



UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS
ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SANIDADE ANIMAL E SAÚDE PÚBLICA
NOS TRÓPICOS

JARDEL MARTINS FERREIRA

**MODELO PREDITIVO DE DIFUSÃO ESPACIAL E RISCO DE TRANSMISSÃO DA
RAIVA AOS HERBÍVOROS**

ARAGUAÍNA (TO)
2020

JARDEL MARTINS FERREIRA

MODELO PREDITIVO DE DIFUSÃO ESPACIAL E RISCO DE TRANSMISSÃO DA
RAIVA AOS HERBÍVOROS

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos (PPGSaspt), da Universidade Federal do Tocantins (UFT), como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em sanidade animal e saúde pública nos trópicos.

Orientadora: Prof^a Dr^a Katyane de Sousa Almeida

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Bruna Alexandrino

ARAGUAÍNA (TO)
2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Tocantins

- F383m Ferreira, Jardel Martins.
 Modelo preditivo de difusão espacial e risco de transmissão da raiva aos herbívoros. / Jardel Martins Ferreira. – Araguaína, TO, 2020.
 121 f.
- Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade Federal do Tocantins – Câmpus Universitário de Araguaína - Curso de Pós-Graduação (Mestrado) em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos, 2020.
 Orientadora : Profª Drª Katyane de Sousa Almeida
 Coorientadora : Profª Drª Bruna Alexandrino
1. Avaliação de risco. 2. PNCRH. 3. SIG. 4. Geoestatística. I. Título

CDD 636.089

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS – A reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por qualquer meio deste documento é autorizado desde que citada a fonte. A violação dos direitos do autor (Lei nº 9.610/98) é crime estabelecido pelo artigo 184 do Código Penal.

Elaborado pelo sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFT com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

JARDEL MARTINS FERREIRA

MODELO PREDITIVO DA PROPAGAÇÃO E RISCO DE TRANSMISSÃO DA RAIVA
AOS HERBÍVOROS

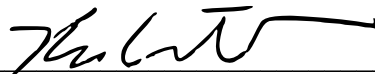
Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos (PPGSaspt), da Univesidade Federal do Tocantins (UFT), foi avaliada para obtenção do título de mestre em sanidade animal e saúde pública e aprovada em sua forma final pelo orientador e banca examinadora

Data de aprovação: 10/08/2020

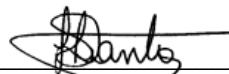
Banca examinadora:



Prof.ª. Dr.ª. Katyane de Sousa Almeida
Orientadora, UFT



Prof. Dr. Ricardo Augusto Dias
Examinador, USP



Prof.ª. Dr.ª. Helcileia Dias Santos
Examinadora, UFT

Dedico este trabalho à minha esposa Renata Sousa, pelo amor, paciência e dedicação. E a meu filho Jorge Gabriel pelos sorrisos proporcionados meio às sessões de estudo, Ambos são minha motivação para continuar lutando e vencendo.

AGRADECIMENTOS

À Deus em primeiro lugar.

Aos meus pais, Jorge Martins Ferreira e Sandra Pereira Batista, pelo apoio incondicional desde sempre e por acreditarem no meu potencial de crescimento.

À minha prima, Kênia Martins Bartasson, pelo ensino das ciências exatas desde o ensino médio, contribuição em minha jornada sem a qual não teria chegado aqui.

À Prof^a. Dr^a. Katyane de Sousa Almeida, pela orientação, apoio e confiança no trabalho proposto. Sua contribuição foi indispensável durante esses dois anos, nos quais aprendi bastante sobre o meio científico.

À Prof.^a Dr.^a Bruna Alexandrino, pela coorientação e Prof.^a. Dr.^a. Helcileia Dias Santos pelas contribuições na melhora deste trabalho.

À todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos (PPGSaspt) da Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia (EMVZ) da Universidade Federal do Tocantins (UFT) pelo conhecimento repassado durante as aulas do mestrado.

Ao Prof. Dr. Ricardo Augusto Dias, da Universidade de São Paulo (USP), pelas grandes contribuições no presente trabalho, cooperando com a maior relevância do mesmo.

A todos os meus amigos da Agência de Defesa Agropecuária do estado do Tocantins representados aqui pelo Dr. Alessandro José Ferreira dos Santos, amigo inestimável, que contribuiu em diversas etapas desse trabalho, assim como pelos Drs. José Emerson Cavalcante Gomes, ex-gerente do Programa Estadual de Controle da Raiva dos Herbívoros (PECRH) e José Pereira Veloso Junior, membro da equipe de captura de morcegos hematófagos, pelo incentivo e disponibilização dos dados utilizados na pesquisa.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram na elaboração deste trabalho.

Muito obrigado à todos!

*O que prevemos raramente ocorre,
o que menos esperamos geralmente acontece.*

(Benjamin Disraeli)

RESUMO

A raiva é uma zoonose de grande relevância em saúde pública e responsável por perdas econômicas consideráveis à pecuária. Para determinar o risco de transmissão da raiva aos herbívoros no estado do Tocantins, foi elaborado um modelo preditivo do tipo *knowledge-driven* em que um questionário contido em ambiente de Sistema de Informações Geográficas do software QGIS[®] (versão 3.4.10), foi preenchido internamente por meio de lógica booleana e consultas à base de dados. Essa, composta por planos de informações contendo dados referentes à vigilância epidemiológica como focos em herbívoros, morcegos positivos e abrigos cadastrados, além de dados sobre o uso da terra, referentes ao ano de 2015. A modelagem do risco baseou-se em árvores de cenário fundamentadas nos conceitos de receptividade e vulnerabilidade, que ordenaram hierarquicamente as respostas do questionário. As árvores foram unidas por uma matriz de associação para obtenção dos escores de risco, que foram agrupados em séries espaço-temporais com lapso de 90 dias. A obtenção do risco em superfície espacial contínua foi realizada pela interpolação dos escores pelos algoritmos da krigagem ordinária no software GS+[®] (versão 7). O modelo preditivo foi validado pela sobreposição da ocorrência de focos às estimativas de risco, sendo sua acurácia global avaliada pela utilização de uma Curva ROC elaborada no software R[®] (versão 3.6). O modelo proposto foi capaz de estimar o risco de circulação da variante 3 do vírus rábico em herbívoros, com a curva ROC demonstrando moderada acurácia na predição da ocorrência de focos, em que do total de 25 focos ocorridos em 2015, 22 ocorreram em áreas classificadas como de maior risco. Esses resultados permitem afirmar que o modelo proposto pode ser utilizado no direcionamento das ações de controle da doença em áreas de maior risco, permitindo uma melhor alocação dos recursos por parte do serviço veterinário oficial, podendo ser aplicado em outras regiões de acordo com a necessidade.

Palavras-Chave: Avaliação de risco. PNCRH. SIG. Geoestatística.

ABSTRACT

Rabies is a zoonosis of great relevance in public health and responsible for considerable economic losses to livestock. To determine the risk of rabies transmission to herbivores in the state of Tocantins, a knowledge-driven predictive model was developed in which a questionnaire contained in the Geographic Information System environment of the QGIS® software (version 3.4.10), was filled up internally through Boolean logic and database queries. This, composed of information plans containing data related to epidemiological surveillance such as outbreaks of herbivores, positive bats and registered roosts, in addition to data on land use, for the year 2015. The risk assessment was based on scenario trees based on the concepts of receptivity and vulnerability, which ordered the questionnaire responses hierarchically. The trees were joined by an association matrix to obtain the risk scores, which were grouped into space-time series with a 90-day interval. The obtaining of the risk on a continuous spatial surface was performed by interpolating the scores using the ordinary kriging algorithms in the GS + ® software (version 7). The predictive model was validated by overlapping the occurrence of outbreaks with the risk estimates, and its global accuracy was assessed using a ROC Curve developed in the R® software (version 3.6). The proposed model was able to estimate the risk of circulation of variant 3 of the rabies virus in herbivores, with the ROC curve showing moderate accuracy in predicting the occurrence of outbreaks, of which out of a total of 25 outbreaks in 2015, 22 occurred in areas classified as most at risk. These results allow us to affirm that the proposed model can be used in directing disease control actions in areas of higher risk, allowing for a better allocation of resources by the official veterinary service, and can be applied in other regions according to the need.

Keywords: GIS. Risk assesment. NPCHR. GIS. geostatistics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Distribuição global da raiva em animais domésticos e silvestres entre os anos de 2018 e 2019.....	28
Figura 2	Casos de raiva em herbívoros e suínos, notificados entre 2010 e 2019, segundo as regiões do Brasil.....	30
Figura 3	Métodos de atuação em focos de raiva em herbívoros. (a) Modelo de círculos concêntricos. (b) Modelo de bloqueio linear.	39
Figura 4	Árvore de cenário utilizada para estimar o risco de transmissão da raiva aos herbívoros devido à receptividade.	47
Figura 5	Árvore de cenário utilizada para estimar o risco de transmissão da raiva aos herbívoros devido à vulnerabilidade.....	51
Figura 6	Matriz de estimativa qualitativa do risco de transmissão do vírus rábico aos herbívoros por meio da vulnerabilidade e receptividade.....	54
Figura 7	Representação parcial do agrupamento temporal das estimativas do risco de transmissão da raiva aos herbívoros domésticos.	54
Figura 8	Diagrama de controle da ocorrência de focos de raiva em herbívoros entre os anos de 2005 a 2018 no estado do Tocantins, Brasil.	60
Figura 9	Comparativo da ocorrência mensal de focos de raiva em herbívoros domésticos nos anos de maior epizootia, no estado do Tocantins, Brasil. (a) Focos notificados em 2005. (b) Focos notificados em 2015.	61
Figura 10	Representação da área selecionada para o treino conforme critério espacial. (a) Localização detalhada da área. (b) Distribuição espacial dos focos de raiva em herbívoros no estado do Tocantins, 2015. (c) Distribuição espaço-temporal dos focos de raiva em herbívoros na área de treino.....	62
Figura 11	Densidade herbívora (herb/km ²) referente à região centro-norte do estado do Tocantins, Brasil, 2015.	63
Figura 12	Densidade herbívora, em representação binária, como preditora da ocorrência de ataques do <i>Desmodus rotundus</i> em rebanhos da região centro-norte do estado do Tocantins, Brasil, 2018.....	64
Figura 13	Abrigos de morcegos hematófagos localizados na região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015. (a) Classificação quanto à categoria dos abrigos de morcegos hematófagos. (b) Área de influência dos abrigos de morcegos hematófagos sobre as propriedades rurais.	66
Figura 14	Fatores ambientais favoráveis à presença de abrigos naturais de morcegos hematófagos referente à região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015. (a) Altitude, (b) declividade e (c) formações florestais.....	69

Figura 15	Fatores ambientais favoráveis à presença de abrigos naturais de morcegos hematófagos amostrados na grade hexagonal referente à região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015. (a) Altitude, (b) declividade e (c) formações florestais.....	70
Figura 16	Fatores ambientais, em representação binária, como preditores da ocorrência de abrigos do <i>Desmodus rotundus</i> na região centro-norte do estado do Tocantins, Brasil, 2018. (a) Altitude, (b) Declividade, (c) Formações florestais.....	71
Figura 17	Receptividade das propriedades rurais às populações de morcegos hematófagos da espécie <i>Desmodus rotundus</i> na região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.....	73
Figura 18	Rota de focos de raiva a até 10km de distância na região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015. (a) <i>Buffer</i> de 10km a partir dos focos ocorridos no período. (b) Rotas de movimentação preferencial dos morcegos hematófagos da espécie <i>Desmodus rotundus</i>	74
Figura 19	Mapas de cobertura e uso de solo referentes à região centro-norte do Tocantins, Brasil. (a) 2015. (b) 2014.....	76
Figura 20	Diagrama de dispersão do <i>Diferencial Local Moran's I</i>	77
Figura 21	Análise de detecção de <i>clusters</i> de alterações ambientais ocorridas entre os anos de 2014 e 2015, na região centro-norte do Tocantins, Brasil. (a) LISA Map. (b) Mapa de significância estatística.	78
Figura 22	Rotas dos morcegos hematófagos em função das alterações ambientais a até 10km de distância na região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015. (a) <i>Buffer</i> de 10km a partir das alterações ambientais. (b) Rotas de movimentação preferencial dos morcegos hematófagos da espécie <i>Desmodus rotundus</i>	79
Figura 23	Vulnerabilidade das propriedades rurais à circulação do vírus rábico variante antigênica 3 (AgV3) na região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.....	81
Figura 24	Mapas dos escores qualitativos do risco de transmissão da raiva aos herbívoros referente às séries espaço-temporais da região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.....	83
Figura 25	Semivariogramas experimentais (pontos) e modelos esféricos ajustados (curva) dos escores de risco de transmissão da raiva aos herbívoros referentes às séries espaço-temporais da região centro-norte do Tocantins. Semivariogramas para as direções de maior (a) e menor (b) continuidade espacial.	87
Figura 26	Boxplots da distribuição dos escores interpolados por meio da krigagem ordinária, referente cada escore qualitativo do risco de transmissão da raiva aos herbívoros na região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.....	89

Figura 27	Mapas dos escores do risco de transmissão da raiva aos herbívoros referentes às séries espaço-temporais e dos focos (cruzes) ocorridos na região centro-norte do estado do Tocantins, Brasil, 2015.....	91
Figura 28	Curva ROC baseada nos focos de raiva em herbívoros ocorridos em 2015 na região centro-norte do Tocantins, Brasil.	92

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Caracterização das variantes antigênicas relacionadas ao vírus rábico (RabV) isoladas no Brasil.	24
Quadro 2	Principais reservatórios domésticos e silvestres do vírus rábico (RabV) segundo a distribuição geográfica.	25
Quadro 3	Calendário referente à vacinação antirrábica em herbívoros implementada em caráter sistemático e compulsório em municípios do estado do Tocantins entre 2015 e 2019.	37
Quadro 4	Lista de variáveis contidas na tabela de atributos da camada Propriedades rurais.	45
Quadro 5	Lista de variáveis contidas na tabela de atributos da camada Abrigos de morcegos hematófagos.	46
Quadro 6	Escore do agrupamento de alterações ambientais detectadas por meio de grade hexagonal utilizando o <i>Diferential Local Moran's I</i>	53
Tabela 1	Análise de associação bivariada entre a densidade herbívora e a ocorrência de focos de raiva em herbívoros nas propriedades rurais da região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.	65
Tabela 2	Descrição das características dos abrigos cadastrados na região centro-norte do Tocantins, Brasil.	66
Tabela 3	Análise de associação bivariada entre a presença de abrigos do <i>Desmodus rotundus</i> e a ocorrência de focos de raiva em herbívoros nas propriedades rurais da região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.	68
Tabela 4	Análise de associação bivariada entre a presença de fatores ambientais e a ocorrência de focos de raiva em herbívoros nas propriedades rurais da região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.	72
Tabela 5	Análise de associação bivariada entre a localização de propriedades na rota de focos e a ocorrência de focos de raiva em herbívoros nas propriedades rurais da região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.	75
Tabela 6	Análise de associação bivariada entre a proximidade de alterações ambientais e a ocorrência de focos de raiva em herbívoros nas propriedades rurais da região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.	79
Tabela 7	Análise de associação bivariada entre o risco qualitativo estimado e a ocorrência de focos de raiva em herbívoros nas propriedades rurais da região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.	84
Tabela 8	Sumário estatístico dos escores do risco de transmissão da raiva aos herbívoros referente às séries espaço-temporais da região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.	85

Tabela 9	Parâmetros da modelagem semivariográfica dos escores do risco de transmissão da raiva aos herbívoros referente às séries espaço-temporais da região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.	86
Tabela 10	Parâmetros da concordância e métricas de erro da validação cruzada dos escores de risco de transmissão da raiva aos herbívoros.	88
Tabela 11	Probabilidades dos limiares associados à curva ROC para as ações de controle da raiva dos herbívoros na região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.	93

LISTA DE SIGLAS

ADAPEC-TO	Agência de Defesa Agropecuária do Estado do Tocantins
AgV	Variante Antigênica
AUC	<i>Area Under Curve</i>
BSE	Encefalopatia Espongiforme Bovina
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CEUA	Comitê de Ética no Uso de Animais
CV	Coeficiente de Variação
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
GMS	Coordenadas geográficas em Grau, Minutos e Segundos
I _E	Índice Endêmico
IFD	Imunofluorescência Direta
IGAR	Imunoglobulina Antirrábica
kDa	Kilodaltons
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LISA	Índice Local de Associação Espacial
L _{Max} E	Limite Máximo Esperado
L _{Min} E	Limite Mínimo Esperado
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MDE	Modelo Digital de Elevação
MEA	Erro Médio Absoluto
OIE	<i>World Organisation for Animal Health</i>
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PB	Prova Biológica
PNCRH	Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros
PPE	Profilaxia Pós-Exposição
PPrE	Profilaxia Pré-Exposição
RabV	Virus rábico clássico
RFFIT	Teste Rápido de Inibição de Focos Fluorescentes
RMSE	Raiz Quadrada do Erro Padrão
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RSS	Soma dos quadrados residuais
RT-PCR	Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction

SAR	Soro Antirrábico
SEPLAN-TO	Secretaria de Planejamento do Estado do Tocantins
SIG	Sistema de Informações Geográficas
SIZ	Sistema de Informações Zoonosológicas
SNC	Sistema Nervoso Central
SQL	<i>Structured Query Language</i>
SRTM	<i>Shuttle Radar Topography Mission</i>
SVE	Serviço Veterinário Estadual
SVO	Serviço Veterinário Oficial
UBS	Unidade Básica de Saúde
UFT	Universidade Federal do Tocantins
UI	Unidades Internacionais
VNAF	Virusneutralização de Anticorpos Fluorescentes

LISTA DE SÍMBOLOS

\bar{x}	Média
\cong	Aproximadamente
$^{\circ}$	Grau
a	Alcance
C	Patamar
C_1	Varição ou domínio estruturado
C_o	Efeito pepita
df	Graus de liberdade
e	Notação científica (x 10 ^e)
h	Distância
IC _{95%}	Intervalo de confiança para o nível de confiança de 95%
m	Metro
p	Nível de significância
Q_1	Primeiro quartil
Q_2	Segundo quartil/Mediana
Q_3	Terceiro quartil
R^2	Coefficiente de determinação
Se	Sensibilidade
Sp	Especificidade
α	Probabilidade de rejeitar a hipótese nula quando ela é verdadeira
β	Probabilidade de aceitar a hipótese nula quando ela é falsa
$\gamma(h)$	Semivariância
κ	Coefficiente de concordância kappa
Σ	Somatório
ϕ	Ângulo
χ^2	Teste do Qui-quadrado de Pearson
ρ	Densidade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	20
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	22
2.1	Histórico.....	22
2.2	Etiologia	23
2.3	Epidemiologia.....	25
2.3.1	Cadeia epidemiológica.....	25
2.3.2	Ciclos da raiva	26
2.3.3	Ocorrência.....	27
2.4	Patogenia	31
2.5	Manifestações clínicas	32
2.6	Lesões	33
2.7	Diagnóstico	33
2.8	Tratamento.....	34
2.9	Prevenção e controle.....	34
2.9.1	Raiva humana	34
2.9.2	Raiva animal	35
2.10	Modelagem preditiva.....	40
3	OBJETIVOS	42
4	METODOLOGIA.....	43
4.1	Modelagem preditiva do risco	43
4.1.1	Seleção espaço-temporal da área de treino	43
4.1.2	Coleta e pré-processamento dos dados	44
4.1.3	Modelagem da receptividade	47
4.1.3.1	<i>Densidade herbívora</i>	<i>47</i>
4.1.3.2	<i>Área de Influência dos abrigos de morcegos hematófagos</i>	<i>49</i>
4.1.3.3	<i>Fatores ambientais favoráveis à presença de abrigos</i>	<i>49</i>
4.1.3.4	<i>Estimativa da receptividade</i>	<i>50</i>
4.1.4	Modelagem da vulnerabilidade.....	50
4.1.4.1	<i>Morcegos positivos no abrigo</i>	<i>51</i>
4.1.4.2	<i>Rota de focos a até 10km de distância.....</i>	<i>51</i>
4.1.4.3	<i>Rota de alterações ambientais a até 10km de distância.....</i>	<i>52</i>
4.1.4.4	<i>Estimativa da vulnerabilidade.....</i>	<i>53</i>

4.1.5	Estimativa qualitativa do risco de transmissão da raiva aos herbívoros.....	53
4.1.6	Análise e interpolação geoestatística do risco	54
4.2	Validação e acurácia do modelo preditivo.....	58
4.3	Análise estatística.....	58
4.4	Declaração de ética	59
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	60
5.1	Seleção espaço-temporal da área de treino	60
5.2	Modelagem da receptividade	63
5.2.1	Densidade herbívora	63
5.2.1.1	<i>Associação entre densidade herbívora e ocorrência de focos</i>	<i>65</i>
5.2.2	Área de influência de abrigos de morcegos hematófagos	66
5.2.2.1	<i>Associação entre presença de abrigos e ocorrência de focos.....</i>	<i>67</i>
5.2.3	Fatores ambientais favoráveis à ocorrência de abrigos	68
5.2.3.1	<i>Estabelecimentos dos preditores de abrigos do Desmodus rotundus</i>	<i>69</i>
5.2.3.2	<i>Associação entre presença de fatores ambientais e ocorrência de focos</i>	<i>72</i>
5.2.4	Representação da receptividade.....	72
5.3	Modelagem da vulnerabilidade	73
5.3.1	Morcegos positivos no abrigo.....	73
5.3.2	Rota de focos a até 10km de distância.....	73
5.3.2.1	<i>Associação entre localização em rota de focos de raiva e ocorrência de focos ...</i>	<i>75</i>
5.3.3	Rota de alterações ambientais a até 10km de distância	75
5.3.3.1	<i>Associação entre alterações ambientais e a ocorrência de focos</i>	<i>79</i>
5.3.4	Representação da vulnerabilidade	80
5.4	Estimativa qualitativa do risco de transmissão da raiva aos herbívoros	82
5.4.1	Risco estimado e a ocorrência de focos.....	84
5.5	Análise e interpolação geoestatística do risco	84
5.5.1	Análise descritiva do risco	84
5.5.2	Análise semivariográfica	85
5.5.3	Validação cruzada.....	88
5.5.4	Interpolação espacial do risco.....	90
5.6	Validação e Acurácia	92
6	CONCLUSÃO.....	94
	REFERÊNCIAS.....	95
	APÊNDICES	107

Apêndice A	108
Apêndice B.....	110
Apêndice C	115
Apêndice D	118
ANEXOS.....	120

1 INTRODUÇÃO

A raiva é uma doença infectocontagiosa, de notificação obrigatória, causada por um RNA vírus pertencente ao gênero *Lyssavirus*, da família *Rhabdoviridae*, que afeta o sistema nervoso central de todos os mamíferos, inclusive o ser humano, levando a um quadro agudo de encefalomielite de curso geralmente fatal (BRASIL, 2009a; GARG, 2014).

É uma zoonose de grande relevância econômica e em saúde pública, considerada uma das principais doenças tropicais negligenciadas. Estima-se que seja responsável pela morte anual de aproximadamente 59.000 pessoas em todo o mundo, além de causar prejuízos na pecuária estimados em US\$ 512 milhões anuais (HOTEZ et al. 2014; HAMPSON et al., 2015).

Diversas espécies animais estão envolvidas na manutenção e transmissão do vírus, sendo representadas pelos carnívoros e quirópteros, cuja importância como reservatório varia de acordo com a região. No Brasil, o principal transmissor da raiva aos herbívoros é o morcego hematófago da espécie *Desmodus rotundus*, amplamente distribuído por todo o país (BRASIL, 2009a; GARG, 2014; KOOPMAN, 2018; VARGAS; ROMANO; MERCHÁN-HAMANN, 2019).

A raiva dos herbívoros possui ocorrência enzoótica no Brasil sendo que as principais causas responsáveis por sua disseminação insidiosa estão ligadas às formas de ocupação da terra, oferta de alimento e disponibilidade de abrigos para os morcegos hematófagos, além da atuação insatisfatória na execução das ações de controle em alguns estados (BRASIL, 2009a).

No âmbito do Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros (PNCRH), o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) é responsável por definir as estratégias que visam a prevenção e controle da doença, cabendo aos Serviços Veterinários Estaduais (SVE) a operacionalização das ações do programa. As estratégias do PNCRH são fundamentadas na vigilância epidemiológica, vacinação de herbívoros domésticos, controle populacional do morcego hematófago e na educação em saúde (BRASIL, 2002; 2009a).

Apesar dessas estratégias serem consideradas adequadas para o controle da raiva, com frequência os esforços para conter focos em herbívoros são indevidamente concentrados nas propriedades onde foram notificadas a mortalidade de animais, conduta ineficaz na contenção de um surto, uma vez que a epizootia migratória de raiva nos morcegos hematófagos estará além da região com mortalidade notificada (LORD, 2018).

A detecção e o controle efetivo de doenças pelas autoridades sanitárias devem considerar os padrões espaciais de sua ocorrência, assim como os fatores de risco associados, para isso são necessários gerenciamento e análise de dados de modo eficiente. A utilização de

Sistemas de Informações Geográficas (SIG), na maior parte dos sistemas modernos de informação de doenças, reflete o reconhecimento da importância da análise espacial no controle das enfermidades (PFEIFFER, 2008b).

Os SIG são sistemas de computador que, dentre diversas aplicações em epidemiologia, permitem, por meio da integração de dados obtidos principalmente durante vigilância epidemiológica, a descrição do padrão de ocorrência espacial de doenças, identificação de grupos populacionais que compartilham determinantes de risco semelhantes, além da predição do risco de sua ocorrência (BRASIL, 2006; PFEIFFER, 2008b).

Modelos preditivos que simulam a cadeia epidemiológica das enfermidades tem sido construídos para auxiliar nas ações de controle de epidemias migratórias (GOMES et al., 2007; BRASIL, 2009a; DIAS et al. 2011; BRAGA et al., 2013). Nesse sentido, a execução do presente estudo é justificada pela necessidade de subsidiar o Serviço Veterinário Oficial do estado do Tocantins com informações sobre os padrões de difusão espacial da raiva em herbívoros no estado, por meio da elaboração de um modelo preditivo de risco.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Histórico

A palavra raiva deriva do latim *rabere*, que significa loucura, fúria ou delírio, também possui raízes na palavra sânscrita *rabhas*, que significa tornar-se violento. A raiva tem um longo histórico sendo reconhecida desde a antiguidade, e muitos dos primeiros registros relacionavam a doença a mitos e crenças. Na obra *Iliada*, Homero se refere provavelmente á raiva quando menciona que Sirius, a estrela mais brilhante do cão da constelação de Orion, exercia influência maligna sobre a saúde humana (RODRIGUEZ et al., 2007; GARG, 2014).

Diversos filósofos gregos e romanos estudaram a doença. Demócrito (500 a.C.), Aristóteles (400 a.C.) e Celsius (100 a.C.) relataram aspectos clínicos da raiva no homem e em cães, assim como sobre sua transmissibilidade. A infecciosidade da saliva de cães raivosos foi documentada por Celsius, o qual se referiu ao material infeccioso contido na saliva como “veneno”, correspondente ao latim *virus*. Entretanto, somente em 1804, Zinque, por meio de um experimento planejado, comprovou a transmissão da doença por meio da saliva (FLEMING, 1872; KOPROWSKI, 1996; RODRIGUEZ et al., 2007; GARG, 2014).

Entre 1880 e 1885 Louis Pasteur e seus colaboradores realizaram o isolamento do vírus da raiva e desenvolveram um método de atenuação por meio de passagens sucessivas em tecidos do sistema nervoso central de coelhos e dessecamento da medula espinhal desses animais em estufa, obtendo um vírus com período de incubação e virulência constantes, denominado “vírus fixo”. A atenuação permitiu a replicação laboratorial e utilização experimental das amostras virais na produção de vacinas e instituição de esquemas vacinais em animais e sua posterior utilização em humanos (KOPROWSKI, 1996; RODRIGUEZ et al., 2007; KOTAIT et al, 2009).

Em 1903, Adelchi Negri descreveu corpúsculos de inclusão citoplasmáticos detectados em animais infectados pelo vírus rábico, acreditando que se tratava do agente etiológico da enfermidade. Assim descreveu os corpúsculos de Negri, em que sua visualização foi por anos o principal método diagnóstico da raiva até o surgimento da imunofluorescência direta, em 1960, que em função de sua grande sensibilidade e especificidade, tornou-se o principal método de diagnóstico rápido da raiva (RODRIGUEZ et al., 2007).

No Brasil, o primeiro diagnóstico de raiva em herbívoros foi realizado por Antonio Carini, no estado de Santa Catarina, em 1911, quando identificou corpúsculos de Negri nos tecidos do sistema nervoso central de bovinos mortos durante uma epizootia de raiva que levou à perda de mais de quatro mil cabeças bovinas. Carini sugeriu que a doença poderia ser transmitida por morcegos hematófagos, com base nos relatos de proprietários sobre a espoliação

de seus bovinos por morcegos. Suas observações, entretanto, foram ignoradas pelos gestores sanitários e pesquisadores da época que reconheciam apenas os canídeos como transmissores (CARINI, 1911; BRASIL, 1988).

O reconhecimento do morcego hematófago *Desmodus rotundus* como transmissor da raiva ocorreu por meio de estudos posteriores, principalmente aqueles de Hurst e Pawan, na ilha de Trindade, que estabeleceram a relação entre a raiva em morcegos vampiros e sua ocorrência em bovinos e humanos nos surtos ocorridos em 1925 e 1929, respectivamente. Esses pesquisadores realizaram o isolamento do vírus rábico em *D. rotundus* além de experimentos de transmissibilidade do vírus para diversas espécies animais (HURST; PAWAN, 1931;1932; PAWAN, 1936ab).

2.2 Etiologia

A raiva é causada pelo vírus rábico (RabV) um agente neurotrópico pertencente ao gênero *Lyssavirus*, na família *Rhabdoviridae* da ordem *Mononegavirales* cujo genoma é composto por uma molécula de RNA de fita simples, não segmentado e de polaridade negativa. Esse vírus compartilha o gênero com outros 16 lissavírus capazes de causar doença neurológica idêntica à raiva, denominados de lissavírus não-rábicos (CFSPH, 2012; WALKER et al., 2018).

O RabV possui diversas variantes antigênicas (AgV) as quais, com o tempo, se adaptaram aos seus hospedeiros-reservatórios naturais. Essa relação vírus-hospedeiro, denominada compartimentalização, tem sido utilizada na associação de variantes virais às espécies reservatórios (RODRIGUEZ et al., 2007; CONSTANTINE, 2018).

No Brasil, desde 1996, por meio da utilização de testes de imunofluorescência indireta, determinada frente a painéis de anticorpos monoclonais contra a nucleoproteína viral, fornecidos pelo *Center for Disease Control and Prevention (CDC)*, Atlanta, EUA e preestabelecido pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), puderam ser identificadas seis variantes antigênicas do RabV (RODRIGUEZ et al., 2007; BRASIL, 2009a) (Quadro 1).

Quadro 1 - Caracterização das variantes antigênicas relacionadas ao vírus rábico (RabV) isoladas no Brasil.

Variante antigênica (AgV)	Gama de hospedeiros encontrados no país
AgV1 - Caninos	Cães, humanos
AgV2 - Caninos	Cão doméstico (<i>Canis lupus familiaris</i>), felinos, ovinos, cachorros-do-mato (<i>Cerdocyon thous</i>), humanos
AgV3 - <i>Desmodus rotundus</i>	Morcegos frugívoros (ex.: <i>Artibeus lituratus</i> , <i>A. fimbriatus</i> , <i>A. jamaicensis</i>), morcegos insetívoros (ex.: <i>Lasiurus blossevillii</i> , <i>L. ega</i> , <i>Molossus molossus</i> ., <i>M. rufus</i>), cão doméstico, gato, bovino, equino e humano
AgV4 - <i>Tadarida brasiliensis</i>	Morcegos insetívoros (ex.: <i>Tadarida brasiliensis</i> , <i>Myotis nigricans</i> , <i>Molossus molossus</i> ., <i>Eptesicus furinalis</i>) e morcegos frugívoros (ex.: <i>Artibeus lituratus</i>)
AgV5 - Morcego vampiro da Venezuela	Gato, cachorro-do-mato (<i>Cerdocyon thous</i>), morcegos hematófagos e não hematófagos
AgV6 - <i>Lasiurus cinereus</i>	Morcegos insetívoros (ex.: <i>Lasiurus blossevillii</i>)

Fonte: FAVORETTO et al. (2002; 2013) e ALBAS et al. (2009; 2011).

Foram encontradas também diversas outras variantes, não compatíveis com os painéis fornecidos, das quais algumas, por meio de sequenciamento genético em estudos posteriores, puderam algumas vezes ser associadas a espécies reservatórios como a variante isolada em sagui-de-tufos-brancos (*Callithrix jacchus*) e a associada aos morcegos insetívoros *Histioglossus velatus* (BRASIL, 2009a; FAVORETTO et al., 2001; 2013).

As partículas virais do RabV possuem o formato de projétil e medem cerca de 75nm (60 – 110nm) de diâmetro por 180nm (130 – 250nm) de comprimento. São compostas por um nucleocapsídeo helicoidal, formado por um conjunto de quatro proteínas estruturais (N, P, M e L) que envolvem o genoma viral. Esse conjunto é revestido por um envelope lipoproteico, derivado das membranas plasmáticas das células do hospedeiro, no qual se projetam espículas oriundas de trimeros da glicoproteína G (HUMMELER; KOPROWSKI; WIKTOR, 1967; RODRIGUEZ et al., 2007).

O genoma viral possui aproximadamente 12kb de comprimento e massa molecular de $4,6 \times 10^6$ kDa. É composto pela sucessão de cinco genes, que codificam as proteínas estruturais virais, organizados conservativamente, em todos os lissavirus, na ordem 3'-N-P-M-G-L-5', e flanqueados pelas porções terminais regulatórias 3' (3-hidroxil) e 5' (5-trifosfato) responsáveis pelo sentido de transcrição do genoma (RODRIGUEZ et al., 2007; WUNNER; CONZELMANN, 2013).

O agente é sensível à ação de detergentes e solventes lipídicos em função da presença do envelope. Pode ser inativado pela utilização de agentes químicos comuns como hipoclorito

de sódio, preparações de iodo, formalina e composto de quaternário de amônia, como também em pH < 3,0 ou >11,0. Além disso, é pouco resistente à agentes físicos como calor e radiação ultravioleta perdendo sua infecciosidade em 15min à 50°C podendo, entretanto, permanecer viável por até 14 dias exposto à luz solar a 30°C. O vírus se mantém estável por longos períodos a 4°C e se a -20°C em tecidos mergulhados em glicerina tamponada (pH 7,2 – 7,6) se mantem por vários anos (RODRIGUEZ et al., 2007; BRASIL, 2009a; CFSPH, 2012).

2.3 Epidemiologia

2.3.1 Cadeia epidemiológica

Todos os mamíferos são considerados susceptíveis à raiva, a maioria, entretanto, atuando como hospedeiro final, onde vem a óbito pela evolução da doença sem transmissão a outro hospedeiro susceptível. Os principais reservatórios do RabV incluem membros da família Canidae, Mustelidae, Viverridae e Procyonidae, além da ordem Chiroptera, cuja importância epidemiológica varia conforme a região (Quadro 2) (RODRIGUEZ et al., 2007; CFSPH, 2012; BLACKWOOD et al., 2013; HANLON, 2013).

Quadro 2 - Principais reservatórios domésticos e silvestres do vírus rábico (RabV) segundo a distribuição geográfica.

