 Haemagogus leucocelaenus and Haemagogus janthinomys are the primary vectors in the major
 2267 yellow fever outbreak in Brazil, 2016–2018. **Emerging Microbes and Infections**, v. 8, n. 1, p.
 2268 218–231, 1 jan. 2019b.

- 2269 AFONSO, M. M. dos S.; CHAVES, S. A. de M.; MAGALHÃES, M. de A. F. M.;
 2270 GRACIE, R.; AZEVEDO, C.; DE CARVALHO, B. M.; RANGEL, E. F. Ecoepidemiology of
 2271 American Visceral Leishmaniasis in Tocantins State, Brazil: Factors Associated with the
 2272 Occurrence and Spreading of the Vector *Lutzomyia* (*Lutzomyia*) *longipalpis* (Lutz & Neiva,
 2273 1912) (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae). *In*: CLABORN. **The Epidemiology and**
 2274 **Ecology of Leishmaniasis**. Rijeka: InTech, 2017. p. 91–115.
- 2275 ALBUQUERQUE, P. L. M. M.; DA SILVA JÚNIOR, G. B.; FREIRE, C. C. F.; DE
 2276 CASTRO OLIVEIRA, S. B.; ALMEIDA, D. M.; DA SILVA, H. F.; DO SOCORRO
 2277 CAVALCANTE, M.; DE QUEIROZ SOUSA, A. Urbanization of visceral leishmaniasis (kala-
 2278 azar) in Fortaleza, Ceará, Brazil. **Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American**
 2279 **Journal of Public Health**, v. 26, n. 4, p. 330–333, 2009.
- 2280 ALENCAR, J.; DE MELLO, C. F.; BARBOSA, L. S.; GIL-SANTANA, H. R.; MAIA,
 2281 D. de A.; MARCONDES, C. B.; SILVA, J. D. S. Diversity of yellow fever mosquito vectors in
 2282 the Atlantic forest of Rio de Janeiro, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina**
 2283 **Tropical**, v. 49, n. 3, p. 351–356, 2016.
- 2284 ALMEIDA, M. A. B.; DA CARDOSO, J. C.; DOS SANTOS, E.; DA FONSECA, D.
 2285 F.; CRUZ, L. L.; FARACO, F. J. C.; BERCINI, M. A.; VETTORELLO, K. C.; PORTO, M.
 2286 A.; MOHRDIECK, R.; RANIERI, T. M. S.; SCHERMANN, M. T.; SPERB, A. F.; PAZ, F. Z.;
 2287 NUNES, Z. M. A.; ROMANO, A. P. M.; COSTA, Z. G.; GOMES, S. L.; FLANNERY, B.
 2288 Surveillance for Yellow Fever Virus in Non-Human Primates in Southern Brazil, 2001-2011:
 2289 A Tool for Prioritizing Human Populations for Vaccination. **PLoS Neglected Tropical**
 2290 **Diseases**, v. 8, n. 3, 2014.
- 2291 ALMEIDA, M. A. B.; SANTOS, E. dos; CARDOSO, J. da C.; SILVA, L. G.; RABELO,
 2292 R. M.; BICCA-MARQUES, J. C. Predicting Yellow Fever Through Species Distribution
 2293 Modeling of Virus, Vector, and Monkeys. **EcoHealth**, v. 16, p. 95–108, 2019.
- 2294 ALMEIDA, M. A. B.; SANTOS, E.; CARDOSO, J. C.; DA FONSECA, D. F.; NOLL,
 2295 C. A.; SILVEIRA, V. R.; MAEDA, A. Y.; DE SOUZA, R. P.; KANAMURA, C.; BRASIL, R.
 2296 A. Yellow fever outbreak affecting *Alouatta* populations in southern Brazil (Rio Grande do Sul
 2297 State), 2008-2009. **American Journal of Primatology**, v. 74, n. 1, p. 68–76, 2012.
- 2298 ALVARES, C. A.; STAPE, J. L.; SENTELHAS, P. C.; DE MORAES GONÇALVES,
 2299 J. L.; SPAROVEK, G. Köppen's climate classification map for Brazil. **Meteorologische**

2300 **Zeitschrift**, v. 22, n. 6, p. 711–728, 2013.

2301 ANA. Plano Estratégico de Recursos Hídricos da Bacia Hidrográfica dos Rios Tocantins
2302 e Araguaia. **Agência Nacional de Águas (Brasil)**, v. 53, n. 9, p. 256, 2009.

2303 ANDRADE, A. W. F.; SOUZA, C. D. F.; CARMO, R. F. Temporal and spatial trends
2304 in human visceral leishmaniasis in an endemic area in Northeast Brazil and their association
2305 with social vulnerability. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and**
2306 **Hygiene**, v. 116, n. 5, p. 469–478, 2022.

2307 ANDRADE, M. de S.; CAMPOS, F. S.; CAMPOS, A. A. S.; ABREU, F. V. S.; MELO,
2308 F. L.; SEVÁ, A. da P.; CARDOSO, J. da C.; SANTOS, E. Dos; BORN, L. C.; DA SILVA, C.
2309 M. D.; MÜLLER, N. F. D.; DE OLIVEIRA, C. H.; DA SILVA, A. J. J.; SIMONINI-
2310 TEIXEIRA, D.; BERNAL-VALLE, S.; MARES-GUIA, M. A. M. M.; ALBUQUERQUE, G.
2311 R.; ROMANO, A. P. M.; FRANCO, A. C.; RIBEIRO, B. M.; ROEHE, P. M.; ALMEIDA, M.
2312 A. B. Real-time genomic surveillance during the 2021 re-emergence of the yellow fever virus
2313 in rio grande do sul state and Brazil. **Viruses**, v. 13, n. 10, p. 1–12, 2021.

2314 ANDRADE, M. S.; CAMPOS, F. S.; OLIVEIRA, C. H. de; OLIVEIRA, R. S.;
2315 CAMPOS, A. A. S.; ALMEIDA, M. A. B. de; FONSECA, V. de S.; SIMONINI-TEIXEIRA,
2316 D.; SEVÁ, A. da P.; TEMPONI, A. O. D.; MAGALHÃES, F. M.; CHAVES, D. C. C.;
2317 PEREIRA, M. A.; LAMOUNIER, L. O.; MENEZES, G. G. de; AQUINO-TEIXEIRA, S. M.;
2318 GONÇALVES-DOS-SANTOS, M. E.; BERNAL-VALLE, S.; MÜLLER, N. F. D.;
2319 CARDOSO, J. da C.; SANTOS, E. Dos; MARES-GUIA, M. A.; ALBUQUERQUE, G. R.;
2320 ROMANO, A. P. M.; FRANCO, A. C.; RIBEIRO, B. M.; ROEHE, P. M.; ABREU, F. V. S.
2321 de. Fast surveillance response reveals the introduction of a new yellow fever virus sub-lineage
2322 in 2021, in Minas Gerais, Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 117, p. e220127,
2323 2022.

2324 ANSELIN, L. **An Introduction to Spatial Data Analysis - Local Spatial**
2325 **Autocorrelation**. Disponível em:
2326 <https://geodacenter.github.io/workbook/5a_global_auto/lab5a.html>. Acesso em: 2 maio.
2327 2023.

2328 APARECIDA, S. M. M.; FERREIRA, M.; COLETA, D.; AUGUSTO, J.; CLECILDO,
2329 J.; BEZERRA, B. Perception of health professionals about the factors associated with
2330 underreporting in the National System of Notification Diseases. **Revista de Administração em**

2331 **Saúde**, v. 18, p. 71, 2018.

2332 AZEVEDO, T. S. de; LORENZ, C.; CHIARAVALLLOTI-NETO, F. Risk mapping of
2333 visceral leishmaniasis in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.
2334 52, n. September, p. 0–3, 2019.

2335 BAHIA; GOVERNO DO ESTADO DA BAHIA; SECRETARIA DA SAÚDE; .
2336 **Ampliada vacinação para febre amarela para extremo sul da Bahia e Vitória da**
2337 **Conquista**. Disponível em: <[https://www.saude.ba.gov.br/2017/01/20/ampliada-vacinacao-](https://www.saude.ba.gov.br/2017/01/20/ampliada-vacinacao-para-febre-amarela-para-extremo-sul-da-bahia-e-vitoria-da-conquista/)
2338 [para-febre-amarela-para-extremo-sul-da-bahia-e-vitoria-da-conquista/](https://www.saude.ba.gov.br/2017/01/20/ampliada-vacinacao-para-febre-amarela-para-extremo-sul-da-bahia-e-vitoria-da-conquista/)>. Acesso em: 7 dez.
2339 2023.

2340 BARRETO, M. L.; TEIXEIRA, M. G.; BASTOS, F. I.; XIMENES, R. A.; BARATA,
2341 R. B.; RODRIGUES, L. C. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil:
2342 Social and environmental context, policies, interventions, and research needs. **The Lancet**, v.
2343 377, n. 9780, p. 1877–1889, 2011.

2344 BARRETT, A. D. T. Yellow Fever in Angola and Beyond — The Problem of Vaccine
2345 Supply and Demand. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 4, p. 301–303, 2016.

2346 BLAKE, L. E.; GARCIA-BLANCOA, M. A. Human genetic variation and yellow fever
2347 mortality during 19th century U.S. epidemics. **American Society for Microbiology**, v. 5, n. 3,
2348 p. 12–17, 2014.

2349 BONILLA-ALDANA, D. K.; SUÁREZ, J. A.; FRANCO-PAREDES, C.;
2350 VILCARROMERO, S.; MATTAR, S.; GÓMEZ-MARÍN, J. E.; VILLAMIL-GÓMEZ, W. E.;
2351 RUÍZ-SÁENZ, J.; CARDONA-OSPINA, J. A.; IDARRAGA-BEDOYA, S. E.; GARCÍA-
2352 BUSTOS, J. J.; JIMENEZ-POSADA, E. V.; RODRÍGUEZ-MORALES, A. J. Brazil burning!
2353 What is the potential impact of the Amazon wildfires on vector-borne and zoonotic emerging
2354 diseases? – A statement from an international experts meeting. **Travel Medicine and**
2355 **Infectious Disease**, v. 31, p. 12–15, 2019.

2356 BRASIL. Resolução CONAMA N°303, de 20 de Março de 2002. **Conselho Nacional**
2357 **do Meio Ambiente**, 2002.

2358 BRASIL. **RESOLUTION No. 466, OF 12 DECEMBER 2012**2013. Disponível em:
2359 <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/466_english.pdf>.

2360 BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Painel Epidemiológico - Leishmaniose**

- 2361 **Visceral (Casos Confirmados).** Disponível em:
 2362 <[https://leishmanioses.aids.gov.br/app/dashboards?auth_provider_hint=anonymous1#/view/0](https://leishmanioses.aids.gov.br/app/dashboards?auth_provider_hint=anonymous1#/view/041e37d7-6f08-463e-8dd0-e43c5c2b34c4?embed=true&_g=()&show-top-menu=false)
 2363 [41e37d7-6f08-463e-8dd0-e43c5c2b34c4?embed=true&_g=\(\)&show-top-menu=false](https://leishmanioses.aids.gov.br/app/dashboards?auth_provider_hint=anonymous1#/view/041e37d7-6f08-463e-8dd0-e43c5c2b34c4?embed=true&_g=()&show-top-menu=false)>.
 2364 Acesso em: 16 out. 2024.
- 2365 BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA Nº 1.498, DE 19 DE JULHO DE
 2366 2013. 2013.
- 2367 BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. RESOLUÇÃO Nº 510, DE 07 DE ABRIL DE
 2368 2016. Artigo I, parágrafo punico, Item II. 2016. Disponível em:
 2369 <[http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/10947/Miñano Guevara%2C Karen](http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/10947/Miñano_Guevara%2C_Karen_Anali.pdf?sequence=1&isAllowed=y%0Ahttps://repository.upb.edu.co/bitstream/handle/20.500.11912/3346/DIVERSIDAD_DE_MACROINVERTEBRADOS_ACUÁTICOS_Y_SU.pdf?sequence=1&isAllowed=>)
 2370 [Anali.pdf?sequence=1&isAllowed=y%0Ahttps://repository.upb.edu.co/bitstream/handle/20.5](http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/10947/Miñano_Guevara%2C_Karen_Anali.pdf?sequence=1&isAllowed=y%0Ahttps://repository.upb.edu.co/bitstream/handle/20.500.11912/3346/DIVERSIDAD_DE_MACROINVERTEBRADOS_ACUÁTICOS_Y_SU.pdf?sequence=1&isAllowed=>)
 2371 [00.11912/3346/DIVERSIDAD DE MACROINVERTEBRADOS ACUÁTICOS Y](http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/10947/Miñano_Guevara%2C_Karen_Anali.pdf?sequence=1&isAllowed=y%0Ahttps://repository.upb.edu.co/bitstream/handle/20.500.11912/3346/DIVERSIDAD_DE_MACROINVERTEBRADOS_ACUÁTICOS_Y_SU.pdf?sequence=1&isAllowed=>)
 2372 [SU.pdf?sequence=1&isAllowed=>](http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/10947/Miñano_Guevara%2C_Karen_Anali.pdf?sequence=1&isAllowed=y%0Ahttps://repository.upb.edu.co/bitstream/handle/20.500.11912/3346/DIVERSIDAD_DE_MACROINVERTEBRADOS_ACUÁTICOS_Y_SU.pdf?sequence=1&isAllowed=>)>.
- 2373 BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. Monitoramento do Período Sazonal da Febre
 2374 Amarela Brasil – 2017/2018. **informe nº 27 | 2017/2018**, p. 1–12, 2018.
- 2375 BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Em 2020, Ministério da Saúde amplia público**
 2376 **para vacinas contra febre amarela e gripe.** Disponível em: <[https://bvsmis.saude.gov.br/em-](https://bvsmis.saude.gov.br/em-2020-ministerio-da-saude-amplia-publico-para-vacinas-contr-febre-amarela-e-gripe/#:~:text=VACINA FEBRE AMARELA&text=Em relação à ampliação da,registro de casos da doença.>)
 2377 [2020-ministerio-da-saude-amplia-publico-para-vacinas-contr-febre-amarela-e-](https://bvsmis.saude.gov.br/em-2020-ministerio-da-saude-amplia-publico-para-vacinas-contr-febre-amarela-e-gripe/#:~:text=VACINA FEBRE AMARELA&text=Em relação à ampliação da,registro de casos da doença.>)
 2378 [gripe/#:~:text=VACINA FEBRE AMARELA&text=Em relação à ampliação da,registro de](https://bvsmis.saude.gov.br/em-2020-ministerio-da-saude-amplia-publico-para-vacinas-contr-febre-amarela-e-gripe/#:~:text=VACINA FEBRE AMARELA&text=Em relação à ampliação da,registro de casos da doença.>)
 2379 [casos da doença.>](https://bvsmis.saude.gov.br/em-2020-ministerio-da-saude-amplia-publico-para-vacinas-contr-febre-amarela-e-gripe/#:~:text=VACINA FEBRE AMARELA&text=Em relação à ampliação da,registro de casos da doença.>). Acesso em: 12 out. 2023.
- 2380 BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Plano De Contingência Para Resposta Às**
 2381 **Emergências Em Saúde Pública Febre Amarela.** 2. ed. Brasília, Brasil: Ministério da Saúde,
 2382 2021a.
- 2383 BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria GM/MS nº420, de 2 de Março de 2022.
 2384 **Diário Oficial da União**, p. 56, 2022a.
- 2385 BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Calendário Nacional de Vacinação.** Disponível
 2386 em: <[https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-nacional-de-](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-nacional-de-vacinacao/calendario-vacinal-2022/anexo-calendario-de-vacinacao-da-crianca_atualizado_-final-20-09-2022.pdf)
 2387 [vacinacao/calendario-vacinal-2022/anexo-calendario-de-vacinacao-da-crianca_atualizado_-](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-nacional-de-vacinacao/calendario-vacinal-2022/anexo-calendario-de-vacinacao-da-crianca_atualizado_-final-20-09-2022.pdf)
 2388 [final-20-09-2022.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-nacional-de-vacinacao/calendario-vacinal-2022/anexo-calendario-de-vacinacao-da-crianca_atualizado_-final-20-09-2022.pdf)>. Acesso em: 21 ago. 2023b.
- 2389 BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Ministério da Saúde divulga boletim**
 2390 **epidemiológico doenças negligenciadas no Brasil.** Disponível em:
 2391 <[https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/janeiro/ministerio-da-saude-divulga-](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/janeiro/ministerio-da-saude-divulga)

- 2392 boletim-epidemiologico-doencas-negligenciadas-no-brasil>. Acesso em: 19 jan. 2025a.
- 2393 BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Informações de Saúde (TABNET) -**
 2394 **DATASUS. Cobertura vacinal de febre amarela (2016-2020).** Disponível em:
 2395 <<https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/imunizacoes-desde-1994/>>. Acesso em: 20
 2396 jun. 2022b.
- 2397 BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; COORDENAÇÃO-GERAL DE VIGILÂNCIA
 2398 DAS ARBOVIROSES (CGARB). **Febre Amarela em humanos e primatas não-humanos -**
 2399 **1994 a 2021.** Disponível em: <[https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/febre-amarela-em-](https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/febre-amarela-em-humanos-e-primatas-nao-humanos)
 2400 [humanos-e-primatas-nao-humanos](https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/febre-amarela-em-humanos-e-primatas-nao-humanos)>. Acesso em: 1 maio. 2021a.
- 2401 BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE.
 2402 **Guia de Vigilância em Saúde.** 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 1–1126 p.
- 2403 BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE;
 2404 . **Guia de vigilância de epizootias em primatas não humanos e entomologia aplicada à**
 2405 **vigilância da febre amarela ministério da saúde.** 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014a.
 2406 1–100 p.
- 2407 BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE;
 2408 . **Saúde Brasil 2019: uma análise da situação de saúde com enfoque nas doenças**
 2409 **imunopreveníveis e na imunização.** Brasília, Brasil: Ministério da Saúde, 2019. 1–524 p.
- 2410 BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE;
 2411 DEPARTAMENTO DE IMUNIZAÇÃO E DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS. **Plano de**
 2412 **contingência para resposta às emergências em Saúde Pública: febre amarela.** 2. ed.
 2413 Brasília: Ministério da Saúde, 2021b. 47 p.
- 2414 BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE;
 2415 DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Manual de vigilância e**
 2416 **controle da leishmaniose visceral.** 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014b. 120 p.
- 2417 BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
 2418 E AMBIENTE. **Guia de vigilância em saúde: volume 2.** 6. ed. Brasília, Brasil: Ministério da
 2419 Saúde, 2023b.
- 2420 BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE;
 2421 FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Introdução à Estatística Espacial para a Saúde Pública.**

2422 Brasília: Ministério da Saúde, 2007. 120 p.

2423 BRASIL; SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES. **Orientações técnico-**
 2424 **operacionais para implantação da vacina febre amarela (atenuada), nas áreas sem**
 2425 **recomendação de vacinação e atualização das indicações da vacina no Calendário**
 2426 **Nacional de Vacinação**Sociedade Brasileira de Imunizações. Disponível em:
 2427 <<https://sbim.org.br/images/files/ms-sei-implantacao-da-vfa-dose-de-reforco.pdf>>. Acesso
 2428 em: 20 de maio. 2022.

2429 BRUHN, F. R. P.; WERNECK, G. L.; BARBOSA, D. S.; CÂMARA, D. C. P.;
 2430 SIMÕES, T. C.; BUZANOVSKY, L. P.; DUARTE, A. G. S.; DE MELO, S. N.; CARDOSO,
 2431 D. T.; DONATO, L. E.; MAIA-ELKHOURY, A. N. S.; BELO, V. S. Spatio-temporal dynamics
 2432 of visceral leishmaniasis in Brazil: A nonlinear regression analysis. **Zoonoses and Public**
 2433 **Health**, v. 71, n. 2, p. 144–156, 2024.

2434 CAMPBELL-LENDRUM, D.; MANGA, L.; BAGAYOKO, M.; SOMMERFELD, J.
 2435 Climate change and vector-borne diseases: What are the implications for public health research
 2436 and policy? **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 370,
 2437 n. 1665, p. 1–8, 2015.

2438 CARDENAS, R.; SANDOVAL, C. M.; RODRÍGUEZ-MORALES, A. J.; FRANCO-
 2439 PAREDES, C. Impact of climate variability in the occurrence of leishmaniasis in Northeastern
 2440 Colombia. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 75, n. 2, p. 273–277,
 2441 2006.

2442 CARDIM, M. F. M.; GUIRADO, M. M.; DIBO, M. R. Leishmaniose visceral no estado
 2443 de São Paulo, Brasil: análise espacial e espaço-temporal. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, p.
 2444 1–12, 2016.

2445 CAUSEY, O. R.; KUMM, H. W.; LAEMMERT, H. W. Dispersion of Forest
 2446 Mosquitoes in Brazil: Further Studies. **The American Journal of Tropical Medicine and**
 2447 **Hygiene**, v. s1-30, n. 2, p. 301–312, 1 mar. 1950. Disponível em:
 2448 <<https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/s1-30/2/article-p301.xml>>. Acesso em: 7 dez.
 2449 2021.

2450 CHALA, B.; HAMDE, F. Emerging and Re-emerging Vector-Borne Infectious
 2451 Diseases and the Challenges for Control: A Review. **Frontiers in Public Health**, v. 9, n.
 2452 October, p. 1–10, 2021.

