



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE ESTUDOS EM SAÚDE COLETIVA

VINÍCIUS ALVES MARTINS FARIAS

RAIVA HUMANA NO BRASIL: ANÁLISE HISTÓRICA E CENÁRIOS FUTUROS
SEGUNDO OS NÍVEIS DE AQUECIMENTO GLOBAL

Rio de Janeiro

2021

VINÍCIUS ALVES MARTINS FARIAS

RAIVA HUMANA NO BRASIL: ANÁLISE HISTÓRICA E CENÁRIOS FUTUROS
SEGUNDO OS NÍVEIS DE AQUECIMENTO GLOBAL

Monografia apresentada ao Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Gerusa Belo Gibson dos Santos

Coorientadora: Prof. Dr. Marco Aurélio Pereira Horta

Rio de Janeiro

2021

FOLHA DE APROVAÇÃO

VINÍCIUS ALVES MARTINS FARIAS

RAIVA HUMANA NO BRASIL: ANÁLISE HISTÓRICA E CENÁRIOS FUTUROS
SEGUNDO OS NÍVEIS DE AQUECIMENTO GLOBAL

Monografia apresentada ao Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Saúde Coletiva

Aprovada em: 27 de setembro de 2021.

Prof^a. Dr^a. Geresa Belo Gibson dos Santos (Orientadora)
IESC/UFRJ

Prof. Dr. Marco Aurélio Pereira Horta (Coorientador)
IOC/FIOCRUZ

Prof^a. Dr^a. Natália Santana Paiva
IESC/UFRJ

Prof. Dr. Antônio Azeredo
IESC/UFRJ

À minha família,
por me proporcionar uma educação libertadora
e prover todos os meios necessários
para a realização deste sonho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter permitido chegar até aqui e me auxiliado em toda minha jornada até hoje, por ter me dado forças para seguir em frente mesmo nos momentos mais difíceis e ter me agraciado com a presença de todas as pessoas que contribuíram de maneira direta ou indireta para a realização deste trabalho.

Agradeço a minha família por todo o apoio aos meus estudos e especialmente a minha mãe, que nunca mediu esforços em me proporcionar todos os meios necessários para os meus estudos, não só na faculdade, mas em toda a minha vida. A minha noiva Sarah por estar sempre ao meu lado, compreendendo minhas ausências durante o período de elaboração deste trabalho, por acreditar em mim quando nem eu mesmo acreditei e por todo o esforço em fazer nossos dias melhores. A todos os meus amigos da faculdade, por estarem comigo durante estes 4 anos dividindo lágrimas e risos, agradeço especialmente aos meus grandes amigos Matheus e Maria, sem vocês a faculdade não teria sido a mesma.

Agradeço a todos os professores da faculdade por seu empenho no ensino e compartilharem de seu conhecimento para a minha formação. Agradeço especialmente à minha orientadora e ao meu coorientador, Profa. Dra. Geresa Gibson e Prof. Dr. Marco Horta por terem aceitado me conduzir durante a elaboração deste trabalho e por toda a dedicação e paciência com minhas dúvidas. A professora Beatriz Oliveira por todo o empenho e auxílio durante minha iniciação científica na FIOCRUZ e com a utilização do *software* R. Por fim, agradeço a banca examinadora, por ter se disponibilizado a ler e estar presente nesta última etapa da graduação.

[...] Bréton estabeleceu, ainda, uma nítida relação entre a derrubada de árvores e a doença, ao registrar que ‘à medida que cortavam os bosques, a terra arrojava seu veneno’.

Dr. Odair Franco, em *A História da Febre Amarela*, 1969

RESUMO

FARIAS, Vinícius Alves Martins. **Raiva humana no Brasil**: análise histórica e cenários futuros segundo os níveis de aquecimento global. Monografia (Graduação em Saúde Coletiva) – Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

As mudanças climáticas podem ser definidas como um processo de grandes alterações nas propriedades do clima global. Tais mudanças afetam a sociedade em diversos aspectos, a exemplo de impactos sociais, como desnutrição e migrações forçadas, desequilíbrios ecológicos nos ecossistemas e alterações na dinâmica de transmissão de doenças zoonóticas. A raiva, objeto de análise deste estudo, é uma doença que pode vir a sofrer impactos de tais mudanças. Considerada uma zoonose grave de letalidade de quase 100%, a raiva ainda hoje se mostra como um problema de saúde pública em diversos países, atingindo em maior proporção os continentes asiático e africano. No Brasil, houve um declínio importante de casos humanos nas últimas décadas, principalmente no ciclo urbano com transmissão por cães e gatos. Apesar do êxito das políticas públicas de controle da doença, ciclos de transmissão silvestre persistem no país, sendo o morcego hematófago a principal fonte de infecção de casos humanos e animais. Com base em um delineamento ecológico, foi realizado um diagnóstico da situação epidemiológica da raiva humana nos últimos 18 anos no Brasil, com identificação das áreas de maior risco de transmissão baseada nos casos e nas taxas de doses de soro antirrábico aplicadas no período, usadas como *proxy* de acidentes graves com animais potencialmente transmissores do vírus. Adicionalmente, foi realizada uma estimativa da atual e futura adequação climática (2020 a 2100) para a ocorrência da raiva humana no território brasileiro, considerando 3 cenários de aquecimento global distintos. Apesar da distribuição ampla no país de acidentes graves envolvendo vetores do vírus da raiva, as áreas de maior ocorrência de casos humanos se concentraram nas Regiões Norte e Nordeste, mais especificamente em municípios da fronteira entre os Estado do Pará e Maranhão. Os achados também apontam uma expansão geral das áreas de maior adequabilidade climática para a doença em todo o país, porém com maior intensidade nas regiões Norte e Nordeste. Considerando a complexidade dos impactos das mudanças climáticas e os possíveis cenários favorecedores do recrudescimento da transmissão de raiva humana, é urgente o estabelecimento de políticas públicas intersetoriais que busquem minimizar o impacto das transformações antrópicas, e a garantia da sustentabilidade das ações de vigilância e controle da doença em território nacional.

Palavras-chave: Raiva. Mudança climática. Aquecimento global.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ciclo de transmissão da raiva	15
Figura 2 - Mapa mundial de risco de transmissão de raiva	17
Figura 3 - Série histórica das taxas anuais de doses aplicadas de soro antirrábico por 100 mil habitantes em unidades federativas da Região Norte, período de 2001 a 2018	37
Figura 4 - Série histórica das taxas anuais de doses aplicadas de soro antirrábico por 100 mil habitantes em unidades federativas da Região Nordeste, período de 2001 a 2018	38
Figura 5 - Série histórica das taxas anuais de doses aplicadas de soro antirrábico por 100 mil habitantes em unidades federativas da Região Centro Oeste, período de 2001 a 2018.....	38
Figura 6 - Série histórica das taxas anuais de doses aplicadas de soro antirrábico por 100 mil habitantes em unidades federativas da Região Sudeste, período de 2001 a 2018.....	39
Figura 7 - Série histórica das taxas anuais de doses aplicadas de soro antirrábico por 100 mil habitantes em unidades federativas da Região Sul, período de 2001 a 2018.....	40
Figura 8 - Distribuição espacial dos casos de raiva humana no período de 2001 a 2018 no Brasil	41
Figura 9 - Mapa de <i>clusters</i> espaciais de casos de raiva humana estatisticamente significativos ($p < 0,005$) em municípios brasileiros e seus respectivos riscos relativos, 2001 a 2018.....	42
Figura 10 - Mapa de <i>clusters</i> espaciais estatisticamente significativos de doses de soro antirrábico aplicadas (<i>proxy</i> de atendimento pós-exposição de acidentes graves) e respectivos riscos relativos em municípios brasileiros, 2001 a 2018.....	43
Figura 11 - Mapas individuais de adequabilidade climática para raiva humana, referente a cada algoritmo utilizado. Dados históricos	44
Figura 12 - Mapa de consenso para adequabilidade climática para casos de raiva no cenário histórico.....	44
Figura 13 - Mapa de consenso para adequabilidade climática para casos de raiva no cenário de aquecimento 1,5° C.....	45
Figura 14 - Mapa de consenso para adequabilidade climática para casos de raiva no cenário de aquecimento 2,0°C.....	46
Figura 15 - Mapa de consenso para adequabilidade climática para casos de raiva no cenário de aquecimento 4,0°C.....	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Esquema de profilaxia pós-exposição da raiva humana com vacina de cultivo celular	20
Quadro 2 - Categorias de riscos das Mudanças Climática para a saúde, segundo a via causal	23
Quadro 3 - Codificação das variáveis Bioclimáticas	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Taxas acumuladas de atendimentos antirrábicos graves (com aplicação de soro antirrábico) segundo unidade federativa no período de 2001 a 2018	35
Tabela 2 - Características dos conglomerados (estatisticamente significativos) de casos de raiva de alto risco entre municípios brasileiros, no período de 2001 a 2018	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AR4	IV Relatório de Avaliação das Mudanças Climáticas
AR5	V Relatório de Avaliação das Mudanças Climáticas
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CTA	<i>Classification Tree Analysis</i>
DATASUS	Departamento de informática do Sistema Único de Saúde
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Flexible Discriminant Analysis</i>
GAM	<i>Generalized Additive Models</i>
GBM	<i>Generalized Boosted Models</i>
GLM	<i>Generalized Linear Models</i>
GEE	Gases de Efeito Estufa
IESC	Instituto de Estudos em Saúde Coletiva
IFD	Imunofluorescência Direta
INPE	Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais
IPCC	Painel Intergovernamental sobre Mudanças Climáticas
IOC	Instituto Oswaldo Cruz
MARS	<i>Multivariate Adaptive Regression Splines</i>
MAXENT	<i>Maximum Entropy Approach</i>
MS	Ministério da Saúde
OPAS	Organização Panamericana da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PB	Prova Biológica
PCR	Reação de Cadeia de Polimerase
PIBIC	Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica
PNPR	Programa Nacional de Profilaxia da Raiva
RABV	Vírus da Raiva
RCM	Modelo Climático Regionalizado
RCP	Trajetórias de Concentração Representativa
RNA	Ácido Ribonucleico

SARH	Soro Antirrábico Heterólogo
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SRE	<i>Surface Range Envelope</i>
UE	União Europeia
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro

SUMÁRIO

1 CONTEXTUALIZAÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	13
2 INTRODUÇÃO.....	15
2.1 RAIVA HUMANA: CARACTERÍSTICAS GERAIS	15
2.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	17
2.3 TRATAMENTO, PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA	18
2.4 MUDANÇAS CLIMÁTICAS E SEUS DETERMINANTES	22
2.5 O IPCC E A REDE CLIMA.....	24
2.6 AQUECIMENTO GLOBAL E O CENÁRIO FUTURO DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS	26
3 OBJETIVOS	28
4 MATERIAL E MÉTODOS	29
4.1 DESENHO DE ESTUDO	29
4.2 FONTES DE DADOS.....	29
4.3 PROCEDIMENTOS PARA AS ANÁLISES.....	29
5 RESULTADOS	35
5.1 CARACTERIZAÇÃO TEMPORAL DOS ATENDIMENTOS ANTIRRÁBICOS GRAVES NO PERÍODO DE 2001 A 2018.....	35
5.2 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DOS CASOS RAIVA HUMANA NO PERÍODO DE 2001 A 2018.....	40
5.3 IDENTIFICAÇÃO DE ÁREAS DE RISCO DE TRANSMISSÃO DE RAIVA HUMANA	41
5.4 ADEQUAÇÃO CLIMÁTICA DO TERRITÓRIO BRASILEIRO PARA A OCORRÊNCIA DA RAIVA HUMANA	43
6 DISCUSSÃO	48
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
REFERÊNCIAS.....	54

1 CONTEXTUALIZAÇÃO E JUSTIFICATIVA

O presente trabalho foi construído durante minha inserção no projeto de Mudanças Climáticas, coordenado pelo Instituto Oswaldo Cruz (IOC) e pela Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP), através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) no segundo semestre de 2019.

O projeto de Mudanças Climáticas faz parte de um conjunto de trabalhos, projetos e ações apoiadas pela Rede Clima - Mudanças Climáticas Globais no Brasil, instituída pelo então Ministério da Ciência e Tecnologia em novembro de 2007 no âmbito do Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE), e que se configura como pilar para o desenvolvimento e apoio às pesquisas sobre as mudanças climáticas no país, assim como para o desenvolvimento do Plano Nacional de Mudanças Climáticas.

Com essa perspectiva, o projeto de Mudanças Climáticas em 2019 elaborou um projeto de pesquisa intitulado “Mudanças Climáticas e as Doenças Transmissíveis no Brasil: Modelando cenários futuros de acordo com os níveis de aquecimento global”, que visa a produção de informações relevantes sobre as mudanças climáticas e a saúde humana, passíveis de previsão e monitoramento através do Observatório do Clima e Saúde (*Observatorium*).

Em minha atuação no projeto, tive a oportunidade de me debruçar na relação entre mudanças climáticas e impactos na saúde, com ênfase em uma doença específica, Raiva Humana. A participação no projeto me proporcionou o contato com diversos métodos inerentes aos estudos de modelagem em mudanças climáticas. Pude realizar desde a coleta das variáveis climáticas, fazer georreferenciamento dos casos, até a modelagem e análise dos resultados sobre os cenários futuros para Raiva Humana no Brasil.

Além de entrar em contato com novas ferramentas de estudo como os *softwares* MaxEnt e o QGIS, pude colocar em prática e aprimorar meus conhecimentos adquiridos durante a graduação, a exemplo do *software* R.

Embora a ocorrência seja relativamente rara, a raiva humana é uma doença que possui uma letalidade de quase 100% e ainda atinge parte considerável do mundo, sendo encontrada em mais de 150 países. Os casos, em sua maioria (95%), acontecem nos continentes africano e asiático (VARGAS, ROMANO, MERCHAN-HAMANN, 2019). No Brasil, após a implementação de políticas de enfrentamento contra a raiva, com destaque para o Programa Nacional da Profilaxia da Raiva (PNPR) criado em 1973 pela parceria entre Ministério da Saúde (MS), Ministério da Agricultura, Central de Medicamentos e a Organização Panamericana da Saúde - OPAS/ OMS, houve um declínio expressivo de casos de raiva

humana no país, incluindo casos em animais de convívio doméstico, como cães e gatos (NASCIMENTO *et al.*, 2019).

Apesar do êxito das políticas públicas de vacinação de animais e de profilaxia em humanos no controle da transmissão de raiva humana por cães em áreas urbanas, ciclos de transmissão silvestre envolvendo mamíferos persistem no país, sendo o morcego hematófago a principal fonte de infecção de casos humanos e animais (DUARTE, 2020).

Mais recentemente, observou-se um aumento nos casos de raiva humana de origem silvestre (MOUTINHO, NASCIMENTO, PAIXAO, 2015; VARGAS, ROMANO, MERCHAN-HAMANN, 2019), fenômeno que tem sido relacionado às ações antrópicas sobre o ambiente, mais especificamente, nos habitats das espécies envolvidas no ciclo de transmissão silvestre. Tais ações antrópicas, potencializadoras de desequilíbrios ecológicos e de mudanças no clima, quando associada a uma estrutura social precária, influenciam a dinâmica e distribuição geográfica de vetores de doenças infecciosas, a exemplo da raiva humana (CARVALHO *et al.*, 2015; ELLAWAGNER *et al.*, 2020).

Neste contexto de intensas transformações ambientais e aceleradas mudanças climáticas, a raiva torna-se uma doença potencialmente reemergente, em especial, em áreas de avanço da fronteira agrícola, considerando a grande diversidade de espécies animais envolvidos no seu ciclo de transmissão silvestre. Sob este aspecto, estudos sobre mudanças em sua dinâmica epidemiológica e cadeia de transmissão, assim como estudos que busquem analisar a influência das mudanças climáticas são necessários para subsidiar políticas de controle adequadas para possíveis cenários de recrudescimento da doença.

O presente trabalho se insere neste contexto e combina uma análise histórica da raiva humana no Brasil nos últimos 18 anos associada à estimativa de adequação climática para a ocorrência da raiva humana em 3 cenários de aquecimento global distintos no território brasileiro: 1,5°C, 2,0°C e 4,0°C. A caracterização da situação epidemiológica da doença no Brasil nos últimos 18 anos, inclui a análise de casos humanos de raiva e identificação de áreas persistentes de ocorrência de tratamentos pós-exposição, indicativos de acidentes com animais potencialmente transmissores do vírus, utilizando como unidade de análise os municípios brasileiros.