Região	Reservatórios
África	Cão doméstico (<i>Canis lupus familiaris</i>), chacal (<i>Canis adustus</i> e <i>C. mesomelas</i>), mangusto (<i>Herpestes</i> spp.)
Ásia e Oriente Médio	Cão doméstico (<i>Canis lupus familiaris</i>), raposa-vermelha (<i>Vulpes vulpes</i>), furão-texugo (<i>Mologale moschata</i>), chacal-dourado (<i>Canis aureus</i>)
Europa	Raposa vermelha (<i>Vulpes vulpes</i>), cão-guaxinin (<i>Nyctereutes procyonoides</i>)
América do Norte	Guaxinin (<i>Procyon lotor</i>), raposa-cinzenta (<i>Urocyon cinereoargenteus</i>), cangambá (<i>Mephitis mephitis</i>), coiote (<i>Canis latrans</i>), raposa-do-ártico (<i>Alopex lagopus</i>)
América do Sul	Cão doméstico (<i>Canis lupus familiaris</i>), cachorro-do-mato (<i>Cerdocyon thous</i>), raposa-do-campo (<i>Lycalopex vetulus</i>); mão-pelada (<i>Procyon cancrivorus</i>), sagui-de-tufos-brancos (<i>Callithrix jacchus</i>), morcegos hematófagos e não-hematófagos.
Ilhas do Caribe	Cão doméstico (<i>Canis lupus familiaris</i>), pequeno mangusto indiano (<i>Herpestes auropunctatus</i>)
Regiões ártica e subártica da Eurásia e América	Raposa do ártico (<i>Alopex lagopus</i>)

Fonte: RABIES BULLETIN EUROPE (2020); KOOPMAN (2018).

D. rotundus é a principal fonte de infecção da raiva para os herbívoros, que devido ao seu hábito alimentar de espoliar preferencialmente mamíferos de grande porte, é frequentemente encontrado em regiões de exploração pecuária. No entanto, na ausência desse recurso alimentar, principalmente em regiões remotas como vilas rurais, a agressão ao ser humano pode ocorrer. Sua distribuição se estende desde o norte do México ao norte da Argentina, através das Américas Central e do Sul. No Brasil o morcego hematófago é amplamente distribuído (VOIGT; KELM, 2006; BOBROWIEC, 2015; STREICKER, ALLGEIER, 2016; KOOPMAN, 2018).

O RabV é excretado junto à saliva de animais infectados e o principal meio de transmissão é por via percutânea, onde as partículas virais contidas na saliva desses animais são inoculadas, por mordedura, em um hospedeiro susceptível. Entretanto, contato de membranas mucosas ou de lesões cutâneas com a saliva infectada ou tecidos do sistema nervoso central também pode causar infecção (SMITH, 2006; GARG, 2014).

A transmissão por meio de aerossóis pode ocorrer entre quirópteros em cavernas densamente habitadas, sendo um risco potencial para o ser humano, no entanto ocorre raramente, não tendo grande importância no ciclo de transmissão da doença. A transmissão por rotas iatrogênicas entre humanos já foi documentada, ocorrendo por meio do transplante de córnea ou de órgãos sólidos, como também a transmissão inter-humana, transplacentária e transmamária (CONSTANTINE, 1962; AFSHAR, 1979; RODRIGUEZ et al., 2007; SCHEFFER et al., 2007; KOTAIT et al., 2009; GARG, 2014; CDC, 2019).

2.3.2 Ciclos da raiva

O RabV é mantido no meio ambiente por quatro ciclos de transmissão muitas vezes inter-relacionados, divididos conforme os principais reservatórios em: ciclo urbano, relacionado aos cães e gatos; ciclo rural, representado pela doença nos herbívoros; ciclo silvestre terrestre, englobando a doença associada às espécies da fauna terrestre; e silvestre aéreo, envolvendo a doença nos morcegos hematófagos e não-hematófagos (RODRIGUEZ et al., 2007; KOTAIT et al., 2009).

O ciclo urbano ocorre principalmente nos países em desenvolvimento localizados na Ásia, África, Américas do Sul e Central que possuem populações caninas errantes e não imunizadas, sendo esse ciclo o responsável por 99% da ocorrência de raiva em seres humanos no mundo. Em alguns países norte-americanos e do oeste europeu, cujos sistemas de saúde

controlaram a raiva canina, a transmissão por meio do ciclo silvestre tornou-se uma preocupação (RODRIGUEZ et al., 2007; CFSPH, 2012; GARG, 2014; WHO, 2020).

No Brasil, desde a criação, em 1973, do Programa Nacional de Profilaxia da Raiva (PNPR) que implementou, entre outras ações, a vacinação antirrábica nas populações canina e felina em todo o país, o número de casos de raiva nesses animais, e por conseguinte no ser humano, reduziu drasticamente, exceto na região nordeste onde ainda existem áreas endêmicas (WADA et al., 2011; BRASIL, 2020b).

Devido a isso têm-se dado uma maior atenção à ocorrência de raiva relacionada ao ciclo silvestre e sua contribuição na reintrodução do RabV no ciclo urbano (*spillover*), quanto com a transmissão viral ao ser humano diretamente pelas espécies silvestres (SCHNEIDER, et al., 2009; WADA et al., 2011; FAVORETTO et al., 2013; ROCHA et al., 2015; VARGAS; ROMANO; MERCHÁN-HAMANN, 2019).

No ciclo silvestre o principal reservatório do RabV é o morcego hematófago da espécie *D. rotundus*, apesar de outras espécies também atuarem na transmissão viral nas diferentes regiões do país, como morcegos não-hematófagos (ex.: *L. cinereus*, *T. brasillensis*), primatas não-humanos (ex.: *C. jacchus*) e canídeos silvestres (ex.: *C. thous*, *L. vetulus*) (RODRIGUEZ et al., 2007; ROCHA et al., 2017).

Outras espécies de morcegos hematófagos conhecidas são *Diphylla ecaudata* e *Diaemus youngi* que embora possam carrear o RabV, não possuem participação significativa no ciclo de transmissão da raiva, uma vez que se alimentam, quase exclusivamente, do sangue de aves (BOBROWIEC, 2015; TUTTLE, 2018).

No ciclo rural, a ocorrência da raiva nos herbívoros depende da constante reintrodução do RabV, uma vez que essas espécies não são reservatórios e a transmissão entre herbívoros é improvável. A importância do ciclo rural está relacionada à ocorrência ocupacional da raiva e dos prejuízos decorrentes da mortalidade de animais pecuários (BRITO et al., 2011; HANLON, CHILDS, 2013).

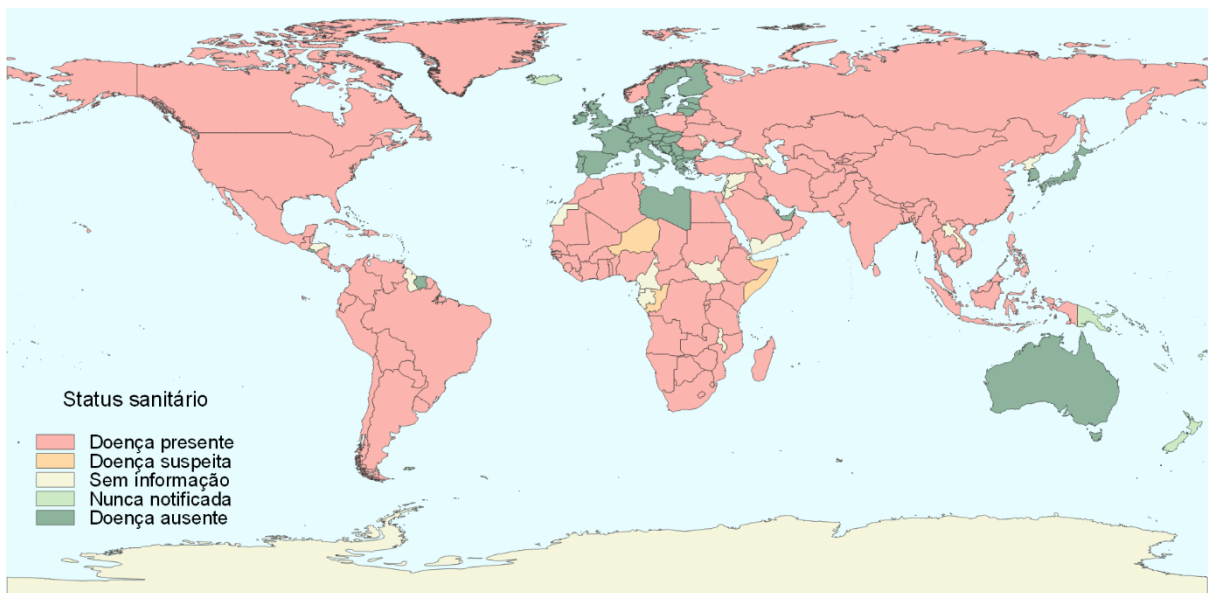
2.3.3 Ocorrência

Amplamente distribuída pelo mundo, a raiva está presente em mais de 150 países e territórios, com exceção de alguns considerados livres da doença (particularmente aqueles de característica insular/peninsular), os quais mantem o status por meio de rígidas medidas quarentenárias ou de proibição da entrada de cães (RADOSTITS et al., 2007; GARG, 2014).

Países como Inglaterra, Portugal, Irlanda, Suécia, Noruega, Suíça, Islândia, Japão, Austrália, Nova Zelândia, Cingapura, grande parte da Malásia, Ilhas Malvinas, Maldivas, Papua Nova Guiné, as Ilhas do Pacífico e algumas da Indonésia tem se mantido livres do vírus por mais de dez anos (CFSPH, 2012; GARG, 2014; OIE, 2020c).

Segundo o Código Sanitário para Animais Terrestres da World Organisation for Animal Health (OIE, 2019a) um país ou região é considerado livre da raiva quando, mediante condições adequadas de vigilância, prevenção e controle, não houver notificações de casos autóctones em animais ou humanos nos últimos 24 meses. Baseado nessa definição, diversos outros países podem ser considerados livres. A condição sanitária global para a raiva em animais domésticos e silvestres para o período compreendido entre 2018 e 2019 está representado na Figura 1.

Figura 1 - Distribuição global da raiva em animais domésticos e silvestres entre os anos de 2018 e 2019.



Fonte: OIE, 2020c. Editado pelo autor.

A raiva humana é considerada uma das principais doenças tropicais negligenciadas e subnotificada do mundo, sobretudo em regiões onde não existe vigilância ou controle organizados. Estima-se que a raiva seja responsável anualmente pela morte de 59.000 pessoas em todo o mundo, a maioria ocorrendo nos países da Ásia (59,6%) e África (36,4%), menos de 0,05% ocorrendo nas Américas, dos quais 70% são no Haiti (HOTEZ et al., 2014; HAMPSON et al., 2015).

Na América Latina e Caribe, a raiva humana devido ao ciclo urbano encontra-se controlada, apesar da existência de algumas áreas endêmicas. Desde o estabelecimento, em 1983, do Programa Regional de Eliminação da Raiva Humana Transmitida por Cães, coordenado pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), o número de casos em cães reduziu de 25.000 em 1980 para menos de 300 em 2010, e em humanos transmitidos por essa espécie reduziu de 350 para menos de dez no mesmo período (FAO, 2013; VIGILATO et al., 2013).

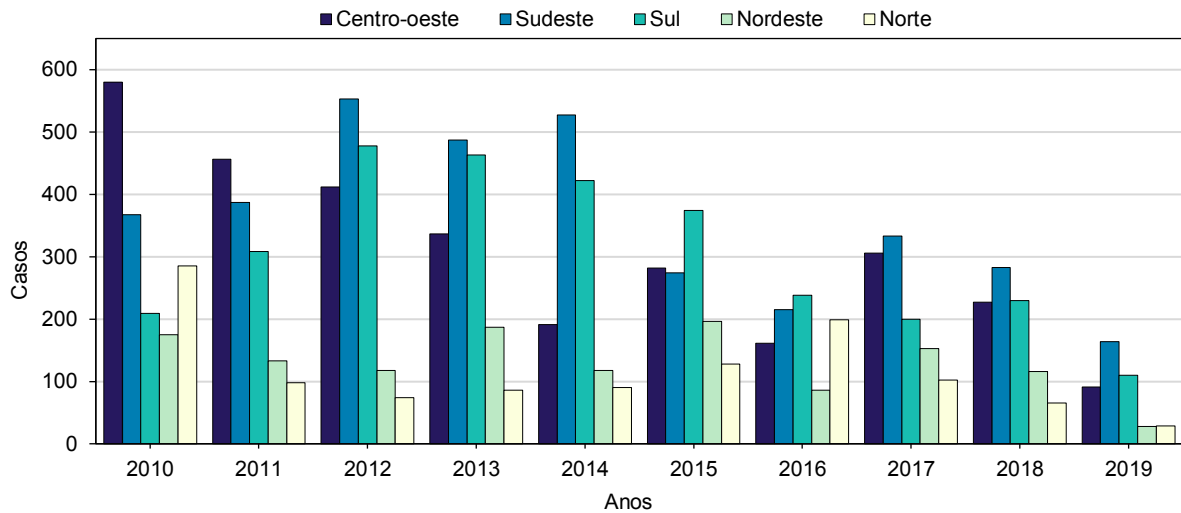
No Brasil, essa intensificação das ações de vigilância e controle da raiva no ciclo urbano permitiu a saída de um cenário de mais de 1.200 cães positivos e uma taxa de mortalidade por raiva em humanos de 0,014/100 mil habitantes no fim da década de 90 para a ocorrência esporádica de casos em 2020. Entre 2010 até o primeiro semestre de 2020 foram registrados 39 casos em humanos, sendo que em 2014 não houve notificações (BRASIL, 2020b).

Do total de casos notificados no período, nove foram por agressão por cão, quatro por felinos, 20 por morcegos, um por raposa, quatro por primatas não humanos, e um não foi possível identificar o animal agressor. Todos os casos em que o agressor foi um felino, estes estavam infectados com a AgV3 oriunda do *D. rotundus* (BRASIL, 2020b; PARAÍBA, 2020).

Em 2017 no estado do Tocantins foi registrado um caso de raiva em uma criança de cinco anos devido à agressão por *D. rotundus* ocorrida na zona rural do município de Ponte Alta do Tocantins. No estado, entre os anos de 2018 e 2019, foram atendidas nas unidades básicas de saúde (UBS), respectivamente, 66 e 87 ocorrências de agressão por quirópteros para realização de profilaxia pós-exposição (PPE) (TOCANTINS, 2020b).

A raiva dos herbívoros é considerada enzoótica em diferentes graus, de acordo com a região do país (BRASIL, 2009a). Entre 2010 e 2019 foram registrados 12.131 casos da doença em animais de produção, sendo 25,08% no Centro-oeste, 29,59% no Sudeste, 25,00% no Sul, 10,80% no Nordeste e 09,53% na região Norte (Figura 2). Do total de casos notificados no período, 93,50% foram bovinos, 5,08% foram equinos e 1,42% incluíam bubalinos, caprinos, ovinos e suínos (BRASIL 2020a). Deve-se ter em mente, no entanto que essas diferenças podem ser decorrentes dos diferentes esforços na vigilância da doença entre as regiões (ANDRADE et al., 2014).

Figura 2 - Casos de raiva em herbívoros e suínos, notificados entre 2010 e 2019, segundo as regiões do Brasil.



Fonte: BRASIL (2020b).

Entre 1999 e 2010 o estado do Tocantins possuía grande participação no número de casos de raiva notificados na região Norte do Brasil, sendo responsável por 80,33% no início do período decrescendo para menos de 40% em 2010 (OLIVEIRA et al. 2013). A partir de 2011 até 2019 essa participação foi em média de 51,20%, sendo as maiores proporções em 2012 com 62,7% (46 casos), 2014 com 60,0% (54 casos), 2017 com 57,8% (59 casos) e 2019 com 58,6% (17 casos), apesar da significativa redução da raiva em rebanhos em todo o país (BRASIL, 2020a).

A raiva em herbívoros domésticos é considerada uma encefalite de curso geralmente fatal (LOPES et al., 2015; ROCHA et al., 2015). Entretanto, um estudo sorológico realizado em herbívoros sem histórico de vacinação no Peru, identificou a presença de anticorpos neutralizantes para o RABV em bovinos, caprinos e ovinos que eram regularmente espoliados por morcegos hematófagos (BENAVIDES et al., 2020).

Diversos são os fatores que contribuem na distribuição da doença transmitida pelo *D. rotundus*, entre eles o aumento da oferta de alimento em função da expansão da pecuária; a presença de fatores ambientais (ex.: matas ciliares, relevo acidentado) e antrópicos (ex.: casas, cisternas, bueiros e outras construções abandonadas) que proporcionam disponibilidade de abrigos; e as formas de ocupação desordenadas da terra (ex.: desmatamento, construções de rodovias, ferrovias e hidrelétricas) que alteram o ambiente, desabrigando as colônias e obrigando sua migração para novas áreas (BRASIL, 2009a; LORD, 2018).

Além disso, a raiva em herbívoros, uma vez que está relacionada ao ciclo silvestre no *D. rotundus*, possui o comportamento espacial de uma epizootia migratória, sendo seu curso e velocidade de difusão definidos por fatores como a presença de áreas com maior densidade populacional de morcegos hematófagos, uma vez que permite o maior contato entre colônias, assim como o controle intensivo do transmissor que pode tanto reduzir a probabilidade de difusão da doença como ter o efeito oposto em função da dispersão dos sobreviventes (LORD et al, 1975; BENAVIDES; VALDERRAMA; STREICKER, 2016).

2.4 Patogenia

A patogenia da raiva é semelhante em todas as espécies mamíferas. Imediatamente após a introdução do RabV no hospedeiro susceptível, o vírus entra na fase de eclipse durante a qual não pode ser facilmente detectado. Nessa fase ele se replica nos tecidos não-nervosos, preferencialmente em células musculares esqueléticas, próximos ao local da inoculação, podendo permanecer ali por longos períodos, antes de invadir o sistema nervoso central (SNC). Entretanto, ocasionalmente, pode ocorrer o transporte direto do vírus sem a replicação prévia no local de inoculação (RODRIGUEZ et al., 2007; BRASIL, 2008; HUNT, 2016; CDC, 2019).

Sendo o RabV um vírus neurotrópico, sua captação pelos nervos periféricos torna-se essencial à progressão da infecção, assim, as junções neuromusculares bem como as placas motoras terminais são importantes locais de acesso viral ao SNC. Uma vez que o vírus ganha acesso aos tecidos nervosos, segue via nervos periféricos, progredindo em direção ao SNC, por meio do fluxo axoplasmático retrógrado, deslocando-se de 100 a 400mm por dia (RADOSTITS et al., 2007; BRASIL, 2009a; GARG, 2014).

A chegada ao SNC ocorre pelos gânglios da raiz dorsal e medula espinhal seguida da disseminação viral pelas células neuronais do tronco cerebral, hipocampo, tálamo, medula e células de Purkinje no cerebelo. Após a replicação viral no SNC causando inflamação, a maioria dos animais demonstra os primeiros sinais clínicos da doença. Juntamente à chegada do vírus ao SNC, geralmente na medula espinhal, ocorre uma onda crescente de infecção e disfunção neuronal (BRASIL, 2009a; GARG, 2014; HUNT, 2016).

A partir do SNC a disseminação do vírus é rápida, ocorrendo por meio das sinapses entre os nervos periféricos, de forma centrífuga, invadindo tecidos de inervação abundante como glândulas salivares, onde pode se replicar no epitélio dos ácinos e ser eliminado junto com a saliva através dos ductos. Posteriormente atinge órgãos como pele, globo ocular, pulmões, coração, rins e bexiga (FERNANDES, 2001; BRASIL, 2008; GARG, 2014).

2.5 Manifestações clínicas

O período de incubação é bastante variável, sendo influenciado por fatores como carga viral inoculada, grau de exposição, variante antigênica, imunidade do hospedeiro e local de inoculação. Desse modo, períodos de incubação mais longos são observados em animais mordidos nas extremidades corporais, assim como agressões próximas à cabeça e pescoço reduzem esse período (SMITH, 2006; CFSPH, 2012).

Em cães e gatos o período de incubação varia entre 2 semanas a 3 meses, já em herbívoros domésticos esse período vai de 3 semanas a 6 meses, sendo que em bovinos inoculados com a AgV3 é relatado um período entre 25 dias a 5 meses de incubação. Em humanos esse período varia de 20 a 60 dias. (BRASIL, 2009a; CFSPH, 2012).

As formas de apresentação clínica da raiva podem ser bastante variáveis, uma vez que os sinais de comprometimento neurológico se apresentam de formas distintas, sendo amplamente definidas de acordo com a severidade e local das lesões. As apresentações clássicas da doença são as formas furiosas e paralítica (LIMA et al., 2005; RODRIGUEZ et al., 2007; GARG, 2014).

Na forma paralítica, mais comum em herbívoros, o animal pode apresentar alterações comportamentais como isolamento, anorexia, letargia e sinais clínicos como sialorreia, incoordenação, tremores musculares e tenesmo. Com a evolução da doença o animal entra em decúbito e pode apresentar opistótono, convulsões tônico-clônicas e paraparesia ou tetraparesia. A morte do animal ocorre geralmente após um curso total de 2 a 8 dias (LANGOHR et al., 2003 LIMA et al., 2005; BRASIL, 2009a).

Na forma furiosa, mais frequente em carnívoros, o animal apresenta hipersensibilidade ao som e a movimentos, podendo atacar objetos, outros animais e pessoas, com posterior apresentação de sialorreia e alteração na vocalização devido à paralisia das cordas vocais. Na fase terminal o animal pode apresentar convulsões generalizadas, incoordenação e paralisia dos músculos do tronco e extremidades, com a morte do animal ocorrendo geralmente entre 4 a 8 dias após o desenvolvimento dos sinais clínicos (FERNANDES, 2001; RADOSTITIS, 2007).

Em humanos a doença inicia com sintomas inespecíficos como dor de cabeça, ansiedade, inquietação e febre, além de dor ou prurido no local da ferida. Com a evolução da encefalite pode surgir a forma furiosa com hiperexcitabilidade, disfunção autonômica e hidrofobia; ou a forma paralítica caracterizada por paralisia generalizada. A evolução para morte ocorre geralmente entre 2 a 10 dias (CFSPH, 2012).

2.6 Lesões

As lesões causadas pelo RabV são limitadas ao SNC e se apresentam como processo inflamatório não supurativo. Macroscopicamente podem ser observados achados como edema cerebral, congestão das leptomeninges e áreas focais de hemorragia. Em equinos, poliomalacia hemorrágica da medula espinhal, pode estar presente. Além disso, lesões secundárias ao comprometimento neurológico incluem broncopneumonia aspirativa e distensão da bexiga (LIMA et al., 2005; BARROS et al., 2006; SMITH, 2006; CFSPH, 2012).

Microscopicamente as lesões de poliencefalomielite e ganglionite cranioespinhal caracterizam-se por infiltração perivascular de células mononucleares, gliose focal e regional, neuronofagia e degeneração neuronal. Essas alterações tendem a ser particularmente salientes no tronco cerebral, hipocampo e gânglios gasserianos. Coleções de células gliais proliferantes, em substituição de neurônios, conhecidas como Nódulos de Babes, eventualmente podem vacuolizar produzindo o aparecimento de lesão espongiiforme (JONES et al., 2000; SMITH, 2006; CFSPH, 2012).

A presença de agrupamento de proteínas virais formando corpúsculos de inclusões citoplasmáticas, denominados corpúsculos de Negri, são frequentemente encontrados no citoplasma de neurônios e células de purkinje em bovinos e no hipocampo de cães. Entretanto, a estrutura nem sempre está presente, uma vez que nem todas as AgV a produzem (JONES et al., 2000; BRASIL, 2009a).

2.7 Diagnóstico

Uma vez que os sinais clínicos causados pela síndrome neurológica não são característicos e podem variar mesmo entre indivíduos da mesma espécie, o diagnóstico da raiva não deve ser baseado apenas em observação clínica, sendo necessária a utilização de testes laboratoriais que identifiquem o vírus ou alguns de seus componentes específicos (OIE, 2014).

Em humanos, o diagnóstico *ante mortem* da raiva requer a utilização de vários testes. A detecção do ácido nucleico viral como a transcrição reversa seguida de amplificação do ácido nucleico viral (RT-PCR) são aplicados em amostras de saliva e líquido cefalorraquidiano (LCR) e biópsias de folículos capilares da nuca. A detecção de anticorpos por métodos como virusneutralização de anticorpos fluorescentes (VNAF) ou teste rápido de inibição de focos fluorescentes (RFFIT) são aplicados em amostras de LCR e soro. A imunofluorescência direta (IFD) é aplicada em amostras de raspado de mucosa lingual e impressões de córnea e prova biológica (PB) de amostra de saliva e LCR. Entretanto, uma vez que essas técnicas possuem

sensibilidade limitada quando aplicadas *in vivo*, o resultado negativo não exclui a infecção pelo RabV (WHO, 2018a; BRASIL, 2020b).

Os testes laboratoriais utilizados para o diagnóstico da raiva no *post mortem* de animais e humanos suspeitos da doença são realizados a partir de amostras do SNC, em que fragmentos do hipocampo (cornos de ammon), tronco cerebral, tálamo, córtex cerebral, cerebelo e medula oblongata são os materiais de eleição. Dos herbívoros os materiais coletados são a medula espinhal, córtex cerebelar e telencéfalo. Esses materiais são acondicionados em caixa isotérmica conservados sob refrigeração, entre 2 a 4°C, ou congelados (BARROS; MARQUES, 2003; BRASIL, 2009a, OIE, 2019b).

A imunofluorescência direta (IFD) associada à prova biológica (PB) por meio da inoculação intracerebral em camundongos ou cultura celular é o procedimento padrão para o diagnóstico da raiva dos herbívoros, realizado nos laboratórios oficiais ou credenciados pelo MAPA (BRASIL, 2009a; 2012; OIE, 2019b).

O diagnóstico diferencial de raiva em herbívoros deve incluir intoxicação com plantas hepatotóxicas, botulismo, listeriose, tétano, encefalite por herpesvirus bovino-5 e polioencefalomalacia, enterotoxemia, intoxicação aguda por chumbo, encefalopatia espongiiforme bovina (BSE) e a paraplexia enzoótica dos ovinos (Scrapie) (FERNANDES, 2001; BARROS; MARQUES, 2003).

2.8 Tratamento

Não existe tratamento para a raiva em animais. No caso da doença em humanos, no Brasil, é realizado um tratamento experimental denominado Protocolo de Recife, baseado no método americano de Milwaukee, que consiste na indução de coma profundo, uso de antivirais e medidas de suporte clínico (BRASIL, 2009ab; 2011; 2020).

Os resultados do protocolo, entretanto, não são efetivos, no Brasil existem apenas dois casos de cura, sendo o primeiro no estado de Pernambuco em 2008 e o segundo no estado do Amazonas, em 2017, sendo recomendado, acima de tudo, os métodos profiláticos (BRASIL, 2009b; 2020; VARGAS; ROMANO; MERCHÁN-HAMANN, 2019).

2.9 Prevenção e controle

2.9.1 Raiva humana

As medidas preventivas da raiva em humanos são divididas nas profilaxias pré-exposição (PPre) e pós-exposição (PPE) realizadas, respectivamente, no caso de atividades

ocupacionais sob risco constante de exposição e naqueles em que houve provável exposição ao RabV em decorrência de agressão por animal suspeito (BRASIL, 2020b; WHO, 2020).

A PPrE consiste na administração de três doses de vacina antirrábica, nos dias 0, 7 e 28, por via intramuscular ou intradérmica seguido da titulação de anticorpos a partir do 14^a dia da última dose com intuito de constatar se houve soroconversão satisfatória ($\geq 0,5\text{UI/ml}$). No caso de titulação resultar em valores menores que $0,5\text{UI/ml}$ uma nova dose deve ser administrada, seguida de reavaliação sorológica após 14 dias. O monitoramento da manutenção da concentração de anticorpos neutralizantes acima do limiar mínimo recomendado é feito por meio da titulação repetida anualmente (BRASIL, 2014; 2020b).

A PPE por sua vez consiste na realização de protocolos que incluem a administração de vacina antirrábica associada ou não à administração de soro ou imunoglobulina antirrábicos (SAR/IGAR), os últimos com o objetivo de fornecer rapidamente anticorpos neutralizantes no local de exposição antes da formação da imunidade humoral induzida pela vacinação. As condutas de profilaxia são realizadas com base no histórico sobre a espécie animal agressora e no nível de exposição sofrido, classificado em leve ou grave (WHO, 2018b; BRASIL, 2020b).

2.9.2 Raiva animal

De modo geral as medidas de prevenção e controle da raiva animal são baseadas na vacinação dos hospedeiros susceptíveis e controle dos reservatórios. O controle da doença no ciclo urbano é de competência do Ministério da Saúde (MS) que por meio do Programa Nacional de Profilaxia da Raiva, executa ações como campanhas de vacinação em massa com periodicidade anual em cães e gatos, além do controle populacional de animais errantes (WHO, 2018b; BRASIL, 2020b).

A vigilância da raiva animal no Brasil, engloba ações desenvolvidas pelo MAPA e MS, que compartilham informações referentes a casos de raiva em animais de interesse à saúde pública como cães, gatos e animais silvestres, incluindo os casos em morcegos hematófagos ou não e entre animais de produção (BRASIL, 2020b). Essa abordagem colaborativa intersetorial, denominada Saúde Única (*One Health*) sumariza a interdependência existente entre saúde pública, sanidade animal e seu vínculo à saúde do ecossistema em que existem (OIE, 2020b).

O MAPA por meio do Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros (PNCRH) é responsável por definir as estratégias que visam a prevenção e controle da doença em rebanhos e proteção da saúde pública, cabendo aos Serviços Veterinários Estaduais (SVE) a operacionalização das ações do programa. Suas estratégias são fundamentadas, na vigilância

epidemiológica, educação em saúde, vacinação de herbívoros domésticos e o controle populacional do morcego hematófago (BRASIL, 2002; 2009a).

Vigilância epidemiológica, no contexto do PNCRH, é definida como a contínua coleta, registro e análise de dados obtidos durante as ações à campo, seguidos da divulgação de informações aos interessados envolvidos, com o objetivo de identificar rapidamente focos da doença e definir estratégias de controle adequadas (THRUSFIELD, 2018d; BRASIL, 2019).

No PNCRH a investigação epidemiológica se dá principalmente por meio da notificação ao SVE da ocorrência de doença, em herbívoros, com quadro clínico compatível com síndrome neurológica, possibilitando a identificação de focos da raiva, por meio do diagnóstico laboratorial. Uma vez que os herbívoros atuam como sentinelas da circulação do RabV, evento que põem em risco a saúde pública, essa notificação tem caráter compulsório, cabendo sanção legal aos produtores rurais que a descumprirem (BRASIL, 2009a; 2013).

As atividades de educação em saúde têm como objetivo a participação efetiva dos produtores rurais em seu papel de notificação tanto da suspeita de raiva, quanto da ocorrência de espoliação por morcegos hematófagos em rebanhos ou existência de abrigos desses morcegos em propriedades. Além disso é realizada orientação sobre a vacinação e/ou uso de pasta vampiricida nos animais espoliados quando necessário. Essas informações são de grande relevância na eficácia do controle da raiva em herbívoros (BRASIL, 2009a).

Duas estratégias de vacinação são utilizadas em caráter compulsório para o controle da doença em herbívoros, a vacinação reativa e a sistemática. A primeira é utilizada em resposta à ocorrência de focos para garantir que uma epizootia não seja desnecessariamente prologada; a segunda utilizada de modo profilático e em caráter temporário, em regiões administrativas consideradas de risco pelo SVE, até que sejam atingidos níveis satisfatórios de controle (BRASIL, 2009a; TIZARD, 2019).

Essa vacinação é realizada com vacina contendo vírus inativado na dose de 2ml por via intramuscular ou subcutânea, sendo administrada preferencialmente naqueles com idade igual ou superior a 3 meses, em que os primovacinados recebem reforço 30 dias após a primeira dose e a manutenção da imunidade é realizada por meio da revacinação anual desses animais (BRASIL, 2002).

No estado do Tocantins, entre 2015 e 2019 a redução na incidência de focos de raiva foi alcançada, entre outras estratégias, pela implementação por parte da Agência de Defesa Agropecuária do estado do Tocantins (ADAPEC-TO), de vacinação sistemática e obrigatória dos herbívoros de todas as idades (Quadro 3), realizada por meio de campanhas durante o mês de novembro junto à vacinação contra a febre aftosa, salvo os primovacinados que, em função

da necessidade de dose de reforço, eram revacinados em dezembro. A suspensão dessas medidas ocorreu apenas no final de 2019 e a partir de 2020 não existem municípios cuja vacinação seja obrigatória no estado, podendo, no entanto, ser livremente realizada (TOCANTINS, 2015; 2017; 2019bc).

Quadro 3 - Calendário referente à vacinação antirrábica em herbívoros implementada em caráter sistemático e compulsório em municípios do estado do Tocantins entre 2015 e 2019.

Municípios	2015	2016	2017	2018	2019
Aparecida do Rio Negro					
Bandeirantes do Tocantins					
Bom Jesus do Tocantins					
Brasilândia do Tocantins					
Brejinho de Nazaré					
Chapada da Natividade					
Colinas do Tocantins					
Lajeado					
Miracema do Tocantins					
Monte do Carmo					
Natividade					
Novo Acordo					
Palmas					
Palmeirante					
Pedro Afonso					
Ponte Alta do Tocantins					
Porto Nacional					
Silvanópolis					
Tocantínia					
Tupiratins					

Fonte: TOCANTINS (2015; 2017; 2019bc).

O controle populacional do morcego hematófago *D. rotundus* é realizado por meio de métodos espécie-específicos, diretos e indiretos, de modo a não causar dano a outras espécies que desempenham importante papel na manutenção do equilíbrio ecológico na natureza (BRASIL, 2009a).

O método indireto pode ser realizado pelo proprietário dos animais, uma vez que não há necessidade de captura do morcego hematófago, sendo a pasta vampiricida aplicada ao redor das feridas causadas pela espoliação. Esse método de controle elimina apenas os morcegos hematófagos agressores, que frequentemente retornam para se alimentar no animal, muitas vezes reabrindo feridas. O procedimento deve ser realizado pelo proprietário do animal,

enquanto houver sinais de espoliação, preferencialmente no final da tarde, mantendo o animal no mesmo local onde estava na noite anterior (BRASIL, 2009a; LORD, 2018).

O método direto, realizado exclusivamente pelo SVE, consiste na captura e aplicação tópica de pasta vampiricida à base de warfarina¹ no dorso do *D. rotundus*. A técnica tira proveito do comportamento meticuloso de higiene pessoal e comunitária do morcego, que quando liberado retorna ao abrigo se juntando a membros específicos de colônia (geralmente os adultos) que ingerem o anticoagulante durante sua higiene comunitária. A captura do *D. rotundus* é realizada preferencialmente próximo à sua fonte de alimentação (captura junto ao curral), em abrigos artificiais (ex.: bueiros, pontes, poços abandonados), nas proximidades de abrigos naturais (ex.: árvores ocas, cavernas, furnas, etc.) ou mediante autorização do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA), no interior desses abrigos (BRASIL, 2009a; STREICKER et al. 2012; LORD, 2018).

Entre 2010 e 2019 foi realizada pela ADAPEC-TO a captura e aplicação da pasta vampiricida em 9.763 espécimes do *D. rotundus*, sendo a maioria a partir de 2015, principalmente nos municípios de Paranã (738), Ponte Alta do Tocantins (707), Jaú do Tocantins (704), Miracema (458), Monte Santo do Tocantins (409), Monte do Carmo (405), Dianópolis (385), Gurupi (367), Couto Magalhães (338), Natividade (266), Santa Tereza do Tocantins (248) e Colinas do Tocantins (229), responsáveis por 61,47% da população de morcegos capturados nesse período. O controle do transmissor juntamente à implementação da vacinação sistemática em herbívoros contribuiu na redução de 83,50% do número de casos de raiva nesses animais no estado (BRASIL, 2020a, TOCANTINS, 2020a).

Juntamente à captura de morcegos hematófagos, realizada em caráter contínuo, são realizados o cadastramento e vigilância nos abrigos, em que uma amostra de 10% dos morcegos capturados é encaminhada para pesquisa laboratorial do vírus visando a identificação da circulação do RabV nas colônias do *D. rotundus* e atuação do SVE em tempo oportuno, ou seja, antes da ocorrência de casos em herbívoros (BRASIL, 2002; 2009a).

No Tocantins foi identificada a circulação do RabV em 2015, no município de Ponte Alta do Tocantins, em 2016 nos municípios de Goianorte, Tocantínia e Lajeado, em 2017 nos municípios de Aparecida do Rio Negro, Talismã, Araguacema, Santa Tereza do Tocantins e Goianorte e em 2018 em Aparecida do Rio Negro e Talismã (TOCANTINS, 2020a).

