Programa de Pesquisa em Biodiversidade – PPBio

Relatório de Acompanhamento de Bolsa de Pós-doutorado



**Relação entre Quantidade de Habitat, sua Configuração e o Risco de Zoonoses: Estudo de Caso Utilizando a Febre Amarela**

Vitor Nelson Teixeira Borges Júnior

Bolsista de Pós-Doutorado

Carlos Eduardo de Vivieros Grelle

Coordenador da Rede BioMA

Geraldo Wilson Fernandes

Coordenador Geral

Data de Ano

**Sumário**

[Resumo 3](#__RefHeading___Toc18439_1696345174)

[1. Introdução 3](#__RefHeading___Toc13603_1696345174)

[1.1. Justificativa 3](#__RefHeading___Toc1633_2911451466)

[1.2. Caracter*ísticas da paisagem e o risco de zoonoses* 6](#__RefHeading___Toc1635_2911451466)

[1.3. Febre amarela: pat*ógeno, hospedeiros e vetores* 8](#__RefHeading___Toc1637_2911451466)

[1.4. Objetivos geral e espe*cíficos* 9](#__RefHeading___Toc1639_2911451466)

[2. Metodologia 11](#__RefHeading___Toc13605_1696345174)

[2.1. Área de estudo 11](#__RefHeading___Toc13607_1696345174)

[2.2. Dados de epizootia 11](#__RefHeading___Toc13609_1696345174)

[2.3. Métricas da paisagem 13](#__RefHeading___Toc13611_1696345174)

[2.4. Análise dos dados 15](#__RefHeading___Toc13613_1696345174)

[3. Resultados esperados 17](#__RefHeading___Toc13615_1696345174)

[4. Aplicações 17](#__RefHeading___Toc13617_1696345174)

[5. Interações com outras redes 17](#__RefHeading___Toc13619_1696345174)

[5.1. Rede de Vigilância em Virus PREVIR-MCTI 17](#__RefHeading___Toc13621_1696345174)

[5.2. Sistema de informação em saúde silvestre 18](#__RefHeading___Toc13623_1696345174)

[6. Participação em outros projetos 18](#__RefHeading___Toc13625_1696345174)

[7. Produção 18](#__RefHeading___Toc13627_1696345174)

[8. Referências 18](#__RefHeading___Toc13629_1696345174)

### Resumo

Palavras-chave: ecologia de doenças, ecologia da paisagem, zoonoses emergentes, transbordamento flavovírus, primatas não-humanos, efeito diluição, uso e cobertura do solo

# Introdução

## Justificativa

O risco de zoonoses está diretamente relacionado a perda de habitats naturais e a consequente intensificação do contato de animais silvestres com animais domésticos e seres humanos. Mudanças de uso do solo, como a conversão de habitats de floresta em plantações ou pastagens tendem a reduzir a biodiversidade, selecionando aquelas espécies que são capazes de sobreviver nos habitats alterados (Watt 2020). Eventualmente, tais espécies que coexistem em áreas próximas a grandes adensamentos populacionais acabam por promover o transbordamento de uma zoonose (ex. spillover) se estiverem carregando patógenos capazes de infectar seres humanos (Loh et al. 2015). Há em todo o mundo exemplos de situações onde as chances de transbordamento aumentam em decorrência da degradação de habitats naturais. Em Bangladesh, os morcegos que carregam o vírus Nipah – que pode matar de 40-75% das pessoas infectadas – agora são encontrados em áreas com alta densidade populacional porque seus habitats de floresta foram completamente removidos (Gabra, Ghaith, & Ebada 2022). Na Amazônia brasileira, áreas com baixa diversidade de espécies endêmicas e elevada atividade humana são aquelas que apresentam o maior risco para infecções por malária (Daza et al. 2023), uma doença prevalente na região. Mesmo a pandemia de SARS-CoV-2 poderia ter sido prevenida se a barreira de contato entre o patógeno, antes escondido e isolado no sudeste da Ásia, e seres humanos não tivesse sido rompida pela intensificação do contato de morcegos com outras espécies de mamíferos (Hoberg et al. 2022). Eliminar o risco de novas zoonoses envolve necessariamente interromper o processo de transbordamento, o qual se intensifica em cenários de perda de habitat naturais e de biodiversidade (Vora et al. 2022).

