

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE FILOSOFIA, LETRAS E CIÊNCIAS HUMANAS
DEPARTAMENTO DE GEOGRAFIA

CARLOS ALBERTO JOSE DE CARVALHO

Os caminhos da febre amarela: o atual complexo patogênico da febre amarela no estado de São Paulo

The pathways of yellow fever: the current pathogenic complex of yellow fever in the state of São Paulo

São Paulo
2021

CARLOS ALBERTO JOSE DE CARVALHO

Os Caminhos da Febre Amarela: o atual complexo patogênico da febre
amarela no estado de São Paulo

Trabalho de Graduação Integrado (TGI)
apresentado ao Departamento de
Geografia da Faculdade de Filosofia,
Letras e Ciências Humanas, da
Universidade de São Paulo, como parte
dos requisitos para obtenção do título
de Bacharel em Geografia.

Área de Concentração: Geografia Física

Orientador: Prof. Dr. Emerson Galvani

SÃO PAULO

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo na Publicação
Serviço de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas da Universidade de São Paulo

C331c Carvalho, Carlos
Os caminhos da febre amarela: o atual complexo
patogênico da febre amarela no estado de São Paulo /
Carlos Carvalho; orientador Emerson Galvani - São
Paulo, 2021.
88 f.

TGI (Trabalho de Graduação Individual)- Faculdade
de Filosofia, Letras e Ciências Humanas da
Universidade de São Paulo. Departamento de Geografia.

1. Febre amarela. 2. Geografia da saúde. 3.
Complexo patogênico. 4. Biogeografia. 5. Epidemia. I.
Galvani, Emerson, orient. II. Título.

]

CARVALHO, Carlos A. J. **Os caminhos da febre amarela:** o atual complexo patogênico da febre amarela no centro-sul do Brasil. Trabalho de Graduação Individual (TGI) apresentado à Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Bacharel em Geografia.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição _____

Julgamento _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____ Instituição _____

Julgamento _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____ Instituição _____

Julgamento _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____ Instituição _____

Julgamento _____ Assinatura _____

“Nas primeiras décadas deste século, quando a febre amarela em sua forma urbana estava em vias de extinção no litoral brasileiro, chamava atenção a febre florestal nos estados do Sul, Rio, Minas, São Paulo. Assinalava-se alguma epizootia em macacos Allouata em uma época em que os desmatamentos estavam em plena atividade e os homens não apresentavam imunidade alguma aos casos de febre amarela que sobrevinham nas cidades. Ora, com as crises econômicas, havia menos homens; menos macacos e menos mosquitos também, em consequência do desmatamento. E a doença propagou-se rapidamente, acompanhando o progresso dos transportes. A epizootia precede a epidemia. Os macacos Allouata calaram-se como que estupefatos por uma mortalidade incomum e seu silêncio impressionou as populações vizinhas.”

Max Corre

Resumo

Objetivo. Estudar a reemergência da febre amarela silvestre no estado de São Paulo e o risco que representa para a reurbanização da doença, considerando a importância da geografia como instrumento de conhecimento sobre uma doença infecciosa que é também expressão da relação do homem com a natureza. O conceito de complexo patogênico, forjado por Max. Sorre nos anos 20 do século passado, nos forneceu um ponto de partida da abordagem geográfica da doença e um método de investigação.

Métodos. A revisão bibliográfica concentrou-se em duas frentes: de um lado, no campo teórico, onde buscou-se artigos que discutem as perspectivas atuais de pesquisa da geografia da doença; de outro lado, a busca centrou-se nos estudos epidemiológicos que revelam a atual distribuição, difusão e determinantes da febre amarela no estado de São Paulo. Para compreender a epidemia da febre amarela no estado de São Paulo, revisitamos o conceito de complexo patogênico, através do qual buscamos entender a doença como o resultado das interações entre determinantes biológicos, ambientais, sociais e o sistema de saúde.

Resultados/Conclusões. A análise realizada indicou que a atualização ou ampliação do conceito de complexo patogênico, proposto por Max Sorre em 1933, tem desafiado a imaginação dos geógrafos, resultando em reformulações tais como complexo sócio-patogênico, complexo tecno - patogênico - informacional, sistema patogênico e sistema patogênico complexo. Por outro lado, com a exceção dos artigos em que epidemiologistas procuram uma articulação interdisciplinar com a geografia, nos estudos epidemiológicos analisados, o espaço como categoria analítica segue reduzido a pouco mais que o local de interação entre o agente causal da doença e o homem. Foi constatado também que o surto massivo de febre amarela silvestre no estado de São Paulo entre 2016 e 2019 teve início no norte do estado e propagou-se para o sul por contágio, indicando que mosquitos e macacos foram responsáveis pela difusão do vírus. O risco de reurbanização da febre amarela, e seus efeitos catastróficos, é reconhecido por diversos estudiosos do tema. O caráter cíclico da doença lança imenso desafio para o futuro próximo.

Abstract

Objective. Study the reemergence of wild yellow fever in the state of São Paulo and the risk it poses for the redevelopment of the disease, considering the importance of geography as an instrument of knowledge about an infectious disease that is also an expression of man's relationship with nature. The concept of pathogenic complex, forged by Max. Smile in the 1920s, provided us with a starting point of the geographical approach to the disease and a method of investigation.

Methods. The literature review focused on two fronts: on the one hand, in the theoretical field, where we sought articles that discuss the current perspectives of research on the geography of the disease; on the other hand, the search focused on epidemiological studies that reveal the current distribution, diffusion and determinants of yellow fever in the state of São Paulo. To understand the yellow fever epidemic in the state of São Paulo, we revisited the concept of pathogenic complex, through which we seek to understand the disease as the result of interactions between biological, environmental, social determinants and the health system.

Results/Conclusions. The analysis indicated that the updating or expansion of the concept of pathogenic complex, proposed by Max Sorre in 1933, has challenged the imagination of geographers, resulting in reformulations such as socio-pathogenic complex, technopathogenic - informational complex, pathogenic system and complex pathogenic system. On the other hand, with the exception of articles in which epidemiologists seek an interdisciplinary articulation with geography, in the epidemiological studies analyzed, space as an analytical category remains reduced to little more than the place of interaction between the causal agent of the disease and man. It was found that the massive outbreak of wild yellow fever in the state of São Paulo between 2016 and 2019 began in the north of the state and spread by contagion to the south, indicating that mosquitoes and monkeys were responsible for the spread of the virus. The risk of reurbanization of yellow fever, and its catastrophic effects, is recognized by several scholars on the subject. The cyclical nature of the disease poses an immense challenge for the near future.

Sumário

1 INTRODUÇÃO	2
2 REFERENCIAL TEÓRICO	10
2.1 Geografia dos médicos	10
2.2 Complexos patogênicos	13
2.3 A distribuição espacial das doenças	19
2.4 A geografia da saúde	33
3 CAMINHOS DA FEBRE AMARELA	46
3.1 O complexo patogênico da febre amarela	46
3.2 A reemergência da febre amarela no estado de São Paulo	59
3.2.1 Antecedentes da reemergência	60
3.2.2 A epidemia de febre amarela no estado de São Paulo	62
4 CONCLUSÃO	81
REFERÊNCIAS	85

1 INTRODUÇÃO

O que pretendemos com este trabalho é abordar a reemergência da febre amarela no estado de São Paulo desde uma perspectiva geográfica. Ao tomar a doença como objeto de estudo, submetemos uma entidade mórbida a uma investigação em que as questões são feitas a partir de determinadas ideias geográficas; de posse dessas ideias, interpretamos o significado dos dados que coletamos sobre a doença.

A febre amarela é uma infecção viral aguda que atinge principalmente o fígado do paciente, e que pode matá-lo em uma semana, e para a qual não há tratamento específico, apenas dos sintomas (febre, dor de cabeça). Do ponto de vista epidemiológico, a febre amarela é entendida como o resultado de uma sequência linear de causa e efeito, em que o vírus amarílico (agente causal) é inoculado na corrente sanguínea de seres humanos (hospedeiro acidental) e de macacos (hospedeiro natural) por determinadas espécies de mosquito (ao mesmo tempo, vetor e reservatório do vírus) que se alimentam do sangue de suas presas, picando-lhes a pele (porta de entrada e de saída do agente). Para que aconteça uma epidemia de febre amarela, é preciso a introdução do vírus numa comunidade não imunizada, a presença de mosquitos aptos a transmitir o vírus, e que a prevenção da doença seja insuficiente e/ou que o manejo da epidemia seja mal conduzido pelas autoridades de saúde pública. A cadeia de transmissão do patógeno pode ser interrompida por meio da imunização da população suscetível, e, eventualmente pelo controle de vetores (CHIPPAUX e CHIPPAUX, 2018, p.).

Do ponto de vista geográfico, a febre amarela é uma entidade mórbida determinada por múltiplos fatores – biológicos, físicos e sociais, que o geógrafo Max Sorre (1933) designou de complexo patogênico. Explicar a área de extensão da febre amarela, seus movimentos de contração ou de dilatação, é um problema geográfico, e para Sorre, uma tarefa fundamental em biogeografia.

Para uma primeira aproximação geográfica sobre a febre amarela, convém que iniciemos com uma visada sobre a sua área de extensão. Os mapas publicados pelo C.D.C. (Centers for Disease Control and Prevention), agência de saúde do governo norte-americano, informam as áreas de febre amarela nos dois continentes onde há risco de transmissão da doença: África e América do Sul.

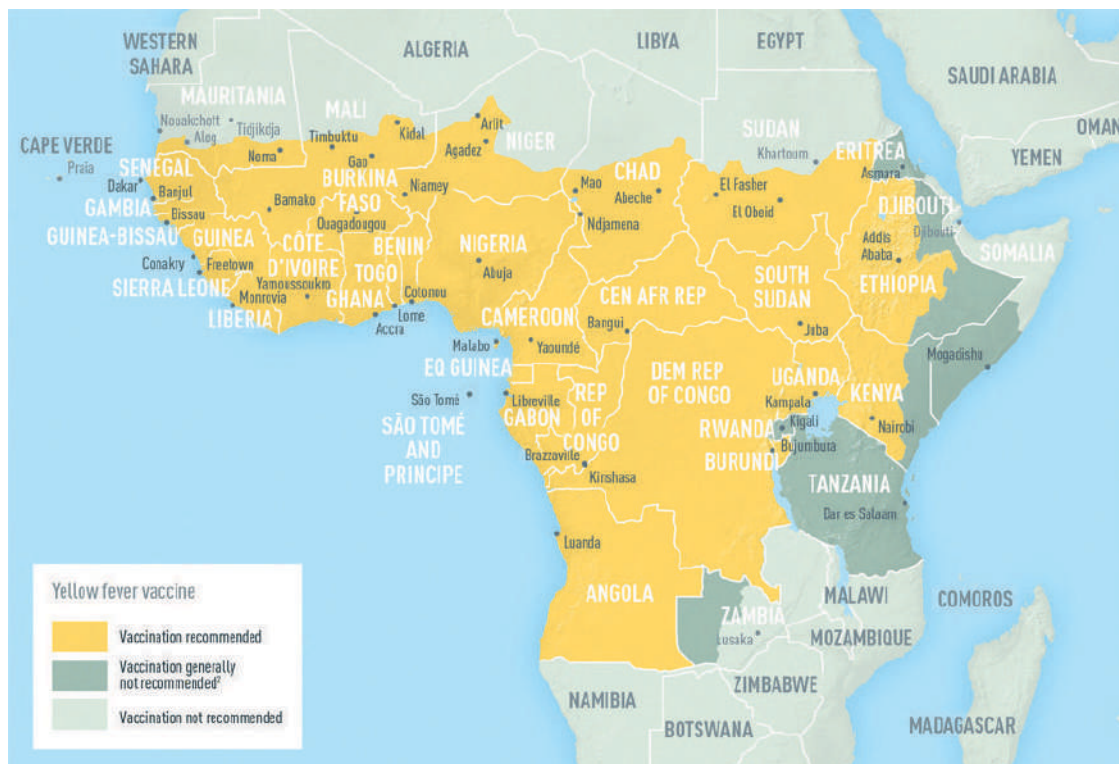


Fig. 1 Áreas com risco de transmissão do vírus da febre amarela na África. Fonte: C.D.C. Centro de Controle de Doenças dos EUA. Este mapa é uma versão atualizada em 2017 do mapa criado em 2010 pelo Grupo de trabalho no risco geográfico da febre amarela da OMS (disponível em: <<https://www.cdc.gov/yellowfever/maps/africa.html>>).

O mapa indica que a febre amarela ocupa os territórios de 34 países africanos. Uma simples visualização do mapa revela o aspecto zonal da febre amarela sobre o continente africano. Se comparássemos o mapa das áreas de risco de transmissão da febre amarela com o mapa dos biomas da África, imediatamente constataríamos que onde há febre amarela tem florestas tropicais ou savanas, de onde se deduz que o clima tropical ou a floresta, ou ambos, são fatores implicados na existência da febre amarela.



Fig. 2 Áreas com risco de transmissão do vírus da febre amarela na América do Sul. Fonte: C.D.C. Este mapa é uma versão atualizada em 2017 do mapa criado em 2010 pelo Grupo de trabalho no risco geográfico da febre amarela da OMS (disponível em: <https://www.cdc.gov/yellowfever/maps/south_america.html>)

O mapa das áreas de risco de transmissão da febre amarela na América do Sul revela a presença do vírus em treze países da América do Sul e Caribe. E novamente, se fizermos o exercício de comparar a implantação visual da febre amarela com o mapa dos biomas da América do Sul, também concluiríamos que existe uma forte correlação espacial entre a doença e fatores ambientais.

Os dois mapas discutidos acima, essencialmente indicam os territórios onde a vacina para a febre amarela é ou não recomendada pela autoridade de saúde estadunidense, mas o mapa da América do Sul indica também as áreas para as quais a vacina para a febre amarela passou a ser recomendada desde 2017, devido a epidemia de febre amarela, e que correspondem a porção oriental do território brasileiro, desde o norte da Bahia até o extremo sul do estado do Rio Grande do Sul. Portanto, o mapa de risco da febre amarela da América do Sul capta uma certa dilatação do complexo patogênico ao longo do tempo, revelando um movimento de expansão da entidade mórbida nas direções leste e sul do país.

Como um ser vivo, a febre amarela se movimenta. A dispersão dos mosquitos, que são ao mesmo tempo, vetores e reservatórios do vírus, é a principal razão desse movimento. Em busca de alimento e de condições adequadas para sua reprodução, parte da população de uma comunidade de mosquitos migra para longe, colonizando novas áreas, desde que lhe sejam favoráveis.

Uma das grandes controvérsias envolvendo a febre amarela era sobre sua origem, se a doença seria originária das Américas ou da África. Com a revolução da biologia molecular, foi possível desvendar o enigma e um consenso formou-se sobre o assunto: o vírus da febre amarela é nativo da África, de onde emergiu por volta de 3.000 anos atrás (CHIPPAUX e CHIPPAUX, 2018; THOISY et al., 2020, p.2). Milhares de anos depois de ter divergido de seu ancestral numa floresta do leste da África, o vírus conseguiu superar a barreira a oeste, o Oceano Atlântico, e iniciou a colonização das florestas tropicais do continente americano, onde encontrou mosquitos nativos competentes para a transmissão viral. A febre amarela cruzou o oceano conduzida por mosquitos *Aedes aegypti* embarcados em navios negreiros (THOISY et al., 2020, p.2).

A primeira epidemia descrita no Brasil ocorreu em 1685, em Recife e Olinda (COSTA, 2011, p.11), e, por muitos anos, as epidemias de febre amarela nas cidades portuárias representaram um grave problema de saúde pública e um entrave ao comércio, pois a principal medida de contenção contra a febre amarela era a imposição de quarentena aos

navios (CHIPPAUX e CHIPPAUX, 2018, p.7). A quarentena como método de prevenção da febre amarela foi abolida somente no final do século XIX, quando a controvérsia sobre o modo de transmissão da doença – se ocorria pelo contato humano, pela água, pelo ar ou por meio de picada de mosquito –, foi resolvida com a demonstração da transmissão vetorial em 1900 (CHIPPAUX e CHIPPAUX, 2018, p. 3).

Até o início do século XX, não se conhecia o agente infeccioso responsável pela febre amarela; cientistas de vários países procuravam por uma bactéria desconhecida, mas o agente patogênico era ainda menor: um vírus, descoberto em 1901. O desafio seguinte, a produção da vacina contra a febre amarela, exigiu mais três décadas para ser vencido. Fioravanti (2018) explica o início da vacinação contra a febre amarela no Brasil do seguinte modo:

Em busca de uma vacina, uma equipe da Fundação Rockefeller trabalhou em Nova York para atenuar a ação do vírus, por meio de sucessivas passagens em macacos Rhesus e em embriões de galinha, e em 1937 chegou à cepa – ou variedade – atenuada e segura, conhecida como 17D. Aplicada em macacos Rhesus, a 17D não causava os sintomas da doença nem encefalite, um dos efeitos do vírus, e estimulava a produção de anticorpos em quantidades suficientes para deter o avanço da doença – e com ela se fez a primeira vacina eficaz contra a febre amarela. Depois de aplicada em 100 voluntários da própria fundação, a vacina foi trazida para o Brasil em 1937, testada inicialmente em 200 pessoas no Rio de Janeiro e depois ampliada para outros estados; em meados da década de 1940, cerca de 2 milhões de pessoas já haviam recebido a vacina produzida com a cepa 17D (FIORAVANTI, 2018, p.17).

Oswaldo Cruz não esperou pela vacina, e, no início do século passado, empreendeu uma campanha de erradicação do mosquito na cidade do Rio de Janeiro, demonstrando que a doença poderia ser contida por meio da força de um exército de “mata-mosquitos” mobilizado para eliminar os focos de *A. aegypti*. A campanha promovida pela fundação Rockefeller deu sequência à guerra contra o mosquito, que foi concluída pelo governo federal em 1942, quando a febre amarela foi erradicada das cidades brasileiras. Mas, antes mesmo que isso acontecesse, em 1932, o ciclo silvestre da febre amarela foi descoberto no Vale de Canaã, no estado do Espírito Santo.



Figura 3 Mapa da rota da disseminação da onda epizootico-epidêmica da febre amarela no Brasil – 1932-1942. (COSTA et al. 2011, p. 14).

Diferentemente das epidemias urbanas com as quais o país aprendia a se defender, durante a grande epidemia de febre amarela de 1932-1942, o vírus surgiu em áreas florestadas, onde mosquitos silvestres, atuando como vetores e reservatório, causaram a epizootia entre macacos e infectaram seres humanos que viviam nas imediações de matas, e principalmente aqueles que trabalhavam em seu interior.

O vírus emergiu em três estados diferentes num curto intervalo de tempo: a epidemia teve início em 1932, quando o vírus emergiu no Vale de Canaã, no estado do Espírito Santo, em domínio de Mata Atlântica, e avançou para norte, alcançando o sul do estado da Bahia em 1934, e, no ano seguinte, avançou pela borda leste do estado de Minas Gerais; o segundo foco surgiu no estado do Mato Grosso em 1934, seguiu rumo ao sul, atingindo partes do território do Paraguai e Argentina, alcançando o norte do Rio Grande do Sul, e, o oeste do estado de Santa Catarina, em 1940; o terceiro foco, deflagrado em 1935, no estado de Goiás, propagou-se rapidamente atingindo o oeste do estado de Minas Gerais e, em seguida, invadir o norte do estado de São Paulo.

No ano seguinte, em 1936, a febre amarela dominou todo o estado de São Paulo; o foco ocidental transbordou para a Região Sul, com um ramo avançando pelo noroeste do estado do Paraná e outro pelo litoral do estado, e por esta via alcançou o litoral norte de Santa

Catarina em 1938; de um segundo foco, originado na zona noroeste do estado de São Paulo, partiu um ramo para o sul de Minas Gerais e outro seguiu na direção da Capital do estado, e dali atingiu o vale do Paraíba, em 1938. Ao mesmo tempo, um foco no sul de Minas Gerais atingiu o estado do Rio de Janeiro, de onde seguiu pelo vale do Paraíba, alcançando o estado de São Paulo. Um último foco teve lugar no Rio de Janeiro, em 1939, espalhando-se para o leste de Minas Gerais e para o sul do Espírito Santo, em 1940, como que ensaiando um retorno ao vale de Canaã.

O país estava próximo da vitória contra a febre amarela, que periodicamente assolava as cidades brasileiras, quando conheceu sua forma silvestre. Sabe-se hoje que a febre amarela apresenta dois ciclos distintos: o urbano, no qual o vírus é mantido pelo *A. aegypti* que o transmite diretamente ao homem, que se torna fonte de infecção para novos mosquitos (LACERDA et al. 2021, p.1), e o ciclo silvestre, que ocorre nas matas, onde os mosquitos silvestres infectam macacos – hospedeiros e amplificadores do vírus, e do qual o homem participa apenas ocasionalmente (MASCHERETTI et al. 2013, p. 881). O homem conecta os dois ciclos, como se nota no modelo epidemiológico da febre amarela.

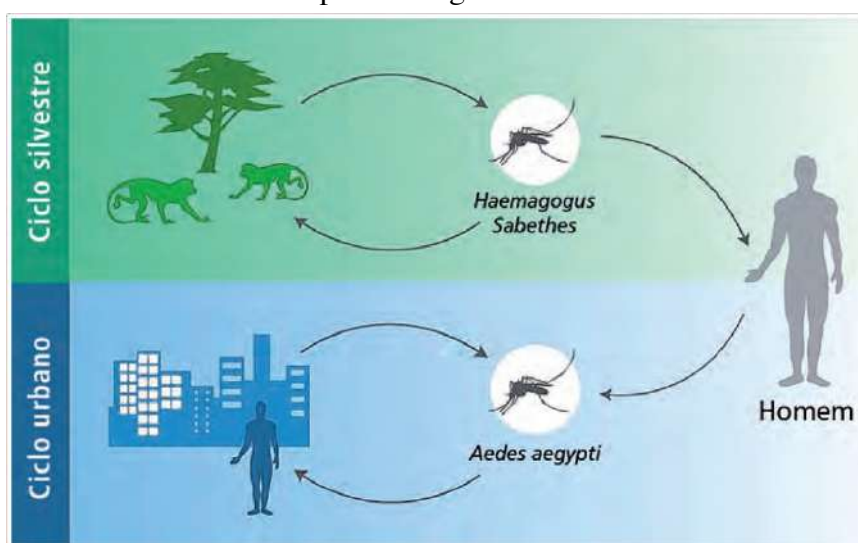


Figura 4. Os dois ciclos de transmissão do vírus da febre amarela: um urbano, do tipo homem- mosquito-homem, no qual o *A. aegypti* é o principal vetor; e outro silvestre, mais complexo, no qual diferentes espécies de mosquitos silvestres atuam como vetores, e macacos participam como hospedeiros (Brasil, 2014, p. 10).

Terminada a grande epidemia, o vírus permaneceu silencioso em toda a região centro-sul do país pelas seis décadas seguintes. Com o progressivo desmatamento da Mata Atlântica, restou à Amazônia o papel de reservatório do vírus; sua baixa densidade demográfica, somada a disponibilidade da vacina, e a erradicação do *Aedes aegypti* em 1958 (COSTA, 2011, p.11)

modificaram a percepção sobre a doença no país: a febre amarela aparecia como um problema regional de saúde, restrito à Amazônia, e também por isso, de menor visibilidade.

No final do século XX, as coisas começaram a mudar, pois “dados epidemiológicos indicam o ressurgimento de áreas de circulação do vírus na África Ocidental e nas Américas, nos últimos 20 anos” (MASCHERETTI et al. 2013, p. 881). No Brasil, a reemergência do vírus da febre amarela tem sido reportada na região extra-amazônica desde 1998.

Nota-se (...) o aumento do número de casos e expansão da área de transmissão da doença, a partir de 1998, com ativação de focos em áreas até então indenes e a ocorrência de surtos nos estados do Pará e Tocantins e no Parque Nacional da Chapada dos Veadeiros, em Goiás, em 2000. Desde então, há relatos de transmissão nos estados do Acre, Amazonas, Bahia, Goiás, Minas Gerais, Mato Grosso, Pará, Tocantins e no Distrito Federal (MASCHERETTI et al, 2013, p.).

No início do século XXI, o vírus pareceu repetir o mesmo caminho da grande epidemia da década de 1930:

(...) observou-se uma explosão de múltiplos focos de atividade do vírus da febre amarela em vários pontos do país, em lugares que se encontravam silenciosos há mais de quatro décadas; surgiu no Centro-Oeste, passando pelo sudoeste da Bahia, norte de Minas Gerais, noroeste de São Paulo, despontando também, em 2001, em Estados da Região Sul (Paraná e Rio Grande do Sul), repetindo o caminho percorrido pelo vírus na década de 1930 (COSTA et al., 2011, p. 21)

Uma década depois de ser reativada fora da área considerada endêmica, a febre amarela irrompeu pelo estado de São Paulo:

A ocorrência de FAS se amplia no Brasil, em 2008, a partir do registro de óbitos em PNH e casos e óbitos em humanos em São Paulo e Rio Grande do Sul. (...) Após quase cinquenta anos de silêncio epidemiológico, houve a confirmação de dois casos autóctones de FAS nos municípios de Santa Albertina e Ouroeste, em 2000, e suspeita de epizootia em Miguelópolis, em 2003. A circulação do vírus no estado foi confirmada em 2008 com uma epizootia nos municípios de Mendonça, Nova Aliança e Urupês e dois casos humanos autóctones em Luiz Antônio e São Carlos. (...) O início da transmissão de FAS na região de Botucatu foi detectado em fevereiro de 2009, área sem recomendação de vacinação, evento que foi considerado emergência de saúde pública de importância nacional pelo Ministério da Saúde. (MASCHERETTI et al, 2013, p.).

A reemergência contínua do vírus da febre amarela, iniciada em 2014, tem resultado em sua disseminação generalizada e um longo período de transmissão. A zona de transmissão se expandiu do polo endêmico da doença na Amazônia para a costa atlântica brasileira, onde o vírus não havia sido registrado há mais de 60 anos (ILACQUA et al., 2021). Segundo o

Ministério da Saúde, desde o início de 2017 foram confirmados 779 casos, 262 deles resultando em mortes - o maior surto de febre amarela silvestre da história do Brasil (CARNEIRO, 2018). Em 2018, a febre amarela matou 176 pessoas no estado de São Paulo, e todo o seu território era considerado área de risco pela Vigilância Epidemiológica, em seu último relatório publicado em 2019.

Há um consenso entre especialistas, que a reemergência extra-amazônica da febre amarela silvestre representa uma grave ameaça de reurbanização da febre amarela no país, devido a presença disseminada de mosquitos potencialmente transmissores do vírus em bairros mais pobres. Almeida (2016, p. 407) afirma que “a presença de *Ae. albopictus* em áreas silvestres próximas a áreas urbanas pode representar uma grande ameaça à transferência do vírus da febre amarela do ambiente rural/silvestre para as cidades, o que tem sido enfatizado há cerca de 20 anos (...). No Brasil, tanto *Ae. albopictus* quanto *Ae. aegypti* demonstraram competência vetorial para o vírus da febre amarela.”

O foco deste estudo é a onda epidêmica e epizootica de febre amarela que varreu o estado de São Paulo entre 2016 e 2019. O estudo se inscreve dentro do campo da geografia da saúde, e o conceito de complexo patogênico é o principal referencial teórico, que tem sido revisitado pelos geógrafos nas últimas décadas, como veremos na próxima seção.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Geografia dos médicos

A descrição da distribuição espacial das doenças e a análise de correlações entre doenças e elementos do ambiente, notadamente do clima, são práticas anteriores ao surgimento da moderna ciência geográfica. Até o início do século XX, esses estudos eram realizados essencialmente por médicos.

Na era moderna, considera-se a obra do médico alemão Ludwig Finke, *Versuch einer allgemeinen medicinisch-praktischen Geographie* (1792) o marco inicial da geografia médica foi a primeira publicação a relacionar saúde e geografia. Finke dividiu o campo da geografia médica em três áreas: geografia das doenças, geografia da nutrição e geografia da atenção médica (BOUSQUAT e COHN, 2004). A geografia médica é obra de médicos; foi apenas no

início do século XX que os geógrafos tomaram o campo da saúde como objeto de pesquisa.

Do século XVII até o final do século XIX, as doenças transmissíveis ou epidêmicas eram entendidas como originárias de miasmas, isto é, de vapores oriundos da decomposição de matéria orgânica depositada no solo e na água contaminada. A teoria miasmática – também chamada de “aerismo” – argumentava que o germe penetrava no corpo humano através do sistema respiratório, ao inalar os vapores pútridos, portanto, com evidente conotação ambiental. Tal concepção sobre o processo saúde-doença, que presumia uma síntese entre medicina e conhecimentos sobre o ambiente, possibilitaria o surgimento e a consolidação das ideias higienistas que viriam caracterizar a história da saúde pública (BOUSQUAT e COHN, 2004) e a história das reformas urbanas de grandes cidades tanto na Europa como no Brasil.

No caso da febre amarela, seu modo de transmissão foi objeto de controvérsia até o final do século XIX; alguns acreditavam que a doença fosse transmitida pela água, tal qual o cólera; outros supunham que a transmissão se dava por contato humano; e havia quem atribuísse a contaminação por miasmas (Chippaux e Chippaux, 2018, p.2). A cada novo surto epidêmico, ressurgia o debate sobre a origem e transmissão da febre amarela.

Foi após um surto de febre amarela nos Estados Unidos, no final do século XVIII, que o médico Valentine Searman publicou o primeiro mapa de uma epidemia de febre amarela.

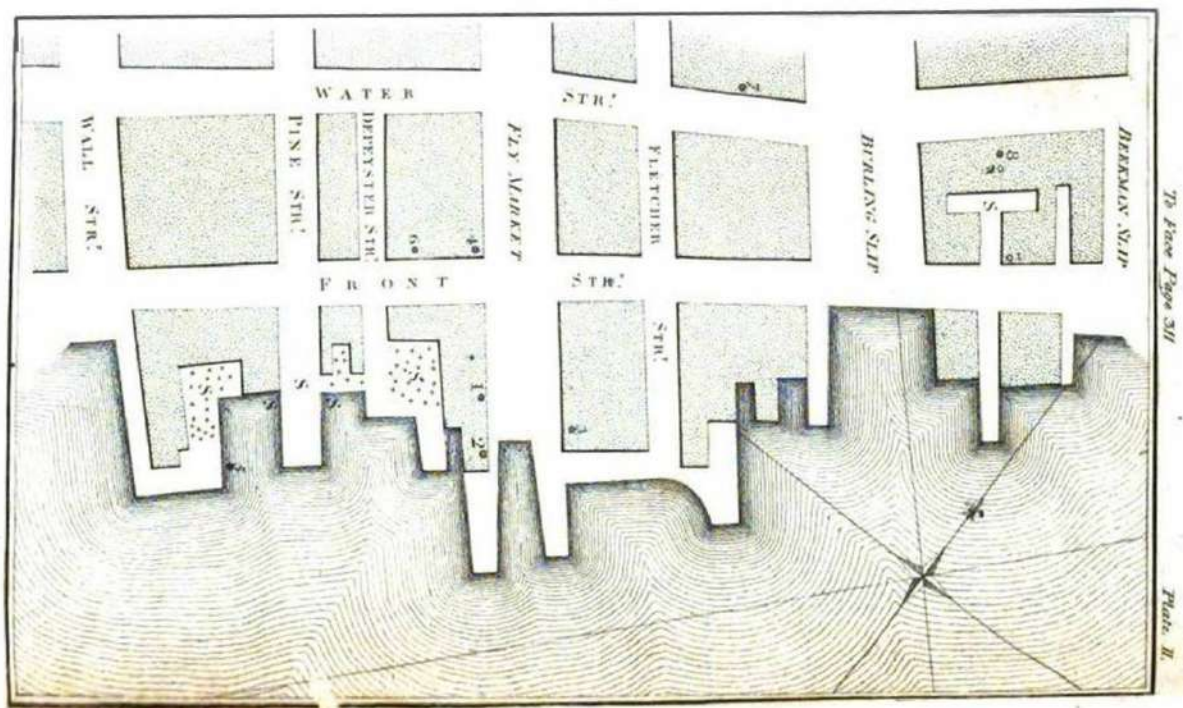


Fig 5. O mapa de Searman da epidemia da febre amarela em Nova Iorque (1796-1797) representava com pontos a localização dos mortos (em vermelho) e doentes (em cinza)

e a letra “S” indicava prováveis locais de contágio ou de emissão de miasmas. (ALTONEN, 2021).

Seaman tentava responder se a doença era de origem estrangeira ou doméstica; admitia que a doença se devia a algum tipo de atividade humana relacionada à formação de áreas insalubres saturadas de resíduos humanos, o eflúvio, que juntos formariam o miasma necessário para que a doença se espalhasse da borda da água para o continente e para as comunidades próximas desta parte da cidade de Nova York. Apesar desse uso muito precoce de mapas para entender a doença, levaria mais um século para os cientistas provarem que o mosquito era a causa da epidemia (ALTONEN, 2021).

