

**Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
*Campus de Araraquara***

Programa de Pós-Graduação em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia

Aline Chimello Ferreira

**Epidemiologia Espacial da Dengue em Araraquara, São Paulo,
2008 a 2015**

Araraquara

2017

Aline Chimello Ferreira

Epidemiologia Espacial da Dengue em Araraquara, São Paulo, 2008 a 2015

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista - UNESP, como requisito para a obtenção do título de Doutora em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Mondini

Coorientador: Prof. Dr. Francisco Chiaravalloti Neto

Araraquara

2017

Ficha Catalográfica

Elaborada Por Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

F383e Ferreira, Aline Chimello
Epidemiologia espacial da Dengue em Araraquara, São Paulo, 2008 a 2015 / Aline Chimello Ferreira. – Araraquara, 2017.
127 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”.
Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Biociências e Biotecnologia Aplicadas á Farmácia. Área de pesquisa em Saúde Pública.

Orientador: Adriano Mondini.

Coorientador: Francisco Chiaravalloti Neto.

1. Dengue. 2. Epidemiologia Descritiva. 3. Clima. 4. Sistema de Informação Geográfica. 5. Análise Espacial. 6. Vigilância Epidemiológica. I. Mondini, Adriano, orient. II. Chiaravalloti Neto, Francisco, coorient. III. Título.

CAPES: 40500005

ALINE CHIMELLO FERREIRA

EPIDEMIOLOGIA ESPACIAL DA DENGUE EM ARARAQUARA, SÃO PAULO, 2008 A 2015

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista - UNESP, Campus de Araraquara como requisito para a obtenção do título de Doutora em Biociências e Biotecnologia aplicadas à Farmácia.

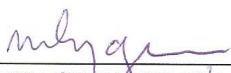
Araraquara, 24 de fevereiro de 2017.

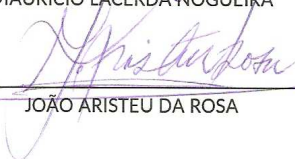
BANCA EXAMINADORA


ADRIANO MONDINI


MÁRGARETH REGINA DIBO


DANILA VEDOVELLO DE JESUS


MAURICIO LACERDA NOGUEIRA


JOÃO ARISTEU DA ROSA

Este trabalho teve apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

– FAPESP

- Bolsa de Doutorado (processo nº 2013/02338-9).
- Bolsa Estágio de Pesquisa no Exterior (BEPE) (processo nº 2015/24821-9).

Dedicatória

Aos meus pais, Célia e Douglas, e às
minhas irmãs, Giovana e Juliana, pelo
carinho, confiança e paciência! Ao
meu companheiro Caio, pelo
incentivo, apoio e amizade.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Adriano Mondini, meu orientador, pelo suporte, confiança e amizade.

Ao Prof. Dr. Francisco Chiaravalloti Neto, meu coorientador, pelo incentivo, apoio e amizade.

Ao Prof. Dr. Gonzalo M. Vazquez Prokopec, meu orientador estrangeiro, por ter me recebido na Emory University em Atlanta, pelo suporte teórico, técnico e colaboração neste trabalho.

À FAPESP, pela concessão das bolsas que possibilitaram a realização deste projeto.

Ao Serviço Especial de Saúde de Araraquara (SESA), e seus funcionários Rosângela, Cecília, Henrique, Clara e Alessandra, pela disponibilização dos dados secundários sobre a dengue.

Às Secretarias de Meio Ambiente do Estado de São Paulo e de Desenvolvimento Urbano da Prefeitura Municipal de Araraquara, por fornecer a base cartográfica da cidade de Araraquara.

À funcionária Mariza Pereira da Superintendência de Controle de Endemias (Sucen), pela organização e disponibilização dos dados sobre infestação.

Ao funcionário Valdeir, da Secretaria de Desenvolvimento Urbano da Prefeitura Municipal de Araraquara, por fornecer as associações entre os nomes e números de ruas da cidade de Araraquara.

Aos colegas e funcionários do Laboratório de Saúde Pública da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, em especial a Felipe, Vinícius, Ariane, Adriana e Jô.

