

MÉTODO PARA IDENTIFICAÇÃO DE ÁREAS DE RISCO BASEADO EM
ÁRVORES GERADORAS MÍNIMAS: O CASO DA FEBRE AMARELA

Ricardo Barbosa dos Santos

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DA COORDENAÇÃO DOS
PROGRAMAS DE PÓS-GRADUAÇÃO DE ENGENHARIA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS
NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS EM
ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Aprovada por:

Prof. Flávio Fonseca Nobre, PhD

Prof^a Rosimary Terezinha de Almeida, PhD

Prof^a Claudia Torres Codeço, PhD

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

ABRIL DE 2006

SANTOS, RICARDO BARBOSA DOS,

Método para Identificação de Áreas de Risco Baseado em Árvores Geradoras Mínimas: O Caso da Febre Amarela [Rio de Janeiro] 2006

VI, 87 p. 29,7 cm (COPPE/UFRJ, M.Sc., Engenharia Biomédica, 2006)

Dissertação – Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE

1. Árvores geradoras mínimas em epidemiologia.

2. Área de risco para doenças transmissíveis

3. Área de risco para febre amarela

I. COPPE/UFRJ II. Título (série).

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Flávio Nobre, pela confiança depositada neste trabalho, pelo incentivo e compreensão em momentos difíceis por que passei e por ter sido paciente na correção do texto desta dissertação.

À Claudia Codeço e Rosimary Almeida, pelas sugestões que contribuíram para a melhoria do mesmo.

À Zoraide Costa do Serviço de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde que dispôs gentilmente os dados de casos e epizootias associadas à febre amarela.

Aos pesquisadores e funcionários do IBGE que posteriormente a minha solicitação de dados, os fizeram aparecer gratuitamente no sítio do instituto.

A Hank Childs do LLNL na Universidade da Califórnia pelo atendimento à solicitação de aperfeiçoamento do software VisIt para exibição e manipulação de arquivos de mapeamento geográfico. Por também permitir o acesso ao servidor do LLNL para que eu tivesse acesso às versões do software mais recentes e pelo convite a fazer parte da equipe de contribuidores ativos no desenvolvimento do software. Convite este recusado por estar comprometido no desenvolvimento deste trabalho.

À empresa Advanced Micro Devices (AMD) que doou partes essenciais do computador em que este trabalho foi desenvolvido.

Ao CNPq, instituição da qual fui bolsista por dois anos.

Agradeço também a todos não citados que contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

Resumo de Dissertação apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

MÉTODO PARA IDENTIFICAÇÃO DE ÁREAS DE RISCO BASEADO EM ÁRVORES GERADORAS MÍNIMAS: O CASO DA FEBRE AMARELA

Ricardo Barbosa dos Santos

Abril/2006

Orientador: Flávio Fonseca Nobre

Programa: Engenharia Biomédica

As epidemias causadas pelo vírus da febre amarela são motivos de preocupação para inúmeras instituições de saúde no mundo. Segundo a OMS (2001), são estimados 200.000 casos por ano no mundo de febre amarela, originando 30.000 óbitos anuais.

A febre amarela é uma arbovirose típica da zona tropical dos continentes africano e sul americano. No Brasil ela limita-se a áreas florestais, porém epizootias têm progredido em direção a centros populacionais da região Sudeste.

O trabalho propõe um método para determinação da área de risco para doenças transmissíveis, baseado em árvores geradoras mínimas (AGMs) elaboradas a partir dos casos espacialmente distribuídos em um território. Um custo é atribuído a cada árvore em função das médias das distâncias observadas dos casos vinculados pelas arestas da AGM. A condição de risco é constatada quando se verifica que o custo da AGM, produzida a partir dos casos da doença, é igual ou superior ao custo de uma AGM que incorporou um caso hipotético em uma localidade. A aplicabilidade do método será apresentada na epidemiologia da febre amarela com dados fornecidos pela Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde.

De um total de 5561 cidades brasileiras (2001) e o distrito estadual de Fernando de Noronha, 1315 (24%) encontram-se em risco, expondo aproximadamente 20% da população brasileira à doença.

A possibilidade de epidemias de febre amarela em áreas urbanas justifica o desenvolvimento de métodos para avaliação do risco de transmissão da doença. Esses métodos poderão futuramente auxiliar os gestores em saúde a definirem estratégias que resultem numa melhor cobertura vacinal em regiões mais suscetíveis.

Abstract of Dissertation presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

A METHOD TO IDENTIFY RISK AREAS BASED ON MINIMUM-SPANNING
TREES: THE YELLOW FEVER CASE

Ricardo Barbosa dos Santos

April/2006

Advisor: Flávio Fonseca Nobre

Department: Biomedical Engineering

The epidemics caused by virus are a major concern for numerous health organizations throughout the world. According to the WHO (2001), there are an estimated 200,000 cases of yellow fever every year, resulting in 30,000 deaths.

Yellow fever is a disease, typical to the tropical areas in the African and South American continents. In Brazil, it is restricted to forest areas. However, epizooties have been advancing towards the population centers of the south-eastern region.

This work proposes a method to determine the risk areas for transmissible diseases based on minimal-spanning trees (MSTs) built from spatial distributed cases. A cost is attributed to each tree from the mean Euclidean distance of cases are distributed geographically and linked according to MST edges. The evaluated risk is found when the cost of a MST built from real cases is either equal or greater than another MST with an added hypothetical case. The applicability of the procedure will be presented in the epidemiology of yellow fever, with data provided by the Secretary of Surveillance in Health – Ministry of Health – Government of Brazil.

The results obtained through this method show that 1315 out of 5561 Brazilian cities are in risk area, and around 20% of Brazilians are exposed to yellow fever disease. Important cities as Belo Horizonte, Brasilia and Manaus are inside of risk boundary, while semi-arid regions seem to be resistant to epidemics.

In the future, these methods may help health managers to decide on an adequate strategy against the epidemic, through better vaccine coverage in susceptible areas as well as population control of the vector species.

ÍNDICE

	página
I. INTRODUÇÃO	1
I.1 – Justificativa	2
I.2 – Objetivo	4
II. A FEBRE AMARELA	5
II.1 – Histórico	5
II.2 – Situação Atual da Doença	9
II.3 – Epidemiologia da Febre Amarela	15
II.3.1 – O Agente Etiológico	15
II.3.2 – O Vetor, os Hospedeiros e os Ciclos de Transmissão	17
III. MAPEAMENTO DE EVENTOS EM EPIDEMIOLOGIA	21
IV. BASES TEÓRICAS	25
IV.1 – Definições Iniciais	25
IV.2 – Razão de Custo para AGMs Modificadas	31
IV.3 – Extensão do Método – Varredura de uma Área	32
IV.4 – Determinação da Área de Risco para uma Doença Transmissível	35
IV.5 – Desvio das Áreas de Risco com Casos Não Agregados	39
IV.6 – Variação na Média dos Mapas de Risco com Casos Não Agregados	42
V. ÁREA DE ESTUDO	45
V.1 – Geografia, Fitogeografia e Climatologia	45
V.2 – População Residente	51
VI. MATERIAIS E MÉTODOS	55
VII. RESULTADOS	57
VIII. DISCUSSÃO	70
IX. CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES	76
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
ANEXO	83

I - INTRODUÇÃO

Uma das mais intensas e constantes preocupações da sociedade humana atual está associada à sua preservação. No passado, o desconhecimento das causas que poderiam levar a sociedade à decadência, tornava o homem passivo às ações naturais diversas. O entendimento de que muitas doenças - antes atribuídas a miasmas¹ pelos higienistas² - possuem uma causa biológica, permitiu que essas se tornassem passíveis de intervenção.

A idéia de microorganismos causadores de doença já estava elaborada na obra de Fracastoro em 1546, porém, somente com o advento do microscópio, a descoberta dos microorganismos por Leeuwenhoek em 1676, e, com a descoberta do microorganismo patógeno de Agostino Bassi em 1835, pôde-se estabelecer os fundamentos da epidemiologia das doenças infecciosas. Desde então, diversos outros pesquisadores ajudaram a desmistificar os mecanismos das enfermidades. Destes, destacam-se Jenner, Henle, Pasteur e Koch (YANG, 2001). Com a percepção da existência dos agentes etiológicos, diversas áreas da ciência e tecnologia se voltaram para a investigação dos fenômenos associados à vida.

Embora alguns não a considerem como uma área da ciência (TIMMRECK, 2002), e sim um conjunto de métodos, a epidemiologia se firmou na pesquisa científica devido à necessidade do homem compreender os processos que envolvem as infecções e outras doenças numa população. O entendimento das razões da propagação de um agente etiológico qualquer, sobre a distribuição de uma população destaca-se dentre os variados ramos de sua atuação. Inúmeros fatores ambientais, sociais e biológicos contribuem para a dinâmica das epidemias (MORSE, 1995) e a compreensão dessas, juntamente com os processos que o regem, determinará o êxito no combate às enfermidades.

A idéia de epidemia somente será absorvida com a compreensão de que os diversos tipos de agentes infecciosos possuem um, ou mais, veículos que servirão como seus propagadores (YANG, 2001). Esses instrumentos de disseminação existem na

¹ Anteriormente a comprovação da existência dos microorganismos patógenos, acreditava-se que as emanações das matérias pútridas de animais e vegetais eram responsáveis pelas doenças infecciosas.

² Sanitarista, no período do desconhecimento dos microorganismos.

forma mais elementar, a física, observada na transmissão aérea até as mais sofisticadas em que a disseminação ocorre por meio de vetores biológicos. Por exemplo, no caso da transmissão sexual, o veículo de transmissão é o próprio organismo afetado, como no caso do HIV onde o vetor é o homem. Outros organismos podem pertencer a uma estrutura denominada ciclo de transmissão. Este é caracterizado por um grupo de espécies que interagem e colocam o agente etiológico circulante nas suas populações, e também, pode constituir o que é denominado reservatório, caracterizado por organismos portadores do agente. Os indivíduos de uma população que suportam os agentes etiológicos denominam-se hospedeiros e eles podem ser suscetíveis, ou não, à doença.

No Brasil, atualmente ocorrem diversas doenças infecciosas importantes e que estão sob vigilância do Ministério da Saúde. Estas doenças são geralmente causadas por vírus, bactérias ou protozoários, distribuídos em regiões urbanas, rurais ou florestais, e, geralmente veiculados por um ou mais vetores. Dentre estas doenças, a febre amarela constitui um importante problema em saúde pública. Esta doença é causada por vírus que é transmitido por mosquitos. A doença é endêmica em áreas florestais onde participam naturalmente mosquitos e macacos. O homem eventualmente exposto nestas áreas adquire a doença e se torna um potencial disseminador do vírus para regiões indenes.

A exposição de suscetíveis em uma área onde circula o agente etiológico de uma doença caracteriza-a como área de risco. Determinar seus limites e a causa da associação da doença a uma região é de fundamental importância para o controle e o combate aos agentes e fatores responsáveis a sua existência.

I.1 - Justificativa

As epidemias causadas pelo vírus da febre amarela são motivos de preocupação para inúmeras instituições de saúde no mundo, mesmo que ocorram apenas em regiões tropicais. Segundo a OMS (2001) são estimados 200.000 casos por ano no mundo de febre amarela, originando 30.000 óbitos anuais. Estima-se que 508 milhões de pessoas estão em áreas de risco, levando em conta somente o continente africano.

Atualmente no Brasil, a ocorrência da febre amarela restringe-se a regiões silvestres, mesmo que mosquitos potenciais transmissores do vírus estejam presentes em regiões urbanas, rurais e florestais.

Ao contrário da África, o ciclo de transmissão em regiões limítrofes (silvestre-urbano) no Brasil não está estabelecido. Porém, com a invasão da espécie *Aedes albopictus* no território brasileiro, uma perspectiva muito preocupante torna-se evidente (MONDET *et al.*, 1996). Hoje esta espécie ocorre em mais de 13 estados, distribuindo-se em áreas florestais, rurais e urbanas. Experimentos em laboratório demonstraram a suscetibilidade à infecção ao vírus amarílico, embora o mosquito apresente baixo poder de transmissão.

Atualmente, o mosquito *Aedes aegypti* - erradicado em 1954, posteriormente reintroduzido na década de 70, e, conhecido vetor da febre amarela e dengue em áreas urbanas - distribui-se por mais de 50% dos municípios brasileiros (URQUIDI *et al.*, 1999) e atinge regiões próximas a fontes de epidemias como Carajás no Pará (MONDET *et al.*, 1996). Embora alguns estudos atestem à população atual de vetores uma baixa susceptibilidade oral ao flavivirus amarílico (OLIVEIRA *et al.*, 2002), ele não pode ser descartado como um vetor potencial do vírus.

Os elementos citados anteriormente revelam um cenário que merece uma atenção especial. A febre amarela, no passado, foi responsável por epidemias no Brasil que resultaram em milhares de óbitos, e, embora haja uma vacina eficaz disponível, a população é, provavelmente, susceptível a novas epidemias da doença em regiões indenes.

A necessidade de tratar o problema de uma possível reurbanização da febre amarela é evidente. A população brasileira já há muito convive com doenças de importância sanitária e uma nova epidemia se somaria ao conjunto de doenças que, mesmo com diagnósticos e tratamentos conhecidos e de baixo custo, ainda estão presentes e a afetam. As regiões antes indenes a febre amarela poderiam vir a ser consideradas endêmicas, e, a ocorrência da doença persistiria por anos com uma flutuação do número de casos em decorrência da existência, ou não, de períodos favoráveis a expansão da população de mosquitos, como observado na Dengue.

O desenvolvimento de métodos para delineamento de área de risco para febre amarela exibe grande importância e um modelo adequado para determinação desta área poderá evitar distorções na cobertura vacinal e, conseqüentemente, permitir que regiões sejam contempladas por uma melhor distribuição de vacinas e com campanhas de vacinação mais eficientes.

I.2 - Objetivo

O trabalho propõe um método fundamentado na teoria dos grafos para determinação da área de risco para doenças transmissíveis distribuídas espacialmente num território. A aplicabilidade do método será apresentada na epidemiologia da febre amarela com dados fornecidos pela Secretaria de Vigilância em Saúde – MS.

II – A FEBRE AMARELA

II.1 – Histórico

Os primeiros casos americanos de febre amarela coincidiram com a intensificação da ocupação européia no continente. Presume-se que os primeiros casos da doença no continente datam de 1495 em São Domingos na República Dominicana (PIERCE e WRITER, 2005). Provavelmente, não coincidentemente, este foi o local do primeiro contato entre nativos e Europeus em 1492, e, em 1493, o local da instalação da primeira colônia espanhola no continente americano por Cristóvão Colombo.

Estranhamente, a doença que não ocorria na Europa, não produzia óbitos na África e o desconhecimento de sua origem ainda hoje é objeto de investigação. Hoje, acredita-se que com a chegada de mantimentos e escravos da costa oeste africana, mosquitos infectados tenham sido acidentalmente introduzidos. Posteriormente, subseqüentes e importantes epidemias na República Dominicana ocorreram em 1554, 1560, 1567, 1580, 1583 e 1588.

Atualmente acredita-se que a febre amarela já circulava no continente africano entre mosquitos, macacos e homens, e, não produzia óbitos (CHASTEL, 1998). No continente americano, a presença do europeu e do índio, estes suscetíveis, propiciou o desenvolvimento da doença e, provavelmente, foi amplificada com o surgimento de eventos graves de epizootia³ nas populações de macacos.

Após os eventos ocorridos em São Domingos, epidemias ocorreram na ilha de Guadalupe em 1635 e 1648. Esta última se desenvolveu e atingiu a ilha de Yucatan também localizada no Caribe.

Em 1646, Havana, Cuba, sofre a primeira epidemia de febre amarela. Embora a febre, provavelmente, não produzisse óbitos na África, escravos trazidos a Cuba apresentaram alguma suscetibilidade ao vírus. Dados da época mostram que, em 1649, ocorreram 536 óbitos entre brancos e 26 entre negros (KIPPLE, 2001). Africanos que antes não conviviam com a doença, se tornaram vulneráveis.

³ Epidemia em população animal não humana

Considera-se que a febre amarela começou a produzir doentes e óbitos na África inicialmente no Senegal em 1768. Desde então, a doença é causa de um grande número de mortes num local onde epidemias e endemias de diversas naturezas ocorrem freqüentemente.

Durante o período de colonização, diversas regiões dos Estados Unidos registraram casos da doença, inclusive em locais com climatologia bastante diferenciada das regiões comumente afetadas (VAINIO e CUTTS, 1998). A cidade de Nova Iorque apresenta o primeiro registro em 1668 (15 epidemias), Boston com casos iniciados em 1691 (8 epidemias) e Filadélfia em 1668 (20 epidemias). A última grande epidemia nos Estados Unidos ocorreu em Nova Orleans em 1905, com 5.000 doentes e 1.000 óbitos (estimado).

Na Europa, países como Espanha, França, Portugal, Inglaterra e Itália tiveram importantes epidemias de febre amarela no período de 1649 a 1878. O número de óbitos em Málaga, Espanha, em 1741, e Barcelona, Espanha, em 1821, ultrapassaram 5.000 em cada cidade. Com exceção da cidade de Madri, em 1878, e possivelmente a cidade de Londres, em 1723, as cidades onde ocorreram casos de febre amarela na Europa e nos Estados Unidos eram localizadas em regiões costeiras e muitas com importância portuária.

No Brasil, a primeira epidemia aconteceu em 1685 no Recife (PE), tendo progredido pela região após a chegada do navio procedente de São Tomé (África) e com escala em São Domingos. Um ano após a sua chegada, a enfermidade causava mortes na Bahia e, segundo estimativas, ocorreram 25.000 doentes e 900 óbitos (URQUIDI *et al.*, 1999).

Em dezembro de 1849, a segunda grande epidemia no Brasil se desenvolveu após a chegada do navio negreiro Navarre ao Rio de Janeiro (RJ). Inicia-se nesse momento, um dos mais graves episódios da doença no território brasileiro. Estima-se que a epidemia causou 90.658 doentes e 4.160 óbitos numa população de 266.000 habitantes (BENCHIMOL, 2001). Somado aos 2.800 óbitos de Salvador (BA) (URQUIDI *et al.*, 1999), onde o mesmo navio havia feito uma escala, totalizaram-se 6.960 mortes.

Até o fim século XIX, o transmissor da febre amarela era desconhecido. Ross, em 1898, identifica-o como o hospedeiro intermediário da malária, um mosquito do gênero *Anopheles*. A partir deste momento, com a suspeita de que diversas doenças poderiam ter seus agentes etiológicos transmitidos por artrópodes⁴, as pesquisas voltaram-se para a investigação de possíveis vetores, como também, a investigação da fisiologia e ecologia deles.

A guerra entre americanos e espanhóis em 1898 expôs os militares americanos à doença. A perda de um número razoável de soldados motivou o envio de uma missão militar a Cuba para estudar a febre amarela. A idéia de mosquito vetor da febre amarela já estava concebida pelo cubano Juan Finlay em 1880, porém a comprovação do vetor (*Stegomyia fasciata*) somente aconteceu em 1900, pela equipe do major Walter Redd (BENCHIMOL, 2001). Atualmente, o mosquito descrito por Linnaeus em 1762 é denominado *Aedes aegypti*.

Embora o conhecimento sobre a febre amarela houvesse progredido, ainda faltava determinar o responsável direto pela doença. Os avanços nesta área somente foram conquistados a partir do momento que se pode verificar a existência de seres “invisíveis” ao microscópio ótico. A descoberta do vírus somente ocorreu em 1892 pelo russo Dmitry Ivanovsky quando estudava uma doença que ocorria no tabaco. Ele percebeu a existência de algo com poder infeccioso e menor que bactérias, pois o filtro de porcelana não era capaz de retê-los (BOS, 1999). Em 1898, conclusões similares foram obtidas por Loeffler e Frosch quando estudavam a febre aftosa (BROWN, 2003).

A determinação do agente etiológico da febre amarela desenvolveu-se sob intensa especulação. Inúmeros organismos foram apontados como causadores da doença. Em 1878, Domingos Freire a vinculava à alga *Cryptococcus xanthogenicus* (TEIXEIRA, 2001) e, apostando na sua descoberta, em 1883, desenvolveu uma vacina a partir da técnica recém desenvolvida por Pasteur. Pesquisadores, como Lacerda, também apresentaram organismos suspeitos, mas Hideyo Noguchi foi, provavelmente, quem mais trabalhou para sustentar as suas hipóteses. Segundo Noguchi o agente

⁴ Animal invertebrado, com o corpo segmentado e exoesqueleto quitinoso. Os insetos, aracnídeos e crustáceos são alguns componentes deste filo.

responsável era um espiroqueta, mas o trabalho de Max Theiler e Andrew Sellards, em 1927, contestou sua descoberta (BENCHIMOL, 2001).

A prova definitiva de que a doença é causada por um vírus, e não bactéria, surgiu a partir dos trabalhos iniciados em 1925, na Nigéria, por Stockes, Bauer e Hudson (ibidem). Posteriormente, em 1951, Max Theiler recebeu o prêmio Nobel pelo desenvolvimento da vacina 17D, em 1936 na Fundação Rockefeller – Nova Iorque, eficaz e segura contra a febre amarela.

Com base nos estudos apresentados, acreditava-se que a febre amarela era transmitida pelo *A. aegypti* para o homem e o ciclo de transmissão compreendia apenas estes dois seres. Os surtos da doença ocorridos em regiões não infestadas pelo mosquito, como no vale do Canaã, levavam a crer na existência de outros vetores capazes de manter uma epidemia. Desde 1928 já era reconhecida a capacidade vetorial de outros mosquitos, mas os estudos de Gastão César, em 1932, mostraram a existência de proteção positiva em 35,6% dos testes realizados em amostras de sangue de índios da região, configurando um cenário que sugeriria a participação de outros vetores importantes na transmissão da doença. Em 1936, Soper (FIELDS, 2001) apresenta um estudo que afirma a existência da doença na floresta e, então, ele a denominaria de febre amarela silvestre. Posteriormente, em 1938, investigações sobre a ocorrência da doença entre macacos, mostrou a susceptibilidade destes a ela. A partir deste momento a perspectiva do controle e erradicação da doença mostra-se inviável uma vez que a doença também circula entre primatas não humanos e outras espécies de mosquitos.

No Brasil os esforços para erradicação da febre renderam bons resultados no passado. Em 1901, Emílio Ribas desenvolve a primeira campanha contra o mosquito em Sorocaba (URQUIDI *et al.*, 2004). As intensas campanhas para o controle vetorial em áreas urbanas resultaram na erradicação do mosquito *A. aegypti* no período de 1955-1968. A partir do final da década de 30 já se observava que o mosquito começava a ser erradicado em alguns estados brasileiros.

As campanhas sanitárias visavam o controle das formas adultas, larvar e ovos dos mosquitos. A atuação dos agentes e as ações governamentais, munidas de mudanças na lei, eram incisivas no controle vetorial. As residências inacessíveis ao agente

sanitário poderiam até mesmo ser interditadas. Em 1932, os moradores ou proprietários de terrenos que deixassem latas, cascas de cocos ou quaisquer outros objetos que servissem como reservatório de água para reprodução do mosquito poderiam ser multados (BENCHIMOL, 2001). Em 1965, um novo decreto determinaria que o agente teria o acesso irrestrito ao local de inspeção e caso tivesse dificuldades poderia usar o apoio policial (BRASIL, 1965).

No início, o controle vetorial limitava-se ao controle das larvas e ovos dos mosquitos. A partir de 1947, o uso do inseticida dicloro-difentil-tricleretano, DDT, intensificou o combate ao mosquito na sua forma alada. Atualmente o DDT é contra-indicado por ser apontado como cancerígeno e por ser cumulativo nos tecidos dos seres vivos contaminados, mesmo assim, seu uso tem sido justificado como importante para o controle vetorial dos mosquitos transmissores da malária em alguns países.

A figura 2.1 apresenta o número de casos notificados de febre amarela do período de 1950 a 1989 no território brasileiro.

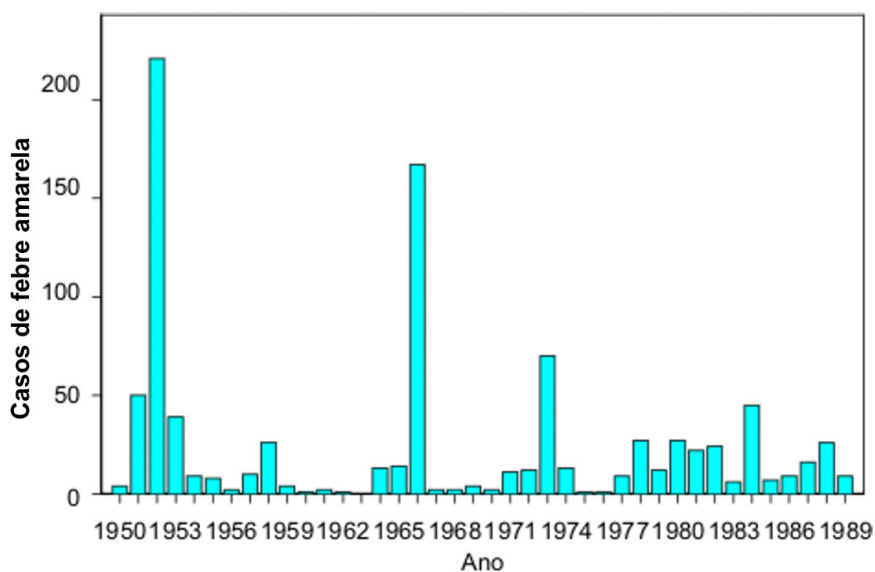


Figura 2.1 - Casos notificados de febre amarela no Brasil no período de 1950-1989. OMS (Global Health Atlas).

II.2 – Situação Atual da Doença

A última ocorrência de febre amarela urbana no Brasil data de 1942 em Sena Madureira (AC) (URQUIDI *et al.*, 1999) e, em 1954, o último caso urbano americano

foi registrado em Trinidad. Os casos recentes reportados no Brasil aconteceram pela presença de pessoas em regiões de alto risco para transmissão da modalidade silvestre da doença. A presença dessas pessoas ocorre devido a suas atividades, como envolvimento na extração vegetal em áreas de epizootia ou turistas não vacinados que ficam expostos, mesmo por um período muito curto, e acabam por contrair a doença (FILIPPIS *et al.*, 2001). Os casos ocorridos com este grupo de risco chamaram a atenção das autoridades para a vigilância em áreas de eco-turismo. Os surtos epidêmicos, em 1999, na Chapada dos Veadeiros (GO) e, em 2001 e 2003, em Minas Gerais são exemplos da susceptibilidade destes grupos.

Com a extinção da doença em áreas urbanas e com o estabelecimento da doença nas diferentes regiões do Brasil, a FUNASA delimitou três distintas áreas (figura 2.2) a partir da ocorrência, ou não, da doença em população humana e de primatas não humanos. As regiões endêmicas e enzoóticas⁵ foram classificadas como endêmicas, as epizootias como de transição e as regiões livres da circulação do vírus como indenes.

Nos últimos anos, a área de transição no Brasil avança em direção a áreas de elevada densidade demográfica e que no passado sofreram com epidemias ou endemias da doença. Em 1997, as regiões Norte, Centro-oeste e o estado do Maranhão encerravam a área endêmica. A área de transição limitava-se a uma faixa que começava no Sul da Bahia e se prolongava em direção ao Mato-grosso do Sul, passando pelos limites dos estados de Goiás (Leste), parte do território de Minas Gerais (Oeste), estado de São Paulo (Oeste) e Paraná (Oeste). Em 2001, a área de transição se ampliou e incluiu boa parte do estado do Piauí (Sul), pequena parte de Pernambuco (Oeste) e os estados da Bahia e, principalmente, Minas Gerais abrigaram grande parte da área de transição. Em 2003, já se considera uma outra área denominada área de risco potencial e que se distingue das demais por apresentar ecossistemas e histórico para a ocorrência febre amarela. A área de transição, neste momento, já cobre todo o território de Minas Gerais e se estende a Oeste até os estados do Sul do país, região com epizootias confirmadas. A área de risco potencial cobre parte do território do Espírito Santo e limites a Oeste do estado do Rio de Janeiro.

⁵ Como é chamada uma endemia em população não humana.