- 2453 CHILDS, M. L.; NOVA, N.; COLVIN, J.; MORDECAI, E. A. Mosquito and primate
2454 ecology predict human risk of yellow fever virus spillover in Brazil. **Philosophical**
2455 **Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 374, n. 1782, 2019.
- 2456 CONTI, R. V.; LANE, V. F. M.; MONTEBELLO, L.; PINTO JUNIOR, V. L. Visceral
2457 leishmaniasis epidemiologic evolution in timeframes, based on demographic changes and
2458 scientific achievements in Brazil. **Journal of Vector Borne Diseases**, v. 53, n. 2, p. 99–104,
2459 2016.
- 2460 COPERNICUS CLIMATE DATA STORE. **Essential climate variables for climate**
2461 **variability from 1979 to present.** Disponível em:
2462 <<https://cds.climate.copernicus.eu/cdsapp#!/dataset/ecv-for-climate-change?tab=form>>.
2463 Acesso em: 27 mar. 2023.
- 2464 COURTENAY, O.; QUINNELL, R. J.; GARCEZ, L. M.; SHAW, J. J.; DYE, C.
2465 Infectiousness in a cohort of brazilian dogs: Why culling fails to control visceral leishmaniasis
2466 in areas of high transmission. **Journal of Infectious Diseases**, v. 186, n. 9, p. 1314–1320, 2002.
- 2467 COUTINHO, L. M. **Biomass brasileiros**. São Paulo: Oficina de Textos, 2016. 128 p.
- 2468 COUTO-LIMA, D.; ANDREAZZI, C. S.; LEITE, P. J.; BERSOT, M. I. L.; ALENCAR,
2469 J.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R. Seasonal population dynamics of the primary yellow fever
2470 vector *haemagogus leucocelaenus* (Dyar & shannon) (diptera: Culicidae) is mainly influenced
2471 by temperature in the atlantic forest, Southeast Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**,
2472 v. 115, n. 6, p. 1–13, 2020.
- 2473 CULOT, L.; PEREIRA, L. A.; AGOSTINI, I.; ALMEIDA, M. A. B.; ALVES, R. S. C.;
2474 AXIMOFF, I.; BAGER, A.; BALDOVINO, M. C.; BELLA, T. R.; BICCA-MARQUES, J. C.;
2475 BRAGA, C.; BROCARD, C. R.; CAMPELO, A. K. N.; CANALE, G. R.; CARDOSO, J. da
2476 C.; CARRANO, E.; CASANOVA, D. C.; CASSANO, C. R.; CASTRO, E.; CHEREM, J. J.;
2477 CHIARELLO, A. G.; COSENZA, B. A. P.; COSTA-ARAÚJO, R.; DA SILVA, N. C.; DI
2478 BITETTI, M. S.; FERREIRA, A. S.; FERREIRA, P. C. R.; FIALHO, M. de S.; FUZZESSY, L.
2479 F.; GARBINO, G. S. T.; GARCIA, F. de O.; GATTO, C. A. F. R.; GESTICH, C. C.;
2480 GONÇALVES, P. R.; GONTIJO, N. R. C.; GRAIPEL, M. E.; GUIDORIZZI, C. E.;
2481 ESPÍNDOLA HACK, R. O.; HASS, G. P.; HILÁRIO, R. R.; HIRSCH, A.; HOLZMANN, I.;
2482 HOMEM, D. H.; JÚNIOR, H. E.; JÚNIOR, G. S. S.; KIERULFF, M. C. M.; KNOGGE, C.;
2483 LIMA, F.; DE LIMA, E. F.; MARTINS, C. S.; DE LIMA, A. A.; MARTINS, A.; MARTINS,

- 2484 W. P.; DE MELO, F. R.; MELZEW, R.; MIRANDA, J. M. D.; MIRANDA, F.; MORAES, A.
 2485 M.; MOREIRA, T. C.; DE CASTRO MORINI, M. S.; NAGY-REIS, M. B.; OKLANDER, L.;
 2486 DE CARVALHO OLIVEIRA, L.; PAGLIA, A. P.; PAGOTO, A.; PASSAMANI, M.; DE
 2487 CAMARGO PASSOS, F.; PERES, C. A.; DE CAMPOS PERINE, M. S.; PINTO, M. P.;
 2488 PONTES, A. R. M.; PORT-CARVALHO, M.; DO PRADO, B. H. S.; REGOLIN, A. L.;
 2489 REZENDE, G. C.; ROCHA, A.; ROCHA, J. dos S.; DE PAULA RODARTE, R. R.; SALES,
 2490 L. P.; DOS SANTOS, E.; SANTOS, P. M.; BERNARDO, C. S. S.; SARTORELLO, R.;
 2491 SERRA, L. La; SETZ, E.; DE ALMEIDA E SILVA, A. S.; DA SILVA, L. H.; DA SILVA, P.
 2492 B. E.; SILVEIRA, M.; SMITH, R. L.; DE SOUZA, S. M.; SRBEK-ARAUJO, A. C.;
 2493 TREVELIN, L. C.; VALLADARES-PADUA, C.; ZAGO, L.; MARQUES, E.; FERRARI, S.
 2494 F.; BELTRÃO-MENDES, R.; HENZ, D. J.; DA VEIGA DA COSTA, F. E.; RIBEIRO, I. K.;
 2495 QUINTILHAM, L. L. T.; DUMS, M.; LOMBARDI, P. M.; BONIKOWSKI, R. T. R.; AGE, S.
 2496 G.; SOUZA-ALVES, J. P.; CHAGAS, R.; DA CUNHA, R. G. T.; VALENÇA-
 2497 MONTENEGRO, M. M.; LUDWIG, G.; JERUSALINSKY, L.; BUSS, G.; DE AZEVEDO, R.
 2498 B.; FILHO, R. F.; BUFALO, F.; MILHE, L.; SANTOS, M. M. dos; SEPULVIDA, R.;
 2499 FERRAZ, D. da S.; FARIA, M. B.; RIBEIRO, M. C.; GALETTI, M. ATLANTIC-PRIMATES:
 2500 a dataset of communities and occurrences of primates in the Atlantic Forests of South America.
 2501 **Ecology**, v. 100, n. 1, p. 2018–2019, 2019.
- 2502 CUNHA, M. S.; COSTA, A. C. da; FERNANDES, N. C. C. de A.; GUERRA, J. M.;
 2503 SANTOS, F. C. P. dos; NOGUEIRA, J. S.; D'AGOSTINO, L. G.; KOMNINAKIS, S. V.;
 2504 WITKIN, S. S.; RESSIO, R. A.; MAEDA, A. Y.; VASAMI, F. G. S.; KAIGAWA, U. M. A.;
 2505 AZEVEDO, L. S. de; FACIOLI, P. A. de S.; MACEDO, F. L. L.; SABINO, E. C.; LEAL, É.;
 2506 SOUZA, R. P. de. Epizootics due to Yellow Fever Virus in São Paulo State , Brazil : viral
 2507 dissemination to new areas (2016 – 2017). **Scientific Reports**, v. 9, n. 5474, p. 1–13, 2019.
- 2508 DA SILVA, A. A. P.; FRANQUELINO, A. R.; TEODORO, P. E.; MONTANARI, R.;
 2509 FARIA, G. A.; DA SILVA, C. H. R.; DA SILVA, D. B.; JÚNIOR, W. A. R.; MUCHALAK,
 2510 F.; SOUZA, K. M. C.; DA SILVA, M. H. P.; TEODORO, L. P. R. The fewer, the better fare:
 2511 Can the loss of vegetation in the Cerrado drive the increase in dengue fever cases infection?
 2512 **PLoS ONE**, v. 17, n. 1 January, p. 1–16, 2022.
- 2513 DA SILVA NETO, A. B.; DE OLIVEIRA, E. F.; ENCINA, C. C. C.; DE
 2514 FIGUEIREDO, H. R.; PARANHOS FILHO, A. C.; DE OLIVEIRA, A. G. Effects of El Niño-
 2515 Southern oscillation on human visceral leishmaniasis in the Brazilian State of Mato Grosso do
 2516 Sul. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 115, n. 8, p. 1–8, 2020.

- 2517 DAVIS, N. C. The susceptibility of marmosets to yellow fever virus. **Journal of**
2518 **Experimental Medicine**, v. 52, n. 3, p. 405–415, 1930.
- 2519 DE ALMEIDA, P. S.; SCIAMARELLI, A.; MIRA BATISTA, P.; DIMAS FERREIRA,
2520 A.; NASCIMENTO, J.; RAIZER, J.; ANDRADE FILHO, J. D.; GURGEL-GONÇALVES, R.
2521 Predicting the geographic distribution of *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae) and
2522 visceral leishmaniasis in the state of Mato Grosso do Sul, Brazil. **Memorias do Instituto**
2523 **Oswaldo Cruz**, v. 108, n. 8, p. 992–996, 2013.
- 2524 DE ARAÚJO, V. E. M.; PINHEIRO, L. C.; DE ALMEIDA, M. C. M.; DE MENEZES,
2525 F. C.; MORAIS, M. H. F.; REIS, I. A.; ASSUNÇÃO, R. M.; CARNEIRO, M. Relative Risk of
2526 Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Spatial Analysis in Urban Area. **PLoS Neglected Tropical**
2527 **Diseases**, v. 7, n. 11, 2013.
- 2528 DE CARVALHO, B. M.; PEREZ, L. P.; DE OLIVEIRA, B. F. A.; DA SILVA VIANA
2529 JACOBSON, L.; HORTA, M. A.; SOBRAL, A.; DE SOUZA HACON, S. Vector-borne
2530 diseases in Brazil: Climate change and future global warming scenarios. **Sustentabilidade em**
2531 **Debate**, v. 11, n. 3, p. 361–382, 2020.
- 2532 DE MELO, S. N.; BARBOSA, D. S.; BRUHN, F. R. P.; CÂMARA, D. C. P.; SIMÕES,
2533 T. C.; BUZANOVSKY, L. P.; DUARTE, A. G. S.; MAIA-ELKHOURY, A. N. S.; CARDOSO,
2534 D. T.; DONATO, L. E.; WERNECK, G. L.; BELO, V. S. Spatio-temporal relative risks and
2535 priority areas for visceral leishmaniasis control in Brazil, between 2001 and 2020. **Acta**
2536 **Tropica**, v. 242, n. January, 2023.
- 2537 DE OLIVEIRA, E. F.; DE OLIVEIRA, A. G.; DE ARRUDA, C. C. P.; DE SOUZA
2538 FERNANDES, W.; DE MEDEIROS, M. J. Spatio-temporal modeling of visceral leishmaniasis
2539 in Midwest Brazil: An ecological study of 18-years data (2001-2018). **PLoS ONE**, v. 15, n. 10
2540 October, p. 1–20, 2020.
- 2541 DE SOUZA, W. **Doenças Negligenciadas**. Rio de Janeiro: Academia Brasileira de
2542 Ciências, 2010. 56 p.
- 2543 DEANE, L. de M. **Leishmaniose Visceral no Brasil: estudos sobre reservatórios e**
2544 **transmissores realizados no estado do Ceará**. 1956. Universidade de São Paulo, 1956.
- 2545 DELATORRE, E.; ABREU, F. V. S.; RIBEIRO, I. P.; GÓMEZ, M. M.; SANTOS, A.
2546 A. C. dos; FERREIRA-DE-BRITO, A.; NEVES, M. S. A. S.; BONELLY, I.; DE MIRANDA,
2547 R. M.; FURTADO, N. D.; RAPHAEL, L. M. S.; SILVA, L. de F. F. da; DE CASTRO, M. G.;

- 2548 RAMOS, D. G.; ROMANO, A. P. M.; KALLÁS, E. G.; VICENTE, A. C. P.; BELLO, G.;
 2549 LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R.; BONALDO, M. C. Distinct YFV Lineages Co-circulated in
 2550 the Central-Western and Southeastern Brazilian Regions from 2015 to 2018. **Frontiers in**
 2551 **Microbiology**, v. 10, n. MAY, p. 1–12, 2019.
- 2552 DESJEUX, P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. **Transactions**
 2553 **of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 95, n. 3, p. 239–243, 2001.
- 2554 DESJEUX, P. Leishmaniasis: Current situation and new perspectives. **Comparative**
 2555 **Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 27, n. 5, p. 305–318, 2004.
- 2556 DOS REIS, L. L.; BALIEIRO, A. A. da S.; FONSECA, F. R.; GONÇALVES, M. J. F.
 2557 Changes in the epidemiology of visceral leishmaniasis in Brazil from 2001 to 2014. **Revista da**
 2558 **Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, n. 5, p. 638–645, 2017.
- 2559 EITEN, G. Brazilian “Savannas”. In: HUNTLEY, B. J.; WALKER, B. H. **Ecology of**
 2560 **Tropical Savannas**. 1. ed. Berlin: Springer-Verlag, 1982. p. 25–47.
- 2561 ELNAIEM, D. E.; WARD, R. D. Oviposition attractants and stimulants for the sandfly
 2562 *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae). **Journal of medical entomology**, v. 29, n. 1, p.
 2563 5–12, 1992.
- 2564 ESCOBAR, T. A.; DÖWICH, G.; ZURAVSKI, L.; CANTELE, L. C.; DUARTE, C. A.;
 2565 LÜBECK, I. Risk factors associated to canine visceral leishmaniasis in uruguaiana city, Brazil.
 2566 **Semina:Ciencias Agrarias**, v. 39, n. 1, p. 211–220, 2018.
- 2567 F. DORMANN, C.; M. MCPHERSON, J.; B. ARAÚJO, M.; BIVAND, R.;
 2568 BOLLIGER, J.; CARL, G.; G. DAVIES, R.; HIRZEL, A.; JETZ, W.; DANIEL KISSLING,
 2569 W.; KÜHN, I.; OHLEMÜLLER, R.; R. PERES-NETO, P.; REINEKING, B.; SCHRÖDER,
 2570 B.; M. SCHURR, F.; WILSON, R. Methods to account for spatial autocorrelation in the analysis
 2571 of species distributional data: A review. **Ecography**, v. 30, n. 5, p. 609–628, 2007.
- 2572 FARIA, N. R.; KRAEMER, M. U. G.; HILL, S. C.; GOES DE JESUS, J.; AGUIAR, R.
 2573 S.; IANI, F. C. M.; XAVIER, J.; QUICK, J.; DU PLESSIS, L.; DELLICOUR, S.; THÉZÉ, J.;
 2574 CARVALHO, R. D. O.; BAELE, G.; WU, C.-H.; SILVEIRA, P. P.; ARRUDA, M. B.;
 2575 PEREIRA, M. A.; PEREIRA, G. C.; LOURENÇO, J.; OBOLSKI, U.; ABADE, L.;
 2576 VASYLYEVA, T. I.; GIOVANETTI, M.; YI, D.; WEISS, D. J.; WINT, G. R. W.; SHEARER,
 2577 F. M.; FUNK, S.; NIKOLAY, B.; FONSECA, V.; ADELINO, T. E. R.; OLIVEIRA, M. A. A.;
 2578 SILVA, M. V. F.; SACCHETTO, L.; FIGUEIREDO, P. O.; REZENDE, I. M.; MELLO, E. M.;

- 2579 SAID, R. F. C.; SANTOS, D. A.; FERRAZ, M. L.; BRITO, M. G.; SANTANA, L. F.;
 2580 MENEZES, M. T.; BRINDEIRO, R. M.; TANURI, A.; SANTOS, F. C. P. Dos; CUNHA, M.
 2581 S.; NOGUEIRA, J. S.; ROCCO, I. M.; DA COSTA, A. C.; KOMNINAKIS, S. C. V;
 2582 AZEVEDO, V.; CHIEPPE, A. O.; ARAUJO, E. S. M.; MENDONÇA, M. C. L.; DOS
 2583 SANTOS, C. C.; DOS SANTOS, C. D.; MARES-GUIA, A. M.; NOGUEIRA, R. M. R.;
 2584 SEQUEIRA, P. C.; ABREU, R. G.; GARCIA, M. H. O.; ABREU, A. L.; OKUMOTO, O.;
 2585 KROON, E. G.; DE ALBUQUERQUE, C. F. C.; LEWANDOWSKI, K.; PULLAN, S. T.;
 2586 CARROLL, M.; DE OLIVEIRA, T.; SABINO, E. C.; SOUZA, R. P.; SUCHARD, M. A.;
 2587 LEMEY, P.; TRINDADE, G. S.; DRUMOND, B. P.; FILIPPIS, A. M. B.; LOMAN, N. J.;
 2588 CAUCHEMEZ, S.; ALCANTARA, L. C. J.; PYBUS, O. G. Genomic and epidemiological
 2589 monitoring of yellow fever virus transmission potential. **Science**, v. 361, p. 894–899, 2018.
- 2590 FENG, C.; WANG, H.; LU, N.; CHEN, T.; HE, H.; LU, Y.; TU, X. M. Log-
 2591 transformation and its implications for data analysis. **Shanghai Archives of Psychiatry**, v. 26,
 2592 n. 2, p. 105–109, 2014.
- 2593 FILIPPIS, A. M. B.; NOGUEIRA, R. M. R.; SCHATZMAYR, H. G.; TAVARES, D.
 2594 S.; JABOR, A. V.; DINIZ, S. C. M.; OLIVEIRA, J. C.; MOREIRA, E.; MIAGOSTOVICH, M.
 2595 P.; COSTA, E. V.; GALLER, R. Outbreak of jaundice and hemorrhagic fever in the Southeast
 2596 of Brazil in 2001: Detection and molecular characterization of yellow fever virus. **Journal of**
 2597 **Medical Virology**, v. 68, n. 4, p. 620–627, 2002.
- 2598 FIOCRUZ. **Doenças transmitidas por vetores.** Disponível em:
 2599 <<https://www.rets.epsjv.fiocruz.br/doencas-transmitidas-por-vetores>>. Acesso em: 19 jan.
 2600 2025.
- 2601 FIORAVANTI, C. H. **O combate à febre amarela no estado de São Paulo - História,**
 2602 **desafios e Inovações.** São Paulo: Governo do Estado de São Paulo, 2018. v. 11–184 p.
- 2603 FORATTINI, O. P. **Culicidologia médica: identificação, biologia, epidemiologia,**
 2604 **vol. 2.** São Paulo: EDUSP, 2002. 549 p.
- 2605 FRAGA, D. B. M.; SOLCÀ, M. S.; SILVA, V. M. G.; BORJA, L. S.; NASCIMENTO,
 2606 E. G.; OLIVEIRA, G. G. S.; PONTES-DE-CARVALHO, L. C.; VERAS, P. S. T.; DOS-
 2607 SANTOS, W. L. C. Temporal distribution of positive results of tests for detecting Leishmania
 2608 infection in stray dogs of an endemic area of visceral leishmaniasis in the Brazilian tropics: A
 2609 13 years survey and association with human disease. **Veterinary Parasitology**, v. 190, n. 3–4,

2610 p. 591–594, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.06.025>>.

2611 GALATI, E. A. B. **Morfologia e terminologia de Phlebotominae (Diptera:**
 2612 **Psychodidae): Classificação e identificação de táxons das Américas**. São Paulo: Programa
 2613 de Pós-Graduação em Saúde Pública. Faculdade de Saúde Pública / Universidade de São Paulo,
 2614 2024. v. 1

2615 GALVIS-OVALLOS, F.; SILVA, R. A. e; SILVA, V. G. da; SABIO, P. B.; GALATI,
 2616 E. A. B. Leishmanioses No Brasil: Aspectos Epidemiológicos, Desafios E Perspectivas. *In*:
 2617 MENEGUETTI, D. U. DE O.; OLIVEIRA, J. DE; CAMARGO, L. M. A. **Atualidades em**
 2618 **Medicina Tropical no Brasil: Protozoários**. Rio Branco, Acre: Stricto Sensu, 2020a. p. 227–
 2619 255.

2620 GALVIS-OVALLOS, F.; SILVA, Y. R. E.; FERNANDEZ, N.; GUTIERREZ, R.;
 2621 GALATI, E. A. B.; SANDOVAL, C. M. The sandfly fauna, anthropophily and the seasonal
 2622 activities of *Pintomyia spinicrassa* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) in a focus of
 2623 cutaneous leishmaniasis in northeastern Colombia. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.
 2624 108, n. 3, p. 297–302, 2013.

2625 GALVIS-OVALLOS, F.; UETA, A. E.; MARQUES, G. D. O.; SARMENTO, A. M.
 2626 C.; ARAUJO, G.; SANDOVAL, C.; TOMOKANE, T. Y.; DA MATTA, V. L. R.; LAURENTI,
 2627 M. D.; GALATI, E. A. B. Detection of *pintomyia fischeri* (Diptera: Psychodidae) with
 2628 *leishmania infantum* (Trypanosomatida: Trypanosomatidae) promastigotes in a focus of
 2629 visceral leishmaniasis in Brazil. **Journal of Medical Entomology**, v. 58, n. 2, p. 830–836,
 2630 2020b.

2631 GAYTHORPE, K. A. M.; HAMLET, A.; JEAN, K.; RAMOS, D. G.; CIBRELUS, L.;
 2632 GARSKE, T.; FERGUSON, N. The global burden of yellow fever. **eLife**, v. 10, p. 1–22, 2021.
 2633 Disponível em: <<https://elifesciences.org/articles/64670>>.

2634 GINALDI, L.; MARTINIS, M. de; D'OSTILIO, A.; MARINI, L.; LORETO, M. F.;
 2635 QUAGLINO, D. The immune system in the elderly. **Immunologic Research**, v. 20, n. 2, p.
 2636 117–126, 1999.

2637 GIOVANETTI, M.; PINOTTI, F.; ZANLUCA, C.; FONSECA, V.; NAKASE, T.;
 2638 KOISHI, A. C.; TSCHA, M.; SOARES, G.; DORL, G. G.; MARQUES, A. E. M.; SOUSA, R.;
 2639 ADELINO, T. E. R.; XAVIER, J.; DE OLIVEIRA, C.; SILVA, S. P.; GUIMARAES, N. R.;
 2640 FRITSCH, H.; MARES-GUIA, M. A.; LEVY, F.; PASSOS, P. H.; SILVA, V. L.; PEREIRA,

2641 L. A.; MENDONÇA, A. F.; MACÊDO, I. L.; SOUSA, D. E. R.; COSTA, G. R. de T.;
 2642 CASTRO, M. B.; IANI, F. C. de M.; PEREIRA, M. A.; CAVALCANTE, K. R. L. J.; FREITAS,
 2643 A. R. R.; ALBUQUERQUE, C. F. C.; MACÁRIO, E. M.; DOS ANJOS, M. P. D.; RAMOS,
 2644 R. C.; CAMPOS, A. A. S.; PINTER, A.; CHAME, M.; ABDALLA, L.; RIEDIGER, I. N.;
 2645 RIBEIRO, S. P.; BENTO, A. I.; DE OLIVEIRA, T.; FREITAS, C.; MOURA, N. F. O.; FABRI,
 2646 A.; RODRIGUES, C. D. D. S.; SANTOS, C. C.; ALMEIDA, M. A. B.; DOS SANTOS, E.;
 2647 CARDOSO, J.; AUGUSTO, D. A.; KREMPSE, E.; MUCCI, L. F.; GATTI, R. R.;
 2648 CARDOSO, S. F.; FUCK, J. A. B.; LOPES, M. G. D.; BELMONTE, I. L.; SILVA, G. M. P.;
 2649 SOARES, M. R. F.; CASTILHOS, M. de M. S. de; SILVA, J. C. de S.; BISELTO JUNIOR,
 2650 A.; POUZATO, E. G.; TANABE, L. S.; ARITA, D. A.; MATSUO, R.; RAYMUNDO, J. dos
 2651 S.; SILVA, P. C. L.; SILVA, A. S. A. F.; SAMILA, S.; CARVALHO, G.; STABELI, R.;
 2652 NAVEGANTES, W.; MOREIRA, L. A.; FERREIRA, A. A. G.; PINHEIRO, G. G.; NUNES,
 2653 B. T. D.; MEDEIROS, D. B. de A.; CRUZ, A. C. R.; CUNHA, R. V. da; VAN VOORHIS, W.;
 2654 FILIPPIS, A. M. B. de; ALMIRON, M.; HOLMES, E. C.; RAMOS, D. G.; ROMANO, A.;
 2655 LOURENÇO, J.; ALCANTARA, L. C. J.; SANTOS, C. N. D. Genomic epidemiology sheds
 2656 light on the recent spatio-temporal dynamics of Yellow Fever virus and the spatial corridor that
 2657 fueled its ongoing emergence in southern Brazil. 2023. Disponível em:
 2658 <<https://doi.org/10.1101/2023.01.13.23284525>>.

2659 GOMES, R.; NASCIMENTO, E. F.; ARAÚJO, F. C. Por que os homens buscam menos
 2660 os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e
 2661 homens com ensino superior. **Cadernos de Saude Publica**, v. 23, n. 3, p. 565–574, 2007.

2662 GÓMEZ, M. M.; ABREU, F. V. S. de; SANTOS, A. A. C. dos; MELLO, I. S. de;
 2663 SANTOS, M. P.; RIBEIRO, I. P.; FERREIRA-DE-BRITO, A.; MIRANDA, R. M. de;
 2664 CASTRO, M. G. de; RIBEIRO, M. S.; LATERRIÈRE JUNIOR, R. da C.; AGUIAR, S. F.;
 2665 MEIRA, G. L. S.; ANTUNES, D.; TORRES, P. H. M.; MIR, D.; VICENTE, A. C. P.;
 2666 GUIMARÃES, A. C. R.; CAFFARENA, E. R.; BELLO, G.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA,
 2667 R.; BONALDO, M. C. Genomic and structural features of the yellow fever virus from the 2016
 2668 – 2017 Brazilian outbreak. **Journal of General Virology**, v. 99, p. 536–548, 2018.

2669 GUARIZ, H. R.; GUARIZ, F. R. Avaliação do Tamanho e Forma de Fragmentos
 2670 Florestais por Meio de Métricas de Paisagem para o Município de São Roque do Canaã,
 2671 Noroeste do Estado do Espírito Santo. **Revista Brasileira de Geografia Física**, v. 13, n. 05, p.
 2672 2139–2153, 2020. Disponível em: <<https://periodicos.ufpe.br/revistas/rbgfe>>. Acesso em 20 de
 2673 maio. 2022.