A condução de medidas sanitárias em focos de raiva nos herbívoros executadas pelos SVE, é realizada de acordo com um dos dois modelos pré-estabelecidos, escolhidos com base

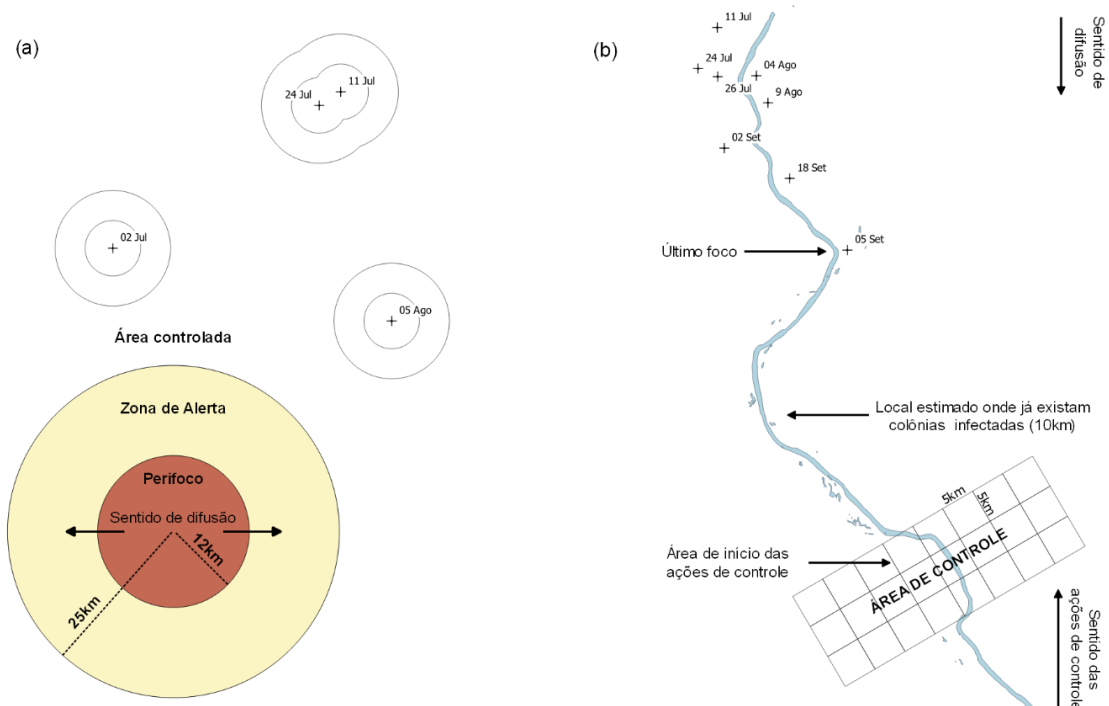
¹ Substância anticoagulante de ação lenta da classe dos dicumarínicos

nas informações relacionadas à distribuição espacial e temporal da ocorrência da doença. Sendo que as ações de vacinação antirrábica e intensificação do controle do *D. rotundus* devem ser executadas sempre em sentido opostos à dispersão da epizootia (BRASIL, 2009a).

O modelo de círculos concêntricos (Figura 3a) é utilizado quando não se pode estabelecer um padrão no sentido de dispersão da raiva. Nesse modelo as ações de vacinação assim como de controle do morcego hematófago são realizadas nas áreas focal e perifocal que abrange todas as propriedades localizadas em um raio de até 12km a partir do foco inicial (BRASIL, 2009a).

O modelo de bloqueio linear (Figura 3b) é utilizado quando é possível observar um padrão na ocorrência de focos, geralmente seguindo o curso de um rio, cadeia montanhosa ou ainda ao longo de uma rodovia ou ferrovia em função da disponibilidade de abrigos que esses proporcionam. Nesse modelo, um bloqueio é estabelecido sobre a rota prevista para a epizootia, de modo a antecipar tanto sua direção quanto velocidade de difusão. Para isso recomenda-se o estabelecimento do bloqueio à pelo menos 10km do último caso ocorrido, considerando uma velocidade de difusão de 20km/ano. Entretanto, tendo em vista que essa velocidade pode oscilar entre 10 a 50km/ano, o bloqueio deve ser estabelecido mais adiante (LORD et al., 1980; BRASIL, 2009a; LORD, 2018).

Figura 3 - Métodos de atuação em focos de raiva em herbívoros. (a) Modelo de círculos concêntricos. (b) Modelo de bloqueio linear.



Fonte: BRASIL (2009a); LORD (2018). Editado pelo Autor

2.10 Modelagem preditiva

Modelagem preditiva, de modo geral, pode ser definida como o desenvolvimento de ferramentas ou modelos matemáticos que produzam previsões acuradas (KUHN, JOHNSON, 2013). Seu emprego em epidemiologia permite, entre outras funções, estimar a velocidade de propagação e difusão espacial de epidemias, sua amplitude, predizer seu curso e as populações sob potencial risco de doença, auxiliando na tomada de decisão por parte dos gestores sanitários (BRASIL, 2006; GOMES, et al., 2007; THRUSFIELD, 2018c).

A detecção e o controle efetivo de doenças pelas autoridades sanitárias devem considerar os padrões espaciais de sua ocorrência além dos fatores de risco associados. Para isso é necessária eficiência no gerenciamento e análise dos dados obtidos durante a vigilância epidemiológica, o que não reflete a realidade dos sistemas vigilância em sanidade animal no Brasil (PFEIFFER, 2008ac; SANTOS et al., 2014). A utilização de Sistemas de Informações Geográficas (SIG), na maior parte dos sistemas modernos de informação de doenças, reflete o reconhecimento da importância da análise espacial no controle das enfermidades (PFEIFFER, 2008ac; THRUSFIELD, 2018b).

Os SIG são sistemas de computador utilizados para coletar, armazenar, gerenciar, analisar e apresentar informações geográficas. Sua utilização possibilita a realização de análises complexas por meio da integração de dados de diversas fontes e sua manipulação, recorrendo a múltiplos recursos como linguagem de programação, lógica booleana, sensoriamento remoto, modelagem matemática e de processos e geoestatística, fazendo dos SIG uma ferramenta essencial na modelagem espacial de risco (BRASIL, 2006; PFEIFFER, 2008c).

Os métodos de modelagem da estimativa espacial do risco de doenças podem ser divididos em duas categorias, os modelos denominados *Data-driven* que se caracterizam pelo uso de métodos estatísticos para definir a relação entre os fatores de risco e o risco da doença como variável resposta; e os *Knowledge-driven* que utilizam o conhecimento existente sobre as relações causais associadas para determinar o risco da doença (PFEIFFER, 2008c).

No Brasil, alguns pesquisadores têm utilizado os SIG na elaboração de modelos preditivos que auxiliam no controle da raiva em herbívoros. Gomes et al. (2010) por meio de modelo do tipo *Data-driven* caracterizaram a influência dos fatores ambientais e densidade bovina no risco de ataque do *D. rotundus* à bovinos. Dias et al. (2011) e Braga et al. (2013) estimaram o risco de ocorrência da doença, por meio de modelos do tipo *Knowledge-driven*.

Vantagens e desvantagens podem ser apontadas em ambos os métodos, de modo geral nos modelos *Data-driven*, podem ser incorporadas funções de dependência espacial, produzindo estimativas quantitativas de risco, além dos pesos relativos aos fatores de risco, entretanto, esses modelos são altamente sensíveis à qualidade dos dados utilizados. Os modelos *Knowledge-driven*, por sua vez, embora não sejam *a priori* úteis na identificação de fatores de risco, podem ser utilizados para simular a dinâmica de transmissão de doenças, por meio da alteração do status de infecção dos rebanhos ou indivíduos (PFFEIFER, 2008d; KUHN, JOHNSON, 2013).

O emprego de modelos preditivos espaciais no processo de avaliação e gerenciamento de risco de doenças tem se tornado comum nos últimos anos, em virtude da necessidade de tomada de decisões baseadas em evidências e do conhecimento dos riscos envolvidos. Febre aftosa, influenza aviária e a COVID-19 são exemplos de doenças cujos programas de intervenção se beneficiam da aplicação de modelos preditivos (PFFEIFER, 2008ad; SANTOS et al., 2017; GULIYEV, 2020).

Tratando-se da raiva transmitida pelo *D. rotundus*, uma vez que a implementação de um programa de erradicação é insustentável, pois métodos de imunização parecem estar fora do alcance dos morcegos hematófagos e a extinção do transmissor não é recomendada, técnicas de modelagem devem ser implementadas no aprimoramento das ações de controle (MAYEN, 2003; SANTOS et al., 2007; BRASIL, 2009a; LORD, 2018).

3 OBJETIVOS

Objetivo geral:

Desenvolver um modelo preditivo do risco de transmissão do vírus rábico (AgV3) aos herbívoros domésticos pelos morcegos hematófagos da espécie *Desmodus rotundus*, no estado do Tocantins, Brasil.

Objetivos específicos:

Obter uma área de treino adequada, por meio de critério espaço-temporal, que permita o desenvolvimento e validação do modelo preditivo.

Propor, no âmbito do Programa Estadual de Controle da Raiva em Herbívoros (PECRH) do estado do Tocantins, a adoção de medidas de controle direcionadas às áreas de maior risco da ocorrência de focos da doença, de acordo com a classificação pelo modelo.

4 METODOLOGIA

4.1 Modelagem preditiva do risco

A probabilidade de transmissão da raiva aos herbívoros foi estimada por meio de estudo observacional do tipo transversal, baseado na associação entre exposição e difusão da doença por método do tipo *knowledge-driven* que produz escores de risco semi-quantitativos (THRUSFIELD, 2018c). O risco foi inicialmente estimado por meio de questionário contido em ambiente SIG, cujas respostas referem-se aos conceitos de receptividade e vulnerabilidade propostos por Dias et al. (2011), os quais geraram escores qualitativos à nível de propriedade rural.

O preenchimento desse foi realizado internamente por meio de operações espaciais entre os diversos planos de informação (camadas) utilizando lógica booleana e consultas à base de dados por meio de expressões condicionais tipo *Structured Query Language* (SQL). Posteriormente, os escores gerados foram convertidos em quantitativos e utilizados no processo de inferência espacial geostatística.

4.1.1 Seleção espaço-temporal da área de treino

A seleção da área de treino do modelo preditivo foi baseada em dois critérios: o primeiro, por meio da elaboração de diagrama de controle, com objetivo de detectar o ano da série temporal de 2005 a 2018, em que houve a maior intensidade e concentração de focos de raiva em herbívoros, no estado do Tocantins, acima do limite máximo esperado; o segundo, por meio da análise da distribuição espacial dos focos no ano epizootico, foi selecionado o conjunto de municípios contíguos com a maior proporção de focos ocorridos no período.

Os dados para elaboração dos diagramas de controle da raiva em herbívoros foram extraídos da base de dados do painel interativo do Sistema Nacional de Informação Zoossanitária (SIZ) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), referente ao período de 2005 a 2018.

O diagrama de controle foi construído baseado no método do 3º quartil (BRAZ; ANDREOZZI; KALE, 2006) em que, após consolidação dos dados em planilha eletrônica do *software* Microsoft Excel®, o tempo (ano) foi representado no eixo horizontal e o número de focos de raiva no eixo vertical. O diagrama foi definido graficamente por dois elementos: o canal endêmico e a frequência de focos ocorridos entre 2005 e 2018, sendo o primeiro composto por três curvas: limite mínimo esperado (L_{MinE}), índice endêmico (I_E) e limite máximo esperado (L_{MaxE}) (GASE; PEREZ, 2006; OPAS, 2010).

Para melhorar a sensibilidade de detecção da elevação do número de focos, os limites máximo e mínimo esperados, bem como o índice endêmico, foram obtidos pelo cálculo dos quartis a cada cinco anos retrospectivos não epidêmicos, sendo considerados como epidêmicos para o cálculo aqueles anos com número de focos acima do terceiro quartil do conjunto de dados da série temporal de 2005 a 2018. Os cálculos foram realizados por meio do *software* R[®], versão 3.6.1, 2019, em que o primeiro quartil (Q_1) representou o $L_{Min}E$, a mediana (Q_2) representou o I_E e o terceiro quartil (Q_3) representou o $L_{Max}E$ (GASE; PEREZ, 2006; MEDRONHO; PEREZ, 2006; OPAS, 2010).

Após a identificação do ano de maior intensidade epizootica, os dados referentes aos focos de raiva por município, ocorridos nesse período foram adquiridos junto à Agência de Defesa Agropecuária do Estado do Tocantins (ADAPEC-TO). Foram obtidos no endereço eletrônico da Secretaria Estadual de Planejamento do Estado do Tocantins (SEPLAN-TO) os arquivos vetoriais referentes as fronteiras administrativas dos municípios do estado.

Ambos foram importados para um sistema de informações geográficas (SIG) com *datum* SIRGAS 2000 e projeção em coordenadas geográficas no *software* QGIS[®] 3.4.10, sendo os focos de raiva representados na forma de pontos pela camada denominada “Focos de raiva” e as fronteiras administrativas dos municípios representadas na forma de polígonos pela camada denominada “Limites municipais”.

Em seguida, por meio de análise exploratória espacial, foi selecionado o grupo de municípios contíguos que possuíam o maior número de focos, com objetivo de obter uma área de treino com boa sensibilidade à detecção de focos, para a modelagem de risco.

4.1.2 Coleta e pré-processamento dos dados

Foram adquiridos, junto à ADAPEC-TO, os dados de propriedades rurais criadoras de herbívoros, abrigos de morcegos hematófagos cadastrados e morcegos positivos para raiva por abrigo, referentes a todo o estado e período epizootico selecionado.

A planilha contendo os dados de propriedades rurais foi importada para o SIG anteriormente criado visando sua representação espacial na forma de pontos. A camada então denominada “Propriedades rurais” foi formatada contendo tabela de atributos conforme o Quadro 4, sendo os campos de 4 a 13 e de 14 a 17 referentes aos caminhos das árvores de cenário baseadas nos conceitos de receptividade e vulnerabilidade.

Quadro 4 - Lista de variáveis contidas na tabela de atributos da camada Propriedades rurais.

Nº	Nome	Descrição	Atributo
1	NOME_PROP	Nome da propriedade rural	Texto
2	LAT	Latitude em GMS	Numérico contínuo
3	LON	Longitude em GMS	Numérico contínuo
4	N_HERB	Quantidade de herbívoros cadastrados	Numérico discreto
5	HERB_BIN	Presença de herbívoros?	Binário (1/0)
6	DENS_HERB	Quantidade de herbívoros por km ²	Herbívoros por km ²
7	DENS_BIN	Densidade herbívora?	Alta/Baixa
8	AREA_INFL	Sob área de influência de abrigo?	Binário (1/0)
9	ALT_M	Altitude média calculada na célula da grade	Metros
10	DECL_G	Valor máximo da declividade calculada na célula da grade	Ângulo de inclinação
11	VEG_KM2	Área de vegetação arbórea calculada na célula da grade	Vegetação por Km ²
12	AMB_BIN	Presença de fatores ambientais?	Binário (1/0)
13	R_RECEP	Classificação do risco para receptividade	Desprezível/Baixa/Média/Alta
14	MH_BIN	Presença de morcego hematófago positivo para raiva em abrigo?	Binário (1/0)
15	FOCO_R	Foco anterior a 10 km de distância com rota?	Binário (1/0)
16	ALT_R	Alteração ambiental a 10 km de distância com rota?	Binário (1/0)
17	R_VULNE	Classificação do risco para vulnerabilidade	Desprezível/Baixa/Média/Elevada
18	RISCO	Risco estimado para a propriedade	Desprezível/Baixo/Médio/Elevado
19	ESCORE	Escore numérico do risco	1/2/3/4

Fonte: Autor.

Após a importação de planilha e composição da camada denominada “Abrigos”, referente aos abrigos de morcegos hematófagos da espécie *Desmodus rotundus*, visando sua representação espacial na forma de pontos no QGIS®, a mesma obteve tabela de atributos conforme o Quadro 5.

Quadro 5 - Lista de variáveis contidas na tabela de atributos da camada Abrigos de morcegos hematófagos.

Variável	Descrição	Atributo
N_ABRIGO	Número de cadastro do abrigo	Numérico
LAT	Latitude em GMS	Numérico
LON	Longitude em GMS	Numérico
ABRIG_CAT	Categoria de abrigo cadastrado	Natural/Artificial
TIPO_ABR	Tipo de abrigo	Árvore/Caverna/outros
DATA_ACAO	Data da ação de controle populacional	Data (dd/mm/aaaa)
MH_CAP	Morcegos hematófagos capturados na ação	Numérico
RESULT_DIAG	Diagnóstico laboratorial da amostra de morcegos hematófagos capturados	Binário (1/0)

Fonte: Autor.

No endereço eletrônico da SEPLAN-TO foram adquiridas as bases cartográficas vetoriais relacionadas a malha rodoviária, ferroviária e hidrográfica do estado. Foram adquiridas ainda, no endereço eletrônico do MapBiomas (Projeto de Mapeamento Anual da Cobertura e Uso do Solo no Brasil), os mapas da coleção 4.1 referente aos biomas Amazônia e Cerrado do país, com pixel de 30x30m, que possuem as informações de cobertura e uso do solo referente ao período de 1985 a 2018 separadas em bandas (MAPBIOMAS, 2020).

Os mapas dos biomas foram unidos por meio da ferramenta *Mesclar*, no QGIS® e recortados pelos limites do estado do Tocantins. A partir da camada resultante, denominada “Uso do solo” foram extraídas as classes formações florestais e pastagem, que após reclassificadas para o formato binário (em que os pixels referentes à classe atribui-se valor “1” e os demais valor “0”) foram compostas as camadas *raster* “Formações florestais” e “Pastagens”, respectivamente.

Para representação do relevo foram utilizadas 38 imagens da *Shuttle Radar Topography Mission* (SRTM) adquiridas no endereço da USGS, com pixel de 30x30m. Após geoprocessamento por meio de mesclagem em mosaico e recorte correspondente ao estado do Tocantins, foram compostas duas camadas *raster*, uma denominada “MDE Altitude” contendo os dados de altitude; e a outra, após realização de cálculos pela ferramenta MDE (Modelo Digital de Elevação) do QGIS®, denominada “MDE Declividade” contendo os dados de declividade expressos em graus.

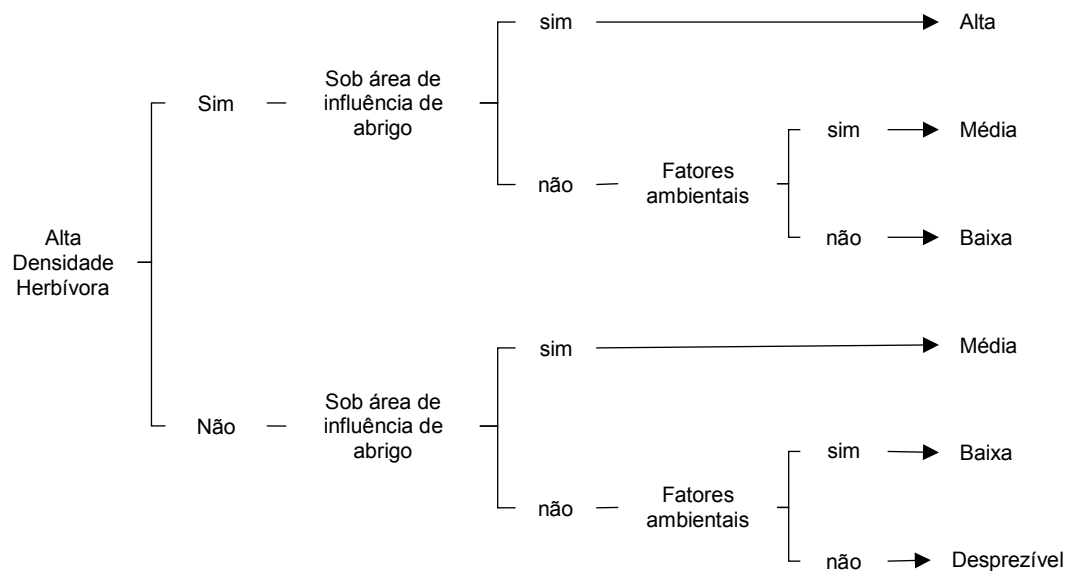
4.1.3 Modelagem da receptividade

Receptividade é definida pelo conjunto de variáveis intrínsecas ao ecossistema que permitem a manutenção e difusão do morcego hematófago *D. rotundus*, sendo determinadas pela disponibilidade de abrigo e alimento (BRAGA et al., 2014).

Para estimar a probabilidade da circulação do vírus rábico pela receptividade foi utilizada uma adaptação da árvore de cenário proposta por Dias et al. (2011), na qual os campos referentes à presença de herbívoros e tipo de exploração animal (intensiva ou extensiva) contidos na árvore original foram substituídos pelo referente à densidade herbívora (alta ou baixa) visando uma estimativa dessa variável regionalmente.

Os fatores ambientais utilizados foram representados pelas variáveis: altitude, declividade e formações florestais, contidos respectivamente nas camadas “MDE Altitude”, “MDE Declividade” e “Formações florestais” (Figura 4).

Figura 4 - Árvore de cenário utilizada para estimar o risco de transmissão da raiva aos herbívoros devido à receptividade.



Fonte: Adaptado de DIAS et al. (2011).

4.1.3.1 Densidade herbívora

Foi gerada uma grade hexagonal composta por 20.658 células de espaçamento entre arestas de 4km de modo a cobrir todo o estado, a qual foi preenchida com os dados de rebanho herbívoro (N_HERB) da camada “Propriedades rurais”, por meio da ferramenta *Unir atributos pela localização (sumário)* e com a área de pastagem da camada “Pastagens” (banda referente

ao ano epizootico selecionado), por meio da ferramenta *Estatísticas zonais* do QGIS®. A densidade herbívora foi obtida por meio da Equação 1:

$$\rho_{herb} = \frac{\sum_{i=1}^h}{\sum_{i=1}^n 9e^{-4}} \quad (1)$$

em que: h é o número de herbívoros domésticos em cada hexágono, n o número de pixels referentes à pastagem sob cada hexágono e $9e^{-4}$ é o valor referente a área dos pixels (30x30m) em quilômetros quadrados (km²). O valor resultante foi posteriormente migrado para o campo DENS_HERB do questionário por meio da ferramenta *Unir atributos pela localização (sumário)*.

Em seguida, com o objetivo de converter a referida variável em binária e preencher o campo DENS_BIN do questionário foi introduzida na calculadora de atributos do QGIS® expressão condicional SQL (Apêndice A1), que considerou as áreas com rebanho acima do limiar definido como de alta densidade, sendo as demais consideradas com baixa densidade.

O estabelecimento do limiar foi realizado por meio de metodologia que utilizou a análise ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para prever as áreas sob ataque de morcegos hematófagos (variável resposta) por meio da densidade herbívora (variável preditora). Para isso foi utilizado um conjunto de dados de treino (*training dataset*) georreferenciados das propriedades rurais do estado do Tocantins obtidos pela ADAPEC-TO, por meio de questionário aplicado aos produtores rurais durante a declaração de rebanho referente ao 2º semestre de 2018, contendo informações sobre a notificação de ataques do *D. rotundus* e número de herbívoros existentes no período.

A utilização desse conjunto de dados se justificou pela não existência daqueles referentes à 2015 uma vez que a execução desses inquéritos pela ADAPEC-TO iniciou-se a partir do 2º semestre de 2018. A diferença temporal, entretanto, não causou viés no presente estudo pois as variáveis preditora e resposta eram do mesmo período.

Após a migração do *training dataset* para a grade hexagonal foi realizado cálculo da densidade herbívora por meio da Equação 1, utilizando o quantitativo de rebanho (N_HERB) e a banda da camada “Pastagens” referentes à 2018, assim como foi computado o número de propriedades que notificaram ataque de morcegos em cada célula da grade, por meio da ferramenta *Contar pontos no polígono* do QGIS®. Os valores da contagem foram convertidos

em binários, de modo que “1” representou a presença e “0” a ausência de ataques dos morcegos aos herbívoros por célula.

Em seguida procedeu a análise ROC no *software* R[®] versão 3.6.1 (R Core Team, 2019), por meio da função *coords* do pacote *pROC* (ROBIN, 2011), que indicou o limiar apropriado baseado nos valores de sensibilidade e especificidade obtidos.

4.1.3.2 Área de Influência dos abrigos de morcegos hematófagos

Para representar a área provável de sobrevoo dos morcegos hematófagos foram utilizados círculos com raio de 10 km (*buffer*) ao redor dos abrigos, criados por meio da ferramenta *Buffer* do QGIS[®]. Os círculos foram recortados pelas isolinhas contornos referentes à altitude desses, geradas a partir da camada “MDE Altitude” por meio da ferramenta *Contorno* do QGIS[®] (ROCHA; DIAS, 2020). Os círculos foram utilizados para selecionar as propriedades sob área de influência dos abrigos, por meio de consulta espacial, em que o *buffer* interceptou os pontos da camada “Propriedades rurais”. Após a seleção dos pontos, por meio da calculadora de atributos, foi preenchido o campo AREA_INFL (área de influência dos abrigos) com “1” para os pontos selecionados e “0” para os demais.

4.1.3.3 Fatores ambientais favoráveis à presença de abrigos

Os dados de altitude e declividade das camadas *raster* “MDE Altitude” e “MDE Declividade” foram migrados para a grade por meio da ferramenta *Estatísticas zonais* que calculou o valor médio para altitude e valor máximo para declividade na posição de cada célula da grade. Para obter a área de formações florestais (km²) sob cada célula da grade a partir da camada “Formações florestais” (banda referente ao ano epizoótico selecionado), utilizou-se a equação 2:

$$A_{forest} = \sum_{i=1}^f 9e^{-4} \quad (2)$$

sendo: f o número de pixels, referentes à classe formações florestais, interceptados por cada célula da grade e $9e^{-4}$ o valor referente a área do pixel, em quilômetros quadrados.

Após o preenchimento dos dados referentes a altitude, declividade e formações florestais da grade, esses foram migrados, respectivamente, para os campos ALT_M, DECL_G e VEG_KM2 do questionário por meio de união de atributos pela localização.

Com o objetivo de preencher o campo AMB_BIN, referente à presença de fatores ambientais, foi utilizada expressão condicional SQL (Apêndice A2) que uniu os campos ALT_M, DECL_G e VEG_KM2 em uma variável dicotômica. Os fatores ambientais foram considerados presentes quando pelo menos uma das variáveis obteve valor acima dos limiares estabelecidos.

De modo semelhante à densidade herbívora, os limiares estabelecidos para os fatores de paisagem foram definidos por meio de análise ROC, comparando as variáveis altitude e declividade com a presença de abrigos relacionados ao relevo (cavernas, furnas), e formações florestais com a presença de abrigos relacionados à vegetação (árvores ocas). Para isso a grade hexagonal estadual foi preenchida com os valores referentes a essas variáveis conforme metodologia explanada anteriormente.

A seguir foi calculado o número de abrigos naturais em cada célula da grade, por meio da contagem de pontos por polígono, seguido de sua conversão em valor binário, onde “1” indicou a presença e “0” ausência de abrigos nas células. A análise ROC procedeu-se no software R[®], considerando os fatores de paisagem como variáveis preditoras e os abrigos naturais cadastrados como variáveis resposta.

4.1.3.4 *Estimativa da receptividade*

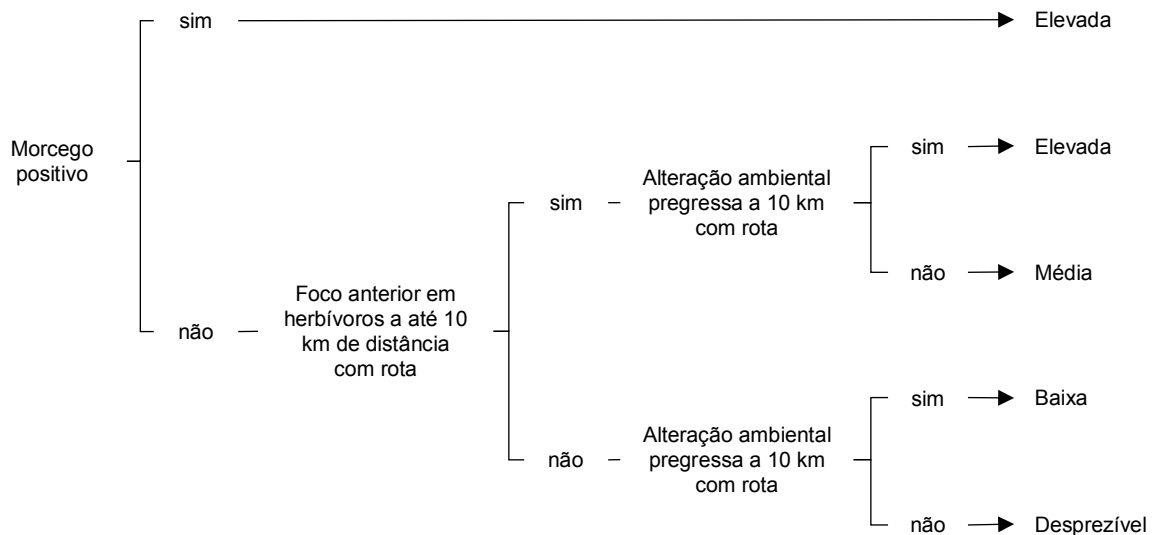
Finalmente, visando preencher o campo R_RECEP referente ao nível de risco baseado na receptividade, foi introduzida na calculadora de atributos do QGIS[®] expressão condicional SQL (Apêndice A3) visando classificação da receptividade conforme a árvore de cenário específica (Figura 4).

4.1.4 Modelagem da vulnerabilidade

Por vulnerabilidade entende-se o conjunto de variáveis relativas à capacidade de ingresso do morcego hematófago em uma determinada área e a possibilidade de migração para novas áreas. Seus determinantes incluem fatores antrópicos que condicionam alterações ambientais como inundações, desmatamentos para finalidades diversas; além de fatores que apontem à circulação viral tais como casos de raiva em herbívoros e quirópteros (DIAS et al., 2011; BRAGA et al., 2014).

A estimativa da probabilidade de circulação do vírus baseada na vulnerabilidade foi fundamentada na árvore de cenário conforme Dias et al. (2011), em que a variável selecionada para representar alterações ambientais foi a supressão da vegetação arbórea nativa (Figura 5).

Figura 5 - Árvore de cenário utilizada para estimar o risco de transmissão da raiva aos herbívoros devido à vulnerabilidade.



Fonte: DIAS et al., (2011).

4.1.4.1 Morcegos positivos no abrigo

Os dados sobre a presença de morcegos hematófagos positivos nos abrigos foram extraídos da variável RESULT_DIAG (Resultado do teste diagnóstico) contida na camada “Abrigos” (Quadro 5), após a aplicação de um filtro visando manter apenas os abrigos com morcegos com resultado positivo para raiva. O campo foi migrado para a tabela de atributos da camada de pontos “Propriedades rurais”, por meio da seleção dos pontos de propriedades interceptados pelo *buffer* recortado pelo relevo, a partir desses abrigos. Desse modo foi preenchido o campo MH_BIN, com “1” para os pontos selecionados (com presença de morcegos hematófagos positivos) e “0” para os demais (sem morcegos positivos).

4.1.4.2 Rota de focos a até 10km de distância

O preenchimento do campo FOCO_R foi realizado por meio de consulta espacial utilizando duas camadas de referência. A primeira composta por *buffers* com raios de 10 km a partir da camada de pontos “Focos de raiva”, recortados por isolinhas geradas pela ferramenta *Contorno* do QGIS® utilizando a camada “MDE Altitude”, em que foi considerado para recorte o valor de relevo referente ao 3º quartil (75%) do rol de pixels da camada contidos na área de cada *buffer*. A segunda camada nomeada “Rotas MH” composta por um conjunto de *buffers* de 2 km a partir dos rios, represas, malha rodoviária e ferroviária, recortados por isolinhas de

altitude de modo semelhante ao anterior. A essa última foi incorporada uma réplica dos *buffers* referentes à área de influência dos abrigos, que já consideram a altitude (DIAS et al., 2011).

Uma vez criadas as camadas de referência, as propriedades selecionadas a partir do *buffer* com raio de 10 km dos focos e o resultado dessa seleção interceptado pela camada “Rotas MH” (Rotas do morcego hematófago) tiveram o campo FOCO_R preenchido, por meio da calculadora de atributos, com o valor “1” e os demais sendo preenchido com “0”.

4.1.4.3 Rota de alterações ambientais a até 10km de distância

Para detectar a ocorrência de alterações ambientais (desmatamento) entre o ano epizoótico e seu antecessor foram obtidas as proporções de uso do solo, em relação à cada hexágono da grade, para a classe formações florestais, representada pela camada “Formações florestais” referente a esses anos, por meio da ferramenta *Estatísticas zonais* do QGIS®. O cálculo foi realizado por meio da Equação 3:

$$P_{forest} = \frac{\sum_{i=1}^f}{\sum_{i=1}^n} \quad (3)$$

em que: f é o número de pixels referente à classe de uso do solo e n é o número de pixels sob a área do hexágono.

Assim, a detecção da presença de alterações ambientais entre os períodos considerados, foi realizada utilizando a estatística I do diferencial local de Moran (*Differential Local Moran's I*), no software GeoDa® versão 1.14.0 (ANSELIN, 2019). O teste permite a detecção de agrupamentos (*clusters*) de alterações ambientais no espaço-tempo entre os períodos considerados, sendo calculada por meio da Equação 4 (ANSELIN, 2018):

$$I_{D,i} = c(P_{i,t} - P_{i,t-1}) \sum_j w_{ij}(P_{j,t} - P_{j,t-1}) \quad (4)$$

sendo: c a constante, P_i é a proporção de uso do solo da variável P no hexágono i , P_j o valor de P nos hexágonos vizinhos (j), w_{ij} é a matriz de contiguidade espacial, t e $t - 1$, são, respectivamente, os anos epizoótico e seu antecessor. Para o cálculo de w_{ij} foram considerados apenas os vizinhos de 1ª ordem, em que para a grade hexagonal é possível a presença de até seis vizinhos.

O valor da estatística $I_{D,i}$ equivale ao coeficiente angular de uma regressão linear e varia de -1 a 1, em que valores abaixo e acima de zero indicam respectivamente autocorrelação espacial negativa e positiva (ANSELIN, 2018). A visualização do grau de autocorrelação espaço-tempo e interpretação dos clusters foi realizada por meio do *Diferential LISA map* e do diagrama de dispersão de Moran (*Moran's Scatterplot*) de acordo com o Quadro 6.

Quadro 6 - Interpretação do escore de agrupamento de alterações ambientais detectadas por meio de grade hexagonal utilizando a estatística I do diferencial local de Moran.

Alto - Alto	Locais com grandes aumentos em P_{forest} cercados por locais situação semelhante.
Baixo - Baixo	Locais com grandes reduções em P_{forest} cercados por locais com situação semelhante.
Alto - Baixo	Locais com grandes aumentos em P_{forest} cercados por locais com situação oposta e vice-versa (<i>outliers</i>).
Baixo - Alto	

Fonte: Adaptado de ANSELIN (2018).

Desse modo, utilizando o centroide dos *clusters* identificados como Baixo-Baixo e Baixo-Alto foram gerados *buffer* com raio de 10 km, os quais foram utilizados para consulta espacial, em que as propriedades interceptadas por esses e pela camada “Rotas MH”, tiveram o campo preenchido com “1” e as demais com “0” (DIAS et al., 2011).

4.1.4.4 Estimativa da vulnerabilidade

Após preenchidos os campos do questionário referentes à árvore de cenário foi inserida na calculadora de atributos expressão condicional SQL (Apêndice A4) com o objetivo de preencher o campo R_VULN e classificar o risco baseado na vulnerabilidade conforme árvore de cenário específica (Figura 5).

4.1.5 Estimativa qualitativa do risco de transmissão da raiva aos herbívoros

A classificação do risco de transmissão do vírus rábico aos herbívoros foi obtida pela associação entre as árvores de cenário da receptividade e vulnerabilidade, por meio da matriz de associação proposta por Dias et al. (2011) que produziu um escore qualitativo variando de desprezível a alto (Figura 6).