Aos meus amigos e familiares pelo incentivo e amizade.

"Se queres prever o futuro, estuda o passado".

Confúcio.

RESUMO

A dengue é uma doença viral febril transmitida por culicídeos, que atinge milhões de pessoas todos os anos e é considerada um grande problema de saúde pública. A cidade de Araraquara – São Paulo vem apresentando um aumento no número de casos notificados da doença. Programas como Sistemas de Informações Geográficas, análise espacial e regressão espacial têm permitido aos pesquisadores entender a distribuição espacial do vetor e da doença, além de levantar possíveis fatores de risco. O objetivo deste trabalho foi conhecer o histórico da dengue na cidade, descrevendo padrões epidemiológicos e espaciais entre os anos de 2008 e 2015. A associação dos casos com variáveis climáticas e positividade para *Aedes aegypti* em pontos estratégicos foi estudada. Também foi verificada a ocorrência de aglomerados de casos ao longo dos anos e investigadas as possíveis variáveis explicativas (dentre elas, as variáveis socioeconômicas, demográficas, ambientais) para a incidência de dengue no ano de 2015, a maior epidemia registrada na história da cidade no período estudado. A primeira epidemia registrada foi em 2008 e a partir deste ano a dengue se tornou endêmica na cidade, com casos autóctones ocorrendo em todos os meses do ano. As maiores incidências foram observadas entre os meses de março a maio, um ou dois meses após o aumento da chuva. Dos 15.729 casos notificados entre 2008 e 2015, 46% acometeram pessoas do sexo masculino e 54% do sexo feminino. Pessoas entre 20 e 59 anos foram as mais acometidas. Foram utilizadas diferentes técnicas de análise espacial para detectar dependência espacial e aglomerados de casos de dengue. Foi possível identificar visualmente áreas com maior e menor concentração de eventos, padrões que podem servir de pistas para a identificação de vias para conter a propagação da doença e que possam ser úteis na previsão da ocorrência de dengue. A análise das variáveis associadas à incidência de dengue apontou que áreas com baixo número de responsáveis alfabetizados e maior proporção de crianças nos domicílios estiveram associados com a dengue no ano de 2015. Os resultados mostraram-se adequados para a identificação de áreas de risco e do melhor momento para direcionamento de ações e recursos dos órgãos de saúde responsáveis.

Descritores: Dengue. Epidemiologia Descritiva. Clima. Sistemas de Informação Geográfica. Análise Espacial. Vigilância Epidemiológica.

ABSTRACT

Dengue fever is a febrile vector borne disease transmitted by Culicidae that affects millions of people every year and is considered a major public health problem. Araraquara (São Paulo/Brazil) has been presenting an increase in the number of reported cases of the disease. Tools such as Geographic Information Systems, spatial analysis and spatial regression have allowed researchers to understand the spatial distribution of the vector and the disease, in addition looking for risk factors. This study was to know the history of dengue in Araraquara by describing epidemiological and spatial patterns of dengue cases from 2008 to 2015. It was investigated the association between cases, climate and positivity for *Aedes aegypti* at strategic points. It was also searched for explanatory variables (which included socioeconomic, demographic and environmental) for dengue incidence in 2015, the highest epidemic recorded in the period. The first recorded outbreak was in 2008 and from this year dengue has become endemic in the city, with the cases occurring every month. The highest incidences were seen between the months of March and May following months of high rainfall. Of the 15729 cases reported between 2008 and 2015, 46% affected male and 54% female. People between 20 and 59 years old were more affected. To detect spatial dependence and clusters of dengue cases was performed several techniques of spatial analysis. It was possible to identify areas with highest and lowest concentration of dengue cases, patterns that can serve as clues to stop the spread of the disease and to predict the occurrence of dengue. It was found two variables associated with dengue, areas with low responsible literate and high proportion of children in the households were associated with dengue in 2015. The results were adequate to identify areas of risk and the best moment for directing actions and resources for the public health services.

Descriptors: Dengue. Epidemiology, Descriptive. Climate. Geographic Information System. Spatial Analysis. Epidemiological Surveillance.