A manutenção de elevados níveis de diversidade biológica pode reduzir o transbordamento e o risco de zoonoses a partir do chamado efeito de diluição, no qual as espécies de uma comunidade diversa diluem o impacto de espécies hospedeiras que prosperam após o declínio da diversidade (Ostfeld & Keesing 2000). Esses efeitos podem ser alcançados artificialmente pela alteração da diversidade intra ou interespecífica para reduzir a transmissão de parasitas e patógenos. Por exemplo, uma estratégia comum em plantações é adicionar uma variedade resistente ao patógeno em questão, os chamados superdiluidores (Keesing & Ostfeld 2021). Esses indivíduos impactam negativamente o potencial de transbordamento do patógeno por promoverem uma variedade caminhos potenciais, reduzindo assim a sua transmissão (Burdon et al. 2006). A diversidade interespecífica também pode ser usada para interferir sobre a taxa de transmissão de zoonoses mediadas por vetores em humanos. A Organização Mundial de Saúde e outros reconhecem o potencial de uso de animais domésticos para evitar ataque por mosquitos a humanos como uma medida de manejo contra malária e outras doenças transmissíveis por vetores (Ault 1994; Kloter 1983). Nesse caso, os animais domésticos funcionam como hospedeiros superdiluidores, ou seja, de baixa qualidade em termos de transmissão do patógeno ou parasita, e que desviam atração dos vetores por representarem uma fonte de alimento adicional (Saul 2003).

Processos importantes para os ciclos epidemiológicos, como o movimento de infectados, hospedeiros infectantes e vetores podem ser influenciados por múltiplos fatores da paisagem, incluindo fatores de uso da terra que facilitam ou dificultam a dispersão (ex. conectividade) (Russell, Real, and Smith 2006). O fluxo de organismos pode ser alterado, por exemplo, pelo efeito da fragmentação quando esta altera a conectividade funcional da paisagem (Crooks &Sanjayan 2006), afetando o potencial de dispersão de um patógeno (McCallum & Dobson 2002). No Brasil, o risco de malária na região Amazônica é influenciado por uma complexa interação entre características de uso e cobertura da terra como presença de florestas, de áreas antropizadas ou o grau de biodiversidade (Daza et al. 2023). Na Mata Atlântica do sudeste brasileiro, o estudo de Prist et al. (2021) demonstrou que o vírus da febre amarela dispersa principalmente por estradas adjacentes a áreas de florestas, e ao longo de sua borda quando adjacentes a áreas de agricultura e copos d’ água. A paisagem tem um papel determinante na dinâmica espaço-temporal de uma doença e compreender o seu grau de influência pode auxiliar na prevenção de zoonoses.

## Caracter*ísticas da paisagem e o risco de zoonoses*

Elevados níveis de diversidade biológica tem maior chance de serem observados dado que características específicas da paisagem, como a quantidade de habitat e sua configuração, variam dentro de amplitudes específicas. A quantidade de habitat em uma paisagem é definida pela área de habitat presente em paisagens de tamanho fixo, independente do grau de fragmentação e constitui uma hipótese postulada e defendida por Fahrig (2013), a “hipótese da quantidade de habitat” (HQH). Segundo esta hipótese, as áreas das manchas de habitat e o grau isolamento entre elas, antes características da paisagem apontadas como determinantes da diversidade, são substituídas por uma única determinante, a quantidade de habitat (Fahrig 2013). Muitos estudos corroboram a HQH demonstrando que a quantidade de habitat é mais importante que sua configuração para prever o número de espécies em uma paisagem. Um estudo teórico, desenvolvido a partir da aplicação de simulações de modelos baseado no indivíduo, conduzido por Jackson & Fahrig (2016), demonstrou que a quantidade do habitat foi relativamente mais importante que a sua configuração para regular os tamanhos populacionais e sua estrutura genética. Para pequenos mamíferos de uma região de Savana do Brasil, a quantidade de habitat afetou fortemente o número de espécies, enquanto não houve efeito de área da mancha e isolamento quando a quantidade de habita foi mantida constante (Melo et al. 2017).

Por substituir a área da mancha e o grau de isolamento como determinantes importantes da biodiversidade, a HQH também assume que para prever a relação entre a distribuição do habitat e o número de espécies é desnecessário levar em consideração a configuração do habitat independente da quantidade de habitat (Fahrig 2013). A configuração do habitat independente da sua quantidade, portanto se refere ao arranjo espacial das manchas de habitat (Fahrig 2003). Contudo, há estudos que apontam que o seu papel pode ser determinante do número de espécies na paisagem, com sua relevância variando diferentemente de acordo com as condições de variação da quantidade de habitat (Villard & Metzger 2014). Por exemplo, a “hipótese do limiar de fragmentação” (HLF) afirma que a configuração do habitat é mais importante em paisagens que possuem uma quantidade de habitat relativamente menor (ex. < 20–30%), onde a conectividade entre manchas de habitat é reduzida (Andrén 1994). Fahrig (1998) encontrou que a configuração do habitat foi importante para a sobrevivência das espécies quando a quantidade de habitat era inferior a 20%. Püttker et al. (2020) registrou que a configuração do habitat foi mais importante a valores intermediários de quantidade de habitat, entre 30–60%, e mesmo a níveis superiores a 60%, a depender do grupo taxonômico em questão. Portanto, compreender a influência relativa da quantidade de habitat e de sua configuração sobre a biodiversidade em paisagens fragmentadas constitui uma ferramenta importante para o planejamento de medidas de manejo e restauração de habitats visando a manutenção do efeito de diluição promovidos por elevados graus de biodiversidade. Apesar da relevância à prevenção de zoonoses e do transbordamento, o papel da variação de características da paisagem geradas pelo homem, como a quantidade e configuração do habitat sobre a ocorrência de zoonoses como a febre amarela, esse ainda é um aspecto pouco explorado.