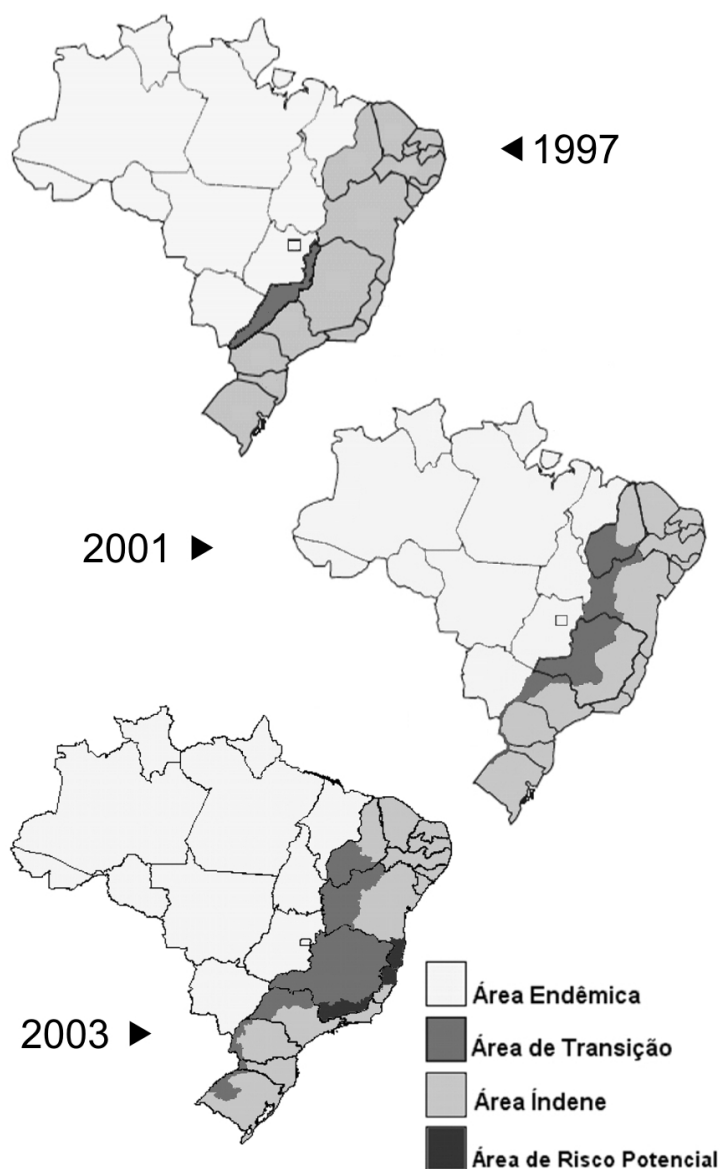


Figura 2.2 - Áreas de risco de transmissão de febre amarela no ano de 1997 e 2001 (FUNASA, 2001) e no ano de 2003 (URQUIDI *et al.*, 2004).

O número de casos de febre amarela no território brasileiro no período de 1990 a 2003 é apresentado na figura 2.3 e, na figura 2.4, a sua distribuição geográfica. Os casos da doença atingem o estado de Minas Gerais e com isto, uma área com numerosos municípios e elevada densidade demográfica se expõe à febre. A taxa letalidade da doença (tabela 2.1) no período de 1971 a 2004 decresce com o passar dos anos, porém ainda é elevada.

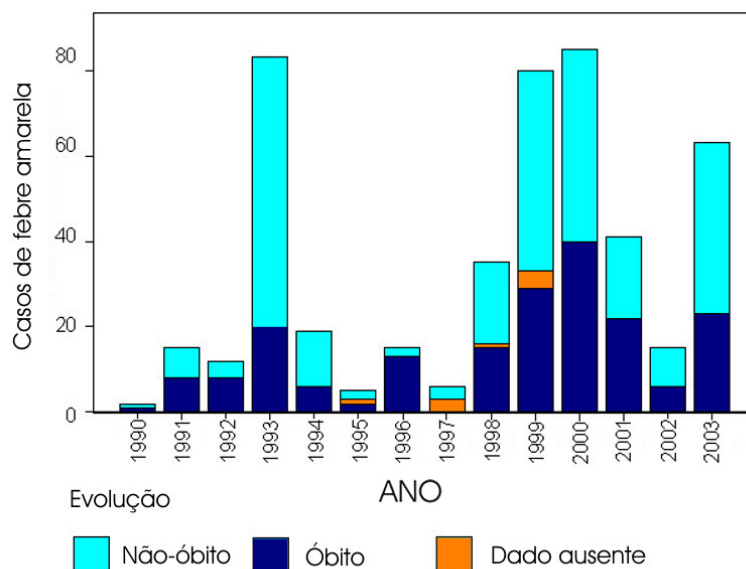


Figura 2.3 – Casos ocorridos no Brasil de febre amarela e evolução da doença no paciente. Período de 1990 a 2003. Elaborado a partir de dados do Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde.

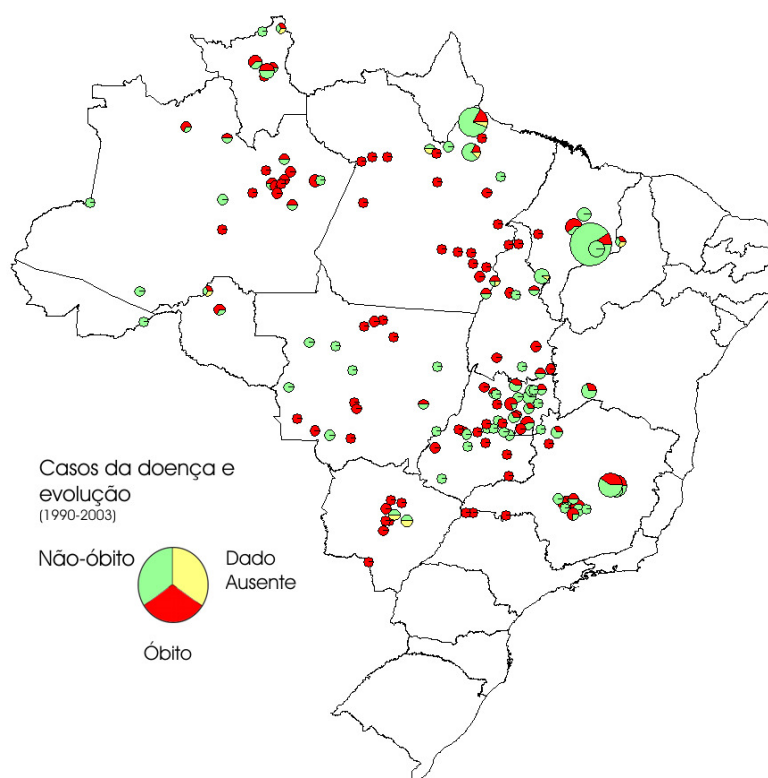


Figura 2.4 – Distribuição geográfica dos casos de febre amarela no Brasil no período de 1990 a 2003. Os diferentes diâmetros dos círculos no mapa apresentam comparativamente os números de casos ocorridos no local. Elaborado a partir de dados do Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde.

Tabela 2.1 - Taxa de letalidade da febre amarela no Brasil
(OMS - Global Health Atlas).

<i>Ano</i>	<i>Taxa de Letalidade em %</i>	<i>Ano</i>	<i>Taxa de Letalidade em %</i>
1971	81,8	1988	53,8
1972	58,3	1989	33,3
1973	95,7	1990	50,0
1974	84,6	1991	53,3
1975	100,0	1992	66,7
1976	100,0	1993	22,9
1977	100,0	1994	31,6
1978	25,9	1995	50,0
1979	75,0	1996	86,7
1980	88,9	1997	100,0
1981	95,5	1998	44,1
1982	87,5	1999	36,8
1983	100,0	2000	47,1
1984	62,2	2001	53,7
1985	71,4	2002	40,0
1986	88,9	2003	35,9
1987	87,5	2004	60,0

Um agravante para o controle e erradicação da doença no Brasil é a ocorrência da doença em países com que o país tem fronteiras. Os limites existentes entre os países não apresentam controle sanitário para evitar o fluxo vetorial e viral. Em muitas regiões a ocupação humana é contígua nos dois lados da fronteira e esforços para eliminação da doença podem ser inúteis frente a políticas não eficazes ou mesmo diferentes de controle. A existência de áreas florestais que atravessam continuamente os territórios de diferentes países pode também favorecer o fluxo de populações de macacos ou mosquitos portadores do vírus. Possivelmente a região mais propensa a este evento esteja localizada na região Sul do país em decorrência da área de transição que faz fronteira com outros países sul-americanos, por apresentar maior homogeneidade da ocupação humana no território, menor isolamento entre estas populações como as de outros países e baixíssima cobertura vacinal para a febre. Um exemplo recente de consequências deste cenário foi revelado nos casos de febre aftosa entre bovinos nos estados da região Centro-oeste e Sul do país com conseguinte discussão sobre a responsabilidade dos países no controle da doença.

As atuais ações para controle da doença ocorrem indiretamente através de campanhas educativas para o combate a dengue que visam à eliminação de reservatórios

de água para a reprodução do mosquito e controle vetorial em áreas urbanas (controle do *A. aegypti* vetor da dengue). As ações diretas para o controle da doença ocorrem com o uso da vacina anti-amarílica, monitoração de epizootias e surtos epidêmicos.

Na América do Sul, no período de 1990 a 2003, foram notificados 2.457 casos com 1.196 óbitos, limitados a Bolívia, Brasil, Colômbia, Guiana Francesa, Equador, Peru e Venezuela (URQUIDI *et al.*, 2004). A África ainda é o local com o maior número de casos da doença mesmo que diversos países venham reportando ausência de casos da doença. A OMS estima que ocorrem anualmente 200.000 casos de febre amarela com 20.000 óbitos no mundo. A atual área de risco para a transmissão da doença é apresentada na figura 2.5.



Figura 2.5 - Distribuição dos países com febre amarela endêmica (OMS, 2005).

II.3 – Epidemiologia da Febre Amarela

II.3.1 – O Agente Etiológico

O agente etiológico biológico é um importante causador de doenças porque é responsável por um grande número de doenças de difícil tratamento e controle epidemiológico. Os patógenos biológicos assumem variadas complexidades estruturais e funcionais, podendo ser o vírus, a bactéria, o protozoário, o helminto, entre outros, veiculados ou não por artrópodes entre vertebrados (GUBLER, 1998). O grupo no qual o patógeno pertence terá grande importância, pois os diversos grupos contribuem de formas diferentes na evolução das doenças no indivíduo ou população. O vírus, por exemplo, tido como um “ser biológico simples”, é responsável por um grande número de enfermidades de maior ou menor gravidade.

Os vírus são caracterizados por possuir material genético abrigado por uma camada protéica denominada capsídeo. Podem ter como ácido nucléico o DNA ou RNA, com fita dupla ou simples, positiva ou negativa. Algumas espécies apresentam um envelope oriundo da membrana nuclear ou citoplasmática da célula hospedeira. Algumas espécies também acondicionam, junto ao material nucléico, enzima que o auxiliam na reprodução dentro da célula hospedeira. O vírus não possui o “maquinário” necessário a sua reprodução e manutenção. Com isto, ele é obrigatoriamente um parasito intracelular, pois utiliza os recursos disponíveis e é capaz de influenciar ciclos e funções celulares.

Dentre as diversas doenças causadas por vírus, a febre amarela destaca-se por ocorrer entre vertebrados (primatas e, possivelmente, marsupiais) e por circular entre invertebrados (subfamília *Culicinae*). A febre amarela é uma doença endêmica que causa óbitos em regiões tropicais com exceção da Ásia, local que estranhamente não relatou casos de Febre amarela mesmo estando presente o *A. aegypti*. Outro importante vírus do gênero *Flavivirus* é o *Dengue virus* que é também transmitido pelo *A. aegypti*. Este tem sua distribuição mais ampla e atinge países como Índia, Tailândia e Austrália, entre outros.

As principais características do vírus amarílico são:

- Ele é categorizado como um arbovírus (do inglês “arthropod borne virus”). Neste grupo, o vírus se reproduz nos tecidos do vetor e, quando o último pratica hematofagismo, é transmitido para outro hospedeiro vertebrado. Caso seja suscetível, estabelecer-se-á um viremia capaz de infectar outro vetor (CONSOLI e OLIVEIRA, 1998).
- O material genético é uma fita linear simples e contínua de RNA com polaridade positiva. O envelope é uma membrana lipoprotéica bilaminar. A partícula viral (nucleocapsídeo e envelope) é esférica e tem aproximadamente 40-50nm de diâmetro (BÜCHEN-OSMOND, 2003).
- Nos Flaviviridae, as extremidades do RNA possuem duas cadeias de aproximadamente 100 bases e não codificantes. Com aproximadamente 11 kilobases (codificam aproximadamente 3400 aminoácidos), o material genético é traduzido em uma única longa poliproteína que depois é fragmentada por proteases celulares e por uma protease codificada no vírus. Os três genes na região inicial (5') são responsáveis por três proteínas estruturais do vírus. São denominadas e decodificadas no sentido (5'→3') em: C (capsídeo) (11kDa⁶), prM (pré-membrana/membrana) (26kDa) e E (envelope) (50kDa), respectivamente. Posteriormente, a proteína prM é fragmentada, pela enzima furina, em pr e M. As outras frações da poliproteína original são: NS1 (46kDa), NS2A (22kDa), NS2B (14kDa), NS3 (70kDa), NS4A (16kDa), NS4B (27kDa) e NS5 (103kDa) (FIELDS, 2001). Estas proteínas não estruturais são responsáveis pela expressão do vírus, virulência e patogenicidade.

No Brasil, atualmente, ocorrem 10 de 20 flavivirose (família Flaviviridae, gênero *Flavivirus* com 55 vírus conhecidos de um total acrescido de subespécies e sorotipos⁷) de importância sanitária. Enumerados (FIGUEIREDO, 2000) em: Bussuquara, Cacipacoré, Dengue (com suas variantes), Iguape, Ilhéus, Rocio, Encefalite (Saint Louis) e Febre amarela. O gênero *Flavivirus* inclui um grupo, denominado grupo

⁶ kDa, kilo Dalton. Unidade de massa atômica.

⁷ Conjunto de organismos distinguíveis pela resposta imune produzida pelos mesmos.

Febre amarela, com nove espécies. A espécie *Yellow fever* abriga três cepas que são usadas na produção da vacina antiamarílica e em estudos laboratoriais. São elas: 17D, Pasteur 17D-204 e cepa 1899/81.

No mundo, são reconhecidos quatro topotipos⁸. A evolução do vírus, sua linhagem e ocorrência no continente sul-americano e africano apontam para existência de dois genótipos. O genótipo I tem sua ocorrência na região Leste da África e África Central. O genótipo II é dividido em duas sublinhagens, a IIA do Oeste da África e IIB no continente americano (CHANG *et al.*, 1995). O estudo de Chang também revelou a atual existência de exemplares com genótipos africanos no Caribe. Isto sugere que ainda ocorre a introdução destes tipos virais no continente americano. Um recente estudo (MUTEBI *et al.*, 2001) aponta para a existência de cinco genótipos no continente africano. Este estudo considerou não apenas variações encontradas na proteína E, mas também, variações da proteína prM. Os cinco genótipos descritos distribuem-se pelas regiões Central e Leste da África, Leste da África, Angola, Oeste da África I e II. As variações encontradas sugerem uma evolução independente dos tipos virais regionais.

II.3.2 – O Vetor, os Hospedeiros e os Ciclos de Transmissão

A febre amarela circula em populações de macacos, mosquitos e homens mediante convívio deles. Quando em um ambiente é constatada a circulação do vírus em diferentes espécies, diz-se que estas constituem um ciclo de transmissão para a doença. Na epidemiologia da febre amarela são reconhecidos três ciclos de transmissão: o ciclo urbano, o ciclo silvestre e o ciclo transicional (florestal-urbano).

Os ciclos de transmissão (figura 2.6) diferem nos dois continentes de ocorrência da doença. A febre amarela é uma enzootia típica de populações de primatas, não humanos, em regiões florestais da África e América do Sul. Na África o ciclo, denominado silvestre é constituído por vetores *Aedes africanus* e macacos dos gêneros *Cercopithecus* e *Colobus*, enquanto que na América do Sul, pelos mosquitos do gênero *Haemagogus* e macacos dos gêneros *Cebus*, *Alouatta*, *Ateles* e *Callithrix*. A transmissão transovariana no mosquito é evidente e isso fortalece o caráter endêmico da doença (AITKEN *et al.*, 1979). Um importante e exclusivo ciclo de transmissão ocorre em áreas

⁸ Variante genética regional da espécie

de transição africanas. Importante porque permite um vínculo mais intenso entre as populações das regiões florestais e urbanas, e, conseqüentemente, a circulação do vírus entre elas. Esse ciclo é constituído por várias espécies do gênero *Aedes*, macacos e humanos. O ciclo urbano, tanto na África como na América do Sul, é constituído pelo *Aedes aegypti* (MONATH, 2001) e humanos.

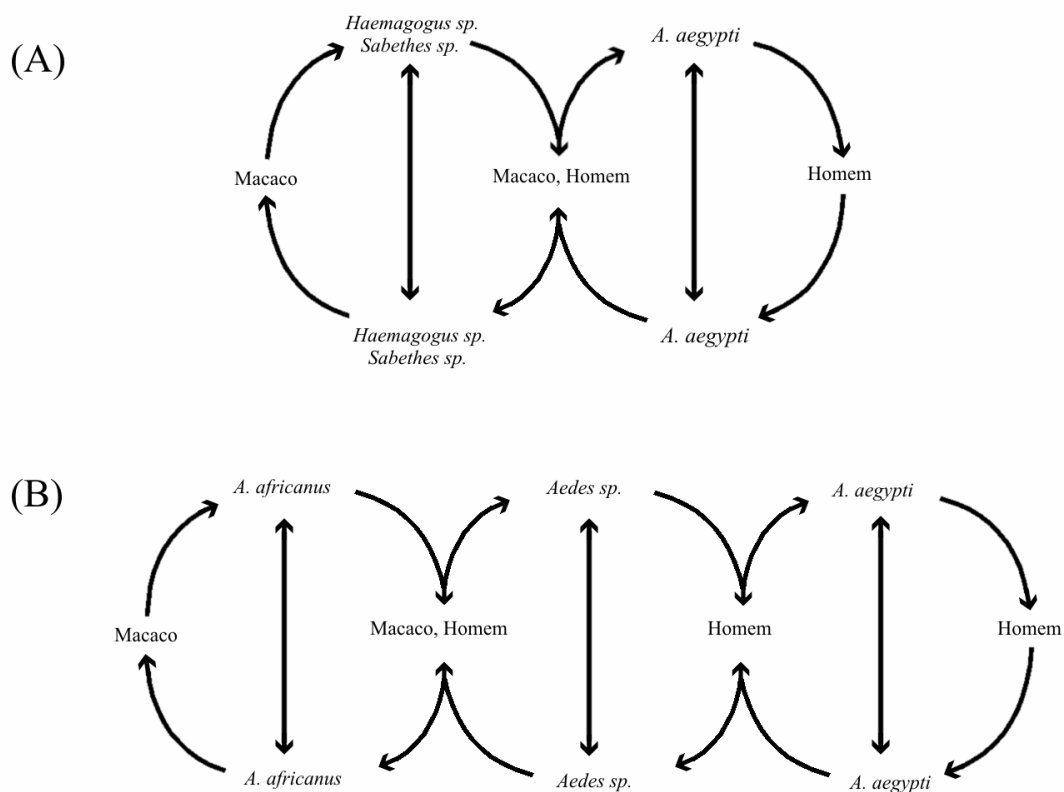


Figura 2.6 – Ciclos de transmissão da febre amarela no continente Americano (A) e Africano (B).

A figura 2.7 apresenta a distribuição de casos observados de febre amarela em macacos no Brasil no período de 1999 a 2003. A sua larga distribuição no território brasileiro constitui um cenário preocupante. As áreas atingidas estão localizadas próximas a centros urbanos e, aparentemente, progredem em direção aos mesmos.



Figura 2.7 – Mapa do Brasil com os municípios com casos de epizootias no período de 1999-2003. Elaborado a partir de dados do Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde.

A área de ocorrência do mosquito *A. aegypti* no Brasil ocupa a maior parte do seu território. Esta distribuição limita-se a áreas urbanas, porém um outro mosquito exótico denominado *A. albopictus* surge como potencial vetor em áreas transicionais. A distribuição do *A. aegypti* em todos os continentes é apresentada na figura 2.8.



Figura 2.8 – Mapa de ocorrência do mosquito *Aedes aegypti* em 2003 segundo o CDC (Centers for Disease Control and Prevention).

A febre amarela é, possivelmente, uma doença sem reincidência no paciente. Uma vez imunizada, por vacina ou pela própria doença, uma segunda infecção, até o momento, não há registros. A vacina produzida com o vírus 17D - ou derivados - é bastante segura e eficaz na imunização contra o vírus da febre amarela (MONATH e NASIDI, 1993). O problema associado à vacina reside no número de casos adversos provocados pelo seu uso (VASCONCELOS *et al.*, 2001) e, também, é devido à impossibilidade de erradicação da doença no país, sem que áreas de enzootia ou epizootia sejam tratadas.

III – MAPEAMENTO DE EVENTOS EM EPIDEMIOLOGIA

A apresentação de casos em uma área mediante mapeamento é uma forma bastante difundida para a caracterização da distribuição espacial de eventos epidemiológicos. Esta forma de exposição permite a construção de um cenário capaz de apontar regiões mais atingidas e indiretamente auxilia na elaboração de suposições para explicar os fenômenos envolvidos.

Um estudo elaborado por John Snow no século XIX é reconhecido como o primeiro a considerar o espaço de ocorrência de uma doença em um problema de natureza epidemiológica (DRUCK, 2004). Naquela época, uma epidemia de cólera, ocorrida em Londres, dividiu os pesquisadores em atribuir a doença entre os miasmas e a fontes de água contaminadas. O mapeamento das fontes de água e dos óbitos causados pela cólera permitiu a identificação do local de contaminação na qual os doentes haviam adquirido a água. A partir desse momento, a área de pesquisa denominada análise espacial começa a ser desenvolvida e questões em saúde passaram a contar com um novo recurso.

Com os recentes avanços tecnológicos, o mapeamento deixou de ser uma forma simples de exibição de informação e tornou-se uma importante ferramenta para o tratamento de questões em epidemiologia. Os mapas produzidos com esta tecnologia agora não apenas exibem uma informação estática, mas também, incorporam modelos matemáticos, bases de dados que são atualizadas em tempo-real e diversos outros recursos que amplificam o poder de visualizar e, por conseguinte, ajudam a explicar as causas do evento observado. Atualmente, os instrumentos que produzem o mapeamento são denominados de Sistemas de Informações Geográficas, ou SIGs, e em geral são disponíveis em ambiente computacional. A facilidade com que estes recursos são encontrados permite que pesquisadores possam utilizá-los em computadores comuns sem a necessidade de um grande investimento em equipamentos e em programas, pois muitos desses sistemas são gratuitos e podem ser encontrados na Internet.

Com a crescente utilização dos SIGs, diversos métodos matemáticos têm sido incorporados aos sistemas e outros são desenvolvidos aproveitando a capacidade de processamento dos computadores atuais. Os métodos visam extrair informações a partir

da distribuição dos casos em uma área e período, e, o cruzamento de dados ambientais e populacionais permite que os modelos considerem os diversos fatores envolvidos numa epidemia.

Inúmeras doenças que ocorrem atualmente são veiculadas por seres vivos que se distribuem em zonas ecológicas distintas. A malária é um exemplo de doença causada por protozoário e veiculada por mosquitos em países tropicais. O estudo de (HAKRE *et al.*, 2004) mostra que existe uma forte associação dos casos de malária em Belize com a cobertura florestal e a distância desses aos rios da região. O estudo utilizou mapas de vegetação categorizados para o tipo vegetal e de localização de aldeias dentro de um ambiente SIG para o seu tratamento sem a necessidade do uso métodos matemáticos sofisticados.

O método mais simples de representação de casos em uma região é por meio de pontos identificando o local de ocorrência. O estudo de Snow citado anteriormente utilizou esta forma de representação para mostrar que o local de contaminação estava localizado no centro geográfico dos casos ocorridos. Os dados podem estar associados a áreas como, por exemplo, a densidade demográfica de uma cidade, ou a superfícies geradas a partir da interpolação de dados pontuais amostrais. Independentemente do tipo de dado disponível, diversas técnicas vêm sendo utilizadas para que o cenário epidemiológico seja reconstituído a partir de uma variedade de dados e informações a princípio não compatíveis.

A geração de um grande volume de dados sociais, econômicos e de saúde acaba por gerar bases de dados com um volume grande de dados multidimensionais que inibem a sua exploração por meio de técnicas convencionais. O estudo de (KOUA e KRAAK, 2004) propõe o uso de técnicas heurísticas através de redes neurais artificiais para a exploração dos dados e identificação de correlações entre as variáveis. O estudo tratou de trinta indicadores básicos da Rede de Desenvolvimento Humano (World Bank) sobre 152 países. Os resultados foram exibidos por meio de mapa e matriz preenchidos por diferentes cores que representam aglomerados identificados a partir de padrões de correlação. Segundo o autor, novos estudos poderão utilizar esta metodologia para a identificação de dados relevantes na explicação de um fenômeno epidemiológico.

Com frequência, estudos propondo métodos de alisamento e interpolação de dados vêm sendo publicados a fim de melhorar a qualidade da informação no mapeamento em epidemiologia. Um problema comum nessa área é a geração de superfícies a partir de casos pontuais. A necessidade de elaborá-las surge quando é preciso estimar o risco de um evento epidemiológico em locais não acometidos, porém próximos a regiões com casos reportados. A técnica denominada “krigagem” é bastante difundida para esta tarefa e ela se assemelha à técnica de média móvel com pesos associados derivados do semivariograma.

Em algumas situações é possível que o uso de dados associados a áreas produza resultados não satisfatórios. Isto ocorre, por exemplo, quando os dados são provenientes da contagem de algum evento específico em localidades que apresentam heterogeneidade nos tamanhos das populações. As localidades que possuem uma menor população poderão sofrer uma maior variabilidade dos dados e o acréscimo de um único caso produzirá uma grande mudança nas estimativas elaboradas a partir desse conjunto de dados. Uma alternativa apresentada por (CLAYTON e KALDOR, 1987) sugere o uso de um método baseado no estimador de Bayes empírico para contornar esse viés na determinação do risco relativo. Nesse método, as áreas vizinhas são consideradas e um efeito alisamento nos mapas é obtido. A influência da aleatoriedade gerada a partir dos diferentes tamanhos populacionais no mapa é então minimizada.

O método do estimador empírico de Bayes tem como produto um mapa que preserva os limites políticos das áreas estudadas (mapas coropléticos). A presença desta informação dificulta a sua leitura e isso pode induzir ao erro na sua interpretação. Berke (2004) propõe o uso do método de “krigagem” para geração de mapas constituídos apenas pela informação de interesse (mapa isoplético) após o uso do método do estimador de Bayes empírico.

O método proposto por Theophilides *et al.* (2003) e denominado “Dynamic Continuous-Area Space-Time” (DYCAST) para identificação da área de risco para o vírus West Nile usa uma adaptação do método de Knox de detecção da interação espaço-temporal de casos ocorridos. Segundo Theophilides, o método mostrou-se eficaz para predição de casos da doença, mas falhou na detecção da interação espaço-temporal

de casos distantes temporalmente. Segundo o autor (*ibidem*), um importante problema para determinação da área de risco para o vírus West Nile é a determinação arbitrária do ponto de corte da densidade qualificando, ou não, uma localidade à categoria de risco. Os diferentes tamanhos de áreas das localidades estudadas também são apontados como uma importante limitação dos métodos por ele questionados.

A contribuição da área de teoria dos grafos em epidemiologia freqüentemente acontece por meio de redes (grafos) que interligam localidades com casos de uma doença. Os vínculos representados pelas arestas entre as cidades representam algum tipo de associação entre as mesmas e ela é conveniente quando se considera a transmissibilidade de uma doença entre indivíduos e a progressão desta entre cidades. A teoria dos grafos tem se desenvolvido em áreas não biológicas e o uso de árvores geradoras mínimas (AGMs) em métodos aplicados ao mapeamento de eventos epidemiológicos não é muito freqüente na literatura científica, apesar de exibirem uma problemática com semelhante natureza. Um estudo publicado por Lage *et al.* (2001) utilizou AGMs para identificação de aglomerados espaciais a partir da exclusão de arestas de uma AGM cujos pesos atingirem um limiar de corte determinado por um estimador a partir do conjunto de dados da árvore. As sub-árvores geradas representariam os aglomerados determinados a partir de um conjunto de dados geográficos.

Os métodos apresentados representam uma pequena parcela do que é encontrado na literatura científica para o mapeamento em epidemiologia. Embora exista um padrão de aplicação para cada método, a combinação desses pode ser conveniente no tratamento de diferentes problemas. A introdução de novos métodos para o tratamento de questões em mapeamento mostra-se também importante por trazer alternativas capazes de gerar novas iniciativas para o aperfeiçoamento dos métodos disponíveis.