Lista de Ilustrações

Figura 1: Esquema da estrutura organizacional do genoma dos vírus dengue.....	18
Figura 2: Vetores transmissores da dengue.	19
Figura 3: Ciclo de vida de <i>Ae. aegypti</i>	20
Figura 4: Mapa Global de Consenso de áreas de risco para a dengue (referente ao período de 01/10/2016 a 30/01/2017).....	22
Figura 5: Localização do estado de São Paulo no Brasil e América do Sul. Localização da cidade de Araraquara no estado e em detalhe, seus 322 setores censitários.....	30
Figura 6: Divisão do distrito de Araraquara em três subdistritos: Bueno de Andrada, Vila Xavier e Araraquara.	31
Figura 7: Série histórica da ocorrência de dengue na cidade de Araraquara – São Paulo, do primeiro caso notificado até o ano de 2015, sorotipos circulantes e número de óbitos em decorrência da dengue.	43
Figura 8: Incidência anual de dengue (por 100.000 habitantes) em Araraquara/SP, 2008 a 2015.	45
Figura 9: Incidência de dengue (por 100.000 habitantes) segundo mês e ano em Araraquara/SP, 2008 a 2015.	45
Figura 10: Incidência de dengue (por 100.000 habitantes) ajustadas por idade em Araraquara/SP, 2008 a 2015.....	46
Figura 11: Incidência de dengue (por 100.000 habitantes) segundo sexo ajustadas por idade em Araraquara/SP, 2008 a 2015.....	47
Figura 12: Série histórica da ocorrência de dengue por mês na cidade de Araraquara/SP, segundo distribuição proporcional de casos de dengue (em porcentagem), positividade para pontos estratégicos, temperatura média (em °C), umidade relativa do ar média (em %) e precipitação hídrica média (em milímetros), 2008 a 2015.	49
Figura 13: Distribuição espacial dos casos confirmados de dengue em Araraquara/SP, entre os anos de 2008 e 2011.	51
Figura 14: Distribuição espacial dos casos confirmados de dengue em Araraquara/SP, entre os anos de 2012 e 2015.	52
Figura 15: Taxas de incidência bruta de dengue por 100.000 habitantes, segundo setores censitários na cidade de Araraquara/SP no ano de 2008.....	53
Figura 16: Taxas de incidência bruta de dengue por 100.000 habitantes, segundo setores censitários na cidade de Araraquara/SP no ano de 2009.....	54

Figura 17: Taxas de incidência bruta de dengue por 100.000 habitantes, segundo setores censitários na cidade de Araraquara/SP no ano de 2010.....	55
Figura 18: Taxas de incidência bruta de dengue por 100.000 habitantes, segundo setores censitários na cidade de Araraquara/SP no ano de 2011.....	56
Figura 19: Taxas de incidência bruta de dengue por 100.000 habitantes, segundo setores censitários na cidade de Araraquara/SP no ano de 2012.....	57
Figura 20: Taxas de incidência bruta de dengue por 100.000 habitantes, segundo setores censitários na cidade de Araraquara/SP no ano de 2013.....	58
Figura 21: Taxas de incidência bruta de dengue por 100.000 habitantes, segundo setores censitários na cidade de Araraquara/SP no ano de 2014.....	59
Figura 22: Taxas de incidência bruta de dengue por 100.000 habitantes, segundo setores censitários na cidade de Araraquara/SP no ano de 2015.....	60
Figura 23: Funções K para os casos de dengue notificados em Araraquara/SP entre 2008 e 2011.	62
Figura 24: Funções K para os casos de dengue notificados em Araraquara/SP entre 2012 e 2015.	63
Figura 25: Mapa de espalhamento de Moran para a incidência de dengue em Araraquara/SP no ano de 2008.....	65
Figura 26: Mapa de espalhamento de Moran para a incidência de dengue em Araraquara/SP no ano de 2009.....	66
Figura 27: Mapa de espalhamento de Moran para a incidência de dengue em Araraquara/SP no ano de 2010.....	67
Figura 28: Mapa de espalhamento de Moran para a incidência de dengue em Araraquara/SP no ano de 2011.....	68
Figura 29: Mapa de espalhamento de Moran para a incidência de dengue em Araraquara/SP no ano de 2012.....	69
Figura 30: Mapa de espalhamento de Moran para a incidência de dengue em Araraquara/SP no ano de 2013.....	70
Figura 31: Mapa de espalhamento de Moran para a incidência de dengue em Araraquara/SP no ano de 2014.....	71
Figura 32: Mapa de espalhamento de Moran para a incidência de dengue em Araraquara/SP no ano de 2015.....	72
Figura 33: Mapa dos agrupamentos locais de incidência de dengue segundo valor G_i^* em Araraquara/SP, 2008.....	74