Nas últimas décadas do século XIX, o trabalho de bacteriologistas como Koch e Pasteur, inspirou um novo paradigma para a explicação do processo saúde-doença que se tornou dominante no campo da saúde, suplantando a teoria miasmática; de acordo com o paradigma médico-biológico, as doenças infecciosas são transmitidas ao homem por germes ou micróbios adquiridos através do contato direto com pessoas doentes ou com objetos infectados pelos doentes, ou ainda, de forma indireta, pela transmissão por outros animais, os vetores da doença. Dessa concepção nasceu a noção de cadeia epidemiológica (PICHERAL, 1982), isto é, o modelo explicativo utilizado em epidemiologia para analisar o processo de propagação de doenças transmissíveis (fonte de infecção, via de eliminação, via de transmissão, porta de entrada, susceptível).

Na virada para o século XX, com a difusão do novo paradigma de saúde, o espaço como categoria analítica perderia a centralidade na explicação da doença, reduzido a local de interação entre o agente causal da doença e o homem (BOUSQUAT e COHN, 2004).

Na conformação da saúde pública como campo científico, o enfoque médico-biológico prevaleceu sobre enfoques sociopolíticos e ambientais (BUSS e PELLEGRINI FILHO, 2007; p. 79). Se o espaço perdia a centralidade na explicação do processo-saúde, igualmente as relações entre os homens em suas interações com o espaço perderam o lugar na explicação da produção da doença.

Até a primeira guerra mundial, a geografia médica era um campo de conhecimento produzido por médicos e para médicos; com a difusão do novo paradigma médico-biológico-individual, o interesse dos médicos pela geografia médica parece ter diminuído; ao mesmo tempo em que os geógrafos, desinteressados no tema, permaneceram ausentes e calados (PICHERAL, 1982).

Segundo Picheral (1982), os pais da geografia no século XIX teriam concordado com a opinião peremptória e inequívoca do Dr. Navarra, publicado em um artigo nos *Annales de Géographie* de 1904, de que a geografia médica era uma palavra muito grande para uma coisa pequenina, e que não se poderia chamar de ciência a uma coleção de fatos instáveis e contingentes dos quais não teria surgido nenhuma ideia geral.

O silêncio da geografia no campo da saúde durou até Max Sorre lançar as bases científicas da geografia das doenças no artigo *Complexes pathogènes et géographie médicale*, publicado nos *Annales de Géographie* de 1933.

2.2 Complexos patogênicos

No início dos anos trinta do século passado, Maximilien Sorre desenvolveu o conceito de “complexo patogênico” para instrumentalizar cientificamente a parte da geografia médica dedicada ao estudo das doenças que são transmitidas nas interações entre o homem e o ambiente. M. Sorre explica seu propósito do seguinte modo:

“Procuramos encontrar um conceito que, ao expressar a solidariedade do homem com o meio biogeográfico, pudesse servir como um princípio orientador no estudo desta parte da geografia médica. Isto nos levou a desenvolver o conceito do complexo patogênico” (SORRE, 1933, p. 2, tradução nossa).

Ainda que tivesse escolhido manter o termo “geografia médica” (PICHERAL, 1982), Max Sorre introduziu uma abordagem geográfica na geografia das doenças, tanto na determinação das áreas concernentes, quanto no estudo dos sistemas de transmissão específicos de determinados meios climáticos e biológicos (GEORGE, 1978, p. 642).

Para ir além dos limites da representação da áreas de ocorrência de doenças e da análise de suas correlações com elementos climáticos, Sorre (1933, pp. 1-2) argumentou que o clima não é todo o meio geográfico, e que não se poderia mais conceber o homem vivendo e se movendo num meio inerte, caracterizado unicamente por suas propriedades físicas e químicas, enfatizou que o nosso verdadeiro meio é a vida universal.

Sorre distinguiu três classes de doenças: as relacionadas ao clima isoladamente; aquelas que dependem do ambiente biológico natural; e aquelas que dependem do meio antropogeográfico. São essas últimas que Sorre tomou em consideração na elaboração conceitual do conceito de “complexo patogênico”, através do qual visou representar a solidariedade do homem com o meio biogeográfico, imaginando que assim pudesse servir de

fio condutor no estudo das doenças produzidas na relação entre o homem e o espaço geográfico.

Max Sorre (1933, pp. 5-6) explicou sua escolha lexical usada na elaboração do conceito “complexo patogênico”: *complexe* ao invés de *associação* para eliminar qualquer ideia de finalidade em vista de um bem comum; o homem participa, ao mesmo tempo, como paciente e como agente do complexo, que é constituído por agrupamentos que incluem todo tipo de organismo; *patógenos*, porque sua existência implica na produção de doenças no homem.

Simon (2015, p. 254-5) destacou que o conceito de complexo patogênico designa diversos atores que interagem na produção de uma doença (germes infecciosos, insetos vetores, homens e animais hospedeiros, condições ambientais etc), e contextualiza a geografia médica de Sorre em seu programa mais vasto de ecologia humana que visava a elucidação das relações entre o homem e o meio, este entendido como ambiente, isto é, o conjunto das condições exteriores ao homem e todos os seus componentes (climático, biológico e social).

Para MENDONÇA et al., (2014), o conceito de complexo patogênico apresentou como novidade a inclusão do meio social como mais um determinante na explicação das doenças; o meio natural e o meio vivo confirmam as perspectivas anteriores acerca da determinação natural das doenças; o meio social desloca o que antes estava centrado exclusivamente na natureza para o humano. O homem não participa apenas passivamente como paciente, ele também pode atuar sobre o destino do complexo patogênico, tal como Sorre (1933) destacou:

L’homme peut agir sur la destinée du complexe. Il modifie les conditions de milieu d’un des termes intermédiaires: c’est ce qu’il fait quand il détruit les gîtes de moustiques. Il stérilise le complexe, comme lorsqu’il applique en grand la quininisation au traitement du paludisme. Il modifie les conditions de vie de l’agent infectieux en agissant sur le terrain physiologique, comme lorsqu’il élève le niveau de vie des populations atteintes par la fièvre jaune ou la malaria (SORRE, 1933, p. 13).

Assim, de acordo com Bousquat e Cohn (2004, p. 557):

pela primeira vez se tinha uma formulação de caráter histórico e que se propunha mediar a relação meio-homem-doença. Nesse recorte, o papel do homem não se restringia à função biológica em uma cadeia de doença; ou seja, ele não é considerado apenas hospedeiro ou vetor; o homem "é sujeito na transformação do ambiente".

Santos (2012), em sua tese de doutorado, *Complexo patogênico da Hanseníase no*

Mato Grosso, guiou-se pela perspectiva aberta por Max Sorre para explicar produção da endemia de hanseníase nas cidades de Cuiabá e Várzea Grande, no estado de Mato Grosso. O diagrama seguinte, reproduzido de sua tese, destaca os três conjuntos componentes do complexo patogênico superpostos, atravessados por setas representativas das interações entre eles, e, como destaque, a localização do núcleo do complexo formado na intersecção do biológico e do social, tangenciado pelo plano físico ou abiótico.

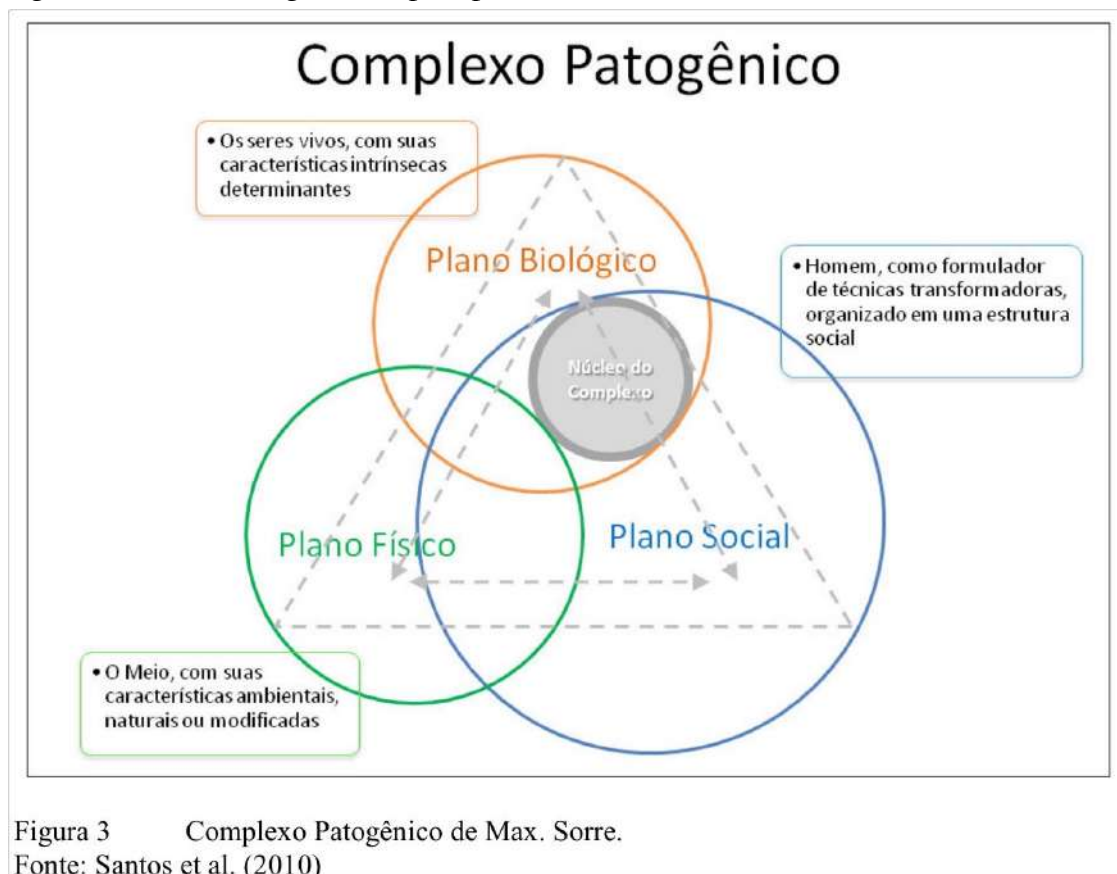


Figura 6. Complexo Patogênico. Fonte do diagrama: SANTOS, et al. Geografia da Saúde e o Complexo Patogênico de Max. Sorre. In: XVI Encontro Nacional de Geógrafos, 2010, Porto Alegre. Anais do XVI Encontro Nacional de Geógrafos, 2010.

Santos (2012, p. 111) propôs a hipótese de que a hanseníase estava relacionada com fatores sócio-econômicos e ambientais e, usando técnicas de análise fatorial para a seleção das variáveis implicadas na produção da doença, e em seguida, executando modelos de regressão espacial, produziu um mapa de risco e demonstrou evidências da importância das condições sócio-econômicas e das formas de uso da terra na produção da hanseníase.

Pickenhayn (2008), descreve o complexo patogênico como um método original, que permitiu associar entre si a etologia de agentes, vetores, reservatórios, hospedeiros e o homem, em geral desempenhando mais de um papel, junto com aspectos físicos e sociais do

meio” (PICKENHAYN, 2008, nossa tradução), e os resumiu como sistemas especializados que envolvem um conjunto de elementos biológicos e ambientais em torno de uma doença definida cujo paciente é o homem.

O termo “complexo patogênico” exige o nome da doença como complemento. Assim, nos referimos aos complexos patogênicos da dengue, da malária e também do complexo patogênico da febre amarela. A escolha por designar o complexo patogênico pelo nome da doença e não pela denominação do agente patogênico foi a forma encontrada para enfatizar a perspectiva antropocêntrica da geografia médica de Max Sorre:

Por conveniência, chamaremos os complexos pelo nome do "vetor principal" e falaremos do complexo *Glossina palpalis*, do complexo *Anopheles*, do complexo *Pulex cheopis* (poderíamos dizer complexo de doença do sono, complexo de malária, complexo de peste, etc, de um ponto de vista mais claramente antropocêntrico) (SORRE, 1933, p. 4-6, nossa tradução).

Assim, o complexo patogênico também poderia ser identificado pelo vetor principal, o complexo patogênico do *Aedes aegypt*, por exemplo, e nesse caso específico, aumentaria a complexidade do estudo, haja visto que esse mosquito é vetor de mais de uma doença viral.

De acordo com Sorre, a resposta ao problema da distribuição espacial de uma doença infecciosa como a febre amarela é um trabalho de biogeografia; explicar a área de extensão de uma endemia ou epidemia é o mesmo que definir a extensão do complexo patogênico, com seus movimentos de contração ou de dilatação, é resolver um problema de ecologia, é um trabalho fundamental de geografia biológica, ou seja, é preciso revelar as circunstâncias exteriores que favoreceram ou contrariaram a constituição do complexo ou sua manutenção (SORRE, 1933, p. 18).

Simon (2015, p. 262) destacou que o conceito complexo patogênico não se limita a características técnicas; ao estabelecer uma relação dialética entre uma dimensão unitária e uma pluralidade de atores, aparece como uma unidade biológica que torna legível a diversidade e a profusão do mundo vivo, garantindo desse modo o seu escopo heurístico: uma entidade híbrida onde se entrecruzam o humano e o natural.

Max Sorre destacou o sentido ecológico do conceito de complexo patogênico depois de apresentar exemplos de complexos patogênicos como séries lineares reduzidas a um número limitado de termos; então explicou que “as associações patogênicas são muitas vezes inextricavelmente enredadas” e que “sua penetração mútua se deve ao grau mais ou menos

restrito de especificidade daqueles de seus membros que vivem em um estado de parasitismo”; Sorre exemplifica: “o mesmo inseto pode servir como vetor para vários agentes infecciosos; o mesmo hematozóiode, ao contrário, pode ser transportado por várias espécies de insetos; finalmente, o agente vetor pode estar ligado a vários hospedeiros” (Sorre, 1933, p. 8).

No atual complexo da febre amarela no Brasil, por exemplo, o vírus integra diferentes espécies de mosquitos silvestres como vetores, que por sua vez integram diferentes mamíferos, especialmente macacos como hospedeiros e amplificadores do vírus e, episodicamente, integra também seres humanos ao complexo como pacientes e, frequentemente, como agentes. O mosquito é o elemento mais sensível na ecologia do complexo patogênico. Max Sorre explica o porquê:

Em geral, o agente vetorial é o mais sensível, e suas exigências desempenham o papel determinante na ecologia do complexo. Sua influência não está limitada às condições de vida do patógeno, variações sazonais, geográficas ou étnicas do organismo humano. Estamos diante de um problema muito delicado de sinecologia e da maior importância prática. Vamos lançar alguma luz sobre isso retomando o estudo dos complexos *Stegomyia fasciata*, *Anopheles* (*Species varia*) e *Glossina palpalis* em alguns detalhes. Os hábitos e condições de vida do *Aedes calopus* (antigo *Stegomyia*) foram cuidadosamente estudados por estudiosos norte-americanos, brasileiros e franceses. Este inseto vive em estreita associação com os seres humanos. Como um mosquito da cidade, ele não se afasta muito das casas; a fêmea precisa de sangue humano para desenvolver seus ovos. Mas todos os observadores notaram sua extrema sensibilidade às variações de temperatura. Sua atividade ótima está em 28° a 39°, o calor é fatal. A temperaturas entre 12° e 14°, ele voa com dificuldade, não mais se mantém firme em suas pernas e pára de picar. A geada a mata, embora seus ovos possam resistir a temperaturas abaixo de zero. Suas necessidades de água são bem conhecidas (SORRE, 1933, p. 4-6, nossa tradução).

Para Simon (2015, p. 262), O *complexo patogênico* de Sorre apresenta uma abordagem ecológica para a geografia médica, ao indicar uma teoria e um método de abordagem das doenças transmissíveis que ultrapassa o modelo restrito do agente patogênico, do vetor e do doente (paradigma biológico-individual) que era e ainda é largamente dominante na medicina. Para Sorre, a doença é o resultado de complexas interações entre o homem e o ambiente. O complexo patogênico não é uma associação de diferentes elementos distintos, a adição de um organismo em um meio, mas antes uma totalidade indivisível (SIMON, 2015, p.262).

Avec l'introduction de la notion de complexe pathogène, nous nous trouvons donc en possession d'un point de vue et d'une méthode (Max Sorre, 1933).

Simon (2015, p. 269) considerou que Max Sorre, ao propor uma compreensão

ecológica da relação do homem com o ambiente e a doença, superou a abordagem estritamente clínica ou analítica da doença, o que garantiu alguns médicos dentre o seu público; quanto aos geógrafos, Simon afirma que a referência elogiosa ou o distanciamento também são estratégias para (re)fundar a geografia da saúde.

PICKENHAYN (2008) destacou a contribuição de Sorre para demonstrar a importância da geografia como instrumento essencial para o conhecimento daquelas doenças produzidas a partir da relação do homem com o meio geográfico e dos problemas de saúde onde a paisagem é um elemento inseparável do desenvolvimento das doenças.

O conceito de complexo patogênico foi apropriado e levado pelo médico francês Jacques M. May para o mundo anglo-saxão; professor de medicina nos EUA, com larga experiência nas colônias francesas do sudeste asiático, é a J. May que se atribuiu a estruturação conceitual e metodológica da moderna Geografia Médica a partir de seu artigo publicado em 1950 na *The Geographical Review*, onde inexistia citação sobre o artigo de Sorre publicado em 1933 (AKHTAR, 2003). A partir de 1948, J. May dirigiu um programa de estudos em Geografia Médica na American Geographical Society, mas “nada em sua obra leva à criação de uma base conceitual própria à geografia médica, capaz de orientar médicos e geógrafos em suas pesquisas práticas” (FERREIRA, 1991, p. 304).

Não obstante o alinhamento da Geografia Médica de Sorre com o novo paradigma estabelecido pela Organização Mundial de Saúde em 1946, a “saúde é um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não consiste apenas na ausência de doença ou de enfermidade”, por razões diversas, seu trabalho sobre complexo patogênico teve pouca repercussão no Brasil, onde os epidemiologistas aderiram à teoria dos focos naturais (FERREIRA, 1991, p. 305) e, mesmo na França, despertou mais o interesse de médicos do que de geógrafos (SIMON, 2015, p. 268). Ao reconhecer Max Sorre como o primeiro geógrafo a propor a noção de técnica em toda sua abrangência, Milton Santos (2002, p.35) anotou o seguinte:

Mas Sorre foi pouco seguido pelos seus colegas geógrafos, mesmo se as suas ideias foram objeto de uma larga aceitação em outras disciplinas. Segundo A. Buttimer (...), “os geógrafos franceses deram pouca atenção a Sorre: tenderam a vê-lo mais como um geógrafo ortodoxo, verborrágico e talvez inclinado a confundir ciência com filosofia”.

Veremos a seguir, como espacialidade da doença e suas determinações ambientais foram desenvolvidas fora da estrutura conceitual maxsorreana.

2.3 A distribuição espacial das doenças

Desde o século XVIII, médicos e geógrafos usam da linguagem cartográfica para representar a espacialidade das doenças, com vista a informar sua intensidade e distribuição espacial, mas também para relacioná-las com os elementos do espaço que podem exercer certa determinação em sua produção.

O uso de mapas para entender a espacialidade das doenças está na origem tanto da geografia médica – o termo era usado na França para designar a distribuição espacial das doenças (GEORGE, 1978, p. 41) – quanto da epidemiologia, disciplina vinculada à medicina, como se depreende de sua definição segundo a Organização Mundial da Saúde: “a epidemiologia define-se como estudo da distribuição e dos determinantes das doenças em populações humanas”.

Se a epidemiologia é uma disciplina científica cuja prática se realiza como ação de Estado, e se a geografia existe desde que existem os aparelhos de Estado – a geografia dos estados-maiores (LACOSTE, 1988, p.25-6)–, é bastante presumível que os mapas habitualmente utilizados na representação das doenças traduzam uma determinada concepção de espaço, a da geografia dos dirigentes do aparelho de estado, estruturando o seu espaço em departamentos, distritos, regiões etc. impondo limites imaginários às doenças.

Por outro lado, não só a geografia científica desenvolveu distintas teorizações sobre o espaço que puderam enriquecer o estudo das doenças, como outras disciplinas científicas, notadamente a ecologia e a cartografia, foram igualmente chamadas a contribuir no entendimento das doenças, e ainda conta-se atualmente com os avanços da biologia molecular que proporcionaram à biogeografia o desenvolvimento de métodos de análise que têm sido usados para rastrear o movimento do vírus da febre amarela no espaço e no tempo.

2.3.1 O mapa da doença

A cartografia das doenças é parte indissociável da geografia médica e dos estudos epidemiológicos. Os mapas têm sido usados historicamente no campo da saúde para finalidades mais simples como informar a distribuição das áreas de ocorrência de doenças ou para comunicar a intensidade das doenças comparando unidades territoriais aos quais os dados de saúde estão referenciados (bairros, distritos, municípios, estados ou países) e, nas duas últimas décadas, também em complexas análises espaciais assistida por sistemas de

informações geográficas.

Ferreira (1991) avalia que a produção de atlas de geografia médica e tratados de climatologia médica no século XIX resultaram da aproximação inicial entre a geografia médica e a epidemiologia:

Os contatos iniciais entre a geografia científica e a epidemiologia, ambas ainda sob a influência predominante da tradição positivista do século XIX, resultou nos primeiros trabalhos sistemáticos de geografia médica, voltados à descrição minuciosa da distribuição regional das doenças, empregando amplamente recursos cartográficos. Resultaram deste contato os monumentais atlas de geografia médica da segunda metade do século XIX, que orientavam obras de saneamento ambiental e, especialmente, fundamentavam medidas preventivas a serem tomadas pelos exércitos europeus em caso de ocupação militar de territórios insalubres do mundo tropical (FERREIRA, 1991, p. 303).

No ensaio *Principes de cartographie appliquee a l'ecologie humaine* (1952, p. 241) Max Sorre reafirma que a geografia de uma doença é a do seu complexo patogênico e que portanto não é suficiente exprimir sobre uma mapa a intensidade e o rumo de uma entidade mórbida. A representação espacial do complexo patogênico precisa evidenciar as relações entre os membros.

A área de extensão do vetor não coincide necessariamente com a área de extensão da endemia. Onde há febre amarela tem o mosquito vetor, mas o contrário não acontece necessariamente; Sorre destaca o anofelismo sem malária, e assim coloca em evidência a complexidade dos fatores. É supérfluo demonstrar o papel que tem a comparação de mapas (SORRE, 1952, p. 246).

Para Sorre (1952, p. 246), os mapas relativos aos complexos patogênicos e às doenças infecciosas constituem um dossiê cartográfico contendo cartas e cartogramas sobre: a) a distribuição dos reservatórios de vírus e de vetores; b) a extensão das áreas endêmicas, com a indicação dos focos isolados; c) a localização dos focos epidêmicos, com as representações apropriadas para evidenciar a propagação da doença; d) fatos próprios ao esclarecimento da distribuição da doença.

Sorre (1952, p. 243) considera a importância da escala do mapa distinguindo dois pontos de vista: no caso de focos isolados ou explosões epidêmicas esporádicas, podemos nos contentar com pequenas escalas; o mesmo não é verdade quando se pode representar fatos de maior frequência que devem ser incluídos no nível de grupos humanos elementares, aldeias, bairros e municípios; isso nos leva a escalas entre 1:1.000.000 e 1:2.500.000. Sorre afirma que

experiência mostra que na ecologia humana (incluindo a distribuição demográfica), geralmente não é útil adotar escalas superiores a esta última, que atende em grande parte à dupla necessidade de expressão e legibilidade. Isso não impede o uso de escalas muito maiores, 1:200.000, por exemplo, e até mesmo escalas topográficas para trabalho de campo. No entanto, no caso da ecologia urbana; em grandes aglomerações, a investigação ecológica só faz sentido se descermos para o nível de unidades mais baixas, como o bairro ou a quadra, que só pode ser representada em escalas superiores a 1:5.000 - quase na escala plano.

Sorre (1952, p. 246) pontua sobre a vista dinâmico das doenças: todas as cartas expressam um aspecto passageiro da distribuição das doenças, mais ainda o movimento de certas endemias e epidemias. A doenças se comporta como uma entidade viva a conquistar espaço, com os avanços, as estagnações e os recuos: todo esse dinamismo é suscetível de expressão cartográfica.

Sorre (1952, p. 248) destaca os mapas de representações sintéticas muito elaboradas da realidade ecológica, que visa a representar não uma única variável, nem mesmo duas funções de uma mesma variável, mas um conjunto de dados; nesse caso a técnica cartográfica é ao mesmo tempo mais livre e menos rigorosa que as técnicas empregas nas cartas analíticas.

Em outra perspectiva geográfica, o rigor matemático distingue os mapas gerados a partir de modelos computacionais. Os Sistemas de Informações Geográficas têm sido utilizados para integrar dados de doenças a dados ecológicos no desenvolvimento de modelos baseados em epidemiologia da paisagem, com avanços significativos no campo da epidemiologia espacial (FERREIRA, 2003, p. 103).

De acordo com Ferreira (2003), os métodos e técnicas de análise espacial disponíveis atualmente nos SIGs têm origem na escola espacial desenvolvida pela geografia anglo-americana no período do pós-guerra. (FERREIRA, 2003, p. 18). Na abordagem geográfica espacial, o objeto da pesquisa é a distribuição espacial do fenômeno e não o fenômeno em si; a questão é sobre determinar a posição das variáveis espaciais selecionadas e relacionar uma às outras.

Nos domínios da geografia médica, a etiologia, as formas de contágio, a distribuição espacial e a difusão espacial, bem como a incidência de casos na população, são conteúdos da análise espacial das epidemias, aos quais a cartografia não está de maneira alguma indiferente, pois as informações de saúde são, a priori, informações geográficas (FERREIRA, 2003, p. 62).

Pierre George destacou a importância dos mapas na aproximação entre a geografia e a

epidemiologia, ao afirmar que o elemento mais estimulante do diálogo entre as disciplinas ainda é “a cartografia da distribuição das doenças e de todos os elementos do ambiente estático e dinâmico que podem ser relacionados a essa distribuição como uma hipótese de trabalho” (GEORGE, 1978, p. 649).

2.3.2 Epidemiologia e espaço

Embora os mapas possam ser um modo de abrir um diálogo entre geografia e epidemiologia, como quer Pierre George, eles são considerados insuficientes para promover uma articulação entre as disciplinas; de acordo com FERREIRA, (1991, p. 303) o contato inicial entre as disciplinas não produziu uma rede conceitual que promovesse uma articulação interdisciplinar.

Essa expectativa de epidemiologistas críticos do modelo médico-biológico da doença, (que desconsideram determinantes sociais e ambientais na explicação da doença), vai ao encontro da crítica da escola francesa ao entendimento (do senso comum) do espaço como mero suporte onde a doença acontece. Picheral (1995) coloca o problema nesses termos:

A relação entre lugar, espaço e saúde permanece em ambiguidade como resultado de diferentes ideias disciplinares. Primeiro por causa de um erro frequente entre geografia e cartografia e de uma definição confusa de ambiente. Além disso, a avaliação dos níveis de saúde é feita geralmente a partir de dados biomédicos e de acordo com métodos bioestatísticos. Assim, lugar e espaço são entendidos como um mero suporte, uma superfície plana, homogênea e mutável, sem referências à sua organização e uso. E, finalmente, uma separação artificial é preservada entre a geografia das doenças e a geografia dos serviços de saúde. Consequentemente, os geógrafos têm que permanecer geógrafos! Eles têm que integrar e incorporar dados de saúde em sua própria análise espacial por diferentes escalas (PICHERAL, 1995, p. 19, nossa tradução).

Veremos adiante, como LE BRAS e MALVY (2004) incluíram o sistema de saúde como um quarto determinante do complexo patogênico na reformulação que propuseram do conceito de Max Sorre.

A explicação epidemiológica não pode prescindir do espaço, qualquer que seja a sua definição. Para CZERESNIA e RIBEIRO (2000, p. 597) o uso do conceito espaço na epidemiologia seguiu as sucessivas teorizações da geografia.

Em epidemiologia, o uso do conceito de espaço acompanhou o desenvolvimento teórico da

geografia, especialmente da vertente chamada geografia médica. Pensando a especificidade desses estudos, destaca-se, mais uma vez, a importância da teoria de transmissão de germes como estrutura nuclear da apreensão da relação entre espaço e corpo, constituindo-se também em limite epistemológico à intenção de compreender o espaço como uma totalidade integrada. As tentativas de redefinir o conceito de espaço em epidemiologia, acompanhando o desenvolvimento teórico-conceitual da geografia, buscaram incluir na compreensão do processo da doença, dimensões sociais, culturais e simbólicas. Porém, todas essas redefinições esbarraram no limite imposto pela teoria da doença. Pensar o homem como uma integração biopsicossocial manifesta-se através da tentativa de superpor conceitos que não dialogam com facilidade. Mesmo tentando pensar o espaço como totalidade integrada, esta é expressa através de conceitos estruturados a partir de lógicas distintas e fragmentadas entre si (CZERESNIA e RIBEIRO, 2000, p. 597).

A busca pela articulação conceitual entre geografia e epidemiologia esbarraria na dificuldade de se integrar diferentes lógicas, os distintos modos de pensar o homem e suas doenças, tributários de paradigmas distintos.

Segundo Czeresnia e Ribeiro (2000 p. 603), utilização do conceito de espaço na epidemiologia seguiu o desenvolvimento do conceito na geografia.

(...) o núcleo epistemológico que orienta a apreensão do espaço do ponto de vista epidemiológico é a teoria da doença. É necessário à explicação epidemiológica alcançar expressar, de alguma forma, o espaço em que ocorre o processo do adoecer, ou seja, a interface entre corpo e espaço. Nesse sentido, a idéia de circulação de agentes específicos, especialmente no contexto de doenças transmitidas por vetores, foi fundamental à objetivação de um conjunto de elementos, capazes de dar materialidade à relação entre espaço e produção de doenças. Isto foi possível tanto no contexto da abordagem estritamente ecológica quanto no da que considerou o espaço socialmente organizado (CZERESNIA e RIBEIRO, 2000, p. 603).

A explicação epidemiológica da produção da doença incluiu o espaço como categoria analítica tanto pelo viés da ecologia/biogeografia como por meio da abordagem do espaço socialmente organizado.

2.3.3 Ecologia da doença

A contribuição da ecologia na explicação da distribuição espacial de doença transmissível por vetores está no esclarecimento das interações entre organismos que resultam na produção da doença pois a ecologia é, como definida por Krebs (1972), “o estudo científico das interações que determinam a distribuição e abundância dos organismos”.

O conceito de “nicho” é fundamental no pensamento ecológico e também na ecologia das doenças infecciosas transmitidas por vetores. A definição do termo “nicho” sofreu

diversas modificações desde que foi usado pela primeira vez em ecologia por Grinnell (1917), que destaca aspectos abióticos de macroescala como temperatura e precipitação; Elton (1933) redefiniu o conceito em microescala conferindo relevância aos aspectos bióticos (parasitismo, por exemplo); e Hutchinson (1957) reelaborou o conceito de nicho mostrando que o meio biótico limita o uso da totalidade do nicho definido pelo meio abiótico.

Uma abordagem estritamente ecológica sobre a doença implica em tomar o conceito de “nichos ecológicos” como um referencial teórico essencial. Por isso, uma abordagem ecológica pioneira foi denominada de teoria da nidalidade.

O foco natural das doenças e a teoria da nidalidade

A teoria do foco natural das doenças, formulada nos anos 1930 pelo médico, militar, geógrafo, e parasitologista soviético Yevgeny Pavlovsky, obteve ampla repercussão entre epidemiologistas. Para Czeresnia e Ribeiro (2000, p. 594) o conceito de foco natural expressa uma apreensão espacial que integra o conhecimento das doenças transmissíveis com a geografia e a ecologia.

“Um foco natural de doença existe quando há um clima, vegetação, solo específicos e micro-clima favorável nos lugares onde vivem vetores, doadores e recipientes de infecção. Em outras palavras, um foco natural de doenças é relacionado a uma paisagem geográfica específica, tais como a taiga com uma certa composição botânica, um quente deserto de areia, uma estepe, etc., isto é, uma biogeocoenosis (...). O homem torna-se vítima de uma doença animal com foco natural somente quando permanece no território destes focos naturais em uma estação do ano definida e é atacado como uma presa por vetores que lhe sugam o sangue” (Pavlovsky, s/d:19 apud. CZERESNIA e RIBEIRO, 2000 p.594).

O conceito de nidalidade de doenças infecciosas refere-se a característica de uma doença infecciosa restrita a condições ambientais específicas, doenças que têm um nicho ecológico, a partir do qual se explica a epidemia. Escobar e Craft (2016) comentam o conceito elaborado por Pavlovsky do seguinte modo:

Um sistema de doenças pode incluir uma espécie de patógeno, uma espécie de vetor e um hospedeiro, ou pode ser mais complexo, incluindo um grande número de vetores competentes e espécies hospedeiras na mesma localidade, compartilhando as condições ambientais adequadas para eles, compartilhando seus nichos ecológicos (...). Além disso, o nicho ecológico dos parasitas está ligado à sua distribuição geográfica (...). Estabelecer variáveis ambientais capazes de rastrear áreas de potencial distribuição de doenças foi proposto na epidemiologia em meados do século XX, usando técnicas rudimentares para correlacionar parasitas com fatores ambientais. Verificou-se que as doenças não ocorrem aleatoriamente no espaço; portanto, o conceito de nidalidade de doenças infecciosas foi definido na epidemiologia como a característica de uma doença infecciosa restrita a condições ambientais

específicas (Pavlovsky, 1966). As palavras nicho e nidalidade têm a palavra raiz *nidus*, que significa ninho. A associação entre os ambientes adequados do parasita e as faixas geográficas é a base do campo de modelagem de nicho ecológico. Se os fatores ambientais adequados para um parasita estiverem disponíveis fora da faixa conhecida, uma epidemia pode aparecer em uma nova área (adequada). Esse fenômeno é bem conhecido na biologia da invasão (...), enquanto na epidemiologia a invasão por parasitas é conhecida como poluição por patógenos (ESCOBAR e CRAFT, 2016).