IV - BASES TEÓRICAS

Atribui-se a Leonard Euler a formulação e solução do primeiro problema envolvendo grafos em 1736. A cidade de Königsberg (Prússia), hoje denominada Kalinigrado (Rússia), tinha um interessante problema de tráfego que desafiava seus habitantes. Parte do território desta cidade se localizava em duas ilhas que possuíam sete pontes que as vinculavam ao restante da cidade e entre si (DIESTEL, 2005). Os habitantes especulavam a possibilidade de percorrer as sete pontes uma única vez e chegar ao local de partida. Euler motivado por este problema esboçou um grafo que representou o esquema de tráfego desta cidade. As pontes por arestas e os locais que elas ligavam por vértices. Munido deste esquema, ele pode ter uma visão da parte relevante do problema e com isto pôde-se provar que não é possível realizar tal percurso.

Após a iniciativa de Euler, os grafos vêm sendo utilizados ou estudados não continuamente e em alguns períodos ele aparece como foco de atenção de pesquisadores (NETTO, 1996). Com a popularização dos computadores, os grafos ampliam seu espaço de utilização e seu uso torna-se factível na solução de problemas que exijam esforço computacional. Um de seus parentes bastante conhecido, porém não comumente associado é a rede neural artificial. As redes que representam a interação entre objetos, fluxo de informação, migração ou dispersão de agentes infecciosos entre cidades são exemplos de seu uso e rotineiramente estão presentes em diversos estudos científicos.

IV.1 - Definições Iniciais

O grafo (figura 4.1) é um par ordenado (V, A) cujo primeiro elemento V é um conjunto não vazio de elementos discretos e o segundo A é um conjunto de conjuntos com dois elementos, cada qual, pertencente ao conjunto V . Simbolicamente o grafo será representado neste texto por uma letra maiúscula seguida imediatamente por um par ordenado como, por exemplo, $G(V, A)$. Na representação gráfica de um grafo, os elementos de V , denominados vértices, são representados por nós. Finalmente, os nós determinados pelos elementos de cada conjunto de A são ligados por arestas. A figura 4.1 apresenta dois exemplos que inicialmente sugerem dois grafos. Na realidade, apenas

o primeiro se enquadra na definição de grafo, o segundo não é um grafo por possuir um laço no vértice B e pela multiplicidade de arestas na ligação de D e C. É interessante observar que a disposição dos vértices A e 2 na figura 4.1 mostra que não importa o posicionamento espacial de cada um na figura, e sim, os vínculos existentes entre os mesmos. Embora seja uma definição comum na literatura, há autores que permitem a existência de laços e multiplicidade de arestas na definição de um grafo (BONDY e MURTY, 1976).

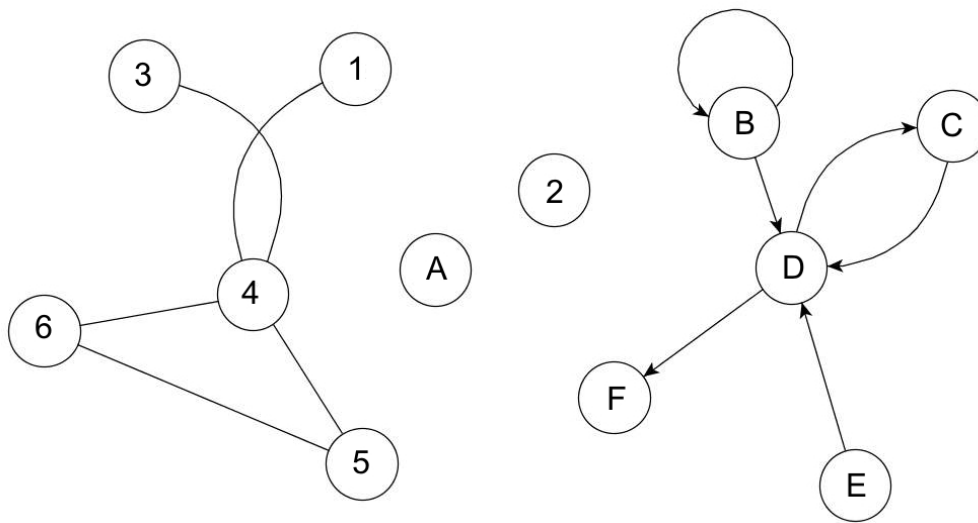


Figura 4.1– A esquerda um exemplo de um grafo com vértices $\{1, 2, 3, 4, 5, 6\}$ e arestas $\{\{3,4\},\{1,4\},\{4,5\},\{6,4\},\{6,5\}\}$. A direita um exemplo que não é um grafo com vértices $\{A, B, C, D, E, F\}$.

Os grafos podem ser, ou não, orientados (figura 4.2). Graficamente no grafo não orientado as arestas são representadas por linhas que vinculam dois vértices. Nos grafos orientados a aresta possui uma seta que representa o sentido do vínculo entre os vértices. O conjunto de arestas de um grafo orientado possui como elementos pares ordenados, e os não orientados, conjuntos com dois elementos.

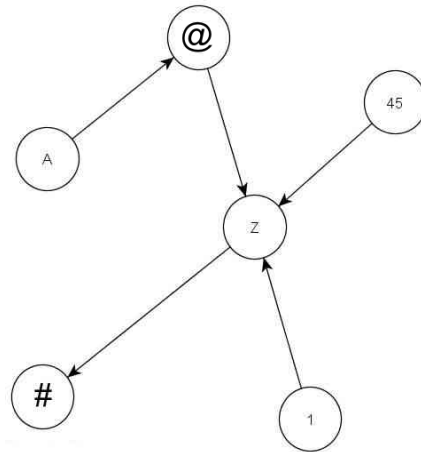


Figura 4.2 – Exemplo de um grafo orientado com vértices $\{A, @, \#, Z, 45, 1\}$ e arestas $\{(A, @), (Z, \#), (45, Z), (1, Z), (@, Z)\}$.

Seja o grafo $G(V, A)$, define-se como grafo parcial, um grafo $U(V, F)$, com $F \subset A$. A figura 4.3 apresenta um grafo (A) ao lado de um de seus grafos parciais (B). Vale notar que o número nos vértices são os mesmos, mais o grafo (B) se distingue do grafo (A) apenas pela supressão de algumas arestas.

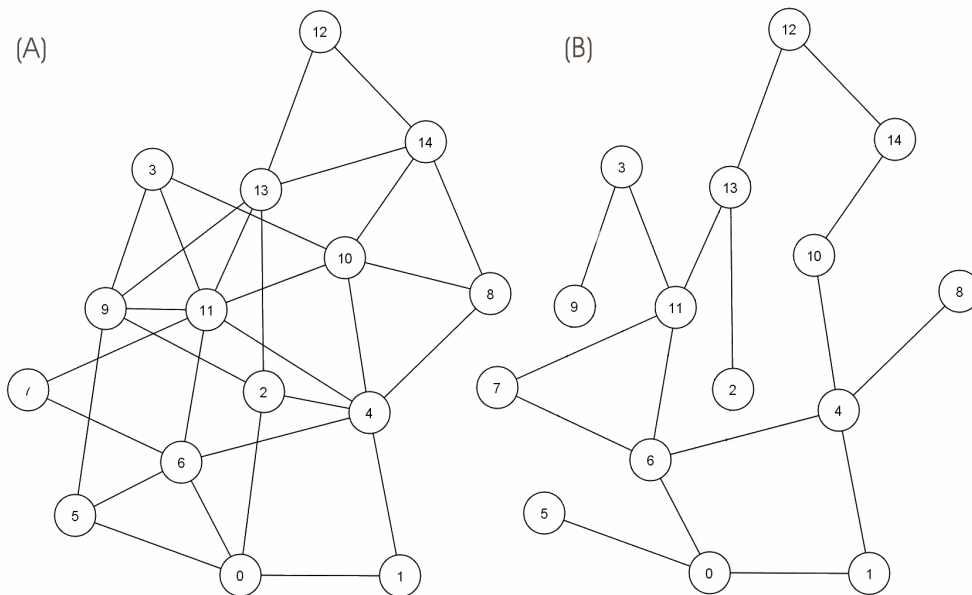


Figura 4.3 - (A) Um grafo qualquer ao lado de um de seus possíveis grafos parciais (B).

Define-se por árvore (figura 4.4), um grafo acíclico e conexo, ou seja, um grafo no qual não se observa no percurso a ligação de duas extremidades na sucessão de ligações, e conexo pela necessidade de ligação de um vértice a outro, seja qual for, por meio de um percurso de conexões.

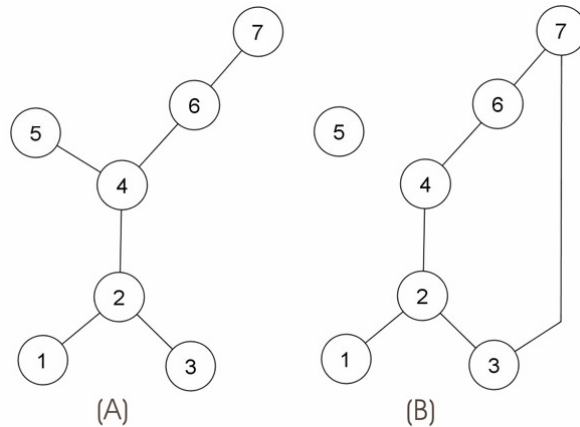


Figura 4.4 - (A) Exemplo de uma árvore não orientada. (B) Exemplo de um grafo que não é uma árvore porque o vértice “5” é desconectado e por possuir um percurso que constitui um ciclo após a inclusão da aresta {7,3}.

Como extensão, define-se árvore parcial como um grafo parcial que também é uma árvore.

Seja a árvore não orientada $H(V,A)$, com um número de vértices finito e representados por $x, y \in V$, cujas arestas são representadas pelos pares $\{x, y\} \in A$, e cada qual relacionado a um número real w . Representa-se tal relação pela função $f : V^2 \rightarrow \mathbb{R}$ com a restrição $\{(x, y) \in V^2 \mid x \neq y\}$ e denota-se o peso da árvore, T com N arestas, igual a $\frac{1}{N} \sum f(x, y)$. A figura 4.5 é um exemplo de uma árvore cujas arestas estão associados a cinco diferentes pesos denominados w_1, w_2, w_3, w_4 e w_5 . O peso T desta árvore é a razão do somatório dos pesos das arestas pelo número de arestas.

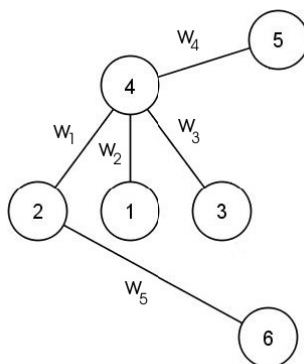


Figura 4.5 – Exemplo de uma árvore com cinco arestas com pesos $w_{1...5}$.

O grafo que anteriormente apenas constituía um conjunto de associações (arestas) num espaço discreto limitado aos vértices passa a ter pesos atribuídos. Estes vértices agora se dispõem num espaço métrico, e, a cada aresta um peso é atribuído. Este peso associado é basicamente a distância Euclidiana entre os vértices vinculados.

O espaço métrico é definido por um par ordenado (X, δ) . O X é um conjunto e δ uma função de $X^2 \rightarrow [0, \infty]$ com as propriedades:

- (a) $\delta(x, y) = \delta(y, x)$,
- (b) $\delta(x, y) = 0$ se e somente se $x = y$,
- (c) $\delta(x, z) \leq \delta(x, y) + \delta(y, z)$.

Considere $\delta(x, y)$ como a distância Euclidiana no \mathbb{R}^2 , e, esta representada pela função $d(x, y)$,

$$d(x, y) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - y_i)^2}, \quad x = (x_1, x_2, \dots, x_n) \text{ e } y = (y_1, y_2, \dots, y_n).$$

Define-se como árvore geradora mínima $H(V, A)_{\min}$, a árvore parcial que apresentar o T mínimo.

A determinação de uma árvore geradora mínima, em princípio, envolve a verificação de todas as n^{n-2} árvores geradas a partir de um conjunto de vértices e este procedimento torna-se intratável a medida que cresce o número de vértices. Em 1926, Borůvka apresenta o primeiro algoritmo capaz de determinar uma AGM sem que fosse necessário verificar todas as árvores parciais (NESETRIL *et al.*, 2001). Desde então, outros algoritmos foram desenvolvidos, entre eles, os de Prim e Kruskal. Para alguns casos deve-se também considerar a possibilidade da existência de mais de uma árvore mínima (figura 4.6).

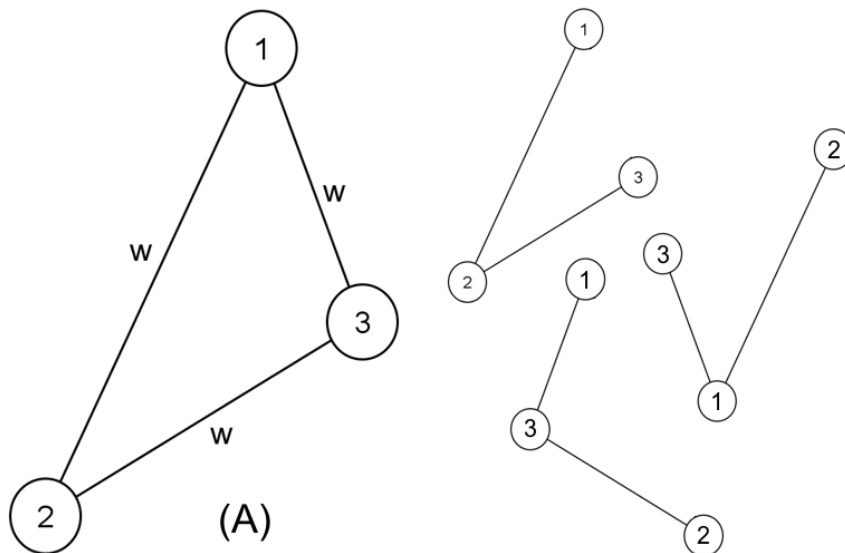


Figura 4.6 – Um grafo (A) e suas três AGMs.

Os algoritmos de Kruskal e Prim, publicados na década de 50 são apresentados abaixo conforme NETTO (1996). A diferença que motiva pesquisadores no desenvolvimento de diferentes métodos para determinação da AGM parte da necessidade de elaborar um que comparativamente seja executado em menor tempo de processamento e exija menor esforço computacional, ou seja, menor número de unidades de processamento ou memória.

Algoritmo de PRIM:

Seja U o conjunto de arestas, u um elemento qualquer de U , a uma função $a(i, j) \rightarrow \mathbb{R}$, $i \in U$, $j \in U$ e $M, p \in \mathbb{R}$, considere:

início

M igual ao w máximo de $a(i, j) + 1$

$Q = \emptyset$

$E = \emptyset$

$Q \leftarrow u$

início: Fazer enquanto $Q \neq U$

$p = M$

início: Fazer para todo $k \in Q$

início: Fazer para todo $i \in U$

início: Se $i \notin Q$ então

início: Se $a(k, i) < p$ então

$p = a(k, i)$

$v_1 = i, v_2 = k$

fim:

fim:


```

        fim:
    fim:
     $E = E + \{v_1, v_2\}$ 
     $Q = Q + \{v_1\}$ 
fim:
fim:

```

Algoritmo de KRUSKAL:

Seja U o conjunto de arestas, u um elemento qualquer de U , $b \in B$, n o número de elementos de B e a uma função $a(u, b) \rightarrow \mathbb{R}$, considere:

início

$U = B$

$E = \emptyset$

início: Fazer enquanto $n > 1$

obter o menor valor de $a(u, b)$

$B = B - \{b\}$

$E = E + \{u, b\}$

fim:

fim:

IV.2 – Razão de Custo para AGMs Modificadas

Define-se como $\check{H}(V, A)_{\min}$, a árvore $H(V, A)_{\min}$ disposta no espaço métrico por meio da relação de cada vértice a um ponto no mesmo e cujo peso w para cada aresta seja a distância Euclidiana entre os vértices.

Define-se por $\check{H}(V + \{s\}, As)_{\min}$, a árvore $\check{H}(V, A)_{\min}$ acrescida do vértice s , com $As \neq A$. A inclusão do elemento s altera o peso T da árvore e essa árvore modificada deverá ter um novo conjunto de arestas visto a necessidade de conectar este novo vértice e preservação da sua qualidade de AGM.

Define-se o peso \check{T}_{\min} como o peso T da árvore $\check{H}(V, A)_{\min}$ e o peso $\check{T}_{s_{\min}}$ como o peso T da árvore $\check{H}(V + \{s\}, As)_{\min}$.

- Caso 1. Se $\frac{\check{T}_{s_{\min}}}{\check{T}_{\min}} = 1$, o acréscimo do vértice s não altera o valor do T mínimo.

- Caso 2. Se $\frac{\tilde{T}_{s_{\min}}}{T_{\min}} < 1$, o acréscimo do vértice s resulta em uma árvore com o T mínimo menor.
- Caso 3. Se $\frac{\tilde{T}_{s_{\min}}}{T_{\min}} > 1$, o acréscimo do vértice s resulta em uma árvore com o T mínimo maior.

A inclusão de um novo vértice s produz uma nova árvore com um novo conjunto de arestas. A necessidade de manter a qualidade de AGM pode fazer com que novos vínculos entre vértices sejam estabelecidos ou rompidos. A razão entre o peso T da árvore modificada, ou seja, a árvore com o novo vértice e o peso T da árvore original, ou seja, a árvore com o conjunto original de vértices pode ser utilizado para quantificar a contribuição do novo vértice caso fosse considerado parte do conjunto original de vértices. A contribuição pode ser nula, resultando numa nova AGM com o mesmo peso T , ou seja, o mesmo custo. Duas outras situações podem ocorrer gerando duas AGMs com custos maiores ou menores.

IV.3 - Extensão do Método – Varredura de uma Área

Uma extensão do que foi apresentado para um único vértice s , geometricamente fixo no espaço, é a inclusão de um vértice dinâmico que atuaria como uma sonda, explorando toda a região de interesse. Para isto pode-se construir uma matriz tendo como cada elemento uma AGM associada a um vértice s , e, o conjunto desses elementos formaria uma grade cobrindo uma região qualquer. A figura 4.7 apresenta um grafo qualquer e sua AGM. O \tilde{T}_{\min} para esta árvore é igual a média dos pesos w_1, w_2, w_3, w_4, w_5 e w_6 . Considere o grafo desta figura, como a árvore original.

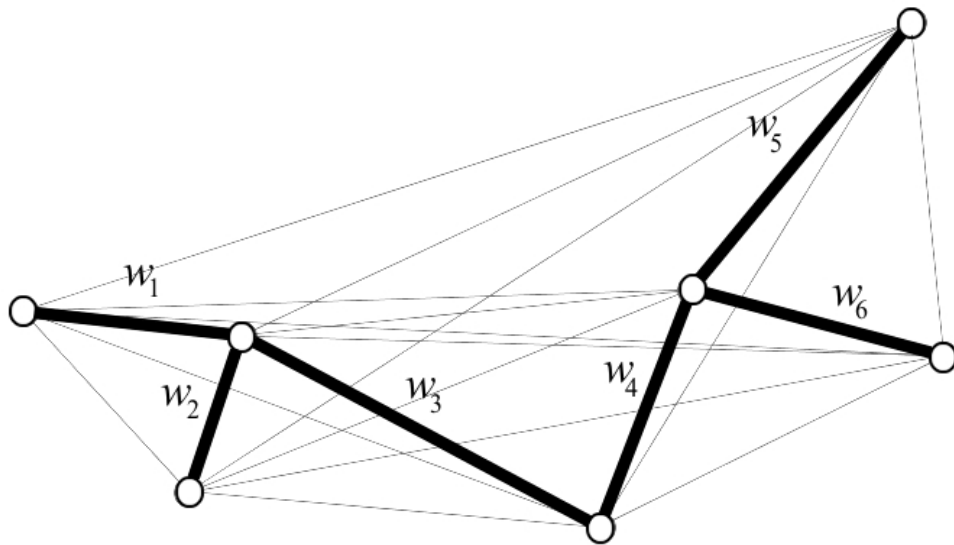


Figura 4.7 – Exemplo de um grafo e sua AGM. As linhas mais tênues representam todas as possibilidades de conexões entre os vértices. Os pesos w_1, w_2, w_3, w_4, w_5 e w_6 se associam, cada qual, com as arestas da AGM.

A inclusão de diferentes vértices ao conjunto de vértices da árvore original resultaria em diferentes AGMs como apresentadas nas figuras 4.8, 4.9 e 4.10 . Os novos $\tilde{T}s_{\min}$ são calculados para cada nova AGM após a inclusão de cada vértice $s_{(0\dots n-1)(0\dots n-1)}$.

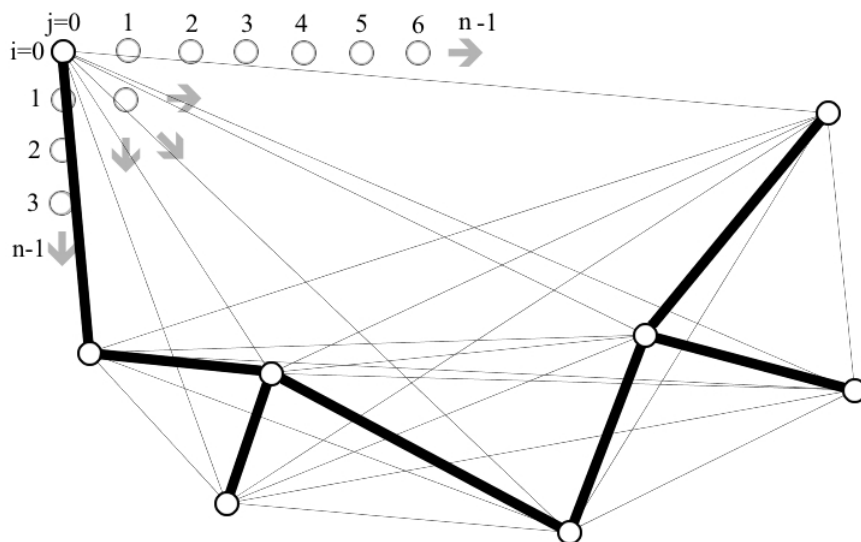


Figura 4.8 – Esta é uma nova AGM gerada com a inclusão do vértice s_{00} .

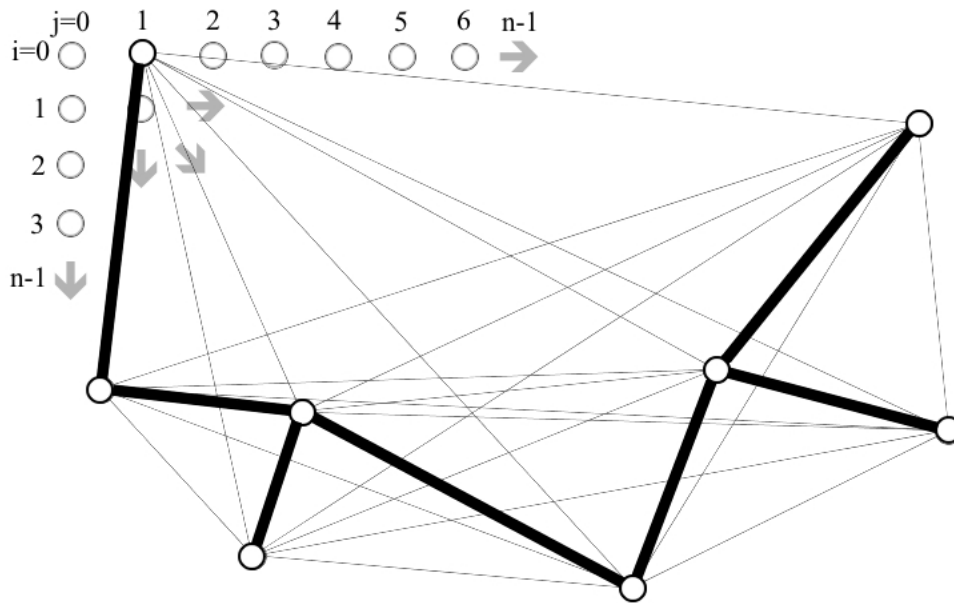


Figura 4.9 – Esta é outra AGM gerada com a inclusão do vértice s_{10} .

A figura 4.8, por exemplo, apresenta uma série de vértices distribuídos em forma de retículo no espaço ao redor dos vértices da árvore original. Podemos utilizar a localização geométrica de cada um desses vértices para a construção das AGMs. O peso de cada aresta é a distância geométrica entre os vértices vinculados. Sendo o deslocamento espacial de cada vértice s constante, denomina-se a distância entre os vértices horizontais de Δu e os verticais de Δd . O deslocamento do vértice s_{00} em relação a região inicial de varredura, definimos como U_{init} e D_{init} , para os deslocamentos horizontal e vertical respectivamente.

Com $\Delta u, \Delta d, U_{init}, D_{init} \in \mathbb{R}$, considere n^2 vértices s_{ij} com i e j inteiros e limitados a $[0, n-1]$, cada um correspondendo a um par ordenado (u_i, d_j) de uma coleção $C = \{(u_i, d_j); u = i.\Delta u + U_{init} \text{ e } d = j.\Delta d + D_{init}\}$. Para as n^2 árvores $\tilde{H}(V + \{s_{ij}\}, As)_{\min}$, calcula-se o peso T mínimo representado por $\tilde{T}_{ij} s_{\min}$.

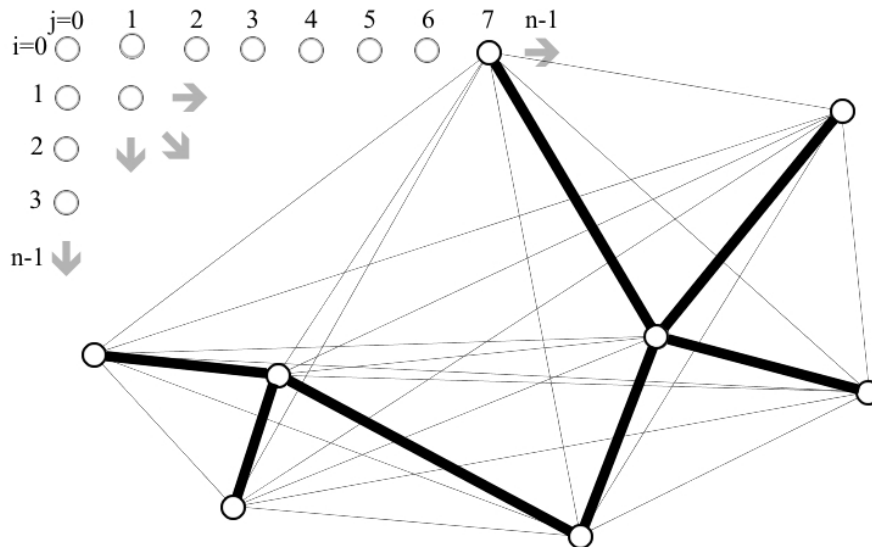


Figura 4.10 – Exemplo de outra AGM. Note que após a inclusão do vértice s_{70} , a nova aresta não vincula este novo vértice ao mesmo vértice das figuras 4.8 e 4.9.

Com base nas definições anteriores, constrói-se a matriz M com ordem $n \times n$, onde cada elemento representa um ensaio realizado com a inclusão de um novo vértice disposto na área sondada.

$$M = \frac{1}{\tilde{T}_{\min}} \begin{pmatrix} \tilde{T}_{00} s_{\min} & \tilde{T}_{01} s_{\min} & \cdots & \tilde{T}_{0n} s_{\min} \\ \tilde{T}_{10} s_{\min} & \tilde{T}_{11} s_{\min} & \cdots & \tilde{T}_{1n} s_{\min} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \tilde{T}_{n0} s_{\min} & \tilde{T}_{n1} s_{\min} & \cdots & \tilde{T}_{nm} s_{\min} \end{pmatrix}^T$$

IV.4 – Determinação da Área de Risco para uma Doença Transmissível

A matriz M pode ser utilizada em cenários geográficos reais. A cada vértice da árvore original, associa-se uma localidade com um caso ocorrido, e, a cada vértice s , uma outra localidade a ser sondada. O conjunto de todos os vértices s cobririam uma região geográfica de interesse como, por exemplo, um continente, um país ou uma unidade da federação.

A possibilidade de que uma doença transmissível gere um novo caso em uma área, significa que nessa área o agente causador da doença está presente e atuante. O

cenário epidemiológico é dinâmico e dentro dos limites ambientais aceitáveis, a doença, que é um fenômeno biológico, evolui e progride em seus espaços existenciais e potenciais. Afirmar que havendo um agente etiológico circulante, há o risco de se contrair uma doença não é suficiente para determinar o risco em áreas ainda não visitadas pelo agente infeccioso.

Com alguma frequência associa-se risco a uma probabilidade. Neste estudo, o risco está associado a um custo. Conseqüentemente, área de risco é uma área onde o custo da transmissão da doença é menor ou igual ao custo observado em áreas adjacentes onde a doença efetivamente gerou um caso. A área de risco é uma área potencial para um novo caso, já que, o custo necessário para gerar um caso neste local está dentro do limite de custo que foi suficiente para gerar os casos ocorridos da doença. Neste estudo o custo leva em conta apenas distâncias geográficas entre os casos da doença.