2 INTRODUÇÃO

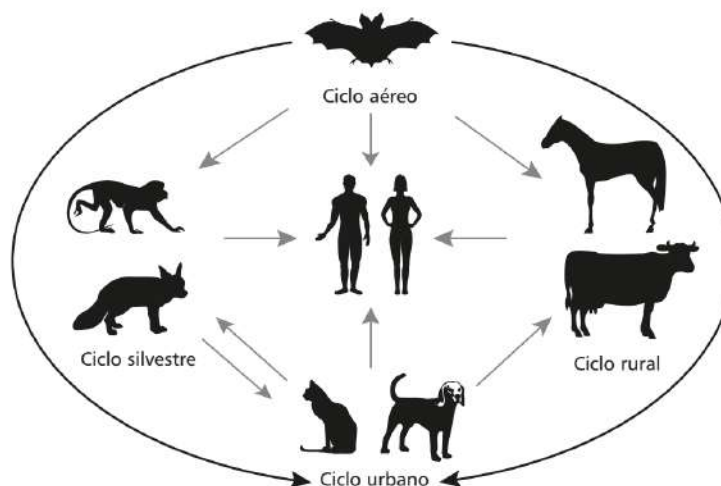
2.1 RAIVA HUMANA: CARACTERÍSTICAS GERAIS

A raiva é uma zoonose de evolução aguda, causada pelo vírus da raiva (RABV), um vírus de RNA pertencente à família *Rhabdoviridae*, gênero *Lyssavirus*, que persiste como problema de saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento (DEVLEESSCHAUWER *et al.*, 2016; BASSIM, RUPPRECHT, BLECK; 2010).

A transmissão do RABV a hospedeiros humanos ocorre pela inoculação do vírus presente na saliva de animais infectados através da lambedura, arranhadura e mordedura, podendo afetar qualquer mamífero que entre em contato com o vírus rábico. Geralmente a infecção ocorre em situações de ataque com mordedura do animal infectado pelo vírus, resultando no contato da saliva com a corrente sanguínea do indivíduo mordido. Ao penetrar no organismo a partir do ponto de inoculação, o vírus se multiplica atingindo primeiramente o sistema nervoso periférico e, posteriormente, o sistema nervoso central, de onde se dissemina para vários órgãos e para as glândulas salivares (RUPPRECHT, HANLON, HEMACHUDHA, 2002; BRASIL, 2005).

Os ciclos de transmissão da raiva humana são didaticamente divididos em quatro: urbano, rural, silvestre aéreo e silvestre terrestre. O ciclo de transmissão rural envolve animais de produção, como bovinos, suínos e equinos, enquanto o ciclo urbano envolve animais domésticos, principalmente cães e gatos, sendo de grande relevância para a ocorrência de casos humanos em países periféricos (Figura 1).

Figura 1 - Ciclo de transmissão da raiva



Fonte: Guia de Vigilância Epidemiológica (BRASIL, 2005).

No ciclo silvestre, os principais transmissores são animais como saguis, raposas, guaxinins, cachorros do mato e morcegos. Estes últimos, por sua vez, fazem parte do ciclo dito aéreo, e constituem o principal reservatório animal responsável pela manutenção do vírus no país (VARGAS, ROMANO, MERCHAN-HAMANN, 2019; BRASIL, 2005).

O período de incubação é bastante variável e depende da espécie de mamífero afetada, da localização e gravidade do ferimento causado pelo animal transmissor, da concentração de partículas virais presentes, e por fim, da cepa viral. Na espécie humana, o período de incubação médio é de 45 dias, enquanto em cães a média varia de dez dias a dois meses. Entretanto, sabe-se que a incubação do vírus rábico pode durar anos (BRASIL, 2005).

Os primeiros sinais e sintomas clínicos da doença são inespecíficos, podendo incluir febre, mal-estar, perda de apetite, dor de cabeça, dor de garganta, enjoos, irritabilidade, inquietude e sensação de angústia, evoluindo para sinais neurológicos de encefalite com aumento ou diminuição da sensibilidade e/ou formigamento no trajeto de nervos periféricos, próximos ao local da mordedura, além de hiper salivação e convulsões. Outra característica marcante de um indivíduo com raiva é a sialorreia intensa, que ocorre principalmente ao ver ou tentar ingerir líquidos. Após essa etapa, os espasmos musculares se transformam em um quadro de paralisia, com falhas no sistema cardiorrespiratório e retenção urinária e intestinal. O indivíduo acometido permanece consciente e com episódios de alucinação, enquanto a doença progride para um coma seguido de morte. Todo esse processo, ocorre de maneira muito rápida, durando entre 5 e 7 dias (WHO 2018).

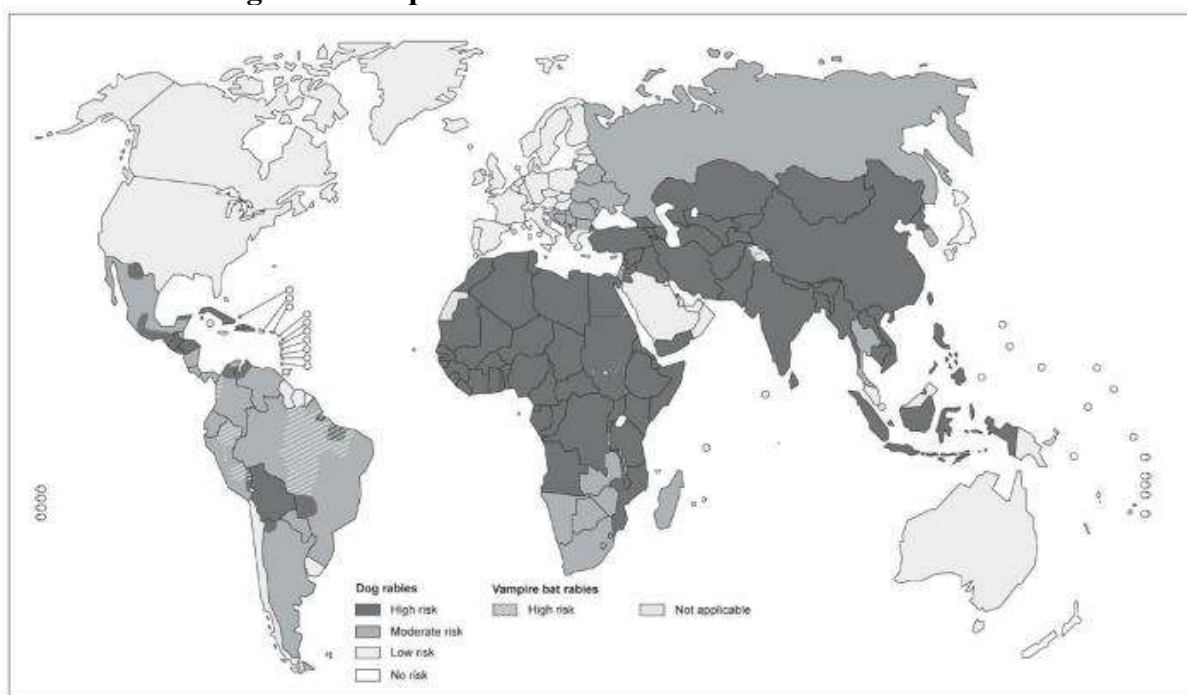
A confirmação de um caso de raiva humana é estabelecida por meio de critérios laboratoriais ou critérios clínico-epidemiológicos. Nos casos em que a confirmação é feita por critérios laboratoriais, ela pode ser obtida pela detecção de anticorpos específicos no soro ou líquido cefalorraquidiano, pela técnica de soro neutralização em cultura celular, em pacientes sem antecedentes de vacinação contra a raiva, ou ainda pela demonstração do antígeno usando a técnica de imunofluorescência direta (IFD). Outras técnicas incluem o isolamento do vírus através da prova biológica em camundongos ou células (PB), ou por meio da reação de cadeia de polimerase (PCR). Já a confirmação de caso pelo critério clínico-epidemiológico é obtida com a observação de antecedentes de exposição a uma possível fonte de infecção associada a um quadro de encefalite, hiperatividade seguida de síndrome paralítica e estado comatoso (VARGAS, 2018).

2.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Em relação à distribuição mundial, a raiva é uma doença de ampla dispersão, presente em todos os continentes, exceto Antártica, no entanto, as maiores incidência e mortalidade de casos humanos são observadas em países dos continentes africanos e asiáticos, onde a doença acomete em maior proporção de populações de baixa renda e rural, especialmente crianças de 5 a 14 anos (MACHADO *et al.*, 2019; VARGAS, ROMANO, MERCHAN-HAMANN, 2019).

Em seu mapeamento de risco de transmissão, a Organização Mundial da Saúde classifica os países em 4 categorias: sem risco, baixo risco, risco médio e alto risco. A categorização é baseada no principal hospedeiro animal/vetor e nas espécies de lyssavirus envolvidas, bem como na disponibilidade de dados de vigilância confiáveis (Figura 1).

Figura 2 - Mapa mundial de risco de transmissão de raiva



Fonte: WHO Expert Consultation on Rabies, Second Report (2013).

Grande parte dos países desenvolvidos já obtiveram sucesso no controle da raiva em seu ciclo urbano, porém, em alguns como os Estados Unidos, Canadá, França e Inglaterra, ainda há dificuldades no controle da transmissão originada em ciclos silvestres do vírus.

No Brasil, o tipo de ciclo predominante, assim como o animal envolvido na transmissão dos casos de raiva humana dos últimos anos do século XX e início do século XXI sofreram mudanças, expressas na acentuada diminuição de casos urbanos transmitidos por cães

e gatos, com predomínio atual de casos originados em ciclos silvestres, com destaque para a transmissão envolvendo morcegos hematófagos (RUIZ, CHÁVEZ, 2010; VIGILATO *et al.*, 2013).

A distribuição geográfica da raiva no Brasil é bastante heterogênea e ocorre segundo os padrões de endemicidade das diferentes regiões, variando de áreas livres da doença, áreas de alta e baixa endemicidade, com episódios de epizootias.

Dos casos de raiva humana registrados entre 2002 e 2012 no Brasil, 65,1 % das infecções foram originados em ciclos silvestres e 31,5% foram de origem urbana (ROCHA 2017; MOUTINHO, NASCIMENTO, PAIXAO, 2015; VARGAS, ROMANO, MERCHAN-HAMANN, 2019).

No período de 1980 a 2003, a região Nordeste do país foi a mais afetada, concentrando mais da metade (54,2%) dos casos notificados no país, seguida das regiões Norte (17,5%), Sudeste (10,8%), Centro-Oeste (10,4%) e a região Sul com número de casos praticamente nulo no período (BRASIL, 2005; VARGAS, ROMANO, MERCHAN-HAMANN, 2019; WADA, ROCHA, MAIA-ELKHOURY, 2011).

2.3 TRATAMENTO, PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA

A raiva é uma doença grave com letalidade próxima a 100%, que não dispõe de tratamento específico, sendo necessária a execução adequada e oportuna da profilaxia pré e pós-exposição ao vírus rábico. Por esse motivo, diversos instrumentos e protocolos foram desenvolvidos visando a prevenção direcionada para o tratamento profilático antirrábico em situações de suspeita de exposição ao vírus. Uma vez que o quadro clínico se inicia, não há disponibilidade de um tratamento específico que forneça resultados satisfatórios.

Os casos suspeitos de raiva humana são de notificação compulsória imediata em todos os níveis de gestão (municipal, estadual e federal), devendo ser feita independente da orientação de profilaxia pós-exposição usando uma ficha própria, cujos campos permitem acrescentar informações relevantes para investigação do caso, como o tipo de exposição e o animal ao qual a pessoa foi exposta (BRASIL, 2019).

Em situações de agressão humana envolvendo animais vetores com possível exposição ao vírus, é feita uma anamnese completa utilizando a 'Ficha de Atendimento Antirrábico Humano' para a indicação do tratamento profilático adequado. Nestes casos, o tratamento profilático vai depender da avaliação da gravidade do acidente, que inclui a possibilidade de

observação do animal agressor e seu estado de saúde e das características do ferimento, a região do corpo afetada, a profundidade, extensão e número de lesões (RIGO, HONER, 2005).

As formas mais comuns para prevenção da raiva humana são, respectivamente, o soro antirrábico e a vacina antirrábica. Contudo, ainda existem outras tecnologias para atuar nesse sentido, como a imunoglobulina humana antirrábica, o protocolo de Milwaukee e os esquemas de profilaxia pré e pós infecção padronizados pelo Ministério da Saúde através do Manual de Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana. Nestes instrumentos, encontram-se possibilidades de estratégias para evitar a morte pela raiva, ou promover imunidade ao indivíduo que tem a possibilidade de ser exposto.

Categorias profissionais que atuam em constante contato com mamíferos reservatórios e que estão sujeitos à exposição ocupacional ao vírus rábico, a exemplo de veterinários, biólogos, agentes de campo que atuam na captura de morcegos, dentre outros, recomenda-se que sejam submetidos a um esquema pré-exposição, no qual são administradas de três doses de vacina nos dias 0, 7 e 28, por via intradérmica ou intramuscular, com posterior realização da sorologia para averiguar se titulação de anticorpos está $> 0,5\text{UI/ml}$, caso contrário, deve-se aplicar uma dose de reforço e realizar novamente o exame (BRASIL, 2014).

Já a profilaxia pós-exposição é realizada com 4 doses de vacina anti-raiva (inativada) nos dias 0, 3, 7 e 14 do acidente, podendo ser indicado ou não o tratamento com soro antirrábico heterólogo (SARH), cuja dosagem de 40 UI/kg deve ser aplicada na ferida do indivíduo no período máximo de 7 dias do intervalo da primeira vacina. O SARH é utilizado nas estratégias de profilaxia pós-exposição ao vírus rábico em que há grande probabilidade de exposição ao vírus (MARTINS *et al.*, 2020; BRASIL, 2014).

Outra possibilidade na profilaxia pós-exposição é o soro homólogo ou imunoglobulina humana antirrábica. Este soro, diferentemente do SARH que é obtido a partir de anticorpos de equinos, é produzido a partir de hemoderivados de indivíduos que foram imunizados contra a raiva. Apesar de mais seguro ele é de alto custo e tem uma produção limitada, sendo indicados para indivíduos que apresentem hipersensibilidade ao soro de fonte equídea ou que tenham contato frequente com animais reservatórios do vírus. A dosagem recomendada é de 20 UI/kg e, assim como no soro heterólogo, deve ser aplicada na ferida do indivíduo (BRASIL, 2014).

A vacina de cultivo celular destinada aos humanos é produzida a partir da cultura de diferentes tipos celulares, dentre as quais células humanas diploides, células *vero*, células de embrião de galinha, entre outros. Esta vacina, ao contrário da utilizada anteriormente que era produzida em tecido nervoso, apresenta menos efeitos adversos, além de se mostrar mais imunogênica. As vacinas antirrábicas são utilizadas tanto em esquemas profiláticos pré

exposição, quanto pós exposição e não possui contraindicações (KOTAIT, CARRIERI, TAKAOKA, 2009; FILGUEIRA, CARDOSO, FERREIRA, 2011).

O quadro 1 a seguir apresenta as condutas a serem adotadas de acordo nos atendimentos antirrábicos para profilaxia pós-exposição com vacina de cultivo celular.

