



EDYNIESKY FERRER MIRANDA

**MODELAGEM DE FATORES DE RISCO DE FEBRE AFTOSA
ATRAVÉS DO SISTEMA DE NOTIFICAÇÕES DE DOENÇAS
VESICULARES NO BRASIL**

Recife-PE

Fevereiro de 2019



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA E ESTATÍSTICA APLICADA

**MODELAGEM DE FATORES DE RISCO DE FEBRE AFTOSA
ATRAVÉS DO SISTEMA DE NOTIFICAÇÕES DE DOENÇAS
VESICULARES NO BRASIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biometria
e Estatística Aplicada como exigência parcial à obtenção do título
de Doutor em Biometria e Estatística Aplicada.

Área de Concentração: Estatística Aplicada e
Experimental

Orientador: Prof. Dr. Kleber Régis Santoro

Coorientadores: Cláudio Tadeu Cristino

Jones Oliveira de Albuquerque

Recife-PE

Fevereiro de 2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFRPE
Biblioteca Central, Recife-PE, Brasil

M672m Miranda, Edyniesky Ferrer.
Modelagem de fatores de risco de febre aftosa através do sistema de
Notificações de doenças vesiculares no Brasil / Edyniesky Ferrer Miranda. – Recife,
2019. 197 f.: il.

Orientador(a): Kleber Régis Santoro.

Coorientador(a): Cláudio Tadeu Cristino, Jones Oliveira de Albuquerque.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Programa
de Pós-Graduação em Biometria e Estatística Aplicada, Recife, BR-PE, 2019.

Inclui referências apêndice(s).

1. Programa Nacional de Erradicação e Prevenção da Febre Aftosa
2. Sistema Continental de Vigilância Epidemiológica 3. Mineração - Dados
4. Redes bayesianas – Análises 5. Febre aftosa – Brasil 6. Modelo Linear
Generalizado I. Santoro, Kleber Régis, orient. II. Cristino, Cláudio Tadeu, coorient.
III. Albuquerque, Jones Oliveira de, coorient. III. Codina, Daniel López, coorient.
IV. Título

CDD 310

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA E ESTATÍSTICA APLICADA

**MODELAGEM DE FATORES DE RISCO DE FEBRE AFTOSA
ATRAVÉS DO SISTEMA DE NOTIFICAÇÕES DE DOENÇAS
VESICULARES NO BRASIL**

EDYNIESKY FERRER MIRANDA

Tese julgada adequada para obtenção do título de Doutor em
Biometria e Estatística Aplicada, defendida e aprovada por
unanimidade em 25/2/2019 pela Banca Examinadora.

Orientador:

Prof. Dr. Kleber Régis Santoro
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Cláudio Tadeu Cristino
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof. Dr. Paulo José Duarte Neto
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof. Dr. Rafael Antonio do Nascimento Ramos
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof. Dr. Carlos Henrique Madeiros Castelletti
Universidade Federal de Pernambuco

*Dedico esta tese à minha mãe **Esperanza
Miranda Gómez** que sempre me apoiou mesmo
à distância!*

Agradecimentos

Gostaria agradecer a meu orientador, o professor Kleber Régis Santoro, que sempre confiou em mim mesmo quando eu duvidei, foi a primeira pessoa a estender a mão quando cheguei no Brasil. Seus ensinamentos fizeram possíveis a realização de este trabalho.

À Rita de Cássia Suares Cardoso, que durante estes quatro anos foi mulher, amiga, esposa, mãe e conselheira neste trabalho. Você foi o pilar que me manteve em pé mesmo nos momentos mais difíceis. Também a meu filho Luis Miguel Cardoso Ferrer, meu segundo doutorado e fonte de inspiração.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Biometria e Estatística, em especialmente Cláudio Tadeu Cristino, Paulo José Duarte Neto e Jones Oliveira de Albuquerque, seus conhecimentos foram essenciais para as pesquisas desenvolvidas.

Aos meus amigos do Programa de Pós-Graduação Biometria em Biometria e Estatística Aplicada Kerolly, Hérica, Neidinha, Natiely, Felipe, Jonas, Albaro, Rodrigo e o primo Fábio, vocês foram fundamentais nos meus primeiros passos nesse maravilhoso mundo da estatística e do R.

A meus Irmãos de doutorado Amanda e Elieuma com quem compartilhe bom momentos de trabalho na sala do professor Kleber.

Ao grupo do café de todos os dias, Mari, Cibele, Ricardo, Erika, Rita, Kleber, esse líquido maravilhoso e nossos momentos de descontração foram fundamentais na realização deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Biometria e Estatística Aplicada (PPGBEA) da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) pelo apoio em infraestrutura, e à Agência de Defesa e Fiscalização Agropecuária de Pernambuco (ADAGRO) por fornecer os dados utilizados nas análises. Também agradeço à Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE) pela ajuda financeira fornecida no projeto IBPG-1432-5.05/14, e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio através do projeto 203/13.

RESUMO

A Febre Aftosa (FA) é a enfermidade mais contagiosa dos mamíferos e possui um grande potencial para causar graves perdas econômicas nos animais ungulados de casco dividido. No manejo da enfermidade, muitas vezes, as decisões têm que ser tomadas em um contexto de incertezas. Entretanto, os modelos epidemiológicos podem constituir uma poderosa ferramenta auxiliar para a elaboração de políticas zoossanitárias para o controle de enfermidades. O objetivo da pesquisa foi determinar fatores de risco de doenças vesiculares no Brasil, para ações de vigilância. A pesquisa foi conduzida utilizando dados do Sistema Continental de Informação e Vigilância (SivCont) referentes ao Brasil. Os dados referem-se às Síndromes Vesiculares, recolhendo informações da FA e Estomatite Vesicular (EV) assim como outras doenças com sinais clínicos com síndromes vesiculares de origem infecciosa e não infecciosas. Entre os critérios a serem avaliados estão os *timeliness* envolvidos nos programas de vigilância, os quais podem demonstrar a dinâmica e interação das atividades executadas. Ademais, foram avaliadas as exigências baseadas em risco do sistema de vigilância da FA. Para as diferentes análises, implementaram-se diferentes técnicas, entre as quais se destacam o MLG, mineração de dados e análises de redes bayesianas. Os resultados do capítulo 3 mostraram demora nos *timeliness* dentro de cada estado, as diferentes classificações de doenças e com destaque em doenças com sinais iguais à FA. Ainda se mostra que existe ampla diferença entre os *timeliness* do sistema de vigilância da FA quando comparados os estados do Brasil. Ademais, no capítulo 4 comprova-se que doenças com sinais iguais à FA são os eventos mais notificados, e ocorrem com maior frequência em SC e PR. Além disso, foram identificados os estados de MG, PA, MS, RO e GO como os de maior probabilidade de ter diagnóstico positivo para a FA e que mais demoram em notificar. Todos os resultados antes obtidos permitem que técnicos, médicos veterinários e aqueles que tomam decisões possam reforçar as medidas de vigilância nos estados com *timeliness* acima do permitido para obter êxito nas metas propostas.

Palavras chaves: Defesa sanitária, vigilância zoossanitária, priorização, MLG, redes bayesianas.

ABSTRACT

Foot-and-mouth disease (FMD) is the most contagious disease of mammals and has great potential to cause severe economic losses in split-hoofed animals. In disease management, decisions often must be made in a context of uncertainty. However, epidemiological models can be a powerful tool to aid the development of animal health policies and preventive disease control. The work aimed to find priority regions for vesicular disease surveillance in Brazil. The work was conducted using data from the Continental Information and Surveillance System (SivCont) for Brazil. The data refer to Vesicular Syndromes, collecting information on FMD and Vesicular Stomatitis (VS), as well as other diseases with symptoms compatible with vesicular syndromes of diverse infectious and noninfectious sources. It is also essential to consider the timeliness involved in surveillance programs, which can demonstrate the dynamics and interaction of the activities carried out. Also, the risk-based requirements of the FMD surveillance system were assessed. For the different analyses, various techniques were implemented such as GLM, data mining and Bayesian network analysis. On the other hand, the results of chapter 3 revealed delays in the timeliness of each state, the different classifications of diseases and especially in conditions with symptoms equal to FMD. Also, it even showed that there is a large variation in the timeliness of the FMD surveillance system when the Brazilian states were compared. It was also observed in chapter 4 that diseases with symptoms like FMD are the most notified events, and occur with more frequency in SC and PR. Besides this, the states of MG, PA, MS, RO and GO are identified as being more likely to have positive FMD diagnosis and more delayed in notifying. All results obtained in this research will allow decision-makers in the official veterinary services to strengthen surveillance measures in states with extreme timeliness values. Thus, reinforces the FMD surveillance system, which supports the surveillance programs.

Keywords: Foot-and-Mouth disease, risk-based surveillance, prioritization, GLM, Bayesian network

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO-2

- Figura 1:** Fluxograma dos principais eventos promovidos na América do Sul pela PANAFTOSA para erradicação da doença e sua influência no Brasil. Modificado de (PANAFTOSA, 2019)..... 9
- Figura 2:** Históricos do número de focos no Brasil desde 1960 até 2000. Cada foco corresponde a uma fazenda afetada. Dados modificados de Lyra *et al* (2004)..... 10
- Figura 3:** Status da febre aftosa dos países de América do Sul membros da OIE. Atualizado em outubro de 2018.(OIE, 2019)..... 12
- Figura 4:** Representatividade do Produto Interno Bruto do Brasil (PIB). A figura 9-a corresponde a representatividade do PIB do agronegócio e a Figura 9-b a representatividade do PIB pecuário no PIB do Agronegócio. Adaptado de ABIEC (2018). 15
- Figura 5:** Vírus da febre aftosa (Rowlands, 2008). 16
- Figura 6:** Evolução teórica da Febre Aftosa em bovinos infectados (MAPA, 2009)..... 18
- Figura 7:** Língua bovina com erosões e vesículas maiores na mucosa produzidas pelo vírus da Febre Aftosa. (PIADC, 2019)..... 20
- Figura 8:** Língua protuberante de uma vaca vacinada afetada pelo vírus da febre aftosa. (Kitching, 2002a)..... 21
- Figura 9:** Bovino afetado pelo vírus da febre aftosa mostrando ruptura de vesículas no espaço interdigital seis dias após início dos primeiros sinais clínicos. (Kitching, 2002a)..... 21
- Figura 10:** Saída do método *Apriori* utilizando dados simulados sobre compra produtos em supermercado por cinco consumidores ($Cs. 1, \dots, Cs. 5$). A saída do método mostra cinco colunas e vinte e cinco filas. As primeiras duas colunas correspondem a regra da esquerda (L) e direita (R), evidenciando nas filas o produto comprado por um consumidor e sua relação com o escolhido por outro consumidor. Ademais mostra-se para cada regra de associação os valores do *support*, *confidense* e *lift*..... 35
- Figura 11:** Representação das regras de associação encontradas pelo método *Apriori*. O grafo está formado por 107 regras, as etiquetas representam os consumidores ($Cs. 1, \dots, Cs. 5$). de um supermercado e os produtos comprados. Os nós em vermelho representam o *lift* (círculos maiores $> lift$) e as arestas de cor preto a relação entre os produtos comprados pelos diferentes usuários..... 36
- Figura 12:** Exemplo de rede Bayesiana formada por sete nós e oito arcos. Os nós estão representados por variáveis do Sistema Continental de Informação e Vigilância (SivCont) da

febre Aftosa dos Serviços Veterinários Oficiais do Brasil (SVO). As variáveis empregadas são região (RG), doenças (EF), espécies susceptíveis (ESP), quem notifica a os SVO (NOT), tempo que demora em notificar os SVO (TL.1), tempo que demoram os SVO em esclarecer uma suspeita (TL.2) e se teve confirmação (CF)..... 40

Figura 13: A Figura mostra as tabelas de probabilidade condicionadas (TPC). Os nós estão representados por variáveis do Sistema Continental de Informação e Vigilância (SivCont) da febre aftosa dos Serviços Veterinários Oficiais (SVO)..... 42

CAPÍTULO 3

Figura 1: Fluxograma referente aos procedimentos dos Serviços Veterinários Oficiais ante a suspeitas de doenças vesiculares. Adaptado do MAPA, (2009)..... 50

Figura 2: Fluxograma da preparação dos dados e implementação dos métodos de análises utilizados na pesquisa..... 52

Figura 3: Número de notificações por estado e classificação de doenças. Valores acima das barras representam o total de notificações do estado. Os símbolos ++ denotam estados com diagnóstico positivo a VFA. 54

Figura 4: Distribuição do TL.3 dos SVO em notificações de suspeitas para as quatro classificações de doenças no período de 2004-2017. A primeira linha representa o melhor momento para detecção viral e observação das lesões (dias 0 a 6) e a segunda linha a melhor chance para a detecção por testes sorológicos (dias 7 a 16)..... 56

Figura 5: Comparação dentro do estado para o TL.1 e referente às classificações de doenças vesiculares (C. Doenças). As formas geométricas representam classificação doenças e as cores os níveis de significância (* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$; NS = não significativo para $P < 0,05$). As linhas representam o melhor momento para detecção viral e observação de lesões (dias 0 a 6) e a melhor chance para a detecção por testes sorológicos (dias 7 a 16)..... 57

Figura 6: Comparação dentro do estado para o TL.2 e referente às classificações de doenças vesiculares (C. Doenças). As formas geométricas representam classificação de doenças e, as cores, os níveis de significância (* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$; NS = não significativo para $P < 0,05$)..... 58

Figura 7: Comparação dentro do estado para o TL.3 e referente às classificações de doenças vesiculares (C. Doenças). As formas geométricas representam classificação de doenças e as cores, os níveis de significância (* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$; NS = não significativo para $P < 0,05$). As linhas representam o melhor momento para detecção viral e

observação de lesões (dias 0 a 6) e a melhor chance para a detecção por testes sorológicos (dias 7 a 16)..... 59

Figura 8: Comparação entre as unidades da Federação para TL.1 para as quatro classificações de doenças (a-FA, b-Sinais Iguais, c-Sinais Parecidos e d-Não Infecciosos). Os nós foram georreferenciados utilizando o centróide de cada estado, a cor dos nós representam as cinco regiões geográficas do Brasil (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul) e o tamanho a média do TL.1 para estado.. 60

Figura 9: Comparação entre as unidades da Federação para TL.2 para as quatro classificações de doenças (a-FA, b-Sinais Iguais, c-Sinais Parecidos e d-Não Infecciosos). Os nós foram georreferenciados utilizando o centróide de cada estado, a cor dos nós representa as cinco regiões geográficas do Brasil (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul) e o tamanho, a média do TL.2 para estado.. 61

Figura 10: Comparação entre as unidades da Federação para TL.3 para as quatro classificações de doenças (a-FA, b-Sinais Iguais, c-Sinais Parecidos e d-Não Infecciosos). Os nós foram georreferenciados utilizando o centróide de cada estado, a cor dos nós representa as cinco regiões geográficas do Brasil (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul) e o tamanho a média do TL.3 para estado.. 63

CAPÍTULO 4

Figura 1: Fluxograma da preparação dos dados e implementação dos métodos de análises utilizados. 81

Figura 2: Melhor rede bayesiana (BIC= -39.079) pelo método de aprendizagem *hill-climbing* (Figura 2-a). Rede bayesiana final (BIC= -108.683,9) obtida após as restrições e que descreve o sistema de notificação e vigilância de síndromes vesiculares do Brasil (Figura 2-b)..... 88

Figura 3: Rede Bayesiana do sistema de notificação para síndromes vesiculares para o sistema de vigilância da FA, com a probabilidade de ocorrências para diferentes níveis em cada nó..90

Figura 4: Probabilidade condicional de notificar (NOT) dado um grupo específico de processos vesiculares [$P(EF \mid NOT)$] (Figura 4-a), assim como a probabilidade de ter número específico de notificações (NOTn) em um grupo específico processo vesicular [$P(EF \mid NOTn)$] 91

Figura 5: Probabilidade conjunta por Estados (EST), origem das notificações (NOT) e número de notificações (NOTn), dado os períodos (PCri, PMud, PEst) [$P(EST, NOT, NOTn \mid Per)$]. As cores representam o número de notificações e cada subfigura representa a combinação entre o nível da variável, período (Per) e origem das notificações (NOT). 93

- Figura 6:** Probabilidade conjunta para os processos vesiculares (EF), origem das notificações (NOT) e a população susceptível por estado (POB) dado os períodos (PCri, PMud, PEst) $[P(EF, NOT, POB | Per)]$. As cores representam o tamanho da população. As subfiguras representam as combinações possíveis dos níveis das variáveis origem das notificações (NOT) e período (Per). 94
- Figura 7:** Probabilidade conjunta de ser observada uma determinada porcentagem de imunidade da população (IP), com os níveis da introdução de zonas livres (IZL) por período (Per), dado o *timeliness*-1 (TL.1) $[P(IP, IZL, Per | TL.1)]$. As cores representam a imunidade da população e os subfiguras as combinações dos níveis das variáveis período (Per) e *timeliness*-1 (TL.1). 96
- Figura 8:** Probabilidade conjunta para os estados (EST) e *timeliness* (TL.1, TL.2) dado os processos vesiculares (EF) notificados no programa de vigilância da FA no Brasil $[P(EST, TL.1, TL.2 | EF)]$. As cores representam os processos vesiculares e os subfiguras as possíveis combinações entre os *timeliness*. 98
- Figura 9:** Probabilidade conjunta para as espécies susceptíveis (ESP) serem afetadas por um grupo de doenças vesiculares (EF), dado os períodos (Per) analisados e se houve confirmação (CF) $[P(ESP, EF | Per, CF)]$. As cores representam as espécies envolvidas nos eventos notificados e as subfiguras as combinações possíveis entre as variáveis período (Per) e confirmação (CF). 99
- Figura 10:** Probabilidade que os estados do Brasil (EST) sejam afetados por um grupo específico de doenças vesiculares (EF) dado que teve amostragem (MUEs) e investigação no laboratório (CF) $[P(EST, EF | MUEs, CF)]$. As subfiguras descrevem as possíveis combinações entre as classes das variáveis e as cores correspondem ao fato de ter amostragem ou não. ... 100
- Figura 11:** Probabilidade conjunta dos estados (EST), conforme o desempenho dos *timeliness*, dado que existe confirmação positiva para a FA $[P(EST, TL.1, TL.2 | CF = V, EF = FA)]$. As cores correspondem aos estados. As subfiguras representam os níveis da variável TL.1. 101
- Figura 12:** Número de focos de Estomatite Vesicular por estados no período de 2004 – 2014. Os valores nas células representam o número de focos por ano e as cores a região do Brasil que pertence cada estado sendo Norte (N), Região Nordeste (ND), Centro oeste (CO) e sudeste (SD) (MAPA, 2018b). 103

APÊNDICE A CAPÍTULO 3

Figura 1: Número de notificações para o *timeliness-1*, que representa o tempo que demora em notificar aos Serviços Veterinários Oficiais uma suspeita de síndrome vesicular. As cores dos pontos representam as diferentes classificações de doenças e a linha preta contínua a tendência que seguem os dados..... 160

Figura 2: Número de notificações para o *timeliness-2*, que representa o tempo que demoram os Serviços Veterinários Oficiais em atender uma suspeita de síndrome vesicular. As cores dos pontos representam as diferentes classificações de doenças e a linha preta contínua a tendência que seguem os dados..... 161

Figura 3: Tempo decorrido desde a notificação aos Serviços Veterinários Oficiais até seu esclarecimento (*timeliness-3*) para todas as classificações de doenças. As cores das linhas representam as diferentes classificações de doenças e a linhas branca contínua a tendência que seguem os dados. 162

APÊNDICE A CAPÍTULO 4

Figura 1: Arranjo em coordenadas paralelas para as variáveis utilizadas na construção da rede bayesiana. A figura foi construída utilizando oito das treze variáveis que compõem a rede bayesiana e trinta e quatro categorias.. 164

Figura 2: Representação das regras de associação encontradas após prévia eliminação de regras redundantes ou incoerentes. O grafo está formado por 968 regras, onde os nós azuis representam as variáveis e seus níveis..... 165

Figura 3: Parâmetros calculados para busca das regras de associação e valores para as técnicas estatísticas aplicadas nos testes de significância. Em (a) temos a relação entre *confidense*, *support* e *lift*; em (b), (c) e (d) os valores para os testes estatísticos (*phi*, qui-quadrado, *Kappa*) aplicados para a seleção das regras de associação que forem significativas..... 166

Figura 4: Representação das 588 regras significativas pelos testes de qui-quadrado, *phi* e *kappa*. Os nós representamos os níveis das variáveis que compõem o banco de dados e as linhas entre os nós representam as regras de associação que foram significativas..... 167

Figura 5: Redes Bayesianas obtidas pelo método *hill-climbing* (hc). As variáveis presentes são estados da federação (EST), doenças (EF), espécies susceptíveis (ESP), população (POB), quem notifica aos SVO (NOT), número de notificações (NOTn), tempo que demora em notificar os SVO (TL.1), tempo que demoram os SVO em esclarecer uma suspeita (TL.2), período (Per), imunidade da população (IP), Introdução de zonas livres (IZL), coleta de amostras (MUEs) e confirmação (CF). 168

Figura 6: Redes bayesianas obtidas pelo método <i>tabu search</i> (tabu). As variáveis presentes são estados da federação (EST), doenças (EF), espécies susceptíveis (ESP), população (POB), quem notifica aos SVO (NOT), número de notificações (NOTn), tempo que demora em notificar os SVO (TL.1), tempo que demoram os SVO em esclarecer uma suspeita (TL.2), período (Per), imunidade da população (IP), Introdução de zonas livres (IZL), coleta de amostras (MUEs) e confirmação (CF).....	169
Figura 7: O gráfico mostra as oitos redes bayesianas obtidas pelos métodos de aprendizagem <i>hc</i> e <i>tabu</i> . A comparação das redes foi utilizando o método BIC, escolhendo-se como melhor a RB-d pelo método <i>hill-climbing</i> que tem o menor valor.	170
Figura 8: Comparação da melhor rede (RB-a) avaliada pelo cálculo do BIC (-39.076) e a RB-b, onde foram aplicadas novas restrições para adaptá-la ao sistema de notificação e vigilância de doenças vesiculares..	171
Figura 9: Rede Bayesiana final onde foi medida a força da relação dos arcos da rede pelo método de Permutação de Monte Carlo..	172

APÊNDICE B

Figura 1: Distribuição espacial das espécies susceptíveis às diversas síndromes vesiculares notificadas no Brasil no período de crise. Os valores representam número de cabeças. O mapa (a) representa a população bovina e bubalina somada, o (b) a população suína, o (c) a população ovina caprina somadas e o mapa (d) a população equina.	173
Figura 2: Distribuição espacial das espécies susceptíveis às diversas síndromes vesiculares notificadas no Brasil no período de mudanças. Os valores representam número de cabeças. O mapa (a) representa a população bovina e bubalina somada, o (b) a população suína, o (c) a população ovina caprina somadas e o mapa (d) a população equina.....	174
Figura 3: Distribuição espacial das espécies susceptíveis às diversas síndromes vesiculares notificadas no Brasil no período de estabilidade. Os valores representam número de cabeças. O mapa (a) representa a população bovina e bubalina somada, o (b) a população suína, o (c) a população ovina caprina somadas e o mapa (d) a população equina.....	175
Figura 4: Distribuição espacial do número de notificações por município nos três períodos de estudo dos dados. O mapa (a) representa o número de notificações no período de crises, o mapa (b) representa o número de notificações no período de mudanças e o mapa (c) representa o número de notificações no período de estabilidade.	176

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO-2

Tabela 1: Principais acontecimentos históricos sobre o vírus da Febre Aftosa. Adaptado de (Sobrino e Domingo, 2004).....	7
Tabela 2: Suscetibilidade e características das lesões de acordo com a doença.	24
Tabela 3: Técnicas de laboratório para o diagnóstico da Febre Aftosa.	26
Tabela 4: Funções de ligação implementadas em modelos lineares generalizados.....	31

APÊNDICE A CAPÍTULO 3

Tabela 1: Ajuste dos modelos lineares generalizados para cada <i>timeliness</i> e classificação de doenças, utilizando uma distribuição de <i>Poisson</i> e função de ligação logit.	163
---	-----

APÊNDICE B

Tabela 1: Variáveis e frequência observadas de seus níveis.	177
--	-----

LISTA DE ABREVIATURAS

ABIEC.....	Associação Brasileira das Indústrias Exportadoras de Carnes
BL.....	Lista de não Permissões
BVS.....	Brazilian Veterinary Services
COSALFA.....	Comissão Sul-Americana para a Luta Contra a Febre Aftosa
DSI.....	Doenças com Sinais Clínicos Iguais
DSPB.....	Doenças com Sinais Clínicos Parecidos de Origem Bacteriana
DSPM.....	Doenças com Sinais Clínicos Parecidos de Origem Micótico
DSPV.....	Doenças com Sinais Clínicos Parecidos de Origem Viral
EFSA.....	European Food Safety Authority
EV.....	Estomatite Vesicular
FA.....	Febre Aftosa
FAO.....	Food and Agriculture Organization of the United Nations
FMD.....	Foot and Mouth Disease
GAD.....	Gráfico Acíclico Dirigido
HC.....	Hill-Climbing
IBGE.....	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFSA.....	International Federation for Animal Health
LANAGRO.....	Laboratórios Nacionais Agropecuários
LHS.....	Regra da Esquerda
MAP.....	Métodos de Aprendizado
MAPA.....	Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento
MLG.....	Modelos Lineares Generalizados
MRL.....	Modelos de Regressão Linear
OIE.....	World Organisation for Animal Health
PAHO.....	Pan American Health Organization
PANAFTOSA.....	Centro Panamericano de Fiebre Aftosa
PE.....	Proteínas Estruturais
PHEFA.....	Programa Hemisférico de Erradicação de Febre Aftosa
PNE.....	Proteínas não Estruturais
PNEFA.....	Programa Nacional de Erradicação e Prevenção da Febre Aftosa
RB.....	Redes Bayesianas
RHS.....	Regra da Direita

SDA.....	Secretaria de Defesa Agropecuária
SDSA.....	Serviço de Defesa Sanitária Animal
SHD.....	Structural Hamming Distance
SHD.....	Structural Hamming Distance
SivCont.....	Sistema Continental de Vigilância Epidemiológica
SVO.....	Serviços Veterinários Oficiais
TCMM.....	Testes de Comparações Múltiplas Entre Médias
TPC.....	Tabela de probabilidade condicional
VFA.....	Vírus da Febre Aftosa
VS.....	Vesicular Stomatitis
WAHID.....	World Animal Health Information Database
WL.....	Lista de Permissões

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	1
1.1.	OBJETIVO GERAL	5
1.1.1.	Objetivos específicos	5
2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	6
2.1.	FEBRE AFTOSA.....	6
2.1.1.	História da Febre Aftosa.....	6
2.1.2.	Importância Econômica.....	12
2.1.3.	Etiologia	15
2.1.4.	Espécie susceptíveis.....	16
2.1.5.	Período de incubação	17
2.1.6.	Patogenia e vias de transmissão.....	17
2.1.7.	Patogenia e sinais clínicos	19
2.1.7.1.	<i>Bovinos</i>	19
2.1.7.2.	<i>Suínos</i>	22
2.1.8.	Diagnóstico	22
2.1.8.1.	<i>Diagnóstico clínico</i>	22
2.1.8.2.	<i>Diagnóstico laboratorial</i>	25
2.2.	MÉTODOS DE ANÁLISE.....	28
2.2.1.	Modelos Lineares Generalizados (MLG).....	28
2.2.2.	Testes de comparação múltipla e o teste de Dunnett.....	33
2.2.3.	Mineração de regras de associação	34
2.2.3.1.	<i>Teste qui-quadrado</i>	37
2.2.3.2.	<i>Teste kappa</i>	37
2.2.3.3.	<i>Teste Phi</i>	38
2.2.4.	Redes bayesianas (RB).....	39
2.2.4.1.	<i>Métodos de aprendizagem para a topologia de RB</i>	43
3.	TIMELINESS DO SISTEMA DE NOTIFICAÇÃO DE DOENÇAS VESICULARES NO PROGRAMA DE VIGILÂNCIA DE FEBRE AFTOSA NO BRASIL.....	45

3.1.	RESUMO	45
3.2.	ABSTRACT	46
3.3.	INTRODUÇÃO	47
3.4.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	48
3.4.1.	Funcionamento dos Serviços Veterinários	48
3.4.2.	Dados e criação de variáveis.....	50
3.4.3.	Estatística	51
3.5.	RESULTADOS.....	54
3.5.1.	Número de Notificações de Síndromes Vesiculares por Estado	54
3.5.2.	Timeliness dos serviços veterinários (TL3)	54
3.5.3.	Comportamento dentro dos Estado	57
3.5.4.	Comportamento entre os Estados	59
3.6.	DISCUSSÃO	64
3.7.	CONCLUSÕES	72
4.	AVALIAÇÃO DAS EXIGÊNCIAS BASEADAS EM RISCO DO SISTEMA DE VIGILÂNCIA DA FEBRE AFTOSA NO BRASIL.....	73
4.1.	RESUMO	73
4.2.	ABSTRACT	74
4.3.	INTRODUÇÃO	75
4.4.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	76
4.4.1.	Preparação dos dados para as análises	76
4.4.1.1.	<i>Variáveis previamente existentes</i>	76
4.4.1.2.	<i>Variáveis criadas</i>	77
4.4.2.	Compreensão de dados multivariados	80
4.4.3.	Análises com regras de associação (Association Rules Mining).....	82
4.4.4.	Criação da Rede Bayesiana	83
4.4.4.1.	<i>Restrições parciais na RB</i>	85
4.4.4.2.	<i>Ajustes finais da Rede Bayesiana</i>	86
4.4.5.	Software e pacotes de análises	86
4.5.	RESULTADOS.....	86

4.5.1.	Compreensão dos dados	86
4.5.2.	Mineração de dados (algoritmo Apriori)	87
4.5.3.	Aplicação de métodos de aprendizagem (hc e tabu)	87
4.5.4.	Rede Bayesiana final.....	87
4.5.5.	Cenários estudados com a Rede Bayesiana.....	91
4.6.	DISCUSSÃO	102
4.7.	CONCLUSÕES	110
5.	DISCUSSÃO GERAL.....	111
5.1.	CONCLUSÕES GERAIS.....	113
5.2.	SUGESTÕES E CONTRIBUIÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	114
6.	BIBLIOGRAFIA	115
7.	APÊNDICE A.....	160
7.1.	APÊNDICE DO CAPÍTULO-3.....	160
7.2.	APÊNDICE DO CAPÍTULO-4.....	164
8.	APÊNDICE B.....	173
8.1.	DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DOS PRINCIPAIS INDICADORES UTILIZADOS NAS ANÁLISES.	173

1. INTRODUÇÃO

A febre aftosa (FA) é uma importante enfermidade contagiosa dos mamíferos, entre as espécies domésticas, os bovinos, porcos, ovinos, caprinos e os búfalos são suscetíveis (Sobrino e Domingo, 2004). Ademais, muitas espécies selvagens de casco dividido podem se infectar (OIE, 2017b). A FA é causada por um vírus do gênero *Aftovirus*, da família Picornaviridae, existindo sete sorotipos de vírus, que são O, A, C, SAT1, SAT2, SAT3 e Asia1 (Mahy, 2004). A FA possui um grande potencial para causar graves perdas econômicas (Koontz *et al.*, 2006), provocando restrição de movimentação de animal, seus produtos e no comércio internacional (Perry *et al.*, 1999).

Os primeiros relatos que se têm da FA datam do século XVI descrita em 1546 na Itália (Fracastorius, 1546). Já no final do século XIX, a doença causava efeitos devastadores na Europa, assim como no Reino Unido. Além disso, há relatos da doença na Ásia em 1842, na América do Sul em 1871 e na África em 1892 (Sobrino e Domingo, 2004). O primeiro registro da enfermidade no Brasil foi em 1895 no triângulo mineiro (MAPA, 2018d). Desde então, surtos da doença tem ocorrido pelos subtipos O, A e C (MAPA, 2017), sendo o último foco registrado em 2005-2006 nos estados do Paraná e Mato Grosso do Sul (OIE, 2013). O surto provocou a perda da condição de livre com vacinação em dez estados (Cortes *et al.*, 2015) e vários países proibiram a importação de carne bovina (Bortot e Zappa, 2015), resultando na diminuição dos preços da carne no mercado interno (Cortes *et al.*, 2015).

Existem diversos exemplos sobre as perdas que pode ocasionar a doença fora do Brasil, podendo citar o surto no Reino Unido em 2001 que teve uma ampla propagação pelo país, com 2030 focos e abatendo-se quase 4 milhões de animais (Anderson, 2002). Outros estudos teóricos mostram que um surto da doença na Austrália poderia provocar perdas de 3,3 bilhões de dólares australianos. Além disso, pesquisas similares nos Estados Unidos mostraram que a introdução da doença no país produziria perdas econômicas de 2,3 bilhões de dólares quando existem atrasos de 7 dias na detecção (Carpenter *et al.*, 2011).

Segundo a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE), todos os estados do Brasil são livres da FA com vacinação com a exceção de Santa Catarina, que é livre sem vacinação (OIE, 2018d). Para o controle da enfermidade, o Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) conta com o Programa Nacional de Erradicação e Prevenção contra a

Febre Aftosa (PNEFA) (MAPA, 2009), tendo como estratégia principal a implementação de zonas livres da enfermidade, de acordo com as diretrizes da OIE (OIE, 2018g).

O MAPA promove ações de prevenção desde 1934, quando foi publicado o primeiro regulamento do Serviço de Defesa Sanitária Animal (SDSA), mas as instruções específicas para o seu controle só foram definidas em 1950, e as campanhas de vacinação iniciadas em 1965 (MAPA, 2018d). Todas as ações realizadas pelos Serviços Veterinários Oficiais (SVO) até a data atual têm contribuído com o crescimento do rebanho brasileiro que conta com 218,23 milhões de cabeças de gado (IBGE, 2018). Ocupa, atualmente, o segundo lugar a nível mundial depois da Índia (USDA, 2018), projetando-o a uma posição privilegiada no mercado internacional com as exportações de carnes de origem bovina (MAPA, 2017), as quais representam 31% do PIB do agronegócio do país (ABIEC, 2017).

Vários são os estudos desenvolvidos sobre a probabilidade de introdução do vírus da FA em países da União Europeia e Inglaterra (Horst *et al.*, 1999; McLaws *et al.*, 2009; Volkova *et al.*, 2011; Halasa *et al.*, 2013). No entanto, apesar da FA ter estado presente em grande parte dos países da América do Sul, são escassos os trabalhos publicados com enfoque na análise de risco de introdução e propagação da doença. Entre as principais causas citadas que podem estar afetando a falta de trabalhos nesta área do conhecimento encontra-se a falta de dados, pessoal, bem como falta de capacitação do pessoal dos SVO (Santos *et al.*, 2014).

Muitas vezes, os SVO empregam a análise de risco para a vigilância, controle e erradicação de enfermidades (Zepeda *et al.*, 2001). Entretanto, este tipo de prática precisa ser bem estruturado para garantir seu êxito. Em vários documentos legais elaborados pelo MAPA, encontra-se regulamentada a utilização da análise de risco como ferramenta fundamental para a normatização de processos sanitários (MAPA, 2007). O Plano Nacional de Erradicação da Febre Aftosa (PNEFA) prevê que se investiguem aquelas fazendas onde é mais provável que o vírus se propague de acordo com diferentes critérios como: a aglomeração de animais, menor distância entre fazendas, distância destas às estradas, proximidade a fronteiras e o fluxo de animais como fator principal de risco, dentre outros (MAPA, 2007).

Ademais, acredita-se que com estas informações os médicos veterinários dos SVO de cada município criem uma escala de risco que classifique as fazendas com maior probabilidade de introdução do vírus da FA. No entanto, este tipo de processo tem um alto grau de subjetividade, devido ao fato de ser desenvolvido por especialistas dos SVO de cada município, isto leva a diferentes pontos de vista durante a seleção dos elementos de risco, dando um alto

grau de subjetividade a este tipo de prática. Por outro lado, o MAPA através do PNEFA, publicou o Plano Estratégico da FA que prevê que o país alcance de maneira gradual o status de livre sem vacinação até 2026 (MAPA, 2017). Além disso, a retirada da vacinação impõe novos desafios aos serviços veterinários, pelo número de fronteiras que compartilha com outros países da região e pelos diferentes status referentes à FA (OIE, 2018b).

De acordo com os elementos mostrados, o objetivo do trabalho foi determinar os fatores de riscos de doenças vesiculares no Brasil analisando os dados do Sistema Continental de Informação e Vigilância (SivCont) para a febre aftosa. A tese foi dividida em oito capítulos, sendo o primeiro a introdução, o segundo a revisão da bibliografia, o terceiro e quarto correspondem às análises, o quinto a discussão geral, o sexto a bibliografia e os apêndices sete e oito.

No capítulo dois corresponde a revisão da literatura, abordando-se sobre a Febre Aftosa, aspectos históricos da doença e as principais características epidemiológicas. Também foram abordados aspectos relacionados com a implantação do programa de vigilância e controle da doença na América do Sul, com ênfase no Brasil, assim como as perdas econômicas causadas. Além disso abordam-se sobre a teoria dos diversos métodos estatísticos utilizados na pesquisa nos diferentes capítulos da tese (Capítulo 3 e 4). No capítulo três foram avaliados os *timeliness* do sistema de vigilância da febre aftosa no Brasil empregando-se modelos lineares generalizados (MLG) e contrastes ortogonais de Dunnett. Este capítulo permitiu conhecer se existiram diferenças entre os estados e em cada estado para as diferentes síndromes vesiculares notificadas em relação aos *timeliness*.

No capítulo quatro implementou-se uma rede bayesiana que permitiu integrar as diferentes variáveis presentes no banco de dados do SivCont assim como outras do IBGE e do próprio Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Mapa). Ainda foi possível realizar perguntas à rede que mostraram o comportamento do sistema de vigilância da FA no período avaliado. Também foi criado um capítulo (Capítulo 5) onde se discutiram os resultados encontrados nos capítulos três e quatro, as conclusões gerais e as recomendações geradas da pesquisa.

Ainda se encontram os capítulos sete e oito que correspondem aos apêndices. O apêndice A (Capítulo 7) contém os resultados em formato de tabelas, figuras e grafos resultantes das análises dos capítulos três e quatro e que auxiliam nos resultados. No caso do capítulo oito,

o mesmo corresponde ao apêndice B que contém dados espaciais relacionados com a notificação de síndromes vesiculares

1.1. OBJETIVO GERAL

Determinar fatores de risco de doenças vesiculares no Brasil, para ações de vigilância.

1.1.1. Objetivos específicos

- i. Avaliar o *timeliness* do sistema de vigilância da Febre Aftosa no Brasil.
- ii. Avaliar as exigências baseadas em risco (*Risk-based requirement*) do sistema de vigilância da FA no Brasil
- iii. Propor aos Serviços Veterinários Oficiais medidas de mitigação de risco de propagação do vírus da FA.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. FEBRE AFTOSA

2.1.1. História da Febre Aftosa

Os primeiros relatos que se tem sobre a Febre Aftosa (FA) datam de 1546, descrito por Fracastorius em seu livro intitulado “*De contagione et contagiosis morbis et curatione*” na Itália (Fracastorius, 1546). Nos séculos subsequentes a doença tornou-se uma ameaça perene para a indústria agropecuária, existindo reportes na Alemanha, no Reino Unido em 1839, na Ásia em 1842 e África em 1892. Claramente, não pode haver certeza de que essas ocorrências foram de febre aftosa, mas as descrições são semelhantes ao que é visto hoje, deixando poucas dúvidas sobre sua identidade (Sobrinho e Domingo, 2004).

No final do século XIX os estragos da doença na Alemanha impulsionaram os primeiros estudos sobre o agente causal (Sobrinho e Domingo, 2004), conduzidos por dois ex-alunos de Robert Koch (Friedrich Loeffler e Paul Frosch), em resposta a um chamado feito pelo governo alemão para descobrir as causas da doença (Calisher e Horzinek, 1999). Os trabalhos foram publicados entre 1897 e 1898 permitiram chegar à conclusão que era possível a imunização contra a FA, que o agente causal não era bacteriano, que era mais pequeno que a menor bactéria já conhecida e ainda que não era possível observá-lo com os microscópios da época (Loeffler e Frosch, 1897; 1898). Os resultados relatados foram de extrema importância no controle da FA e ainda constituem a primeira descrição de uma doença viral na história da medicina veterinária (Mahy, 2004). Outros eventos relacionados com a linha de tempo da doença podem ser observados na Tabela 1.

Tabela 1: Principais acontecimentos históricos sobre o vírus da Febre Aftosa. Adaptado de (Sobrinho e Domingo, 2004).

Ano	Eventos
1546	Descrição da doença por (Fracastorius)
1897	Identificação do agente causal (Leoffler e Frosch)
1920	Demonstração de que as cobaias são suscetíveis à doença
1922-26	Reconhecimento dos sorotipos O, A, C do vírus (Vallee e Carre; Waldmann and Trautwein)
1925	Primeira vacinação contra a doença (Vallee et al)
1931	Primeira estimativa do tamanho do vírus
1947	Crescimento do vírus em larga escala, tornando a vacinação em massa possível (Frenkel)
1948	Reconhecimento de três sorotipos da África do sul distintos de O, A e C (Brooksby)
1954	Reconhecimento do sétimo sorotipo Ásia 1 (Brooksby)
1958	Observação do vírus no microscópio eletrônico (Bachrach e Breese; Bradish et al)
1959	Isolamento do vírus de animais portadores (van Bekkum et al)
1965	Demonstração de recombinação entre cepas do vírus (Pringle)
1966	Reconhecimento por método serológico da polimerase viral
1986	Primeira sequência completa de nucleotídeos do genoma do vírus (Clarke e Carroll)

A pesar dos avanços mencionados, somente em 1952 foi que a vacinação contra a doença foi realizada pela primeira vez como uma proposta prática (Brown, 2003; Sobrinho e Domingo, 2004). O atraso foi causado por vários fatores, um dos problemas foi a despesa por trabalhar com os hospedeiros naturais, envolvendo o custo dos animais e sua manutenção em instalações que precisariam de contenção (Brown, 2003).

As regiões que tradicionalmente estão livres da doença são Austrália, Nova Zelândia, Japão, América Central e do Norte e o caribe (Sutmoller *et al.*, 2003). A doença foi reconhecida pela primeira vez na costa nordeste dos Estados Unidos em 1870 (Fernandes e Goic, 1972; Sutmoller *et al.*, 2003). Sua introdução na América do Sul esteve relacionada à importação de

animais reprodutores europeus em meados do século XIX (Sobrinho e Domingo, 2004), com registros na Argentina (1865-1870), Uruguai (1870), Chile (1871) e Bolívia (1912) (Fernandes e Goic, 1972). No Brasil os primeiros registros são no estado do Rio Grande do Sul e Minas Gerais (1895) (Fernandes e Goic, 1972). No início do século XX, a doença se espalhou para o resto do país (Goic, 1971), assim como para o Paraguai, Peru, Venezuela, Colômbia e Equador (Casas, 1984).

As primeiras ações do Ministério da Agricultura promovidas no Brasil datam de 1934, com a publicação do regulamento do Serviço de Defesa Sanitária Animal (MAPA, 2018d). As instruções específicas para o seu controle, que incluía a vacinação, foram definidas em 1950 e em 1963 foi publicado no Diário Oficial da União o decreto nº 52.344, de 9 de Agosto de 1963 (Brasil, 1963), que oficializava o Programa Nacional de Erradicação da Febre Aftosa, dando início às campanhas de vacinação de maneira organizada em 1965 (Nunes, 1978). Outras ações podem ser observadas no fluxograma da Figura 1, onde se mostram as principais ações realizadas pela PANAFTOSA em parceria com os governos dos países da América do Sul para erradicar a FA e que fazem parte dos avanços obtidos pelo Brasil na atualidade.

Durante os anos sessenta a pedido dos países da região foi criada Comissão Sul-Americana para a Luta Contra a Febre Aftosa em 1972 (conhecida como COSALFA, pela sua abreviatura em espanhol) coordenada pela PANAFTOSA. Com a criação da COSALFA a PANAFTOSA começou um amplo trabalho de coleta de informações sobre a ocorrência de síndromes vesiculares, o trabalho dos países na implementação de medidas de controle, produção de vacinas, cobertura vacinal, população animal e custos dos países com os programas de controle (Naranjo e Cosivi, 2013). Para facilitar o registro das informações foi criado na época o Sistema de Informação e Vigilância Epidemiológica Continental (SivCont) (FAO, 2011), em funcionamento na atualidade (PANAFTOSA, 2018).

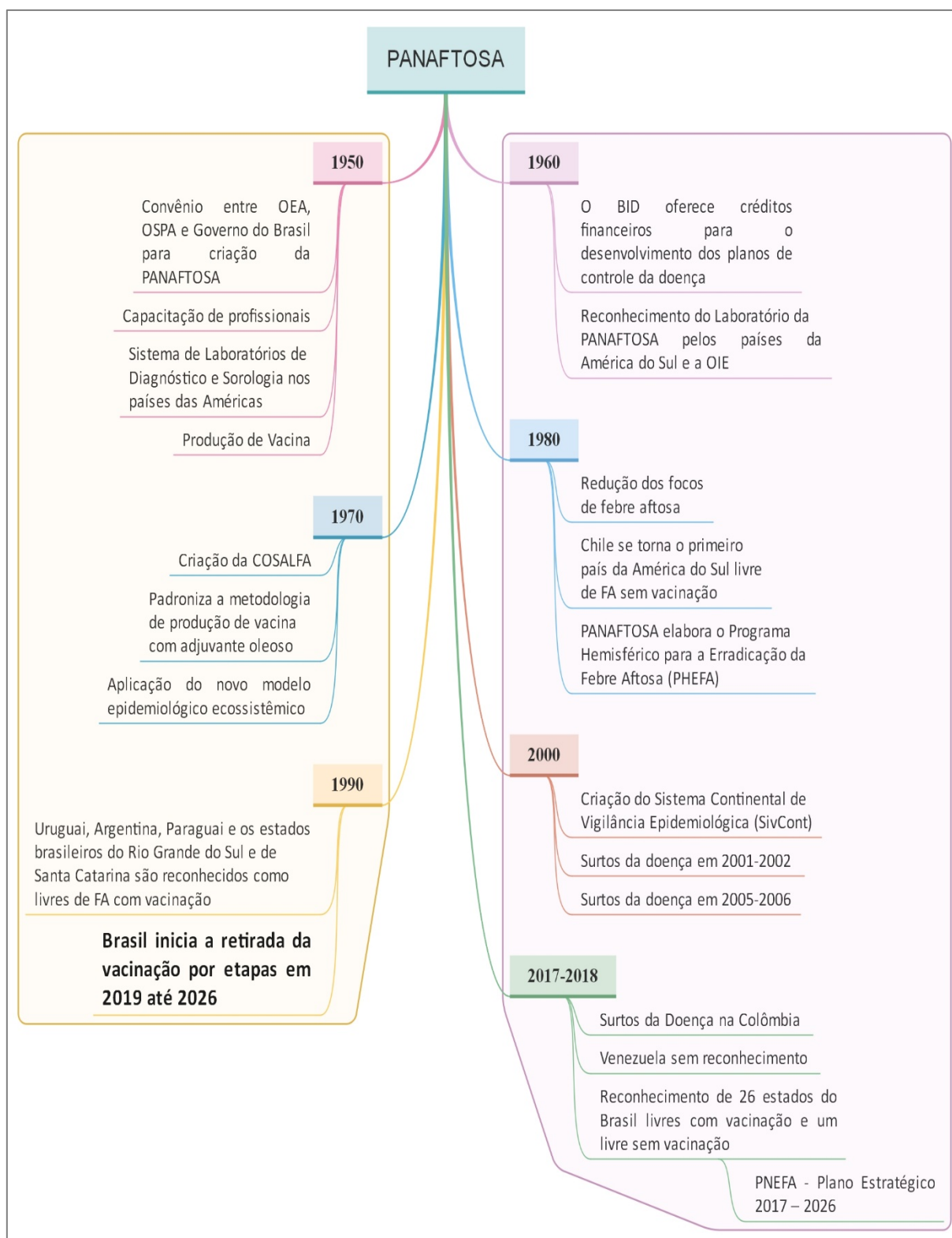


Figura 1: Fluxograma dos principais eventos promovidos na América do Sul pela PANAFTOSA para erradicação da doença e sua influência no Brasil. Modificado de (PANAFTOSA, 2019).

Durante os anos 1960 e 1970 a doença foi considerada enzoótica no Brasil, onde o 50% dos surtos registrados correspondiam ao subtipo O e o restante aos subtipos A e C. Os surtos registrados (Figura 2) foram favorecidos pelo crescimento da pecuária bovina e, sobretudo, pelo aumento do número de fazendas com criações e a incorporação de novos territórios para a criação de gado (Fernandes e Goic, 1972). Durante os anos oitenta se observou uma diminuição do número de focos da doença (Figura 1 e 2) favorecido pela vacinação sistemática e os trabalhos de investigação epidemiológicas ecossistêmicos que permitiram conhecer melhor a dinâmica do vírus nas populações susceptíveis e impor medidas de controle mais rígidas (Astudillo *et al.*, 1986).

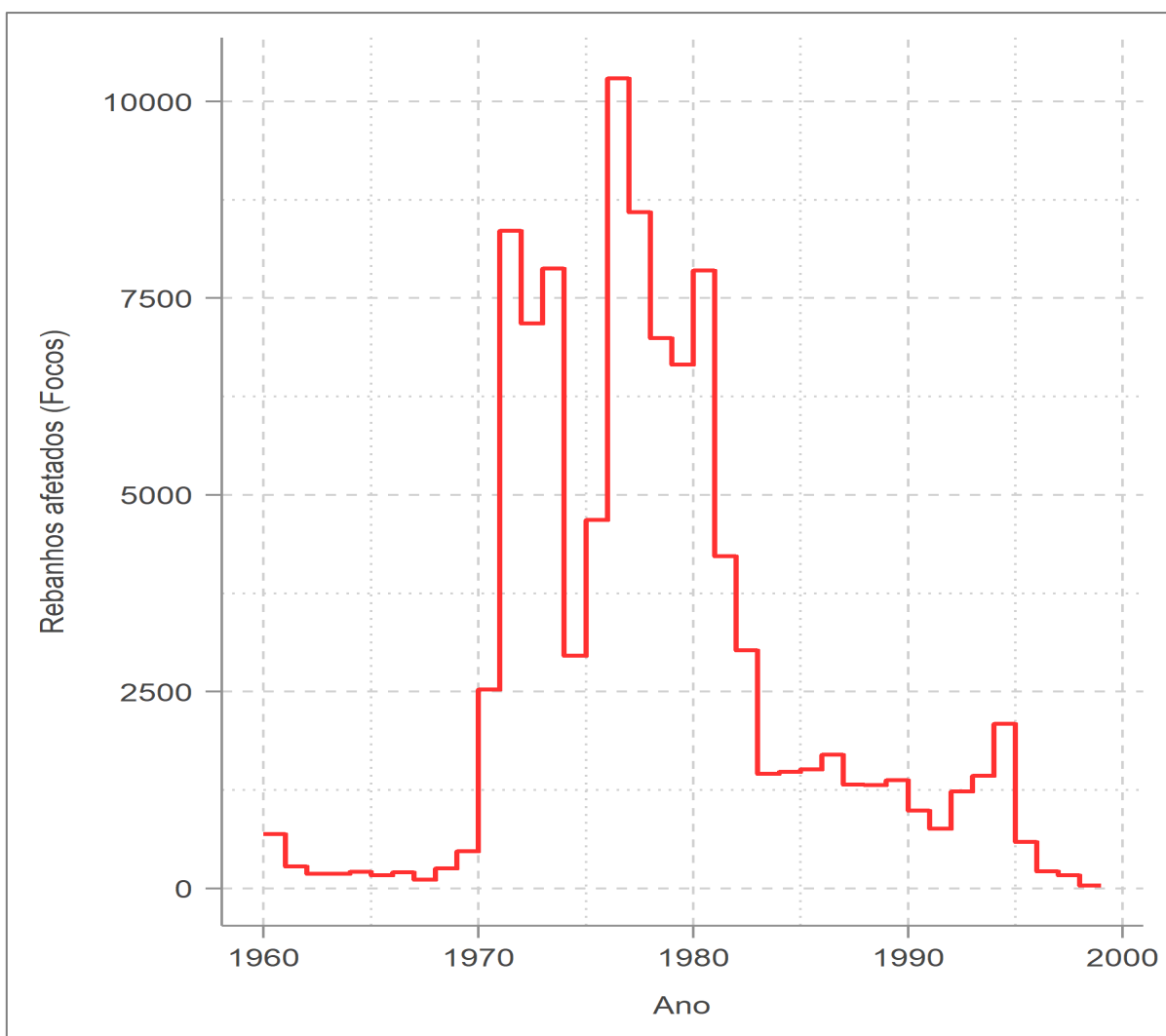


Figura 2: Históricos do número de focos no Brasil desde 1960 até 2000. Cada foco corresponde a uma fazenda afetada. Dados modificados de Lyra *et al* (2004).

Em 1988 os países da região aprovaram por unanimidade o primeiro Plano Hemisférico de Erradicação da Febre Aftosa na América do Sul (PHEFA), com objetivo de erradicar a doença até 2009 (PAHO, 1988). Porém, apesar dos avanços alcançados na década de noventa, em 2001 a região sofreu um sério retrocesso quando Argentina e Uruguai (livres da FA sem vacinação) (Melo *et al.*, 2002), junto ao estado de Rio Grande do Sul no Brasil (livre com vacinação) perderam o status pela reintrodução da doença (Mayen, 2003; Lyra e Silva, 2004; Müller *et al.*, 2011). A reintrodução da doença na América do Sul esteve relacionada com a moderação das medidas de controle dos planos de erradicação por parte dos países, uma vez que alcançaram o reconhecimento das autoridades internacionais. Ademais, teve uma significativa diminuição dos investimentos do setor público e privado, com consequente diminuição das atividades de vigilância e investimentos em infraestrutura (Melo *et al.*, 2002). Durante os anos de 2002 a 2003 não foi relatado qualquer surto no Brasil, contudo foram observados focos da doença em áreas não livres do Pará e Amazonas (Müller *et al.*, 2011). Além disso, a doença foi reportada pela última vez nos estados de Mato Grosso do Sul e Paraná (OIE, 2017c). Desde a 86ª sessão da OIE foram reconhecidos os últimos três estados brasileiros (Amapá, Amazonas e Roraima), como livres com vacinação (OIE, 2017a). Atualmente o Brasil tem todo seu território reconhecido pela OIE (Figura 3) como livre com vacinação e, no caso de Santa Catarina, como livre sem vacinação (OIE, 2019).

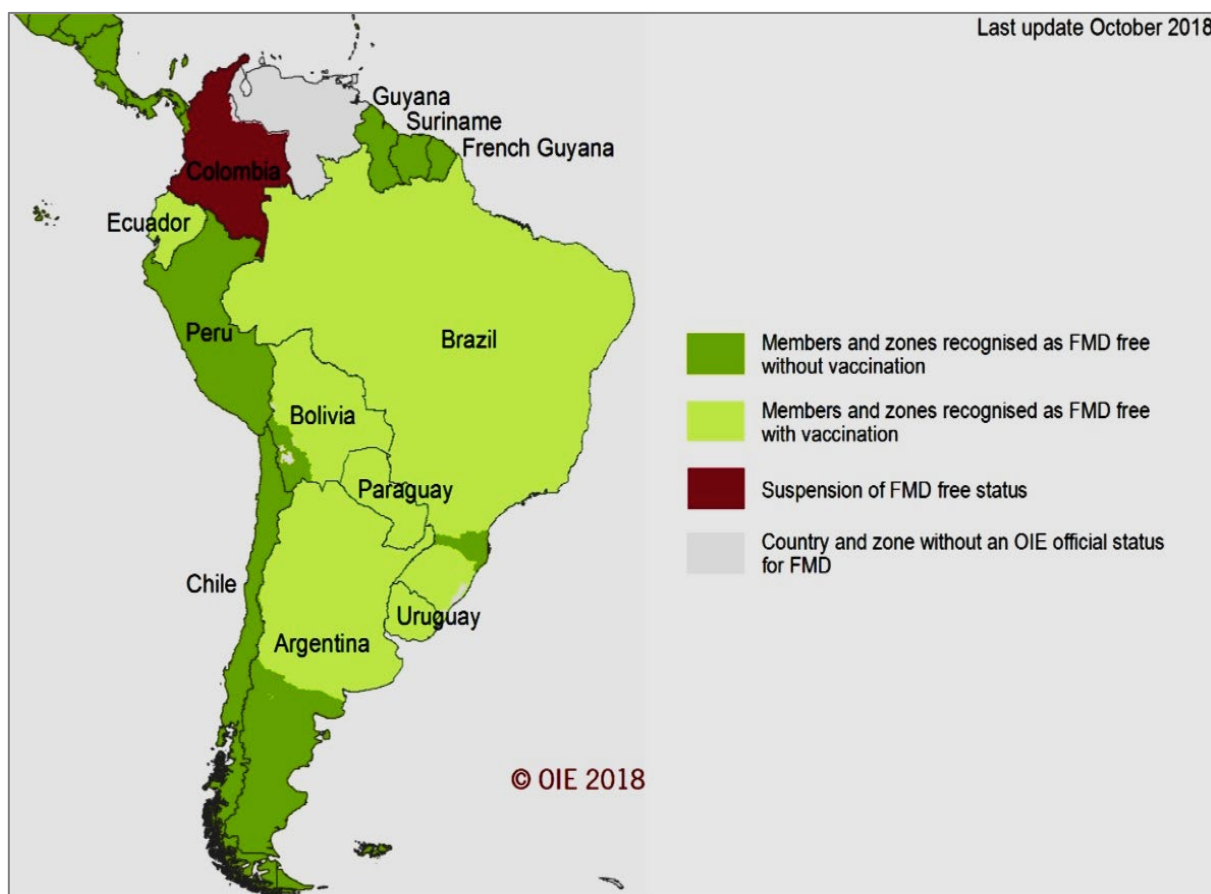


Figura 3: Status da febre aftosa dos países de América do Sul membros da OIE. Atualizado em outubro de 2018.(OIE, 2019).

Todos os avanços obtidos pelo PENEFA em cooperação com o PHEFA e a PANAFTOSA tem influenciado o governo Brasileiro a planejar a retirada da vacinação de forma gradual até 2026, dividindo o país em quatro áreas com etapas bem estabelecidas para alcançar os objetivos propostos (MAPA, 2017).

2.1.2. Importância Econômica

A FA é a doença mais importante dos animais domésticos sob o ponto de vista econômico (James e Rushton, 2002). Diferentes fatores podem influenciar as magnitudes de um surto, como o subtipo, espécie animal, tipo de criação entre outros fatores (Alexandersen *et al.*, 2002b; Alexandersen *et al.*, 2003c; Mahy, 2004; Sobrino e Domingo, 2004). Em países com alto grau de tecnificação e densidade animal elevada, a magnitude de um surto poderá ser mais grave que em sistemas de criação extensivos, ainda assim em ambas condições as restrições na

movimentação animal, seus produtos e no comércio internacional podem trazer perdas consideráveis (Perry *et al.*, 1999; Donaldson e Alexandersen, 2002; James e Rushton, 2002). Por essas razões, considera-se que a FA cria barreiras comerciais nos países afetados (Kompas *et al.*, 2017), com graves consequências socioeconômicas, principalmente em países subdesenvolvidos (EFSA, 2006). Contudo, países livres da doença encontram-se sob constante ameaça e devem prevenir-se ativamente da possível introdução da doença (Alexandersen *et al.*, 2003c).