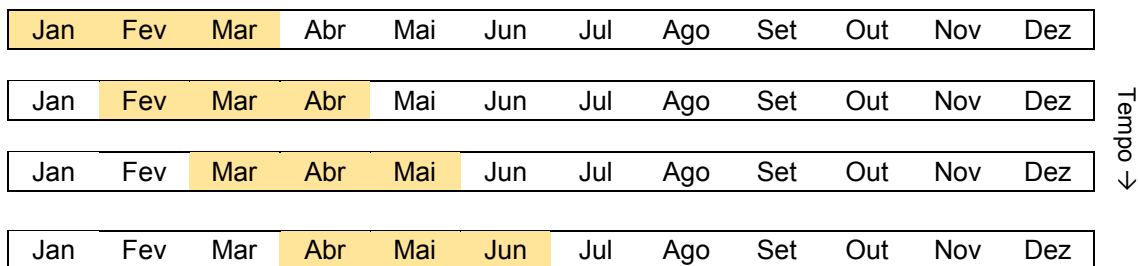
Figura 6 - Matriz de estimativa qualitativa do risco de transmissão do vírus rábico aos herbívoros por meio da vulnerabilidade e receptividade.

		Receptividade			
		Desprezível	Baixa	Média	Alta
Vulnerabilidade	Desprezível	Desprezível	Baixo	Baixo	Médio
	Baixa	Baixo	Baixo	Médio	Médio
	Média	Baixo	Médio	Médio	Alto
	Alta	Médio	Médio	Alto	Alto

Fonte: DIAS et al. (2011).

Para isso foram utilizadas expressões condicionais SQL (Apêndice A5) que preencheram o campo RISCO do questionário, obtendo desse modo o risco para cada propriedade rural. As estimativas foram realizadas considerando um lapso temporal de 90 dias, baseados nas diretrizes do PNCRH quanto ao prazo para encerramento de um foco, com incremento (*lag*) de um mês entre as estimativas, resultando em grupos de séries espaço-temporais de risco (Figura 7)

Figura 7 - Representação parcial do agrupamento temporal das estimativas do risco de transmissão da raiva aos herbívoros domésticos.



Fonte: Autor.

4.1.6 Análise e interpolação geoestatística do risco

Interpolação geoestatística é definida pela utilização de estimativas pontuais para inferência da distribuição e variabilidade espacial do fenômeno em estudo, por meio do ajuste de modelos matemáticos de correlação espacial entre essas amostras (PFEIFFER, 2008d; YAMAMOTO; LANDIM, 2013).

Sendo assim, para obtenção do risco em uma superfície espacial contínua, as séries espaço-temporais foram utilizadas para interpolar a probabilidade de ocorrência da raiva nas regiões não estimadas. Para isso, foi inserida na calculadora de atributos do QGIS® expressão condicional SQL (Apêndice A6) que preencheu o campo ESCORE do questionário com escores

ordinais numéricos de acordo com o campo RISCO, de modo que as classificações 1, 2, 3 e 4 representassem os riscos desprezível, baixo, médio e alto, respectivamente.

Em seguida, os dados referentes às séries espaço-temporais de risco foram importados para o *software* R[®] versão 3.6.1 (R Core Team, 2019) onde se realizou uma análise exploratória, para se obter a estatística descritiva. Foram obtidos ainda os coeficientes de assimetria e curtose por meio das funções *skewness* e *kurtosis* do pacote *e1071* (MEYER et al, 2019) assim como a verificação de normalidade pelo teste de *Shapiro-Wilk* por meio da função nativa *shapiro.test()*.

Para fim dos cálculos geoestatísticos assumiu-se a hipótese intrínseca, na qual se estabeleceu que o risco de transmissão da raiva aos herbívoros ($R(x)$) é resultado de processo composto cuja média é constante, ou seja, não depende da localização, apenas da distância entre as propriedades. Desse modo pôde-se formar pares de pontos com distância aproximada e estimar a correlação entre eles (BIVAND; PEBESMA; GOMES-RUBIO, 2013).

Assim, após migração desses dados para o *software* GS+[®] versão 7.0 (ROBERTSON, 2008), foram realizadas as seguintes etapas: análise semivariográfica, ajuste de modelo ao semivariograma experimental, validação cruzada e interpolação do risco.

Na primeira etapa a verificação da presença de anisotropia, ou seja, variações no risco em função da direção, foi realizada por meio da construção de semivariogramas de superfície que possibilitaram a visualização dos eixos de maior e menor continuidade espacial. Constatada direção de maior continuidade espacial, essa foi adotada para o cálculo dos semivariogramas experimentais (LANDIM, 2006). No presente estudo foi considerada apenas a anisotropia geométrica, representada no semivariograma por um patamar constante de diferentes alcances (YAMAMOTO; LANDIM, 2013).

Os semivariogramas experimentais são modelos gráficos utilizados para mensurar o grau de dependência espacial entre dados geoposicionados em diferentes intervalos de distância crescentes (*lag*) (FERREIRA, 2016) e definidos graficamente pela distância (h) representada no eixo x e a semivariância $\gamma(h)$ no eixo y , sendo o último definido pela Equação 5 (PFEIFFER, 2008d):

$$\gamma(h) = \frac{1}{2N(h)} \sum_{i=1}^{N(h)} [R(x_i) - R(x_i + h)]^2 \quad (5)$$

em que: $N(h)$ é o número de pares de pontos separados por uma distância h , $R(x_i)$ e $R(x_i + h)$ os valores do risco estimados para os pontos nas posições x_i e $x_i + h$.

Para o cálculo dos semivariogramas experimentais considerou-se uma distância máxima de separação de 50km e classes de distância com passo (*lag*) de 5km. Devido à distribuição espacial irregular dos pontos, os cálculos consideraram ainda uma tolerância angular de 45° (YAMAMOTO; LANDIM, 2013).

Uma vez que os semivariogramas experimentais dos dados não podem ser utilizados diretamente no processo de interpolação (PFFEIFER, 2008d), um modelo matemático deve ser ajustado para obtenção dos parâmetros geoestatísticos. O modelo utilizado foi o esférico definido pela Equação 6 (FERREIRA, 2016):

$$\begin{cases} \gamma(h) = C_o + C_1 \left[1,5 \left(\frac{h}{a} \right) - 0,5 \left(\frac{h}{a} \right)^3 \right] & \text{se } h \leq a \\ \gamma(h) = C_o + C_1 & \text{se } h > a \end{cases} \quad (6)$$

em que: C_o é o efeito pepita, C_1 é a variação estruturada, dada pela diferença entre o patamar (C) e o efeito pepita e a o alcance. O efeito pepita (C_o) representa a variação aleatória do risco não explicada pela distância (h), ou seja, quando h é igual a zero. O patamar ($C_o + C_1$) representa o valor onde $\gamma(h)$ se estabiliza, sendo próximo à variância à priori dos dados. O alcance (a) é o valor de h no qual $\gamma(h)$ atinge o patamar, representando o limite até onde o risco possui dependência espacial.

O ajuste do modelo foi realizado por uma combinação de estimativa visual e estatística (WEBSTER; OLIVER, 2007), a última, buscando o maior coeficiente de determinação (R^2), a menor soma dos quadrados residuais (RSS) e a maior razão de dependência espacial (RDE), sendo o último definido pela Equação 7 (ROBERTSON, 2008):

$$RDE = \left(\frac{C_1}{C_o + C_1} \right) 100 \quad (7)$$

Assim um fenômeno é considerado com forte dependência espacial quando $RDE \geq 75\%$, moderada quando RDE está entre 75 e 25% e fraca quando $RDE \leq 25\%$, conforme classificação proposta por Zimback (2001). Uma vez detectada dependência espacial entre as estimativas pode-se afirmar que os valores serão semelhantes em pontos vizinhos e progressivamente diferentes à medida que os pontos se distanciam (YAMAMOTO; LANDIM, 2013).

Para ratificar a adequação do modelo de ajuste ao semivariograma experimental foi realizada a validação cruzada (*Jack-knifing*), processo que remove cada valor original e por meio do modelo construído, um novo valor é interpolado. Assim, concordância entre os escores originais e os interpolados foi verificada pelo coeficiente *Cohen's weighted kappa* (κ), calculado por meio da função *kappa2()* do pacote *irr* (GAMER et al., 2019) no *software R*® versão 3.6.1 (R Core Team, 2019). O valor de κ classifica a concordância entre os escores em: pobre ($\kappa < 0,20$), regular ($0,21 \leq \kappa < 0,41$), moderada ($0,41 \leq \kappa < 0,61$), boa ($0,61 \leq \kappa < 0,81$) e muito boa ($0,81 \leq \kappa < 1,00$) (LANDIS; KOCH, 1977).

As métricas de erro consideradas foram o erro médio absoluto (*MEA*) e o erro padrão da estimativa (*RMSE*), sendo que o primeiro quantifica o viés, demonstrando se os escores interpolados são subestimados ou superestimados em relação ao valor real, e o último uma medida das diferenças entre os escores reais e interpolados. O *MEA* e o *RMSE* são definidos, respectivamente pelas equações 8 e 9 (YASEEN et al., 2013):

$$MEA = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [R(x_i) - R(x_o)] \quad (8)$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [R(x_i) - R(x_o)]^2} \quad (9)$$

em que: $R(x_i)$ são os escores originais e $R(x_o)$ os escores interpolados na posição x_i e N o número de valores.

Após as verificações de adequação do modelo esférico ao semivariograma experimental dos dados procedeu-se a interpolação espacial do risco pelos algoritmos da krigagem ordinária, calculada segundo a Equação 10 (YAMAMOTO; LANDIM 2013):

$$R_{KO}^*(x_o) = \sum_{i=1}^n \lambda_i R(x_i) \quad (10)$$

em que: $R(x_i)$ é o valor do risco no ponto x conhecido na i -ésima posição, λ_i o peso atribuído ao valor do risco no ponto x na posição i e $R_{KO}^*(x_o)$ o valor do risco a ser interpolado na posição não estimada.

Os valores de λ_i são determinados pelos semivariogramas de modo a minimizar a variância: $\text{Var}[R^*(x_o) - R(x_i)] \cong E [R^*(x_o) - R(x_i)]^2$, e sujeitos à restrição de não viés: $E [R^*(x_o) - R(x_i)] = 0$, sendo por isso considerada como melhor estimativa linear não tendenciosa (*best linear unbiased estimate - BLUE*) (PFEIFFER, 2008d; MERT; DAG, 2017).

4.2 Validação e acurácia do modelo preditivo

O modelo preditivo foi validado por meio da comparação entre as superfícies de risco com a distribuição espacial dos focos ocorridos em cada trimestre, avaliando a sobreposição da ocorrência desses às estimativas.

Para avaliar a acurácia global do modelo preditivo quanto a ocorrência de focos para o ano epizootico selecionado, foi construída uma Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) elaborada no *software R*[®] versão 3.6.1 (R Core Team, 2019), por meio do pacote *pROC* (ROBIN, 2011).

A Curva baseia-se na probabilidade de detecção de verdadeiros positivos (sensibilidade), definidos pela ocorrência de focos de raiva em herbívoros nas áreas classificadas como de alto risco; e de falsos positivos (1 - especificidade), representados pelos focos ocorridos fora dessas áreas (PRATI et al., 2008; THRUSFIELD, 2018a).

4.3 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas no *software R*[®] versão 3.6.1 (R Core Team, 2019), onde para testar a associação entre as variáveis de receptividade e vulnerabilidade assim como o risco estimado para as propriedades rurais com a ocorrência de focos no ano epizootico selecionado, ao nível de confiança de 95%, foi realizado o Teste do Qui-quadrado (χ^2) de Pearson por meio da função *chisq.test()* e nos casos em as frequências esperadas das tabelas de contingência foram menores que cinco, foi realizado o Teste Exato de Fisher por meio da função *fisher.test()*.

Adicionalmente foi calculado o *odds ratio (OR)*, com os respectivos intervalos de confiança (IC_{95%}) estimados pelo teste de *Wald*, utilizando a função *oddsratio.wald()* do pacote *epitools* (ARAGÓN et al, 2017) no *software R*[®] versão 3.6.1 (R Core Team, 2019), para inferir se a presença das referidas variáveis implicou na maior chance de ocorrência de raiva nos herbívoros na área de treino.

4.4 Declaração de ética

A metodologia do presente estudo foi aprovada para execução pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Tocantins (UFT), por meio do projeto intitulado “Modelo preditivo para o risco de transmissão da raiva para os herbívoros”, sob o Processo nº 23.101.002285/2019-07, estando de acordo com a Lei Nº 11.794 de 8 de outubro de 2008, que trata dos procedimentos éticos para o uso científico de animais (Anexo I)

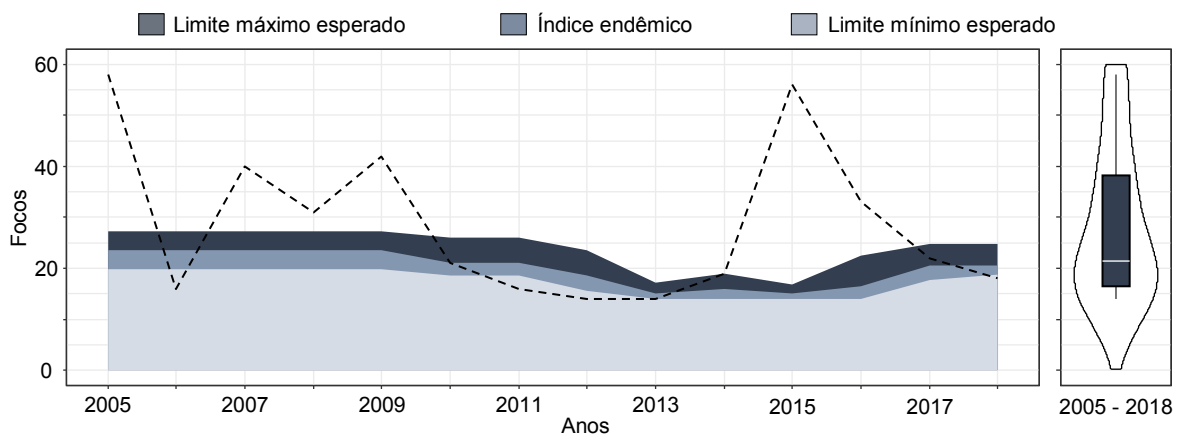
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Seleção espaço-temporal da área de treino

O diagrama de controle da ocorrência anual de focos de raiva em herbívoros para a série temporal de 2005 a 2018 (Figura 8) permitiu a detecção dos períodos em que a enfermidade se apresentou epidêmica, ou seja, em níveis acima do L_{MaxE} para o período. Foram considerados epidêmicos os anos de 2005, 2007, 2008, 2009, 2015 e 2016 apresentando, respectivamente 58, 40, 31, 42, 56 e 33 focos de raiva em herbívoros, no estado do Tocantins.

A remoção dos anos com número de focos a partir do 3º quartil ($Q_3 = 38,25$) dos dados da série temporal para os cálculos do canal endêmico foi necessária, pois, apesar dos quartis dos dados não sofrerem influência dos valores extremos, a detecção dos períodos epidêmicos de menor intensidade (2007, 2008, 2009 e 2016) não seria possível devido às distorções que esses anos causariam no canal endêmico.

Figura 8 - Diagrama de controle da ocorrência de focos de raiva em herbívoros entre os anos de 2005 a 2018 no estado do Tocantins, Brasil.

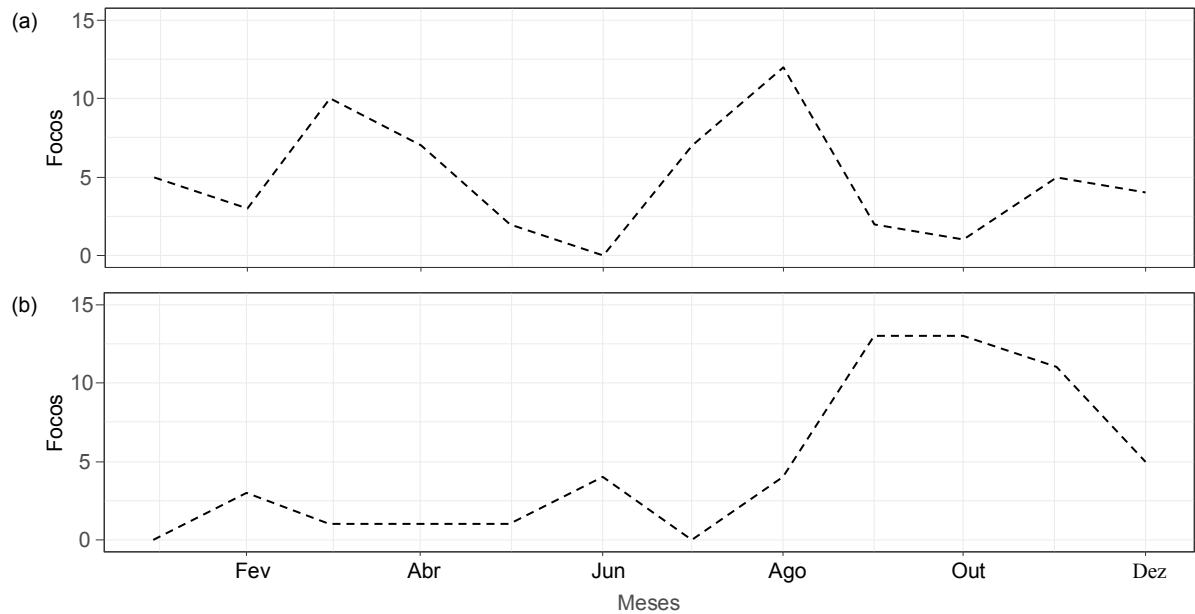


Fonte: Autor.

Dos seis anos epidêmicos observados, 2005 e 2015 foram os que apresentaram maior amplitude epizootica, entretanto, quando se observa a distribuição mensal dos focos ocorridos nesses anos (Figura 9) pode-se notar que apesar de 2005 ter sido o ano de maior incidência de focos (58) essa se deu na forma de vários picos desagregados cronologicamente. Diferentemente, os focos ocorridos em 2015 estão concentrados no segundo semestre do ano, no formato de onda epidêmica, cujo pico ocorre no mês de setembro, esse comportamento, típico de doenças virais infectocontagiosas descreve a ocorrência de surtos em locais com

populações de alta susceptibilidade (THRUSFIELD, 2018b). Essas características levaram a escolha do ano de 2015 para treino do modelo.

Figura 9 - Comparativo da ocorrência mensal de focos de raiva em herbívoros domésticos nos anos de maior epizootia, no estado do Tocantins, Brasil. (a) Focos notificados em 2005. (b) Focos notificados em 2015.



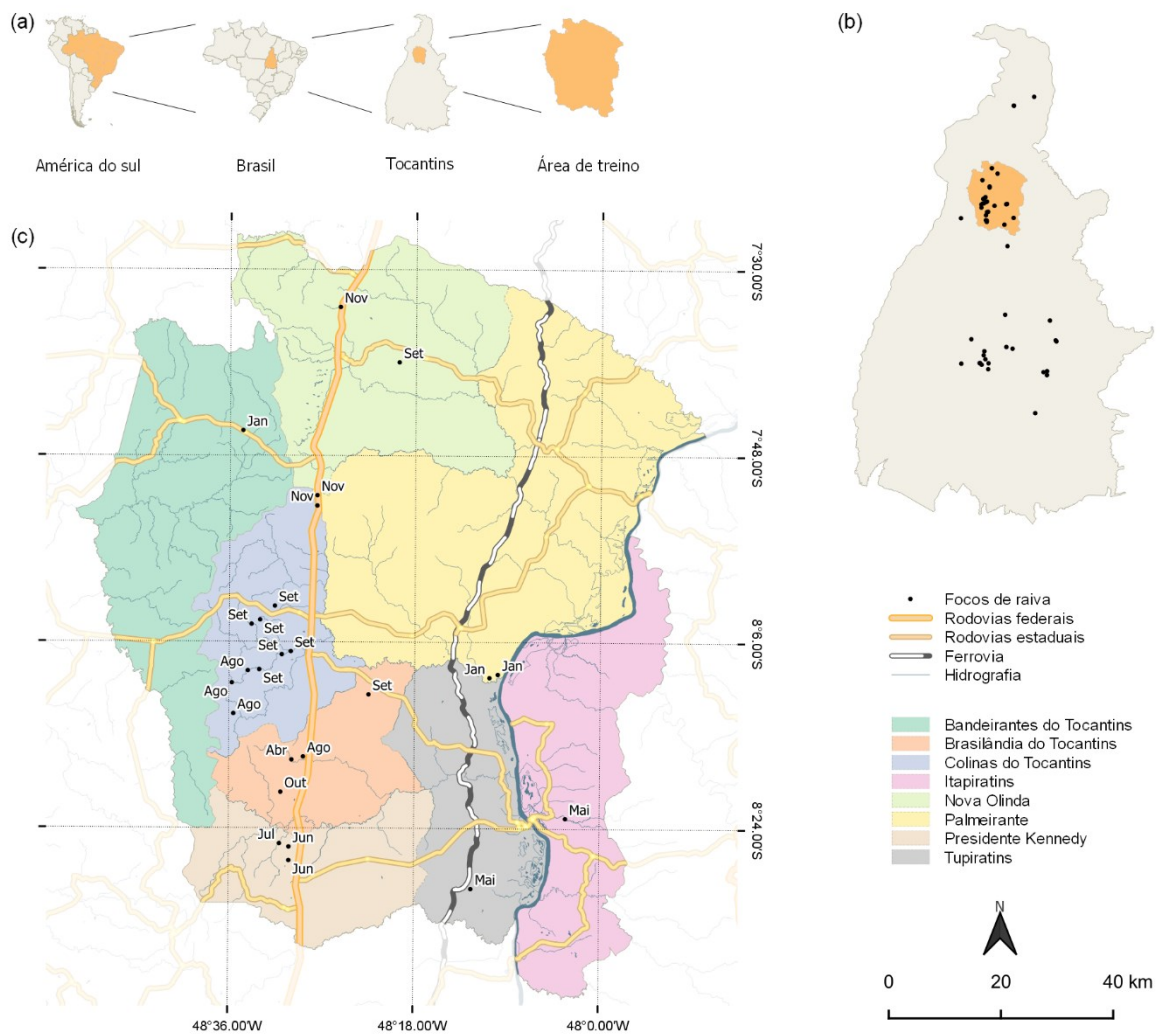
Fonte: Autor.

Durante o processo de apuração dos dados referentes aos focos ocorridos no ano de 2015 observou-se inconsistência entre os disponíveis no SIZ/MAPA com os fornecidos pela ADAPEC-TO, que possuíam 56 e 50 focos, respectivamente. Contudo, o fato não prejudicou o atual estudo, uma vez que não houve grande diferença entre esses valores, sendo utilizados aqueles obtidos junto à agência de defesa em função da disponibilidade de informações geográficas, requisito necessário na análise espacial. Além disso, os dados obtidos na plataforma do SIZ/MAPA utilizam como referência a data do diagnóstico laboratorial, diferente dos fornecidos pela ADAPEC-TO que são classificados quanto à data de coleta do material, mais adequado à análise espacial de focos, uma vez que representa melhor a data de início de uma epizootia de raiva.

A análise exploratória espacial para seleção da área de treino, por meio do mapa dos focos ocorridos em 2015 sobre às fronteiras administrativas municipais, resultou em uma região composta por oito municípios contíguos, localizados na região centro-norte do estado do Tocantins (Figura 10), totalizando uma área de 10.143,85km² que se encontra em área de transição dos biomas Cerrado e Amazônia (IBGE, 2018; PROJETO MAPBIOMAS, 2020).

Foram notificados na região 25 (50%) dos 50 focos ocorridos no estado durante o ano de 2015. Do total de 2.706 propriedades contidas na área investigada, participaram do estudo 2.358 (87,14%) que continham georreferenciamento, requisito necessário à representação espacial em um SIG.

Figura 10 - Representação da área selecionada para o treino conforme critério espacial. (a) Localização detalhada da área. (b) Distribuição espacial dos focos de raiva em herbívoros no estado do Tocantins, 2015. (c) Distribuição espaço-temporal dos focos de raiva em herbívoros na área de treino.



Fonte: Autor.

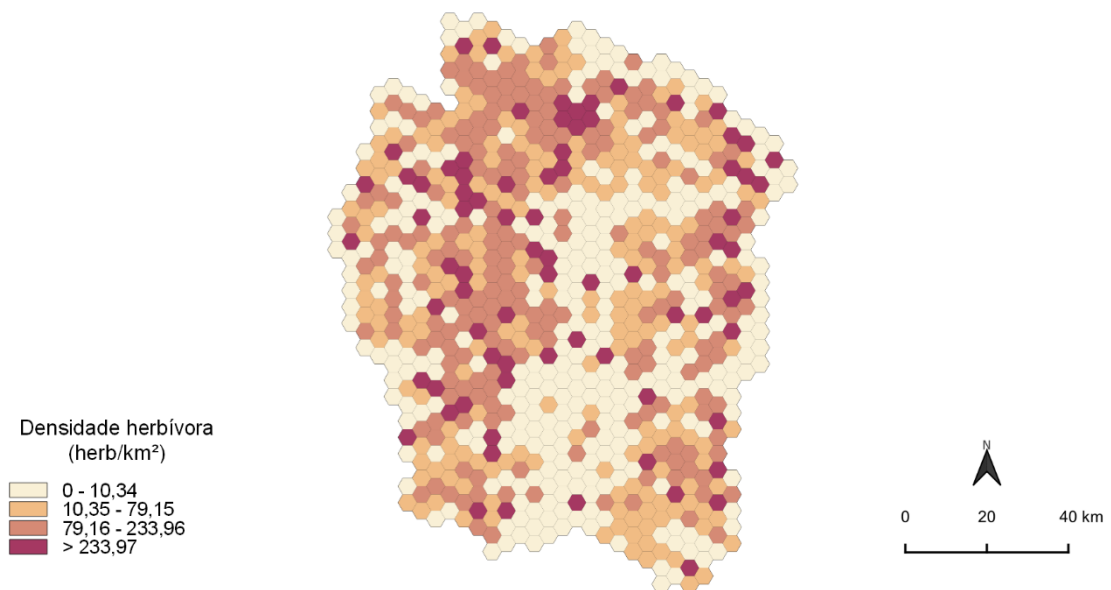
5.2 Modelagem da receptividade

5.2.1 Densidade herbívora

A representação da densidade herbívora (ρ_{herb}) por meio da grade hexagonal demonstrou-se adequada possibilitando que as propriedades rurais, representadas por pontos, capturassem a variabilidade de ρ_{herb} em suas proximidades, delimitadas por cada hexágono da grade (Figura 11). A resolução utilizada na grade é similar à adotada por Gomes et al. (2010) que utilizaram o tradicional sistema retangular para representação da densidade bovina, assim como outras variáveis relacionadas ao risco de ataque por *D. rotundus*.

O sistema hexagonal comparado ao retangular é considerado superior em muitos aspectos relacionados ao processamento digital de imagens, como a tesselação e segmentação (HER, 1995, HOFMANN; TIEDE, 2014). No que se refere a amostragem, de acordo com Krebs (1989), o formato hexagonal, por se aproximar à forma circular, reduz potencialmente o viés causado pelo efeito de borda, em virtude de sua melhor relação de vizinhança entre as formas, permitindo assim a representação da densidade herbívora sem distorções.

Figura 11 - Densidade herbívora (herb/km²) referente à região centro-norte do estado do Tocantins, Brasil, 2015.



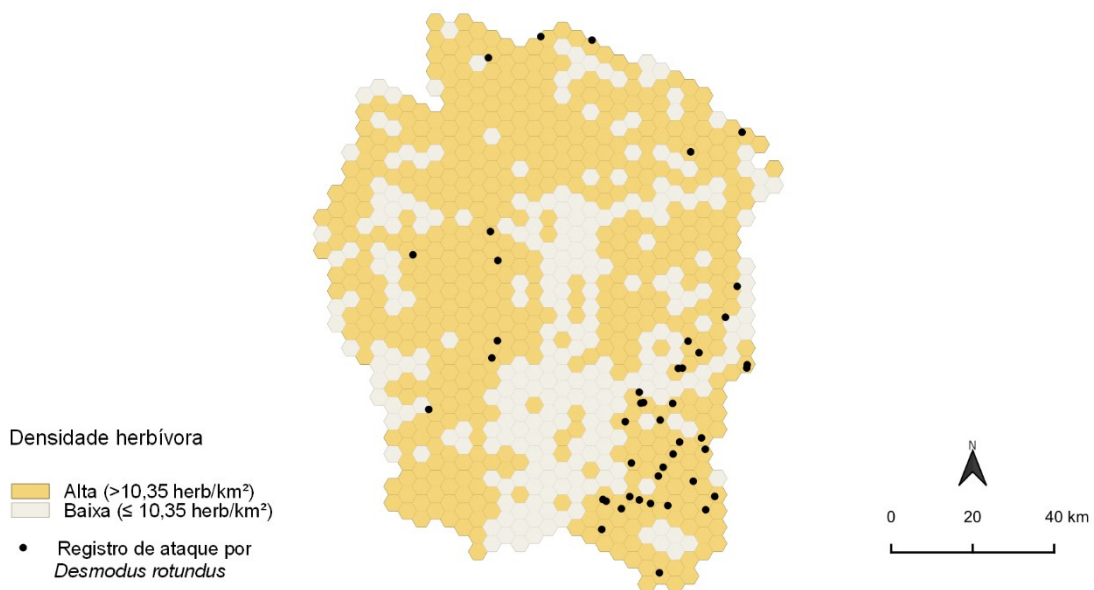
Fonte: Autor.

O limiar estabelecido pela análise ROC para definir a condição de alta densidade, por meio da comparação entre densidade herbívora e a notificação de ataques do *D. rotundus*, por meio dos dados de treino referentes ao ano de 2018², foi de 10,35 herb/km² de pastagem. Desse modo, células da grade com valores acima desse limiar foram consideradas de alta densidade e as demais de baixa densidade herbívora.

A acurácia global da densidade herbívora como preditora da ocorrência de ataques do *D. rotundus* em rebanhos foi de 80,33% ($AUC = 0,8033$; $IC_{95\%} [0,7957 - 0,8108]$, $Se = 0,9612$, $Sp = 0,5621$), baseado nos dados referentes ao estado (Apêndice B1 e C1). Esse parâmetro revela a proporção de hexágonos classificados corretamente (verdadeiros positivos e verdadeiros negativos) com base no ponto de corte definido.

O limiar estabelecido determinou uma elevada sensibilidade à variável, permitindo discriminar 96,12% dos hexágonos verdadeiros positivos, ou seja, com alta densidade herbívora e ataque de morcegos, dentre todos os classificados como de alta densidade herbívora. Do total de 44 propriedades na área de treino que notificaram ataque do *D. rotundus* no mesmo período, todas localizaram-se em célula considerada de alta densidade herbívora (Figura 12).

Figura 12 - Densidade herbívora, em representação binária, como preditora da ocorrência de ataques do *Desmodus rotundus* em rebanhos da região centro-norte do estado do Tocantins, Brasil, 2018.



Fonte: Autor.

² Como não haviam dados referentes ao ano de 2015 e que a utilização desse *training dataset* não causa viés ao modelo uma vez que as variáveis preditora e resposta são do mesmo ano, conforme descrito na metodologia.

O limiar definido para estabelecer a alta densidade herbívora deve ser interpretado como áreas com maior relação herbívoro/pastagem que proporcionam uma maior aglomeração desses animais, facilitando sua espoliação por morcegos hematófagos (ROCHA et al, 2020). Assim, os resultados confirmam os estudos ecológicos que apontam os efeitos da densidade herbívora sobre as populações de *D. rotundus*. Voigt; Kelm (2006) demonstraram que os padrões alimentares desses alteram em função da presença de atividade pecuária, levando-os a forragear preferencialmente mamíferos domésticos em detrimento dos silvestres, provavelmente devido à maior facilidade de encontrá-los uma vez que são criados em sistema cercado. Além disso, Delpietro; Marchevsky; Simonetti (1992), observaram que a abundância de alimento propiciada pela presença de atividade pecuária, beneficia o desenvolvimento das colônias do *D. rotundus*.

5.2.1.1 Associação entre densidade herbívora e ocorrência de focos

Não foi encontrada associação entre a densidade herbívora e a ocorrência de focos de raiva no ano de 2015 ($p > 0,05$) (Tabela 1), resultado semelhante ao de Braga et al. (2014) ao comparar a densidade bovina com os focos de raiva em 2010 no Brasil.

Assim a variável parece estar mais relacionada espacialmente com a ocorrência de ataques do *D. rotundus*, conforme identificado por Gomes et al. (2010), não sendo uma causa necessária à ocorrência de focos em herbívoros, visto que mesmo em regiões com baixa densidade podem ocorrer focos quando coexistirem o morcego transmissor e herbívoros susceptíveis.

Tabela 1 - Análise de associação bivariada entre a densidade herbívora e a ocorrência de focos de raiva em herbívoros nas propriedades rurais da região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.

Densidade herbívora	Propriedades		Total	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>IC</i> _{95%}
	Com foco	Sem foco				
Alta	23	2.247	2.270	0,239	0,44	0,11 – 3,91
Baixa	2	86	88			
Total	25	2.333	2.358			

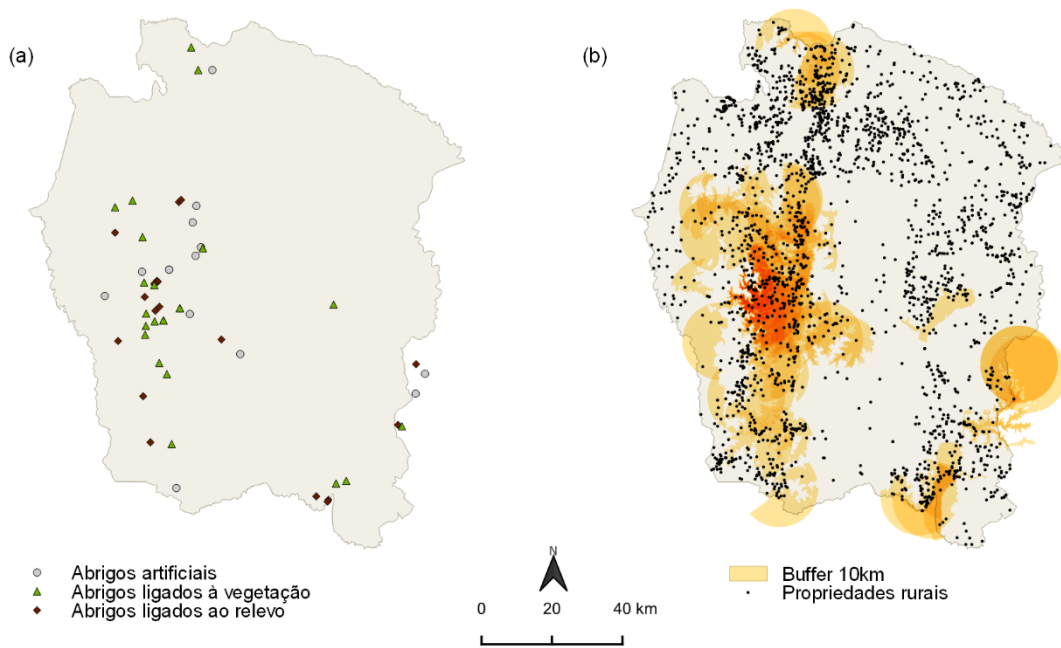
p: valor de significância, para o teste exato de Fisher, ao nível de confiança de 95%; *OR*: odds ratio, *IC*_{95%}: intervalo de confiança para o *OR*.

Fonte: Autor.

5.2.2 Área de influência de abrigos de morcegos hematófagos

O total de abrigos ativos de morcegos hematófagos cadastrados na área de treino foi de 53, sendo 13 artificiais (25%) e 40 naturais (75%) (Figura 13a e Tabela 2), 5 localizados fora dos limites administrativos, porém com raio de influência sobre as propriedades da área de treino, portanto, incluídos na modelagem da receptividade. Dentre essas propriedades 40% apresentaram-se sob área de influência dos abrigos que se concentraram na porção oeste da área de treino (Figura 13b).

Figura 13 - Abrigos de morcegos hematófagos localizados na região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015. (a) Classificação quanto à categoria dos abrigos de morcegos hematófagos. (b) Área de influência dos abrigos de morcegos hematófagos sobre as propriedades rurais.



Fonte: Autor.