Quadro 1 - Esquema de profilaxia pós-exposição da raiva humana com vacina de cultivo celular

Condições do animal agressor	Cão ou gato sem suspeita de raiva no momento da agressão	Cão ou gato clinicamente suspeito de raiva no momento da agressão	Cão ou gato raivoso, desaparecido ou morto; Animais silvestres ³ (inclusive os domiciliados) ² Animais domésticos de interesse econômico ou de produção
Tipo de exposição			
Contato indireto	Lavar com água e sabão Não realizar esquema profilático	Lavar com água e sabão Não realizar esquema profilático	Lavar com água e sabão Não realizar esquema profilático
Acidentes leves Ferimentos superficiais, pouco extensos, geralmente únicos, em tronco e membros (exceto mãos, polpas digitais e planta dos pés) Podem acontecer em decorrência de mordeduras ou arranhaduras causadas por unha ou dente Lambadura de pele com lesões superficiais	Lavar com água e sabão Observar o animal durante 10 dias após a exposição ¹ Se o animal permanecer sadio no período de observação, encerrar o caso Se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, administrar 5 doses de vacina (dias 0, 3, 7, 14 e 28)	Lavar com água e sabão Iniciar tratamento com duas doses, uma no dia 0 e outra no dia 3 Observar o animal durante 10 dias após a exposição ¹ Se a suspeita de raiva for descartada após o 10 ^o dia de observação, suspender o tratamento e encerrar o caso Se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, completar o esquema até 5 doses. Aplicar uma dose entre o 7 ^o e o 10 ^o dia e uma dose nos dias 14 e 28	Lavar com água e sabão Iniciar imediatamente o tratamento com 5 (cinco) doses de vacina administradas nos dias 0, 3, 7, 14 e 28
Acidentes graves Ferimentos na cabeça, face, pescoço, mão, polpa digital e/ou planta do pé Ferimentos profundos, múltiplos ou extensos, em qualquer região do corpo Lambadura de mucosas Lambadura de pele onde já existe lesão grave Ferimento profundo causado por unha de gato	Lavar com água e sabão Observar o animal durante 10 dias após exposição ^{1,2} Iniciar tratamento com duas doses: uma no dia 0 e outra no dia 3 Se o animal permanecer sadio no período de observação, encerrar o caso Se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, dar continuidade ao tratamento, administrando o soro ^{3,4} e completando o esquema até 5 (cinco) doses. Aplicar uma dose entre o 7 ^o e o 10 ^o dia e uma dose nos dias 14 e 28	Lavar com água e sabão Iniciar o esquema profilático com soro ³ e 5 doses de vacina nos dias 0, 3, 7, 14 e 28 Observar o animal durante 10 dias após a exposição Se a suspeita de raiva for descartada após o 10 ^o dia de observação, suspender o esquema profilático e encerrar o caso	Lavar com água e sabão Iniciar imediatamente o esquema profilático com soro ³ e 5 doses de vacina nos dias 0, 3, 7, 14 e 28

Fonte: Ministério da Saúde (BRASIL, 2009a).

Nota: (1) É necessário orientar o paciente para que ele notifique imediatamente à unidade de saúde se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, uma vez que podem ser necessárias novas intervenções de forma rápida, como a aplicação do soro ou o prosseguimento do esquema de vacinação.

(2) É preciso avaliar sempre os hábitos do cão e gato e os cuidados recebidos. Podem ser dispensadas da profilaxia as pessoas agredidas pelo cão ou gato que, com certeza, não tem risco de contrair a infecção rábica. Por exemplo, animais que vivem dentro do domicílio (exclusivamente), que não tenham contato com outros animais desconhecidos, que saem somente à rua acompanhados dos seus donos e que não circulam em área com presença de morcegos. Em caso de dúvida, iniciar o esquema de profilaxia indicado. Se o animal for procedente de área de raiva controlada, não é necessário iniciar a profilaxia. Manter o animal sob observação e só iniciar a profilaxia indicada (soro + vacina) se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso.

(3) O soro deve ser infiltrado na porta de entrada. Quando não for possível infiltrar toda dose, aplicar o máximo possível e, a quantidade restante, a menor possível, aplicar pela via intramuscular, podendo ser utilizada a região glútea. Sempre aplicar em local anatômico, diferente do que aplicou a vacina. Quando as lesões forem muito extensas ou múltiplas, a dose do soro a ser infiltrada pode ser diluída, o menos possível, em soro fisiológico, para que todas as lesões sejam infiltradas.

(4) Nos casos em que se conhece só tardiamente do uso do soro antirrábico ou quando não houver disponibilidade no momento, aplicar a dose de soro recomendada, antes da aplicação da 3ª dose da vacina de cultivo celular. Após esse prazo o soro não é mais necessário.

Em 2004 foi relatado pela primeira vez nos Estados Unidos da América (EUA) um caso de cura de um paciente com raiva sem a utilização de vacinas ou soros. O tratamento foi denominado de protocolo de Milwaukee e consiste na utilização de antivirais e sedação profunda (WILLOUGHBY *et al.*, 2005).

Caso semelhante de cura ocorreu em 2008 na cidade de Recife, quando foi utilizado um protocolo de tratamento também baseado na sedação profunda em uma adolescente de 15 anos, vítima de mordedura por morcego hematófago. O protocolo foi batizado de Protocolo Recife e o tratamento teve como resultado a eliminação viral e a recuperação clínica da paciente (BRASIL, 2009b).

As estratégias de controle da raiva voltadas para a população humana e animal foram desenvolvidas no âmbito do Programa Nacional de Profilaxia da Raiva, criado em 1973 por meio da parceria entre Ministério da Agricultura, Ministério da Saúde e Central de Medicamentos, com o apoio da OPAS. O Programa tem como objetivo principal realizar o controle do vírus rábico no território nacional, e um dos resultados mais exitosos foi da campanha de vacinação canina antirrábica que conseguiu atingir a meta de 80% de cães vacinados, sendo esta medida a principal responsável pelo controle do ciclo urbano da raiva no país (IAZZETTI 2017; FILGUEIRA, CARDOSO, FERREIRA, 2011).

A vacina é viabilizada em larga escala para a imunização de cães e gatos por meio do PNPR e tem como o objetivo diminuir a circulação do vírus no ambiente urbano, principalmente na população canina (MOUTINHO, NASCIMENTO, PAIXAO, 2015). Outras ações além da vacinação de cães e gatos também foram implementadas com o programa, a exemplo das ações de tratamento e profilaxia humana, captura de animais, diagnóstico de laboratório, vigilância epidemiológica e educação em saúde, com fortalecimento das ações de vigilância epidemiológica da doença, sem as quais não seria possível avaliar e monitorar a situação epidemiológica da doença nas diversas regiões do país, bem como elaborar planos de controle (SCHNEIDER *et al.*, 1996).

As atividades de vigilância da raiva visam detectar a circulação viral em animais em ambientes urbanos ou silvestres, para assim evitar a transmissão humana. Adicionalmente, tem como objetivo propor e avaliar medidas de prevenção e controle, investigar as fontes de infecção de casos de raiva humana ou animal, além de determinar a magnitude da doença e áreas de risco de transmissão (FUNASA, 2002).

Pela necessidade de ações *in loco*, a descentralização dos serviços de vigilância da raiva é de suma importância para que as ações sejam realizadas de maneira a compreender o contexto local. Segundo Barata (2004), o processo de descentralização dos serviços de vigilância se justifica pela necessidade de protagonismo e autonomia do nível local para a produção de estratégias em saúde, sendo este o melhor caminho para se identificar as especificidades e diversidades existentes locais, justamente por ser o ente federado mais próximo da população.

2.4 MUDANÇAS CLIMÁTICAS E SEUS DETERMINANTES

As mudanças climáticas podem ser definidas como um processo de grandes alterações nas propriedades do clima global, como temperatura, precipitação, eventos extremos ou padrões de vento, dentre outros, que persistem por um longo período, normalmente décadas ou mais (LIANG; GONG, 2017).

A Era Industrial representa um marco do início das mudanças antrópicas no ambiente, pois afetou a ecossistema terrestre de maneira sem precedentes, o que levou a denominação da nossa atual era como o antropoceno (GISLASON, 2015). Notavelmente, a principal ação humana que impacta o aumento da temperatura do planeta é a emissão dos gases de efeito estufa (GEE), processo natural que ocorre pela presença de gases na atmosfera terrestre. Estes gases atuam nesse processo absorvendo parte da energia térmica que é emitida da superfície terrestre após ser aquecida pelos raios solares e transmitindo novamente parte dessa energia térmica para o solo. Assim a superfície do planeta detém mais energia térmica aumentando a temperatura do planeta (D'AMELIO, 2006).

As chamadas emissões antropogênicas de GEE são compostas por um grande conjunto de ações humanas que lançam na atmosfera tais conteúdos (IPCC, 2014). Estudos sobre as ações antropogênicas e seu impacto nas mudanças climáticas e na saúde das populações se tornaram comuns nas últimas décadas, com foco majoritariamente em análises retrospectivas que visavam analisar, por exemplo, as ondas de calor que atingiram a Europa em 2003 e a Rússia em 2010 (ROBINE *et al.*, 2008; MATSUEDA, 2011), além de análises da relação de exposição-resposta, com estabelecimento do risco relativo entre temperatura e diversos desfechos na saúde, sobretudo na mortalidade (LE TERTRE *et al.*, 2006; KAISER *et al.*, 2007; D'IPPOLITI *et al.*, 2010; BASAGAÑA *et al.*, 2011; KINSLEY *et al.*, 2015; GASPARRINI *et al.*, 2015; GIANG *et al.*, 2014).

Estes eventos, ainda que importantes, não são capazes de revelar a totalidade das consequências que as mudanças climáticas podem vir a causar à saúde humana. Referem-se apenas às causas diretas das alterações climáticas e suas repercussões sobre o planeta e a saúde. Entende-se como eventos de causa direta, aqueles relacionados à ocorrência de eventos extremos como ondas de calor, tempestades e inundações. Além dos impactos diretos, as mudanças climáticas também podem causar impactos indiretos, mediados pela alteração de processos e sistemas biofísicos nos ecossistemas (GISLASON *et al.*, 2015). A alteração destes fatores tem como principal consequência a mudança na dinâmica de ocorrência em doenças vetoriais, doenças relacionadas à poluição do ar e de veiculação hídrica (IPCC 2014).

Nas últimas décadas, as produções científicas se concentraram no estudo das consequências diretas e indiretas das mudanças climáticas (BUTLER, HARLEY; 2010). Ainda existem, porém, consequências que se mostram ainda mais indiretas e explicitam as interações entre o meio ambiente e o meio social e político no qual opera. São estas, as consequências mediadas via social, econômica e demográfica que podem resultar em impactos ocupacionais, desnutrição, problemas psicossociais e migração forçada (BENNET *et al.*, 2014; BUTLER, HARLEY; 2010; GISLASON *et al.*, 2015).

Butler, dentre outros estudiosos, com objetivo de dar maior visibilidade para estes últimos eventos, propuseram separar os impactos das mudanças climáticas de acordo com sua via causal, classificando-as em primária, secundária e terciária (Quadro 2). Nesta classificação, tem-se os eventos primários como os de causa direta, os secundários como indireta e os terciários como eventos causados por mudanças causadas nos determinantes sociais das regiões afetadas (IPCC, 2014; BUTLER, HARLEY; 2010; GISLASON *et al.*, 2015).

Quadro 2 - Categorias de riscos das Mudanças Climática para a saúde, segundo a via causal

Categoria de Risco	Via Causal
Primário	Consequências biológicas diretas por meio das ondas de calor, dos eventos climáticos extremos e pelos níveis de poluentes atmosféricos exacerbados pela temperatura
Secundário	Riscos mediados por mudanças nos processos e sistemas biofísicos e ecológicos, particularmente a produção de alimentos, fluxos de água, vetores de doenças infecciosas e (para doenças zoonóticas) a ecologia de hospedeiros intermediários
	Efeitos mais difusos (Por exemplo, problemas de saúde mental em comunidades rurais em dificuldades, grupos deslocados, grupos

Terciário	<p>étnicos indígenas e minoritários desfavorecidos.)</p> <p>Consequências de tensão e conflitos devido à redução nos recursos básicos relacionados às mudanças climáticas (água, alimentos, madeira, espaço vital).</p>
-----------	---

Fonte: Adaptado de Gislason (2015).

2.5 O IPCC E A REDE CLIMA

Uma das principais organizações que atua no estudo das mudanças climáticas é o Painel Intergovernamental Sobre Mudanças Climáticas (IPCC), criado em 1988 pela Organização Mundial de Meteorologia e o Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente com o objetivo de prover avaliações regulares sobre mudanças climáticas, seus impactos e riscos futuros, bem como opções para adaptação e mitigação (IPCC, 2013b).

Segundo o IV Relatório de Avaliação das Mudanças Climáticas (AR4) do IPCC, as influências humanas sobre as mudanças climáticas se tornaram mais evidentes, e respondem por grande parte dos efeitos como o aumento de mais da metade da temperatura média global observada entre 1951 e 2010 atribuída à emissão dos GEE's.

Além de estudos retrospectivos sobre as mudanças climáticas, o IPCC tem como objetivo estimar cenários futuros de acordo com os níveis de emissão de gases de efeito estufa pela atuação humana. O intuito de se trabalhar com cenários não é predizer o futuro, mas entender incertezas relacionadas às decisões que levarão a possíveis futuros (MOSS *et al.*, 2010). Para realizar as estimativas necessárias dos cenários futuros é necessário que haja a criação de um modelo climático que se ajuste adequadamente ao estudo que está sendo proposto. Nas ciências climáticas, os modelos são ferramentas utilizadas na investigação de possíveis respostas do sistema climático a determinados níveis de forçamento radiativo, em escalas de tempo que variam de anos a séculos (IPCC, 2013a).

Em seu V Relatório de Avaliação das Mudanças Climáticas (AR5), o IPCC utilizou um novo conjunto de cenários de emissões de gases de efeito estufa, denominado Trajetórias de Concentração Representativa (*Representative Concentration Pathways* - RCP), os quais geram quatro níveis diferentes de forçamento radioativo para o ano de 2100. Os nomes dos cenários são dados de acordo com seu nível de forçamento radioativo, sendo eles: 2.6, 4.5, 6.0 e 8.5, variando do cenário 2.6, o mais rigoroso em termos de redução de gases, até o 8.5, o mais brando.

As mudanças climáticas no planeta e suas possíveis consequências já vêm sendo debatidas internacionalmente desde as últimas décadas do século XX. A Conferência das Nações Unidas sobre o Meio Ambiente Humano realizada em 1972 em Estocolmo foi acordado que as questões ambientais são assuntos de interesse internacional (CUNHA *et al.*, 2013; MILANI, 2008). De maneira semelhante, ocorreram outros encontros internacionais com o intuito de discutir ações e acordos para evitar as consequências das mudanças climáticas. A Conferência das Nações Unidas Sobre o Meio Ambiente e Desenvolvimento, foi um destes encontros e ocorreu no Rio de Janeiro no ano de 1992, ficando conhecida como Rio-92. Nela compareceram 193 delegações diplomáticas com o intuito de debater sobre o desenvolvimento de um modelo de produção sustentável (OLIVEIRA, 2012).

Apesar das aspirações da pactuação de planos e acordos conjuntos para o desenvolvimento sustentável na Rio-92, chegar ao consenso entre os países do que seria um bom plano de ação se mostrou uma tarefa difícil. O momento era de mudança do cenário político e econômico da época, em especial para os Estados Unidos da América, que optou por utilizar seus recursos para manter os gastos militares em vez de investir nas questões ambientais (NOVAES, 1992). Outro fator que prejudicou o investimento dos países na promoção de avanços no desenvolvimento sustentável e proteção do meio ambiente foi a confiança no crescimento da economia mundial, pela abertura de mercados no leste europeu, avanço do neoliberalismo em outros países, surgimento de novas tecnologias e revolução nas comunicações (OLIVEIRA, 2012).

O pouco interesse em investir na sustentabilidade ambiental foi constatado ao final da conferência oficial, quando ao ser proposta a contribuição de 0,7% do Produto Interno Bruto dos países desenvolvidos, os países optaram por permanecer decidindo de maneira individual sobre a quantia de recursos a serem destinados. Houve tensionamentos também na proposta de criação de um imposto sobre os combustíveis fósseis feita pela comunidade da União Europeia (UE), a qual enfrentou forte resistência dos países exportadores de petróleo, visto que eles seriam os maiores impactados pela proposta (NOVAES, 1992).

Os acordos políticos internacionais são elementos fundamentais, para fomentar e efetivar políticas entre os países com potencial de mitigar os efeitos da mudança no clima. Além disso, é com base na quantidade e intensidade de investimentos e ações para proteção do meio ambiente, a exemplo da diminuição das emissões de GEE's, formas sustentáveis de uso da terra, mudança de tecnologias e fontes energéticas ao redor do mundo, que os prováveis níveis de forçamento radioativo para 2100 serão estimados, definindo os cenários climáticos de aquecimento do IPCC (IPCC, 2014; VAN VUUREN, 2011).

2.6 AQUECIMENTO GLOBAL E O CENÁRIO FUTURO DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS

Os estudos relacionando as mudanças climáticas e seus efeitos sobre a saúde humana vêm aumentando significativamente desde a década de 90. Muitos desses estudos se detêm na pesquisa de doenças infecciosas transmissíveis (enquadradas na categoria de risco secundário) e sua relação com as mudanças climáticas e ecológicas que estão ocorrendo no planeta. A emergência e reemergência de vetores de doenças infecciosas está fortemente associada às condições climáticas, uma vez que as condições do clima influenciam no ciclo biológico das populações desses vetores (CARVALHO *et al.*, 2015; ELLWANGER, *et al.*, 2020).