- 2674 GUO, C.; DU, Y.; SHEN, S. Q.; LAO, X. Q.; QIAN, J.; OU, C. Q. Spatiotemporal
2675 analysis of tuberculosis incidence and its associated factors in mainland China. **Epidemiology**
2676 **and Infection**, v. 145, n. 12, p. 2510–2519, 2017.
- 2677 GUTIÉRREZ, J. D.; ALTAMIRANDA-SAAVEDRA, M.; ÁVILA-JIMÉNEZ, J.;
2678 MARTINS, I. A.; VIRGINIO, F. Effect of environmental variables on the incidence of Visceral
2679 Leishmaniasis in Brazil and Colombia. **Acta Tropica**, v. 252, n. September 2023, 2024.
- 2680 HADDAD, S.; SIQUEIRA, F.; VARGAS, F. G. Analfabetismo Entre Jovens E Adultos
2681 No Brasil. **Revista Brasileira de Alfabetização - ABAlf**, v. 1, n. 2, p. 88–110, 2015.
- 2682 HAMLET, A.; RAMOS, D. G.; GAYTHORPE, K. A. M.; ROMANO, A. P. M.;
2683 GARSKE, T.; FERGUSON, N. M. Seasonality of agricultural exposure as an important
2684 predictor of seasonal yellow fever spillover in Brazil. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, 1
2685 dez. 2021.
- 2686 HAMRICK, P. N.; ALDIGHERI, S.; MACHADO, G.; LEONEL, D. G.; VILCA, L.
2687 M.; URIONA, S.; SCHNEIDER, M. C. Geographic patterns and environmental factors
2688 associated with human yellow fever presence in the Americas. **PLoS Neglected Tropical**
2689 **Diseases**, v. 11, n. 9, p. 1–27, 2017.
- 2690 HARHAY, M. O.; OLLIARO, P. L.; COSTA, D. L.; COSTA, C. H. N. Urban
2691 parasitology: Visceral leishmaniasis in Brazil. **Trends in Parasitology**, v. 27, n. 9, p. 403–409,
2692 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2011.04.001>>. Acesso em 13 de Jan.
2693 2024.
- 2694 HERNANDEZ, H. G.; BROWN, G. D.; LIMA, I. D.; COUTINHO, J. F.; WILSON, M.
2695 E.; NASCIMENTO, E. L. T.; JERONIMO, S. M. B.; PETERSEN, C. A.; OLESON, J. J.
2696 Hierarchical spatiotemporal modeling of human visceral leishmaniasis in Rio Grande do Norte,
2697 Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 17, n. 4, p. 1–26, 2023.
- 2698 HERVE, J. P.; ROSA, A. P. Ecologia da febre amarela no Brasil. **Rev. Fund. SESP**, v.
2699 28, n. 1, 1983.
- 2700 HOMMEL, M. Visceral leishmaniasis: Biology of the parasite. **Journal of Infection**,
2701 v. 39, n. 2, p. 101–111, 1999.
- 2702 HOTEZ, P. J. **Blue Marble Health: An Innovative Plan to Fight Diseases of the Poor**
2703 **amid Walth**. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2016. 224 p.

- 2704 HUANG, Z. Y. X.; DE BOER, W. F.; VAN LANGEVELDE, F.; OLSON, V.;
 2705 BLACKBURN, T. M.; PRINS, H. H. T. Species' Life-History Traits Explain Interspecific
 2706 Variation in Reservoir Competence: A Possible Mechanism Underlying the Dilution Effect.
 2707 **PLoS ONE**, v. 8, n. 1, p. 1–6, 2013.
- 2708 HUNTINGTON, M. K.; ALLISON, J. A. Y.; DAKOTA, S.; FALLS, S.; DAKOTA, S.;
 2709 NAIR, D.; EDWARDS, J. C.; VIRGINIA, W. Emerging Vector-Borne Diseases. **American**
 2710 **Family Physician**, v. 94, n. 7, p. 551–557, 2016.
- 2711 IBGE. Censo demográfico 2022: Alfabetização: Resultado do universo. **Ministério do**
 2712 **Planejamento e Orçamento**, p. 1–54, 2022. Disponível em:
 2713 <[https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/22827-censo-demografico-](https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/22827-censo-demografico-2022.html?=&t=publicacoes)
 2714 [2022.html?=&t=publicacoes](https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/22827-censo-demografico-2022.html?=&t=publicacoes)>. Acesso em: 14 de jul. 2024.
- 2715 IBGE. **IBGE divulga pela primeira vez as coordenadas geográficas dos endereços**
 2716 **do País**. Disponível em: <[https://agenciagov.ebc.com.br/noticias/202402/ibge-divulga-pela-](https://agenciagov.ebc.com.br/noticias/202402/ibge-divulga-pela-primeira-vez-as-coordenadas-geograficas-dos-enderecos-do-pais)
 2717 [primeira-vez-as-coordenadas-geograficas-dos-enderecos-do-pais](https://agenciagov.ebc.com.br/noticias/202402/ibge-divulga-pela-primeira-vez-as-coordenadas-geograficas-dos-enderecos-do-pais)>. Acesso em: 16 dez. 2024.
- 2718 IBGE; INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Biomass e**
 2719 **Sistema Costeiro-Marinho do Brasil: compatível com a escala 1:250 000**. Rio de Janeiro:
 2720 IBGE, 2019. v. 45168 p.
- 2721 ILACQUA, R. C.; MEDEIROS-SOUSA, A. R.; RAMOS, D. G.; OBARA, M. T.;
 2722 CERETTI-JUNIOR, W.; MUCCI, L. F.; MARRELLI, M. T.; LAPORTA, G. Z. Reemergence
 2723 of Yellow Fever in Brazil: The Role of Distinct Landscape Fragmentation Thresholds. **Journal**
 2724 **of Environmental and Public Health**, v. 2021, 2021.
- 2725 JESUS, J. G. de; GRÄF, T.; GIOVANETTI, M.; MARESGUIA, M. A.; XAVIER, J.;
 2726 MAIA, M. L.; FONSECAID, V.; FABRI, A.; SANTOS, R. F. Dos; PEREIRA, F. M.;
 2727 SANTOS, L. F. O.; DA SILVA, L. R. de O.; MAIA, Z. P. G.; CERQUEIRA, J. X. G.; THÈZE,
 2728 J.; ABADÉ, L.; CORDEIRO, M. de C. S.; TORQUATO, S. S. C.; SANTANA, E. B.; SILVA,
 2729 N. S. de J.; DOURADO, R. S. O.; ALVES, A. B.; GUEDES, A. D. S.; FILHO, P. M. da S.;
 2730 FARIA, N. R.; CAMPELO DE ALBUQUERQUE, C. F.; ABREU, A. L. de; ROMANO, A. P.
 2731 M.; CRODA, J.; SAID, R. F. D. C.; CUNHA, G. M.; CERQUEIRA, J. M. da F.; DE MELLO,
 2732 A. L. E. S.; DE FILIPPIS, A. M. B.; ALCANTARA, L. C. J. Yellow fever transmission in non-
 2733 human primates, Bahia, Northeastern Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 8,
 2734 p. 1–13, 1 ago. 2020.

- 2735 JOHANSSON, M. A.; VASCONCELOS, P. F. C.; STAPLES, J. E. The whole iceberg :
 2736 estimating the incidence of yellow fever virus infection from the number of severe cases.
 2737 **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 108, p. 482–487,
 2738 2014.
- 2739 KARAGIANNIS-VOULES, D. A.; SCHOLTE, R. G. C.; GUIMARÃES, L. H.;
 2740 UTZINGER, J.; VOUNATSOU, P. Bayesian Geostatistical Modeling of Leishmaniasis
 2741 Incidence in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 5, 2013.
- 2742 KAUL, R. B.; EVANS, M. V.; MURDOCK, C. C.; DRAKE, J. M. Spatio-temporal
 2743 spillover risk of yellow fever in Brazil. **Parasites and Vectors**, v. 11, n. 1, p. 1–12, 29 ago.
 2744 2018.
- 2745 KHROMAVA, A. Y.; EIDEX, R. B.; WELD, L. H.; KOHL, K. S.; BRADSHAW, R.
 2746 D.; CHEN, R. T.; CETRON, M. S. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced
 2747 age as a risk factor for serious adverse events. **Vaccine**, v. 23, n. 25, p. 3256–3263, 2005.
- 2748 KILPATRICK, A. M.; SALKELD, D. J.; TITCOMB, G.; HAHN, M. B. Conservation
 2749 of biodiversity as a strategy for improving human health and well-being. **Philosophical**
 2750 **Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 372, n. 1722, 2017.
- 2751 KLITTING, R.; GOULD, E. A.; PAUPY, C.; DE LAMBALLERIE, X. What does the
 2752 future hold for yellow fever virus? (I). **Genes**, v. 9, n. 6, p. 12–16, 2018.
- 2753 LACERDA, A. B.; DEL CASTILLO SAAD, L.; IKEFUTI, P. V.; PINTER, A.;
 2754 CHIARAVALLOTI-NETO, F. Diffusion of sylvatic yellow fever in the state of São Paulo,
 2755 Brazil. **Scientific Reports**, v. 11, n. 16277, p. 1–11, 1 dez. 2021.
- 2756 LAINSON, R.; RANGEL, B. F. Lutzomyia longipalpis and the eco-epidemiology of
 2757 American visceral leishmaniasis, with particular reference to Brazil - A review. **Memorias do**
 2758 **Instituto Oswaldo Cruz**, v. 100, n. 8, p. 811–827, 2005.
- 2759 LAPOLA, D. M.; MARTINELLI, L. A.; PERES, C. A.; OMETTO, J. P. H. B.;
 2760 FERREIRA, M. E.; NOBRE, C. A.; AGUIAR, A. P. D.; BUSTAMANTE, M. M. C.;
 2761 CARDOSO, M. F.; COSTA, M. H.; JOLY, C. A.; LEITE, C. C.; MOUTINHO, P.; SAMPAIO,
 2762 G.; STRASSBURG, B. B. N.; VIEIRA, I. C. G. Pervasive transition of the Brazilian land-use
 2763 system. **Nature Climate Change**, v. 4, n. 1, p. 27–35, 2014.
- 2764 LEACH, M.; BETT, B.; SAID, M.; BUKACHI, S.; SANG, R.; ANDERSON, N.;

- 2765 MACHILA, N.; KULESZO, J.; SCHATEN, K.; DZINGIRAI, V.; MANGWANYA, L.;
 2766 NTIAMOA-BAIDU, Y.; LAWSON, E.; AMPONSAH-MENSAH, K.; MOSES, L. M.;
 2767 WILKINSON, A.; GRANT, D. S.; KONINGA, J. Local disease – ecosystem – livelihood
 2768 dynamics: Reflections from comparative case studies in Africa. **Philosophical Transactions**
 2769 **of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 372, n. 1725, 2017.
- 2770 LEE, W. S.; WEBSTER, J. A.; MADZOKERE, E. T.; STEPHENSON, E. B.;
 2771 HERRERO, L. J. Mosquito antiviral defense mechanisms : a delicate balance between innate
 2772 immunity and persistent viral infection. **Parasites & Vectors**, p. 1–12, 2019. Disponível em:
 2773 <<https://doi.org/10.1186/s13071-019-3433-8>>.
- 2774 LI, S. L.; ACOSTA, A. L.; HILL, S. C.; BRADY, O. J.; ALMEIDA, M. A. B.;
 2775 CARDOSO, J. da C.; HAMLET, A.; MUCCI, L. F.; DE DEUS, J. T.; IANI, F. C. M.;
 2776 ALEXANDER, N. S.; WINT, G. R. W.; PYBUS, O. G.; KRAEMER, M. U. G.; FARIA, N. R.;
 2777 MESSINA, J. P. Mapping environmental suitability of *Haemagogus* and *Sabethes* spp .
 2778 mosquitoes to understand sylvatic transmission risk of yellow fever virus in Brazil. **PLoS**
 2779 **Neglected Tropical Diseases**, v. 16, n. 1, p. 1–21, 2022.
- 2780 LILIENFELD, A. M. **Foundations of Epidemiology**. New York: Oxford University
 2781 Press, 1978.
- 2782 LINDSEY, N. P.; RABE, I. B.; MILLER, E. R.; FISCHER, M.; STAPLES, J. E.
 2783 Adverse event reports following yellow fever vaccination , 2007 – 13. **Journal of Travel**
 2784 **Medicine**, v. 23, n. 5, p. 1–6, 2016.
- 2785 LOH, E. H.; ZAMBRANA-TORRELIO, C.; OLIVAL, K. J.; BOGICH, T. L.;
 2786 JOHNSON, C. K.; MAZET, J. A. K.; KARESH, W.; DASZAK, P. Targeting Transmission
 2787 Pathways for Emerging Zoonotic Disease Surveillance and Control. **Vector-Borne and**
 2788 **Zoonotic Diseases**, v. 15, n. 7, p. 432–437, 2015.
- 2789 MACHADO, C. A. L.; SEVÁ, A. da P.; DANTAS-TORRES, F.; HORTA, M. C. Spatial
 2790 analysis and epidemiological profile of visceral leishmaniasis, northeastern Brazil: A cross-
 2791 sectional study. **Acta Tropica**, v. 208, n. March, p. 105520, 2020. Disponível em:
 2792 <<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105520>>.
- 2793 MACHADO, C. A. L.; VALLE, D.; HORTA, M. C.; MEIGA, A. Y. Y.; SEVÁ, A. da
 2794 P. Patterns and drivers of Human Visceral Leishmaniasis in Pernambuco (Brazil) from 2007 to
 2795 2018. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 17, n. 2, p. 1–15, 2023.

- 2796 MADALOSSO, G.; FORTALEZA, C. M.; RIBEIRO, A. F.; CRUZ, L. L.;
2797 NOGUEIRA, P. A.; LINDOSO, J. A. L. American visceral leishmaniasis: Factors associated
2798 with lethality in the state of São Paulo, Brazil. **Journal of Tropical Medicine**, v. 2012, 2012.
- 2799 MANDELBROT, B. B. Fractals: Form, Chance, and Dimension. **Physics Today**, v. 32,
2800 n. 5, p. 65–66, 1979.
- 2801 MAPBIOMAS BRASIL. **Projeto MapBiomias – Coleção 8 da Série Anual de Mapas**
2802 **de Uso e Cobertura da Terra do Brasil**. Disponível em:
2803 <[https://plataforma.brasil.mapbiomas.org/cobertura?activeBaseMap=9&layersOpacity=100&
2804 activeModule=coverage&activeModuleContent=coverage%3Acoverage_main&activeYear=2
2805 022&mapPosition=-15.114553%2C-
2806 51.459961%2C4&timelineLimitsRange=1985%2C2022&baseParams\[terri](https://plataforma.brasil.mapbiomas.org/cobertura?activeBaseMap=9&layersOpacity=100&activeModule=coverage&activeModuleContent=coverage%3Acoverage_main&activeYear=2022&mapPosition=-15.114553%2C-51.459961%2C4&timelineLimitsRange=1985%2C2022&baseParams[terri)>. Acesso em: 21
2807 maio. 2023.
- 2808 MAYER, J. D. The role of spatial analysis and geographic data in the detection of
2809 disease causation. **Social Science and Medicine**, v. 17, n. 16, p. 1213–1221, 1983.
- 2810 MEDEIROS-SOUSA, A. R.; LANGE, M.; MUCCI, L. F.; MARRELLI, M. T.;
2811 GRIMM, V. Modelling the transmission and spread of yellow fever in forest landscapes with
2812 different spatial configurations. **Ecological Modelling**, v. 489, n. November 2023, 2024.
2813 Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/2023.11.11.566684>>.
- 2814 MELO, J. de O.; DANTAS-MEDEIROS, R.; MOREIRA, L. G. L.; GIORDANI, R. B.;
2815 ZUCOLOTTI, S. M. A Caatinga: Um bioma exclusivamente brasileiro. **Ciência & Cultura**,
2816 v. 75, n. 4, 2023.
- 2817 MIRANDA, C. do S. C.; DE SOUZA, B. C.; FILGUEIRAS, T. C. G. M.; DE SOUSA,
2818 A. M.; PEIXOTO, M. Ci. da S.; FILGUEIRAS, T. C. G. M.; MIRANDA, F. J. C.; ALTHOFF,
2819 S. L.; CARVALHO, R. G. C.; GONÇALVES, N. V. Visceral Leishmaniasis and Land Use and
2820 Cover in the Carajás Integration Region, Eastern Amazon, Brazil. **Tropical Medicine and**
2821 **Infectious Disease**, v. 7, n. 10, 2022.
- 2822 MONATH, T. P.; VASCONCELOS, P. F. C. Yellow fever. **Journal of Clinical**
2823 **Virology**, v. 64, p. 160–173, 1 mar. 2015.
- 2824 MOREIRA, I. V. D. **Vocabulário básico de meio ambiente (comp)**. 4. ed. Rio de
2825 Janeiro: PETROBRAS, Serviço de Comunicação Social, 1992. 246 p.

- 2826 MORENO, E. S.; BARATA, R. de C. B. Methodology for definition of yellow fever
2827 priority areas, based on environmental variables and multiple correspondence analyses. **PLoS**
2828 **Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 7, 2012.
- 2829 MUCCI, F. L.; MEDEIROS-SOUSA, A. R.; CERETTI-JR, W.; FERNANDES, A.;
2830 CAMARGO, A. A.; EVANGELISTA, E.; CHRISTIE, R. de O.; MONTES, J.; TEIXEIRA, R.
2831 S.; MARRELLI, M. T. Haemagogus leucocelaenus and other mosquitoes potentially associated
2832 with sylvatic yellow fever in Cantareira State Park In the São Paulo Metropolitan Area. **Journal**
2833 **of the American Mosquito Control Association**, v. 32, n. 4, p. 329–332, 2016.
- 2834 MÜLLER, R.; REUSS, F.; KENDROVSKI, V.; MONTAG, D. Vector-Borne Diseases.
2835 In: MARSELLE, M. R.; STADLER, J.; KORN, H.; IRVINE, K. N.; BONN, A. **Biodiversity**
2836 **and Health in the Face of Climate Change**. [s.l.] Springer Open, 2019. p. 67–90.
- 2837 MYERS, N.; MITTERMEIER, R. A.; MITTERMEIER, C. G.; FONSECA, G. A. B. da;
2838 KENT, J. Biodiversity hotspots for conservation priorities. **Nature**, v. 403, p. 853–858, 2000.
- 2839 NAKASE, T.; GIOVANETTI, M.; OBOLSKI, U.; LOURENÇO, J. Global
2840 transmission suitability maps for dengue virus transmitted by Aedes aegypti from 1981 to 2019.
2841 **Nature**, v. 10, n. 275, p. 1–14, 2023. Disponível em:
2842 <<https://doi.org/10.1101/2022.11.04.22281958>>.
- 2843 NAVA, A.; SHIMABUKURO, J. S.; CHMURA, A. A.; LUZ, S. L. B. The impact of
2844 global environmental changes on infectious disease emergence with a focus on risks for Brazil.
2845 **ILAR Journal**, v. 58, n. 3, p. 393–400, 2017.
- 2846 NIETO, P.; MALONE, J. B.; BAVIA, M. E. Ecological niche modeling for visceral
2847 leishmaniasis in the state of Bahia, Brazil, using genetic algorithm for rule-set prediction and
2848 growing degree day-water budget analysis. **Geospatial health**, v. 1, n. 1, p. 115–126, 2006.
- 2849 OKWOR, I.; UZONNA, J. Social and economic burden of human leishmaniasis.
2850 **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 94, n. 3, p. 489–493, 2016.
- 2851 OLIVEIRA, C. D.; ASSUNÇÃO, R. M.; REIS, I. A.; PROIETTI, F. A. Spatial
2852 distribution of human and canine visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais State,
2853 Brasil, 1994-1997. **Cadernos de saúde pública / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo**
2854 **Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública**, v. 17, n. 5, p. 1231–1239, 2001.
- 2855 OLIVEIRA, C. H. de; ANDRADE, M. S.; CAMPOS, F. S.; CARDOSO, J. da C.;

- 2856 GONÇALVES-DOS-SANTOS, M. E.; OLIVEIRA, R. S.; AQUINO-TEIXEIRA, S. M.;
 2857 CAMPOS, A. A. S.; ALMEIDA, M. A. B.; SIMONINI-TEIXEIRA, D.; SEVÁ, A. da P.;
 2858 TEMPONI, A. O. D.; MAGALHÃES, F. M.; MENEZES, A. S. da S.; LOPES, B. T.;
 2859 ALMEIDA, H. P.; PEDROSO, A. L.; GONÇALVES, G. P.; CHAVES, D. C. C.; MENEZES,
 2860 G. G. de; BERNAL-VALLE, S.; MÜLLER, N. F. D.; JANSSEN, L.; SANTOS, E. Dos;
 2861 MARES-GUIA, M. A.; ALBUQUERQUE, G. R.; ROMANO, A. P. M.; FRANCO, A. C.;
 2862 RIBEIRO, B. M.; ROEHE, P. M.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R.; VIEIRA, F.; DE ABREU,
 2863 S. Yellow Fever Virus Maintained by Sabethes Mosquitoes during the Dry Season in Cerrado,
 2864 a Semiarid Region of Brazil, in 2021. **Viruses**, v. 15, p. 757, 2023.
- 2865 OLIVEIRA, V.; AEZABE, C.; OLIVEIRA, M. **Mulheres Rurais - Censo agro 2017**.
 2866 Disponível em: <<https://www.embrapa.br/documents/10180/1645386/Mulheres+Rurais+-+Censo+Agro+2017/fc59f4c6-c94d-6b78-887d-5a64b1a70a7d>>. Acesso em: 27 out. 2023.
- 2868 OLIVERO, J.; FA, J. E.; REAL, R.; MÁRQUEZ, A. L.; FARFÁN, M. A.; VARGAS,
 2869 J. M.; GAVEAU, D.; SALIM, M. A.; PARK, D.; SUTER, J.; KING, S.; LEENDERTZ, S. A.;
 2870 SHEIL, D.; NASI, R. Recent loss of closed forests is associated with Ebola virus disease
 2871 outbreaks. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–9, 2017.
- 2872 OPAS; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Control de la fiebre
 2873 amarilla: guía práctica. **603**, 2005.
- 2874 OPAS; ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD; ORGANIZACIÓN
 2875 MUNDIAL DE LA SALUD. **Atlas interactivo de Leishmaniasis en las Américas: Aspectos**
 2876 **clínicos y diagnósticos diferenciales**. Washington DC: Organización Panamericana de la
 2877 Salud, 2020.
- 2878 ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL
 2879 DA SAÚDE. Alerta Epidemiológico: Febre Amarela. 31 de agosto de 2022. p. 1–7, 2022.
- 2880 OSTFELD, R. S.; KEESING, F. Biodiversity series: The function of biodiversity in the
 2881 ecology of vector-borne zoonotic diseases. **Canadian Journal of Zoology**, v. 78, n. 12, p.
 2882 2061–2078, 2000.
- 2883 OTTAR N. BJØRNSTAD. **Epidemics: Models and Data using R**. [s.l.] Springer
 2884 Nature Switzerland AG, 2018. 1–318 p.
- 2885 PACE, D. Leishmaniasis. **Journal of Infection**, v. 69, n. S1, p. S10–S18, 2014.