Nessa proposta, a definição de área de risco é fundamentada nas seguintes premissas:

- 1 – Em uma doença transmissível o agente etiológico se difunde por uma região e isto acontece pelo contato entre os infectados e suscetíveis.
- 2 – Se a um vetor é atribuída a responsabilidade de transmissão de um agente infeccioso, este vetor está retido a uma área (fração da região) de ocorrência e não contribui para a dispersão do agente entre áreas, mas apenas entre suscetíveis.
- 3 – Assume-se que os casos ocorridos na região estudada derivam de um único transmissor predecessor.
- 4 – Quando uma área se localiza entre duas outras com casos da doença, considera-se esta área como transitiva, ou seja, é uma área vulnerável a casos da doença.
- 5 – O custo está associado à difusão da doença transmissível numa região. O custo é alto quando os casos estão distantes um do outro geograficamente e baixo na situação oposta.
- 6 – Os casos de uma doença transmissível ocorridos numa região em um período de tempo vinculam-se um a outro. O esquema desses vínculos é

definido pelo menor custo atribuído à difusão geográfica da doença. Este esquema também exhibe as áreas por onde o agente etiológico circulou por meio dos vínculos existentes entre os casos, e, estas áreas de circulação do agente infeccioso são consideradas de risco.

- 7 – Se por hipótese uma área é adicionada ao esquema de casos reais e produzir outro esquema com um custo menor, esta área será considerada de risco.

A razão de custo para as AGMs geradas produz três possíveis resultados. Uma razão com resultados iguais, menores ou superiores a 1. O caso 1 e o caso 2 citados nesta seção apresentam duas situações possíveis de ocorrer a partir do quadro de distribuição espacial dos casos da doença no território em estudo. São essas duas situações que configuram a área de risco para uma doença que ocorre em uma população por transmissão (figura 4.11). Com isto, a matriz M representa discretamente a área estudada. Os elementos da matriz com o valor igual ou inferior a 1 são definidos como área de risco e os que estão fora desta condição são considerados fora de risco. A partir dessa matriz, uma imagem pode ser elaborada interpolando os elementos a fim de gerar uma superfície contínua e uma melhor visualização pode ser obtida.

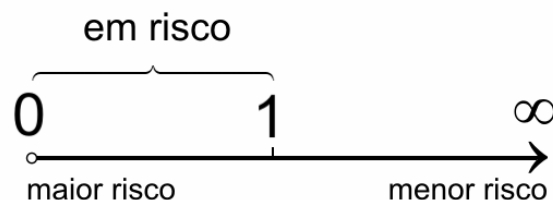


Figura 4.11 – Possíveis resultados obtidos na razão de custo.

Como ilustração da proposta de definição de área de risco, suponha que a região de estudo compreenda o território continental brasileiro. Uma grade pode ser superposta ao mapa como na figura 4.12. Cada pequeno quadrado que divide o país estaria associado a um s_{ij} e a disposição deles formariam um retículo.

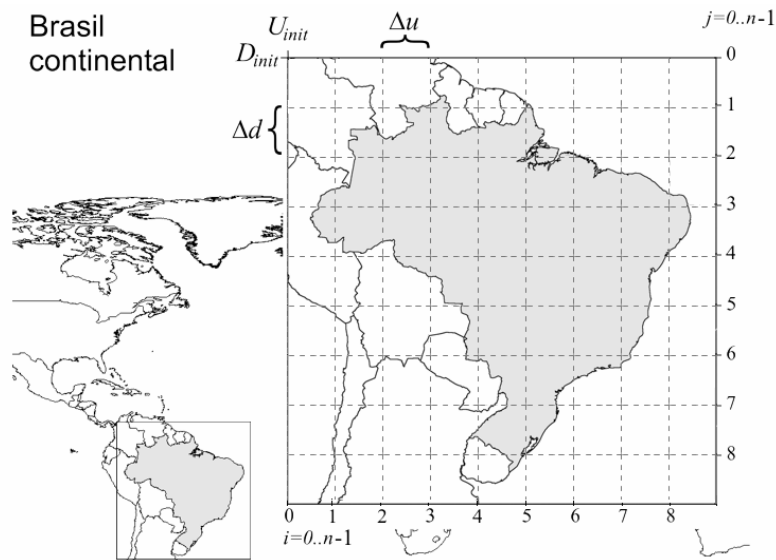


Figura 4.12 – Mapa do Brasil continental com uma grade para divisão do território em unidades que serão sondadas.

Para enquadrar todo o território considerou-se como ponto de partida a longitude $U_{init} = -76,2$ e latitude $D_{init} = 9,4$. A distância entre os centróides das áreas foi definida como $\Delta u = 4,9$ (longitude) e $\Delta d = 5,1$ (latitude), e, o número de células horizontais e verticais $n = 9$.

A partir desses dados tem-se então,

$$C = \{(u_{0..8}; d_{0..8}); u = [-76,2; -71,3; -66,4; -61,5; -56,6; -51,8; -46,9; -42,0; -37,1]$$

$$\text{e } d = [9,4; 4,3; -0,8; -6,0; -11,1; -16,2; -21,3; -26,5; -31,6]\}.$$

E, entre outros, o vértice $s_{23} \mapsto (u_2; d_3) = (-66,4; -6,0)$, como exemplo.

Supondo que a árvore original possua apenas dois vértices localizados em $(-70,0; -6,0)$ e $(-50,0; -6,0)$. Tem-se como peso \check{T}_{min} igual a 10. Ao considerar o vértice s_{23} , o peso $\check{T}_{23, s_{min}}$ é igual a 6,66. A razão de custo nesta área é dada por $\frac{6,66}{10} = 0,666$. Como este valor não é superior a 1, a área localizada na longitude -66,4 e latitude -6,0 será descrita como de risco.

IV.5 – Desvio das Áreas de Risco com Casos Não Agregados

Suponha que ao invés de utilizar os dados de casos agregados ao longo de um período de tempo em uma única sondagem, considerássemos esses segundo época de ocorrência do caso. Ao invés de uma única árvore, diversas (uma floresta) seriam elaboradas cada qual representado uma fração do período estudado, e, para cada época, um mapa de risco elaborado como feito anteriormente. Desta forma, os casos de um surto epidêmico localizado em uma região qualquer e em determinado período podem ser agregados e isolados de outros surtos ou epidemias ocorridas em outros períodos e localidades.

Após a identificação da área de risco para uma doença transmissível com o método proposto, determinar a incerteza do risco em uma localidade mostra-se conveniente quando os recursos para o combate à doença são limitados e se deseja concentrar estas ações em locais suscetíveis a uma epidemia. Para determinar a incerteza na área de risco, propõe-se a verificação do somatório das diferenças quadráticas dos mapas de risco dos períodos em relação ao mapa de risco com os casos aglomerados. A diferença entre a variância convencional e esse método é que o valor esperado não é uma média dos mapas de risco de cada época, e sim, o mapa de risco com casos aglomerados. Atribui-se incerteza às localidades que apresentarem o maior desvio em relação ao esperado, ou seja, a área de risco com os casos aglomerados no período do estudo.

Considere um exemplo que determinou a área de risco a partir de quatro casos de uma doença qualquer (figura 4.13). Supondo que dois dos quatro casos ocorrem no primeiro ano e o restante no segundo, a figura 4.14 apresenta a área de risco para cada ano observado.

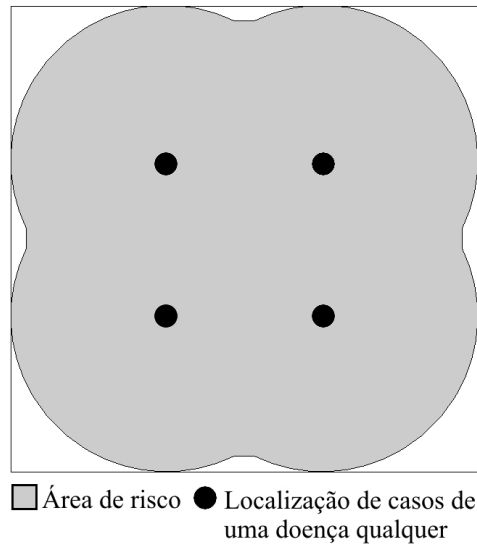


Figura 4.13 – Simulação de quatro casos de uma doença em uma região e sua área de risco.

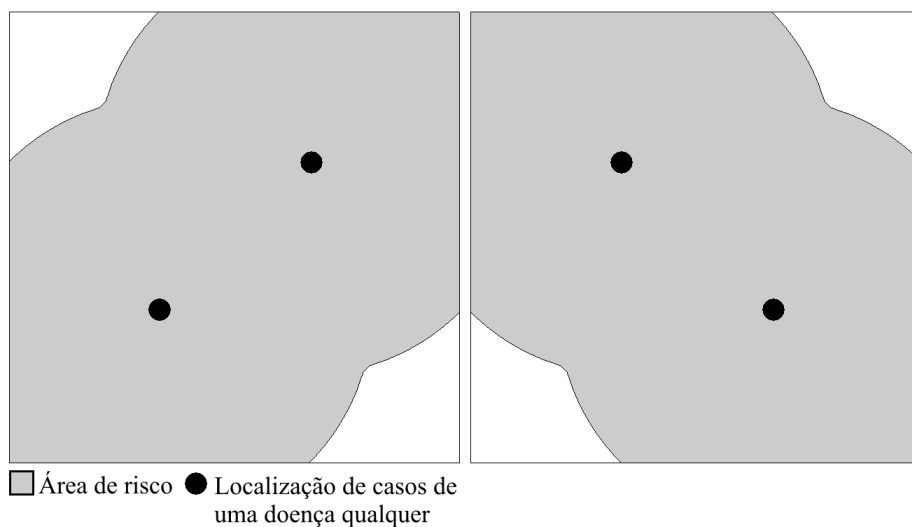


Figura 4.14 – Áreas de risco do primeiro e segundo ano de observação.

A figura 4.15 apresenta o desvio, ou variância, da área de risco nos dois anos em relação à área de risco elaborada a partir dos quatro casos. As áreas que apresentam menores desvios estão localizadas próximas aos locais a 45° (centróide como eixo de rotação) dos quatro casos originais. O mapa desta figura 4.15 sugere os locais menos incertos de ocorrer um novo caso dentro da área de risco (figura 4.16).

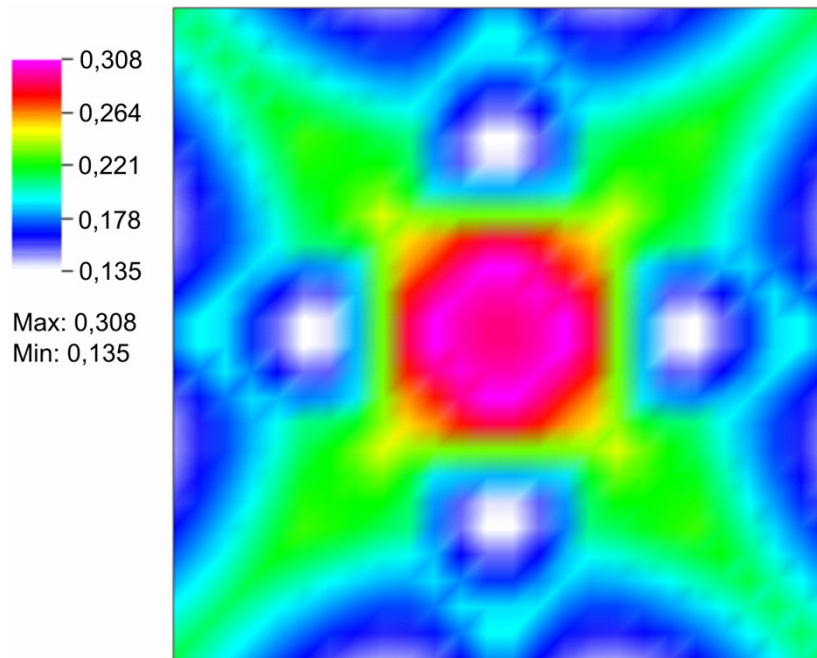


Figura 4.15 – Somatório das diferenças quadráticas das áreas de risco nos dois anos de estudo em relação à área de risco contendo todos os casos quatro casos.

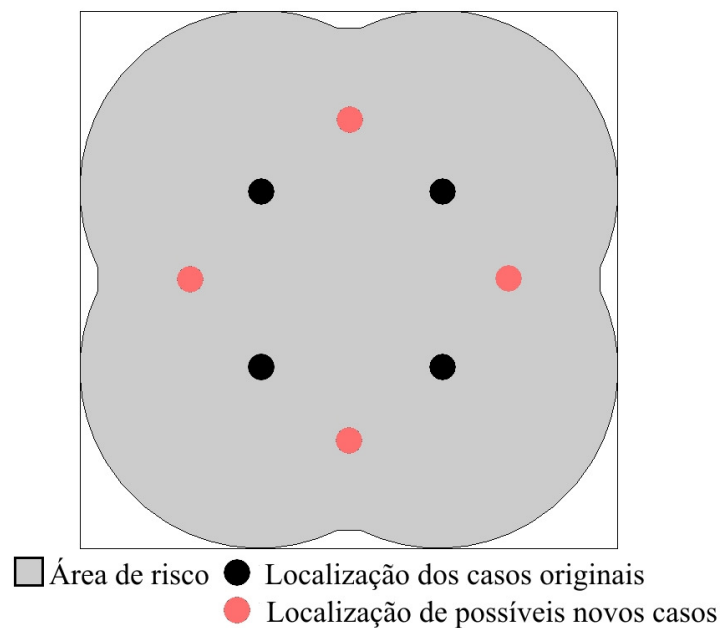


Figura 4.16 – Localização dos casos originais e os menos incertos de ocorrer. Elaborado a partir da figura 4.15. As regiões que apresentaram menor desvio (figura 4.15) foram evidenciadas por pontos nesta figura.

Suponha uma outra situação onde os pares de dois casos ocorreram espacialmente como apresentado na figura 4.17 com suas respectivas áreas de risco. O desvio destas áreas de risco em relação à área de risco da figura 4.13 é apresentado na

figura 4.18. A região da área risco menos incerta de um novo caso localiza-se nos locais de menor desvio dentro da área de risco apresentada na figura 4.13.

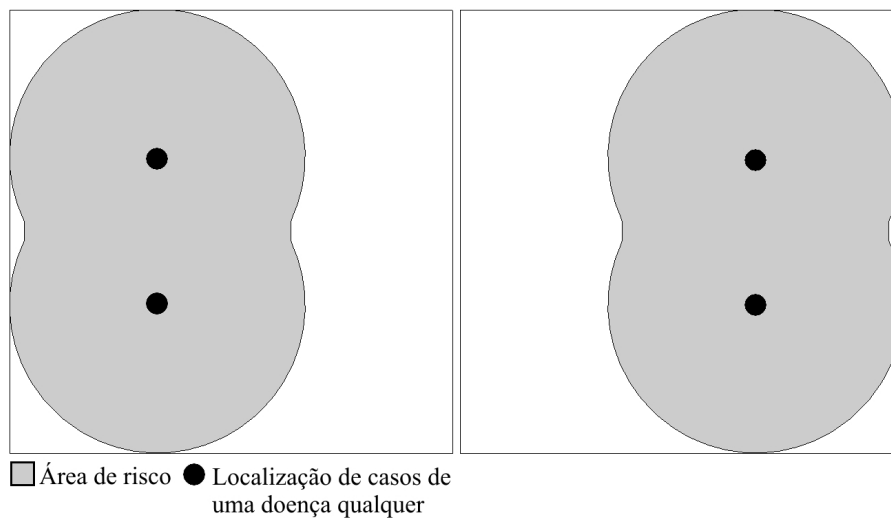


Figura 4.17 – Outro exemplo onde os casos ocorrem em períodos diferentes do exemplo anterior. Cada figura representa os casos observados em cada ano.

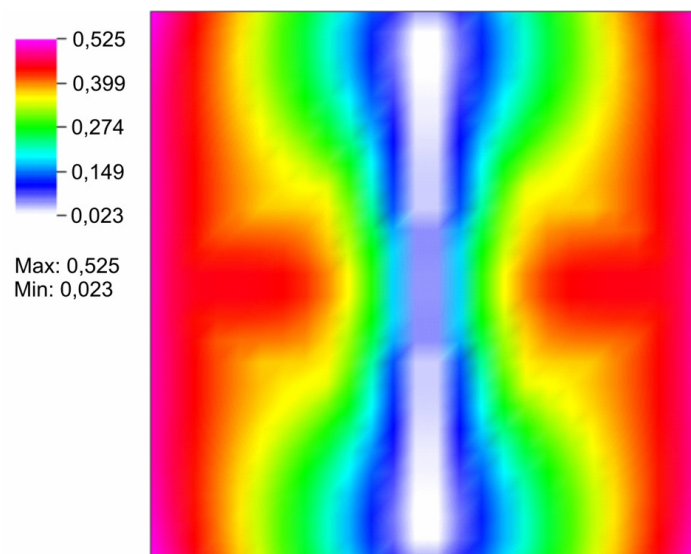


Figura 4.18 - Somatório das diferenças quadráticas das áreas de risco nos dois anos do segundo exemplo em relação à área de risco contendo todos os quatro casos.

IV.6 – Variação na Média dos Mapas de Risco com Casos Não Agregados

Uma outra possibilidade que pode ser explorada é a identificação de áreas que exibem uma importante variação do risco em localidades adjacentes. Quando os mapas de risco apresentam baixo risco em uma localidade próxima a outra com alto risco, supõe-se que há algo nesta localidade que exerce uma “resistência” à difusão da doença,

e, esta pode ocorrer por influencia da densidade demográfica, ambiente pouco propício ao desenvolvimento de um vetor, ou por diversos outros fatores que sozinhos ou combinados ajudariam a formar o cenário epidemiológico.

Para verificar a “resistência” da difusão da doença em localidades de um território, propõe-se calcular a média aritmética das matrizes modificadas (W), ou seja, matrizes que têm seus elementos (v) substituídos por

$$v := \begin{cases} 0 & : v > 1 \\ 1 - v & : v \leq 1 \end{cases}$$

e, posteriormente, o gradiente de risco obtido para o período pode ser representado por um campo vetorial. Cada vetor deste campo é obtido a partir do cálculo da variação de quatro elementos vizinhos da matriz ($W_{ij}, W_{(i+1)j}, W_{i(j+1)}, W_{(i+1)(j+1)}$) (figura 4.19).

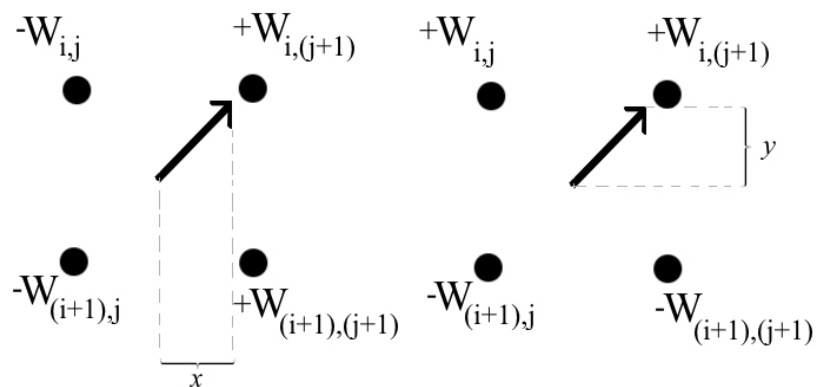


Figura 4.19 – Este esquema ilustra como é obtida a coordenada para cada vetor. A origem de cada vetor é a coordenada (0,0).

A partir disto têm-se,

$$x = -W_{ij} + W_{i(j+1)} - W_{(i+1)j} + W_{(i+1)(j+1)}$$

$$y = W_{ij} + W_{i(j+1)} - W_{(i+1)j} - W_{(i+1)(j+1)}$$

Para uma matriz com ordem 3×3 , a figura 4.20 apresenta um exemplo de campo vetorial com quatro vetores.

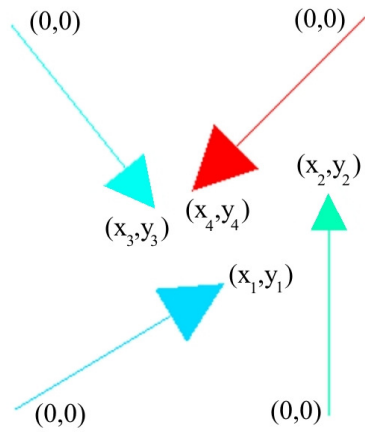


Figura 4.20 – Um exemplo de campo vetorial com quatro vetores.

Serão consideradas regiões com resistência a progressão da doença, as localidades que apresentarem baixíssimo índice de risco e com uma vizinhança próxima com alto risco. Graficamente isto será representado pelos maiores vetores ilustrados no mapa com o campo vetorial.

V - ÁREA DE ESTUDO

Entender como uma epidemia progride em uma área exige também compreender e considerar a existência de fatores ambientais que favorecem ou inibem o vetor, o agente etiológico, ou ambos. Alguns estudos descrevem as condições ambientais favoráveis ao desenvolvimento e manutenção das populações de mosquitos, tanto em áreas rurais como urbanas. Esses estudos supõem que uma região qualquer que apresente estas características são sujeitas à infestação do mosquito e, conseqüentemente, permissiosa ao estabelecimento do ciclo de transmissão da febre amarela.

V.1 - Geografia, Fitogeografia e Climatologia

A área de estudo abrange a totalidade do território continental brasileiro. Ela limita-se em latitude a 5° 16' 20" Norte até 33° 45' 03" Sul, e, em longitude a 73° 59' 32" Oeste até 34° 47' 30" Oeste. Abriga 47% da área do continente sul-americano e possui no extremo leste seu limite banhado pelo oceano Atlântico (7.367Km) e do norte ao sul, margeando pelo oeste, fronteiras com outros 10 países (15.735Km). A leste, além dos países fronteiriços, há uma cadeia de montanhas (figura 5.1) que se estende do norte ao sul do continente sul-americano com altimetria máxima aproximada de 6.600m e média superior de 2.000m, local onde persiste as baixas temperaturas, com um provável baixo fluxo migratório humano e isolador de biomas.

A localização do Brasil e sua dimensão refletem a discrepância dos limites (máximos e mínimos) e normais⁹ das variáveis climáticas, devida a sua extensão latitudinal. São observados dentro dos limites da federação diferentes regimes de precipitação (figura 5.2-A), umidade (figura 5.2-B) e temperatura (figura 5.2-C). Somados a eles, a alta altitude, observada em alguns pontos do país, amplia a variedade de climas existentes.

Segundo Nobre e Molion (1996), a região Norte apresenta um clima equatorial chuvoso praticamente por todo o ano, com constante e elevada temperatura. A

⁹ Média dos valores observados em um determinado período.

precipitação é praticamente homogênea e é também onde se registra o maior total pluviométrico do país.

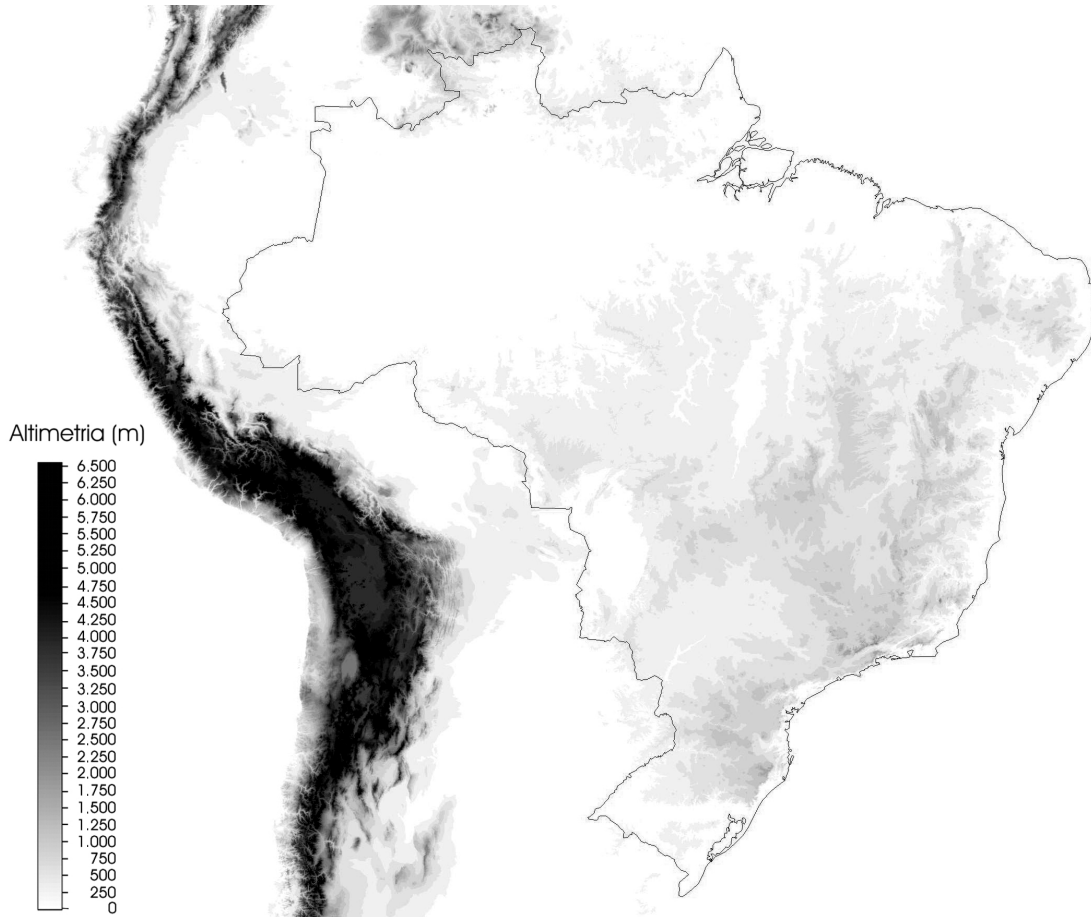


Figura 5.1 – Mapa de altimetria do continente sul-americano. Elaborado a partir de dados DEM (“Digital elevation model”) da base de dados GTOPO30 (Global 30 Arc-Second Elevation Data Set).

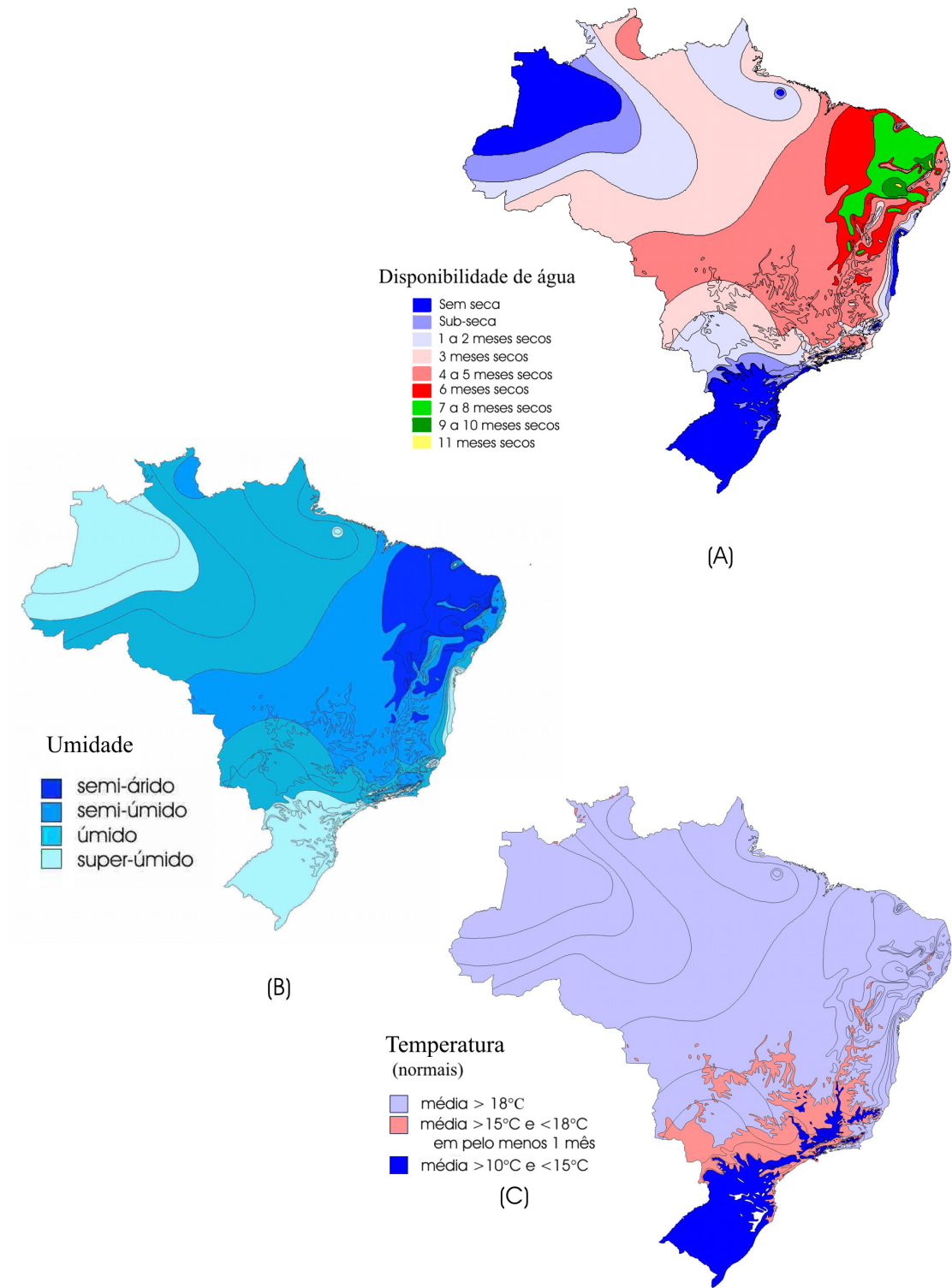


Figura 5.2 – Mapas climáticos do Brasil. Elaborado a partir de dados do IBGE.