Para que um ciclo de transmissão de uma doença vetorial seja estabelecido, é necessária a ocorrência simultânea de uma população de vetores, do agente etiológico, e da população suscetível, além das condições ambientais e climáticas adequadas que viabilizem o contato e por consequência a transmissão (SEMENZA,; SUK, 2018).

Cada vetor e reservatório possui um ciclo de vida e dinâmicas próprias que foram adaptadas ao longo de sua trajetória evolutiva para sobreviver ao ambiente em que vivem. Alterações nas temperaturas de uma região ou a mudança da vegetação, por exemplo, podem influenciar o ciclo das espécies locais, restringindo ou aumentando a capacidade de reprodução e dispersão dessas espécies (CARVALHO *et al.* 2015).

No caso da raiva humana, onde o morcego é o principal transmissor da doença no país, essa relação também se aplica. A atividade reprodutiva dos morcegos pode variar a depender das estratégias desenvolvidas pela espécie para a reprodução. Sua relação com o clima de seu habitat evidenciada em estudos que indicam que morcegos da espécie *Sturnira lilium*, por exemplo, possuem picos de atividade reprodutiva em épocas de maior temperatura e pluviosidade (GODOY, CARVALHO, ESBÉRARD. 2014). Essa relação também pode ser observada em espécies de morcegos hematófagos, como o *Desmodus rotundus*, a principal transmissora da raiva no Brasil (RISSI *et al.*, 2008). Em estudo de análise da atividade testicular e espermatogênese dessa espécie, foi observado que a maior produção de espermatozoides acontece na estação chuvosa (SILVA, 2018).

Após o Plano de Ação para Eliminação da Raiva Urbana que resultou na redução expressiva de casos de raiva humana originados de ciclos urbanos envolvendo cães, ciclos silvestres da doença passaram a ser predominantes no país. Soma-se a essa mudança no perfil da transmissão, a intensificação de ações antrópicas nos habitats naturais das espécies vetores

da raiva que têm estimulado o desenvolvimento de hábitos sinantrópicos desses animais em áreas urbanas, onde há maior oferta de alimentos (KOTAIT, CARRIERI, TAKAOKA; 2009).

Considerando que as mudanças climáticas vão continuar exercendo pressões ambientais sobre estes organismos, o futuro das doenças transmitidas por vetores no Brasil é incerto.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar caracterização temporal e espacial da situação epidemiológica da raiva humana no Brasil nos últimos 18 anos e estimar a atual e futura adequação climática do território brasileiro para a ocorrência da doença em três cenários de aquecimento global distintos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a evolução temporal das taxas de doses de soro antirrábico aplicadas, como *proxy* dos atendimentos antirrábicos graves no Brasil, no período de 2001 a 2018, segundo unidades federativas;
- Analisar a distribuição espacial dos casos de raiva humano por município no Brasil no período de 2001 a 2018;
- Estratificar áreas de maior risco de transmissão no período de 2001 a 2018, com base nas taxas de doses de soro antirrábico aplicados por municípios brasileiros;
- Estimar a adequação climática do território brasileiro para a ocorrência da raiva humana no período de 2020 a 2100, considerando três cenários futuros de alteração climática no Brasil.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DESENHO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo ecológico, analítico, que combina duas abordagens: uma caracterização da situação epidemiológica da raiva humana no Brasil no período de 2001 a 2018, baseada na análise da distribuição espacial de casos humanos e doses aplicadas de soro antirrábico, como *proxy* de atendimentos de acidentes graves, e uma análise da adequação climática do território brasileiro para a ocorrência da doença no período de 2020 a 2100, considerando três cenários de aquecimento global distintos (1,5°C, 2,0°C e 4,0°C) do modelo climático regionalizado Eta-HadGEM2-ES. As unidades de análises foram os municípios brasileiros.

4.2 FONTES DE DADOS

Os dados epidemiológicos para a abordagem retrospectiva (casos e doses aplicadas de soro antirrábico no período de 2001 a 2018) foram obtidos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no site do Departamento de informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Já os dados climáticos utilizados para previsões futuras de aquecimento global foram retirados das projeções do modelo climático regionalizado Eta-HadGEM 2ES, de acordo com os níveis de aquecimento global.

4.3 PROCEDIMENTOS PARA AS ANÁLISES

- **Etapa I:** Análise da evolução temporal dos atendimentos antirrábicos graves no Brasil no período de 2001 a 2018

Os dados referentes às quantidades de doses aplicadas de soro antirrábico foram obtidos do Tabnet (DATASUS), na seção imunização. Os filtros utilizados para a seleção dos dados foram município de residência (linha) e ano de ocorrência (colunas), considerando o período de 2001 a 2018. No presente estudo, as doses aplicadas de soro antirrábico foram usadas como *proxy* dos atendimentos antirrábicos graves. Para o cálculo das taxas anuais por 100.000 habitantes, foram utilizados os dados de população fornecidos no próprio DATASUS. O indicador foi obtido para municípios e unidades federativas, calculado por ano e período (agregado). Para o cálculo das taxas do período, foi feito um somatório das doses aplicadas em todos os anos da série, dividido pela média da população no período.

Para apresentação desses resultados, foram utilizados tabelas e gráficos de linhas de cada unidade federativa, agrupadas em pranchas por mesorregião. Os dados foram analisados no *software* R (<https://www.r-project.org/>) e o pacote ggplot2 para elaboração gráfica.

- **Etapa II: Distribuição espacial dos casos de raiva humana no período de 2001 a 2018**

Os dados referentes aos casos de raiva humana foram obtidos do Tabnet (DATASUS), na seção do SINAN, selecionados por município de residência (linha) e ano (colunas), considerando o período de 2001 a 2018. As malhas cartográficas dos municípios brasileiros foram obtidas no site do IBGE. Os dados de casos agregados por município foram organizados em planilha de Excel. Os códigos de identificação dos municípios foram utilizados como variável de ligação à malha cartográfica de municípios. Um mapa de símbolo pontual proporcional referente à contagem de casos foi elaborado tendo em vista que se trata de um evento relativamente raro. Os pontos de corte da contagem de casos em cada estrato foram: zero, de 1 a 4, de 5 a 8, de 9 a 12 e de 13 a 16. A análise foi realizada no *software* gratuito QGIS 3.18.1.

- **Etapa III: Identificação das áreas de risco de transmissão de raiva humana no Brasil no período de 2001 a 2018**

O mapeamento das áreas de risco de transmissão de raiva humana foi baseado em uma análise de conglomerados espaciais (*clusters*) de dois eventos: casos de raiva humana e frequência de doses soro antirrábico aplicadas, usada aqui como *proxy* de atendimentos antirrábicos graves no período de 2001 a 2018, segundo municípios brasileiros. Desta forma, foram elaborados mapas dos riscos relativos dos *clusters* estatisticamente significativos ($p < 0,005$) de casos de raiva e de doses de soro antirrábico aplicadas, considerando os municípios como unidades espaciais de análise.

Para a identificação de conglomerados espaciais estatisticamente significativos foi utilizado o método de varredura espacial SCAN, o qual visa identificar conglomerados mais prováveis que violem a hipótese nula de não aglomeração. Para tanto, define-se uma janela geográfica circular sobre a região a partir dos centróides de cada polígono, onde é procurado por um excesso do evento (KULLDORFF, 1997). Sob a hipótese nula, o número esperado de doses de soro antirrábico (*proxy* de acidentes graves) é proporcional à população local. Janelas circulares com alta proporção de atendimentos (doses aplicadas) e/ou alta frequência de casos de raiva observados/esperados são consideradas os *clusters* mais prováveis com base

no teste de razão de verossimilhança. As análises foram realizadas no *software* SaTScan versão 9.6.1 (<http://www.satscan.org>), assumindo modelo discreto de Poisson.

Os parâmetros para a definição do tamanho do *cluster* foram baseados na maior distância entre sedes de municípios brasileiros vizinhos, acrescida de mais 25% dessa distância, de forma que mesmo esses municípios com maior distância entre si sejam capazes de formar *cluster*. Já a escolha do parâmetro referente ao percentual de população máxima no *cluster* foi baseada no tamanho populacional do município mais populoso do país (no caso São Paulo). Desta forma, os *clusters* foram limitados a um tamanho máximo de 16% da população sob risco (população brasileira) e raio de 400km para ambos os eventos (casos e doses aplicadas). Em seguida, foram mapeados no *software* QGIS 3.18.1 os riscos relativos apenas dos *clusters* significativos ($p < 0,05$) de cada um dos eventos utilizados para definir áreas de risco de transmissão.

- **Etapa IV: Adequação climática do território brasileiro para a ocorrência da raiva humana**

- **Cenários Climáticos**

A identificação da adequabilidade climática foi realizada para o Brasil usando as temperaturas médias projetadas pelo modelo climático regionalizado Eta-Hadgem2-ES desenvolvido pelo INPE (CHOU *et al.*, 2014). Nesse estudo foi usado o conjunto de cenários climáticos *Representative Concentration Pathways* (RCP 8.5) que assume a falta de ações e políticas para controlar as emissões de CO₂ (IPCC, 2014). As saídas consideraram os seguintes níveis de aquecimento médio do globo: 1.5°C (período 2020-2040), 2.0°C (período 2041-2070) e 4.0°C (período 2071-2099).

As variáveis climáticas foram obtidas do conjunto de dados do modelo climático regionalizado Eta-Hadgem2-ES (RCM). Os dados são disponibilizados no formato NetCDF (Network Common Data Form) que são *arrays* que armazenam metadados em um mesmo arquivo constituído pelas variáveis tempo, latitude e longitude (em pontos de grade) e as variáveis meteorológicas/climáticas. (REW, DAVIS; 1990). Cada célula ou pixel da imagem remete um valor da variável, e equivale a um quadrado com lado correspondente à resolução. Assim, o arquivo NetCDF contém informações diárias das variáveis climáticas e no período histórico (1961-2005) o arquivo tinha 16346 *raster*, no nível de aquecimento 1.5°C (2020-2040) ele possui 10958 *raster*, no nível 2.0°C de aquecimento possui 10957 *raster* e por fim, o período de aquecimento de 4.0°C teve 10592 *raster*. Ao final, para cada nível de aquecimento e para cada variável climática havia um *raster* que representa a média de todos os *raster*

diários. No processo de produção do modelo final, o estudo contou com as variáveis bioclimáticas que são variáveis que surgem a partir dos valores mensais de temperatura e precipitação para assim dar origem a variáveis mais significativas do ponto de vista biológico. O quadro 3 expõe a codificação destas variáveis bem como seu conteúdo. Estas são utilizadas frequentemente na modelagem da distribuição de espécies e em técnicas de modelagem ecológica. As variáveis bioclimáticas representam tendências anuais (por exemplo, temperatura média anual, precipitação anual) sazonalidade (por exemplo, variação anual de temperatura e precipitação) e fatores ambientais extremos ou limitantes (por exemplo, temperatura do mês mais frio e mais quente, e precipitação do mês úmido e quartos secos). Um trimestre é um período de três meses (1/4 do ano) (Adaptado de worldclim.org, 2020).

Quadro 3 - Codificação das variáveis Bioclimáticas

Variável Bioclimática	Conteúdo
BIO1	Temperatura média anual
BIO2	Intervalo Médio Diurno (Média mensal (temp. máx. – min. temp.))
BIO3	Isotermalidade (BIO2 / BIO7) (* 100)
BIO4	Sazonalidade da temperatura (desvio padrão * 100)
BIO5	Temperatura máxima do mês mais quente
BIO6	Temperatura mínima do mês mais frio
BIO7	Variação anual de temperatura (BIO5-BIO6)
BIO8	Temperatura média do trimestre mais úmido
BIO9	Temperatura média do trimestre mais seco
BIO10	Temperatura média do trimestre mais quente
BIO11	Temperatura média do trimestre mais frio
BIO12	Precipitação anual
BIO13	Precipitação do mês mais úmido
BIO14	Precipitação do mês mais seco
BIO15	Sazonalidade da precipitação (Coeficiente de Variação)
BIO16	Precipitação do trimestre mais chuvoso
BIO17	Precipitação do trimestre mais seco
BIO18	Precipitação do trimestre mais quente
BIO19	Precipitação do trimestre mais frio

Obs. Em negrito, as variáveis bioclimáticas de maior contribuição relativa selecionadas para o modelo final.
 Fonte: Wordclim. (c2020).

➤ Coleta e Processamento dos Dados

Para selecionar as variáveis bioclimáticas foi utilizado o critério de percentual de contribuição das variáveis, ou seja, aquelas com percentual de contribuição mais alto no conjunto de variáveis são selecionadas para a composição do modelo final. Desta forma, variáveis bioclimáticas de maior contribuição foram: BIO4 (sazonalidade da temperatura) com 37,2% de contribuição, BIO6 (temperatura mínima do mês mais frio) com 46,1% de contribuição e BIO19 (precipitação do trimestre mais frio) com 16,7%. Em relação aos casos de raiva humana, foram utilizados os centróides dos municípios de ocorrência para a posterior modelagem em combinação com as variáveis climáticas e cenários de aquecimento.

As modelagens realizadas para adequabilidade climática para raiva humana se basearam em algoritmos que calculam similaridade ambiental entre locais conhecidos de ocorrência de espécies e regiões ainda desconhecidas. Para a criação do modelo de previsão utilizado para analisar a adequabilidade climática para a ocorrência de raiva humana, foi utilizado uma adaptação da Modelagem de Distribuição de Espécies (MDE) para a ocorrência/registro de casos da doença. A relação foi estimada por diferentes algoritmos estatísticos e de aprendizado de máquina utilizando o pacote “biomod2” do *software* R. Os algoritmos utilizados foram: CTA – *classification tree analysis*, FDA – *flexible discriminant analysis*, GAM – *generalized additive models*, GBM – *generalized boosted models*, GLM – *generalized linear models*, MARS – *multivariate adaptive regression splines*, MAXENT – *maximum entropy approach* e SRE – *surface range envelope*. A escolha dos modelos preditivos foi realizada mediante avaliação da estatística TSS, que varia de -1 a +1, em que o valor +1 representa um ajuste perfeito. Foram escolhidos oito algoritmos que apresentaram valor de $TSS > 0,5$. Para fins de verificação da qualidade do modelo, também foi utilizada a curva AUC que teve como valor 0,81, o que demonstra que o modelo possui bom desempenho na classificação dos pontos de ocorrência e não ocorrência. A partir destes algoritmos foram construídos mapas de consenso que consideram a média geral de cada um dos 8 algoritmos.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO TEMPORAL DOS ATENDIMENTOS ANTIRRÁBICOS GRAVES NO PERÍODO DE 2001 A 2018

Na análise consolidada dos atendimentos antirrábicos graves (com aplicação de soro antirrábico) segundo unidade federativa no período de 2001 a 2018, o estado de Goiás se destacou com a maior taxa acumulada (109,7 doses administradas de soro antirrábico por 100 mil habitantes), seguido dos estados de Rondônia e Amapá, com 77,3 e 52,7 doses/100 mil, respectivamente (Tabela 1).

De forma geral, os maiores valores das taxas de doses aplicadas foram observados nas unidades federativas das regiões Norte e Nordeste do país, com exceção de Goiás na região Centro-Oeste, cuja taxa foi a maior do período (109,7 doses por 100 mil habitantes) e Espírito Santo, que por sua vez apresentou a oitava maior taxa do período (38,4 por 100 mil habitantes). Em contrapartida, os estados da região Sul do país apresentaram as menores taxas dentre as unidades federativas, com Paraná e Rio Grande do Sul nas últimas posições (Tabela 1).