Tabela 2 - Descrição das características dos abrigos cadastrados na região centro-norte do Tocantins, Brasil.

Categoria do abrigo	Tipo	Quantidade
Artificial	Bueiros	6
	Casa abandonadas	5
	Cisternas abandonadas	2
Natural	Cavernas	19
	Árvores ocas	21
Total		53

Fonte: Autor.

A utilização de *buffers* com raio de 10km na representação da área de influência dos abrigos está de acordo com a literatura onde relata que os morcegos da espécie *D. rotundus* geralmente forrageiam uma área de até 10km ao redor dos abrigos, oscilando entretanto, em função de fatores como disponibilidade de alimento, tamanho da colônia e cooperação social, em que, os machos forrageiam mais distante do abrigo para evitar a competição entre membros da mesma colônia pelo alimento mais próximo (CRESPO et al., 1961; MIALHE; MOSCHINI, 2018; WILKINSON, 1985; 2018; ROCHA et al., 2020).

O recorte realizado nos buffers pelas isolinhas a partir da altitude dos abrigos corrobora com Rocha et al. (2020) em que, por meio de estudo ecológico, sugeriram que *D. rotundus* ocupa preferencialmente abrigos localizados em altitudes mais elevadas em comparação à fonte de alimentação disponível, estratégia relacionada provavelmente à sobrevivência, uma vez que esses possuem baixas reservas energéticas conforme relatado por Freitas et al. (2003; 2005).

Assim, quando os morcegos hematófagos saem para forragear, voam até a fonte de alimento despendendo pouca energia. Entretanto, uma vez que esses são capazes de ingerir em torno da metade de seu peso vivo em sangue, podem utilizar abrigos intermediários (digestórios) para completar a digestão, reduzindo peso, antes de retornar à colônia (WIMSATT, 1969; KUNS; FENTON, 2003; ROCHA et al., 2020).

5.2.2.1 Associação entre presença de abrigos e ocorrência de focos

Foi observada associação entre a presença de abrigos e a ocorrência de focos de raiva em herbívoros ($\chi^2 = 17,02$; $df = 1$; $p < 0,001$), o que corrobora com Braga et al. (2014) que encontraram essa associação ao estimar o risco de ocorrência de raiva em bovinos no Brasil em 2010. O valor do *OR* para essas variáveis permite afirmar que propriedades sob área de influência de abrigos ativos de *D. rotundus* possuem aproximadamente 6 vezes mais chance de serem focos de raiva comparado às demais ($OR = 6,15$; $IC_{95\%} [2,30 - 16,46]$) (Tabela 3). Esses achados demonstram a importância do cadastro e monitoramento de abrigos para o controle populacional dos morcegos *D. rotundus*.

Tabela 3 - Análise de associação bivariada entre a presença de abrigos do *Desmodus rotundus* e a ocorrência de focos de raiva em herbívoros nas propriedades rurais da região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.

Abrigos	Propriedades		Total	χ^2	<i>p</i>	OR	IC _{95%}
	Com foco	Sem foco					
Presença	20	919	939	17,02	3,70e ⁻⁵	6,15	2,30 – 16,46
Ausência	5	1.414	1.419				
Total	25	2.333	2.358				

χ^2 : teste do qui-quadrado de Pearson, *p*: valor de significância ao nível de confiança de 95%; OR: *odds ratio*, IC_{95%}: intervalo de confiança para o OR.

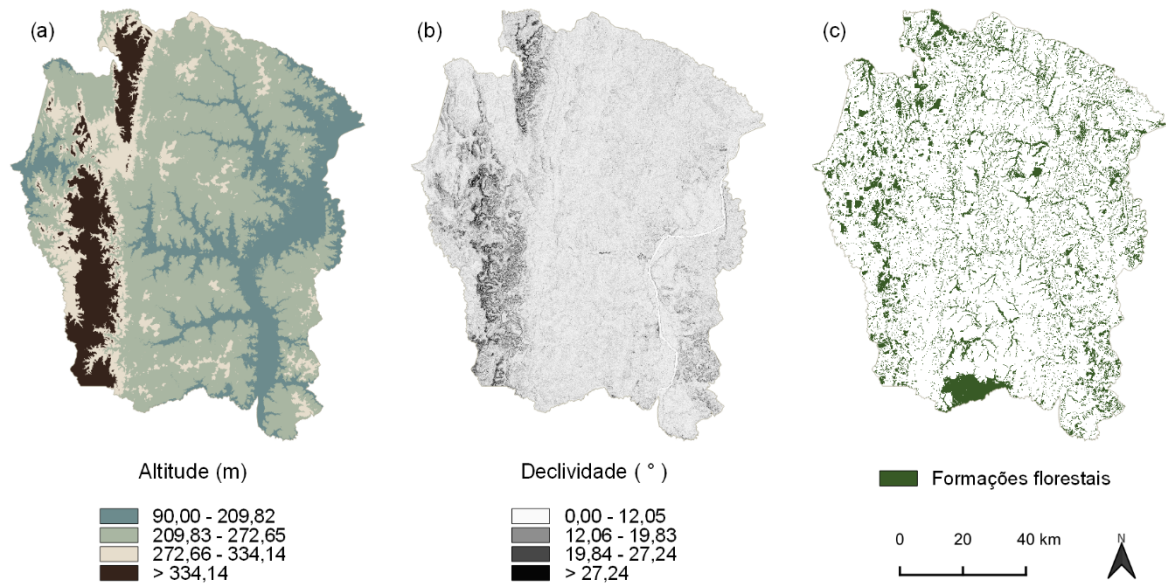
Fonte: Autor.

5.2.3 Fatores ambientais favoráveis à ocorrência de abrigos

Os modelos digitais de elevação (MDE) (MDE Altitude e MDE Declividade) construídos demonstraram uma altitude média de 251,31m com topografia pouco acidentada na maior parte da área investigada, onde a declividade predominou entre 4,57° a 11,31°. Contudo, na porção oeste da região, observou-se elevações de 300 a 600m na forma de alinhamentos montanhosos com declives de até 53°. Na porção sudeste da mesma região as altitudes foram semelhantes à média da área de treino com declividades mais acentuadas (37°) (Figura 14a e 14b). O mapa de cobertura e uso do solo referente à 2015, demonstrou que a região estudada apresentou aproximadamente 1.509km² de vegetação arbórea distribuída por toda a área, representando 14,69% de seu território (Figura 14c).

Esses fatores de paisagem favoráveis a ocorrência de abrigos naturais representados no modelo pela altitude, declividade e formações florestais, são variáveis preditoras de abrigos naturais não cadastrados (BRASIL, 2009a; BRAGA et al., 2014). Assim, a altitude e declividade estimam a presença de abrigos relacionados ao relevo como cavernas, furnas e grutas; como também as formações florestais estimam a presença de árvores que porventura possam servir de abrigo para *D. rotundus*.

Figura 14 - Fatores ambientais favoráveis à presença de abrigos naturais de morcegos hematófagos referente à região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015. (a) Altitude, (b) declividade e (c) formações florestais.

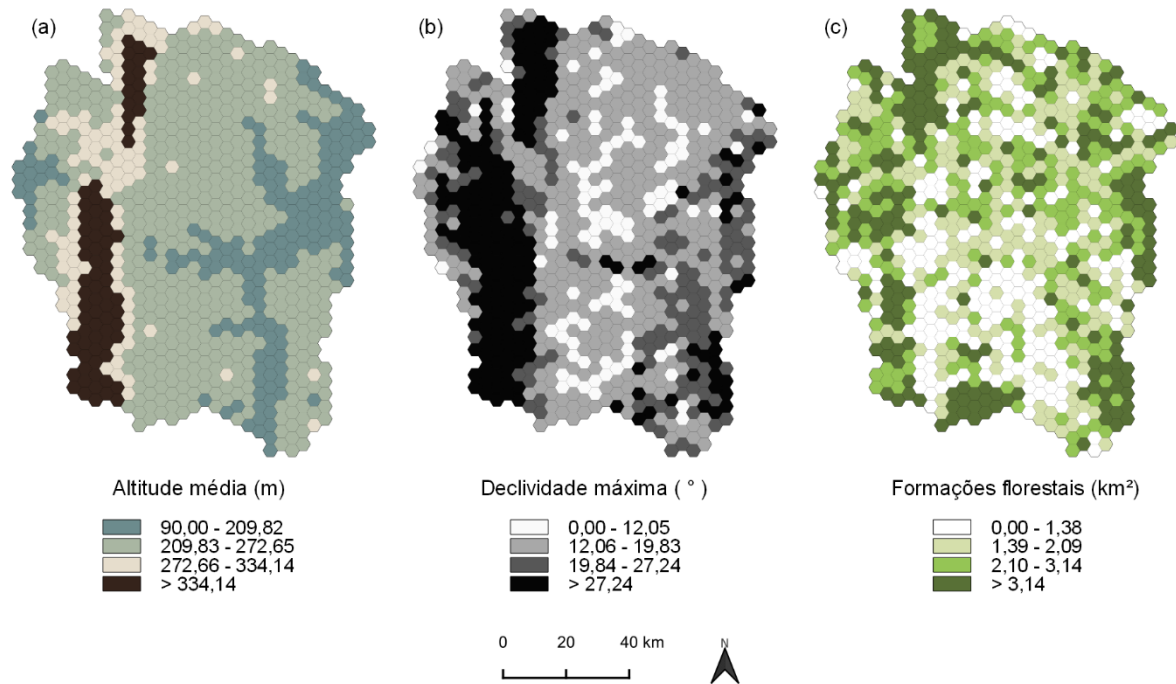


Fonte: Autor.

5.2.3.1 Estabelecimentos dos preditores de abrigos do *Desmodus rotundus*

O preenchimento da grade hexagonal com o sumário estatístico dos fatores ambientais permitiu a representação simplificada desses (Figura 15), possibilitando que as propriedades rurais, representadas por pontos, capturassem a variabilidade das características de paisagem em suas proximidades, delimitadas por cada célula (hexágono) da grade.

Figura 15 - Fatores ambientais favoráveis à presença de abrigos naturais de morcegos hematófagos amostrados na grade hexagonal referente à região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015. (a) Altitude, (b) declividade e (c) formações florestais.



Fonte: Autor.

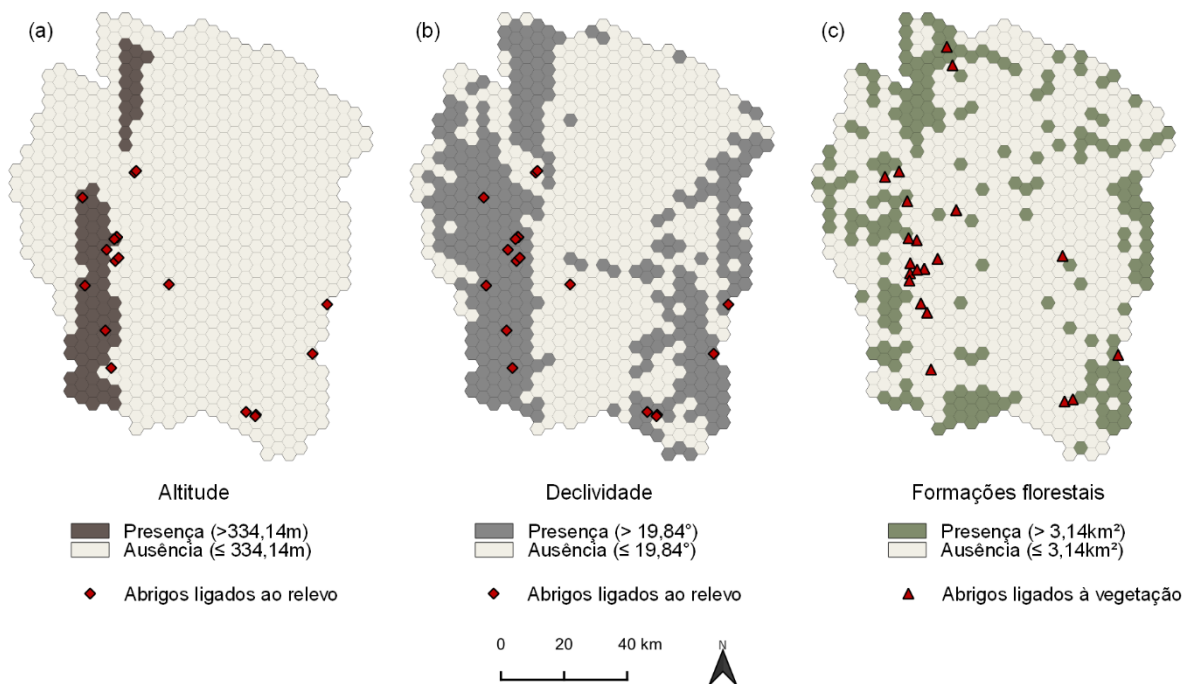
Os pontos de corte estabelecidos por meio de análise ROC para definir a presença desses fatores foram de 334,14m, 19,84° e 3,14km² para a altitude, declividade e formações florestais, respectivamente. Desse modo as células com valores superiores a esses limiares foram consideradas positivas para esses fatores.

Os pontos de cortes utilizados para altitude e declividade imprimiram uma acurácia global de 73,79% ($AUC = 0,7379$; $IC_{95\%} [0,7086 - 0,7672]$; $Se = 0,6905$; $Sp = 0,7073$) e 81,80% ($AUC = 0,8180$; $IC_{95\%} [0,7966 - 0,8394]$; $Se = 0,9286$; $Sp = 0,6077$), respectivamente considerando todo o estado (Apêndices B2, C2, B3 e C3), demonstrando capacidade superior da declividade em discriminar células consideradas verdadeiras positivas para a presença de cavernas.

Dos 19 abrigos de *D. rotundus* relacionados ao relevo, localizados na área de treino, apenas 8 (42%) localizaram-se nas células positivas para a altitude enquanto para declividade foram 15 (79%) (Figura 16a e 16b), por isso a altitude como variável preditora de abrigos relacionados ao relevo foi excluída do modelo, mantendo-se a declividade em função da maior capacidade preditora.

A acurácia global para formações florestais como preditoras de abrigos relacionados à vegetação foi de 57,63% ($AUC = 0,5763$; $IC_{95\%} [0,5055 - 0,6471]$; $Se = 0,4918$; $Sp = 0,6608$) para o estado (Apêndices B4 e C4), revelando um baixo poder discriminatório entre as células verdadeiras positivas e as verdadeiras negativas. Na área de treino do modelo, dos 21 abrigos relacionados à vegetação (árvores ocas) apenas quatro (19,05%) localizaram-se nas células verdadeiras positivas (Figura 16c).

Figura 16 - Fatores ambientais, em representação binária, como preditores da ocorrência de abrigos do *Desmodus rotundus* na região centro-norte do estado do Tocantins, Brasil, 2018.
(a) Altitude, (b) Declividade, (c) Formações florestais.



Esses resultados mostram que a variável formações florestais como preditora de abrigos relacionados à vegetação não se demonstrou satisfatória, indicando que para uma estimativa adequada da receptividade o cadastramento desse tipo de abrigo possui maior relevância em função da baixa acurácia preditiva do modelo para essa variável.

5.2.3.2 Associação entre presença de fatores ambientais e ocorrência de focos

De forma similar a Braga et al. (2014), não se observou dependência entre a presença de fatores ambientais e a ocorrência de focos de raiva em herbívoros na área de treino ($\chi^2 = 3,77$; $df = 1$; $p > 0,05$). Entretanto, quando se considera apenas a presença de declividade, a associação é existente ($\chi^2 = 5,12$; $df = 1$; $p < 0,05$), e considerada um fator de risco (OR = 2,56; IC_{95%} [1,10 – 5,96]) permitindo inferir que propriedades localizadas em regiões com declividade elevada ($> 19,84^\circ$) tiveram 2,6 vezes mais chance de serem focos de raiva comparada às demais (Tabela 4).

Tabela 4 - Análise de associação bivariada entre a presença de fatores ambientais e a ocorrência de focos de raiva em herbívoros nas propriedades rurais da região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.

Fatores ambientais		Propriedades		χ^2	<i>p</i>	OR	IC _{95%}
		Com foco	Sem foco				
Altitude	Presença	6	314	2,34	0,126	2,03	0,80 – 5,12
	Ausência	19	2.019				
Declividade	Presença	17	1.058	5,12	0,023	2,56	1,10 – 5,96
	Ausência	8	1.275				
Formações florestais	Presença	2	448	2,01	0,156	0,37	0,09 – 1,56
	Ausência	23	1.885				

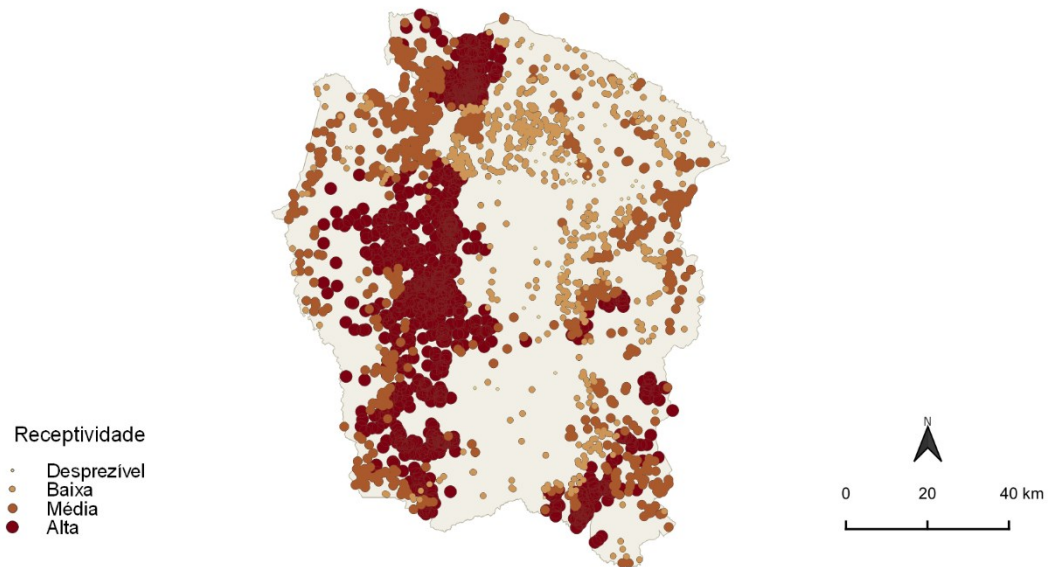
χ^2 : teste do qui-quadrado de Pearson, *p*: valor de significância ao nível de confiança de 95%; OR: odds ratio, IC_{95%}: intervalo de confiança para o OR.

Fonte: Autor.

5.2.4 Representação da receptividade

A estimativa do risco de circulação do vírus rábico devido à receptividade demonstrou que a região investigada possui uma alta capacidade de suporte de populações de *D. rotundus*, uma vez que existem alimento e abrigos em abundância, garantidos pela alta densidade herbívora e fatores ambientais, respectivamente (Figura 17). A ocorrência de um surto de raiva em colônias de *D. rotundus* localizadas em um cenário como esse, permitiria a difusão da doença em animais susceptíveis com maior velocidade e amplitude (LORD, 2018).

Figura 17 - Receptividade das propriedades rurais às populações de morcegos hematófagos da espécie *Desmodus rotundus* na região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.



Fonte: Autor.

5.3 Modelagem da vulnerabilidade

5.3.1 Morcegos positivos no abrigo

Não foram notificados casos de raiva em morcegos *D. rotundus* nos abrigos referentes a área de treino em 2015, não sendo possível, nesse caso, realizar análise espacial sobre a existência de associação ou risco. Entretanto, quando disponível, essa informação deve ser utilizada, uma vez que imprime maior sensibilidade ao modelo, possibilitando revelar áreas de alto risco em tempo oportuno, ou seja, antes do aparecimento de focos em herbívoros (DIAS et al., 2011).

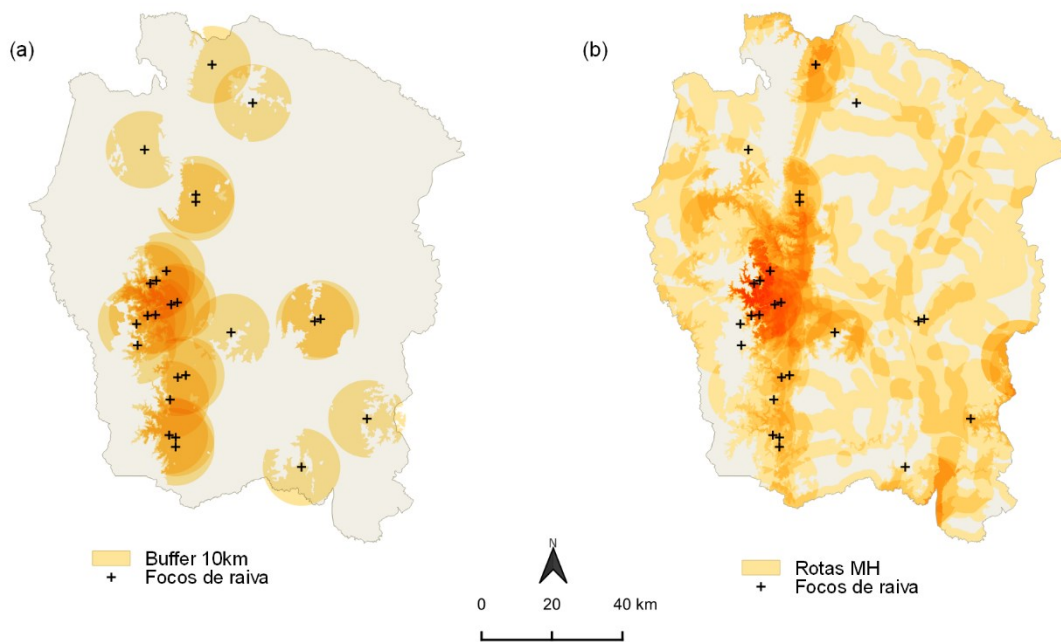
5.3.2 Rota de focos a até 10km de distância

Os focos de raiva em herbívoros ocorridos na região investigada apresentaram padrão de distribuição espacial agregado, onde 84% (21/25) desses ocorreram a até 2km de distância dos principais rios e seus afluentes e até 10km dos abrigos naturais; 48% (12/25) a até 2km das rodovias ou ferrovias e 10km dos abrigos artificiais. Apenas 8% (2/25) não ocorreram nesses limites. Essa distribuição pode ser explicada, segundo Lord et al. (1980), pelo comportamento migratório da epizootia de raiva nos morcegos hematófagos, que sendo mantida pelo contato entre colônias infectadas e susceptíveis, segue o curso ditado pela combinação de fatores

ambientais e antrópicos que fornecem os abrigos necessários a progressão da doença e consequentemente, sua ocorrência nos rebanhos domésticos.

Desse modo a utilização de *buffers* com raio de 10km a partir dos focos (Figura 18a), juntamente com a camada “Rotas MH” (Figura 18b) visam estimar quais propriedades rurais estão na rota de epizootias migratórias de quirópteros hematófagos, e assim sob maior risco de circulação do vírus rábico, baseado nos focos ocorridos anteriormente a até 10 km de distância.

Figura 18 - Rota de focos de raiva a até 10km de distância na região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015. (a) *Buffer* de 10km a partir dos focos ocorridos no período. (b) Rotas de movimentação preferencial dos morcegos hematófagos da espécie *Desmodus rotundus*.



Fonte: Autor.

A área estudada apresentou aproximadamente 72,75% de seu território coberto pelas rotas preferencias de circulação do morcego hematófago (Rotas MH) o que pode facilitar o contato entre colônias e consequentemente a dispersão do vírus dada a ocorrência de casos em morcegos hematófagos.

O recorte da camada Rotas MH assim como dos *buffers* dos focos pelo 3º quartil do rol dos pixels contidos sob essas camadas visou representar as áreas de maior probabilidade de movimentação dos morcegos considerando a impedância imposta pelo relevo, de modo semelhante ao realizado na área de influência dos abrigos. Entretanto, aqui optou-se pela utilização dos quartis, o que permitiu a aplicação do método em áreas que não possuem abrigos cadastrados e, portanto, não se conhece o ponto de partida do sobrevoo do *D. rotundus*.

5.3.2.1 Associação entre localização em rota de focos de raiva e ocorrência de focos

Observou-se associação entre a localização de propriedades rurais na rota de focos anteriores, a até 10km de distância, e a ocorrência de focos nessas propriedades ($\chi^2 = 20,44$; $df = 1$; $p < 0,001$). Propriedades sob essas condições foram aproximadamente 10 vezes mais vulneráveis a ocorrência de focos de raiva do que as demais ($OR = 10,53$; $IC_{95\%} [3,14 - 35,26]$) (Tabela 5). Esses resultados reforçam a descrição de Lord et al. (1980) a respeito do comportamento migratório da raiva em morcegos e consequentemente nos herbívoros.

Tabela 5 - Análise de associação bivariada entre a localização de propriedades na rota de focos e a ocorrência de focos de raiva em herbívoros nas propriedades rurais da região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.

Rota de focos	Propriedades		Total	χ^2	p	OR	IC _{95%}
	Com foco	Sem foco					
Presença	22	958	980	20,44	$2,17e^{-06}$	10,53	3,14 – 35,26
Ausência	3	1.375	1.378				
Total	25	2.333	2.358				

χ^2 : teste do qui-quadrado de Pearson; p : valor de significância ao nível de confiança de 95%; OR: odds ratio, IC_{95%}: intervalo de confiança para o OR.

Fonte: Autor.

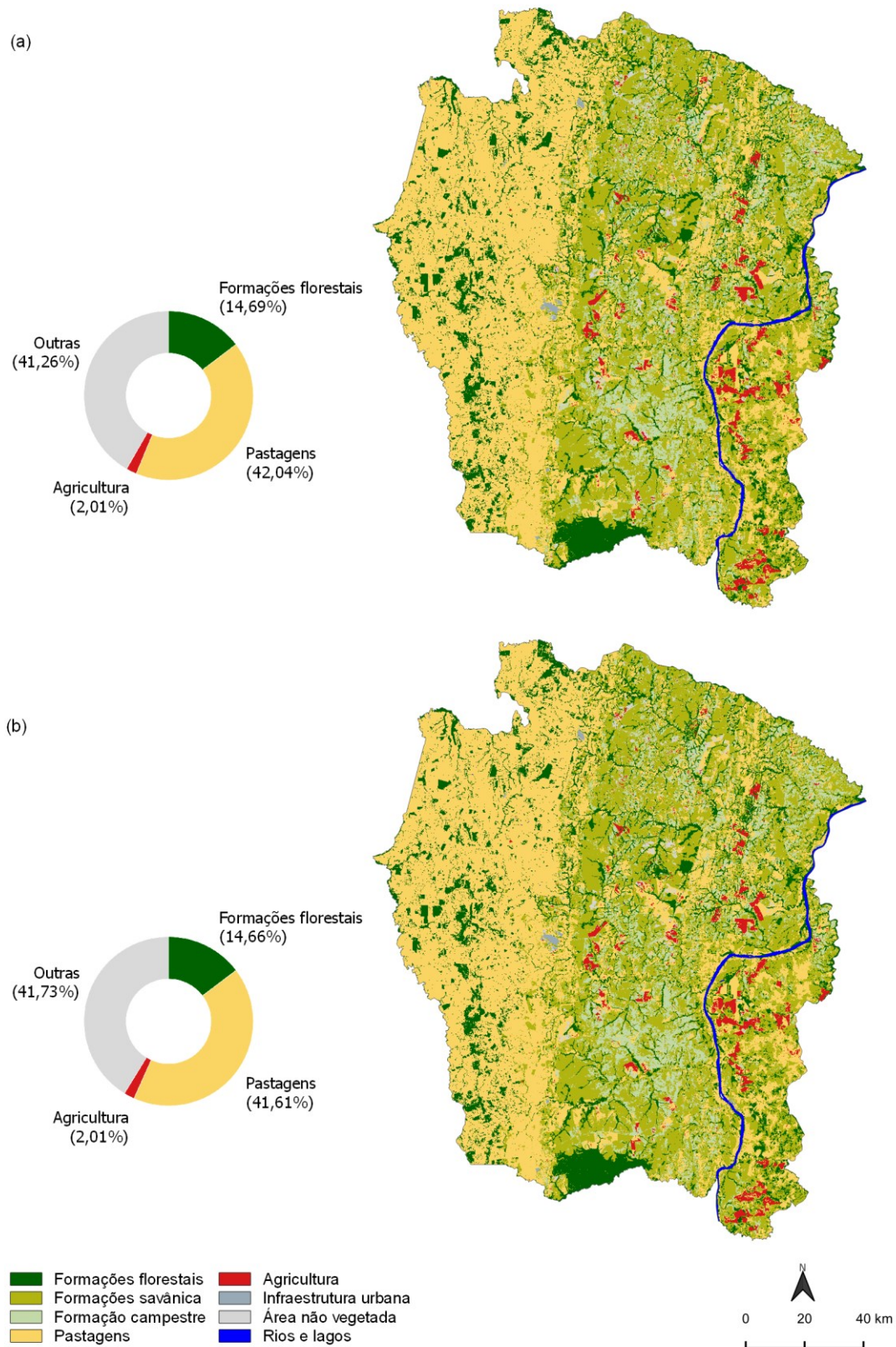
5.3.3 Rota de alterações ambientais a até 10km de distância

O mapa de cobertura e uso do solo referente à 2015, revelou que a região investigada possuía área dedicada predominante à pecuária extensiva (42,04%) e apenas uma pequena porção (2,01%) dedicada à agricultura, localizadas predominantemente nas porções Oeste e Leste da região, respectivamente (Figura 19a).

As alterações ambientais causadas pela dinâmica na cobertura e uso do solo por essas atividades levam a migração de populações de *D. rotundus*, seja em função da supressão da vegetação arbórea nativa, que reduz o número de abrigos disponíveis; ou pela retirada abrupta de sua fonte de alimento, uma vez que pode ocorrer a substituição da pecuária pela agricultura (BRASIL, 2009a).

Além disso, essas alterações, à longo prazo, podem formar mosaicos de pastagem com elevada densidade herbívora intercalada por fragmentos florestais, contribuindo no aumento do ataque de morcegos hematófagos aos rebanhos ali presentes, ou ainda devido ao avanço da agricultura, as áreas de pastagem serem “empurradas” para regiões de maior declividade o que causa resultado semelhante (GOMES et al., 2010; GOMES; MONTEIRO; ESCADA, 2011).

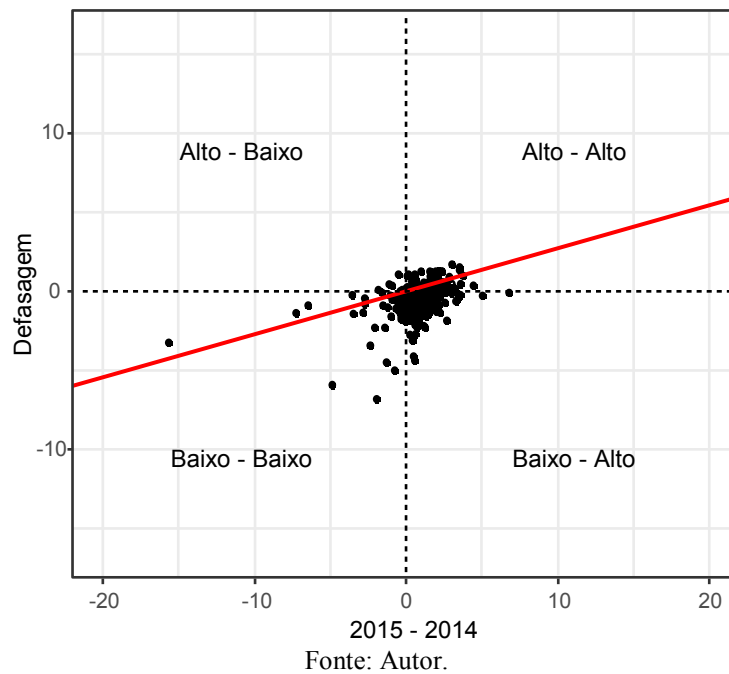
Figura 19 - Mapas de cobertura e uso de solo referentes à região centro-norte do Tocantins, Brasil. (a) 2015. (b) 2014.



Fonte: Autor.

Observando os mapas de cobertura e uso do solo referente aos anos de 2014 e 2015 (Figura 19b e 19a), não se percebe, em escala regional, grande diferença na dinâmica do solo, entre os períodos. Entretanto os resultados da estatística I do diferencial local de Moran apontaram a presença de *clusters* de alterações relacionadas às formações florestais ($I_{D,i} = 0,273$, pseudo p-valor = 0,001 com 999 permutações) (Figura 20).

Figura 20 - Diagrama de dispersão da estatística I do diferencial local de Moran.



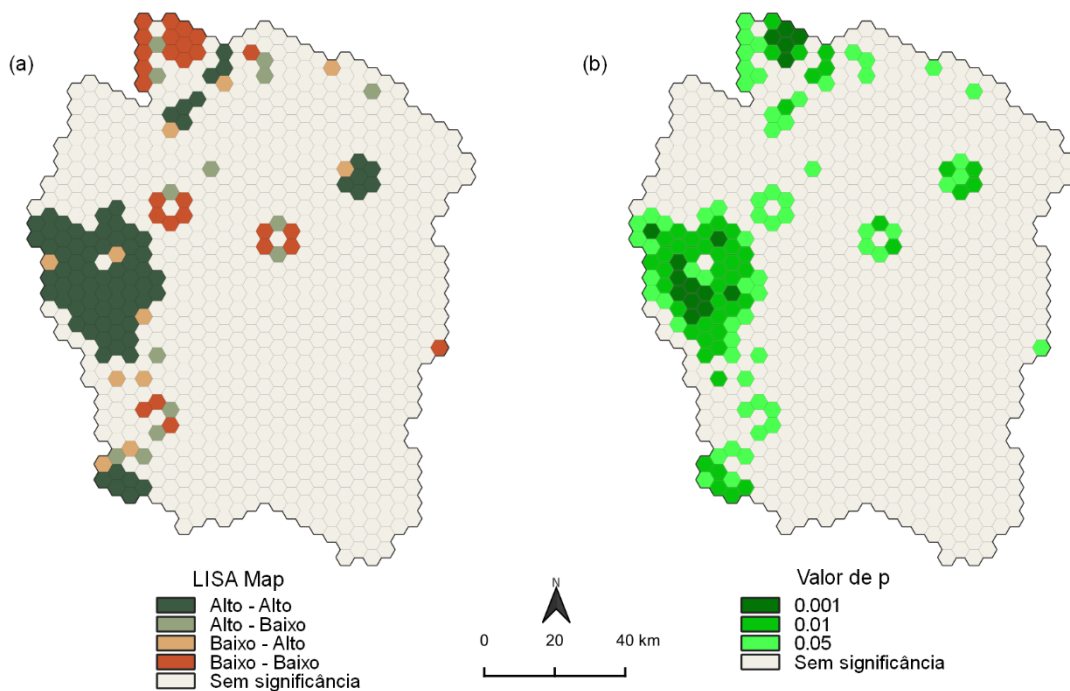
Os locais classificados como Alto - Alto indicam a presença de grande aumento nas formações florestais, entre os períodos considerados, cercados por locais com também grande aumento (Figura 21a). Essa variação positiva nas formações florestais, à curto prazo representa, provavelmente, a sucessão ecológica³ de vegetações que em função de causas naturais como, por exemplo, uma estiagem prolongada perdem a folhagem dificultando sua detecção via satélite. Posteriormente com a recuperação da folhagem a vegetação reaparece (MAPBIOMAS, 2020).

Por outro lado, aqueles locais classificados como Baixo - Baixo apontam as regiões com grande redução na classe formações florestais, cercado por outros com condição semelhante, representando, portanto, *clusters* de supressão na vegetação nativa.

³ Série de mudanças progressivas na composição de um comunidade ecológica ao longo do tempo.

Por sua vez, os *outliers* espaciais, representados pelas classificações Alto - Baixo e Baixo - Alto, indicam, respectivamente, regiões com variação positiva e negativa na vegetação arbórea cercadas por locais com situação oposta, portanto descorrelacionados espacialmente. Entretanto, para considerar a presença de alterações ambientais foram consideradas tanto os hexágonos classificados como Baixo - Baixo, quando os Baixo - Alto uma vez que foram considerados com redução significativa ($p \leq 0,05$) (Figura 21b).