O limite da aplicação da teoria da nidalidade reside no fato de que nem toda doença transmissível tem foco natural: a febre amarela silvestre tem foco natural, ao passo que o ciclo urbano da febre amarela não.

A crescente urbanização verificada em todo o mundo e particularmente no terceiro mundo diminuiu o interesse pela teoria dos focos naturais, uma vez que a natureza intocada pela ação humana tornou-se praticamente inexistente, e a teoria de Pavlovsky, tal como foi enunciada, dá conta apenas das primeiras fases da transformação dos focos naturais. Verdade que surtos de doenças, como a febre hemorrágica causada pelo vírus Ebola e outras doenças emergentes ou reemergentes, façam renascer o interesse pelos espaços naturais, inalterados ou muito pouco modificados (CZERESNIA e RIBEIRO, 2000 p.594).

Se e como a reemergência da febre amarela no Brasil pode ser explicada pela teoria da nidalidade será discutido mais adiante.

BOUSQUAT e COHN (2004) enfatizam que a teoria da nidalidade de Pavlovsky se aplica apenas ao estudo das doenças transmissíveis ao homem que teriam um foco natural, ao passo que o conceito de complexo patogênico de M. Sorre permitiu que se abordasse uma grande variedade de doenças infecciosas.

Desde que o vírus da febre amarela no Brasil passou a circular apenas no ciclo silvestre da doença, fazendo da Amazônia uma região endêmica, pode-se conjecturar que a teoria da nidalidade poderia explicar a epidemia extra-amazônica.

2.3.4 Biogeografia da doença

No início do século XXI, surge um novo paradigma da epidemiologia, quando Peterson (2008) propôs a biogeografia da doença como o ramo da biologia relacionada à geografia das doenças infecciosas; a biografia da doença visa identificar os fatores associados à ocorrência da doença, permitindo entender e potencialmente prever epidemias.

A biogeografia dispõe de um quadro conceitual e metodológico capaz de oferecer explicações para a difusão de epidemias; entretanto, o conceito fundamental utilizado pela

biogeografia da doença é a noção de nicho ecológico.

De acordo com Peterson (2008), uma vez definidas as características ecológicas dos parasitas, sua distribuição geográfica pode ser expressa na forma de mapas, geralmente na forma de mapas de risco de doença.

A modelagem de nicho para mapeamento de doenças

Escobar e Craft (2016), em seu guia introdutório às técnicas de modelagem de nicho ecológico, reconhecem que a teoria do foco natural de Pavlovsky é o fundamento teórico da modelagem de nicho para mapeamento de doenças infecciosas e na explicação do porquê as doenças não são distribuídas aleatoriamente, e que alguns fatores ambientais podem explicar sua ocorrência no tempo e no espaço.

Escobar e Craft (2016) destacam a importância de se mapear o risco de transmissão de doenças para a saúde pública. A modelagem de nicho ecológico tem sido cada vez mais usada para entender a biogeografia de doenças, no entanto, as aplicações epidemiológicas de abordagens de modelagem de nicho para mapeamento de doenças podem não apresentar resultados robustos, produzindo inferências incompletas ou incorretas (ESCOBAR e CRAFT, 2016).

O termo de nicho ecológico refere-se às condições ambientais em que uma espécie pode manter populações a longo prazo sem necessidade de imigração; a espécie, no entanto, pode não usar todo o seu nicho devido a limitações biológicas ou de dispersão. Um componente ausente em definições anteriores de nicho era a capacidade de dispersão e o potencial de movimento das espécies para alcançar áreas adequadas. Soberón e Peterson propõem a estrutura BAM, onde sugerem que uma espécie pode ter um amplo nicho fundamental, mas pode ser incapaz de usá-la completamente, devido a limitações biogeográficas (por exemplo, montanhas, rios, oceanos atuando como barreiras); essa definição de nicho é a que tem sido usada na modelagem de nicho ecológico (ESCOBAR e CRAFT, 2016).

Soberón e Peterson (2005), apresentaram uma heurística simples para entender questões sobre as distribuições das espécies, e para pensar os fatores que moldam as distribuições das doenças transmitidas por microorganismos.

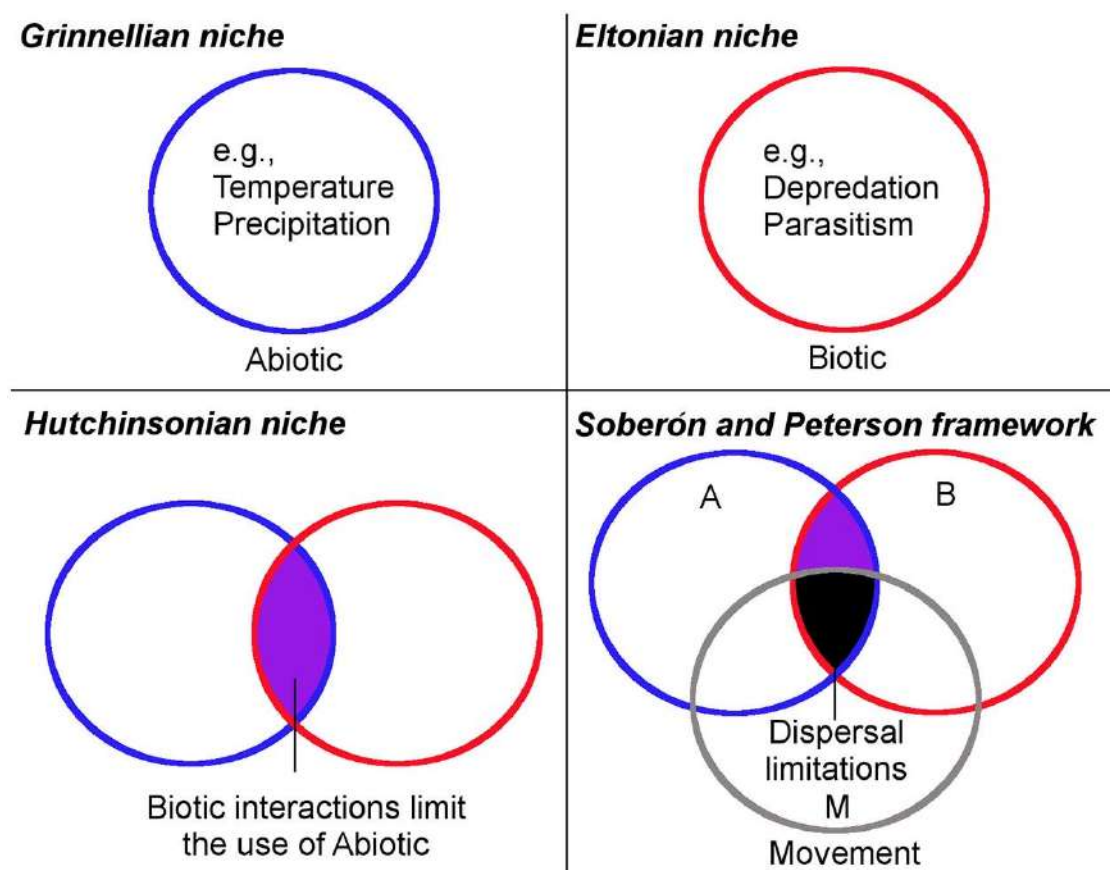


Figura 7. Nicho de Grinnell, nicho de Elton, nicho de Hutchinson e a estrutura BAM de Soberón e Peterson.

A estrutura BAM de Soberón e Peterson é representada em um diagrama de Venn mostrando interações entre três fatores: condições abióticas, condições bióticas e considerações de acessibilidade.

B refere-se a fatores bióticos que moldam a distribuição do parasita (ou seja, biocenose sensu Pavlovsky, 1966); Este é um componente crítico no nicho ecológico dos parasitas, considerando que as interações bióticas entre hospedeiros e vetores podem promover ou limitar a ocorrência de parasitas, mesmo em áreas ambientalmente adequadas (ou seja, A) e acessíveis (ou seja, M); alguns fatores bióticos, como nutrição do hospedeiro, densidade, comportamento e coinfeções podem beneficiar a presença de parasitas; por outro lado, alguns fatores bióticos podem limitar a ocorrência de parasitas, incluindo imunidade do hospedeiro e comportamento. O componente biótico é fundamental para entender a ecologia da transmissão do parasita (ESCOBAR e CRAFT, 2016).

O fator **A** no diagrama BAM representa as condições abióticas que limitam a sobrevivência das populações de parasitas a longo prazo (ou seja, geobiocenose sensu

Pavlovsky, 1966, ou scenopoetic sensu Hutchinson; Soberón, 2007). A área de sobreposição entre os fatores abióticos A com os fatores bióticos B denota quais fatores permitem a presença de parasitas (Figura 1). Exemplos de condições abióticas críticas para a sobrevivência do parasita podem incluir temperatura e umidade (por exemplo, doenças bacterianas em plantas), radiação solar (por exemplo, vírus fora do hospedeiro) e química do solo (por exemplo, fungos). Assim, fatores ambientais abióticos que permitem a ocorrência de parasitas em um local específico podem ser medidos em diversas escalas espaciais (ESCOBAR e CRAFT, 2016).

M indica o conceito de “movimento” e refere-se à mobilidade geográfica dos organismos, que pode ser restrita devido à habilidades limitadas de dispersão e/ou à presença de barreiras biogeográficas. Mudanças em “M” afetam a distribuição do parasita e podem ser expressas como limitações de acessibilidade ou um aumento do potencial de acessibilidade (ESCOBAR e CRAFT, 2016). As invasões de espécies são simplesmente a ampliação do círculo M para incluir mais da distribuição potencial da espécie (PETERSON, 2008, p.3). M pode variar drasticamente (PETERSON, 2008, p.4).

Identificar os ambientes adequados para um organismo (A) é viável em diferentes escalas espaciais, até extensões continentais. A caracterização do componente biótico (B), permitindo a presença ou ausência de parasitas, é muito mais complicada devido à dinâmica espaço-temporal e às complexidades das interações bióticas. Em modelos de nicho ecológico de grandes táxons (por exemplo, aves), o componente B geralmente é ignorado, com base na suposição de que as interações biológicas são indistinguíveis em macroescalas. Para os parasitas, no entanto, sua forte dependência de outros organismos (ou seja, o hospedeiro) torna importante considerar interações bióticas na estimativa de suas áreas de ocorrência (ESCOBAR e CRAFT, 2016).

Essa interação entre espaços ecológicos e geográficos, entre as características de nicho ecológico de várias espécies e como restringida pela configuração espacial de habitats adequados e habilidades de dispersão das espécies envolvidas, fornece uma estrutura para entender as distribuições de doenças (PETERSON, 2008, p. 6).

Quando perturbações antrópicas alteram ciclos ou comunidades parasitárias, surtos de doenças podem aparecer. Os parasitas geralmente são considerados negativos no contexto das populações humanas. As sociedades humanas devem manter áreas intocadas como reservas, incluindo a maior variedade de biomas possível, para entender a ecologia de parasitas para

fins de prevenção de epidemias (Pavlovsky, 1966, apud ESCOBAR e CRAFT, 2016).

Peterson (2008, p. 8) considera que seu modelo heurístico poderia produzir complexidade muito além do que tem sido apreciado nos estudos de geografia da doença até o momento e que, de fato, podem explicar algumas das complexidades e não linearidades que confundem a compreensão da geografia da doença.

Para Escobar e Craft (2016), os métodos tradicionais de representação da doença são descritivos e de fácil leitura e interpretação, mas falham em antecipar a ocorrência de parasitas em áreas onde não há dados disponíveis (ESCOBAR e CRAFT, 2016, p. 5).

Escobar e Craft (2016) argumentam que a epidemiologia é dominada por estudos que usam a densidade espacial de casos, a interpolação de dados e distâncias geográficas para identificar áreas de risco potencial de transmissão da doença, mas ressaltam que essas técnicas de análise falham em captar a realidade biológica dos sistemas de doença devido à ausência de vigilância em algumas áreas.

A interpolação ambiental pode se tornar uma alternativa à interpolação espacial; **interpolações ambientais** são o núcleo da modelagem do nicho ecológico e incluem duas características principais: 1) descritiva; modelos de nicho ecológico procuram identificar o ambiente associado à ocorrência do parasita no campo ou no laboratório. 2) preditiva; modelos buscam identificar, em áreas de interesse, as combinações ambientais similares àquelas onde os parasitas ocorrem (ESCOBAR e CRAFT, 2016, p. 7).

As variáveis ambientais selecionadas devem responder à questão científica e deve considerar a biogeografia do parasita, a escala espacial, a disponibilidade de dados de ocorrência do parasita, e a correspondência espacial e temporal entre ocorrências e variáveis ambientais (ESCOBAR e CRAFT, 2016, p. 7).

Para mapas de doenças globais, variáveis ambientais podem incluir dados climáticos, enquanto para modelos de média escala (tamanho de país continental), dados de sensoriamento remoto podem ser fonte valiosa de informação ambiental para informar modelos. Potenciais variáveis numa escala fina (matas, plantações, quarteirão de uma cidade) são geralmente indisponíveis. Em escala muito fina (o hospedeiro), variáveis ambientais podem incluir aspectos da pele do hospedeiro, faixa de temperatura na superfície do hospedeiro, tipo epitelial, entre outras de crucial importância para a sobrevivência e manutenção de populações de parasitas. Contudo, interações bióticas devem ser consideradas

nessa microescala (ESCOBAR e CRAFT, 2016, p. 11).

As variáveis ambientais e suposições necessárias para descrever o nicho ecológico de um parasita são altamente dependentes da escala espacial.

Assim, deve-se estar ciente de comparações incorretas entre modelos em diferentes escalas. Um modelo calibrado em escala de paisagem pode ter um padrão diferente de um modelo desenvolvido em escala continental. Definir a priori a extensão da área de estudo também é uma etapa crucial durante o desenho do estudo de modelos de nicho ecológico. Diferentes áreas de estudo podem gerar diferentes resultados de modelos de nicho ecológico.

A modelagem ecológica de nicho é uma ferramenta útil para entender a ecologia de doenças causadas por parasitas novos ou mal compreendidos. Os pesquisadores podem precisar identificar os fatores ecológicos que impulsionam epidemias, propor potenciais espécies vetoras em um sistema de doenças de vetores desconhecidos ou identificar as melhores espécies candidatas para serem o reservatório de um parasita emergente. Assim, modelos de nicho ecológico podem ser calibrados usando parasitas, vetores ou ocorrências de reservatórios. Também poderíamos usar relatos de doenças humanas ou animais para modelagem, pois eles resumem todo o sistema de doenças (na modelagem de nicho ecológico denominada modelos de caixa preta).

Uma vez caracterizado o nicho ecológico de um parasita, essas informações podem ser usadas para antecipar áreas adequadas para o parasita fora da faixa conhecida ou no futuro. Essa abordagem é aplicada em epidemiologia espacial para identificar áreas potenciais para epidemias. O uso do nicho de um parasita para identificar novas áreas de disseminação potencial baseia-se na suposição de que seu nicho ecológico permanecerá consistente ao longo do tempo. Em termos simples, o nicho ecológico não evoluirá.

As doenças podem ser uma combinação complexa entre a abundância e a tensão do parasita, abundância e atividade de vetores e imunidade do hospedeiro e força de infecção. De fato, mesmo quando todos os atores necessários em um sistema de doença estão presentes em um local, a doença pode estar ausente, por exemplo, devido a hospedeiros com alta imunidade. Além disso, definir o risco da doença espacialmente é complexo.

Ao mapear o risco da doença, sugerimos que o risco seja quantificável e definido para cada caso de estudo, especificando se o risco é proposto como: (i) a densidade de casos anteriores de doença; (ii) as áreas adequadas para a ocorrência de parasita, vetor ou

reservatório; ou (iii) os fatores associados à suscetibilidade e vulnerabilidade da população de interesse (por exemplo, baixa imunidade, falta de cuidados de saúde, comportamento humano que facilita a transmissão).

Em modelos de nicho ecológico, as áreas de risco podem ser consideradas como áreas com condições ambientais adequadas para a ocorrência do parasita, vetores e/ou reservatórios. A delimitação de risco em termos ambientais pode ser complementada com fatores que atuam em escalas locais. Promovemos fortemente o uso dos conceitos de “risco de transmissão de doenças” ou “risco de exposição a parasitas”, considerando que, mesmo quando o parasita está presente em uma população, a doença em si pode estar ausente (ou seja, hospedeiros assintomáticos), tornando o uso do termo “risco de doença” uma forte suposição de exposição, infecção e sintomatologia. Em resumo, o termo risco deve ser definido em cada estudo, pois é dependente do contexto e porque seus pressupostos e características mudam de acordo com a população de interesse. Para a saúde pública, por exemplo, o risco poderia ser generalizado para: “Sem pessoas, sem risco”.

Cinco questões principais foram identificadas para o desenho do estudo de modelagem de nicho ecológico de doenças (Escobar, 2016): (i) Quais ocorrências usar e por quê? (Por exemplo, patógeno ou reservatório, critérios de inclusão de ocorrência) (ii) Onde calibrar os modelos e por quê? (Ou seja, extensão da área de estudo) (iii) Quais variáveis devem ser empregadas e por quê? (iv) Quais algoritmos serão explorados e por quê? E (v) Como os modelos serão avaliados e por quê? (Por exemplo, avaliações baseadas em teoria da informação ou conjuntos de dados independentes). Essas perguntas poderiam ajudar a orientar os estágios iniciais dos desenhos do estudo e podem ser uma ferramenta útil para leitores e revisores com o objetivo de diferenciar entre pesquisas boas e incompletas. As respostas a essas perguntas devem ser baseadas na pergunta de pesquisa, nos dados empíricos disponíveis e na história natural da doença.

Os resultados dos modelos poderiam ser usados para mapear áreas de risco potencial de transmissão. Risco é um termo complexo, mas para facilitar sua utilização em epidemiologia espacial, ele deve ser definido e quantificado claramente em cada caso de estudo.

O controle e a erradicação de doenças exigem primeiro uma compreensão de seu nicho para interromper o sistema em qualquer estágio ou componente. A modelagem de nicho ecológico mostra um futuro promissor na epidemiologia moderna, mas sua utilidade reside na

robustez quantitativa e no realismo biológico de seus produtos.

Figura 25 - Área de distribuição provável de Febre Amarela, modelada a partir de dados ambientais e de modelos de distribuição geográfica gerados para *Alouatta sp*, *Cebus sp* e *Hemagogus sp*.

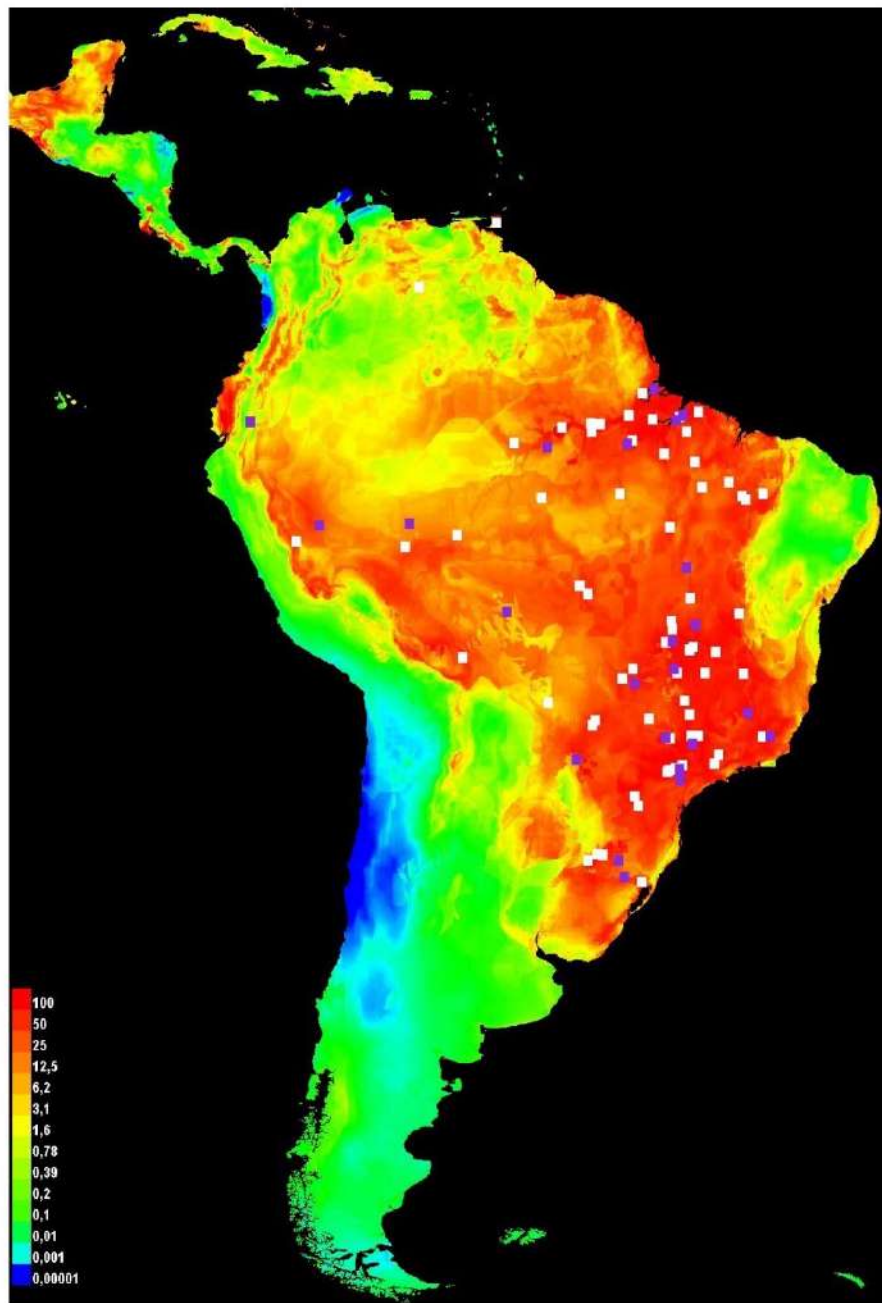


Fig. 8. A área de distribuição provável de febre amarela na América do Sul (SOUZA, 2013)

Em sua tese de doutorado, Souza (2013) estudou a circulação da febre amarela a partir de eventos de epizootia e de epidemias ocorridos em 2008 e 2009 por meio do modelo de nicho ecológico e conclui que os principais fatores determinantes para a ocorrência da febre amarela são 1) a presença do mosquito *Haemagogus*, que exerce o papel de vetor na

epidemiologia da febre amarela silvestre; 2) os fatores ambientais que determinam a presença do próprio vetor (precipitação e pressão de vapor), pois se relacionam com as condições de reprodução desses mosquitos.

Em sua análise filogeográfica de dados moleculares coletados de amostras de vírus, Souza (2013) reconheceu um padrão de transmissibilidade fonte-sumidouro, destacando a região amazônica como fonte de diversidade para as outras áreas, “com uma estrutura filogeográfica secundária em ondas, visto que linhagens antigas e anteriores não ressurgem, e sim são substituídas” SOUZA (2013, p. 107).

Como síntese parcial do que foi visto até aqui, podemos afirmar que, o enfoque ecológico sobre doenças transmissíveis baseia-se no conceito de nicho ecológico, ao passo que a abordagem pela ecologia humana de Max Sorre oferece o conceito de complexo patogênico; as duas perspectivas diferem essencialmente nas variáveis que buscam integrar – o nicho ecológico não integra as variáveis sociais –, e nas escalas de análise – escalas muito pequenas são de pouca utilidade para o complexo patogênico –, e consequentemente diferem nos resultados.

2.4 A geografia da saúde

Nas ciências humanas, a ecologia médica de Max Sorre é o ponto de partida para pensar a doença (SIMON, 2015). Assim as sucessivas revisões do conceito de “complexo patogênico” foram justificadas pela necessidade de se dispor de um conceito sintético sobre a doença articulado com as reelaborações teóricas da geografia, que integrasse as técnicas de análise desenvolvidas em outras disciplinas e, sobretudo que pudesse abordar os problemas de saúde produzidos no mundo contemporâneo. O papel ambíguo do homem na abordagem ecológica de Sorre foi considerado uma fragilidade de seu modelo, e assim o parasitologista brasileiro Marcelo Urbano Ferreira expressava o problema no início da década de 1990:

A idéia de ação humana organizando o espaço não é estranha à noção de complexo patogênico: trata-se somente de aprofundá-la, de recolocá-la a serviço de uma epidemiologia que procura compreender os processos subjacentes aos fenômenos que analisa. Tomá-la, em suma, como aquilo a que se destinava originalmente: o complexo patogênico como um conceito sintético, de interação, sujeito às reformulações críticas que se tornarem necessárias à medida que se aprimoram as técnicas e os conceitos empregados pela geografia (FERREIRA, 1991, p. 308).

A revisão das fontes nos indicou que a atualização do conceito de complexo patogênico foi iniciada pela escola francesa de geografia na década de 1970, quando Henri Picheral, avaliando que a geografia médica havia se bifurcado em geografia das doenças e geografia da atenção à saúde, postulou sua substituição pela “geografia da saúde”, com a perspectiva de que essa pudesse vir a reintegrar as duas tendências através de uma abordagem interdisciplinar da qualidade da atenção à saúde em relação à todas as variáveis ambientais, e direcionada ao planejamento do sistema de saúde (PICHERAL, 1982, p. 161).

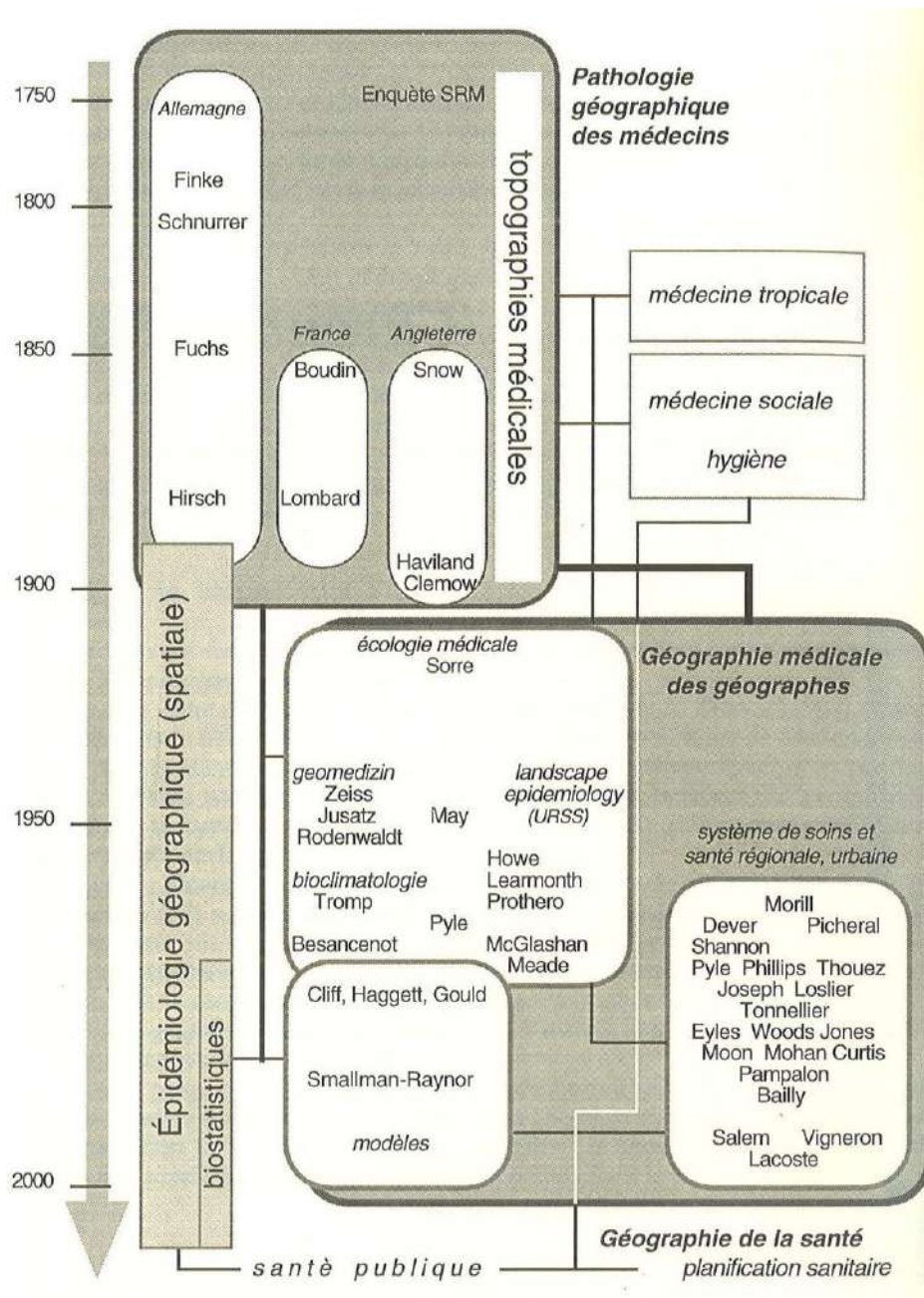


Fig. 9. História da Geografia da Saúde. Fonte: PICHERAL, H. Dictionnaire raisonné de la géographie de la santé, 2001, apud La géographie de la santé, Bibliographie

2.4.1 Complexos sócio-patogênicos

Henri Picheral entende a doença não como uma sequência linear de causa e efeito – como afirma o modelo da cadeia epidemiológica –, mas como o produto de múltiplos fatores; reconhece a doença como resultado de um feixe de “causas” inscritas em um sistema multifatorial, onde os processos são cumulativos, mas também sinérgicos: seus efeitos se somam e se multiplicam e se cancelam em alguns casos (PICHERAL, 1982, p. 167).

No caso de muitas doenças causada por patógenos desconhecidos, gradualmente são descobertos múltiplos fatores associados a eles. No entanto, segundo Picheral, a maioria das doenças:

“é de essência social e depende de estilos de vida e padrões, condições de trabalho, comportamentos... A combinação desses fatores então constitui complexos socio-patogênicos (H. Picheral, 78) na medida em que a doença é de fato um produto social. Sua análise requer recursos consideráveis de processamento de dados para avaliar o peso relativo de cada um dos componentes etiológicos e medir suas interações” (PICHERAL, 1982, p. 167, tradução nossa).

Se o conceito de complexo sócio-patogênico (Picheral, 1978) procurava traduzir a maior determinação dos fatores sociais na produção da doença, na reelaboração conceitual seguinte, Picheral (1982) usa a noção de “sistema patogênico” evidenciando sua adesão ao paradigma da teoria geral de sistemas, criada pelo biólogo austríaco Ludwig von Bertalanffy e publicada na década de 1960.

2.4.2 Sistemas patogênicos complexos

A reformulação mais recente do conceito de “complexo patogênico” pela geografia francesa aprofunda a vinculação da entidade criada por Sorre com a teoria de sistemas inscrevendo-a no paradigma das ciências da complexidade. Éric Daudé (2017) nos apresenta as propriedades do sistema patogênico complexo.

Um sistema patogênico complexo é um **sistema aberto**. Isto é o que se observa quando o vírus ébola deixa sua área endêmica através da mobilidade populacional ou quando as práticas culturais “se espalham” e induzem novos riscos, como a obesidade. Embora esta abertura do sistema aumente o risco de propagação de patógenos ou práticas de risco, ela também requer uma melhor cooperação internacional em saúde e, particularmente, em

vigilância e prevenção. (DAUDÉ, 2017, p. 2). Ou seja, no sistema patogênico complexo da febre amarela silvestre no Brasil, o vírus é movido para fora da Amazônia através de redes pelas quais pessoas e mercadorias fluem integrando a região norte ao centro-sul do país; outra possibilidade aventada de abertura do sistema para o vírus é a dispersão de mosquitos selvagens através de fragmentos florestais.

Um sistema patogênico complexo apresenta uma **dinâmica não-linear**. Nas doenças transmitidas por vetores (malária, dengue, febre amarela, etc.), as densidades vetoriais estão certamente ligadas às condições climáticas, mas também às políticas de controle e variações espaciais nos locais de postura dos ovos. Pequenos eventos voluntários (destruição direcionada de locais de reprodução) ou variações descontroladas (clima) poderiam, portanto, gerar, através de um efeito sistêmico, grandes efeitos (redução ou extensão das áreas de presença do vetor). A busca desses limiares e “pequenos eventos” na origem de grandes impactos deve se tornar um objetivo prioritário na luta contra epidemias (DAUDÉ, 2017, p. 2). A relação entre o desmatamento da Mata Atlântica e a grande epidemia de febre amarela silvestre ocorrida na região sudeste na década de 1930, e que não escapou às observações de Max. Sorre, sugere que o desmatamento da Amazônia poderia estar na origem da epidemia de 2016-2019 no estado de São Paulo. O efeito sistêmico de desastres de barragens como de Mariana e Brumadinho sobre a febre amarela e outras doenças transmitidas por vetores também precisaria ser avaliado.