Tabela 1 - Taxas acumuladas de atendimentos antirrábicos graves (com aplicação de soro antirrábico) segundo unidade federativa no período de 2001 a 2018

Ordem	Unidade Federativa	Taxa (por 100 mil hab.)	Macrorregião
1	Goiás	109,7	Centro Oeste
2	Rondônia	77,3	Norte
3	Amapá	52,7	Norte
4	Pará	44,7	Norte
5	Sergipe	44,6	Nordeste
6	Pernambuco	40,7	Nordeste
7	Paraíba	39,9	Nordeste
8	Espírito Santo	38,4	Sudeste
9	Alagoas	35,8	Nordeste
10	Ceará	29,6	Nordeste
11	Mato Grosso	29,5	Centro Oeste
12	Mato Grosso do Sul	28,3	Centro Oeste

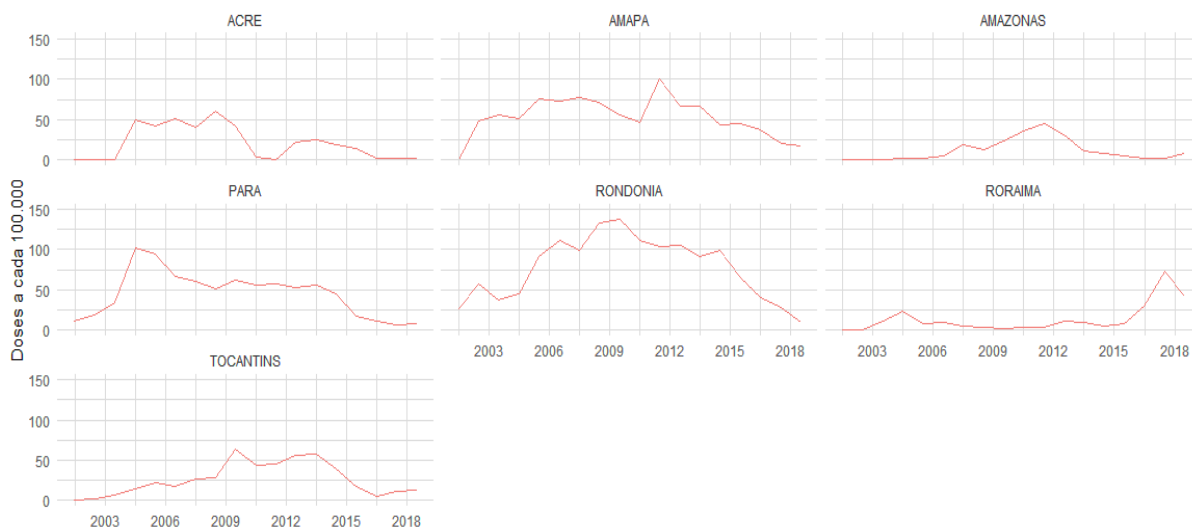
13	Rio de Janeiro	26,7	Sudeste
14	Tocantins	25,6	Norte
15	São Paulo	23,5	Sudeste
16	Distrito Federal	20,7	Centro Oeste
17	Maranhão	20,5	Nordeste
18	Acre	20,3	Norte
19	Rio Grande do Norte	17,9	Nordeste
20	Piauí	16,6	Nordeste
21	Santa Catarina	16,3	Sul
22	Minas Gerais	13,4	Sudeste
23	Roraima	13,2	Norte
24	Bahia	11,6	Nordeste
25	Amazonas	11,1	Norte
26	Paraná	10,7	Sul
27	Rio Grande do Sul	4,3	Sul

Nota: Taxas calculadas por 100 mil habitantes.

Fonte: Elaboração própria utilizando dados do DATASUS.

Nas análises das séries históricas das taxas anuais de doses aplicadas de soro antirrábico no período de 2001 a 2018, a região Norte do país também se destacou entre as demais. Alguns estados apresentaram taxas maiores na primeira metade da série, a exemplo do Acre, Pará, Amapá e Rondônia, enquanto Tocantins e Roraima, o aumento das taxas foi observado mais para os anos finais do período analisado. Cabe salientar que o estado do Amazonas foi o que apresentou as menores taxas anuais em todo o período (valores anuais abaixo de 50 doses por 100 mil habitantes), não somente entre as unidades federativas da região Norte, mas do Brasil de forma geral (Figura 3).

Figura 3 - Série histórica das taxas anuais de doses aplicadas de soro antirrábico por 100 mil habitantes em unidades federativas da Região Norte, período de 2001 a 2018

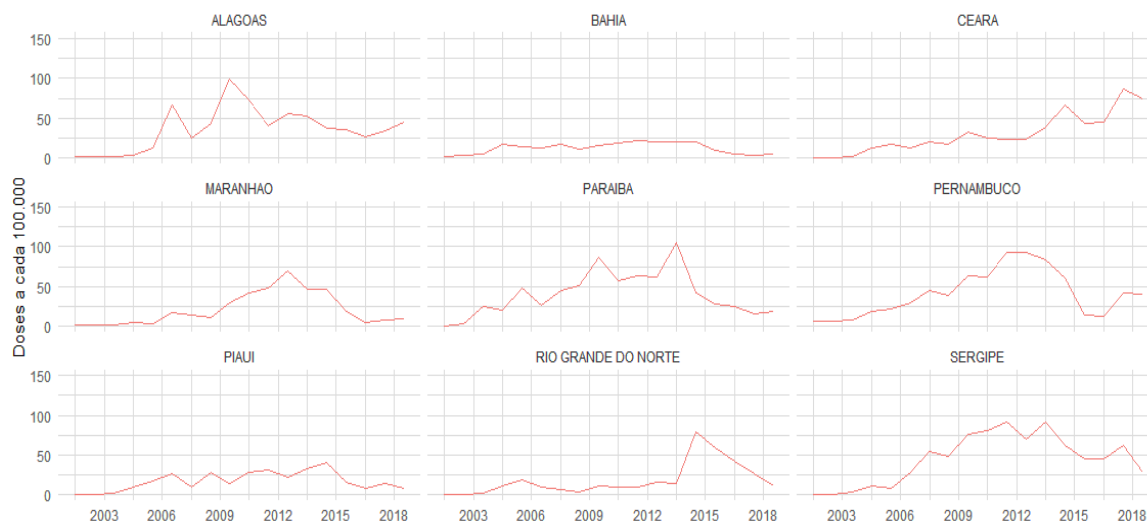


Fonte: Elaboração própria utilizando dados do DATASUS.

Na região Nordeste, os estados do Piauí e Bahia apresentaram as taxas mais baixas (predominantemente abaixo de 50 doses por 100 mil habitantes), em todos os anos da série. Em contrapartida, Alagoas, Sergipe, Pernambuco e Paraíba apresentaram oscilações nas taxas em patamares mais elevados em grande parte do período de análise, com decréscimo a partir de 2015 (Figura 4).

No estado do Ceará, houve um aumento progressivo nas taxas de doses aplicadas de soro antirrábico ao longo da série, chegando a 86/100 mil habitantes em 2017. Já no estado do Rio Grande do Norte, houve apenas um aumento pontual na taxa entre os anos de 2014 e 2015, seguido de um declínio para níveis relativamente baixo que se mantém até o final da série (Figura 4).

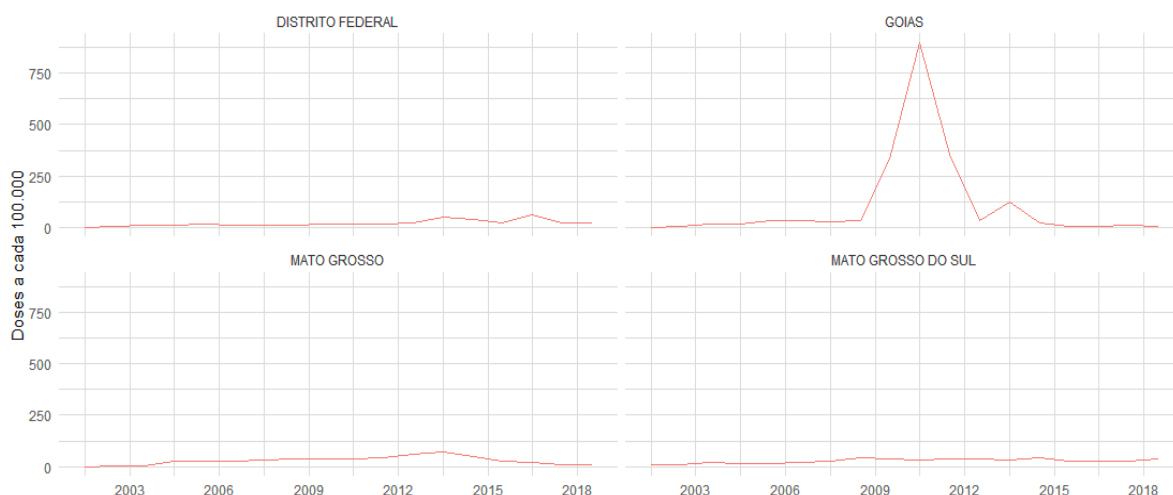
Figura 4 - Série histórica das taxas anuais de doses aplicadas de soro antirrábico por 100 mil habitantes em unidades federativas da Região Nordeste, período de 2001 a 2018



Fonte: Elaboração própria utilizando dados do DATASUS.

Na região Centro-Oeste, todos os estados e o Distrito Federal apresentaram taxas anuais relativamente mais baixas, com valores predominantemente abaixo de 70/100 mil habitantes durante todo o período. A exceção foi o estado de Goiás, que apresentou um pico bem destacado entre os anos de 2009 e 2011, quando alcançou a marca de mais de 890/100 mil habitantes no ano de 2010 (Figura 5).

Figura 5 - Série histórica das taxas anuais de doses aplicadas de soro antirrábico por 100 mil habitantes em unidades federativas da Região Centro Oeste, período de 2001 a 2018



Fonte: Elaboração própria utilizando dados do DATASUS.

Na região Sudeste, as unidades federativas apresentaram um padrão geral de aumento discreto nas taxas entre os anos de 2012 e 2015, com destaque para os estados do Espírito Santo e Rio de Janeiro, que apresentaram oscilações em patamares mais elevados ao longo da série. Cabe ainda destacar o comportamento da taxa em 2001 no estado do Espírito Santo, cujo valor esteve próximo de 150 doses/100 mil, reduzindo nos anos seguintes e oscilando em patamares em torno de 40/100 mil habitantes (Figura 6).

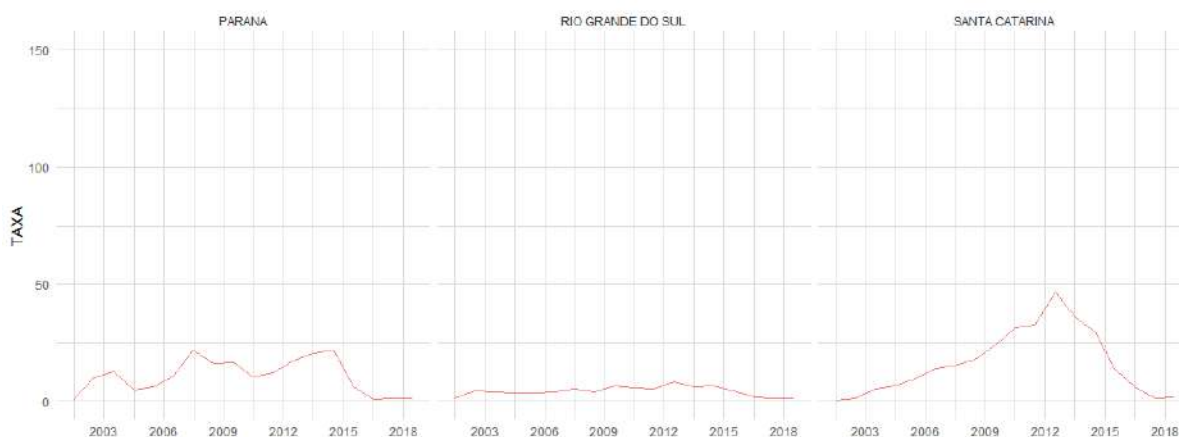
Figura 6 - Série histórica das taxas anuais de doses aplicadas de soro antirrábico por 100 mil habitantes em unidades federativas da Região Sudeste, período de 2001 a 2018



Fonte: Elaboração própria utilizando dados do DATASUS.

As taxas dos estados da Região Sul foram relativamente mais baixas ao longo da série, com valores oscilando abaixo de 50 doses/100 mil habitantes em todo o período. Santa Catarina apresentou um ligeiro aumento entre os anos de 2012 e 2015 (Figura 7).

Figura 7 - Série histórica das taxas anuais de doses aplicadas de soro antirrábico por 100 mil habitantes em unidades federativas da Região Sul, período de 2001 a 2018

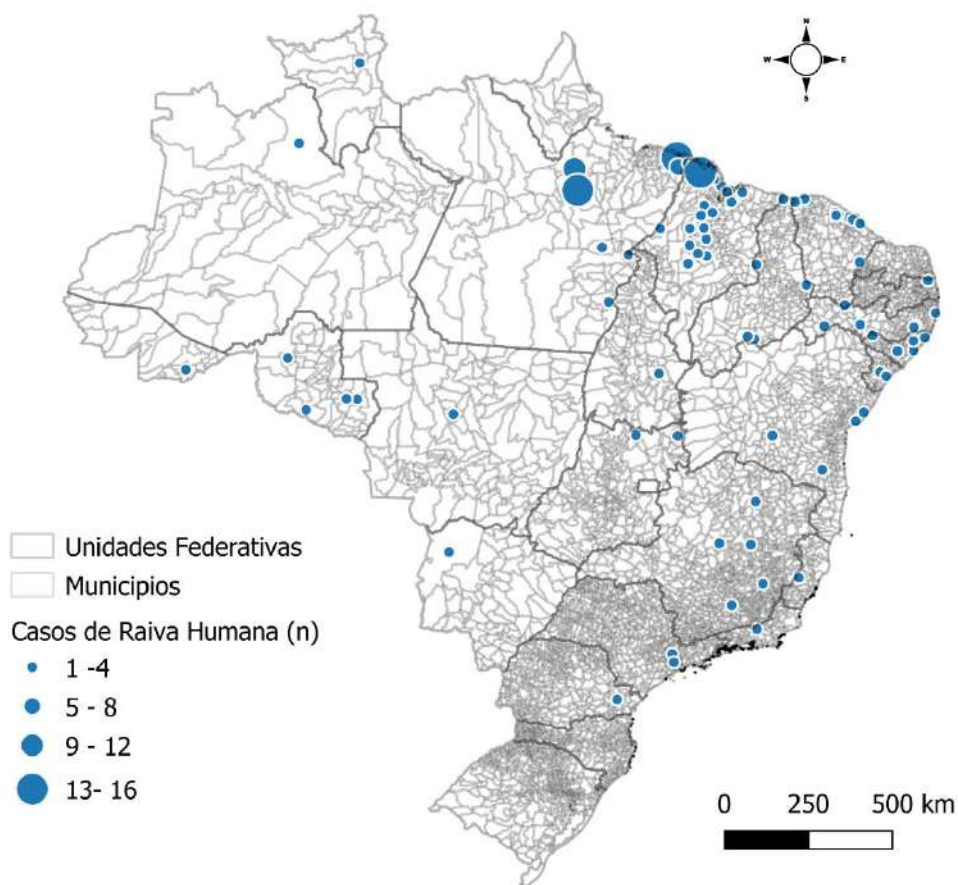


Fonte: Elaboração própria utilizando dados do DATASUS.

5.2 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DOS CASOS RAIVA HUMANA NO PERÍODO DE 2001 A 2018

Ao longo do período de 2001 a 2018, foram registrados 159 casos de raiva humana no Brasil. Deste total, 48 (30,1%) deles estavam distribuídos em sete municípios do estado do Pará, com destaque para Augusto Corrêa (15 casos), Portel (13 casos) e Melgaço (10 casos), todos na região nordeste do estado. De forma semelhante, observou-se concentração importante de casos (28%) no estado do Maranhão, onde foram registrados no período 45 (28,3%) dos 159 casos do país, distribuídos em 22 municípios, com destaque para Turiuaçu, município da região noroeste do estado onde ocorreram 16 casos. Em menor proporção, outros estados que tiveram notificação de casos de raiva humana em seus municípios foram: Roraima, Rondônia, Acre, Amazonas, Tocantins, Piauí, Ceará, Alagoas, Sergipe, Bahia, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Goiás (Figura 8).

Figura 8 - Distribuição espacial dos casos de raiva humana no período de 2001 a 2018 no Brasil



Fonte: Elaboração própria utilizando dados do DATASUS.

5.3 IDENTIFICAÇÃO DE ÁREAS DE RISCO DE TRANSMISSÃO DE RAIVA HUMANA

Com base na distribuição espacial de casos no território brasileiro, foram identificados seis (6) *clusters* estatisticamente significativos, localizados nas regiões norte, nordeste e centro-oeste do país, cujas características são apresentadas na tabela 2.