Na literatura encontram-se muitos exemplos de como o vírus da FA pode ser devastador para um país ou região. Em fevereiro de 2001 a doença espalhou-se pelo Reino Unido a partir de uma fazenda de suínos infectadas e considerada o caso índice (Gibbens *et al.*, 2001; Keeling *et al.*, 2001). Considera-se que os suínos contaminaram pelo ar fazendas de gado e ovelhas nas cercanias, e o movimento das ovelhas para sua venda em feiras possibilitou uma ampla propagação da doença no noroeste e sudeste do país (EFSA, 2006), na Escócia, País de Gales, Irlanda, Holanda e França (Anderson, 2002). No Reino Unido as perdas econômicas foram devastadoras, notificando-se 2030 focos e abatendo quase 4 milhões de animais (EFSA, 2006). Esse surto originou um prejuízo para o país avaliado aproximadamente em nove bilhões de libras esterlinas (Anderson, 2002; EFSA, 2006). Contudo, esse valor está abaixo das perdas reais que somam mais de cem bilhões de libras em perdas indiretas (Bourn, 2002; Thompson *et al.*, 2002).

Alguns países livres da doença têm realizado diversas pesquisas para avaliar diferentes cenários de introdução do VFA e suas consequências. Em avaliações realizadas na Austrália, mostraram que na introdução hipotética da doença o PIB poderia sofrer uma diminuição de 3,3 bilhões de dólares australianos, repercutindo diretamente no desemprego (0,8%) e na depreciação da moeda do país (3%) (Garner *et al.*, 2002). Outras pesquisas realizadas nos Estados Unidos da América mostraram que a introdução da doença no país produziria perdas econômicas de 2,3 a 69 bilhões de dólares, conforme o atraso na detecção aumentasse de 7 para 21 dias, respectivamente. Ainda os pesquisadores salientam que a partir do dia 21, por cada hora de atraso na detecção do vírus, teria um impacto adicional de aproximadamente 2.000 animais abatidos e perdas econômicas estimadas em 565 milhões de dólares (Carpenter *et al.*, 2011).

O último relato da doença no Brasil foi em 2005 nos estados do Mato Grosso do Sul e Paraná (OIE, 2017c) (Figura 1), uma região do país fortemente envolvida na produção de carne bovina. Este reaparecimento da doença provocou a perda da condição de livre com vacinação em dez estados brasileiros (Cortes *et al.*, 2015) e os custos relacionados à perda de mercados de exportação e às mudanças no nível de produção impactaram a economia brasileira. Naquela ocasião, vários países proibiram as importações de carne bovina brasileira, incluindo a Rússia, o principal mercado para exportação do Brasil (IFAH, 2012; Bortot e Zappa, 2015), levando também a uma redução nos preços nacionais da carne bovina. Outra consequência foi a perda de animais reprodutores, o que reduziu a produção de bezerros durante 2006 e 2007, a níveis que apenas se recuperaram em 2008 (Cortes *et al.*, 2015). Além disso, perdas financeiras, econômicas e sociais foram elevadas em virtude da imposição de embargos à importação da carne bovina e suína brasileira (Müller *et al.*, 2011), enfatizando a importância que tem para o Brasil contar com um sistema eficaz de detecção precoce do VFA que ajude a evitar perdas dramáticas tanto para a pecuária como para a economia.

Segundo dados do IBGE, todo o efetivo da pecuária brasileira susceptível a FA soma 292 milhões de animais em todas as espécies, sendo 218 e 41,1 milhões de bovinos e suínos, respectivamente (IBGE, 2017). Contudo, o Brasil tem o segundo maior rebanho bovino do mundo e exporta para mais de 11 países. Em 2017 o valor do PIB foi de 6,56 trilhões de reais, correspondendo 1,42 trilhões de reais ao agronegócio (21,6%) (Figura 4) e, dentro deste, 30,6% por cento foram gerados pela pecuária (ABIEC, 2018). Apesar de estudos recentes não avaliarem as consequências da reintrodução do VFA no Brasil, não é difícil imaginar a magnitude do dano que pode gerar as perdas de mercados de exportação.

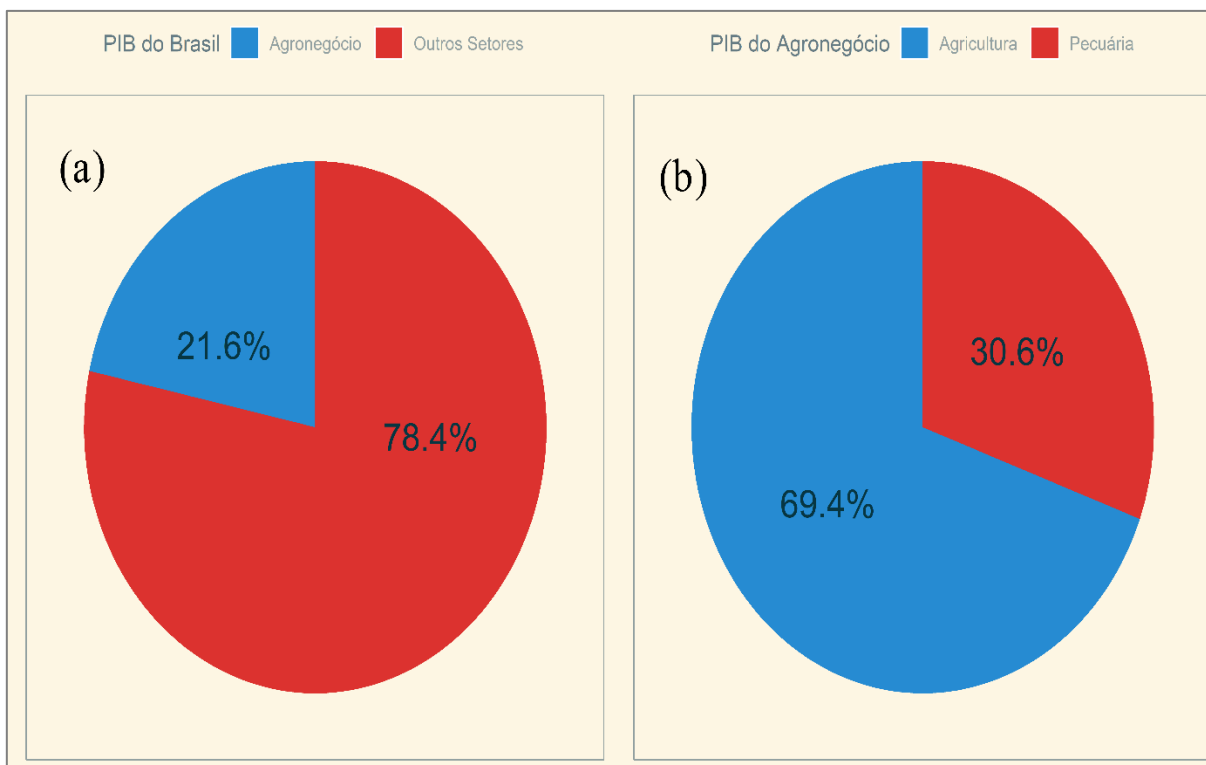


Figura 4: Representatividade do Produto Interno Bruto do Brasil (PIB). A figura 9-a corresponde a representatividade do PIB do agronegócio e a Figura 9-b a representatividade do PIB pecuário no PIB do Agronegócio. Adaptado de ABIEC (2018).

2.1.3. Etiologia

A FA é um RNA vírus classificado como um enterovírus da família *Picornaviridae* e gênero *Aphthovirus* (Figura 5). Apresenta uma cápsula sem envelope de lipoproteínas com um diâmetro que pode variar entre 22-30 nm (Efraín *et al.*, 2013). Existem sete sorotipos do vírus, sendo imunologicamente distintos e identificados como A, O, C, ASIA 1 e SAT 1, 2, 3 (Rowlands, 2008). Este último subtipo tem seu nome em referência aos Territórios do Sul da África. Atualmente são reconhecidas 65 cepas diferentes e na América do Sul tem se registrados focos dos sorotipos A, O e C, sendo este último o menos frequente (Lyra e Silva, 2004).

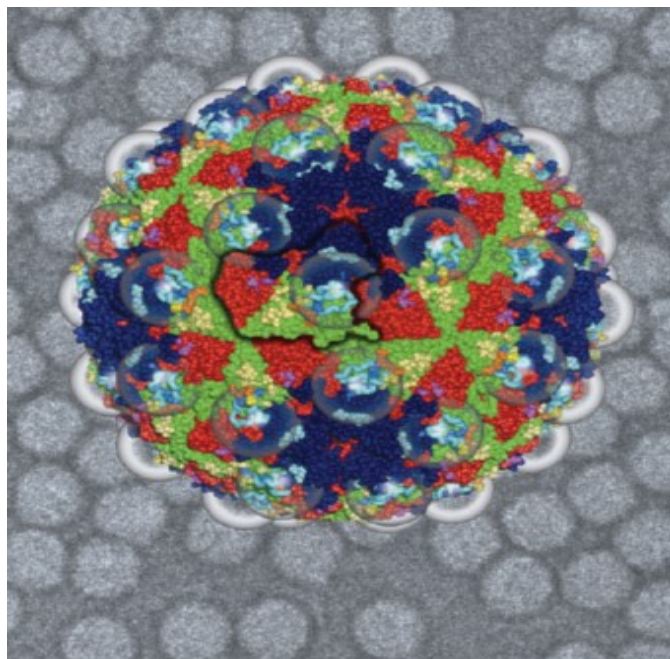


Figura 5: Vírus da febre aftosa (Rowlands, 2008).

2.1.4. Espécie susceptíveis

O vírus da FA tem uma especificidade considerada baixa, devido a poder infectar muitas espécies (Efraín *et al.*, 2013), encontrando-se a maioria dos membros da ordem *Artiodactyla* (mamíferos de casco fendido), bem como algumas espécies de outras ordens (Thomson *et al.*, 2003). Dentre os animais de maior importância na epidemiologia da FA encontram-se em primeiro lugar os bovinos e suínos, seguidos de ovinos e caprinos (Sobrinho e Domingo, 2004; Alexandersen e Mowat, 2005; FAO/OIE, 2012; OIE, 2017b). Também é reconhecido como importante o papel do Búfalo de água (*Bubalus bubalis*) nas regiões da América do Sul e Ásia (Alexandersen e Mowat, 2005; Efraín *et al.*, 2013). O búfalo africano (*Syncerus Caffer*) é de grande importância como hospedeiro de manutenção natural no continente africano (Hedger, 1976; Thomson *et al.*, 2003), assim como os Impalas (*Aepyceros melampus*) (Bruckner *et al.*, 2002; Pinto, 2004) e Kudus (*Tragelaphus strepsiceros*) (Sutmoller *et al.*, 2003; Thomson *et al.*, 2003).

Existem algumas espécies que sob certas condições podem contribuir na transmissão do vírus, podendo ser consideradas como de menor importância (Alexandersen e Mowat, 2005). Dentro das espécies incluem-se veados, camelos, lhamas e alpacas (Pinto, 2004), e elefantes (Howell *et al.*, 1973; Hedger, 1976). O menor ou maior grau de importância vai depender se

estas espécies entrarem em contato ou estiverem próximas a espécies domésticas como gado, ou forem mantidos em condições de criação, em zoológicos ou parques nacionais (Thomson *et al.*, 2003). Ainda deve-se mencionar que todos os animais, mesmo os que são altamente resistentes ao vírus da FA como os cavalos e carnívoros, podem transferir mecanicamente o vírus se estiverem em contato próximo com o gado suscetível (Kitching *et al.*, 2005; Thrusfield *et al.*, 2005).

2.1.5. Período de incubação

Para os efeitos do Código Terrestre o período de incubação do vírus da FA é de catorze dias (OIE, 2017e). Porém, em animais infectados de forma natural usualmente é curto (2-3 dias) (Anderson, 2002; Sobrino e Domingo, 2004), observando-se variações (10-14 dias) (Efraín *et al.*, 2013) de acordo com a dose infectante, cepa do vírus, mecanismo de infecção, a espécie animal e tipo de criação (Alexandersen *et al.*, 2003a; Alexandersen *et al.*, 2003b; Alexandersen *et al.*, 2003c). Em animais susceptíveis, confinados e não vacinados podem observar-se períodos de incubação ainda menores (24 a 33 horas) (Sobrino e Domingo, 2004). No surto de Taiwan 1997 causado pelo sorotipo O em suínos o período de incubação foi de 24 horas (Kitching e Alexandersen, 2002), observando-se resultados similar em bovinos não vacinados em condições experimentais (Orsel *et al.*, 2009).

2.1.6. Patogenia e vias de transmissão

O vírus da Febre Aftosa (VFA) é um agente altamente infeccioso (Alexandersen *et al.*, 2003c; Grubman e Baxt, 2004) que infecta os animais por vias respiratórias (Rowlands, 2008), digestivas, reprodutivas (Efraín *et al.*, 2013) ou através de escoriações da pele e membranas mucosas (Alexandersen e Mowat, 2005). O vírus apresenta comportamento epiteliotrópico (apresenta tropismo por epitélio) (Domingo *et al.*, 2003; Tami *et al.*, 2003) e, uma vez no sangue é distribuído em diferentes tecidos, principalmente epitélios nos quais produz lesões vesiculares (Sobrino e Domingo, 2004). O processo de evolução do vírus no organismo uma vez que infectou um animal susceptível pode ser observado na Figura 6, observando-se que o desenvolvimento da doença pode ocorrer em 21 dias em média (Efraín *et al.*, 2013). Entre as vias de propagação mais importantes do vírus encontra-se a movimentação de animais ou seus

produtos (Alexandersen e Mowat, 2005), assim como a transmissão mecânica do vírus no leite, meios de transportes, instrumentos de trabalhos e pessoas (Donaldson e Alexandersen, 2002; Elnekave *et al.*, 2016).

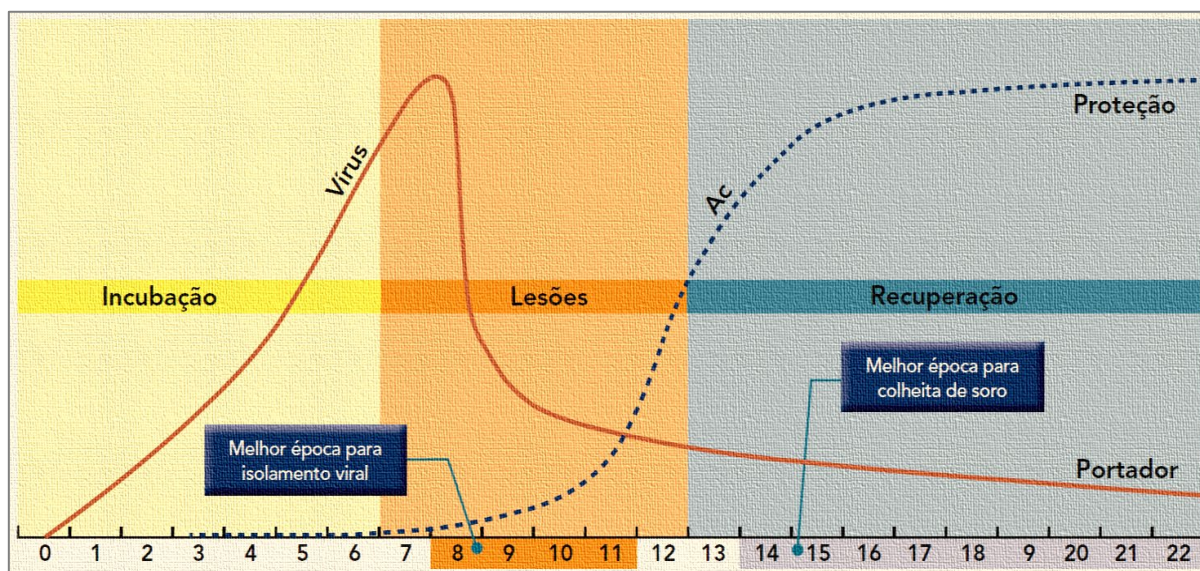


Figura 6: Evolução teórica da Febre Aftosa em bovinos infectados (MAPA, 2009).

Entre as diferentes espécies susceptíveis ao vírus é mais comum a transmissão entre ruminantes e de suínos a ruminantes (Donaldson e Alexandersen, 2002). Devido a seu maior volume respiratório, os bovinos são mais propensos a serem infectados por via respiratória (aerossol), o que é favorecido por maiores densidades de animais (Efraín *et al.*, 2013). Em contrapartida, os suínos são resistentes à transmissão por aerossol e mais propenso a contaminar-se pelo contato direto ou através do sistema digestivo, e a fonte da infecção é através da ingestão de alimentos contaminados (principalmente resíduos) (Alexandersen *et al.*, 2002a). Contudo, a espécie tem um papel fundamental na transmissão da doença, sendo conhecido como o grande multiplicador viral, já que pode produzir até 400 milhões de partículas de aerossol infecciosas por dia, mesmo antes da evidência de sinais clínicos (Efraín *et al.*, 2013). Outra via de propagação da doença pode ser pelo vento, embora vários autores reconheçam que não é um evento comum (Blackall e Gloster, 1981; Donaldson e Alexandersen, 2002; Kitching, 2002a; Gloster *et al.*, 2010). Eventos recentes sugerem que, quando a espécie envolvida é a bovina, a infecção aérea ocorre por distâncias curtas (Klausner *et al.*, 2015). Outros trabalhos sugerem que esta via de propagação somente é efetiva quando o vírus é disseminado por suínos

a favor do vento e a espécie suscetível é a bovina (Gibson e Donaldson, 1986; Donaldson *et al.*, 1987; Alexandersen e Donaldson, 2002).

2.1.7. Patogenia e sinais clínicos

2.1.7.1. Bovinos

Nas primeiras 24-72 horas os animais infectados apresentam os primeiros sinais inespecíficos caracterizados por febre (40,5-42°C) (Kitching, 2002a; Rowlands, 2008), falta de apetite, parada da ruminação e diminuição da produção de leite (Sobrino e Domingo, 2004; Schrijver e Vosloo, 2016). Posterior às 96 horas aparecem as vesículas secundárias com fluido de cor amarelo claro no epitélio das mucosas bucal e nasal, espaço interdigital, rodete coronário (Sobrino e Domingo, 2004; Alexandersen e Mowat, 2005), no úbere e nas tetas (Kitching, 2002a; Schrijver e Vosloo, 2016). As vesículas no início aparecem como pequenas regiões brancas que vão acumulando líquido para formar vesículas que podem chegar até 30 mm de diâmetro (Efraín *et al.*, 2013). Várias vesículas podem juntar-se para dar lugar a vesículas maiores, que podem cobrir até 50% da superfície da língua (Figuras 7 e 8) (Alexandersen e Mowat, 2005). As vesículas na língua têm forma circular (Figura 7) e ocorrem com maior frequência na parte dorsal (Schrijver e Vosloo, 2016), na ponta ou nas laterais (Sobrino e Domingo, 2004). É comum observar regiões das mucosas onde as vesículas se romperam em um prazo de 24 horas (Kitching, 2002a) e que expõem a derme rodeada de restos e epitélio esbranquiçado (Alexandersen e Mowat, 2005; Rowlands, 2008). A presença de vesículas e lesões na cavidade bucal produz salivação (Figura 8), descarga nasal e ranger dos dentes (Kitching, 2002a; Schrijver e Vosloo, 2016).

As lesões nos rodetes coronários (Figura 9) aparecem como áreas de epitélio esbranquiçado (Alexandersen e Mowat, 2005) e bolhas pouco evidentes, podendo ser mascaradas pela sujeira. Também observa-se dor nas extremidades, claudicação e andar cauteloso (Kitching, 2002a). As lesões também podem desenvolver-se no epitélio da faringe, laringe, traqueia, esôfago, rúmen e na musculatura do coração (Kitching, 2002a). As lesões bucais resultam em redução do consumo de alimentos, perda de peso e emaciação. Ademais, podem acontecer infecções bacterianas secundárias (Schrijver e Vosloo, 2016), que favorecem as complicações podais, respiratórias e da glândula mamária (mastites), problemas reprodutivos e abortos (Kitching, 2002a; Schrijver e Vosloo, 2016). Os animais infectados podem ficar

curados entre 8-15 dias, observando-se o epitélio da língua sem papilas linguais. Em animais adultos a mortalidade é considerada baixa (Efraín *et al.*, 2013), sendo o efeito contrário em animais jovens (50% de letalidade), podendo vir a óbito sem apresentar sinais clínicos e encontrando-se miocardite (coração atigrado) na necropsia(Kitching, 2002a; Efraín *et al.*, 2013).



Figura 7: Língua bovina com erosões e vesículas maiores na mucosa produzidas pelo vírus da Febre Aftosa. (PIADC, 2019).



Figura 8: Língua protuberante de uma vaca vacinada afetada pelo vírus da febre aftosa. (Kitching, 2002a).



Figura 9: Bovino afetado pelo vírus da febre aftosa mostrando ruptura de vesículas no espaço interdigital seis dias após início dos primeiros sinais clínicos. (Kitching, 2002a).

2.1.7.2. Suínos

Os animais apresentam sinais clínicos inespecíficos como a febre (40-40,6°C) (Kitching e Alexandersen, 2002; Domingo *et al.*, 2003), anorexia, ficam agrupados e apresentam relutância a se mover (León, 2012; Efraín *et al.*, 2013). Na maioria dos animais as lesões mais graves são encontradas nas patas, o que explica não mover-se e observa-se gritos de dor quando forçados a fazê-lo (León, 2012). O principal sinal observado nos suínos é a claudicação, não obstante pode passar despercebido em animais criados exclusivamente à pasto. Após observada a claudicação aparece branqueamento da pele ao redor das bandas coronárias (Kitching e Alexandersen, 2002; Sobrino e Domingo, 2004), espaço interdigital, focinho, mamilos e pele da glândula mamária, seguida da formação de vesículas. As vesículas apresentam líquido amarelo claro no interior. Os suínos jovens com até 14 semanas podem morrer subitamente por causa de insuficiência cardíaca; leitões com menos de oito semanas de vida são especialmente suscetíveis (Kitching e Alexandersen, 2002).

2.1.8. Diagnóstico

2.1.8.1. Diagnóstico clínico

Os sinais clínicos da FA variam com a espécie, o subtipo do vírus, dose infectante e a susceptibilidade do indivíduo (Alexandersen *et al.*, 2003a; Alexandersen *et al.*, 2003b; Kitching *et al.*, 2005), no entanto, na presença de vesículas na cavidade bucal, patas, úbere devem ser sempre indicativos da enfermidade (Rovid, 2010). Apesar do alto grau de suscetibilidade do gado bovino, em ocasiões a doença pode ter um curso mais leve o que pode dificultar seu reconhecimento (Kitching e Alexandersen, 2002). É fundamental que os fazendeiros e as pessoas que manejam animais fiquem atentos aos sinais clínicos da doença, e a menor suspeita notifiquem aos Serviços Veterinários Oficiais (Elbers *et al.*, 1999), já que são a primeira linha de defesa contra a doença (Doherr e Audige, 2001). Animais febris ou suspeitos devem ser examinados minuciosamente em busca de ferimentos. Quando a morte súbita é observada em bovinos jovens, os adultos também devem ser examinados. Ademais, animais jovens que morrem de doenças cardíacas podem não possuir lesões vesiculares (Efraín *et al.*, 2013).

Contudo, o diagnóstico a partir dos sinais clínicos é complicado pela existência de outras doenças (Tabela 2) como a estomatites vesicular (EV), a enfermidade vesicular porcina

e o exantema vesicular, que podem ser confundidas com FA (Rémond *et al.*, 2002; Longjam *et al.*, 2011; Efraín *et al.*, 2013; Park *et al.*, 2014). As doenças acima mencionadas produzem lesões que são idênticas às da FA (Rémond *et al.*, 2002; Efraín *et al.*, 2013; Spickler, 2018). No Brasil encontra-se presente a EV (MAPA/SDA, 2012; Cargnelutti *et al.*, 2014; Clementino *et al.*, 2014; Velazquez-Salinas *et al.*, 2014; Arruda *et al.*, 2015; Bezerra *et al.*, 2018; Oliveira *et al.*, 2018), que tem uma ampla distribuição no país e gera todos os anos diversas notificações aos SVO (MAPA, 2018b). Apesar de FA e EV ter similaridade nas lesões, esta última afeta os cavalos e a FA não, o que pode ajudar no diagnóstico presuntivo (Hanson e McMillan, 1990; Letchworth *et al.*, 1999; Schmitt, 2002; Whelan, 2008; Lôbo e Ciolfi, 2011; McCluskey, 2014; Spickler, 2018). Ainda sinaliza-se que lesões e sinais induzidos por outras doenças (diarreia viral bovina, febre catarral maligna, rinotraqueíte infecciosa bovina, ectima contagioso) podem ser confundidas com FA por apresentar sinais parecidos, o que exalta a necessidade investigação laboratorial ante qualquer suspeita (Rémond *et al.*, 2002; Alexandersen *et al.*, 2003c; OIE/FAO, 2015).

Tabela 2: Suscetibilidade e características das lesões de acordo com a doença.

Doenças	Espécies Afetadas						Características das lesões
	Bovina	Suína	Equina	Ovina	Caprina	Humana	
Febre aftosa	+++	+++		++	+		Vesícula
Estomatite vesicular	+++	+++	+++	++	?	+	Vesícula
Doença vesicular do suíno		+++	?				Vesícula
Exantema vesicular		+++				?	Vesícula
Diarreia viral bovina	+			?			Úlcera
Febre catarral maligna	+			?			Pápula ou erosão
Rinotraqueíte infecciosa bovina	+						Úlcera
Estomatite papular bovina	+					+	Pápula
Ectima contagioso	+			+++	+++	++	Crosta e pústula
Língua azul	++			+++	+		Pápula
Mamilíte herpética	+	+		+			Vesícula úlcera
Peste bovina	+	+			+		Vesícula ulcerativa necrose
Varíola Bovina	+++					+++	Úlceras e crostras

O sinal (+) indica susceptibilidade da espécie, quanto maior número de sinais maior a susceptibilidade. O sinal (?) indica dúvida referente à susceptibilidade da espécie para a doença em questão. Adaptado de PANAFTOSA-OPAS/OMS (2007).

2.1.8.2. Diagnóstico laboratorial

A detecção precisa do VFA é de primordial importância para as campanhas de controle, erradicação em áreas endêmicas e como uma medida de apoio à política de controle em áreas livres da doença (Rémond *et al.*, 2002). O diagnóstico de laboratório baseia-se na recuperação do vírus de fluidos vesiculares e tecidos epitelial associado a lesões, secreções esofágicas e sangue. Também pode ser usada para o diagnóstico técnicas para detecção de resposta humoral (Kitching, 2002a; Kitching e Alexandersen, 2002; Kitching e Hughes, 2002). O sucesso e a rapidez do diagnóstico laboratorial dependem em grande parte da qualidade do material coletado, que deve ser enviada para laboratórios autorizados ou de referência (Torres *et al.*, 2002; Rweyemamu *et al.*, 2008; COSALFA, 2017; Paton *et al.*, 2018). Deve-se ter extremo cuidado no transporte do material coletado, que em todo momento deve seguir condições seguras e de acordo com os regulamentos nacionais e internacionais (OIE, 2017b). O Brasil conta com uma extensa rede de laboratórios, composta por seis laboratórios federais (LANAGRO), vinte laboratórios veterinários públicos e mais de 300 laboratórios privados (Schneider *et al.*, 2014). Resultante da parceria de PANAFTOSA/OPS/OMS o Brasil conta com um laboratório acreditado pela OIE e a FAO como referência para o diagnóstico da FA e EV na América do Sul (MAPA, 2017).

Os métodos de diagnósticos utilizados na detecção do vírus da FA podem ser divididos em métodos diretos e indiretos (Tabela 3), que são baseados na detecção do vírus e seus componentes (OIE, 2017b), entre os quais se encontram o isolamento do vírus, detecção do ácido nucléico viral e de seus antígenos (Efraín *et al.*, 2013).

Tabela 3: Técnicas de laboratório para o diagnóstico da Febre Aftosa.

Método Utilizado	Propósito	Técnica
Métodos Diretos Identificação do Agente	Isolamento viral	Cultivos celulares
	Reconhecimento do ácido nucleico viral	Reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR) RT-PCR em tempo real
	Métodos imunológicos	Elisa Fixação do complemento
Métodos Indiretos Provas serológicas	Detecção de anticorpos contra PE	Neutralização viral Elisa competitivo Elisa de bloqueio
	Detecção de anticorpos contra PNE	Elisa indireto 3ABC Enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay (EITB) Imunodifusão em gel de agar (IDGA)

Adaptado de Díaz *et al* (2013) de acordo com o Manual de Testes de Diagnóstico e Vacinas para Animais Terrestres e OIE (2017b).

A técnica de isolamento viral possibilita confirmar surtos de FA e identificação dos sorotipos, complementado com técnicas sorológicas, o que permite adotar medidas de vacinação de emergência específicas para o subtipo identificado (FAO, 2001; Efraín *et al.*, 2013). O método é implementado a partir de amostras de epitélios (vesículas sem romper, ou rotas da cavidade bucal e patas), líquidos das vesículas (House e House, 1989) ou líquido faringoesofágico que é devidamente preparado em forma de suspensão (OIE, 2017b). Após a devida preparação da suspensão suspeita de conter o VFA este é inoculado em cultivos celulares sensíveis (OIE, 2017b), entre os quais se encontram células primárias de tireoide de bezerros (Snowdon, 1966), células primárias de rim de suínos ou bezerros. Também são utilizadas linhas celulares (BHK-21) de rim de hamster lactante (Clarke e Spier, 1980) entre outras.

Cabe ressaltar que o isolamento do VFA em culturas primárias é uma técnica trabalhosa, cara e demorada (dias ou semanas) por ter que se realizar várias passagens celulares antes que os resultados sejam obtidos (Vangrysperre e Clercq, 1996). A introdução das técnicas moleculares no diagnóstico do VFA baseadas na detecção do genoma viral (Rossi *et al.*, 1988) como a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) (OIE, 2017b), levaram ao desenvolvimento de vários procedimentos de PCR de transcrição reversa (RT-PCR) (Meyer *et al.*, 1991; Marquardt *et al.*, 1995; Reid *et al.*, 1999; Reid *et al.*, 2003). O RT-PCR pode ser utilizado na amplificação fragmentos do VFA em amostras de epitélio (vesículas), soro, amostras faringoesofágicas e leite (OIE, 2017b). Esses métodos permitem determinar a presença do vírus ainda quando se encontra em baixas quantidades (Sobrinho e Domingo, 2004; Efraín *et al.*, 2013), têm sensibilidade comparável com o isolamento viral (OIE, 2017b), e sua automação permite o processamento de múltiplas amostras (Reid *et al.*, 2003).

Outro método de diagnóstico direto empregado no diagnóstico do VFA são as técnicas que buscam a detecção de antígenos virais. Dentre elas as mais empregadas estão a ELISA (Roeder e Blanc, 1987) e a fixação do complemento (FC) (Ferris e Dawson, 1988). O FC tem sido substituído na atualidade pelo teste de ELISA, que apresenta melhor sensibilidade e especificidade e uma maior praticidade relacionada com o número de amostras que podem ser trabalhadas (Hamblin *et al.*, 1984; Ferris *et al.*, 1990; Ferris e Donaldson, 1992). Ambas técnicas podem ser utilizadas na confirmação, diagnóstico clínico e identificação dos sorotipos do VFA (OIE, 2017b).

Por outro lado, destacam-se os métodos de diagnóstico indireto que são capazes de detectar a resposta específica do indivíduo (animal suscetível) exposto ao VFA (OIE, 2017b). De acordo com Díaz 2013 *et al* (2013) e a OIE (2017b), os métodos sorológicos para a FA têm quatro objetivos específicos:

- i. Certificar animais com fins comerciais;
- ii. Confirmar casos suspeitosos de FA;
- iii. Comprovar ausência de infecção;
- iv. Demonstrar a eficácia da vacinação.

Contudo, a técnica sorológica utilizada para comprovar ausência de infecção vai depender se a população alvo se encontra vacinada ou não (Efraín *et al.*, 2013). No caso de animais não vacinados devem ser implementados testes sorológicos contra proteínas estruturais

(PE) (Golding *et al.*, 1976), utilizada no diagnóstico de infecções prévias ou atuais (Tabela 3) (Chénard *et al.*, 2003; Teklehiorghis *et al.*, 2014). Quando os animais encontram-se vacinados são implementados testes sorológicos para proteínas não estruturais (PNE), capaz de detectar circulação viral em animais vacinados (Tabela 3) (Sørensen *et al.*, 1998; Kitching, 2002b; Paiba *et al.*, 2004).

A OIE recomenda a utilização dos testes antes mencionados de acordo a estratégia seguida por cada país nos programas de vigilância epidemiológica. No caso dos testes para PE, são indicados na verificação da resposta na vacinação, permitindo identificar a imunidade da população. Esta técnica tem sido amplamente utilizada pelo Brasil (PNEFA, 2007; 2008a; b; 2011; MAPA/SDA, 2015) e outros países da América do Sul (PANAFTOSA-OPAS/OMS, 2017; PANAFTOSA-OPS/OMS, 2017a; b; 2018). Contudo, os testes para PNE podem ser utilizados para comprovar circulação viral em rebanhos vacinados ou não vacinados. A implementação deste método é vital para países como Brasil demonstrar ante as autoridades internacionais que os programas de controle estão funcionando e poder solicitar o reconhecimento da OIE (OIE, 2017b).

2.2. MÉTODOS DE ANÁLISE

No manejo da enfermidade, muitas vezes, as decisões têm que ser tomadas em um contexto de incertezas (Carpenter, 2011). Dessa forma, os modelos epidemiológicos podem constituir uma poderosa ferramenta auxiliar para a elaboração de políticas zoonosológicas e preventivas para o controle de enfermidades (Garner e Hamilton, 2011). Na atualidade existem várias ferramentas disponíveis que permitem uma melhor compreensão dos processos epidêmicos, os quais facilitam a tomada de decisões em condições de incertezas (Li *et al.*, 2009; Arruda *et al.*, 2017; Haddawy *et al.*, 2018; Phung *et al.*, 2018; Salines *et al.*, 2018).

2.2.1. Modelos Lineares Generalizados (MLG)

A seleção de modelos adequados constitui uma parte essencial em todas as pesquisas, este deve ser o mais simples possível e descrever os dados observados adequadamente (Demétrio, 2001). Um dos métodos mais empregados são os modelos de regressão linear (MRL) (Gulrajani, 1951; Sanson, 1993; Woolhouse *et al.*, 1996; Belle *et al.*, 2004; Giovannini *et al.*, 2004; Selvaraju *et al.*, 2013; Liao *et al.*, 2017; Ritter *et al.*, 2018), descrevem a relação

entre a média da variável resposta e um conjunto de variáveis explicativas. Através dela é possível entender as causas de variação de um fenômeno e prever seu comportamento de acordo com as variáveis explicativas (Ankerst, 2016). Quando se tem apenas uma variável explicativa, a regressão é simples, do contrário, tem-se uma regressão múltipla. Entretanto, na utilização do MRL exige-se a normalidade das variáveis, independência e homocedasticidade dos erros (Agresti, 2015). Os modelos lineares clássicos estão compostos por um componente sistemático previamente estabelecido no experimento e um componente aleatório quando são conhecidas as medidas a serem estudadas (discretas ou contínuas) (Demétrio, 2001), assim no modelo linear clássico tem-se:

$$Y = \mu + \varepsilon,$$

sendo Y um vetor, de dimensões $n \times 1$ da variável resposta, $\mu = E(Y) = X\beta$ o componente sistemático, X a matriz do modelo de dimensões $n \times p$, $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_p)^T$ o vetor dos parâmetros e $\varepsilon = (\varepsilon_1, \dots, \varepsilon_n)$ o componente aleatório para:

$$\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2), \quad i = 1, \dots, n$$

Dada a necessidade de abranger variáveis com outras características não permitidas nos MRL, surgiram os Modelos Lineares Generalizados (MLG). Os MLG permitem abranger outras distribuições de uma variável resposta não-normal e examinar as relações não lineares entre as variáveis explicativas e a resposta (Nelder e Wedderburn, 1972; McCullagh e Nelder, 1989; Chatfield *et al.*, 2010). Ainda, para que uma variável resposta possa ser enquadrada na classe dos MLG, é necessário que a função de distribuição da variável pertença à família exponencial (McCullagh e Nelder, 1989) e pode ser expressado como segue:

$$f(y|\theta) = h(y) \exp[\eta(\theta) t(y) - b(\theta)];$$

em que $\eta(\theta)$, $b(\theta)$, $t(y)$, e $h(y)$ tem valores em subconjuntos dos reais e as funções $\eta(\theta)$, $b(\theta)$ e $t(x)$ não são únicas. Além disso, o suporte da família exponencial pode ser definido como $\{y; f(y; \theta) > 0\}$, e não depende de θ . Quando $\eta(\theta)$ e $t(y)$ são iguais à função identidade consideram-se um caso particular. A família exponencial apresenta-se na forma canônica, onde θ é chamado de parâmetro canônico:

$$f(\theta; y) = h(y) \exp[\theta y - b(\theta)]$$

Assim, a família exponencial uniparamétrica pode ser estendida na forma canônica por meio da inclusão do parâmetro de dispersão ϕ (Nelder e Wedderburn, 1972):

$$f(y; \theta, \phi) = \exp\{\phi^{-1} [\theta y - b(\theta)] + c(y, \phi)\}$$

em que $b(\cdot)$ e $c(\cdot)$ são funções conhecidas. Várias distribuições podem ser escritas na forma da função antes mencionada (família exponencial), podendo ser citada a distribuição Normal, Gama, beta (caso contínuo), binomial, binomial negativa e Poisson (caso discreto) (Casella e Berger, 2014) entre as principais, sendo descritas outras (Cordeiro, 1995).

Um modelo linear generalizado apresenta três componentes (Cordeiro e Demétrio, 2007; 2010):

- i. O componente aleatório: a variável resposta é representada por $y = (y_1, \dots, y_n)^T$ um vetor de observações da variáveis aleatórias independente $Y = (Y_1, \dots, Y_n)^T$ e identicamente distribuída de média $\mu = (\mu_1, \dots, \mu)^T$ e sua função de densidade pode ser escrita da seguinte forma;

$$f(y; \theta, \phi) = \exp\left\{\frac{[y\theta - b(\theta)]}{a(\phi)} + c(y, \phi)\right\},$$

em que $a(\cdot)$, $b(\cdot)$ e $c(\cdot)$ são funções conhecidas e idênticas a família exponencial na forma canônica, $\phi > 0$ é denominado parâmetro de dispersão canônica que caracteriza a distribuição.

- ii. Componente sistemático: as variáveis explicativas são introduzidas na forma de uma soma linear de seus efeitos;

$$\eta_i = \sum_{r=1}^p x_i \beta_r = x_i^T$$

em que $X = (X_1, \dots, X_n)^T$ correspondem à matriz do modelo $n \times p$ ($p < n$), $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_n)^T$ é o vector de parâmetros, $\eta = (\eta_1, \dots, \eta_n)^T$ e o preditor linear e $c(y_i, \phi)$ são conhecidos.

- iii. Função de ligação: é encarregada de relacionar os componentes sistemáticos;

$$\eta_i = g(\mu_i)$$

onde g é uma função monótona e diferenciável que relaciona a média (μ) ao preditor linear. Cabe sinalizar que existem diferentes funções de ligação (Tabela 4) e que sua escolha vai depender do tipo de resposta e do estudo desenvolvido (Turkman e Silva, 2000).

Tabela 4: Funções de ligação implementadas em modelos lineares generalizados.

Função de ligação	Identidade	Recíproca	Quadrática inversa
Transformação	μ	$\frac{1}{\mu}$	$\frac{1}{\mu^2}$
Função de ligação	Raiz quadrada	Exponente	Logarítmica
Transformação	$\sqrt{\mu}$	$(\mu + c1)^{c2}$	$\log(\mu)$
Função de ligação	Logit	Log-log	Probit*
Transformação	$\ln\left(\frac{\mu}{1-\mu}\right)$	$\ln[-\ln(1-\mu)]$	$\phi^{-1}(\mu)^*$

*Em que $\phi^{-1}(\mu)$ é a função inversa da função de distribuição acumulada da distribuição normal.

A distribuição de Poisson, denotada por $P(\theta)$, com parâmetro $\theta > 0$, que de acordo com o *Handbook on Import Risk Analysis for Animals and Animal Products* da OIE (Murray, 2004), pode ser utilizada para modelar a variabilidade no número de eventos α em um intervalo de tempo t , como, por exemplo, o número de pessoas em uma fila em um dado intervalo de tempo em minutos, número de surtos de uma doença por ano e outras análises de dados de contagem. Sua função de probabilidade de distribuição, parametrizada em termos de sua média μ é dada por:

$$f(y; \theta) = \frac{e^{-\mu} \mu^y}{y!},$$

Rescrevendo de acordo com a família exponencial:

$$f(y, \mu) = \exp\{[y \log \mu - \mu] - \log(y!)\},$$

assim, na teoria dos modelos lineares generalizados para a distribuição de Poisson se tem os seguintes parâmetros:

- $\phi = 1,$
- $\theta = \log \mu,$
- $b(\theta) = \mu = \exp\{\theta\},$
- $\mu = b'(\theta) = \exp\{\theta\},$
- $V(\mu) = b''(\theta) = \exp\{\theta\} = \mu,$
- $c(y) = -\log(y!)$

Seguem os três componentes que fazem parte dos MLG e aplicados à distribuição de Poisson temos:

- i. Componente aleatório:

$$Y_i \sim \text{Poisson}(\mu_i)$$

- ii. Componente sistemático: dada a matriz do modelo X e de vector de parâmetros η , tem-se $\eta = X\beta$.
- iii. Função de ligação canônica: onde $g(\mu) = \theta = \log(\mu)$, sendo assim,

$$\log(\mu) = X\beta$$

Com os MLG é possível modelar variáveis que assumem a forma de contagem, contínuas simétricas, contínuas assimétricas, binárias e categóricas (Myers *et al.*, 2012). Uma das limitações dos MLG é a exigência de que os erros sejam independentes, isso significa que eles não são capazes de modelar bancos de dados com estruturas longitudinais (amostras medidas mais de uma vez ao longo do tempo), espaciais ou multiníveis. No entanto, é possível contornar essa deficiência utilizando Modelos Lineares Generalizados Mistos ou Equações de Estimções Generalizadas (Bolker *et al.*, 2009).

Na epidemiologia veterinária os MLG são amplamente utilizados para analisar diferentes situações, encontrando-se exemplos de aplicações nos estudos da gripe aviária em aves migratórias (Wille *et al.*, 2015), fatores que influenciam a probabilidade de propagação da FA em vacinação de emergência (Lyytikäinen *et al.*, 2011), avaliação de doenças (língua azul) propagadas por vetores (Szmaragd *et al.*, 2010).

2.2.2. Testes de comparação múltipla e o teste de Dunnett

Na pesquisa científica, as análises estatísticas são utilizadas como ferramentas para avaliação da hipótese proposta, em que a comparação múltipla entre médias de tratamentos experimentais, precedida de análise de variância é, sem dúvida, uma das mais comuns dessas análises (Belle *et al.*, 2004). Os testes de comparações múltiplas entre médias (TCMM) de tratamentos são de grande interesse na pesquisa aplicada (Conagin *et al.*, 2008), quando o objetivo do trabalho é comparar tratamentos qualitativos. Este tipo de método é aplicado quando se deseja detectar existência de efeito significativo dos tratamentos a um determinado nível de significância α , de modo que se decide rejeitar a hipótese nula (Belle *et al.*, 2004; Everitt e Skrondal, 2010). Existem diversos TCMM e cada um apresenta diferentes particularidades, entre um dos aspectos fundamentais é sua filosofia no controle do erro tipo I (Ferreira *et al.*, 1999; Oliveira *et al.*, 2005).

O teste de Dunnett é um teste previamente planejado de contraste de médias que serve para comparações múltiplas para as quais apenas um tratamento serve de referência, ou seja, deseja-se comparar todos com um, dado que o controle pode ser um placebo, um tratamento padrão ou qualquer outro tratamento específico como uma nova droga (Dunnett, 1955; 1964). Assim, nas comparações múltiplas um tratamento serve de referência para comparar todos com ele (Santos *et al.*, 2010), onde a μ_i são as médias dos novos tratamentos e μ_j é a média do controle. Quando realizamos as comparações múltiplas com um controle, os parâmetros de interesse primários são $\mu_i - \mu_j$ para, $i = 1, \dots, j$, a diferença entre cada nova média de tratamento μ_i e a média do controle μ_j .

2.2.3. Mineração de regras de associação

A mineração de dados (*datamining* ou *knowledge discovery from data*) é um conjunto de técnicas que permitem explorar bases de dados e encontrar padrões repetitivos, tendências ou regras que expliquem o comportamento em um determinado contexto (Fayyad *et al.*, 1996; Hand, 2007; Han *et al.*, 2011; Larose e Larose, 2015). Ainda permite traduzir a crescente abundância de dados no campo da saúde (Brossette *et al.*, 2000; Obenshain, 2004), o que está influenciando ao desenvolvimento de novos métodos de análises, cada vez com mais destaque na literatura médica (Peek *et al.*, 2009; Chunjiang *et al.*, 2010; Nahar *et al.*, 2013; Hu *et al.*, 2016; Toti *et al.*, 2016) e que merecem atenção de áreas como a epidemiologia veterinária.

Dentro das técnicas utilizadas na mineração de dados, destacam-se as regras de associação (*Association Rules Mining*) como método que permite a extração de conjuntos de itens frequentes (Han *et al.*, 2011). O método foi descrito pela primeira vez em 1993 (Agrawal *et al.*, 1993), e uma de suas vantagens é permitir encontrar relações de interesse em grandes bases de dados (Ibrahim *et al.*, 2016). A técnica surgiu na área de ciências da computação e vem sendo aplicada com sucesso para descobrir relações entre variáveis em grandes bancos de dados (Hahsler *et al.*, 2005).

O método descreve a análise e apresentação de regras de associação descobertas em bancos de dados usando diferentes medidas de interesse como *support*, *confidense* e *lift*. Um dos métodos implementados dentro das técnicas de associação foi o método *Apriori* desenvolvido por Agrawal e Srikant (Agrawal e Srikant, 1994). Como é comum trabalhar com grandes conjuntos de regras e conjuntos de itens, é utilizado representação por matrizes esparsas para minimizar o uso de recursos computacionais (Hahsler *et al.*, 2005).

O procedimento pode ser definido matematicamente como $I = \{i_1, \dots, i_n\}$ que representa um conjunto de elementos distintos dentro de uma base de dados $\mathcal{D}$, e cada transação T representa um conjunto elemento tal que $T \subseteq I$. Uma regra de associação pode ser escrita na forma $R \Rightarrow L$, onde $R \subseteq I, L \subseteq I$ e $R \cap L = \emptyset$, e por sua vez R é chamado de antecedente ou regra da direita (*RHS*) e L de consequência ou regra da esquerda (*LHS*) (Figura 10). Quando se utiliza o algoritmo *Apriori* (Hahsler *et al.*, 2005), são selecionadas as regras de associação que superam um *support* e *confidense* mínimos (Figura 10) que são definidos e se calculam como:

$$Support = \frac{\text{número transações com } A \text{ e } B}{\text{Total de transações}} = P(A \cap B)$$

$$Confidense = \frac{\text{número transações com } A \text{ e } B}{\text{Total de transações com } A} = \frac{P(A \cap B)}{P(A)}$$

em todos os casos A e B são níveis de variáveis independentes que representam uma base de dados $\mathcal{D}$. Na implementação da técnica deve ser definido o valor de *maxlen*, que se refere ao tamanho máximo dos conjuntos de itens frequentes extraídos. Quando o valor deste parâmetro é muito alto (> 5) o método extrai do banco de dados associações mais longas (Hahsler *et al.*, 2005). O algoritmo também calcula o *lift* (Figura 10) a partir das medidas anteriores como segue:

$$Lift = \frac{confidense}{Confidense \text{ esperado}} = \frac{P(A \cap B)}{P(A) \times P(B)}$$

lhs	rhs	support	confidence	lift
{Cs.1=pão}	=> {Cs.2=leite}	0.1428571	1	7.0
{Cs.2=leite}	=> {Cs.1=pão}	0.1428571	1	7.0
{Cs.1=pão}	=> {Cs.4=manteiga}	0.1428571	1	7.0
{Cs.4=manteiga}	=> {Cs.1=pão}	0.1428571	1	7.0
{Cs.1=pão}	=> {Cs.5=refrigerante}	0.1428571	1	7.0
{Cs.5=refrigerante}	=> {Cs.1=pão}	0.1428571	1	7.0
{Cs.1=pão}	=> {Cs.3=queixo}	0.1428571	1	3.5
{Cs.4=presunto}	=> {Cs.2=pão}	0.1428571	1	7.0
{Cs.2=pão}	=> {Cs.4=presunto}	0.1428571	1	7.0
{Cs.4=presunto}	=> {Cs.1=refrigerante}	0.1428571	1	7.0
{Cs.1=refrigerante}	=> {Cs.4=presunto}	0.1428571	1	7.0
{Cs.4=presunto}	=> {Cs.5=shampoo}	0.1428571	1	7.0
{Cs.5=shampoo}	=> {Cs.4=presunto}	0.1428571	1	7.0
{Cs.4=presunto}	=> {Cs.3=queixo}	0.1428571	1	3.5
{Cs.2=pão}	=> {Cs.1=refrigerante}	0.1428571	1	7.0
{Cs.1=refrigerante}	=> {Cs.2=pão}	0.1428571	1	7.0
{Cs.2=pão}	=> {Cs.5=shampoo}	0.1428571	1	7.0
{Cs.5=shampoo}	=> {Cs.2=pão}	0.1428571	1	7.0
{Cs.2=pão}	=> {Cs.3=queixo}	0.1428571	1	3.5
{Cs.1=refrigerante}	=> {Cs.5=shampoo}	0.1428571	1	7.0
{Cs.5=shampoo}	=> {Cs.1=refrigerante}	0.1428571	1	7.0
{Cs.1=refrigerante}	=> {Cs.3=queixo}	0.1428571	1	3.5
{Cs.3=frango}	=> {Cs.1=carne}	0.1428571	1	7.0
{Cs.1=carne}	=> {Cs.3=frango}	0.1428571	1	7.0
{Cs.3=frango}	=> {Cs.2=cebolas}	0.1428571	1	3.5

Figura 10: Saída do método *Apriori* utilizando dados simulados sobre compra produtos em supermercado por cinco consumidores ($Cs.1, \dots, Cs.5$). A saída do método mostra cinco colunas e vinte e cinco filas. As primeiras duas colunas correspondem a regra da esquerda (L) e direita (R), evidenciando nas filas o produto comprado por um consumidor e sua relação com o escolhido por outro consumidor. Ademais mostra-se para cada regra de associação os valores do *support*, *confidense* e *lift*.

As saídas do método *Apriori* podem ser em gráficos ou grafo, uma das primeiras aplicações que teve foi a utilização na avaliação de cestas de mercado ou conhecido no inglês como “*market basket analysis*” (Brin *et al.*, 1997; Russell e Petersen, 2000; Chen *et al.*, 2005; Raeder e Chawla, 2011; Kaur e Kang, 2016). Com aplicação do método é possível conhecer quais produtos são comprados com mais frequência e com que prioridade eles são escolhidos por um consumidor. Um exemplo de aplicação do *market basket analysis* pode ser observado na Figura 11.

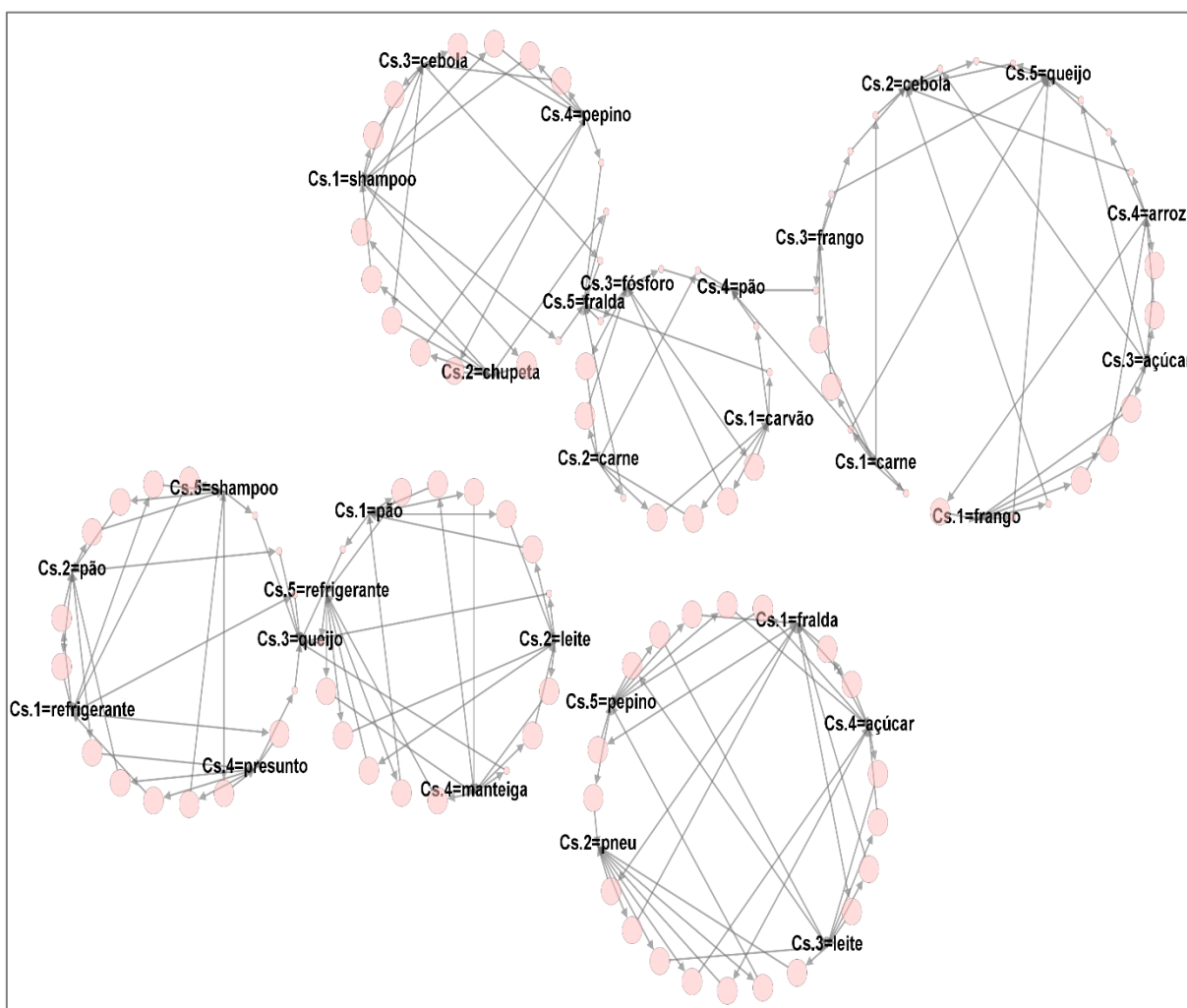


Figura 11: Representação das regras de associação encontradas pelo método *Apriori*. O grafo está formado por 107 regras, as etiquetas representam os consumidores (*Cs. 1, ..., Cs. 5*). de um supermercado e os produtos comprados. Os nós em vermelho representam o *lift* (círculos maiores > *lift*) e as arestas de cor preto a relação entre os produtos comprados pelos diferentes usuários.

É comum obter um número grande regras e dentro delas algumas repetidas ou incongruentes, que podem ser eliminadas facilmente (Hahsler *et al.*, 2005). Recomenda-se a aplicação de diferentes testes estatísticos que permitam avaliar a significância e força das associações para regras selecionadas pelo algoritmo. Há mais de trinta métodos disponíveis (Hahsler, 2015), dentre os quais se podem citar o teste de qui-quadrado, *kappa* e *phi*.

2.2.3.1. Teste qui-quadrado

O método qui-quadrado de independência, também conhecido como teste do qui-quadrado de Pearson, ou simplesmente o qui-quadrado (Pearson, 1900) é uma das estatísticas mais úteis para testar hipóteses de associação (Andrews, 1988; McHugh, 2013). Além disso, baseia-se na distribuição de qui-quadrado (Molugaram e Rao, 2017), onde sua função de densidade de probabilidade (fdp) é definida por:

$$f(x|p) = \frac{1}{\Gamma(p/2)2^{p/2}} x^{(p/2)-1} e^{-x/2}; \quad 0 \leq x < \infty; \quad p = 1, 2, 3 \dots$$

O método propõe a comparação das frequências observadas, e quanto mais próximas estas estiverem das frequências esperadas, maior será o peso da evidência em favor da independência (Molugaram e Rao, 2017) e as formula para o cálculo se define a continuação:

$$X^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

onde O_i é a frequência observada e E_i a frequência esperada. Também pode ser aplicado para testar se existe independência entre as regras LHS e RHS, e resultado positivo (independência) seria um indicador de não associação entre duas regras (Liu et al., 1999). Valores de qui-quadrado com 1 grau de liberdade (tabela de contingência 2 x 2) em $\alpha = 0,05$ é 3,84; valores acima (em $\alpha = 0,05$ é 3,84) indicam que o LHS e o RHS não são independentes. (Hahsler, 2015).

2.2.3.2. Teste kappa

O coeficiente *kappa* (K) foi proposto por Cohen (Cohen, 1960), e pode ser definido como uma medida de associação usada para descrever e testar o grau de concordância (confiabilidade e precisão) na classificação (Carletta, 1996), e se calcula como segue:

$$K = \frac{P(A) - P(E)}{1 - P(E)}$$

onde $P(A)$ é a concordância observada entre os observadores, e $P(E)$ é a probabilidade hipotética de concordância pelo acaso, usando os dados observados para calcular as probabilidades que cada observador classifica aleatoriamente cada categoria. Quando existe concordância sempre, então $k = 1$ e se não existe concordância além da esperada pelo acaso $k = 0$. O teste *kappa* também pode ser aplicado para avaliar se existe independência entre as regras de associação geradas pelo método *Apriori* (Tan *et al.*, 2004) e seu cálculo é:

$$k(A \Rightarrow B) = \frac{P(A \cap B) + P(\bar{A} \cap \bar{B}) - P(A)P(B) - P(\bar{A})P(\bar{B})}{1 - P(A)P(B) - P(\bar{A})P(\bar{B})}$$

em que $\bar{A}$ e $\bar{B}$ são os complementares de A e B , respectivamente. Os resultados do teste de *kappa* encontram-se nos intervalos de $[-1, 1]$, onde zero indica independência.

2.2.3.3. Teste Phi

O coeficiente de *Phi* ou ϕ , também chamado coeficiente de correlação de Mathews é uma medida de associação entre duas variáveis binárias (Davenport e El-Sanhurry, 1991) e possui similaridade em sua interpretação com o coeficiente de correlação de Pearson (Everitt e Skrondal, 2006). As medidas de associação das duas medidas quando são avaliadas por este método são dispostas em tabelas de contingência de dois por dois (Warrens, 2008) e seu cálculo é:

$$\phi = \sqrt{\frac{q^2}{N}}$$

sendo q^2 a estatística do teste de qui-quadrado para a independência entre as duas variáveis analisadas e N é o tamanho da amostra. O coeficiente tem como valor máximo um e quanto mais próximo do resultado deste valor, maior será a associação encontrada (Everitt e Skrondal, 2006). O método pode ser utilizado para avaliar se duas regras de associação apresentam relações fortes (Tan *et al.*, 2004) e que é definido como:

$$\phi(A, B) = \frac{P(A, B) - P(A)P(B)}{\sqrt{P(A)P(B)(1 - P(A))(1 - P(B))}}$$

com possíveis resultados de $[-1, 1]$ e zero quando A e B são independentes.

2.2.4. Redes bayesianas (RB)

As redes bayesianas (RB) são uma representação gráfica e informativa da tabela de probabilidade conjunta (Pearl, 1988; Koski e Noble, 2011) de todas as variáveis que envolvem o domínio de um problema em estudo, representando relações de associação entre variáveis de um sistema (Neapolitan e Jiang, 2007; Darwiche, 2008; Koski e Noble, 2011). A RB é uma das técnicas que compõem a aprendizagem de máquina ou *Machine Learning* (Heckerman *et al.*, 1995; Friedman *et al.*, 1997), e que tem como objetivo automatizar a construção de modelos analíticos (Buntine, 1991). É um ramo da inteligência artificial baseado na ideia de que sistemas podem aprender com dados, identificar padrões e tomar decisões com o mínimo de intervenção humana (Friedman e Koller, 2000).