Um sistema patogênico complexo é caracterizado pela variabilidade espaço-temporal das informações. A onipresença dos fluxos de informação nestes sistemas garante a resposta de seus elementos às mudanças: a disseminação das práticas de prevenção tem sido um meio eficaz de combate à AIDS. Esta propriedade pode, portanto, ser colocada a serviço da saúde pública. (DAUDÉ, 2017, p. 2). No combate à febre amarela no estado de São Paulo, Fioravanti (2018) destacou o aumento da participação da população na campanha de vacinação como resposta ao envolvimento de escolas públicas na divulgação dessas campanhas em alguns bairros de cidades paulistas.

Um sistema patogênico complexo passa por processos de auto-organização. Estes processos descentralizados geram espontaneamente novas e organizadas propriedades sem a intervenção de uma autoridade superior. Estes processos estão na origem do surgimento de pacientes-especialistas devido a mudanças na relação com o corpo e o advento da sociedade da informação. Esses fenômenos emergentes, ou inovações sociais, às vezes podem ser

"recuperados" pelo sistema para se imporem ao todo, particularmente se gerarem melhor desempenho ou permitirem uma redução nos gastos públicos. (DAUDÉ, 2017, p. 3), ou seja, se proporcionarem uma redução de custos econômicos.

Um sistema patogênico complexo é sensível às condições iniciais e sua evolução está em parte ligada à sua história. Os estados, experiências e exposições anteriores, portanto, desempenham um papel importante na dinâmica futura do sistema. A soroprevalência é um exemplo clássico desta sensibilidade, pois a propagação de um vírus em uma população está em parte relacionada a suas passagens anteriores e ao nível de imunidade adquirido pela população (DAUDÉ, 2017, p. 3). A febre amarela é a única doença causada por um flavivirus para o qual se dispõe de vacina, e no Brasil sua aplicação é recomendada apenas na região endêmica e nas áreas atingidas pela reemergência extra-amazônica.

Finalmente, um sistema patogênico complexo está sempre longe do equilíbrio, em um equilíbrio instável. Se o equilíbrio for considerado no caso de doenças transmitidas por vetores não como a ausência da doença, mas como a baixa circulação do vírus, então este equilíbrio pode se transformar em surtos epidêmicos, ou mesmo pandemias, devido às propriedades que acabamos de discutir: abertura, interações locais e globais, dinâmicas não lineares, sensibilidade às condições iniciais (DAUDÉ, 2017, p. 3). A circulação extra-amazônica do vírus amarílico é indicativo do aumento da instabilidade do sistema patogênico complexo da febre amarela no Brasil.

As pesquisas de Daudé (2017, p.3) o levaram a formalização dos princípios enunciados acima através de modelos e a explorar sua dinâmica através de simulação em computador, “fornecendo assim o elemento que faltava ao sistema patogênico complexo”:

A modelagem baseada em agentes é a estrutura metodológica utilizada. Tecnicamente, são sistemas informáticos compostos por entidades chamadas agentes, que interagem entre si ou com seu ambiente, que na maioria das vezes têm uma meta ou objetivo a alcançar e que procedem de acordo com modos de cooperação, competição ou coexistência. O que é importante lembrar aqui é a flexibilidade deste tipo de modelagem algorítmica, baseada em propriedades e métodos aplicados aos agentes, em comparação com a modelagem matemática baseada em funções e processos aplicados às variáveis (DAUDÉ, 2017, p. 3).

Uma discussão sobre a aplicação do paradigma da complexidade no estudo de doenças vetoriais completa o artigo *Complex Pathogenic Systems, Model and Simulation* (DAUDÉ, 2017). Em outro artigo, Daudé et al. (2015) apresentam um estudo caso sobre a dengue.

2.2.2.1 O sistema patogênico complexo da dengue

No artigo *La dengue, maladie complexe*, Daudé et al. (2015), relatam o desenvolvimento de um quadro sistêmico e complexo para o estudo da dengue, que permitiria decompor suas diferentes entidades - hospedeiro, vetor, vírus, ambiente - enquanto afirmam o peso de suas interações em sua dinâmica potencial:

Estamos desenvolvendo uma estrutura complexa para permitir uma compreensão mais tratável da epidemiologia da dengue. Esse quadro permite o desembaraçamento de atores, hospedeiro, vetor, vírus e ambiente, ao mesmo tempo em que afirma a contribuição dinâmica de suas interações. O estudo dessa complexidade é enriquecido por um quadro metodológico que integra a dinâmica biológica e social em ambientes em mudança em um único modelo (Daudé et al., 2015, p. 331, nossa tradução).

O diagrama do sistema da dengue representa as diferentes interações entre os componentes e os principais fatores associados a eles, em diferentes escalas, e que podem afetar sua dinâmica geral. A possível dinâmica do sistema dengue depende, portanto, tanto do estado de seus componentes em um determinado momento quanto de suas interações. Esses estados, ou atributos dos componentes, são relativos às escalas geográficas e temporais selecionadas (Daudé et al., 2015, p. 334).

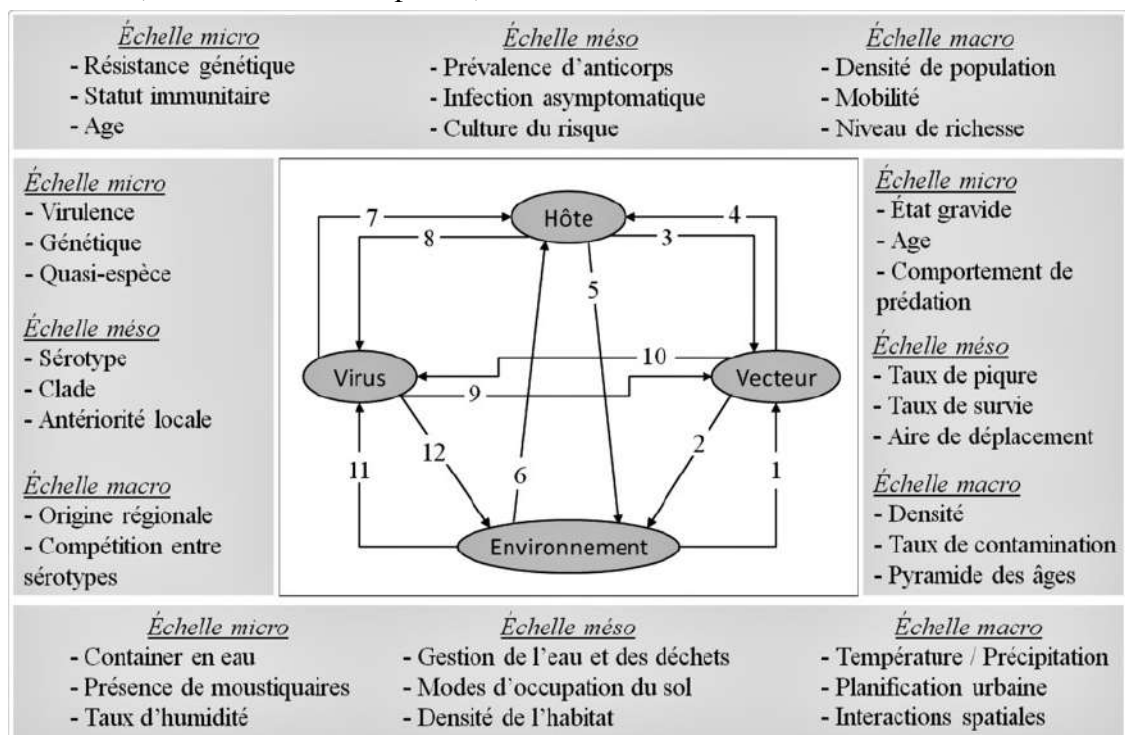


Fig. 10. O sistema de dengue, seus componentes e suas interações. Para cada um dos componentes do hospedeiro/vetor/vírus/ambiente, os principais fatores na dinâmica do

sistema são mencionados em diferentes escalas (Daudé et al., 2015, p. 335).

O diagrama do modelo explicita o problema de integração das análises das relações em diferentes escalas do sistema patogênico complexo.

Se o objetivo é explorar o risco de dengue em escalas de tempo e espaço relativamente finas, então torna-se necessário aumentar o número de critérios a serem observados para estudar com precisão o peso relativo desses fatores e suas interações. Embora o conhecimento do estado inicial do sistema seja um elemento importante na avaliação do risco de dengue, ele não é suficiente porque evolui constantemente, devido à dinâmica interna dos componentes e seus efeitos sobre outros componentes, por meio de interações. (...) Existe potencialmente um ciclo de feedback positivo entre as populações de hospedeiros e mosquitos: o aumento no número de homens infectados é potencialmente acompanhado por um aumento no número de mosquitos contaminados. Um ciclo de feedback negativo é feito entre a taxa de imunidade da população hospedeira e a prevalência do vírus: o aumento da taxa de imunidade a um sorotipo retarda a progressão da população viral desse sorotipo, não apenas reduzindo o número de indivíduos ainda suscetíveis, mas também através do efeito da imunidade do grupo (Daudé et al., 2015, p. 334).

O modelo proposto é suscetível de simulação computacional, o que permitiria testar cenários futuros e passados e sua aplicação ajudaria a prever os territórios de risco da dengue:

A simulação permite a interação em agentes, uns com os outros e com seu ambiente, e sob diferentes condições. Quaisquer que sejam suas funções epistêmicas, esses modelos são usados como laboratórios virtuais onde processos e conjuntos de dados permitem simular cenários para a evolução de uma geografia artificial dos fenômenos da vida (Daudé et al., 2015, p. 337).

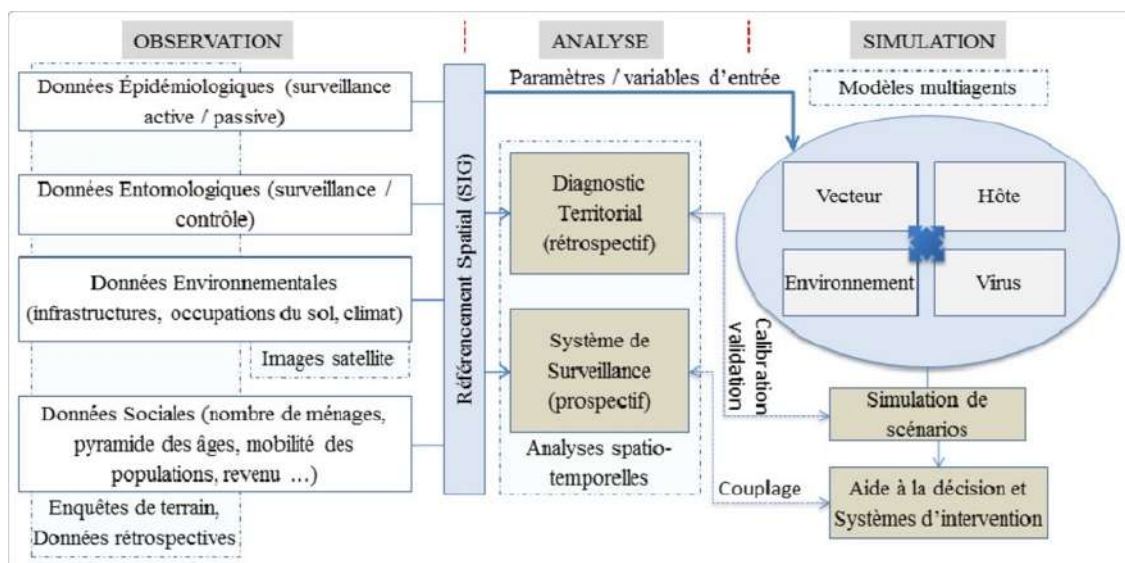


Fig. 11. Estrutura geral de um trabalho integrado pela observação, a análise e a

modelização do sistema complexo da dengue. (Daudé et al., 2015, p. 337)

A dengue como um sistema complexo envolve então um trabalho multidisciplinar, onde a modelagem baseada em agentes espaciais desempenha um papel importante no diálogo entre pesquisadores. (Daudé et al., 2015, p. 340).

2.4.3 Indicadores atuais do complexo patogênico

No artigo em que anunciam “um novo olhar sobre um conceito antigo”, o complexo patogênico tropical, à luz de novas ferramentas para identificar melhor os determinantes biológicos (genética molecular), ambientais (sistema de informação geográfica), comportamentais, e dos serviços de atenção à saúde, os médicos franceses Michel Le Bras e Denis Malvy (2004) reconhecem que o quadro de fatores determinantes das doenças infecciosas levado em conta por Sorre em 1933 cresceu consideravelmente.

Le Bras e Malvy (2004) consideram que os grandes determinantes da saúde e seus indicadores estão em evolução permanente; sendo assim, o perfil epidemiológico, as consequências individuais e coletivas de uma doença vão depender de quatro grandes grupos de determinantes:

1. **Os determinantes biológicos**, específico do patógeno (natureza do agente e da cepa, virulência etc.) e específico do indivíduo (estatuto genético, nutricional, imunológico etc.);

2. **Os determinantes ambientais**: natural (latitude, longitude, altitude, clima etc); antropizado (urbano, rural, tipo de habitação, desenvolvimento hidroagrícola, hidroindustrial); demografia (estrutura e dinâmica, movimentos migratórios), sociológico (organização social, estratificação dos níveis educacionais), cultural (religiões, sexualidade, viagens, alimentação), e o econômico (sistema de produção, estratificação de renda, orçamento familiar, etc.);

3. **Os determinantes comportamentais**. Hábitos alimentares, hábitos sexuais, migração local, regional, intercontinental, profissional, social, atividades de lazer, comportamento adicto, representações de saúde, doenças etc.

4. **O sistema de saúde**. Esse determinante essencial não foi considerado no

complexo patógeno descrito por M. Sorre em 1933. É verdade que, na época, os serviços de atendimento ainda não tinham a capacidade de intervir efetivamente nas etapas de sua vocação primária. Atualmente, a capacidade potencial de influenciar os níveis de saúde não pode ser ignorada (LE BRAS e MALVY, 2004, p. 615). O sistema de saúde visa o monitoramento (previsão) de saúde, a prevenção (incluindo resposta a epidemias), os cuidados curatoriais e os cuidados de reabilitação, também deve ter a capacidade de limitar os riscos, a extensão de endemias ou epidemias e suas consequências. Os indicadores da saúde são: a qualidade de sua infra-estrutura, equipamentos, medicamentos; o pessoal; a existência e execução de protocolos; a equidade, a acessibilidade entre outros.

Le Bras e Malvy (2004) defendem que o uso do conceito “complexo patogênico” possibilita analisar qualquer ameaça de doença em escala global e considerar as consequências dos desenvolvimentos da época, como a globalização de pessoas, alimentos e bens, a dinâmica demográfica, a rápida urbanização, a industrialização, o desmatamento entre outros.

Para Le Bras e Malvy (2004), o uso do conceito de complexo patogênico seria de interesse para o diagnóstico presuntivo da doença, o que requer um conhecimento mais preciso da identidade do sujeito do ponto de vista genético, imunológico e biológico, de seu comportamento e de suas atividades, do ambiente em que vive e também de seu meio cultural e social.

O complexo patogênico também ajudaria a definir o prognóstico, pois a abordagem global imposta pelo complexo patogênico aumenta a conscientização sobre a natureza multifatorial de todas as doenças pois está interessada em todos os fatores susceptíveis de modificar sua evolução.

O complexo patogênico contribui para a tomada de decisões de intervenção. Cada fator sendo identificado, seu impacto na evolução do fenômeno mórbido individual ou coletivo, a viabilidade da intervenção de acordo com o contexto pode ser avaliada, contribuindo para a gestão de riscos políticos e éticos, evitando, no exemplo do risco infeccioso, a alternância histórica de períodos de falsa segurança e medo excessivo, as manifestações de negação ou recusa em reconhecer a contagiosidade.

Por último, o complexo patogênico contribui para a vigilância epidemiológica, pois as diferentes variáveis (indicadores) que constituem os fatores de risco para epidemias ou

emergência são bem identificadas para a maioria das doenças (LE BRAS e MALVY, 2004, p. 618).

2.4.4 Complexo tecno-patogênico informacional

A renovação da geografia promovida por Milton Santos também implicou em uma nova abordagem da produção de doenças.

O conceito de “complexo patogênico” como um conceito sujeito às reformulações que se tornarem necessárias à medida que se aprimoram as técnicas e novos conceitos são usados pela geografia.

Recolocar o complexo patogênico a serviço de uma epidemiologia que procura compreender os processos subjacentes aos fenômenos que analisa.

Na perspectiva ecológica de Sorre, as relações entre o homem e o meio compreendem a ação da natureza (meio físico e biológico) sobre o homem e a ação humana, modelando a natureza. Esta abordagem está bem desenvolvida, também, no livro em que Sorre analisa as migrações humanas de uma perspectiva geográfica e sociológica. Sua diferença em relação à geografia crítica - particularmente pelo fato desta abandonar o paradigma sistêmico - reside na definição de seu objeto de estudo. A geografia crítica estuda o espaço humano, o espaço construído pelo homem. E não há espaço físico isento de ação do homem organizado em sociedade, indiferente às decisões espaciais humanas. A base explicativa da geografia crítica não está na elucidação de uma teia infindável de influências recíprocas entre o homem e o meio, mas especialmente nas necessidades históricas, sociais e econômicas que produzem um determinado modo de organizar o espaço. (*Complexo patogênico Max Sorre, p.7-8*)

Guimarães et al. (2018, p. 8) assim justificam as razões para a realização de uma atualizar o conceito de complexo patogênico forjado por Max. Sorre:

As tentativas de ampliação do conceito de complexo patogênico (...) têm como preocupação a necessidade de analisar outros tipos de doenças, além daquelas estudadas por Sorre, como as crônico-degenerativas e as doenças ocupacionais. O desafio está posto. Tratam-se de esforços teóricos para transpor um conceito delineado na década de 1930 para o entendimento de um novo período marcado por muitas mudanças, inclusive do perfil epidemiológico. Afinal, apesar da grande contribuição dos estudos clássicos para o reconhecimento da relação entre o espaço e as doenças, diferenciando-se as localidades conforme a ocorrência de enfermidades (...), é preciso ir além da diferenciação espacial para se compreender como as doenças são produzidas nos dias de hoje. (GUIMARÃES et al. 2018, p. 8)

A categoria espaço em Milton Santos permitiu à Epidemiologia mudar o foco usual de análise centrada na doença para a análise das condições de ocorrência das mesmas (...). Ao fazer isso passou a entender os mecanismos relacionais que explicam a distribuição e o desenvolvimento

da enfermidade. O estudo da distribuição da esquistossomose no município de São Paulo, realizado por Luís Jacinto da Silva (...), é um exemplo de trabalho formulado nessa linha. O autor conseguiu mostrar que a explicação principal para a disseminação dessa doença no município de São Paulo não é o fluxo migratório Nordeste- Sudeste, como até então se imaginava. Ao analisar as condições espaciais da produção da esquistossomose pôde-se notar que foi a evolução urbana e os moldes em que se deu essa evolução o fator mais relevante na produção dessa doença neste município. Isso porque, explica o autor, não fosse a expansão urbana para áreas de vale, a doença não teria encontrado as condições ecológicas propícias para sua transmissão (FARIA e BORTOLOZZI, 2009, p. 5).

Guimarães et al. (2018), somam-se às tentativas de ampliação do conceito de complexo patogênico, promovem uma releitura do modelo teórico de Sorre em artigo em que analisam a persistência de doenças infecto-parasitárias numa análise comparativa entre a dengue e a leishmaniose. Assumindo as proposições de Milton Santos acerca do espaço como meio técnico-científico-informacional, consideram os complexos patogênicos atuais como complexos tecno-patogênicos informacionais. Guimarães et al. definem desse modo o conceito ampliado:

Opera-se daí uma unidade biológica de ordem superior (Complexo Patogênico), no qual se integram sistemas de ação (dimensão social) e de sistemas de objetos (dimensão física) numa extensão que extrapola fronteiras (redes) e conecta escalas de diversos níveis (verticais, da ordem de comando de cima para baixo; e horizontais, das relações de vizinhança do espaço banal). Tudo isto dentro de um contexto muito dinâmico, passível de rearranjos rápidos, o que torna a situação geográfica extremamente fluída (GUIMARÃES et al. 2018, p. 8).

En un trabajo reciente, compartido con colegas brasileños – los doctores Raúl Borges Guimarães y Samuel do Carmo Lima – avanzamos en el tratamiento de lo que llamamos complejos tecno - patógeno - informacionales, para estudiar mejor los aspectos de adaptación de pobres y ricos a la disponibilidad de datos clave para la supervivencia. El cruce de una sociedad altamente tecnificada, regida por un orden informacional al que se suman los factores naturales del ambiente, con otra decididamente marginada que es coexistente, pone en crisis al sistema de salud (PICKENHAYN, 2008, p. 21).

A produção do espaço geográfico nesse período é dada pelos conteúdos técnicos, científicos e informacionais de tal forma que o espaço pode ser chamado de Meio Técnico-Científico-Informacional (SANTOS, 1985; SANTOS e SILVEIRA 2004). Ao utilizarmos esse conceito de Milton Santos, entendemos que a ocorrência e a distribuição de doenças infecto-parasitárias, como o dengue (...), encontram-se intrinsecamente relacionados ao espaço geográfico atual, com sua velocidade, seu grande número de objetos e sua desigualdade. Essas doenças são dotadas de uma seletividade espacial, de uma determinação social, adaptada ao meio atual, e sempre em constante evolução, diferente da situação epidemiológica de cem anos atrás. 70 Podemos pensar que a transmissão do dengue (...) no estado de São Paulo é a combinação dos processos de difusão do patógeno, dos vetores e das condições sociais e espaciais para que ocorra a infestação e circulação de vírus e parasitas nas áreas infestadas.

Desta forma, para se analisar a difusão de doenças infecto-parasitárias, devemos pensar todos esses elementos de forma integrada – vetores (em densidade e dispersos), patógenos, pessoas imunes e suscetíveis, e a presença dos fatores determinantes, além das estratégias de combate e controle (GUIMARÃES et al. 2018, p. 19).

Guimarães et al. propõem então a ampliação do quadro conceitual na análise do atual complexo patogênico do seguinte modo:

Para essa análise do complexo devemos incorporar então, além dos princípios do raciocínio geográfico já utilizados por Sorre - de extensão, localização, distribuição e conexão - outros conceitos importantes, como o de intensidade, de sazonalidade e de permanência. Esses são conceitos balizadores da análise do complexo na atualidade e sintetizam a preocupação em se compreender o movimento da doença no espaço e a própria espacialidade da doença no período técnico-científico e informacional (GUIMARÃES et al. 2018, p. 19).

2.4.4.1 Complexo da dengue no estado de São Paulo

O mapa da dengue no estado de São Paulo

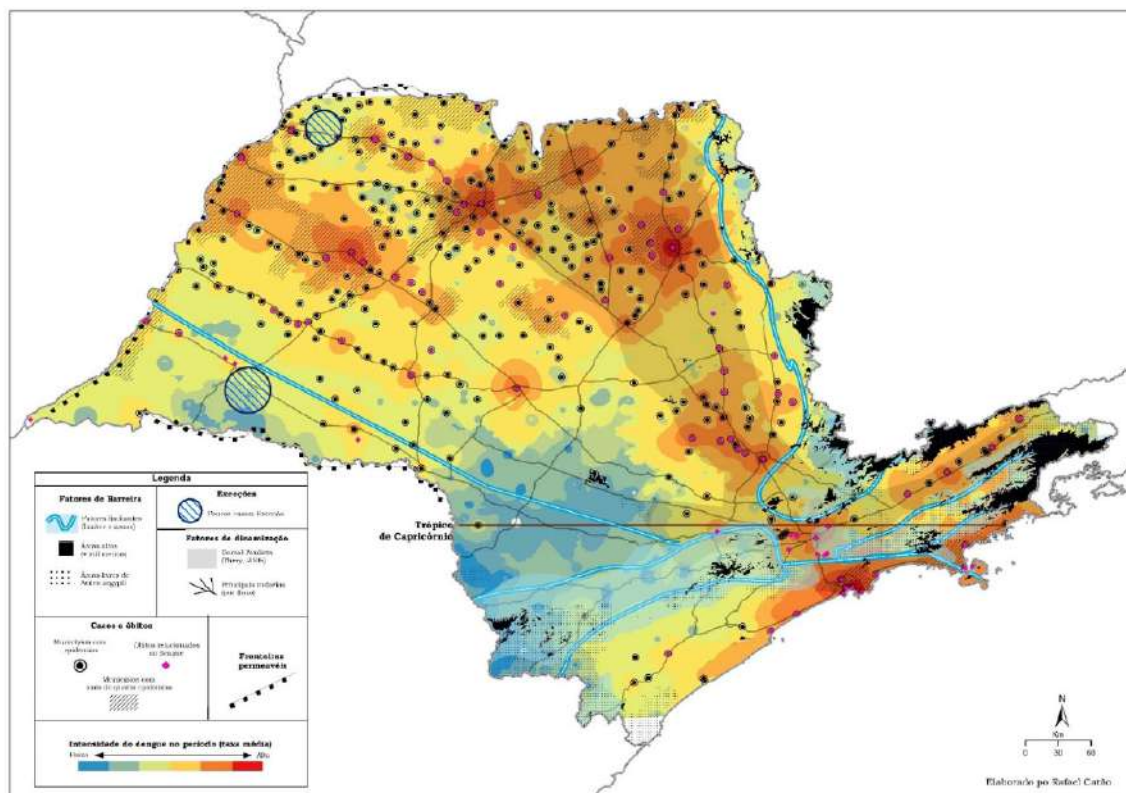


Fig. 12. Mapa-síntese do complexo patogênico da Dengue. Cf. imagem ampliada no Anexo A

Esse mapa-síntese ressalta as correlações entre os determinantes da doença e ainda mais quatro estruturas, que são as fronteiras permeáveis, os municípios epidêmicos, frequência alta de epidemias e as áreas de exceção. As fronteiras permeáveis indicam os locais em que

provavelmente veio a infestação vetorial para o estado de São Paulo. Os municípios epidêmicos e a recorrência de epidemias (patamar de 300 casos por cem mil habitantes) indicam onde foi atingido esse limite no estado, dando um caráter de seletividade nas áreas mais intensas da doença. Já as exceções indicam áreas que estão em contextos diversos, pois possuem os determinantes para o Dengue, mas os casos ainda estão muito baixos ou não apresentam epidemias, diferenciando-os de seu entorno. (GUIMARÃES et al. 2018, p. 19).

Podemos visualizar no mapa que as taxas e casos mais altos estão concentrados no litoral e nas regiões norte-noroeste. Apesar do grande número de casos que a capital apresentou, esses ainda são ínfimos em relação ao volume de população dessa cidade, e isso se reflete numa taxa mais baixa e uma grande dúvida, que é a do porquê nessa cidade o Dengue ainda não causou uma epidemia de maiores proporções no período estudado. 50 Em relação à ausência de determinantes, notamos que nas áreas mais frias, com altitude mais elevadas e densidades menores, essa doença está presente de maneira mais discreta, com taxas e casos abaixo da média do estado, e em alguns municípios ela não foi registrada. Essas áreas são os contrafortes da Mantiqueira, Ribeira-Alto Paranapanema, Serra da Bocaina/ do Mar. Como esse complexo se constitui de diversos componentes vivos, e, portanto, submetidos a algumas condições mesológicas, o complexo também é limitado pela ausência dos fatores necessários para essa existência, o que foi considerado como uma barreira. (GUIMARÃES et al. 2018, p. 19).

3 CAMINHOS DA FEBRE AMARELA

3.1 O complexo patogênico da febre amarela

Para analisar o atual complexo patogênico da febre amarela, adotamos os quatro grupos de determinantes do complexo patogênico descritos por LE BRAS e MALVY (2004) como quadro de referência: biológicos, ambientais, comportamentais e o sistema de saúde. Procuramos tomar em consideração também as escalas de análise indicadas por Daudé (2015) para a análise dos componentes do complexo da febre amarela.

Os surtos de febre amarela são perturbações no equilíbrio sempre dinâmico do complexo patogênico da doença, e ocorrem sob determinadas condições objetivas. De acordo com Chippaux e Chippaux (2018) surtos de febre amarela ocorrem se pelo menos três condições forem atendidas: a introdução do vírus em uma comunidade humana não imune, a presença de vetores competentes e antropofílicos e a insuficiência de prevenção e/ou manejo adequado do surto; por outro lado, duas armas estão disponíveis para restringir a febre amarela: controle de vetores e imunização.

Para Chippaux (2018, p.7), o reemergência da febre amarela no Brasil se beneficia de condições ambientais particularmente favoráveis: altas taxas de desmatamento aumentando o contato das populações humanas com o vírus silvestre, migração substancial entre regiões endêmicas e epidêmicas, urbanização mal controlada favorecendo a multiplicação de vetores, baixa cobertura vacinal em áreas de risco epidêmico. Finalmente, o papel das recentes epidemias de dengue e Zika, cuja transmissão é assegurada pelos mesmos vetores, no desvio da atenção e/ou na complicação da logística dos serviços de saúde, ainda precisa ser elucidado.

3.1.1 Os determinantes biológicos

Os determinantes biológicos da produção da doença em sua forma silvestre são o vírus, o mosquito, o macaco e o homem, isto é, o agente, o vetor e os hospedeiros.

O agente patogênico

O vírus amarílico é o protótipo do gênero *Flavivirus*, da família *Flaviviridae* (do latim *Flavus* = amarelo) que é composta por outros dois gêneros: *Pestivirus* e *Hepacivirus*. De

acordo com Lopes et al. (2014), no gênero *Flavivirus* estão incluídas cerca de 39 espécies que são consideradas arbovírus, algumas das quais causam encefalites e outras de febres hemorrágicas em humanos e animais. Lopes et al. (2014) descrevem as características dos *flavivirus* desse modo:

A partícula dos flavivírus mede de 40 a 60 nm de diâmetro, possui um capsídeo proteico (C) com simetria icosaédrica, envolvido por um envelope lipídico onde estão inseridas as proteínas de membrana (M) e espículas de natureza glicoproteica (E). O genoma dos flavivírus é formado por RNA de fita simples de polaridade positiva, contendo aproximadamente 11 kb. Este genoma possui uma única sequência aberta de leitura (open reading frame – ORF) com 10.233 nucleotídeos que codificam inúmeras proteínas, flanqueada por duas regiões não codificantes (untranslated region – UTR), as quais são importantes para a regulação e expressão do vírus. O genoma codifica para três proteínas estruturais: proteína C do capsídeo, proteína do envelope pré-M, precursora de M e a proteína E. Além destas, o genoma codifica sete proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) que desempenham funções reguladoras e de expressão do vírus, como a replicação, virulência e patogenicidade. (LOPES et al., 2014, p. 55).

E o processo através do qual o vírus é replicado é descrito da seguinte maneira:

O ciclo replicativo destes vírus inicia-se com a ligação com o receptor na superfície celular. Não se conhece ainda qual a estrutura que serve como receptor, porém diversas moléculas presentes na superfície celular têm se mostrado capazes de interagir com partículas de flavivírus. Após a adsorção, a partícula é endocitada em vesículas recobertas por clatrina. O baixo pH do endossoma induz a fusão do envelope do vírus com membranas celulares, provocando mudanças conformacionais da proteína E, para, então, liberar o nucleocapsídeo no citoplasma. Após a decapsidação, o genoma de RNA é liberado para o citoplasma (LOPES N. et al., 2014, p. 55).

A Amazônia é o reservatório do vírus, mas o sistema é aberto:

As diferentes saídas revelam vírus com distintas linhagens genéticas, caracterizadas por mudanças em um dos componentes, os nucleotídeos, de seu material genético, a molécula de RNA. Cada surto ou epidemia corresponde a uma introdução ou reintrodução de vírus geneticamente diferentes entre eles, o que lhes confere maior ou menor capacidade de adaptação aos hospedeiros, aos transmissores e ao ambiente. (FIORAVANTI, p.150)

Atualmente, existem sete genótipos: cinco na África e dois nas Américas. Os genótipos africanos são caracterizados por sua afinidade com seus respectivos vetores. Todos os estudos confirmaram a origem africana do vírus FA. A cepa da África Oriental é a mais antiga e provavelmente divergiu de um *flavivirus* ancestral há cerca de 3.500 anos. As cepas da África Ocidental foram separadas das da África Oriental cerca de 3 séculos antes da introdução do vírus nas Américas. As cepas americanas estão mais próximas das cepas da África Ocidental

do que as últimas estão relacionadas às da África Oriental (CHIPPAUX e CHIPPAUX, p.3).

No momento do comércio de escravos, a duração da viagem entre as costas africanas e americanas era superior a 1 mês, enquanto as condições severas da travessia certamente não favoreceram a sobrevivência dos pacientes. A incubação (3 a 6 dias) e a viremia (menos de 10 dias antes da imunidade adquirida não fazê-la desaparecer) são muito curtas para que o vírus tenha sido transportado por escravos, se admitirmos a probabilidade de que alguns deles possam ter sido infectados no momento de sua partida. Agora é aceito que a transferência foi realizada através do mosquito *Aedes aegypti*, cujos ovos sobrevivem por vários meses na dessecação, o que garante a transmissão transovariana do vírus (CHIPPAUX e CHIPPAUX, p.3).