A região Nordeste compartilha a mesma localização latitudinal da região Norte, mas apresenta um regime pluviométrico diversificado e bem diferenciado. A predominância pluviométrica desta região define-a como semi-árida (figura 5.2-B), porém em algumas localidades – litoral leste - constata-se clima chuvoso. As temperaturas aí registradas são também elevadas.

As regiões Sudeste e Centro-oeste apresentam características de áreas mesotropicals. Com isto, duas estações são bem definidas e há a concomitância da alta precipitação com a alta temperatura. A influência proximal com a região Sul, juntamente com a sua disposição geográfica e fenômenos derivados deste, contribui para a penetração de massas de ar frio. Na região Sul se observa similar homogeneidade espacial quanto à precipitação e temperatura observadas na região Norte. Distingue-se desta, pelo menor volume total pluviométrico e pela baixa temperatura - tanto as médias quanto os mínimos normais - que é consequência da sua alta latitude.

Na diversidade climática brasileira, espelha-se a diversidade das suas formações vegetais. As particularidades de cada sistema determinam a “forma” e a “função” dos seus seres vivos. Estes por sua vez também respondem influenciando o próprio sistema que os abrigam. A interação entre ambiente e seus residentes constitui uma via de influências em ambas as direções. Ao mesmo tempo em que uma espécie reúne características - sejam elas fisiológicas, morfológicas, ou outra qualquer - que a habilitam a viver naquele momento e naquele local, os ambientes físico, químico e biológico recebem a reação da sua atuação sobre os mesmos. Um importante exemplo desta interação é a forte contribuição da cobertura vegetal na umidade e temperatura regional. Os animais residentes nestas formações vegetais também apresentam atributos que os qualificam a viver nestes locais, e similarmente, interagem com eles. Os mosquitos, por exemplo, necessitam de reservatórios contendo água para sua reprodução. O volume pluviométrico e a frequência das chuvas são importantes para manutenção da população destes insetos. A temperatura determinaria o tempo com que os reservatórios permaneceriam cheios, como também, influenciariam o tempo necessário ao desenvolvimento dos insetos.

No território brasileiro estão presentes seis grandes biomas¹⁰ (figura 5.3) e cada um bem associado ao clima regional. Na Amazônia se caracteriza o bioma denominado Amazônia que se destaca por ter uma extensão de aproximadamente 49,29% do território brasileiro. É constituído, em grande parte, por uma formação vegetal ombrófila (figura 5.4), ou seja, uma vegetação presente em locais com ausência de longas estiagens. Ela se divide em outras categorias florísticas, a densa, de maior representatividade, e, a aberta e a mista que são transicionais. A vegetação campinarama é fortemente representada ao norte da região amazônica e é caracterizada por vegetação em solo pobre de nutrientes.

O segundo grande bioma é o cerrado (23,92% do território nacional). Ele é caracterizado pela presença do tipo vegetal estacional devida à ocorrência de duas estações bem definidas, a estação seca e a chuvosa. Divide-se em outras duas categorias, que são a semidecidual e decidual. Esta última caracterizada por uma flora caducifólia¹¹ superior a 50%. Nesta área, a savana, ou cerrado, possui a maior representatividade. Distribui-se em locais de umidade constante ou estacional e está relacionada ao tipo de solo. O pantanal (1,76% do território nacional), outro bioma da região Centro-Oeste, também é, em sua maioria, caracterizado pela mesma flora e com representantes da floresta estacionais e da savana estépica¹².

O bioma caatinga (9,92% do território brasileiro), também representado pela savana, distingue-se por possuir uma variedade estépica adaptada a condições semi-áridas e vegetações com influências fluvial ou lacustre. Este bioma ocupa boa parte da região Nordeste do Brasil.

O bioma pampa (2,07% do território brasileiro) localiza-se no Sul do país e é caracterizado por uma vegetação campestre, denominada estepe, de zona temperada e condicionada a regimes pluviométricos constantes durante o ano.

¹⁰ Bioma é o conjunto de seres vivos presentes em um ambiente que, quando em equilíbrio, constitui um sistema com uma identidade própria, e, desenvolve-se e se mantém ao longo do tempo em uma dinâmica de trocas e transformações.

¹¹ Vegetação que perde a folhagem em determinados períodos do ano.

¹² Vegetação rasteira formada, em maior parte, por gramíneas.

A Mata Atlântica (13,04% do território brasileiro), um bioma que estende do Norte ao Sul do país no litoral, é sem dúvida o mais degradado pela ocupação humana. As áreas remanescentes são muito fragmentadas e ocupam apenas 7,6% do território original.

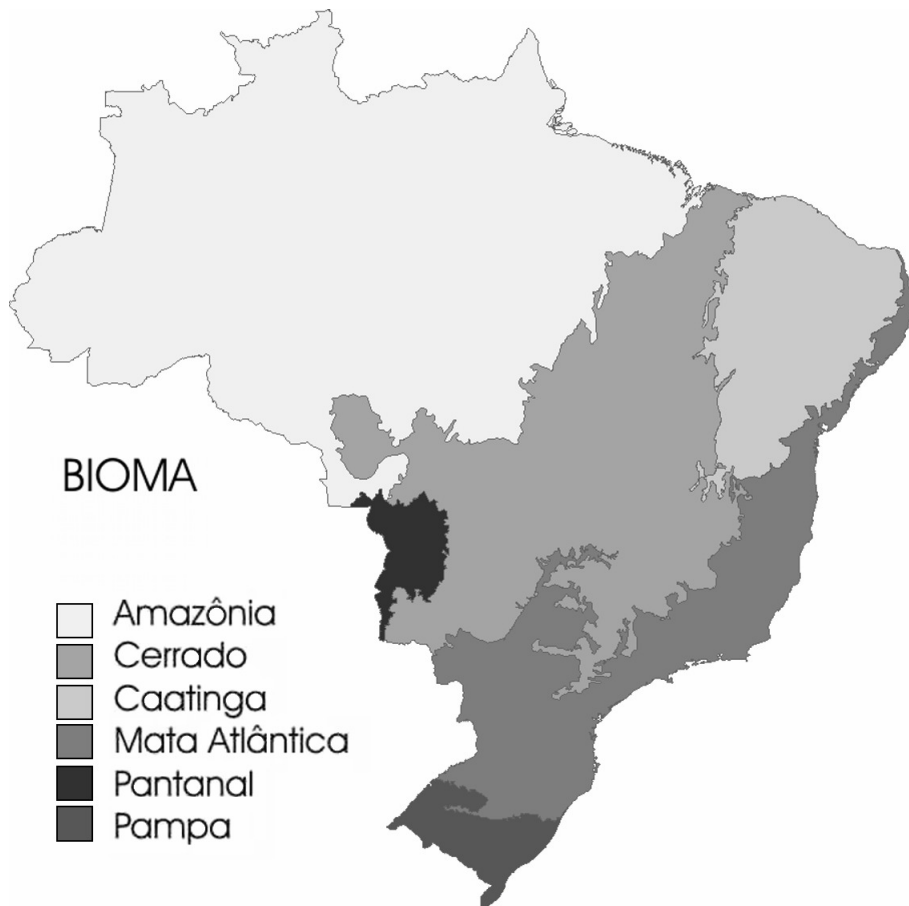


Figura 5.3 – Distribuição geográfica dos biomas no território brasileiro. Elaborado a partir de dados do IBGE.

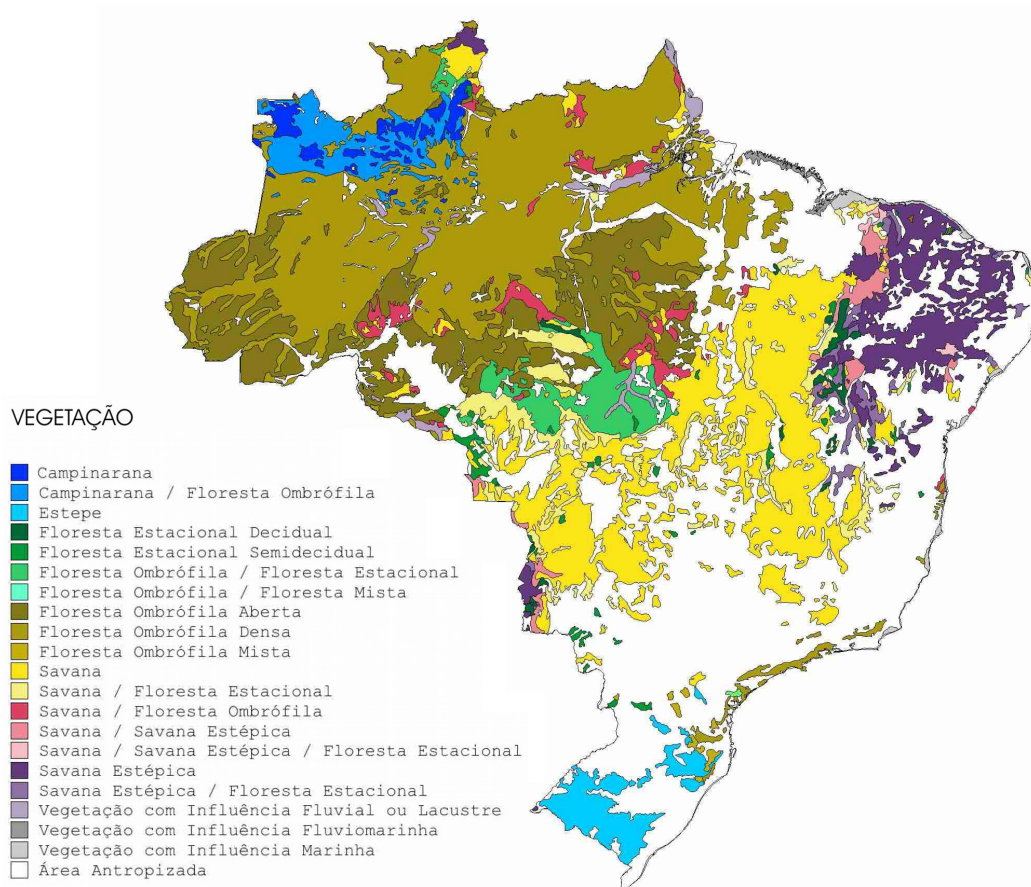


Figura 5.4 – Distribuição geográfica das principais formações vegetais. Elaborado a partir de dados do IBGE.

V.2 – População Residente

A população humana residente na área de estudo em 2001 está estimada em 174 milhões e sua projeção para os subseqüentes anos são 176, 179, 181 e 184 milhões segundo o IBGE. Ela não se distribui homogeneamente no território brasileiro (figura 5.5) e a sua ocupação encerra áreas de forte ação antrópica¹³ e com reflexos severos na estrutura e constituição originais do ambiente. A ocupação da região origina-se dos tempos da colonização do território pelos Europeus. Como freqüente em muitos locais do globo, ela é muito intensa nas zonas litorâneas e forma aglomerados populacionais que irradiam para áreas marginais a medida que se desenvolve.

¹³ Diz-se respeito da ação do homem sobre o ambiente que ele ocupa e suas conseqüências.

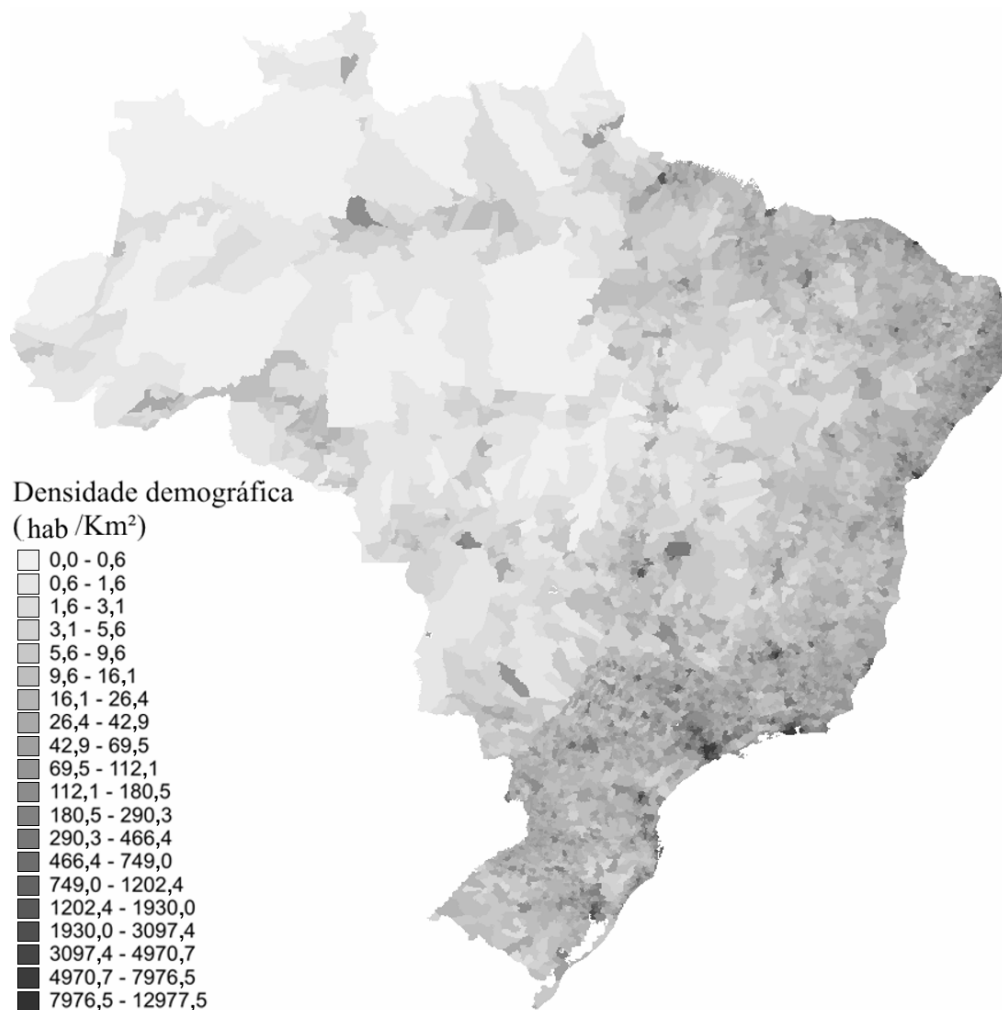


Figura 5.5 – Densidade demográfica nos municípios brasileiros. Elaborado a partir de dados do DATASUS.

Movimentos migratórios originados por causas econômicas e sociais são observados. Muitos destes são promovidos pela forma desigual com que o Brasil vem se desenvolvendo. Enquanto algumas regiões mostram-se intensamente industrializadas, juntamente com seus setores terciário (figura 5.6) e primário, outras padecem com mínimo necessário até mesmo à sobrevivência. Historicamente algumas iniciativas foram tomadas a fim de promover o desenvolvimento e ocupação do interior brasileiro, mas ainda persistem no Brasil regiões onde a presença humana é muito dificultada. As distâncias e o transporte deficiente obrigam muitos dessas populações ao quase isolamento e estes sobrevivem dos recursos naturais dos locais onde residem.

A nova fronteira agropecuária e a atividade extrativista têm se expandido para regiões longínquas e expõe populações ao contato com doenças estabelecidas em comunidades nativas e também permitem que doenças exóticas se desenvolvam em

comunidades nunca antes afetadas. Estes contatos permitem o aparecimento de complexos, cujas espécies, participam como reservatórios ou veículos de transmissão de doenças. A inadequada e deficiente assistência do estado a estas populações, as péssimas condições de vida e os fatores anteriormente citados, acabam por propiciar regiões endêmicas para diversas doenças.

Os esforços governamentais para redução do número de casos se diversificam com o tempo, porém a questão da saúde pública no país ainda submete a população a doenças que poderiam ter suas incidências bastante reduzidas, como é o caso da hanseníase. Doenças causadas por vírus, como é o caso da febre amarela, também atingem populações presentes em regiões onde ela ocorre entre indivíduos não humanos. Um perfil interessante sobre a cobertura vacinal (figura 5.7) para febre amarela mostra que existem cidades onde a mesma atinge 1.309% (município de Selvíria – Mato Grosso do Sul, em 2001) da população, enquanto que em outras cidades, mesmo que considerada área de risco, percentuais baixos são registrados. A meta do Ministério da Saúde é imunizar 100% dos indivíduos em todos os municípios em risco (BRASIL, 2004).

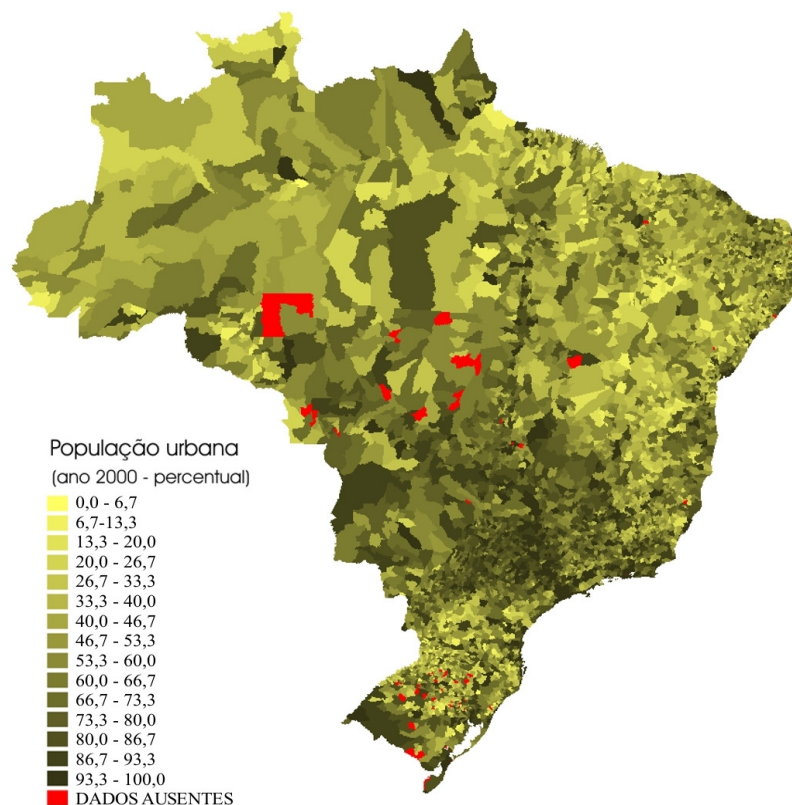


Figura 5.6 – Percentual de urbanização nos municípios brasileiros. Elaborado a partir de dados do DATASUS.

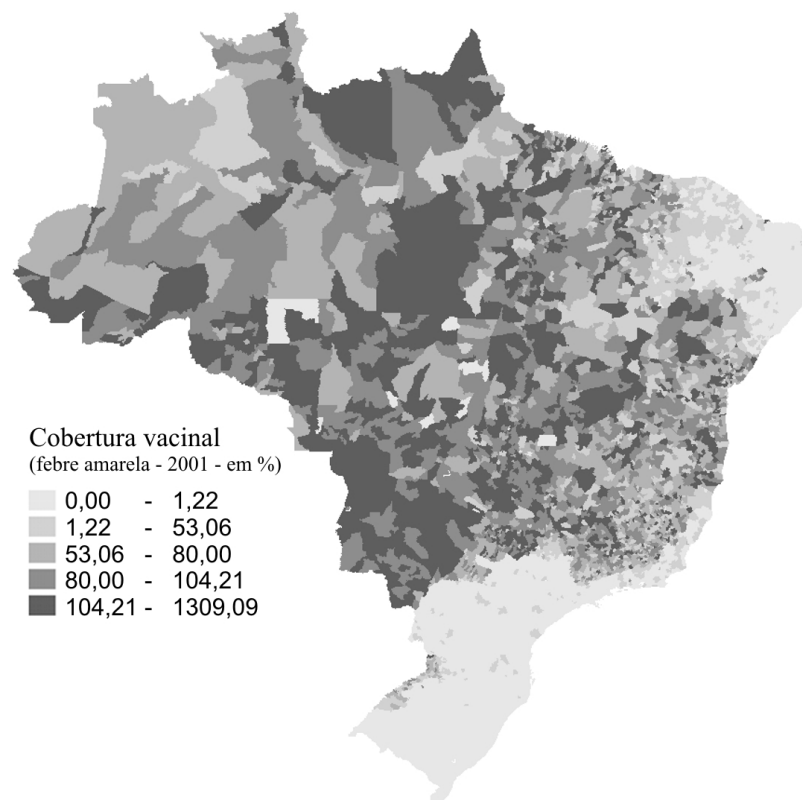


Figura 5.7 – Cobertura vacinal para febre amarela por municípios brasileiros. Elaborado a partir de dados do DATASUS.

VI. MATERIAIS E MÉTODOS

Os dados utilizados nesse estudo foram cedidos pela Secretaria de Vigilância em Saúde, órgão do Ministério da Saúde responsável pela manutenção das bases de dados de casos de febre amarela no território brasileiro. O período correspondente aos casos restringe-se aos anos de 1990 até 2003 e encerra um conjunto amplo de dados, enumerados abaixo, acerca de cada caso de febre amarela notificado. Essa base de dados foi cedida em dois arquivos formato Microsoft Excel e ela contém para cada ano, uma planilha com colunas destinadas ao armazenamento de cada variável.

As planilhas contendo os dados foram manipuladas, pois seus dados têm um formato inadequado para o seu processamento. Posteriormente, todos os dados foram importados para o software S-plus (INSIGHTFUL, 2005) para a padronização de formatos diferentes de arquivo e acomodação em um mesmo ambiente. Isto permitiu que os cálculos e cruzamento de dados fossem realizados adequadamente. Dos dados disponíveis, apenas o nome da cidade de residência, a unidade da federação e o registro de caso foram utilizados nesse estudo.

Embora a base de dados original contivesse o município e a UF para cada caso de febre amarela ocorrido, esta não possuía sua localização geográfica no formato longitude e latitude. Uma outra base de dados, denominada “cadmun.dbf” no formato Dbase e distribuída pelo DATASUS (2005), foi utilizada na conversão dos dados. Um pequeno programa (‘script’) foi escrito para o S-plus para que os nomes das cidades da base de dados de casos de febre amarela fossem buscados no arquivo “cadmun” e, a partir disso, as longitudes e latitudes fossem determinadas. Como há cidades com nomes iguais, o código do município também foi utilizado para que houvesse a certeza da cidade de ocorrência. Isso foi efetuado cruzando os dados das diferentes bases de dados anteriormente citadas.

Os dados que descreviam vias hidrográficas, rodoviárias e limites políticos dos estados brasileiros foram obtidos no sítio do IBGE (2005) no formato de arquivo “.shp”. Posteriormente, estes dados foram importados para o programa VisIt (LLNL, 2005) e constituíram uma das camadas dos mapas elaborados.

A execução dos cálculos foi realizada no ambiente S-plus utilizando programas (“scripts”). Os cálculos também foram realizados seguindo o procedimento abordado no capítulo Bases Teóricas desta dissertação. Para a determinação da árvore geradora mínima foi utilizada a função “mstree” deste mesmo programa.

A varredura sobre o território brasileiro foi realizada por meio de uma grade de 10201 células dispostas em 101 linhas por 101 colunas. A varredura do território brasileiro foi iniciada à Nordeste em direção à Sudoeste, e, o centróide da primeira célula da varredura está localizado em -34° de longitude e 6° de latitude. A distância, entre centróides, usada foi de $0,41^\circ$ para longitude e $0,4^\circ$ para latitude.

As matrizes de dados foram exportadas do S-plus no formato texto e incorporadas em seqüência a cabeçalho com parâmetros descritivos dos dados. Estes conjuntos compuseram arquivos de dados VTK (KITWARE, 2005) que e, em seguida, foram importados, manipulados e impressos no programa de visualização científica VisIt versão 1.4.5. Os arquivos VTK tiveram seus parâmetros de ajuste de posicionamento, dimensão, nome de variável, escala, entre outros, editados a mão com os dados calculados em consideração às condições iniciais usadas nos cálculos no S-plus.

A imagem produzida pelo VisIt representando a área de risco foi exportada e convertida para o formato vetorial “.shp”. A imagem no formato vetorial foi sobreposta por uma outra camada contendo as localizações geográficas (pontos a partir de coordenadas de longitude e latitude) dos municípios brasileiros (dados de 2001). Os municípios externos a área de risco foram excluídos e, com isto, obteve-se a lista de municípios localizados na área de risco segundo o modelo de delineamento proposto neste estudo. Finalmente o conjunto foi exportado no formato “.shp” e re-importado para dentro do VisIt donde foram elaborados os mapas deste estudo.

O valor percentual da área de risco foi obtido pela razão da área do território em risco pela área do território brasileiro. A porcentagem do número de indivíduos em risco foi obtida a partir da razão do número de indivíduos em risco, ou seja, a população dos municípios considerados em risco pelo o número de indivíduos no território nacional no ano de 2001.

VII. RESULTADOS

A seguir serão apresentados os gráficos e mapas que delineiam as áreas de risco para febre amarela, assim como, apresentam o campo vetorial e o mapa de desvios como sugeridos no capítulo Bases Teóricas.

O mapa do gradiente de risco obtido pelo método proposto neste estudo é apresentado na figura 6.1. Na figura 6.2, a área limitada pelo contorno e preenchida representa os limites da área de risco no Brasil continental. Destacam-se nesta figura a localização dos casos de febre amarela utilizados neste estudo. Têm-se como eixos dos mapas, as coordenadas de longitude e latitude e a projeção utilizada nesta e em outras figuras é a geográfica.

A área de risco ocupa parte do território da região Norte e todos os seus estados, em maior ou menor proporção, têm os seus territórios dentro da área de risco. O estado que apresenta maior parte de seu território dentro da área de risco é o estado do Tocantins e em situação oposta, o estado do Amapá. Na região Nordeste os estados do Maranhão, Piauí e Bahia possuem parte de seus territórios em risco. Dentre estes, o estado do Maranhão é o que está em pior situação em relação aos demais estados da região. A área de risco nesta região tem se limitado ao interior. Todos os estados da região Centro-oeste possuem parte de seus territórios em risco. Dentre todos os estados da federação, o estado de Goiás e o estado de Tocantins, situado na região Norte, são os mais comprometidos. Na região Sudeste os estados de São Paulo e Minas Gerais encerram áreas de risco. Destes, o estado de Minas Gerais é o que apresenta maior comprometimento de seu território. Embora estejam fora de risco, os estados do Rio de Janeiro e Espírito Santo estão muito próximos à área de risco mineira. A região Sul do país é única região que está fora da área de risco, porém, áreas de risco em Mato-grosso do Sul estão próximas. O estado do Rio Grande do Sul apresenta o menor índice de risco no país. Como um todo, a área de risco ocupa aproximadamente 48% do território brasileiro e, como visto, se distribui de forma heterogênea nas cinco regiões.