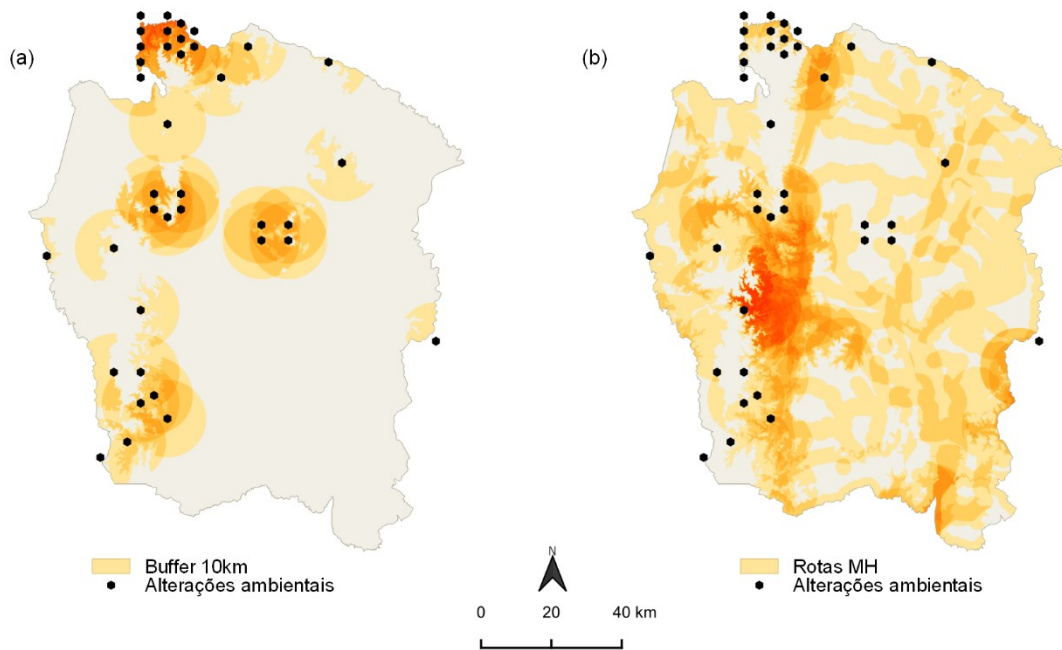
Figura 21 - Análise de detecção de *clusters* de alterações ambientais ocorridas entre os anos de 2014 e 2015, na região centro-norte do Tocantins, Brasil. (a) LISA Map. (b) Mapa de significância estatística.



Fonte: Autor.

Assim, com base no modelo, a migração de morcegos hematófagos se daria em função das alterações ambientais detectadas a uma distância de até 10km (*buffer* a partir do centroide dos hexágonos), pelas rotas preferenciais de movimentação (Rotas MH) até as áreas com receptividade suficiente para sustentar essas populações (Figura 22).

Figura 22 - Rotas dos morcegos hematófagos em função das alterações ambientais a até 10km de distância na região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015. (a) *Buffer* de 10km a partir das alterações ambientais. (b) Rotas de movimentação preferencial dos morcegos hematófagos da espécie *Desmodus rotundus*.



Fonte: Autor.

5.3.3.1 Associação entre alterações ambientais e a ocorrência de focos

Foi observada associação entre a localização de propriedades rurais na rota de alterações ambientais a ocorrência de focos de raiva ($\chi^2 = 12,26$; $df = 1$; $p < 0,001$) (6) corroborando com o encontrado por Braga et al. (2014) em que a associação foi significativa, em escala municipal, entre as alterações ambientais e a ocorrência de focos de raiva no Brasil em 2010.

Tabela 6 - Análise de associação bivariada entre a proximidade de alterações ambientais e a ocorrência de focos de raiva em herbívoros nas propriedades rurais da região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.

Alteração ambiental	Propriedades		Total	χ^2	p	OR	IC _{95%}
	Com foco	Sem foco					
Presença	15	658	673	12,26	$4,63e^{-04}$	3,82	1,71 – 8,54
Ausência	10	1.675	1.685				
Total	25	2.333	2.358				

χ^2 : teste do qui-quadrado de Pearson; p : valor de significância ao nível de confiança de 95%; OR: odds ratio, IC_{95%}: intervalo de confiança para o OR.

Fonte: Autor.

Esses resultados indicam que as alterações ambientais ocorridas em escala local, são capazes de perturbar o nicho ecológico do *D. rotundus* e conseqüentemente favorecer a dispersão viral.

Ferrari et al. (2011) não observaram associação entre a dinâmica na cobertura e uso do solo e a ocorrência de focos de raiva bovina, em municípios do estado de São Paulo, justificando ao fato do desencadeador ambiental estar localizado fora da área investigada. Essas observações corroboram com o presente estudo uma vez que os autores limitaram a pesquisa à 3 km a partir dos focos e aqui a pesquisa considerou 10km partir das alterações ambientais ocorridas, considerando as rotas de maior circulação do *D. rotundus* (Rotas MH).

A escolha da supressão da vegetação natural arbórea na representação das alterações ambientais no presente modelo deveu-se ao fato de ser a principal forma de alteração na cobertura do solo em florestas tropicais (MEYER; STRUEBIG; WILLIG, 2016), e o resultado da maioria das alterações no uso do solo. Entretanto, deve-se ter em mente que ao longo do tempo diferentes alterações no uso do solo podem estar associadas à ocorrência da doença (SILVA, 2001).

Considerando, entretanto, que as alterações na densidade herbívora causadas pela movimentação de animais possam resultar na migração de colônias do *D. rotundus* (CONSTANTINE, 2018; ROCHA et al. 2020), serão realizados estudos posteriores visando a inclusão da respectiva variável à árvore de cenário da vulnerabilidade, o que trará maior sensibilidade ao modelo preditivo.

5.3.4 Representação da vulnerabilidade

A estimativa do risco de transmissão do vírus rábico devido à vulnerabilidade demonstrou que, conforme apontado por Dias et al. (2011), a vulnerabilidade tem caráter dinâmico quando comparado à receptividade, sempre se alterando em função da ocorrência de novos focos. Para demonstrar esse comportamento foram plotados mapas acumulando as estimativas em um período de 90 dias com diferença de 30 dias entre elas (Figura 23). Pode se observar que os maiores escores de vulnerabilidade surgiram com maior frequência (96%) nas rotas de movimentação preferencial do *D. rotundus*, a partir do 2º semestre de 2015, quando houve um aumento na incidência de focos em herbívoros.

Figura 23 - Vulnerabilidade das propriedades rurais à circulação do vírus rábico variante antigênica 3 (AgV3) na região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.



Fonte: Autor.

5.4 Estimativa qualitativa do risco de transmissão da raiva aos herbívoros

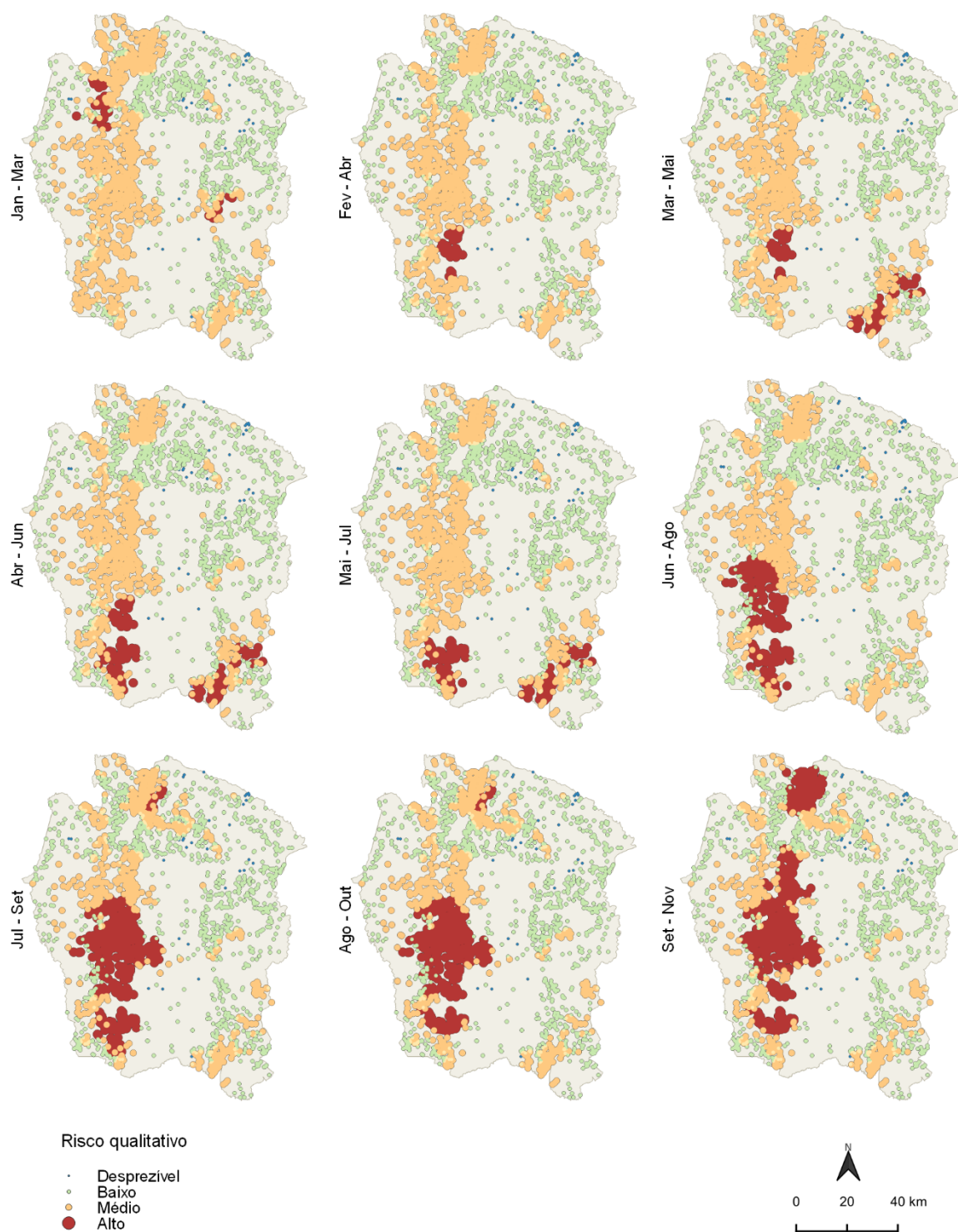
A utilização das árvores de cenário propostas por Dias et al. (2011) permitiu estimar, a nível de propriedade rural, a probabilidade de transmissão da raiva aos herbívoros na área de treino (Figura 24). Ao modelar o risco de circulação do vírus rábico na região de São Paulo, os autores não consideraram todas as variáveis das árvores decisórias devido à indisponibilidade de dados, ressaltando, entretanto, que a utilização dessas determinaria uma maior sensibilidade ao modelo. Isso pôde ser confirmado pelos escores de risco resultantes que naquele foram de alto a baixo e nesse estudo, assim como o de Braga et al (2014), variaram de alto à desprezível, em função da utilização das variáveis referentes aos fatores ambientais favoráveis à ocorrência de abrigos.

O acréscimo dessas variáveis, representadas no presente modelo de risco pela altitude, declividade e formações florestais, previnem a subestimativa do risco das propriedades rurais que por ventura possuam abrigos de *D. rotundus*, apesar de não cadastrados. Além disso a presença das quatro classes no escore de risco permite a melhor representação da heterogeneidade espacial do risco durante o processo de interpolação pela krigagem ordinária.

A construção de mapas com risco acumulado trimestralmente corrobora com as diretrizes do PNCRH que recomendam o encerramento de um foco 90 dias após o último óbito ocorrido, tempo baseado no dobro da média do período de incubação da doença, no qual se espera que não ocorram novos casos, assumindo que medidas de controle adequadas tenham sido adotadas (BRASIL, 2009a).

Desse modo, o lapso temporal de 90 dias garante que uma área permaneça com o status de ‘alto risco’ por tempo suficiente para que a maioria dos animais infectados possam desenvolver os sinais clínicos, possibilitando a manutenção de medidas de controle por parte do Serviço Veterinário Oficial (SVO) até a adequada mitigação do risco de transmissão da doença. Na Figura 24 esse comportamento pode ser observado tomando como exemplo o período entre fevereiro e abril (Fev - Abr) em que os escores de alto risco aparecem na região Sudoeste em função de um foco ocorrido no mês de abril, permanecendo nesse status até a série referente a abril até junho (Abr - Jun), perdendo o efeito a partir de então em função do encerramento do foco pelo SVO.

Figura 24 - Mapas dos escores qualitativos do risco de transmissão da raiva aos herbívoros referente às séries espaço-temporais da região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.



Fonte: Autor.

5.4.1 Risco estimado e a ocorrência de focos

Considerando os resultados do *OR*, referentes à estimativa qualitativa do risco de transmissão do vírus rábico elaborado por meio das árvores de cenário da receptividade e vulnerabilidade, as propriedades classificadas como de alto risco possuem aproximadamente 4 vezes mais chance de ocorrência de focos que as de médio risco ($OR = 4,16$; $IC_{95\%} [1,23 - 14,09]$; $p < 0,05$) e 15 vezes mais chance de ocorrência de focos que as classificadas como risco baixo e desprezível ($OR = 15,37$; $IC_{95\%} [3,58 - 65,93]$; $p < 0,001$) (Tabela 7). Essas observações apontam para a importância de tomada de medidas de controle direcionada às propriedades classificadas como de alto risco, de acordo com um sistema de vigilância baseado em risco (STÄRK et al., 2006).

Tabela 7 - Análise de associação bivariada entre o risco qualitativo estimado e a ocorrência de focos de raiva em herbívoros nas propriedades rurais da região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.

Risco	Propriedades		Total	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>IC</i> _{95%}
	Com foco	Sem foco				
Alto	20	738	758	-	1	-
Médio	3	461	464	$1,29e^{-2}$	4,16	1,23 – 14,09
Baixo/Desprezível	2	1.134	1.136	$9,57e^{-7}$	15,37	3,58 – 65,93
Total	25	2.333	2.358			

p: valor de significância referente ao teste do qui-quadrado de Pearson; *OR*: *odds ratio*, *IC*_{95%}: intervalo de confiança para o *OR*.

Fonte: Autor.

5.5 Análise e interpolação geoestatística do risco

5.5.1 Análise descritiva do risco

Os resultados referentes à análise descritiva dos escores de risco de transmissão da raiva das séries espaço-temporais, estão apresentados na Tabela 8. Os valores de coeficiente de variação demonstram que o risco apresentou média variabilidade ($CV \cong 30\%$) em que essa foi menor nos primeiros meses da série, aumentando progressivamente sua dispersão nos meses subsequentes em função do aumento do número de focos.

Tabela 8 - Sumário estatístico dos escores do risco de transmissão da raiva aos herbívoros referente às séries espaço-temporais da região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.

Risco	\bar{x}	Md	Q_1	Q_3	σ	CV (%)	Sk	K
Jan - Mar	2,522	3,00	2,00	3,00	0,561	22,267	0,052	-0,741
Fev - Abr	2,429	2,00	2,00	3,00	0,556	22,873	0,363	-0,589
Mar - Mai	2,488	2,00	2,00	3,00	0,614	24,658	0,513	-0,291
Abr - Jun	2,525	2,00	2,00	3,00	0,664	26,302	0,610	-0,320
Mai - Jul	2,513	2,00	2,00	3,00	0,646	25,698	0,579	-0,289
Jun - Ago	2,514	2,00	2,00	3,00	0,689	27,404	0,730	-0,294
Jul - Set	2,634	2,00	2,00	3,00	0,788	29,912	0,578	-0,886
Ago - Out	2,623	2,00	2,00	3,00	0,779	29,687	0,593	-0,833
Set - Nov	2,701	2,00	2,00	3,00	0,851	31,527	0,481	-1,221

\bar{x} : média; Md : mediana; Q_1 : primeiro quartil; Q_2 : segundo quartil; σ : desvio padrão, CV: coeficiente de variação; Sk : assimetria; K : curtose.

Fonte: Autor.

Os valores de assimetria e curtose apontam uma distribuição platicúrtica com desvio à direita em todas as séries espaço-temporais, demonstrando que a maioria das propriedades apresentaram risco entre 2 (baixo) e 3 (médio) durante o período de estudo. O teste de *Shapiro-Wilk* para normalidade demonstrou que os dados referentes ao risco não apresentaram distribuição normal ($p < 0,001$).

Segundo Yamamoto; Landim (2013) uma variável com assimetria positiva, deve ter seus dados transformados visando evitar a influência de poucos valores altos na estimativa da superfície. Entretanto, Bodaghabadi (2018) relata que a interpolação dos dados originais, em muitos casos, é mais acurada que a dos dados normalmente distribuídos, não se configurando desse modo como um pré-requisito obrigatório.

5.5.2 Análise semivariográfica

Os semivariogramas de superfície utilizados na detecção da presença de anisotropia demonstraram direcionalidade na dependência espacial, em todas as séries trimestrais de risco (Apêndice D1). Os modelos esféricos ajustados individualmente aos semivariogramas experimentais das séries de risco construídos adotando tais direções, assim como os parâmetros resultantes de seu ajuste, estão apresentados na Figura 25 e Tabela 9, respectivamente.

Tabela 9 - Parâmetros da modelagem semivariográfica dos escores do risco de transmissão da raiva aos herbívoros referente às séries espaço-temporais da região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.

Risco	C_o	$C_o + C_1$	a_{maior} (m)	a_{menor} (m)	ϕ	RDE	R^2	RSS
Jan - Mar	0,07	0,30	28.403	21.888	0°	0,766	0,966	0,073
Fev - Abr	0,05	0,30	31.832	21.030	0°	0,830	0,911	0,048
Mar - Mai	0,08	0,34	32.797	20.680	7°	0,775	0,894	0,039
Abr - Jun	0,09	0,38	37.033	23.862	7°	0,766	0,867	0,056
Mai - Jul	0,06	0,33	16.006	22.785	7°	0,803	0,849	0,044
Jun - Ago	0,11	0,46	47.861	33.418	159°	0,752	0,876	0,135
Jul - Set	0,09	0,51	44.070	34.350	0°	0,819	0,862	0,319
Ago - Out	0,11	0,66	62.365	54.963	0°	0,836	0,962	0,101
Set - Nov	0,11	0,79	27.005	24.255	6°	0,859	0,897	0,316

C_o : efeito pepita; $C_o + C_1$: patamar; a_{maior} : alcance para a direção de maior continuidade (m); a_{menor} : alcance para a direção de menor continuidade (m); ϕ : ângulo referente à direção de maior continuidade, RDE: razão de dependência espacial; R^2 : coeficiente de determinação; RSS: soma dos quadrados residuais.

Fonte: Autor.

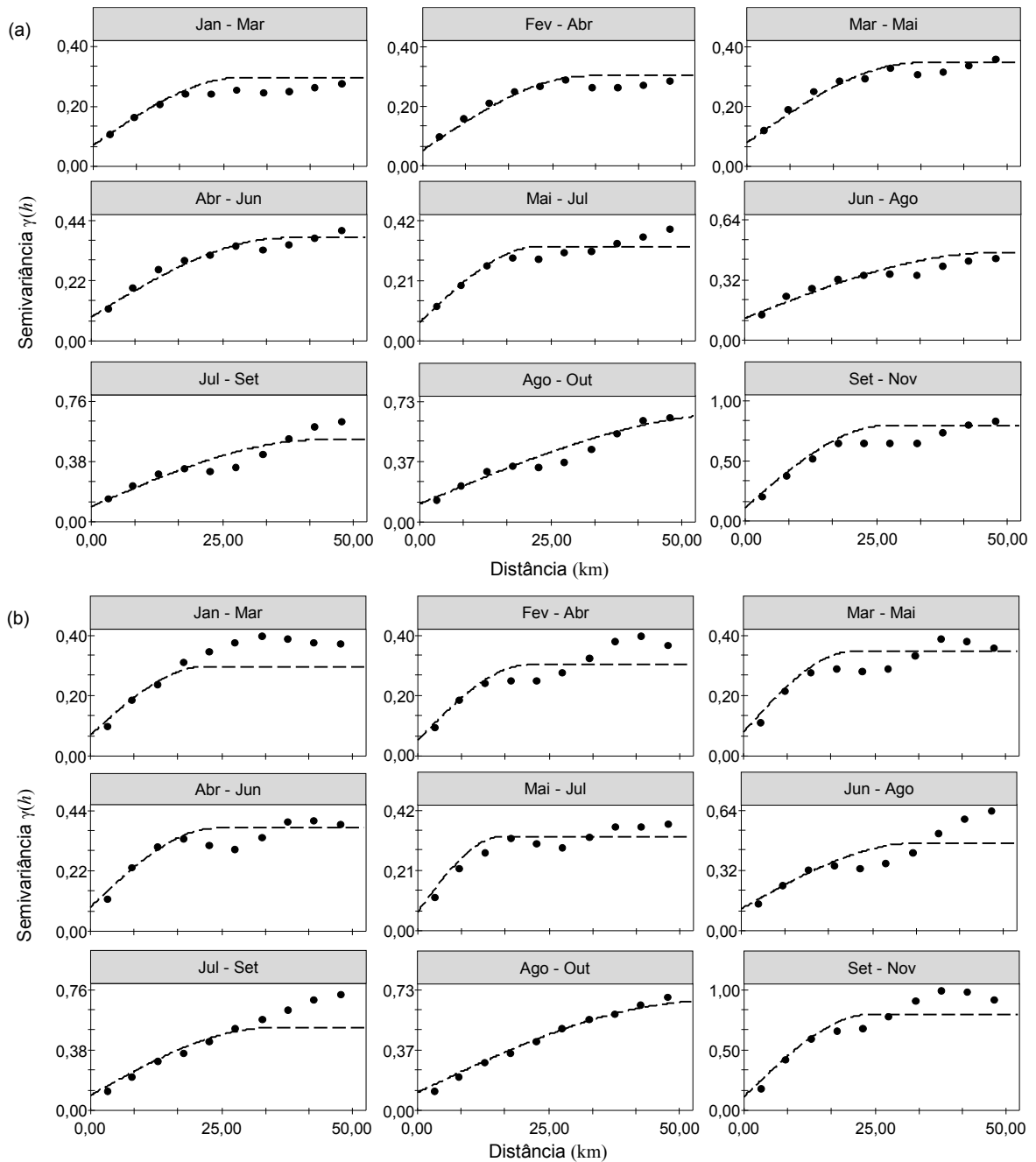
Os modelos esféricos demonstraram adequado ajuste aos semivariogramas experimentais das séries de risco, uma vez que os valores do R^2 foram próximos à unidade (0,849 – 0,966) e os de RSS próximos à zero (0,039 – 0,319). Os valores obtidos para RDE indicaram que, em média, 80,07% da variação observada no risco entre as propriedades rurais foi explicada pela distância, classificando o risco como de moderada a alta dependência espacial.

As variações observadas, entre as séries de risco, nos eixos anisotrópicos (ϕ) assim como nos alcances das direções de maior (a_{maior}) e menor (a_{menor}) continuidade espacial foram atribuídas à ocorrência de focos de raiva e apontam, respectivamente, a direção e a distância média até onde o risco entre as propriedades rurais está correlacionado. Assim os alcances obtidos corroboram com Lord (2018) o qual relata que a amplitude de um foco de raiva pode alcançar os 75km, apesar da maioria permanecer entre 5 a 10km.

Essas informações são relevantes ao PNCRH na definição de áreas de bloqueio da progressão de epizootias de raiva, tendo em vista que as estratégias de controle vigentes consideram modelos pré-estabelecidos que podem não ser efetivos no controle da dispersão de surtos em herbívoros, em função do comportamento anisotrópico da doença.

Diversos estudos têm utilizado a análise semivariográfica na detecção de dependência espacial e determinação do alcance dessa associação em enfermidades de rebanhos, apontando a importância da utilização dessas informações na compreensão do padrão espacial de ocorrência dessas doenças e definição de zonas de controle (GRAHAM et al., 2005; ERSBØLL; ERSBØLL, 2010; COX et al., 2012).

Figura 25 - Semivariogramas experimentais (pontos) e modelos esféricos ajustados (curva) dos escores de risco de transmissão da raiva aos herbívoros referentes às séries espaço-temporais da região centro-norte do Tocantins. Semivariogramas para as direções de maior (a) e menor (b) continuidade espacial.



Fonte: Autor.

5.5.3 Validação cruzada

Os resultados da validação cruzada, que descreveram a acurácia dos modelos esféricos na interpolação dos escores de risco estão apresentados na Tabela 10 e Figura 26. O valor do coeficiente κ demonstrou uma concordância adequada entre os escores interpolados e os originais, que oscilou entre boa a muito boa. Os valores de *MEA* e *RMSE* reforçam essas observações indicando que o modelo demonstrou ausência de viés e acurácia satisfatória, uma vez que esses valores se aproximaram de zero. Esses resultados permitem afirmar que os modelos semivariográficos obtidos são adequados para a interpolação espacial do risco.

Tabela 10 - Parâmetros da concordância e métricas de erro da validação cruzada dos escores de risco de transmissão da raiva aos herbívoros.

Risco	κ	MEA	RMSE
Jan - Mar	0,769	0,002	0,264
Fev - Abr	0,768	-0,001	0,246
Mar - Mai	0,767	-0,002	0,272
Abr - Jun	0,776	-0,004	0,281
Mai - Jul	0,791	-0,002	0,267
Jun - Ago	0,765	-0,005	0,303
Jul - Set	0,819	-0,005	0,257
Ago - Out	0,807	-0,006	0,260
Set - Nov	0,810	-0,004	0,310

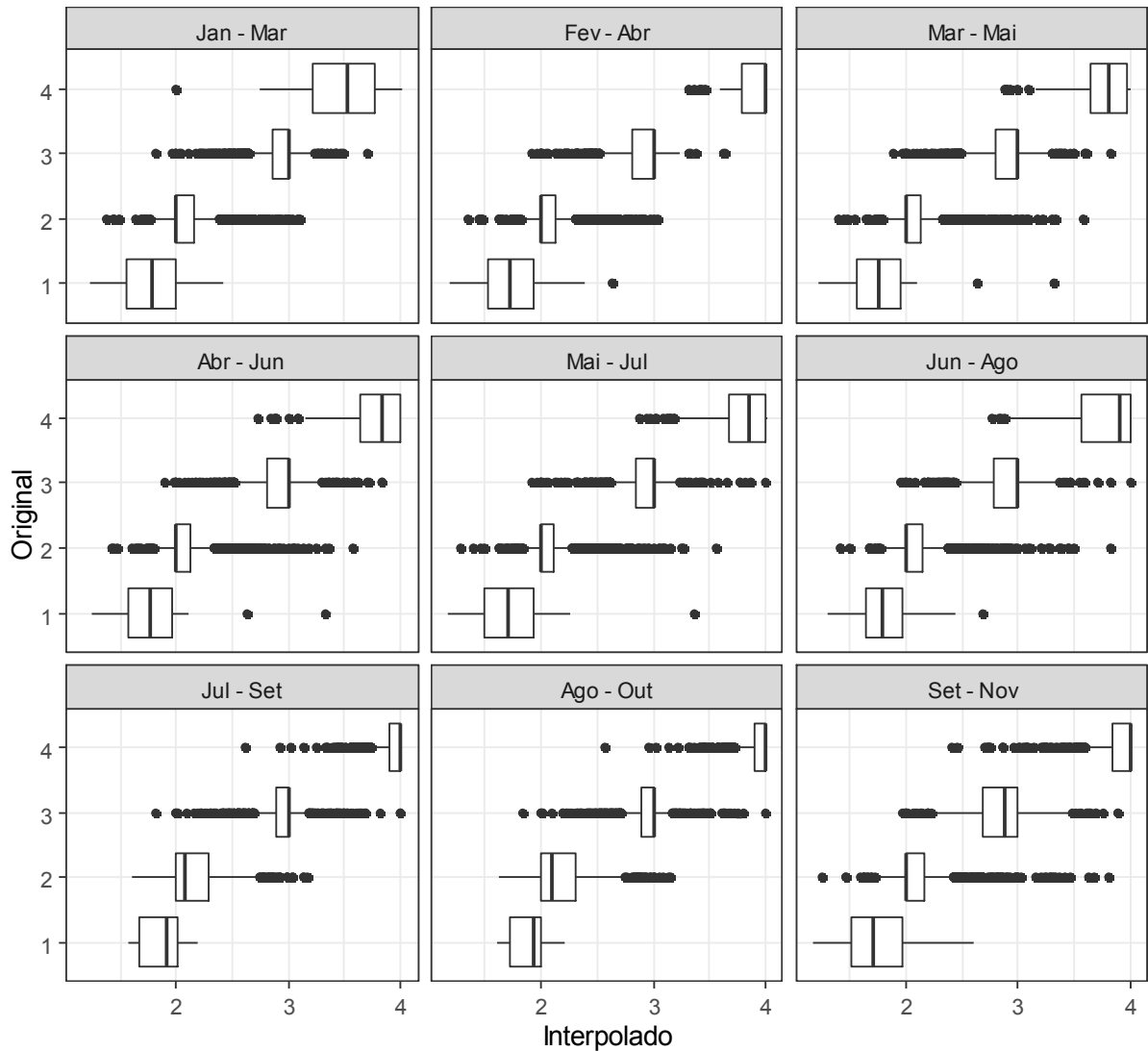
κ : coeficiente kappa; MEA: erro médio absoluto; RMSE: erro padrão da estimativa.

Fonte: Autor.

Por outro lado, a suavização observada nos escores discretos, denominada *Smoothing effect*, é resultado da restrição à variância reduzida imposta aos pesos (λ_i) utilizados no cálculo da krigagem ordinária (KO). Desse modo, os escores interpolados não reproduzem a distribuição dos originais, significando que a KO não proporciona uma precisão global, em que podem ocorrer superestimativa dos baixos escores e subestimativa dos altos (REZAEE; ASGHARI; YAMAMOTO, 2011).

Assim quando uma propriedade classificada como de alto risco possui em sua vizinhança um grande número de propriedades de baixo risco, têm o escore reduzido. Esse comportamento pode ser observado na Figura 26, em que por exemplo, o *outlier* (ponto) referente ao escore de risco alto da série referente ao período entre janeiro e março (Jan - Mar) foi interpolado com o valor 2.

Figura 26 - Boxplots da distribuição dos escores interpolados por meio da krigagem ordinária, referente cada escore qualitativo do risco de transmissão da raiva aos herbívoros na região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.



Fonte: Autor.

Entretanto, uma vez que o presente modelo produz estimativas semi-quantitativas que não representam a real grandeza do risco (THRUSFIELD, 2018), como pôde ser observado na Tabela 7, considerando ainda que o risco de circulação do vírus rábico em herbívoros demonstrou o comportamento espacial de uma variável regionalizada, ou seja, o escore de uma propriedade está relacionado com o escore das propriedades vizinhas, as diferenças observadas não são necessariamente um problema. Assim, a relação entre o risco interpolando e a realidade deve ser averiguado à campo, por meio da localização dos casos da doença em herbívoros.

5.5.4 Interpolação espacial do risco

A krigagem ordinária realizada a partir dos parâmetros obtidos pela modelagem semivariográfica permitiu estimar a probabilidade de transmissão da raiva aos herbívoros nas áreas não amostradas, resultando em mapas de superfície contínua que representaram a variabilidade espacial e temporal do risco na área de treino (Figura 27).

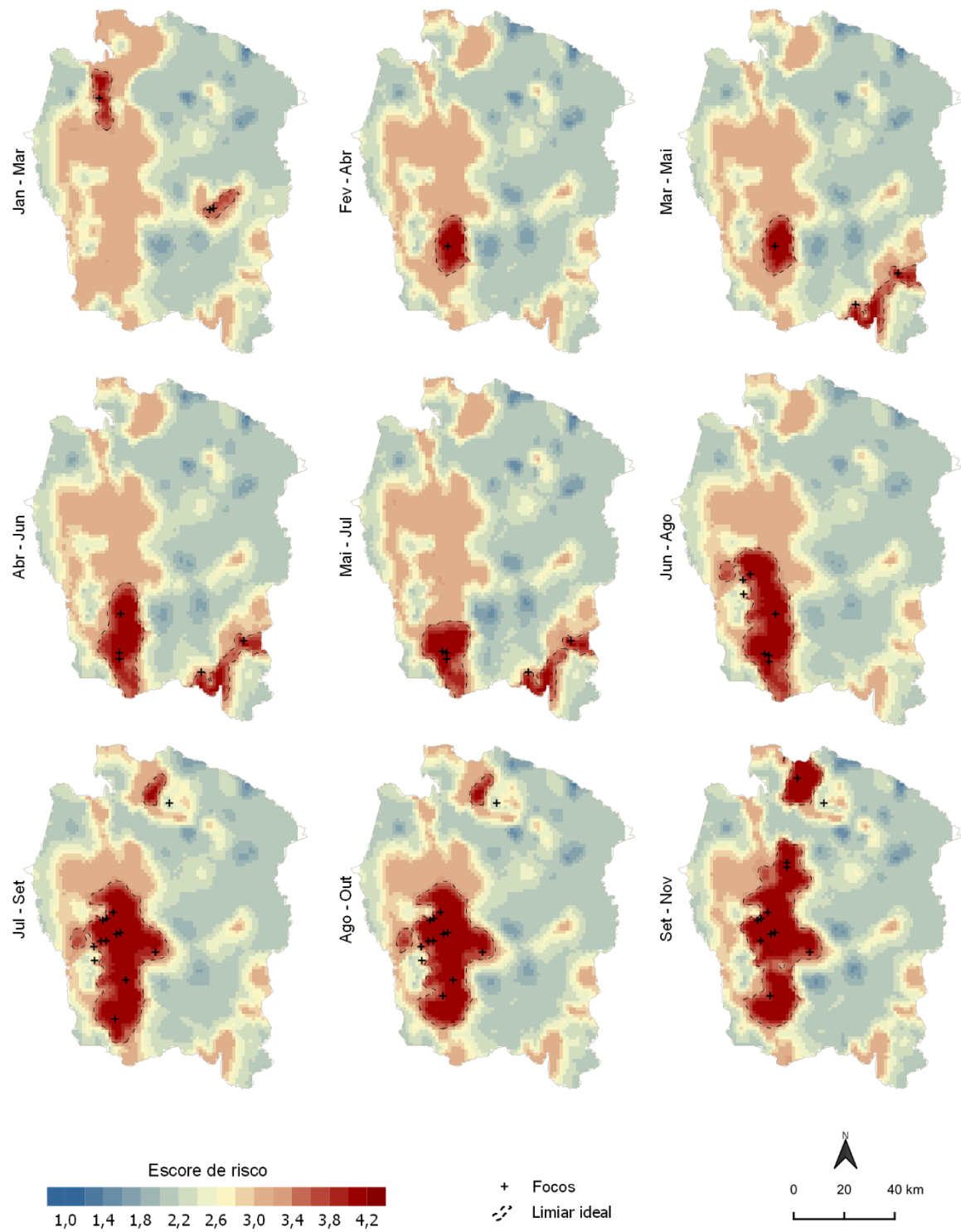
Os mapas interpolados apontaram um padrão agregado na distribuição espacial do risco, onde os maiores escores (tons quentes) formaram corredores irregulares ao longo da região investigada. Demonstraram ainda que a incidência de focos de raiva em herbívoros sobre as superfícies anisotrópicas elevam os escores de risco nas proximidades, revelando as direções de maior e menor tendência de difusão da epizootia de raiva.

Segundo Ferreira (2016) as distorções presentes em superfícies anisotrópicas são consequências de processos controlados por variáveis espaciais subjacentes, que atuam como barreiras (contribuindo na retenção) e corredores (facilitando a dispersão), determinando a direção e velocidade de difusão de doenças contagiosas. No presente modelo essas variáveis estão intrínsecas às árvores de cenário da receptividade e vulnerabilidade, por meio das quais, Lord (2018) afirma, ser possível revelar o provável curso de uma epizootia migratória de raiva em morcegos hematófagos e, portanto, prever o curso de surtos de raiva em herbívoros, com razoável acurácia.