Tabela 2 - Características dos conglomerados (estatisticamente significativos) de casos de raiva de alto risco entre municípios brasileiros, no período de 2001 a 2018

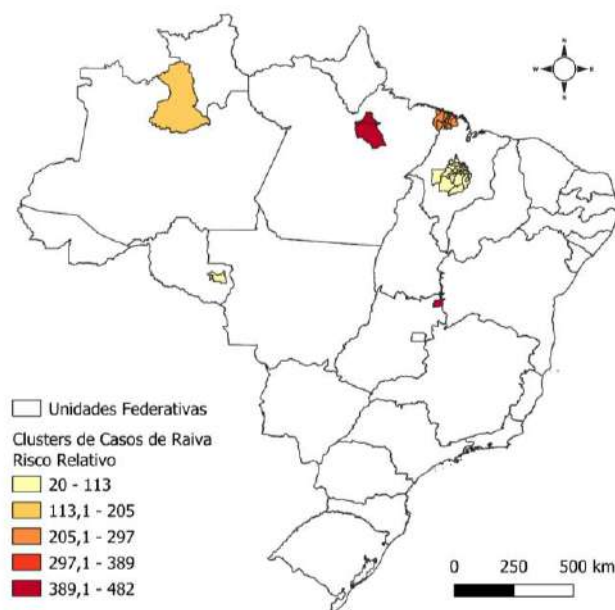
Nº. do Cluster	Número de municípios no cluster	Casos (n)	Casos (%)	Pop. do cluster	Taxa (100.000 hab.)	Pop. %	RR
1	13	41	25,9	274.342	14,9	0,14	242,3
2	2	25	15,8	74.199	33,6	0,04	481,6
3	1	4	2,5	10.809	37,0	0,01	457,4

4	26	9	5,6	562.036	1,6	0,29	20,4
5	1	3	1,9	27.471	10,9	0,01	134,1
6	2	3	1,9	38.993	7,6	0,02	96,5

Fonte: Elaboração própria utilizando dados do DATASUS.

O *cluster* principal foi formado por 41 (25,9%) dos 159 casos registrados no país, e envolveu um conjunto de 13 municípios localizados no nordeste do estado do Pará, e noroeste do Maranhão, que em conjunto somaram uma população de 274.342 habitantes (0,14% da população brasileira). O segundo *cluster* de maior importância foi formado por dois municípios também do estado do Pará e totalizou 25 casos (15,8%) e uma população de 74.199 habitantes (Tabela 2; Figura 9).

Figura 9 - Mapa de *clusters* espaciais de casos de raiva humana estatisticamente significativos ($p < 0,005$) em municípios brasileiros e seus respectivos riscos relativos, 2001 a 2018

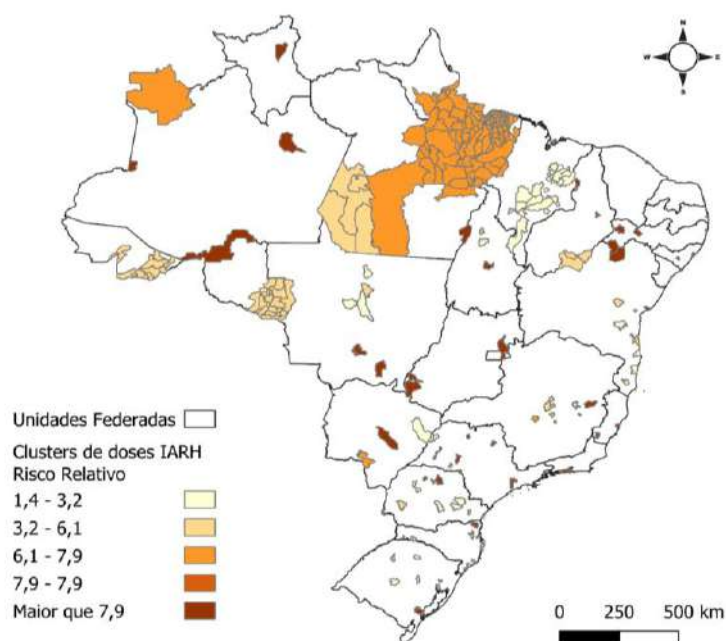


Fonte: Elaboração própria utilizando dados do DATASUS.

Em relação à identificação de áreas de risco com base nas doses de soro antirrábico aplicadas no período, foi identificado um número elevado de *clusters* significativos (97 no total), o que sugere um conjunto maior de áreas de risco de transmissão nas quais os acidentes graves envolvendo exposição a espécies transmissoras do vírus da raiva são mais frequentes.

Especificamente, observou-se uma concentração desses atendimentos bem destacada na região do entorno da fronteira dos estados do Pará e Maranhão, assim como *clusters* formados por um menor número de municípios com risco relativamente elevado de atendimentos nos estados de Roraima, Amazonas (na fronteira com Acre e Rondônia), Tocantins, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, assim como alguns estados nordestinos (Figura 10).

Figura 10 - Mapa de *clusters* espaciais estatisticamente significativos de doses de soro antirrábico aplicadas (*proxy* de atendimento pós-exposição de acidentes graves) e respectivos riscos relativos em municípios brasileiros, 2001 a 2018

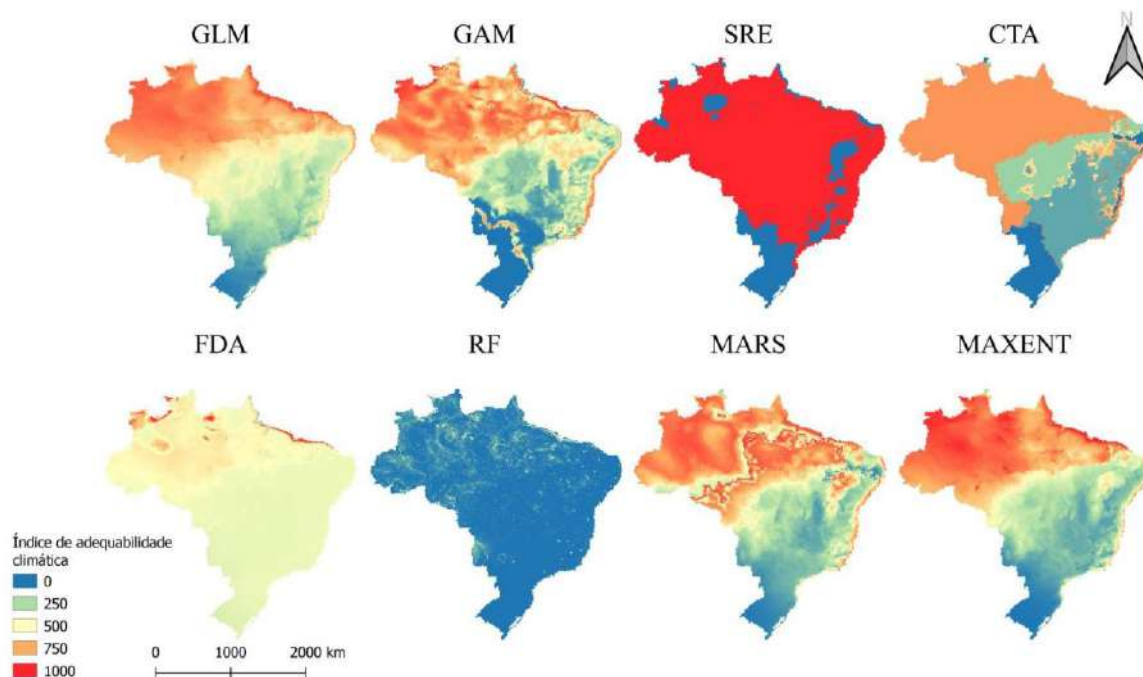


Fonte: Elaboração própria utilizando dados do DATASUS.

5.4 ADEQUAÇÃO CLIMÁTICA DO TERRITÓRIO BRASILEIRO PARA A OCORRÊNCIA DA RAIVA HUMANA

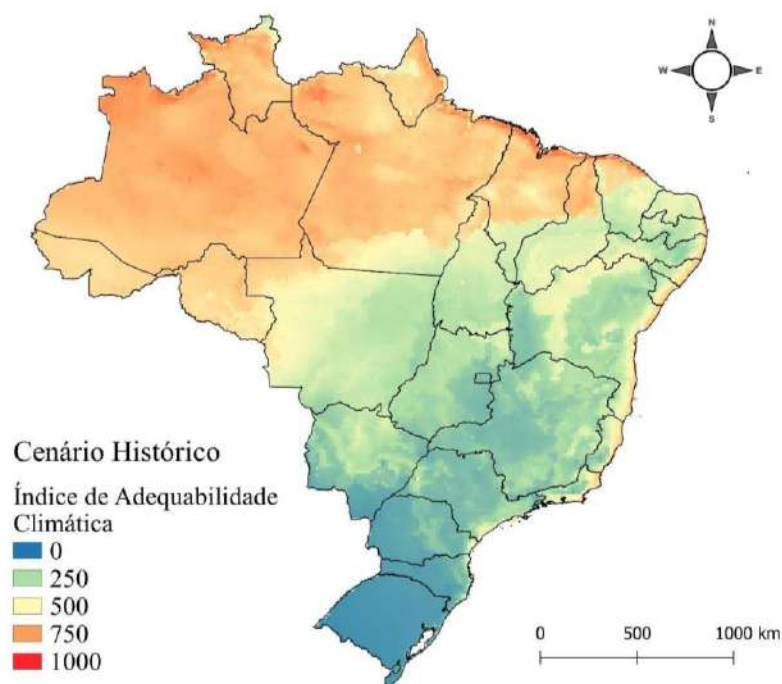
Cada algoritmo utilizado para o modelo gerou um mapa individual com base nos dados históricos das variáveis bioclimáticas selecionadas (Figura 11). Os mapas utilizam 3 cores principais para indicar a probabilidade de ocorrência da raiva humana. A cor azul para indicar a áreas de condições menos adequadas a ocorrência da raiva humana, tons de branco para locais com adequabilidade climática intermediária para a ocorrência de casos, e o vermelho para indicar áreas de forte adequabilidade para a ocorrência da raiva humana. Neles, nota-se que a maior área de alta adequabilidade climática para a raiva está localizada na região norte do país.

Figura 11 - Mapas individuais de adequabilidade climática para raiva humana, referente a cada algoritmo utilizado. Dados históricos



Fonte: Elaborado pelo autor.

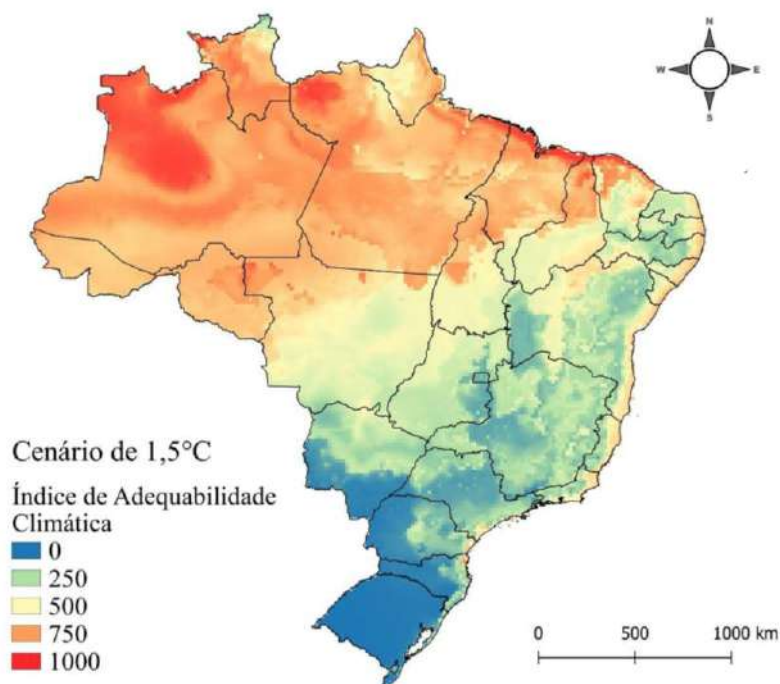
Figura 12 - Mapa de consenso para adequabilidade climática para casos de raiva no cenário histórico.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Pode-se observar no mapa gerado pelos dados históricos (figura 12) que toda a Região Norte do país, incluindo a porção norte dos estados do Maranhão e Piauí, se apresentam como áreas de alta adequabilidade para condições favoráveis à ocorrência da raiva humana. Adicionalmente, observa-se ainda áreas de alta adequabilidade climática em todo o litoral sudeste e nordeste do Brasil. A região Centro-Oeste e a parte sul da região Nordeste brasileira demonstram condições de adequabilidade intermediárias, enquanto a porção central da Região Sudeste e toda a Região Sul do país se configuram como áreas de baixa adequabilidade climática para a ocorrência da doença.

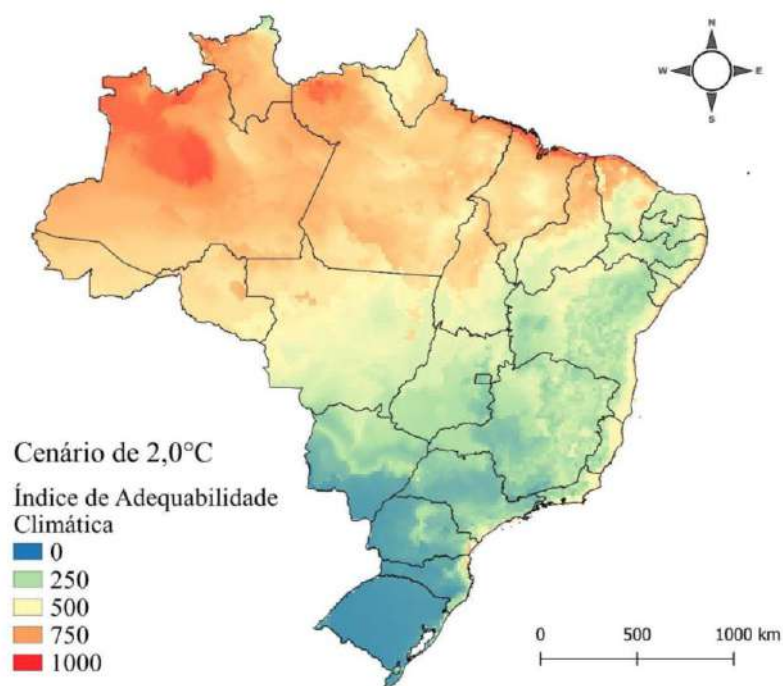
Figura 13 - Mapa de consenso para adequabilidade climática para casos de raiva no cenário de aquecimento 1,5° C



Fonte: Elaborado pelo autor.

Para o cenário de aquecimento de 1,5°C observa-se uma expansão e intensificação das áreas de alta probabilidade em toda região Norte, principalmente em direção ao sul dos estados do Amazonas, Roraima e Pará, com manutenção do litoral norte da Região Nordeste com áreas de alta adequabilidade, além de todo o litoral leste do estado do Rio Grande do Norte até o litoral do estado do Rio de Janeiro. Observa-se também a intensificação de áreas de baixa adequabilidade na Região Sul do país e no centro da Região Sudeste.

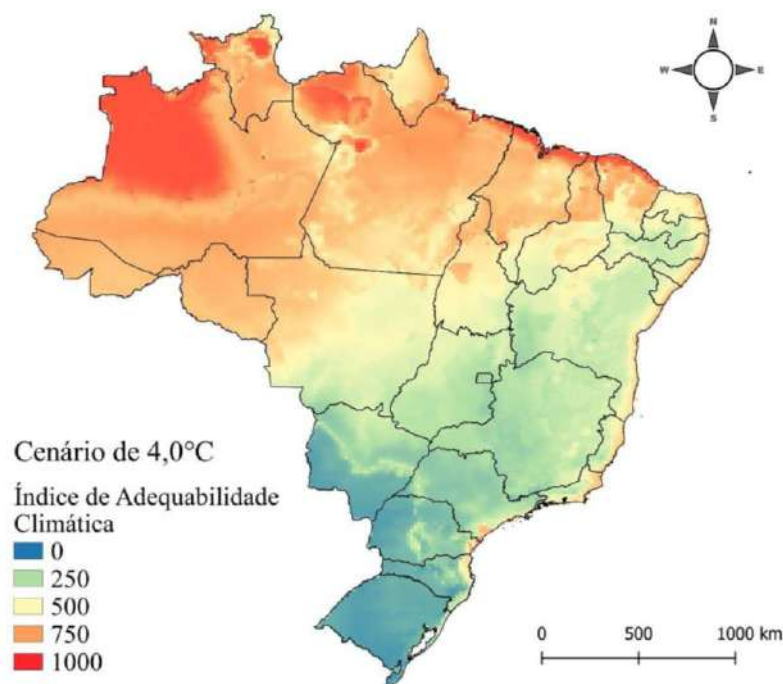
Figura 14 - Mapa de consenso para adequabilidade climática para casos de raiva no cenário de aquecimento 2,0°C



Fonte: Elaborado pelo autor.