- 2886 PAGLIA, A. P.; FONSECA, G. A. B.; RYLANDS, A. B.; HERRMANN, G.; AGUIAR,
2887 L. M. S.; CHIARELLO, A. G.; LEITE, Y. L. R.; COSTA, L. P.; SICILIANO, S.; KIERULFF,
2888 M. C. M.; MENDES, S. L.; TAVARES, V. da C.; MITTERMEIER, R. A.; PATTON, J. L.
2889 **Lista anotada dos mamíferos do Brasil / Annotated Checklist of Brazilian Mammals. 2.**
2890 ed. Arlington, VA: Conservation International, 2012. 76 p.
- 2891 PAHO, P. A. H. O. **Manual de procedimentos para la vigilancia y el control de las**
2892 **leishmaniasis en la región de las américas. 2. ed.** [s.l: s.n.]7–49 p.
- 2893 PAHO; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **YELLOW FEVER.**
2894 Disponível em: <<https://www.paho.org/en/topics/yellow-fever>>.
- 2895 PAHO; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **YELLOW FEVER:**
2896 **Occupation Sector of Confirmed Human Cases, 2000-2014.** Disponível em:
2897 <https://ais.paho.org/hip/viz/ed_yellowfever.asp>. Acesso em: 14 de jul. 2022.
- 2898 PAHO; WHO. Leishmaniasis: Epidemiological Report for the Americas. **No. 11,**
2899 **December 2022,** n. 11, p. 12, 2022. Disponível em:
2900 <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/56831>>. Acesso em: 14 de jul. 2022.
- 2901 PAHO; WHO. Leishmaniasis: Epidemiological report on the Region of the Americas.
2902 **No. 13, December 2024,** n. 13, p. 11, 2024. Disponível em:
2903 <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/63165>>. Acesso em: 08 de mar, 2024.
- 2904 PAIM, J.; TRAVASSOS, C.; ALMEIDA, C.; BAHIA, L.; MACINKO, J. The Brazilian
2905 health system: History, advances, and challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9779, p. 1778–1797,
2906 2011.
- 2907 PALATNIK-DE-SOUSA, C. B.; DOS SANTOS, W. R.; FRANÇA-SILVA, J. C.; DA
2908 COSTA, R. T.; BARBOSA REIS, A.; PALATNIK, M.; MAYRINK, W.; GENARO, O. Impact
2909 of canine control on the epidemiology of canine and human visceral leishmaniasis in Brazil.
2910 **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 65, n. 5, p. 510–517, 2001.
- 2911 PARREIRAS, T. C.; BOLFE, É. L. Expansão e Intensificação da Agropecuária no
2912 Cerrado. **Embrapa Agricultura Digital**, p. 1–23, 2023.
- 2913 PASTORINO, A. C.; JACOB, C. M. A.; OSELKA, G. W.; CARNEIRO-S; AMPAIO,
2914 M. M. S. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais Visceral. **Jornal de**
2915 **Pediatria**, v. 78, n. 2, p. 120–127, 2002.

- 2916 PEREIRA, M. A.; SANTOS, R.; OLIVEIRA, R.; COSTA, L.; PRATA, A.;
 2917 GONÇALVES, V.; ROQUETTE, M.; VALA, H.; SANTOS-GOMES, G. Prognostic factors
 2918 and life expectancy in canine leishmaniosis. **Veterinary Sciences**, v. 7, n. 3, 2020.
- 2919 PFEIFFER, D. U.; ROBINSON, T. P.; STEVENSON, M.; STEVENS, K. B.; ROGERS,
 2920 D. J.; CLEMENTS, A. C. A. **Spatial Analysis in Epidemiology**. New York: Oxford University
 2921 Press Inc, 2008. 81–109 p.
- 2922 PIGNATI, W. A.; E LIMA, F. A. N. de S.; DE LARA, S. S.; CORREA, M. L. M.;
 2923 BARBOSA, J. R.; LEÃO, L. H. D. C.; PIGNATTI, M. G. Spatial distribution of pesticide use
 2924 in Brazil: a strategy for Health Surveillance. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 22, n. 10, p. 3281–
 2925 3293, 2017.
- 2926 PINHEIRO, G. G.; ROCHA, M. N.; OLIVEIRA, M. A. de; MOREIRA, L. A.;
 2927 ANDRADE FILHO, J. D. Detection of Yellow Fever Virus in Sylvatic Mosquitoes during
 2928 Disease Outbreaks of 2017 – 2018. **Insects**, v. 10, n. 136, p. 1–12, 2019.
- 2929 PINTO, C. S.; CONFALONIERI, U. E. C.; MASCARENHAS, B. M. Ecology of
 2930 Haemagogus sp. and Sabethes sp. (Diptera: Culicidae) in relation to the microclimates of the
 2931 Caxiuanã National Forest, Pará, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, p. 592–
 2932 598, 2009.
- 2933 POSSAS, C.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R.; TAUIL, P. L.; PINHEIRO, F. de P.;
 2934 PISSINATTI, A.; DA CUNHA, R. V.; FREIRE, M.; MARTINS, R. M.; HOMMA, A. Yellow
 2935 fever outbreak in Brazil: The puzzle of rapid viral spread and challenges for immunisation.
 2936 **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 10, p. 1–12, 2018.
- 2937 POSTLER, T. S.; BEER, M.; BLITVICH, B. J.; BUKH, J.; LAMBALLERIE, X. de;
 2938 DREXLER, J. F.; IMRIE, A.; KAPOOR, A.; KARGANOVA, G. G.; LEMEY, P.;
 2939 LOHMANN, V.; SIMMONDS, P.; SMITH, D. B.; STAPLETON, J. T.; KUHN, J. H.
 2940 Renaming of the genus Flavivirus to Orthoflavivirus and extension of binomial species names
 2941 within the family Flaviviridae. **Archives of Virology**, v. 168, n. 9, p. 1–7, 2023. Disponível
 2942 em: <<https://doi.org/10.1007/s00705-023-05835-1>>.
- 2943 PRIST, P. R.; TAMBOSI, L. R.; MUCCI, L. F.; PINTER, A.; SOUZA, R. P. de;
 2944 MUYLAERT, R. de L.; RHODES, J. R.; COMIN, C. H.; COSTA, L. da F.; D'AGOSTINI, T.
 2945 L.; DEUS, J. T. de; PAVÃO, M.; PORT-CARVALHO, M.; SAAD, L. D. C.; SALLUM, M. A.
 2946 M.; SPINOLA, R. M. F.; METZGER, J. P. Roads and forest edges facilitate yellow fever virus

- 2947 dispersion. **Journal of Applied Ecology**, v. 59, n. 1, p. 4–17, 1 jan. 2022.
- 2948 QUEIROZ, L. P.; CARDOSO, D.; FERNANTES, M.; MORO, M. Diversity and
 2949 evolution of flowering plants of the Caatinga domain. In: SILVA, J. C.; LEAL, I.;
 2950 TABARELLI, M. **Caatinga: the largest tropical dry forest region in South America**. [s.l.]
 2951 Springer, 2017.
- 2952 RAJESH, K.; SANJAY, K. Change in global Climate and Prevalence of Visceral
 2953 Leishmaniasis. **International Journal of Scientific and Research Publications**, v. 3, n. 1, p.
 2954 2250–3153, 2013.
- 2955 REIS, L. L.; DA SILVA BALIEIRO, A. A.; FONSECA, F. R.; GONÇALVES, M. J. F.
 2956 Visceral leishmaniasis and its relationship with climate and environmental factors in the state
 2957 of Tocantins, Brazil, from 2007 to 2014. **Cadernos de Saude Publica**, v. 35, n. 1, p. 1–14,
 2958 2019.
- 2959 REITHER, P. Climate Change and Mosquito-Borne Disease. **Environment**
 2960 **International**, v. 109, n. 1, p. 141–161, 2001.
- 2961 REITHINGER, R.; DUJARDIN, J. C.; LOUZIR, H.; PIRMEZ, C.; ALEXANDER, B.;
 2962 BROOKER, S. Cutaneous leishmaniasis. **Lancet Infectious Diseases**, v. 7, n. 9, p. 581–596,
 2963 2007.
- 2964 REZENDE, I. M.; SACCHETTO, L.; MELLO, E. M. de; ALVES, P. A.; IANI, F. C.
 2965 de M.; ADELINO, T. É. R.; DUARTE, M. M.; CURY, A. L. F.; BERNARDES, A. F. L.;
 2966 SANTOS, T. A.; PEREIRA, L. S.; DUTRA, M. R. T.; RAMALHO, D. B.; DE THOISY, B.;
 2967 KROON, E. G.; TRINDADE, G. de S.; DRUMOND, B. P. Persistence of Yellow fever virus
 2968 outside the Amazon Basin, causing epidemics in Southeast Brazil, from 2016 to 2018. **PLoS**
 2969 **Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 6, p. 1–12, 2018. Disponível em:
 2970 <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006538>>.
- 2971 RIBEIRO, C. J. N.; DOS SANTOS, A. D.; LIMA, S. V. M. A.; DA SILVA, E. R.;
 2972 RIBEIRO, B. V. S.; DUQUE, A. M.; PEIXOTO, M. V. S.; DOS SANTOS, P. L.; DE
 2973 OLIVEIRA, I. M.; LIPSCOMB, M. W.; DE ARAÚJO, K. C. G. M.; DE MOURA, T. R. Space-
 2974 time risk cluster of visceral leishmaniasis in brazilian endemic region with high social
 2975 vulnerability: An ecological time series study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 1,
 2976 p. 1–20, 2021.
- 2977 RIVAS, G. B.; DE SOUZA, N. A.; PEIXOTO, A. A.; BRUNO, R. V. Effects of

- 2978 temperature and photoperiod on daily activity rhythms of *Lutzomyia longipalpis* (Diptera:
2979 Psychodidae). **Parasites and Vectors**, v. 7, n. 1, p. 1–9, 2014.
- 2980 ROMANO, A. P. M.; COSTA, Z. G. A.; RAMOS, D. G.; ANDRADE, M. A.; DE
2981 JAYME, V. S.; ALMEIDA, M. A. B.; VETTORELLO, K. C.; MASCHERETTI, M.;
2982 FLANNERY, B. Yellow Fever Outbreaks in Unvaccinated Populations, Brazil, 2008-2009.
2983 **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 3, 2014.
- 2984 ROMANO, A. P. M.; RAMOS, D. G.; ARAÚJO, F. A. A.; SIQUEIRA, G. A. M. de;
2985 RIBEIRO, M. P. D.; LEAL, S. G.; ELKHOURY, A. N. M. S. **Febre amarela no Brasil:
2986 recomendações para a vigilância, prevenção e controle** *Epidemiol. Serv. Saúde*. [s.l.: s.n.].
- 2987 RYTKÖNEN, M. J. Not all maps are equal: GIS and spatial analysis in epidemiology.
2988 **International journal of circumpolar health**, v. 63, n. 1, p. 9–24, 2004.
- 2989 SACCHETTO, L.; DRUMOND, B. P.; HAN, B. A.; NOGUEIRA, M. L.; VASILAKIS,
2990 N. Re-emergence of yellow fever in the neotropics - Quo vadis? **Emerging Topics in Life
2991 Sciences**, v. 4, n. 4, p. 411–422, 2020.
- 2992 SALDIVA, P. **Fatores econômicos e sociais influenciam qualidade da saúde nas
2993 cidades**. Disponível em: <[https://jornal.usp.br/radio-usp/fatores-economicos-e-sociais-
2994 influenciam-qualidade-da-saude-nas-cidades/](https://jornal.usp.br/radio-usp/fatores-economicos-e-sociais-influenciam-qualidade-da-saude-nas-cidades/)>. Acesso em: 19 jan. 2025.
- 2995 SALOMÓN, O. D.; FELICIANGELI, M. D.; QUINTANA, M. G.; AFONSO, M. M.
2996 D. S.; RANGEL, E. F. *Lutzomyia longipalpis* urbanisation and control. **Memorias do Instituto
2997 Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 7, p. 831–846, 2015.
- 2998 SAMMATAT, S.; LEKDEE, K. Generalized linear mixed models for spatio-temporal
2999 data with an application to Leptospirosis in Thailand. **Applied Mathematical Sciences**, v. 12,
3000 n. 28, p. 1357–1366, 2018.
- 3001 SANTOS, T. P. dos; ROIZ, D.; ABREU, F. V. S. de; LUZ, S. L. B.; SANTALUCIA,
3002 M.; JIOLLE, D.; NEVES, M. S. A. S.; SIMARD, F.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R.;
3003 PAUPY, C. Potential of *Aedes albopictus* as a bridge vector for enzootic pathogens at the urban-
3004 forest interface in Brazil. **Emerging Microbes and Infections**, v. 7, n. 191, p. 1–8, 2018.
- 3005 SAPORITO, L.; GIAMMANCO, G. M.; DE GRAZIA, S.; COLOMBA, C. Visceral
3006 leishmaniasis: Host-parasite interactions and clinical presentation in the immunocompetent and
3007 in the immunocompromised host. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 8, p.

- 3008 e572–e576, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2012.12.024>>.
- 3009 SEVÁ, A. da P.; MAO, L.; GALVIS-OVALLOS, F.; OLIVEIRA, K. M. M.;
 3010 OLIVEIRA, F. B. S.; ALBUQUERQUE, G. R. Spatio-temporal distribution and contributing
 3011 factors of tegumentary and visceral leishmaniasis: A comparative study in Bahia, Brazil.
 3012 **Spatial and Spatio-temporal Epidemiology**, v. 47, n. May 2021, 2023.
- 3013 SEVÁ, A. da P.; MAO, L.; GALVIS-OVALLOS, F.; TUCKER LIMA, J. M.; VALLE,
 3014 D. Risk analysis and prediction of visceral leishmaniasis dispersion in São Paulo State, Brazil.
 3015 **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 2, p. 1–17, 2017.
- 3016 SEVÁ, A. P.; OVALLOS, F. G.; AMAKU, M.; CARRILLO, E.; MORENO, J.;
 3017 GALATI, E. A. B.; LOPES, E. G.; SOARES, R. M.; FERREIRA, F. **Canine-based strategies**
 3018 **for prevention and control of visceral leishmaniasis in Brazil** **PLoS ONE** 2016.
- 3019 SHEETS, D.; MUBAYI, A.; KOJOUHAROV, H. V. Impact of socio-economic
 3020 conditions on the incidence of visceral leishmaniasis in Bihar, India. **International Journal of**
 3021 **Environmental Health Research**, v. 20, n. 6, p. 415–430, 2010.
- 3022 SHERLOCK, I. A. Ecological interactions of visceral leishmaniasis in the State of
 3023 Bahia, Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 91, n. 6, p. 671–683, 1996.
- 3024 SHOPE, R. Global climate change and infectious diseases. **International Journal of**
 3025 **Occupational and Environmental Medicine**, v. 2, n. 1, p. 11–19, 2011.
- 3026 SILVA, C. M. da. Entre Fênix e Ceres: A grande aceleração e a fronteira agrícola no
 3027 Cerrado. **Varia Historia**, v. 34, n. 65, p. 409–444, 2018.
- 3028 SILVA, M. A. da; ZEILHOFER, P.; SANTOS, E. S. dos; RIBEIRO, A. L. M.;
 3029 MIYAZAKI, R. D.; SANTOS, M. A. dos. Padrões espaço-temporais de *Haemagogus*
 3030 *janthinomys* e *leucocelaenus* na área de influência da usina hidroelétrica APM-Manso, MT.
 3031 **Hygeia - Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, v. 6, n. 10, p. 77–89, 2010a.
- 3032 SILVA, F. S.; DE CARVALHO, L. P. C.; CARDOZO, F. P.; MORAES, J. L. P.;
 3033 REBÊLO, J. M. M. Sand flies (Diptera: Psychodidae) in a Cerrado area of the Maranhão state,
 3034 Brazil. **Neotropical Entomology**, v. 39, n. 6, p. 1032–1038, 2010b.
- 3035 SILVA, J. dos S.; ALENCAR, J.; COSTA, J. M.; SEIXAS-LOROSA, E.;
 3036 GUIMARÃES, A. É. Feeding patterns of mosquitoes (Diptera: Culicidae) in six Brazilian
 3037 environmental preservation areas. **Journal of Vector Ecology**, v. 37, n. 2, p. 342–350, 2012.

- 3038 SILVA, N. I. O.; SACCHETTO, L.; REZENDE, I. de M.; TRINDADE, G. de S.;
 3039 LABEAUD, A. D.; DE THOISY, B.; DRUMOND, B. P. Recent sylvatic yellow fever virus
 3040 transmission in Brazil: The news from an old disease. **Virology Journal**, v. 17, n. 9, p. 1–12,
 3041 23 jan. 2020.
- 3042 SOPER, F. L. The elimination of urban yellow fever in the Americas through the
 3043 eradication of *Aedes aegypti*. **American journal of public health**, v. 53, p. 7–16, 1963.
- 3044 SOS MATA ATLÂNTICA. **A Mata Atlântica é a floresta mais devastada do Brasil**.
 3045 Disponível em: <<https://www.sosma.org.br/causas/mata-atlantica/>>.
- 3046 TARTAGLIA, T. T. S.; PACCA, C. C. Febre amarela no Brasil. **Revista de Medicina**,
 3047 v. 98, n. 5, p. 334–340, 2019.
- 3048 TAUILL, P. L. The status of infectious disease in the amazon region. **Emerging**
 3049 **Infectious Diseases**, v. 15, n. 4, p. 625, 2009.
- 3050 TAUILL, P. L. Aspectos críticos do controle da febre amarela no Brasil. **Revista de**
 3051 **Saúde Pública**, v. 44, n. 3, p. 555–558, 2010.
- 3052 THOISY, B. de; SILVA, N. I. O.; SACCHETTO, L.; TRINDADE, G. de S.; DRUMON,
 3053 B. P. Spatial epidemiology of yellow fever : Identification of determinants of the 2016- 2018
 3054 epidemics and at-risk areas in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 10, p. 1–
 3055 22, 2020.
- 3056 THRUSFIELD, M. **Veterinary Epidemiology**. [s.l: s.n.]1513–1528 p.
- 3057 TUBOI, S. H.; COSTA, Z. G. A.; VASCONCELOS, P. F. da C.; HATCH, D. Clinical
 3058 and epidemiological characteristics of yellow fever in Brazil: analysis of reported cases 1998-
 3059 2002. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 101, n. 2, p.
 3060 169–175, 2007.
- 3061 URSINE, R. L.; DIAS, J. V. L.; MORAIS, H. A.; PIRES, H. H. R. Human and canine
 3062 visceral leishmaniasis in an emerging focus in Araçuaí, minas gerais: Spatial distribution and
 3063 socio-environmental factors. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 111, n. 8, p. 505–511,
 3064 2016.
- 3065 VALERO, N. N. H.; URIARTE, M. Environmental and socioeconomic risk factors
 3066 associated with visceral and cutaneous leishmaniasis: a systematic review. **Parasitology**
 3067 **Research**, v. 119, n. 2, p. 365–384, 2020.

- 3068 VASCONCELOS, P. F. C.; COSTA, Z. G.; TRAVASSOS DA ROSA, E. S.; LUNA,
3069 E.; RODRIGUES, S. G.; BARROS, V. L. R. S.; DIAS, J. P.; MONTEIRO, H. A. O.; OLIVA,
3070 O. F. P.; VASCONCELOS, H. B.; OLIVEIRA, R. C.; SOUSA, M. R. S.; BARBOSA DA
3071 SILVA, J.; CRUZ, A. C. R.; MARTINS, E. C.; TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S. Epidemic of
3072 jungle yellow fever in Brazil, 2000: Implications of climatic alterations in disease spread.
3073 **Journal of Medical Virology**, v. 65, n. 3, p. 598–604, 2001.
- 3074 VASCONCELOS, P. F. C.; QUARESMA, J. A. S. Yellow Fever. *In*: MEHLHORN, H.;
3075 HEUKELBACH, J. **Infectious Tropical Diseases and One Health in Latin America**. [s.l.]
3076 Springer, 2022. p. 1–18.
- 3077 VASCONCELOS, P. F. da C. Febre amarela. **Revista da Sociedade Brasileira de**
3078 **Medicina Tropical**, v. 36, n. 2, p. 275–293, 2003.
- 3079 VERAS, M. A. S. M.; FLANNERY, B.; MORAES, J. C. de; TEIXEIRA, A. M. da S.;
3080 LUNA, E. J. A. Yellow fever vaccination coverage among children in Brazilian capitals.
3081 **Vaccine**, v. 28, p. 6478–6482, 2010.
- 3082 VIEIRA, C. P.; OLIVEIRA, A. M.; RODAS, L. A. C.; DIBO, M. R.; GUIRADO, M.
3083 M.; NETO, F. C. Temporal, spatial and spatiotemporal analysis of the occurrence of visceral
3084 leishmaniasis in humans in the City of Birigui, State of São Paulo, from 1999 to 2012. **Revista**
3085 **da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, n. 3, p. 350–358, 2014.
- 3086 VON ZUBEN, A. P. B.; DONALÍSIO, M. R. Difficulties in implementing the
3087 guidelines of the Brazilian Visceral Leishmaniasis Control Program in large cities. **Cad. Saúde**
3088 **Pública**, v. 32, n. 6, p. 1–11, 2016.
- 3089 WERNECK, G. L.; COSTA, C. H. N.; WALKER, A. M.; DAVID, J. R.; WAND, M.;
3090 MAGUIRE, J. H. The urban spread of visceral leishmaniasis: Clues from spatial analysis.
3091 **Epidemiology**, v. 13, n. 3, p. 364–367, 2002.
- 3092 WERNECK, G. L.; MAGUIRE, J. H. Spatial modeling using mixed models: an ecologic
3093 study of visceral leishmaniasis in Teresina, Piauí State, Brazil Modelagem. **Cadernos de Saúde**
3094 **Pública**, v. 18, n. 3, p. 633–637, 2002.
- 3095 WHO. **Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical**
3096 **diseases: second WHO report on neglected diseases**. Geneva, Switzerland: WHO Press,
3097 2013.

3098 WHO; WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Vector-borne diseases**. Disponível em:
 3099 <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases#:~:text=Key>
 3100 facts,infection transmitted by Anopheline mosquitoes.>. Acesso em: 25 jun. 2024.

3101 WHO; WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Leishmaniasis**. Disponível em:
 3102 <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>>. Acesso em: 3 jul. 2023.

3103 WILK-DA-SILVA, R.; MEDEIROS-SOUSA, A. R.; LAPORTA, G. Z.; MUCCI, L. F.;
 3104 PRIST, P. R.; MARRELLI, M. T. The influence of landscape structure on the dispersal pattern
 3105 of yellow fever virus in the state of São Paulo. **Acta Tropica**, v. 228, n. December 2021, 2022.

3106 WILK-DA-SILVA, R.; MUCCI, L. F.; CERETTI-JUNIOR, W.; DUARTE, A. M. R.
 3107 de C.; MARRELLI, M. T.; MEDEIROS-SOUSA, A. R. Influence of landscape composition
 3108 and configuration on the richness and abundance of potential sylvatic yellow fever vectors in a
 3109 remnant of Atlantic Forest in the city of São Paulo, Brazil. **Acta Tropica**, v. 204, n. February,
 3110 p. 105385, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105385>>.

3111 WORLD HEALTH ORGANIZATION. Vaccine-preventable diseases and vaccines. *In*:
 3112 **International Travel and Health**. [s.l: s.n.]p. 1–53.

3113

3114

APÊNDICE A - Capítulo I (Supporting Information)

S1 Table. Variables, Sources, Descriptions and Application in Each Model of YF Cases in Municipalities within the Atlantic Forest Biome of Brazil (2016-2020).