Observando os mapas percebe-se que, apesar das direções de maior continuidade espacial oscilarem em função da ocorrência de focos, a variabilidade temporal do risco segue os corredores descritos anteriormente, corroborando com as afirmações de Ferreira (2016) e Lord (2018). Além disso, segundo Fornes (1974) o estabelecimento da amplitude, forma e direção de uma epizootia de raiva em *D. rotundus* pode ser determinada por meio da vigilância de casos em herbívoros. Com base nisso, os resultados permitem afirmar que os escores de risco interpolados podem ser utilizados na representação espacial das áreas de circulação viral da variante 3 do vírus rábico em morcegos hematófagos.

O conhecimento desse padrão de ocorrência espacial permite a aplicação de medidas de controle de modo mais efetivo. Por exemplo, na série referente ao período entre abril e junho (Abr - Jun), sabendo da difusão espacial da epizootia na direção Sul, e da alta probabilidade de dispersão na direção Norte, medidas sanitárias guiadas pelo modelo de bloqueio linear, considerado superior de acordo com Lord (2018), poderiam ter impedido a progressão da epizootia, que se observa nas séries subsequentes.

Figura 27 - Mapas dos escores do risco de transmissão da raiva aos herbívoros referentes às séries espaço-temporais e dos focos (cruzes) ocorridos na região centro-norte do estado do Tocantins, Brasil, 2015.

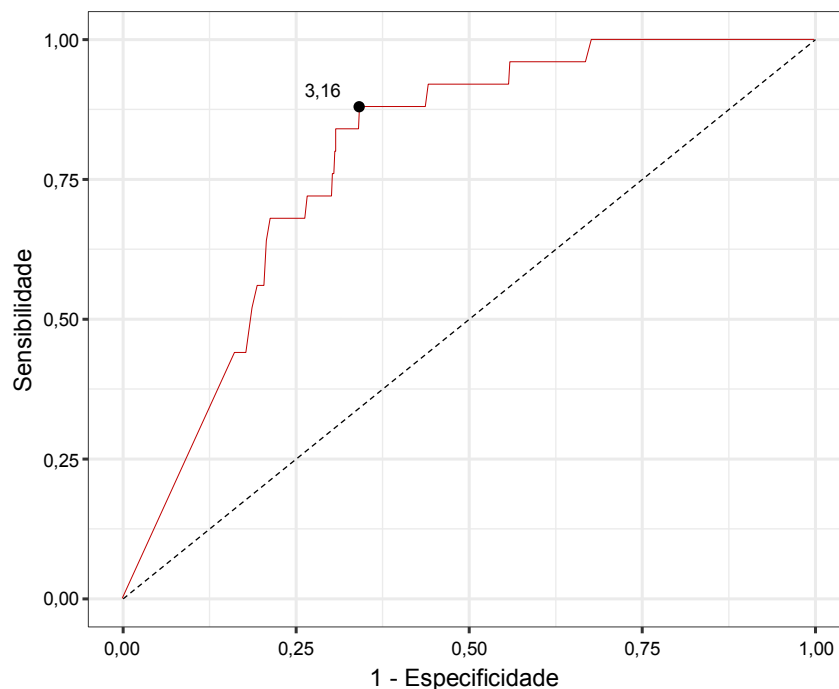


Fonte: Autor.

5.6 Validação e Acurácia

Observando a Figura 27, percebe-se a sobreposição da maioria dos focos de raiva sobre os escores de risco mais elevados, sugerindo que o modelo possui adequada capacidade classificatória. Isso pôde ser confirmado por meio da análise da Curva ROC, em que se observou uma área sob a curva (*AUC*) de 0,789 (IC_{95%} [0,7248 – 0,8531]), ou seja, o modelo possui uma acurácia global de 78,90%, o que permite classificá-lo como de moderada acurácia quanto a predição da ocorrência de focos de raiva em 2015 (Figura 28).

Figura 28 - Curva ROC baseada nos focos de raiva em herbívoros ocorridos em 2015 na região centro-norte do Tocantins, Brasil.



Fonte: Autor.

Segundo Pfeifer (2008c), a curva ROC permite, além de resumir o ajuste do modelo de risco, definir pontos de corte para a execução das atividades de controle dos focos e as respectivas probabilidades associadas. O ponto de corte considerado ideal, por meio da análise ROC, foi de 3,16 baseado nos focos ocorridos no período investigado. Desse modo, considerando as zonas com escore de risco a partir desse limiar como de circulação do vírus rábico resultaria na inclusão de 88% das áreas verdadeiramente sob essa condição (sensibilidade) incluindo, entretanto, 34,29% de áreas que não possuem esse status, resultando em falso positivos.

Na Figura 27 o limiar considerado está delimitado pelas linhas que contornam os escores de risco a partir do valor estabelecido e pode ser utilizado nas ações do PNCRH para delimitar as zonas de circulação do vírus rábico, uma vez que os contornos consideram as características locais de difusão da doença. Esse limiar pode ser alterado à critério dos gestores sanitários de acordo com a necessidade e disponibilidade de recursos (Tabela 11).

Tabela 11 - Probabilidades dos limiares associados à curva ROC para as ações de controle da raiva dos herbívoros na região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.

Limiar	Sensibilidade	Especificidade	Proporção de falsos positivos ^α	Proporção de falsos negativos ^β
1,00	1,00	0,000	1,000	0,00
1,20	1,00	0,001	0,999	0,00
1,40	1,00	0,006	0,994	0,00
1,60	1,00	0,010	0,990	0,00
1,80	1,00	0,018	0,982	0,00
2,00	1,00	0,074	0,926	0,00
2,20	0,96	0,384	0,616	0,04
2,40	0,92	0,441	0,559	0,08
2,60	0,92	0,477	0,523	0,08
2,80	0,92	0,517	0,483	0,08
3,00	0,88	0,589	0,411	0,12
3,20	0,84	0,666	0,334	0,16
3,40	0,72	0,697	0,303	0,28
3,60	0,72	0,729	0,271	0,28
3,80	0,68	0,778	0,222	0,32
4,00	0,44	0,838	0,162	0,56
4,20	0,00	1,000	0,000	1,00

α : erro tipo I; β : erro tipo II.

Fonte: Autor.

Entretanto, deve-se ter em mente que a acurácia preditiva do modelo depende da contínua disponibilidade de dados atualizados, desse modo, recomenda-se que sejam atualizadas semestralmente as informações sobre a densidade herbívora e anualmente os preditores de abrigos, assim como os mapas de cobertura e uso do solo. As informações referentes à vigilância epidemiológica, como o cadastro de novos abrigos de *D. rotundus* assim como a identificação de morcegos hematófagos positivos e focos de raiva em herbívoros devem ser atualizados assim que disponíveis visando obter as estimativas de risco em tempo oportuno.

6 CONCLUSÃO

O processo de interpolação geoestatística dos escores de risco estimados por meio das árvores de cenário da receptividade e vulnerabilidade permitiu a elaboração de um modelo *knowledge-driven* dinâmico, capaz de estimar o risco de circulação da variante 3 (AgV3) do vírus rábico em herbívoros domésticos com acurácia moderada.

O modelo proposto pode ser utilizado pelo serviço veterinário estadual (SVE) no direcionamento das ações de campo relacionadas ao controle de epizootias de raiva em herbívoros, como a vacinação de rebanhos susceptíveis e o controle populacional dos morcegos hematófagos em áreas de maior risco, antecipando a direção de difusão da doença, o que permite uma melhor eficácia no controle da doença e na alocação de recursos.

Além disso, as estimativas de risco produzidas podem ser utilizadas no cálculo da taxa de incidência da doença, assim como mensurar o impacto das ações de intervenção em determinada região, informações que podem ser utilizadas pelos dos gestores sanitários no estabelecimento de metas relacionadas à vigilância ativa a serem executadas pelos médicos veterinário do SVE.

A implementação do presente modelo de risco junto às agências estaduais de defesa agropecuária, pode ser realizada à baixo custo uma vez os algoritmos podem ser executados em *softwares* opensource, sendo, contudo, necessária capacitação para operação e interpretação dos resultados gerados pelo modelo preditivo.

REFERÊNCIAS

- AFSHAR, A. A review of non-bite transmission of rabies virus infection. **British Veterinary Journal**, v. 135, n. 2, p. 142-148, 1979.
- AGUIAR, L. M. S. Capítulo 03: Subfamília Desmodontinae. In: _____. REIS, N. R.; PERACCHI, A. L.; PEDRO, A. W.; LIMA, I. P. **Morcegos do Brasil**. 1ª ed. Londrina, PR. 2007. p. 40-41. Disponível em: http://www.uel.br/pos/biologicas/pages/arquivos/pdf/Morcegos_do_Brasil.pdf
Acesso em: 22 dez. 2018.
- ALBAS, A. et al. Os morcegos e a raiva na região oeste do Estado de São Paulo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 2, p. 201-205, 2011.
- ALBAS, A. et al. Perfil antigênico do vírus da raiva isolado de diferentes espécies de morcegos não hematófagos da Região de Presidente Prudente, Estado de São Paulo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 1, p. 15-17, 2009.
- ANDRADE, J. S. L., et al. Estudo retrospectivo da raiva no Estado da Paraíba, Brasil, 2004 a 2011. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 51, n. 3, p. 212-219, 2014.
- ANSELIN, L. **Local spatial autocorrelation: advanced topics**. 2018. Disponível em: https://geodacenter.github.io/workbook/6b_local_adv/lab6b.html#differential-local-morans-i
Acesso em: 05 set. 2020.
- ANSELIN, L. **GeoDa 1.14.0**. Spatial Analysis Laboratory (SAL). Department of Agricultural and Consumer Economics, University of Illinois, Urbana-Champaign, IL, 2019.
- ARAGÓN, T.J.; FAY, M.P; WOLLSCHLAEGER, D.; OMIDPANA, A. **epitools: Epidemiology Tools**, 2017. R package version 0.5-10.
- BARROS, C. S. L., et al. **Doenças do sistema nervoso de bovinos no Brasil**. São Paulo: Agnes, 2006. p. 166-171.
- BARROS, C. S. L.; MARQUES, G. H. F. **Procedimentos para o diagnóstico das doenças do sistema nervoso central de bovinos**. Brasília, DF. MAPA/SDA/DDA. 2003. p. 38-42.
- BENAVIDES, J. A.; VALDERRAMA, W.; STREICKER, D. G. Spatial expansions and travelling waves of rabies in vampire bats. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 283, n. 1832, p. 20160328, 2016.
- BENAVIDES, J. A., et al. Abortive vampire bat rabies infections in Peruvian peridomestic livestock. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 6, p. e0008194, 2020.
- BIVAND, R. S.; PEBESMA, E.; GÓMEZ-RUBIO, V. Interpolation an geostatistics. In: _____. **Applied spatial data analysis with R**. Springer, New York, 2013. p. 1-16.

BOBROWIEC, P. E. D.; LEMES, M. R.; GRIBEL, R. Prey preference of the common vampire bat (*Desmodus rotundus*, Chiroptera) using molecular analysis. **Journal of Mammalogy**, v. 96, n. 1, p. 54-63, 2015.

BODAGHABADI, M. B. Is it necessarily a normally distributed data for kriging? A case study: soil salinity map of Ghahab area, central Iran. **Desert**, v. 23, n. 2, p. 285-294, 2018.

BLACKWOOD, J. C. et al. Resolving the roles of immunity, pathogenesis, and immigration for rabies persistence in vampire bats. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 51, p. 20837-20842, 2013.

BRAGA, G. B. et al. Predictive qualitative risk model of bovine rabies occurrence in Brazil. **Preventive veterinary medicine**, v. 113, n. 4, p. 536-546, 2014.

BRASIL. Ministério da Agricultura. Secretaria Nacional de Defesa Agropecuária. Secretaria de Defesa Sanitária Animal. **As doenças dos animais no Brasil: histórico das primeiras observações**. Brasília, DF. p. 68-69. 1988.

_____. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Departamento d. **Controle da raiva dos herbívoros: manual técnico**. 2^a ed. Brasília: MAPA/ACS, 2009a. p. 11-72.

_____. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Diretoria de Sanidade Animal. Coordenação de Informação e Epidemiologia. **Coordenação de Informação e Epidemiologia: Saúde Animal**. Brasília, DF. 2020^a Disponível em: <http://indicadores.agricultura.gov.br/saudeanimal/index.htm>. Acesso em: 26 mai. 2020.

_____. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. **Instrução normativa nº 8, de 12 de abril de 2012**. Definir os requisitos e critérios para a realização do diagnóstico de raiva, por meio dos métodos denominados teste de imunofluorescência Direta (TIFD) e Prova Biológica em camundongos (PB). Diário Oficial da União n. 72, Brasília, 13 de abril de 2012, Seção 1, pg.3. 2012.

_____. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução normativa nº 5, de 01 de março de 2002**. Aprovar as normas técnicas para o controle da raiva dos herbívoros domésticos. Diário Oficial da União, Brasília, 04 de março de 2002, Seção 1, p. 3. 2002.

_____. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução normativa nº 50, de 24 de setembro de 2013**. Lista de doenças de notificação obrigatória ao Serviço Veterinário Oficial. Diário Oficial da União N. 186, Brasília, 25 de setembro de 2013, Seção 1, p. 47. 2013.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Raiva**. 2020b Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/raiva>. Acesso em: 28 abr 2020.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde : volume único [recurso eletrônico]** 3^a. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 740 p. https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Normas técnicas para profilaxia da raiva humana**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. p. 12-24.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Protocolo de tratamento da raiva no Brasil**. Brasília, DF. 2011. 40 p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Diagnóstico Laboratorial da Raiva**. Brasília, DF. 2008. p. 47-56.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. **Série: Capacitação e atualização em geoprocessamento em saúde - Abordagens espaciais na saúde pública**. Brasília, DF. p. 47-56. 2006.

_____. Ministério da Saúde. Protocolo para tratamento de raiva humana no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 18, n. 4, p. 385-394, 2009b.

BRAZ, R. M.; ANDREOZZI, V. L.; KALE, P. L. Detecção precoce de epidemias de malária no Brasil: uma proposta de automação. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 15, n. 2, p. 21-33, 2006.

BRITO, M. G. de et al. Antemortem diagnosis of human rabies in a veterinarian infected when handling a herbivore in Minas Gerais, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 53, n. 1, p. 39-44, 2011.

CARINI, A. Sur Une grande épizootie de rage. **Annales de L'institut Pasteur**, v. 25, p. 843-846, 1911.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **The rabies vírus** 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/rabies/about.html>. Acesso em: 20 abr. 2020.

CFSPH. Center for Food Security and Public Health. **Rabies and Rabies-Related Lyssaviruses**. Disponível em: www.cfsph.iastate.edu. Acesso em 20 abr. 2020.

CONSTANTINE, D. G. Rabies transmission by nonbite route. **Public health reports**, v. 77, n. 4, p. 287, 1962.

_____. Transmission of pathogenic microorganisms by vampire bats. In: _____. GREENHALL, A. M.; SCHMIDT U. **Natural History of Vampire Bats**. CRC Press, 2018.

COX, R. et al. Spatial and temporal patterns in antimicrobial resistance of *Salmonella Typhimurium* in cattle in England and Wales. **Epidemiology & Infection**, v. 140, n. 11, p. 2062-2073, 2012.

CRESPO, J. A. et al. Observaciones ecológicas del vampiro *Desmodus rotundus* en el norte de Córdoba. **Revista del Museo Argentino de Ciencias Naturales Bernardino Rivadavia**, v. 4, n. 6, p. 131-160, 1961.

- DELPIETRO, H. A.; MARCHEVSKY, N.; SIMONETTI, E. Relative population densities and predation of the common vampire bat (*Desmodus rotundus*) in natural and cattle-raising areas in north-east Argentina. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 14, n. 1-2, p. 13-20, 1992.
- DIAS, R. A. et al. Modelo de risco para circulação do vírus da raiva em herbívoros no Estado de São Paulo, Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 30, n. 4, p. 370-376, 2011.
- ERSBØLL, Annette Kjær; ERSBØLL, Bjarne Kjær. Overcoming trends in irregularly spaced locations by regional polish—exemplified by estimation of the range of influence between *Salmonella Dublin*-seropositive cattle herds. **Epidemiology & Infection**, v. 138, n. 10, p. 1407-1413, 2010.
- FAO. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Núcleo de capacitación em Políticas Públicas. **Rabia de los herbívoros y <<Uma Salud>>. Avanzando hacia una gestión sanitaria integrada**. 2013.
Disponível em: <http://www.fao.org/alc/elearning/>. Acesso em: 13 mai 2020.
- FAVORETTO, S. R. et al. Antigenic typing of Brazilian rabies virus samples isolated from animals and humans, 1989-2000. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 44, n. 2, p. 91-95, 2002.
- FAVORETTO, S. R. et al. Rabies in marmosets (*Callithrix jacchus*), Ceará, Brazil. **Emerging infectious diseases**, v. 7, n. 6, p. 1062, 2001.
- FAVORETTO, S. R. et al. The emergence of wildlife species as a source of human rabies infection in Brazil. **Epidemiology & Infection**, v. 141, n. 7, p. 1552-1561, 2013.
- FERNANDES, C. G. Raiva. In: _____. CORREA, F. R., SCHILD, A. L., MÉNDEZ, M. D. C.; LEMOS, R. A. **Doenças de ruminantes e equinos**. São Paulo: Livraria Varela, v. 1, p. 149-162, 2001.
- FERRARI, J. J. F. et al. Analysis of cover and land use change in the municipalities of Santa Branca and Jacarei-SP to the study of the occurrence of rabies transmitted by bats. **Sociedade & Natureza**, v. 23, n. 2, p. 211-226, 2011.
- FERREIRA, M. C. Séries espaciais e superfícies geográficas. In: _____. **Iniciação à análise geoespacial**. SciELO-Editora UNESP, 2016. p. 191-254.
- FLEMING, G. **Rabies and hydrophobia: their history, nature, causes, symptoms, and prevention**. London: Chapman and Hall, 1872.
- FORNES, A. et al. Control of bovine rabies through vampire bat control. **Journal of Wildlife diseases**, v. 10, n. 4, p. 310-316, 1974.
- FREITAS, M. B. et al. Effects of short-term fasting on energy reserves of vampire bats (*Desmodus rotundus*). **Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology**, v. 140, n. 1, p. 59-62, 2005.
- FREITAS, M. B. et al. Metabolic responses induced by fasting in the common vampire bat *Desmodus rotundus*. **Journal of Comparative Physiology B**, v. 173, n. 8, p. 703-707, 2003.

GAMER, M.; LEMON, J.; FELLOWS, I.; SINGH, P. Package irr. **Various coefficients of interrater reliability and agreement**, 2019. R package version 0.84.1

GARG, Sudhi Ranjan et al. **Rabies in man and animals**. Springer, India, 2014.

GASE, R.; PEREZ, M. A. Vigilância Epidemiológica. In: _____. MEDRONHO, R. A. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2006. p. 73-89.

GILBERT, A. T. et al. Evidence of rabies virus exposure among humans in the Peruvian Amazon. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 87, n. 2, p. 206-215, 2012.

GOMES, M. N. et al. Áreas propícias para o ataque de morcegos hematófagos *Desmodus rotundus* em bovinos na região de São João da Boa Vista, Estado de São Paulo. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, n. 7, p. 307-313, 2007.

GOMES, M. N. et al. Landscape risk factors for attacks of vampire bats on cattle in Sao Paulo, Brazil. **Preventive veterinary medicine**, v. 93, n. 2-3, p. 139-146, 2010.

GOMES, M. N.; MONTEIRO, A. M. V.; ESCADA, M. I. S. Raiva bovina segundo os mosaicos de uso e cobertura da terra no estado de São Paulo entre 1992 e 2003. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 63, n. 2, p. 287-295, 2011.

GRAHAM, S. L. et al. Spatial distribution of antibodies to *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* O antigens in bulk milk from Texas dairy herds. **Preventive veterinary medicine**, v. 69, n. 1-2, p. 53-61, 2005.

GULIYEV, H. Determining the spatial effects of COVID-19 using the spatial panel data model. **Spatial statistics**, p. 100443, 2020.

HAMPSON, K. et al. Estimating the global burden of endemic canine rabies. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 9, n. 4, 2015.

HANLON, C. A. Rabies in Terrestrial Animals. In: _____. JACKSON, A. C. **Rabies: scientific basis of the disease and its management**. Academic Press, 2013. p. 179-213.

HANLON, C. A.; CHILDS, J. E. Epidemiology. In: _____. JACKSON, A. C. **Rabies: scientific basis of the disease and its management**. Academic Press, 2013. p. 61-121.

HER, I. Geometric transformations on the hexagonal grid. **IEEE Transactions on Image Processing**, v. 4, n. 9, p. 1213-1222, 1995.

HOFMANN, P.; TIEDE, D. Image segmentation based on hexagonal sampling grids. **South-Eastern European Journal of Earth Observation and Geomatics**, v. 3, n. 2S, p. 173-177, 2014.

HOTEZ, P. J. et al. The global burden of disease study 2010: interpretation and implications for the neglected tropical diseases. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 8, n. 7, 2014.

HUMMELER, K.; KOPROWSKI, H.; WIKTOR, T. J. Structure and development of rabies virus in tissue culture. **Journal of virology**, v. 1, n. 1, p. 152-170, 1967.

HUNT, R. Rabies. In: _____. **Microbiology and Immunology On-line**. University of South Carolina School of Medicine. 2016.

Disponível em: <http://www.microbiologybook.org/virol/rabies.htm>.

Acesso em: 10 mai 2020

HURST, E. W.; PAWAN, J. L. An outbreak of rabies in trinidad without history of bites, and with the symptoms of acute ascending myelitis. **The Lancet**, v. 218, n. 5638, p. 622-628, 1931.

_____. A further account of the Trinidad outbreak of acute rabic myelitis: histology of the experimental disease. **Journal of Pathology and Bacteriology**, v.35, n. 3, p. 301-21, 1932.

_____. A further account of the Trinidad outbreak of acute rabic myelitis: history of the experimental disease. **Journal of Pathology and Bacteriology**, v. 35, p. 301-303, 1936.

IBGE. Instituto brasileiro de geografia e estatística. **IBGE Cidades**. Área territorial brasileira. Rio de Janeiro: IBGE, 2018. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/>. Acesso em: 20 mai. 2019.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. **Patologia veterinária**. 1ª ed. São Paulo: Manole, 2000. p. 335-338. Tradução de: Veterinary pathology.

KOOPMAN, K. F. Systematics and distribution. In: _____. GREENHALL, A. M.; SCHMIDT U. **Natural History of Vampire Bats**. CRC Press, 2018.

KOPROWSKI, H. Lecture on rabies on the occasion of “The Year of Louis Pasteur”. **Research in virology**, v. 147, n. 6, p. 381-387, 1996.

KOTAIT, I.; TAKAOKA, N. Y.; CARRIERI, M. L. Manual Técnico Instituto Pasteur. **Raiva: Aspectos gerais e clinica**. Instituto Pasteur, São Paulo, 2009. 49p

KREBS, C. J. **Ecological methodology**. Harper Collins Publishers. New York, v. 654, 1989. 654p.

KUHN, M.; JOHNSON, K. **Applied predictive modeling**. New York: Springer, 2013.

KUNZ, T. H.; FENTON, M. B. **Bat ecology**. University of Chicago Press, 2003.

LANDIM, P. M. B. Sobre geoestatística e mapas. **Terrae Didatica**. v. 2, n. 1. p. 19-33, 2006

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. **Biometrics**, p. 363-374, 1977.

LANGOHR, I. M. et al. Aspectos epidemiológicos, clínicos e distribuição das lesões histológicas no encéfalo de bovinos com raiva. **Ciência Rural**, v. 33, n. 1, p. 125-131, 2003.

LIMA, E. F. et al. Sinais clínicos, distribuição das lesões no sistema nervoso e epidemiologia da raiva em herbívoros na região Nordeste do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 25, n. 4, p. 250-264, 2005.

LOPES, E. et al. Analysis of time series of cattle rabies cases in Minas Gerais, Brazil, 2006–2013. **Tropical animal health and production**, v. 47, n. 4, p. 663-670, 2015.

LORD, R. D. An ecological strategy for controlling bovine rabies through elimination of vampire bats. 1980. In **Proceedings of the 9th Vertebrate Pest Conference**, p.170, 1980.

_____. Control of vampire bats. In: _____. GREENHALL, A. M.; SCHMIDT U. **Natural History of Vampire Bats**. CRC Press, 2018.

LORD, R. D. et al. Observations on the epizootiology of vampire bat rabies. **Bulletin of the Pan American Health Organization (PAHO)**, v.9, n. 3, p. 189-195, 1975.

MARCOLONGO-PEREIRA, C. et al. Rabies in cattle in southern Rio Grande do Sul: epidemiology and immunohistochemistry diagnosis. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, n. 4, p. 331-335, 2011.

MAYEN, F. Haematophagous bats in Brazil, their role in rabies transmission, impact on public health, livestock industry and alternatives to an indiscriminate reduction of bat population. **Journal of Veterinary Medicine**, Series B, v. 50, n. 10, p. 469-472, 2003.

MEDRONHO, R. A.; PEREZ, M. A. In: _____. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2006. p. 57-71.

MERT, B. A.; DAG, A. A computer program for practical semivariogram modeling and ordinary kriging: a case study of porosity distribution in an oil field. **Open Geosciences**, v. 9, n. 1, p. 663-674, 2017.

MEYER, C. F. J.; STRUEBIG, M. J.; WILLIG, M. R. Response of tropical bats to habitat fragmentation, logging, and deforestation. In: _____. VOIGT, C. C.; KINGSTON, T. **Bats in the Anthropocene: conservation of bats in a changing world**. 2016.

MEYER, D. et al. Misc Functions of the Department of Statistics, Probability Theory Group (Formerly: E1071), TU Wien, 2019. **R package version 1.7-3**.
Disponível em: <https://cran.r-project.org/web/packages/e1071/index.html>.
Acesso em 17 jan 2019.

MIALHE, P. J.; MOSCHINI, L. E. Modelo quantitativo de risco a ataques de morcegos hematófagos a bovinos no município de São Pedro - SP. **Archives of Veterinary Science**, v. 23, n. 2, 2018.

OIE. WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH. Animal Health in the World. **Rabies Portal**, 2020a.
Disponível em: <http://www.oie.int/animal-health-in-the-world/rabies-portal/>.
Acesso em: 09 abr. 2020.

_____. WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH. Animal Health in the World. **Technical Disease Cards**. 2014. Disponível em: https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Animal_Health_in_the_World/docs/pdf/Disease_cards/RABIES_FINAL.pdf. Acesso em: 16 mar. 2020.

_____. WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH. For the media. **One Health**. 2020b. Disponível em: <https://www.oie.int/en/for-the-media/onehealth/>. Acesso em: 10 abr. 2020

_____. WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH. Infection with rabies. In: _____. **Terrestrial Animal Health Code**. 28th ed. France: OIE v. 2. 2019a. Disponível em: <https://www.oie.int/en/standard-setting/terrestrial-code/access-online/>. Acesso em: 03 mai. 2020

_____. WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH. Rabies: Infection with rabies virus and other lyssaviruses. In: _____. **Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals**. Paris, France: OIE. World Health Organization for Animal Health, 2019b. p. 578-612.

_____. WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH. **World Animal Health Information Database (WAHIS) Interface**. 2020c. Disponível em: https://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Wahidhome/Home. Acesso em: 26 abr. 2020.

OLIVEIRA, M. S. et al. Frequência de Raiva em herbívoros e humanos no Estado do Tocantins de 1999 a 2010: Relatório Técnico. **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 7, n. 3, p. 180-183, 2013.

OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Módulos de princípios de epidemiologia para o controle de enfermidades**. Módulo 4: vigilância em saúde pública. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde. Ministério da Saúde, 2010. 52p.

PARAÍBA. Secretaria de Estado da Saúde. Gerência Executiva de Vigilância em Saúde. **Caso confirmado de Raiva Humana no estado da Paraíba**. Nota Informativa nº 01 de 25/06/2020. 2020.

PAWAN, J. L. The transmission of paralytic rabies in Trinidad by the vampire bat (*Desmodus rotundus murinus* Wagner, 1840). **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 30, n. 1, p. 101-130, 1936a.

_____. Rabies in the vampire bat of Trinidad, with special reference to the clinical course and the latency of infection. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 30, n. 4, p. 401-422, 1936b.

PFEIFFER, D. et al. Introduction. In: _____. **Spatial analysis in epidemiology**. 1st ed. Great Britain: Oxford University Press, 2008a.

_____. Spatial clustering of disease and global estimates of spatial clustering. In: _____. **Spatial analysis in epidemiology**. 1st ed. Great Britain: Oxford University Press, 2008b.

_____. Spatial risk assessment and management of disease. In: _____. **Spatial analysis in epidemiology**. 1st ed. Great Britain: Oxford University Press, 2008c.

_____. Spatial variation in risk. In: _____. **Spatial analysis in epidemiology**. 1st ed. Great Britain: Oxford University Press, 2008d.

PRATI, R. C. et al. Curvas ROC para avaliação de classificadores. **Revista IEEE América Latina**, v. 6, n. 2, p. 215-222, 2008.

PROJETO MAPBIOMAS. **Coleção 4.1 da Série Anual de Mapas de Cobertura e Uso de Solo do Brasil**. Disponível em: <https://plataforma.mapbiomas.org/map#coverage>. Acesso em: 16 mai. 2020.

PUGA, L. C.H. P. Modelagem espacial da ocorrência de mordeduras de morcegos hematófagos na Zona da Mata de Minas Gerais. 2015. Tese de Doutorado. Tese (Doutorado em ciência) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2015.

RABIES BULLETIN EUROPE. **Rabies Information System of the WHO Collaboration Centre for Rabie Surveillance and Research**. Disponível em: <https://www.who-rabies-bulletin.org/>. Acesso em: 28 abr. 2020.

RADOSTITS, O. M. et al. Diseases associated with viruses and Chlamydia. In: _____. **Veterinary Medicine: A textbook of diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats**. 10th ed. Philadelphia: Elsevier, 2007. p. 1384-1394.

RIBAS, N. L. et al. Doenças do sistema nervoso de bovinos no Mato Grosso do Sul: 1082 casos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 10, p. 1183-1194, 2013.

REZAEI, H.; ASGHARI, O.; YAMAMOTO, J. K. On the reduction of the ordinary kriging smoothing effect. **Journal of Mining and Environment**, v. 2, n. 2, p. 102-117, 2011.

ROBERTSON, G.P. **GS+ : Geostatistics for the Environmental Sciences**. Gamma Design Software, Plainwell, Michigan USA. 2008.

ROBIN, X. et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. **BMC bioinformatics**, v. 12, n. 1, p. 77, 2011.

ROCHA, F.; DIAS, R. A. The common vampire bat *Desmodus rotundus* (Chiroptera: Phyllostomidae) and the transmission of the rabies virus to livestock: A contact network approach and recommendations for surveillance and control. **Preventive veterinary medicine**, v. 174, p. 104809, 2020.

ROCHA, F. et al. Relations between topography, feeding sites, and foraging behavior of the vampire bat, *Desmodus rotundus*. **Journal of Mammalogy**, v. 101, n. 1, p. 164-171, 2020.

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.

RODRIGUEZ, L L. et al. Rhabdoviridae. In: _____. FLORES, Eduardo. F. **Virologia veterinária**. Santa Maria: UFSM, 2007. p. 691-718.

- SANTOS, C. F. M.; FERREIRA, V. S.; CARREIRA, L. Os quirópteros do Novo Mundo: a América e o morcego hematófago no relato de viajantes quinhentistas. **Varia Historia**, v. 23, n. 38, p. 561-573, 2007.
- SANTOS, D. V. et al. A análise de risco como ferramenta estratégica para o serviço veterinário oficial brasileiro: dificuldades e desafios. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 6, p. 542-554, 2014.
- SANTOS, D. V. et al. Identification of foot and mouth disease risk areas using a multi-criteria analysis approach. **PloS one**, v. 12, n. 5, 2017.
- SCHEFFER, K. C. et al. Vírus da raiva em quirópteros naturalmente infectados no Estado de São Paulo, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, p. 389-395, 2007.
- SCHNEIDER, M. C. et al. Rabies transmitted by vampire bats to humans: an emerging zoonotic disease in Latin America?. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 25, p. 260-269, 2009.
- SILVA, J. A. et al. Uso da terra como determinante da distribuição da raiva bovina em Minas Gerais, Brasil. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 53, n. 3, p. 273-283, 2001.
- SMITH, B. P. **Medicina Interna de Grandes Animais**. 3ª ed. São Paulo: Manole, 2006. p. 892-895. Tradução de: Large animal internal medicine.
- STÄRK, K. D. C. et al. Concepts for risk-based surveillance in the field of veterinary medicine and veterinary public health: review of current approaches. **BMC health services research**, v. 6, n. 1, p. 20, 2006.
- STREICKER, D. G. et al. Ecological and anthropogenic drivers of rabies exposure in vampire bats: implications for transmission and control. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 279, n. 1742, p. 3384-3392, 2012.
- STREICKER, D. G.; ALLGEIER, J. E. Foraging choices of vampire bats in diverse landscapes: Potential implications for land-use change and disease transmission. **Journal of Applied Ecology**, v. 53, n. 4, p. 1280-1288, 2016.
- TIZARD, I. **Imunologia Veterinária**. 10ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019. [não paginado]. Tradução de: Veterinary immunology.
- TOCANTINS. Agência de Defesa Agropecuária do Estado do Tocantins. Diretoria de inspeção e sanidade animal. Programa estadual de controle da raiva dos herbívoros. **Sistema de do Programa Estadual de Controle da Raiva dos Herbívoros (SisPECRH)**. 2020a.
- _____. Agência de Defesa Agropecuária do Estado do Tocantins. **Portaria N° 232, de 06 de setembro de 2017**. Tornar obrigatório a partir de 1º de Novembro de 2017, a vacinação anti-rábica para animais herbívoros. Diário Oficial do Estado do Tocantins n. 4955, Palmas, 19/09/2017. p. 33. 2017

_____. Agência de Defesa Agropecuária do Estado do Tocantins. **Portaria N° 361, de 26 de dezembro de 2018**. Retirar a obrigatoriedade da vacinação contra a raiva dos herbívoros em sete municípios. Diário Oficial do Estado do Tocantins n. 5270, Palmas, 03/01/2019. p. 12. 2019b

_____. Agência de Defesa Agropecuária do Estado do Tocantins. **Portaria N° 373, de 03 de dezembro de 2019**. Revogar as Portarias N° 361, de 26 de dezembro de 2018 e 362, de 27 de dezembro de 2018. Diário Oficial do Estado do Tocantins n.5499, Palmas, 06/12/2019. p. 58. 2019c.

_____. Agência de Defesa Agropecuária do Estado do Tocantins. **Portaria N° 444, de 02 de outubro de 2015**. Tornar obrigatório a partir de 1° de Novembro de 2017, a vacinação anti-rábica para animais herbívoros. Diário Oficial do Estado do Tocantins n. 4474, Palmas, 08/10/2015. p. 32. 2015.

_____. Secretaria de Saúde do Estado do Tocantins. **Agressões por quirópteros no estado do Tocantins**. Dados informados à Agência de Defesa Agropecuária do Estado do Tocantins. 2020b.

THRUSFIELD, M. Diagnostic testing. In: _____. **Veterinary Epidemiology**. 4th ed., John Wiley & Sons, 2018a.

_____. Patterns of disease. In: _____. **Veterinary Epidemiology**. 4th ed., John Wiley & Sons, 2018b.

_____. Risk analysis. In: _____. **Veterinary Epidemiology**. 4th ed., John Wiley & Sons, 2018c.

_____. Surveillance. In: _____. **Veterinary Epidemiology**. 4th ed., John Wiley & Sons, 2018d.

TUTTLE, M. D. Introduction to the natural history of vampire bats. In: _____. GREENHALL, A. M.; SCHMIDT U. **Natural History of Vampire Bats**. CRC Press, 2018.

ULLOA-STANOJLOVIC, F. M.; DIAS, R. A. Spatio-temporal description of bovine rabies cases in Peru, 2003–2017. **Transboundary and Emerging Diseases**, 2020.

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

VIGILATO, M. A. N. 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, p. 20120143, 2013.

VOIGT, C. C.; KELM, D. H. Host preference of the common vampire bat (*Desmodus rotundus*; Chiroptera) assessed by stable isotopes. **Journal of Mammalogy**, v. 87, n. 1, p. 1-6, 2006.

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, 2011.