A RB teve sua origem no Teorema de Bayes (Stone, 2013), que permite calcular a probabilidade posterior a partir de dados de entrada que se encontram em um estado particular e pode ser representado como segue:

$$P(A|B) = \frac{P(A)P(B|A)}{P(B)}, \quad P(B) \neq 0$$

em que $P(A)$ é a distribuição a priori do parâmetro A , $P(B|A)$ é a função probabilidade dos novos dados B dados os existentes A , e $P(A|B)$ a probabilidade a posteriori de A dado B .

É representada por grafos acíclicos dirigidos (GAD), onde os nós representam variáveis aleatórias e os arcos expressam associação direta como se mostra na Figura 12.

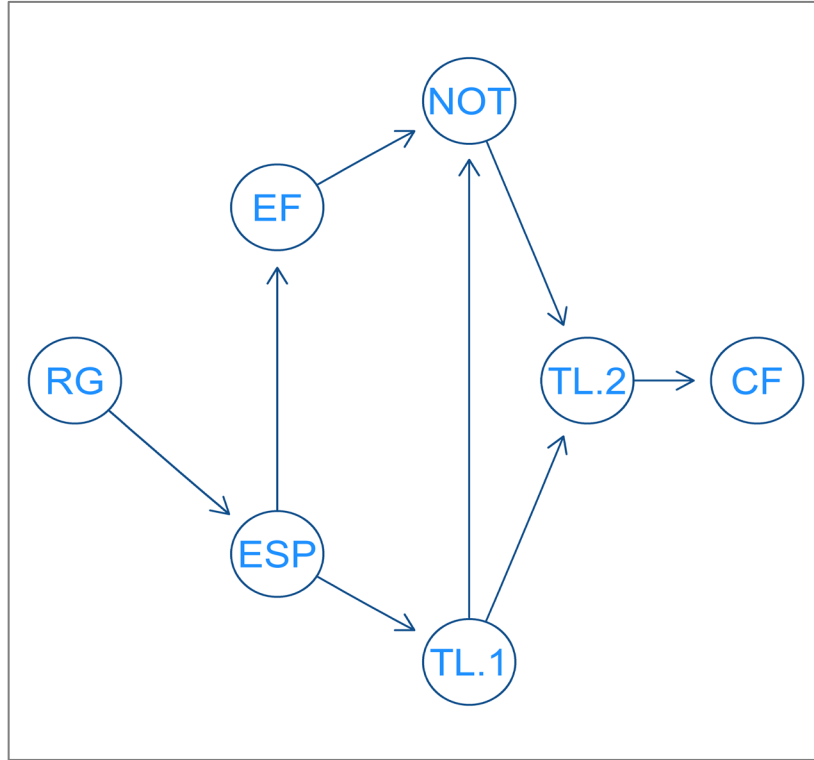


Figura 12: Exemplo de rede Bayesiana formada por sete nós e oito arcos. Os nós estão representados por variáveis do Sistema Continental de Informação e Vigilância (SivCont) da febre Aftosa dos Serviços Veterinários Oficiais do Brasil (SVO). As variáveis empregadas são região (RG), doenças (EF), espécies susceptíveis (ESP), quem notifica a os SVO (NOT), tempo que demora em notificar os SVO (TL.1), tempo que demoram os SVO em esclarecer uma suspeita (TL.2) e se teve confirmação (CF).

Na construção de uma RB são utilizadas variáveis aleatórias discretas ou contínuas, podendo denominar-se o banco de dados que vai compor a RB como $\mathcal{D}$. De acordo com Seixas *et al* (2014), uma RB está composta por X_i que é a i -ésima variável aleatória que contem r_i estados (discretos ou contínuos) (Haddawy *et al.*, 2018). Além disso, X_{ik} é a k -ésimo estado da variável aleatória X_i . Além disso a RB está composta por um conjunto de nós formados por variáveis aleatórias $X^{\mathcal{G}} = \langle X_1, X_2, \dots, X_n \rangle$, o par $\langle \mathcal{G}, \Theta \rangle$, donde $\mathcal{G}$ representa o GAD e Θ a probabilidade condicional do conjunto de variável aleatórias $\Theta = \langle \theta_{ijk} : \forall ijk \rangle$ (Seixas *et al.*, 2014). Assim, θ_{ijk} é chamada de probabilidade conjunta ou tabelas de probabilidade condicional (TPC), que especifica a probabilidade do nó condicionado em todas as combinações de valores de seus vizinhos (Kjærulff e Madsen, 2013).

Ademais, a estrutura da rede codifica informações sobre a independência probabilística, de modo que as TPC, juntamente com as relações de independência, forneçam uma especificação completa da distribuição de probabilidade conjunta sobre as variáveis aleatórias (Figura 13) representadas pelos nós (Haddawy *et al.*, 2018), e que podem ser calculadas por:

$$P(X|\theta) = \prod_{i=1}^n P(X_i | Pa(X_i), \theta_i)$$

em que $X = \langle X_1, \dots, X_n \rangle$ é um vetor aleatório que compõe o GAD e $\theta = \langle \theta_1, \dots, \theta_n \rangle$ é o vetor de parâmetros, e, por sua vez cada θ_i é o conjunto de parâmetros necessários para especificar a distribuição da variável X_i dado os antecessores $Pa(X_i)$. Assim θ_{ijk} é chamado de probabilidade conjunta que pode ser escrita como:

$$\theta_{ijk} = P(X_i = x_i^k | Pa(X_i) = p_i^j)$$

onde p_i^j representa os antecessores de P_a do conjunto de nós de X_i para $\mathcal{G}$ e p_{ij} a j -ésima combinação dos nós antecessores de X_i como se mostrou nas Figuras 12 e 13.

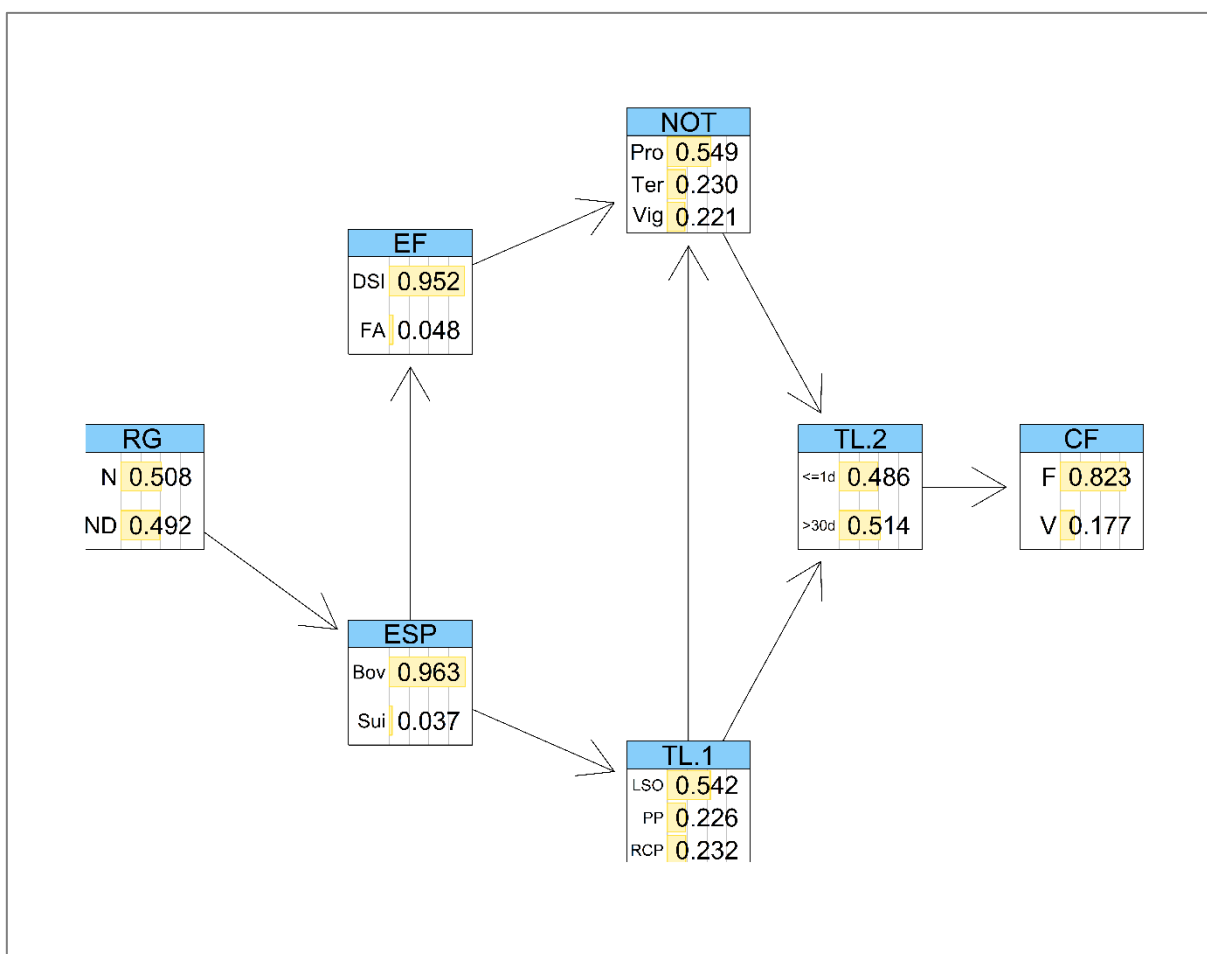


Figura 13: A Figura mostra as tabelas de probabilidade condicionadas (TPC). Os nós estão representados por variáveis do Sistema Continental de Informação e Vigilância (SivCont) da febre aftosa dos Serviços Veterinários Oficiais (SVO). Entre os nós encontra-se a variável região (RG) com dois níveis, norte (N) e nordeste (ND). O nó doença (EF) com os níveis estomatite vesicular (DSI) e febre aftosa (FA), o nó espécie (ESP) com os níveis bovino (Bov) e suíno (Sui). Ademais encontra-se o nó notificação com os níveis proprietário (Pro), terceiros (Ter) e vigilância (Vig), assim como o nó confirmação com dos níveis verdadeiro (V) e falso (F). Também se encontram os nós *timeliness* (TL.1, TL.2) com 5 níveis em total, sendo lesões (LSO), proteção/portador (PP), recuperação (RCP) para o TL.1, menos de um dia ($\leq 1d$) e maior de trinta dias ($>30d$) para o TL.2.

Na maioria das vezes, os resultados de interesse de uma RB são as probabilidades posteriores das variáveis que representam o problema que desejamos argumentar (Greiner *et al.*, 2013) por exemplo, possíveis diagnósticos. Essas probabilidades geralmente são combinadas com custos e benefícios (utilitários) da execução de uma ou mais ações para resolver o problema, ou seja, a partir das probabilidades posteriores e das utilidades, calculamos

as utilidades esperadas para cada possível opção de decisão, por exemplo, diferentes alternativas de tratamento (Kjærulff e Madsen, 2013).

Em contraste com outras técnicas multivariadas, a modelagem gráfica não envolve qualquer redução de dimensão; em vez disso, retém tantas características do sistema subjacente quanto possível, enquanto facilita a interpretação (Lewis *et al.*, 2011). O método pode ser considerado pouco utilizado na Medicina Veterinária, observando-se aplicações na área de epidemiologia (Lewis, 2012; Ludwig *et al.*, 2013; McCormick *et al.*, 2013; Galapero *et al.*, 2016). A análise de dados utilizando o método de RB tem o potencial de oferecer novas perspectivas na aplicação de sistemas epidemiológicos complexos (Lewis, 2012), como no caso dos dados analisados. Como exemplo pode-se citar a avaliação de práticas de biossegurança em fazendas durante surtos de influenza equina em 2007 (Firestone *et al.*, 2014), assim como para avaliar fatores de risco associados à presença de carrapatos em fazendas de cria de cerdos em Portugal (Wilson *et al.*, 2013).

2.2.4.1. Métodos de aprendizagem para a topologia de RB

As RB são uma poderosa ferramenta que permite representar de maneira simples problemas complexos e permitem raciocinar sobre condições de incerteza. Os excelentes resultados do método têm intensificado as pesquisas focadas em algoritmos que aprimorem o aprendizado da RB a partir dos dados (Cheng *et al.*, 2002). O processo de construção de uma RB é uma tarefa difícil, portanto, a utilização de métodos de aprendizado (MAP) pode servir como solução ou complemento para os métodos de criação de relações de dependências condicionadas por especialistas (Campos *et al.*, 2002). Por outro lado, uma abordagem acertada pode ser a utilização de uma mistura dos dois métodos, métodos de aprendizado e decisões de especialistas baseadas no conhecimento prévio da problemática a estudar (Heckerman, 1998; Pai e Dugan, 2007).

Um dos MAP que podem ser empregados são os chamados de aprendizagem estrutural baseada em pontuação ou *score-based structure learning*. Os métodos enquadrados nesta categoria atribuem um score a cada variável candidata a formar a RB, onde a pontuação atribuída descreve quão bem a RB descreve os dados $\mathcal{D}$ que assumem a estrutura $\mathcal{G}$ (Margaritis, 2003), que se definem como:

$$P(\mathcal{B}|\mathcal{D}) = P(\mathcal{G}, \Theta|\mathcal{D}) = P(\mathcal{G}|\mathcal{D}) \times P(\Theta|\mathcal{G}, \mathcal{D})$$

onde $P(\mathcal{B}|\mathcal{D}) = P(\mathcal{G}, \Theta|\mathcal{D})$ representa o aprendizado, sendo que $\mathcal{B} = (\mathcal{G}, X)$ representa a RB resultante do método de aprendizado, e $P(\mathcal{G}|\mathcal{D})$ representa a estrutura de aprendizado que consiste em encontrar o GAD de $\mathcal{G}$ que codifica a estrutura de dependência dos dados. Assim, $P(\Theta|\mathcal{G}, \mathcal{D})$ representam os parâmetros do aprendizado, que consistem em estimar o parâmetro Θ dado $\mathcal{G}$ obtido da estrutura de aprendizado.

Dentro dos métodos de *score-based structure learning* destacam-se o *hill-climbing* (hc) e *tabu Search* (tabu) (Scutari e Denis, 2014). O algoritmo hc é uma técnica de otimização, onde em cada etapa fixa um nó e seleciona dos candidatos possíveis (nós vizinhos que possam ter uma relação direta) aqueles que tenham o melhor score, o que permite criar uma RB que maximize a relação entre os nós que a formam (Margaritis, 2003; Russell e Norvig, 2009).

Por outra parte o método tabu é considerado um método de pesquisa local que utiliza a estrutura de memória adaptativa e exploração responsiva (Glover e Laguna, 1999). A estrutura de memória faz referência a quatro dimensões, sendo recência, frequência, qualidade e influência. Está baseado em métodos de pesquisa de vizinhos até que um critério de finalização seja atendido (Glover, 1990; Glover *et al.*, 1993).

3. TIMELINESS DO SISTEMA DE NOTIFICAÇÃO DE DOENÇAS VESICULARES NO PROGRAMA DE VIGILÂNCIA DE FEBRE AFTOSA NO BRASIL

3.1. RESUMO

Os programas de vigilância em saúde animal devem ser confiáveis e informativos para garantir que as estratégias de vigilância implementadas sejam efetivas, sendo assim, de vital importância, a avaliação regular com o objetivo de demonstrar a ausência de doenças e a capacidade de detectar surtos de maneira oportuna. Entre os critérios a serem avaliados estão os *timeliness* envolvidos nos programas de vigilância, os quais podem demonstrar a dinâmica e interação das atividades executadas. Assim, teve-se como principal objetivo avaliar a *timeliness* dos Serviços Veterinários Oficiais (SVO) relativos à notificação de enfermidades vesiculares do programa de FA. Foram utilizados dados do Sistema Continental de Informação e Vigilância, em um período de 14 anos (2004-2017), referentes às síndromes vesiculares, recolhendo informações da FA e enfermidades vesiculares, assim como outras doenças com sinais compatíveis com síndromes vesiculares de origem infecciosa diversa e não infecciosas. As três *timeliness* (TL.1, TL.2, TL.3) avaliadas se referem aos diferentes tempos do sistema de vigilância da FA, as quais foram analisadas como resposta em um modelo linear generalizado que teve como variáveis as respostas dos estados do País. As análises foram feitas separadamente para cada classe de comunicação de notificação, executadas para cada estado e entre os estados. As análises apontam demora nos *timeliness* dentro de cada estado, as diferentes classificações de doenças e com destaque em doenças com sinais iguais à FA. Ainda se mostra que existe ampla diferença entre os *timeliness* do sistema de vigilância da FA quando comparados os estados do Brasil. Os resultados permitiram conhecer e avaliar o comportamento das *timeliness* do sistema de vigilância da FA no Brasil, formando base de conhecimento para que os agentes envolvidos e aqueles que tomam decisões possam reforçar as medidas de vigilância nos estados com *timeliness* acima do permitido, assim como na própria avaliação dos SVO do Brasil.

Palavras chaves: Doenças transfronteiriças, modelos lineares generalizados, defesa sanitária animal.

3.2. ABSTRACT

Animal health surveillance programs should be reliable and informative to ensure effective implementation of surveillance strategies. Thus, the regular assessment of those aiming to demonstrate the absence of disease, as well as the ability to detect outbreaks promptly, is of vital importance. Some criteria to be assessed are the timeliness associated to the surveillance programs, which can demonstrate the interaction and dynamics of the activities executed. Therefore, the objective of this study is to evaluate the timeliness of Brazilian Veterinary Services (BVS) regarding the notification of vesicular diseases of the Foot-and-Mouth (FMD) disease surveillance program. In total, 14 years (2004–2017) of data relating to vesicular syndromes were collected from the Brazilian Continental Information and Surveillance System, specifically concerning FMD and vesicular diseases, yet also relating to other diseases with similar symptoms of diverse infectious and non-infectious origin. The three timeliness values (TL.1, TL.2, and TL.3) that were evaluated relate to different portions of the FMD surveillance system. These were analyzed as a response in a generalized linear model in which the states of Brazil were the response variables. The analyses were performed separately for each class of notification, both considering each state and comparing them to each other. Analysis indicates delays in timeliness in each state, the different categories of diseases and with emphasis on conditions with symptoms equal to FMD. Besides, it is observed the existence of a high difference in the timeliness of the FMD surveillance system in Brazil, when the states were compared. The obtained results provide an understanding and evaluation of the timeliness of the Brazilian FMD surveillance system. Besides, providing a base of knowledge from which involved agents and decision makers can evaluate BVS and reinforce surveillance measures in the states with high timeliness.

Keywords: Cross-border diseases, generalized linear models, veterinary epidemiological surveillance

3.3. INTRODUÇÃO

A FA é uma das enfermidades mais contagiosa dos mamíferos e possui um grande potencial para causar graves perdas econômicas nos animais ungulados (Sobrinho e Domingo, 2004; Ferrari *et al.*, 2016). Entre as espécies domésticas, o gado bovino, suíno, ovino, caprino e bubalino (*Bubalus bubalis*) são suscetíveis, podendo infectar-se ainda muitas espécies selvagens de casco dividido (Olmstead e Rhode, 2015; OIE, 2017b).

Para o controle da enfermidade, o Ministério da Agricultura e Abastecimento do Brasil (MAPA) conta com o Programa Nacional de Erradicação e Prevenção contra a Febre Aftosa (PNEFA), tendo como estratégia principal a implementação de zonas livres da enfermidade, seguindo as diretrizes da Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) (MAPA, 2009). O Brasil tem livre da FA sem vacinação, aproximadamente 1,1% de seu território (Santa Catarina) e, com vacinação os outros vinte e seis estados, alcançando a condição na 86ª Sessão Geral da Assembleia Mundial da OIE os estados de Amapá, Amazonas e Roraima (MAPA, 2018a).

O trabalho realizado pelo MAPA no controle da FA e a implementação das campanhas de vacinação massivas tem permitido que o país não experimente surtos da doença nos últimos 13 anos (OIE, 2017c). Isto tem contribuído com o crescimento do rebanho brasileiro que conta com 218,23 milhões de cabeças (IBGE, 2018) e ocupa, atualmente, o segundo lugar a nível mundial depois da Índia (USDA, 2018), projetando-o a uma posição privilegiada no mercado internacional com as exportações de carnes de origem bovina (MAPA, 2017), que representam 31% do PIB do agronegócio (ABIEC, 2017).

A partir dos avanços no programa de vigilância da FA, o MAPA aprovou um novo PNEFA para 2017-2026 visando estender o status de livre sem vacinação em todo o território brasileiro (MAPA, 2017). Além disso, foi implementado o Programa de Avaliação da Qualidade e Aperfeiçoamento dos Serviços Veterinários (BRASIL, 2017a), enfocado em dar suporte ao novo PNEFA.

Os programas de vigilância em saúde animal devem ser confiáveis e informativos (Salman, 2008), para garantir que as estratégias de vigilância implementadas sejam efetivas, sendo de vital importância que programas que tenham objetivo de demonstrar a ausência de doenças e a capacidade de detectar surtos de maneira oportuna sejam avaliados regularmente (Drewe *et al.*, 2012). Existem vários atributos que podem ser avaliados em um programa de

vigilância para melhorar a capacidade de detecção de animais doentes e um desses é a qualidade da evidência, que agrupa vários aspectos como a sensibilidade do sistema, a taxa de falsos alarmes, “*timeliness*”, viés e precisão (Hoinville *et al.*, 2013).

A *timeliness* pode ser definida como o tempo entre duas etapas pré-definidas em um sistema de vigilância. Para a detecção de surtos ela poderia ser definida usando vários pontos de tempo, tais como aqueles transcorridos entre a exposição ao agente infeccioso e o início de medidas de mitigação de risco ou aquele entre a data em que a doença poderia ter sido detectada e relatada e o momento em que realmente foi relatada (Hoinville, 2013). Ela é considerada como um atributo importante para a eficácia de sistemas de vigilância, com o objetivo de detectar a introdução ou o surgimento de um agente patogênico, pois, quanto mais tarde a implementação de medidas de intervenção, maiores são as perdas já geradas pela condição e os custos das medidas de intervenção necessárias para controlá-la (Grosbois *et al.*, 2015).

Assim, o objetivo do trabalho foi avaliar o *timeliness* do sistema de vigilância da Febre Aftosa no Brasil.

3.4. MATERIAIS E MÉTODOS

3.4.1. Funcionamento dos Serviços Veterinários

O trabalho foi conduzido utilizando registros do SivCont (PANAFTOSA, 2018) referentes ao Brasil. A base de dados tem informações sobre as síndromes vesiculares, que recolhe dados das suspeitas de FA e estomatite vesicular (EV) como principais alvos, assim como outras doenças com sinais compatíveis com síndromes vesiculares de etiologia diversa (virais, bacterianas, micóticas e não infecciosas).

As suspeitas de FA no Brasil são notificadas aos SVO por fontes diversas, como os proprietários das fazendas, terceiros (outras pessoas) e a vigilância. Proprietários e terceiros correspondem à vigilância passiva e à vigilância as atividades dos SVO (vigilância ativa). O processo de atenção às notificações mostra-se no fluxograma da Figura 1. Para a vigilância ativa os SVO realizam inspeção a matadouros, feiras agropecuárias, visita a fazendas, fiscalização do trânsito animal e inquéritos ou monitoramento epidemiológico (MAPA, 2009).

Todas as suspeitas de FA no Brasil têm avaliação clínica epidemiológica e diagnóstico laboratorial para FA assim como para EV devido a não diferenciação dos sinais entre as

doenças. Os dados que compõem o Sistema Continental de Informação e Vigilância (SivCont) das síndromes vesiculares está composto pelos registros das suspeitas de FA, que correspondem aos eventos notificados como possível surto da doença e com diagnóstico laboratorial negativo e o diagnóstico diferencial sem confirmação de outras doenças vesiculares. A EV corresponde a eventos inicialmente notificados como EV e confirmados ou casos negativos para FA e positivos para EV. Outras doenças com sinais vesiculares parecidos à FA correspondem a eventos notificados e posteriormente descartados durante o exame clínico epidemiológico e que recebem diagnóstico diferencial para confirmar o evento em questão (Figura 1). Além disso, em casos onde as notificações são feitas tardiamente e não é possível a coleta de material biológico para investigação laboratorial a confirmação ou descarte da suspeita é feita por avaliação clínico epidemiológica (Figura 1). As fazendas onde acontece o surto são postas em quarentena e monitorada pelos SVO.

Na primeira visita a uma fazenda afetada com uma doença vesicular os SVO devem preencher o Formulário de Investigação de doenças **inicial** (Form-in), que por sua vez é utilizado para alimentar os dados do SivCont. Por outra parte, quando é necessário dar continuidade a um surto em andamento utiliza-se o Formulário de Investigação de Doenças **complementar** (Form-com) que também compõe a base de dados do SivCont como se mostra na Figura 1.

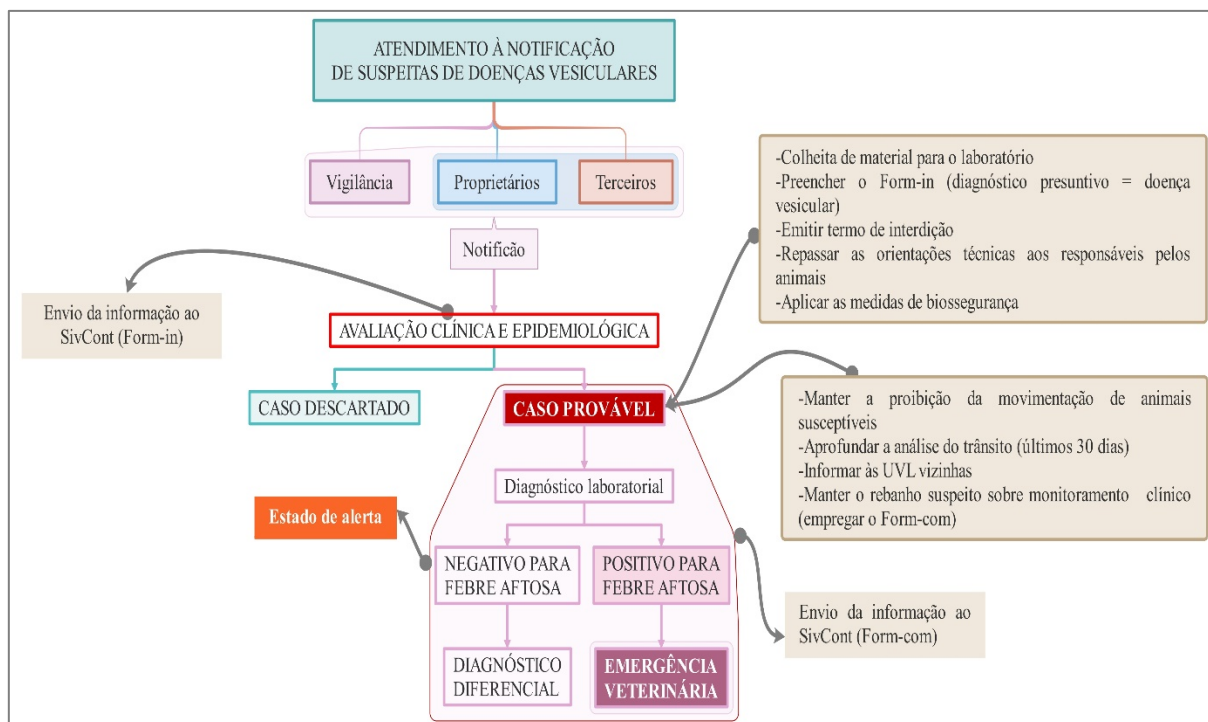


Figura 1: Fluxograma referente aos procedimentos dos Serviços Veterinários Oficiais ante a suspeitas de doenças vesiculares. Adaptado do MAPA, (2009).

3.4.2. Dados e criação de variáveis

O trabalho foi conduzido utilizando dados do Sistema Continental de Informação e Vigilância (SivCont) (PANAFETOSA, 2017) referentes ao Brasil, cedidos pela Agência de Defesa e Fiscalização Agropecuária de Pernambuco (ADAGRO). Os dados obtidos referem-se às síndromes vesiculares, recolhendo informações da FA e Estomatites Vesicular (EV), assim como outras doenças com sinais compatíveis com síndromes vesiculares de origem infecciosa diversa e não-infecciosas. Analisaram-se 14 anos de dados (2004-2017) de todas as unidades da Federação, totalizando 4978 notificações. A base de dados continha informações sobre a data de notificação, data provável de início do surto, data de intervenção dos SVO e fechamento do evento, região, estado, município de ocorrência, nome da doença e se foi confirmada, ou não, a suspeita.

Foi criada uma variável categórica com quatro classes para agrupar os processos vesiculares notificados ao SivCont:

- i. **Febre Aftosa (FA);**
- ii. **Doenças com sinais iguais:** Estomatite Vesicular (EV);
- iii. **Sinais parecidos:** Língua Azul, Ectima Contagioso, Diarreia Viral Bovina, Rinotraqueites Viral Bovina, Febre Catarral Maligna, Varíola Bovina, Pseudo Varíola Bovina, Actinobaciloses, Actinomicoses, Podo Dermatites Bovina, Mamilites Bovina;
- iv. **Sinais parecidos não-infecciosos:** Corpo Estranho e Lesões traumáticas, Mal do Eucalipto, Fotosensibilidade, Irritantes Químicos e Queimaduras, Intoxicações.

Cada notificação foi dividida em três intervalos de tempo que descrevem o *timeliness* (Hoinville, 2013) dos SVO frente a suspeitas de doenças vesiculares:

- i. ***Timeliness-1 (TL.1):*** tempo transcorrido desde o provável começo do evento (sinais) até a notificação pelo proprietário aos SVO ou sua detecção pelo SVO;
- ii. ***Timeliness-2 (TL.2):*** desde a primeira visita dos SVO na propriedade afetada após sua notificação até a confirmação, ou não, da suspeita de FA ou outras doenças vesiculares;
- iii. ***Timeliness-3 (TL.3):*** representa a soma dos intervalos anteriores.

3.4.3. Estatística

Foram construídos gráficos para representar o número de notificações por estado para as quatro classificações de doenças, além de outro para demonstrar a distribuição (*Gaussian Kernel density*) do TL.3 por estado e região do Brasil, adicionando linhas de referência para representar as janelas de tempo para detecção do vírus da Febre Aftosa (VFA), conforme descrito no PNEFA (MAPA, 2009). No caso de dados insuficientes, menos que duas observações, o método não foi aplicado.

Também foi construído um fluxograma (Figura 2) mostrando todas as etapas da pesquisa desde a preparação do banco de dados até a obtenção dos resultados, assim como as saídas obtidas em cada etapa.

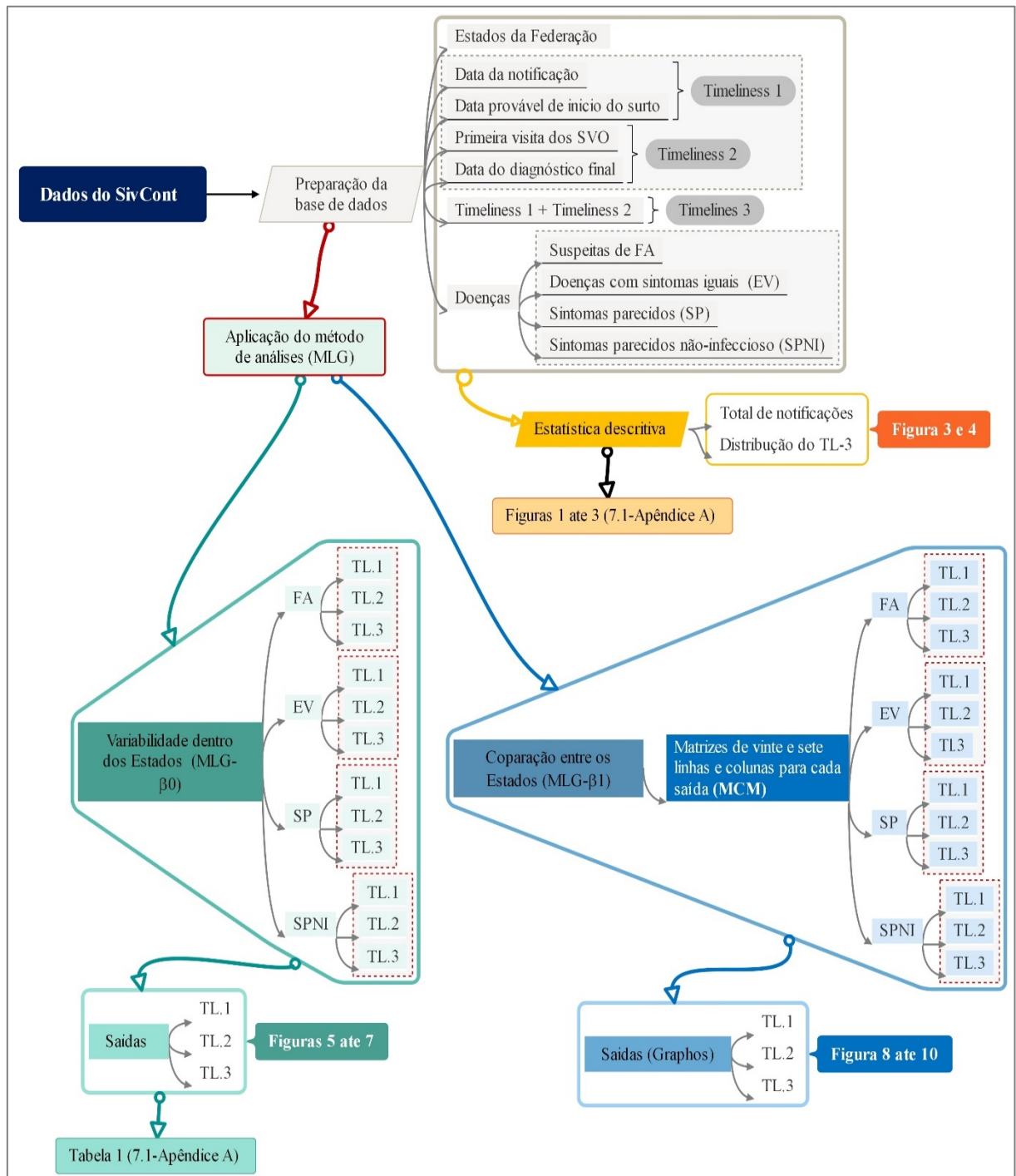


Figura 2: Fluxograma da preparação dos dados e implementação dos métodos de análises utilizados na pesquisa.

Por se tratar de dados com ocorrência no tempo, foi construído um modelo linear generalizado (MLG) com distribuição de *Poisson* para avaliar TL.1, TL.2 e TL.3. Na distribuição de *Poisson* foi utilizada uma função de ligação log, onde foi incluída como variável explicativa as unidades da Federação ($x_i, i = 1, \dots, 27$) e como variável resposta os *timeliness* (TL.1, TL.2 e TL.3) previamente calculados, onde ($w_i = w_1, \dots, w_n$) representa o tempo em dias para cada notificação. Assim:

$$Y_i \sim \text{Poisson}(\lambda_i),$$

$$g(\lambda_i) = \log(w_i),$$

$$w_i = B_0 + B_{1i}x_i + \varepsilon_i,$$

em que λ_i representa a média do tempo necessário para o esclarecimento de uma suspeita de doença vesicular em cada um dos intervalos de tempo previamente calculados (*timeliness*); β_0 , β_{1i} são parâmetros a serem estimados, denominados de coeficiente linear e angular respectivamente; ε_i é o erro aleatório.

A partir do modelo foram feitos testes para avaliar a variabilidade dentro de cada estado e entre estados, ou seja, se $\beta_{1i} \neq 0$ e $\beta_{1i} \neq \beta_{1j}$, respectivamente. A comparação entre estados foi feita pelo método de contrastes ortogonais de Dunnett (Hothorn *et al.*, 2008).

Os resultados foram dispostos graficamente, sendo que para a variabilidade entre estados foram agregadas linhas horizontais que representariam as janelas de tempo para a detecção do vírus da FA (MAPA, 2009), a primeira para o momento onde aparecem os primeiros sinais clínicos (≤ 6 dias, melhor momento para a detecção viral), a segunda o melhor momento para a detecção por testes sorológicos (> 6 dias e ≤ 16) e acima de 16 dias momento onde os animais passam a ser portadores e/ou se recuperam da doença. Devido ao grande número de comparações totais (5544) para as combinações *timeliness*-grupo de doenças, foram construídos gráficos do tipo rede ou grafo para cada combinação.

Todas as análises foram realizadas com o programa estatístico R 3.5.1 (**R Core Team**, 2018). Ademais foram utilizados os seguintes pacotes Tidyverse (Wickham, 2017); Broom (Robinson e Hayes, 2018); Stats (**R Core Team**, 2018); Multicomp (Hothorn *et al.*, 2008); Igraph (Csardi e Nepusz, 2006). Para a criação dos grafos foi utilizado o programa Gephi 0.9.2 (Bastian *et al.*, 2009).

3.5. RESULTADOS

3.5.1. Número de Notificações de Síndromes Vesiculares por Estado

Os estados BA, MT, RS, MG, PA, PR e SC se destacaram com o maior número de notificações, com valores variando de 195 até 1713 (Figura 3). Nestes estados sobressaíram as doenças com sinais iguais a FA com as maiores porcentagens de notificações (> 60%), chegando a 93% no caso de SC. Durante todo o período do estudo só os estados MS e PR tiveram surtos confirmados de FA, representando 27% e 0,3% das notificações, respectivamente.

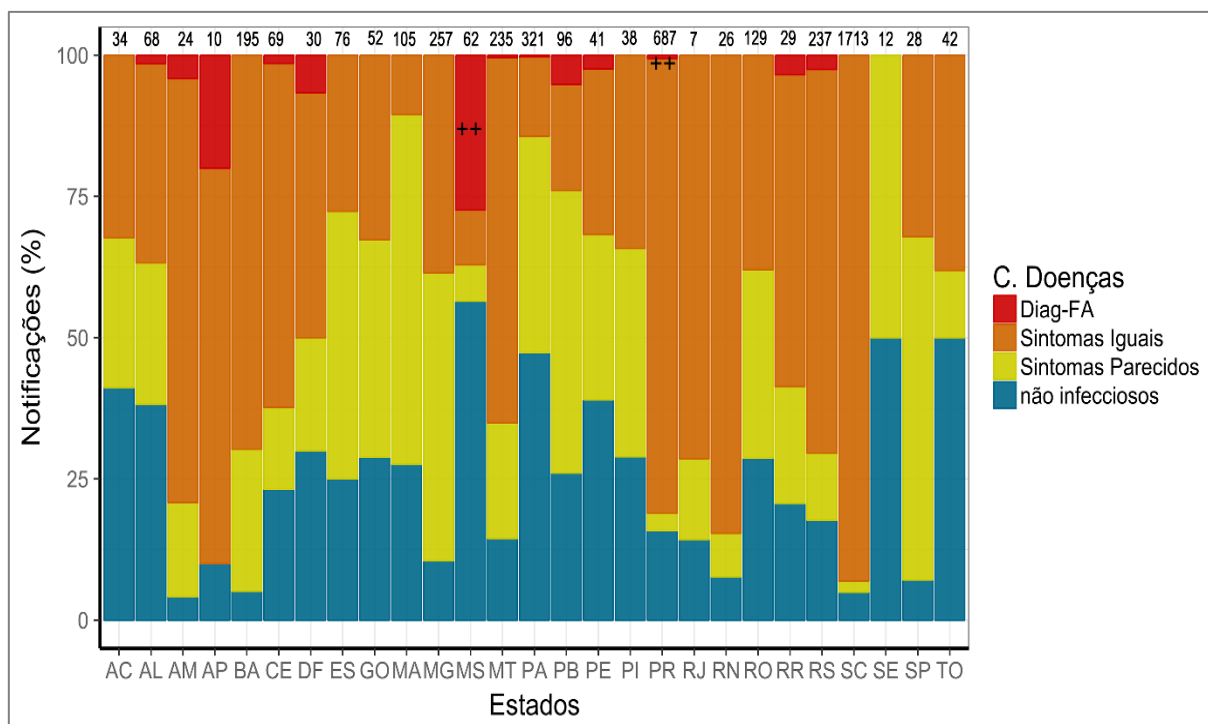


Figura 3: Número de notificações por estado e classificação de doenças. Valores acima das barras representam o total de notificações do estado. Os símbolos ++ denotam estados com diagnóstico positivo a VFA.

3.5.2. Timeliness dos serviços veterinários (TL.3)

O *timeliness* para o período total (TL.3) dos SVO apresentou distribuições diferentes nas quatro classificações de doenças (Figura 4), mas com poucas suspeitas de FA. As doenças com sinais iguais à FA são as síndromes vesiculares mais comumente notificadas no Brasil.

Observou-se que as distribuições são multimodais, o que denota que o TL.3 deste tipo de evento é muito variável, existindo valores que podem chegar a mais de 80 dias.

Ademais, doenças com sinais parecidos a FA são o segundo evento mais notificado (Figura 3). Em alguns casos, o tempo necessário para seu esclarecimento pode ser menos de 20 dias. No caso de doenças com sinais iguais não infecciosas são esclarecidas com mais frequência nos primeiros 15 dias, apesar de haver eventos que podem demorar mais de 80 dias, embora não frequentes.

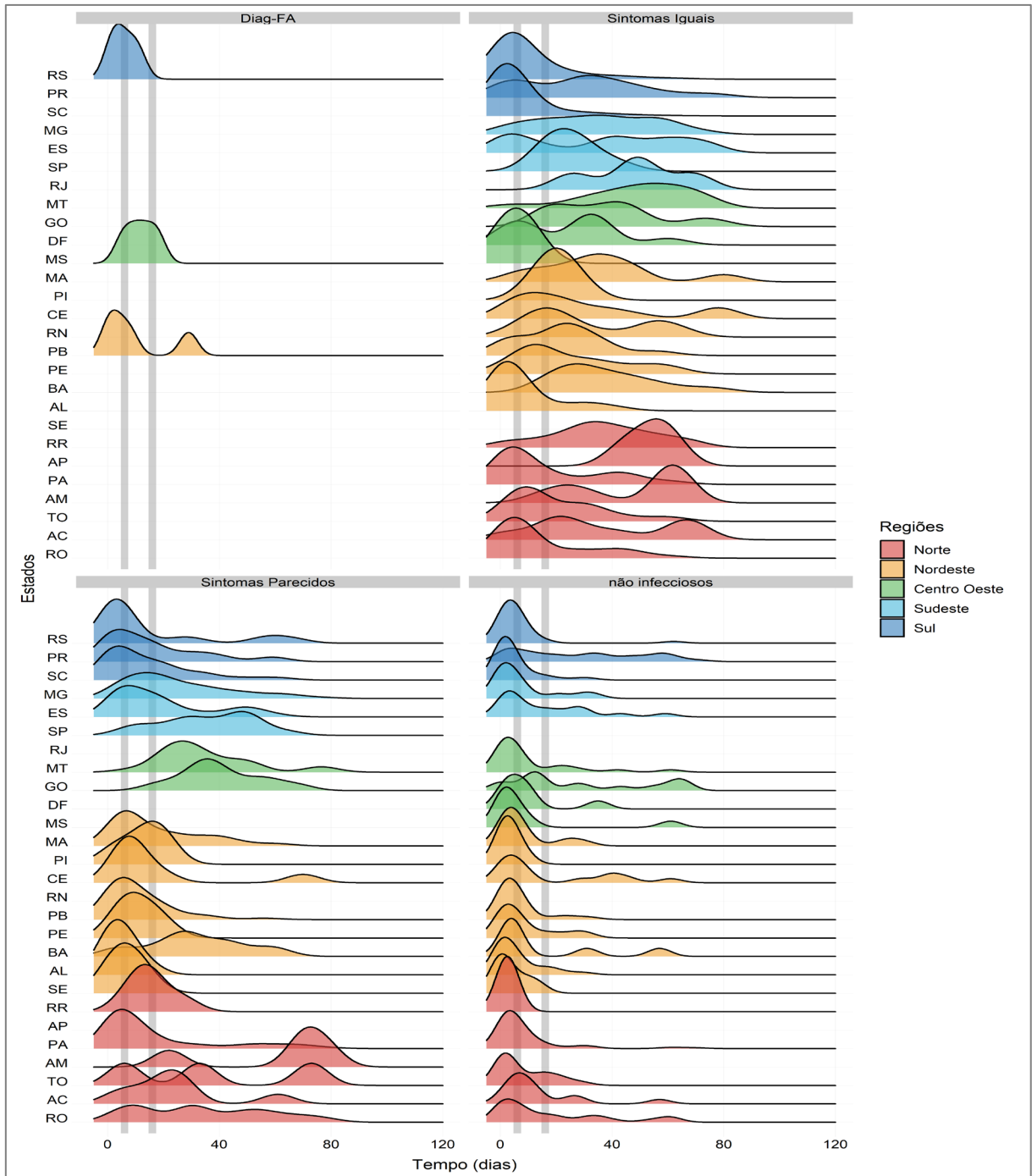


Figura 4: Distribuição do TL.3 dos SVO em notificações de suspeitas para as quatro classificações de doenças no período de 2004-2017. A primeira linha representa o melhor momento para detecção viral e observação das lesões (dias 0 a 6) e a segunda linha a melhor chance para a detecção por testes sorológicos (dias 7 a 16).

3.5.3. Comportamento dentro dos Estados

Ficou demonstrado para o TL.1 (Figura 5) a existência de vários estados, nos quais as notificações de FA nos SVO são feitas quando observados os primeiros sinais (abaixo da primeira linha). Em outras ocasiões as notificações são feitas só após observados os primeiros sinais, só podendo identificar o agente por técnicas sorológicas (entre a primeira e a segunda linha). Deve-se notar que alguns estados onde a notificação demorou mais de 16 dias (acima da segunda linha).

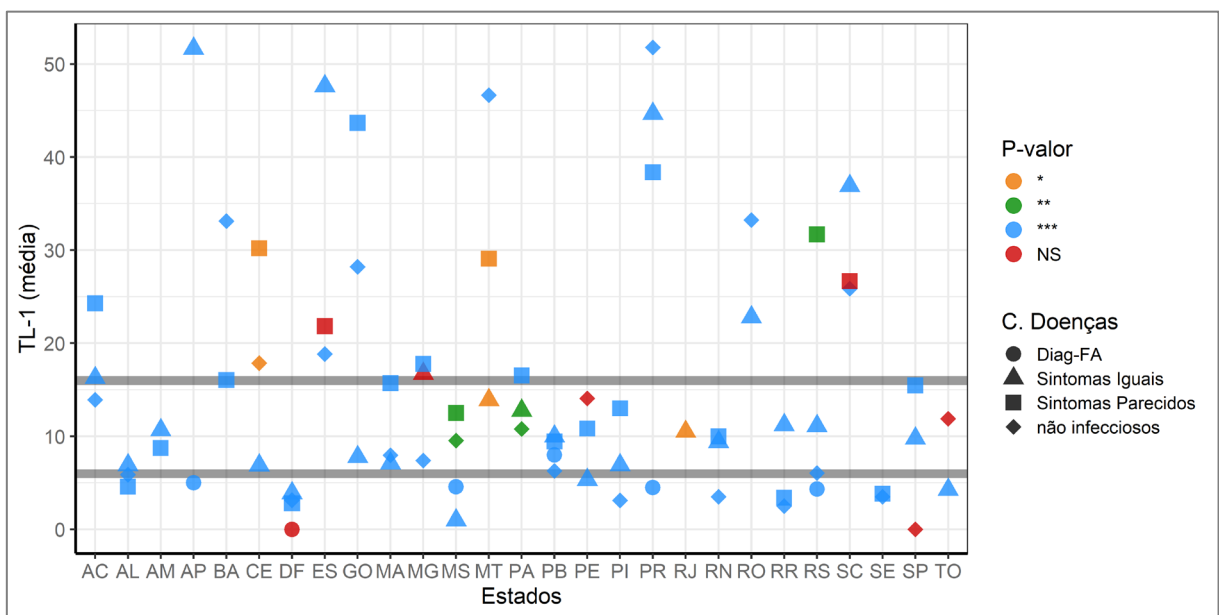


Figura 5: Comparação dentro do estado para o TL.1 e referente às classificações de doenças vesiculares (C. Doenças). As formas geométricas representam classificação doenças e as cores os níveis de significância (* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$; NS = não significativo para $P < 0,05$). As linhas representam o melhor momento para detecção viral e observação de lesões (dias 0 a 6) e a melhor chance para a detecção por testes sorológicos (dias 7 a 16).

Entretanto, de todas as comparações feitas, somente 7 foram não significativas (Figura 5), o que denotou relação com a não-variação do TL.1 para esse tipo de classificação de doenças. Duas tendências seriam destacadas, aquela onde o resultado é significativo, mas está dentro do tempo permitido e outra que é significativo e extrapola os tempos permissíveis pelos SVO.

Os resultados encontrados para síndromes vesiculares (Figura 6) demonstraram valores NS acima ou próximo de zero, o que significa que os SVO lograram esclarecer as notificações em até 24 horas em quase todos os estados. Entretanto, os eventos não significativos, em sua maioria, corresponderiam a processos com sinais parecidos e não-infecciosos que poderiam ser de diagnóstico mais fácil quando comparados com a FA. No caso da FA foi NS em todos os estados, o que, apesar de evidenciar a não variação respeito à média, apresentou valores desde zero até mais de 75 dias. No caso de doenças com sinais iguais, houve uma maior variabilidade em relação aos níveis de significância encontrados, sendo significativas em quase todos os casos. Foi revelada uma grande variabilidade no TL.2 dos SVO para este tipo de evento, podendo ir desde menos de 24 (SC) até 60 dias (AM).

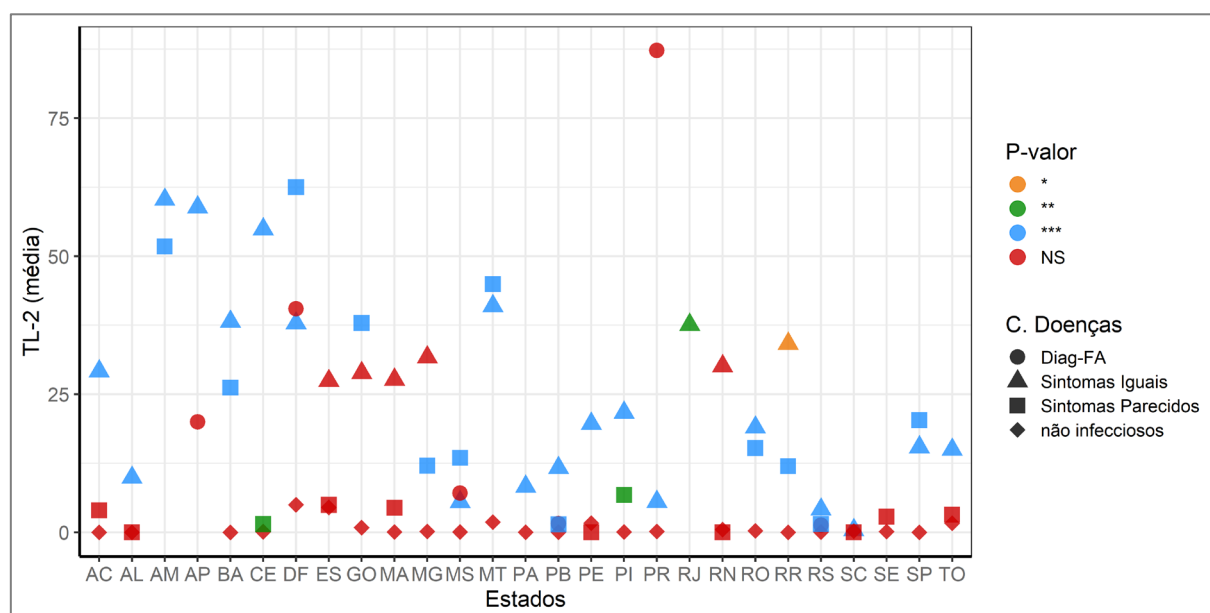


Figura 6: Comparação dentro do estado para o TL.2 e referente às classificações de doenças vesiculares (C. Doenças). As formas geométricas representam classificação de doenças e, as cores, os níveis de significância (* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$; NS = não significativo para $P < 0,05$).

Quase todas as comparações foram significativas nas diferentes categorias de doenças para TL.3 (Figura 7). Não obstante, os tempos de resposta médios observados são muito variáveis e, em sua maioria, extrapolam as janelas de tempo de diagnósticos do vírus da FA.

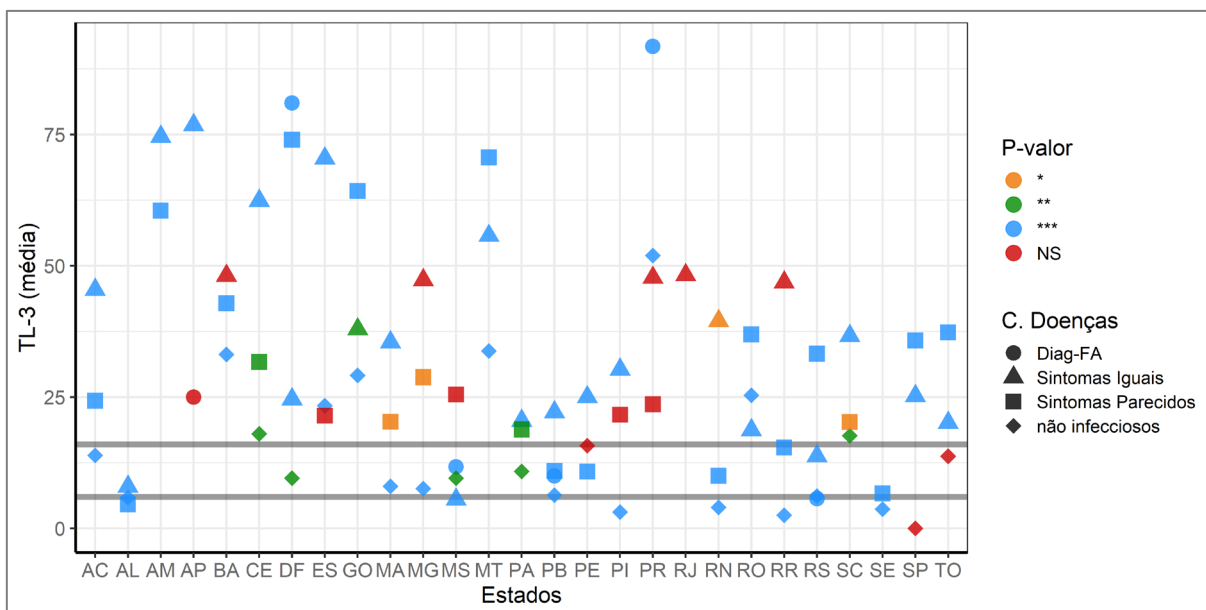


Figura 7: Comparação dentro do estado para o TL.3 e referente às classificações de doenças vesiculares (C. Doenças). As formas geométricas representam classificação de doenças e as cores, os níveis de significância (* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$; NS = não significativo para $P < 0,05$). As linhas representam o melhor momento para detecção viral e observação de lesões (dias 0 a 6) e a melhor chance para a detecção por testes sorológicos (dias 7 a 16).

3.5.4. Comportamento entre os Estados

Em relação ao TL.1, no caso da FA (Figura 8-a), os estados não diferiram, notificando os SVO nos primeiros oito dias após observados os sinais. No caso de EV (Figura 8-b) foi observado que existe diferença entre a maioria dos estados, com AP, PR e SC diferentes do resto ($P < 0,001$), podendo demorar mais de 30 dias em notificar a doença. O estado MS foi diferente de todos os demais estados em diferentes níveis e notificou aos SVO após observados os primeiros sinais (até 24 horas), sendo o estado que menor demora.

Foram notificadas doenças com sinais parecidos com FA (Figura 8-c) em 24 estados (88.9%). Houve onze estados (DF, RR, SE, AL, AM, PB, RN, PE, MS, PA, PI) que fizeram a notificação nos primeiros 14 dias após os animais ficarem doentes, sendo diferentes do resto dos estados. Os estados com as performances mais baixas foram CE, RS e TO, com tempos acima de 30 dias e diferentes do restante dos estados ($P < 0,001$).

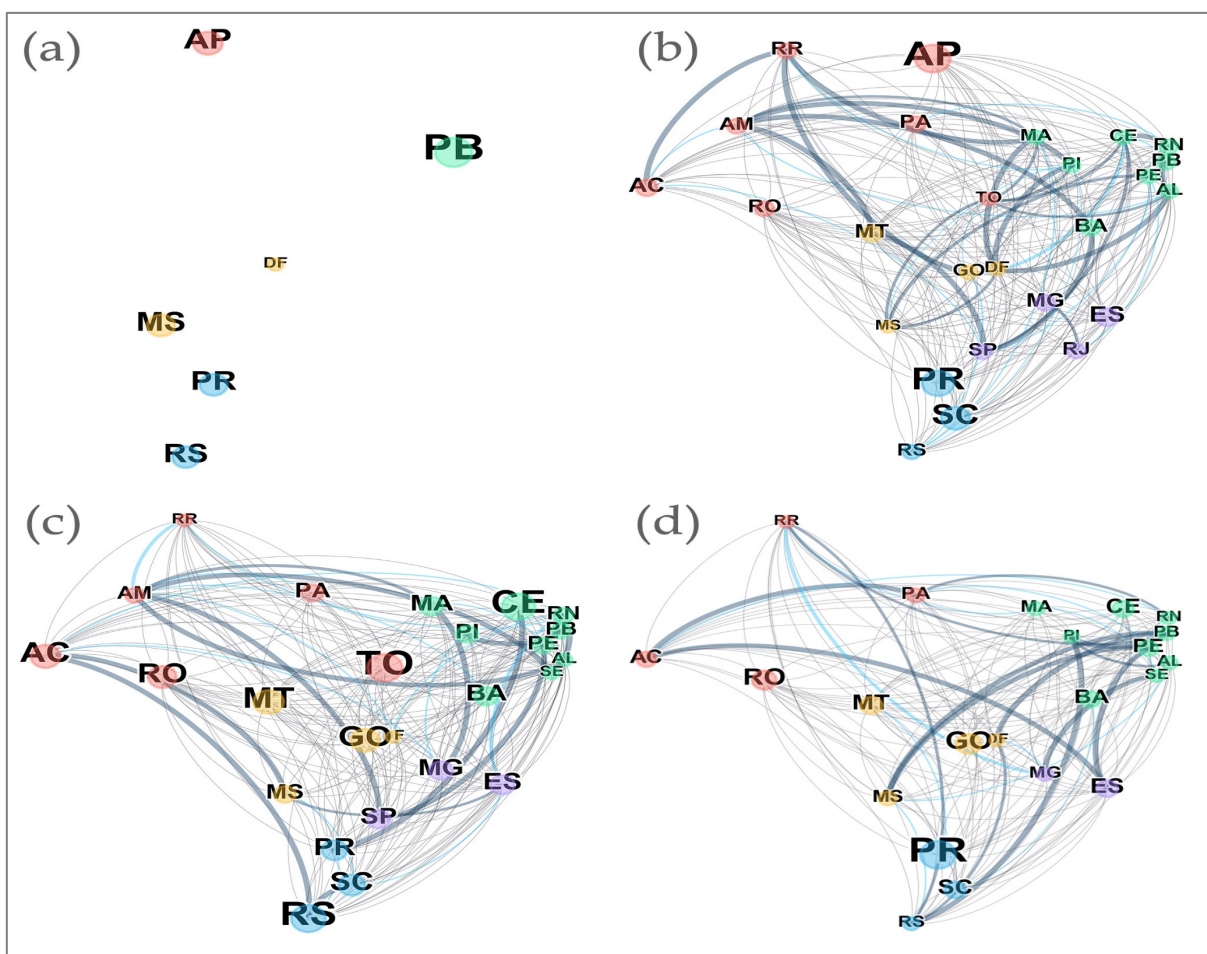


Figura 8: Comparação entre as unidades da Federação para TL.1 para as quatro classificações de doenças (a-FA, b-Sinais Iguais, c-Sinais Parecidos e d-Não Infecciosos). Os nós foram georreferenciados utilizando o centróide de cada estado, a cor dos nós representam as cinco regiões geográficas do Brasil (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul) e o tamanho a média do TL.1 para estado. As arestas foram identificadas por três escalas de cor e espessuras referentes ao nível de significância (espesso = $P < 0,05$, médio = $P < 0,01$ e fino $P < 0,001$).