Figura 34: Mapa dos agrupamentos locais de incidência de dengue segundo valor G_i^* em Araraquara/SP, 2009.....	75
Figura 35: Mapa dos agrupamentos locais de incidência de dengue segundo valor G_i^* em Araraquara/SP, 2010.....	76
Figura 36: Mapa dos agrupamentos locais de incidência de dengue segundo valor G_i^* em Araraquara/SP, 2011.....	77
Figura 37: Mapa dos agrupamentos locais de incidência de dengue segundo valor G_i^* em Araraquara/SP, 2012.....	78
Figura 38: Mapa dos agrupamentos locais de incidência de dengue segundo valor G_i^* em Araraquara/SP, 2013.....	79
Figura 39: Mapa dos agrupamentos locais de incidência de dengue segundo valor G_i^* em Araraquara/SP, 2014.....	80
Figura 40: Mapa dos agrupamentos locais de incidência de dengue segundo valor G_i^* em Araraquara/SP, 2015.....	81
Figura 41: Número de vezes que um setor foi considerado hotspot para incidência de dengue em Araraquara/SP entre 2008 e 2015.	82
Figura 42: Taxas de incidência de dengue nos setores censitários urbanos (A); proporção de crianças de 0 a 5 anos na população (B); número de pessoas responsáveis alfabetizadas (C) por setor censitário utilizados na análise de regressão. Araraquara/SP, 2015.	88

Lista de Tabelas

Tabela 1: Variáveis utilizadas na análise de regressão espacial.....	39
Tabela 2: Distribuição dos casos de dengue por ano segundo idade, sexo e evolução em Araraquara/SP entre 2008 e 2015.....	44
Tabela 3: Análise de autocorrelação espacial da incidência de dengue por setor censitário segundo ano em Araraquara/SP, 2008 a 2015.....	61
Tabela 4: Matriz de correlação entre variáveis independentes.....	84
Tabela 5: Resultados dos modelos de regressão dos mínimos quadrados, erro espacial e defasagem espacial para incidência de dengue em Araraquara/SP no ano de 2015.....	85
Tabela 6: Modelo 1 de defasagem espacial para a incidência de dengue, Araraquara/SP, 2015.	86
Tabela 7: Modelo 2 de defasagem espacial para incidência de dengue, Araraquara/SP, 2015.	86
Tabela 8: Modelo 3 de defasagem espacial para incidência de dengue, Araraquara/SP, 2015.	87

Lista de Abreviaturas e Siglas

AIC	Akaike's information criterion (Critério de informação Akaike)
CAR	<i>Conditional autoregressive regression</i> (Regressão autorregressiva condicional)
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (Centros de Controle e Prevenção de Doenças)
CETESB	Companhia Ambiental do Estado de São Paulo
CIAGRO	Centro Integrado de Informações Agrometeorológicas
CVE	Centro de Vigilância Epidemiológica
DAAE	Departamento Autônomo de Águas e Esgoto
DENV	Vírus da dengue
IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
LISA	<i>Local indicators of spatial association</i> (Indicadores locais de associação espacial)
OLS	<i>Ordinary least square</i> (Mínimos quadrados ordinários)
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
ORF	<i>Open reading frame</i> (Fase aberta de leitura)
PE	Ponto estratégico
PPA	<i>Point pattern analysis</i> (Análise de padrão de ponto)
RNA	<i>Ribonucleic acid</i> (Ácido ribonucleico)
SAR	<i>Simultaneous autoregressive regression</i> (Regressão autorregressiva simultânea)