## Febre amarela: pat*ógeno, hospedeiros e vetores*

O vírus da **febre amarela** (FA) é um flavovírus transmitido por mosquitos que causa febre hemorrágica em aproximadamente 200 mil pessoas e 30 mil mortes anualmente (Garske et al. 2014). No Brasil, o vírus circula em um ciclo de transmissão silvestre entre primatas não humanos e mosquitos diurnos dos gêneros Haemagogus spp. e Sabethes spp., e o seu transbordamento ocorre quando esses mosquitos transmitem o vírus a humanos (Thoisy et al. 2020). A doença apresenta um padrão sazonal, com a maior frequência da doença em seres humanos ocorrendo entre os meses de dezembro a maio (Ministério da Saúde do Brasil 2023). Uma expansão geográfica da doença à região sudeste do país vem sendo observada (Ministério da saúdo do Brasil 2017), a qual pode estar ligada ao surgimento de condições na paisagem favoráveis à dispersão, estabelecimento e proliferação dos vetores e do patógeno.

Primatas não-humanos (PNH’s) são os principais hospedeiros da FA (Monath 2001), com os macacos bugio (Alouatta spp.) sendo a espécie mais suscetível a infecção (Azevedo Fernandes et al. 2021). A morte de macacos bugio pode indicar a circulação do vírus em uma localidade, apontando para a necessidade de vacinação da população humana se a presença do vírus for confirmada a partir de um diagnóstico adequado. A notificação de casos de FA em PNH são chamadas de eventos epizoóticos (ex. a ocorrência de um evento positivo para doença numa população animal; Almeida et al. 2014) e, no Brasil, sua ocorrência requer a comunicação imediata às autoridades de saúde (Brazil 2006).

Os vetores da FA incluem espécies de mosquitos de hábitos arboreais pertencentes aos gêneros Haemagogus e Sabthes. A sua presença e abundância estão positivamente relacionadas a presença de recursos alimentares (Pittendrigh 1950), altas temperaturas e baixa umidade (Pinto, Confalonieri, and Mascarenhas 2009). Essas condições são mais comuns em paisagens com baixas proporções de cobertura florestal (Alencar et al. 2018) e próximas a áreas de criação de gado. Os mosquitos fêmeas tornam-se infectados durante a mordida em um hospedeiro durante a viremia ou por transmissão transovarial (Mondet et al. 2002).

## Objetivos geral e espe*cíficos*

Um melhor entendimento da relação entre a ocorrência da FA em comunidades naturais de PNH e a quantidade de habitat e sua configuração pode ser utilizado para a elaboração de estratégias de manejo e restauração de paisagens naturais que atinjam um maior compromisso entre a manutenção de elevados níveis de diversidade e a prevenção da FA e, potencialmente, de outras zoonoses. O objetivo geral do presente projeto consiste em modelar a relação entre a quantidade de habitat, sua configuração e a ocorrência de FA nas comunidades de PNH numa paisagem fragmentada do estado de São Paulo, o mais populoso do país. O procedimento de modelagem será baseado em dados empíricos, na HQH e na HLF. Os objetivos específicos são: i) compreender a influência relativa da quantidade de habitat e sua configuração sobre a probabilidade de ocorrência da FA em PNH; ii) compreender a influência relativa da quantidade de habitat e sua configuração sobre o número de espécies de PNH; e iii) compreender a relação entre a riqueza de PNH e a probabilidade de ocorrência da FA, para inferir sobre quais características da paisagem promovem ou reduzem i) a ocorrência da FA; ii) elevados níveis de diversidade de PNH; e iii) se uma elevada diversidade de PNH pode mediar o efeito de diluição e reduzir a ocorrência de FA. As análises serão conduzidas para todo o gradiente de quantidade de habitat e separadamente, para paisagens contendo níveis baixos (< 30%), intermediários (30%-60%) e elevados (> 60%). Os modelos receberão duas métricas de fragmentação do habitat (número de manchas e densidade de borda) comumente utilizadas para avaliar os efeitos da configuração do habitat, cada uma ligada a diferentes processos ecológicos (Wang, Blanchet, & Koper 2014). As principais expectativas são de que i) a fragmentação do habitat afete positivamente a ocorrência da FA, ii) negativamente o número de espécies de PNH, especialmente em paisagens com níveis baixos ou intermediários de quantidade de habitat e iii) que menores probabilidades de ocorrência da FA estarão associadas a uma elevada diversidade de PNH (Andrén 1994; Fahrig 2003; Villard and Metzger 2014).