VARIABLE	SOURCE	CODE	DESCRIPTION	NHP CASE MODEL	HUMAN CASE MODEL
Confirmed Cases of Yellow Fever					
Ethnicity	open data-SUS	prapl	1 for presence; 0 for absence	D	I
Human population	open data-SUS	prfHL	$\frac{\text{cases number}_{19}}{\text{number of inhabitants}_{19}} \times 10100$	+	D
Land use and vegetation coverage area (%)	MapBiomas Brazil				
Pasture and Mosaic Agriculture and Pasture		agppa	Pasture (%) + Mosaic Agriculture and Pasture (%)	I	I
Forest Formation		forf		I	I
Reforestation of Forest Formation		refr	$\left(\frac{forf}{forf_{t-1}} \times 100\right) - 100; re > 0$	I	I
Deforestation of Forest Formation		defl	$\left(\frac{forf}{forf_{t-1}} \times 100\right) - 100; re < 0$	I	I
Wooded Restinga		forw		I	I
Reforestation of Wooded Restinga		refw	$\left(\frac{forw}{forw_{t-1}} \times 100\right) - 100; re > 0$	I	I

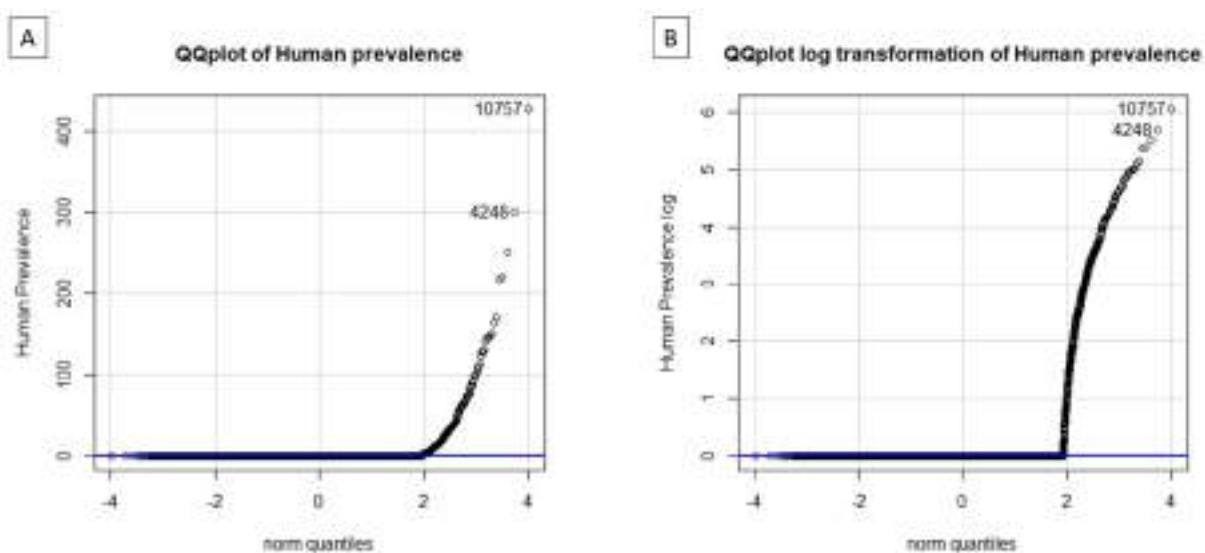
Delineation of Altered Regions		delip	$\frac{A_{del}}{A_{del_{max}}} \times 100) - 100$, $del < 0$	I	I
Other non-forest formation		otherf		I	I
Perennial Crop		percn	Coffee Crop (%) + Other Perennial Crop (%)	I	I
Temporary Crop		ctemp		I	I
Wetlands and River, lake and ocean		wtrp	Wetlands(%) + River, lake and ocean (%)	I	I
Savanna Formation and Grassland		swamp	Savanna Formation (%) + Grassland (%)	I	I
Urban and Other non-vegetated area		urban	Urban area(%) + Other non-vegetated area (%)	— ^a	I
Climatological and Environmental					
Forest Fragmentation Index (km ²)		frag	$\frac{\text{average of forest fragmentation perimeters in km}}{\text{average of forest fragmentation area in km}^2}$	I	I
Average Temperature (°C)	Increasing Climate Change Scenario (IER%)	tempd	$\frac{\sum \text{monthly average temperature}_{20}}{12}$	I	I
Temperature Range(°C)		tempd	maximum monthly average temperature ₂₀ – minimum monthly average temperature ₂₀	I	I

Average Rainfall (mm/day)	Documente Climate Change Services (ERAS)	pluvi	$\frac{\sum \text{monthly average rainfall}_{t0}}{12}$	I	I
Rainfall Range		amplp	maximum monthly average rainfall _{t0} – minimum monthly average rainfall _{t0}	I	I
Average Humidity (%)	Documente Climate Change Services (FRAS)	umid	$\frac{\sum \text{monthly average humidity}_{t0}}{12}$	I	I
Humidity Range		amplh	maximum monthly average humidity _{t0} – minimum monthly average humidity _{t0}	I	I
Altitude (m)	Instituto de Pesquisas e Estudos Florestais	altit		I	I
Köppen Climate Index	(Alvares et al., 2013)	kaw	1 for presence; 0 for absence		
Cla		kcla	1 for presence; 0 for absence		
Human Vaccination and Coverage Strategy					
Infant vaccine coverage (%)	Data-BRIS - tabnet	covbr	Targeted population (>1 year old)	I	I
NHP species presence	(Gual et al., 2019)				
Alouatta sp.		nhpai	1 for presence; 0 for absence		
Callicebus sp.		nhpai	1 for presence; 0 for absence		

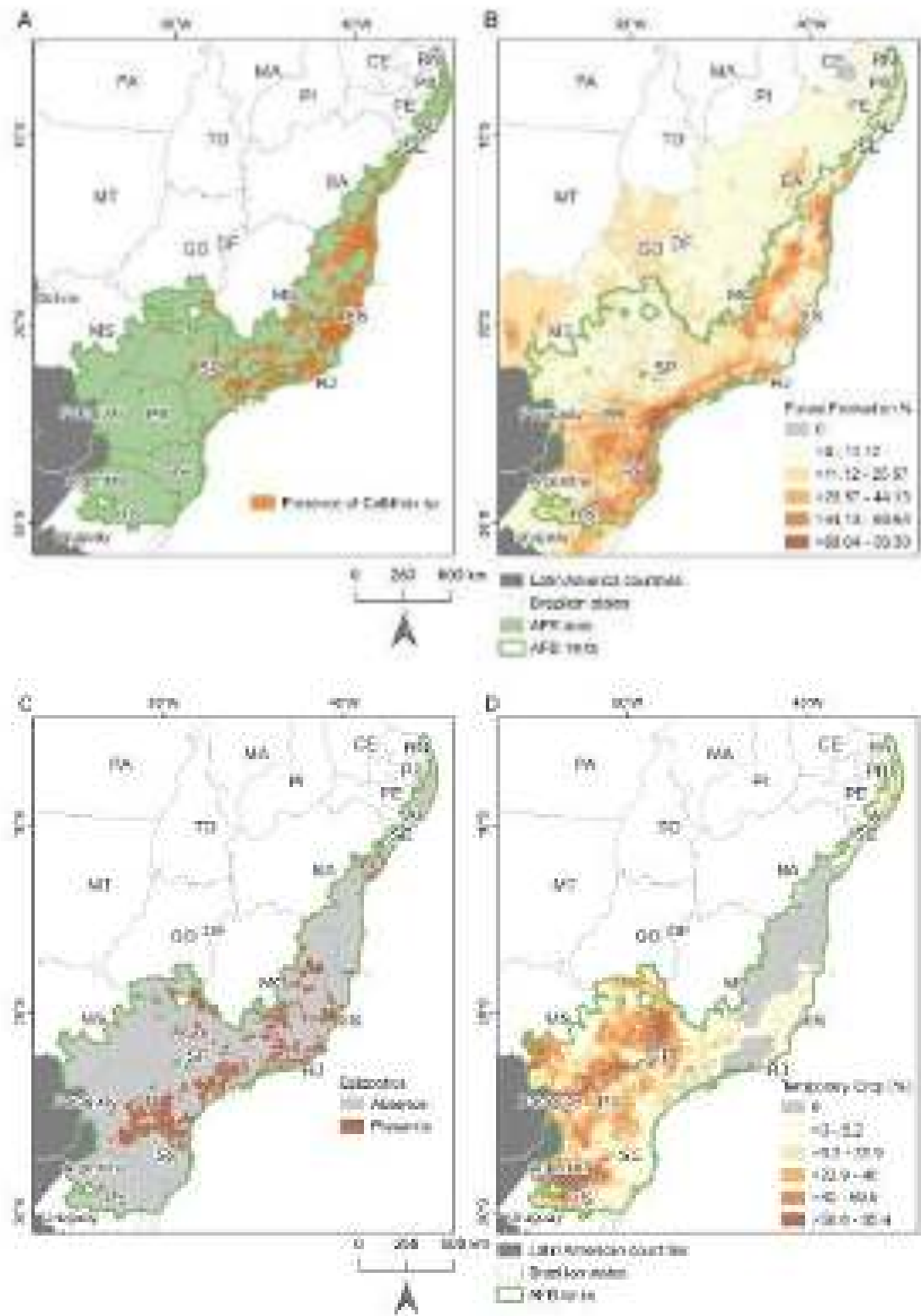
--* factors that were not applied in the referred model; D: dependent variable; I: Independent variable; t0: current year; t-1: previous year.

S2 Table. Percentage and Number of Municipalities with Confirmed YF Cases by Biome, 2016-2020

Biome	NHPs % (n)	Human % (n)	Total of municipalities
Amazon	3.76 (21)	2.51 (14)	558
Atlantic Forest	11.92 (367)	12.18 (375)	3079
Caatinga	1.49 (18)	0.08 (1)	1208
Cerrado	5.67 (81)	3.57 (51)	1429
Pampa	0 (0)	0 (0)	228
Pantanal	0 (0)	0 (0)	22



S1 Fig. QQ plot depicting the distribution of A) human prevalence; and B) log-transformed human prevalence for normality assessment



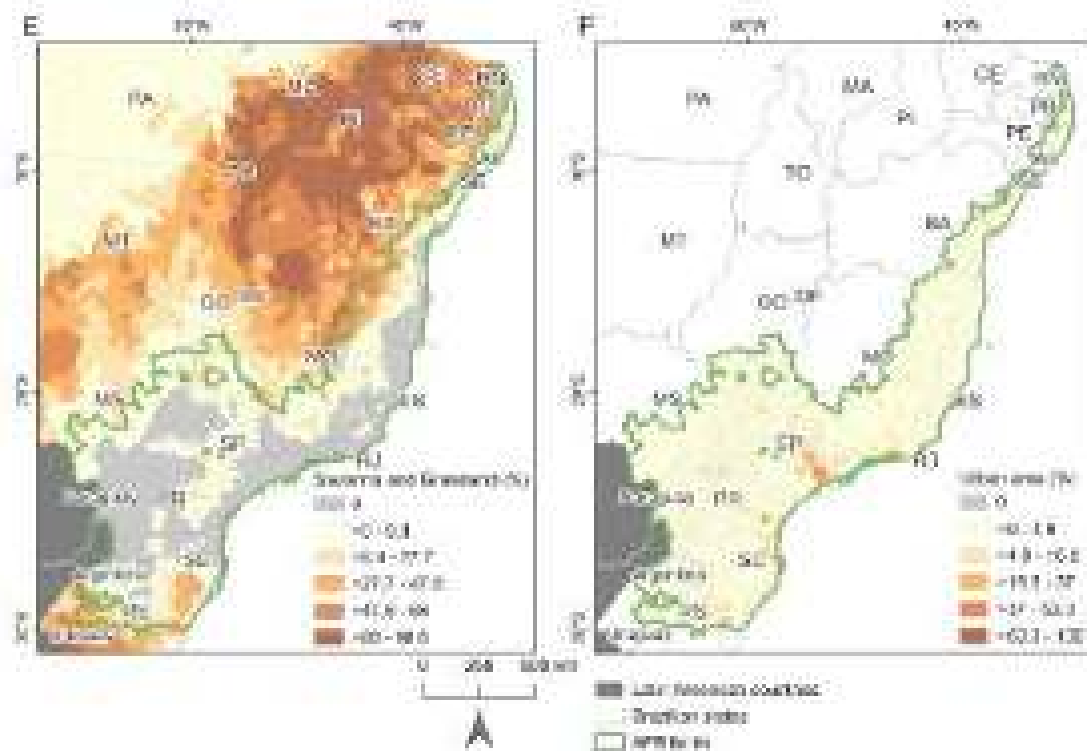


Fig. S2. Significant Factors in NHP and Human Models by Municipality. A) Presence of *Callithrix* sp.; B) Percentage of forest cover in the AFB and in states containing at least one municipality within the AFB; C) Occurrence of epizootics; D) Proportion of land dedicated to temporary crops within the AFB; E) Percentage of savannah and grassland across Brazil; and F) Extent of urban areas within the AFB. Categories graduated by natural breaks.

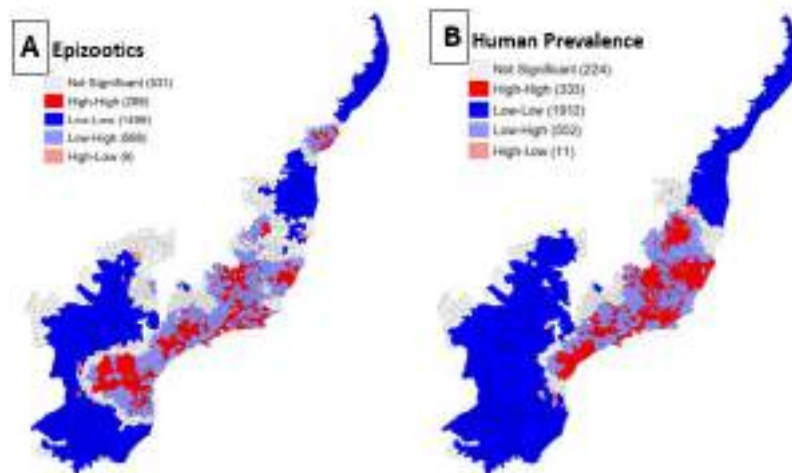


Figure S3. Univariate Local Moran's I for A) Epizootic Events; and B) Human Prevalence. "High-High" indicates a high intensity of the variable, while "Low-Low" signifies the absence of the variable.

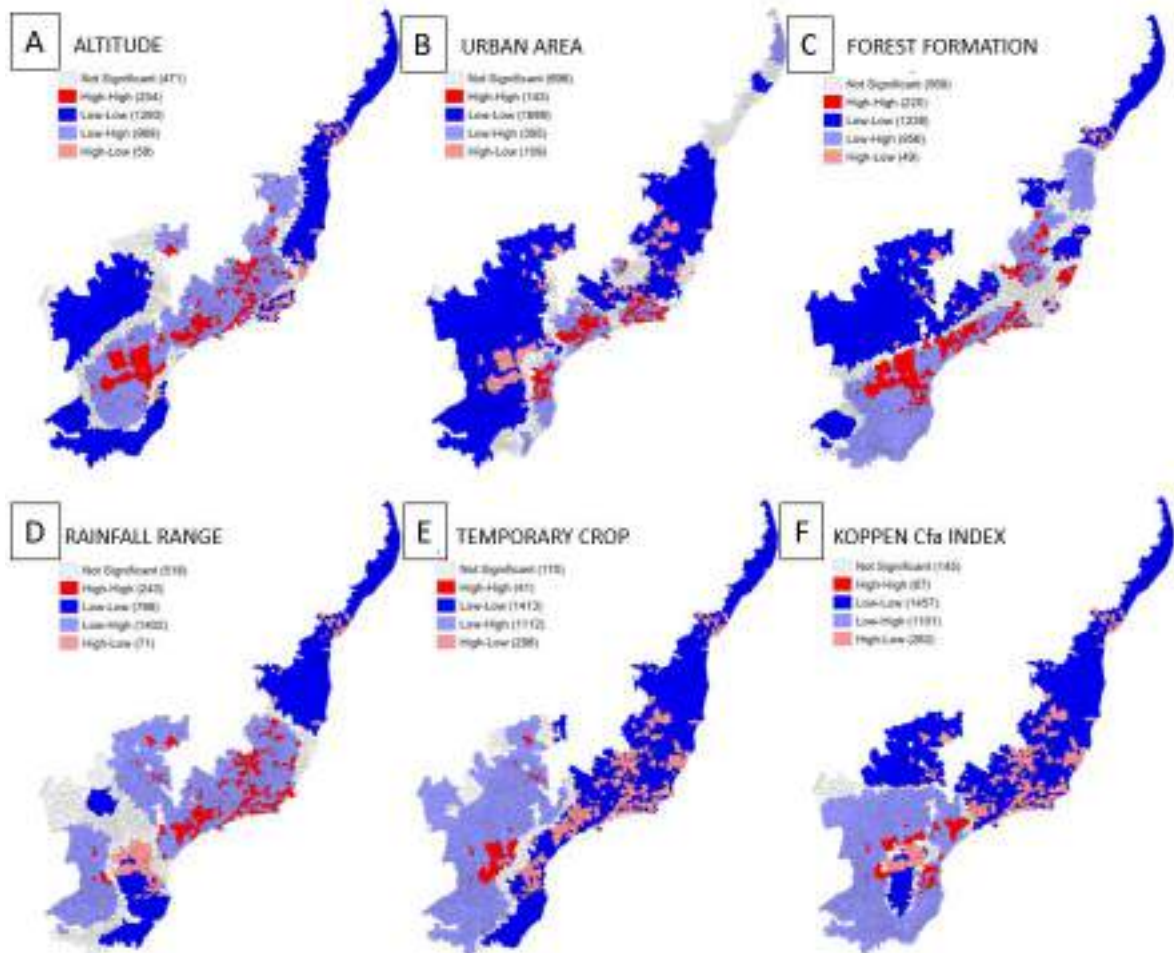


Fig. S4. Bivariate Local Moran's I analysis of epizootics in relation to A) altitude; B) urban areas; C) forest formations; D) rainfall ranges; E) temporary crops; and F) Köppen Cfa index. High-High: high intensity of both variables; Low-Low: absence of both variables; Low-High: high intensity of one variable and absence of the other. The absence of epizootics and a high value of the independent variable; High-Low: The presence of epizootics and a zero or low value of the independent variable.

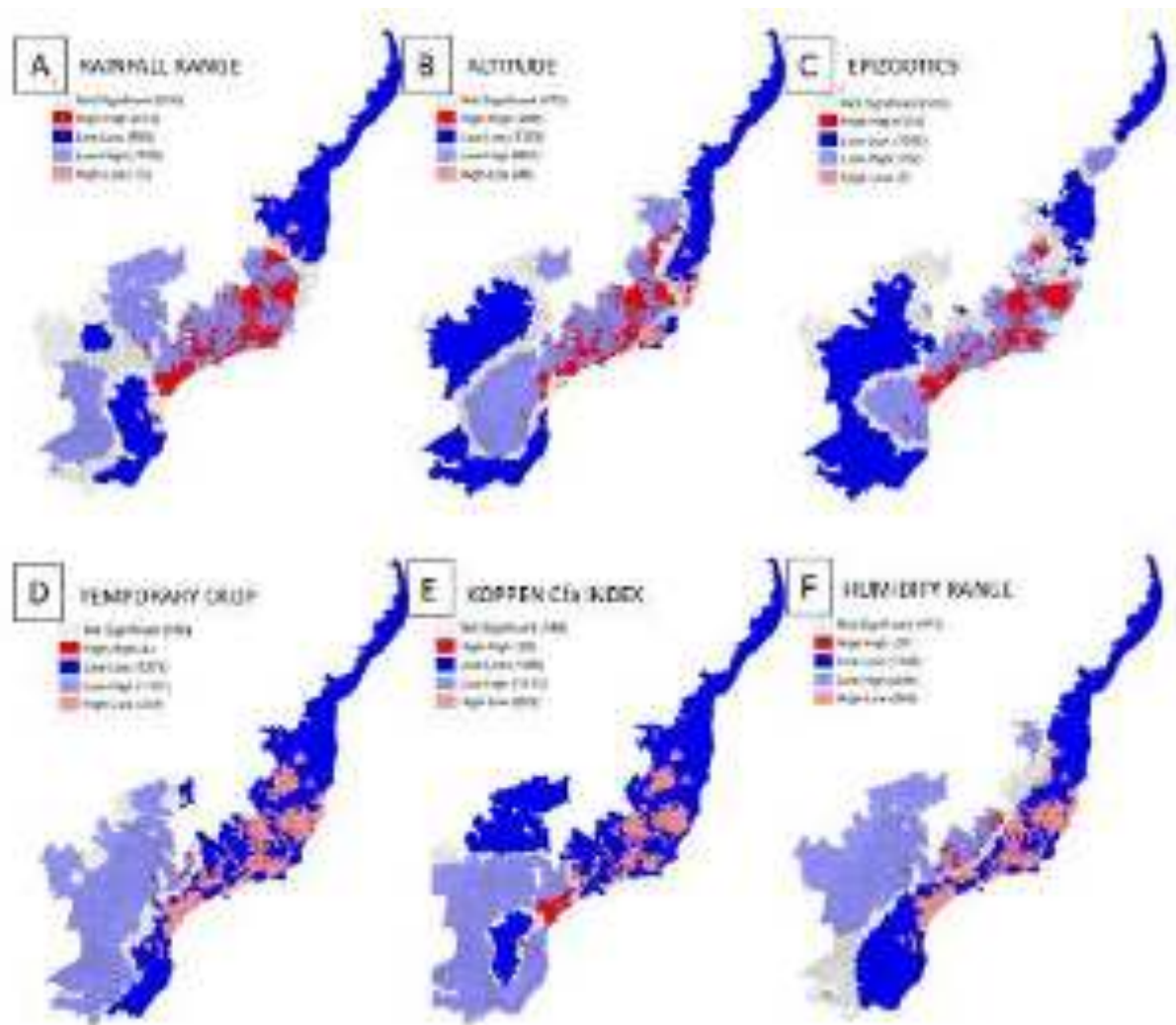


Fig S5. Bivariate Local Moran's I analysis of human prevalence in relation to A) rainfall variability, B) altitude, C) epizootic events, D) temporary crops, E) Köppen Cfa index, and F) humidity variability. High-High: high intensity of both variables; Low-Low: absence of both variables; Low-High: high intensity of one variable and absence of the other. Low or zero human prevalence and a high value of the independent variable; High-Low: High human prevalence and negligible or zero values of the independent variable

S4 Table. Repetition of Confirmed Yellow Fever Cases in Municipalities within the Atlantic Forest Biome, Categorized by Brazilian State, 2016-2020.