Uma forte heterogeneidade genética do vírus vem se desenvolvendo há cerca de 30 anos, aumentando desde a década de 2000, provavelmente como resultado de migrações humanas que desempenham um papel tanto de mistura gênica quanto de dispersão viral (CHIPPAUX e CHIPPAUX, p.3).

Na epidemia de 2008 no estado de São Paulo, apareceu o genótipo 1E, derivada da anterior, a 1D (FIORAVANTI, 2018, p.39).

A circulação do vírus e o desenvolvimento de epidemias pelas quais é responsável são inseparáveis dos vetores.

Vetores

O vírus da febre amarela se adaptou a várias espécies de dípteros da família *Culicidae* – insetos conhecidos como mosquitos, pernilongos, muriçocas – e, por meio deles, o vírus se põe em circulação entre animais e humanos (Camargo-Neves et al., 2005). O vírus da febre amarela e seu vetor vivem em estreita simbiose, na qual a evolução do primeiro parece irremediavelmente ligada à do segundo; a coadaptação vírus-vetor é essencial para manter o ciclo silvestre; tanto na África quanto da América do Sul, o vírus se adaptou a várias espécies de *Culicidae* em áreas florestais que se tornaram endêmicas (Chippaux e Chippaux, 2018, p.7).

O ciclo silvestre da febre amarela é mantido por vetores selvagens existentes antes da introdução da febre amarela no Brasil: os mosquitos dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes*.

O mosquito *Hg. janthinomys* é a espécie mais suscetível ao vírus, se infecta com baixas doses infectantes; sua dispersão está limitada ao ambiente florestal – exercem atividade

e abrigam-se preferencialmente no dossel florestal, onde exercem a hematofagia em vários grupos de mamíferos e aves, embora sejam primatófilicos – alimentam-se preferencialmente do sangue de macacos; seus hábitos são diurnos, período em que a maioria dos que adoecem de febre amarela realiza suas atividades nas matas; as fêmeas podem voar distâncias de até 11 km por dia; no período de chuvas, ocorre um aumento da abundância de indivíduos; desenvolvem-se em plantas que acumulam água, o criadouro comum para os estágios imaturos de suas espécies; o *Hg. janthinomys* é o principal transmissor da febre amarela na América do Sul e apresenta a maior distribuição geográfica no país. Sua importância na manutenção do vírus amarelo em ciclos enzoóticos advém da transmissão transovariana atribuída à espécie, de modo que o vírus continua circulando mesmo na ausência de hospedeiros vertebrados. Na participação da transmissão do vírus amarelo durante as epizootias e epidemias, prevalecem sua infecção e transmissão transovariana do vírus para os descendentes, atuando como reservatórios do vírus (BRASIL, 2014, p.65; (Chippaux e Chippaux, p.7; VASCONCELOS, 2002, p. 4; SOUZA, 2013, p).

Os vetores potenciais para acionar o ciclo urbano da febre amarela, até aqui, extinto no Brasil, incluem mosquitos de ampla distribuição no País. A extensão da febre amarela para áreas periurbanas e urbanas envolve *Aedes. albopictus* e *A. aegypti*, respectivamente (Chippaux e Chippaux, p.7).

Como potenciais vetores do vírus da febre amarela, as espécies *Ae. (Och.) serratus Theobald* e *Psorophora (Janthinosoma) ferox von Humboldt* foram alvos de raros encontros com infecções naturais pelo vírus amarelo (...). Adicione-se a isso a invasão de áreas epizooticas por *Aedes (Stegomyia) albopictus Skuse* (...). Este mosquito, originalmente descrito na Índia, invadiu o continente americano em 1985, nos Estados Unidos. No Brasil, foi registrado em 1986, nos estados de Minas Gerais e do Rio de Janeiro (...), expandindo para todo o território nacional. *Aedes albopictus* está apto a colonizar recipientes naturais, como internódios de bambu cortados, ocos de árvores, casca de frutas e bromélias, além de ser capaz de colonizar os recipientes artificiais abandonados no ambiente florestal e rural (...). A espécie tem sido registrada em ambientes florestais do bioma mata atlântica nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste do Brasil (...). Sua importância epidemiológica reside no fato de apresentar elevada competência vetorial (...). Sendo assim, o risco para a formação de uma ponte entre os habitats naturais e áreas urbanas existe, sobretudo pela presença de *Ae. (Stg.) aegypti Linnaeus*, que se ocuparia da disseminação do vírus para maior contingente de pessoas (BRASIL, 2014, p. 67).

Com o ressurgimento do *Aedes aegypti* (...) a partir de 1973, de maneira permanente em várias regiões do Brasil, o problema dos bairros pobres das cidades e a questão do controle dos mosquitos estão em relação direta. De fato, a causa direta desse ressurgimento está ligada ao aumento dramático da incidência da dengue, doença viral semelhante à febre amarela e transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*. A partir dos anos 1980, a dengue tornou-se um sério

problema de saúde pública no Brasil, agravado desde a aparição de uma variante mais grave e ocasionalmente mortal da doença, a dengue hemorrágica. (...) Os autores de um estudo epidemiológico sobre as doenças transmissíveis no Brasil nos anos 1980 explicam: dentre as doenças transmitidas por insetos, a dengue é a que tem mais elevado potencial de crescimento, porque sua manutenção é assegurada pela possibilidade de multiplicação dos mosquitos perto das casas, que é muito fortemente favorecida pela acumulação de dejetos. O mosquito responsável pela transmissão da doença foi eliminado no passado do conjunto do território brasileiro, mas hoje uma proeza assim não parece mais possível. Um controle rígido das populações é, com efeito, dificilmente concebível no Brasil do fim do século XX. Além disso, a eliminação dos *Aedes aegypti* dos bairros pobres do Rio de Janeiro, por exemplo, demandaria, provavelmente, uma profunda limpeza das favelas, operação que implicaria sua reestruturação, e que ultrapassa o simples quadro das medidas de saúde pública (LÖWY, 2006, p.179).

A reinfestação das cidades brasileiras pelo vetor potencial *Aedes aegypti*, suscita uma questão ainda sem resposta: o que ainda impede o vírus de circular por seu antigo vetor ou o dito de outro modo, o que impede o retorno da febre amarela urbana no Brasil?

Hospedeiros

A morte de primatas, como os dos gêneros *Cebus* e *Alouatta*, é um alerta para a saúde pública, justificando a importância do monitoramento desses animais, pois a erradicação da febre amarela no seu ciclo silvestre é impossível (BRASIL, 2014, p.25).

Na forma silvestre da doença, os primatas não humanos (PNH) são os principais hospedeiros do vírus amarelíco, especialmente o macaco guariba (*Alouatta*), macaco prego (*Cebus*), macaco aranha (*Ateles*) e o sagui (*Callithrix*). (Brasil, 2004, p. 13). Na forma urbana da febre amarela, as populações humanas

Gênero *Cebus*: também conhecidos por mico ou macaco-prego, habitam quase toda a região neotropical e seu hábitat é o mais diversificado dos primatas neotropicais, utilizando todos os estratos arbóreos de florestas chuvosas inundáveis ou não, florestas primárias, secundárias, caatinga, palmeiras, campos e mangues; possuem porte médio e pesam de 1,4 kg a 5 kg; são onívoros, sendo predadores de pequenos vertebrados, além de invertebrados, comem frutos, folhas, flores, sementes, néctar, brotos, podendo ser importantes dispersores de sementes e polinizadores, distribuem-se por todo o Brasil (BRASIL, 2014, p.26).

Gênero *Callithrix* conhecidos por sagui, mico ou soim, animais de pequeno porte, variando entre 120 g e 600 g.; apresentam partos gemelares, podendo chegar até quatro filhotes por parto; distribuem-se nos biomas da mata atlântica, da caatinga e do cerrado; sua dieta inclui frutos, insetos, néctar e exsudatos de plantas (goma, resinas e látex), podendo

alimentar-se também de flores, sementes, moluscos, ovos de aves e pequenos vertebrados; formam grupos de dois a 13 indivíduos, com mais de um casal de adultos, jovens e infantes, mas normalmente com apenas uma fêmea reprodutora. (BRASIL, 2014, p.27)

Gênero *Alouatta* conhecidos também por guariba, bugio, o gênero *Alouatta* apresenta ampla distribuição geográfica na região neotropical, e das nove espécies existentes, sete têm ocorrência no Brasil. Vivem em estratos arbóreos de 10 m a 20 m em florestas montanhosas úmidas ou vegetação mais aberta como caatinga, cerrado, babaçual ou de araucária, em altitudes que variam entre 0 e 1.200 m, sem preferência por tipo de vegetação; a dieta é considerada folívora-frugívora, composta de grande quantidade de folhas (jovens e maduras), mas também frutos (maduros e imaturos) (...). Na sua dieta podem incluir também flores, sementes e brotos (...); são capazes de destoxificar as defesas químicas de muitas plantas (BRASIL, 2014, p.27).

Hospedeiros humanos. Os seres humanos tornam-se hospedeiros do vírus da febre amarela quando são picados por mosquitos contaminados; qualquer pessoa não vacinada, e exposta à picadas de mosquitos silvestres, pode adoecer de febre amarela. O período de incubação do vírus varia de 3 a 6 dias após a picada do mosquito; o período de transmissibilidade começa um dia antes do início dos sintomas e vai até o terceiro ou quarto dia de doença, o que corresponde ao período de viremia (o período em que o vírus permanece no sangue) (BRASIL, 2004, p. 16).

A febre amarela manifesta-se clinicamente sob formas assintomáticas, sintomáticas leves, moderadas até formas graves e malignas. A letalidade varia de 5% a 10% e pode chegar a 60% nas formas graves (MASCHERETTI et al. 2013, p. 881); na forma grave da doença a letalidade é alta, taxa média de letalidade é de 51%, com variação de 24% a 100% (BRASIL, 2004, p. 19). Em sua forma sintomática, a doença apresenta-se duas fases:

A forma clássica da doença apresenta um quadro clínico bifásico, as duas fases são separadas por um curto período de remissão; a primeira fase da doença é denominada de “período de infecção” e corresponde ao período de viremia, pode durar de 2 a 4 dias; em torno do 3º dia de doença pode haver remissão do quadro, com desaparecimento da febre e dos demais sintomas, caracterizado o “período de remissão” que dura geralmente 24 horas; a partir daí, o caso pode evoluir para cura ou para a segunda fase, denominada “período de intoxicação ou de localização” corresponde às formas graves, e dura de 3 a 8 dias, quando o vírus deixa a circulação sanguínea e localiza-se no fígado, baço, rins, coração e outros órgãos, reaparece a febre, dor epigástrica, diarreia e vômitos; a morte do doente ocorre após o 7º dia do início dos sintomas. Em geral, a convalescença é rápida e a recuperação completa (BRASIL, 2004, p. 24).

A doença não se expressa com a mesma intensidade em todas as pessoas infectadas: a gravidade clínica em cada pessoa depende dos seguintes fatores:

Os fatores que influem na gravidade clínica da febre amarela são: as diferenças entre as cepas do vírus; a quantidade dos vírus infectantes; a exposição anterior a outros flavivírus e possíveis determinantes genéticos individuais que regulam a relação vírus X hospedeiro (BRASIL, 2004, p. 19-20). A febre amarela pode apresentar desde infecções assintomáticas até quadros graves que evoluem para a morte, nas quais está presente a tríade clássica que caracteriza a falência hepática da febre amarela: icterícia, albuminúria e hemorragias (BRASIL, 2004, p. 20).

Não existe tratamento antiviral específico para febre amarela, o tratamento é apenas sintomático, nas formas graves o paciente deve ser atendido numa UTI para reduzir as complicações e a letalidade (BRASIL, 2004, p. 28).

A suscetibilidade à febre amarela é universal, não se conhece maior ou menor resistência em relação a cor, sexo ou idade (BRASIL, 2004, p. 16). A doença confere imunidade ativa natural, permanente, não se conhece recidivas.

Das doenças transmitidas por *Flavivirus*, a febre amarela é a única para qual existe um imunizante. A vacina confere imunidade ativa artificial por um período mínimo de 10 anos (BRASIL, 2004, p. 16).

3.1.2 Os determinantes ambientais

Nos determinantes ambientais discutimos os naturais (latitude, longitude, altitude, temperatura e pluviosidade, florestas tropicais pluviais); e os ambientes antropizados: urbano, rural.

O clima

Uma análise histórica da distribuição global da febre amarela identificou que de surtos epidêmicos ocorridos entre 1900 e 1959 estavam localizados localizados entre 29° no norte do México e 29° S no Brasil (HAMRICK, et al., 2017, p. 22); o clima quente e úmido favorece a transmissão da febre amarela.

O clima é um componente do ambiente natural que, pela sua própria definição, imprime um caráter cíclico à febre amarela e outras doenças infecciosas transmitidas por vetores. Em sua pesquisa sobre a dengue na região de São José do Rio Preto, Ferreira (2003) destacou a sazonalidade da série temporal estudada:

Este caráter sazonal está diretamente relacionada à magnitude dos elementos do clima que caracterizam esta área tropical do estado de São Paulo, marcada pela queda acentuada na pluviosidade

de inverno, acompanhada da diminuição na temperatura média do ar em relação ao verão, embora esta última, não tão contrastante quando a umidade (FERREIRA, 2003, p.149).

A febre amarela ocorre com maior frequência no final da temporada chuvas, quando a densidade da população vetorial é elevada, a análise da série histórica “revela oscilações periódicas e regulares, prevalecendo entre os meses de janeiro a junho, que correspondem à temporada de chuvas na área enzoótica” (BRASIL, 2004, p. 16). Mas a sazonalidade do clima não explica todo o complexo patogênico; o vírus surpreendeu os epidemiologistas na a epidemia de 2016-2019:

No início de setembro de 2017, o Ministério da Saúde anunciou o fim do ainda chamado surto de febre amarela, o maior já registrado no país nas últimas décadas, com 777 casos e 271 mortes de seres humanos até 1º de agosto (...) Mas havia algo estranho: o vírus deveria ter acalmado, por ser a época mais fria do ano. As mortes de macacos, porém, prosseguiram no interior paulista, indicando que o vírus continuava em circulação e conquistava novos espaços, diferentemente do que se verificara nos surtos anteriores. “Pela primeira vez, identificamos a continuidade da doença”, disse Boulos a um jornal. “Em epidemias anteriores, os ciclos eram definidos, com aumento de casos em animais e posterior redução. Não é o que estamos vendo neste ano (FIORAVANTI, p.81).

A temperatura e a pluviosidade são dois parâmetros climáticos fundamentais para o entendimento da dinâmica do complexo patogênico da febre amarela, pois determinam seu grau sua atividade ou sua energia.

Durante uma epidemia de febre amarela silvestre ocorrida nos Estados de Tocantins e Goiás, entre o final de 1999 e os primeiros meses de 2000, estabeleceu-se uma relação de causa e efeito entre elevada pluviosidade (a mais alta entre todas as regiões geográficas verificadas naquele verão, especialmente nas áreas onde foram notificados casos humanos) e o aumento das populações de mosquitos silvestres transmissores. (COSTA et al., 2011, p. 21)

No estudo sobre a expansão geográfica e a sobreposição dos mosquitos *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus* no estado de São Paulo, Glasser e Gomes (2002, p.1) verificaram que quanto menor a temperatura, mais lento foi o processo de expansão geográfica da população de *Ae. aegypti* mas não encontram indicações claras sobre a expansão geográfica do *Ae. albopictus*; a influência dos índices pluviométricos nos padrões de expansão dessas espécies somente foi constatada para o *Ae. aegypti*.

Florestas naturais

A floresta tropical pluvial é o nicho do mosquito - reservatório e vetor – e do macaco, o hospedeiro natural do vírus da febre amarela silvestre.

A cobertura florestal no estado de São Paulo é bastante residual e fragmentada, como se pode notar no cartograma da cobertura do território estadual com florestas naturais.

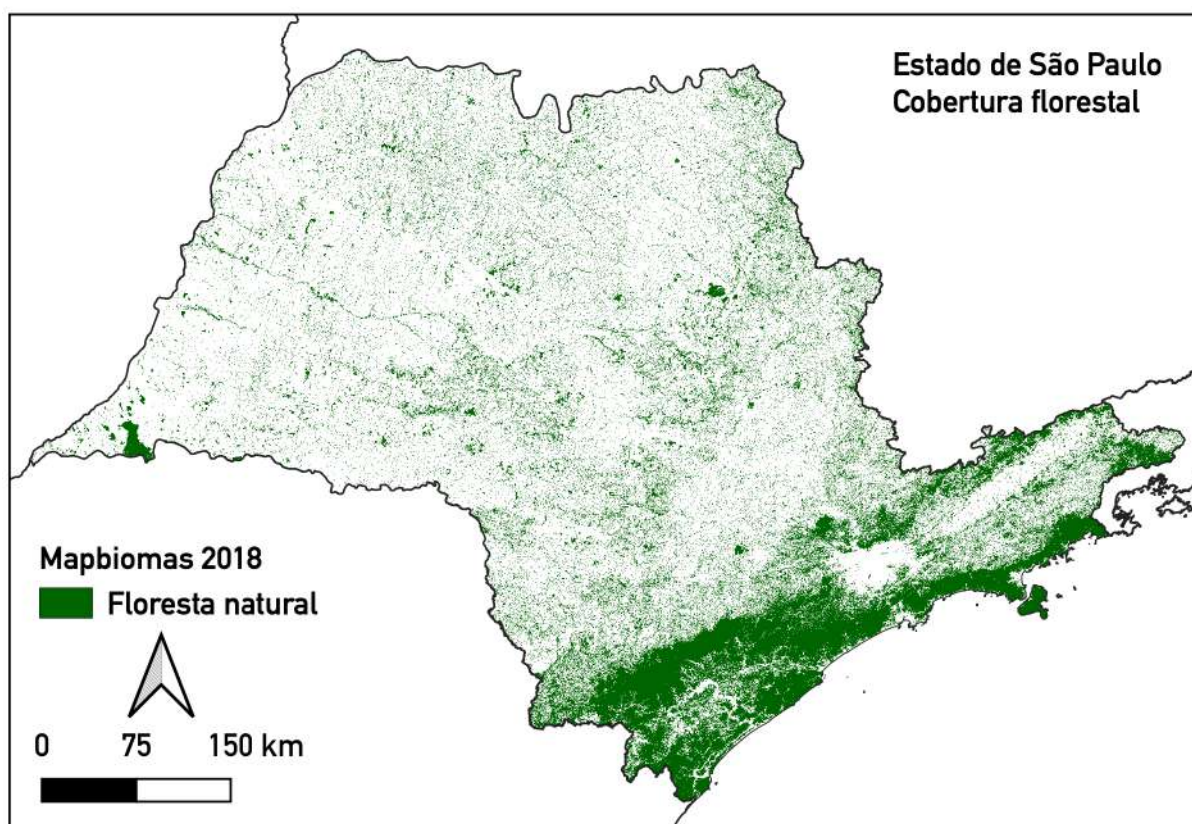


Fig. 13. Cartograma da cobertura florestal do estado de São Paulo. Elaborado pelo Autor.

Na escala do território estadual, não é perceptível a existência de caminhos óbvios para a dispersão do vírus no sentido N-S do Estado, exceto a o da Serra do Mar, orientada no sentido SW-NE; se quiséssemos traçar a rota do vírus com maior precisão, precisaríamos analisar a vegetação ao nível da escala da paisagem – definida pela interação humana –, e que é “determinada tipicamente por uma área de alguns quilômetros até algumas dezenas de quilômetros de diâmetro” (LANG e BLASCHKE, 2009, p. 167).

O aspecto altamente fragmentado das florestas do estado de São Paulo, essas matas vazias, ao contrário do que poderia pensar o senso comum, contribuem para a expansão da febre amarela, ao contrário de servir de barreira. ILACQUA et al. (2021, p.1) pesquisaram a relação entre a cobertura florestal e o aumento de eventos de febre amarela em macacos e humanos e concluíram que a cobertura florestal intermediária e um alto nível de bordas florestais (fragmentação florestal) são mecanismos de dispersão do vírus e crescimento exponencial de casos na paisagem da costa atlântica do Brasil; ressaltaram ainda a

necessidade de estratégias de conservação florestal para o controle e prevenção da febre amarela e outras doenças zoonóticas que podem transbordar dos fragmentos residuais de floresta para cidades do litoral atlântico brasileiro.

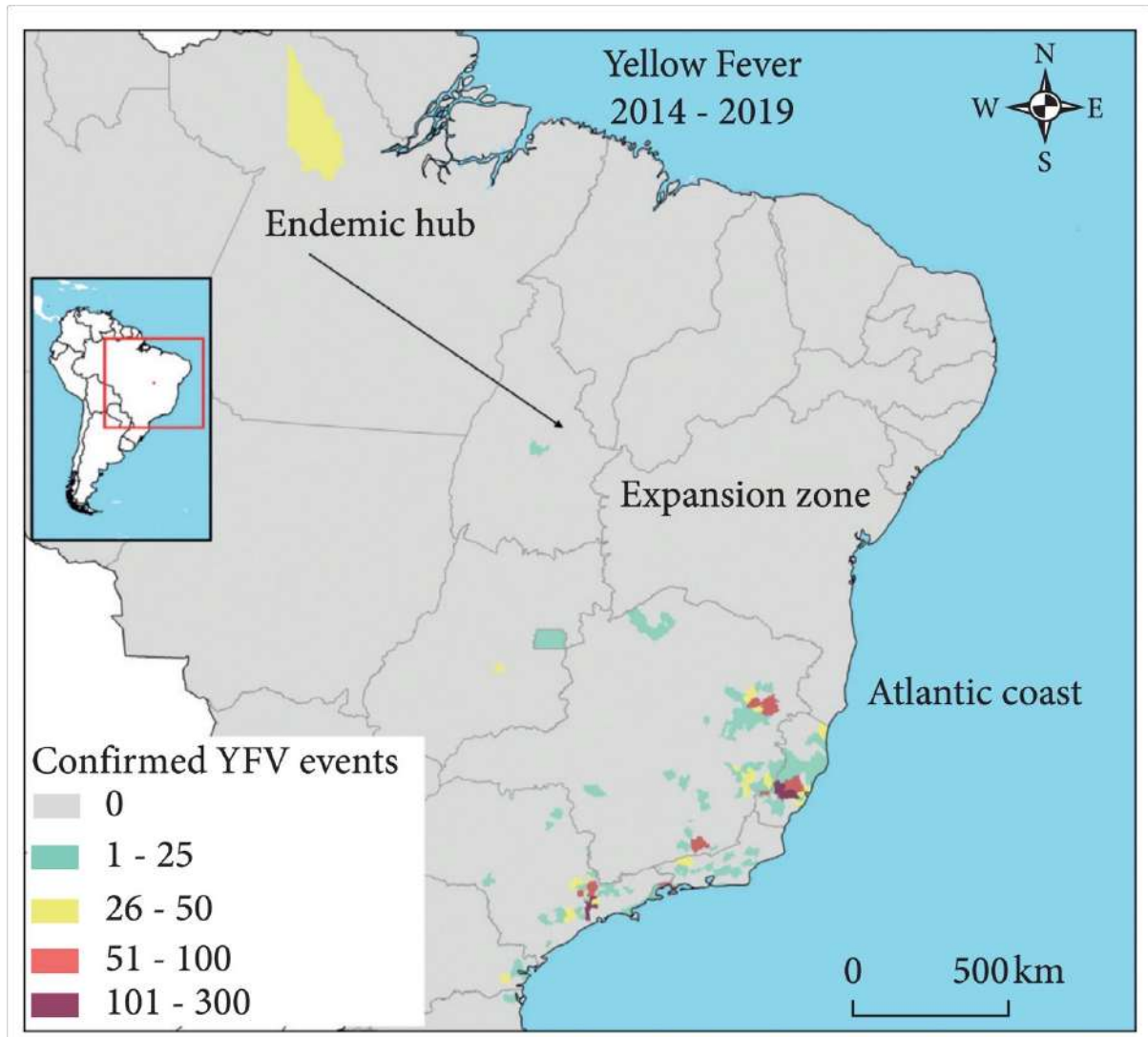


Fig. 14. Distribuição do número de casos de febre amarela em humanos e em primatas não humanos, municípios brasileiros, 2014-2019 (ILACQUA et al. 2021, p. 2).

A rede hidrográfica é outro componente ambiental, natural ou antropizado, do complexo patogênico que pode indicar caminhos prováveis na dispersão do vírus. As matas de galeria são usadas pelos mosquitos como pontes para superar a barreira que descontinuidade das áreas de floresta natural representam no processo de dispersão do vetor.

Ambientes antropizados

Uma grande área densamente edificada como são as metrópoles, podemos supor que exercem a função de barreira à dispersão do vírus da febre amarela silvestre, ao mesmo tempo, alguns grandes aglomerados urbanos oferecem algum tipo de cinturão verde onde o

vírus poderia encontrar condições favoráveis para fazer desses locais o seu nicho. O papel das rodovias na dispersão dos mosquitos vetores da doença precisa ser melhor esclarecido.

As áreas periféricas são mais vulneráveis à febre amarela tanto pela maior proximidade de áreas florestadas quanto pela maior dificuldade acesso aos serviços de saúde, ainda de maior vulnerabilidade é a situação das pessoas que moram nas áreas rurais.

A ameaça da reurbanização da febre amarela é uma questão complexa, em todo caso, seu esclarecimento passa pelo entendimento da relação de diferentes espécies de mosquito com o espaço urbano e rural.

A questão da reurbanização é complexa, muito discutida, pouco estudada cientificamente, e tudo o que se fala não tem respaldo técnico por absoluta falta de estudos, principalmente acerca da verdadeira susceptibilidade do mosquito *Ae. aegypti* ao vírus da febre amarela, (...), bem como da capacidade do *Ae. albopictus* em se infectar com o vírus da febre amarela e de servir como vetor de ligação entre o ciclo silvestre e o meio urbano (...) não se sabe a real capacidade vetorial da população de *Ae. aegypti* que hoje circula no Brasil. Não sabemos inclusive se temos apenas uma ou várias populações do *Ae. aegypti*. Se são muitas, existe diferença na susceptibilidade ao vírus e na capacidade vetorial? Caso exista diferença, é urgente que se faça um mapeamento dessas populações, objetivando conhecer as áreas mais vulneráveis (VASCONCELOS, 2002, p.12).

3.1.3 Os determinantes sociais

Os determinantes sociais do complexo patogênico da febre amarela estão relacionados aos sistemas de ações do espaço geográfico que impõem a presença de seres humanos nas bordas ou no interior de sistemas de objetos dos quais as florestas naturais são partes constitutivas. A doença pode se produzir durante uma atividade social, uma confraternização em um clube na beira da represa; durante uma atividade turística ou educacional em áreas florestadas; no exercício de uma atividade econômica como a pesca, o extrativismo, a caça, o desmatamento, a agricultura e o transporte. A doença também pode ser produzida no exercício da função mais básica: das populações ribeirinhas da Amazônia aos moradores de condomínios fechados na Serra da Cantareira, o habitar na borda de floresta representa risco maior de transmissão de febre amarela silvestre.

A determinação das ideias na produção complexo patogênico precisaria ser mais esclarecida. Milton Santos (2002, p. 256) afirma que a “psicosfera, reino das ideias, crenças, paixões e lugar da produção de um sentido, também faz parte desse meio ambiente, desse entorno da vida, fornecendo regras à racionalidade ou estimulando o imaginário”. Assim, algumas ideias (ou um determinado imaginário) sobre a febre amarela pode exercer um efeito

decisivo na forma como as pessoas e as instituições se conduzem diante de uma epidemia, como por exemplo, na disposição para se vacinar ou na decisão de priorizar a atividade econômica em detrimento de medidas defensivas contra o vírus.

3.1.4 O sistema de saúde

O Sistema de Saúde deve ter a capacidade de limitar os riscos, a extensão de epidemias e suas consequências; isso requer um complexo sistema de ações e de objetos para realizar o monitoramento (previsão) de saúde; a prevenção (incluindo resposta a epidemias); a rede de atenção à saúde.

O monitoramento da saúde

O país dispõe de um Sistema de Vigilância de Febre Amarela no Brasil que tem por objetivo “reduzir a incidência de febre amarela silvestre em casos humanos e manter erradicada a febre amarela urbana” (BRASIL, 2004, p. 39). A vigilância consiste em captar informações de casos clínicos em seres humanos, epizootia em primatas não humanos e na pesquisa de vírus a partir de mosquito.

A febre amarela é doença de notificação compulsória e, como tal, qualquer caso suspeito deve ser imediatamente notificado à autoridade sanitária local, estadual ou nacional, que por sua vez reporta aos organismos internacionais. Posteriormente, caso seja confirmado ou descartado laboratorialmente, a notificação do caso é confirmada e a autoridade nacional confirma ou descarta a notificação à autoridade sanitária internacional. Isto deve sempre ser feito para agilizar as medidas preventivas. (VASCONCELOS, 2002, p.11)

O Sistema de vigilância de epizootias em primatas é uma iniciativa do Ministério da Saúde, que busca promover o “desenvolvimento, a estruturação e a consolidação da vigilância entomológica e da vigilância de epizootias em primatas não humanos como alerta para o risco de ocorrência de febre amarela silvestre” com a finalidade de “prevenir a ocorrência de casos humanos com vistas à redução da morbimortalidade, por meio da ampla investigação das epizootias suspeitas e da pesquisa de vírus da febre amarela em primatas não humanos e vetores” (BRASIL, 2014, p. 8).

O Sistema de Vigilância Entomológica “apresenta-se como uma das ferramentas disponíveis para a determinação do diagnóstico e atribuição de causa aos casos suspeitos” e consiste na pesquisa de vírus a partir de mosquitos, “cujo resultado positivo permite estabelecer vínculo epidemiológico entre esse achado laboratorial e o evento sob investigação, ou ainda predizer o risco de transmissão de arbovírus para animais e para o

homem. (BRASIL, 2014, p.61).

A partir da notificação de casos humanos, de epizootia em primatas não-humanos ou de detecção de vírus em vetores, “inicia-se um processo de investigação epidemiológica pelo sistema local de saúde ao fim do qual, caracterizada a situação epidêmica, deve-se instituir um plano de contingência, considerando a capacidade de resposta pelo sistema local e estadual de saúde” (BRASIL, 2004, p. 43).

A prevenção (resposta à epidemia) A confirmação de casos de febre amarela em seres humanos ou em primatas não humanos exige uma rápida resposta do sistema de saúde:

As medidas de controle devem ser imediatamente implementadas, pois este é o objetivo primordial da investigação epidemiológica; a equipe de imunização deve providenciar vacinação de bloqueio num raio de 30 km da localização do local de transmissão viral; a equipe de vigilância de epizootia e controle vetorial deve intensificar as ações de controle vetorial e investigar a ocorrência de epizootia e providenciar a captura para identificação da espécie vetor para confirmar a circulação viral em vetores silvestres (BRASIL, 2004, p. 47).

O uso da vacina contra a febre amarela é capaz de produzir reações adversas graves; dito de outro modo, a vacina pode produzir doentes:

Entre 2008 e 2009, houve transmissão de febre amarela silvestre nos Estados de São Paulo e Rio Grande do Sul, caracterizada por ocorrência em ampla área geográfica habitada por população sem histórico vacinal. No período, foram distribuídas mais de 22 milhões de doses da vacina. Alertados para a possibilidade de ocorrência de eventos adversos, os serviços de saúde conseguiram detectar e notificar 112 eventos adversos graves, 56 dos quais tiveram associação causal com a vacina. A maioria dos eventos confirmados, 47 casos (84%), foi de doença neurotrópica aguda e todos se recuperaram; os outros nove foram classificados como doença viscerotrópica aguda e evoluíram para o óbito (COSTA et al., 2011, p.41).

A rede de atenção à saúde

A rede de atenção à saúde Guimaraes (2008) assim caracterizava a rede brasileira de atenção à saúde nos anos 2000:

A Rede Ambulatorial do Sistema Nacional de Saúde brasileiro é constituída por 56.642 unidades, sendo realizados, em média, 350 milhões de atendimentos ao ano. Esta assistência estende-se da atenção básica até os atendimentos ambulatoriais de alta complexidade. As internações realizadas vão da menor complexidade, tais como internações de crianças com diarreia, até as mais complexas, como a realização de transplantes de órgãos, cirurgias cardíacas, entre outras que envolvem alta tecnologia e custo. São 6.493 hospitais, públicos, filantrópicos e privados, com um total de 487.058 leitos, onde são realizadas em média pouco mais de 1 milhão de internações por mês, perfazendo um total de 12,5 milhões de internações por ano. Esta área, organizada num Sistema implantado em 1990, denominado Sistema de

Informações Hospitalares (SIH), constitui-se na maior casuística hospitalar existente no mundo paga por um mesmo financiador. Para exemplificar, foram realizadas no ano 2000 2,4 milhões de partos, 72 mil cirurgias cardíacas, 420 mil internações psiquiátricas, 90 mil atendimentos de politraumatizados no sistema de urgência emergência, 7.234 transplantes de órgãos, sendo que 2.549 de rim, 385 de fígado e 104 de coração (GUIMARÃES, R. B. 2008).