No cenário de 2,0°C ocorre uma diminuição de áreas de alta adequabilidade em toda a Região Norte e Nordeste quando comparado com o cenário de 1,5°C, porém, tais áreas se mantêm maiores quando comparadas ao cenário histórico. No cenário 2,0°C, a porção norte do Amazonas e o litoral norte dos Estados do Pará, Maranhão, Piauí e Ceará foram mantidos como locais de alta adequabilidade. Percebe-se ainda, uma redução branda da adequação climática nas regiões Sudeste e Sul.

Figura 15 - Mapa de consenso para adequabilidade climática para casos de raiva no cenário de aquecimento 4,0°C



Fonte: Elaborado pelo autor.

Já no cenário de 4,0°C a adequabilidade climática para casos de raiva em toda a Região Norte volta a se intensificar. Novamente, o norte dos estados do Amazonas e Pará possuem os valores mais altos de adequabilidade. Destaca-se ainda o litoral dos estados do Maranhão, Piauí e Ceará, com uma alta adequabilidade para ocorrência da doença. O cenário 4,0°C sugere ainda uma expansão das áreas de adequabilidade intermediária em direção ao sudeste do país quando comparado ao cenário anterior (2,0°C), tornando toda a Região Sudeste uma área de adequabilidade intermediária para casos de raiva humana.

6 DISCUSSÃO

A análise dos atendimentos antirrâbicos graves nos últimos 18 anos revelou uma taxa de doses aplicadas extrema para o estado de Goiás no período, com um pico expressivo em 2011. Esse total, entretanto, não está distribuído de maneira igual entre os municípios do estado. Das 118.907 doses aplicadas de soro antirrábico em Goiás durante o período, 88.477 (74,4%) foram registradas no município de Formosa. Somente em dezembro de 2010, foi notificada a aplicação de 19.820 doses no município, o que equivale a uma média de 640 doses aplicadas por dia durante o mês de dezembro.

Mesmo que o município de Formosa tenha atuado como um polo de atendimentos antirrâbicos graves, captando as ocorrências de municípios da região do entorno onde poderia não haver disposição do insumo, ainda assim a discrepância dos achados parece fora da realidade, sugerindo que estejamos diante de algum problema no registro dos dados.

É importante destacar que apesar da grande quantidade de atendimentos graves, a análise da distribuição dos casos indicou poucas (duas) ocorrências de raiva humana no Estado de Goiás em todo o período, o que sugere que a vigilância da doença está alerta para situações de exposição com potencial de transmissão. De toda forma, as excessivas taxas de doses aplicadas de soro antirrábico em Formosa merecem uma investigação detalhada para elucidar se trata-se mesmo de uma alta demanda ou de apenas um artefato relacionado ao registro dos dados.

De forma geral, a análise comparativa entre as unidades federativas indicou que os estados das Regiões Norte e Nordeste apresentaram as maiores taxas de doses aplicadas de soro antirrábico. Embora a transmissão por cães e gatos tenha sido eliminada do território nacional, com campanhas homogêneas e bem-sucedidas, há persistência de ciclos silvestres envolvendo morcegos, especialmente nas regiões Norte e Nordeste, onde há áreas de maior contato humano com esses vetores (LIMA, GAGLIANI, 2014; VARGAS, ROMANO, MERCHAN-HAMANN, 2019). Adicionalmente, é possível que haja maior dificuldade de reconhecimento das situações de risco e assistência com soro antirrábico em tempo oportuno, antes que o vírus atinja o sistema nervoso central, levando a maior ocorrência de casos nessas regiões (BABBONI, MODOLO; 2011).

Outra observação importante é o aumento geral da notificação de doses aplicadas no ano de 2006 e sua posterior queda no ano de 2015. Esse comportamento de redução nas doses aplicadas pode ser explicado, em parte, pelo desabastecimento de soro antirrábico que ocorreu em 2015 em todo o Brasil. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ordenou

que, a partir de 2013, a fabricação da imunoglobulina antirrábica bem como o soro antirrábico cumprissem com as normas de Boas Práticas de Fabricação (BPF). A exigência fez com que os laboratórios responsáveis pela sua fabricação passassem por uma reestruturação nos modos de produção, levando ao atraso na fabricação da imunoglobulina e soro antirrábico (Brasil 2011).

A análise de risco de transmissão de raiva no período revelou que apesar da ocorrência de acidentes graves envolvendo a exposição a vetores do vírus em grande parte do país, os atendimentos que efetivamente resultaram em confirmação de casos de raiva humana estão concentrados na Região Norte, mais especificamente na fronteira com a região Nordeste, com destaque para os estados do Pará e Maranhão. Tais estados concentraram grande parte dos casos registrados no país no período de análise, além de serem as unidades federativas com elevadas frequências de atendimentos antirrábicos graves.

Ciclos de transmissão decorrentes do avanço da fronteira agrícola, em áreas de transição rural-urbano, propiciando maior contato com animais silvestres e possíveis portadores do vírus rábico podem explicar a concentração de acidentes e casos de raiva nessa região. Sob este aspecto, estudos anteriores já apontaram maior risco de acidentes com animais silvestres, e de se contrair o vírus rábico nessas regiões e atribuíram à proximidade com áreas de floresta e o desenvolvimento de atividades humanas dentro dela (ELLWANGER *et al.*, 2020). Adicionalmente, aspectos relacionados às condições de vida podem favorecer a exposição ao vírus e aumentar o risco de transmissão em áreas socialmente vulneráveis, a exemplo de moradia em habitações precárias, facilitando a invasão e ataque de morcegos hematófagos à procura de alimento (ANDRADE *et al.*, 2016).

Sob este aspecto, os achados para o estado do Amazonas na região Norte chamam atenção, pois apesar de possuir características ecológicas e populações vivendo em áreas e condições propícias para acidentes com espécies transmissoras do vírus (população ribeirinha, indígena, por exemplo), apresentou uma das menores taxas de doses aplicadas de soro antirrábico dentre as unidades federativas. Esse achado pode sugerir uma subnotificação de acidentes envolvendo espécies transmissoras, que em parte pode ser explicada pela baixa percepção de risco desses acidentes por parte dessas populações devido ao convívio com a vida selvagem, não suscitando a busca por serviços de saúde (ANDRADE *et al.*, 2016; SCHNEIDER *et al.*, 2009). Por outro lado, as baixas taxas de doses aplicadas na região podem ser decorrentes da dificuldade de oferta e acessibilidade ao atendimento antirrábico nos municípios do interior do Amazonas. Cabe salientar que grande parte dos serviços de saúde do estado estão concentrados na capital Manaus, e que há uma reconhecida dificuldade da rede SUS para atender municípios do interior e povoados isolados, para os quais a logística de

deslocamento de equipes de saúde é complexa e de alto custo, dificultando as ações de vigilância nessas regiões (ROSA *et al.*, 2006; GARNELO, SOUSA, SILVA, 2017). Essa realidade da Região Amazônica pode também ser a de quaisquer regiões de difícil deslocamento para os serviços de saúde ou para a população.

A atuação dos serviços de vigilância nas regiões Norte e Nordeste se mostram de extrema importância para a identificação e controle dos casos de raiva humana. Além das medidas de bloqueio pela vacinação de cães e gatos, é recomendável que se realize a aplicação de esquemas pré-exposição nas populações mais expostas ao contato com o vírus. Devido a já mencionada baixa percepção do risco de infecção que o contato com morcegos e outros animais silvestres acarreta, a implementação de ações de educação para a conscientização sobre o vírus rábico é de suma importância (BRASIL, 2009a; SCHNEIDER *et al.*, 2009). Outra estratégia importante é o controle das populações de *Desmodus rotundus*, que é realizado através da aplicação da pasta vampiricida à base de warfarina a 2% no dorso de morcegos capturados. Com isso, ao soltá-los eles voltam para seu abrigo diurno e contaminam sua colônia (ARRUDA *et al.*, 2013; GOMES, UIEDA, LATORRE, 2006).

Apesar dos esforços de controle da doença, com a intensificação das mudanças climáticas e alterações ambientais, as populações de reservatórios e vetores do vírus rábico podem vir a se tornarem mais difundidas pelo país, dificultando o trabalho realizado pela vigilância e acarretando mais custos econômicos e sociais.

Diversas mudanças no planeta são esperadas com o avanço das mudanças climáticas, entre elas estão a influência da temperatura na ecologia de doenças transmissíveis como a raiva humana (CARVALHO *et al.*, 2015; NOBRE, SAMPAIO, SALAZAR 2007). Cada um dos vetores e reservatórios do vírus da raiva humana se desenvolveu para habitar locais com condições climáticas e ambientais distintas. Por isso, alterações nas variáveis climáticas destes locais podem vir a causar uma expansão ou recrudescimento da doença com o aumento da adequabilidade climática (CARVALHO *et al.*, 2015). Os resultados da modelagem climática para o Brasil nos diferentes cenários de aquecimento estudados mostram que em todos eles existe uma mudança na extensão e intensidade da adequabilidade climática para a ocorrência de raiva humana.

A análise do cenário histórico buscou mostrar como atualmente se encontram dispostas as áreas de maior e menor adequabilidade para ocorrência de raiva no território brasileiro. A partir dela, pode-se observar com mais clareza quais mudanças podem ser esperadas em cenários de aquecimento futuros. Atualmente a região Norte e Nordeste do país se mostram como as principais áreas de adequabilidade climática para a ocorrência de casos de raiva

humana, enquanto as regiões Sul e Sudeste são as menos afetadas. O resultado da adequabilidade climática em diferentes cenários corrobora os achados da maior incidência de raiva que permeia as regiões Norte e Nordeste (LIMA, GAGLIANI, 2014; VARGAS, ROMANO, MERCHAN-HAMANN, 2019). Esse resultado também vai ao encontro da análise de atendimentos graves realizada no presente estudo, nas quais se verificou maiores taxas nas regiões Norte e Nordeste.

Os resultados observados no cenário de aquecimento de 1,5° C (período 2020- 2040) indicaram possível expansão das áreas de alta adequabilidade na região Norte e Nordeste, o que pode levar ao aumento de casos de raiva humana. A expansão das áreas de adequabilidade devido ao aumento da temperatura das regiões, se justifica pelo fato de o principal reservatório do vírus, os morcegos, serem animais que possuem seu ciclo de vida e atividades influenciadas por variáveis climáticas como a temperatura e pluviosidade (GODOY, CARVALHO, ESBÉRARD, 2014; SILVA, 2018; MELLO, KALKO, SILVA, 2009).

No período equivalente a 2041-2070, em um cenário de aquecimento de 2,0°C, observou-se uma diminuição das áreas de adequabilidade nas Regiões Norte e Nordeste ao mesmo tempo em que há aumento em menor magnitude nas Regiões Sudeste e Sul, quando comparado ao cenário histórico. De forma semelhante ao cenário de 1,5°C, esse padrão de aumento nas áreas de menor adequabilidade deve-se à elevação da temperatura destas regiões. Já para o recrudescimento das áreas de alta adequabilidade nas regiões Norte e Nordeste, supõe-se que o avanço das mudanças climáticas pode resultar na diminuição da pluviosidade, o que pode ter grande impacto sobre o ecossistema local (ROCHA, CORREIA, GOMES, 2019). A diminuição do regime de chuvas nessa região pode causar grande impacto na população de morcegos, visto que possuem suas atividades reprodutivas e alimentares intimamente ligadas com os períodos mais chuvosos (GODOY, CARVALHO, ESBÉRARD, 2014; SILVA *et al.*, 2020).

Com relação ao cenário de 4,0°C, os resultados que indicam a volta das áreas de maior adequabilidade para a região Norte, bem como a expansão das áreas de adequabilidade intermediárias para as regiões Centro-Oeste, Sudeste e até mesmo Sul do país, causou surpresa. Esperava-se que neste cenário, o avanço de áreas de baixa adequabilidade para ocorrência de raiva já presentes no cenário de 2,0°C, se multiplicassem em todas as regiões. Com o avanço do aquecimento global, o agravamento das mudanças no regime de chuvas em todo o país como descrito por Rocha (2019) associado ao avanço do desmatamento, às queimadas e uso do solo para monocultura e criação de gado, que intensificam o processo de desertificação da região Nordeste, podem vir a transformar os biomas de florestas em savana

(MARENGO *et al.* 2009) acabando assim com os abrigos naturais e fontes de alimento dos morcegos e demais animais silvestres transmissores da raiva.

Em contrapartida, é necessário ponderar também que a degradação dos habitats naturais dos morcegos e a presença do homem pode ser um fator que propicie a permanência dos casos de raiva nessas regiões. Isso ocorre, pois, o avanço da fronteira agrícola, com atividades pecuárias sobre as florestas, restringe o nicho e habitats tanto para os morcegos, quanto para as espécies de qual ele se alimenta, propiciando a dispersão dos morcegos na busca de locais para se proteger e de novas fontes de alimento. Além disso, a introdução de grandes rebanhos e a construção em empreendimentos em áreas de florestas, fornecem aos morcegos uma fonte de alimentação fácil e abrigos diurnos para reprodução e proteção, aumentando assim o número de colônias e o contato com o gado e o homem (JOHNSON, ARÉCHIGA-CEBALLOS, AGUILAR-SETIEN, 2014; NOVAIS, 2018; SILVA *et al.*, 2020).

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser levadas em consideração. O primeiro deles é referente ao indicador “doses de soro antirrábico aplicadas”, utilizado como *proxy* de acidentes antirrábicos graves no país. O tratamento pós-exposição com soro antirrábico pode implicar na aplicação de mais de uma dose, de forma que o número de doses reflete um menor número de acidentes.

Adicionalmente, a concentração de taxas elevadas de doses aplicadas em determinados municípios pode ser reflexo da distribuição deste insumo em centros de referência, uma vez que a descentralização do atendimento antirrábico para a atenção básica não é uma realidade consolidada, em especial no caso de acidentes que demandem o uso do soro. Outra limitação do estudo diz respeito à complexidade que o tema das mudanças climáticas acarreta, uma vez que os estudos sobre mudanças climáticas e seus impactos são extremamente complexos e envolvem diversos fatores que podem não ter sido abordados no presente estudo.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A raiva é uma doença grave que atinge o mundo todo, onde os países economicamente menos desenvolvidos são os mais afetados, como os da África e Ásia. No Brasil, apesar das políticas de enfrentamento da raiva terem sido bem-sucedidas no combate ao ciclo urbano da doença, a raiva humana e animal persiste como problema de saúde pública no país, visto que o seu ciclo silvestre e, principalmente aéreo do vírus, vem aumentando sua participação nos casos de raiva humana, causando prejuízos econômicos e sociais (RUIZ, CHÁVEZ, 2010; SILVA *et al.*, 2020).

O diagnóstico da situação epidemiológica, baseado em casos e atendimentos com soro no país, contemplando as primeiras duas décadas do século XXI, associado à análise de possíveis cenários futuros, traz perspectivas importantes para o controle da doença. Os achados mostram a persistência de casos humanos concentrados em muitos municípios das regiões Norte e Nordeste do país, indicando lacunas de conhecimento que merecem ser investigadas visando ampliar a compreensão sobre a dinâmica e os fatores de riscos para a transmissão da doença, numa perspectiva atual e futura, decorrentes das mudanças no clima.

Além disso, o presente estudo traz elementos para discutir como as mudanças climáticas e no ambiente podem contribuir para o aumento da adequabilidade climática para a ocorrência de casos de raiva humana. Sob este aspecto, é importante refletir sobre quais caminhos estão sendo (ou não) tomados para o enfrentamento das mudanças climáticas, buscando frear ou reverter seus impactos para o ecossistema e o potencial de emergência e reemergência de doenças transmissíveis.