Region	State	NHP	Human
Northeast	Bahia	0	
Southeast	Espírito Santo	1	3
	Minas Gerais	6	23
	Rio de Janeiro	4	6
	São Paulo	19	18
South	Paraná	7	0
	Santa Catarina	3	0
TOTAL		40	50

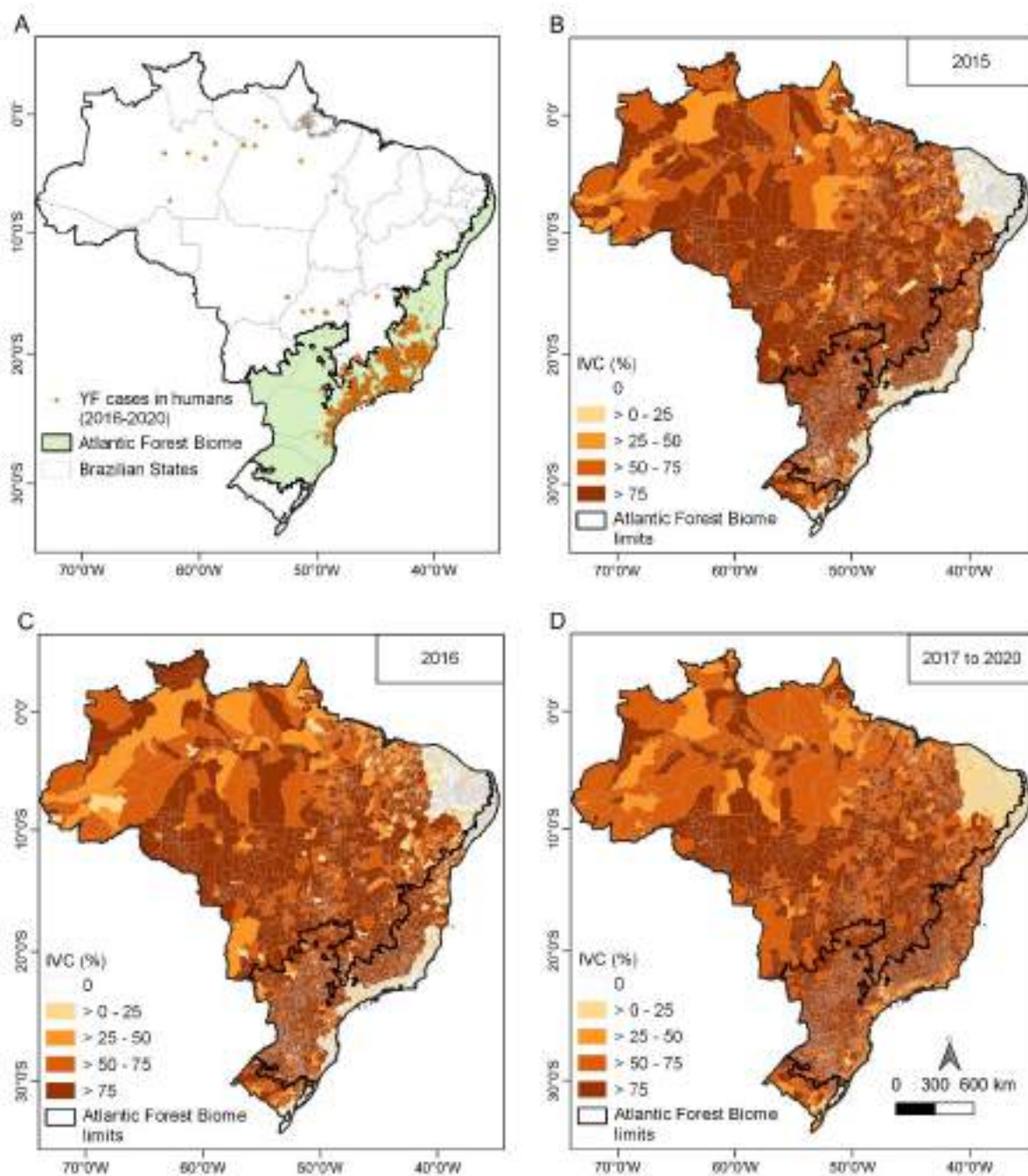


Fig S6. Area of cases and vaccine recommendation in Brazil. A) Human confirmed cases of YF through 2016-2020, B) Infant Vaccine Coverage in 2015, C) Infant Vaccine Coverage at the beginning of AFB outbreak in 2016, D) Infant Vaccine Coverage during the outbreak in 2017 to 2020.

APÊNDICE B – Script do Modelo do Capítulo I

Exploring environmental and climate features associated with yellow fever across space and time in the Brazilian Atlantic Forest biome

Neira G. Kersul and Anelís da P. Silva

23-Jan-2024

Mixed Model for yellow fever

Here we present two models, one based on the variables for human cases and other for non-human-primates (NHPs) cases, both of them set as dependent variables. The independent variables are environmental and climatic, and random variables are time (year) and space (municipalities). The model also considers the distance dependence between municipalities.

Asking for table and fitting it

1. Filtering Atlantic Forest Biome.
2. Transforming variable of human prevalence (prevH), by using $\log(1+prevH)$, and adding it in the table.

```
library("readr")
tbl <- read_csv("~/RallKersul/Data/yf/brazil.csv")

# Filter to use Atlantic Forest Biome (Mull.)
atafp <- tbl[tbl$atafp == 0,]

# Human prevalence transformation
atafp["prevH"] <- log(1+atafp$prevH)

str(atafp)
```

```
## tibble [15,395 x 42] (S3: tbl_df/tbl/data.frame)
## $ ano      : num [1:15395] 16 16 16 16 16 16 16 16 16 16 ...
## $ id6      : num [1:15395] 240120 240140 240220 240260 240325 ...
## $ x        : num [1:15395] -35.2 -35 -35.1 -35.4 -35.2 ...
## $ y        : num [1:15395] -6.19 -6.43 -6.4 -5.6 -5.91 ...
## $ prevh    : num [1:15395] 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 ...
## $ prevp    : num [1:15395] 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 ...
## $ tempned  : num [1:15395] 26.2 26.1 26 26.5 26.3 ...
## $ amplitemp : num [1:15395] 2.25 2.1 2.24 2.04 2.15 ...
## $ pluvi    : num [1:15395] 2.24 3.53 2.6 2.63 2.5 ...
## $ ampli pluvi : num [1:15395] 5.09 6.77 5.55 5.42 5.17 ...
## $ unid     : num [1:15395] 78.6 80.2 79.4 78.3 79.8 ...
## $ ampliunid : num [1:15395] 10.66 7.75 9.72 9.69 9.48 ...
## $ altit    : num [1:15395] 66 36 56 46 42 98 28 67 107 29 ...
## $ anz      : num [1:15395] 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 ...
## $ caat     : num [1:15395] 0 0 1 89.8 69.7 ...
## $ cer      : num [1:15395] 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 ...
## $ mtalt    : num [1:15395] 100 100 99 10.2 30.3 ...
## $ pamp     : num [1:15395] 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 ...
## $ pant     : num [1:15395] 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 ...
## $ agrpst   : num [1:15395] 55.4 36.2 54.5 43.8 19.3 ...
## $ flof     : num [1:15395] 16.04 16.35 6.77 18.53 23.46 ...
## $ reflof   : num [1:15395] 0 0.68 0.3 0 0 0 0 0.89 0 0 ...
## $ desflof  : num [1:15395] 0.68 0 0 6.88 1.72 ...
## $ flof     : num [1:15395] 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 ...
## $ reflof   : num [1:15395] 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 ...
## $ desflof  : num [1:15395] 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 ...
## $ othnfl   : num [1:15395] 0 0.08 0.03 4.88 6.44 ...
## $ peren    : num [1:15395] 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 ...
## $ ctemp    : num [1:15395] 10.14 26.22 10.2 4.98 0.08 ...
## $ savcomp  : num [1:15395] 6.61 1.04 3.31 23.44 4.6 ...
## $ urban    : num [1:15395] 1.79 0.53 2.66 1.79 41.27 ...
## $ vurb     : num [1:15395] 0.562 0 1.527 7.186 1.276 ...
## $ wetriolg : num [1:15395] 5.71 7.13 3.96 0.71 2.09 0.66 5.09 1.84 0.2 4.42 ...
## $ frag     : num [1:15395] 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 ...
## $ cvac     : num [1:15395] 0 5.74 0 0.08 0.07 0 0.55 0.43 0 0 ...
## $ vacbi    : num [1:15395] 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 ...
## $ vacnot   : num [1:15395] 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 ...
## $ kcfa     : num [1:15395] 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 ...
## $ kaw      : num [1:15395] 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 ...
## $ nhpal    : num [1:15395] 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 ...
## $ nhpctx   : num [1:15395] 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 ...
## $ prevhl   : num [1:15395] 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 ...
```

Selecting variables to models by evaluating their correlations

Assessed the correlation among variables using the Spearman (ρ) test because of their non-normal distribution.

Were selected independent variables that showed a significant correlation ($p < 0.05$) with the dependent variable.

For independent variables with strong correlation between each other ($p > 0.2$ or $p < -0.2$ and $p < 0.05$) there were selected the one most significant with the dependent.

Correlation tests to select variables for epizootic model

1. Evaluating the correlation between all numerical variables by creating a matrix (excluding columns 1 to 4 and 14 to 19 of the table)
2. Select dependent x independent variables $p < 0.05$

```
# Epizootics correlations
library("psych") #for correlation matrix
tabpnhcorr <- print(corr.test(ntasep[, -c(1:4, 14:19)],
                             method="spearman", adjust="none",
                             use="pairwise"),
                    short= FALSE)

# Adjusting the table for analysis
tabpnhcorr["namevar"] <- row.names(tabpnhcorr)
library("stringr")
col <- str_split_fixed(tabpnhcorr$namevar, "-", 2)
tabpnhcorr <- cbind(tabpnhcorr, col)
names(tabpnhcorr) [c(8,9)] <- c("var1", "var2")
pnhcorr <- tabpnhcorr[, c(2,4,8,9)]
deppnh <- pnhcorr[pnhcorr$var1=="prevp",]
indeppnh <- subset(pnhcorr, var1!="prevp")

# select dependent x independent variables p<0.05 (column row.p)
depselectpnh <- deppnh[deppnh$row.p<0.05,]
```

Correlation tests to select variables for human model

1. Evaluating the correlation between all numerical variables by creating a matrix (excluding columns 1 to 4 and 14 to 19 of the table)
2. Select dependent x independent variables $p < 0.05$

```
# Epizootics correlations
library("psych") #for correlation matrix
tabhumcorr <- print(corr.test(ntasep[, -c(1:4, 14:19)],
                             method="spearman", adjust="none",
                             use="pairwise"),
                    short= FALSE)

# Adjusting the table for analysis
tabhumcorr["namevar"] <- row.names(tabhumcorr)
library("stringr")
col <- str_split_fixed(tabhumcorr$namevar, "-", 2)
tabhumcorr <- cbind(tabhumcorr, col)
names(tabhumcorr) [c(8,9)] <- c("var1", "var2")
humcorr <- tabhumcorr[, c(2,4,8,9)]
dephum <- humcorr[humcorr$var1=="prevhl",]
indephum <- subset(humcorr, var1!="prevhl")

# select dependent x independent variables p<0.05 (column row.p)
depselecthum <- dephum[dephum$row.p<0.05,]
```

Correlation test of independent variables

Comparison between independent variables.

Identifying the independent variables with high correlation among each other ($p > 0.2$ or $p < -0.2$ and $p < 0.05$) to then identify the ones that have higher correlation with dependent variable.

```
#to select independent variables with p < 0.05 correlations with dependent variable
indepselectp <- indeppnh[indeppnh$raw.p < 0.05,]
#to select independent variables with rho > 0.2 and rho < -0.2 correlation with independent v
ariables
indepselectr1 <- indepselectp[indepselectp$raw.r > 0.2,]
indepselectr2 <- indepselectp[indepselectp$raw.r < (-0.2),]

#to unite their results in unique table
indepselectr <- rbind(indepselectr1, indepselectr2)
```

EPIZOOTICS MIXED MODEL

In this model the variable of presence and absence (binomial) of NON-HUMAN PRIMATE is the dependent.

The selected independent variables were forest (flop), *Callithrix* sp. (nhpctx), savannah and grassland (savcamp).

The "random" are random variables, as time in year (ano) and municipality code (id6).

```
library("MASS") # for glmPQL
library("nlme") # for Spatial correlation
fit7 = glmPQL(prep ~ flop + nhpctx + savcamp,
              random = ~ 1|ano|id6,
              corr = corSpatial(form = ~ jitter(x)+y, type = "exponential"),
              family = binomial, data = ntasep)
summary(fit7)
```

```
## Linear mixed-effects model fit by maximum likelihood
## Data: mscap
## Asc nti: loglik
## NA NA NA
##
## Random effects:
## Formula: ~0 | asc | 10k
## Structure: General positive-definite, log-Cholesky parameterization
##          5109ev 10k
## (Intercept) 1.582587 (Intercept)
## 1 | asc|10k 0.3280780 0.001
## Residual 0.3780121
##
## Correlation Structure: Exponential spatial correlation
## Formula: ~jitter(x) + y | 10k
## parameter estimate(s):
##          range
## 1.37818e+00
## Variance function:
## Simultaneous fixed weights
## Formula: ~0kwt
## Fixed effects: prmp ~ flaf ~ rhocbk ~ savcwp
##          Value Std. Error    DF t-value p-value
## (Intercept) -0.380145 0.12381285 12384 -31.93070 0.0000
## flaf         0.000512 0.00010000 12384  5.00550 0.0000
## rhocbk       1.511470 0.10390132  3877  14.58552 0.0000
## savcwp      -0.000001 0.00010000 12384 -0.00001 0.9999
## Correlation:
##          (Intercept) flaf rhocbk
## flaf         -0.750
## rhocbk       -0.306 -0.828
## savcwp      -0.387  0.137  0.002
##
## Standardized Within-Group Residuals:
##          Min           Q1           Med           Q3           Max
## -0.7881888 -0.1739980 -0.1200000 -0.1000000  0.8000000
##
## Number of observations: 13985
## Number of Groups: 3875
```

```
library("sjPlot") # for variance table
tbl_model(tbl1)
```

Predictors	prmp		
	Odds Ratios	CI	p
(Intercept)	0.00	0.00 – 0.00	<0.001
flaf	1.00	1.00 – 1.04	<0.001
rhocbk	4.52	3.22 – 6.18	<0.001
savcwp	1.00	0.98 – 1.01	0.744

N_{id6} 3079

Observations: 15395

```
library("MuMIn") # for R squared generation
r.squaredGLMM(fit7)
```

```
##              R2m      R2c
## theoretical 0.07524785 0.6173917
## delta      0.01758554 0.1442854
```

HUMAN MIXED MODEL

In this model the variable of prevalence (log transformed) of HUMAN is the dependent.

The selected independent variables were epizootics presence (prevp), temporary crop (ctemp), savannah and grassland (savcamp) and urban area (urban).

The "random" are random variables, as time in year (ano) and municipality code (id6).

```
fit7h = glsPQL(prevhl ~ prevp + ctemp + savcamp + urban,
               random = ~ 1|ano|id6,
               corr = corSpatial(form=~jitter(x)+y, type = "exponential"),
               family = poisson, data = ntasep)
summary(fit7h)
```

```
## Linear mixed-effects model fit by maximum likelihood
## Data: ntasep
## AIC BIC loglik
## NA NA NA
##
## Random effects:
## Formula: ~1 | ano | id6
## Structure: General positive-definite, Log-Cholesky parametrization
## StdDev Corr
## (Intercept) 7.421662e-04 (Intr)
## 1 | anoTRUE 2.306445e-11 0
## Residual 1.829446e+00
##
## Correlation Structure: Exponential spatial correlation
## Formula: ~jitter(x) + y | id6
## Parameter estimate(s):
## range
## 2.729358e+06
## Variance function:
## Structure: Fixed weights
## Formula: ~inwgt
## Fixed effects: prevhl ~ prevp + ctemp + savcamp + urban
## Value Std.Error DF t-value p-value
## (Intercept) -2.1933507 0.08231135 12312 -26.647083 8e+00
## prevp 2.7519149 0.12091237 12312 22.759588 8e+00
## ctemp -0.0797367 0.00838935 12312 -9.504507 8e+00
## savcamp -0.0329823 0.00947948 12312 -3.479336 5e-04
## urban -0.0490012 0.01140208 12312 -4.297561 8e+00
## Correlation:
## (Intr) prevp ctemp savcamp
## prevp -0.490
## ctemp -0.389 0.869
## savcamp -0.291 0.866 0.869
## urban -0.271 -0.144 0.028 0.020
##
## Standardized Within-Group Residuals:
## Min Q1 Med Q3 Max
## -0.72164555 -0.16054196 -0.10100171 -0.04226967 58.69571180
##
## Number of Observations: 15395
## Number of Groups: 3079
```

```
tab_model(fit7h)
```

prevhl			
Predictors	Incidence Rate Ratios	CI	p
(Intercept)	0.11	0.09 – 0.13	<0.001
prevp	15.67	12.37 – 19.66	<0.001
ctemp	0.92	0.91 – 0.94	<0.001
savcamp	0.97	0.95 – 0.99	0.001

urban	0.95	0.93 – 0.97	<0.001
-------	------	-------------	--------

N _{its}	3079
------------------	------

Observations	15395
--------------	-------

r.squaredGLMM(fit7h)

##		R2n	R2c
## delta		0.26174888	0.26174885
## lognormal		0.58639784	0.58639794
## trigamma		0.03599685	0.03599685

APÊNDICE C – Capítulo II (Supporting Information)

Table S 1. Municípios com casos de VL (afetados) no período de 2008 a 2022 em cada bioma e no país todo

Biome	Municipalities	
	Affected (%)	Affected / Total at Biomas *
Amazon	56.09	313/558
Caatinga	77.81	940/1,208
Cerrado	58.57	837/1,429
Atlantic Forest	21.38	658/3,078
Pampa	3.51	8/228
Pantanal	77.27	17/22
Brazil	42.05	2,342/5,569

O total de municípios em cada bioma considera todos os municípios de inseridos no mesmo, de forma parcial ou integral.

Table S 2. Variables, their code, description and source applied in the models of incidence of Visceral Leishmaniasis in humans (incVL) (2008-2022)

Variable	Code	Code for paper	Description	Source
LUC (%)				Mapbiomas 8.0
Forest Formation	flof	fof		
Deforestation	dsflf	dfof	$\Delta\% \text{ deforestation}_i = 100 \times \left(\left((1 - (1 - 1)) + (1 - 1) \right) (20, 1) \right)$	
Savannah & Grassland	svcmp	svgl		
Agriculture	crop	crop		
Agropastoral areas	agrpst	agrpst	Pasture + Mosaic of Uses	
Urban infrastructure	urban	urban	Urban area(%) + Other non-vegetated area (%)	

Urban growth	vurb	urbg	
Water ^a	water	water	
Climatic factors			Copernicus Climate Change Services (ERA 5)
Temperature (mean) (°C)	tmpmd	tempm	$\frac{\sum \text{monthly average temperature}_{18}}{12}$
Temperature (range) (°C)	amplt	tempr	$\text{maximum monthly average temperature}_{18} - \text{minimum monthly average temperature}_{18}$
Humidity (mean) (%)	u.med	hum	$\frac{\sum \text{monthly average humidity}_{18}}{12}$
Humidity (range) (%)	u.mpl	humr	
Population			
Urban population (%)	popurb	urbpop	
Urban population density	durb	urbpd	
Social			Censo IBGE 2010 e 2022
Analphabetism index	analf	analph	≥15 years old
Public Sanitation			Censo IBGE 2010 e 2022

Uncollected waste (%)	lxncolt	unwaste	Proportion of (burned waste in property + buried waste in property + waste dumped in vacant lots, hillsides or public areas + other destinies)
Unconnected sewage system (%)	sgotn	unsews	Proportion of (rudimentary pit or hole + ditch + river, lake, stream or sea + other methods + had no toilet or bathroom)
Biome proportion in the municipalities (%)			IBGE (2019)
Amazon	amz	amz	
Atlantic Forest	matl	atlf	
Caatinga	caat	caat	
Cerrado	cerr	cerr	
Pampa	pamp	pamp	
Pantanal	pant	pant	

Water^a: includes aquiculture, river, lakes and ocean;

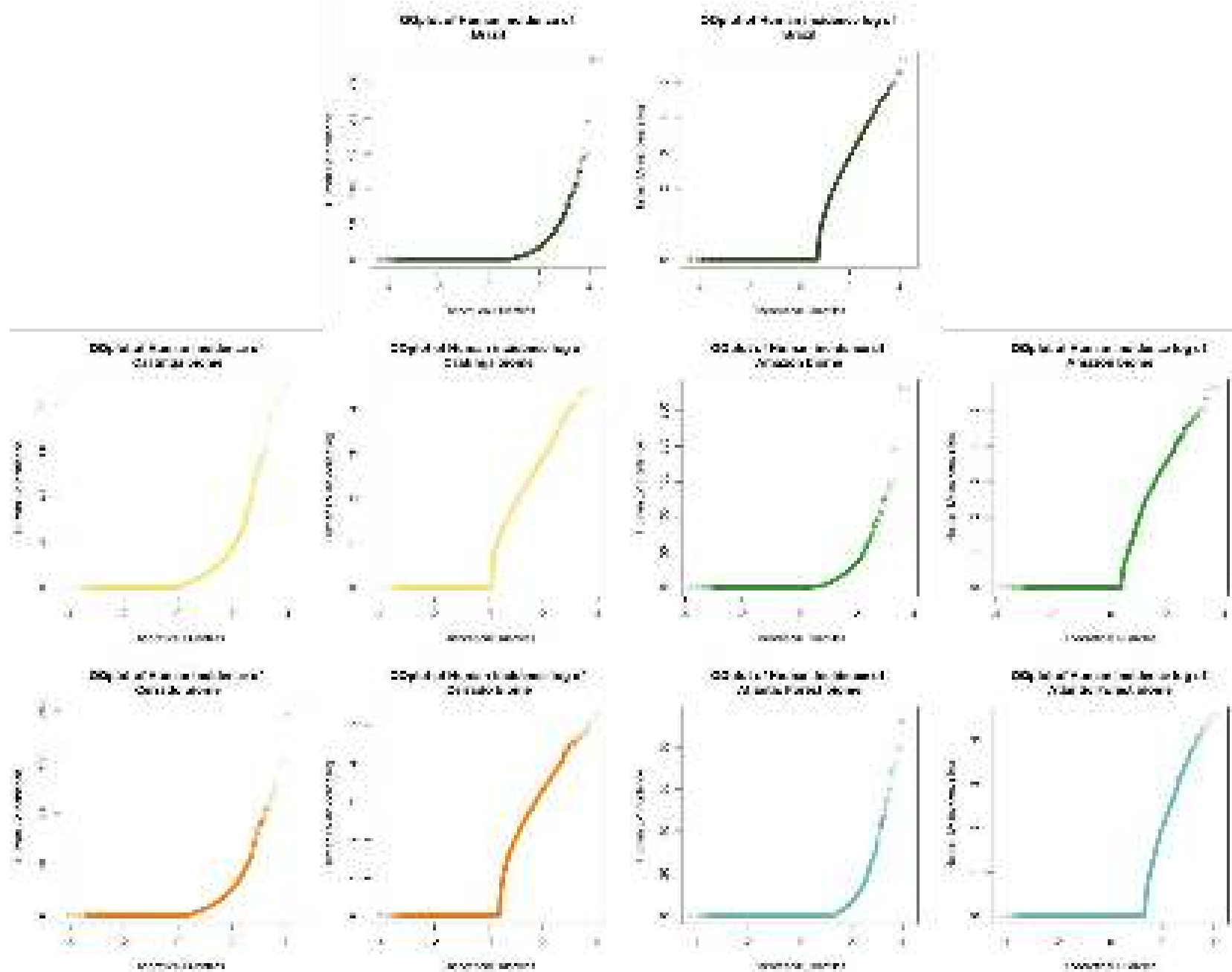


Figure S 1. Quantile-Quantile Plots of Brazil and the studied biomes.