O principal órgão afetado pela febre amarela é o fígado e nos casos graves da doença o transplante pode ser um último recurso para salvar a vida do paciente. Durante a epidemia 2016-2019 a pressão no sistema de atenção à saúde foi de tal ordem, que o aumento da demanda transplante de fígado, revelado pelo aumento do número de inscritos em lista de espera, levou a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), órgão que assessora o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novas tecnologias em saúde, a publicar um relatório de recomendação de procedimentos para transplante de fígado para insuficiência hepática aguda relacionada à febre amarela (CONITEC, 2019).

No Brasil, há 60 centros de transplante de fígado autorizados distribuídos em 15 das 27 unidades da federação e Distrito Federal; o número de transplantes de fígado praticamente quadruplicou no período entre 2001 e 2017, saltando de 542 para 2.107 casos; o aumento de transplantes hepáticos no Brasil só não é maior devido à desproporção entre a demanda pelos transplantes e a oferta de órgãos doados; em 2018, a lista de espera por transplantes de fígado no Brasil contava com mais de 1.200 pacientes (CONITEC, 2019).

3.2 A reemergência da febre amarela no estado de São Paulo

O vírus da febre amarela voltou a circular no estado de São Paulo depois de mais de sete décadas de silenciamento: em 2000 o vírus foi detectado na região de Santa Albertina, município localizado no norte do estado, na divisa com Minas Gerais; em 2008 um novo surto de febre amarela silvestre eclodiu na região de Ribeirão Preto, e quase simultaneamente na de São José do Rio Preto, e no ano seguinte apareceu na região centro-sul do estado; oito anos depois as previsões dos epidemiologistas sobre a ressurgência cíclica do vírus foram confirmadas, mas dessa vez os focos se multiplicaram por quase todo o estado em ondas sucessivas. A expansão do complexo patogênico da febre amarela não escapou à vigilância dos epidemiologistas:

Até 1999, os casos endêmicos de Febre Amarela Silvestre estavam localizados nos estados das regiões norte, centro-oeste e pré-amazônica. Desde então, a doença expandiu progressivamente seu território de ocorrência, sendo os casos registrados além dos limites tradicionais do endemismo. O Estado de São Paulo é considerado parte desse contexto, já que depois de décadas sem registro de casos autóctones da doença, relatou, em 2000 e 2008-2009,

ocorrência epizootica em primatas não humanos e 30 casos em humanos (MORENO E BARATA, 2011, p.335).

3.2.1 Antecedentes da reemergência

O surto de febre amarela ocorrido na porção sudoeste do estado, na região de Itapeva, em áreas rurais de cinco municípios (Avaré, Buri, Piraju, Sarutaiá e Tejupá) iniciou em fevereiro e terminou em abril de 2009 com 28 casos em seres humanos, dos quais 10 eram trabalhadores rurais e 18 eram moradores em atividade de lazer; 11 pessoas morreram, incluindo 5 por efeito da vacina (FIORAVANTI, 2018, p. 41) e ainda com 56 mortes de macacos, mais de 90% do gênero *Alouatta sp*; o mosquito *Haemagogus leucocelaenus* foi identificado como o vetor do vírus no município de Buri (MASCHERETTI et al. 2013).

A causa do surto de 2009, foi atribuída a uma combinação de fatores biológicos (nova linhagem do vírus, presença de mosquitos, macacos e população humana suscetível), ambientais (chuvas acima da média e a existência de áreas florestadas), sociais (circulação de pessoas infectadas e tráfico de animais contaminados), e também pela ação do sistema de saúde: ao vacinar massivamente a população dos municípios atingidos tanto bloqueou a epidemia quanto produziu mortes pelo efeito adverso da própria vacina (FIORAVANTI, 2018, p.39).

A difusão do vírus da febre amarela teria seguido um caminho transnacional naquela ocasião: “depois de passar pelas matas da Bolívia, do Paraguai e da Argentina, o agente causador da doença apareceu no Rio Grande do Sul em dezembro de 2007 e em São Paulo no início de 2008” (FIORAVANTI, 2018 p.39). Mas a origem do vírus detectado em 2009 era incerta: Mascheretti et al. 2013 (p. 881) consideraram a hipótese do vírus ter permanecido silencioso por mais de 60 anos, mas também indicaram a possibilidade de introdução recente do vírus na região; nesse caso as rota de entrada poderia ter se dado pelo estado do Paraná, ou pelo estado de São Paulo; para confirmar a hipótese, sugeriram a utilização de técnicas moleculares, como sequenciamento e análise filogenética do vírus. Souza (2013, p. 85), valendo-se das técnicas de análise citadas, observou um padrão de entradas múltiplas do vírus no estado, e que o vírus que circulou em Buri (SP) em 2009 estava mais relacionado geneticamente com o vírus que circulou em Goiás do que com aquele que circulou em São José do Rio Preto, que por sua vez era mais relacionado ao vírus que havia sido detectado no estado do Mato Grosso.

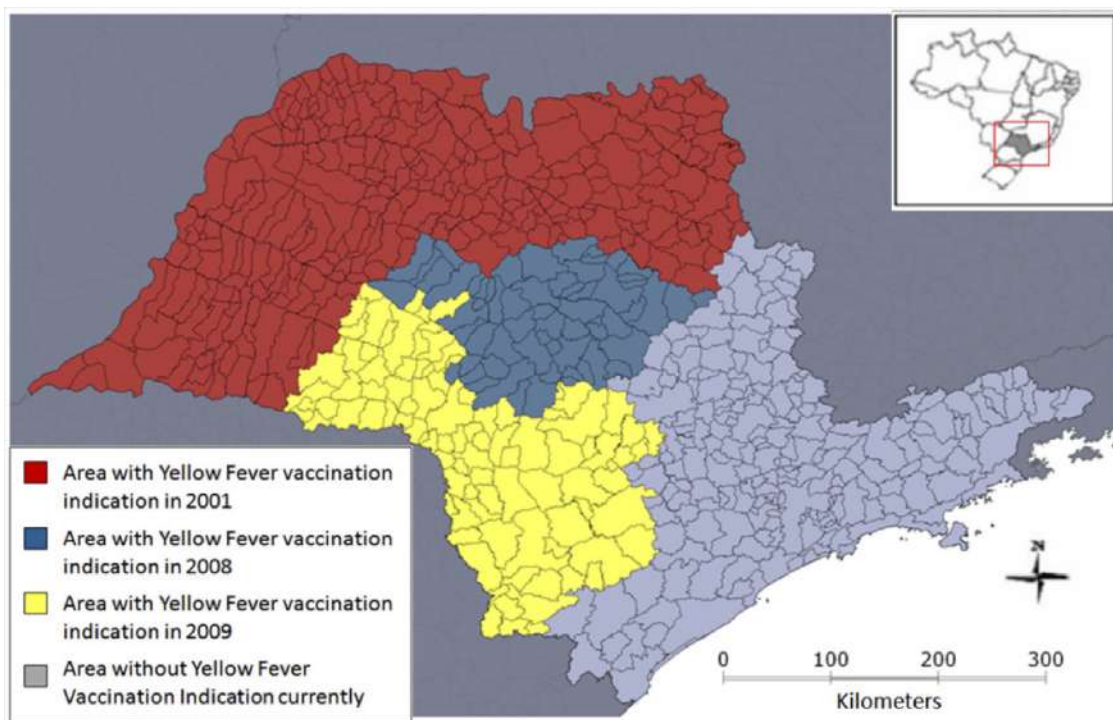


Fig. 16. Expansão da área indicada para vacinação contra a Febre Amarela no estado de São Paulo, entre 2000 e 2009 (Moreno e Barata, 2011). Inicialmente limitada ao norte e noroeste do estado, a mancha avançou para o centro e depois para o oeste do estado.

A área com recomendação de vacina no estado de São Paulo foi sucessivamente ampliada em razão dessas irrupções do vírus. Dos três surtos de febre amarela silvestre ocorridos na década de 2000, dois deles aconteceram em área classificada de transição entre a zona endêmica e a zona indene (área livre de circulação do vírus), e o terceiro surto ocorreu justamente na área considerada indene, onde a vacinação contra a febre amarela não era recomendada, e por conseguinte, a população encontrava-se vulnerável ao vírus. Em 2015, às vésperas da grande ofensiva do vírus, cerca de 25% da população do estado vivia em municípios com recomendação de vacina contra a febre amarela (LACERDA et al., 2021).

3.2.2 A epidemia de febre amarela no estado de São Paulo entre 2016 e 2019

A grande epidemia de febre amarela silvestre teve início no noroeste do estado de São Paulo, em São José do Rio Preto, em abril de 2016. Quebrado o silêncio epidemiológico, o vírus da febre amarela avançou pelo estado até encontrar o oceano e transbordar a leste para o estado do Rio de Janeiro e a oeste para o estado do Paraná. Em três anos o vírus imprimiu um rastro de doença e morte no estado de São Paulo: foram 648 casos humanos autóctones de febre amarela silvestre – um total de 230 mortes – e 843 epizootias em macacos (LACERDA

et al., 2021).

Difusão de febre amarela no estado de São Paulo entre 2016 e 2019: local de origem da epidemia

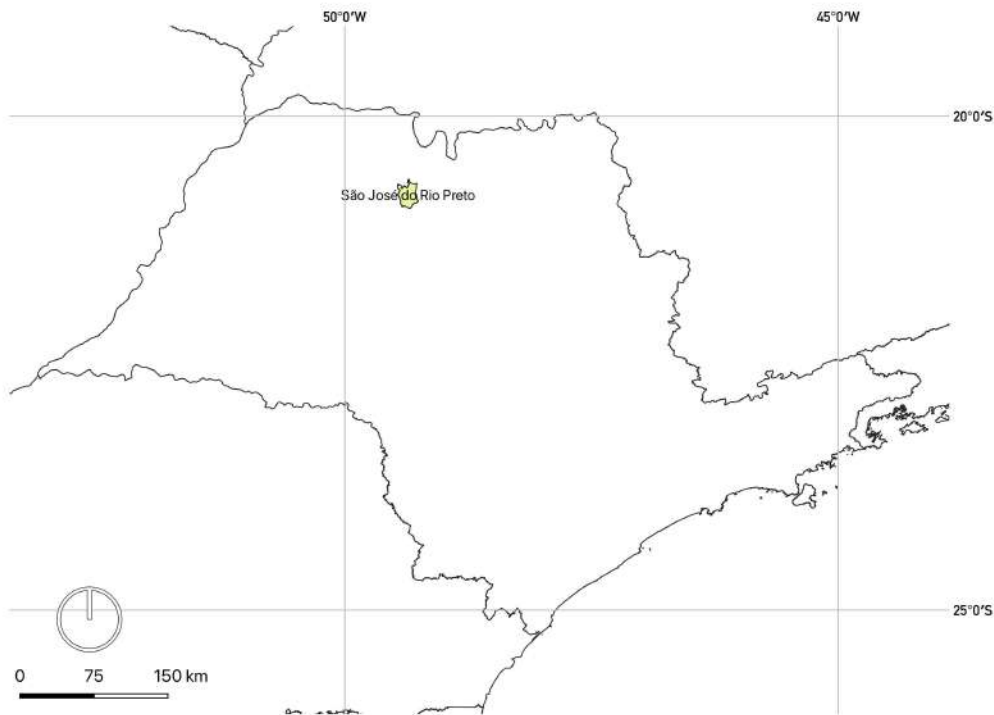


Fig. 17. Local onde irrompeu o surto de febre amarela em abril de 2016.

São José do Rio Preto dista 470 km do oceano Atlântico em linha reta no sentido NW-SE e apenas 60 km do Rio Grande que serve de divisa com o estado de Minas Gerais; a população estimada é de cerca de 470 mil habitantes (densidade demográfica de 945 hab/km²), o que faz de São José do Rio Preto o 12º mais populoso município do estado de São Paulo, que dispõe de 53 estabelecimentos de saúde SUS (IBGE).

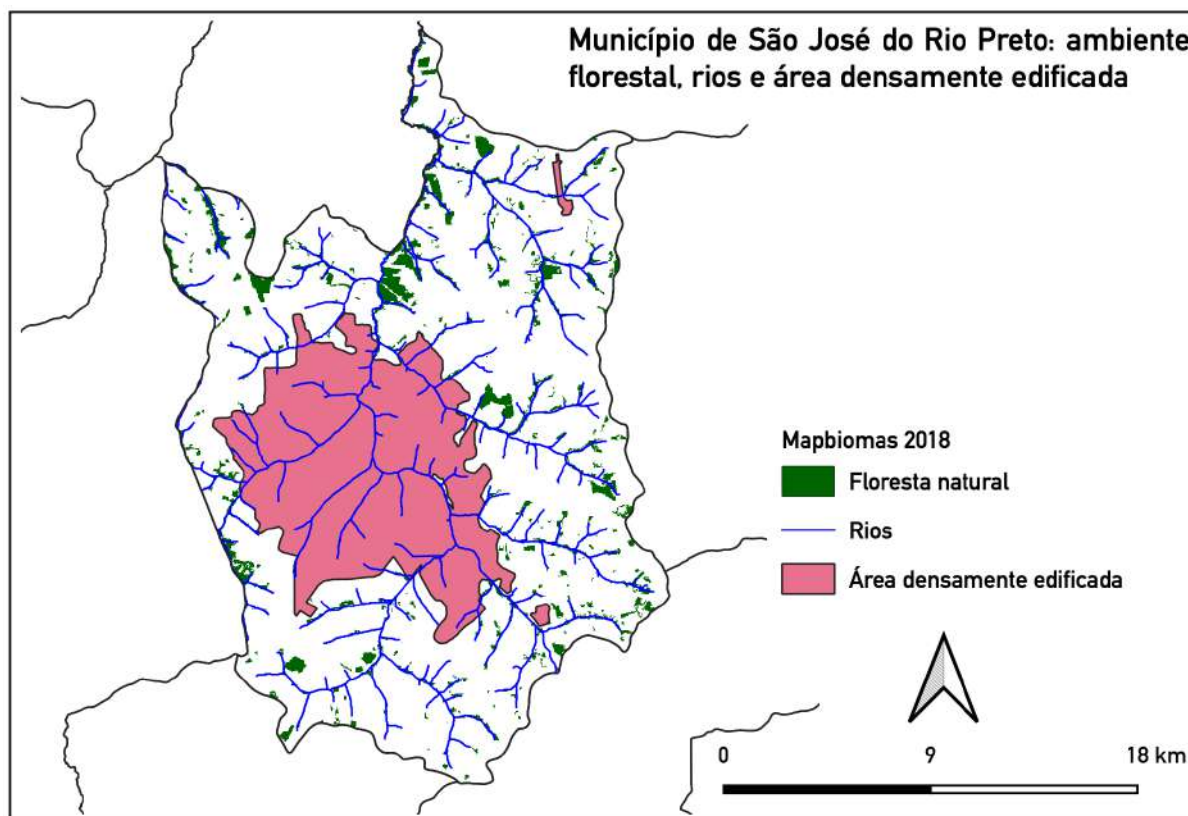


Fig. 18. O município de São José do Rio Preto com a representação de três componentes ambientais do complexo patogênico da febre amarela: florestas naturais (Mapbiomas, 2008), rede de drenagem (IBGE, 2013) e áreas urbanizadas (IBGE, 2019). Elaboração do Autor.

São José do Rio Preto pertence ao bioma de mata atlântica (IBGE), mas da cobertura florestal original em seu território de mais de 430 km² de área restaram apenas fragmentos conectados pela rede hidrográfica.

A vigilância epidemiológica apurou que uma pessoa que morreu de febre amarela na cidade havia sido infectada pelo vírus durante um passeio pela Mata dos Macacos, o maior fragmento de área florestada situada no sul do território municipal.

A partir daí a infecção expandiu-se pelo estado, iniciando um processo de difusão da doença por contágio; a dispersão do vírus no espaço-tempo – sem que a doença pulasse os municípios – foi causada pela movimentação de mosquitos e de macacos (LACERDA et al., 2021, p. 1) pelas matas ciliares que conectam os fragmentos florestais do estado (FIORAVANTI, 2018, p.76).

Entre 2016 e 2019 a febre amarela atingiu 91 municípios do estado de São Paulo com diferentes graus de intensidade. Lacerda et al. (2021, p.3) identificaram quatro situações entre

os municípios: (1) Mairiporã e Atibaia apresentaram os mais altos números de casos humanos e de epizootias; (2) Nazaré Paulista, Guarulhos, Eldorado, Iporanga, Monteiro Lobato e Arujá apresentaram um número intermediário de casos humanos e baixo ou nenhum número de epizootias; (3) São Paulo e Ibiúna apresentaram número intermediário de casos humanos e alto número de epizootias; e (4) Jundiaí, Bragança Paulista, Itapequerica da Serra, Pinhalzinho e Louveira, tiveram poucos ou nenhum caso humano, mas elevados números de epizootias.

Lacerda et al. (2021, p.1) identificaram duas ondas epidêmicas: uma de oeste para leste (abr/2016-Ago/2017) e outra que a partiu da região de Campinas para municípios fronteiriços aos estados do Rio de Janeiro, Minas Gerais e Paraná (2016-2017), que se prolongou pelo litoral paulista (Set/2017-Set/2019).

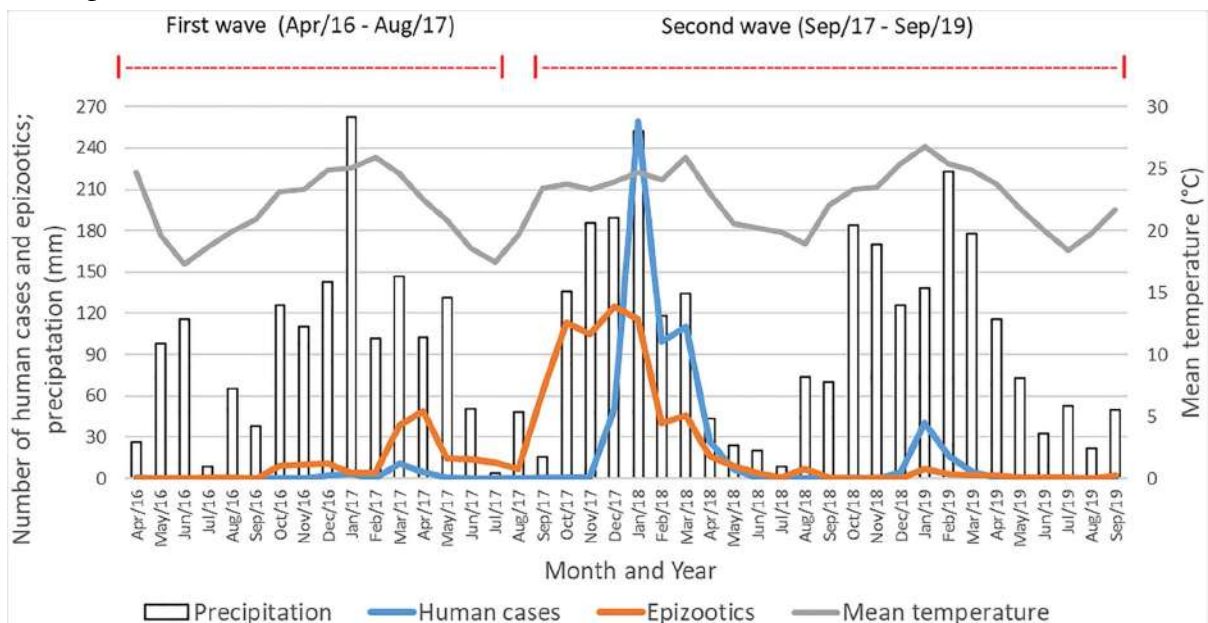


Fig. 19. Casos humanos autóctones e epizoóticos de febre amarela e as duas ondas epidêmicas; precipitação e temperatura média mensal, estado de São Paulo, 2016 a 2019 (LACERDA et al., 2021, p. 4)

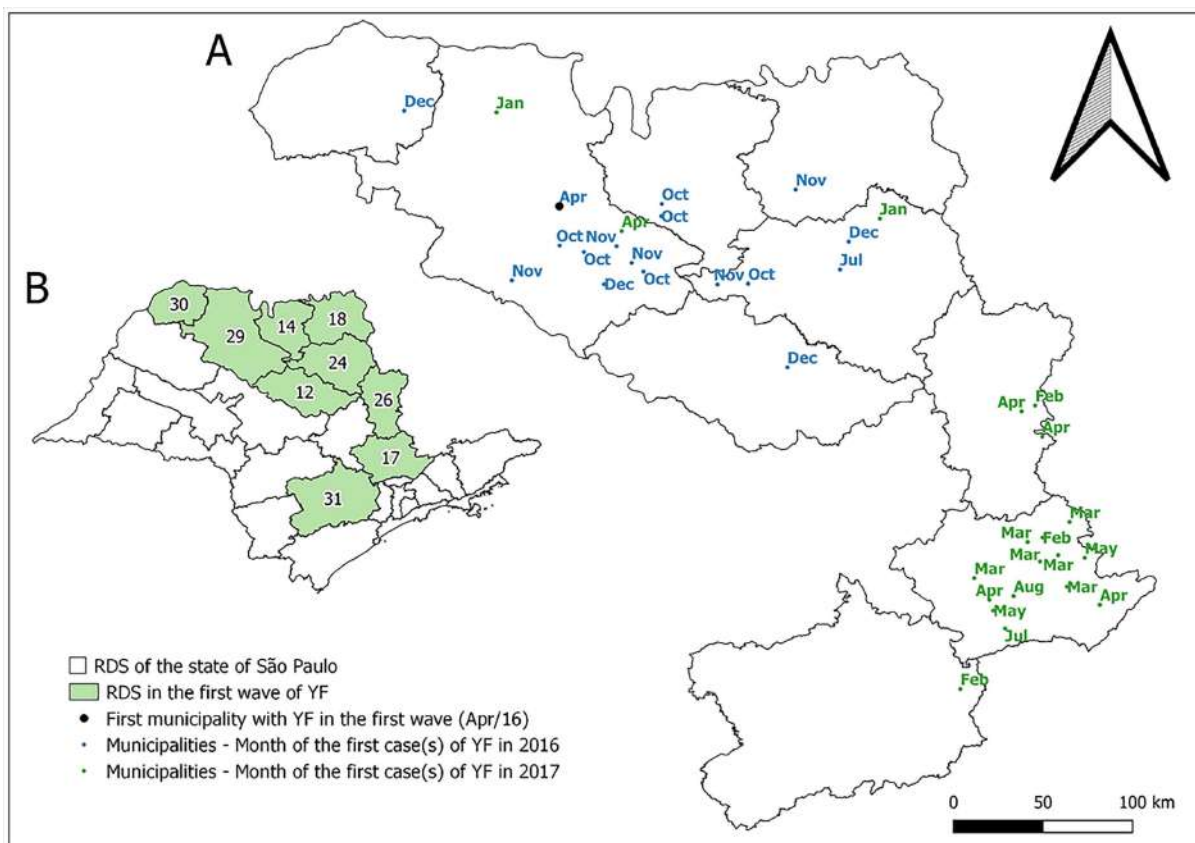


Figura 20. Mapa da primeira onda (LACERDA et al., 2021). Mapa (A) com a data (mês e ano) das primeiras ocorrências de febre amarela (casos humanos autóctones, epizootias e ambos) nos municípios do estado de São Paulo durante a primeira onda de surto, de abril de 2016 a agosto de 2017. O Mapa (B) apresenta as áreas administrativas dos GVE's afetadas.

A primeira onda ocorreu no verão de 2016-2017 e envolveu as áreas administrativas dos Grupos de Vigilância Epidemiológica de São José do Rio Preto, Jales, Barretos, Franca, Ribeirão Preto e Araraquara.

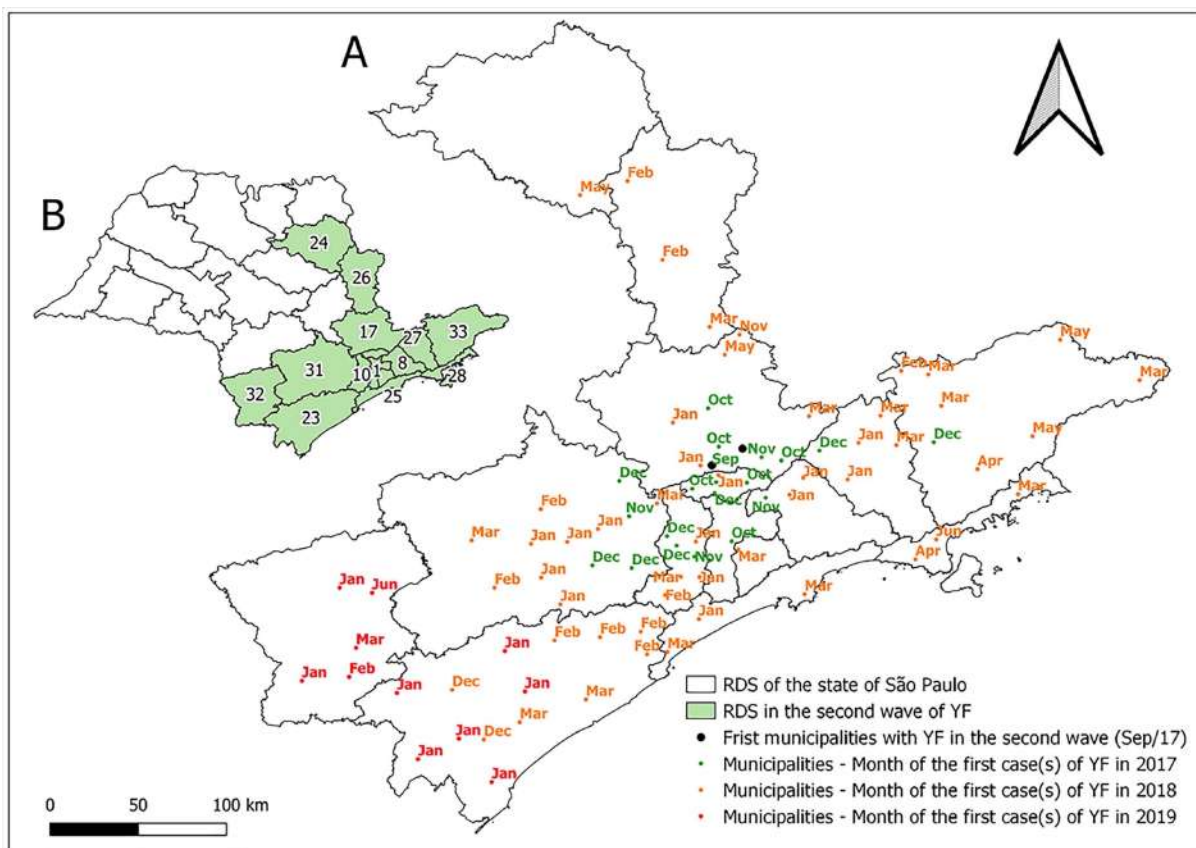


Figura 21. Mapa da segunda onda (LACERDA et al., 2021, p.6). Mapa (A) com a data (mês e ano) das primeiras ocorrências de febre amarela (casos humanos autóctones, epizootias e ambos) nos municípios do estado de São Paulo durante a segunda onda de surtos, setembro de 2017 a novembro de 2019. O Mapa (B) apresenta as áreas administrativas dos GVE's afetadas.

Esse período foi seguido por duas fases epizoóticas maiores, a primeira de fevereiro de 2017 a julho de 2017, quando o vírus se moveu rumo ao sul do estado de São Paulo atingindo as regiões de São João da Boa Vista, Campinas e Sorocaba.

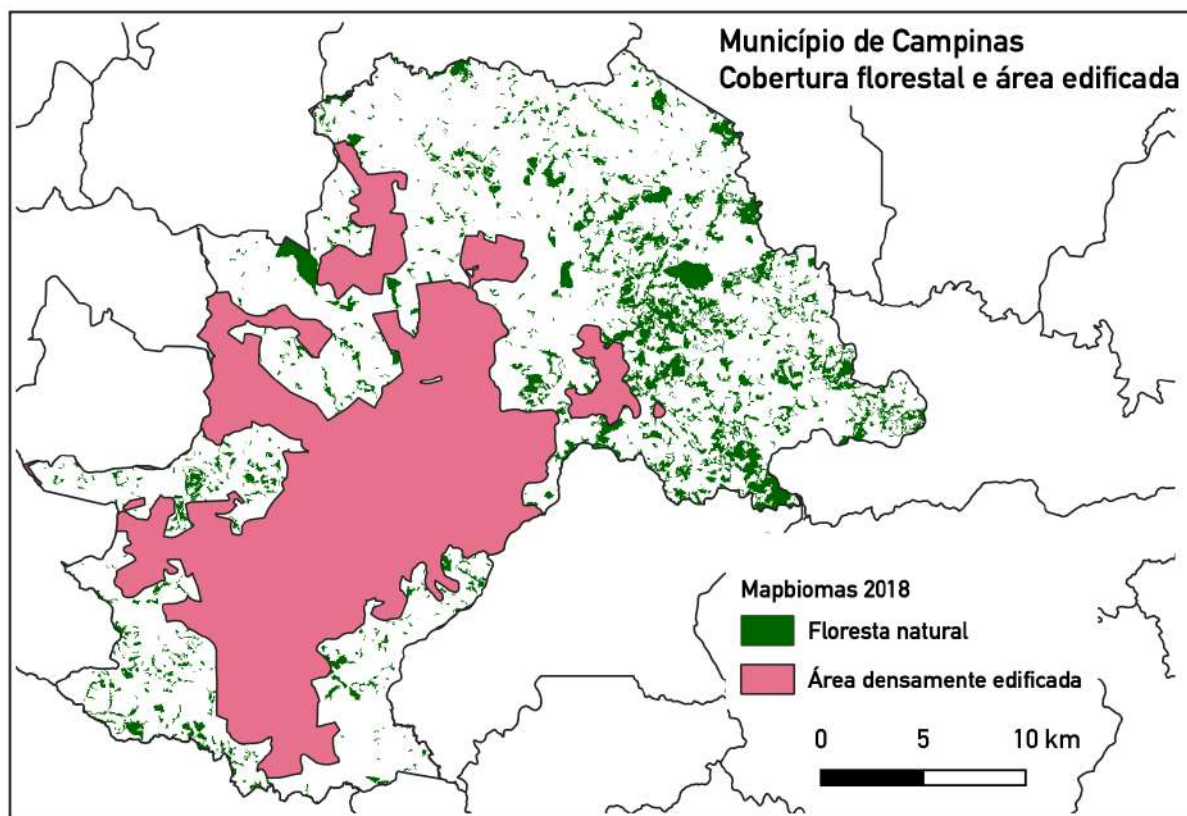


Fig. 22. Mapa do município de Campinas: cobertura florestal natural e áreas urbanas. Elaboração do Autor.

Aa segunda onda partiu da região de Campinas em setembro de 2017 espalhando o vírus para o sul: chegou em outubro à área do GVE de Franco da Rocha e em seguida à capital do estado; em novembro atingiu a área de Osasco; durante o verão de 2017-2018, o vírus chega à área de Santo André, na região do Grande ABC; e à Baixada Santista, espalhando-se de tal modo que no final da estação o vírus amarelillo aparece tanto no litoral norte, na área de Caraguatatuba quanto no litoral sul, no município de Itanhaém; enquanto isso, à leste, a onda epidêmica avançou pela área de Mogi das Cruzes penetrando pelo vale do Paraíba atingindo os municípios de São José dos Campos e Taubaté; rumo a sudoeste, o vírus prosseguiu de Campinas para a área de Sorocaba. No verão seguinte, (2018-2019) o vírus permaneceu ativo na região de Campinas, e no final da estação atravessou a divisa com o estado do Paraná.