# Metodologia

## Área de estudo

O estudo compreenderá 30 municípios do estado de São Paulo, localizado no bioma da Mata Atlântica (Figura 1- Mapa). Os municípios foram escolhidos por possuírem um sistema de monitoramento da FA a época do período de surto entre 2016 e 2018. A coleta de dados de epizootias foi conduzida sitemática e intensivamente durante o período de surto, utilizando métodos de monitoramento ativo e passivo para a detecção de PNH doentes ou mortos. Mais detalhes sobre a área de estudo podem ser encontrados no Apêndice S1 de Prist et al. (2021), trabalho a partir do qual se obterá a base de dados para condução desse estudo.

## Dados de epizootia

Os dados de epizootia foram obtidos a partir da base de dados fornecida por Prist et al. (2021). De outubro de 2016 a janeiro de 2018, 551 PNH mortos foram reportados às autoridades locais e tiveram material biológico coletado na área de estudo, dos quais 222 foram negativos (151 Calithrix, 30 Alouatta, 5 Sapajus e 36 espécies não identificadas) e 328 foram positivos para FA (243 Alouatta, 20 Calithrix, 9 Callicebus, 2 Sapajus e 54 espécies não identificadas. Para as análises subsequentes, serão considerados apenas os eventos positivos de Alouatta sp. (n = 243) porque eles são bons indicadores espacial e temporal da circulação do virus (Azevedo Fernandes et al. 2021), uma vez que eles possuem uma área de vida restrita e um elevado valor preditivo de positivos (elevada susceptibilidade ao vírus), morrendo alguns dias após a exposição ao vírus e se tornar infeccioso. Portanto, eventos de Alouattas representam a presença do vírus no espaço e no tempo. Os demais gêneros (Callithrix, Sapajus, Callicebus) podem apresentar resistência a infecção e desenvolver imunidade ao vírus (Azevedo Fernandes et al. 2021) e seu papel no ciclo de transmissão não é completamente compreendido (Cunha et al. 2019). De fato, indivíduos pertencentes a esses gêneros tiveram sua morte associada a outras causas e, consequentemente um evento de morte não indica acuradamente a ocorrência do vírus no espaço e no tempo. Para os eventos negativos, todos os gêneros serão considerados como apresentando um elevado valor preditivo de negativos (Azevedo Fernandes et al. 2021; Cunha et al. 2019) e representam a ausência do vírus na paisagem, a qual permitirá o uso dos dados negativos de todas as espécies no processo de análise (n = 186). Dados positivos ou negativos com espécies não identificadas serão excluídos da análise.

Casos positivos para FA foram determinados no Instituto Adolfo Lutz (o laboratório referência) por análises moleculares e testes padronizados como determinado no guia da FA do Ministério da Saúde (Ministério da Saúde do Brasil 2017) e os resultados foram validados pelo Centro de Monitoramento Epidemiológico do estado de São Paulo (CVE).

## Métricas da paisagem

Para avaliar o efeito da perda de habitat e da fragmentação, será adotado o conceito de paisagem local proposto por Fahrig (2013) que consiste em uma paisagem circular centrada ao redor de cada evento de epizootia. Para todas as epizootias serão definidas paisagens locais com diferentes extensões para definir a escala do efeito. Em cada paisagem local serão calculadas três métricas da paisagem: 1) a porcentagem de cobertura florestal, 2) o número de manchas de floresta e 3) a densidade de borda, calculada a partir da razão entre a extensão total de borda de floresta e o tamanho da paisagem. O número de manchas será utilizado porque essa métrica está diretamente relacionada a definição de fragmentação do habitat (Fahrig 2019), ou seja, quanto maior o número de manchas maior é o grau de fragmentação do habitat. Como o aumento na fragmentação do habitat leva a mais bordas seus efeitos também podem ser relacionados ao efeito de borda, o qual pode ser estimado pela densidade de borda na paisagem (Wang, Blanchet, and Koper 2014; Fahrig 2017). O número de manchas e a densidade de borda também são as métricas mais comumente utilizadas para para quantificar a fragmentação do habitat (Fahrig 2017). Elas são de simples interpretação e estão claramente ligadas a diferentes processos ecológicos associados a fragmentação do habitat, tanto a sua subdivisão quanto aos efeitos de borda. Métricas de isolamento do habitat estão associadas a quantidade de habitat ao redor das manchas (Fahrig 2013) e por isso não serão utilizadas para acessar a fragmentação do habitat no nível da paisagem (ex. Fahrig (2017)). Outras variáveis que podem potencialmente afetar a ocorrência da FA e a riqueza de PNH não serão consideradas porque o foco do estudo será quantificar a magnitude e direção dos efeitos da perda e da fragmentação do habitat.