WALKER, P. J. et al. ICTV virus taxonomy profile: Rhabdoviridae. **Journal of General Virology**, v. 99, n. 4, p. 447-448, 2018.

WEBSTER, R.; OLIVER, M. A. **Geostatistics for environmental scientists**. 2nd, John Wiley & Sons, 2007, p.101-107.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Department of control of neglected tropical diseases. **Laboratory Techniques in Rabies**. 5th ed., v. 1, p. 43-54, 2018a. Disponível em: <https://www.who.int/rabies/resources/9789241515153/en/>. Acesso em 28 abr. 2020.

_____. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Rabies**. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies>. Acesso em 28 abr. 2020.

_____. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Rabies vaccines and immunoglobulins: WHO position: summary of 2017 updates**. World Health Organization, 2018b. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-NTD-NZD-2018.04>. Acesso em: 10 jun. 2020.

WILKINSON, G. S. Social organization and behavior. In: _____. GREENHALL, A. M.; SCHMIDT U. **Natural History of Vampire Bats**. CRC Press, 2018.

WILKINSON, G. S. The social organization of the common vampire bat. **Behavioral ecology and sociobiology**, v. 17, n. 2, p. 123-134, 1985.

WIMSATT, W. A. Transient behavior, nocturnal activity patterns, and feeding efficiency of vampire bats (*Desmodus rotundus*) under natural conditions. *Journal of Mammalogy*, v. 50, n. 2, p. 233-244, 1969.

WUNNER, W. H; CONZELMANN K. K. Rabies Virus. In: _____. JACKSON, A. C. **Rabies: Scientific basis of the Disease and its management**. Academic Press, p.17-60, 2013.

YAMAMOTO, J. K.; LANDIM, P. M. B. **Geoestatística: conceitos e aplicações**. São Paulo: Oficina de textos, 2013.

YASEEN, M. et al. Anisotropic kriging to derive missing coseismic displacement values obtained from synthetic aperture radar images. **Journal of applied remote sensing**, v. 7, n. 1, p. 073580, 2013.

ZIMBACK, C. R. L. **Análise especial de atributos químicos de solos para fins de mapeamento da fertilidade**. 2001. 114f. Tese (Livre - Docência) - Faculdade de Ciências Agrônomicas, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2001.

APÊNDICES

APÊNDICE A

EXPRESSÕES SQL PARA PREENCHIMENTO DOS QUESTIONÁRIOS

Apêndice A1 - Expressão SQL para preenchimento do campo do questionário referente à localização da propriedade rural em região de alta ou baixa densidade herbívora.

```

CASE WHEN "DENS_HERB" > 10.35 THEN 'Alta'
ELSE 'Baixa'
END
```

Fonte: autor

Apêndice A2 - Expressão SQL para o preenchimento do campo do questionário referente à presença de fatores ambientais.

```

CASE WHEN "ALT_M" > 334.14 OR "DECL_G" > 19.84 OR "VEG_KM2" > 3.14 THEN 'Sim'
ELSE 'Não'
END
```

Fonte: autor

Apêndice A3 - Expressão SQL para o preenchimento do campo do questionário referente ao risco baseado na receptividade.

```

CASE WHEN "DENS_BIN" = 'Baixa' AND "AREA_INFL" = 'Sim' THEN 'Média'
WHEN "DENS_BIN" = 'Baixa' AND "AREA_INFL" = 'Não' AND "AMB_BIN" = 'Sim' THEN 'Baixa'
WHEN "DENS_BIN" = 'Baixa' AND "AREA_INFL" = 'Não' AND "AMB_BIN" = 'Não' THEN 'Desprezível'
WHEN "DENS_BIN" = 'Alta' AND "AREA_INFL" = 'Sim' THEN 'Alta'
WHEN "DENS_BIN" = 'Alta' AND "AREA_INFL" = 'Não' AND "AMB_BIN" = 'Sim' THEN 'Média'
WHEN "DENS_BIN" = 'Alta' AND "AREA_INFL" = 'Não' AND "AMB_BIN" = 'Não' THEN 'Baixa'
END
```

Fonte: autor

Apêndice A4 - Expressão SQL para o preenchimento do campo do questionário referente ao risco baseado na vulnerabilidade.

```

CASE WHEN "MH_BIN" = 'Sim' THEN 'Alta'
      WHEN "MH_BIN" = 'Não' AND "FOCO_R" = 'Sim' AND "ALT_R" = 'Sim' THEN 'Alta'
      WHEN "MH_BIN" = 'Não' AND "FOCO_R" = 'Sim' AND "ALT_R" = 'Não' THEN 'Média'
      WHEN "MH_BIN" = 'Não' AND "FOCO_R" = 'Não' AND "ALT_R" = 'Sim' THEN 'Baixa'
      WHEN "MH_BIN" = 'Não' AND "FOCO_R" = 'Não' AND "ALT_R" = 'Não' THEN 'Desprezível'
ELSE 'Desprezível'
END

```

Fonte: autor

Apêndice A5 - Expressão SQL para o preenchimento do campo do questionário referente ao risco baseado na matriz.

```

CASE WHEN "R_RECEP" = 'Alta' AND "R_VULNE" = 'Alta' THEN 'Alto'
      WHEN "R_RECEP" = 'Alta' AND "R_VULNE" = 'Média' THEN 'Alto'
      WHEN "R_RECEP" = 'Alta' AND "R_VULNE" = 'Baixa' THEN 'Médio'
      WHEN "R_RECEP" = 'Alta' AND "R_VULNE" = 'Desprezível' THEN 'Médio'
      WHEN "R_RECEP" = 'Média' AND "R_VULNE" = 'Alta' THEN 'Alto'
      WHEN "R_RECEP" = 'Média' AND "R_VULNE" = 'Média' THEN 'Médio'
      WHEN "R_RECEP" = 'Média' AND "R_VULNE" = 'Baixa' THEN 'Médio'
      WHEN "R_RECEP" = 'Média' AND "R_VULNE" = 'Desprezível' THEN 'Baixo'
      WHEN "R_RECEP" = 'Baixa' AND "R_VULNE" = 'Alta' THEN 'Médio'
      WHEN "R_RECEP" = 'Baixa' AND "R_VULNE" = 'Média' THEN 'Médio'
      WHEN "R_RECEP" = 'Baixa' AND "R_VULNE" = 'Baixa' THEN 'Baixo'
      WHEN "R_RECEP" = 'Baixa' AND "R_VULNE" = 'Desprezível' THEN 'Baixo'
      WHEN "R_RECEP" = 'Desprezível' AND "R_VULNE" = 'Alta' THEN 'Médio'
      WHEN "R_RECEP" = 'Desprezível' AND "R_VULNE" = 'Média' THEN 'Baixo'
      WHEN "R_RECEP" = 'Desprezível' AND "R_VULNE" = 'Baixa' THEN 'Baixo'
      WHEN "R_RECEP" = 'Desprezível' AND "R_VULNE" = 'Desprezível' THEN 'Desprezível'
END

```

Fonte: autor

Apêndice A6 - Expressão SQL para o preenchimento do campo do questionário referente ao escore baseado na matriz.

```

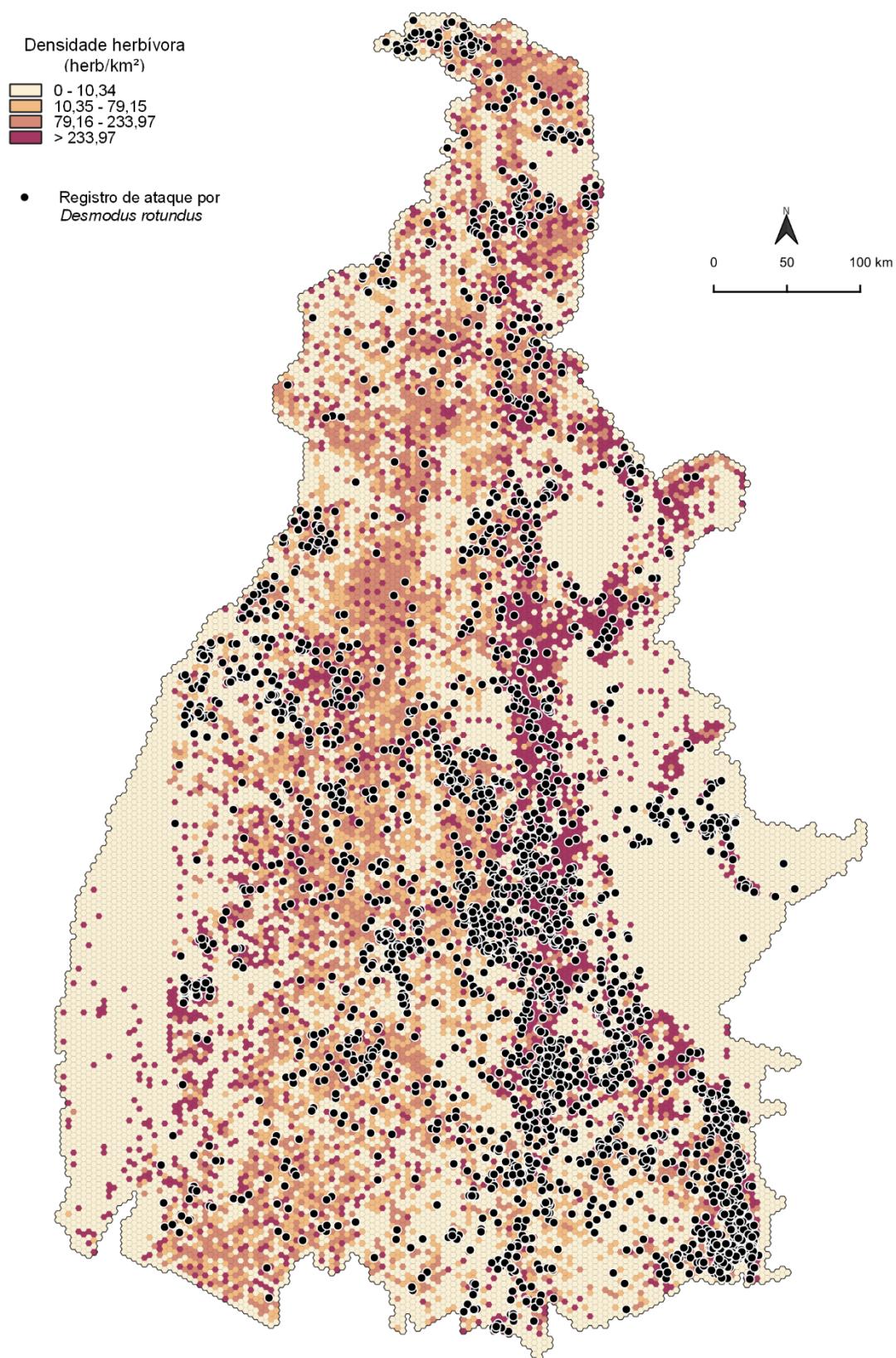
CASE WHEN "RISCO" = 'Alto' THEN '4'
      WHEN "RISCO" = 'Médio' THEN '3'
      WHEN "RISCO" = 'Baixo' THEN '2'
      WHEN "RISCO" = 'Desprezível' THEN '1'
END

```

Fonte: autor

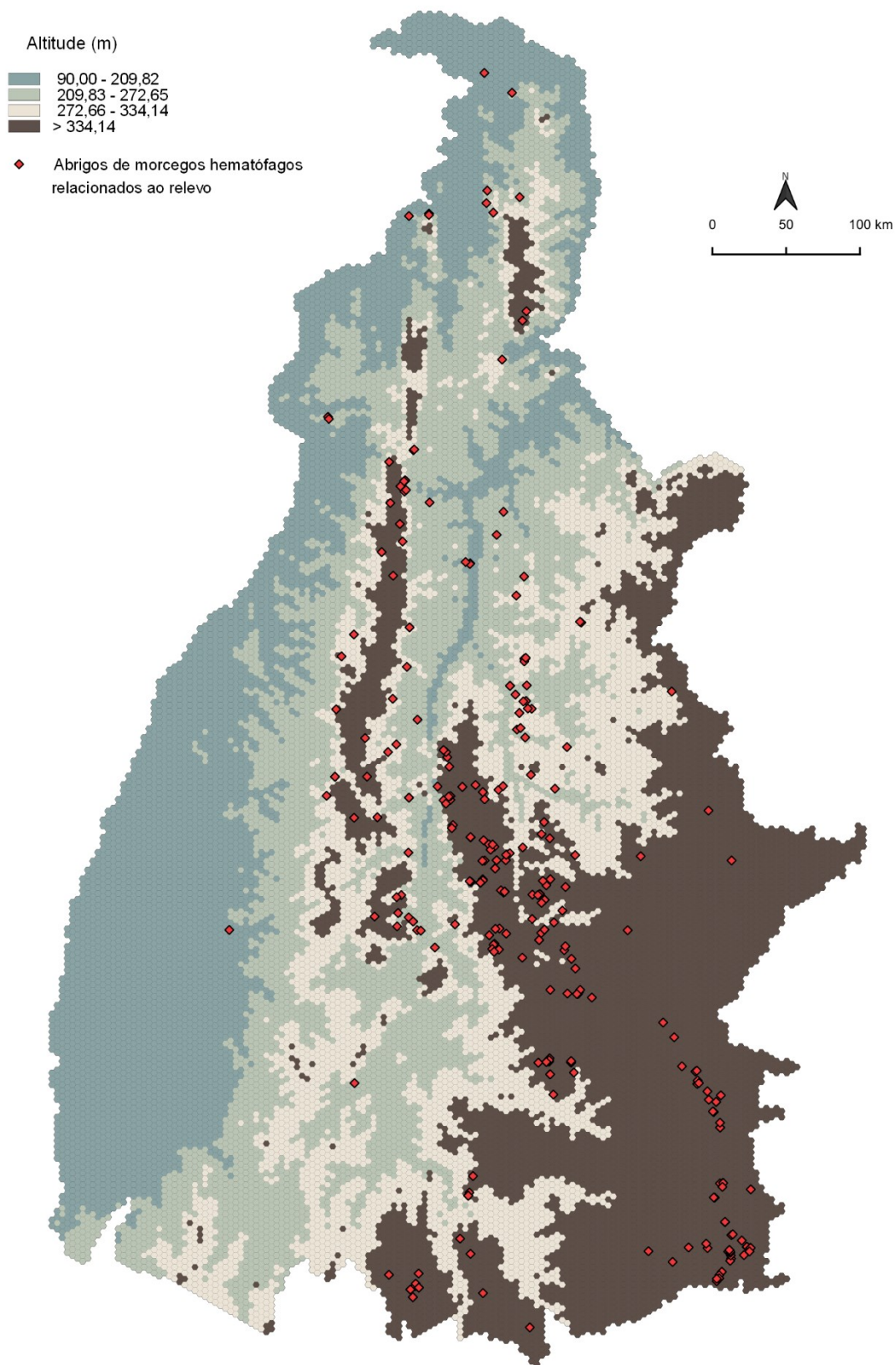
APÊNDICE B
GRADE HEXAGONAL ESTADUAL

Apêndice B1 - Densidade herbívora (herb/km²) na grade hexagonal e registros de ataque por *Desmodus rotundus* aos rebanhos referente ao estado do Tocantins, Brasil, 2018.



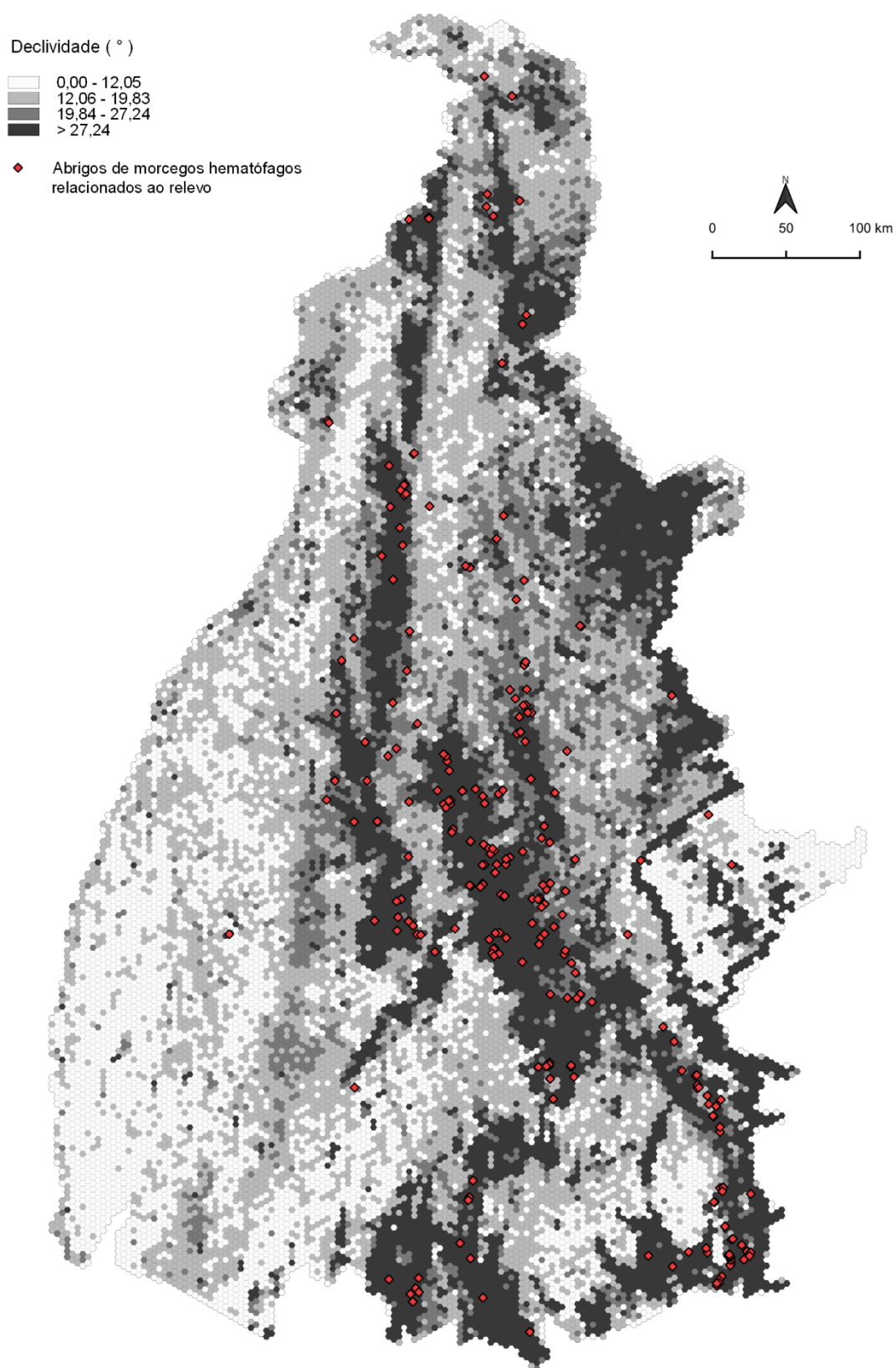
Fonte: Autor.

Apêndice B2 - Altitude (m) amostrada na grade hexagonal e abrigos do *Desmodus rotundus* relacionados ao relevo referente ao estado do Tocantins, Brasil, 2015.



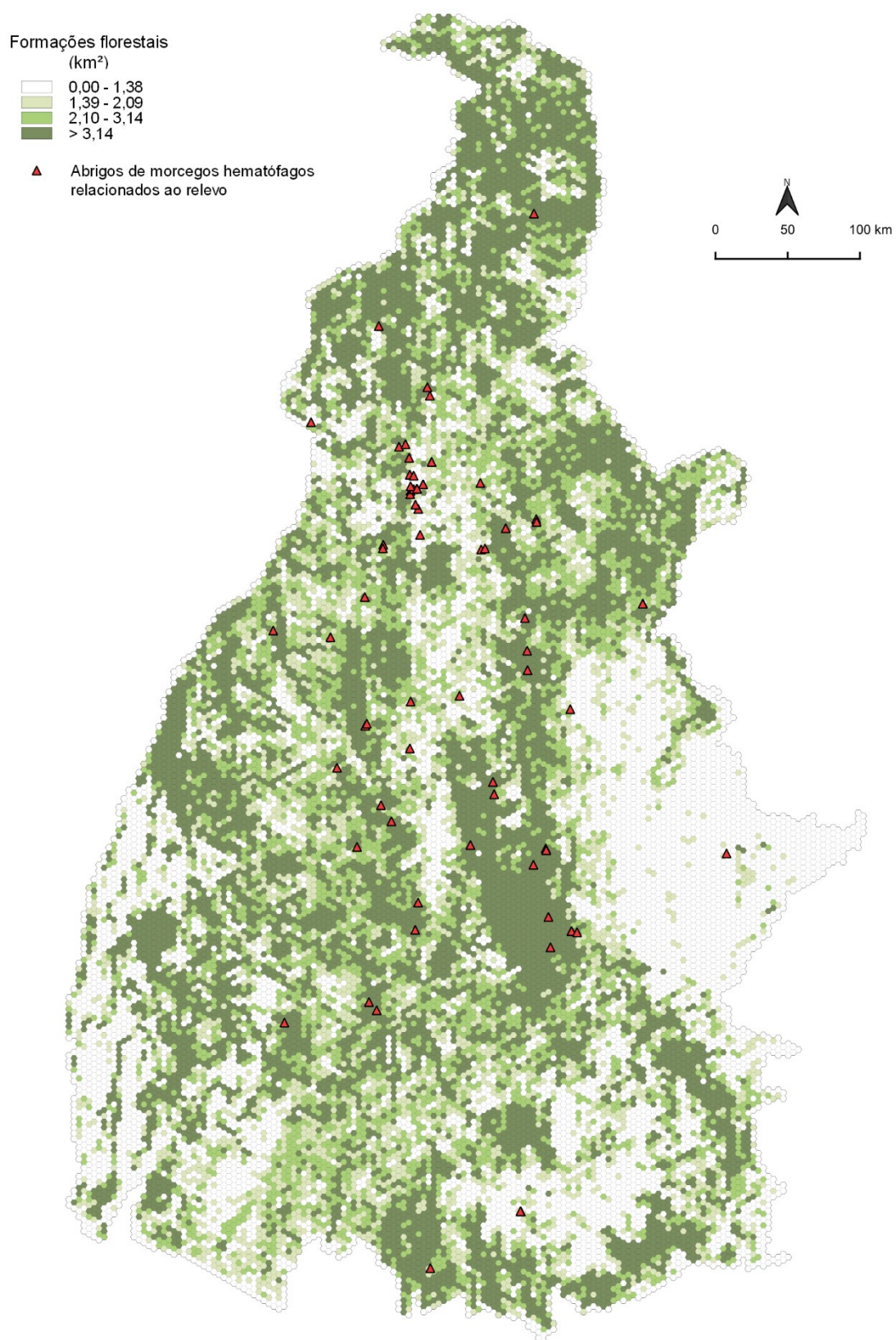
Fonte: Autor.

Apêndice B3 - Declividade (°) amostrada na grade hexagonal e abrigos do *Desmodus rotundus* relacionados ao relevo referente ao estado do Tocantins, Brasil, 2015.



Fonte: Autor.

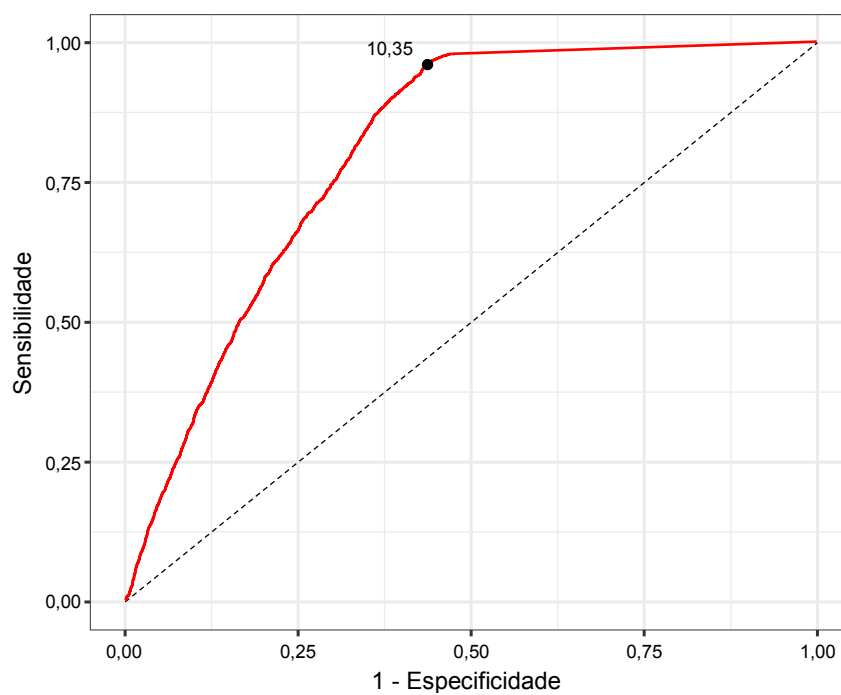
Apêndice B4 - Formações florestais (km²) amostrada na grade hexagonal e abrigos do *Desmodus rotundus* relacionados à vegetação referente ao estado do Tocantins, Brasil, 2015.



Fonte: Autor.

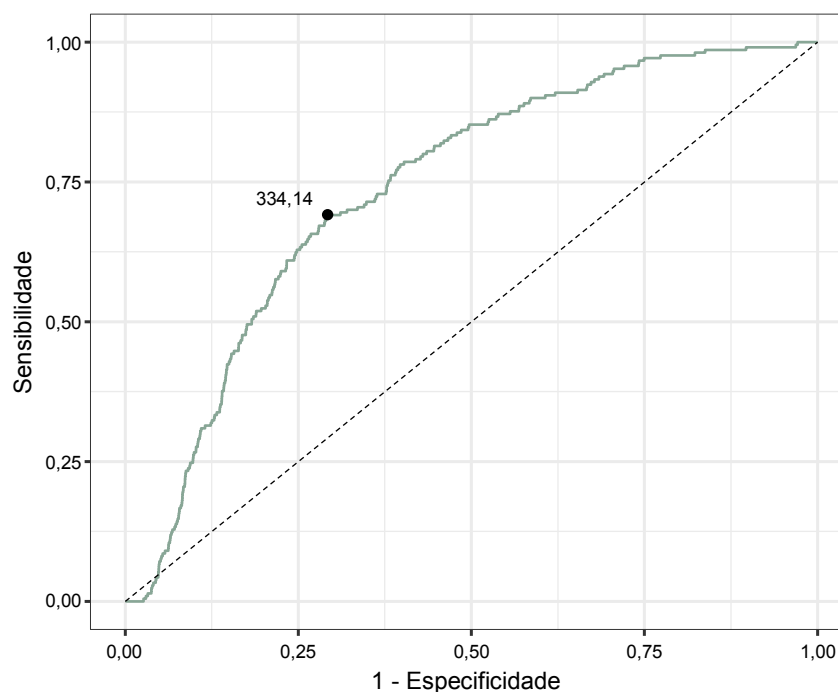
APÊNDICE C
CURVAS ROC REFERENTE ÀS VARIÁVEIS DE RECEPTIVIDADE

Apêndice C1 - Curva ROC baseada na densidade herbívora (herb/km²) e registros de ataques por *Desmodus rotundus* aos rebanhos do Tocantins, Brasil, 2018.



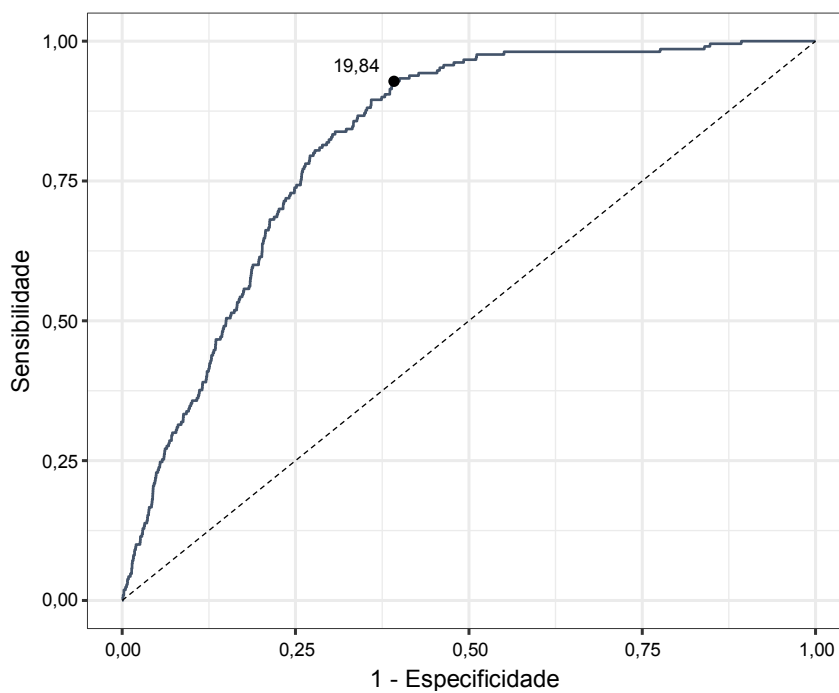
Fonte: Autor.

Apêndice C2 - Curva ROC baseada na altitudes (m) e abrigos do *Desmodus rotundus* relacionados ao relevo do Tocantins, Brasil, 2015.



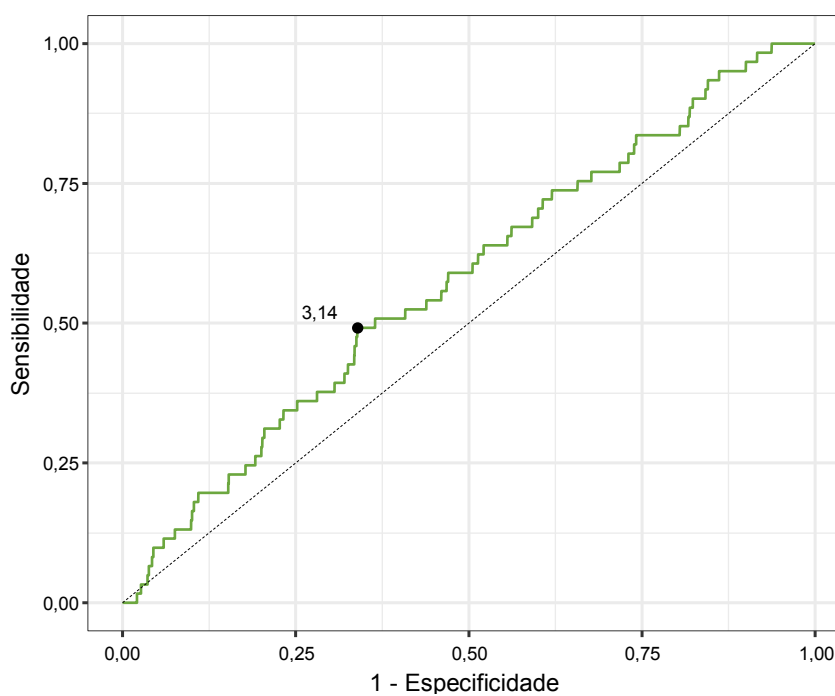
Fonte: Autor.

Apêndice C3 - Curva ROC baseada na declividade (°) e abrigos do *Desmodus rotundus* relacionados ao relevo do Tocantins, Brasil, 2015.



Fonte: Autor.

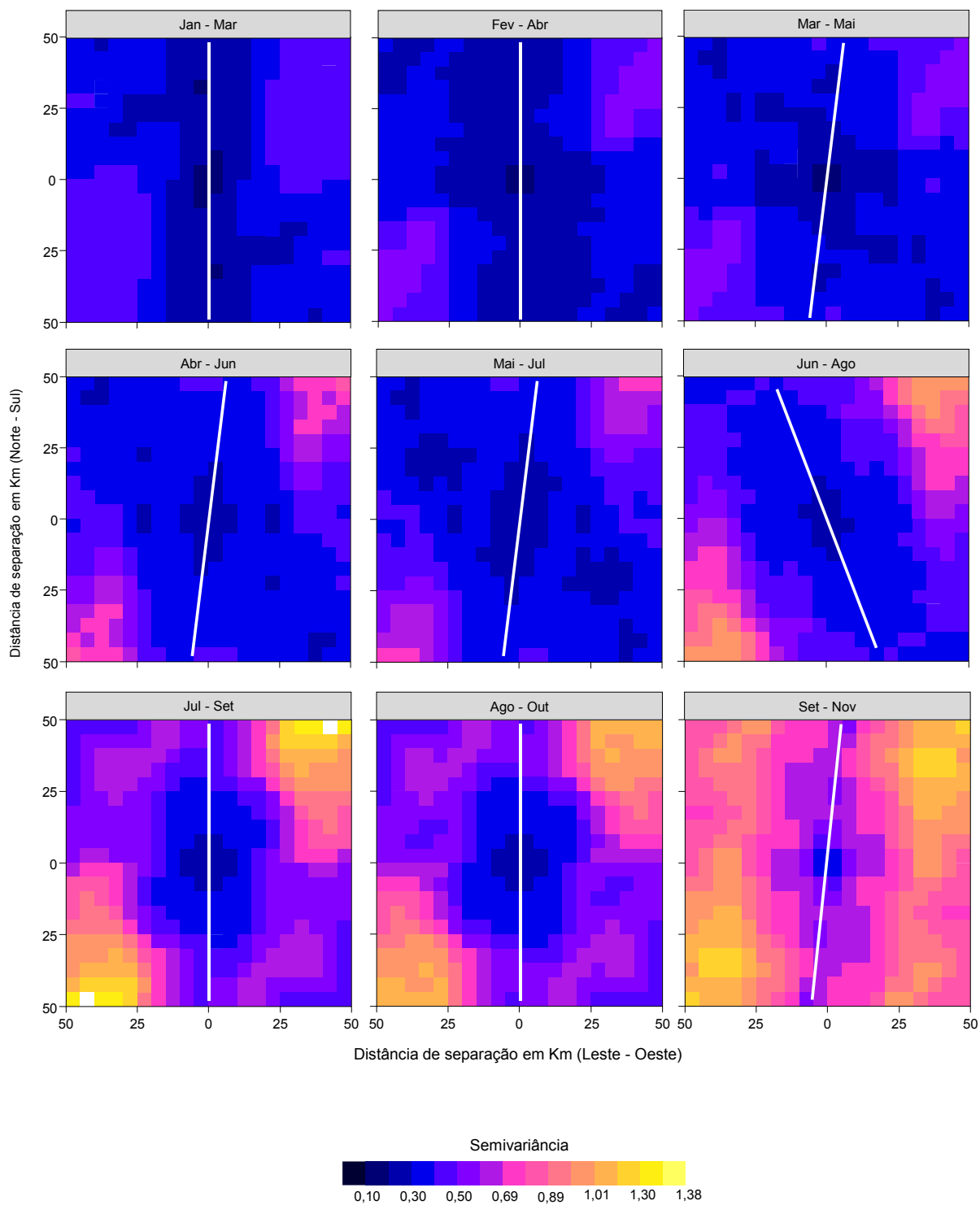
Apêndice C4 - Curva ROC baseada nas formações florestais (km²) e abrigos do *Desmodus rotundus* relacionados à vegetação do Tocantins, Brasil, 2015.



Fonte: Autor.

APÊNDICE D
SEMIVARIOGRAMAS DE SUPERFÍCIE

Apêndice D1 - Semivariogramas de superfície utilizados na detecção de anisotropia geométrica no risco de transmissão da raiva aos herbívoros, na região centro-norte do Tocantins, Brasil, 2015.



Fonte: Autor.

ANEXOS

Anexo I – Declaração de ética do projeto.



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE ARAGUAÍNA
COMITE DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA



Araguaína, 24 de Maio de 2019.

O projeto intitulado **“MODELO PREDITIVO PARA DO RISCO DE TRANSMISSÃO DA RAIVA PARA OS HERBÍVOROS”** processo nº 23.101.002285/2019-07 sob a responsabilidade **KATYANE DE SOUSA ALMEIDA**, está de acordo com as normas éticas estabelecidas pela lei de Procedimentos para o Uso Científico de Animais, de 8 de outubro de 2008, estando aprovado para a sua execução pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Tocantins.

Atenciosamente,

Dr. Sandro Estevan Moron
Coordenador CEUA - UFT
Portaria nº 292 de 15/02/2018
Matrícula SIAPE nº 1532247
UFT - Campus de Araguaína