SESA	Serviço Especial de Saúde de Araraquara
SIG	Sistemas de Informação Geográfica
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUCEN	Superintendência de Controle de Endemias
UTM	Universal Transversa de Mercator

Sumário

CAPÍTULO 1	17
1. INTRODUÇÃO	18
2. OBJETIVOS	28
2.1. Objetivo Geral	28
2.2. Objetivos Específicos	28
3. MATERIAIS E MÉTODOS	29
3.1 Área de Estudo	29
3.2 Coleta e análise de dados	31
3.3 Geocodificação e distribuição espacial	34
3.4 Aglomerados Espaciais	35
3.5 Regressão Espacial	38
3.6 Aspectos Éticos	41
4. RESULTADOS	42
4.1. Descrição epidemiológica da dengue em Araraquara	42
4.2. Relação das variáveis climáticas e positividade nos PE com casos de dengue.	47
4.3. Análise espacial das incidências de dengue	50
4.4. Identificação de aglomerados de casos de dengue no espaço e espaço-tempo .	61
4.5 Relação entre variáveis socioeconômicas, demográficas e ambientais com incidência de dengue	83
5. DISCUSSÃO	89
6. CONCLUSÕES	98
REFERÊNCIAS	99

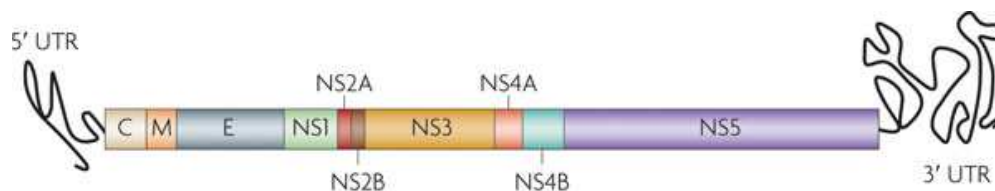
ANEXO 1.....	108
CAPÍTULO 2.....	110
Dengue em Araraquara, São Paulo: epidemiologia, clima e infestação pelo <i>Aedes aegypti</i>	111

CAPÍTULO 1

1. Introdução

A dengue é uma das doenças transmitidas por vetores mais importante do mundo e constitui-se como um grave problema de saúde pública. Cerca 3,9 bilhões de pessoas em 128 países estão em risco de ficarem infectados, particularmente em países tropicais, onde a temperatura e a umidade favorecem a proliferação do vetor (Brady et al., 2012; Souza, 2016). Estima-se que cerca de 390 milhões de pessoas são afetadas por ano sendo que 96 milhões apresentam sintomas e 294 milhões apresentam a doença de forma inaparente. Essa doença causa cerca de 500 mil hospitalizações e 20 mil mortes por ano. (Bhatt et al., 2013).

O vírus dengue (DENV) pertence à família *Flaviviridae* e ao gênero *Flavivirus*, e têm quatro sorotipos específicos (DENV 1 a 4) que possuem propriedades antigênicas distintas. São vírus esféricos, envelopados, com cerca de 40 a 50 nanômetros de diâmetro e cerca de 11 mil nucleotídeos. Os DENV têm um RNA com fita simples de polaridade positiva e apenas uma fase aberta de leitura (ORF, sigla em inglês para *open reading frame*), que codifica uma poliproteína, que posteriormente é clivada em proteínas estruturais (C, prM, M e E) e não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) (Figura 1) (Guzman, 2010).



Nature Reviews | Microbiology

Figura 1: Esquema da estrutura organizacional do genoma dos vírus dengue.

UTR (sigla em inglês para *untranslated region*), ou em português, região não traduzida.

Fonte: Guzman et al., 2010.