As métricas da paisagem serão medidas com base no mapa de resolução intermediária (30m) da Mata Atlântica obtido na base do MapBiomas ([http://mapbiomas.org](http://mapbiomas.org/)). A definição do habitat será baseada nos tipos de formação de floresta nativa (ex. floresta ombrófila densa, aberta e mista, floresta semidecídua e sazonal semidecídua e formação pioneira). As demais categorias de uso serão classificadas como matriz. As métricas da paisagem serão obtidas utilizando o pacote landscapemetrics (Hesselbarth et al. 2019).

## Análise dos dados

Para viabilizar a comparabilidade dos resultados todas as variáveis serão transformadas… Em seguida, será conduzida uma seleção de modelos para definir o tamanho da paisagem na qual as métricas da paisagem serão utilizadas nas análises. Este procedimento será realizado porque a extensão da paisagem na qual as métricas melhor preveem a ocorrência da FA e da riqueza de PNH é desconhecida (ex escala do efeito H. B. Jackson and Fahrig (2015)). A próxima etapa consistirá, se necessário, na definição da função de autocorrelação espacial mais verossímil para lidar com a autocorrelação espacial entre os eventos de epizootia. Para investigar por por possíveis pseudoreplicações causadas pela sobreposição entre paisagens adjacentes, será calculada a distância entre entre todos os pares de eventos de epizootia.

Para acessar os efeitos diretos e indiretos (via fragmentação do habitat) da perda de habitat, um modelo de equação estrutural será formulado a partir da combinação de três modelos lineares generalizados de efeito-misto (GLMM’s): um para prever a ocorrência dos eventos de epizootia, outro para prever a fragmentação do habitat e outro para prever a riqueza de PNH. Os GLMM’s para prever a ocorrência de FA incluirá a quantidade de habitat, uma das duas métricas de fragmentação, em caso de haver correlação entre eles, ou as duas em caso de não serem correlacionadas e a riqueza de PNH como variáveis explanatórias. Ao incluir as métricas de quantidade e fragmentação de habitat no modelo será possível estimar os efeitos independentes de cada variável (Smith et al. 2009). O GLMM para prever a fragmentação do habitat incluirá a quantidade de habitat e o GLMM para prever a riqueza de espécies de PNH incluirá a quantidade de habitat e uma das métricas de fragmentação, em caso de haver correlação entre eles, ou as duas em caso de não serem correlacionadas.

O modelo de equação estrutural será aplicado primeiramente a um conjunto de dados cobrindo todo o gradiente de quantidade de habitat (0-100%). Em seguida, os dados serão analisados em três diferentes níveis de quantidade de habitat - < 30%, de 30-60% e > 60% - para testar se a magnitude ou a direção do efeito da perda e fragmentação do habitat e da riqueza de espécies de PNH varia ao longo dos níveis de quantidade de habitat Villard and Metzger (2014).

O ajuste global do modelos de equação estrutual será avaliado aplicando a estatística C de Fisher, a qual é adequada para modelos mistos (Bill Shipley 2000; Shipley 2009). O coeficiente de cada modelo de caminho serão extraídos para estimar os coeficientes dos caminhos, os quais indicam os efeitos diretos e indiretos das métricas de quantidade e da fragmentação do habitat e da riqueza de espécies de PNH sobre a ocorrência da FA, Grace (2006)). Todas as análises serão conduzidas utilizando o ambiente R de programação estatística (Team (2023)).

# Resultados esperados

Texto…

# Aplicações

Texto…

# Interações com outras redes

## Rede de Vigilância em Virus PREVIR-MCTI

A base de dados PREVIR consiste numa rede de vigilância de vírus cujo objetivo é detectar na fauna silvestre vírus com potencial de emergência para humanos em diferentes biomas brasileiros. Até o momento há oito redes de monitoramento que traz o registro de ocorrência de aves e morcegos distribuídas entre os biomas do Pantanal, da Amazônia e da Mata Atlântica. Até o momento, não está disponibilizado resultados clínicos que apontem a incidência/intensidade de patógenos de potencial de emergência para humanos, o que limita a aplicação da base para o estudo de determinantes ecológicos para ocorrência zoonoses. Foi redigido um e-mail para os gestores da base (fulano e fulano) para consultar sobre a produção e disponibilidade de dados relativos a ocorrência de eventos de epizootia nos indivíduos registrados. Somente após a disponibilização de dados dessa natureza será possível aplicar a base PREVIR para compreender os determinantes ecológicos de zoonoses presentes nesses animais.