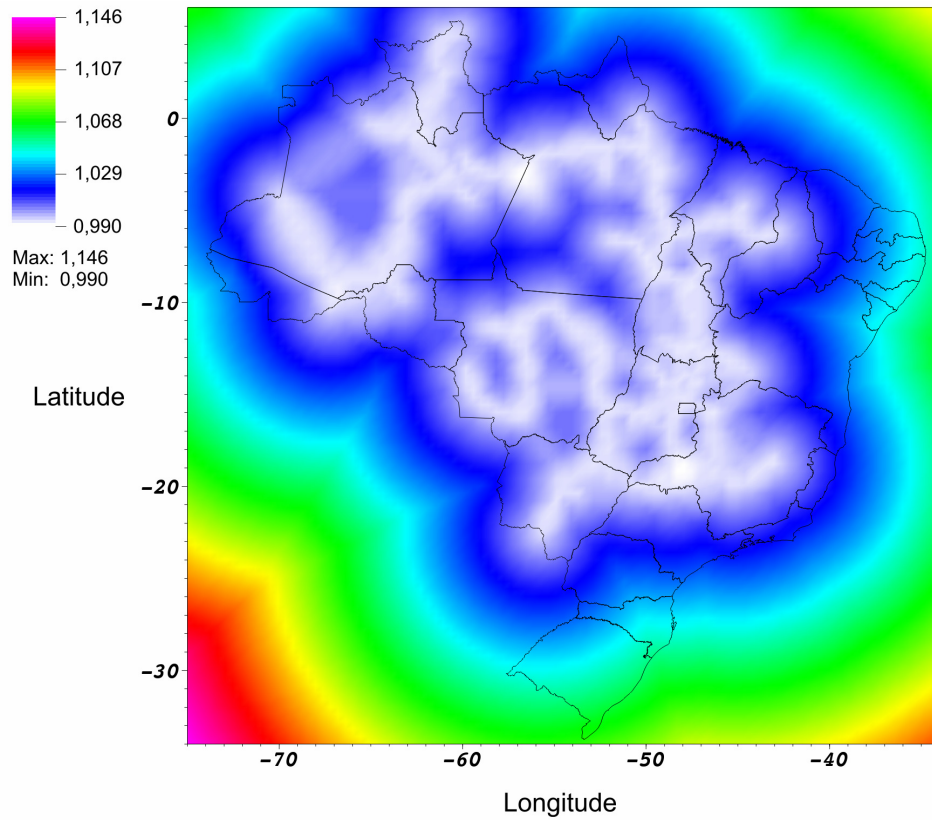


Figura 6.1 – Gradiente de risco e as unidades da federação.

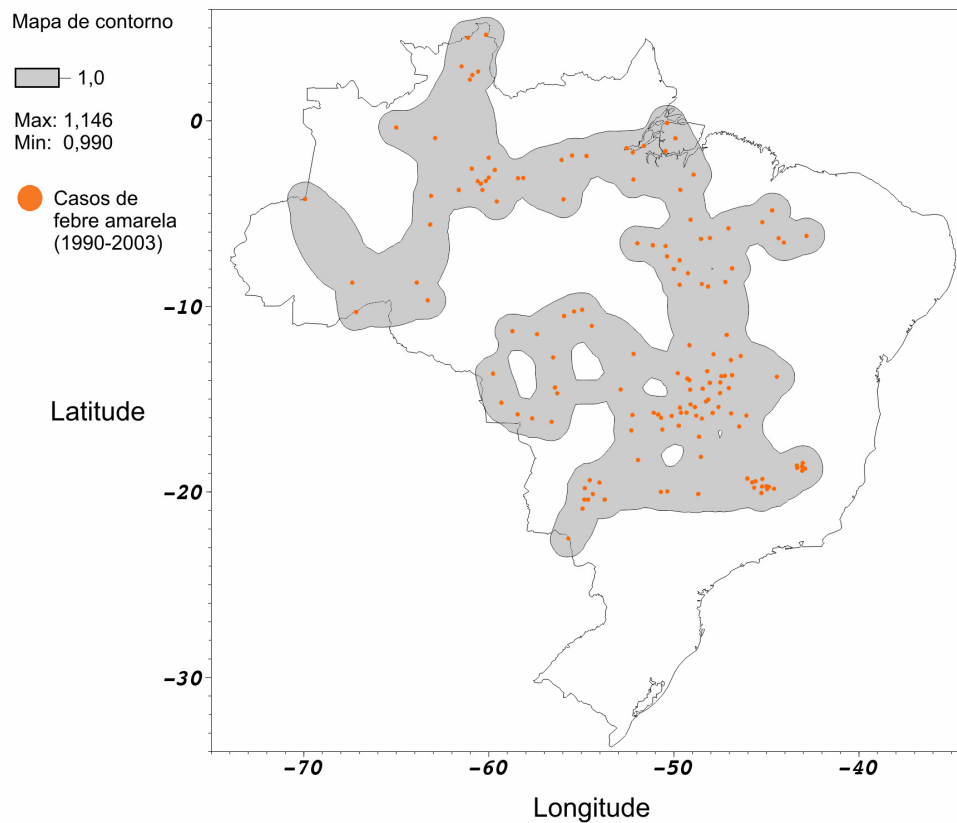


Figura 6.2 – Área de risco limitada à área preenchida no mapa.

As figuras 6.3, 6.4 e 6.5 apresentam a área de risco e a sobreposição em camadas das malhas rodoviária e hidroviária brasileiras. Em algumas localidades, a áreas de risco segue a continuidade de uma ou outra via. Na região Norte a malha hidroviária é mais presente do que a rodoviária. A malha rodoviária intensifica sua cobertura na região Sudeste e Sul do país, e, em oposição possuem a menor malha hidroviária juntamente com o Nordeste.

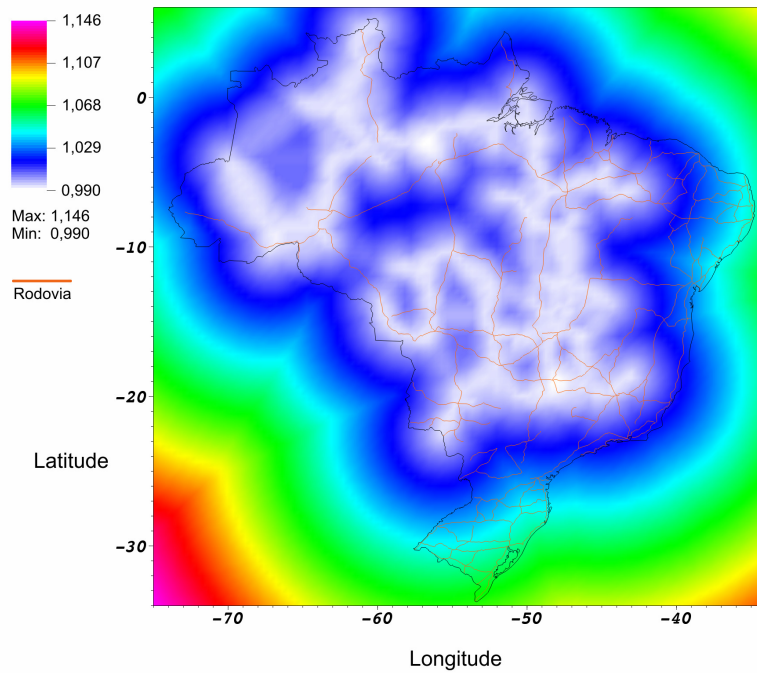


Figura 6.3 – A área de risco e as rodovias federais.

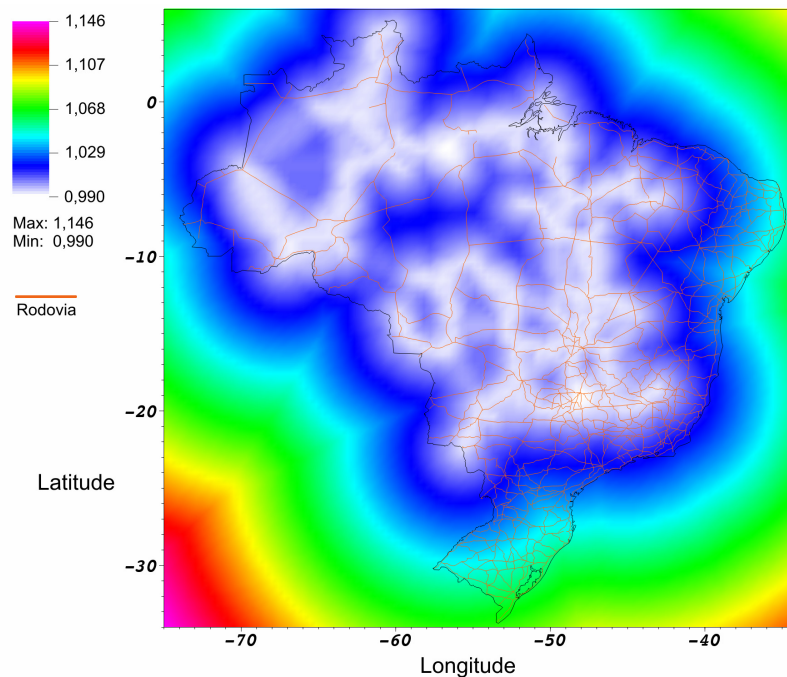


Figura 6.4 – A área de risco e algumas das principais rodovias brasileiras.

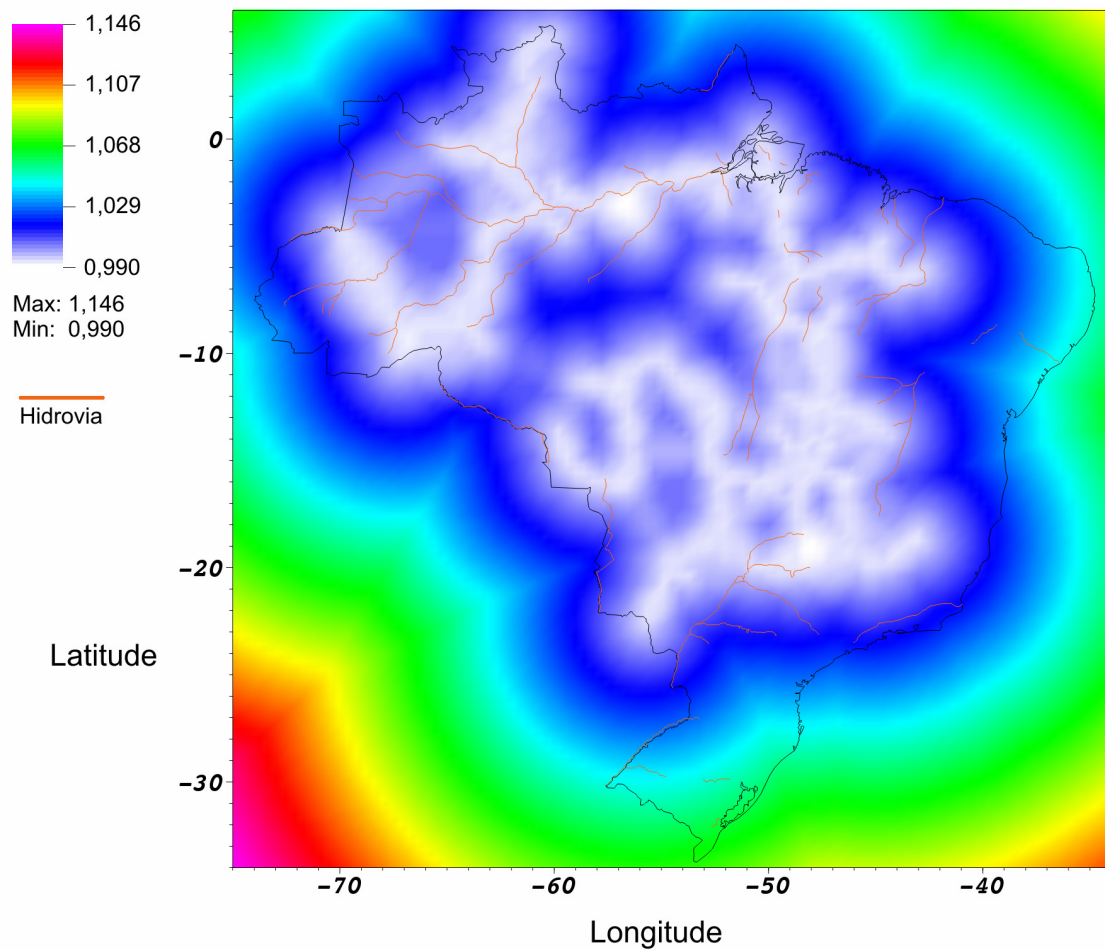


Figura 6.5 – A área de risco e as principais vias hidroviárias.

A figura 6.6 apresenta a área de risco para febre amarela e as cidades localizadas dentro dos limites de risco. De um total de 5561 cidades brasileiras (2001) e o distrito estadual de Fernando de Noronha, 1315 (24%) encontram-se em risco. A maior densidade de cidades em risco localizam-se na região Sudeste nos estados de Minas Gerais e Norte de São Paulo. Como destaque, a tabela 6.1 apresenta as quinze cidades com maior população e que estão em risco. A população das 1315 cidades em risco encerra aproximadamente 20% (34,3 milhões de habitantes) da população brasileira em 2001, e, algumas apresentam insuficiente cobertura vacinal para febre amarela.

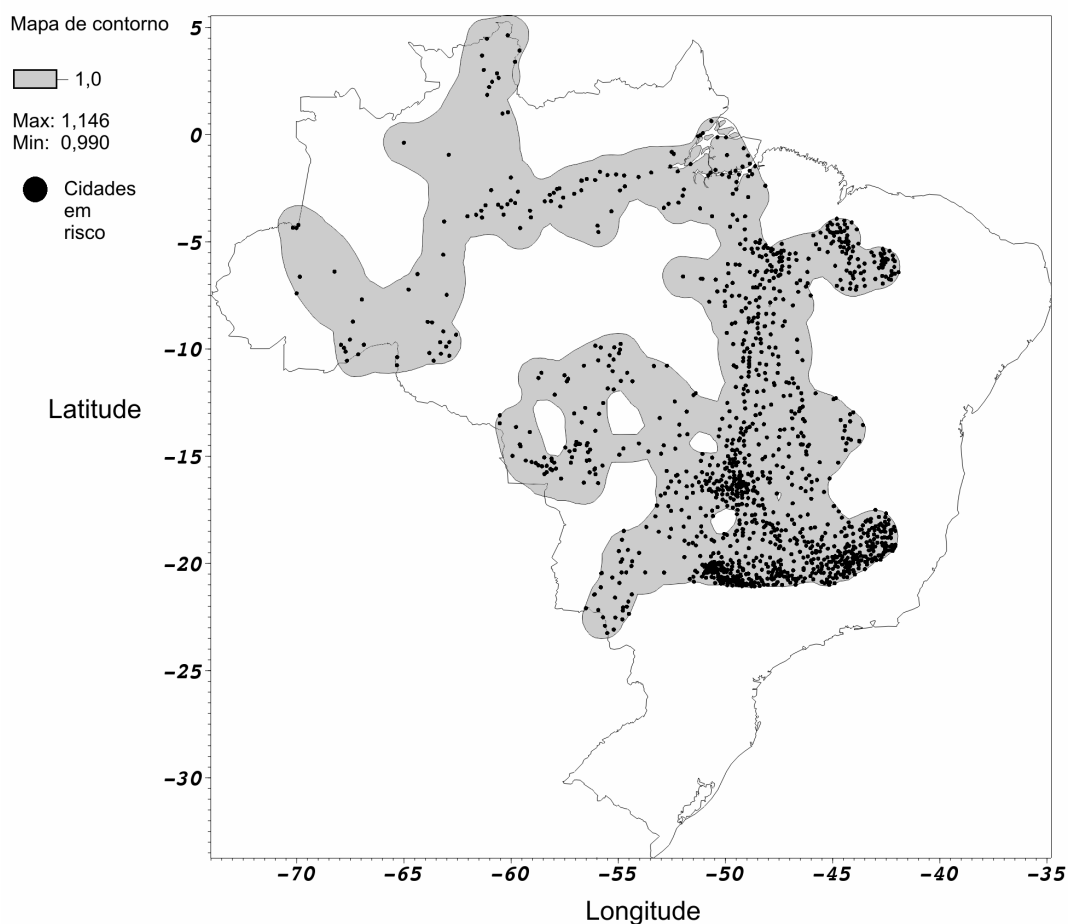


Figura 6.6 – Área de risco e a localização das cidades em risco. Elaborada a partir de dados de febre amarela no período de 1990 a 2003.

Tabela 6.1 – Lista das principais cidades brasileiras em risco.

<i>Cidade</i>	<i>U.F.</i>	<i>População (2001)</i>	<i>Cobertura vacinal em %(2001)</i>
Belo Horizonte	MG	2.258.856	95,95
Brasília	DF	2.097.450	0,65
Manaus	AM	1.451.958	122,97
Goiânia	GO	1.111.623	118,85
Campo Grande	MS	679.283	102,78
Contagem	MG	548.635	88,08
Uberlândia	MG	516.870	121,43
Cuiabá	MT	492.891	108,30
São José do Rio Preto	SP	367.248	86,09
Aparecida de Goiânia	GO	355.171	87,03
Porto Velho	RO	342.261	100,04
Betim	MG	323.189	75,45
Macapá	AP	295.897	192,48
Franca	SP	294.066	56,68
Anápolis	GO	288.815	76,07

Nas figuras 6.7 e 6.8, os diferentes mapas do gradiente de risco para febre amarela no período de 1990 a 2003 são apresentados. Nestas figuras, os quatorze mapas representando cada ano do estudo possuem uma única escala limitada ao valor máximo e mínimo de todo o conjunto de dados agregados. As figuras 6.9 a 6.11 apresentam os mapas de risco com os seus limites máximo e mínimo para cada ano estudado.

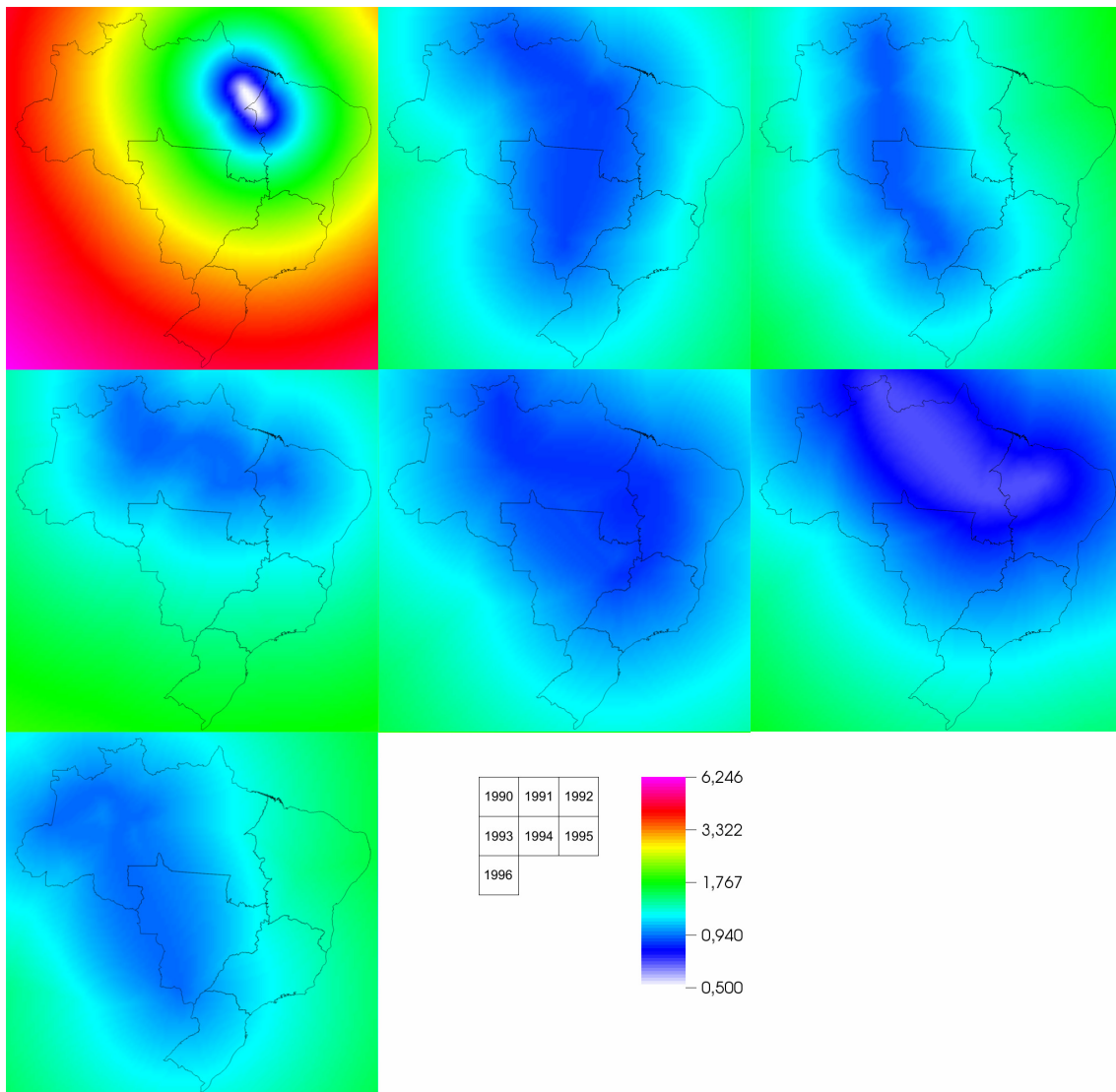


Figura 6.7 – Mapas do gradiente de risco de transmissão da febre amarela para cada ano do período de 1990-1996.

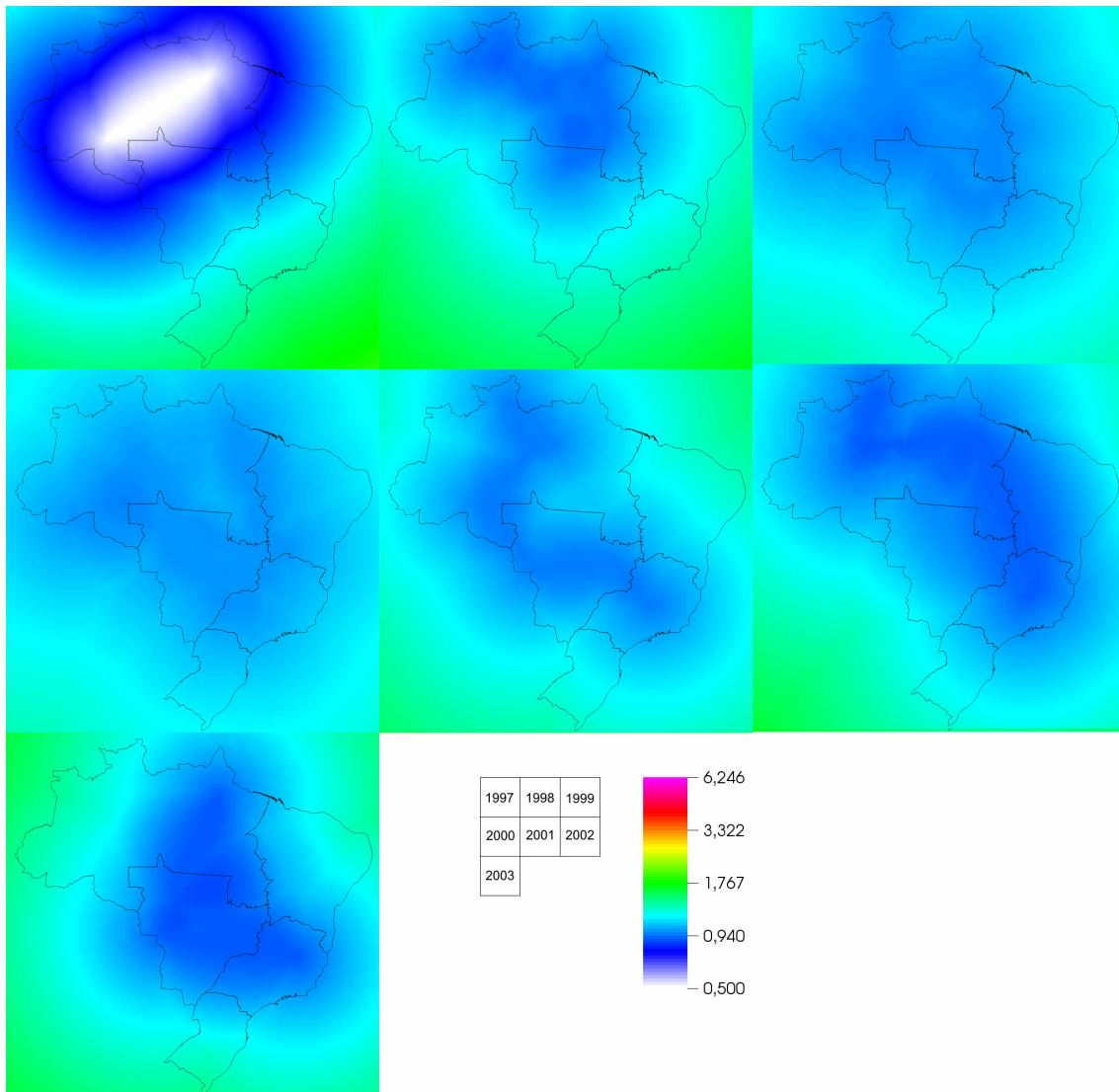


Figura 6.8 – Mapas do gradiente de risco de transmissão da febre amarela para cada ano do período de 1997-2003.

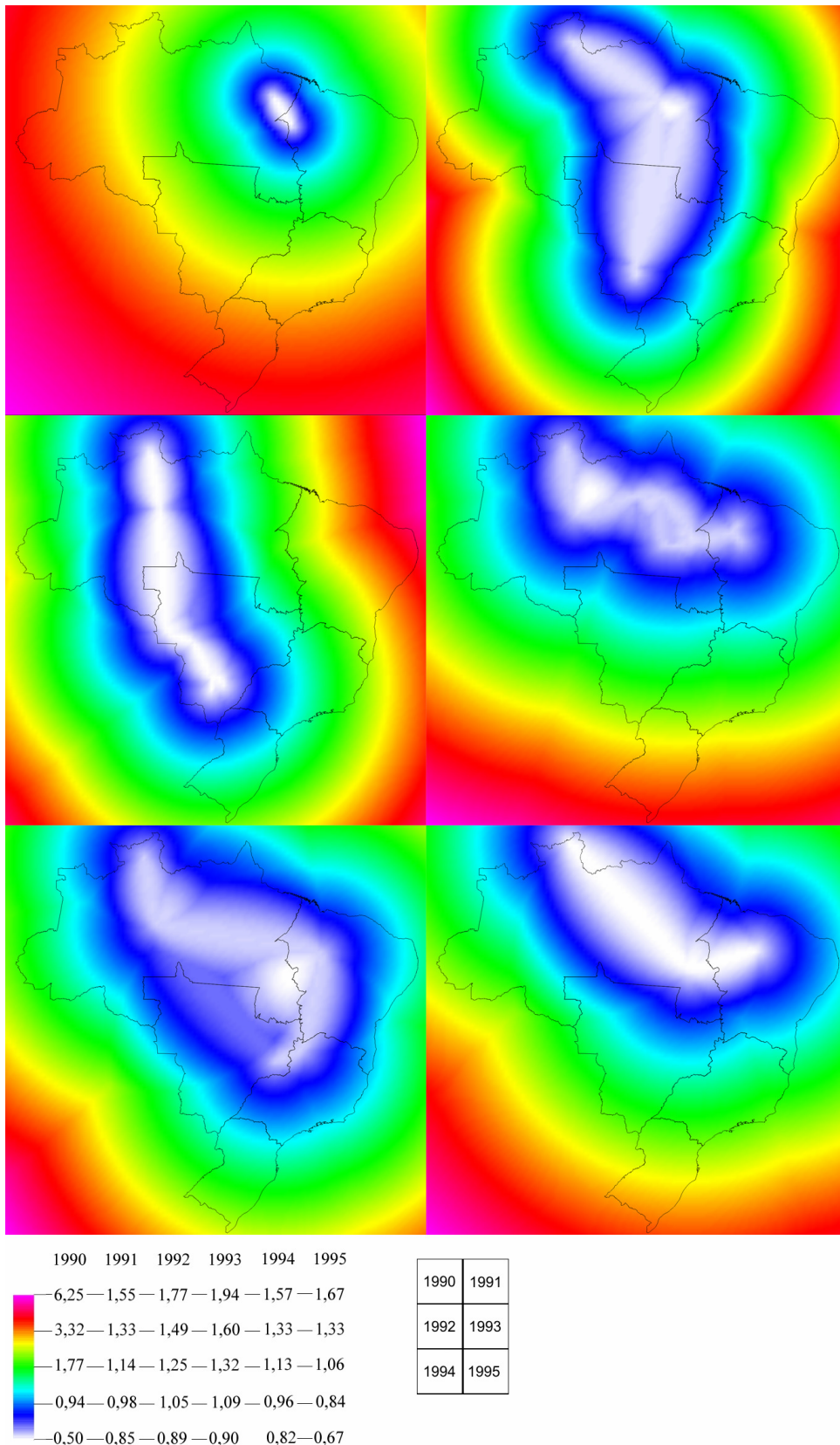


Figura 6.9 – Mapas de risco de transmissão da febre amarela para cada ano do período 1990-1995. Diferentemente da figura na página anterior, cada imagem foi elaborada segundo seus próprios limites máximo e mínimo.