Referente às doenças com sinais parecidos não infecciosos (Figura 8-d), observa-se a maior porcentagem de comparações significativas para $P < 0,001$. Destacaram-se os estados RO, GO e PR com os tempos, com médias de 25, 28 e 51 dias, respectivamente. Entretanto, existem estados com tempos de notificação abaixo de seis dias (RR, PI, DF, RN, SE, AL), estes não apresentaram diferenças entre si e, não apresentaram com o restante dos estados.

Referente ao TL.2 (Figura 9), para a FA (Figura 9-a) se observou que em todos os estados onde houve suspeita foram diferentes entre si, com exceção de RS e PB que tiveram comportamento similar. Os mais longos TL.2 correspondem a AP e DF, podendo chegar a 40 dias ($P < 0,001$). No caso de sinais iguais (Figura 8-b), foi demonstrada maior quantidade de estados diferentes entre si com um total de 25, com 94% das comparações significativa a $P < 0,001$. Os maiores tempos para notificação foram para os estados RN, MG, MA, RR, BA, GO, AC, CE, RJ, AM, MT, com 26 a 40 dias e diferentes dos demais. Por outro lado, se destacaram de maneira positiva os estados SC, AL, PR, RS, PA e MS por terem os SVO mais rápidos em esclarecer as suspeitas, até uma semana, e sendo estatisticamente diferentes do restante.

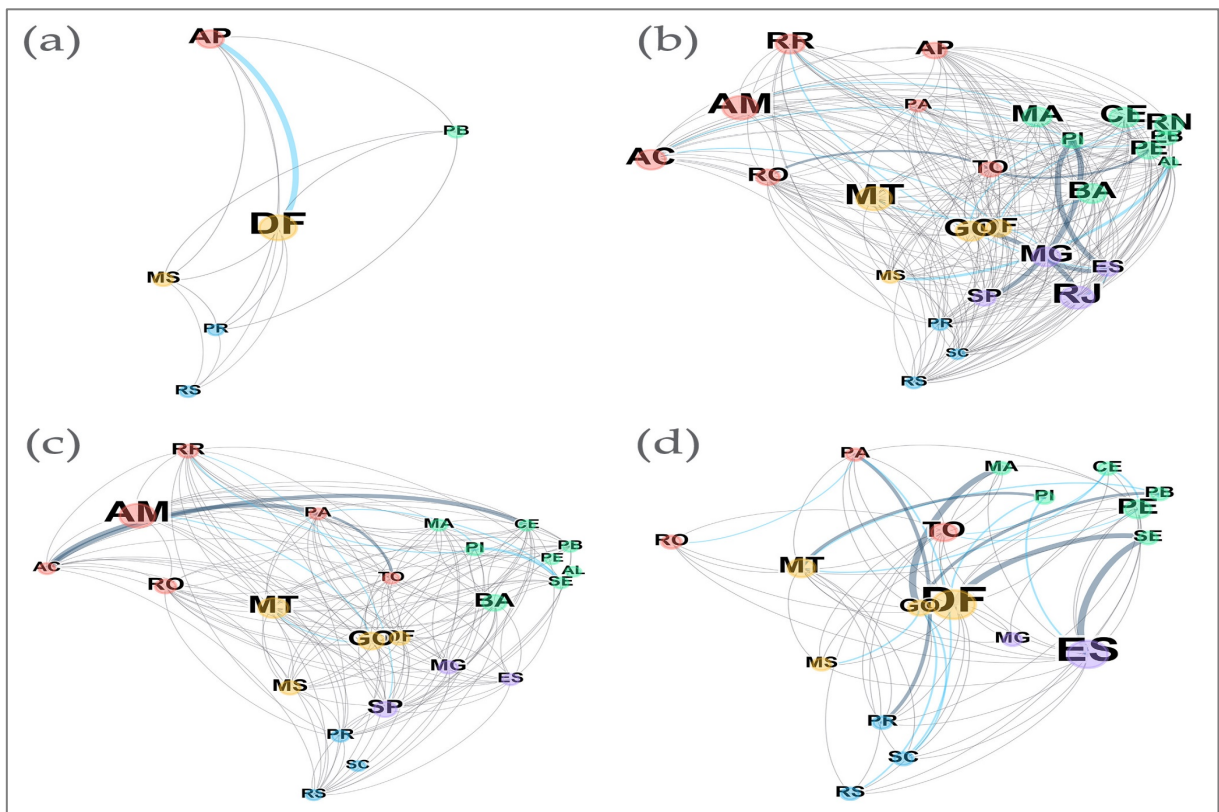


Figura 9: Comparação entre as unidades da Federação para TL.2 para as quatro classificações de doenças (a-FA, b-Sinais Iguais, c-Sinais Parecidos e d-Não Infecciosos). Os nós foram georreferenciados utilizando o centróide de cada estado, a cor dos nós representa as cinco regiões geográficas do Brasil (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul) e o tamanho, a média do TL.2 para estado. As arestas foram identificadas por três escalas de cor e espessuras referentes ao nível de significância (espesso = $P < 0,05$, médio = $P < 0,01$ e fino $P < 0,001$).

No caso de doenças com sinais parecidos com FA (Figura 9-c) também a maior porcentagem das comparações (94%) foi diferente ($P < 0,001$), destacando-se 16 estados onde os SVO conseguem esclarecer as suspeitas nos primeiros 15 dias após notificados. Também existem cinco estados (SP, BA, GO, MT, AM) que se destacam por ser diferentes e ter os TL.2 mais longos, oscilando de 20 dias (SP) a 51 dias (AM). No caso de doenças com sinais parecidos não infecciosos (Figura 9-d) os SVO esclarecem as suspeitas na primeira semana após notificados. Observou-se que os estados ES e DF são diferentes dos demais sendo os que mais demoraram em dar respostas às suspeitas.

Ficou demonstrado para o TL.3 (Figura 10), referente à FA (Figura 10-a), que o estado AP foi o único diferente dos demais. É de ressaltar que no caso dos estados AP, DF e PR ostentaram os maiores tempos de resposta para esclarecer suspeitas de FA, podendo demorar em média mais de 40 dias. Também, no caso de doenças com sinais iguais (Figura 10-b), existiu uma grande variabilidade do TL.3, encontrando-se diferenças entre estados, sobressaindo os estados MS e AL com os menores *timeliness* (2 a 8 dias) e AC, MG, RR, RJ, PR, MT, AM, CE e AP com os maiores TL.3 (> 45 dias).

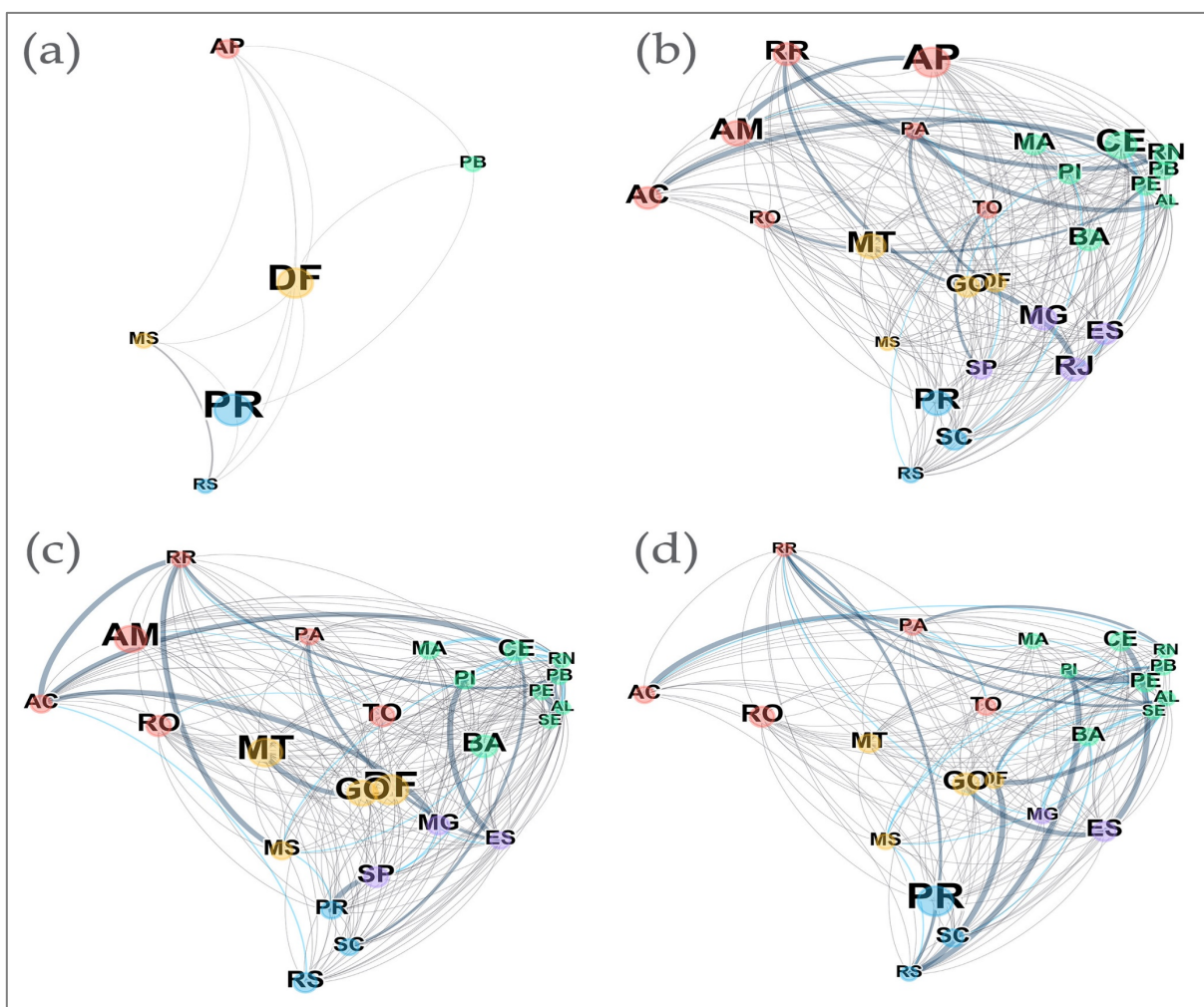


Figura 10: Comparação entre as unidades da Federação para TL.3 para as quatro classificações de doenças (a-FA, b-Sinais Iguais, c-Sinais Parecidos e d-Não Infecciosos). Os nós foram georreferenciados utilizando o centróide de cada estado, a cor dos nós representa as cinco regiões geográficas do Brasil (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul) e o tamanho a média do TL.3 para estado. As arestas foram identificadas por três escalas de cor e espessuras referentes ao nível de significância (espesso = $P < 0,05$, médio = $P < 0,01$ e fino $P < 0,001$).

A comparação entre estados para doenças com sinais parecidos (Figura 10-c), demonstrou diferença entre estados, sendo 90,27% com $P < 0,001$, 5,06% para $P < 0,01$ e 4,67% para $P < 0,05$. Os estados AL, SE, RN, PE, PB e RR apresentaram respostas às suspeitas em até 15 dias, com destaque para os estados BA, GO, MT, AM e DF com os maiores *timeliness* (43 a 75 dias). No caso de doenças com sinais parecidos não infecciosos (Figura 10-d), o tempo de resposta do sistema de vigilância lograram agir mais rápido, sendo que dos 23 estados que

reportarem este tipo de processo, 16 responderam nos primeiros 15 dias e sete estados (SC, CE, MT, ES, RO, GO, PR) em 17 a 53 dias.

3.6. DISCUSSÃO

Este estudo permitiu conhecer e avaliar o comportamento do *timeliness* do sistema de vigilância da FA no Brasil para várias classes de comunicações diferentes relativas a doenças vesiculares, seja internamente para cada estado como entre os estados. A avaliação regular do sistema de vigilância é essencial para estimar a utilidade e a aplicação correta das informações geradas e para garantir que os recursos limitados sejam utilizados efetivamente para fornecer as evidências necessárias e para proteger a saúde animal e a humana (Hendrikx *et al.*, 2011), documentando o *status* de saúde da população animal de interesse para fins comerciais (OIE, 2017d).

Na Figura 4 fica destacado que nos estados onde houve sinais clínicos compatíveis com a FA a notificação aos SVO ocorreram em menos de dez dias. O PNEFA instrui que, em caso de suspeita de surto causado pelo VFA, as autoridades competentes devem ser notificadas em até 24 horas (MAPA, 2017), permitindo aos SVO intervir de maneira oportuna implementando técnicas diagnósticas mais sensíveis orientadas ao isolamento viral ou identificação do ácido nucleico mediante a reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR) (Ehizibolo *et al.*, 2017; OIE, 2017b), para confirmar casos clínicos da doença. Apesar das notificações demorarem mais do que o estipulado pelos SVO, os tempos observados permitiriam intervir de forma oportuna em caso de surto. O mesmo comportamento pode ser observado em alguns estados em doenças com sinais iguais, parecidos ou não infecciosos, o que manifesta o comprometimento dos produtores no controle da doença nestes estados.

Mesmo que existam estados que notificaram com rapidez, houve outros onde os produtores demoraram mais de 14 dias (Figura 4), implicando que o diagnóstico só pôde ser implementado por técnicas sorológicas orientadas à detecção de anticorpos do VFA contra Proteínas não Estruturais (PNE-*Enzyme-linked Immuno-electrotransfer Blot Assay*) (Ur-Rehman *et al.*, 2014; OIE, 2017b), o que fornece evidências de infecções anteriores ou atual do hospedeiro, independentemente do estado da vacinação (OIE, 2017b). Também foram observados casos isolados de estados que extrapolaram as janelas de tempo necessárias para a

identificação do VFA, demorando mais de 30 dias (Figura 4) para informar os SVO, sendo que este comportamento estaria mais associado a doenças com sinais iguais ou parecidos à FA.

O Brasil teve todo seu território reconhecido como livre de FA com vacinação (PANAFTOSA-OPS/OMS, 2017a), s na 86ª Sessão Geral da Assembleia Mundial da OIE (MAPA, 2018a). Além disso o programa de vacinação brasileiro tem conseguido manter altas taxas de cobertura vacinal em mais de 90% do rebanho (MAPA, 2018e), o que favoreceu que não registrasse surtos em mais de uma década. Embora todos os avanços alcançados, o PHEFA ressalta que a falta de surtos poderia favorecer a diminuição da percepção de risco de reintrodução ou reaparecimento do VFA para os produtores rurais, o que é um aspecto negativo. Ainda se reconhece o quão difícil pode ser para os produtores de menor renda entender a necessidade de manter a vacinação, dado o tempo que não se reportam surtos da doença (PHEFA, 2011) e isto influenciaria a demora nas notificações que foram observadas neste estudo. Outro aspecto que poderia estar influenciando o TL.1 dos produtores é o nível de interação com os SVO, sendo relatada em outras pesquisas a importância que tem para os produtores a existência de sedes físicas dos SVO em relação ao número de notificações realizadas (Dutra e Santos, 2007). Ademais, é reconhecido que o número de investigações de doenças animais está associado diretamente ao número de notificações realizadas pelos agricultores (East *et al.*, 2013), o que poderia ser um bom indicador de uma maior associação entre os SVO e a comunidade, favorecendo a rapidez com que são notificadas as suspeitas de surtos do VFA (Santos *et al.*, 2017).

Embora seja de vital importância a velocidade com que os SVO são notificados das suspeitas do VFA, o TL.2 do SVO, é essencial no esclarecimento das suspeitas relatadas. Os resultados referentes ao TL.2 para cada estado referente à classificação de doenças (Figura 5), mostra a rapidez com que são esclarecidas as suspeitas de doenças não infecciosas. Entretanto, para outro tipo de suspeitas, o TL.2 é mais variável podendo chegar a mais de 50 dias como média no pior cenário. Além das suspeitas de FA, os SVO devem realizar o diagnóstico diferencial com a EV que tem sinais iguais a FA, assim como onze enfermidades com sinais parecidos de origem infecciosos diversos e cinco processos não infecciosos (PANAFTOSA, 2018) presentes no país, as quais fazem parte da rotina diária dos SVO no diagnóstico diferencial da FA e exige que não se poupe esforços na preparação efetiva no reconhecimento da doença.

A gravidade clínica da febre aftosa varia com a cepa do vírus, dose infectante, a espécie e a susceptibilidade individual do hospedeiro (Kitching *et al.*, 2005). Os sinais são clinicamente mais evidentes no gado leiteiro de alto rendimento e suínos em criação intensiva (Alexandersen *et al.*, 2003c), nos quais as lesões podem ser graves e debilitantes. Em ovinos e caprinos adultos, a FA é frequentemente apenas uma doença leve e com sinais clínicos transitórios, que podem passar despercebidos aos olhos do produtor ou veterinário, ou confundidos com outras doenças que apresentam lesões semelhantes (Kitching e Hughes, 2002). No entanto, mesmo em algumas raças bovinas, a febre aftosa também pode ser clinicamente difícil de reconhecer por causa da forma leve da doença (Kitching, 2002a).

Apesar das altas taxas de imunização alcançadas no Brasil (MAPA, 2018e), ainda existe o risco da ocorrência de novos surtos, dado que nem todos os países do continente têm uma situação favorável (OIE, 2019). Periodicamente o PNEFA vem realizando avaliações da imunidade populacional alcançada pelo programa de vacinação brasileiro (PNEFA, 2007; 2008c; 2011; 2016), comprovando-se que os rebanhos dos estados brasileiros avaliados alcançaram níveis de proteção acima de 90% na maioria dos estados avaliados. Ainda existindo um programa de vacinação exitoso e adequadamente implementado, podem acontecer surtos da doença, relatando como causas principais de surtos em populações vacinadas, a introdução de novas cepas não presentes na vacina utilizada, o tempo de vacinação em relação à circulação ativa do vírus de campo em animais jovens, e vacina contaminada com vírus vivo FA (Ferrari *et al.*, 2016).

Na América do Sul a FA, ainda é considerada endêmica (PHEFA, 2011), existindo vários países com status de livre sem vacinação, com vacinação e outros como, Venezuela e ainda certas regiões do norte de Brasil com status não reconhecido pela OIE (OIE, 2019) e que representam uma ameaça por manter a circulação viral. Outro aspecto que reforça a necessidade de diminuir os tempos de reação dos SVO e que enfatiza o perigo que representa a doença na região é que os surtos ocorridos em 2017 na Colômbia (OIE, 2018f), que mesmo possuindo quase todo seu território reconhecido como livre com vacinação (OIE, 2019), ainda apresentou o ressurgimento da doença. Após o estágio agudo da FA, a doença pode causar infecções prolongadas assintomáticas, incluindo animais vacinados ou naturalmente infectados que, expostos ao vírus vivo, poderiam desenvolver infecções subclínicas persistentes (portadores). Este tipo de situação poderia ser de custo muito elevado para o comércio em países com programas de vacinação e com status de livre (Alexandersen *et al.*, 2002b).

Mesmo que tenha sido dividido em dois, o *timeliness* do sistema de vigilância da FA, foi analisado de forma integrada (Figura 6). Somando os TL.1 e TL.2, foi observado que dos 27 estados brasileiros somente cinco (AL, PA, PB, PE, SE) tiveram uma *timeliness* que permitiria uma intervenção rápida em caso de surto e, nos outros casos, o sistema extrapolou as janelas de tempo que permitiria uma intervenção precoce, condição de suma importância que asseguraria a detecção do VFA antes que a doença se espalhe amplamente na população (Grosbois *et al.*, 2015).

Poder contar com serviços veterinários independentes bem estruturados depende da existência de sistemas de vigilância abrangentes de alta qualidade, que atualmente são a espinha dorsal dos serviços veterinários nacionais com considerável expansão de componentes ativos (Gonçalves e Moraes, 2017). Para auxiliar na definição de medidas de controle eficazes na redução da transmissão, deve ser realizada uma avaliação rigorosa dos riscos de transmissão da FA na população animal durante um surto. O tempo entre a introdução do vírus e sua identificação, deve ser o mais curto possível. Um TL.3 longo permite que o vírus se espalhe e infecte vários rebanhos em diversas fazendas, o que aumentaria significativamente a magnitude do surto e as medidas de controle necessárias para contê-lo (Schrijver e Vosloo, 2016).

Na literatura, são amplamente conhecidas as consequências econômicas políticas e sociais que podem trazer a introdução do VFA, um exemplo conhecido é o surto do Reino Unido em 2001 (Rossides, 2002; Haydon *et al.*, 2004) com perdas econômicas na agricultura e na cadeia alimentar que totalizaram de 8 bilhões de Libras Esterlinas (Thompson *et al.*, 2002; IFAH, 2012).

O último relato da doença no Brasil foi em 2005 nos estados MS e PR (Figura 1) (OIE, 2017c), uma região do país fortemente envolvida na produção de carne bovina. Este reaparecimento da doença provocou a perda da condição de livre com vacinação em dez estados brasileiros (Cortes *et al.*, 2015) e os custos relacionados à perda de mercados de exportação e às mudanças no nível de produção impactaram a economia brasileira. Naquela ocasião, vários países proibiram as importações de carne bovina brasileira, incluindo a Rússia, o principal mercado para exportação do Brasil (IFAH, 2012; Bortot e Zappa, 2015), levando também a uma redução nos preços nacionais da carne bovina. Outra consequência foi a perda de animais reprodutores, o que reduziu a produção de bezerros durante 2006 e 2007, a níveis que apenas se recuperaram em 2008 (Cortes *et al.*, 2015).

Adicionalmente, outro aspecto importante abordado neste estudo foi a existência de diferenças entre as unidades da Federação em relação aos diferentes *timeliness* que, referente ao TL.1 (Figura 7), ficou demonstrado que no caso de FA (Figura 7-a) os estados não apresentaram diferenças. Isto significaria que as notificações aconteceriam com rapidez se fossem feitas pelos proprietários, uma vez que eles observassem sinais evidentes de FA. Comportamento similar foi observado no caso de doenças com sinais iguais (Figura 7-b) que, apesar de observadas diferenças significativas, as notificações são, na maioria, nos primeiros 14 dias. Contudo, para doenças com sinais menos específicos ou não infecciosos (Figura 7-c, d), apresentaram ampla diferença entre os estados e demoraram mais em notificar as autoridades competentes.

As diferenças observadas entre os estados para sinais parecidos e não infecciosos, referentes ao TL.1 expõe fragilidades do sistema de vigilância perante uma possível re-emergência do VFA. Era esperado que as notificações da presença de doenças compatíveis com sinais vesiculares tivessem o mesmo comportamento em todo o país, mas os autores reconhecem que isto não é uma tarefa fácil devido à extensão territorial do Brasil e à grande diversidade do sistema produtivo (MAPA, 2009; Thaís, 2013).

Pesquisa realizada em 2017 sugerem que regiões que têm mais notificações de doenças animais sensíveis à VFA podem estar associadas a uma maior participação comunitária em questões de saúde animal, o que permitiria que os SVO pudessem agir de maneira mais rápida e, ainda, outras notificações que não sejam de FA poderiam indiretamente medir a participação da comunidade em aspectos relacionados à saúde animal (Santos *et al.*, 2017). Embora seja desejável um elevado número de notificações (MAPA, 2009), não necessariamente estas expressariam o nível de comprometimento entre produtores e SVO, isto estaria observado nas Figuras 2 e 7, onde nem sempre os estados que mais notificaram tiveram os melhores TL.1.

A detecção tardia da febre aftosa têm sido uma das principais razões pelas quais os surtos recentes foram tão generalizados e debilitantes, devido à sua rápida disseminação (Bouma *et al.*, 2003; Brito *et al.*, 2011; Carpenter *et al.*, 2011). Esses atrasos geralmente decorrem do fato de que os animais infectados experimentam um longo período de incubação antes de mostrar quaisquer sinais clínicos (Orsel *et al.*, 2009), enquanto a detecção da febre aftosa tradicionalmente depende da inspeção visual. Tanto o PNEFA como o PHEFA prevêm a utilização de vigilância passiva como método de detecção precoce de possíveis surtos de FA (MAPA, 2009; PHEFA, 2011). Os benefícios da vigilância passiva abrangem toda a população

animal susceptível sob observação dos fazendeiros ou veterinários e custa pouco (Doherr e Audige, 2001). Entretanto, os agricultores e veterinários poderiam deixar de reconhecer os sinais clínicos devido à falta de experiência com a doença ou não notificariam por falta de comprometimento (McLaws e Ribble, 2007). Os longos períodos de tempo sem a ocorrência da doença, como é o caso da FA no Brasil, levaria aqueles que trabalham com animais (fazendeiros, inspetores de matadouros, feirantes e veterinários) a não reconhecerem os sinais clínicos por desconhecimento e experiência com a doença (Bates *et al.*, 2003). Entretanto, espera-se que os agricultores tomem as devidas salvaguardas de segurança e biossegurança em caso de surtos, apesar destes poderem demorar a tomar decisões com base no risco percebido para a sua própria empresa a partir de uma incursão da doença, assim como a preocupação com o custo das visitas repetidas por um veterinário (Schembri *et al.*, 2015).

Os resultados das comparações entre os estados para o TL.2 (Figura 8) mostraram diferenças significativas para todas as classificações de doenças. A quantidade de estados diferentes entre si foi maior no caso de doenças com sinais iguais e parecidos (Figura 8-b e c) em relação à FA. O PNEFA reconhece que avaliação clínica e epidemiológica das suspeitas apresentadas representa fase decisiva no sistema de vigilância veterinária das doenças vesiculares, sendo que os médicos veterinários dos SVO devem estar preparados para descartar ou confirmar as suspeitas de doenças vesiculares, exigindo para isso conhecimento sobre a patogenia e epidemiologia, experiência de campo e domínio das técnicas de semiologia (MAPA, 2009). A heterogeneidade observada no comportamento dos SVO nos estados denota certas dificuldades no esclarecimento de supostos surtos da FA uma vez notificados pelo proprietário, terceiros ou por veterinários particulares ou do próprio governo.

Estudos feitos pelo MAPA, com objetivo de avaliar a eficácia da vacinação nos estados livres de FA com vacinação antes de 2014, comprovaram que os estados RS, SP, MG, RJ, ES e PR tiveram níveis abaixo do adequado para imunidade do rebanho (MAPA/SDA, 2015), se comparados com as recomendações da OIE/FAO onde se espera que a proporção de animais com idade entre 12 e 24 meses com anticorpos para o VFA esteja entre 80-90% (Ferrari *et al.*, 2016). Comparando os resultados deste estudo com os resultados das análises sorológicas realizadas pelo MAPA ficou demonstrado que existem estados com níveis baixos de imunidade e elevado TL.2 dos SVO. No caso de doenças com sinais iguais poderiam ser mencionados os estados MG, SP, RJ e ES, assim como para sinais parecidos SP, com ES no caso de doenças não infecciosas. Por outro lado, seria destacada a situação fronteiriça do PR com a Argentina e

Paraguai com baixos níveis de imunidade para os três vírus (O, A, C), mas com tempos bons de reação dos SVO, o qual propôs melhorias na fiscalização das campanhas de vacinação (MAPA/SDA, 2015).

Embora seja muito difícil provar a ausência de uma baixa prevalência de anticorpos específicos de infecção pelo VFA, esta é uma abordagem necessária para garantir que a vacinação tenha sido feita de maneira correta (Paton *et al.*, 2009). Em estudos conduzidos pelo MAPA de 2014/15 para avaliar circulação viral em áreas de risco foi observada reduzida reatividade para anticorpos contra PNE, incompatível com situações onde exista transmissão do VFA (PNEFA, 2016) em populações vacinadas.

Os resultados anteriores ressaltaram o trabalho árduo realizado pelos SVO junto aos produtores. Estudos anteriores sobre o número de surtos de aftosa demonstraram que Brasil passou de ser um país com mais de 8000 surtos nos anos 70 (Lyra e Silva, 2004), para casos esporádicos em 2000 (Marques *et al.*, 2015b), a nenhuma reemergência desde 2005. Apesar dos avanços observados, há a necessidade de melhorar os tempos de ação e reação observados no TL.3 (Figura-9). Esta urgência seria dada principalmente pelo perigo que existe de reintrodução da doença, já que o Brasil possui estados fronteiriços com dez países da região com situações zoossanitária variáveis (Dutra e Santos, 2007) referentes à FA, sendo que alguns estudos refletiram o risco existente na reemergência da doença (Dutra e Santos, 2007; Veiga, 2010; Santos, 2011; Nobre, 2013; Santos, 2016), como o relatado por Hildebrand e Grisi (2017), que analisam a movimentação animal nos estados brasileiros e nos estados fronteiriços para outros estados. Estudos em menor escala no estado de Rio Grande do Sul, (Santos, 2016; Gavião, 2017) sinalizaram que as regiões de fronteiras são áreas críticas devido às situações de risco que poderiam ocorrer, como o trânsito de animais de forma ilegal. Por outro lado, estados com uma elevada densidade animal e que tenham dificuldade na detecção de casos suspeitos facilitariam a disseminação, favorecidos pela grande comercialização de animais de engorda e abate (Gavião, 2017).

O pequeno número de trabalhos mais abrangentes relacionados aos perigos de introdução e disseminação da FA poderia influenciar diretamente nas *timeliness* observadas, por proporcionarem uma possível percepção de baixo risco ou, até mesmo, risco inexistente. Muitas vezes os SVO empregam a análise de risco para a vigilância, controle e erradicação de enfermidades, porém este tipo de prática não se encontra adequadamente estruturada (Zepeda *et al.*, 2001). A legislação elaborada e disponibilizada pelo MAPA, regulamenta a utilização da

análise de risco como ferramenta fundamental para a normatização de processos sanitários (MAPA, 2007; 2009; 2017). No entanto, no Brasil, são poucos os estudos onde se tenha aplicado a análise de risco quantitativo, sinalizando como principais causas a falta de dados, falta de pessoal e capacitação. Muitas vezes esses estudos têm pouca ou qualquer participação dos SVO e são restritos a grupos de municípios ou a um estado (Santos *et al.*, 2014). Além disso, ressaltar-se que, dadas as altas demandas de projetos, os SVO têm buscado colaboração com universidades e entidades de pesquisa, entretanto, os processos de integração ainda são bastante ineficientes e o progresso é mais lento que o desejado (Gonçalves e Moraes, 2017). Destaca-se que apenas 20% das informações recolhidas pelo MAPA são utilizadas em quaisquer análises estatística e epidemiológica, embora 40% do pessoal dos SVO tenham feito cursos de pós-graduação (Teixeira *et al.*, 2015).

Outros estudos mais recentes com objetivo de avaliar a percepção de risco dos atores envolvidos na vigilância da FA no RS encontraram que 2% dos produtores e 8% dos transportadores não reconhecem o TL.1 como uma medida importante. Por outro lado, em caso de suspeita de FA, 33% dos produtores e transportadores optariam por outras atitudes próprias, a observação da situação por alguns dias, transporte dos animais ou buscariam auxílio de um médico veterinário particular, além disso, 4% dos médicos veterinários reconheceram que tentaram resolver sozinhos o surto ou aplicariam eutanásia dos animais suspeitos (Gavião, 2017). Apesar desses resultados, os mesmos restringiram-se a um único estado, podendo ajudar a entender os resultados obtidos neste trabalho nas diferentes *timeliness*. Entretanto, o próprio MAPA reconheceu a necessidade de uma avaliação mais profunda dos SVO (BRASIL, 2017a) em todo o País, que deve ser finalizada em 2019, cujo objetivo é conhecer o comportamento dos SVO e iniciar o processo de retirada da vacinação da FA e alcançar o status de livre sem vacinação até 2026 (MAPA, 2017).

Mesmo que este estudo tenha avaliado apenas um componente dentro dos indicadores de qualidade da evidência, as *timeliness* são de grande importância no funcionamento dos programas de vigilância, tal como o de FA no Brasil. Por outro lado, o autor reconhece que o trabalho tem limitações já que só permitiu conhecer as diferentes *timeliness* e as diferenças entre estados, o que deixa aberto um campo para realizar diferentes trabalhos que possam dar suporte aos SVO. Os resultados obtidos formam base de conhecimento para que os agentes envolvidos e aqueles que tomam decisões possam reforçar as medidas de vigilância nos estados com *timeliness* acima do permitido, assim como na própria avaliação dos SVO.

3.7. CONCLUSÕES

As comparações dentro de cada estado referente aos tipos de doenças para o *timeliness-1*, mostra que ocasionalmente as notificações são realizadas após 30 dias do início do surto. Este tipo de evento é mais comum em doenças com sinais iguais e parecidos com a FA.

O *timeliness-2* para comparações dentro de cada estado mostrou que apesar de a maioria dos surtos ser esclarecida dentro das primeiras 24 horas, também existem eventos extremos que superam os 30 dias.

Em virtude dos fatos expostos para o *timeliness-3* e para comparações dentro dos estados, fica evidente a existência da demora no tempo necessário para o esclarecimento das suspeitas da FA com valores acima de 25 dias.

Por outro lado, quando comparados os estados brasileiros para os três *timeliness* e para as diferentes classificações de doenças, observam-se que todas as unidades da Federação apresentam comportamentos diferentes em relação aos *timeliness*.

4. AVALIAÇÃO DAS EXIGÊNCIAS BASEADAS EM RISCO DO SISTEMA DE VIGILÂNCIA DA FEBRE AFTOSA NO BRASIL

4.1. RESUMO

Avanços recentes do programa de controle da Febre Aftosa (FA) no Brasil, no reconhecimento dos estados de Amapá, Amazonas e Roraima como livres com vacinação, demonstram o árduo trabalho dos Serviços Veterinários Oficiais (SVO) junto ao MAPA. Além disso, a elaboração do novo plano estratégico do PNEFA até 2026, focado a criar e manter condições sustentáveis para ampliar as zonas livres de FA sem vacinação, impõe novos desafios e uma contínua avaliação do sistema de vigilância da FA. O objetivo do trabalho foi avaliar as exigências baseadas em risco do sistema de vigilância da FA no Brasil. O trabalho foi conduzido utilizando dados SivCont e referem-se às síndromes vesiculares notificadas. Analisaram-se os dados referentes aos estados (EST), as doenças notificadas (EF), origem da notificação (NOT), se teve confirmação (CF), e os *timeliness* (TL em dias) referentes ao tempo que demoram os proprietários em notificar (TL.1) e a resposta dos SV após notificados (TL.2). Todos os dados foram categorizados tendo no final 13 variáveis e 79 categorias. Como base para uma rede bayesiana (RB), foi implementado o método de mineração de regras de associação utilizando o algoritmo Apriori para encontrar as relações existentes entre os níveis das variáveis. A RB foi formada por 13 nós e 26 arcos, permitindo calcular as probabilidades conjuntas, marginal e condicional desejadas. Entre os principais resultados obtidos, observa-se que doenças com sinais similares a FA são os eventos mais informados dentro do sistema de notificação. Ademais, este tipo de doença é mais comum nos estados do PR e SC. Também se observou que o período e a densidade animal por estado não têm uma influência direta nos resultados. Referente aos *timeliness*, comprova-se que o TL.1 é demorado e dá margem a uma possível difusão da FA em caso de surto. Além disso, o TL.2 é eficiente nas respostas ante as suspeitas de FA com intervenções em menos de 24 horas. O trabalho permitiu observar o desempenho do SVO perante às suspeitas de doenças vesiculares, podendo auxiliar cada estado na melhora do sistema de vigilância. Além disso, os resultados obtidos permitiram corrigir as problemáticas encontradas e melhorar a eficácia do sistema de vigilância da FA no Brasil.

Palavras chaves: *Risk-based requirement*, rede bayesiana, *Arules*, vigilância baseada em risco, Febre Aftosa.

4.2. ABSTRACT

Recent advances in the control program of Foot and Mouth Disease (FMD) in Brazil, and the recognition of the states of Amapá, Amazonas, and Roraima as free with vaccination, demonstrate the arduous work of official Veterinary Services (OVS) in collaboration with MAPA. On the other hand, the elaboration of the new strategic plan (PNEFA 2017-2026) focused on creating and maintaining sustainable conditions to expand FMD free zones without vaccination, impose new challenges and a continuous assessment of the surveillance program. The objective of the work was to evaluate the risk-based requirements of the FMD surveillance system in Brazil. The work was conducted using data from SivCont on vesicular syndromes notification. Data on states (EST), notified diseases (EF), origin of notifications (NOT), confirmation or not (CF), and timeliness (TL in days) on time is taken by owners to communicate (TL.1), and the response of SVO when notified (TL.2) were analyzed. The final database had thirteen variables with 79 categories. For the creation of the Bayesian network (BN) was used the method of data mining association rules applying the Apriori algorithm to find the relationships between the categories of variables. The BN had thirteen nodes and twenty-six arcs, allowing to calculate the joint, marginal and conditional probabilities. Among the main results obtained, it should be highlighted that diseases with symptoms equal to FMD were the most regularly reported events of the surveillance system. Also, this is a more common disease in the state of SC and PR. On the other hand, it was observed that time and animal density by each state did not have any variation during the analysis. However, concerning timeliness, it was found that TL.1 is delayed, allowing for the spread of FMD in the event of an outbreak. The TL.2 is efficient in responding to notifications.

Keywords: Risk-based requirement, Bayesian network, Arules, risk-based surveillance, Foot-and-Mouth disease.

4.3. INTRODUÇÃO

A febre aftosa (FA) é uma doença viral altamente contagiosa que afeta os animais domésticos assim como os animais de vida livre biungulados em todo o mundo (Alexandersen *et al.*, 2003c; OIE, 2017b). O vírus da febre aftosa (VFA) pode sobreviver por um longo período no ambiente, assim como em animais recuperados da doença (Grubman e Baxt, 2004), e se espalhar rapidamente entre uma ampla gama de espécies hospedeiras suscetíveis (Mahy, 2004). A doença produz efeitos debilitantes, incluindo perda de peso, diminuição da produção de leite, perda de produtividade e alta mortalidade em animais jovens (Alexandersen *et al.*, 2003c; Rowlands, 2008).

Para todos os países a FA representa um grande impacto socioeconômico (OIE, 2018g), já que o *status* de um país ou várias regiões dentro deste podem definir seu acesso aos mercados internacionais para o comércio de produtos agrícolas regido pela Organização Mundial da Saúde Animal (OIE) (James e Rushton, 2002). Por essas razões, considera-se que a FA cria barreiras comerciais e perdas econômicas substanciais para os países afetados (Kompas *et al.*, 2017). Além disso, os países livres da doença encontram-se sob constante ameaça e devem prevenir-se ativamente da possível introdução. Todos os impactos negativos criados pela FA na economia mundial impulsionam o desejo de erradicação global da doença (Alexandersen *et al.*, 2003c).

O Brasil encontra-se, na atualidade, com todo seu território reconhecido pela OIE como livre da FA com vacinação e o estado de Santa Catarina como livre sem vacinação (OIE, 2018b). Contudo, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) através Programa Nacional de Erradicação e Prevenção da Febre Aftosa (PNEFA) publicou o Plano Estratégico da FA que prevê que o país alcance de maneira gradual o *status* de livre sem vacinação até 2026 (MAPA, 2017).

Por outro lado, a retirada da vacinação impõe novos desafios aos serviços veterinários oficiais (SVO), por estar em uma região geográfica que tem países com diferentes *status* referente à FA (OIE, 2018b) e pelo número de fronteiras com outros países da região. De acordo com o MAPA, o reconhecimento de país livre sem vacinação pode permitir o acesso a valiosos mercados, aumentando a participação do agronegócio brasileiro a nível mundial (MAPA, 2017). Algumas pesquisas sugeriram que um aumento no comércio internacional e no perigo de reintrodução de doenças emergentes pode levar ao incremento na demanda dos sistemas de vigilância veterinária de países em desenvolvimento, enquanto os recursos humanos e

financeiros disponíveis para apoiar as atividades da vigilância podem ser limitados (Stärk *et al.*, 2006).

A necessidade de sistemas de vigilância eficientes e com boa relação custo-benefício tem induzido o uso de metodologias de avaliação baseadas em risco ou “*Risk-based Surveillance*” (Martínez-López *et al.*, 2008; Sumption *et al.*, 2008; Ferrer *et al.*, 2014; Marques *et al.*, 2015a; Salines *et al.*, 2018). Ademais, sistemas de vigilância baseados em riscos oferecem uma abordagem mais eficaz para a detecção precoce e o manejo de doenças (Stärk *et al.*, 2006).

Dentro da abordagem de vigilância baseada em risco também se reconhecem os requerimentos baseados em risco ou “*Risk-based requirement*”, que utiliza informações a priori e adicionais sobre a probabilidade de ocorrência de um perigo para revisar a intensidade da vigilância necessária para atingir o objetivo declarado nos sistemas de vigilância (Hoinville, 2013; Hoinville *et al.*, 2013). Este tipo de metodologia apresenta-se como uma boa opção na abordagem das análises do sistema de vigilância da FA.

Por conseguinte, o objetivo do trabalho foi avaliar as exigências baseadas em risco (*Risk-based requirement*) do sistema de vigilância da FA no Brasil como suporte no processo de reconhecimento de livre sem vacinação.

4.4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.4.1. Preparação dos dados para as análises

4.4.1.1. Variáveis previamente existentes

Analysaram-se quatorze anos de dados (2004-2017) de todas as unidades da Federação (Estados-EST), o que totalizou 4.494 notificações. O banco de dados apresentava informações sobre a origem das notificações (NOT) com três classes: proprietário (Pro), terceiro (Ter) e vigilância (Vig). A base de dados também informava se teve coleta de amostra (MUEs) durante a visita dos SVO e se as suspeitas investigadas no laboratório foram confirmadas (CF), ambas com classes, falso (F) e verdadeiro (V). Estava disponível também a variável espécie (ESP) com seis classes (Bovina-BOV, Bubalina-BUB, Caprina-CAP, Ovina-OVI, Suína- SUI e Equina-EQU).

4.4.1.2. Variáveis criadas

Os dados do SivCont foram complementados com outras variáveis e fontes externas. Foram acrescentados dados da população (POB) susceptível por estado ao evento notificado por ano. A variável POB foi dividida em 6 classes (≤ 1 milhão, ≤ 7 , ≤ 13 , ≤ 19 , ≤ 25 e > 25) seguindo os padrões do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2016). Também se criou uma variável categórica que representa a quantidade de notificações (NOTn) realizadas por estado, ano e origem com cinco classes (≤ 10 , ≤ 15 , ≤ 20 , ≤ 25 e > 50) que agrupam as notificações. Ademais, foi criada a variável período (PER) para agrupar três diferentes conjuntos de anos com características próprias. Utilizou-se como critério para dividir os dados as análises realizadas pelo MAPA para avaliar a imunidade da população vacinada e a circulação viral (PNEFA, 2007; 2011; 2016), bem como o *status* dos estados na implantação de zonas livres de FA (MAPA, 2018c) e a ocorrência do último surto no país:

- i. **Período de crise (PCri):** desde 2004 até 2006 e considera a etapa do último surto do Brasil;
- ii. **Período de mudança (PMud):** desde 2007 até 2013, contempla a etapa pós-surto, desde a perda e posterior recuperação do status livre com vacinação dos estados afetados pelo último surto, assim como todo o trabalho posterior para reconhecer as regiões norte e nordeste como livre com vacinação;
- iii. **Período de estabilidade (PEst):** desde 2014 até 2017, compreende o período após reconhecimento de quase todo Brasil como livre com vacinação, mas ainda sem reconhecimento para os estados do Amapá, Amazonas e Roraima até 2017.

Foi criada uma variável categórica doenças (EF) com seis classes para agrupar os processos vesiculares notificados ao SivCont, conforme dois critérios, sendo o primeiro a semelhança dos sinais das doenças reportadas com a FA e o segundo sua etiologia (viral, bacteriana, micótica e não infecciosa):

- i. **Febre Aftosa (FA):** Refere-se às suspeitas de FA notificadas durante o período de estudo. Cabe ressaltar que de todas as suspeitas, somente foram confirmadas duas em 2006 e que correspondem com o período do último surto, não existindo evidência de circulação viral desde que o evento foi encerrado;
- ii. **Doenças com sinais iguais (DSI):** Estomatite Vesicular (EV);

- iii. **Doenças com sinais parecidos de origem viral (DSPV):** Língua azul, Ectima Contagioso, Diarreia Viral Bovina, Rinotraqueíte Infecciosa Bovina, Febre Catarral Maligna, Varíola Bovina, Pseudovaríola Bovina, Mamilite Bovina;
- iv. **Doenças com sinais parecidos de origem bacteriana (DSPB):** Actinobaciloses, Pododermatite Bovina;
- v. **Doenças com sinais parecidos de origem micótico (DSPM):** Actinomicoses;
- vi. **Doenças com sinais parecidos não infecciosos (DSPNI):** Corpo Estranho e Lesões traumáticas, Mal do Eucalipto, Fotossensibilidade, Irritantes Químicos e Queimaduras, Intoxicações.

Embora quase todas as notificações de FA foram negativas, as mesmas foram mantidas na análise pois ajudam a entender o comportamento dos SVO perante um possível surto da doença.

Cada notificação foi dividida em dois intervalos de tempo que descrevem os *timeliness* (Hoinville, 2013) dos Serviços Veterinários Oficiais (SVO) frente às suspeitas de doenças vesiculares. O *timeliness-1* (TL.1) descreve o tempo transcorrido desde o provável começo do evento (primeiros sinais) até a notificação pelo proprietário, terceiros aos SVO ou sua detecção pela vigilância veterinária. Para sua melhor compreensão o TL.1 foi dividido em três categorias de acordo com a evolução teórica de FA descrita no plano de vigilância da doença dos SVO (MAPA, 2009):

- i. **Lesões (LSO):** vai de zero até 6 dias, onde zero representa o início dos primeiros sinais. Esta etapa é a melhor para o isolamento viral;
- ii. **Recuperação (RCP):** > 6 dias até 16 dias, os animais começam a recuperação e é a melhor fase para a colheita de soro (diagnóstico por provas sorológicas);
- iii. **Proteção ou portador (PP):** mais de 16 dias.

O *timeliness-2* (TL.2) descreve desde a primeira visita dos SVO na propriedade afetada após sua notificação até a confirmação da suspeita de FA ou outras doenças vesiculares. O TL.2 foi dividido em 5 níveis (≤ 1 dia, ≤ 3 dias, ≤ 14 dias, ≤ 30 dias e > 30 dias) que descrevem os dias que tardam os SVO para esclarecer um incidente. O processo de investigação de síndromes vesiculares pode ser observado no organograma na Figura 1.

Também se criou uma variável categórica (IP) que contém dados da imunidade da população vacinada para cada período de estudo (PER). Os dados utilizados referem-se a três informes publicados pelo MAPA, e em todos os casos se assumiu a imunidade da população descrita nas pesquisas do MAPA para os períodos em que foi dividido o banco de dados, sendo:

- i. Avaliação da imunidade em 2007 (PNEFA, 2007) e período crítico (2004-2006).
- ii. Avaliação da imunidade em 2011 (PNEFA, 2011) e período mudanças (2007-2013).
- iii. Avaliação da imunidade em 2016 (PNEFA, 2016) e período de estabilidade (2014-2016)

Os dados dos informes referem-se à imunidade do rebanho bubalino e bovino vacinados para os vírus A, O e C. Para a criação da variável foram escolhidos dados da percentagem de população com imunidade por estado para os três vírus e por período, com cinco níveis: IP > 90%, IP 89 – 80%, IP < 80%, IP.0%, IP, NA sendo que os dois últimos correspondem a estados livres com vacinação e estados não avaliados nos estudos sorológicos.

Ademais, foi criada outra variável (IZL) que registrou o status de cada estado durante o processo de implantação de zona livre de FA para cada período (MAPA, 2018c), com seis categorias:

- i. **Livre com vacinação (L.CV):** status outorgado pela OIE;
- ii. **Livre sem vacinação (L.SV):** status outorgado pela OIE;
- iii. **Livre sem reconhecimento (L.SR):** não reconhecido pela OIE, mas sim pelo MAPA;
- iv. **Zona de proteção (Z.Prot):** status utilizado pelo MAPA na IZL;
- v. **Zona infectada (Z.Inf);**
- vi. **Zona livre com reconhecimento suspenso (Z.LRS):** estados com reconhecimento suspenso pela OIE.

Todas as variáveis antes descritas formaram a base de dados utilizadas nas análises, com um total de treze variáveis e setenta e nove categorias.

4.4.2. Compreensão de dados multivariados

Para compreender melhor os dados, foi construído um gráfico de coordenadas paralelas (Hofmann e Vendettuoli, 2013) que mostrou como se relacionam as diferentes categorias de cada variável disponível em Apêndices (Figura 1). Também foi construído um fluxograma (Figura 1) mostrando todas as etapas da pesquisa desde a preparação do banco de dados até a obtenção dos resultados, assim como as saídas obtidas em cada etapa.

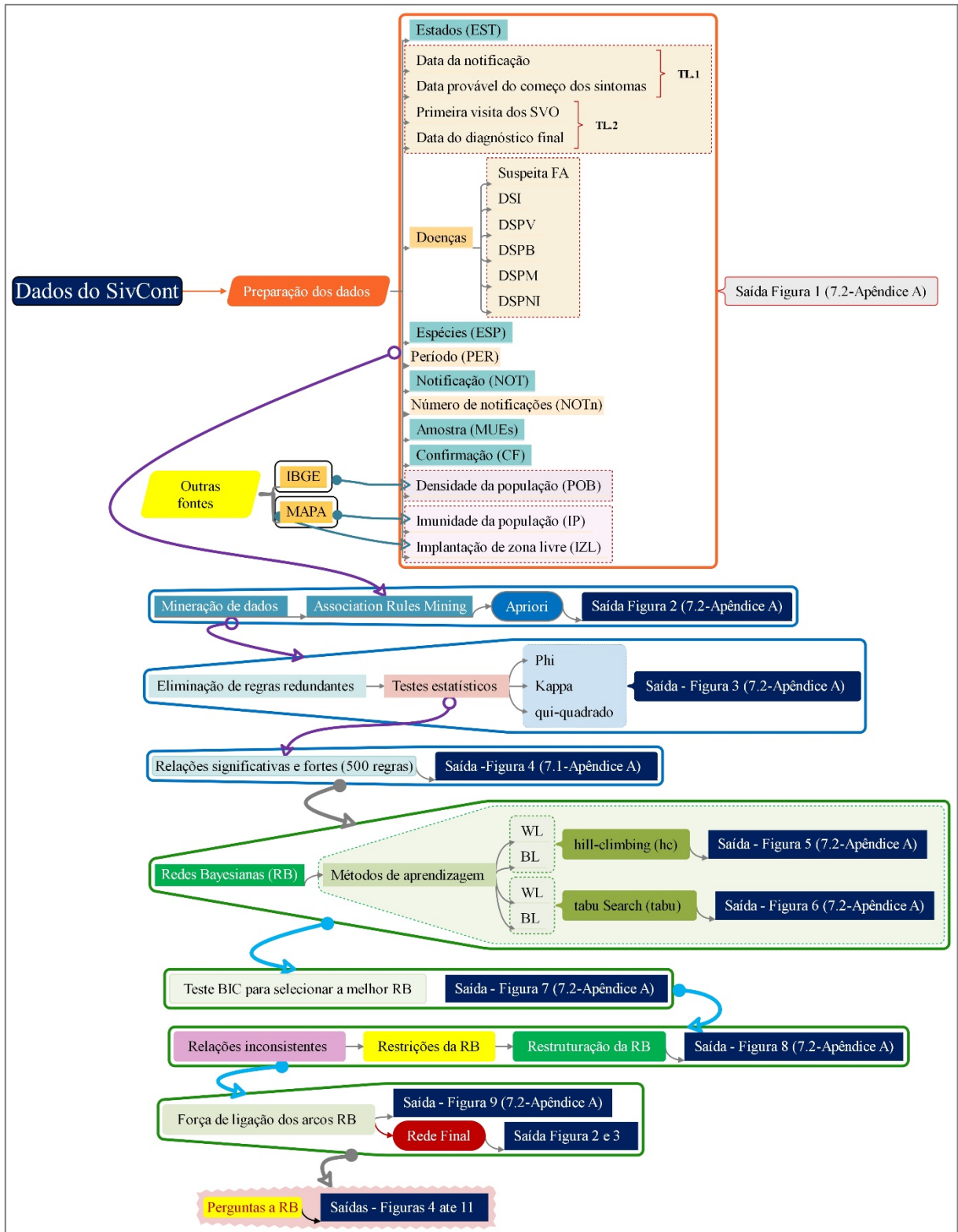


Figura 1: Fluxograma da preparação dos dados e implementação dos métodos de análises utilizados.

4.4.3. Análises com regras de associação (Association Rules Mining)

O método de *Association Rules Mining* foi descrito pela primeira vez por Agrawal *et al* (1993), e permite descobrir relações de interesse que se encontram ocultas em grandes bases de dados (Ibrahim *et al.*, 2016). A técnica surgiu na área de ciências da computação e vem sendo aplicada com sucesso para determinar a importância das variáveis que compõem o banco de dados e verificar se existe associação significativa e forte entre elas (Hahsler *et al.*, 2005).

O procedimento pode ser definido por $I = \{i_1, \dots, i_n\}$, que representa um conjunto de elementos distintos dentro de uma base de dados $\mathcal{D}$, onde cada transação T representa um conjunto de elementos tal que $T \subseteq I$. Uma regra de associação pode ser escrita na forma $R \Rightarrow L$, onde $R \subseteq I, L \subseteq I$ e $R \cap L = \emptyset$, e por sua vez R é chamada de antecedente ou regra da direita (*RHS*) e L de consequência ou regra da esquerda (*LHS*). Na aplicação do método foi utilizado o algoritmo *Apriori* (Hahsler *et al.*, 2005), que seleciona as regras de associação que superam um *support* e *confidense* mínimo de 0,03 e 0,9, respectivamente, que se calcula como:

$$Support = \frac{\text{número transações com } A \text{ e } B}{\text{Total de transações}} = P(A \cap B)$$

$$Confidense = \frac{\text{número transações com } A \text{ e } B}{\text{Total de transações com } A} = \frac{P(A \cap B)}{P(A)}$$

em todos os casos A e B são níveis de variáveis categóricas qualitativas independentes que representam o sistema de notificação da FA no Brasil. Ademais das medidas antes descritas, foi penalizado o *maxlen* (algoritmo *Apriori*) a no máximo cinco elementos em B por cada elemento em A para diminuir o número de regras geradas e aumentar a precisão dos resultados. O algoritmo também calcula o *lift* a partir das medidas anteriores como:

$$Lift = \frac{\text{confidense}}{\text{Confidense esperado}} = \frac{P(A \cap B)}{P(A) \times P(B)}$$

As regras repetidas e incongruentes foram eliminadas e as restantes foram avaliadas para corroborar se as associações encontradas foram fortes e significativas, utilizando o método de qui-quadrado (Liu *et al.*, 1999), *kappa* (Tan *et al.*, 2004) e *phi*, ambos implementados para determinar se existe independência e significância entre as regras. A estatística qui-quadrado determina a independência entre as regras LHS e o RHS. O valor crítico da distribuição qui-quadrado com 1 grau de liberdade (tabela de contingência 2×2) em $\alpha = 0,05$ é 3,84; valores qui-quadrados acima indicam que o LHS e o RHS não são independentes.

O teste *kappa* é definido como segue:

$$k(A \Rightarrow B) = \frac{P(A \cap B) + P(\bar{A} \cap \bar{B}) - P(A)P(B) - P(\bar{A})P(\bar{B})}{1 - P(A)P(B) - P(\bar{A})P(\bar{B})}$$

em que $\bar{A}$ e $\bar{B}$ são os complementares de A e B , respectivamente. Os resultados do teste de *kappa* encontram-se nos intervalos de $[-1, 1]$, zero indica independência.

Ainda foi aplicado o teste de *phi* (Tan *et al.*, 2004) para comprovar se as relações encontradas são fortes e que é definido como segue:

$$\phi(A, B) = \frac{P(A, B) - P(A)P(B)}{\sqrt{P(A)P(B)(1 - P(A))(1 - P(B))}}$$

com possíveis resultados de $[-1, 1]$ e zero quando A e B são independentes.

Foram escolhidas regras significativas em pelo menos dois dos três testes estatísticos aplicados. Os resultados permitiram selecionar as variáveis de maior importância para a construção da RB.

4.4.4. Criação da Rede Bayesiana

O banco de dados construído inicialmente foi analisado utilizando o método de Redes Bayesianas (RB) (Koski e Noble, 2011), método que pertence a aprendizagem de máquina (*Machine Learning*) (Buntine, 1991; Heckerman *et al.*, 1995; Friedman *et al.*, 1997; Friedman e Koller, 2000). O método tem sua origem no Teorema de Bayes (Stone, 2013), que permite calcular a probabilidade posterior a partir de dados de entrada que se encontram em um estado particular e pode ser representado por:

$$P(A|B) = \frac{P(A)P(B|A)}{P(B)}, \quad P(B) \neq 0$$

em que $P(A)$ é a distribuição a priori (não condicional) do parâmetro A , $P(B|A)$ é a função de probabilidade dos novos dados B dados os existentes A , e $P(A|B)$ a probabilidade a posteriori de A dado B .

A RB é representada por grafos acíclicos diretos (GAD), onde os nós representam variáveis aleatórias e os arcos expressam associações diretas. Na construção da RB somente foram utilizadas variáveis aleatórias qualitativas, aplicando uma distribuição multinomial na

base de dados $\mathcal{D}$. Na definição do método foi utilizada a sugerida por Seixas *et al.*, (2014), onde X_i é a i -ésima variável aleatória que contem r_i estados (níveis), sendo X_{ik} o k -ésimo estado da variável aleatória X_i . Dado que a RB tem um conjunto de nodos formados por variáveis aleatórias $X^{\mathcal{G}} = \langle X_1, X_2, \dots, X_n \rangle$, o par $\langle \mathcal{G}, \Theta \rangle$, onde $\mathcal{G}$ representa o GAD e Θ , a probabilidade condicional do conjunto de variáveis aleatórias $\Theta = \langle \theta_{ijk} : \forall ijk \rangle$ (Seixas *et al.*, 2014), chamada de tabela de probabilidade condicional (TPC), pode ser calculada como:

$$P(X|\theta) = \prod_{i=1}^n P(X_i | P_a(X_i), \theta_i)$$

onde $X = \langle X_1, \dots, X_n \rangle$ são as variáveis aleatórias que compõem o GAD e $\theta = \langle \theta_1, \dots, \theta_n \rangle$ são os parâmetros da RB, onde cada θ_i é o conjunto de parâmetros necessários para especificar a distribuição da variável X_i dado os parentes $P_a(X_i)$, e θ_{ijk} é chamado de probabilidade conjunta que pode ser escrita como:

$$\theta_{ijk} = P(X_i = x_i^k | P_a(X_i) = p_i^j)$$

Onde os p_i^j representam os parentes de P_a do conjunto de nós de X_i para $\mathcal{G}$ e p_{ij} a j -ésima combinação dos nodos parentes de X_i .

Na construção da RB foram empregados métodos de aprendizagem (MAP) que estão na categoria de métodos aprendizagem estrutural baseada em pontuação (*score-based structure learning*). Os métodos atribuem um score (pontuação) a cada candidato a formar a RB, a qual descreve quão bem a RB descreve os dados $\mathcal{D}$ que assumem a estrutura $\mathcal{G}$ (Margaritis, 2003), que se definem como:

$$P(\mathcal{B}|\mathcal{D}) = P(\mathcal{G}, \Theta|\mathcal{D}) = P(\mathcal{G}|\mathcal{D}) \times P(\Theta|\mathcal{G}, \mathcal{D})$$

onde $P(\mathcal{B}|\mathcal{D}) = P(\mathcal{G}, \Theta|\mathcal{D})$ representa o aprendizado, em que $\mathcal{B} = (\mathcal{G}, X)$ é a RB resultante do método de aprendizado, e $P(\mathcal{G}|\mathcal{D})$ a estrutura de aprendizado que consiste em encontrar o GAD de $\mathcal{G}$ que codifica a estrutura de associação dos dados. Assim, $P(\Theta|\mathcal{G}, \mathcal{D})$ representam os parâmetros do aprendizado, que consistem em estimar o parâmetro Θ dado $\mathcal{G}$ obtido da estrutura de aprendizado.