A infecção pelos DENV pode causar uma doença febril aguda, que pode evoluir de curso benigno para grave. Apresenta a seguinte classificação de acordo com as manifestações clínicas apresentadas: dengue sem sinais de alarme, dengue com sinais de alarme e dengue grave (OMS, 2009). As manifestações clínicas possuem grande espectro clínico, variando desde quadros assintomáticos até formas graves, choque e óbito. Quando sintomática causa febre, geralmente alta (39°C a 40°C), de início abrupto, associada à cefaleia, mialgia, artralgia, dor retro-orbitária e exantema (presente em 50%

dos casos). Anorexia, náusea, vômito e diarreia podem estar presentes, além de dor abdominal intensa, hipotensão postural, hepatomegalia (maior que 2 cm abaixo do rebordo costal), sangramento de mucosa e irritabilidade. O fator determinante na gravidade da dengue é o aumento da permeabilidade vascular e consequente extravasamento de plasma, que pode levar ao choque ou acúmulo de líquidos com desconforto respiratório, sangramento grave ou sinais de disfunção orgânica (no coração, pulmão, rins, fígado e sistema nervoso central) (Ministério da Saúde, 2016).

Os transmissores são insetos dípteros pertencentes à família Culicidae, ao gênero *Aedes* e subgênero *Stegomyia*. Os adultos são alados com pernas e antenas longas, o corpo dividido em cabeça, tórax e abdome, de coloração geral escura marcadas com faixas pretas e brancas. Medem menos de um centímetro de comprimento sendo considerados de porte pequeno a médio (Consoli e Oliveira, 1998). Os dois principais vetores são *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (Figura 2) (Valle, et al., 2015). O mosquito *Ae. aegypti* desempenha importante papel na transmissão da doença em todo o mundo, pois é bem adaptado ao ambiente urbano e possui hábitos antropofílicos. Já o *Ae. albopictus* é mais encontrado em regiões de transição e aparece como vetor secundário na transmissão viral. (Lambrechts e Failloux, 2012). No Brasil, o *Ae. aegypti* é o vetor mais importante (Souza, 2016).

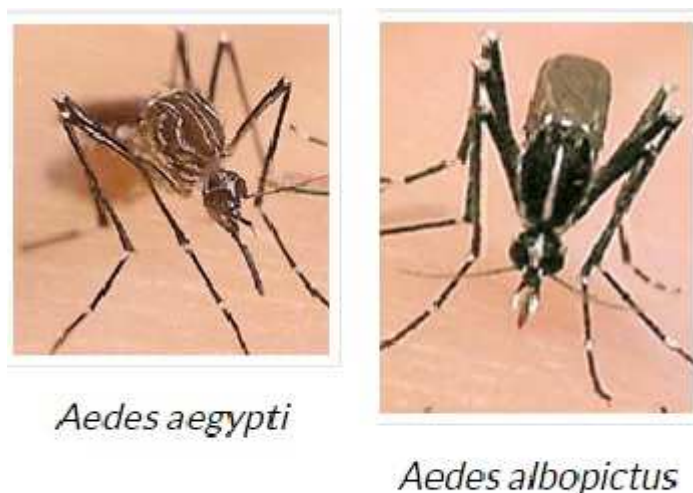


Figura 2: Vetores transmissores da dengue.

Fonte: Adaptado de CDC (Centers for Disease Control and Prevention <https://www.cdc.gov/dengue/entomologyecology/index.html>)

As fêmeas dos mosquitos são responsáveis pela transmissão viral. Realizam o repasto sanguíneo mais de uma vez, fornecendo elementos para a maturação dos ovos e aumentando as chances de se infectar e de infectar os humanos. O ciclo de vida dos mosquitos (Figura 3) é compreendido por quatro fases (ovo, larva, pupa e adulto). Em condições ambientais favoráveis, isto é, com disponibilidade de alimento, baixa densidade larvária no mesmo criadouro e sob temperatura média de 26-28°C, o ciclo dura em torno de 10 dias e seus descendentes podem nascer infectados, caso ocorra a transmissão transovariana (Ministério da Saúde, 2001).