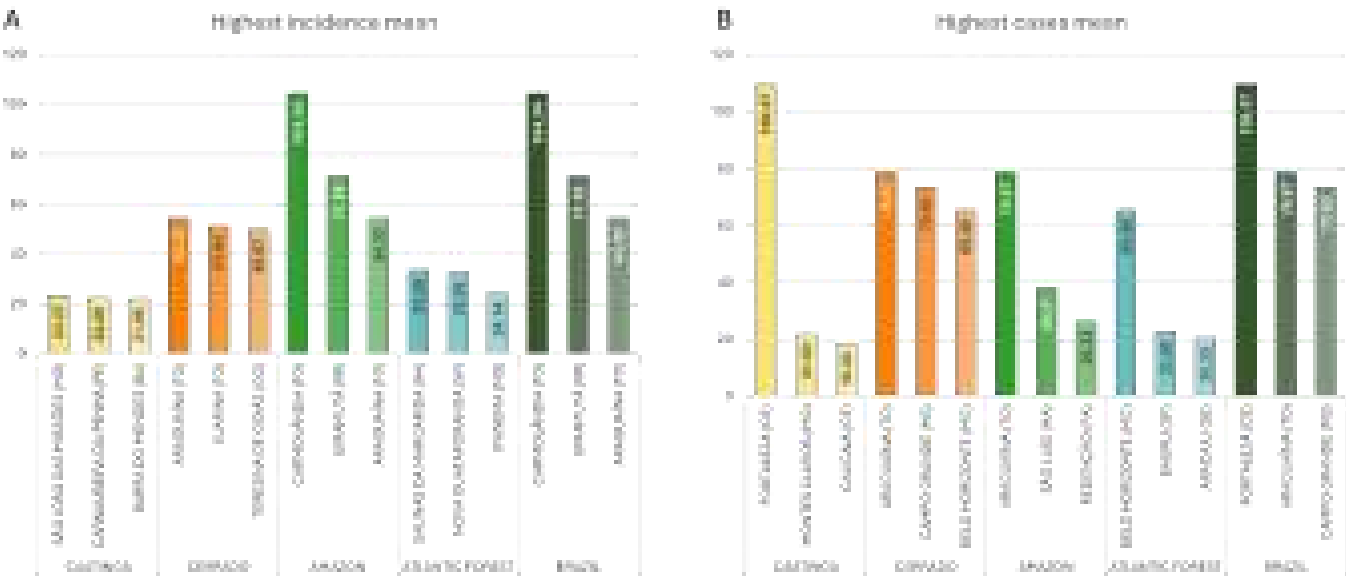


Figure S 2. Ranking das três primeiras cidades com maior índice e maior número de casos de VL em todo o período. A) Maiores incidências; B) Maiores números de casos.

Table S 3. Média de número de habitantes por km² por bioma e no Brasil

Bioma	Média de Habitantes / Km²
Caatinga	5,615.50
Cerrado	3,286.27
Amazon	3,849.23
Atlantic Forest	4,598.26
Brazil	4,458.06

Table S 4. Correlações das variáveis com a incidência de VL em humanos resultantes do modelo relativo à Caatinga (CaatM), com seus respectivos valores estatísticos.

	Value	Std.Error	DF	t-value	p-value
(Intercept)	-0.5401	0.1038	14487	-5.2041	0
Humidity (range)	-0.0022	0.0025	14487	-0.9057	0.3651
Forest Formation	0.0137	0.0033	14487	4.1844	<0.001
Analphabetism index	-0.0126	0.0036	14487	-3.5195	0.0004
Cerrado %	0.0102	0.0024	1205	4.2414	<0.001
Atlantic Forest %	-0.0165	0.0024	1205	-7.0078	<0.001
Crop	0.0002	0.0016	14487	0.1271	0.8989
Unconnected sewage system	-0.0026	0.0010	14487	-2.7566	0.0058
Uncollected waste	0.0041	0.0011	14487	3.6360	0.0003
Urban growth	0.0157	0.0027	14487	5.7404	<0.001
Urban infrastructure	0.0015	0.0105	14487	0.1460	0.8839
Deforestation	-0.0004	0.0011	14487	-0.3729	0.7092
R²m					0.063
R²c					0.765

DF: Degrees of Freedom; marginal Nakagawa's R² for fixed effects; R²c = conditional Nakagawa's R² for both random and fixed effects

Table S 5. Correlações das variáveis com a incidência da VL em humanos resultantes do modelo relativo à Cerrado (CerrM) com seus respectivos valores estatísticos.

	Value	Std.Error	DF	t-value	p-value
(Intercept)	-12.5652	0.7702	17139	-16.3150	<0.001
Crop	-0.0153	0.0009	17139	-17.0567	<0.001
Temperature (mean)	0.3816	0.0190	17139	20.1180	<0.001
Temperature (range)	0.0591	0.0158	17139	3.7305	0.0002
Unconnected sewage system	-0.0007	0.0006	17139	-1.1384	0.2550
Caatinga %	0.0086	0.0025	1425	3.4537	0.0006
Agropastoral areas	-0.0056	0.0019	17139	-2.9648	0.0030
Water	-0.0112	0.0027	17139	-4.0862	<0.001
Amazonia %	-0.0003	0.0029	1425	-0.0956	0.9239
Deforestation	-0.0018	0.0037	17139	-0.4930	0.622
Forest Formation	-0.0016	0.0033	17139	-0.4670	0.6405
Pantanal %	0.0075	0.0076	1425	0.9785	0.328
Humidity (mean)	0.0278	0.0047	17139	5.9392	<0.001
R²m					0.391
R²c					0.946

DF: Degrees of Freedom; marginal Nakagawa's R² for fixed effects; R²c = conditional Nakagawa's R² for both random and fixed effects

Table S 6. Correlações das variáveis com a incidência da VL em humanos resultantes do modelo relativo à Amazon (AmzM) com seus respectivos valores estatísticos.

	Value	Std.Error	DF	t-value	p-value
(Intercept)	-13.2752	3.0553	6686	-4.3450	0
Temperature (mean)	0.4974	0.0681	6686	7.3046	<0.001
Humidity (mean)	-0.0054	0.0183	6686	-0.2947	0.7682
Urban infrastructure	0.0255	0.0277	6686	0.9211	0.3570
Amazon %	-0.0233	0.0047	555	-4.9409	<0.001
Analphabetism index	-0.0210	0.0044	6686	-4.7894	<0.001
Savannah & Grassland	0.0065	0.0068	6686	0.9602	0.3370
Deforestation	-0.0070	0.0065	6686	-1.0749	0.2829
Urban growth	-0.0171	0.0056	6686	-3.0690	0.0022
Humidity (range)	0.0085	0.0066	6686	1.2972	0.1946
Pantanal %	0.3851	0.0346	555	11.1422	<0.001
Unconnected sewage system	0.0014	0.0014	6686	1.0494	0.2940
Water	0.0074	0.0022	6686	3.3240	0.0009
R²m					0.182
R²c					0.644

DF: Degrees of Freedom; marginal Nakagawa's R² for fixed effects; R²c = conditional Nakagawa's R² for both random and fixed effects

Table S 7. Correlações das variáveis com a incidência da VL em humanos resultantes do modelo relativo à Atlantic Forest (AtlM) com seus respectivos valores estatísticos.

	Value	Std.Error	DF	t-value	p-value
(Intercept)	-15.5837	0.4498	36934	-34.6459	<0.001
Temperature (mean)	0.4498	0.0184	36934	24.4087	<0.001
Temperature (range)	0.0009	0.0158	36934	0.0549	0.9562
R²m					0.056
R²c					0.528

DF: Degrees of Freedom; marginal Nakagawa's R² for fixed effects; R²c = conditional Nakagawa's R² for both random and fixed effects

Table S 8. Correlação das variáveis com a incidência da VL em humanos resultantes do modelo relativo à Atlantic Forest (AtlM) com seus respectivos valores estatísticos.

	Value	Std.Error	DF	t-value	p-value
(Intercept)	-13.2936	0.2182	66824	-60.9235	<0.001
Temperature (mean)	0.4443	0.0083	66824	53.5644	<0.001
Temperature (range)	-0.0494	0.0079	66824	-6.2621	<0.001
Analphabetism index	-0.0003	0.0011	66824	-0.2350	0.8142
Water	-0.0005	0.0011	66824	-0.4893	0.6246
R²m					0.326
R²c					0.964

DF: Degrees of Freedom; marginal Nakagawa's R² for fixed effects; R²c = conditional Nakagawa's R² for both random and fixed effects

APÊNDICE D – Script do Modelo do Capítulo II

Fatores Climáticos, Ambientais e Sociais na Leishmaniose Visceral: Uma perspectiva espaço-temporal nos Biomas Brasileiros

Maira G. Kersul and Anaila da Paixão Silva

21-Jan-2025

Mixed Model for Visceral Leishmaniasis (VL)

Here we present the five models: four based on Brazilians most relevant biomes for our study (Caatinga, Cerrado, Amazon and Atlantic Forest), and one for entire Brazil. The dependent variables are the incidence of VL, and the independent variables are environmental, climatic, social and economic factors, and the random variables are time (year) and space (municipalities). The models also considers the distance dependence between municipalities.

Asking for table and fitting it

1. Fitting the corresponded biome

```
library("readr")
tbl <- read_csv("data/kmers01/tan/tan_VL.csv")

#Filter to use each biome
caatinga <- tbl[tanbioma=="Caatinga"]
cerrado <- tbl[tanbioma=="Cerrado"]
amazon <- tbl[tanbioma=="Amazon"]
atlantico <- tbl[tanbioma=="Atlantic Forest"]
brasil <- tbl[tanbioma=="Brazil"]

tbl(tbl)
```



```
## $ savcapp      : res [3:72597] 5.829 2.438 2.263 0.815 1.328 ...
## $ agrpet       : res [3:72597] 27.2 66.7 26.2 67.8 27.8 ...
## $ pestTaf      : res [3:72597] 0.2563 0.395 0.5055 0.1897 0.0945 ...
## $ wurb         : res [3:72597] 0.5293 1.2122 0.18593 1.64997 0.00718 ...
## $ water        : res [3:72597] 29.81 2.48 0 2.44 124.48 ...
## $ vray         : res [3:72597] 0.8433 0.4738 20.1076 0.0001 32.2433 ...
## $ chad         : res [3:72597] 25.8 26 26.8 26.7 26.8 ...
## $ temp[i]      : res [3:72597] 3.50 2.9 3.65 3.48 3.90 ...
## $ u_med        : res [3:72597] 88.0 83.78 0 79.6 79.8 ...
## $ u_expl[i]    : res [3:72597] 18.52 2 19.5 57.7 17.8 ...
## $ onad         : res [3:72597] 5.34 5.4 4.53 5.44 4.96 ...
## $ pmd[i]       : res [3:72597] 9.76 18.39 18.52 11.95 18.65 ...
```

Selecting variables to models by evaluating their correlations

Assessed the correlation among variables using the Spearman (ρ) and because of their non-normal distribution.

Were selected independent variables that showed a significant correlation ($p < 0.05$) with the dependent variable.

For independent variables with strong correlation between each other ($\rho > 0.2$ or $\rho < -0.2$ and $p < 0.05$) there were selected the one most significant with the dependent.

Correlation tests to select variables

1. Evaluating the correlation among all numerical variables by creating a matrix excluding columns 1 to 5, 8, 9 and 18 to 20 of the VARIAB00
2. Selecting dependent & independent variables $p < 0.05$

```
library("psych") #for correlation matrix

## Brazil (for dummies, just switch 'and' for the corresponding name, for example 'catenary',
## for catings)

bracorr <- print(corr.test(tab[,c(2,3,4,6,24,28)]),
                  method = "spearman", adjust = "none",
                  use = "pairwise",
                  digits = 4)

# Adjusting the table for analysis
bracorr["Var_name"] <- row.names(bracorr)
library("stringr")
col <- str_split_fixed(bracorr$Var_name, "-", 2)
bracorr <- cbind(bracorr, col)
names(bracorr)[c(8,9)] <- c("var1", "var2")
bracorr <- bracorr[,c(2,4,7,8,9)]
dependa <- bracorr[bracorr$var2=="incv",]
independa <- subset(bracorr, var2!="incv")

# select dependent & independent variables p<0.05 (column row.p)
dependa$theta <- dependa[dependa$row.p<0.05,]
```

Correlation test of independent variables

Comparison between independent variables.

Identifying the independent variables with high correlation among each other ($p < 0.2$ or $p < 0.2$ and $p < 0.05$) to then identify the ones that have higher correlation with dependent variable.

```
#to select independent variables with positive correlation with dependent variable
Independence1 <- Independence[Independence$rho>0.25,]
#to select independent variables with rho > 0.2 and rho < -0.2 correlation with independent var
indep1
Independence1 <- Independence[Independence$rho>0.2,]
Independence2 <- Independence[Independence$rho<-0.2,]

#to unite their results in unique table
Independence <- rbind(Independence1, Independence2)
```

BRAZIL AND BIOMES MODELS

In following these six models, the incidence of VL transformed by log is the dependent variable.

Each model had 46 independent variables selected as described in the "Methods" section of the paper.

The 'random' are random variables, as time in year (ano) and municipality code (id).

Brazil Model

```
library("lme4") #for glmerGL
library("nlme") #for spatial correlation
library("sjPlot") #for table organization and visualization
library("rstan") #for x squared generation

fitbra <- glmerGL(log[1:leov] ~ trend + trend2 + area2 + water,
                 random = ~ 1|ano|id,
                 covr = corSpatial(form=corMatrix(), type = "exponential"),
                 family = quasipoisson, data = tab)

summary(fitbra)
```

```
## linear mixed-effects model fit by maximum likelihood
## Data: tub
## AIC: 100.0
##
## Random effects:
## Formula: ~1 | site | 100
## Structure: General positive-definite, Log-Cholesky parametrization
## StdDev: Corr
## (Intercept) 1.3644390 (Inter)
## 1 | site | 0.7995541 0.820
## StdDev: 0.584471
##
## Correlation Structure: Exponential spatial correlation
## Formula: ~[tuber(s)] + y | 100
## Parameter estimate(s):
## range
## 0.000000000
## Variance function:
## structural: fixed weights
## formula: ~tuber
## Fixed effects: log(1 + incr) = trend + temp01 + area0f + water
## Value Std.Error DF t-value p-value
## (Intercept) -14.26606 0.1201816 99991 -118.6286 0.0000
## trend 0.344705 0.0001435 99974 2405.617 0.0000
## temp01 -0.948246 0.0070824 99974 -133.9017 0.0000
## area0f -0.000000 0.0011380 99974 -0.000000 0.9999
## water -0.000000 0.0011380 99974 -0.000000 0.9999
##
## Correlation:
## (Inter) trend temp01 area0f
## trend -0.999
## temp01 -0.138 0.143
## area0f -0.138 -0.853 0.285
## water -0.000 0.000 0.000 -0.000
##
## Standardized Within-Group Residuals:
## Min Q1 Med Q3 Max
## -0.0000000 0.0000000 0.0000000 0.0000000 0.0000000
##
## Number of Observations: 11597
## Number of Groups: 100
```

```
tub_model$fit$res
```

log(1 + incr)				
Predictor	Incidence Rate Ratio	CI	p	
(Intercept)	0.00	0.00 – 0.00	<0.001	
trend	1.36	1.33 – 1.38	<0.001	
temp01	0.95	0.94 – 0.97	<0.001	
area0f	1.00	1.00 – 1.00	0.815	

```

writr      1.00      1.00+1.40  0.635
N obs      5559
Observations 72307

```

```
r.squaredGLM(fitbra)
```

```

##           SIs      R2c
## delta    0.3255475 0.3618643
## lognormal 0.3255417 0.3675383
## trigamma 0.3249265 0.3603317

```

Caatinga Model

```

fitcaatinga = glmerPQL(log(1+brca) ~ a.arell + f(lef + ass)f + cor + not] + (exp + apoin + [areal]
+ vurn + arcan + decflef,
                      random = ~ 1|arell|49,
                      cor = corSpatial(form=|fitter(x|y, type = "exponential"),
                      family = quasipoisson, data = caatinga); summary(fitcaatinga)

```

```

## linear mixed-effects model fit by maximum likelihood
## Data: natursap
## AIC: 407.196
##    NA   NA   NA
##
## Random effects:
## Formula: ~1 | geo | 106
## Structure: General positive-definite, Log-Cholesky parameterization
##          StdDev: 0.0000000
## (Intercept) 0.0000000 (Intercept)
## 1 | geo | 0.0000000 0.0000000 0.0000000
## Residuals: 0.0000000
##
## Correlation structure: Exponential spatial correlation
## Formula: ~[jitter(x)] + y | 106
## Parameter estimates(s):
##          range
## 0.0000000000
## Variance function:
## structure: fixed weights
## formula: ~0.0000000
## Fixed effects: log(1 + inv) = v.amp1 + flor + anal + corr + sat1 + crop +      agate +
  l.wood + arb + urban + desflor
##          value std.error    df    t-value p-value
## (Intercept) 0.0000000 0.0000000 10487 -5.385332 0.0000
## v.amp1      -0.0021308 0.00147515 10487 -1.442036 0.1500
## flor        0.0134996 0.0016799 10487  8.052944 0.0000
## anal       -0.0126457 0.0015214 10487 -8.309162 0.0000
## corr        0.0101703 0.0013804 10487  7.362160 0.0000
## sat1       -0.0155202 0.0013746 10487 -11.307915 0.0000
## crop       0.0000000 0.0013746 10487  0.000000 0.9999
## agate      -0.0015309 0.0001346 10487 -11.307915 0.0000
## l.wood      0.0001219 0.0013804 10487  0.085792 0.9999
## arb        0.0157418 0.0013804 10487  11.307915 0.0000
## urban      0.0015506 0.0004308 10487  3.600000 0.0001
## desflor    -0.0001887 0.0001346 10487 -1.395119 0.1600
##
## Correlations:
## (Intercept) v.amp1 flor  anal corr  sat1  crop  agate  l.wood  arb  urban
## v.amp1      0.000
## flor        0.334 0.000
## anal       -0.441 0.070 0.000
## corr        0.022 0.282 0.000 0.114
## sat1       -0.170 0.145 0.003 0.001 0.023
## crop       -0.282 0.000 0.001 0.000 0.000 0.000
## agate      -0.381 0.001 0.001 0.001 0.001 0.000 0.000
## l.wood      0.389 0.112 0.001 0.001 0.001 0.001 0.001 0.133
## arb        -0.296 0.000 0.001 0.001 0.001 0.001 0.001 0.001 0.001
## urban      -0.357 0.001 0.001 0.001 0.001 0.001 0.001 0.001 0.001 0.001
## desflor    -0.004 0.001 0.001 0.001 0.001 0.001 0.001 0.001 0.001 0.001 0.001
##
##          urban
## v.amp1
## flor
## anal
## corr
## sat1

```

```
## drop:
## aggr:
## lincol:
## varb:
## urban
## defDef: 0.000
##
## Standardized Within-Group Residuals:
##      Min       Q1      Med       Q3      Max
## -2.8475716 -0.7526395 -0.2544485  0.4811830  0.2742585
##
## Number of Observations: 15704
## Number of Groups: 1208
```

```
tab_model(fitceatk)
```

logit + invs				
Predictors	Incidence Rate Ratios	CI	p	
prorcost	0.68	0.68 – 0.71	<0.001	
u aradl	1.00	0.99 – 1.00	0.307	
for	1.01	1.01 – 1.02	<0.001	
gnof	0.99	0.98 – 0.99	<0.001	
cer	1.01	1.01 – 1.01	<0.001	
rvel	0.98	0.98 – 0.99	<0.001	
cmp	1.00	1.00 – 1.00	0.029	
aggr	1.00	1.00 – 1.00	0.006	
lincol	1.00	1.00 – 1.01	<0.001	
varb	1.02	1.01 – 1.02	<0.001	
urban	1.00	0.99 – 1.02	0.889	
defdef	1.00	1.00 – 1.00	0.718	
N _{adj}	1208			

Observations: 15704

```
r.squaredLR(fitceatk)
```

```
##      R2e      R2c
## delta  0.00388583 0.7653148
## lognormal 0.00424649 0.8049973
## trigamma 0.00524262 0.7088125
```

Cerrado Model

```

cerrdosap <- transform(cerrdosap, 5d6 = as.character(5d6))
fitcerrm <- glmerQGL(log11-linev) ~ prep + tmed + temp21 + aggrn + east + agrest + water + soil +
  detfloc + floc + part + s.ded,
  random = ~ 1|sex|id#,
  corr = corSpatial("farm=jitter(x)+y, type = "exponential"),
  family = quasipoisson, data = cerrdosap); summary(fitcerrm)

```

```

## linear mixed-effects model fit by maximum likelihood
## Data: corrmap
##    AIC    BIC
##    NA    NA    NA
##
## Random effects:
## Formula: ~1 | ano | loc
## Structure: General positive-definite, Log-Cholesky parameterization
##          StdDev  Corr
## (Intercept) 0.0050750 (Inter)
## 1 | ano7848 0.0070201 0.458
## 8450481     0.3922890
##
## Correlation Structure: Exponential spatial correlation
## Formula: ~[jitter(x)] + y | loc
## Parameter estimate(s):
##          range
## 0.0000152092
## Variance function:
## structure: fixed weights
## formula: ~fixed
## Fixed effects: log(l + inv) = crop + tmed + tmed2 + agrot + cast + agrot + water
+ ano + desflaf + flaf + part + s.med
##              value std.error    df    t-value p-value
## (Intercept) -12.55553  0.7700415 17139 -15.385955  0.0000
## crop         -0.015201  0.0000052 17139 -17.02217  0.0000
## tmed         0.504515  0.0000720 17139  38.852475  0.0000
## tmed2        0.000001  0.0000040 17139   3.830020  0.0001
## agrot        -0.000005  0.0000012 17139  -1.120067  0.2710
## cast         0.000518  0.0014750  5425   3.442005  0.0000
## agrot        -0.005796  0.0018890 17139  -8.071932  0.0000
## water        -0.011015  0.0017150 17139  -4.185027  0.0000
## ani          -0.000021  0.0020030  5425  -0.075668  0.9397
## desflaf      -0.000007  0.0007410 17139  -0.376137  0.7088
## flaf         -0.001904  0.0033385 17139  -0.430538  0.0351
## part         0.007007  0.0076070  5425   0.909048  0.3723
## s.med        0.018903  0.0046790 17139   5.954072  0.0000
## Correlation:
##      [Inter] crop  tmed  tmed2 agrot  cast  agrot water  ano  desflaf
## crop      -0.398
## tmed      -0.320  0.130
## tmed2     -0.307 -0.820  0.191
## agrot     -0.007  0.111  0.001  0.133
## cast      -0.001  0.132 -0.003  0.002 -0.004
## agrot     -0.290  0.400  0.217 -0.003  0.017  0.105
## water     0.002 -0.030 -0.003 -0.001  0.006  0.000  0.078
## ani       0.183 -0.070 -0.170  0.000 -0.034  0.000 -0.145 -0.043
## desflaf   -0.070  0.000  0.002  0.002 -0.028 -0.007  0.075  0.000 -0.004
## flaf      0.004  0.250 -0.143 -0.057  0.018  0.211  0.148  0.000 -0.140  0.004
## part      0.022  0.001 -0.010 -0.005 -0.002  0.029  0.000 -0.100  0.015 -0.001
## s.med     -0.047  0.000  0.001  0.124 -0.017  0.007  0.001 -0.135 -0.145  0.011
##          flaf  part
## crop
## tmed
## tmed2

```

```
## sgoti
## cost
## agpat
## water
## all
## desJef
## flot
## part 0.001
## u.med -0.004 -0.023
##
## Standardized Within-Group Residuals:
##      Min       Q3      Med       Q3      Max
## -1.73827416 -0.44049059 -0.10330640  0.63267795  2.52282176
##
## Number of Observations: 18577
## Number of Groups: 1429
```

```
tab_model(fitcomb)
```

logit + wovs			
Predictors	Incidence Rate Ratios	CI	p
(Intercept)	0.00	0.00 – 0.00	<0.001
chr1	0.99	0.98 – 0.99	<0.001
reed	1.46	1.41 – 1.52	<0.001
bangl	1.06	1.03 – 1.10	<0.001
sgoti	1.00	1.00 – 1.00	0.271
cost	1.01	1.00 – 1.01	0.001
agpat	0.99	0.98 – 1.00	0.002
water	0.99	0.98 – 0.99	<0.001
anc	1.00	0.99 – 1.01	0.980
desctot	1.00	0.99 – 1.01	0.707
fol	1.00	0.99 – 1.00	0.618
part	1.01	0.99 – 1.02	0.332
u med	1.03	1.02 – 1.04	<0.001
N obs	1429		
Observations	18577		

```
r_squaredAIC(fitcomb)
```

```
##           K18      K1C
## delta    0.0012135 0.0457846
## lognormal 0.0000775 0.0013013
## trigamma 0.0000073 0.0002010
```