Na aplicação dos métodos de aprendizagem foram empregados dois algoritmos, sendo *hill-climbing* (hc) e *tabu Search* (tabu) (Scutari e Denis, 2014). O algoritmo hc é uma técnica de otimização, onde em cada etapa fixa um nó e seleciona dos candidatos possíveis (nós

vizinhos que possam ter uma relação direta) aqueles que tenham o melhor escore, o que permite criar uma RB que maximize a relação entre os nós que a formam (Margaritis, 2003; Russell e Norvig, 2009). Por outra parte o método tabu é considerado um método de pesquisa local que utiliza a estrutura de memória adaptativa e exploração responsiva (Glover e Laguna, 1999). A estrutura de memória faz referência a quatro dimensões, sendo recência, frequência, qualidade e influência. Está baseado em métodos de pesquisa de vizinhos até que um critério de finalização seja atendido (Glover, 1990; Glover *et al.*, 1993).

4.4.4.1. Restrições parciais na RB

Para cada MAP foram construídas quatro RB, onde os nós foram representados pelas variáveis selecionadas pelo método *Apriori*. Seguindo o fluxo de trabalho do sistema de notificação e vigilância de doenças vesiculares, assim como a evolução da doença, implantaram-se restrições parciais aos algoritmos de aprendizagem em forma de lista de arcos obrigatórios (WL) e arcos não permitidos (BL) durante a aprendizagem:

- i. $WL = (EST \rightarrow ESP, ESP \rightarrow TL.1, ESP \rightarrow EF, EF \rightarrow NOT, TL.1 \rightarrow NOT, TL.1 \rightarrow TL.2, TL.2 \rightarrow CF, NOT \rightarrow TL.2)$
- ii. $BL = (CF \rightarrow TL.2)$

Em todos os MAP a primeira RB foi criada utilizando apenas WL e BL. Para os outros casos foram acrescentados diferentes níveis de reinício (0,5,20,50) e perturbações (0,10,25,60) combinados, referindo-se ao número de reinícios aleatórios que a rede vai ter, assim como inserir, remover e reverter um arco em cada reinicialização aleatória, respectivamente. Os valores de reinício e perturbações mostrados foram adicionados até não se observar modificações na rede. A comparação das redes resultantes utilizou o método *Structural Hamming Distance* (SHD) (Tsamardinos *et al.*, 2006), que compara as estruturas das RB e mede o número de arcos coincidentes e não coincidentes. Foram calculados os Critérios de Informação Bayesianos (BIC) (Schwarz, 1978; Burnham e Anderson, 2004) para decidir qual foi a melhor RB:

$$BIC(\mathcal{G}|\mathcal{D}) = \sum_{i=1}^p \left[\log P(X_i | \prod X_i) - \frac{|\Theta_{X_i}|}{2} \log n \right]$$

4.4.4.2. Ajustes finais da Rede Bayesiana

A RB com menor BIC passou por uma análise de consistência, que visa verificar a existência de conexões entre nós que contradiz o fluxo do sistema de notificação e vigilância assim como aspectos relacionados com a doença (FA). Os arcos inconsistentes foram removidos e acrescentados outros de acordo com os critérios antes estabelecidos. A RB resultante deste processo foi avaliada para medir a força dos arcos utilizando o método de permutação de Monte Carlo (Scutari e Denis, 2014), que estima se as relações formadas entre os nós da RB são independentes.

A rede final permitiu calcular as probabilidades conjuntas, marginal e condicional, de acordo com o tipo de pergunta a ser respondida no estudo.

4.4.5. Software e pacotes de análises

Todas as análises foram realizadas com o programa estatístico R-3.5.1 (**R Core Team**, 2018), e foram utilizados os pacotes Tidyverse (Wickham, 2017), Igraph (Csardi e Nepusz, 2006), bnlearn (Scutari, 2010), gRain (Højsgaard, 2012), Rgraphviz (Hansen *et al.*, 2018), ggparallel (Hofmann e Vendettuoli, 2013). Para a visualização das saídas do método Apriori utilizou-se o programa Gephi 0.9.2 (Bastian *et al.*, 2009).

4.5. RESULTADOS

4.5.1. Compreensão dos dados

Na Figura 1 do Apêndice, é mostrado o arranjo em coordenadas paralelas das variáveis do banco de dados e seus níveis. Em virtude de favorecer uma melhor visualização do gráfico foram escolhidas oito variáveis com um total de 34 níveis. Dentre os resultados destacam-se as doenças com sinais similares à FA (DSI), notificadas (NOT) com mais frequência pelos proprietários (Pro) e terceiros (Ter). Ademais, observa-se que o *timeliness-2* (TL.2) sugere que os SVO têm mais probabilidade de resolver uma suspeita de síndromes vesiculares nas primeiras vinte quatro horas após ser notificada, e que mais da metade das suspeitas notificadas recebem diagnóstico laboratorial (CF) negativo.

4.5.2. Mineração de dados (algoritmo Apriori)

O método Apriori resultou em um total de 21.247 regras iniciais, as quais foram filtradas para eliminar as redundantes ou repetidas, obtendo no final 920 regras (Apêndice Figura 2). A aplicação dos testes estatísticos (Apêndice Figura 3) permitiu selecionar as regras significativas e fortes, resultando em 588 regras e que se mostram em forma de grafo (Apêndices Figura 4). Os resultados evidenciaram que todas as variáveis analisadas são de importância e permaneceram para a construção da RB.

4.5.3. Aplicação de métodos de aprendizagem (hc e tabu)

No processo de obtenção da RB foram geradas oito redes como resultados da aplicação do método de aprendizagem (Apêndices na Figuras 5 e 6). A comparação das redes bayesianas pelo BIC seleciona a RB d como melhor (BIC= -39.079) pelo método de aprendizagem *hill-climbing* (Figura 7 Apêndice). Entretanto, a RB d apresentou relações entre nós que eram incompatíveis com o funcionamento do sistema de vigilância da FA no Brasil, assim como as outras RB

Desta forma, a rede recebeu restrições para adaptá-la ao fluxo de trabalho do sistema de notificações e vigilância de doenças vesiculares, cujas modificações se observam na Figura 8 dos Apêndices, e mostra a RB antes de ser modificada (RB-a) e após as modificações (RB-b). A nova RB manteve quatorze dos vinte e dois arcos originais, sendo nove impostos pelas restrições (WL e BL) e quatro acrescentados pelo método *hc*, sendo acrescentados doze novos arcos (Figura 8 Apêndices).

4.5.4. Rede Bayesiana final

A RB final tem treze nós, setenta e nove níveis e vinte e seis arcos para descrever o comportamento probabilístico dos dados observados (Figura 2). O valor de BIC desta rede foi superior (-108.683,9) ao da RB da Figura 8-a dos Apêndices (-39.079), mas a aplicação do método de permutação de Monte Carlo mostrou que só um arco (ESP→IP) não foi significativo ($P < 0,01$), porém foi mantido dada a importância na compreensão do fenômeno estudado (Figura 8 Apêndice), descrevendo a relação das espécies susceptíveis a FA e a imunidade da população bovina e bubalina vacinadas.

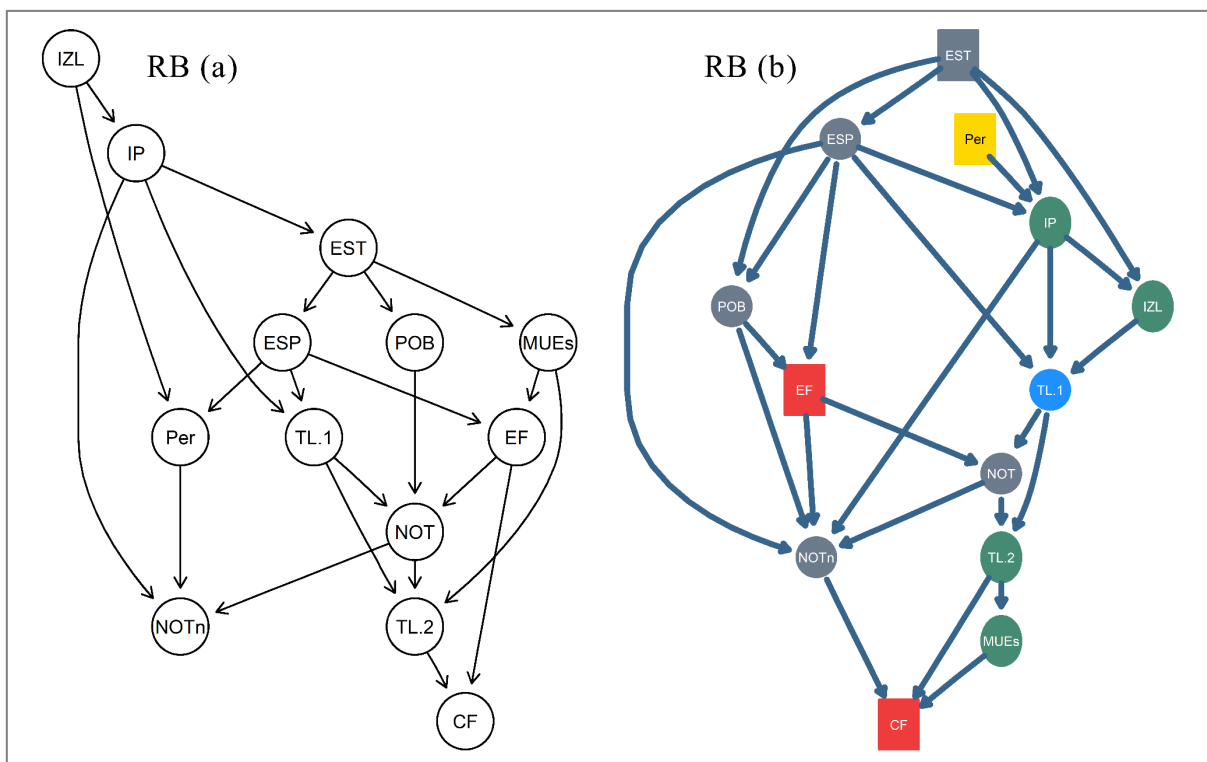


Figura 2: Melhor rede bayesiana (BIC= -39.079) pelo método de aprendizagem *hill-climbing* (Figura 2-a). Rede bayesiana final (BIC= -108.683,9) obtida após as restrições e que descreve o sistema de notificação e vigilância de síndromes vesiculares do Brasil (Figura 2-b). As variáveis empregadas são estados da federação (EST), doenças (EF), espécies susceptíveis (ESP), população (POB), quem notifica aos SVO (NOT), número de notificações (NOTn), tempo que demora em notificar os SVO (TL.1), tempo que demoram os SVO em esclarecer uma suspeita (TL.2), período (Per), imunidade da população (IP), Introdução de zonas livres (IZL), coleta de amostras (MUEs) e confirmação (CF). Foram destacados cinco grupos de nós classificados por cores onde a cor verde foi para os nós que dependem do SVO, o tempo de notificação (TL.1), em amarelo os períodos de tempo, em vermelho as síndromes vesiculares e sua confirmação e em cinza os que não dependem do SVO, do tempo e período.

O cálculo das probabilidades marginais através da rede (Figura 3) mostrou a existência de diferenças nas probabilidades encontradas nas categorias de variáveis como estado (EST), espécie (ESP), número de notificações (NOTn), processos vesiculares (EF), população (POB), *timeliness-2* (TL.2) e amostragem (MUEs), entre outras. Em relação aos estados, destacaram-se Santa Catarina (SC), Paraná (PR), Pará (PA) e Minas Gerais (MG) por apresentar as maiores probabilidades. Além disso, os processos vesiculares (EF) mais notificados foram as doenças

com sinais iguais (DSI), seguido de doenças com sinais parecidos de origem viral (DSPV) e não infecciosas (DSPNI). Outro nó com resultado desigual foi o *timeliness-2* (TL.2), no qual existe uma probabilidade de 75,8% que as notificações aos SVO sejam resolvidas em menos de um dia ($\leq 1d$). Por outro lado, observou-se que o nó confirmação (CF) apresenta valores de probabilidades próximos de 42,8% para eventos descartados (F) no laboratório e 57,2% para eventos confirmados (V). Quando teve suspeita de surto de FA, nem sempre houve coleta de amostras (MUEs), sendo maior a probabilidade de não ter coleta de material (F= 77,7%) em respeito à probabilidade de coleta (V= 22,3%).

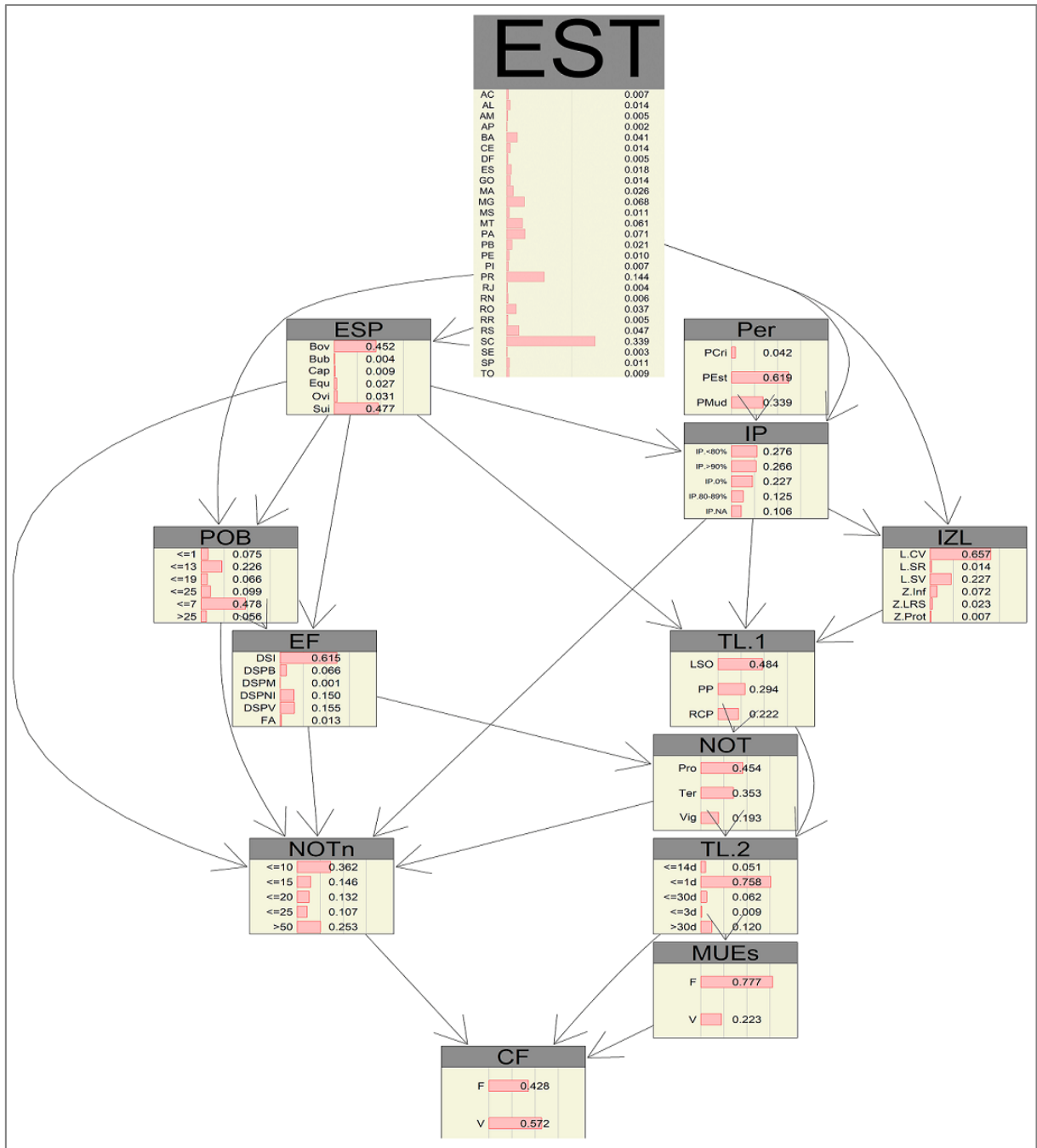


Figura 3: Rede Bayesiana do sistema de notificação para síndromes vesiculares para o sistema de vigilância da FA, com a probabilidade de ocorrências para diferentes níveis em cada nó. As variáveis presentes são estados da federação (EST), doenças (EF), espécies susceptíveis (ESP), população (POB), quem notifica a os SVO (NOT), número de notificações (NOTn), tempo que demora em notificar os SVO (TL.1), tempo que demoram os SVO em esclarecer uma suspeita (TL.2), período (Per), imunidade da população (IP), introdução de zonas livres (IZL), coleta de amostras (MUEs) e confirmação (CF).

4.5.5. Cenários estudados com a Rede Bayesiana

O primeiro resultado obtido refere-se às probabilidades condicionadas para que um grupo específico de processos vesiculares (EF) sejam notificados (NOT) pelos diferentes componentes do sistema de notificação (Figura 4-a). Evidencia-se que as EF mais notificadas (NOT) são doenças com sinais iguais (DSI) e são apresentadas em primeiro lugar por terceiros (Ter-68,5%), seguido de proprietários (Pro-60,7%) e vigilância (Vig-50%). Também se observa que DSPV e DSPNI destacam-se em respeito a DSPB, DSPM e FA. Entretanto, nos processos vesiculares DSPV e DSPNI os SVO têm realce (Vigilância - Vig) sobre os outros tipos de notificações, com valores de 20,1% e 17,4% , respectivamente.

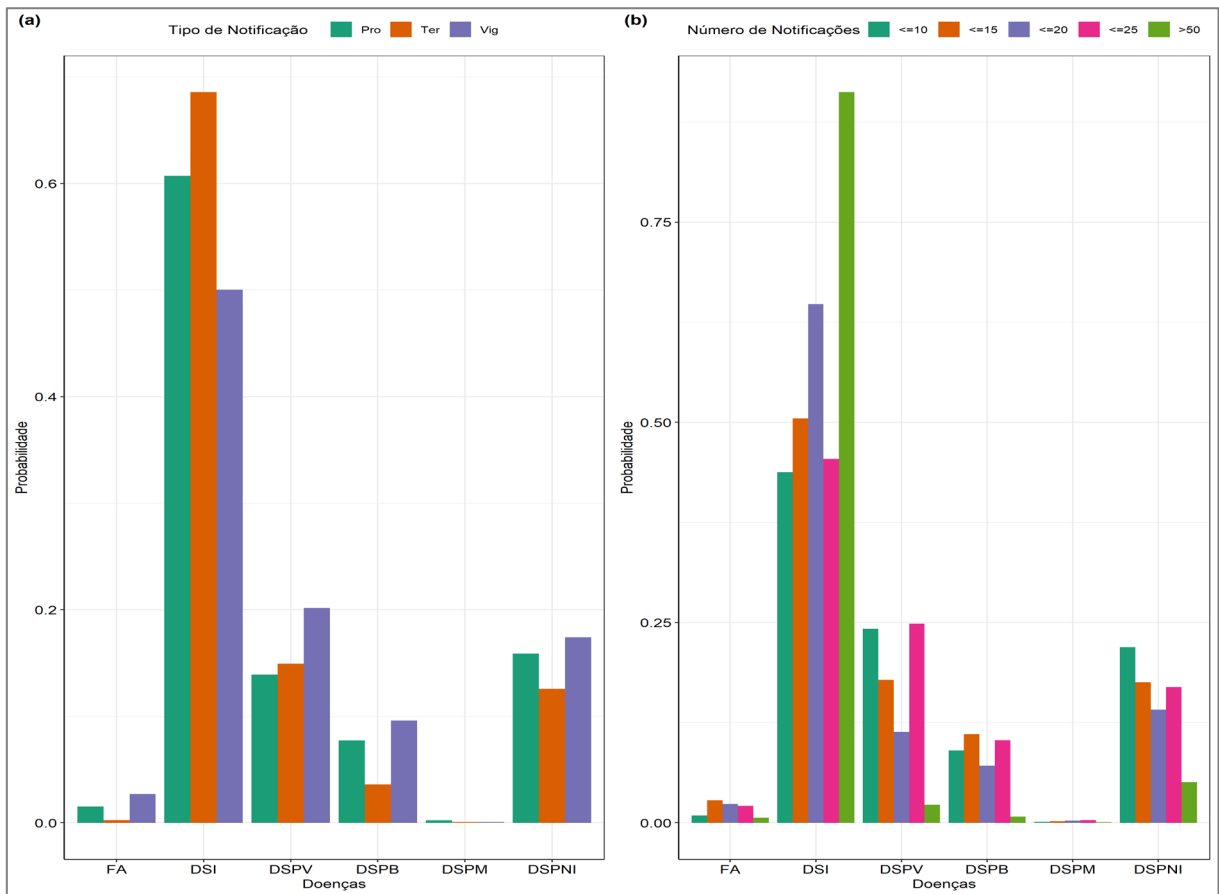


Figura 4: Probabilidade condicional de notificar (NOT) dado um grupo específico de processos vesiculares [$P(EF \mid NOT)$] (Figura 4-a), assim como a probabilidade de ter número específico de notificações (NOTn) em um grupo específico processo vesicular [$P(EF \mid NOTn)$] (Figura 4-b). As cores das barras representam as origens das notificações (Figura a) e número de notificações (Figura b).

Os resultados (Figura 4-b) para processos vesiculares (EF) de receber diferentes números de notificações (NOTn), não diferem do observado na Figura 4-a, resultando que nas DSI as maiores probabilidades foram para > 50 notificações (91,2%), assim como ≤ 20 (64,4%), e outros processos vesiculares (EF) como DSPV, DSPB, DSPM e DSPNI apresentaram uma menor probabilidade ($\leq 24,2$) e um menor número de notificações (NOTn).

A Figura 5 mostra em destaque os estados de SC (15%) e PR (5%). Observou-se que em todos os períodos o número de notificações (NOTn) foi baixo, predominado entre ≤ 10 e ≤ 15 , existindo algumas ressalvas para os estados de PR e SC. A respeito destes estados, se notou que durante os Períodos PCrit e PMud o comportamento foi similar, com o número de notificações (NOTn) oscilando em sua maioria entre ≤ 10 , ≤ 15 , > 50 e mantendo-se esse comportamento para todas as origens das notificações (NOT). Porém, o estado de SC durante o período PEst teve um aumento do NOTn (> 50), com destaque para aquelas feitas por Pro e Ter, sendo que aumento similar foi observado no estado do PR quando a notificação foi feita por terceiros (Ter).

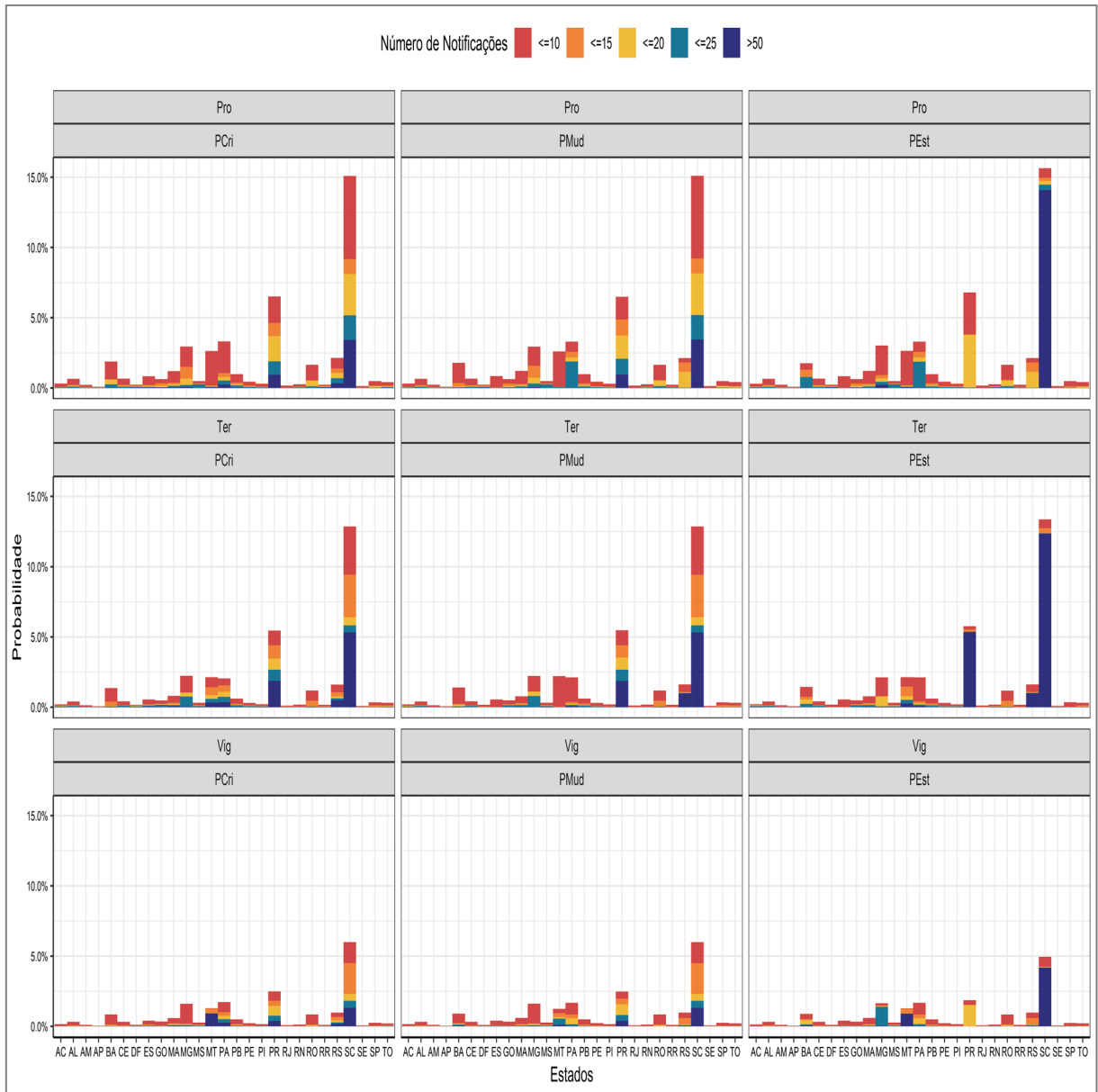


Figura 5: Probabilidade conjunta por Estados (EST), origem das notificações (NOT) e número de notificações (NOTn), dado os períodos (PCri, PMud, PEst) $[P(EST, NOT, NOTn \mid Per)]$. As cores representam o número de notificações e cada subfigura representa a combinação entre o nível da variável, período (Per) e origem das notificações (NOT).

Os resultados apresentados na Figura 6 evidenciaram que as suspeitas de FA e DSPM são eventos com baixa probabilidade para todos os períodos, com doenças vesiculares como DSPV e DSPB com comportamento similar (2,5%), não se observando variações nas probabilidades para origem da notificação (NOT), período (Per) ou ainda na população (POB). Por outro lado, se destacaria que no caso de DSI as notificações foram feitas em estados com

populações entre sete e treze milhões de animais e se manteve um padrão para todos os períodos (Per). Analogamente, para a origem da notificação (NOT) foi constatado que, quando a notificação é feita pelo proprietário (Pro) ou terceiros (Ter), houve maior probabilidade de acontecer (até 15%) em estados com tamanho da população de sete milhões.

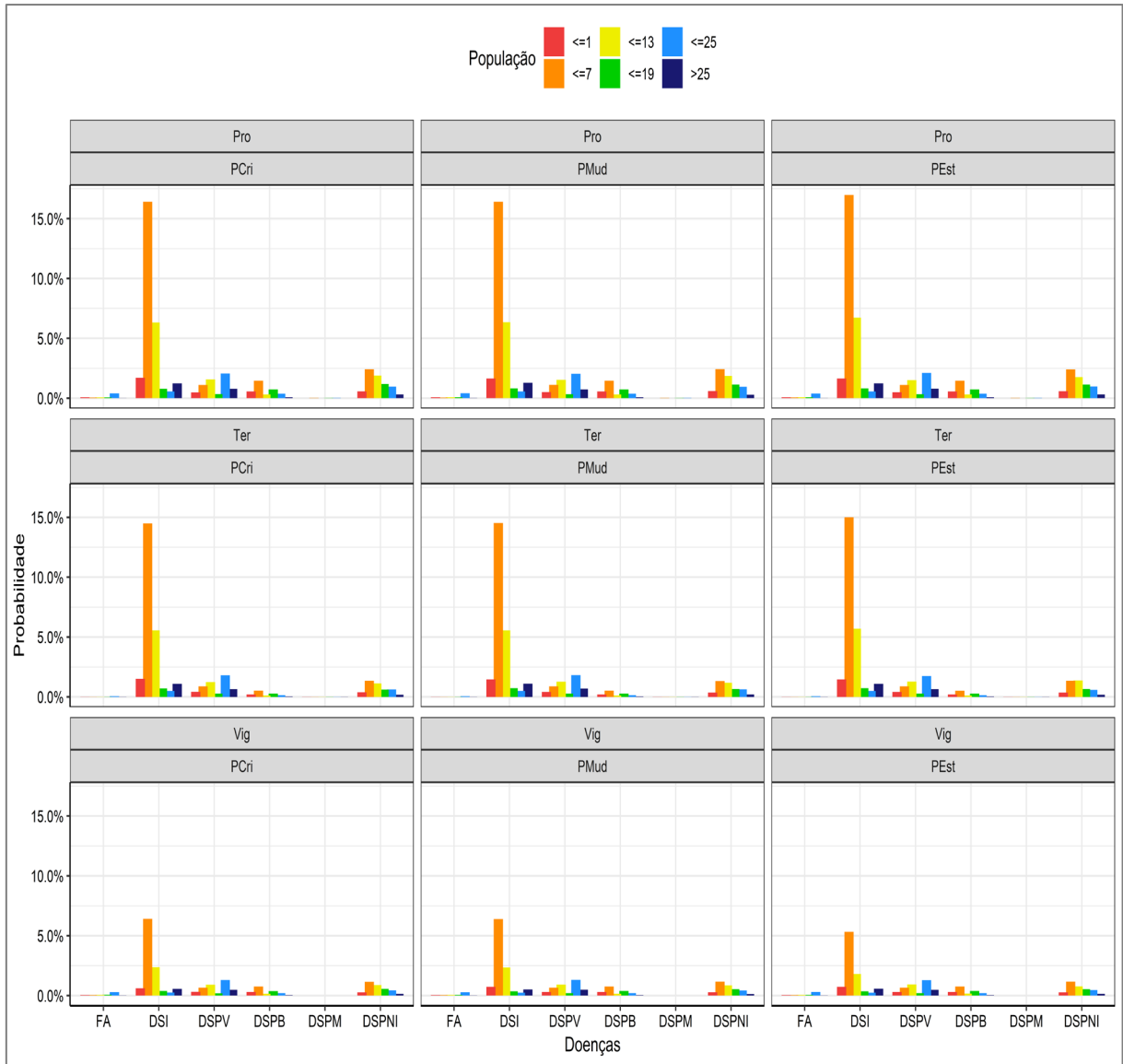


Figura 6: Probabilidade conjunta para os processos vesiculares (EF), origem das notificações (NOT) e a população susceptível por estado (POB) dado os períodos (PCri, PMud, PEst) [$P(EF, NOT, POB | Per)$]. As cores representam o tamanho da população. As subfiguras representam as combinações possíveis dos níveis das variáveis origem das notificações (NOT) e período (Per).

Outros resultados (Figura 7) mostram que durante o período crítico (PCri) não foram constatados resultados relevantes ($\leq 0,8\%$.) em função do *timeliness-1* (TL.1), a imunidade da população (IP) ou a introdução de zonas livres (IZL). Porém, durante o período de mudanças (PMud) sobressaíram-se os estados livres com vacinação (L.CV) e imunidade da população IP $> 90\%$, IP 80 – 90% e IP $< 80\%$, com valores de probabilidade próximo 5% – 7% em todos os *timeliness-1* (TL.1). No período de estabilidade (PEst) se observou um incremento das probabilidades com destaque de IZL para L.CV e L.SV. Estes resultados coincidem com os níveis de imunidade da população (IP) para o vírus da FA $> 90\%$, $< 80\%$ e 0% no caso de Santa Catarina (SC).

Em relação a variável *timeliness-1*, observou-se para imunidade $> 90\%$ em estados L.CV probabilidades de 27,5%, 20,2% e 13,6% quando as notificações são feitas no RCP ($> 6 - 16$ dias), PP (> 16 dias) e LSO (0 – 6 dias) respectivamente. Além disso quando a imunidade foi $< 80\%$, os valores das probabilidades foram iguais a 10,4% no primeiro e terceiro níveis de *timeliness-1* (LSO e PP). Notasse que os níveis L.SV apresentaram probabilidades de 26,5% e 22% quando o *timeliness-1* foi LSO e RCP, respectivamente.

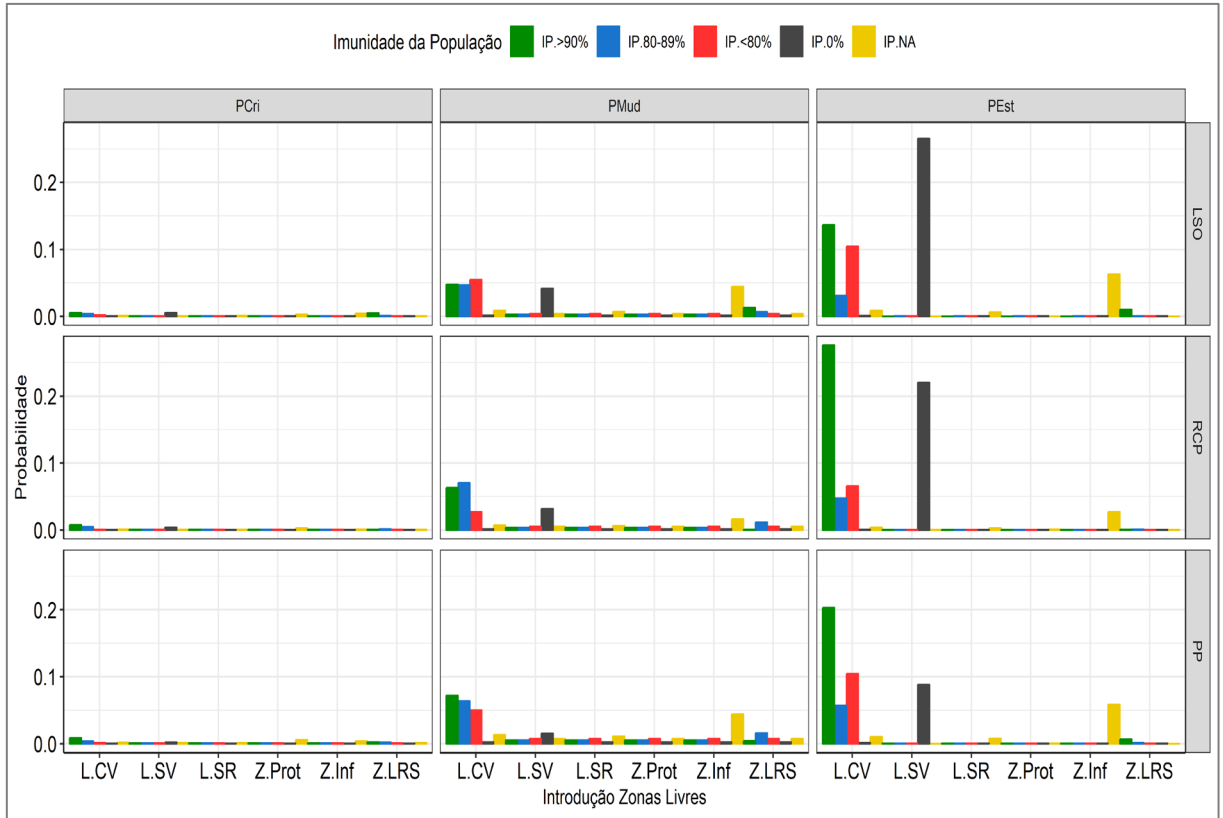


Figura 7: Probabilidade conjunta de ser observada uma determinada porcentagem de imunidade da população (IP), com os níveis da introdução de zonas livres (IZL) por período (Per), dado o *timeliness-1* (TL.1) [$P(IP, IZL, Per | TL.1)$]. As cores representam a imunidade da população e os subfiguras as combinações dos níveis das variáveis período (Per) e *timeliness-1* (TL.1).

Por outro lado (Figura 8), mostrou-se que para todas as categorias do TL.1 e do TL.2 com exceção da atenção às suspeitas pelos SVO em até vinte quatro horas ($TL.2 \leq 1d$), e sem importar os processos vesiculares notificados (EF) ou estados envolvidos (EST), as probabilidades encontradas foram abaixo de 3,3%, sendo que o mais provável é que os SVO intervenham uma vez notificados em até 24 horas ($TL.2 \leq 1d$). Entretanto, o *timeliness-1* (TL.1) demonstrou demora nas notificações, com maior destaque para LSO e PP que alcançaram valores de probabilidades acima de 15% em alguns estados (MG, PA, PR e SC). Os estados de MG e PA tiveram a maior probabilidade de notificar síndromes vesiculares como suspeitas de FA, com probabilidades 9,7% e 5,7%, e doenças com DSPM com probabilidades 5,8% e 5,3%, respectivamente. Denota-se o estado de MG com probabilidade de 5,9% de notificar doenças com sinais parecidos de origem viral (DSPV) e o estado do PA para doenças

com sinais parecidos de origem bacteriana (DSPB) com probabilidade de 6,2%. Ainda, o estado de SC sobressaiu nas doenças com DSI, apresentando a maior probabilidade de acontecimentos (20,6%).

Comportamento similar foi observado ainda no TL.1 na categoria de protegido ou portador (PP). O estado de MG apresentou probabilidade de 10,1% para as suspeitas de FA, e 5% para doenças com DSPV e DSPM. Também os estados de SC e PR tiveram destaque para doenças com sinais idênticos à FA (DSI), com probabilidades de 14,5% e 9,78% respectivamente; observando-se ainda que doenças DSPNI tiveram destaque no estado de PR com probabilidade de 6,1%. De maneira oposta, o estado do PA apresentou probabilidade inferior à 4,5% na categoria de protegido ou portador (PP) para os diferentes processos vesiculares observado anteriormente na categoria de LSO.

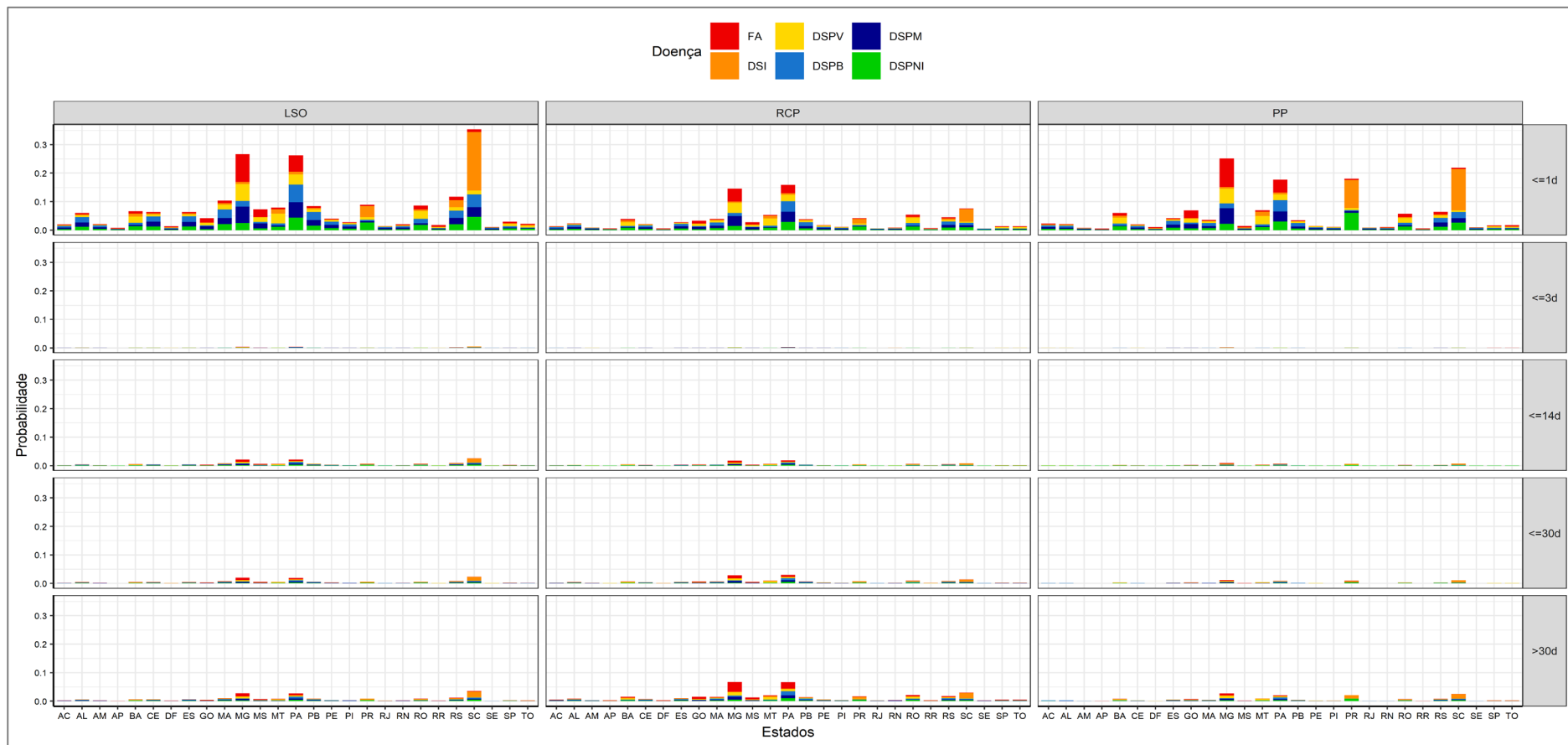


Figura 8: Probabilidade conjunta para os estados (EST) e *timeliness* (TL.1, TL.2) dado os processos vesiculares (EF) notificados no programa de vigilância da FA no Brasil [$P(EST, TL.1, TL.2 | EF)$]. As cores representam os processos vesiculares e os subfiguras as possíveis combinações entre os *timeliness*.

Em relação às espécies envolvidas nos eventos notificados (Figura 9) se sobressaíram os bovinos (Bov) como presentes em todos os processos vesiculares notificados (EF) e os períodos (Per). Também se notou que a espécie suína (Sui) foi a responsável pela maioria das notificações de doenças com sinais iguais (DSI) em todos os períodos (Per) seguida pelos bovinos. Em relação ao número de suspeitas de doenças com sinais iguais (DSI) notificadas e confirmados no laboratório (CF-V) para as espécies bovinas e suínas somadas apresentaram uma probabilidade de 53,2% nos períodos críticos e de mudanças, diminuindo no período de estabilidade (39%). Em contrapartida, o número de notificações de DSI descartadas (CF-F) no laboratório teve um amento gradativo do período crítico ao período de estabilidade e valores de 66,5%, 67,3% e 76%, respectivamente. Cabe ressaltar que o número de notificações de doenças com sinais iguais que tiveram equinos afetada é baixo, sendo dos eventos investigados e descartados em todos os períodos e entre dois a três por cento do número de casos confirmados em todos os períodos.

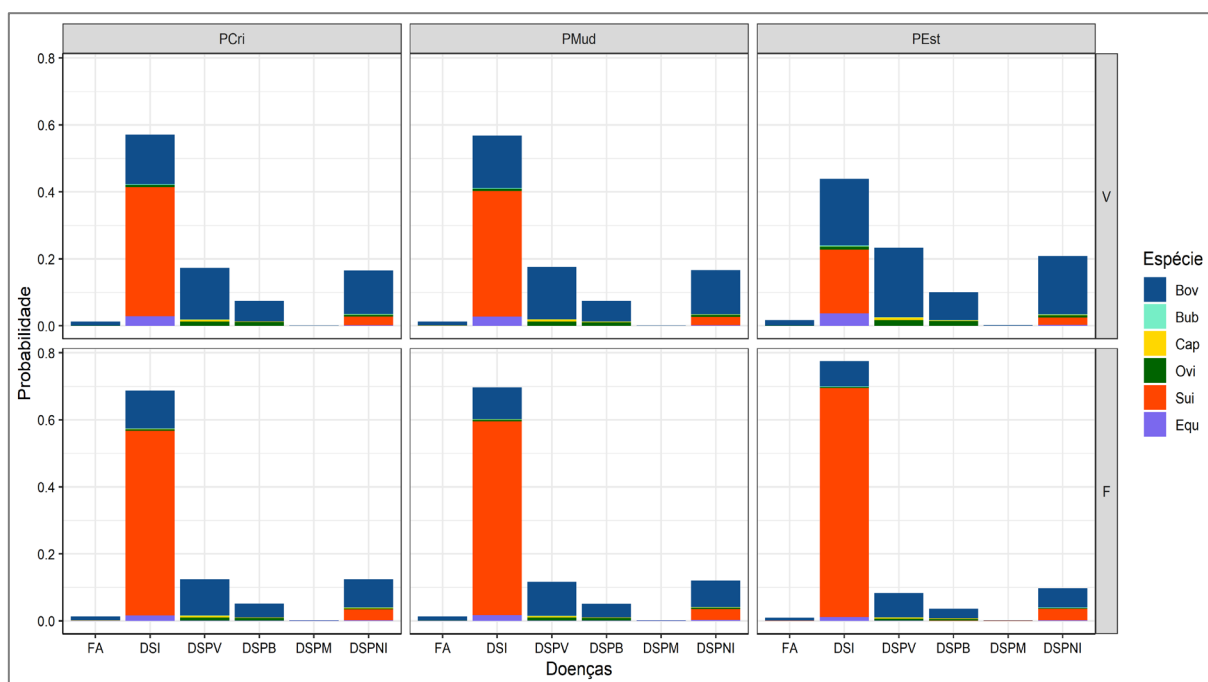


Figura 9: Probabilidade conjunta para as espécies susceptíveis (ESP) serem afetadas por um grupo de doenças vesiculares (EF), dado os períodos (Per) analisados e se houve confirmação (CF) $[P(ESP, EF | Per, CF)]$. As cores representam as espécies envolvidas nos eventos notificados e as subfiguras as combinações possíveis entre as variáveis período (Per) e confirmação (CF).

Em relação à coleta de amostragens (MUEs) e a confirmação de doenças vesiculares (CF) (Figura 10), observou-se que suas notificações como FA e DSPM seriam eventos de baixa probabilidade ($\leq 0,6\%$) de confirmação ou descartados por exames no laboratório ou ainda por avaliação clínico-epidemiológica. Entretanto, o estado de SC mostra-se com o maior número de notificações de DSI descartadas e confirmadas, e valores de CF-V e MUEs-V 16%, CF-V e MUEs-F 14,9%, CF-F e MUEs-V 39,7% e CF-F e MUEs-F 53,3%. Também ficou demonstrado que doenças com sinais parecidos de origem viral, bacteriana e não infecciosa (DSPV, DSPB, DSPNI) são eventos com baixa probabilidades de ocorrência ($\leq 7\%$) e apresentam maiores porcentagens de diagnóstico positivo nos estados de MG, MT, PA, PR, RO, RS e SC.

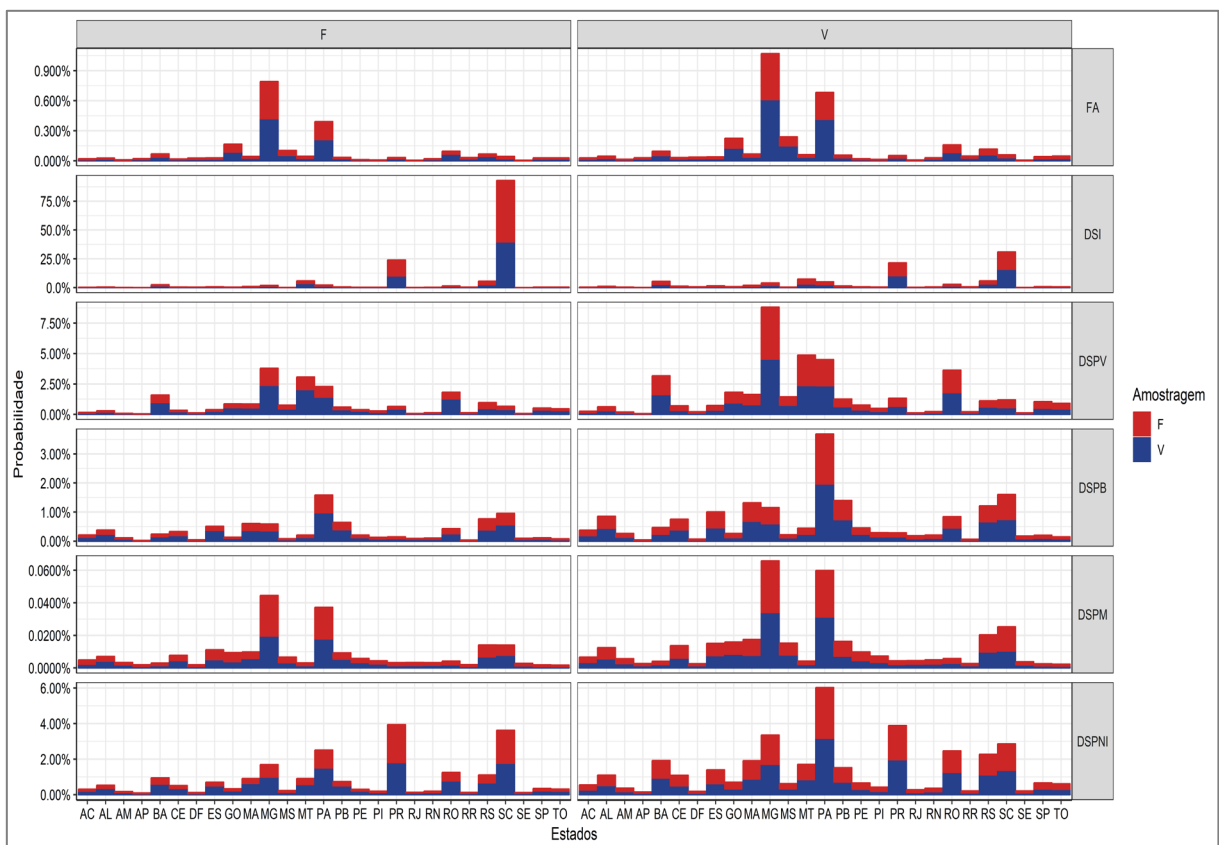


Figura 10: Probabilidade que os estados do Brasil (EST) sejam afetados por um grupo específico de doenças vesiculares (EF) dado que teve amostragem (MUEs) e investigação no laboratório (CF) $[P(EST, EF | MUEs, CF)]$. As subfiguras descrevem as possíveis combinações entre as classes das variáveis e as cores correspondem ao fato de ter amostragem ou não.

Outro aspecto importante analisado foi a probabilidade de ter casos notificados e positivos de FA por estado (Figura 11) sendo que a probabilidade é baixa em todos os estados, podendo ir desde menos que 1% até 9%. Ao analisar os cenários de cada *timeliness*, comprovou-se que os maiores valores de probabilidades são observados em nas categorias de LSO, PP do *timeliness-1* e quando o *timeliness-2* é igual $\leq 1d$. Nas categorias antes mencionadas (LSO e PP) destacam-se os estados de MG (9,2% – 9,6%) e PA (5,9 – 4,7%) com a maiores chances de ter diagnóstico positivo para FA. Por outro lado, as probabilidades totais de Brasil ter diagnóstico positivo de FA são de 32,1%, 14% e 26,3% para LSO, RCP e PP e TL.2 sendo $\leq 1d$ em todos os casos.

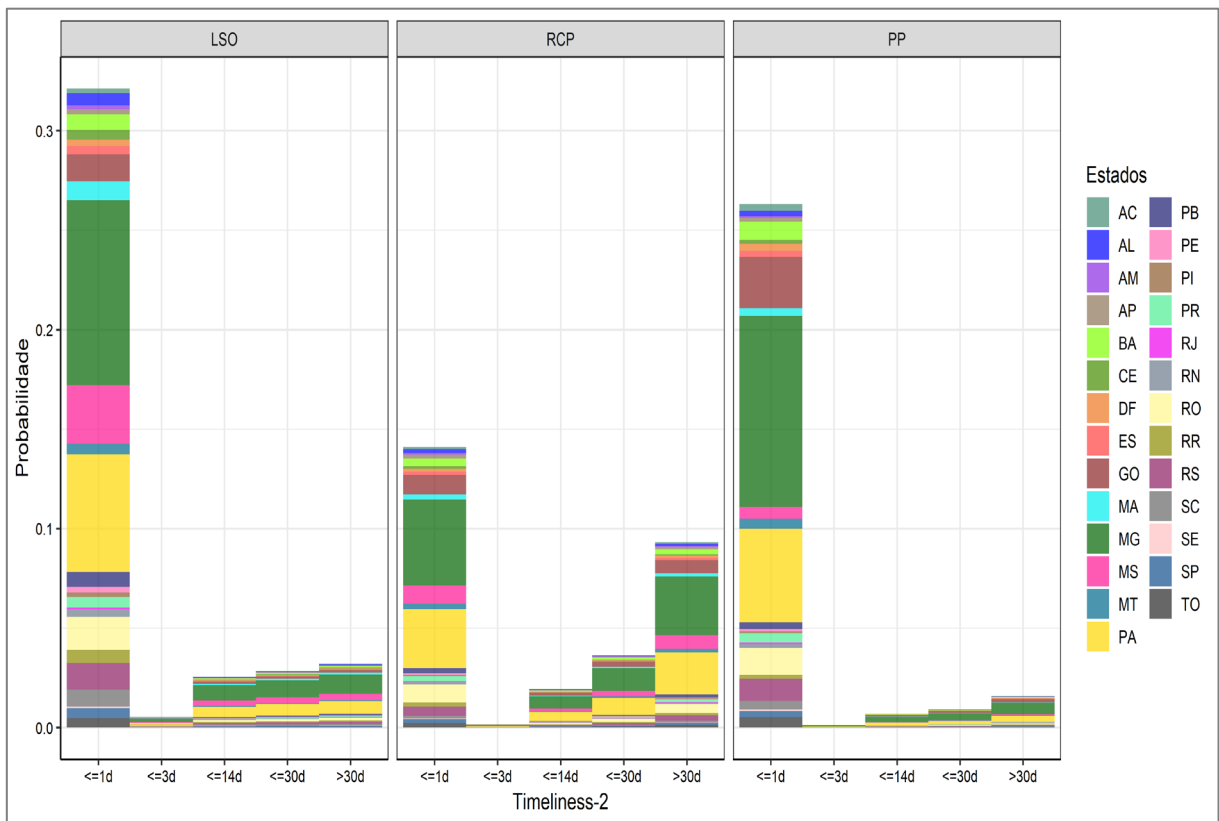


Figura 11: Probabilidade conjunta dos estados (EST), conforme o desempenho dos *timeliness*, dado que existe confirmação positiva para a FA [$P(EST, TL.1, TL.2 \mid CF = V, EF = FA)$]. As cores correspondem aos estados. As subfiguras representam os níveis da variável TL.1.

4.6. DISCUSSÃO

Os resultados encontrados na Figura 5-a mostram que de todos os processos vesiculares (EF), tem maior probabilidade de ser notificadas as doenças com sinais iguais à FA (DSI), sendo notificadas com maior probabilidade por terceiros, proprietários e pelos SVO. Esses resultados estão de acordo com a frequente resposta positiva encontrada em outras pesquisas sobre a doença no Brasil.

O vírus da EV foi isolado pela primeira vez no estado de Alagoas em 1964 em equinos doentes (Andrade et al 1964) citado por (Federer *et al.*, 1967; Cartwright e Brown, 1972), e desde então e até os anos noventa são descritos eventos de tipo epidêmicos na região Sul (Inzaurrealde, 1997) e endêmicos nas regiões Nordeste e Sudeste (Subtipo Indiana-3) (Inzaurrealde, 1997; Letchworth *et al.*, 1999). Além disso, desde 2004 a 2014 foram confirmados um total de 195 focos, sendo 167 na região Nordeste, 16 no Centro-oeste e 6 no Norte e Sudeste do país (Figura 12). A partir de 2015 o MAPA deixou de registrar em seu site e de notificar à OIE as novas ocorrências da doença devido à retirada da lista de enfermidades de notificação obrigatória da OIE (OIE, 2018e; c). Contudo, eventos continuam a acontecer e são recolhidos no SivCont como parte do programa de vigilância de síndromes vesiculares, onde os alvos principais são a FA e EV (PANAFTOSA, 2018).

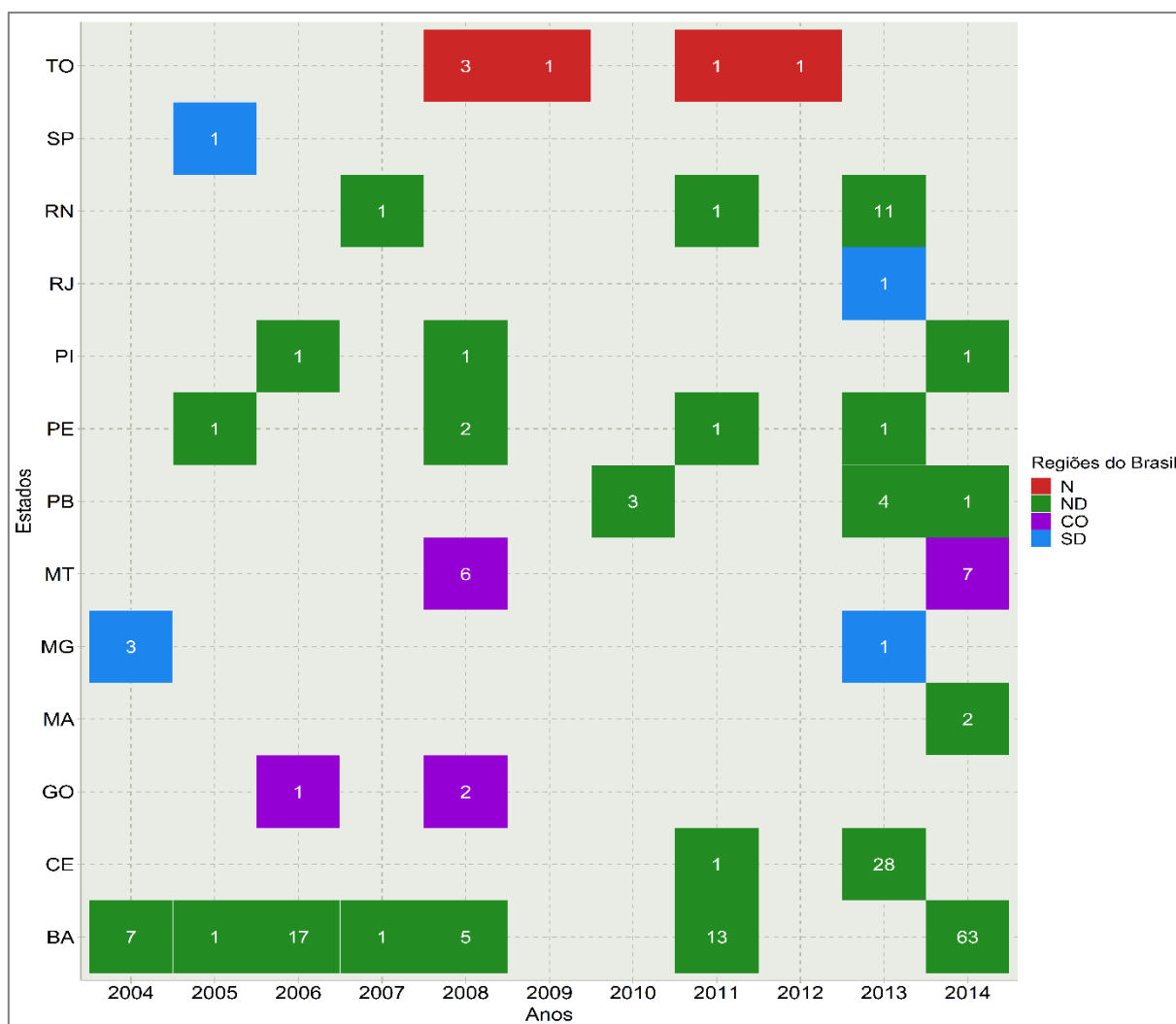


Figura 12: Número de focos de Estomatite Vesicular por estados no período de 2004 – 2014. Os valores nas células representam o número de focos por ano e as cores a região do Brasil que pertence cada estado sendo Norte (N), Região Nordeste (ND), Centro oeste (CO) e sudeste (SD) (MAPA, 2018b).