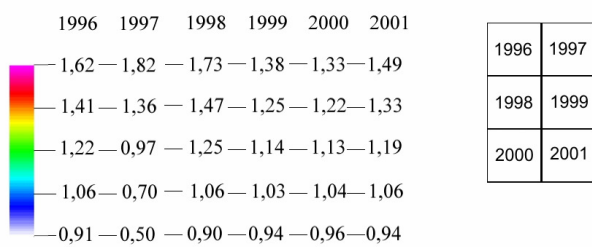
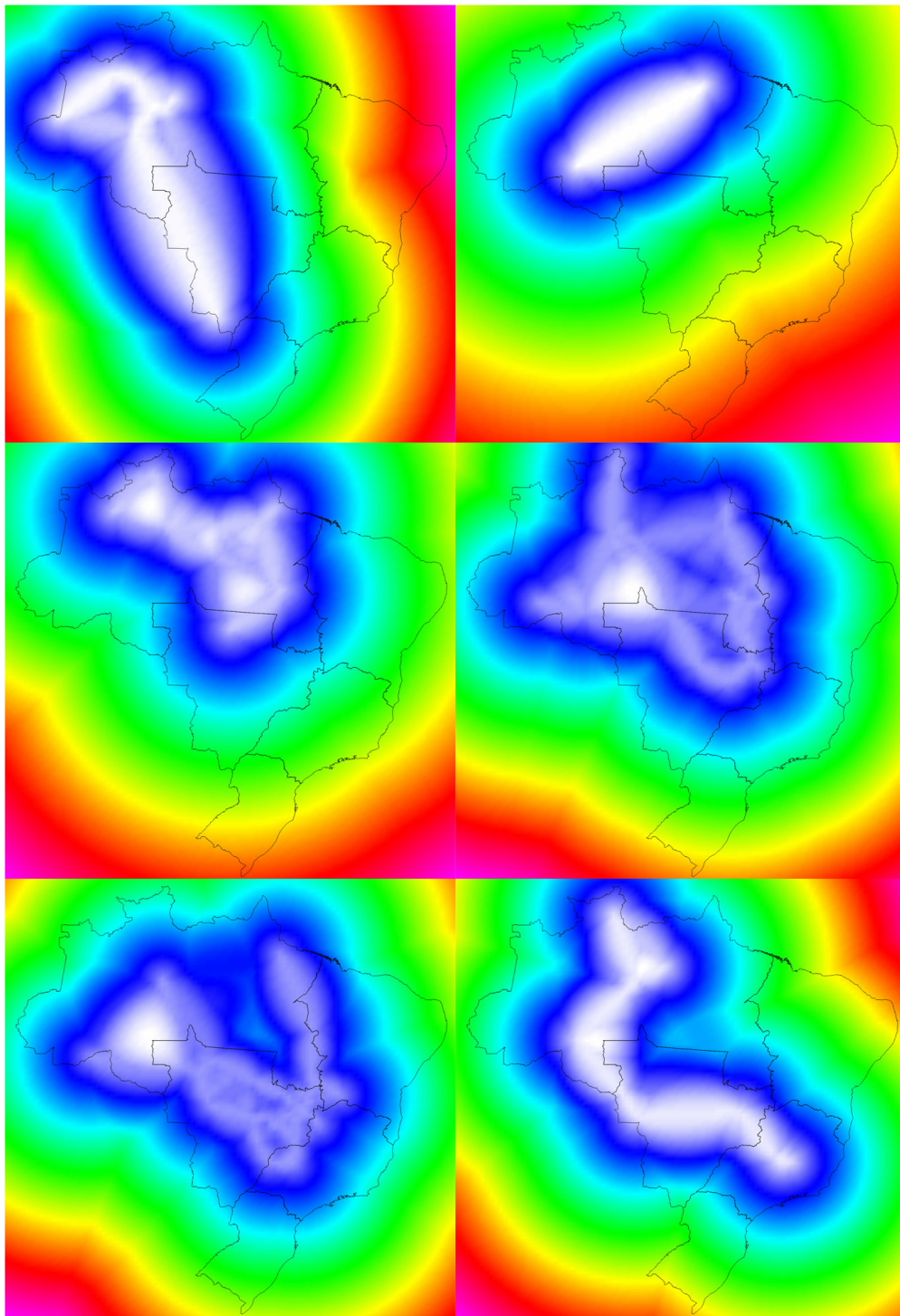


Figura 6.10 – Mapas de risco de transmissão da febre amarela para cada ano do período 1996-2001.

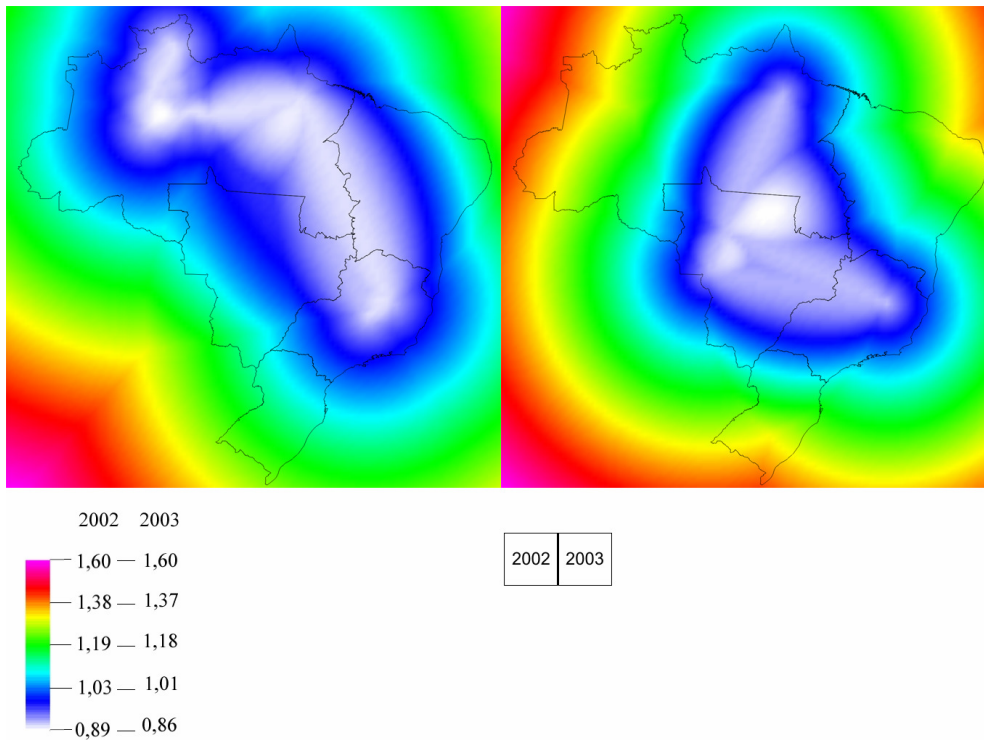


Figura 6.11 – Mapas de risco de transmissão da febre amarela para cada ano do período 2002-2003.

A figura 6.12 apresenta o mapa de desvios das áreas em risco de cada ano do estudo em relação à área contendo todos os casos de todo o período. Os menores desvios são observados sobre o estado de Tocantins, Leste do Pará, parte do Maranhão e parte do Amapá.

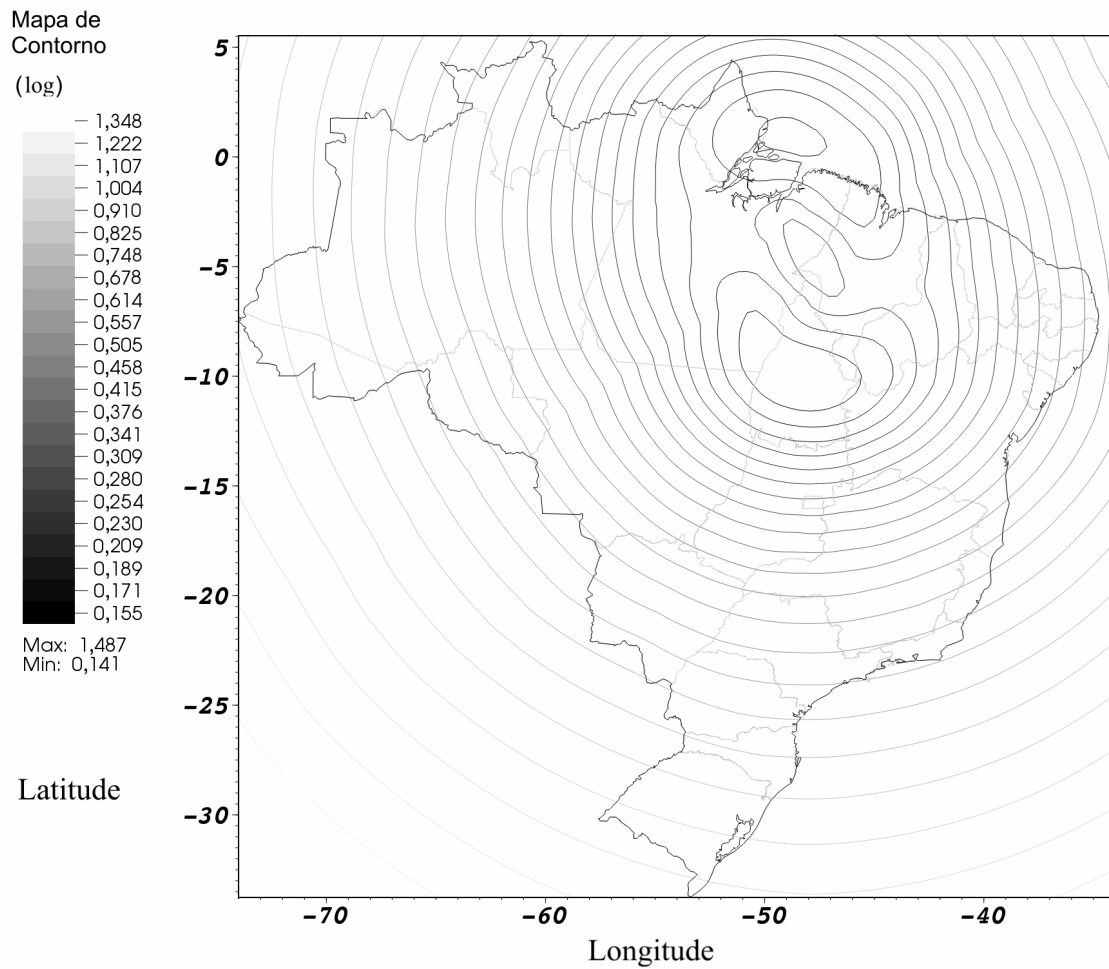


Figura 6.12 – Mapa de contorno delineando os desvios observados das áreas de risco para cada ano em relação à área de risco para todo o período.

As figuras 6.13 e 6.15 apresentam figuras dos campos vetoriais que exibem a resistência à progressão da doença no território brasileiro. Na figura 6.13, o campo vetorial é apresentado juntamente com as principais hidrovias e rodovias brasileiras. As localizações das capitais das unidades da federação (UFs) são também representadas. O gradiente de risco do qual foram elaborados os vetores dessa figura é apresentado na figura 6.14. Na figura 6.15 os limites políticos das UFs e uma matriz vetorial com maior resolução são exibidas para permitir uma melhor apreciação.

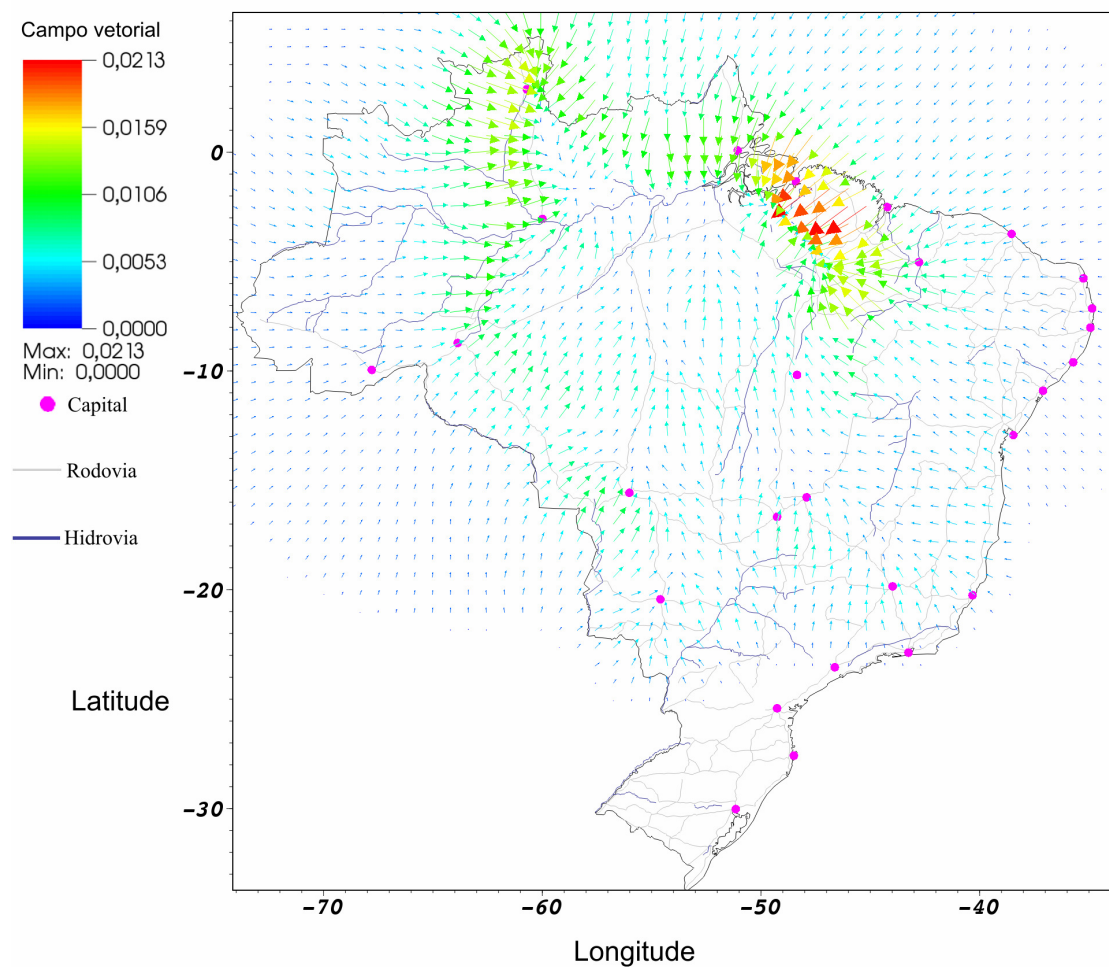


Figura 6.13 – Campo vetorial apresentando as áreas de maior resistência ao avanço da febre amarela, as principais hidrovias e rodovias, e, as capitais das unidades da federação.

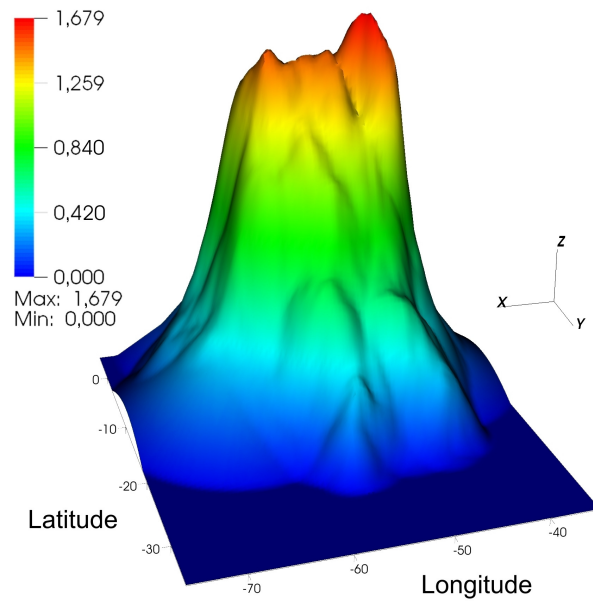


Figura 6.14 – Superfície que representa a média dos valores encontrados para cada ano da área de risco.

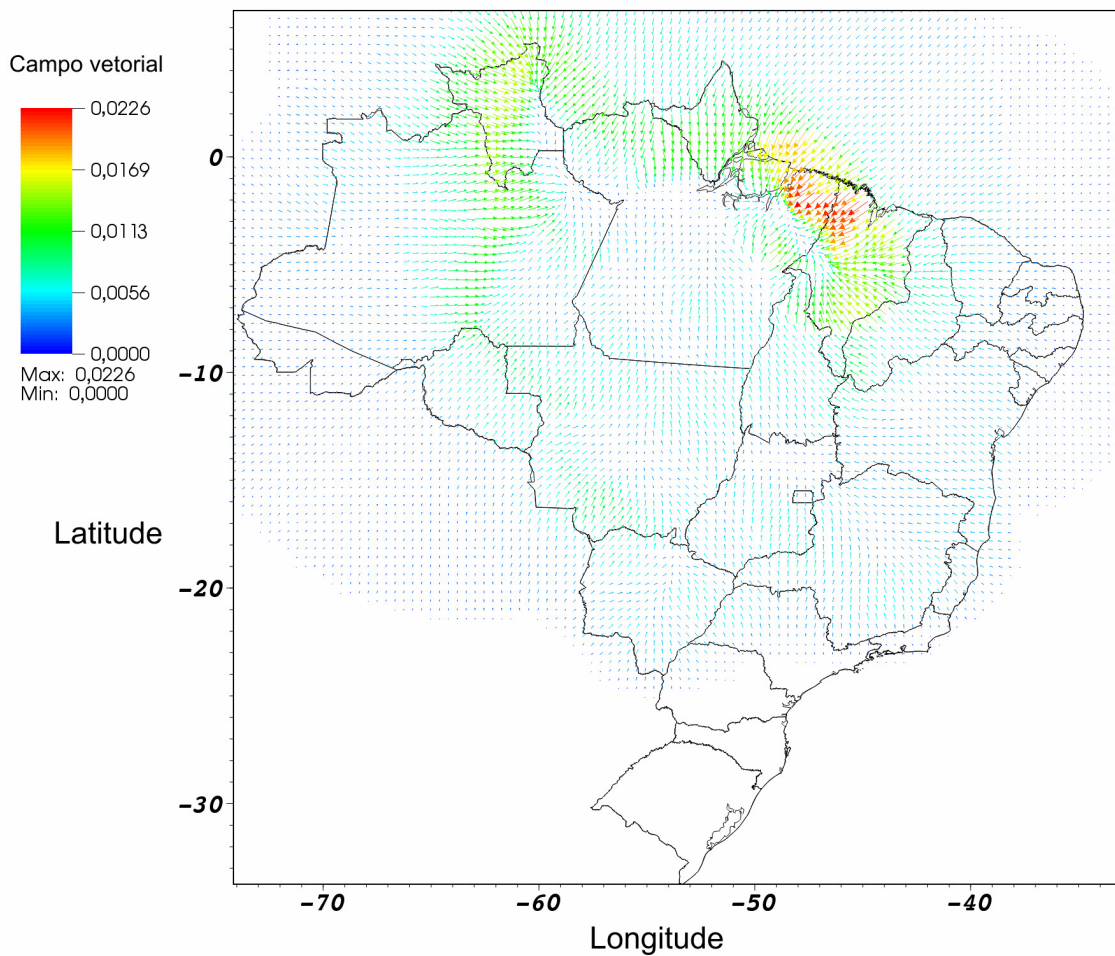


Figura 6.15 – Campo vetorial apresentando as áreas de maior resistência à febre amarela e as unidades da federação.

VIII. DISCUSSÃO

No Brasil a área identificada como de risco ocupa 48% do seu território. Ela é contígua e apresenta algumas ilhas livres de risco nos estados de Mato Grosso do Sul e Goiás. Esta porcentagem não é uma boa medida para representar o risco associado à população brasileira, já que a distribuição da população no território não é homogênea (figura 5.5) e os casos notificados se concentram em regiões de baixa densidade demográfica.

Na área de risco obtida, apenas os casos brasileiros de febre amarela foram utilizados. O território brasileiro tem fronteiras com outros países sul-americanos e isto permite a difusão da doença entre territórios cujos os casos de febre amarela podem alterar o perfil definido pela área de risco delineada neste estudo. É importante destacar também que diversos casos ocorridos podem evidentemente não ter sido notificados por causa da precária assistência médica e pelos casos assintomáticos da doença e isto representa um problema que ainda merece especial atenção num próximo estudo.

A população em risco atinge aproximadamente 20% da população brasileira. Este percentual é menor que os 27% (47,2 milhões de habitantes - área de transição e endêmica) de população em risco a partir do mapa (figura 2.2) elaborado pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) para o ano de 2001. A diferença entre esses dois valores é de aproximadamente 7,5% (12,9 milhões de habitantes). O método utilizado para o delineamento da área de risco na figura 2.2 estende para todo o território da UF a condição de risco para a febre amarela quando a endemia é constatada. Essa diferença entre o número de indivíduos em risco é consequência desse método, como também, a inclusão de parte do território da Bahia e Minas Gerais na área de risco obtido pelo método proposto neste estudo. Atribuir a todo o território de uma UF a condição de risco pode prejudicar as ações de controle e imunização por desviar esforços para regiões onde casos possivelmente não viriam a acontecer. Embora a vacina para a imunização contra a febre amarela seja considerada segura e eficaz, óbitos decorrentes dela são observados, e, se a vacinação for efetuada em localidades não suscetíveis, estes eventos adversos seriam injustificáveis.

A maior contribuição da teoria dos grafos neste estudo parte da compreensão de que o grafo, composto por vértices e arestas, se assemelha a estrutura de dispersão de um agente infeccioso numa população. Os vértices são os representantes dos hospedeiros ou agentes etiológicos e as arestas, representantes dos contatos entre eles. A teoria dos grafos é uma área da matemática bem fundamentada e as aplicações em engenharia servem de modelos para outras áreas de utilização como em epidemiologia. O objeto matemático fundamental neste estudo foi a árvore geradora mínima e a justificativa de sua utilidade é atribuída ao conjunto de vínculos dos vértices com o menor custo. Isto é conveniente para representar o menor percurso que se esperaria no processo de difusão de uma doença em um território. Outras possibilidades de minimização de custo que também poderiam ser exploradas são, por exemplo, grafos com menor número de arestas ou o conjunto combinado desses.

O uso das árvores geradoras mínimas baseia-se na premissa de que a difusão de uma doença numa área se dê progressivamente entre regiões próximas e com o decorrer do tempo, para as mais distantes. Associa-se então um custo, ou seja, regiões próximas à região onde houve um caso de uma doença qualquer são mais suscetíveis a um caso da doença do que outras mais distantes. Em outras palavras, o custo da difusão para regiões próximas é menor do que para as regiões distantes. A AGM é capaz de vincular as regiões com casos por meio de uma árvore que apresenta as menores distâncias possíveis que poderiam ser percorridas durante a difusão da doença. Com isto, regiões localizadas nas suas cercanias, como um todo, poderiam contribuir, ou não, para constituição de uma AGM. Se um custo menor é observado em uma AGM que tem um novo vértice representante de um caso hipotético, então à região deste vértice é atribuído o risco de transmissão para a doença.

A separação do conjunto de casos de uma doença por anos tem como objetivo categorizar por período de ocorrência os casos correlatos, ou seja, na dinâmica de transmissão de uma doença entre indivíduos, os casos que constituem aglomerados devido a surtos epidêmicos ou epidemias localizadas em áreas específicas. Os mapas de risco para cada ano do estudo foram elaborados para que eventos epidêmicos observados em alguns anos como em 2000, apresentassem uma informação particular que poderia ser aproveitada. Estes mapas foram utilizados no mapa que apresenta os

desvios em relação ao mapa de risco com dados agregados e no mapa com campo vetorial que ilustra as regiões consideradas resistentes à progressão da doença.

Os desvios dos quatorze mapas de risco em relação ao mapa com os casos agregados foram obtidos. Algumas regiões bem distintas apresentaram baixos desvios, e, estas estão localizadas sobre a região central do estado do Tocantins, Sudeste do Pará, Nordeste do Pará e no extremo Norte a leste do estado do Amapá. Parte dessa área se localiza sobre o oceano e isto se deve ao fato de que o método considera que um território é contínuo e não discrimina regiões não continentais. Quando em risco e com baixo desvio, a área é supostamente menos incerta a ocorrência de casos de febre amarela e, provavelmente, mereça uma atenção especial.

Os quatorze mapas de risco (figura 6.7 e 6.8) elaborados para cada ano do estudo também foram utilizados para verificar a existência de localidades que, de forma geral, não exibem risco para cada um dos mapas de risco para o período estudado. No Nordeste do estado do Pará uma variação grande do risco foi observada e, talvez, isto indique a existência de alguma resistência nesta localidade. Isto somente poderia ser observado quando se percebe que em duas regiões próximas há uma variação grande do padrão de risco. Este mapa não é suficiente para dizer onde estão as localidades que podem resistir ao avanço da doença no território, mas, é possível, que seja capaz de informar a proximidade de áreas de alto risco com áreas de baixo risco. Este estudo considera este padrão de variação brusca do risco como uma “resistência” a progressão espacial da doença.

Com o objetivo de verificar se existe uma possível contribuição de algum fator ambiental no desenvolvimento da doença, mapas com informações climáticas, demográficas, fitogeográficas e viárias foram incluídas. A sobreposição dessas informações permitiu a comparação entre as áreas de risco e aspectos ambientais locais.

Inicialmente, a localização das hidrovias na região Norte do Brasil sugere uma significativa associação dessa com as áreas de risco aí dispostas. É difícil determinar a exata contribuição do transporte hidroviário na difusão da doença amarílica porque inúmeras cidades se localizam as margens dos principais rios da Amazônia e não se sabe se isto ocorre coincidentemente com o local do maior número de casos.

Aparentemente a influência climática na distribuição dos casos de febre amarela é a mais importante. As camadas de temperatura e precipitação revelam um forte indicativo de que as regiões interioranas e áridas nordestinas não favorecem a progressão da doença. As condições hostis impedem o desenvolvimento da população de mosquitos ou, talvez, a influência ocorra sobre as populações de primatas, sejam estas humanas ou não. No Nordeste do Pará, o cenário apresenta algo semelhante a uma reflexão da difusão da doença para as regiões do estado do Tocantins e Goiás, e, posteriormente, para o Sudeste brasileiro. As condições ambientais nesses últimos são provavelmente mais favoráveis ao desenvolvimento da febre. Há, possivelmente, uma refração na difusão nesta zona de resistência para áreas do Maranhão e Piauí, e, ela exhibe, talvez, um indicativo da direção com que esta irá se desenvolver nos próximos anos.

O número de municípios em risco é de aproximadamente um quarto (1/4) dos municípios brasileiros. O número por si só é representativo, mas o quadro agrava-se a medida que os casos ocorridos nos últimos anos até 2003 avançam em direção a regiões com altas densidades demográficas. Estes municípios em geral possuem menor extensão territorial se comparados a outros municípios da região Norte, por exemplo, e isto ajuda a explicar a alta concentração de municípios em risco na região Sudeste do país. Um fato importante é a presença de cidades de grande importância dentro da área de risco e, entre elas, Brasília e Belo Horizonte.

A área de risco obtida (figura 6.2) é contígua e o método proposto não é capaz de gerar outras isoladas porque ele agrega em uma AGM todos os casos ocorridos no período. É difícil estabelecer parâmetros de corte para desvincular casos não dependentes, mas a estes vínculos, podem-se atribuir modelos matemáticos que incluiriam atributos, sejam sócio-econômicos ou ambientais, que promoveriam a dissociação entre áreas de risco. Esses modelos podem estar vinculados a arestas definindo os pesos dessas. Os vértices, ou melhor, as localidades que têm, por exemplo, altas densidades demográficas poderiam ter seus pesos modificados a fim de incorporar essas qualidades no método de identificação da área de risco.

Independentemente do número de casos de febre amarela ocorridos numa cidade brasileira qualquer, somente foi considerada a existência, ou não, de febre amarela nessa localidade. Com isto, cidades que apresentaram um ou mais casos da doença tiveram a mesma importância neste estudo. Em um estudo futuro o número de casos em uma localidade poderá ser incorporado por meio de um modelo associado ao vértice ou mediante expansão da disposição bi-dimensional para a tri-dimensional do grafo no espaço, e a esta última dimensão, um fator migratório poderá ser associado.

Diferentemente do método utilizado para identificação da área de risco para febre amarela pela FUNASA, o método proposto neste estudo considera unicamente casos da doença na população humana e não as epizootias. É evidente que tais eventos poderiam se incorporados, mas a questão é como? Pode-se pensar em diversas formas de incluí-lo, mas a escolha da melhor e cujo argumento seja satisfatório, não apresenta semelhante facilidade. Unir arbitrariamente casos de doenças em humanos e não humanos provavelmente não seria a melhor delas.