## Sistema de informação em saúde silvestre

Texto…

# Participação em outros projetos

Texto…

# Produção

Ribeiro S.P, Vale M.M., Diniz-Filho J.A.F, Fernandes G.W, Reis A.B and Grelle C.E.V. 2022. Heading back into the perfect storm: increasing risks for disease emergence in Brazil? Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine 55: 1-3

# Referências

Alencar, Jeronimo, Cecilia Ferreira de Mello, Fernanda Morone, Hermano Gomes Albuquerque, Nicolau Maués Serra-Freire, Raquel M. Gleiser, Shayenne Olsson Freitas Silva, and Anthony Érico Guimarães. 2018. “Distribution of Haemagogus and Sabethes Species in Relation to Forest Cover and Climatic Factors in the Chapada Dos Guimarães National Park, State of Mato Grosso, Brazil.” *Journal of the American Mosquito Control Association* 34 (2): 85–92. <https://doi.org/10.2987/18-6739.1>.

Almeida, Marco A. B., Jader da C. Cardoso, Edmilson dos Santos, Daltro F. da Fonseca, Laura L. Cruz, Fernando J. C. Faraco, Marilina A. Bercini, et al. 2014. “Surveillance for Yellow Fever Virus in Non-Human Primates in Southern Brazil, 2001–2011: A Tool for Prioritizing Human Populations for Vaccination.” *PLOS Neglected Tropical Diseases* 8 (3): e2741. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002741>.

Andrén, Henrik. 1994. “Effects of Habitat Fragmentation on Birds and Mammals in Landscapes with Different Proportions of Suitable Habitat: A Review.” *Oikos* 71 (3): 355–66. <https://doi.org/10.2307/3545823>.

Ault, S. K. 1994. “Environmental Management: A Re-Emerging Vector Control Strategy.” *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 50 (6 Suppl): 35–49. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1994.50.35>.

Azevedo Fernandes, Natália C. C. de, Juliana M. Guerra, Josué Díaz-Delgado, Mariana S. Cunha, Leila delC. Saad, Silvia D. Iglezias, Rodrigo A. Ressio, et al. 2021. “Differential Yellow Fever Susceptibility in New World Nonhuman Primates, Comparison with Humans, and Implications for Surveillance.” *Emerging Infectious Diseases* 27 (1): 47–56. <https://doi.org/10.3201/eid2701.191220>.

Bill Shipley. 2000. “A New Inferential Test for Path Models Based on Directed Acyclic Graphs.” *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal* 7 (2): 206–18. <https://doi.org/10.1207/S15328007SEM0702_4>.

Burdon, Jeremy J., Peter H. Thrall, Ericson, and Lars. 2006. “The Current and Future Dynamics of Disease in Plant Communities.” *Annual Review of Phytopathology* 44 (1): 19–39. <https://doi.org/10.1146/annurev.phyto.43.040204.140238>.

Crooks, Kevin R., and M. Sanjayan, eds. 2006. *Connectivity Conservation*. Conservation Biology. Cambridge: Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511754821>.

Cunha, Mariana Sequetin, Antonio Charlys da Costa, Natália Coelho Couto de Azevedo Fernandes, Juliana Mariotti Guerra, Fabiana Cristina Pereira dos Santos, Juliana Silva Nogueira, Leandro Guariglia D’Agostino, et al. 2019. “Epizootics Due to Yellow Fever Virus in São Paulo State, Brazil: Viral Dissemination to New Areas (2016–2017).” *Scientific Reports* 9 (1): 5474. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41950-3>.

Daza, William Gonzalez, Renata L. Muylaert, Thadeu Sobral-Souza, and Victor Lemes Landeiro. 2023. “Malaria Risk Drivers in the Brazilian Amazon: Land Use—Land Cover Interactions and Biological Diversity.” *International Journal of Environmental Research and Public Health* 20 (15): 6497. <https://doi.org/10.3390/ijerph20156497>.

Fahrig, Lenore. 1998. “When Does Fragmentation of Breeding Habitat Affect Population Survival?” *Ecological Modelling* 105 (2): 273–92. <https://doi.org/10.1016/S0304-3800(97)00163-4>.

———. 2003. “Effects of Habitat Fragmentation on Biodiversity.” *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics* 34 (1): 487–515. <https://doi.org/10.1146/annurev.ecolsys.34.011802.132419>.

———. 2013. “Rethinking Patch Size and Isolation Effects: The Habitat Amount Hypothesis.” *Journal of Biogeography* 40 (9): 1649–63. <https://doi.org/10.1111/jbi.12130>.