Referente a quem notifica, os resultados encontrados para DSI estão em concordância com o sistema de vigilância da FA implementado pelos SVO, que prevê que o maior número de notificações seja realizado pela comunidade (vigilância passiva), e em menor grau pelos SVO (MAPA, 2009), cabendo a este outras atribuições dentro do sistema de vigilância da FA. No entanto, uma maior probabilidade de notificações realizadas por terceiros implica demora na notificação de um possível surto e, por conseguinte, uma menor probabilidade de implementar medidas de erradicação e controle de maneira oportuna. Estudos realizados no ano de 2010 demonstram que, quando existem demora em notificar uma doença após observado os primeiros sinais clínicos, implica em uma ampla disseminação do agente causal na população

susceptível (Elbers *et al.*, 2010). Por outro lado, para DSPV, DSPB e DSPNI obtiveram destaque as notificações feitas pelos serviços veterinários (SVO). Porém, devem ser realizados estudos mais profundos que permitam entender estes resultados, uma vez que este comportamento pode indicar uma diminuição da participação da população no processo de vigilância da FA. Conforme registrado no plano de ação da FA, quanto maior o número de notificações realizadas pelos proprietários melhor o sistema de vigilância, o que demonstra uma alta sensibilidade do mesmo, além do comprometimento de população com os SVO (MAPA, 2009). Ainda, a identificação e notificação imediata de qualquer caso suspeito é uma responsabilidade dos fazendeiros e dos SVO (Elbers *et al.*, 1999), e constitui a primeira linha de defesa dos sistemas de vigilância para enfrentar epizootias (Doherr e Audige, 2001).

Os resultados da Figura 6 mostraram que existe baixa probabilidade de ter um número alto de notificações não importando o período analisado, com exceção dos estados do PR e SC. Importante ressaltar que mesmo no período crítico onde aconteceu o último surto que afetou os estados de PR e MS com um total de 41 focos (OIE, 2018a) e que, como consequência, doze estados perderam o status de livre com vacinação (MT, TO, BH, SE, GO, MG, ES, DF, RJ, SP, PR, MS) (MAPA, 2018c), mesmo assim, mantiveram os mesmos resultados. Conforme Salman (2008), sistemas de vigilância baseados na coleta passiva de informações são influenciados pela conscientização e pelo nível de conhecimento sobre a doença alvo entre produtores, proprietários de animais e médicos veterinários. Desde a implementação, em 1963, o programa para a erradicação da FA teve como um de seus pilares educação sanitária de todos os envolvidos (Nunes, 1978), mantendo esses preceitos até o presente.

É incontestável o êxito alcançado pelo PNEFA na atualidade (OIE, 2017a; PANAFTOSA-OPS/OMS, 2018), porém os novos objetivos propostos (MAPA, 2017) implicam revisar as atuais políticas relacionadas com o sistema de vigilância passiva assim como o alcance dos programas educacionais focados em incrementar o comprometimento da população no processo de notificações das suspeitas de FA. De acordo com os relatórios dos SVO do RS de 2011-2012, os mesmos mostram um baixo número de notificações em municípios com menor atividade de médicos veterinários dos SVO (Martinez *et al.*, 2013). Os trabalhos mais recentes evidenciam que uma parcela da população (33%) prefere tratar de resolver os incidentes antes de notificar (Gavião, 2017). Outros trabalhos realizados no MS revelam que atores do setor privado atribuem muitas tarefas relacionadas com a vigilância da FA aos SVO, não se vendo como parte essencial das atividades de vigilância (Francisco, 2011).

Por outro lado, em informes de avaliação do desempenho dos Serviços Veterinários do Brasil (“*OIE PVS Tool*”) referente ao sistema de vigilância passiva, os mesmos mostraram não ter evolução desde sua avaliação em 2007 (Schneider *et al.*, 2007), com o último informe publicado em 2014. Cabe ressaltar que os avaliadores constataram a existência de vigilância passiva de acordo com as normas da OIE, entretanto não existem evidências que produtores ou demais partes interessadas conheçam e cumpram com suas obrigações de notificar aos SVO qualquer suspeita de enfermidade de declaração obrigatória (Schneider *et al.*, 2014). Porém, diferente dos resultados mostrados acima o estado de SC mostrou uma maior probabilidade de notificar, incrementando no decorrer do tempo, apesar de apresentar como vantagem sua localização geográfica e o baixo efetivo bovino, a implementação de políticas sanitárias estritas tem permitido manter o status de livre sem vacinação desde 2007 (Felipe *et al.*, 2013).

As altas taxas de vacinação do gado bovino (MAPA, 2018e) e aplicação de compartimentalização em concordância com a OIE (OIE, 2018g) tem garantido a não ocorrência de surtos da FA nos últimos 12 anos (OIE, 2017c). Contudo, no período de estabilidade observa-se estados livres com vacinação e variações na imunidade da população e demora nas notificações de suspeitas de FA (Figura 8). A existência de estados com imunidade da população menor de oitenta por cento pode ser o resultado da combinação de múltiplos fatores (Ferrari *et al.*, 2016). Não obstante, a falta de pesquisas que avaliem o processo da vacinação, dificulta poder chegar a qualquer suspeita sobre as causas prováveis. Esse resultado pressupõe o risco de surto em caso da introdução do vírus da FA por existir animais desprotegidos na população. O processo de fiscalização dentro do programa de vigilância da FA é uma das atividades previstas na vigilância ativa realizada pelos SVO, a qual prevê a inspeção em abatedouros, eventos agropecuários, trânsito animal, aplicação de inquéritos ou monitoramentos sorológicos e inspeção de propriedades rurais (MAPA, 2007) e, junto com a vigilância passiva, compõem o sistema de vigilância da FA em conformidade com a OIE. Na avaliação dos SVO pela OIE a vigilância ativa foi classificada como de excelência, mas reconhece que o controle posterior da vacinação é limitado, uma vez que a vacina é aplicada pelos fazendeiros sem supervisão dos SVO (Schneider *et al.*, 2014), situação que pode ajudar entender os resultados encontrados.

Outro resultado encontrado (Figura 8-9) evidencia que as notificações aos SVO têm probabilidade de acontecer a qualquer momento da evolução da doença após observados os primeiros sinais clínicos (*timeliness-1*). A vigilância passiva tem a vantagem de ser menos

custosa e abranger todo a população alvo (Rüegg *et al.*, 2018), no entanto para seu correto funcionamento é necessária a cooperação de todas as partes envolvidas (fazendeiros, pecuaristas, veterinários privados, SVO) (Hadorn e Stärk, 2008; FAO, 2014). Além disso, mesmo funcionando da melhor maneira possível (notificando o primeiro dia que aparecerem os sinais) tem retardo implícito atribuído ao tempo de incubação da doença, que agrava as consequências posteriores. Na FA o período de incubação depende das doses do vírus, da via de transmissão, da cepa, espécies animais e das condições de criação e, portanto, é altamente variável. (Alexandersen *et al.*, 2003a; Alexandersen *et al.*, 2003b), podendo ser entre quarenta e oito horas a quatorze dias (Mahy, 2004; Sobrino e Domingo, 2004; Efraín *et al.*, 2013; OIE, 2017e). Ademais, o vírus pode começar sua excreção antes de 72 horas pós-infecção via secreções e excreções, isto é, durante o período de incubação (Efraín *et al.*, 2013), sendo uma das questões pela qual sistemas baseados em vigilância passiva podem ser considerados menos sensíveis pois dependem de múltiplos fatores para seu correto funcionamento (Hadorn e Stärk, 2008).

Pesquisas recentes sugerem que surtos de FA em países livres são detectados cerca de três semanas após a introdução do vírus na fazenda índice (Anderson, 2002; Bouma *et al.*, 2003; Yoon *et al.*, 2013; Garner *et al.*, 2016), mostrando a existência de muita variabilidade nos tempos de notificação que, em ocasiões podem ser maiores de três semanas quando somado o período de incubação (média de seis dias). No passado atraso nas notificações, desconhecimento e falta de comprometimento dos proprietários no controle da FA foram as principais causas da ocorrência do surto no Rio Grande do Sul em 2001-2002 (Gocks, 2012). Esse acontecimento teve ampla repercussão para o Brasil, devido ao comprometimento da primeira zona livre sem vacinação onde se afetaram inicialmente vinte duas propriedades e outras cento e quarenta e duas propriedades contato tiveram que ser saneadas (Lyra e Silva, 2004; Müller *et al.*, 2011; Gocks, 2012).

Na Figura 9 se observou uma maior probabilidade que os SVO uma vez notificados visitem e esclareçam uma suspeita de FA nas primeiras 24 horas após notificados, assim como previsto na legislação Brasileira (BRASIL, 2007), mas pode acontecer demora por parte dos SVO em esclarecer suspeitas de FA uma vez notificados, não obstante esses resultados tem probabilidades desprezível ($< 0.05\%$). Notou-se ainda que os SVO são mais ágeis quando as notificações referem-se a processos não infecciosos e que o exame clínico epidemiológico descarta a FA como causa provável de enfermidade. A rápida disseminação da FA e as graves

consequências que podem surgir em um surto, exigem uma rápida comunicação SVO, assim como uma ágil atuação destes e a utilização de métodos de diagnóstico com uma elevada sensibilidade e especificidade que identifique o sorotipo do vírus (Segundo *et al.*, 2017). Com aprovação do plano estratégico do Programa Nacional de Erradicação e Prevenção da Febre Aftosa (PNEFA) para 2017-2026 (BRASIL, 2017b) o Brasil prevê estender o status de livre de FA sem vacinação. No mesmo ano o MAPA aprovou a implementação do programa de Avaliação da Qualidade e Aperfeiçoamento dos SVO (BRASIL, 2017a), com objetivo de corrigir deficiências e prepará-los melhor para enfrentar os novos desafios, estando previsto os resultados para 2019.

Em relação às espécies afetadas pelos diferentes síndromes vesiculares notificadas (Figura 10), sobressaíram a bovina e suína, coincidindo com as de maior importância para a FA (Mahy, 2004; Rowlands, 2008) e compondo os dois maiores rebanhos do Brasil com 218 e 41 milhões de animais respectivamente (IBGE, 2016; 2017). Houve uma maior probabilidade de descartar suspeitas de doenças com sinais iguais (DSI) em relação a probabilidade de confirmação, o que teria relação com outros resultados encontrados que mostraram o estado de SC como o que mais notifica (Figura 6), e que por sua vez as notificações podem ser tardias (Figura 8-9). O incremento nas notificações podem ser um reflexo do status que tem o estado (livre sem vacinação) (MAPA, 2018c), fazendo com que notifique à menor suspeita por receio de perder o status. Porém, atraso nas notificações podem ter contribuído na diminuição da probabilidade de confirmação, diminuindo a especificidade do sistema de notificação. A OIE reconhece que a observação de sinais clínicos no campo é uma fonte importante de informação dos sistemas de vigilância. Entretanto tem uma sensibilidade e especificidade baixa determinada pelo grau de conhecimento que as pessoas encarregadas das notificações possuem (OIE, 2017d), devendo-se apoiar a ampla conscientização da comunidade envolvida (PANAFTOSA-OPAS/OMS, 2017). Estudos de epidemias no passado demonstraram que a detecção tardia da febre aftosa aumentou a probabilidade da ocorrência de surtos de grandes proporções ao estender o período em que outros eventos capazes de incrementar as proporções de uma epidemia podem acontecer (Shirley e Rushton, 2005; McLaws e Ribble, 2007), entre os quais, condições climáticas adequadas para a dispersão do vírus pelo vento (Donaldson e Alexandersen, 2002; Mansley *et al.*, 2011), a movimentação de animais (Ferguson *et al.*, 2001; Gibbens *et al.*, 2001) e a disseminação em área de densidade animal extremamente alta (Pluimers *et al.*, 2002; Tomassen *et al.*, 2002).

Os incrementos do número de notificações negativas de doenças com sinais iguais (Figura 10-11) e de relatos em suínos (Figura 10) poderia ter relação com a presença do *Senecavirus A*. Entre 2014 a 2015 surtos de doenças vesiculares em suínos foram relatados no RS, SC, SP, MG, GO, MT, PA (Leme *et al.*, 2017; Leme, 2017). Pesquisas realizadas em 2015 resultaram negativas para todos os agentes virais que produzem doenças vesiculares em suínos com exceção do *Senecavirus A* (Leme *et al.*, 2015; Vannucci *et al.*, 2015). Outras pesquisas em 2016 detectaram o RNA do agente em mostras provenientes dos estados de MG, MT, GO, SC, PR, RS (Laguardia-Nascimento *et al.*, 2016), sugerindo que o vírus seja um agente emergente na suinocultura brasileira. Devido a não ser clinicamente possível diferenciar os sinais clínicos do *Senecavirus A* de outras doenças vesiculares como a FA, EV, exantema vesicular suína ou doença vesicular porcina (Segalés *et al.*, 2017; Wu *et al.*, 2017), conferindo a ele uma extrema importância para o programa de vigilância da FA. Em meados de 2015 o MAPA em conjunto com o Departamento de Saúde Animal publicou uma circular orientando os veterinários a como procederem em caso de animais com quadros clínicos compatíveis com doenças vesiculares em suínos e no caso de lotes de suínos para abate com animais com sinais clínicos (BRASIL, 2015). Porém, os procedimentos atuais precisariam ser padronizados e esclarecidos os elos da cadeia produtiva devido a ainda gerarem equívocos, devendo-se investir mais em educação sanitária (Zanella e Morés, 2015). Além disso, na atualidade Brasil não registra dados de *Senecavirus A* no SivCont (PANAFTOSA, 2018), o que pode ser uma problemática para os análises epidemiológicas e a tomada de decisões.

Todos os procedimentos para a erradicação e prevenção da FA estão definidos por lei na Instrução Normativa no 44º (BRASIL, 2007). Foi estabelecido que em caso de os SVO receberem uma notificação de caso suspeito de doença vesicular se proceda a investigação clínica epidemiológica (Figura 1), podendo ser classificado como caso provável de doença vesicular o que exige a toma de medidas de contenção, coleta de mostra e investigação laboratorial. A suspeita também pode ser classificada como caso descartado de doença vesicular, quando investigada pelos SVO e os sinais clínicos não sejam compatíveis com doença vesicular infecciosa (intoxicações, corpo estranho, irritantes químicos e queimaduras, traumatismos) o que encerraria a suspeita (MAPA, 2007; 2009). Contudo, os resultados da Figura 11 mostram que em todas as classificações de doenças (EF) existem eventos descartados ou confirmados sem coleta de amostras, o que implica que uma vez que as autoridades descartam a FA como causa provável da suspeita não se precede a realiza o diagnóstico

diferencial para confirmar a causa que originou a notificação, diagnosticando o evento por avaliação clínico epidemiológica sem o devido suporte laboratorial. Ressaltamos que chama a atenção esse tipo de prática, uma vez que representam quase cinquenta por cento das probabilidades calculadas para todas as combinações. Os resultados devem ser analisados pelas autoridades competentes dos SVO a nível nacional, estadual e municipal para ser corrigida na maior brevidade possível, devido ao risco de descartar casos prováveis de FA com sérias consequências para o país.

A probabilidade diagnóstico positivo para a FA (Figura 12), destacou seis estados (MG, GO, MS, RS, RO, PA), Os quais têm alta densidade de bovinos (> 13 milhões), e ainda os estados de MG e MS possuem elevada população suína (> 4 milhões) (IBGE, 2016; 2017). Foram encontradas regiões do Brasil extremamente afetadas pelo vírus da FA no passado (Lyra e Silva, 2004; Negreiros *et al.*, 2009; Moraes *et al.*, 2017), sendo que quatro desses estados são fronteiriços (RS, MS, RO, PA), os quais também apresentam demora nas notificações, o que é muito preocupante, dado que existem condições para o acontecimento de epidemias de grandes proporções uma vez que a vacinação vai ser retirada em 2019 (MAPA, 2017). Sistemas baseados em vigilância passiva são utilizados em todo o mundo, inclusive nos principais países exportadores, sem quaisquer medidas ativas de vigilância, apesar das graves consequências que pode ter o atraso na detecção (Bates *et al.*, 2003; Matthews, 2011). O Brasil combina as duas estratégias de vigilância, porém deveria ser mais intensificada a vigilância baseada em risco, que pode ser considerada deficiente (Santos *et al.*, 2014), já que os dados gerados pelos SVO são pouco utilizados (Gonçalves e Moraes, 2017). É reconhecido que esse tipo de estratégia permite melhorar a relação custo-benefício dos programas de vigilância, uma vez que são priorizadas regiões com os riscos mais altos (PANAFTOSA-OPAS/OMS, 2017), além de contribuir para aumentar a eficácia dos sistemas de vigilância em conjunto com sua sensibilidade e melhorando o tempo da detecção de doenças (Stärk *et al.*, 2006; Oidtmann *et al.*, 2013; Stärk *et al.*, 2018).

4.7. CONCLUSÕES

Concluiu-se que as doenças com sinais similares (DSI) são os eventos mais notificados dentro do sistema de notificação de síndromes vesiculares. Ademais, ocorrem com mais frequência no PR e SC informados pelos proprietários e terceiros. Nem sempre o período analisado teve influência direta nos resultados encontrados assim como a população animal por estado.

Por outra parte, os *timeliness* comprovaram que o sistema de notificações é impreciso e demorado, existindo o perigo de difusão da FA em caso de surto por atraso nas notificações. Além disso, os TL.2 é eficiente nas respostas ante às suspeitas de FA com intervenções em menos de 24 horas. Foram identificados os estados de MG, PA, MS, RO, GO como aqueles com mais chances de ter diagnóstico positivo a FA e os que mais demoram em notificar. Durante a confirmação de suspeitas de FA, houve ocasiões em que não houve coleta de amostras e o evento foi classificado como negativo, prática que pode induzir a erros graves e favorecer a difusão da doença em caso de surtos.

5. DISCUSSÃO GERAL

Durante a pesquisa enfocada em avaliar o comportamento do Programa de vigilância da Febre Aftosa no Brasil foram aplicados diferentes métodos de análises (Modelos Lineares Generalizados, Redes Bayesianas), que apesar de ter diferentes abordagens, permitiram dar cumprimento os objetivos propostos. Salientasse que as análises realizadas foram implementadas sobre a base de dados mais completa dos Serviços Veterinários Oficiais do Brasil (SivCont). Os resultados permitem enumerar algumas problemáticas encontradas e que precisam da atenção dos decisores devido aos passos que o Brasil dará no futuro próximo referente a febre aftosa.

Entre as principais problemáticas podem ser enumeradas as seguintes:

i. As notificações e sua origem,

O atraso nas notificações pode ser evidenciado nos resultados da pesquisa como uma problemática que precisa de atenção das autoridades. Os tempos observados são extremamente variáveis, em caso de surto não permitiriam a os SVO tomar as providências necessárias para controlar a doença rapidamente. Essa problemática parece ser recorrente durante todos os períodos. Apesar de que os SVO divulgam ativamente a execução de atividades de educação sanitária para conscientizar a população, não foi possível acessar a essa informação para confrontar com nossos resultados, uma vez que a educação sanitária é a base fundamental para lograr a conscientização da população. Além disso não foi possível encontrar trabalhos que avaliem se a implementação dos programas de educação sanitária implementados pelo MAPA em conjunto com os SVO está surtindo efeito. Ainda mostrasse que parte das demoras registradas pode estar influenciada pelo número de notificações que são realizadas por terceiros. É recomendado que toda a comunidade participe no processo de vigilância da FA e notifique aos SVO, porém quando esta é realizada por terceiros implica que falta de vontade de uma parcela da população (proprietário) em notificar.

ii. Apesar de não ter sido analisada a qualidade da base de dados do SivCont, algumas inconsistências foram observadas durante a adequação dos dados. Entre as principais inconsistências observadas encontram-se dados

incompletos ou faltantes como no caso de informações geográficas (latitude, longitude), código de município, estado. Também se observou a existência de variáveis categóricas com vários nomes para uma mesma categoria. Em todos os casos podem ser considerados erros comuns e que podem ser evitados introduzindo restrições no preenchimento do banco de dados. Demora nas respostas dos SVO,

Na pesquisa também evidencio que os SVO quando notificados esclarecem as suspeitas de FA com rapidez (nas primeiras vinte e quatro horas). Ainda que seja baixa a probabilidade de demorar, no capítulo 3 mostra-se a existência de valores atípicos que devem ser investigados pelo MAPA para sua correção. Na atualidade o MAPA está implementando uma avaliação dos SVO estaduais focado em avaliar se estão preparados para a retirada da vacinação, que deve terminar em 2019. Existem vários aspectos que podem contribuir a demora dos SVO, entre eles a deficiência de pessoal, recursos financeiros, logística, o ter uma rede de laboratórios adequadas. Contudo essas informações não puderem ser checadas por não estar disponíveis para o público. Além disso, na última avaliação da OIE aos SVO sinaliza-se o bom funcionamento dos SVO de Brasil assim como a existência de recursos nos estados e de uma ampla rede de laboratórios Federal e públicos.

iii. Falta de programas de controle de doenças,

Na avaliação dos dados do SivCont comprovou-se a existência de dezoito doenças notificáveis ao programa de vigilância da FA no Brasil entre processos infecciosos e não infecciosos. Por outro lado, nossos resultados apontam a Estomatite Vesicular como a doença mais notificada no Brasil e ainda assim não existem programas de controle específicos para ela, somente registrando-se nos dados do SivCont por sua similaridade com os sinais da FA. Além disso, outras doenças como a Língua Azul, Diarreia Viral Bovina, Rinotraqueíte Infecciosa Bovina, que são de notificação obrigatória a OIE e podem ser confundidas com a FA não contam com programas específicos de controle. Essa situação poderia ser prejudicial, uma vez que produtores técnicos e cuidadores de animais notificam suspeitas de FA que são descartadas, o que pode diminuir sua percepção de risco referente ao verdadeiro perigo (Febre Aftosa).

iv. Diagnóstico clínico epidemiológico.

Outros resultados encontrados na pesquisa estão relacionados à coleta de amostras nos presuntos focos de FA pelos SVO quando notificados e sua confirmação no laboratório. Em caso de surto quando o pessoal dos SVO vá no local indica-se e execução do diagnóstico clínico epidemiológico de maneira exaustiva, e em caso de suspeita de FA este seja investigado no laboratório para sua confirmação (Testes para FA e EV). Em caso de dar negativo, indica-se o diagnóstico diferencial no laboratório. Porém, nossos resultados evidenciam que, em todas as síndromes vesiculares presentes no Brasil, notificações podem ser confirmadas ou descartadas sem coleta de amostras, presumindo-se que em ocasiões o diagnóstico clínico e a investigação epidemiológica substituem a confirmação laboratorial. Este tipo de comportamento é extremamente preocupante devido a que o Brasil teve o último surto da doença em 2005 o que contribui a ter médicos veterinários e técnicos trabalhando da iniciativa privada e nos SVO que nunca viram animais doentes com FA. Ainda podemos sinalizar que devido a todas as doenças presentes no Brasil confundíveis com a Febre Aftosa erros fatais, em caso em um surto real, podem provocar agravamentos das consequências das doenças no rebanho e dificultar seu controle.

5.1. CONCLUSÕES GERAIS

Os resultados do trabalho permitem concluir que existe demora nas notificações de suspeitas surtos de FA (TL.1) aos Serviços Veterinários Oficiais. Recomenda-se a intensificação de campanhas de educação sanitária que permitam salientar a população a necessidade de notificar de maneira oportuna. Ainda se sugere a que as campanhas de educação sanitárias ademais de ser periódicas devem estar acompanhadas de estudos que permitam conhecer seu efeito na população permitindo corrigir falas ou abordar diferentes temas quando pertinentes. A existência de atraso nas intervenções dos SVO (TL.2) faz necessário incrementar a educação sanitária em veterinários e técnicos. A falta de programas de controle de doenças com sinais similar ou parecida com FA contribuem ao incremento do número de notificações e podem desencorajar a população a notificar. Recomenda-se a implementação de programas específicos para as doenças com sinais similares e parecidos com FA. Indica-se que os programas sejam acompanhados de análises de risco específicos para as doenças alvo que permitam implementar medidas de vigilância e controle específicos em regiões onde é mais provável estar presente a doença.

Também se conclui que espécies bovinas e suína tem maior importância dentro do sistema de notificação de doenças vesiculares, o que permite estabelecer ações específicas nas regiões de maior concentração, uma vez que elas são as mais susceptíveis à doença. A pesquisa também permite concluir que os SVO podem estar utilizando o método de diagnóstico clínico epidemiológico para descartar suspeitas de FA e confirmar outras doenças (diagnóstico diferencial) sem a coleta de amostras.

Espera-se que os resultados derivados desta pesquisa possam contribuir no aprimoramento do Sistema de Vigilância da Febre no Brasil. Ainda pode ser utilizado na complementação da avaliação dos SVO em andamento realizada pelo MAPA para a coleta de decisões referentes à iminente retirada da vacinação no rebanho brasileiro. As metodologias utilizadas na pesquisa mostram-se adequadas para analisar dados complexos como os referentes ao sistema de notificação de síndromes vesiculares e se recomenda sua utilização aos SVO.

Ainda se recomenda aos SVO a implementação de avaliações periódicas que permitam conhecer o funcionamento, recursos humanos e financeiros, assim como o funcionamento do programa de vigilância da FA. Este tipo de avaliação permitiria diminuir as diferenças observadas nos *timeliness* dos estados para as diferentes classificações de doenças evidentes na pesquisa.

5.2. SUGESTÕES E CONTRIBUIÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Este trabalho constitui uma pequena parcela de tudo que pode ser feito ainda para aprimorar o Sistema de Vigilância da Febre no Brasil. Os resultados encontrados abrem as portas para diferentes linhas de estudos focadas em melhorar os sistemas de vigilância da FA. Em trabalhos futuros recomendam-se os estudos de risco focados em implementar medidas de controle de doenças confundíveis com FA. Também se recomendam os estudos econômicos que avaliem as consequências e a possíveis extensão de um hipotético surto da doença em concordância com os resultados encontrados na pesquisa.

6. BIBLIOGRAFIA

ABIEC. **Perfil da Pecuária no Brasil-Relatório Anual. Associação Brasileira das Indústrias Exportadoras de Carnes (ABIEC).** Associação Brasileira das Indústrias Exportadoras de Carne (ABIEC). Sao Paulo, Brasil p.48. 2017

_____. **Perfil da Pecuária no Brasil-Relatório Anual. Associação Brasileira das Indústrias Exportadoras de Carnes (ABIEC).** Sao Paulo, Brasil, p.48. 2018

AGRAWAL, R.; IMIELIŃSKI, T.; SWAMI, A. Mining association rules between sets of items in large databases. *ACM Sigmod Record*, 1993, Washington, D.C., USA. ACM. p.207-216.

AGRAWAL, R.; SRIKANT, R. Fast algorithms for mining association rules. *VLDB '94 Proceedings of the 20th International Conference on Very Large Data Bases*, 1994, San Francisco, CA, USA. Morgan Kaufmann Publishers Inc. p.487-499.

AGRESTI, A. **Foundations of linear and generalized linear models.** 1. John Wiley & Sons, 2015. 480 ISBN 978-1118730034.

ALEXANDERSEN, S.; BROTHERHOOD, I.; DONALDSON, A. I. Natural aerosol transmission of foot-and-mouth disease virus to pigs: minimal infectious dose for strain O1 Lausanne. **Epidemiol Infect**, v. 128, n. 2, p. 301-312, 2002a. ISSN 0950-2688. Disponível em: < <https://www.cambridge.org/core/article/natural-aerosol-transmission-of-footandmouth-disease-virus-to-pigs-minimal-infectious-dose-for-strain-o1-lausanne/D27D10A0898C84D5EADE01E9AB58FE57> >.

ALEXANDERSEN, S.; DONALDSON, A. I. Further studies to quantify the dose of natural aerosols of foot-and-mouth disease virus for pigs. **Epidemiol. Infect**, v. 128, n. 2, p. 313-323, 2002. ISSN 1469-4409.

ALEXANDERSEN, S. et al. Clinical and laboratory investigations of five outbreaks of foot-and-mouth disease during the 2001 epidemic in the United Kingdom. **Vet Rec**, v. 152, n. 16, p.

489-496, 2003a. Disponível em: <
<https://veterinaryrecord.bmj.com/content/vetrec/152/16/489.full.pdf>>.

ALEXANDERSEN, S.; MOWAT, N. Foot-and-Mouth Disease: Host Range and Pathogenesis. In: MAHY, B. W. J. (Ed.). **Foot-and-Mouth Disease Virus**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2005. p.9-42. ISBN 978-3-540-27109-3.

ALEXANDERSEN, S. et al. Studies of Quantitative Parameters of Virus Excretion and Transmission in Pigs and Cattle Experimentally Infected with Foot-and-Mouth Disease Virus. **Journal of Comparative Pathology**, v. 129, n. 4, p. 268-282, 2003/11/01/ 2003b. ISSN 0021-9975. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021997503000458> >.

ALEXANDERSEN, S.; ZHANG, Z.; DONALDSON, A. I. Aspects of the persistence of foot-and-mouth disease virus in animals—the carrier problem. **Microbes Infect**, v. 4, n. 10, p. 1099-1110, 2002/08/01/ 2002b. ISSN 1286-4579. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457902016349> >.

ALEXANDERSEN, S. et al. The Pathogenesis and Diagnosis of Foot-and-Mouth Disease. **J. Comp. Path**, v. 129, n. 1, p. 1-36, 7// 2003c. ISSN 0021-9975. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021997503000410> >.

ANDERSON, I. **Foot and Mouth Disease 2001: Lessons to Be Learned Inquiry Report**. LONDON: The Stationery Office: Published by TSO (The Stationery Office) 96 p. 2002.

ANDREWS, D. W. Chi-square diagnostic tests for econometric models. **J. Econom**, v. 37, n. 1, p. 135-156, 1988. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0304407688900796> >.

ANKERST, D. P. Regression Modeling Strategies: With Applications, to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis. **Biometrics**, v. 72, p. 1006-1009, 2016.

ARRUDA, A. et al. Development of a stochastic agent-based model to evaluate surveillance strategies for detection of emergent porcine reproductive and respiratory syndrome strains. **BMC Vet Res**, v. 13, n. 1, p. 171, 2017. ISSN 1746-6148.

ARRUDA, R. C. et al. Investigação epidemiológica de Estomatite vesicular por achados clínicos em bovinos e equinos no Estado do Maranhão. **Pesq. Vet. Bras**, v. 35, n. 5, p. 391-395, 2015.

ASTUDILLO, V. M.; DORA, J. F.; SILVA, A. J. Ecosistemas y estrategias regionales de control de la fiebre aftosa. Aplicación al caso de rio grande do sul, Brasil. **Bol. Centro Panamericano Fiebre Aftosa**, v. 52, p. 47-61, 1986.

BASTIAN, M.; HEYMANN, S.; JACOMY, M. Gephi: an open source software for exploring and manipulating networks. Proceedings of the Third International ICWSM Conference 2009, Menlo Park, California. 0.9.2: Published by The AAAI Press. p.361-362.

BATES, T. W. et al. Surveillance for detection of foot-and-mouth disease. **AVMA-J AM VET MED A**, v. 223, n. 5, p. 609-614, 2003. ISSN 0003-1488.

BELLE, G. et al. **Biostatistics: a methodology for the health sciences**. John Wiley & Sons, 2004. ISBN 0471602353.

BEZERRA, C. S. et al. Epidemiological situation of vesicular stomatitis virus infection in cattle in the state of Paraíba, semiarid region of Brazil. **Prev Vet Med**, v. 160, p. 68-75, 2018/11/15/2018. ISSN 0167-5877. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587718300904>>.

BLACKALL, R. M.; GLOSTER, J. Forecasting the airborne spread of foot-and-mouth disease. **Meteorological Office, Bracknell**, v. 36, n. 6, p. 162-167, 1981. Disponível em: <
<https://rmets.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.1477-8696.1981.tb05387.x>>.

BOLKER, B. M. et al. Generalized linear mixed models: a practical guide for ecology and evolution. **Trends Ecol Evol**, v. 24, n. 3, p. 127-135, 2009/03/01/ 2009. ISSN 0169-5347. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169534709000196> >.

BORTOT, D.; ZAPPA, V. Febre aftosa: Revisão de literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v. 20, n. 1, p. 1-41, 2015. ISSN 1679-7353.

BOUMA, A. et al. The foot-and-mouth disease epidemic in The Netherlands in 2001. **Prev Vet Med**, v. 57, n. 3, p. 155-166, 3/20/ 2003. ISSN 0167-5877. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587702002179> >.

BOURN, J. **The 2001 outbreak of foot and mouth disease: report by the Comptroller and Auditor-General. Session 2001-2002**. NAO. LONDON: The Stationery Office. HC 939 2002.

BRASIL. **Decreto nº 52.344, de 9 de Agosto de 1963. Institui no Ministério da Agricultura a Companhia Contra a Febre Aftosa e dá outras providências**. DIÁRIO OFICIAL, I. N. Brasília, DF: O Ministro de Estado da Agricultura, Pecuária e Abastecimento 1963.

_____. **Instrução Normativa No 44, de 2 de Outubro de 2007. Diretrizes Gerais Para a Erradicação e a Prevenção da Febre Aftosa**. DIÁRIO OFICIAL, I. N. Brasília, DF: O Ministro de Estado da Agricultura, Pecuária e Abastecimento: 1-27 p. 2007.

_____. **Circular nº 018/2015/CGI/DIPOA/SDA, de 07 de Julho de 2015. Estabelece orientação de procedimentos a serem adotados frente a lesões vesiculares e, suínos.**. MAPA. Brasília, DF: Serviço de Inspeção Federal (SIF) Departamento de Saúde Animal 2015.

_____. **Instrução Normativa Nº 27, DE 17 de julho de 2017. Fica implementado o Programa de Avaliação da Qualidade e Aperfeiçoamento dos Serviços Veterinários Oficiais**. DIÁRIO OFICIAL, I. N. Brasília, Brasil: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, SECRETARIA DE DEFESA AGROPECUÁRIA. Art. 1º 12 p. 2017a.

_____. **Portaria Nº 116, de 20 de Setembro de 2017. Aprovar o Plano Estratégico do Programa Nacional de Erradicação e Prevenção da Febre Aftosa - PNEFA para 2017 2026**.

DIÁRIO OFICIAL, I. N. Brasília, Brasil: O Ministro de Estado da Agricultura, Pecuária e Abastecimento: 1 p. 2017b.

BRIN, S. et al. Dynamic itemset counting and implication rules for market basket data. SIGMOD '97 Proceedings of the 1997 ACM SIGMOD international conference on Management of data, 1997, Tucson, Arizona, USA. p.255-264

BRITO, B. et al. Factors associated with within-herd transmission of serotype A foot-and-mouth disease virus in cattle, during the 2001 outbreak in Argentina: a protective effect of vaccination. **Transbound Emerg Dis**, v. 58, n. 5, p. 387-393, 2011. ISSN 1865-1674.

BROSSETTE, S. et al. A data mining system for infection control surveillance. **Methods Inf Med**, v. 39, n. 04/05, p. 303-310, 2000. ISSN 0026-1270.

BROWN, F. The history of research in foot-and-mouth disease. **Virus Res**, v. 91, n. 1, p. 3-7, 1// 2003. ISSN 0168-1702. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016817020200268X>>.

BRUCKNER, G. et al. Foot and mouth disease: the experience of South Africa. **Rev. sci. tech. Off. int. Epiz**, v. 21, n. 3, p. 751-761, 2002. ISSN 0253-1933.

BUNTINE, W. Theory refinement on Bayesian networks. Proceedings of the Seventh conference on Uncertainty in Artificial Intelligence, 1991, Morgan Kaufmann Publishers Inc. p.52-60.

BURNHAM, K. P.; ANDERSON, D. R. Multimodel inference: understanding AIC and BIC in model selection. **Sociological methods research Synthesis Methods**, v. 33, n. 2, p. 261-304, 2004. ISSN 0049-1241.

CALISHER, C. H.; HORZINEK, M. C. **100 Years of Virology: the Birth and Growth of a Discipline**. Springer, Vienna: Springer-Verlag Wien GmbH 1999. 222 ISBN 978-3-211-83360-5

CAMPOS, L. M. et al. Ant colony optimization for learning Bayesian networks. **Int J Approx Reason**, v. 31, n. 3, p. 291-311, 2002/11/01/ 2002. ISSN 0888-613X. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0888613X02000919> >.

CARGNELUTTI, J. F. et al. Outbreaks of Vesicular stomatitis Alagoas virus in horses and cattle in northeastern Brazil. **J Vet Diagn Invest**, v. 26, n. 6, p. 788-794, 2014. ISSN 1040-6387.

CARLETTA, J. Assessing agreement on classification tasks: the kappa statistic. **Comput. Linguist**, v. 22, n. 2, p. 249-254, 1996. ISSN 0891-2017.

CARPENTER, T. E. Stochastic, spatially-explicit epidemic models. **Rev. sci. tech. Off. int. Epiz**, v. 30, n. 2, p. 417-424, 2011.

CARPENTER, T. E. et al. Epidemic and economic impacts of delayed detection of foot-and-mouth disease: a case study of a simulated outbreak in California. **J Vet Diagn Invest**, v. 23, n. 1, p. 26-33, 2011. ISSN 1040-6387.

CARTWRIGHT, B.; BROWN, F. Serological relationships between different strains of vesicular stomatis virus. **J. gen. Virol**, v. 16, n. 3, p. 391-398, 1972. ISSN 1465-2099.

CASAS, O. R. Foot-and-mouth disease policies and control strategies in South America. **Prev Vet Med**, v. 2, n. 1, p. 341-352, 1984/03/01/ 1984. ISSN 0167-5877. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0167587784900771> >.

CASELLA, G.; BERGER, R. L. **Inferência Estatística**. São Paulo, Brasil Cengage Learning, 2014. ISBN 978-85-221-0894-7.

CHATFIELD, C.; ZIDEK, J.; LINDSEY, J. **An introduction to generalized linear models**. Chapman and Hall/CRC, 2010. ISBN 1420057685.

CHEN, Y.-L. et al. Market basket analysis in a multiple store environment. **Decis Support Syst**, v. 40, n. 2, p. 339-354, 2005/08/01/ 2005. ISSN 0167-9236. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167923604000685> >.

CHÉNARD, G. et al. A solid-phase blocking ELISA for detection of type O foot-and-mouth disease virus antibodies suitable for mass serology. **J. Virol. Methods**, v. 107, n. 1, p. 89-98, 2003/01/01/ 2003. ISSN 0166-0934. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166093402001969> >.

CHENG, J. et al. Learning Bayesian networks from data: An information-theory based approach. **Artif. Intell**, v. 137, n. 1, p. 43-90, 2002/05/01/ 2002. ISSN 0004-3702. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0004370202001911> >.

CHUNJIANG, Z. et al. Algorithm for mining association rules with multiple minimum supports based on FP-Tree. **New Zeal J Agr Res** v. 50, n. 5, p. 1375-1381, 2010. ISSN 0028-8233
1175-8775.

CLARKE, J. B.; SPIER, R. E. Variation in the susceptibility of BHK populations and cloned cell lines to three strains of foot-and-mouth disease virus. **Arch. Virol**, v. 63, n. 1, p. 1-9, March 01 1980. ISSN 1432-8798. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/BF01320756> >.

CLEMENTINO, I. J. et al. First case report of vesicular stomatitis in the State of Paraíba, Brazil. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 35, n. 5, 2014. ISSN 1676-546X.

COHEN, J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. **Educ Psychol Meas**, v. 20, n. 1, p. 37-46, 1960. Disponível em: < <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/001316446002000104> >.

CONAGIN, A.; BARBIN, D.; DEMÉTRIO, C. G. B. Modifications for the Tukey test procedure and evaluation of the power and efficiency of multiple comparison procedures. **Sci. agric**, v. 65, n. 4, p. 428-432, 2008. ISSN 0103-9016.

CORDEIRO, G. M. Performance of a Bartlett-type modification for the deviance. **J. Statist. Comput. Simul**, v. 51, n. 2-4, p. 385-403, 1995. ISSN 0094-9655.

CORDEIRO, G. M.; DEMÉTRIO, C. G. Modelos lineares generalizados. In: UFSM, SIMPÓSIO DE ESTATÍSTICA APLICADA À EXPERIMENTAÇÃO AGRONÔMICA, 2007, Santa Maria. Minicurso. p.161.

CORDEIRO, G. M.; DEMÉTRIO, C. G. B. **Modelos Lineares Generalizados e Extensões**. Recife: UFRPE, Piracicaba: ESALQ: 256 p. 2010.

CORTES, D. C. G. et al. Impactos do Surto de Febre Aftosa de 2005 Sobre as Exportações de Carne Bovina Brasileira. **Ciência Animal Brasileira**, v. 16, n. 4, p. 525-537, 12 2015. ISSN 1809-6891. Disponível em: <<Go to ISI>://SCIELO:S1809-68912015000400525 >.

COSALFA. **44ª Reunión Ordinaria de la Comisión Sudamericana para la Lucha contra la Fiebre Aftosa. Informe final. 3 al 7 de abril de 2017. Comision Sudamericana para la lucha contra la Fiebre Aftosa Centro Panamericano de Fiebre Aftosa**. Pirenópolis, Goiás - Brasil: Centro Panamericano de Fiebre Aftosa: 102 p. 2017.

CSARDI, G.; NEPUSZ, T. The igraph software package for complex network research. **Inter Journal, Complex Systems**, v. 1695, n. 5, p. 1-9, 2006.

DARWICHE, A. Chapter 11 Bayesian Networks. In: FRANK VAN HARMELEN, V. L. e BRUCE, P. (Ed.). **Foundations of Artificial Intelligence**: Elsevier, v.3, 2008. p.467-509. ISBN 1574-6526.

DAVENPORT, E. C.; EL-SANHURRY, N. A. Phi/Phimax: Review and Synthesis. **Educ Psychol Meas**, v. 51, n. 4, p. 821-828, 1991. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/001316449105100403>>.

DEMÉTRIO, C. G. B. Modelos Lineares Generalizados em Experimentação Agronômica. 46ª Reunião Anual da RBRAS. 9º SEAGRO, 2001, Piracicaba, SP. ESALQ/USP. p.113.

DOHERR, M. G.; AUDIGE, L. Monitoring and surveillance for rare health-related events: a review from the veterinary perspective. **Phil. Trans. R. Soc. Lond**, v. 356, n. 1411, p. 1097-1106, 2001. Disponível em: <
<http://rstb.royalsocietypublishing.org/content/royptb/356/1411/1097.full.pdf>>.

DOMINGO, E. et al. Evolution of foot-and-mouth disease virus. **Virus Res**, v. 91, n. 1, p. 47-63, 1// 2003. ISSN 0168-1702. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170202002599>>.

DONALDSON, A. I.; ALEXANDERSEN, S. Predicting the spread of foot and mouth disease by airborne virus. **Rev. sci. tech. Off. int. Epiz**, v. 21, n. 3, p. 569-578, 2002. ISSN 0253-1933.

DONALDSON, A. I. et al. Infection of cattle by airborne foot-and-mouth disease virus: minimal doses with O1 and sat 2 strains. **Res Vet Sci**, v. 43, n. 3, p. 339-346, 1987/11/01/ 1987. ISSN 0034-5288. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003452881830804X>>.

DREWE, J. A. et al. Evaluation of animal and public health surveillance systems: a systematic review. **Epidemiol. Infect**, v. 140, n. 4, p. 575-590, 2012. ISSN 1469-4409.

DUNNETT, C. W. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. **J Am Stat Assoc**, v. 50, n. 272, p. 1096-1121, 1955. ISSN 0162-1459.

_____. New tables for multiple comparisons with a control. **Biometrics**, v. 20, n. 3, p. 482-491, 1964. ISSN 0006-341X.

DUTRA, M. G. B.; SANTOS, D. V. Caracterização das propriedades rurais para o risco da introdução do vírus da febre aftosa no rebanho gaúcho. **Veterinária em Foco**, v. 5, n. 1, p. 38-43, 2007.

EAST, I. J. et al. Use of a multi-criteria analysis framework to inform the design of risk based general surveillance systems for animal disease in Australia. **Prev Vet Med**, v. 112, n. 3, p.

230-247, 2013/11/01/ 2013. ISSN 0167-5877. Disponible em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587713002900>>.

EFRAÍN, T. D.; BARRERO, D. L.; BARRIO, L. R. **Guía para la atención de focos y de situaciones de emergencias sanitarias de fiebre aftosa**. Roma, Italia: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Oficina Regional Para América Latina y el Caribe 2013. 144 ISBN 978-92-5-307456-3.

EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Animal Health and Welfare (AHAW) on request from the European Commission related to: Assessing the risk of Foot and Mouth Disease introduction into the EU from developing countries, assessing the reduction of this risk through interventions in developing countries / regions aiming at controlling / eradicating the disease, and Tools for the control of a Foot and Mouth Disease outbreak: update on diagnostics and vaccines. **The EFSA Journal**, v. 4, n. 2, p. 313, 2006. Disponible em: <
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2006.313>>.

EHIZIBOLO, D. O. et al. Detection and Molecular Characterization of Foot and Mouth Disease Viruses from Outbreaks in Some States of Northern Nigeria 2013–2015. **Transbound Emerg Dis**, v. 64, n. 6, p. 1979-1990, 2017. ISSN 1865-1682. Disponible em: <
<https://doi.org/10.1111/tbed.12602>>.

ELBERS, A. R. W. et al. A socio-psychological investigation into limitations and incentives concerning reporting a clinically suspect situation aimed at improving early detection of classical swine fever outbreaks. **Vet Microbiol**, v. 142, n. 1-2, p. 108-118, 2010. ISSN 03781135.

ELBERS, A. R. W. et al. The classical swine fever epidemic 1997–1998 in the Netherlands: descriptive epidemiology. **Prev Vet Med**, v. 42, n. 3, p. 157-184, 1999/12/01/ 1999. ISSN 0167-5877. Disponible em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587799000744>>.

ELNEKAVE, E. et al. Prevalence and risk factors for foot and mouth disease infection in cattle in Israel. **Prev Vet Med**, v. 130, n. Supplement C, p. 51-59, 2016/08/01/ 2016. ISSN 0167-

5877. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587716301544> >.

EVERITT, B.; SKRONDAL, A. **The Cambridge dictionary of statistics**. . Fourth Edition. New York, USA: Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2006. 481 ISBN 978-0-521-76699-9.

_____. **The Cambridge dictionary of statistics**. New York, USA: Cambridge University Press, Cambridge: 481 p. 2010.

FAO. **European Commission for the Control of Foot-and-Mouth Disease. 12-15 September**. Session of the Research Group of the Standing Technical Committee, Island of Moen, Denmark. Rome, Italy Food and Agriculture Organization of the United Nations AGA: EUFMD/RG/01 239 p. 2001.

_____. Challenges of animal health information systems and surveillance for animal diseases and zoonoses. In: FAO, Proceedings of the international workshop organized by FAO, 23-26 November 2010, 2011, Rome, Italy. Animal Production and Health. p.124.

_____. **Risk-based disease surveillance - A manual for veterinarians on the design and analysis of surveillance for demonstration of freedom from disease**. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Rome, Italy: FAO Animal Production and Health Manual. No. 17: 215 p. 2014.

FAO/OIE. **The Global Foot and Mouth Disease Control Strategy. Strengthening animal health systems through improved control of major diseases**. FAO-OIE. Roma, Italia: World Organisation for Animal Health. Food and Agriculture Organization of the United Nations: 253 p. 2012.

FAYYAD, U.; PIATETSKY-SHAPIO, G.; SMYTH, P. From data mining to knowledge discovery in databases. **AI MAG**, v. 17, n. 3, p. 37, 1996. ISSN 0738-4602.

FEDERER, K. E.; BURROWS, R.; BROOKSBY, J. B. Vesicular stomatitis virus-the relationship between some strains of the Indiana sero-type. **Res Vet Sci**, v. 8, p. 103-117, 1967. ISSN 0034-5288. Disponível em: < <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19672204200> >.

FELIPE, P. et al. Characterization of cattle transit in the state of Paraná and Santa Catarina, Brazil, 2008. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec**, v. 65, n. 3, p. 659-668, 2013. ISSN 0102-0935.

FERGUSON, N. M.; DONNELLY, C. A.; ANDERSON, R. M. Transmission intensity and impact of control policies on the foot and mouth epidemic in Great Britain. **Nature**, v. 413, n. 6855, p. 542-548, 10/04/print 2001. ISSN 0028-0836. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/35097116> >.

FERNANDES, M. V.; GOIC, M. La fiebre aftosa en el hemisferio occidental. **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana**, v. 73, n. 4, p. 321-333, Octubre 1972.

FERRARI, G. et al. **Foot and mouth disease vaccination and post-vaccination monitoring**. Roma, Italy: The Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Organisation for Animal Health, 2016. ISBN 978-92-5-109349-8/978-92-95108-25-7.

FERREIRA, D.; MUNIZ, J.; AQUINO, L. Comparações múltiplas em experimentos com grande número de tratamentos: utilização do teste de Scott-Knott. **Ciênc. agrotec**, v. 23, n. 3, p. 745-752, 1999.

FERRER, E. et al. Development of an active risk-based surveillance strategy for avian influenza in Cuba. **Prev Vet Med**, v. 116, n. 1-2, p. 161-167, 9/1/ 2014. ISSN 0167-5877. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587714001986> >.

FERRIS, N.; DONALDSON, A. The World Reference Laboratory for Foot and Mouth Disease: a review of thirty-three years of activity (1958-1991). **Rev. sci. tech. Off. int. Epiz**, v. 11, p. 657-657, 1992. ISSN 0253-1933.

FERRIS, N. P.; DAWSON, M. Routine application of enzyme-linked immunosorbent assay in comparison with complement fixation for the diagnosis of foot-and-mouth and swine vesicular diseases. **Vet Microbiol**, v. 16, n. 3, p. 201-209, 1988/03/01/ 1988. ISSN 0378-1135. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0378113588900247> >.

FERRIS, N. P. et al. Use of inactivated foot-and-mouth disease virus antigen in liquid-phase blocking ELISA. **J. Virol. Methods**, v. 29, n. 1, p. 33-41, 1990/07/01/ 1990. ISSN 0166-0934. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016609349090005Z> >.

FIRESTONE, S. M. et al. Applying Bayesian network modelling to understand the links between on-farm biosecurity practice during the 2007 equine influenza outbreak and horse managers' perceptions of a subsequent outbreak. **Prev Vet Med**, v. 116, n. 3, p. 243-251, 10/1/ 2014. ISSN 0167-5877. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587713003656> >.

FRACASTORIUS, H. De contagione et contagiosis morbis et curatione, Book 1. In: (Ed.). Venecia, 1546. cap. 12,

FRANCISCO, P. F. C. **Fatores determinantes da frequência e qualidade das notificações de doenças vesiculares dos ruminantes no Mato Grosso do Sul**. 2011. 90 (Mestrado em Saúde Animal). Programa de Pós-Graduação em Saúde Animal Universidade de Brasília Brasília, DF.

FRIEDMAN, N.; GEIGER, D.; GOLDSZMIDT, M. Bayesian network classifiers. **Machine Learning**, v. 29, n. 2-3, p. 131-163, Nov-Dec 1997. ISSN 0885-6125. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1007465528199> >.

FRIEDMAN, N.; KOLLER, D. Being Bayesian about network structure. Proceedings of the Sixteenth conference on Uncertainty in artificial intelligence, 2000, Morgan Kaufmann Publishers Inc. p.201-210.

GALAPERO, J. et al. Identifying risk factors for ovine respiratory processes by using Bayesian networks. **Small Rumin Res**, v. 136, p. 113-120, 2016/03/01/ 2016. ISSN 0921-4488. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0921448816300177> >.

GARNER, M.; FISHER, B.; MURRAY, J. Economic aspects of foot and mouth disease: perspectives of a free country, Australia. **Rev. sci. tech. Off. int. Epiz**, v. 21, n. 3, p. 625-635, 2002. ISSN 0253-1933.

GARNER, M. G. et al. Comparison of alternatives to passive surveillance to detect foot and mouth disease incursions in Victoria, Australia. **Prev Vet Med**, v. 128, n. Supplement C, p. 78-86, 2016/06/01/ 2016. ISSN 0167-5877. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587716301246> >.

GARNER, M. G.; HAMILTON, S. A. Principles of epidemiological modelling. **Rev. sci. tech. Off. int. Epiz**, v. 30, n. 2, p. 407-416, 2011.

GAVIÃO, A. A. **Percepção de risco dos diferentes atores envolvidos no controle da febre aftosa na fronteira oeste do Rio Grande do Sul**. 2017. 71 (Mestre em Ciência Animal). Programa de Pós-Graduação Strictu sensu em Ciência Animal Universidade Federal do Pampa, Uruguaiana.

GIBBENS, J. C. et al. Descriptive epidemiology of the 2001 foot-and-mouth disease epidemic in Great Britain: the first five months. **Vet Rec**, v. 149, n. 24, p. 729-743, Dec 2001. ISSN 0042-4900. Disponível em: < [Go to ISI://WOS:000173484200009](http://www.isinet.com/Go%20to%20ISI/WOS:000173484200009) >.

GIBSON, C. F.; DONALDSON, A. I. Exposure of sheep to natural aerosols of foot-and-mouth disease virus. **Res Vet Sci**, v. 41, n. 1, p. 45-49, 1986/07/01/ 1986. ISSN 0034-5288. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034528818305708> >.

GIOVANNINI, A. et al. Effects of vaccination against bluetongue on milk production and quality in cattle vaccinated with live-attenuated monovalent type 2 vaccine. **Vet Ital**, v. 40, n. 4, p. 648-653, 2004.

GLOSTER, J. et al. Airborne spread of foot-and-mouth disease – Model intercomparison. **Vet J**, v. 183, n. 3, p. 278-286, 2010/03/01/ 2010. ISSN 1090-0233. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023308004115> >.

GLOVER, F. Tabu Search: A Tutorial. **Interfaces**, v. 20, n. 4, p. 74-94, 1990. Disponível em: < <https://pubsonline.informs.org/doi/abs/10.1287/inte.20.4.74> >.

GLOVER, F.; LAGUNA, M. Tabu Search. In: DU, D.-Z. e PARDALOS, P. M. (Ed.). **Handbook of Combinatorial Optimization: Volume 1–3**. Boston, MA: Springer US, 1999. p.2093-2229. ISBN 978-1-4613-0303-9.

GLOVER, F.; TAILLARD, E.; TAILLARD, E. A user's guide to tabu search. **Ann Oper Res**, v. 41, n. 1, p. 1-28, March 01 1993. ISSN 1572-9338. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/BF02078647> >.

GOCKS, M. Ocorrência sanitária de febre aftosa no Rio Grande do Sul nos anos 2000 e 2001 e os fatores que influenciaram o saneamento: relato de caso. **Informativo Técnico**, v. 03, n. 10, p. 1-8, 2012.

GOIC, R. **Historia de la Fiebre Aftosa en America del Sur**. Informe del Primer Seminario Hemisferico sobre Sanidad Animal y Fiebre Aftosa. Panama: Confederacion Interamericana de Ganaderos (CIAGA): 1-14 p. 1971.

GOLDING, S. M.; HEDGER, R.; TALBOT, P. Radial immuno-diffusion and serum-neutralisation techniques for the assay of antibodies to swine vesicular disease. **Res Vet Sci**, v. 20, n. 2, p. 142-147, 1976. ISSN 0034-5288.

GONÇALVES, V. S. P.; MORAES, G. M. The application of epidemiology in the national veterinary services: Challenges and threats in Brazil. **Prev Vet Med**, v. 137, p. 140-146, 2017.

GREINER, M. et al. Graphical models and Bayesian domains in risk modelling: Application in microbiological risk assessment. **Prev Vet Med**, v. 110, n. 1, p. 4-11, 5/15/ 2013. ISSN 0167-

5877. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587713000391> >.

GROSBOIS, V. et al. A rationale to unify measurements of effectiveness for animal health surveillance. **Prev Vet Med**, v. 120, n. 1, p. 70-85, 2015/06/01/ 2015. ISSN 0167-5877. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587714004413> >.

GRUBMAN, M. J.; BAXT, B. Foot-and-Mouth Disease. **Clin Microbiol Rev**, v. 17, n. 2, p. 465-493, April 1, 2004 2004. Disponível em: < <http://cmr.asm.org/content/17/2/465.abstract> >.

GULRAJANI, T. S. Studies on respiratory diseases of pigs. III. Persistence of influenza viruses in the respiratory tract. **J Comp Pathol**, v. 61, n. 2, p. 101-17, Apr 1951. ISSN 0021-9975 (Print) 0021-9975 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14841266> >.

HADDAWY, P. et al. Spatiotemporal Bayesian networks for malaria prediction. **Artif Intell Med**, v. 84, p. 127-138, 2018/01/01/ 2018. ISSN 0933-3657. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0933365716305164> >.

HADORN, D. C.; STÄRK, K. D. C. Evaluation and optimization of surveillance systems for rare and emerging infectious diseases. **Vet Res**, v. 39, n. 6, p. 57, 2008. ISSN 0928-4249 1297-9716.

HAHSLER, M. A Probabilistic Comparison of Commonly Used Interest Measures for Association Rules. 2015. Disponível em: < http://michael.hahsler.net/research/association_rules/measures.html >. Acesso em: 10/01.

HAHSLER, M.; GRUEN, B.; HORNIK, K. arules - A Computational Environment for Mining Association Rules and Frequent Item Sets. **J. Stat. Softw**, v. 15, n. 14, 2005.

HALASA, T. et al. Decisions on control of foot-and-mouth disease informed using model predictions. **Prev Vet Med**, v. 112, n. 3–4, p. 194-202, 11/1/ 2013. ISSN 0167-5877. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016758771300281X> >.

HAMBLIN, C.; ARMSTRONG, R. M.; HEDGER, R. S. A rapid enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of foot-and-mouth disease virus in epithelial tissues. **Vet Microbiol**, v. 9, n. 5, p. 435-443, 1984/09/01/ 1984. ISSN 0378-1135. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0378113584900646> >.

HAN, J.; PEI, J.; KAMBER, M. **Data mining: concepts and techniques**. Third Edition. 225 Wyman Street, Waltham, MA 02451, USA: Elsevier, 2011. ISBN 0123814804.

HAND, D. J. Principles of data mining. **Drug Saf**, v. 30, n. 7, p. 621-622, 2007. ISSN 0114-5916.

HANSEN, K. D. et al. **Rgraphviz: Provides plotting capabilities for R graph objects. R package version 2.24.0**: Bioconductor 2018.

HANSON, R. P.; MCMILLAN, B. Chapter 36 - Vesicular Stomatitis Virus. In: DINTER, Z. e MOREIN, B. (Ed.). **Virus Infections of Ruminants**: Elsevier, 1990. p.381-391. ISBN 978-0-444-87312-5.

HAYDON, D. T.; KAO, R. R.; KITCHING, R. P. The UK foot-and-mouth disease outbreak—the aftermath. **Nat Rev. Microbiol**, v. 2, n. 8, p. 675-681, 2004. ISSN 1740-1526.

HECKERMAN, D. A Tutorial on Learning with Bayesian Networks. In: JORDAN, M. I. (Ed.). **Learning in Graphical Models**. Dordrecht: Springer Netherlands, 1998. p.301-354. ISBN 978-94-011-5014-9.

HECKERMAN, D.; GEIGER, D.; CHICKERING, D. M. Learning Bayesian networks: The combination of knowledge and statistical data. **Machine learning**, v. 20, n. 3, p. 197-243, 1995. ISSN 0885-6125.