Considera-se que os resultados aqui obtidos, como o mapa de risco relativo, os cenários de adequabilidade climática, bem como as discussões que o seguem, podem ser fontes úteis para o debate sobre os impactos de atividades antrópicas sobre o ambiente e o clima global. Da mesma maneira, espera-se que o presente trabalho possa fortalecer o debate em torno das mudanças climáticas, servindo para alertar e orientar medidas que impeçam que os cenários futuros aqui apresentados sejam concretizados.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, F. A. G. *et al.* Geographical analysis for detecting high-risk areas for bovine/human rabies transmitted by the common hematophagous bat in the Amazon Region, Brazil. **PLoS One**, v. 11, n. 7, p. e0157332, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0157332.
- ARRUDA, R. C. N. *et al.* Captura de *Desmodus rotundus* em regiões de mata e manguezais do Estado do Maranhão: um estudo longitudinal. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 5, p. 571-574, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2013000500003>.
- BABBONI, S. D.; MODOLO, J. R. Raiva: origem, importância e aspectos históricos. **UNOPAR Científica. Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 13, n. esp., p. 349-356, 2011. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/140925>. Acesso em: 24 mar. 2021.
- BARATA, L. R. B.; TANAKA, O. Y.; MENDES, J. D. V. Por um processo de descentralização que consolide os princípios do Sistema Único de Saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 13, n. 1, p. 15-24, mar. 2004. DOI: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742004000100003>.
- BASAGAÑA, X. *et al.* Heat waves and cause-specific mortality at all ages. **Epidemiology**, v. 22, n. 6, p. 765-772, Nov. 2011.
- BASSIM, S. L.; RUPPRECHT, C. E.; BLECK, T. P. Rhabdoviruses. *In*: BENNET, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Principles and practice of infectious diseases**. 17th. ed. Philadelphia: [s. n.], 2010. p. 2249-2258.
- BENNET, H. *et al.* Health and equity impacts of climate change in Aotearoa-New Zealand, and health gains from climate action. **The New Zealand Medical Journal**, v. 127, n. 1406, p. 16-31, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de vigilância em saúde: volume único**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 740 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Situação de abastecimento da imunoglobulina antirrábica e soro antirrábico e orientações quanto aos procedimentos a serem adotados no período de escassez desses imunobiológicos. **Saúde de A a Z**, 17 set. 2015. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/controle-de-vetores-inseticidas-e-larvicidas/controle-de-vetores/961-saude-de-a-a-z/raiva/19783-situacao-de-abastecimento-da-imunoglobulina-antirrabica-e-soro-antirrabico-e-orientacoes-quanto-aos-procedimentos-a-serem-adotados-no-periodo-de-escassez-desses-imunobiologicos>. Acesso em: 10 jul. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009a. 816 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Protocolo de tratamento da raiva humana no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009b. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/ess/v18n4/v18n4a08.pdf>. Acesso em: 25 ago. 2021.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

BUTLER, C. D.; HARLEY, D. Primary, secondary and tertiary effects of eco-climatic change: the medical response. **Postgraduate Medical Journal**, v. 86, n. 1014, p. 230-234, 2010.

CARVALHO, B. M. *et al.* Ecological Niche Modelling Predicts Southward Expansion of *Lutzomyia* (*Nyssomyia*) *flaviscutellata* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae), Vector of *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis* in South America, under Climate Change. **PLoS One**, v. 10, n. 11, p. e0143282, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143282>.

CUNHA, G. F. *et al.* Princípio da precaução no Brasil após a Rio-92: impacto ambiental e saúde humana. **Ambiente & Sociedade**, v. 16, n. 3, p. 65-82, jul./set. 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/asoc/a/GWcKZ45869ZvpvRKHP65xgv/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 23 jul. 2021.

D'IPPOLITI, D. *et al.* The impact of heat waves on mortality in 9 European cities: results from the EuroHEAT project. **Environmental Health**, v. 9, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1186/1476-069X-9-37>.

D'AMELIO, M. **Estudo de gases de efeito estufa na Amazônia**. 2006. 177 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Nuclear) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

DEVLEESSCHAUWER, B. *et al.* Epidemiology, impact and control of rabies in Nepal: a systematic review. **PLoS Neglected Tropical Disease**, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004461>.

DUARTE, N. F. H. *et al.* Epidemiologia da raiva humana no estado do Ceará, 1970-2019. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 10, n. 1, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1679-49742021000100010>.

ELLWANGER, J. H. *et al.* Beyond diversity loss and climate change: impacts of Amazon deforestation on infectious diseases and public health. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 92, n. 1, 2020.

FILGUEIRA, A. C.; CARDOSO, M. D.; FERREIRA, L. O. C. Profilaxia antirrábica humana: uma análise exploratória dos atendimentos ocorridos em Salgueiro-PE, no ano de 2007. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 20, n. 2, p. 233-244, jun. 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742011000200012>.

GARNELO, L.; SOUSA, A. B. L.; SILVA, C. O. Regionalização em saúde no Amazonas: avanços e desafios. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 4, p. 1225-1234, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232017224.27082016>.

GASPARRINI, A. *et al.* Mortality risk attributable to high and low ambient temperature: a multicountry observational study. **The Lancet**, v. 386, n. 9991, p. 369-375, 2015.

GIANG, P. N. *et al.* The effect of temperature on cardiovascular disease hospital admissions among elderly people in Thai Nguyen Province, Vietnam. **Global Health Action**, 2014. DOI: 10.3402/gha.v7.23649.

GISLASON, M. K. Climate change, health and infectious disease. **Virulence**, v. 6, n. 6, p. 539-542, 2015. DOI: 10.1080/21505594.2015.1059560.

GODOY, M. S. M.; CARVALHO, W. D.; ESBÉRARD, C. E. L. Reproductive biology of the bat *Sturnira lilium* (Chiroptera, Phyllostomidae) in the Atlantic Forest of Rio de Janeiro, southeastern Brazil. **Brazilian Journal of Biology**, v. 74, n. 4, p. 913-922, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/1519-6984.22612>.

GOMES, M. N.; UIEDA, W.; LATORRE, M. R. D. O. Influência do sexo de indivíduos da mesma colônia no controle químico das populações do morcego hematófago *Desmodus rotundus* (Phyllostomidae) no estado de São Paulo. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 26, n. 1, p. 38-43, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2006000100008>.

IAZZETTI, B. **Reflexão sobre a profilaxia antirrábica**: contribuição da enfermagem para assistência em uma Regional de Saúde do Paraná. 2017. 106 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Núcleo de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2017.

INTERGOVERNMENTAL PANEL ON CLIMATE CHANGE (IPCC). **Climate change 2014**: mitigation of climate change. New York, NY: Cambridge University Press, 2014.

INTERGOVERNMENTAL PANEL ON CLIMATE CHANGE (IPCC). **Climate change 2013**: the physical science basis. Contribution of Working Group I to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. New York: Cambridge University Press, 2013a.

INTERGOVERNMENTAL PANEL ON CLIMATE CHANGE (IPCC). **Climate change 2013**: the physical science basis: summary for policymakers. Intergovernmental Panel on Climate Change, Working Group I Contribution to the IPCC Fifth Assessment Report. Geneva: IPCC, 2013.

SEMENZA, J. C.; SUK, J. E. Vector-borne diseases and climate change: a European perspective. **FEMS Microbiology Letters**, v. 365, n. 2, Jan. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1093/femsle/fnx244>

JOHNSON, N.; ARÉCHIGA-CEBALLOS, N.; AGUILAR-SETIEN, A. Vampire bat rabies: ecology, epidemiology and control. **Viruses**, v. 6, n. 5, p. 1911-1928, 2014. DOI: 10.3390/v6051911.

KAISER, R. *et al.* The effect of the 1995 heat wave in Chicago on all-cause and cause-specific mortality. **American Journal of Public Health**, v. 97, suppl. 1, p. S158-162, 2007.

- KINGSGLEY, S. L. *et al.* Current and projected heat-related morbidity and mortality in Rhode Island. **Environmental Health Perspectives**, v. 124, n. 4, p. 460-467, 2015. DOI: 10.1289/ehp.1408826.
- KOTAIT, I.; CARRIERI, M. L.; TAKAOKA, N. Y. Raiva: aspectos gerais e clínica. São Paulo: Instituto Pasteur, 2009. (Manuais, 8). Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/ses-sp/2009/ses-18933/ses-18933-2298.pdf> Acesso em: 22 mar. 2021.
- Kulldorff, M. A spatial scan statistic. **Communications in Statistics - Theory and Methods**, v. 26, n. 6, p. 1481-1496, 1997. DOI: 10.1080/03610929708831995.
- LE TERTRE, A. *et al.* Impact of the 2003 heatwave on all-cause mortality in 9 French cities. **Epidemiology**, v. 17, n. 1, p. 75-79, 2006.
- LIMA, F. G.; GAGLIANI, L. H. Raiva: Aspectos Epidemiológicos, Controle e Diagnóstico Laboratorial. São Paulo, Revista UNILUS Ensino e Pesquisa. Vol.11, Nº. 22, 2014.
- MARENCO, J. *et al.* **Aquecimento global e mudança climática na Amazônia:** retroalimentação clima-vegetação e impactos nos recursos hídricos. [S. l.]: American Geophysical Union, 2009. 10.1029/2008GM000743. (Amazonia and Global Change Geophysical Monograph Series, 186). Disponível em: https://daac.ornl.gov/LBA/lbaconferencia/amazonia_global_change/17_Aquecimento_Global_Marengo.pdf. Acesso em: 21 maio 2021.
- MARTINS, A. *et al.* Soro heterólogo na profilaxia pós exposição antirrábica humana no Estado de Minas Gerais: análise epidemiológica. Revista NBC, v. 10, n. 20, p. 22-33, dez. 2020. Disponível em: <https://www.metodista.br/revistas-izabela/index.php/bio/article/view/2105>. Acesso em: 25 ago. 2021.
- MATSUEDA, M. Predictability of Euro-Russian blocking in summer of 2010. **Geophysical Research Letters**, v. 38, n. 6, 2011.
- MELLO, M. A. R.; KALKO, E. K. V.; SILVA, W. R. Ambient temperature is more important than food availability in explaining reproductive timing of the bat *Sturnira lilium* (Mammalia: Chiroptera) in a montane Atlantic Forest. **Canadian Journal of Zoology**, v. 87, n. 3, p. 239-245, 2009. DOI: 10.1139/Z09-010.
- MILANI, C. R. S. Ecologia política, movimentos ambientalistas e contestação transnacional na América Latina. **Caderno CRH**, v. 21, n. 53, p. 289-303, 2008.
- MOSS, R. *et al.* The next generation of scenarios for climate change research and assessment. **Nature**, v. 463, n. 7282, p. 747-756, 2010.
- MOUTINHO, F. F. B.; NASCIMENTO, E. R.; PAIXAO, R. L. Raiva no Estado do Rio de Janeiro, Brasil: análise das ações de vigilância e controle no âmbito municipal. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 2, p. 577-586, fev. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232015202.02352014>

NASCIMENTO, A. O. *et al.* Epidemiological profile of human anti-rabies care in a planning area of the city of Rio de Janeiro. **REME - Revista Mineira de Enfermagem**, v. 23, p. e-1216, 2019. DOI: 10.5935/1415-2762.20190064

NOBRE, C. A.; SAMPAIO, G.; SALAZAR, L. Mudanças climáticas e Amazônia. **Ciência e Cultura**, v. 59, n. 3, p. 22-27, set. 2007.

OLIVEIRA, L. Da Eco-92 à Rio +20: uma breve avaliação de duas décadas. **Boletim Campineiro de Geografia**, v. 2, n. 3, 2012.

REW, R., & Davis, G. (1990). *NetCDF: an interface for scientific data access*. *IEEE Computer Graphics and Applications*, 10(4), 76–82. doi:10.1109/38.56302

RIGO, L.; HONER, M. R. Análise da profilaxia da raiva humana em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil, em 2002. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 6, p. 1939-1945, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2005000600044>.

RISSI, D. R. *et al.* Ocorrência de raiva em ovinos no Rio Grande do Sul. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 28, n. 10, p. 495-500, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2008001000009>.

ROBINE, J-M. *et al.* Death toll exceeded 70000 in Europe during the summer of 2003. **Comptes Rendus Biologies**, v. 331, n. 2, p.171-178, 2008.

ROCHA, S. M. *et al.* Epidemiological profile of wild rabies in Brazil (2002-2012). **Transboundary and Emerging Diseases**, v. 64, n. 2, p. 624-633, 2017. DOI: 10.1111/tbed.12428.

ROCHA, V. M.; CORREIA, F. W. S.; GOMES, W. B. Avaliação dos Impactos da Mudança do Clima na Precipitação da Amazônia Utilizando o Modelo RCP 8.5 Eta-HadGEM2-ES. **Revista Brasileira de Geografia Física**, v. 12, n. 06, p. 2051-2065, 2019. DOI: <https://doi.org/10.26848/rbgf.v12.6.p2051-2065>

ROSA, E. *et al.* Bat-transmitted human rabies outbreaks, Brazilian Amazon. **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, n. 8, p. 1197-1202, 2006. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid1208.050929>.

RUIZ, M.; CHÁVEZ, C. B. Rabies in Latin America. **Neurological Research**, v. 32, n. 3, p. 272-277, Apr. 2010. DOI: 10.1179/016164110X12645013284257.

RUPPRECHT, C. E.; HANLON, C. A.; HEMACHUDHA, T. Rabies re-examined. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 2, n. 6, p. 327-343, June 2002. DOI: 10.1016/s1473-3099(02)00287-6.

SCHNEIDER, M. C. *et al.* Controle da raiva no Brasil de 1980 a 1990. **Revista de Saúde Pública**, v. 30, n. 2, p. 196-203, abr. 1996. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-89101996000200012>.

SCHNEIDER, M. C. *et al.* Rabies transmitted by vampire bats to humans: an emerging zoonotic disease in Latin America? **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 25, n. 3, p. 260-269, 2009.

SILVA, L. P. *et al.* Epidemiologia da raiva em herbívoros domésticos em uma localidade na Amazônia brasileira. **Revista Ibero Americana de Ciências Ambientais**, v.11, n. 3, p. 105-112, 2020. DOI: <http://doi.org/10.6008/CBPC2179-6858.2020.003.0010>

SILVA, S. F. M. **Estudo do processo espermatogênico nos morcegos hematófagos *Desmodus rotundus* e *Diphylla ecaudata* (Chiroptera: Phyllostomidae)**. 2018. 75 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Estrutural e Funcional) – Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2018.

SILVEIRA, I. H. **Efeitos da temperatura na mortalidade por doenças cardiovasculares e impactos futuros segundo cenários de mudanças climáticas no Brasil**. 2019. 146 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

THUILLER, W.; GEORGES, D.; ENGLER, R. **biomod2**: ensemble platform for species distribution modeling. R package versão 3.4.6. 2020.

VAN VUUREN, D. P. *et al.* The representative concentration pathways: an overview. **Climatic Change**, 109, 5 (2011). DOI: <https://doi.org/10.1007/s10584-011-0148-z>.

VARGAS, A. **Perfil epidemiológico da Raiva Humana no Brasil, 2000 – 2017**. 2018. 60 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade de Brasília, Brasília, 2018.

VARGAS, A.; ROMANO, A. P. M.; MERCHAN-HAMANN, E. Raiva humana no Brasil: estudo descritivo, 2000-2017. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 28, n. 2, p. e2018275, 2019.

VIGILATO, M. A. *et al.* Progress towards eliminating canine rabies: policies and perspectives from Latin America and the Caribbean. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 368, n. 1623, June 2013. DOI: 10.1098/rstb.2012.0143.

WADA, M. Y.; ROCHA, S. M.; MAIA-ELKHOURY, A. N. S. Situação da raiva no Brasil, 2000 a 2009. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 20, n. 4, p. 509-518, dez. 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742011000400010>

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. What is rabies? **WHO**, 2018. Disponível em: <http://www.who.int/rabies/about/en/>. Acesso em: 05 abr. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **WHO expert consultation on rabies**: second report. Geneva: WHO, 2013. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85346>. Acesso em 05 abr. 2021.

WICKHAM, H. **Ggplot2**: elegant graphics for data analysis. New York: Springer-Verlag, 2016. ISBN 978-3-319-24277-4

WILLOUGHBY JR, R. E. *et al.* Survival after treatment of rabies with induction of coma. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 24, p. 2508-2514, June 2005. DOI: 10.1056/NEJMoa050382.

WORLDCLIM. WorldClim.org, Bioclimatic Variables. [S. l.]: WORLDCLIM , c2020. Disponível em: <https://www.worldclim.org/data/bioclim.htm>. Acesso em: 05 abr. 2021.