———. 2017. “Ecological Responses to Habitat Fragmentation Per Se.” *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics* 48 (1): 1–23. <https://doi.org/10.1146/annurev-ecolsys-110316-022612>.

———. 2019. “Habitat Fragmentation: A Long and Tangled Tale.” *Global Ecology and Biogeography* 28 (1): 33–41. <https://doi.org/10.1111/geb.12839>.

Gabra, Mohamed Diaa, Hazem S. Ghaith, and Mahmoud Ahmed Ebada. 2022. “Nipah Virus: An Updated Review and Emerging Challenges.” *Infectious Disorders Drug Targets* 22 (4): e170122200296. <https://doi.org/10.2174/1871526522666220117120859>.

Garske, Tini, Maria D. Van Kerkhove, Sergio Yactayo, Olivier Ronveaux, Rosamund F. Lewis, J. Erin Staples, William Perea, Neil M. Ferguson, and for the Yellow Fever Expert Committee. 2014. “Yellow Fever in Africa: Estimating the Burden of Disease and Impact of Mass Vaccination from Outbreak and Serological Data.” *PLOS Medicine* 11 (5): e1001638. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001638>.

Grace, James B. 2006. *Structural Equation Modeling and Natural Systems*. Cambridge: Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511617799>.

Hesselbarth, M. H., M. Sciani, K. A. With, K. Wiegand, and J. Nowosad. 2019. “Landscapemetrics: An Open‐source R Tool to Calculate Landscape Metrics.” <https://doi.org/10.1111/ecog.04617>.

Hoberg, Eric, Walter Boeger, Daniel Brooks, Valeria Trivellone, and Salvatore Agosta. 2022. “Stepping-Stones and Mediators of Pandemic Expansion: A Context for Humans as Ecological Super-Spreaders.” *MANTER: Journal of Parasite Biodiversity*, March. <https://digitalcommons.unl.edu/manter/19>.

Jackson, Heather Bird, and Lenore Fahrig. 2015. “Are Ecologists Conducting Research at the Optimal Scale?” *Global Ecology and Biogeography* 24 (1): 52–63. <https://doi.org/10.1111/geb.12233>.

Jackson, Nathan D., and Lenore Fahrig. 2016. “Habitat Amount, Not Habitat Configuration, Best Predicts Population Genetic Structure in Fragmented Landscapes.” *Landscape Ecology* 31 (5): 951–68. <https://doi.org/10.1007/s10980-015-0313-2>.

Keesing, Felicia, and Richard S. Ostfeld. 2021. “Dilution Effects in Disease Ecology.” *Ecology Letters* 24 (11): 2490–2505. <https://doi.org/10.1111/ele.13875>.

Kloter, Kirby O. 1983. “Manual on Environmental Management for Mosquito Control With Special Emphasis on Malaria Vectors: 283 Pages. World Health Organization, Geneva (WHO Offset Publication No. 66). 1982. Sw. Fr. 22.-.” *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 32 (3): 635–36. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1983.32.635>.

Loh, Elizabeth H., Carlos Zambrana-Torrelio, Kevin J. Olival, Tiffany L. Bogich, Christine K. Johnson, Jonna A. K. Mazet, William Karesh, and Peter Daszak. 2015. “Targeting Transmission Pathways for Emerging Zoonotic Disease Surveillance and Control.” *Vector Borne and Zoonotic Diseases (Larchmont, N.Y.)* 15 (7): 432–37. <https://doi.org/10.1089/vbz.2013.1563>.

McCallum, Hamish, and Andy Dobson. 2002. “Disease, Habitat Fragmentation and Conservation.” *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* 269 (1504): 2041–49. <https://doi.org/10.1098/rspb.2002.2079>.

Melo, Geruza Leal, Jonas Sponchiado, Nilton Carlos Cáceres, and Lenore Fahrig. 2017. “Testing the Habitat Amount Hypothesis for South American Small Mammals.” *Biological Conservation* 209 (May): 304–14. <https://doi.org/10.1016/j.biocon.2017.02.031>.

“Minist�rio Da Sa�de.” n.d. Accessed September 14, 2023. <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2006/prt0005_21_02_2006.html>.

Monath, Thomas P. 2001. “Yellow Fever: An Update.” *The Lancet Infectious Diseases* 1 (1): 11–20. <https://doi.org/10.1016/S1473-3099(01)00016-0>.

Mondet, B., P. F. C. Vasconcelos, A. P. A. Travassos da Rosa, E. S. Travassos da Rosa, S. G. Rodrigues, J. F. S. Travassos Rosa, and D. J. Bicout. 2002. “Isolation of Yellow Fever Virus from Nulliparous Haemagogus (Haemagogus) Janthinomys in Eastern Amazonia.” *Vector Borne and Zoonotic Diseases (Larchmont, N.Y.)* 2 (1): 47–50. <https://doi.org/10.1089/153036602760260779>.