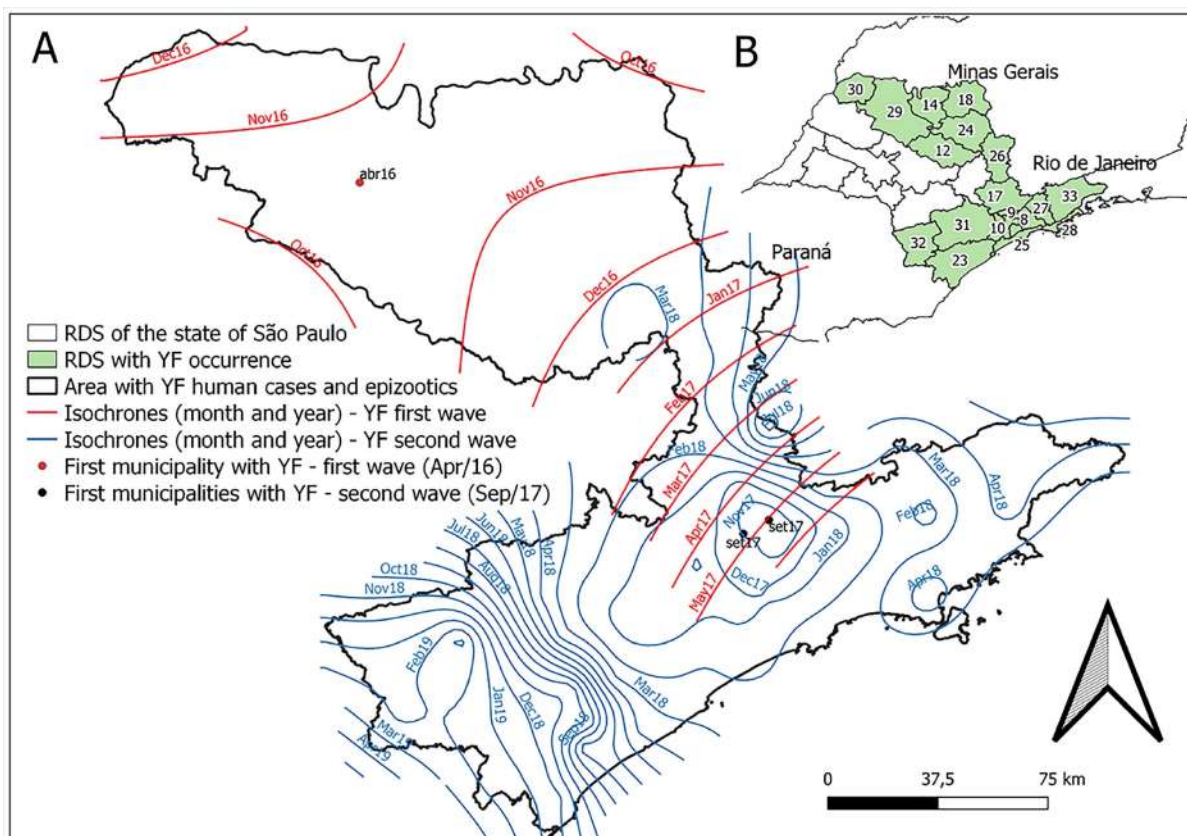


Figura 23. Isócronas mensais do processo de difusão da febre amarela primeira e segunda ondas no estado de São Paulo (A); as áreas administrativas dos GVE's afetadas com casos humanos de febre amarela e epizootias no estado de São Paulo, e seus estados limítrofes: Minas Gerais, Paraná e Rio de Janeiro (B), abril de 2016 a abril de 2019 (LACERDA et al., 2021, p.6).

Lacerda et al. (2021, p.1) estimaram a velocidade média de movimento do vírus da febre amarela silvestre em aproximadamente 1 km por dia, um pouco mais lenta do que as estimadas anteriormente para a região sudeste como um todo (~4km/dia).

O sequenciamento cartográfico da ocorrência de febre amarela no estado de 2015 a 2018, elaborado por Lacerda et al. (2021), tem como fundo a regionalização do estado de São Paulo segundo as áreas administrativas dos Grupos de Vigilância Epidemiológica do governo do estado. A intensidade da cobertura vacinal está representada em tons de azul; os pontos significam municípios que apresentaram ocorrências de epizootia, notificação da doença em humanos ou as duas situações, com pontos de cores diferentes para cada caso.

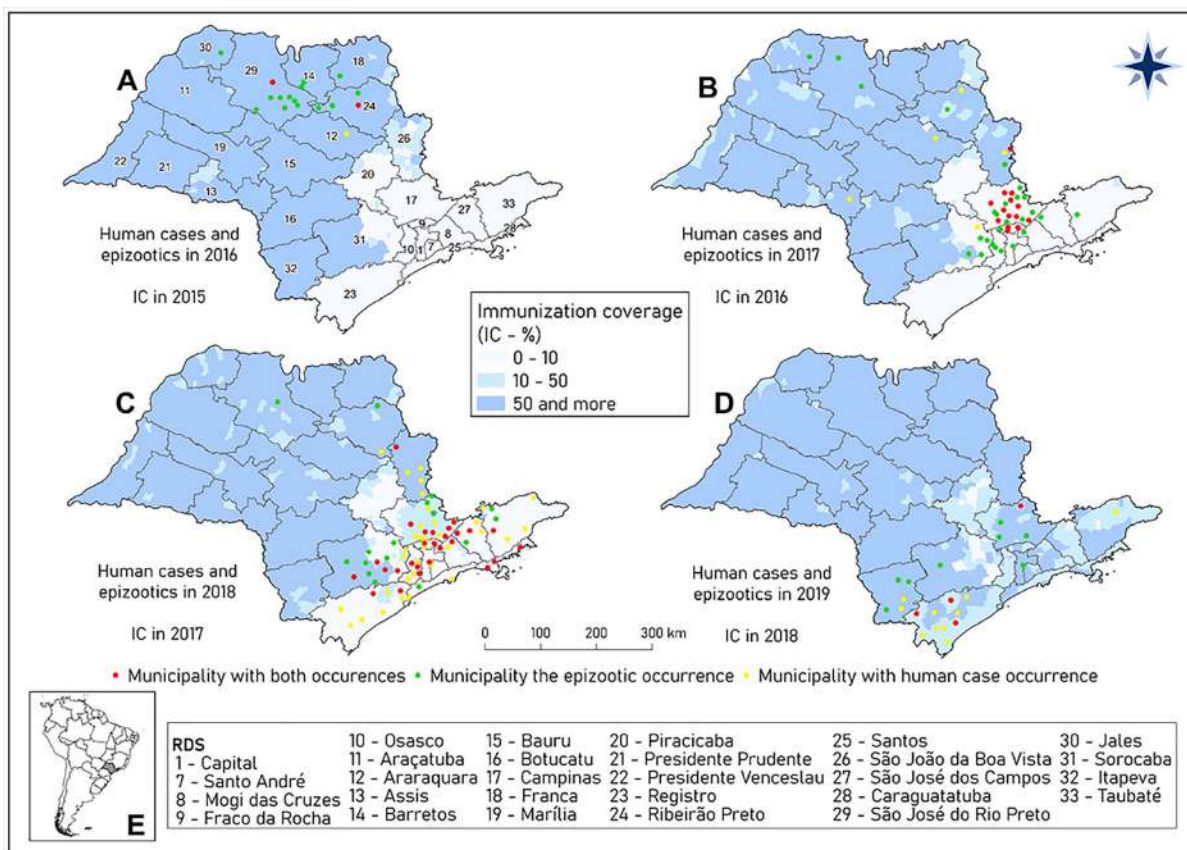


Fig. 24. Mapas de áreas administrativas dos Grupos de Vigilância Epidemiológica (RDS) com a ocorrência de febre amarela (casos autóctones humanos, epizootias e ambos) em 2016 (A), 2017 (B), 2018 (C) e 2019 (D) e, respectivamente, as coberturas vacinais no ano imediatamente anterior, estado de São Paulo. (LACERDA et al. 2021, p.2)

Não havia vacina suficiente para toda a população da área afetada pelo vírus da febre amarela, e mesmo que houvesse, a vacina não poderia debelar um surto de febre amarela silvestre depois de irrompido:

Em 1957, o médico Caio de Souza Manso, chefe do setor de vacinação do Serviço Nacional de Febre Amarela do Ministério da Saúde, indagava: “Pode-se, com a vacinação em massa, debelar um surto de febre amarela silvestre, depois de irrompido? Acreditamos que não, ou, pelo menos, não o temos conseguido”. Seus argumentos ainda valiam, seis décadas depois. A vacinação protege as pessoas, mas não interrompe o ciclo de transmissão do vírus: os mosquitos infectados continuarão a picar macacos que vivem nas matas e servem como hospedeiros temporários do vírus. Outros mosquitos, ao picar os primatas, vão adquirir o vírus e eventualmente transmiti-lo para pessoas não vacinadas que moram em áreas de matas ou as visitam. A vigilância epidemiológica e as ações para detecção de mosquitos silvestres infectados e transmissores do vírus – tanto pelos especialistas dos órgãos públicos de saúde quanto pelos moradores das cidades – têm de ser constantes (FIORAVANTI, p.153).

A rápida expansão das áreas de risco aumentou a população alvo que deveria receber a

vacina de 10 para 30 milhões. Nessas áreas populosas ocorreu um grande número de casos humanos e mortes devido à febre amarela, gerando pressões no sistema de saúde como o aumento de demanda por vacinas e atendimento nas unidades de saúde.

A secretaria de saúde do estado de São Paulo usou informações de ocorrências de epizootias entre macacos para prever a propagação espacial e temporal através dos fragmentos florestais. Essa abordagem foi usada para classificar as populações prioritárias para receber a imunização contra a febre amarela dois meses antes da entrada do vírus na área. A estratégia difere da anterior, que recomendava a vacinação de toda a população do município afetado pela doença (LACERDA et al. 2021, p.2).

Em outro estudo, Hill et al. (2020) pesquisaram a velocidade e a direção da dispersão do vírus da febre amarela no estado a partir da análise de dados genômicos do vírus em casos de epizootia em macacos no estado de São Paulo; os autores identificaram a ocorrência de três fases espaço-temporalmente distintas do surto no estado de São Paulo até fevereiro de 2018, isto é, quando a epidemia atingia sua maior intensidade.

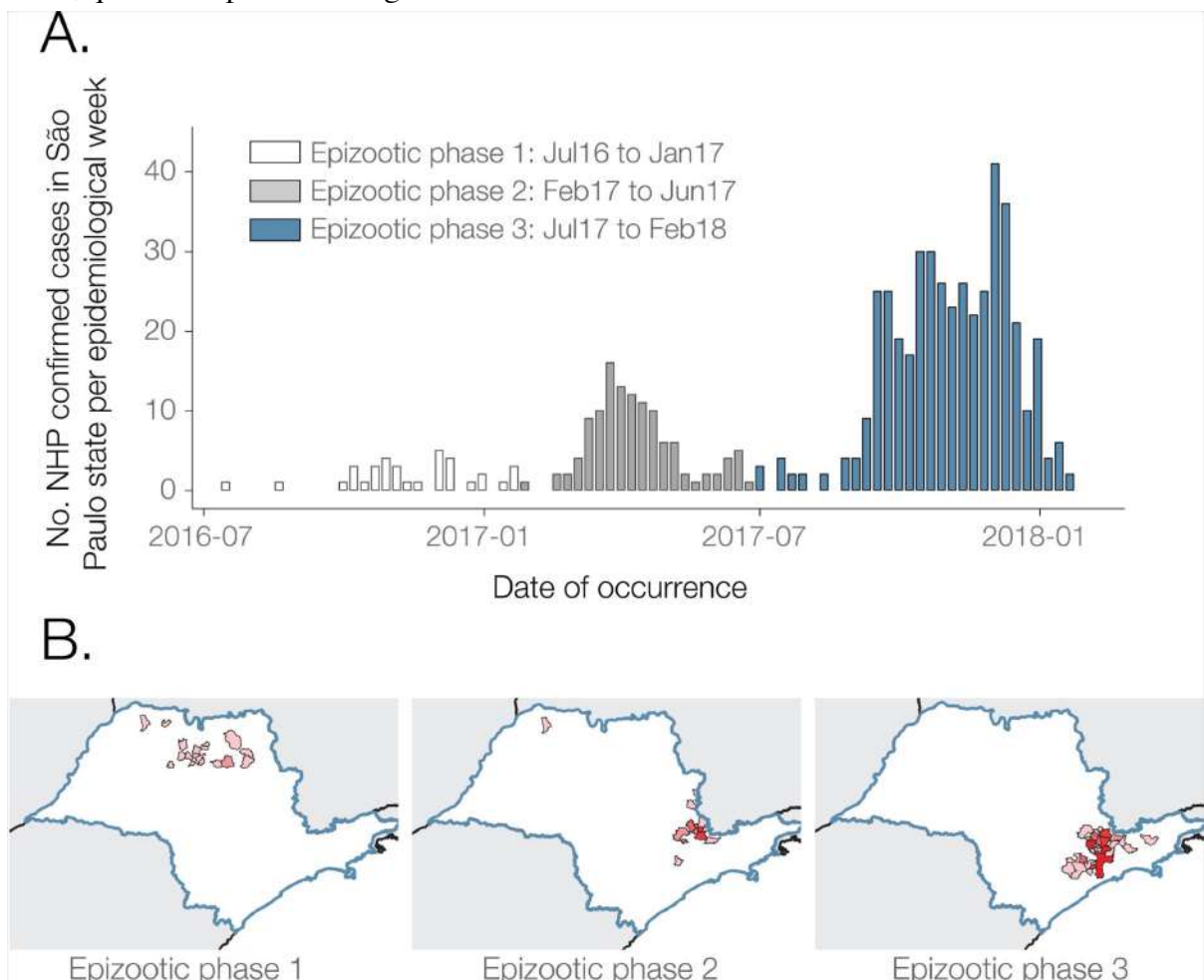


Fig. 25. Distribuição de casos semanais de febre amarela silvestre. A). Casos

confirmados de febre amarela silvestre em primatas não humanos por semana. B). Mapa coroplético dos municípios de São Paulo que relataram casos positivos de epizootia em macacos durante cada fase do surto (HILL et al., 2020, p.7).

O autores sustentaram que o vírus se espalhou em São Paulo a uma taxa média 1 km/dia durante todas as fases do surto; as linhagens virais da primeira fase epizootica no norte do estado de São Paulo posteriormente se dispersaram para o sul causando a segunda e terceira fases epizooticas; o foco epizootico no norte do estado foi extinto após a fase 2 (HILL et al., 2020, p.12).

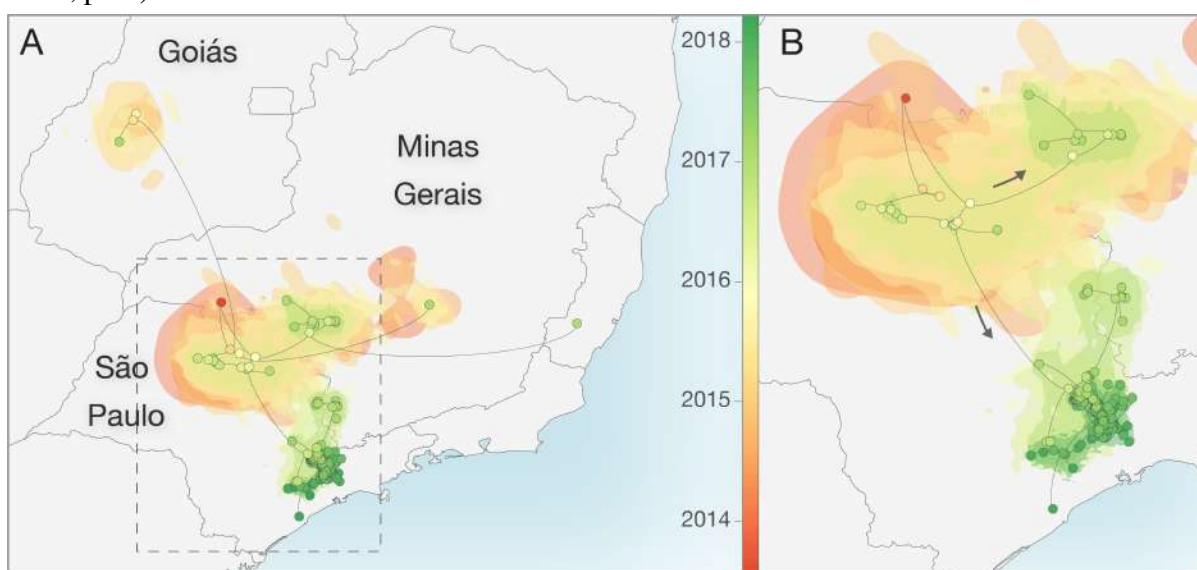


Fig. 26. Difusão espaço-temporal reconstruída do vírus da febre amarela em São Paulo. Ramos filogenéticos são mapeados no espaço de acordo com a localização de nós filogenéticos e pontos (círculos). Regiões sombreadas coloridas de acordo com o tempo. Os nós ilustrados são da árvore MCC e são coloridos de acordo com o tempo. A) Difusão espaço-temporal de táxons com base na análise do conjunto completo de dados. B) Expansão da região destacada em A sem as sequências discrepantes de longa distância. (HILL, 2020 , p.10)

Hill et al. (2020) verificaram que os genomas amostrados de macacos no norte e no sul do estado de São Paulo estão conectados por um único ramo na árvore filogenética, sem genomas amostrados no meio: os autores levantaram três hipóteses para explicar o movimento do vírus entre o norte e o sul de São Paulo: (i), macacos positivos para o vírus estavam presentes, mas não foram identificadas em um corredor na região leste do estado de São Paulo devido à amostragem limitada, (ii), o vírus se moveu através de populações de macacos ainda não amostradas no estado de Minas Gerais, ou (iii), o vírus da febre amarela foi transmitido diretamente entre os dois locais através de atividades humanas, sem a infecção de populações de macacos intermediárias (HILL, 2020, p. 12).

Hill et al. (2020) contestaram análises anteriores (estudos realizados sem os dados originários do norte do estado de São Paulo) que levantaram a hipótese de que a epizootia no sul do estado de São Paulo teria origem no estado de Minas Gerais, como aparece representado no cartograma abaixo; os autores revisaram essa hipótese sugerindo que a epizootia no sul densamente povoado do estado de São Paulo (fases epizoóticas 2 e 3) teria se originado no norte do estado e consideraram plausível que, no futuro, a febre amarela possa ressurgir nessa região.



Figura 27. O alarme dos macacos, Pesquisa Fapesp, 263, jan. 2018. disponível em: <<https://revistapesquisa.fapesp.br/o-alar-me-dos-macacos/>>.

Um mapa de previsão do deslocamento do vírus

A dinâmica da epidemia é suscetível de expressão cartográfica (Sorre, 1952, p. 246) e, para as autoridades de saúde pública, nenhum mapa da doença pode ser mais valioso do que aquele que contém a rota do vírus. Coube ao médico veterinário Adriano Pinter, pesquisador da Superintendência de Controle de Endemias (Sucen), órgão da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, a tarefa de elaborar um mapa com a previsão do deslocamento do vírus da febre amarela:

Por trabalhar desde 1998 com mapas de predição de rotas de febre maculosa, doença causada pela bactéria *Rickettsia rickettsii* e transmitida por picadas de carrapato, Adriano Pinter, da Sucen, foi convidado a participar de uma das reuniões sobre febre amarela na Central. Como não havia nenhum mapa de previsão do deslocamento do vírus no estado, ele se prontificou a fazer um. Outro resultado desse encontro foi o início da publicação do Boletim

Epidemiológico; a primeira edição saiu em maio de 2017, descrevendo os 16 casos autóctones (originados na própria localidade), com 7 mortes, 29 importados (pessoas que se infectaram em outros estados), com 6 mortes, e 54 mortes de macacos por febre amarela, das quais 46 tinham ocorrido na região de Campinas, que se tornava o foco dos acontecimentos recentes (...). Pinter apresentou seu primeiro mapa na semana seguinte, prevendo o deslocamento do vírus no sentido norte-sul e a chegada à capital ainda em 2017. Suas conclusões reiteravam a possibilidade de vacinar apenas os moradores das áreas de risco de transmissão do vírus, em vez de toda a cidade, conforme a abordagem clássica de combate a epidemias (FIORAVANTI, p.73).

O mapa de Pinter indicava as rotas efetivas e prováveis de propagação do vírus rumo à região metropolitana; áreas prioritárias e secundárias de vacinação eram representadas em manchas amarelas ou vermelhas. O município de Mairiporã aparecia como prioridade para a imunização.

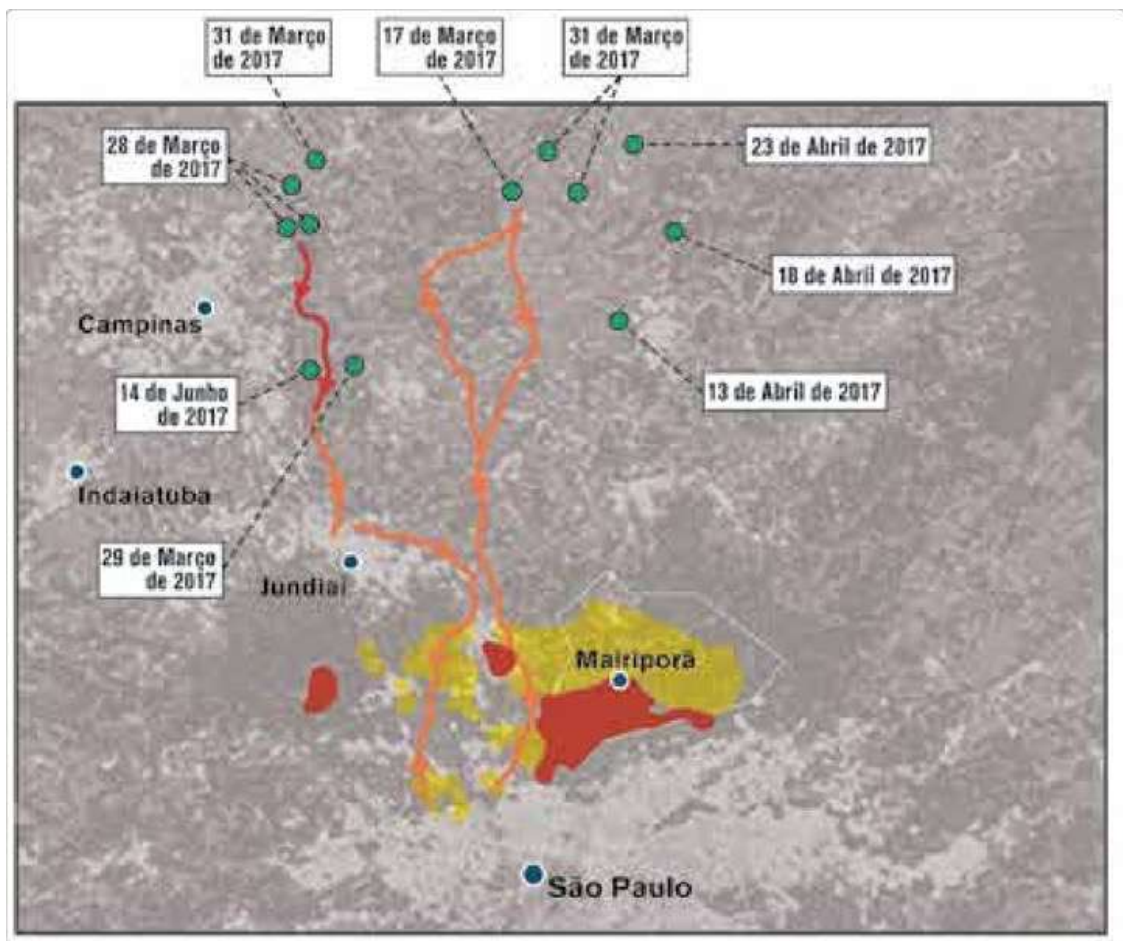


Fig 28. Mapa de previsão do deslocamento do vírus entre Campinas e São Paulo (PINTER, apud. FIORAVANTI, p.77)

O mapa de Pinter valeu-se dos dados de localização e data dos focos de epizootia em macacos por febre amarela para inferir a direção e a velocidade de deslocamento do vírus.

O mapa de previsão de deslocamento do vírus ajudou na formulação da estratégia de vacinação seletiva ao indicar as áreas prioritárias para intervenção, economizando recursos e reduzindo riscos de reações adversas ao imunizante (PINTER, apud. FIORAVANTI, p.77).

O impacto do vírus em Mairiporã

Mairiporã foi o município mais duramente atingido pela epidemia de febre amarela, de todos os municípios atingidos durante as ondas epidêmicas de 2016-2019 que varreram o estado de São Paulo, foi dos que apresentou os números mais elevados de epizootia e de febre amarela em humanos.

Construída em meio a matas e vizinha da capital, Mairiporã tornou-se o segundo município com mais mortes de macacos por causa da febre amarela: 104 até abril de 2018, atrás apenas da capital, com 131. Apesar da vacinação em massa, iniciada em agosto, 168 pessoas contraíram febre amarela em Mairiporã, das quais 44 morreram por causa da doença, até o final de abril de 2018; em todo o estado foram 558 casos, com 201 mortes (FIORAVANTI, p.108)

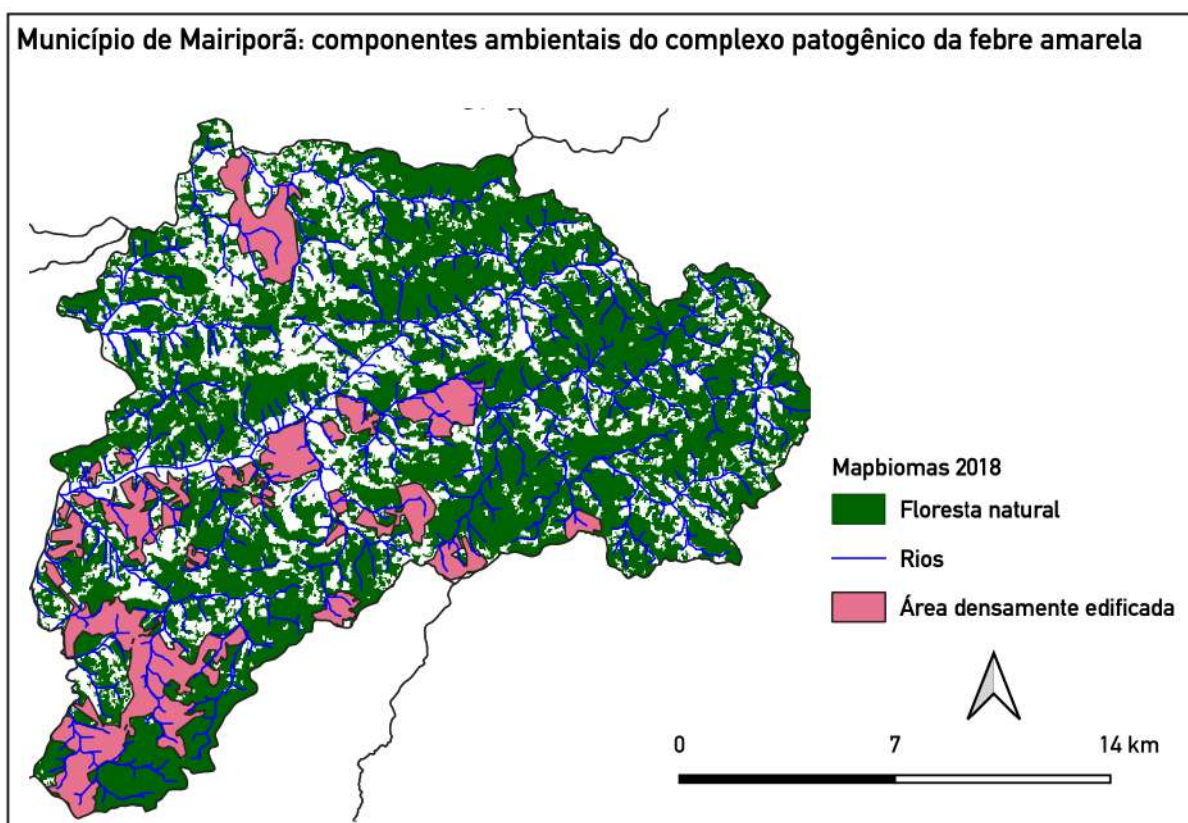


Fig. 29. Mairiporã, encravada na Serra da Cantareira, possui uma cobertura florestal menos fragmentada, enquanto as áreas urbanizadas são descontínuas, formadas por vários núcleos envoltos em florestas naturais. Elaboração do Autor.

A epizootia precede a epidemia: até o início de dezembro de 2017, a prefeitura de

Mairiporã havia recolhido quase uma centena de macacos mortos, e, pouco antes do final do ano, também humanos começaram a morrer de febre amarela silvestre no município, conforme o relato de Fioravante (2018):

Em 5 de dezembro, a prefeitura relatou que já havia recolhido 90 macacos mortos – ninguém imaginava que houvesse tantos por lá. Os moradores se queixavam de que o serviço público não dava conta de atender a todos os chamados e coletar os animais encontrados sem vida nos quintais das casas próximas à serra da Cantareira, que ocupa as áreas mais altas do município. Mairiporã tornou-se o segundo município com mais mortes de macacos por causa da febre amarela: 104 até abril de 2018, atrás apenas do município de São Paulo, com 131. (...) Em 25 de dezembro de 2017, quando 85% da população de Mairiporã já estava vacinada, um homem de 69 anos, morador do município e proprietário de um sítio no município vizinho de Nazaré Paulista, foi a primeira vítima fatal da infecção causada pelo vírus (...). O movimento dos turistas em busca das cachoeiras e trilhas e as festas de casamento nas chácaras do município tinham caído à metade. Apesar da vacinação em massa – iniciada em agosto, que incluiu as visitas às casas nas áreas de maior risco de transmissão do vírus –, 168 pessoas contraíram febre amarela em Mairiporã, das quais 44 morreram por causa da doença, até o final de abril de 2018; em todo o estado foram 558 casos, com 201 mortes. (FIORAVANTI, 2018, p.109).

Algumas hipóteses foram levantadas para explicar a intensidade da epidemia em Mairiporã como (1) a falha de comunicação dos riscos de transmissão da doença; (2) a desconsideração dos alertas de risco à saúde; (3) falta de acesso à vacina; e (4) a resistência à vacinação. Fioravante (2018) exemplifica:

Entender o alto número de casos e mortes de pessoas com febre amarela em Mairiporã foi um desafio para as equipes da vigilância epidemiológica. As falhas de comunicação – a falta de alertas sobre o perigo da febre amarela – ou a pouca disposição em cumprir as advertências dos cartazes poderiam explicar as mortes dos visitantes das festas e passeios de finais de ano às chácaras e sítios, que responderam por cerca de metade dos casos (uma indicação da desatenção aos comunicados: no início de 2018, duas ciclistas da cidade de São Paulo contraíram o vírus ao pedalar por uma trilha de Monte Alegre do Sul, em cujo início havia recomendações para somente prosseguir quem já houvesse tomado a vacina). A outra metade, que corresponde aos moradores do próprio município, poderia ser explicada pela dificuldade das equipes de vacinação para percorrer casa a casa e encontrar as pessoas que moravam em pontos mais remotos ou em meio às matas e morros do município. (...) Outra razão cogitada foi a dificuldade de acesso dos moradores dos bairros mais periféricos aos postos de saúde. Ou ainda a resistência e recusa em tomar vacina, expressa pelo contínuo adiamento, sob a alegação de que se trataria de “uma doença de macacos”, como as equipes de saúde ouviram. “É difícil vacinar se a população não tem uma noção concreta do risco de contrair a doença”, observou. Pinter se lembrou de que, em setembro, em uma das conversas com os responsáveis pela área de saúde pública em Mairiporã, ele sugeriu que colocassem uma faixa no pedágio da rodovia Fernão Dias informando do risco de febre amarela no município; a ideia se perdeu (FIORAVANTI, 2018, p.110).

Lacerda et. al. (2021, p. 6) sugerem que o impacto do vírus da febre amarela em

Mairiporã e Atibaia – 37% do total de casos humanos entre 2016 e 2019 –, e que também poderia ter acontecido em outros municípios como Jundiaí, Bragança Paulista e São Paulo, revela o grau com que as municipalidades adotaram as estratégias de vacinação defendidas pelas autoridades de saúde pública do Estado.

O vírus na capital do estado de São Paulo

A maior cidade do país conserva áreas florestadas relativamente extensas em suas extremidades norte e sul que são o nicho tanto de mosquitos *Haemagogus leucocelaenus* quanto de macacos guariba (*Alouatta*). Para que uma epidemia/epizootia de febre amarela silvestre irrompesse na cidade de São Paulo bastava a presença do vírus, e na primavera austral de 2017, ele apareceu.

Da perspectiva dos vetores silvestres do vírus, a área urbanizada da capital constituiu a maior barreira em sua dispersão rumo ao sul, mas nem por isso intransponível: a aglomeração urbana foi contornada tanto a leste como a oeste. O vírus entrou na cidade de São Paulo pelo Horto Florestal, localizado na zona norte da cidade, sua presença foi detectada no início de outubro de 2017, conforme relata Fioravante (2018):

Na manhã de 9 de outubro de 2017, uma segunda-feira, Costa encontrou um bugio morto em meio a eucaliptos no arboreto Vila Amália, uma mata do Horto anexa a um bairro com cerca de 3 mil moradores. Foi esse animal – o primeiro encontrado morto na capital com febre amarela, como logo depois se confirmou – que desencadeou as ações para deter a epidemia de febre amarela silvestre na região metropolitana (FIORAVANTI, 2018, p.86).

Da perspectiva do sistema de saúde, a chegada do vírus era esperada, a Vigilância Epidemiológica monitorava seu deslocamento pelo menos desde Campinas. O sistema de saúde acionou as medidas defensivas: deflagrou uma campanha de vacinação para proteger os habitantes da zona norte da cidade e interditou a entrada do público no Horto Florestal e em outros parques da cidade (FIORAVANTI, 2018, p.92).