HEDGER, R. S. Foot-and-mouth Disease in Wildlife with Particular Reference to the African Buffalo (*Syncerus Caffer*). In: PAGE, L. A. (Ed.). **Wildlife Diseases**. Boston, MA: Springer US, 1976. p.235-244. ISBN 978-1-4757-1656-6.

HENDRIKX, P. et al. OASIS: an assessment tool of epidemiological surveillance systems in animal health and food safety. **Epidemiol. Infect**, v. 139, n. 10, p. 1486-1496, 2011. ISSN 0950-2688. Disponível em: < <https://www.cambridge.org/core/article/oasis-an-assessment-tool-of-epidemiological-surveillance-systems-in-animal-health-and-food-safety/845374EB93FAE51055A5354A02C4BE33> >.

HILDEBRAND, J. H. D.; FILHO, G. **Caracterização dos sistemas produtivos brasileiros. Fundação Medicina Veterinária – FUMVET**: 1-170 p. 2017.

HOFMANN, H.; VENDETTUOLI, M. Common angle plots as perception-true visualizations of categorical associations. **IEEE Trans Vis Comput Graph**, v. 19, n. 12, p. 2297-2305, 2013. ISSN 1077-2626.

HOINVILLE, L. Animal Health Surveillance Terminology Final Report from Pre-ICAHS Workshop. In: ICAHS, International Conference on Animal Health Surveillance, 2013, La Havana, Cuba. p.1-27.

HOINVILLE, L. et al. Proposed terms and concepts for describing and evaluating animal-health surveillance systems. **Prev Vet Med**, v. 112, n. 1, p. 1-12, 2013/10/01/ 2013. ISSN 0167-5877. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587713002055> >.

HØJSGAARD, S. Graphical independence networks with the gRain package for R. **J Stat Softw**, v. 46, n. 10, p. 1-26, 2012. ISSN 1548-7660. Disponível em: < <http://www.jstatsoft.org/v46/i10/> >.

HORST, H. et al. Monte Carlo simulation of virus introduction into the Netherlands. **Prev Vet Med**, v. 41, n. 2-3, p. 209-229, 1999. ISSN 0167-5877.

HOTHORN, T.; BRETZ, F.; WESTFALL, P. Simultaneous Inference in General Parametric Models. **Biom. J**, v. 50, n. 3, p. 346-363, 2008.

HOUSE, C.; HOUSE, J. A. Evaluation of techniques to demonstrate foot-and-mouth disease virus in bovine tongue epithelium: Comparison of the sensitivity of cattle, mice, primary cell cultures, cryopreserved cell cultures and established cell lines. **Vet Microbiol**, v. 20, n. 2, p. 99-109, 1989/06/01/ 1989. ISSN 0378-1135. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0378113589900333> >.

HOWELL, P.; YOUNG, E.; HEDGER, R. Foot-and-mouth disease in the african elephant (*Loxodonta africana*). **Onderstepoort J Vet Res**, v. 40, n. 2, p. 4152, 1973.

HU, W. et al. Association mining of mutated cancer genes in different clinical stages across 11 cancer types. **Oncotarget**, v. 7, n. 42, p. 68270-68277, 2016.

IBGE. **Produção da pecuária municipal. Ministro do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE**. Rio de Janeiro, Brasil. 44: 1-53 p. 2016.

_____. **IBGE. Produção da pecuária municipal. Ministro do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão**. Rio de Janeiro, Brasil: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. 45: 9 p. 2017.

_____. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Sistema IBGE de Recuperação Automática - SIDRA. Pesquisa Pecuária Municipal. Rio de Janeiro, Brasil 2018. Disponível em: < <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/ppm/quadros/brasil/2016> >. Acesso em: 24-01.

IBRAHIM, H. et al. Mining association patterns of drug-interactions using post marketing FDA's spontaneous reporting data. **J Biomed Inform**, v. 60, p. 294-308, Apr 2016. ISSN 1532-0480 (Electronic) 1532-0464 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903152> >.

IFAH. The Costs of Animal Disease. Oxford Analytica. A report produced for the International Federation for Animal Health 2012. Disponível em: < http://www.bft-online.de/fileadmin/bft/publikationen/IFAH_Oxford-Analytica_The-Costs-of-Animal-Disease_October2012.pdf >. Acesso em: 10-02.

INZAURRALDE, A. L. **Distribuição espacial e temporal da estomatite vesicular no Brasil 1964-1996**. 1997. 54 (Doutor em Ciência Animal). Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

JAMES, A. D.; RUSHTON, J. The economics of foot and mouth disease. **Rev. sci. tech. Off. int. Epiz**, v. 21, n. 3, p. 637-641, 2002. ISSN 0253-1933.

KAUR, M.; KANG, S. Market Basket Analysis: Identify the Changing Trends of Market Data Using Association Rule Mining. **Procedia Comput Sci**, v. 85, p. 78-85, 2016/01/01/ 2016. ISSN 1877-0509. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877050916305208> >.

KEELING, M. J. et al. Dynamics of the 2001 UK foot and mouth epidemic: stochastic dispersal in a heterogeneous landscape. **Science**, v. 294, n. 5543, p. 813-817, 2001. ISSN 0036-8075.

KITCHING, R. P. Clinical variation in foot and mouth disease: cattle. **Rev. sci. tech. Off. int. Epiz**, v. 21, n. 3, p. 499-502, 2002a. ISSN 0253-1933.

_____. Identification of foot and mouth disease virus carrier and subclinically infected animals and differentiation from vaccinated animals. **Rev. sci. tech. Off. int. Epiz**, v. 21, n. 3, p. 531-535, 2002b. ISSN 0253-1933.

KITCHING, R. P.; ALEXANDERSEN, S. Clinical variation in foot and mouth disease: pigs. **Rev. sci. tech. Off. int. Epiz**, v. 21, n. 3, p. 513-516, 2002. ISSN 0253-1933.

KITCHING, R. P.; HUGHES, G. J. Clinical variation in foot and mouth disease: sheep and goats. **Rev. sci. tech. Off. int. Epiz**, v. 21, n. 3, p. 505-510, 2002. ISSN 0253-1933.

KITCHING, R. P.; HUTBER, A. M.; THRUSFIELD, M. V. A review of foot-and-mouth disease with special consideration for the clinical and epidemiological factors relevant to predictive modelling of the disease. **Vet J**, v. 169, n. 2, p. 197-209, 3// 2005. ISSN 1090-0233. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023304001315> >.

KJÆRULFF, U. B.; MADSEN, A. L. **Bayesian Networks and Influence Diagrams: A Guide to Construction and Analysis. Second Edition.** 2. Springer-Verlag New York, 2013. XVIII, 382 ISBN 978-1-4614-5103-7.

KLAUSNER, Z.; KLEMENT, E.; FATTAL, E. Modeling long distance dispersal of airborne foot-and-mouth disease virus as a polydisperse aerosol – Application to the emergence of a new strain from Egypt to Israel. **Atmos Environ** v. 122, p. 332-342, 2015/12/01/ 2015. ISSN 1352-2310. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S135223101530409X> >.

KOMPAS, T. et al. Optimal surveillance against foot-and-mouth disease: the case of bulk milk testing in Australia. **Aust J Agric Resour Econ**, v. 61, n. 4, p. 515-538, 2017. ISSN 1467-8489. Disponível em: < <http://doi.org/10.1111/1467-8489.12224> >.

KOONTZ, S. R. et al. **The Economics of Livestock Disease Insurance: Concepts, Issues and International Case Studies.** USA: CABI Pub., 2006. ISBN 9781845930172. Disponível em: < <https://books.google.com.br/books?id=eWj14IfzjbgC> >.

KOSKI, T.; NOBLE, J. **Bayesian networks: an introduction.** John Wiley & Sons, 2011. 368 ISBN 1119964954.

LAGUARDIA-NASCIMENTO, M. et al. Molecular epidemiology of senecavirus A associated with vesicular disease in pigs in Brazil. **Vet J**, v. 216, p. 207-209, 2016/10/01/ 2016. ISSN 1090-0233. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023316301289> >.

LAROSE, D. T.; LAROSE, C. D. **Data mining and predictive analytics**. Second Edition. Published by John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 2015. ISBN 1118868706.

LEME, R.; ALFIERI, A.; ALFIERI, A. Update on Senecavirus Infection in Pigs. **Viruses**, v. 9, n. 7, p. 170, 2017. ISSN 1999-4915. Disponível em: < <http://www.mdpi.com/1999-4915/9/7/170> >.

LEME, R. A. et al. Senecavirus A: An Emerging Vesicular Infection in Brazilian Pig Herds. **Transbound Emerg Dis**, v. 62, n. 6, p. 603-611, 2015. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tbed.12430> >.

LEME, R. D. A. **Senecavirus A : virose vesicular emergente na suinocultura brasileira**. 2017. 170 (Doutorado em Ciência Animal). Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná.

LEÓN, E. A. Foot-and-Mouth Disease in Pigs: Current Epidemiological Situation and Control Methods. **Transbound Emerg Dis**, v. 59, p. 36-49, 2012. ISSN 1865-1682. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1865-1682.2011.01290.x> >.

LETCHEWORTH, G. J.; RODRIGUEZ, L. L.; DEL CARRERA, J. Vesicular Stomatitis. **Vet J**, v. 157, n. 3, p. 239-260, 1999/05/01/ 1999. ISSN 1090-0233. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023398903033> >.

LEWIS, F. I. Bayesian Networks as a tool for Epidemiological Systems Analysis. **9th International Conference on Mathematical Problems in Engineering, Aerospace and Sciences (ICNPAA 2012)**, v. 1493, p. 610-617, 2012. ISSN 0094-243X. Disponível em: < [Go to ISI://WOS:000312264400089](http://www.wos.org/WOS:000312264400089) >.

LEWIS, F. I.; BRÜLISAUER, F.; GUNN, G. J. Structure discovery in Bayesian networks: An analytical tool for analysing complex animal health data. **Prev Vet Med**, v. 100, n. 2, p. 109-115, 6/15/ 2011. ISSN 0167-5877. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587711000341> >.

LI, J.; FU, A. W.; FAHEY, P. Efficient discovery of risk patterns in medical data. **Artif Intell Med**, v. 45, n. 1, p. 77-89, Jan 2009. ISSN 1873-2860 (Electronic) 0933-3657 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18783927> >.

LIAO, Y. et al. A new method for assessing the risk of infectious disease outbreak. **Sci. Rep**, v. 7, p. 40084, 01/09/online 2017. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/srep40084> >.

LIU, B.; HSU, W.; MA, Y. Pruning and summarizing the discovered associations. Proceedings of the fifth ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining, 1999, ACM. p.125-134.

LÔBO, M. F.; CIOLFI, F. Epidemiologia, diagnóstico e controle da estomatite vesicular (Epidemiology, diagnosis and control of vesicular stomatitis). **V&Z EM MINAS**, p. 47-51, 2011.

LOEFFLER, F.; FROSCH, P. Summarischer Bericht ueber der Ergebnisse der Untersuchungen zur Erforschung der Maul-und-Klauenseuche. **Zent. Bakt Parasitkde**, v. I, n. 22, p. 257–259, 1897.

_____. Report of the commission for research on foot-and-mouth disease. **Zentrabl. Bacteriol. Parastenkunde Infektionkrankh**, v. 23, p. 371-391, 1898.

LONGJAM, N. et al. A brief review on diagnosis of foot-and-mouth disease of livestock: conventional to molecular tools. **Vet Med Int**, v. 2011, 2011.

LUDWIG, A. et al. Identifying associations in Escherichia coli antimicrobial resistance patterns using additive Bayesian networks. **Prev Vet Med**, v. 110, n. 1, p. 64-75, 5/15/ 2013. ISSN 0167-5877. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587713000366> >.

LYRA, T.; SILVA, J. A. The foot-and-mouth disease in Brazil, 1960-2002. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec**, v. 56, n. 5, p. 565-576, 2004. ISSN 0102-0935. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/abmvz/v56n5/a01v56n5.pdf> >.

LYYTIKÄINEN, T. et al. **The spread of Foot-and-mouth disease (FMD) within Finland and emergency vaccination in case of an epidemic outbreak**: Evira 2011.

MAHY, B. W. **Foot-and-mouth disease virus**. Germany: Springer Science & Business Media, 2004. 185
ISBN 354022419X.

MANSLEY, L. M. et al. Destructive tension: mathematics versus experience – the progress and control of the 2001 foot and mouth disease epidemic in Great Britain. **Rev. sci. tech. Off. int. Epiz**, v. 30, n. 2, p. 483-498, 2011.

MAPA. **Vigilância veterinária de doenças vesiculares. Orientações gerais**. PNEFA. Brasília, DF: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Departamento de Saúde Animal: 49 p. 2007.

_____. **Plano de Ação para Febre Aftosa. Atendimento à Notificação de Suspeita de Doença Vesicular**. SDA/DSA. Brasília, DF: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. VOLUMEN-1: 96 p. 2009.

_____. **Programa Nacional de Erradicação e Prevenção da Febre Aftosa - PNEFA. Plano Estratégico - 2017 – 2026**. SDA/DSA. Brasília, DF: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.: 1-83 p. 2017.

_____. **Brasil Livre da Aftosa é um marco na história da pecuária**. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Esplanada dos Ministérios - Bloco D - Brasília/DF - CEP: 70.043-900, 2018a. Disponível em: < <http://www.agricultura.gov.br/noticias/brasil-livre-de-febre-aftosa-e-um-marco-na-historia-da-pecuaria> >. Acesso em: 26-04.

_____. Consulta de Focos de Estomatites Vesicular desde 2004-2014. Fonte: SIZ/CIEP/CGPZ/DSA/SDA. **Coordenação de Informação e Epidemiologia - Saúde Animal**, Brasília, Brasil 2018b. Disponível em: < <http://indicadores.agricultura.gov.br/saudeanimal/index.htm> >. Acesso em: 20/11.

_____. Evolução das zonas livres de Febre Aftosa no Brasil. Brasília, DF, 2018c. Disponível em: < http://www.agricultura.gov.br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/programas-de-saude-animal/febre-aftosa/documentos-febre-aftosa/copy_of_Evoluorealivremai2014.pdf >. Acesso em: 03/07.

_____. Febre Aftosa, Perguntas Frequentes. **Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Coordenação Geral de Sanidade Animal, Coordenação de Animais Terrestres. Divisão de Febre Aftosa e Outras Doenças Vesiculares**, Brasília, DF, p. 5, 2018d. Disponível em: < <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/programas-de-saude-animal/febre-aftosa/documentos-febre-aftosa/Perguntasfrequentes.pdf> >. Acesso em: 2/01.

_____. Vacinação contra Febre Aftosa do 1º e 2º semestre de 2018 **Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento**, Brasília, DF, 06/11/2018 2018e. Disponível em: < <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/programas-de-saude-animal/febre-aftosa/febre-aftosa-campanha> >. Acesso em: 11/12.

MAPA/SDA. **Estomatite Vesicular. Informações sobre ocorrência no Brasil e avaliação de resultados dos testes sorológicos**. Mranhão, Brasil República Federativa do Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária 4p. 2012.

_____. **Monitoramento sorológico para avaliação da eficiência da vacinação contra a febre aftosa na zona livre. Relatório final. Departamento de Saúde Animal. Brasília, abril de 2015: 1-8 p.** 2015.

MARGARITIS, D. **Learning Bayesian network model structure from data**. 2003. 123 (Ph.D). School of Computer Science, Carnegie Mellon University, Pittsburgh, PA 15213.

MARQUARDT, O. et al. Detection of foot-and-mouth disease virus in nasal swabs of asymptomatic cattle by RT-PCR within 24 hours. **J. Virol. Methods**, v. 53, n. 2, p. 255-261, 1995/06/01/ 1995. ISSN 0166-0934. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016609349500015M>>.

MARQUES, A. R. et al. Design and prospective evaluation of a risk-based surveillance system for shrimp grow-out farms in northeast Brazil. **Prev Vet Med**, v. 122, n. 3, p. 355-362, 12/1/2015a. ISSN 0167-5877. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587715300428>>.

MARQUES, G. H. F. et al. A experiência brasileira na erradicação da febre aftosa e o emprego do sistema I-ELISA 3ABC/EITB para certificação sanitária de bovinos e bubalinos. **Arq Inst Biol**, v. 82, p. 01-11, 2015b. ISSN 1808-1657.

MARTÍNEZ-LÓPEZ, B. et al. Quantitative risk assessment of foot-and-mouth disease introduction into Spain via importation of live animals. **Prev Vet Med**, v. 86, n. 1-2, p. 43-56, 2008. ISSN 01675877.

MARTINEZ, B. A. F. et al. Notificações de doenças de bovinos recebidas pelo Serviço Veterinário Oficial do Rio Grande do Sul nos anos de 2011 e 2012. Informativo Técnico Nº12/Ano 04 – dezembro de 2013. **Hora Veterinária**, v. 32, n. 192, p. 28-33, 2013.

MATTHEWS, K. **A Review of Australia's Preparedness for the Threat of Foot-and-Mouth Disease**. Canberra ACT 2601: Australian Government Department of Agriculture, Fisheries and Forestry, Commonwealth of Australia: 132 p. 2011.

MAYEN, F. L. Review: Foot and Mouth Disease in Brazil and Its Control – An Overview of Its History, Present Situation and Perspectives for Eradication. **Vet Res Commun**, v. 27, n. 2, p. 137-148, February 01 2003. ISSN 1573-7446. Disponível em: <
<https://doi.org/10.1023/A:1022863221356>>.

MCCLUSKEY, B. J. Chapter 24 - Vesicular Stomatitis. In: SELLON, D. C. e LONG, M. T. (Ed.). **Equine Infectious Diseases (Second Edition)**. St. Louis: W.B. Saunders, 2014. p.239-244.e2. ISBN 978-1-4557-0891-8.

MCCORMICK, B. J. J.; SANCHEZ-VAZQUEZ, M. J.; LEWIS, F. I. Using Bayesian networks to explore the role of weather as a potential determinant of disease in pigs. **Prev Vet Med**, v. 110, n. 1, p. 54-63, 5/15/ 2013. ISSN 0167-5877. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587713000329>>.

MCCULLAGH, P.; NELDER, J. A. **Generalized linear models**. Second Edition. CRC press, 1989. 526 ISBN 0412317605.

MCHUGH, M. L. The chi-square test of independence. **Biochem Med**, v. 23, n. 2, p. 143-149, 2013. ISSN 1330-0962.

MCLAWS, M.; RIBBLE, C. Description of recent foot and mouth disease outbreaks in nonendemic areas: Exploring the relationship between early detection and epidemic size. **Can Vet J**, v. 48, n. 10, p. 1051, 2007.

MCLAWS, M. et al. Factors associated with the early detection of foot-and-mouth disease during the 2001 epidemic in the United Kingdom. **Can Vet J**, v. 50, n. 1, p. 53, 2009.

MELO, E. C.; SARAIVA, V.; ASTUDILLO, V. Review of the status of foot and mouth disease in countries of South America and approaches to control and eradication. **Rev. sci. tech. Off. int. Epiz**, v. 21, n. 3, p. 429-433, 2002. ISSN 0253-1933.

MEYER, R. F. et al. Rapid and sensitive detection of foot-and-mouth disease virus in tissues by enzymatic RNA amplification of the polymerase gene. **J. Virol. Methods**, v. 34, n. 2, p. 161-172, 1991/09/01/ 1991. ISSN 0166-0934. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0166093491900961>>.

MOLUGARAM, K.; RAO, G. S. Chapter 9 - Chi-Square Distribution. In: MOLUGARAM, K. e RAO, G. S. (Ed.). **Statistical Techniques for Transportation Engineering**: Butterworth-Heinemann, 2017. p.383-413. ISBN 978-0-12-811555-8.

MORAES, G. M. D.; BRISOLA, M. V.; GONÇALVES, V. S. P. Livestock circuits and find in Brazil: a historical-institutional analysis. **Savannah Journal of Research and Development**, v. 1, n. 1, p. 39-47, 2017.

MÜLLER, C. A. D. S.; MATTOS, L. B.; LIMA, J. E. Determinantes da erradicação da febre aftosa no Brasil. **Organizações Rurais Agroindustriais**, v. 9, n. 1, p. 87-97, 2011. ISSN 2238-6890. Disponível em: < <https://www.redalyc.org/html/878/87890107/> >.

MURRAY, N. **Handbook on import risk analysis for animals and animal products**. Paris, France 978-92-9044-626-2, 2004. ISBN 978-92-9044-626-2.

MYERS, R. H. et al. **Generalized linear models: with applications in engineering and the sciences**. John Wiley & Sons, 2012. ISBN 0470556978.

NAHAR, J. et al. Association rule mining to detect factors which contribute to heart disease in males and females. **Expert Syst Appl**, v. 40, n. 4, p. 1086-1093, 2013/03/01/ 2013. ISSN 0957-4174. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095741741200989X> >.

NARANJO, J.; COSIVI, O. Elimination of foot-and-mouth disease in South America: lessons and challenges. **Phil Trans R Soc B**, v. 368, n. 1623, 2013. Disponível em: < <http://rstb.royalsocietypublishing.org/content/royptb/368/1623/20120381.full.pdf> >.

NEAPOLITAN, R. E.; JIANG, X. Chapter 4 - Learning Bayesian Networks. In: (Ed.). **Probabilistic Methods for Financial and Marketing Informatics**. Burlington: Morgan Kaufmann, 2007. p.111-175. ISBN 978-0-12-370477-1.

NEGREIROS, R. L. et al. Spatial clustering analysis of the foot-and-mouth disease outbreaks in Mato Grosso do Sul state, Brazil-2005. **Ciência Rural**, v. 39, n. 9, p. 2609-2613, 2009. ISSN 0103-8478.

NELDER, J. A.; WEDDERBURN, R. W. M. Generalized Linear Models. **J. R. Statist. Soc. A**, v. 135, n. 3, p. 370-384, 1972. Disponível em: < <https://rss.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2307/2344614> >.

NOBRE, A. F. **Relação entre a taxa de vacinação contra brucelose bovina, frente à classificação de risco para febre aftosa no Estado do Pará: Andréa Ferreira Nobre**. 2013. 67 (Mestre em Ciência Animal (Medicina Veterinária Preventiva e Produção Animal)). Faculdade Medicina Veterinária – Unesp, Câmpus de Araçatuba, UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO”, Araçatuba – SP.

NUNES, P. National Plan for the Control of Foot and Mouth Disease in Brazil. **Br Vet J**, v. 134, n. 1, p. 23-27, 1978. ISSN 0007-1935.

OBENSHAIN, M. K. Application of data mining techniques to healthcare data. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 25, n. 8, p. 690-695, 2004. ISSN 0899-823X.

OIDTMANN, B. et al. Risk-based methods for fish and terrestrial animal disease surveillance. **Prev Vet Med**, v. 112, n. 1, p. 13-26, 2013/10/01/ 2013. ISSN 0167-5877. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587713002341> >.

OIE. World Animal Health Information Database (WAHID Interface). **Disease Time Series Analysis, Foot and Mouth Disease** 2013. Disponível em: < http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Countryinformation/Diseasetimeseries >.

Acesso em: 8 Out.

_____. Foot and Mouth Disease (FMD). List of FMD free Member Countries According to Resolution No. 22 (85th General Session of World Assembly, May 2017). Paris France, 2017a. Disponível em: < <http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/official-disease-status/fmd/list-of-fmd-free-members/> >. Acesso em: 23-01.

_____. **Foot and mouth disease (infection with foot and mouth disease virus).** Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2018. Paris, France: World Organisation for Animal Health (OIE). Volume 2: 1-35 p. 2017b.

_____. Info by Country and Territory. Disease timelines (Foot and mouth disease in Brazil from 2005 to 2018). **World Animal Health Information Database (WAHIS Interface) – Version 1**, Paris, France, 2017c. Disponível em: < http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Countryinformation/Countrytimelines >. Acesso em: 10-01.

_____. World organisation for animal health (OIE). In Terrestrial Animal Health Code. Volumen I, SECTION 1, Chapter 1.4.1. Animal health surveillance. Paris, Francia, 1-12. 2017d. Disponível em: < http://www.oie.int/en/international-standard-setting/terrestrial-code/access-online/?htmfile=chapitre_surveillance_general.htm >. Acesso em: 10-02.

_____. World organisation for animal health (OIE). In Terrestrial Animal Health Code. Volumen II, SECTION 8, Chapter 8.8 Infection with foot and mouth disease virus. Paris, Francia, 1-26. 2017e. Disponível em: < http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_fmd.htm >. Acesso em: 03-10.

_____. Disease Time Series Analysis. Foot and mouth disease from January 2015 to December 2006 in Brazil. Paris, France, 2018a. Disponível em: < http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Countryinformation/Diseasetimeseries/index/newlang/en?header_disease_type_hidden=0&header_disease_id_hidden=1&header_selected_disease_name_hidden=Fiebre+aftosa+%28-+%29+&header_disease_type=0&header_disease_id_terrestrial=1&header_disease_id_aquatic=-999&header_selected_analysis=tot_new&header_selected_start_month=1&header_selected_start_year=2005&header_selected_end_month=12&header_selected_end_year=2006 >. Acesso em: 5/12.

_____. Foot and Mouth Disease. **List of FMD free Member Countries According to Resolution No. 22 (86th General Session of World Assembly, May 2018)**, Paris, France, 2018b. Disponível em: < <http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/official-disease-status/fmd/list-of-fmd-free-members/> >. Acesso em: 16-06.

_____. OIE-Listed diseases, infections and infestations in force in 2018. World Organisation for Animal Health. Paris France, 2018c. Disponível em: < <http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/oie-listed-diseases-2018/> >. Acesso em: 30/11.

_____. OIE Members' Official Status: Map of Foot and Mouth Disease (FMD). Paris, France, 2018d. Disponível em: < <http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/official-disease-status/fmd/en-fmd-carte/> >. Acesso em: 01/07.

_____. Old Classification of Diseases Notifiable to the OIE List A. World Organisation for Animal Health. Paris France, 2018e. Disponível em: < <http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/the-world-animal-health-information-system/old-classification-of-diseases-notifiable-to-the-oie-list-a/> >. Acesso em: 01/12.

_____. World Animal Health Information Database (WAHID Interface). Summary of Immediate notifications and Follow-ups - 2017. Foot and Mouth Disease. Paris, France 2018f. Disponível em: < <http://www.agricultura.gov.br/noticias/brasil-livre-de-febre-aftosa-e-um-marco-na-historia-da-pecuaria> >. Acesso em: 26-04.

_____. Zoning and compartmentalisation. In: OIE (Ed.). **Terrestrial Animal Health Code**. Paris, France: World Organisation for Animal Health (OIE), v.I, General provisions, 2018g. cap. Chapter 4.3.1, p.4.

_____. OIE Member Countries official FMD status map. Last update January 2019. Paris, France, 2019. Disponível em: < http://www.oie.int/fileadmin/Home/js/images/fmd/FMD_SouthAmerica_ENG.png >. Acesso em: 10/1.

OIE/FAO. Proceedings of the FAO/OIE Global Conference on Foot and Mouth Disease Control. Ensuring excellence and ethics of the veterinary profession. Proceedings, 2015, Bangkok, Thailand. LIBRERIA EN LINEA, 27-29 June 2012. p.223.

OLIVEIRA, A. C.; FERREIRA, D. F.; RAMALHO, M. A. P. **Experimentação em genética e melhoramento de plantas**. 3ª. UFLA, 2005. ISBN 8587692240.

OLIVEIRA, A. M. et al. Development and validation of rt-qpcr for vesicular stomatitis virus detection (Alagoas vesiculovirus). **J. Virol. Methods**, v. 257, p. 7-11, 2018/07/01/ 2018. ISSN 0166-0934. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016609341730602X>>.

OLMSTEAD, A. L.; RHODE, P. W. **Arresting Contagion: Science, Policy, and Conflicts over Animal Disease Control**. Cambridge, Massachusetts. London, England: Harvard University Press, 2015. 184 ISBN 0674967224.

ORSEL, K. et al. Foot and mouth disease virus transmission during the incubation period of the disease in piglets, lambs, calves, and dairy cows. **Prev Vet Med**, v. 88, n. 2, p. 158-163, 2009. ISSN 0167-5877.

PAHO. **Programa Hemisferico de Erradicacion de la Fiebre Aftosa En America Del Sur. Plan de Accion. I Reunion Comitè Hemisferico Para la Erradicacion de la Fiebre Aftosa 6-7 julio 1988**. RECOHFA. Washington, D.C: Organizacion Panamericana de la Salud: 30 p. 1988.

PAI, G. J.; DUGAN, J. B. Empirical Analysis of Software Fault Content and Fault Proneness Using Bayesian Methods. **IEEE Trans. Softw. Eng**, v. 33, n. 10, p. 675-686, 2007. ISSN 0098-5589.

PAIBA, G. A. et al. Validation of a foot-and-mouth disease antibody screening solid-phase competition ELISA (SPCE). **J. Virol. Methods**, v. 115, n. 2, p. 145-158, 2004/02/01/ 2004. ISSN 0166-0934. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166093403003008>>.

PANAFTOSA-OPAS/OMS. **Manual de procedimentos para a atenção às ocorrências de febre aftosa e outras enfermidades vesiculares. Projeto BID/ PANAFTOSA - OPAS/OMS para os países do MERCOSUL Ampliado. Rio de Janeiro: PANAFTOSA - OPAS/OMS, 2007. (Serie de Manuais Técnicos No. 9): 144 p. 2007.**

_____. **Guia Técnica de Trabalho para a Última Etapa do Programa Hemisférico de Erradicação de Febre Aftosa - PHEFA. Documento aprovado na 5 Reunião Extraordinária da Cosalfa. OPAS/OMS. Rio de Janeiro, Brasil Centro Pan-Americano de Febre Aftosa. 2.ed: 58 p. 2017.**

PANAFTOSA-OPS/OMS. **Centro Panamericano de Fiebre Aftosa, Informe de Situación de los Programas de Erradicación de la Fiebre Aftosa. Sudamerica y Panamá, año 2016: Proyecto gráfico: PANAFTOSA 172 p. 2017a.**

_____. **Informe de Situación de los Programas de Erradicación de la Fiebre Aftosa. Sudamerica y Panamá, año 2016. Centro Panamericano de Fiebre Aftosa. Salud Pública Veterinaria: 172 p. 2017b.**

_____. **Informe de Situación de los Programas de Erradicación de la Fiebre Aftosa en Sudamerica y Panamá, año 2017. Río de Janeiro, Brasil: Organización Panamericana de la Salud OPS/OMS: 196 p. 2018.**

PANAFTOSA. Sistema Continental de Informação e Vigilância (SivCont). Organização Pan-Americana de Saúde. . Centro Pan-Americano de Febre Aftosa 2017. Disponível em: <
<http://sivcont.panaftosa.org.br/login.cfm>>. Acesso em: 15-2.

_____. **Sistema Continental de Vigilância Epidemiológica - SivCont. Relatório de Ocorrências Por Síndromes: Vesicular. Duque de Caxias, RJ - Brasil: Salud Pública Veterinaria - Centro Panamericano de Fiebre Aftosa - PANAFTOSA. 2017 2018.**

_____. **Cooperación Técnica en Fiebre Aftosa - 1951 hasta mayo del 2018. Duque de Caxias, RJ - Brasil, 2019. Disponível em: <**

https://www.paho.org/panaftosa/index.php?option=com_docman&view=download&slug=erradicacao-fa-americas-brasil-may2018&Itemid=518 >. Acesso em: 28/12.

PARK, J. H. et al. Outbreaks and Diagnosis of Foot-and-Mouth Disease Serotype O in the Republic of Korea, April–June 2010. **Transbound Emerg Dis**, v. 61, n. 3, p. 277-284, 2014. ISSN 1865-1682. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/tbed.12029> >.

PATON, D. J.; GUBBINS, S.; KING, D. P. Understanding the transmission of foot-and-mouth disease virus at different scales. **Curr Opin Virol**, v. 28, p. 85-91, 2018. ISSN 1879-6257. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879625717300962> >.

PATON, D. J.; SUMPTION, K. J.; CHARLESTON, B. Options for control of foot-and-mouth disease: knowledge, capability and policy. **Phil. Trans. R. Soc. Lond**, v. 364, n. 1530, p. 2657-2667, 2009. Disponível em: < <http://rstb.royalsocietypublishing.org/content/royptb/364/1530/2657.full.pdf> >.

PEARL, J. **Probabilistic reasoning in intelligent systems: networks of plausible inference**. San Francisco, California: Morgan Kaufmann Publishers, Inc, 1988. 554 ISBN 0080514898.

PEARSON, K. X. On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. **The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science**, v. 50, n. 302, p. 157-175, 1900/07/01 1900. ISSN 1941-5982. Disponível em: < <https://doi.org/10.1080/14786440009463897> >.

PEEK, N.; COMBI, C.; TUCKER, A. Biomedical Data Mining. **Methods Inf Med**, v. 225–228, p. 225–228, 2009.

PERRY, B. et al. The economic impact of foot and mouth disease and its control in South-East Asia: a preliminary assessment with special reference to Thailand. **Rev. sci. tech. Off. int. Epiz**, v. 18, n. 2, p. 478-497, 1999. ISSN 0253-1933.

PHEFA. Plan de Acción 2011-2020. Programa Hemisférico de Erradicación de la Fiebre Aftosa PHEFA. Duque de Caxias, RJ - Brasil: Editado en mayo de 2011 por el Centro Panamericano de Fiebre Aftosa - OPS/OMS: 1-52 p. 2011.

PHUNG, D. et al. Spatiotemporal variation of hand-foot-mouth disease in relation to socioecological factors: A multiple-province analysis in Vietnam. **Sci Total Environ**, v. 610-611, n. Supplement C, p. 983-991, 2018/01/01/ 2018. ISSN 0048-9697. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969717321563> >.

PIADC. Foot and Mouth Disease, disease images. **The Center for Food Security and Public Health**, Iowa State University, 2019. Disponível em: < <http://www.cfsph.iastate.edu/DiseaseInfo/disease.php?name=foot-and-mouth-disease&lang=en> >. Acesso em: 3/12.

PINTO, A. A. Foot-and-Mouth Disease in Tropical Wildlife. **Ann. N. Y. Acad. Sci**, v. 1026, n. 1, p. 65-72, 2004. ISSN 1749-6632. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1307.008> >.

PLUIMERS, F. et al. Lessons from the foot and mouth disease outbreak in The Netherlands in 2001. **Rev. sci. tech. Off. int. Epiz**, v. 21, n. 3, p. 711-721, 2002. ISSN 0253-1933.

PNEFA. Avaliação da imunidade populacional resultante das campanhas de vacinação contra a febre aftosa. Relatório final. MAPA, S., DSA, OMS, OPAS, PANAFTOSA. Brasília, DF: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA: 1-68 p. 2007.

_____. **Programa Nacional de Erradicação e Prevenção da Febre Aftosa. Relatório Anual.** Brasília-DF: Departamento de Saúde Animal,: 1-33 p. 2008a.

_____. **Relatório anual, ano base 2007. Programa Nacional de Erradicação e Prevenção da Febre Aftosa.** Brasília, DF: Departamento de Saúde Animal: 1-38 p. 2008b.

_____. **Relatório da Operação de Vacinação Oficial de Bovídeos Contra Febre Aftosa e Recadastramento de Propriedades Rurais. Região da Calha do Rio Amazonas.** Brasília,

DF: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Secretaria de Defesa Agropecuária: 1-19 p. 2008c.

_____. **Monitoramento sorológico para avaliação da eficiência da vacinação contra a febre aftosa na zona livre. Relatório final.** DSA/SDA/MAPA. Brasília, DF: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento: 1-16 p. 2011.

_____. **Estudo epidemiológico para avaliação de transmissão viral na zona livre de febre aftosa com vacinação de 2014 - 2015. Relatório final.** DSA/SDA/MAPA. Brasília, Brasil: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária: 17 p. 2016.

R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria. R Foundation for Statistical Computing 2018.

RAEDER, T.; CHAWLA, N. V. Market basket analysis with networks. **Soc. Netw. Anal. Min**, v. 1, n. 2, p. 97-113, 2011/04/01 2011. ISSN 1869-5469. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/s13278-010-0003-7> >.

REID, S. M. et al. Evaluation of automated RT-PCR to accelerate the laboratory diagnosis of foot-and-mouth disease virus. **J. Virol. Methods**, v. 107, n. 2, p. 129-139, 2003/02/01/ 2003. ISSN 0166-0934. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166093402002100> >.

REID, S. M. et al. Diagnosis of foot-and-mouth disease by RT-PCR: evaluation of primers for serotypic characterisation of viral RNA in clinical samples. **J. Virol. Methods**, v. 83, n. 1, p. 113-123, 1999/12/01/ 1999. ISSN 0166-0934. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166093499001135> >.

RÉMOND, M.; KAISER, C.; LEBRETON, F. Diagnosis and screening of foot-and-mouth disease. **Comp Immunol Microbiol Infect Dis**, v. 25, n. 5, p. 309-320, 2002/10/01/ 2002. ISSN 0147-9571. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147957102000280> >.

RITTER, C. et al. Clinical communication patterns of veterinary practitioners during dairy herd health and production management farm visits. **J. Dairy Sci**, v. 101, n. 11, p. 10337-10350, 2018/11/01/ 2018. ISSN 0022-0302. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022030218307926> >.

ROBINSON, D.; HAYES, A. Broom: Convert Statistical Analysis Objects into Tidy Tibbles. R package version 0.5.0. 2018. Disponível em: < <https://CRAN.R-project.org/package=broom> >.

ROEDER, P. L.; BLANC, S. P. M. Detection and typing of foot-and-mouth disease virus by enzyme-linked immunosorbent assay: a sensitive, rapid and reliable technique for primary diagnosis. **Res Vet Sci**, v. 43, n. 2, p. 225-232, 1987/09/01/ 1987. ISSN 0034-5288. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034528818307781> >.

ROSSI, M. S. et al. Detection of Foot-and-Mouth disease virus with DNA probes in bovine esophageal-pharyngeal fluids. **Arch. Virol**, v. 99, n. 1, p. 67-74, March 01 1988. ISSN 1432-8798. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/BF01311024> >.

ROSSIDES, S. C. A farming perspective on the 2001 foot and mouth disease epidemic in the United Kingdom. **Rev. sci. tech. Off. int. Epiz**, v. 21, n. 3, p. 831-836, 2002. ISSN 0253-1933.

ROVID, A. **Foot and Mouth Disease**. Last Update: September 2007. Ames, Iowa 50011: The Center for Food Security & Public Health. Iowa State University, College of Veterinary Medicine: 1-10 p. 2010.

ROWLANDS, D. J. Foot and Mouth Disease Viruses. In: MAHY, B. W. J. e VAN REGENMORTEL, M. H. V. (Ed.). **Encyclopedia of Virology (Third Edition)**. Oxford: Academic Press, 2008. p.265-274. ISBN 978-0-12-374410-4.

RÜEGG, S. R. et al. Optimising cost-effectiveness of freedom from disease surveillance—Bluetongue Virus Serotype 8 as an example. **Prev Vet Med**, 2018/02/13/ 2018. ISSN 0167-

5877. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587717303008> >.

RUSSELL, G. J.; PETERSEN, A. Analysis of cross category dependence in market basket selection. **J Retailing** v. 76, n. 3, p. 367-392, 2000/07/01/ 2000. ISSN 0022-4359. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022435900000300> >.

RUSSELL, S. J.; NORVIG, P. **Artificial intelligence: a modern approach**. Third Edition. New Jersey: Pearson Education, Inc, 2009. ISBN 978-0-13-604259-4.

RWEYEMAMU, M. et al. Planning for the Progressive Control of Foot-and-Mouth Disease Worldwide. **Transbound Emerg Dis**, v. 55, n. 1, p. 73-87, 2008. ISSN 1865-1682. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1865-1682.2007.01016.x> >.

SALINES, M.; ANDRAUD, M.; ROSE, N. Combining network analysis with epidemiological data to inform risk-based surveillance: Application to hepatitis E virus (HEV) in pigs. **Prev Vet Med**, v. 149, n. 1, p. 125-131, 2018/01/01/ 2018. ISSN 0167-5877. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587717305937> >.

SALMAN, M. D. **Animal disease surveillance and survey systems: methods and applications**. Iowa State Press. United States of America: John Wiley & Sons, 2008. ISBN 0470344792.

SANSON, R. L. **The development of a decision support system for an animal disease emergency: a thesis presented in partial fulfilment of the requirement for the degree of Doctor of Philosophy at Massey University**. 1993. Massey University

SANTOS, D. V. **Avaliação de riscos: emprego da técnica pelo serviço veterinário oficial e identificação de áreas de risco para a febre aftosa no Rio Grande do Sul**. 2016. 120 (Doutor em Ciências Veterinárias). Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

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, p. e0178464, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178464>>.

SANTOS, D. V. et al. A análise de risco como ferramenta estratégica para o serviço veterinário oficial brasileiro: dificuldades e desafios. **Pesq. Vet. Bras**, v. 34, n. 6, p. 542-554, 2014.

SANTOS, É. C.; DOS SANTOS, E. C.; MESQUITA, M. F. S. Fundamento dos testes estatísticos e sua aplicabilidade em ensaios experimentais com animais. **Revista Agrogeoambiental**, v. 2, n. 3, 2010. ISSN 2316-1817.

SANTOS, M. C. A. **Modelagem de processos estocásticos espaço-temporais e de percolação no estudo de risco sobre sistemas: uma aplicação ao estudo da transmissão à febre aftosa**. 2011. 105 (Dissertação de Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Biometria e Estatística Aplicada, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, Brasil

SCHEMBRI, N. et al. On-farm characteristics and biosecurity protocols for small-scale swine producers in eastern Australia. **Prev Vet Med**, v. 118, n. 1, p. 104-116, 2015. ISSN 0167-5877.

SCHMITT, B. Vesicular stomatitis. **Vet Clin Food Anim**, v. 18, n. 3, p. 453-459, 2002/11/01/2002. ISSN 0749-0720. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749072002000312>>.

SCHNEIDER, H. et al. **Informe de evaluación PVS de los Servicios Veterinarios de Brasil del 10 al 28 de febrero de 2014**. OIE. París, FRANCIA: Organización Mundial de Sanidad Animal. . F-75017: 202 p. 2014.

SCHNEIDER, H.; VARGAS-TERAN, M.; KOLOFFON, S. **PVS Evaluation Report of the Veterinary Services of Brazil**. OIE. Paris, France: World Organisation for Animal Health. PVS/BRL/1-2007: 74 p. 2007.

SCHRIJVER, R. S.; VOSLOO, W. Foot-and-Mouth Disease. In: (Ed.). **Reference Module in Food Science**: Elsevier, 2016. ISBN 978-0-08-100596-5.

SCHWARZ, G. Estimating the dimension of a model. **Ann. Statist**, v. 6, n. 2, p. 461-464, 1978. ISSN 0090-5364. Disponível em: < <https://projecteuclid.org/euclid.aos/1176344136> >.

SCUTARI, M. Learning Bayesian networks with the bnlearn R package. **J Stat Softw**, v. 35, n. 3, p. 1-22, 2010. Disponível em: < <http://www.jstatsoft.org/v35/i03/> >.

SCUTARI, M.; DENIS, J.-B. **Bayesian networks: with examples in R**. New York, USA: Chapman and Hall/CRC, 2014. 221 ISBN 148222559X.

SEGALÉS, J. et al. Senecavirus A: An Emerging Pathogen Causing Vesicular Disease and Mortality in Pigs? **Vet. Pathol.**, v. 54, n. 1, p. 11-21, 2017. Disponível em: < <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0300985816653990> >.

SEGUNDO, F. D. S. et al. Foot-and-mouth disease vaccines. **Vet Microbiol**, v. 206, p. 102-112, 2017/07/01/ 2017. ISSN 0378-1135. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378113516308033> >.

SEIXAS, F. L. et al. A Bayesian network decision model for supporting the diagnosis of dementia, Alzheimer' s disease and mild cognitive impairment. **Comput Biol Med**, v. 51, p. 140-158, 2014. ISSN 0010-4825.

SELVARAJU, G. et al. Multiple linear regression model for forecasting Bluetongue disease outbreak in sheep of North-west agroclimatic zone of Tamil Nadu, India. **Vet World**, v. 6, n. 6, p. 321, 2013. ISSN 0972-8988.

SHIRLEY, M.; RUSHTON, S. Where diseases and networks collide: lessons to be learnt from a study of the 2001 foot-and-mouth disease epidemic. **Epidemiol Infect**, v. 133, n. 06, p. 1023-1032, 2005. ISSN 1469-4409.

SNOWDON, W. A. Growth of Foot-and-Mouth Disease Virus in Monolayer Cultures of Calf Thyroid Cells. **Nature**, v. 210, p. 1079, 06/04/online 1966. Disponível em: < <https://doi.org/10.1038/2101079a0> >.

SOBRINO, F.; DOMINGO, E. **Foot and mouth disease: current perspectives**. England: Horizon bioscience, 2004. 466 ISBN 1904933009.

SØRENSEN, K. J. et al. Differentiation of infection from vaccination in foot-and-mouth disease by the detection of antibodies to the non-structural proteins 3D, 3AB and 3ABC in ELISA using antigens expressed in baculovirus. **Arch. Virol**, v. 143, n. 8, p. 1461-1476, July 01 1998. ISSN 1432-8798. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/s007050050390> >.

SPICKLER, A. R. Vesicular Stomatitis Iowa State, January 2016 2018. Disponível em: < <http://www.cfsph.iastate.edu/DiseaseInfo/factsheets.php> >. Acesso em: 26/11.

STÄRK, K. et al. **Surveillance without intervention: Is there a value?** International Society for Veterinary Epidemiology and Economics (ISVEE). Chiang Mai, Thailand: 17 p. 2018.

STÄRK, K. D. et al. Concepts for risk-based surveillance in the field of veterinary medicine and veterinary public health: Review of current approaches. **BMC Health Serv. Res**, v. 6, n. 1, p. 20, 2006. ISSN 1472-6963.

STONE, J. V. **Bayes' rule: A tutorial introduction to Bayesian analysis**. First Edition. Sebtel Press, 2013. 174 ISBN 978-0-9563728-4-0.

SUMPTION, K.; RWEYEMAMU, M.; WINT, W. Incidence and Distribution of Foot-and-Mouth Disease in Asia, Africa and South America; Combining Expert Opinion, Official Disease Information and Livestock Populations to Assist Risk Assessment. **Transbound Emerg Dis**, v. 55, n. 1, p. 5-13, 2008. ISSN 1865-1682. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1865-1682.2007.01017.x> >.

SUTMOLLER, P. et al. Control and eradication of foot-and-mouth disease. **Virus Res**, v. 91, n. 1, p. 101-144, 1// 2003. ISSN 0168-1702. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170202002629> >.

SZMARAGD, C.; GUNN, G. J.; GUBBINS, S. Assessing the consequences of an incursion of a vector-borne disease. II. Spread of bluetongue in Scotland and impact of vaccination. **Epidemics**, v. 2, n. 3, p. 139-147, 9// 2010. ISSN 1755-4365. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1755436510000435> >.

TAMI, C. et al. Evidence of the Coevolution of Antigenicity and Host Cell Tropism of Foot-and-Mouth Disease Virus In Vivo. **J. Virol**, v. 77, n. 2, p. 1219-1226, 2003. Disponível em: < <https://jvi.asm.org/content/jvi/77/2/1219.full.pdf> >.

TAN, P.-N.; KUMAR, V.; SRIVASTAVA, J. Selecting the right objective measure for association analysis. **Information Systems**, v. 29, n. 4, p. 293-313, 2004. ISSN 0306-4379.

TEIXEIRA, R. C. et al. Diagnóstico de Situação dos Setores de Epidemiologia e de Informações Zoossanitárias dos Serviços Veterinários Estaduais, Brasil, 2014. **O Biológico**, v. 77, n. 1, p. 17, 2015.

TEKLEGHIORGHIS, T. et al. Serological Evidence Indicates that Foot-and-Mouth Disease Virus Serotype O, C and SAT1 are most Dominant in Eritrea. **Transbound Emerg Dis**, v. 61, n. 6, p. e83-e88, 2014. ISSN 1865-1682. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/tbed.12065> >.

THAÍS, B. A. **Risk assessment of foot and mouth disease in the border between Brazil and Paraguay: a geographical approach**. 2013. 170 (PhD thesis). Département de Géographie, Université Laval, QUEBEC, Quebec, Canada.

THOMPSON, D. et al. Economic costs of the foot and mouth disease outbreak in the United Kingdom in 2001. **Rev. sci. tech. Off. int. Epiz**, v. 21, n. 3, p. 675-685, 2002. ISSN 0253-1933.

THOMSON, G. R.; VOSLOO, W.; BASTOS, A. D. S. Foot and mouth disease in wildlife. **Virus Res**, v. 91, n. 1, p. 145-161, 1// 2003. ISSN 0168-1702. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170202002630> >.

THRUSFIELD, M. et al. The foot-and-mouth disease epidemic in Dumfries and Galloway, 2001. 1: Characteristics and control. **Vet Rec**, v. 156, n. 8, p. 229-251, 2005. ISSN 0042-4900.

TOMASSEN, F. H. M. et al. A decision-tree to optimise control measures during the early stage of a foot-and-mouth disease epidemic. **Prev Vet Med**, v. 54, p. 301-324, 2002.

TORRES, A.; DAVID, M.; BOWMAN, Q. Risk management of international trade: emergency preparedness. **Rev. sci. tech. Off. int. Epiz**, v. 21, n. 3, p. 493-496, 2002. ISSN 0253-1933.

TOTI, G. et al. Analysis of correlation between pediatric asthma exacerbation and exposure to pollutant mixtures with association rule mining. **Artif Intell Med**, v. 74, p. 44-52, Nov 2016. ISSN 1873-2860 (Electronic) 0933-3657 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27964802> >.

TSAMARDINOS, I.; BROWN, L. E.; ALIFERIS, C. F. The max-min hill-climbing Bayesian network structure learning algorithm. **Mach Learn**, v. 65, n. 1, p. 31-78, October 01 2006. ISSN 1573-0565. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/s10994-006-6889-7> >.

TURKMAN, M. A. A.; SILVA, G. L. Modelos Lineares Generalizados, da teoria à prática. In: FEDER, F.-P. X.-. VIII Congresso Anual da Sociedade Portuguesa de Estatística, 2000, Lisboa. p.153.

UR-REHMAN, S. et al. Detection and Seroprevalence of Foot and Mouth Disease in Sheep and Goats in Punjab, Pakistan. **Transbound Emerg Dis**, v. 61, p. 25-30, 2014. ISSN 1865-1682. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/tbed.12194> >.

USDA. Cattle Stocks - Selected Countries Summary . Foreign Agricultural Service United States Department of Agriculture. Washington, DC Date Created 10/12/2017 3:07:17 PM 2018. Disponível em: < <https://apps.fas.usda.gov/psdonline/app/index.html#/app/downloads> >. Acesso em: 28-01.

VANGRYSPERRE, W.; CLERCQ, K. Rapid and sensitive polymerase chain reaction based detection and typing of foot-and-mouth disease virus in clinical samples and cell culture

isolates, combined with a simultaneous differentiation with other genomically and/or symptomatically related viruses. **Arch. Virol**, v. 141, n. 2, p. 331-344, February 01 1996. ISSN 1432-8798. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/BF01718403> >.

VANNUCCI, F. A. et al. Identification and Complete Genome of Seneca Valley Virus in Vesicular Fluid and Sera of Pigs Affected with Idiopathic Vesicular Disease, Brazil. **Transbound Emerg Dis**, v. 62, n. 6, p. 589-593, 2015. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tbed.12410> >.

VEIGA, M. K. C. D. **Avaliação do risco de difusão do vírus da febre aftosa em produtos suínos exportados pela região Sul do Brasil**. 2010. 86 (Dissertação de Mestrado). Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária Universidade de Brasília, Brasília/DF.

VELAZQUEZ-SALINAS, L. et al. Phylogeographic characteristics of vesicular stomatitis New Jersey viruses circulating in Mexico from 2005 to 2011 and their relationship to epidemics in the United States. **Virology**, v. 449, p. 17-24, 2014/01/20/ 2014. ISSN 0042-6822. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682213006004> >.

VOLKOVA, V. et al. Evaluation of risks of foot-and-mouth disease in Scotland to assist with decision making during the 2007 outbreak in the UK. **Vet Rec**, v. 169, n. 5, p. 124-124, 2011. ISSN 2042-7670.

WARRENS, M. J. On Association Coefficients for 2×2 Tables and Properties That Do Not Depend on the Marginal Distributions. **Psychometrika**, v. 73, n. 4, p. 777, July 23 2008. ISSN 1860-0980. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/s11336-008-9070-3> >.

WHELAN, S. P. J. Vesicular Stomatitis Virus. In: MAHY, B. W. J. e VAN REGENMORTEL, M. H. V. (Ed.). **Encyclopedia of Virology (Third Edition)**. Oxford: Academic Press, 2008. p.291-299. ISBN 978-0-12-374410-4.

WICKHAM, H. **tidyverse: Easily Install and Load the 'Tidyverse'**. R package. cran.r-project 2017.

WILLE, M. et al. Temporal dynamics, diversity, and interplay in three components of the virodiversity of a Mallard population: Influenza A virus, avian paramyxovirus and avian coronavirus. **Infect Genet Evol**, v. 29, p. 129-137, 2015. ISSN 1567-1348.

WILSON, A. J.; RIBEIRO, R.; BOINAS, F. Use of a Bayesian network model to identify factors associated with the presence of the tick *Ornithodoros erraticus* on pig farms in southern Portugal. **Prev Vet Med**, v. 110, n. 1, p. 45-53, 5/15/ 2013. ISSN 0167-5877. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587713000378> >.

WOOLHOUSE, M. et al. Failure of vaccination to prevent outbreaks of foot-and-mouth disease. **Epidemiol Infect**, v. 116, n. 03, p. 363-371, 1996. ISSN 1469-4409.

WU, Q. et al. The First Identification and Complete Genome of Senecavirus A Affecting Pig with Idiopathic Vesicular Disease in China. **Transbound Emerg Dis**, v. 64, n. 5, p. 1633-1640, 2017. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tbed.12557> >.

YOON, H. et al. Estimation of the Infection Window for the 2010/2011 Korean Foot-and-Mouth Disease Outbreak. **Osong Public Health Res Perspect**, v. 4, n. 3, p. 127-132, 6// 2013. ISSN 2210-9099. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210909913000453> >.

ZANELLA, J. R. C.; MORÉS, N. **Perdas Neonatais Epidêmicas Transientes e Doença Vesicular Associada com Infecção com O Seneca Valley Virus (Senecavírus A)**. EMBRAPA. Concórdia, SC Embrapa Suínos e Aves. 22: 2 p. 2015.

ZEPEDA, C.; SALMAN, M.; RUPPANNER, R. International trade, animal health and veterinary epidemiology: challenges and opportunities. **Prev Vet Med**, v. 48, n. 4, p. 261-271, 2001. ISSN 0167-5877.

7. APÊNDICE A

7.1. APÊNDICE DO CAPÍTULO-3

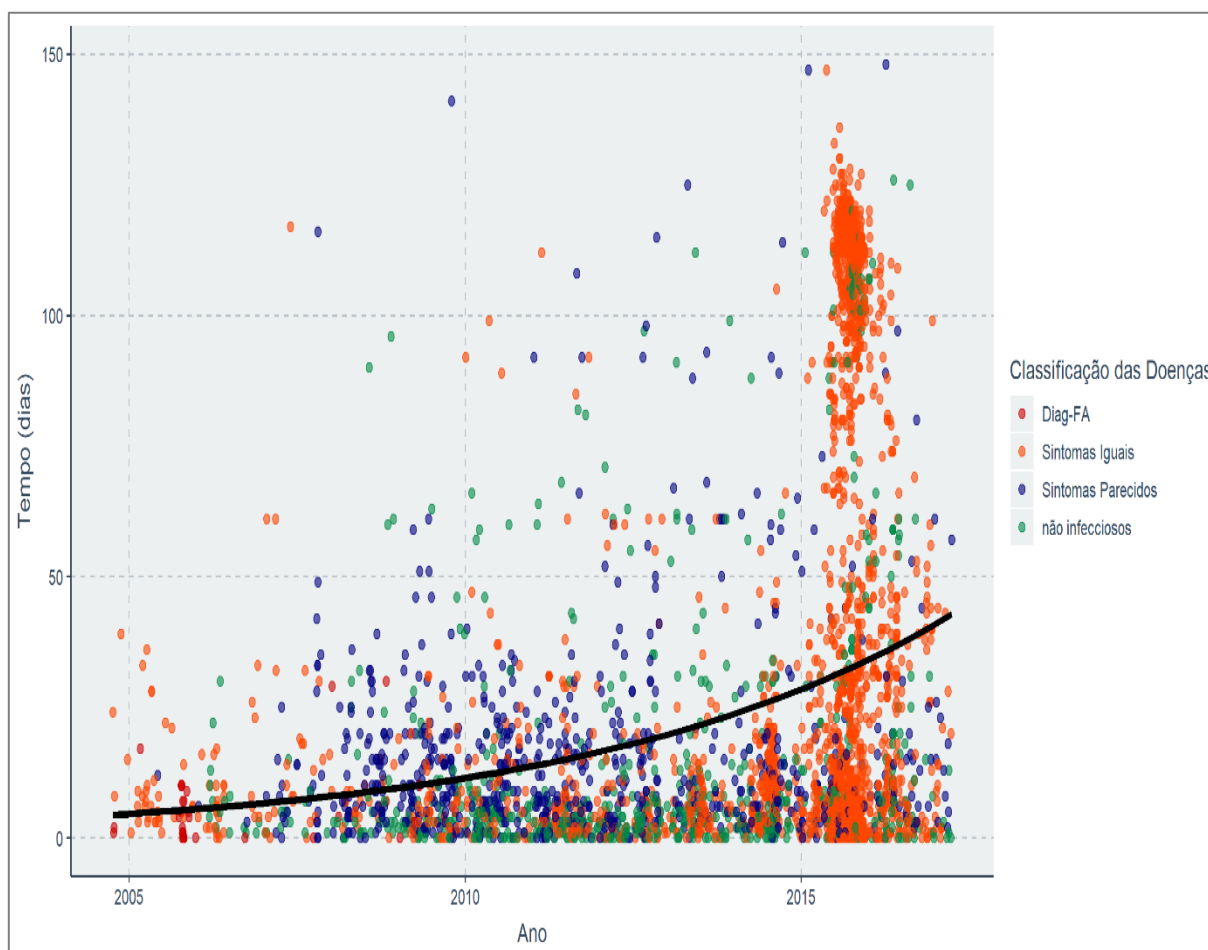


Figura 1: Número de notificações para o *timeliness-1*, que representa o tempo que demora em notificar aos Serviços Veterinários Oficiais uma suspeita de síndrome vesicular. As cores dos pontos representam as diferentes classificações de doenças e a linha preta contínua a tendência que seguem os dados.