Ostfeld, Richard S, and Felicia Keesing. 2000. “Biodiversity Series: The Function of Biodiversity in the Ecology of Vector-Borne Zoonotic Diseases.” *Canadian Journal of Zoology* 78 (12): 2061–78. <https://doi.org/10.1139/z00-172>.

Pinto, Claudeth S., Ulisses EC Confalonieri, and Bento M. Mascarenhas. 2009. “Ecology of Haemagogus Sp. And Sabethes Sp. (Diptera: Culicidae) in Relation to the Microclimates of the Caxiuanã National Forest, Pará, Brazil.” *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz* 104 (July): 592–98. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000400010>.

Pittendrigh, Colin S. 1950. “The Ecoclimatic Divergence of Anopheles Bellator and A. Homunculus.” *Evolution* 4 (1): 43–63. <https://doi.org/10.2307/2405533>.

Prist, Paula Ribeiro, Leandro Reverberi Tambosi, Luís Filipe Mucci, Adriano Pinter, Renato Pereira de Souza, Renata de Lara Muylaert, Jonathan Roger Rhodes, et al. 2021. “Roads and Forest Edges Facilitate Yellow Fever Virus Dispersion.” *Journal of Applied Ecology* 59 (1): 4–17. <https://doi.org/10.1111/1365-2664.14031>.

Püttker, Thomas, Renato Crouzeilles, Mauricio Almeida-Gomes, Marina Schmoeller, Daniel Maurenza, Helena Alves-Pinto, Renata Pardini, et al. 2020. “Indirect Effects of Habitat Loss via Habitat Fragmentation: A Cross-Taxa Analysis of Forest-Dependent Species.” *Biological Conservation* 241 (January): 108368. <https://doi.org/10.1016/j.biocon.2019.108368>.

Russell, Colin A, Leslie A Real, and David L Smith. 2006. “Spatial Control of Rabies on Heterogeneous Landscapes.” *PLoS ONE*, no. 1.

Saul, Allan. 2003. “Zooprophylaxis or Zoopotentiation: The Outcome of Introducing Animals on Vector Transmission Is Highly Dependent on the Mosquito Mortality While Searching.” *Malaria Journal* 2 (September): 32. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-2-32>.

Shipley, Bill. 2009. “Confirmatory Path Analysis in a Generalized Multilevel Context.” *Ecology* 90 (2): 363–68. <https://doi.org/10.1890/08-1034.1>.

Smith, Adam C., Nicola Koper, Charles M. Francis, and Lenore Fahrig. 2009. “Confronting Collinearity: Comparing Methods for Disentangling the Effects of Habitat Loss and Fragmentation.” *Landscape Ecology* 24 (10): 1271–85. <https://doi.org/10.1007/s10980-009-9383-3>.

Team, R Core. 2023. “R: A Language and Environment for Statistical Computing.” *R Foundation for Statistical Computing*. <https://www.R-project.org/>.

Thoisy, Benoit de, Natalia Ingrid Oliveira Silva, Lívia Sacchetto, Giliane de Souza Trindade, and Betânia Paiva Drumond. 2020. “Spatial Epidemiology of Yellow Fever: Identification of Determinants of the 2016-2018 Epidemics and at-Risk Areas in Brazil.” *PLOS Neglected Tropical Diseases* 14 (10): e0008691. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008691>.

Villard, Marc-André, and Jean Paul Metzger. 2014. “REVIEW: Beyond the Fragmentation Debate: A Conceptual Model to Predict When Habitat Configuration Really Matters.” *Journal of Applied Ecology* 51 (2): 309–18. <https://doi.org/10.1111/1365-2664.12190>.

Vora, Neil M., Lee Hannah, Susan Lieberman, Mariana M. Vale, Raina K. Plowright, and Aaron S. Bernstein. 2022. “Want to Prevent Pandemics? Stop Spillovers.” *Nature* 605 (7910): 419–22. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01312-y>.

Wang, Xianli, F. Guillaume Blanchet, and Nicola Koper. 2014. “Measuring Habitat Fragmentation: An Evaluation of Landscape Pattern Metrics.” *Methods in Ecology and Evolution* 5 (7): 634–46. <https://doi.org/10.1111/2041-210X.12198>.

Watt, Allan. 2020. “Land-Use Intensity and Land-Use Change: Impacts on Biodiversity.” In *Life on Land*, edited by Walter Leal Filho, Anabela Marisa Azul, Luciana Brandli, Amanda Lange Salvia, and Tony Wall, 1–13. Encyclopedia of the UN Sustainable Development Goals. Cham: Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-71065-5_87-1>.