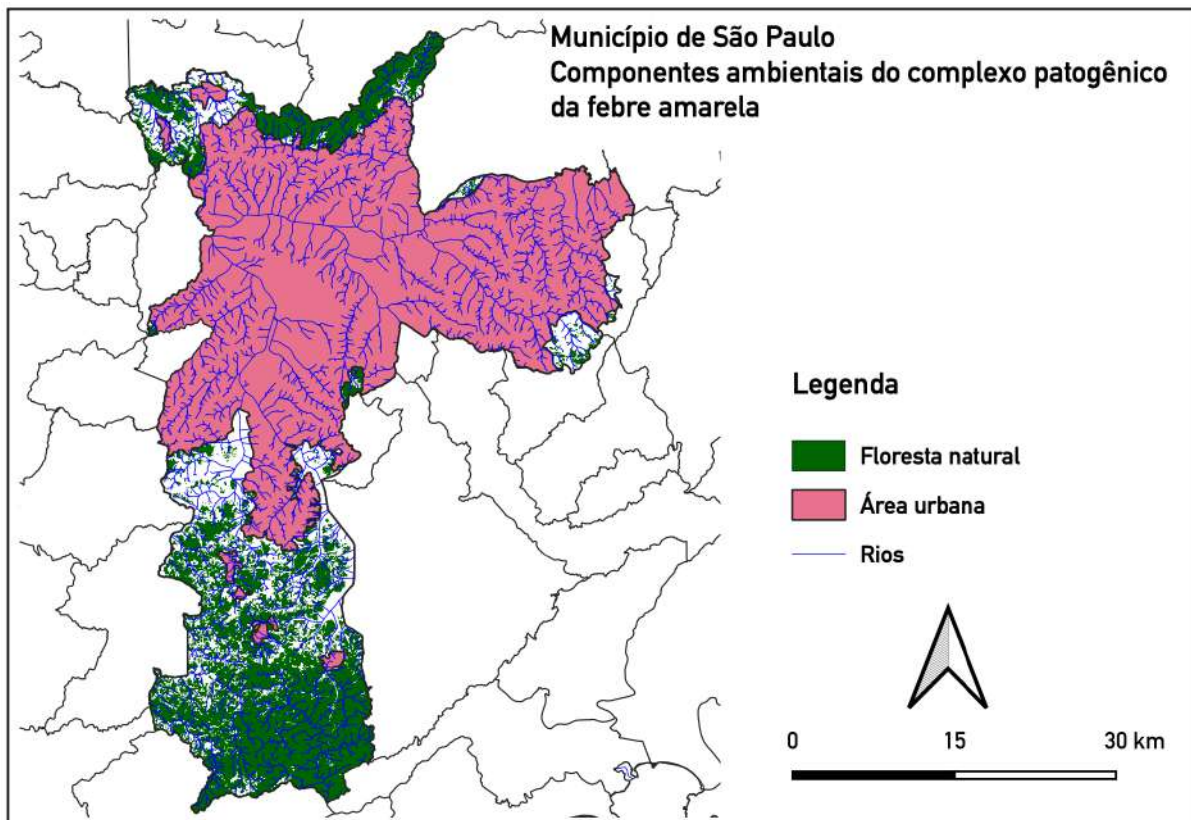


Fig. 30. Mapa de componentes ambientais do complexo patogênico da febre amarela no município de São Paulo. Elaboração do autor.

No final do verão de 2017/2018, o vírus surgiu no extremo sul da capital, conforme relato:

Roberta Spinola (...) foi a campo, em busca do local provável de infecção, e o encontrou: um bananal vizinho de uma mata com uma trilha para Marsillac e Parelheiros, dois distritos no extremo da zona sul do município de São Paulo, com áreas protegidas de Mata Atlântica, na divisa com os municípios litorâneos, onde o vírus já havia chegado e era combatido por meio da vacinação, iniciada em dezembro de 2017. A primeira morte por causa da febre amarela em Parelheiros ocorreu em 29 de março: foi a de um homem de 72 anos, que, por causa de um problema cardíaco, aguardava uma consulta médica para ver se poderia tomar a vacina. (FIORAVANTI, 2018, p.139).

O vírus conectou as matas do norte às do sul da cidade movendo-se pelas florestas dos municípios situados a oeste da capital, atingindo cidades como Itapequerica da Serra, onde houve um elevado número de epizootia, mas não de casos humanos.

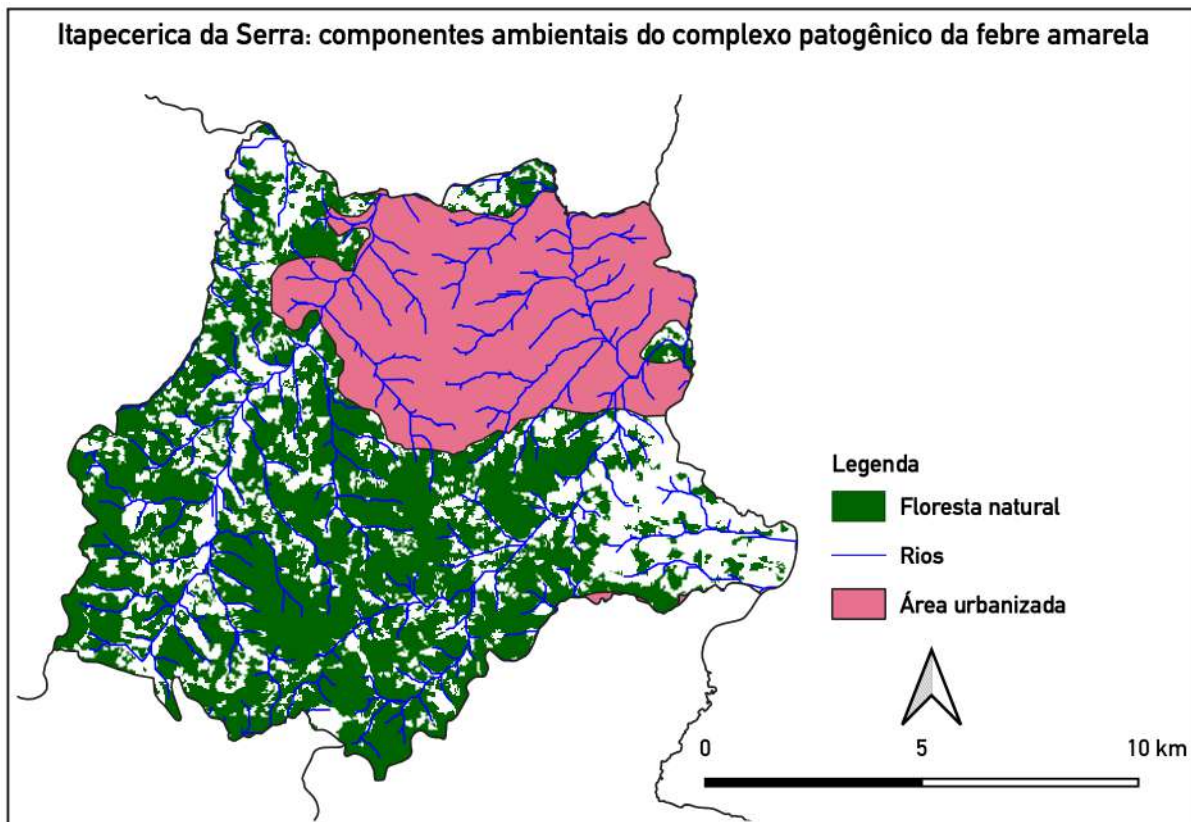


Fig. 31. Mapa dos componentes ambientais do complexo da febre amarela de Itapecerica da Serra. Elaboração do Autor.

Ao mesmo tempo o vírus deslocou-se pela Serra da Cantareira, passando pelas matas de Guarulhos e demais municípios localizados a leste da capital, e sua presença foi detectada em Taubaté em março de 2018.

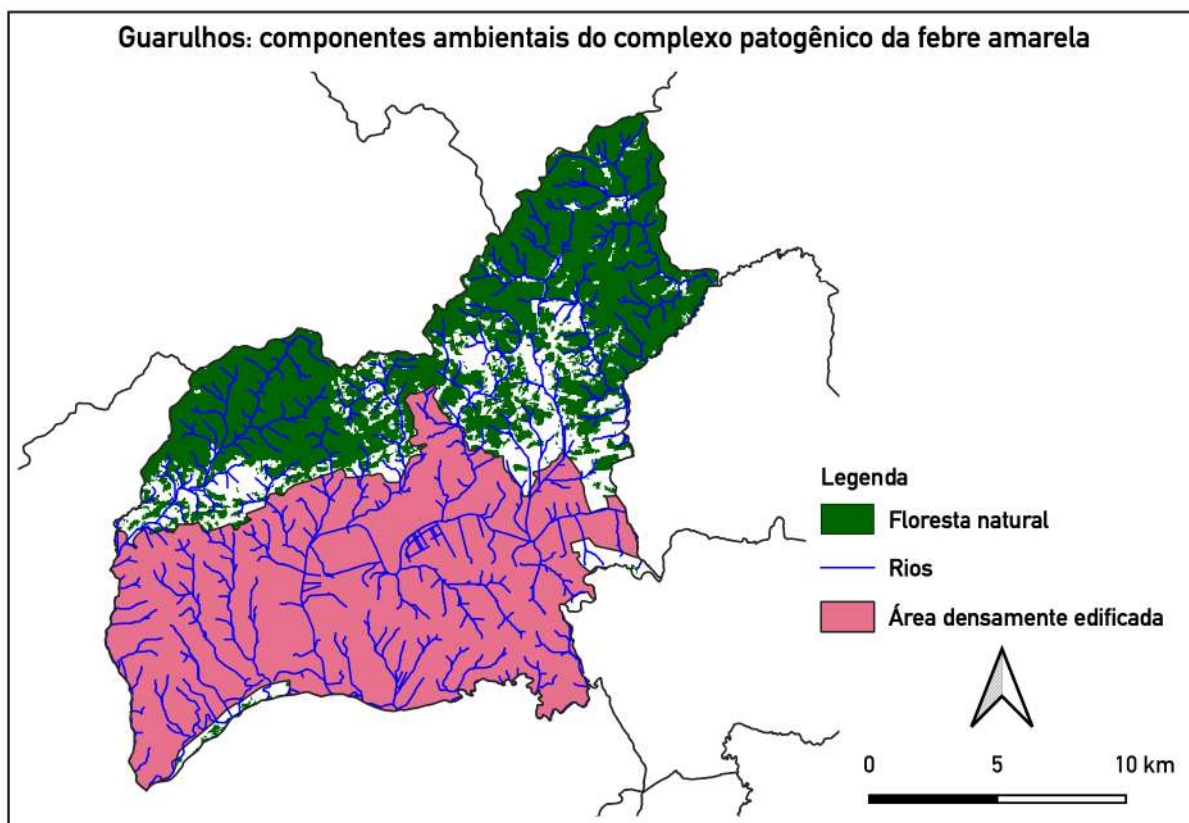


Fig. 32. Mapa dos componentes ambientais do complexo da febre amarela no município de Guarulhos.

Mapa dos caminhos da febre amarela no estado de São Paulo

No mapa dos caminhos da febre amarela que aqui apresentamos, procuramos representar cartograficamente a dinâmica de dispersão do vírus da febre amarela durante a grande epizootia/epidemia no estado de São Paulo entre 2016 e 2019. Trata-se de uma expressão gráfica de uma análise dos dados e resultados encontrados principalmente nos trabalhos de Fioravanti (2018), Hill et al. (2020) e de Lacerda et al. (2021).

Utilizamos o QGis para gerar o mapa digitalmente.

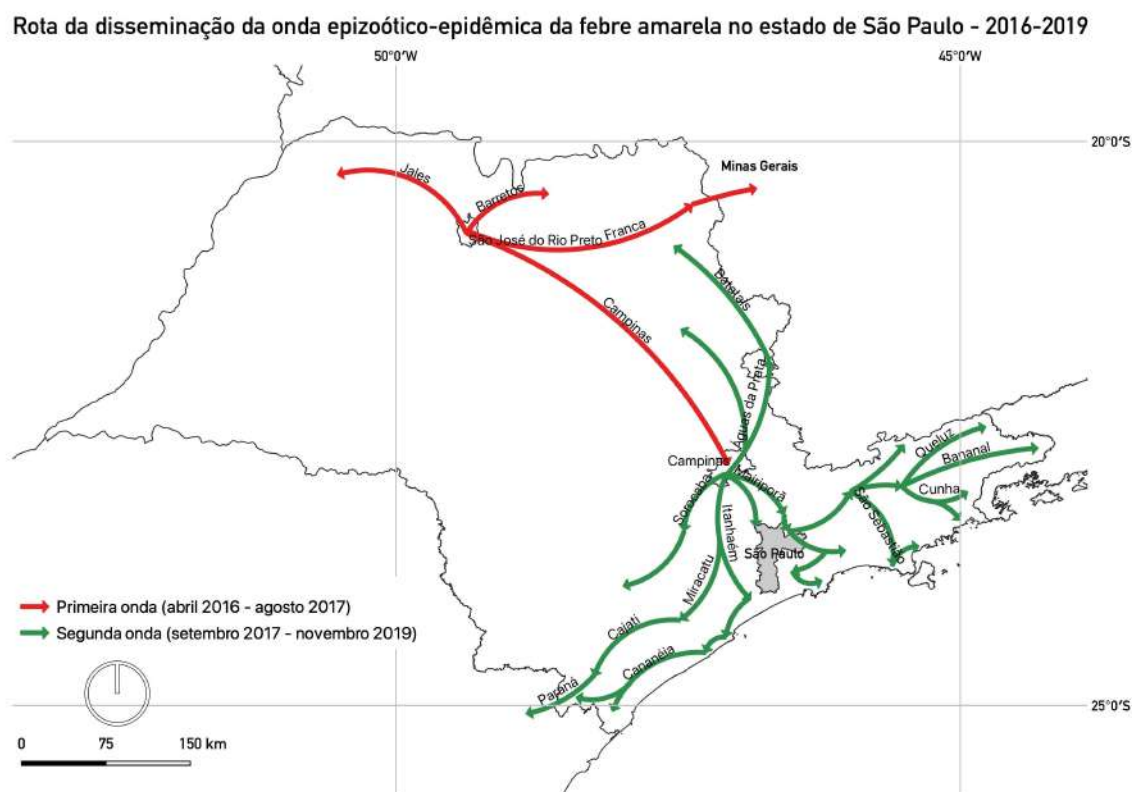


Fig. 33. Mapa das rotas de disseminação das ondas epizoótico-epidêmica da febre amarela silvestre no estado de São Paulo, 2016-2019. Elaborado pelo autor.

Adotamos uma implantação linear para representar a rota da disseminação do vírus: a seta de cada linha indica a direção seguida pelo vírus, além de ser rotulada com o nome da cidade de destino; setas vermelhas representam a primeira onda; as setas verdes simbolizam a segunda onda epidêmica-epizoótica.

O equilíbrio do complexo patogênico da febre amarela do estado de São Paulo se rompeu quando o vírus ressurgiu no norte do estado em abril de 2016 alastrando-se pelas matas fluviais até Campinas; em outubro do ano seguinte – 18 meses depois – alcançou as florestas da Serra da Cantareira; levou mais 11 meses, em novembro de 2019, para o vírus silenciar no estado, depois de percorrido o litoral sul e o vale do Ribeira até o estado vizinho do Paraná, e avançado pelo vale do Paraíba até o estado do Rio de Janeiro. O desequilíbrio do complexo patogênico durou 29 meses e o vírus voltou a circular silenciosamente.

Desde 2020, a Área Com Recomendação de Vacina (ACRV) contra a febre amarela foi ampliada para todo o País.

4 CONCLUSÃO

Algumas hipóteses circularam para explicar a expansão recente do vírus. consideram a doença como o culminar de uma sequência de eventos, como o resultado da presença do vírus (análise unicausal), e não como o produto de múltiplos fatores (PICHERAL, 1982), como resultado de uma dinâmica social complexa (FARIA e BORTOLOZZI, 2009, p.5).

- 1) uma pessoa não imunizada teria sido picada por um mosquito infectado pelo o vírus na Amazônia e em seguida teria viajado para um local na Mata Atlântica, onde teria sido novamente picado e desse modo contaminando o mosquito local que a partir daí espalharia o vírus na área indene;
- 2) o mosquito teria deixado áreas desmatadas na Amazônia voando por meio de matas fluviais até alcançar as matas atlânticas dos estados do leste e sul do país.
- 3) o desastre ambiental de Mariana teria causado a destruição do habitat dos mosquitos, o que teria causado o aumento da população de mosquitos, que então causaria sua a dispersão junto com o vírus (PASSARINHO, 2018);
- 4) a elevação da temperatura e da pluviosidade acima do normal no período (2016-2019) teria contribuído para a ampliação da área de circulação do vírus.

Uma análise não-linear e multifatorial é a contribuição possível da geografia na soma de esforços para encontrar respostas para as doenças que se propagaram pelo Brasil, em especial a febre amarela no estado de São Paulo no período de 2016-2019. O complexo patogênico torna legível a diversidade e a profusão do mundo vivo (Simon (2015, p. 262).

Para explicar a ampliação da circulação do vírus, é indispensável observar as interações entre múltiplos fatores ou agentes determinantes do complexo patogênico do vírus amarílico. O ressurgimento de doenças transmitidas por vetores, como é o caso da febre amarela, depende da combinação de fatores complexos e emaranhados (biológicos, climáticos, ecológicos, socioeconômicos e políticos), mas, segundo (Chippaux e Chippaux, 2018, p.6) três condições são necessárias para produzir epidemias:

- 1) a introdução do vírus em uma comunidade humana não imune (por mosquitos ou por humanos);
- 2) presença de veículos competentes e antropofílicos (em ambientes antropizados ou nas franjas das áreas florestadas);
- 3) insuficiência de prevenção e/ou manejo inadequado (sistema de saúde).

Por outro lado, para combater a febre amarela, Chippaux e Chippaux, (2018, p. 6) afirmam que existem duas armas disponíveis:

- 1) vigilância e controle de vetores (sistema de saúde);
- 2) imunização de populações humanas (sistema de saúde).

Todas as condições apontadas acima relacionam-se com o mosquito, esse nosso pequenino inimigo (Sorre, 1933). Poderíamos também enunciar o complexo patogênico pelo nome do vetor principal, o que, mesmo sendo menos cômodo para aludir a Sorre (1933), permitiria perceber a doença sem perder de vista a perspectiva do mosquito, que é o organismo atuante no evento decisivo na produção da doença, ao se alimentar do sangue de primata humano ou não humano, abre o caminho para o vírus invadir o organismo hospedeiro. Assim, teríamos então distintos e articulados complexos de febre amarela: complexo patogênico do *Aedes albopictus* e do *Ae. aegypti* (no ciclo urbano da doença); complexo patogênico dos mosquitos dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes* (no ciclo silvestre da febre amarela). Em todo caso, segundo Chippaux e Chippaux, 2018, p.6), a tendência da zona endêmica é se espalhar, em parte pelo modo segundo o qual o vírus se vale da reprodução dos mosquitos para se replicar (transmissão transovariana do vírus em mosquitos).

Na perspectiva do sistema patogênico complexo (DAUDÉ, 2017), a explicação para a ampliação da circulação do vírus passa pelo entendimento de que o equilíbrio do sistema patogênico significa a baixa circulação do vírus e não a ausência da doença; esse equilíbrio pode se transformar em surtos epidêmicos e até mesmo em pandemias devido às propriedades do sistema enquanto tal: abertura (o vírus deixa sua área endêmica), dinâmica não linear (“pequenos eventos” poderiam gerar grandes efeitos), interações locais e globais, e a sensibilidade às condições iniciais. As densidades vetoriais (e o crescimento da população de mosquitos) estão ligadas às condições climáticas de temperatura e pluviosidade, mas também às variações espaciais nos locais de postura dos ovos (desmatamento, fragmentação de áreas florestadas, migração por meio de corredores ecológicos, matas residuais, matas ciliares). Pequenos eventos ou variações descontroladas poderiam gerar grandes efeitos (redução ou extensão das áreas de circulação do vetor).

Na abordagem pelo complexo tecno-patogênico informacional, considera-se que também a expansão da febre amarela é a combinação dos processos de difusão do patógeno, dos vetores e das condições sociais e espaciais; pensa-se todos esses elementos de forma

integrada – vetores, patógenos, pessoas imunes e suscetíveis, e a presença dos fatores determinantes, além das estratégias de combate e controle (GUIMARÃES et al. 2018, p. 19).

O resultado do nosso estudo sobre reemergência da febre amarela silvestre no estado de São Paulo revela a complexidade da produção de uma doença tropical.

O complexo patogênico da febre amarela constitui-se no Brasil ainda no início de sua formação territorial. Originário da África Ocidental, o vírus amarílico, por meio de *Aedes aegypti* contaminados, transpôs a barreira do oceano Atlântico a bordo de navios negreiros no século XVI, alcançando o continente americano, onde encontrou refúgio nas cidades portuárias da colônia, e de onde partiu para colonizar a então imensa Mata Atlântica, e depois refugiar-se na Floresta Amazônica, onde o vírus logrou adaptar-se a espécies nativas de mosquitos tornando-se endêmico na região transformando-a em sua área de circulação.

No século XX, o combate ao *A. aegypti* erradicou temporariamente o mosquito e a doença em sua forma urbana, reduzindo a área de circulação do vírus à bacia amazônica; mas ainda no final do século o país seria novamente reinfestado pelo *Ae. aegypti*, que receberia ainda a companhia de um outro vetor potencial da febre amarela, o *Ae. albopictus*, esse recém chegado ao continente.

Surtos epidêmicos de febre amarela silvestre além da floresta amazônica tornaram-se frequentes no início do século XXI, indicando uma mudança na dinâmica do complexo patogênico, confirmada com a grande epidemia/epizootia iniciada em 2016 no estado de Minas Gerais, que varreu o estado de São Paulo entre 2017 e 2019 e que, ainda em 2021, segue em expansão pelo sul do país.

A nova dinâmica do complexo patogênico da febre amarela acende um alerta vermelho para o risco de urbanização da doença, dado que que vetores altamente suscetíveis ao vírus infestam as cidades brasileiras.

As causas dessa mudança na dinâmica do complexo patogênico ainda não foram totalmente elucidadas devido à complexidade inerente ao complexo patogênico. Ainda que um único evento tenha desencadeado a grande epidemia, admitindo que pequenos eventos possam estar na origem de grandes impactos, outros fatores concorrem para a sua sustentação ao longo do tempo/espço.

O uso de modelos do complexo patogênico poderia ser uma contribuição importante da geografia na luta contra as epidemias de febre amarela pois fornece uma perspectiva

totalizante sobre a doença.

REFERÊNCIAS

AKHTAR, R. Medical Geography: Has J.M. May Borrowed M. Sorre's 1933 Concept of Pathogenic Complexes? **Cybergeog : European Journal of Geography**, 12 mar. 2003.

ALMEIDA, P. S. Vector aspects in risk areas for sylvatic yellow fever in the state of Mato Grosso do Sul, Brazil. **Revista de Patologia Tropical**, [S. l.], v. 45, n. 4, p. 398–411, 2016.

ALTONEN, B. L. **Valentine Seaman, 1797 (1804) – the Black Plague or Yellow Fever of New York City**. Disponível em: <<https://brianaltonenmph.com/gis/historical-disease-maps/valentine-seaman-1804-the-black-plague-or-yellow-fever-in-new-york-city/>>. Acesso em: 3 nov. 2021

BOUSQUAT, A. e COHN, A.: A dimensão espacial nos estudos sobre saúde: uma trajetória histórica. **História, Ciências, Saúde Manguinhos**, vol. 11(3): 549-68, set.-dez. 2004

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de vigilância epidemiológica de febre amarela. 2004**. Disponível em <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epid_febre_amarela.pdf>. Acesso em 11 de out. 2021

BRASIL. Ministério da Saúde. **Febre Amarela. Situação Epidemiológica / Dados**. Disponível em <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/febre-amarela-sintomas-transmissao-e-prevencao/situacao-epidemiologica-dados>>. Acesso em: 2 de jun. 2018

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Guia de vigilância de epizootias em primatas não humanos e entomologia aplicada à vigilância da febre amarela**. 2. ed., Brasília, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). **Transplante de fígado para insuficiência hepática hiperaguda relacionada à febre amarela**. Relatório de recomendação, nº 364, 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação epidemiológica da febre amarela – Monitoramento 2020/2021. **Boletim Epidemiológico**, Vol. 52, No 4, fev. 2021.

CAMARGO-NEVES, Vera L. F. et al. Entomological investigation of a sylvatic yellow fever area in São Paulo State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, [S. l.], v. 21, n. 4, p. 1278–1286, 2005.

CARNEIRO, J. “Sintoma de ‘atraso tropical’ no século 20, febre amarela volta por desatenção com lições da História”. **BBC News Brasil**. <<https://www.bbc.com/portuguese/brasil-41919604>>. Acesso em: 10 de jun. 2018.

CHILDS, M.L., NOVA N., COLVIN J. e MORDECAI E. A. 2019 Mosquito and primate ecology predict human risk of yellow fever virus spillover in Brazil. **Phil.Trans. R. Soc.**2019 Sep

CHIPPAUX, J. P. e CHIPPAUX, A. Yellow fever in Africa and the Americas: a historical and epidemiological perspective. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, 2018.

COIMBRA, T.L.M. et al. Investigação epidemiológica de casos de febre amarela na região noroeste do Estado de São Paulo, Brasil. **Rev. Saúde públ.**, S. Paulo, 21:193-9, 1987.

CONTEL, F. B. Os conceitos de região e regionalização: aspectos de sua evolução e possíveis usos para a regionalização da saúde. **Saúde e Sociedade**, v. 24, n. 2, p. 447–460, jun. 2015.

COSTA, Z. G. A. et al. Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre Amarela no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 2, n. 1, p. 11–26, 2011.

COSTA, Z. G. A. et al. Redefinição das áreas de risco para febre amarela silvestre no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, supl. I, p. 84, 2002

CZERESNIA, D. e RIBEIRO, A.M. O conceito de espaço em epidemiologia: uma interpretação histórica e epistemológica. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 16(3):595-617, jul-set, 2000

DAUDÉ et al. La dengue, maladie complexe. **Natures Sciences Sociétés**, 23, 331-342 (2015)

DAUDÉ, É. Complex Pathogenic Systems, Model and Simulation. **Revue francophone sur la santé et les territoires**, p. 2–6, 2017.

ESCOBAR, L. E. e CRAFT, M. E. Advances and Limitations of Disease: Biogeography Using Ecological Niche Modeling. **Front. Microbiol.**, Ago 2016.

FARIA, R. M.; BORTOLOZZI, A. Espaço, território e saúde: contribuições de Milton Santos para o tema da geografia da saúde no Brasil. **Raega-O Espaço Geográfico em Análise**, [S. l.], v. 17, n. 0, 2009.

FERREIRA, M. U. “Epidemiologia e Geografia: o complexo patogênico de Max. Sorre.” **Cadernos de Saúde Pública**, v. 7, n. 3, p. 301–309, set. 1991.

FERREIRA, Marcos César. **Procedimento metodológico para modelagem cartográfica e análise regional de epidemias de dengue em sistema de informação geográfica**. Tese de Livre-Docência apresentada ao Departamento de Geografia do Instituto de Geociências da UNICAMP, 2003.

FIORAVANTI, C. H. **O combate à febre amarela no estado de São Paulo: História, desafios e inovações**. São Paulo, 2018. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/publicacoes/febre_amarela_web_2018.pdf>

- FIORAVANTI, Carlos. O alarme dos macacos. **Pesquisa Fapesp**, 263, jan. 2018.
- GEORGE, Pierre. Perspectives de recherche pour la géographie des maladies. **Annales de Géographie**, [S. l.], v. 87, n. 484, p. 641–650, 1978.
- GOMES, A. C. et al. *Aedes albopictus* em área rural do Brasil e implicações na transmissão de febre amarela silvestre. **Revista de Saúde Pública**, [S. l.], v. 33, n. 1, p. 95–97, 1999.
- GLASSER, C. M.; GOMES, A. C. Clima e sobreposição da distribuição de *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* na infestação do Estado de São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, [S. l.], v. 36, n. 2, p. 166–172, 2002.
- GUIMARÃES, R. B. et al. Determinação social no complexo técnico-patogênico informacional da malária. **Hygeia Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, p. 58–77, dez. 2007.
- GUIMARÃES, R. B. **Regionalização da saúde no Brasil: da escala do corpo à escala da nação**. Tese (livre-docência) – Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, 2008.
- HAMRICK, et al. Geographic patterns and environmental factors associated with human yellow fever presence in the Americas. **PLOS Negl Trop Dis**, 2017.
- HANDSCHUMACHER, P. et al. Espace, territoires et maladies vectorielles: enseignements des Suds pour lutter contre la menace des arboviroses au Brésil? **Revue franco-brésilienne de géographie**, 42, 2019.
- HILL, Sarah C. et al. Genomic Surveillance of Yellow Fever Virus Epizootic in São Paulo, Brazil, 2016 – 2018. **PLOS Pathogens**, [S. l.], v. 16, n. 8, 2020.
- ILACQUA, Roberto C. et al. Reemergence of Yellow Fever in Brazil: The Role of Distinct Landscape Fragmentation Thresholds. **Journal of Environmental and Public Health**, [S. l.], v. 2021, p. 1–7, 2021.
- LACERDA, Alec Brian et al. Diffusion of sylvatic yellow fever in the state of São Paulo, Brazil. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 11, n. 1, 2021.
- LANG, S. e BLASCHKE, T. Análise de paisagem com SIG. São Paulo, Oficina de Textos, 2009.
- LOPES, N. et al. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude** 2014; 5(3):55-64
- LE BRAS, M; MALVY, J. M. D. Le complexe pathogène tropical: regard nouveau sur un concept ancien. **Med Trop**, [S. l.], n. 64, p. 613–618, 2004.
- LOMOLINO, M.V. e al. **Biogeography**. Massachusetts, Sinauer, 2010.
- LÖWY, I. **Vírus, mosquitos e modernidade: a febre amarela no Brasil entre ciência e política**. Rio de Janeiro, Editora FIOCRUZ, 2006.
- MASCHERETTI, M. et al. Febre amarela silvestre: reemergência de transmissão no estado de

São Paulo, Brasil, 2009. **Revista de Saúde Pública**, [S. l.], v. 47, n. 5, p. 881–889, 2013.

MENDONÇA, F. et al. A Geografia da saúde no Brasil: Estado da arte e alguns desafios. **Investigaciones geográficas**, v. 0, n. 48, pág. 41–52, 2014.

MORENO, E. S.; BARATA, R. C. B. Municipalities of higher vulnerability to Sylvatic Yellow Fever occurrence in the São Paulo State, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, [S. l.], v. 53, n. 6, p. 335–339, 2011.

PASSARINHO, Nathalia. “As 3 teses que tentam explicar como a febre amarela rompeu fronteiras da Amazônia e atingiu o Sudeste - **BBC News Brasil**”. <<https://www.bbc.com/portuguese/brasil-42919243>> Acesso: 10 jun. 2018.

PETERSON, A. T. Biogeography of diseases: a framework for analysis. **Naturwissenschaften**, 95:483–491, 2008.

PICHERAL, Henri. Le lieu, l'espace et la santé. In: **Espace, populations, sociétés**. La géographie de la santé en question. 1995, pp. 19-24

PICHERAL, Geographie Médicale; Géographie des Maladies; Géographie de la Santé. **L'Espace Géographique**, nº 3, 1982, 161-175.

PICKENHAYN, J. A. El Fenómeno Urbano y la Reespacialización de los Complejos Patógenos. **Raega-O Espaço Geográfico em Análise**, v. 15, n. 0, 2008.

SANTOS, E. S. Aspectos geográficos e epidemiológicos da hanseníase em Cuiabá e Várzea Grande - MT. 2012. 1–140 f. 2012.

SANTOS, Milton. **A natureza do espaço: técnica e tempo, razão e emoção**. São Paulo, Edusp, 2002.

SÃO PAULO (Estado). Secretaria da Saúde. **Febre Amarela**. Disponível em: <<http://www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/agrivos/febre-amarela/>>. Acesso em: 2 jun. 2018.

SÃO PAULO (Município). Secretaria Municipal do Verde e do Meio Ambiente. **Prefeitura de São Paulo vai reabrir parques das zonas Norte e Sul no dia 30**. Publicado em 20 mar. 2018. Disponível em <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/meio_ambiente/noticias/?p=252176>. Acesso em: 2 de jun. 2018.

SÃO PAULO (Município). Secretaria Municipal da Saúde. **Febre Amarela**. <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/vigilancia_em_saude/doencas_e_agrivos/febre_amarela/index.php>. Acesso em: 2 de jun. 2018.

SIMON, D. Quand un concept écologique fait date. L'invention du “complexe pathogène” en géographie. **Revue d'histoire des sciences humaines**, n. 28, p. 253–272, 2015.

SORRE, Maximilien. Complexes pathogènes et géographie médicale. **Annales de**

Géographie, v. 42, n. 235, p. 1–18, 1933.

SORRE, Maximilien. Principes de cartographie appliquee a l'ecologie humaine. **Soc. Sci. & Med.** Vol. 12D, pp. 238-250, 1978.

SOUZA, R. P. **Filogeografia da febre amarela na América do Sul**. 2013, 134 p. Doutorado em Epidemiologia, Faculdade de Saúde Publica, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

TAUIL, P. L. Aspectos críticos do controle da febre amarela no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 3, p. 555–558, jun. 2010.

THOISY et al. Spatial epidemiology of yellow fever: Identification of determinants of the 2016-2018 epidemics and at-risk areas in Brazil. **PLoS Negl Trop Dis** 14(10), 2020.

VASCONCELOS, P. F. C. Febre Amarela: Reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XXI e o risco da reurbanização. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 5, n. 3, p. 244–258, dez. 2002.

VASCONCELOS, P. F. C. Febre Amarela. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, n. 36(2), p. 275–293, Brasília, mar-abr. 2003.