Amazon Model

```
fitamz <- glmerQ(Clogit(lincv) ~ tssd + u.sad + urban + wcd + wsdif + sscatp + dwdif + sur
+ u.sad1 + pent + spot + water,
  random = ~ 1|geo|id,
  start = c("spatial(fern--litter(s)q, type = 'exponential')",
    family = negative.binomial(theta=1), data = amz04a); summary(fitamz); tab_m
add(fitamz)
```

```

## linear mixed-effects model fit by maximum likelihood
## Data: wnt2sep
##    AIC    BIC
##    NA    NA    NA
##
## Random effects:
## Formula: ~1 | geo | 106
## Structure: General positive-definite, Log-Cholesky parameterization
##          StdDev:  Corr
## (Intercept) 1.6075195 (Inter)
## 1 | geo786 1.4851819 0.07
## StdDev: 0.4718446
##
## Correlation Structure: Exponential spatial correlation
## Formula: ~[jitter(x)] + y | 106
## Parameter estimates(s):
##          range
## 0.000000000000
## Variance function:
## structure: fixed weights
## formula: ~wnt2sep
## Fixed effects: log(1 + [inv]) = trend + u.trend + urban + wnt + wnt2f + wnt2sep +      des2f
f + wnt + u.wnt2f + pent + wnt2f + water
##          value std.error    DF    t-value p-value
## (Intercept) -15.287226 5.2651354  8036 -2.95996  0.000
## trend        0.407707 0.0080723  5000  7.312540  0.000
## u.trend      -0.005356 0.0081726  5000 -0.259147  0.7994
## urban        0.015512 0.0277830  5000  0.318880  0.3571
## wnt          -0.022203 0.0047139   555 -4.840491  0.000
## wnt2f        -0.022106 0.0043823  5000 -4.905203  0.000
## wnt2sep      0.004877 0.0061982  4000  0.697504  0.3271
## wnt2f2f      -0.008346 0.0064650  5000 -1.873525  0.2811
## wnt2f        -0.017803 0.005381X  5000 -3.868901  0.000
## u.wnt2f      0.008898 0.0065470  5000  1.298146  0.1961
## pent         0.302504 0.0540521   555 11.871707  0.000
## wnt2f        0.003267 0.0019780  8036  1.801857  0.2878
## water        0.007426 0.0022347  5000  3.313200  0.000
##
## Correlation:
##          (Inter) trend  u.trend  urban  wnt  wnt2f  wnt2sep  des2f  wnt2f  u.wnt2f  pent  wnt2f  water
## trend        -0.921
## u.trend       0.000  0.650
## urban         0.029 -0.892 -0.807
## wnt           0.007 -0.140 -0.190 -0.613
## wnt2f         0.118 -0.872 -0.125  0.812  0.061
## wnt2sep       -0.021 -0.826 -0.096 -0.085  0.121  0.000
## des2f         -0.108  0.100  0.101  0.816 -0.834  0.038 -0.807
## wnt2f         0.001 -0.816 -0.809  0.808 -0.838 -0.140 -0.817  0.817
## u.wnt2f       -0.547  0.126  0.637  0.000 -0.024 -0.104 -0.017  0.000  0.110
## pent         -0.050  0.890  0.235  0.884  0.087  0.064 -0.073  0.004  0.001  0.814
## wnt2f        -0.187  0.100  0.100  0.858 -0.024 -0.104 -0.038 -0.004  0.015  0.214
## water         0.028 -0.850 -0.870 -0.897  0.141 -0.008  0.034 -0.035 -0.014  0.008
##
##          pent  wnt2f
## trend
## u.trend
## urban

```

```
## int
## small
## newcomp
## desFlat
## varb
## u_angle
## pant
## ugoth 0.857
## water -0.261 0.438
##
## Standardized Within-Group Residuals:
##      Min       Q1      Med       Q3      Max
## -1.90843201 -0.34617570 -0.10696523 -0.64513497  0.72032683
##
## Number of Observations: 7254
## Number of Groups: 558
```

logit + wald			
Predictor	Incidence Rate Ratio	CI	p
(Intercept)	0.00	0.00 – 0.00	<0.001
med	1.05	1.44 – 1.85	<0.001
u med	0.99	0.98 – 1.03	0.709
ufish	1.03	0.97 – 1.08	0.357
one	0.98	0.97 – 0.99	<0.001
small	0.98	0.97 – 0.99	<0.001
newcomp	1.01	0.99 – 1.02	0.337
desflat	0.99	0.98 – 1.01	0.289
varb	0.98	0.97 – 0.99	0.002
u_angle	1.01	1.00 – 1.02	0.196
pant	1.07	1.37 – 1.57	<0.001
ugoth	1.00	1.00 – 1.00	0.280
water	1.01	1.00 – 1.01	0.006
N of	558		
Observations	7254		

r_squaredLR(Fitted)

```
##      R2a      R2b
## delta 0.16382769 0.0433577
## lognormal 0.2692769 0.0331330
## trigamma 0.07398135 0.0625753
```

Atlantic Forest Model

```
fitm00 <- glmerP(log (lincv) ~ tmed + tmedl,
  random = ~ 1|are|id,
  cov = corSpatial(form = jitter(x)+y, type = "exponential"),
  family = negative.binomial(theta=1), data = stata00) summary(fitm00); tab_
model(fitm00)
```

```
## Linear mixed-effects model fit by maximum likelihood
## Data: stata00
## AIC BIC logLik
##   50  53   50
##
## Random effects:
## Formula: ~0 | are | id
## Structure: General positive definite, Log-Cholesky parametrization
##          StdDev  Corr
## (Intercept) 1.3386853 (Intr)
## 1 | are/ID 1.3847574 0.990
## Residual    0.3292631
##
## Correlation Structure: Exponential spatial correlation
## Formula: ~jitter(x) + y | loc
## Parameter estimate(s):
##      range
## 1.138900e-05
## Variance functions:
## Structure: fixed weights
## Formula: ~areid
## Fixed effects: log(l + incv) ~ tmed + tmedl
##              Value Std.Error DF t-value p-value
## (Intercept) -15.392045 0.4497887 30934 -34.85561 0.000
## tmed         0.458725 0.0084330 30934  24.43212 0.000
## tmedl        -0.982235 0.0059847 30934  -8.87767 0.000
## Correlations:
##      (Intr) tmed
## tmed   -0.105
## tmedl  -0.169 0.119
##
## Standardized Middle-Group Residuals:
##      Min          Q3      Med          Q3      Max
## -2.6879806 -0.0168267 -0.9934933 -0.6869705  0.6867412
##
## Number of Observations: 30934
## Number of Groups: 3878
```

Predictor	log(l + incv)		
	Evidence-Rate Ratio	CI	p
(Intercept)	0.00	0.00 - 0.00	<0.001
tmed	1.57	1.51 - 1.63	<0.001
tmedl	1.00	0.97 - 1.03	0.930

N obs 3078

Observations 3078

r_squared(1.0*(fitted))

```
##               R2   R21
## delta  0.8555044 0.5185182
## logarith 0.8071102 0.3172798
## trigone 0.8101107 0.8986154
```

ANEXO A – DESCRIÇÃO MAPBIOMAS 8.0

 MAPBIOMAS ORÇAMENTO					DESCRIÇÃO DA LEGENDA COLEÇÃO 8			
Nível 1	Nível 2	Nível 3	Nível 4	Biotomas	Descrição breve	Classificação IBGE (1996; 2012)	Classificação FAO (2012)	Classificação Inventário Nacional de Emissões de GEE (2015)
Floresta	Formação Florestal	Flof	Amazônia		Floresta Ombrófila Densa, Floresta Estacional Sempre-Verde, Floresta Ombrófila Aberta, Floresta Estacional Semidecidual, Floresta Estacional Decidual, Savana Arborizada, Áreas que sofreram ação do fogo ou exploração madeireira, Floresta resultante de processos naturais de sucessão, após supressão total ou parcial de vegetação primária por ações antrópicas ou causas naturais, podendo ocorrer árvores remanescentes da vegetação primária, Floresta de bambu (Acre).	Da, Db, Ds, Des, Ha, Hb, Hs, Ld, La, Aa, Ab, As, Am, Fa, Fb, Fs, Fr, Ca, Cb, Cs, Cm, Vp	FDP, FER, FSP, FEM, FOM, FSM	FNN, FM, FSec
			Catinga		Tipos de vegetação com predomínio de dossel contínuo - Savana-Estépica, Floresta, Floresta Estacional Semi-Decidual e Decidual.	Td, Cs, Cm, Fr, Fs, Pa, Ap, Pp, Pm, Fa, As, Ab, As, Ob, Cm, Cs, Da, Dm, Dr, F, M, Mm, R, Sd, Td	FEP, FSP	FNN, FM
			Cerrado		Tipos de vegetação com predomínio de espécies arbóreas, com formação de dossel contínuo (Mata Ciliar, Mata de Galeria, Mata Seca e Cerrado) (Silveira & Walter, 2008), além de florestas estacionais semidecíduais.		FEP, FDP, FSP	FNN, FM
			Mata Atlântica		Floresta Ombrófila Densa, Aberta e Mista e Floresta Estacional Semi-Decidual, Floresta Estacional Decidual e Formação Floresta Arbórea.	D, A, M, F, C, Fma	FEP, FSP	FNN, FM
			Pampo		Vegetação lenhosa com espécies arbóreas ou arbóreo-arbustivas, com predomínio de dossel contínuo, inclui as topologias florestais contínuas, decidual e semidecidual e parte das formações planares.	Da, Db, Ds, Des, Ma, Mb, Mm, Me, Fa, Fb, Fs, Fr, Ca, Cb, Cs, Cm, R	FEP, FDP, FSP	FNN, FM, FSec, CS
			Pantanal		Árvores altas e arbustos no estrato inferior; Floresta Estacional Decidual e Semidecidual, Savana Florestada, Savana-Estépica Florestada e Formações Planares com influência fluvial e/ou lacustre.	Ca, Cb, Cs, Fa, Fb, Fs, SN, Sd, Td, Pa	FEP, FSP	FNN, FM
	Formação Savânica	Savan / svgl	Amazônia		Formação vegetal aberta com um estrato arbustivo e/ou arbóreo mais ou menos desenvolvidos, estrato herbáceo sempre presente.	Sa, Ta	WS	FNN, FM
			Catinga		Tipos de vegetação com predomínio de espécies de dossel semi-contínuo - Savana-Estépica Arborizada, Savana Arborizada.	Ta, Sa	FDP	FNN, FM
			Cerrado		Formações savânicas sem estratos arbóreos e arbustivo-herbáceos definidos (Cerrado Sertão Restrito, Cerrado denso, Cerrado típico, Cerrado ralo e Cerrado rupestre).	Sa, Ta	FDP, FSP, WS	FNN, FM
			Mata Atlântica		Savanas, Savanas-Estépicas Florestadas e Arborizadas.	Sd, Td, Sa, Ta	FDP, FSP, WS	FNN, FM
			Pantanal		Espécies arbóreas de pequena porte, distribuídas de forma esparsa e dispostas em meio à vegetação contínua de porte arbustivo e herbáceo. A vegetação herbácea se mistura com arbustos eretos e decumbentes.	Sa, Sp, Sg, Td, Ta, Tp	FDP, FSP, WS	FNN, FM
	Mangue	Mang			Formações florestais, densas, sempre-verdes, frequentemente inundadas pela maré associadas ao ecossistema costeiro de Manguezal.	PI	FEP, FEM	FNN, FM
	Floresta Alagável (bota)		Amazônia		Floresta Ombrófila Aberta Aluvial estabelecida ao longo dos cursos de água, ocupa as planícies e terras periodicamente ou permanentemente inundadas, que na Amazônia constituem frações das de matas-de-várzea ou matas-de-igapó, respectivamente.	Da, Db, Ds, Des, Ha, Hb, Hs, Ld, La, Aa, Ab, As, Am, Fa, Fb, Fs, Fr, Ca, Cb, Cs, Cm, Vp	FDP, FER, FSP, FEM, FOM, FSM	FNN, FM, FSec
	Restinga Arbórea	RestA	Mata Atlântica		Formações florestais que se estabelecem sobre solos arenosos ou sobre dunas na zona costeira.	Pma	FEP, FEM	FNN, FM
			Pampo		Formações florestais que se estabelecem sobre solos arenosos ou sobre dunas na zona costeira.	Pma	FEP, FEM	FNN, FM
			Catinga		Formações florestais que se estabelecem sobre solos arenosos ou sobre dunas na zona costeira.	Pma	FEP, FEM	FNN, FM

Formação Natural não Florestal	Campo Alagado e Área Pantaneira	Wet	Ana-zônia	Vegetação de várzea ou campestre que sofre influência fluvial ou lacustre.	Pa	OM	CNM, OM, GSnc
			Cerrado	Vegetação com predomínio de estrato herbáceo sujeita ao alagamento sazonal (ex. Campo Úmido) ou sobre influência fluvial/lacustre (ex. Brejo). Em algumas regiões o estrato herbáceo ocorre associado às espécies arbóreas de formação savânica (ex. Parque de Cerrado) ou de palmeiras (Vereda, Palmeiral).	Pa, Sp	OM	CNM, OM, GSnc
			Mata Atlântica	Vegetação com influência fluvial e/ou lacustre.	Pa	OM	CNM, OM, GSnc
			Pampa	Áreas pantaneiras, denominadas regionalmente de banhados ou marismas (influência salina). Vegetação tipicamente higrófila, com plantas aquáticas emergentes, submersas ou flutuantes. Ocupam planícies e depressões de terreno com solo encharcado e também as margens ricas de lagoas ou reservatórios de água.	Il, Pa, Pm	OM	A, Res
			Pantanal	Vegetação herbácea com predomínio de gramináceas sujeitas ao alagamento permanente ou temporário (pelo menos uma vez ao ano) de acordo com os pulsos naturais de inundação. O elemento lenhoso pode estar presente sobre a matriz campestre formando um mosaico com plantas arbustivas ou arbóreas (ex. camburazel, peratúcul e corambauá). As áreas pantaneiras ocorrem geralmente nas margens dos lagos temporários ou permanentes ocupadas por plantas aquáticas emergentes, submersas ou flutuantes (ex. brejos e boçoris). Áreas com superfície de água, mas de difícil classificação devido a quantidade de macrofitas, eutrofização ou sedimentos, também foram incluídas nesta categoria.	Tg, Sp, Pa, Tp	OM	CNM, OM, GSnc
	Formação Campestre	Camp / svgl	Ana-zônia	Savana, Savana Parque (Morajá), Savana Estépica (Roraima), Savana Gramíneo-Lenhosa, Campinarana, para regiões fora do Ecótono Amazônia/Cerrado. E para regiões dentro do Ecótono Amazônia/Cerrado predominância de estrato herbáceo.	Sa, Sp, Sg, Ta, Tp, Tg	WG, OG, WS	CNM, OM, GSnc
			Carrizal	Tipos de vegetação com predomínio de espécies herbáceas (Savana Estépica Parque, Savana Estépica Gramíneo-Lenhosa, Savana Parque, Savana Gramíneo-Lenhosa) e áreas inundáveis com uma rede de lagoas interligadas, localizadas ao longo dos cursos de água e em áreas de depressões que acumulam água, vegetação predominantemente herbácea e arbustiva.	Tp, Sp, Rm, So, Tg, Pl	WG, OG, WS	CNM, OM, GSnc
			Cerrado	Formações campestres com predominância de estrato herbáceo (campo sujo, campo limpo e campo rupestre) e algumas áreas de formações savânicas como o Cerrado rupestre.	Sg, Tp, Tg	WG, OG	CNM, OM, GSnc
			Mata Atlântica	Savanas Estépicas Parque e Gramíneo-Lenhosa, Estepo e Roraima Arbustivas e Herbáceas.	Sp, Sg, Tp, Tg, T, Pa	WS, OG	CNM, OM, GSnc
			Pampa	Vegetação com predomínio de estrato herbáceo gramíneoide, com presença de dicotiledôneas herbáceas e subarborescentes. A composição botânica é influenciada pelos gradientes edáficos e topográficos e pelo manejo pastorel (pecuária). Ocorrem em solos profundos até solos rasos, incluindo terrenos rochosos (campos rupestres) e arenosos (campos arenosos ou psamófilos). Ocupam desde solos bem drenados (campos málicos), até solos com maior teor de umidade (campos úmidos), com presença marcante de ciperáceas. Na maioria dos casos corresponde a vegetação nativa, mas podem estar presentes manchas de vegetação exótica invasora ou de uso foragelito (pastagem plantada).	E, Ea, Ep, Eg, T, Ta, Tp, P, Pa, Pm	WG, OG	CNM, OM, GSnc
			Pantanal	Vegetação com predomínio de estrato herbáceo gramíneoide, com presença de arbustivas isoladas e lenhosas raquíticas. A composição botânica é influenciada pelos gradientes edáficos e topográficos e pelo manejo pastorel (pecuária). Manchas de vegetação exótica invasora ou de uso foragelito (pastagem plantada) podem estar presentes formando mosaicos com a vegetação nativa.	Sg, Sp, Ta, Tg	WG, OG	CNM, OM, GSnc

Agricultura	Pastagem		Apresenta características de floresta, com presença de espécies de vegetação arbórea, associada a uma comunidade de herbáceas, com presença de espécies de gramíneas, em geral, com presença de espécies de leguminosas.	P, PB	DA, DB	
	Sistema de Criação	Alfafa Verde	Pastagem com presença de alfafa verde, com presença de espécies de gramíneas, em geral, com presença de espécies de leguminosas.	A	DB	AM, AMB
		Capim	Pastagem com presença de capim, com presença de espécies de gramíneas, em geral, com presença de espécies de leguminosas.	A	DB	AM, AMB
		Capim Verde	Pastagem com presença de capim verde, com presença de espécies de gramíneas, em geral, com presença de espécies de leguminosas.	A	DB	AM, AMB
		Capim Branco	Pastagem com presença de capim branco, com presença de espécies de gramíneas, em geral, com presença de espécies de leguminosas.	A	DB	AM, AMB
		Capim Amarelo	Pastagem com presença de capim amarelo, com presença de espécies de gramíneas, em geral, com presença de espécies de leguminosas.	A	DB	AM, AMB
	Sistema de Criação	Capim Verde	Pastagem com presença de capim verde, com presença de espécies de gramíneas, em geral, com presença de espécies de leguminosas.	P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
		Capim Branco	Pastagem com presença de capim branco, com presença de espécies de gramíneas, em geral, com presença de espécies de leguminosas.	P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
		Capim Amarelo	Pastagem com presença de capim amarelo, com presença de espécies de gramíneas, em geral, com presença de espécies de leguminosas.	P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
	Sistema de Criação		Pastagem com presença de capim verde, com presença de espécies de gramíneas, em geral, com presença de espécies de leguminosas.	P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
Agricultura	Pastagem		Pastagem com presença de capim verde, com presença de espécies de gramíneas, em geral, com presença de espécies de leguminosas.	P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
	Sistema de Criação	Pastagem		P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
		Capim	Capim Verde	P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
			Capim Branco	P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
			Capim Amarelo	P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
			Capim Verde	P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
			Capim Branco	P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
			Capim Amarelo	P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
		Capim	Capim Verde	P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
			Capim Branco	P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
			Capim Amarelo	P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
	Sistema de Criação	Pastagem		P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
		Capim	Capim Verde	P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
			Capim Branco	P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
			Capim Amarelo	P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
			Capim Verde	P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
			Capim Branco	P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
			Capim Amarelo	P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
	Sistema de Criação	Pastagem		P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
		Capim	Capim Verde	P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
			Capim Branco	P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
			Capim Amarelo	P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB
			Capim Verde	P, PB, PB+	DB, DB+	AM, AMB

		Pampa	Áreas de uso agropecuário, onde não foi possível distinguir entre pastagem e agricultura. Pode incluir áreas de cultivos, pastagens de inverno ou de verão e de horticultura. Inclui as áreas de descanso entre safras agrícolas (pousio).	AP, AS, AT, AM, PE, PS, Ag, Ap, Ac, Acc, Arp, AA	DCA, DCM, OF, OD, CF	AC, PER, Ap, APD
		Áreas Urbanizadas	Áreas de vegetação urbana, incluindo vegetação cultivada e vegetação natural florestal e não-florestal.		OD	S
Área Não Vegetada	Prolo, Dunas e Areia		Cordões arenosos, de coloração branco brilhante, onde não há o predomínio da vegetação de nenhum tipo.	Dr	OX	DrM, DrNM
	Área Urbanizada	Urban	Áreas com significativa densidade de edificações e vias, incluindo áreas livres de construções e infraestrutura.		OD	S
	Mineração	Mina	Áreas referentes à extração mineral de porte industrial ou artesanal (garimpos), havendo clara exposição do solo por ação antrópica. Somente são consideradas áreas próximas a referências espaciais de recursos minerais do CPRM (GeosGB), da AklBrasilien (ANK), do projeto DCTER (INPE), do Instituto Socioambiental (ISA) e de R. Lobo et al. 2008.	MCA	OQ	Min
	Outras Áreas não Vegetadas	Amazônia	Áreas de superfícies não permeáveis (infra-estrutura, expansão urbana ou mineração) não mapeadas em suas classes.	AU, MCA	OD, OQ	S, Min
		Castings	Áreas de superfícies não permeáveis (infra-estrutura, expansão urbana ou mineração) não mapeadas em suas classes.	AU, MCA	OD, OQ	S, Min
		Cerrado	Áreas de superfícies não permeáveis (infra-estrutura, expansão urbana ou mineração) não mapeadas em suas classes e regiões de solo exposto em área natural ou em áreas de cultura em entressafras.	AU, MCA	OD, OQ	S, Min
		Mata Atlântica	Áreas de superfícies não permeáveis (infra-estrutura, expansão urbana ou mineração) não mapeadas em suas classes.	AU, MCA	OD, OQ	S, Min
		Pampa	Classe mista que contempla áreas naturais e áreas antropizadas. As áreas naturais incluem superfícies arenosas como asprais fluviais e os areais. As áreas antropizadas incluem áreas de solo exposto e superfícies não permeáveis (infra-estrutura, expansão urbana ou mineração).	AU, MCA, Dr, Ju	OD, OQ, OX	S, SE, DrM, DrNM, Min
		Pantanal	Áreas de solo exposto (principalmente solo arenoso) não classificadas na classe de Formação Campestre ou Pastagem.	PE, Sg	OX	Ap, GNM, GSac
Corpos D'Água water	Rio, Lago e Ocorrência	riolig	Rios, lagos, represas, reservatórios e outros corpos d'água.		IBD, IRS, IL, ID	A, Res
	Aquicultura	aqua	Área referente a lagos artificiais, onde predominam atividades aquícolas e/ou de salicultura.			
Não Observado			Áreas bloqueadas por nuvens ou ruído atmosférico, ou com ausência de observação.			ND

Referências: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Manual técnico de uso da terra, IBGE: Rio de Janeiro, Brazil, 1999, 54p.; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Manual técnico da vegetação brasileira, 2nd ed., IBGE: Rio de Janeiro, Brazil, 2012, pp.157-160; Food and Agriculture Organization of the United Nations - FAO. Manual for integrated field data collection. FAO: Rome, Italy, 2012, 175p.; Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações. Secretaria de Pesquisa e Formação Científica. Quarta Comunicação Nacional do Brasil à Convenção-Quadro das Nações Unidas sobre Mudança do Clima, Brasília, 2020, 620p.