Embora tenha sido fundamentada na teoria dos grafos, a incorporação de técnicas de áreas distintas como, por exemplo, modelos de equações diferenciais, modelos estatísticos e probabilísticos podem ajudar a ampliar o poder deste método na solução de problemas distintos que exigem um tratamento específico.

O método proposto utiliza grafos não orientados. A possibilidade de orientá-los segundo a ordem de ocorrência temporal serviria para identificação de locais onde partiram os primeiros casos da doença em uma região, e, isto poderia contribuir para uma melhor administração de um problema epidemiológico pela intervenção direta das ações sanitárias no seu local fonte.

No gradiente de risco da figura 6.10 para o ano de 1996, a área de risco é contígua da região Norte ao extremo à região Sul do Centro-oeste brasileiro. Possivelmente os territórios ao longo desta área delimitada não deveriam estar em risco, e, uma proposta para a solução deste problema é a inclusão de vértices à árvore ao longo das vias de transporte utilizadas para o transporte entre as duas regiões. O número de arestas destes vértices adicionados não seria levado em conta no cálculo do custo da AGM e, com isto, um efeito de percursos aderidos a vias poderia melhorar a resposta

deste método quando a difusão do agente etiológico num território depender dos meios de transporte disponíveis.

Para que uma validação do método fosse efetuada seria necessário que se desenvolvesse métodos ou adaptações de métodos para a sua realização. Casos futuros, por exemplo, poderiam ser usados para verificar a viabilidade deste método e suas limitações. A dificuldade na verificação de sua funcionalidade não impede que o resultado da sua aplicação no caso de febre amarela possa ser usado como objeto de análise por parte da comunidade científica para sua adoção como método de identificação de áreas de risco para doenças transmissíveis.

IX. CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES

A proposta fundamental deste estudo é apresentar um método para delimitação de áreas de risco para doenças transmissíveis. Embora, inúmeros documentos apresentem mapas com as áreas de risco para transmissão da febre amarela no Brasil, não foi encontrada na literatura a descrição do método numérico usado para a sua elaboração e que seja baseada em premissas elaboradas a partir da epidemiologia. Embora, a cada mapa da figura 2.2 apresente, pelo menos, três regiões distintas de risco e sua justificativa seja evidente, ou seja, área endêmica se há casos de epizootia ou endemia, de transição se há casos epizooticos e indenes quando não há circulação do vírus, a transição da localização de eventos pontuais para delineamento de uma área não é conhecida. O método apresentado neste trabalho expõe uma possibilidade que poderá ser ampliada, e, espera-se que, como sementes, gerem novas iniciativas para o tratamento do importante problema de delineamento de área de risco para diversas doenças existentes.

Um aperfeiçoamento dos métodos propostos e que merece especial atenção diz respeito à possibilidade de parametrização de arestas e vértices em razão a atributos observados em circunstâncias especiais e que podem ser relevantes para o delineamento da área de risco. Pode-se, por exemplo, considerar fluxo migratório entre as cidades para justificar uma maior aproximação entre elas, agora distantes ou próximas não apenas geograficamente.

O estudo apresenta uma aplicação de seu uso na epidemiologia da febre amarela. Espera-se que estes resultados sejam capazes de promover iniciativas dos órgãos públicos responsáveis pela saúde a fim de avaliar se estes são razoáveis e devam ser levados em consideração na questão do delineamento de áreas de risco.

Com a aplicação dos métodos neste estudo, espera-se que pesquisadores de áreas independentes, exatas e biológicas possam dialogar mais facilmente e, por conseqüência, espera-se também uma maior aproximação de ambas de maneira que estas possam compartilhar e ampliar com maior freqüência uma intercessão das suas áreas atuação na ciência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AITKEN, T. H., TESH, R. B., BEATY, B. J., *et al*, 1979, “Transovarial transmission of yellow fever virus by mosquitoes (*Aedes aegypti*)”, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 28, n. 1 (Jan), pp. 119-21.

BENCHIMOL, J. L., 2001, *Febre amarela - A doença e a vacina, uma história inacabada*. 1 ed. Rio de Janeiro, Editora Fiocruz.

BERKE, O., 2004, “Exploratory disease mapping: kriging the spatial risk function from regional count data”, *International Journal of Health Geographics*, v. 3, n. 1(Ago), pp. 18.

BONDY, J. A., MURTY, U. S. R., 1976, *Graph Theory with Applications*. 1 ed. Ontario, Elsevier Science Publishing.

BOS, L., 1999, “Beijerinck's work on tobacco mosaic virus: historical context and legacy”, *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, v. 354, n. 1383, pp. 675-685.

BRASIL, Decreto nº 56759, de 20 de agosto de 1965. “Baixa normas técnicas especiais para profilaxia da febre amarela e dá outras providências”. *Lex: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Legislação em Vigilância Sanitária*. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=373>>, Acesso em: 10 de dezembro de 2005.

BRASIL, Ministério de Estado da Saúde. “Institui, em todo território nacional, os calendários de vacinação”. Portaria nº 597, de 08 de abril de 2004. *Lex: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Legislação em Vigilância Sanitária*. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=13807>>, Acesso em: 10 de dezembro de 2005.

BROWN, F., 2003, “The history of research in foot-and-mouth disease”, *Virus Research*, v. 91, n. 1, pp. 3-7.

BÜCHEN-OSMOND, C., 2003, 00.026.0.01.001. *Yellow fever virus*. In: ICTVdB - The Universal Virus Database, version 3. Disponível: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/ICTVdB/26011001.htm>> , Acesso em: 10 de dezembro de 2005.

CHANG, G. J., CROPP, B. C., KINNEY, R. M., *et al*, 1995, “Nucleotide sequence variation of envelope protein gene identifies two distinct genotypes of yellow fever viruses”, *Journal of Virology*, v. 69, n. 9, pp.5773–5780.

CHASTEL, C., 1998, “Les Origines de la Fievre Jaune”, *Médecine Tropicale*, v. 58, n. 2(supl.), pp. 59-66.

CLAYTON, D., J. KALDOR, 1987, “Empirical Bayes Estimates of Age-standardized Relative Risks for Use in Disease Mapping”, *Biometrics*, v. 43, pp. 671-681.

CONSOLI, R. A. G. B., OLIVEIRA, R. L., 1998, *Principais Mosquitos de Importância Sanitária no Brasil*. 1 ed. Rio de Janeiro, Editora Fiocruz.

DATASUS, 2005, *Informações em saúde*, DATASUS. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br/>>, Acesso em: 10 de dezembro de 2005.

DIESTEL, R., 2005, *Graph Theory*. 3 ed. New York, Springer-Verlag.

DRUCK, S., CARVALHO, M.S., CÂMARA, G., MONTEIRO, A.V.M., 2004, *Análise Espacial de Dados Geográficos*. 1 ed. Brasília, EMBRAPA.

FIELDS, B. N., 2001, *Virology*. 4 ed. Boston, Lippincott Willians & Wilkings Publishers.

FIGUEIREDO, L. T. M., 2000, “The Brazilian flaviviruses”, *Microbes and Infection*, v. 2, n. 13, pp. 1643-1649.

FILIPPIS, A. M., SCHATZMAYR, H. G., NICOLAI, C., et al, 2001, “Jungle Yellow Fever, Rio de Janeiro”, *Letters - Emerging Infectious Diseases*, v. 7, n. 3 (Mai–Jun), pp. 484.

FUNASA, 2001, *Plano de Intensificação das Ações de Prevenção e Controle da Febre Amarela*. Brasília, Ministério da Saúde.

GUBLER, D. J., 1998, “Resurgent Vector-Borne Diseases as a Global Health Problem”, *Emerging Infectious Diseases*, v. 4, n. 3(Jul-Set), pp. 442-50.

HAKRE, S., MASUOKA, P., VANZIE, E., et al., 2004, “Spatial correlations of mapped malaria rates with environmental factors in Belize, Central America”, *International Journal of Health Geographics*, v. 3, n. 6(Mar), pp. 6.

IBGE, 2005, *Mapas Interativos*, Rio de Janeiro, IBGE. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/>>, Acesso em: 10 de dezembro de 2005.

INSIGHTFUL, 2005, *S-Plus*, Seattle, Insightful. Disponível em: <<http://www.insightful.com/>>, Acesso em: 10 de dezembro de 2005.

LLNL, 2005, *VisIt*, Livermore. LIVERMORE NATIONAL LABORATORY. Disponível em: < <http://www.llnl.gov/visit/> >, Acesso em: 10 de dezembro de 2005.

KIPLE, K. F., 2001, “1939 - Response to Sheldon Watts, 'Yellow Fever Immunities in West Africa and the Americas in the Age of Slavery and Beyond: A Reappraisal'”, *Journal of Social History*, v. 34, n. 4, pp. 969-974.

KOUA, E. L., KRAAK, M. J., 2004, “Geovisualization to support the exploration of large health and demographic survey data”, *International Journal of Health Geographics*, v. 3, n. 12(Jun), pp. 12.

LAGE, J. P., R. M. ASSUNÇÃO, REIS, E. A., 2001, “A minimal spanning tree algorithm applied to spatial cluster analysis”, In: *Brazilian Symposium on Graphs, Algorithms and Combinatorics*, pp 1-4, Fortaleza, Abr.

MONATH, T. P., NASIDI, A., 1993, “Should yellow fever vaccine be included in the expanded program of immunization in África? A cost-effectiveness analysis for Nigeria”, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 48, n. 2, pp. 274-299.

MONATH, T. P., 2001, “Yellow fever: an update”, *The Lancet Infectious Diseases*, v. 1, n. 1(Ago), pp. 11-20.

MONDET, B., DA ROSA, A. P., VASCONCELOS, P. F., 1996, “Les risques d'epidemisation urbaine de la fièvre jaune au Bresil par les vecteurs de la dengue. *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*”, *Bulletin de la Société Pathologie Exotique*, v. 89, pp. 107-113.

MORSE, S. S., 1995, “Factors in the Emergence of Infectious Diseases”, *Emerging Infectious Diseases*, v. 1, n. 1, pp.7-15.

MUTEBI, J. P., WANG, H., LI, L., *et al.*, 2001, “Phylogenetic and Evolutionary Relationships among Yellow Fever Virus Isolates in Africa”, *Journal of Virology*, v. 75, n. 15, pp. 6999-7008.

NESETRIL, J., E. MILKOVÁ, NESETRILOVÁ, H., 2001, “Otakar Boruvka on minimum spanning tree problem: Translation of Both the 1926 Papers, Comments, History”, *DMATH: Discrete Mathematics*, v. 233, pp. 3-36.

NETTO, P. O. B, 1996, *Grafos – Teoria, Modelos, Algoritmos*. 2 ed. São Paulo, Edgard Blücher.

NOBRE, C. A., MOLION, L. C. B., 2005, *Climanálise Especial - Edição Comemorativa 10 Anos*. Cachoeira Paulista, CPTEC - INPE. Disponível em: <<http://www.cptec.inpe.br/products/climanalise/cliesp10a/index1.shtml>>, Acesso em: 10 de dezembro de 2005.

OLIVEIRA, R. L., VAZEILLE, M., FILIPPIS, A. M. B., 2002, “Oral susceptibility to Yellow fever virus of *Aedes aegypti* from Brazil”, *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 97, n. 3, pp. 437-439.

OMS, 2001, *Yellow Fever*. In: Facts Sheets n. 100, OMS. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/en/>>, Acesso em: 10 de dezembro de 2005.

_____. 2005, *International Travel and Health*. Genebra, OMS.

PIERCE, J. R., WRITER J. V., 2005, *Yellow Jack: How Yellow Fever Ravaged America and Walter Reed Discovered Its Deadly Secrets*. 1 ed. Hoboken, John Wiley & Sons.

TEIXEIRA, L. A., 2001, “Da transmissão hídrica a culicidiana: a febre amarela na sociedade de medicina e cirurgia de São Paulo”, *Revista Brasileira de História*, v. 21, n. 41, pp. 217-242.

THEOPHILIDES, C. N., AHEARN, S. C., GRADY, S, *et al.*, 2003, “Identifying West Nile Virus Risk Areas: The Dynamic Continuous-Area Space-Time System”, *American Journal of Epidemiology*, v. 157, n. 9, pp. 843-854.

TIMMRECK, T. C., 2002, *An Introduction to Epidemiology*. 3 ed. San Bernardino, Jones & Bartlett Publishers.

URQUIDI, D. A., ARAÚJO, E. S. O., YAMADA, M. S. T., *et al.*, 1999, *Manual de vigilância epidemiológica da febre amarela*. Brasília, Ministério da Saúde - FUNASA.

URQUIDI, D. A., ARAÚJO, E. S. O., YAMADA, M. S. T., *et al.*, 2004, *Manual de Vigilância Epidemiológica de Febre amarela*. Brasília, Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde.

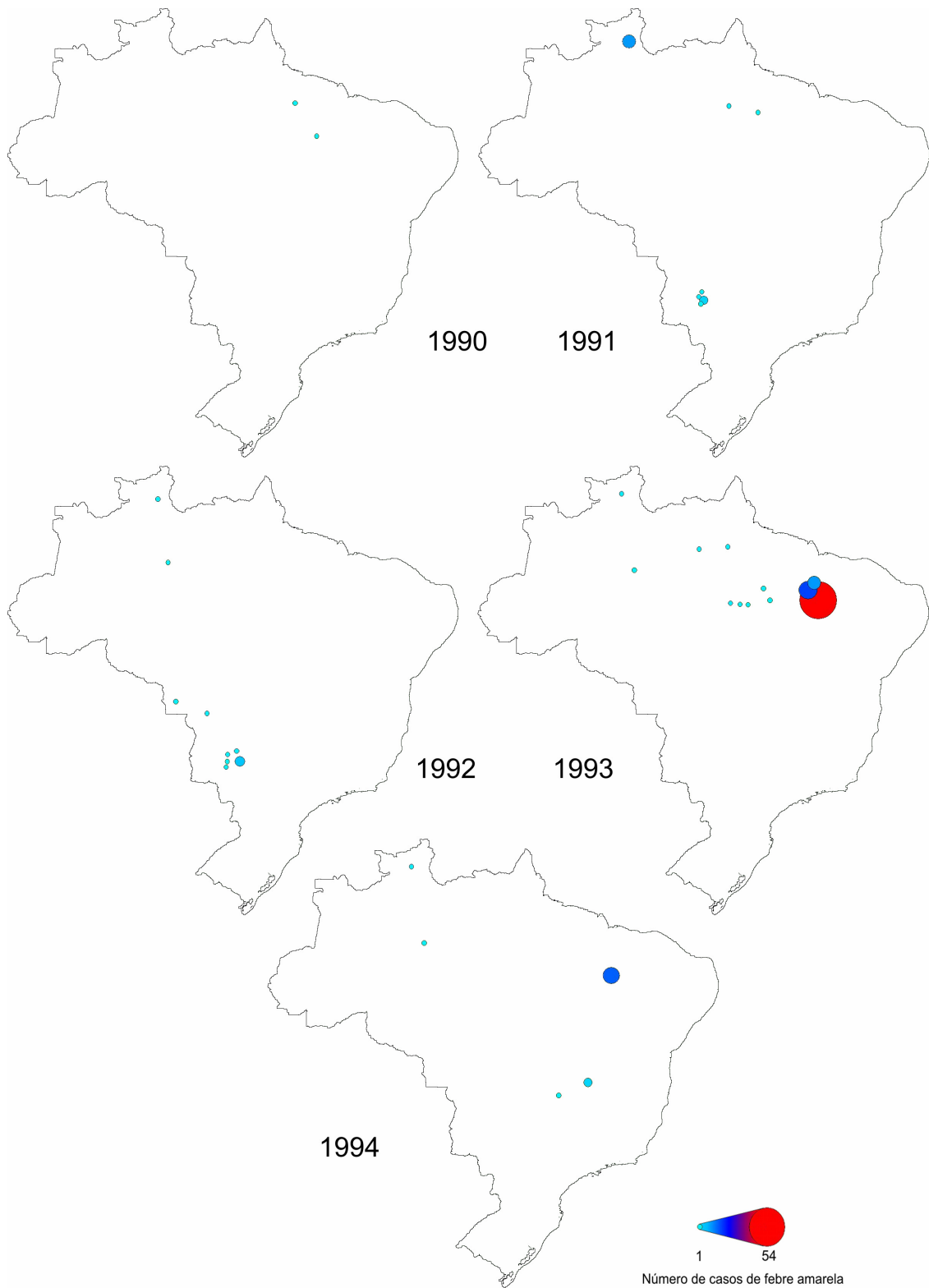
VAINIO, J., CUTTS, F., 1998, *Yellow fever*. 1 ed. Genebra, World Health Organization.

VASCONCELOS, P. F., LUNA, E. J., GALLER, R., *et al.*, 2001, “Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases”, *The Lancet*, v. 358, n. 9276(Jul), pp.91-97.

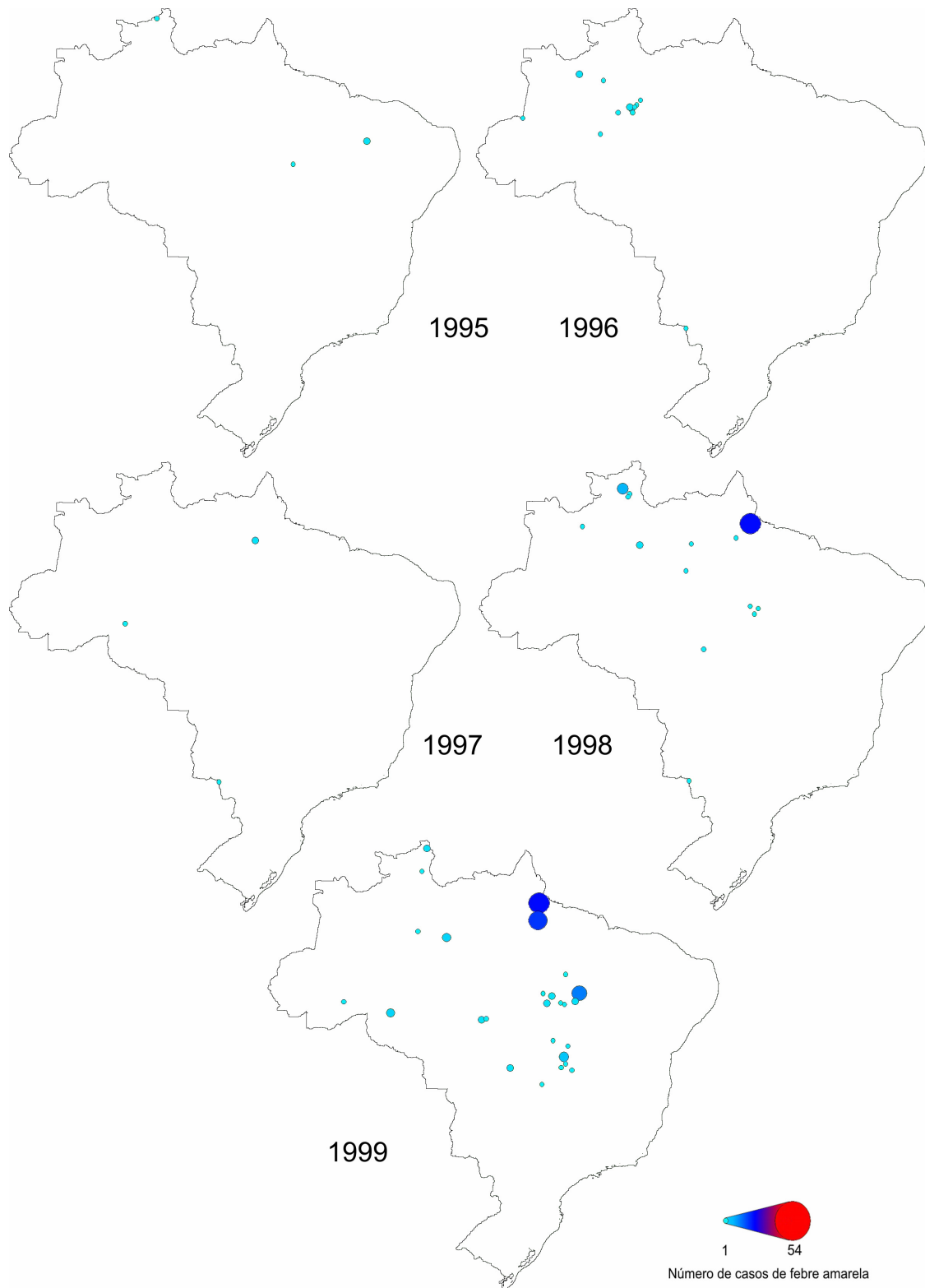
KITWARE, 2005, *Visualization ToolKit*, Nova Iorque. Kitware Inc. Disponível em: < <http://public.kitware.com/VTK/pdf/file-formats.pdf> >, Acesso em: 10 de dezembro de 2005.

YANG, H. M, 2001, *Epidemiologia matemática - Estudo dos efeitos da vacinação em doenças de transmissão direta*. 1 ed. Campinas, editora Unicamp.

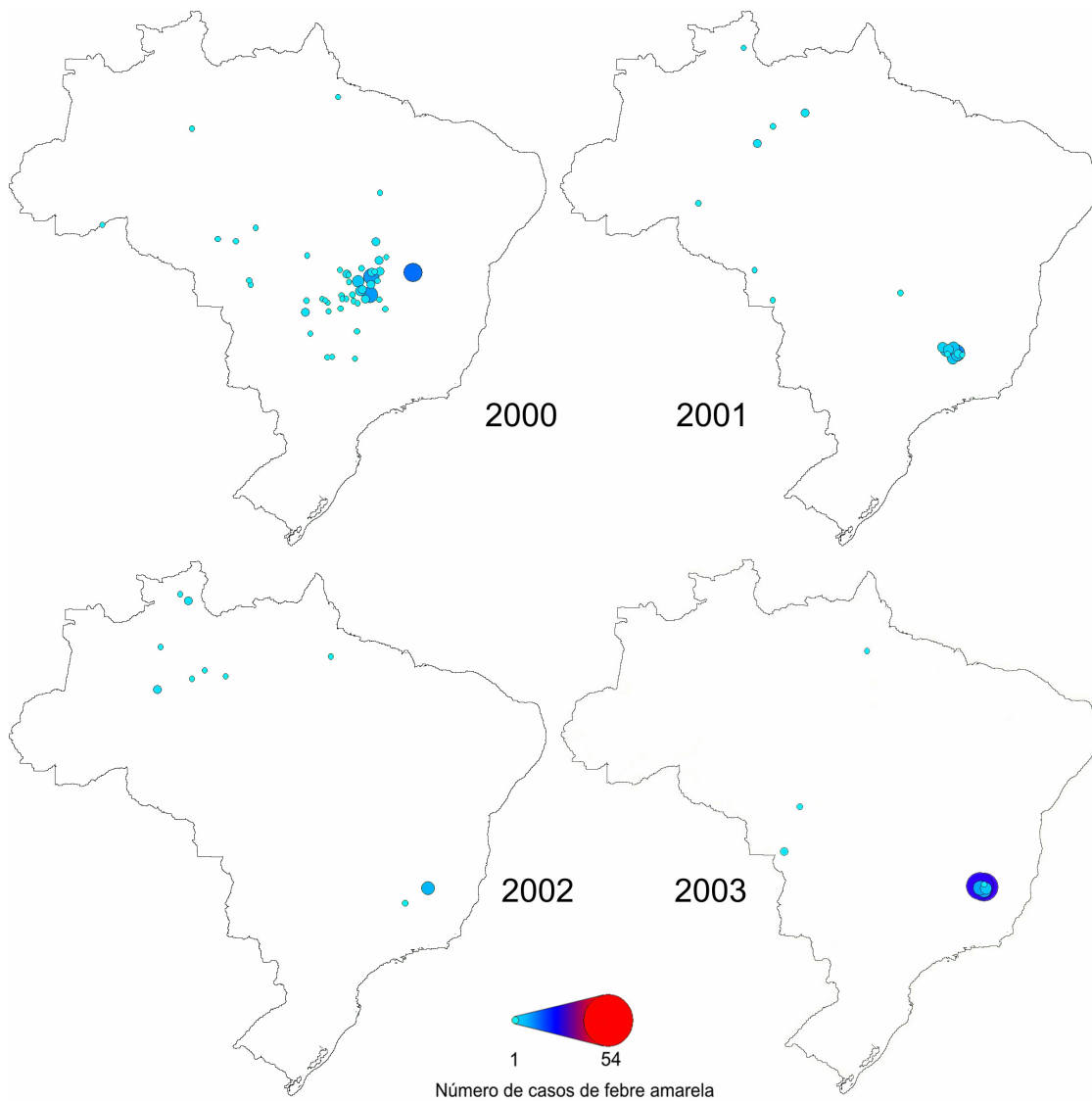
ANEXO



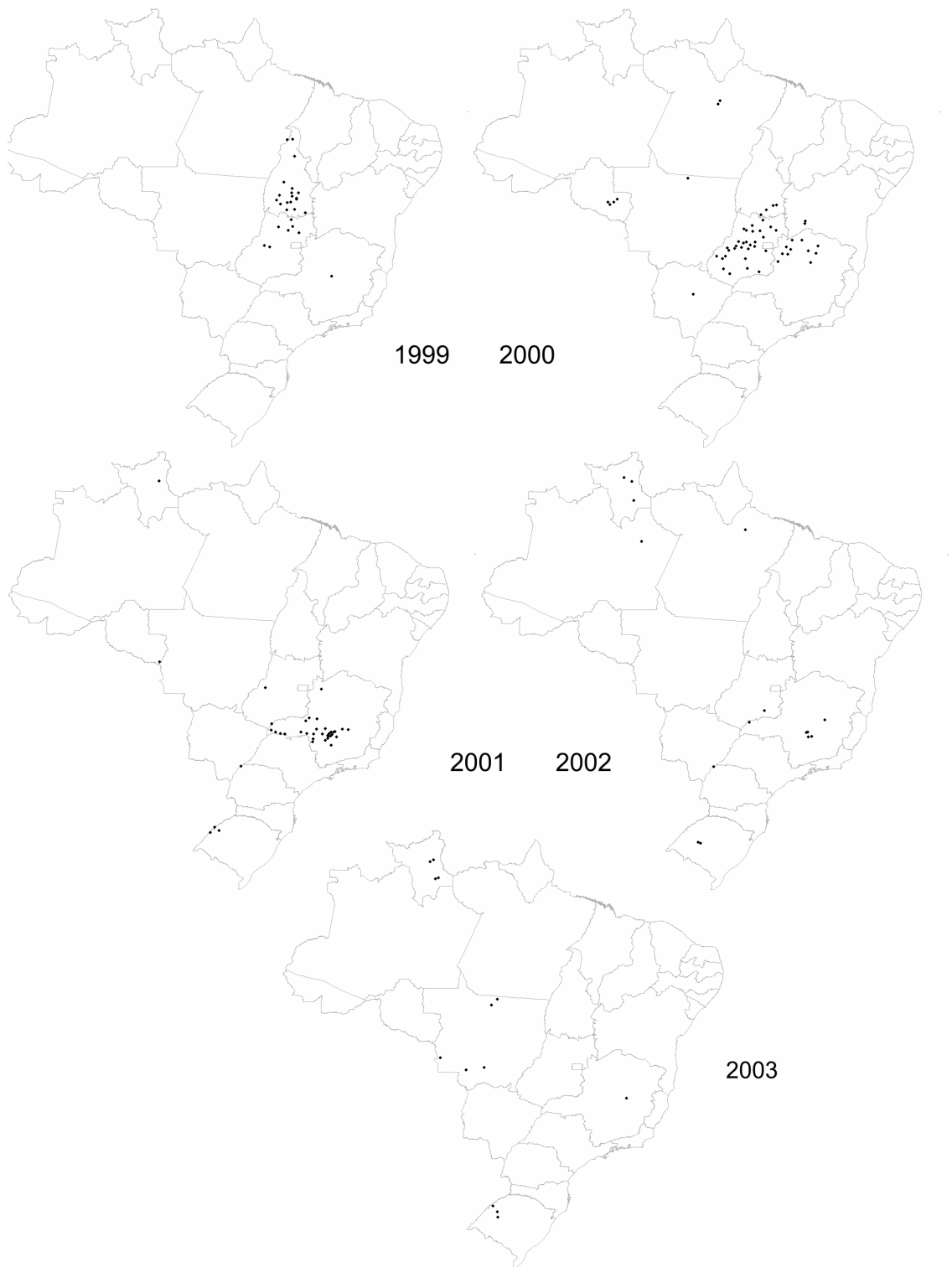
Mapas de casos de febre amarela no Brasil para os anos de 1990 a 1994.



Mapas de casos de febre amarela no Brasil para os anos de 1995 a 1999.



Mapas de casos de febre amarela no Brasil para os anos de 2000 a 2003.



Mapas de epizootias no Brasil para os anos no período de 1999-2003.