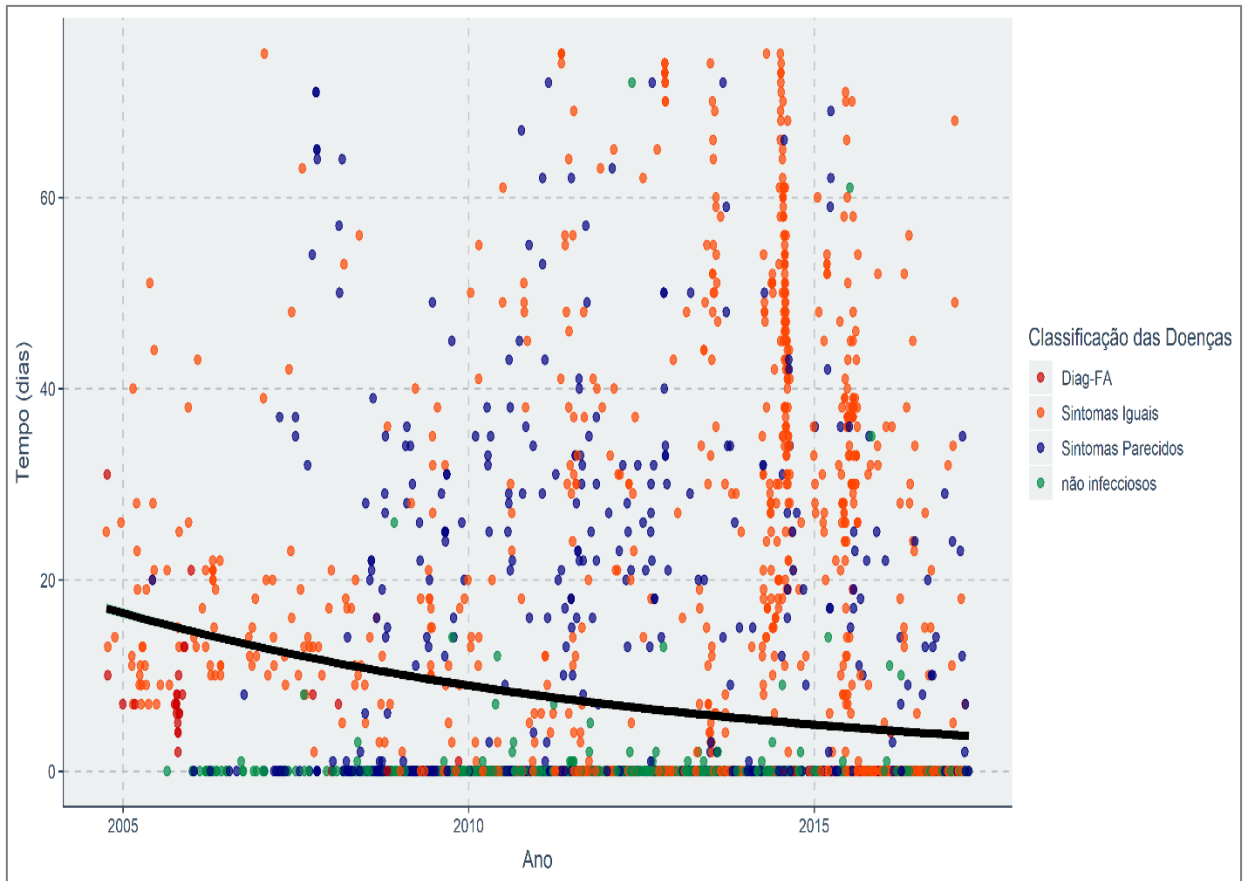


Figura 2: Número de notificações para o *timeliness-2*, que representa o tempo que demoram os Serviços Veterinários Oficiais em atender uma suspeita de síndrome vesicular. As cores dos pontos representam as diferentes classificações de doenças e a linha preta contínua a tendência que seguem os dados.

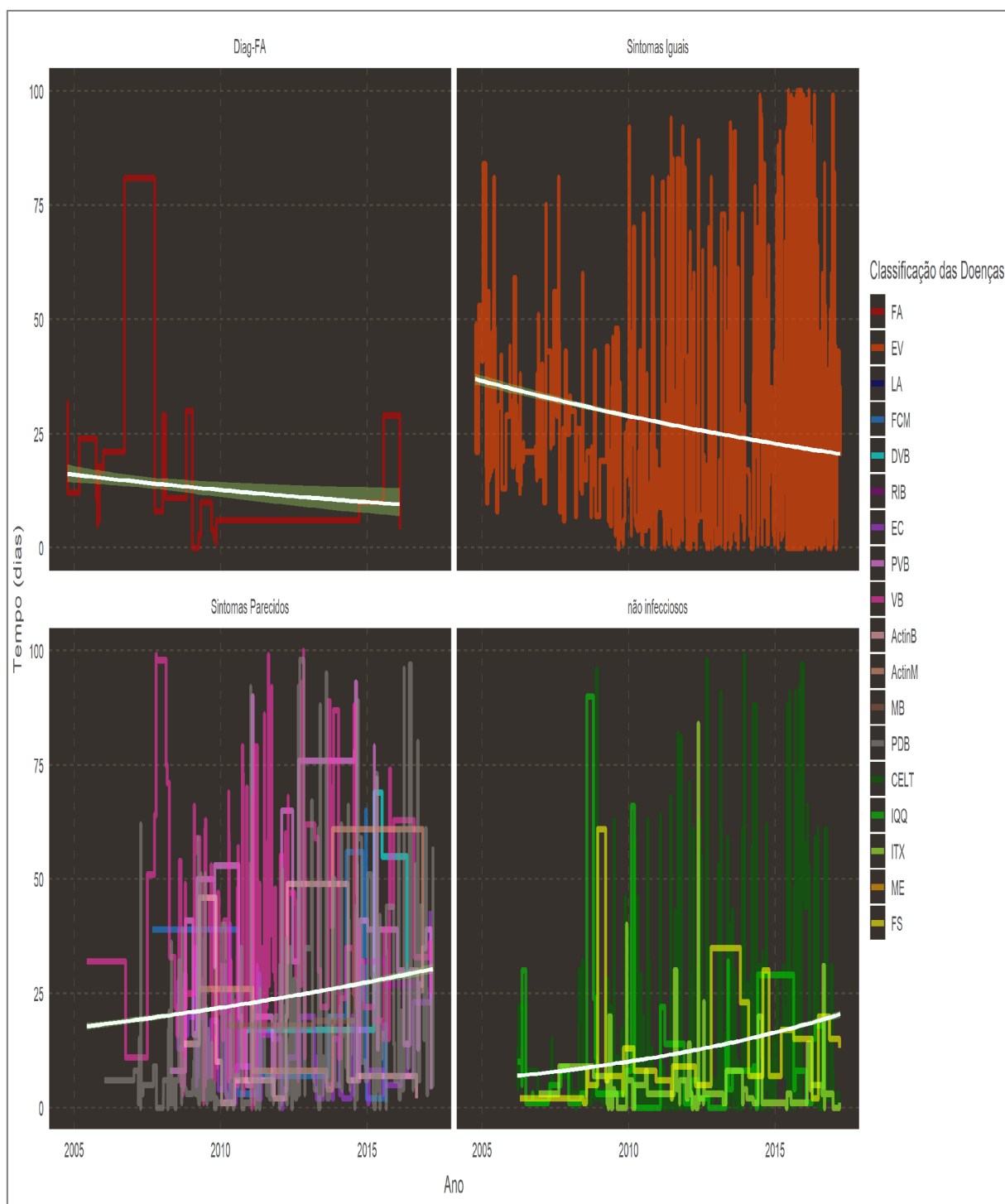


Figura 3: Tempo decorrido desde a notificação aos Serviços Veterinários Oficiais até seu esclarecimento (*timeliness-3*) para todas as classificações de doenças. As cores das linhas representam as diferentes classificações de doenças e a linhas brancas contínua a tendência que seguem os dados.

Tabela 1: Ajuste dos modelos lineares generalizados para cada *timeliness* e classificação de doenças, utilizando uma distribuição de *Poisson* e função de ligação logit.

Timeliness	Classificação das doenças	AIC
TL.1	FA	294,3
	Sinais iguais	140.800
	Sinais parecidos	35.860
	Não infecciosos	25.640
TL.2	FA	536.1
	Sinais iguais	48.970
	Sinais parecidos	16.840
	Não infecciosos	1993
TL.3	FA	434,5
	Sinais iguais	137.500
	Sinais parecidos	18.320
	Não infecciosos	19.970

7.2. APÊNDICE DO CAPÍTULO-4

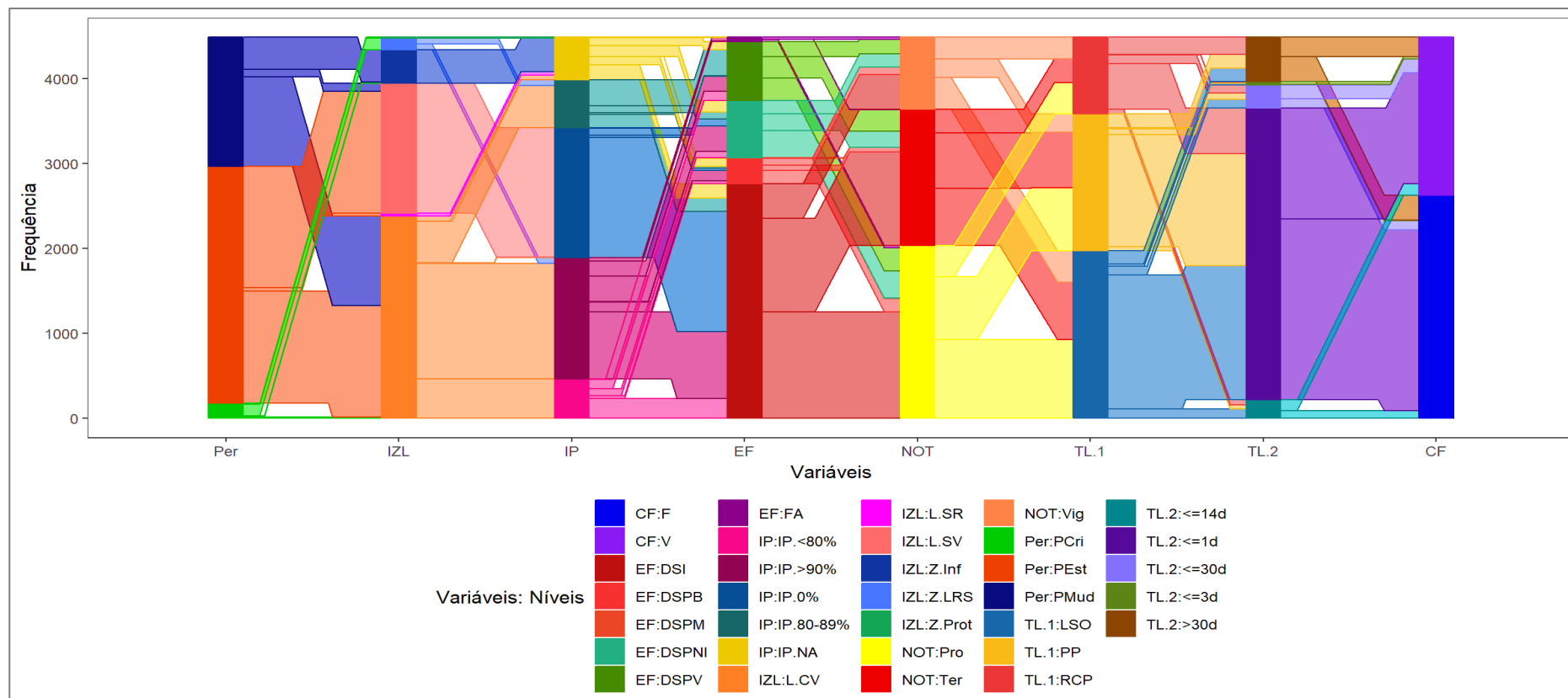


Figura 1: Arranjo em coordenadas paralelas para as variáveis utilizadas na construção da rede bayesiana. A figura foi construída utilizando oito das treze variáveis que compõem a rede bayesiana e trinta e quatro categorias. A figura representa a junção linear de cada variável e seus respectivos níveis com os seguintes. Cada variável no gráfico foi dividida em cores que representam os níveis que a compõem, assim a relação entre cada nível entre duas variáveis está representado por caminhos de cores mais claras.

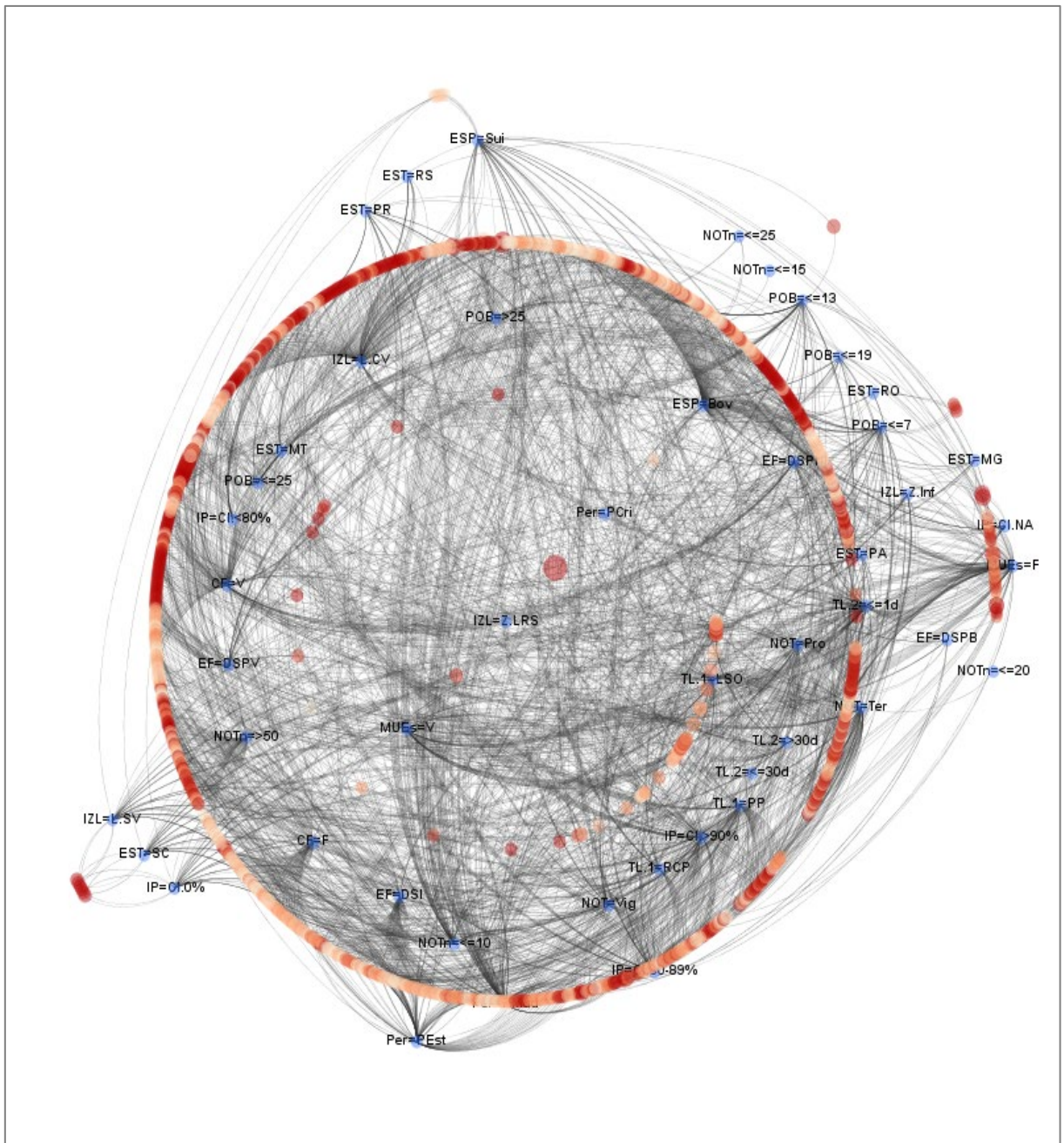


Figura 2: Representação das regras de associação encontradas após prévia eliminação de regras redundantes ou incoerentes. O grafo está formado por 968 regras, onde os nós azuis representam as variáveis e seus níveis. A relação direta entre dois ou mais níveis está dada por nós com variações de cor em vermelho (cores escuras > *confidense*) que representam o *confidense* e o tamanho o *lift* (círculos maiores > *lift*) unidos por arestas de cor preto.

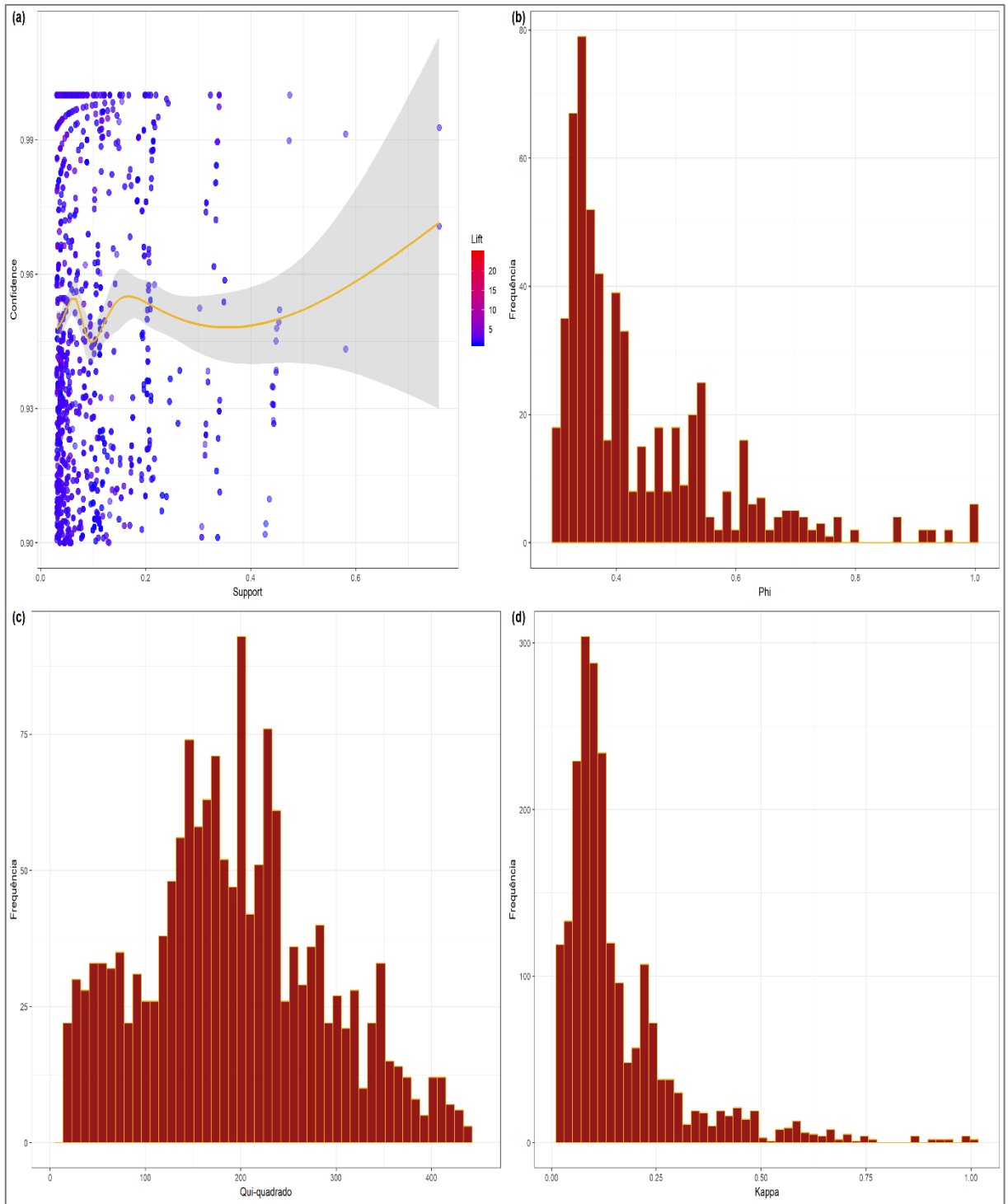


Figura 3: Parâmetros calculados para busca das regras de associação e valores para as técnicas estatísticas aplicadas nos testes de significância. Em (a) temos a relação entre *confidense*, *support* e *lift*; em (b), (c) e (d) os valores para os testes estatísticos (*phi*, qui-quadrado, *Kappa*) aplicados para a seleção das regras de associação que forem significativas.

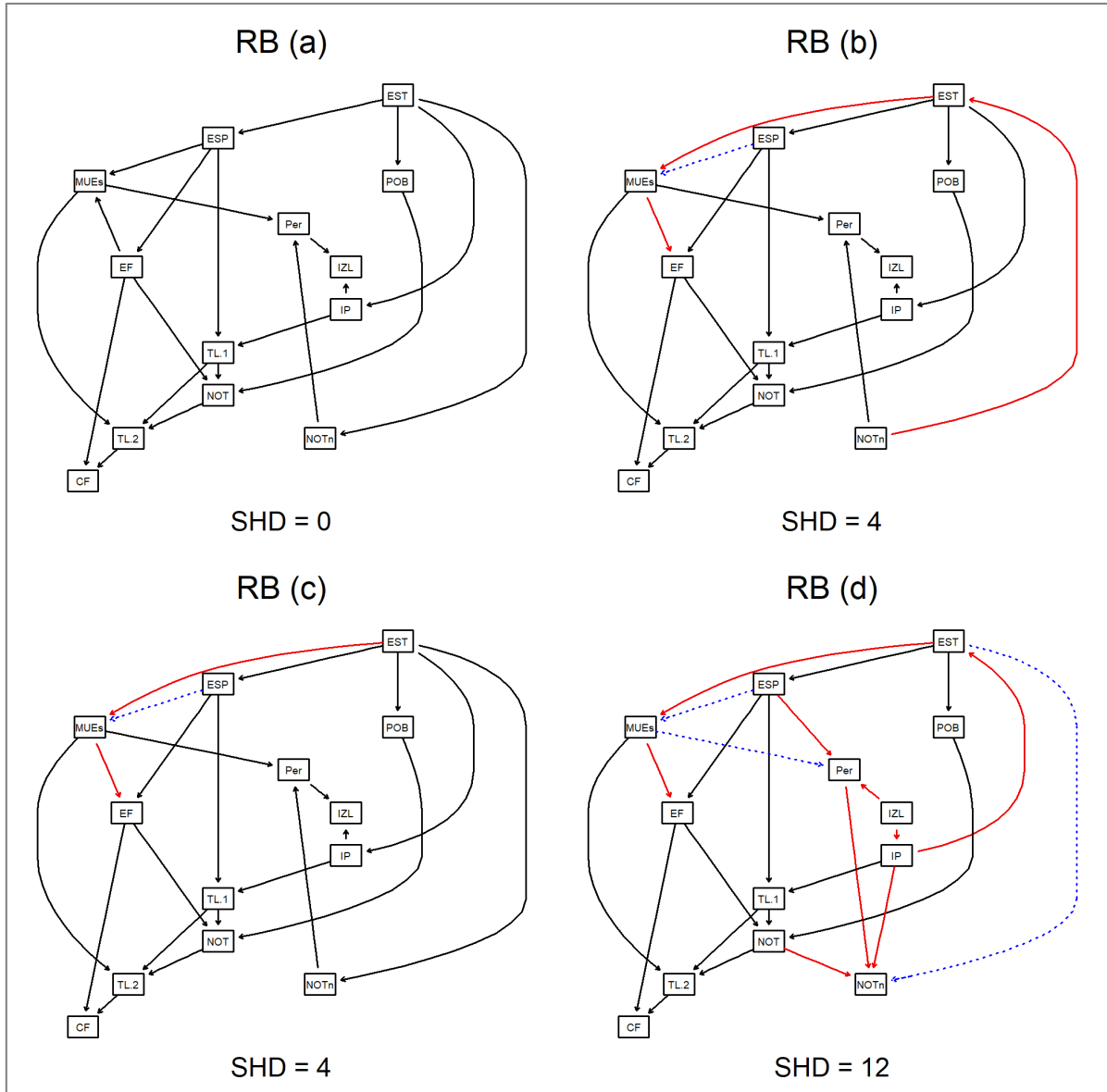


Figura 5: Redes Bayesianas obtidas pelo método *hill-climbing* (hc). As variáveis presentes são estados da federação (EST), doenças (EF), espécies susceptíveis (ESP), população (POB), quem notifica aos SVO (NOT), número de notificações (NOTn), tempo que demora em notificar os SVO (TL.1), tempo que demoram os SVO em esclarecer uma suspeita (TL.2), período (Per), imunidade da população (IP), Introdução de zonas livres (IZL), coleta de amostras (MUEs) e confirmação (CF). A primeira rede (a) foi obtida com a aplicação de WL e BL, no resto se agregaram os parâmetros de reinício e perturbações junto com WL e BL. A comparação foi realizada entre a RB (a) respeito as outras (b, c, d). Os arcos mostram com linhas contínuas pretas arestas que aparecem nas duas RB, em cor vermelha contínua quando houve mudança de sentido nos arcos ou novos arcos e de cor azul interrompida quando presente na RB (a) mas não nas outras.

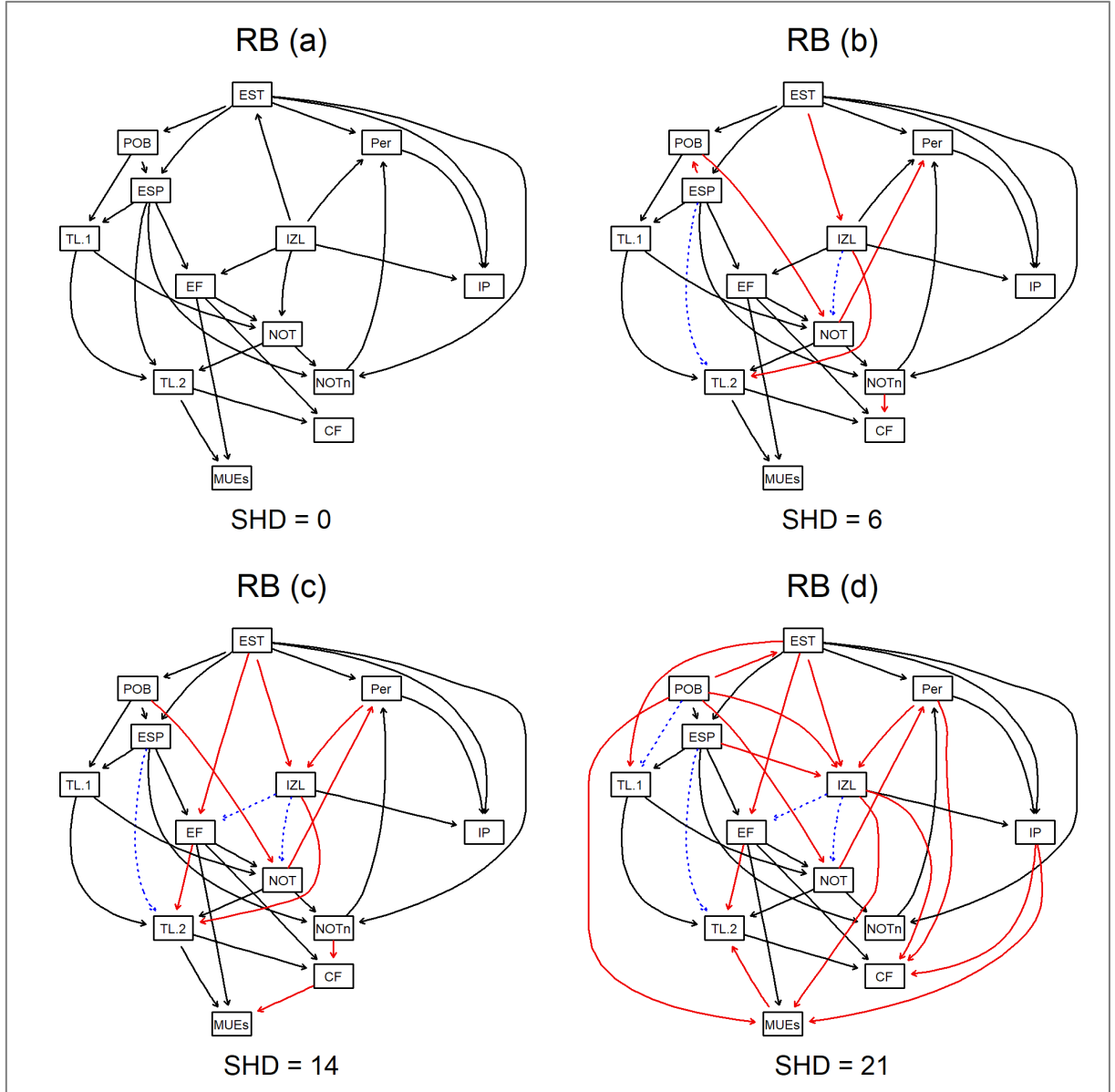


Figura 6: Redes bayesianas obtidas pelo método *tabu search* (tabu). As variáveis presentes são estados da federação (EST), doenças (EF), espécies susceptíveis (ESP), população (POB), quem notifica aos SVO (NOT), número de notificações (NOTn), tempo que demora em notificar os SVO (TL.1), tempo que demoram os SVO em esclarecer uma suspeita (TL.2), período (Per), imunidade da população (IP), Introdução de zonas livres (IZL), coleta de amostras (MUEs) e confirmação (CF). A primeira rede (a) foi obtida com a aplicação de WL e BL, no resto se agregarem os parâmetros de reinício e perturbações junto com WL e BL. A comparação foi realizada entre a RB (a) respeito às outras (b, c, d). Os arcos mostram com linhas contínuas pretas arestas que aparecem nas duas RB, em cor vermelha contínua quando houve mudança de sentido nos arcos ou novos arcos e de cor azul interrompida quando presente na RB (a) mas não nas outras.

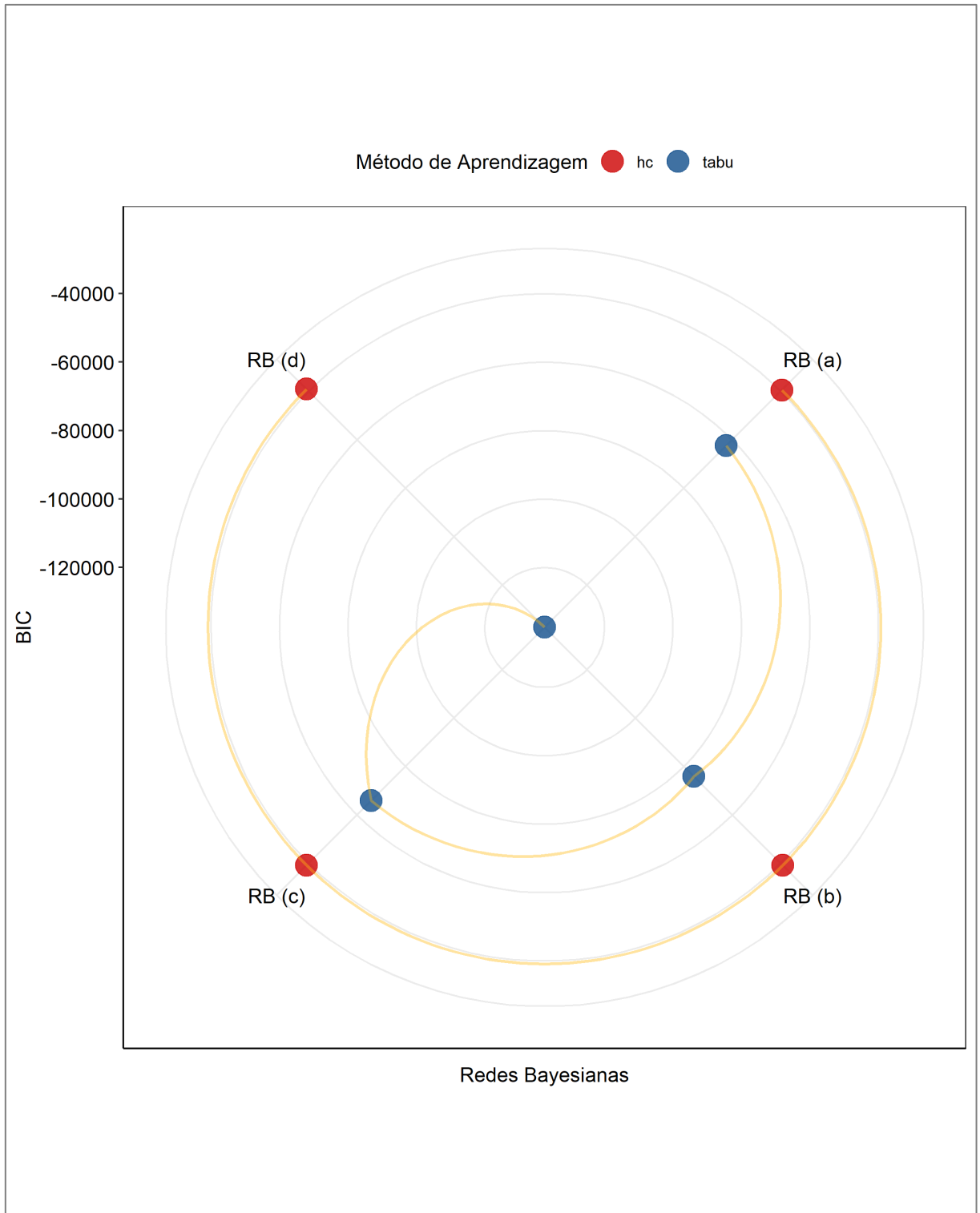


Figura 7: O gráfico mostra as oito redes bayesianas obtidas pelos métodos de aprendizagem *hc* e *tabu*. A comparação das redes foi utilizando o método BIC, escolhendo-se como melhor a RB-d pelo método *hill-climbing* que tem o menor valor.

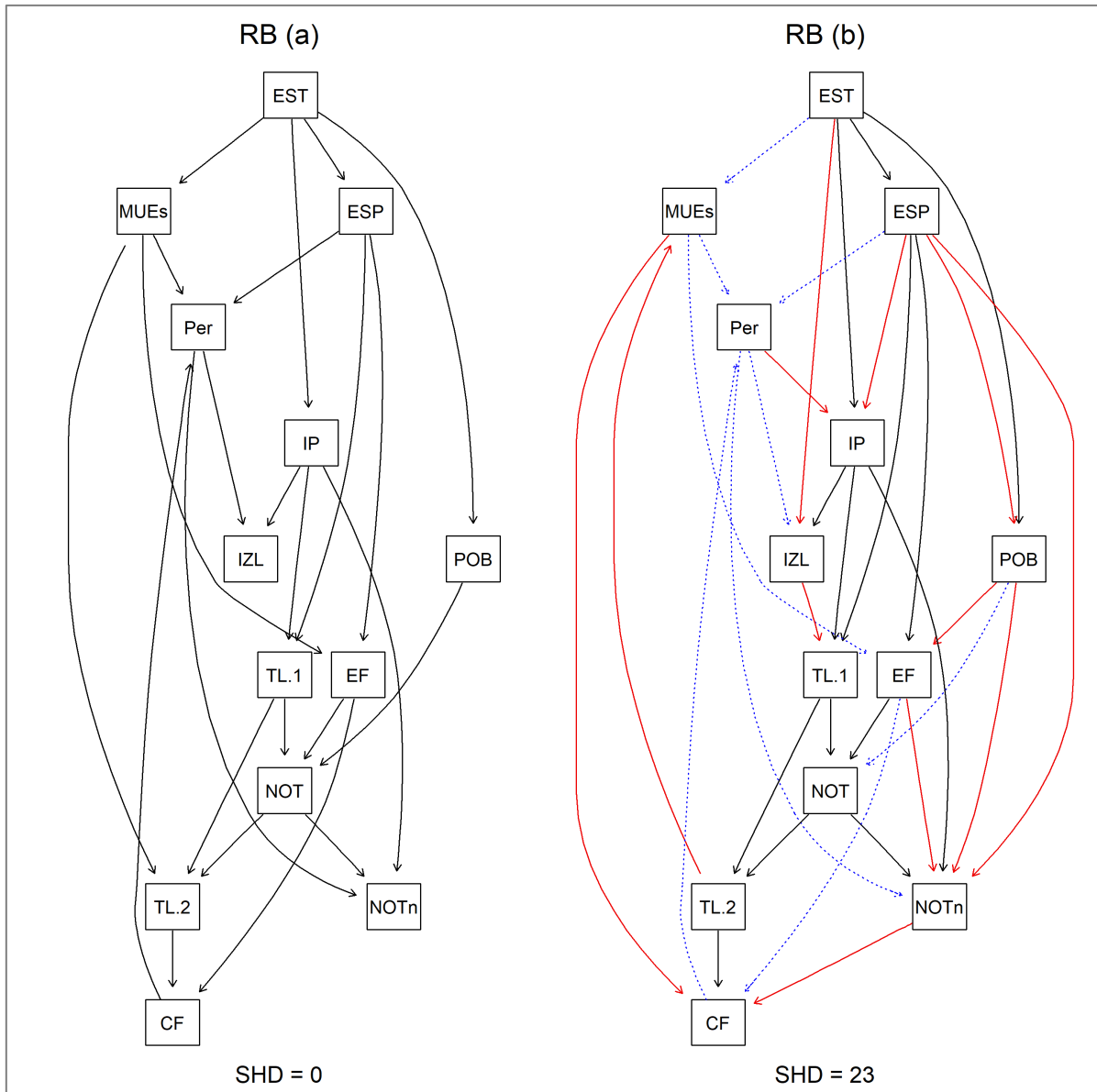


Figura 8: Comparação da melhor rede (RB-a) avaliada pelo cálculo do BIC (-39.076) e a RB-b, onde foram aplicadas novas restrições para adaptá-la ao sistema de notificação e vigilância de doenças vesiculares. A figura mostra as mudanças recebidas pela RB (b), onde em ambas RB as arestas pretas e contínuas representam o comum, arcos azuis e pontilhados representam o que estava na RB-a e que foi eliminado da RB-b. Além disso, arcos em vermelho e contínuos representam novas ligações entre nós ou alterações de sentido. As variáveis presentes são estados da federação (EST), doenças (EF), espécies susceptíveis (ESP), população (POB), quem notifica aos SVO (NOT), número de notificações (NOTn), tempo que demora em notificar os SVO (TL.1), tempo que demoram os SVO em esclarecer uma suspeita (TL.2), período (Per), imunidade da população (IP), Introdução de zonas livres (IZL), coleta de amostras (MUEs) e confirmação (CF).

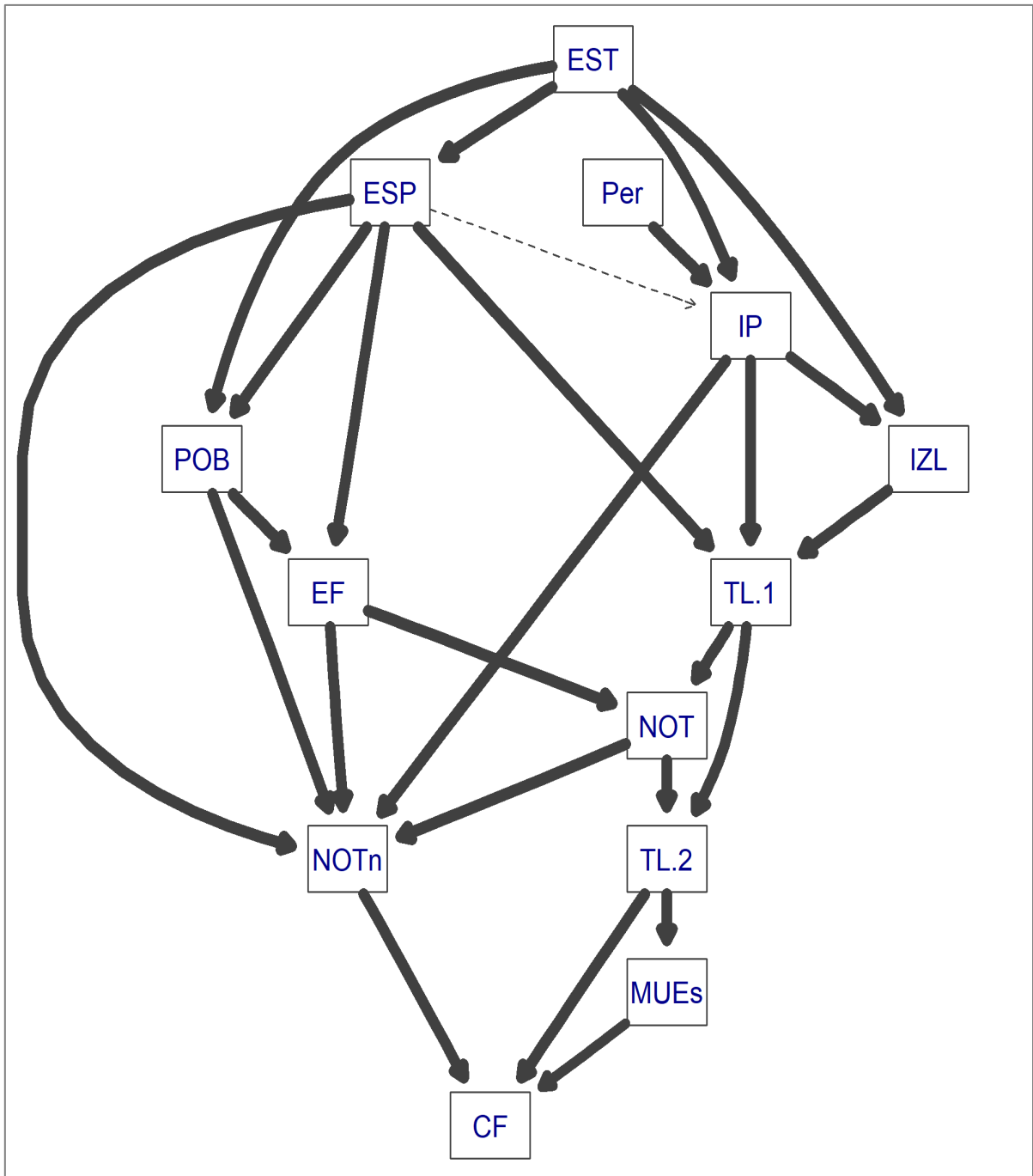


Figura 9: Rede Bayesiana final onde foi medida a força da relação dos arcos da rede pelo método de Permutação de Monte Carlo. Os arcos mais espessos representam valores de $P < 0,01$, o arco mais fino e pontilhado não foi significativo para $P < 0,05$. As variáveis presentes são estados da federação (EST), doenças (EF), espécies susceptíveis (ESP), população (POB), quem notifica aos SVO (NOT), número de notificações (NOTn), tempo que demora em notificar os SVO (TL.1), tempo que demoram os SVO em esclarecer uma suspeita (TL.2), período (Per), imunidade da população (IP), Introdução de zonas livres (IZL), coleta de amostras (MUEs) e confirmação (CF).

8. APÊNDICE B

8.1. DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DOS PRINCIPAIS INDICADORES UTILIZADOS NAS ANÁLISES.

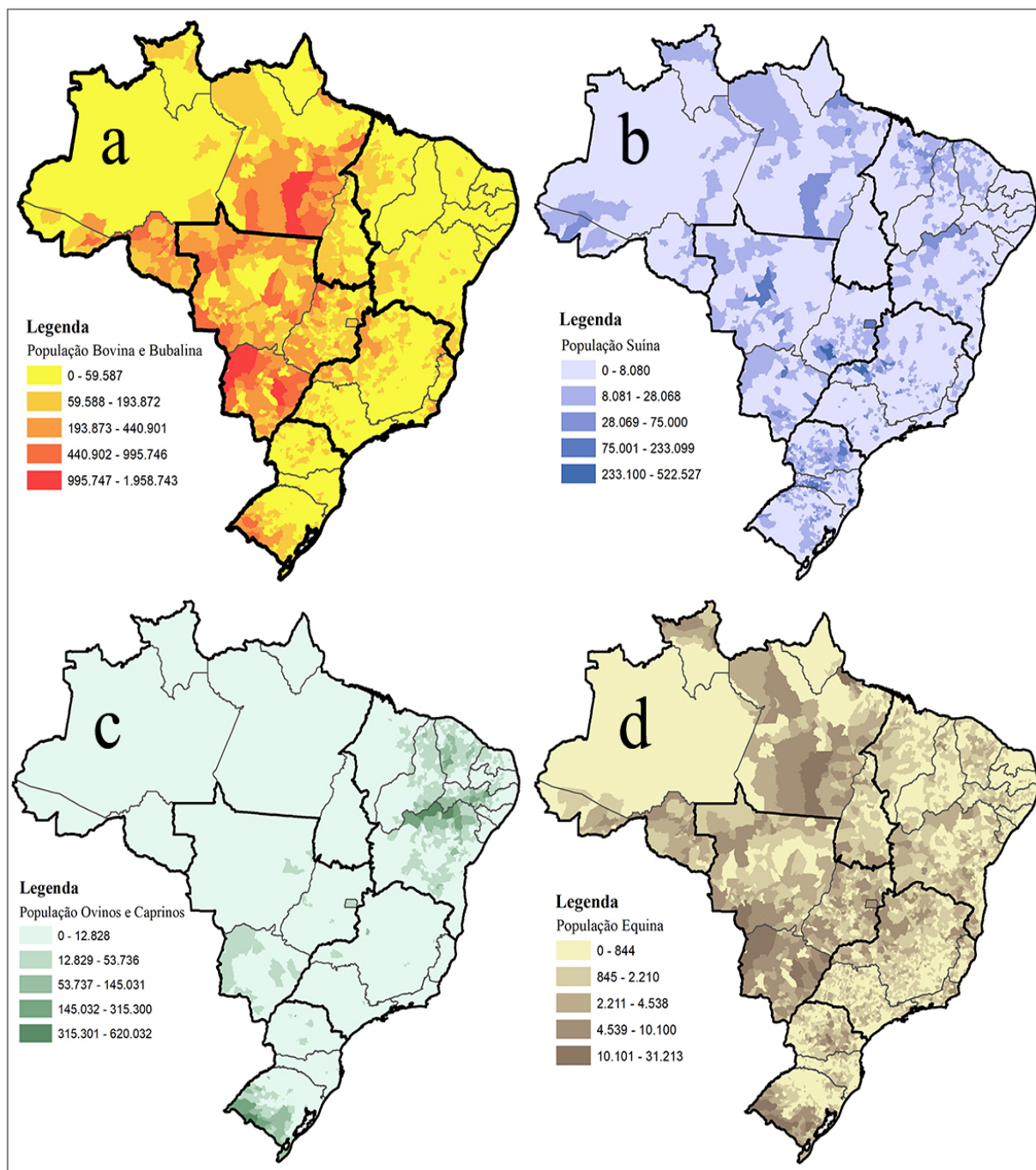


Figura 1: Distribuição espacial das espécies susceptíveis às diversas síndromes vesiculares notificadas no Brasil no período de crise. Os valores representam número de cabeças. O mapa (a) representa a população bovina e bubalina somada, o (b) a população suína, o (c) a população ovina caprina somadas e o mapa (d) a população equina.

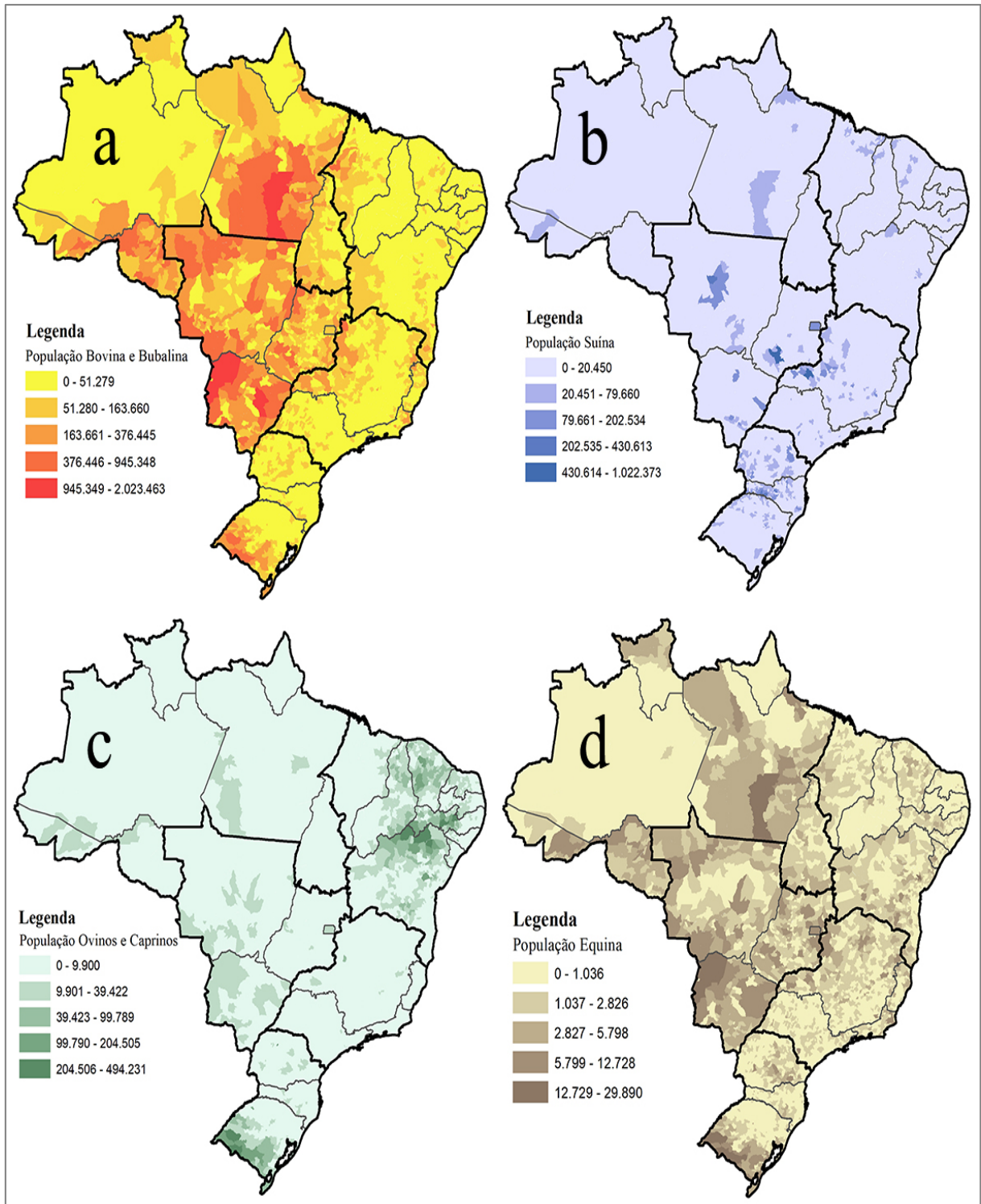


Figura 2: Distribuição espacial das espécies susceptíveis às diversas síndromes vesiculares notificadas no Brasil no período de mudanças. Os valores representam número de cabeças. O mapa (a) representa a população bovina e bubalina somada, o (b) a população suína, o (c) a população ovina caprina somadas e o mapa (d) a população equina.

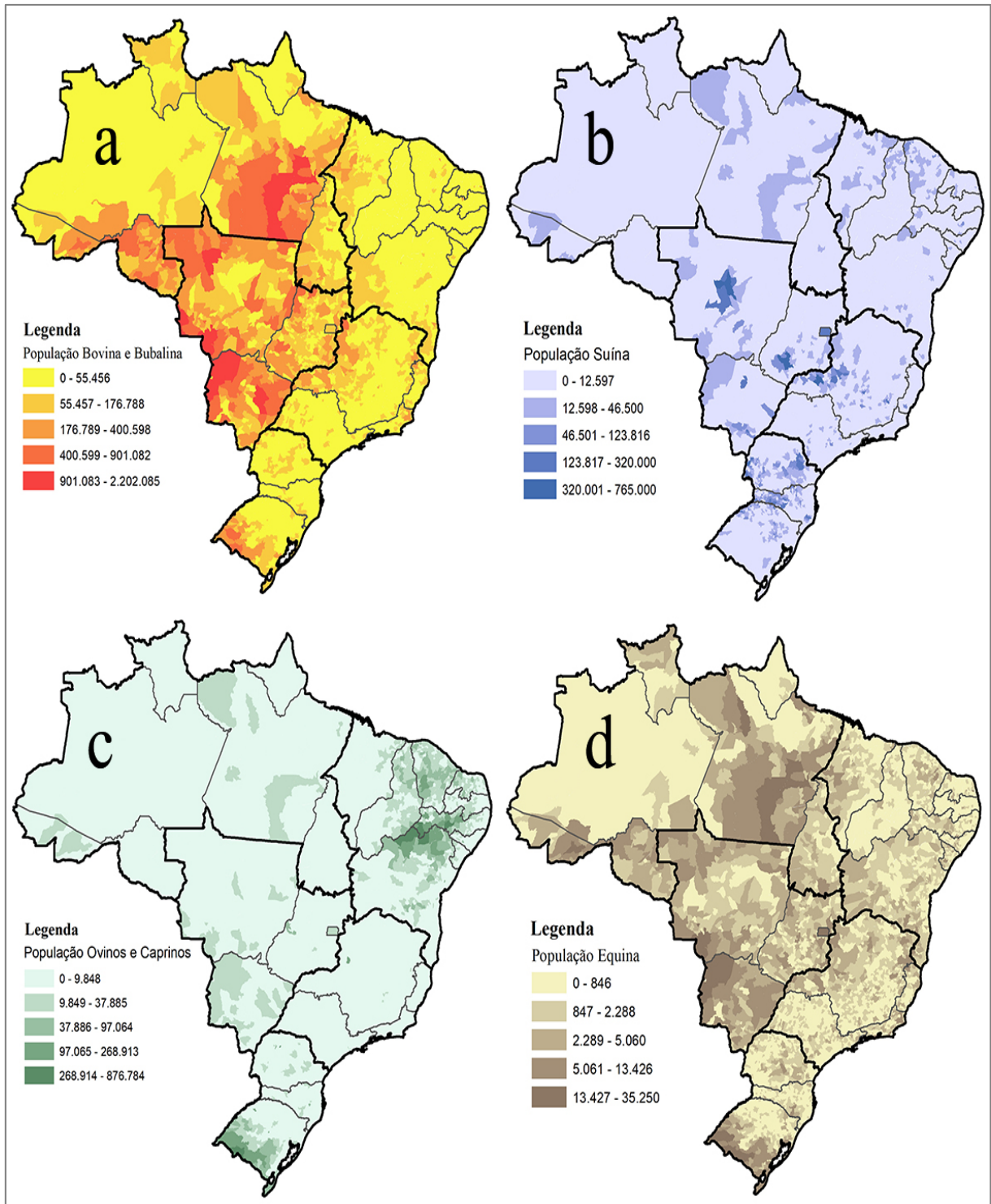


Figura 3: Distribuição espacial das espécies susceptíveis às diversas síndromes vesiculares notificadas no Brasil no período de estabilidade. Os valores representam número de cabeças. O mapa (a) representa a população bovina e bubalina somada, o (b) a população suína, o (c) a população ovina caprina somadas e o mapa (d) a população equina.

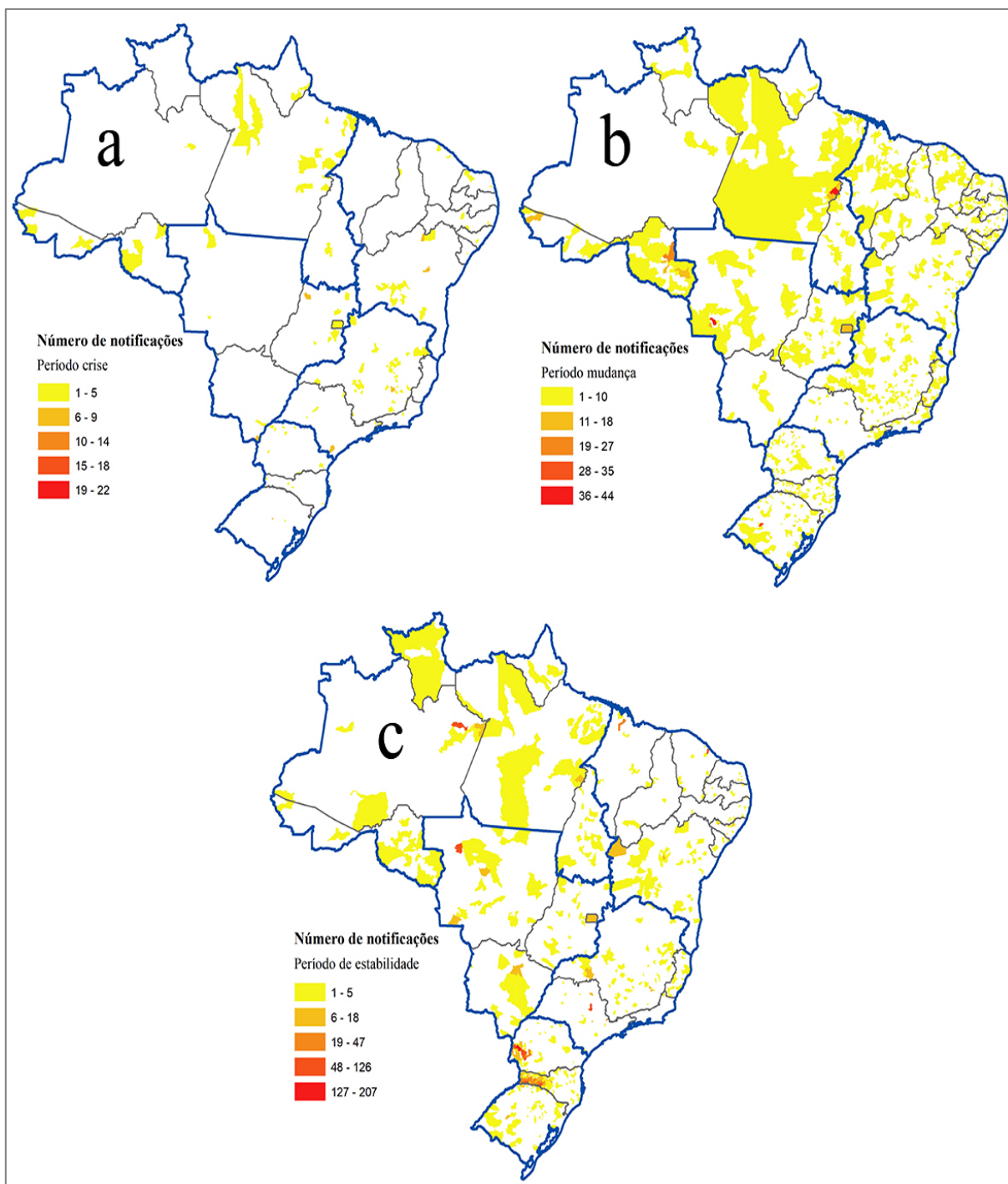


Figura 4: Distribuição espacial do número de notificações por município nos três períodos de estudo dos dados. O mapa (a) representa o número de notificações no período de crises, o mapa (b) representa o número de notificações no período de mudanças e o mapa (c) representa o número de notificações no período de estabilidade.

Tabela 1: Variáveis e frequência observadas de seus níveis.

Variável	Frequência	Variável	Frequência	Variável	Frequência
Estado (EST)		Espécies (ESP)		Imunidade da população (IP)	
AC	0.0066	Bov	0.45	CI.>90%	0.31
AL	0.013	Bub	0.0037	CI.80-90%	0.12
AM	0.0046	Sui	0.47	CI.<80%	0.10
AP	0.002	Ovi	0.030	CI.0%	0.34
BA	0.040	Cap	0.0086	CI.NA	0.11
CE	0.014	Equ	0.026		
DF	0.0051			Timeliness-1 (TL.1)	
ES	0.018	Notificação (NOT)		LSO	0.57
GO	0.014	Pro	0.45	PP	0.30
MA	0.026	Ter	0.35	RCP	0.11
MG	0.067	Vig	0.18		
MS	0.010			Timeliness-2 (TL.2)	
MT	0.060	Número de notificações (NOT.n)		<=1d	0.76
PA	0.070	<= 10	0.31	<=3d	0.0084
PB	0.020	<= 15	0.075	<=14d	0.048
PE	0.0097	<= 20	0.060	<=30d	0.060
PI	0.0066	<= 25	0.076	>30d	0.11
PR	0.14	>50	0.47		
RJ	0.0035			Confirmação (CF)	
RN	0.005	Amostragem (MUEs)		F	0.58
RO	0.0057	F	0.78	V	0.41
RR	0.0051	V	0.21		
RS	0.047			Introdução de zonas livres (IZL)	
SC	0.34	Doenças (EF)		L.CV	0.52
SE	0.0028	FA	0.01	L.SV	0.33
SP	0.01	DSI	0.61	L.SR	0.0086
TO	0.0093	DSPV	0.15	Z.Inf	0.087
		DSPB	0.066	Z.LRS	0.031
Período (Per)		DSPM	0.0011	Z.Prot	0031
Pcri	0.040	DSPNI	0.14		
PEst	0.61				
PMud	0.33				
População (POB)					
<= 1	0.074				
<= 7	0.47				
<= 13	0.22				
<= 19	0.065				
<= 25	0.099				
>25	0.055				