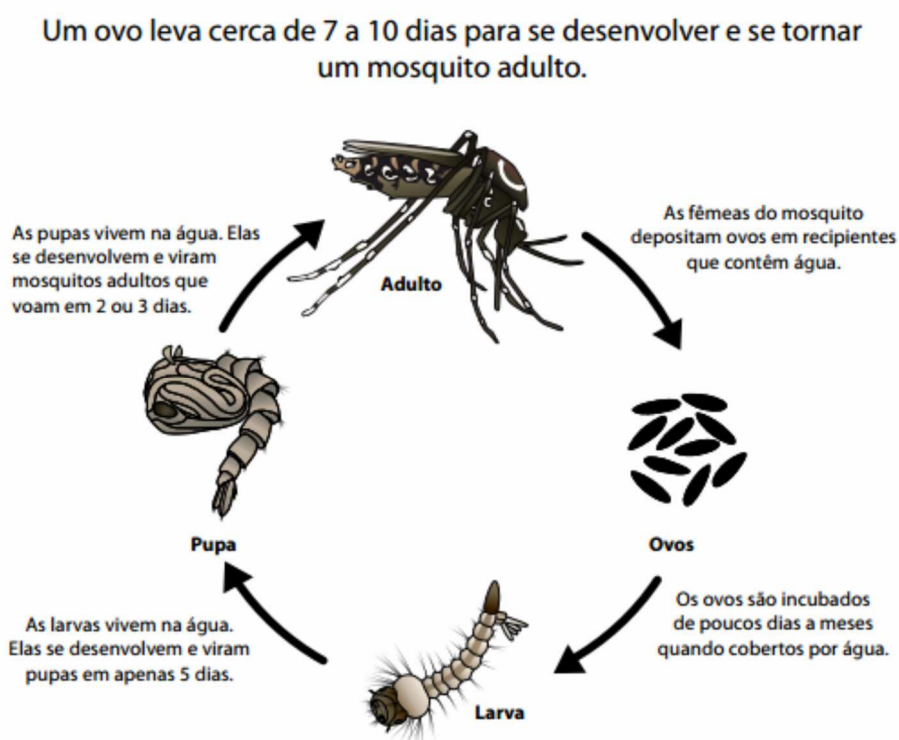


Figura 3: Ciclo de vida de *Ae. aegypti*.

Fonte: CDC (https://www.cdc.gov/dengue/entomologyecology/m_lifecycle.html)

A fonte de infecção e o reservatório vertebrado é o ser humano. A dinâmica da transmissão do vírus é determinada pela interação do meio ambiente, do agente, da população de hospedeiros susceptíveis e dos vetores existentes em um determinado habitat. A magnitude e a intensidade de tal interação definirão a transmissão do vírus da dengue em uma determinada comunidade, região ou país (Souza, 2016). A distribuição espacial dos vetores afeta fortemente a epidemiologia da doença. Além disso, o ciclo de

vida de *Ae. aegypti* é quase que completamente dependente dos ambientes criados pelos humanos e apresenta variação de acordo com as mudanças e flutuações climáticas (Hyga, 2011). O aumento da temperatura e as variações na pluviosidade e na umidade relativa do ar favorecem o número de criadouros disponíveis e o desenvolvimento do vetor (Viana e Ignotti, 2013).

Fatores sociais e ambientais têm facilitado a dispersão global e persistência da dengue, entre eles, populações urbanas vulneráveis em crescimento, comércio e viagens globais, variabilidade climática e controle inadequado de vetores (Gubler, 2002; Messina et al., 2014). As tendências globais da epidemiologia da doença são caracterizadas por uma rápida expansão da distribuição geográfica do vetor, do risco da infecção e da transmissão da doença. O aumento na magnitude das epidemias com níveis significativos de hospitalização e formas graves da doença estão fortemente associados com a circulação contínua dos quatro sorotipos, o que torna a dengue uma grande preocupação global caracterizada por epidemias cada vez mais imprevisíveis (Ferreira, 2012).

O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) disponibiliza um mapa que pode ser utilizado como um guia para avaliar o risco de dengue no mundo (Figura 4). Chamado de “mapa global de consenso de áreas de risco para a dengue”, ele mostra as áreas de risco determinadas por um consenso entre as mais diversas fontes, como os sistemas nacionais de vigilância, literatura, questionários, relatórios formais e notícias informais. Atualmente, a dengue é endêmica em mais de 100 países nas regiões da África, das Américas, do Mediterrâneo Oriental, Sudeste Asiático e do Pacífico Ocidental. As regiões da América, Sudeste Asiático e do Pacífico Ocidental são as mais gravemente afetadas (OMS, 2017).

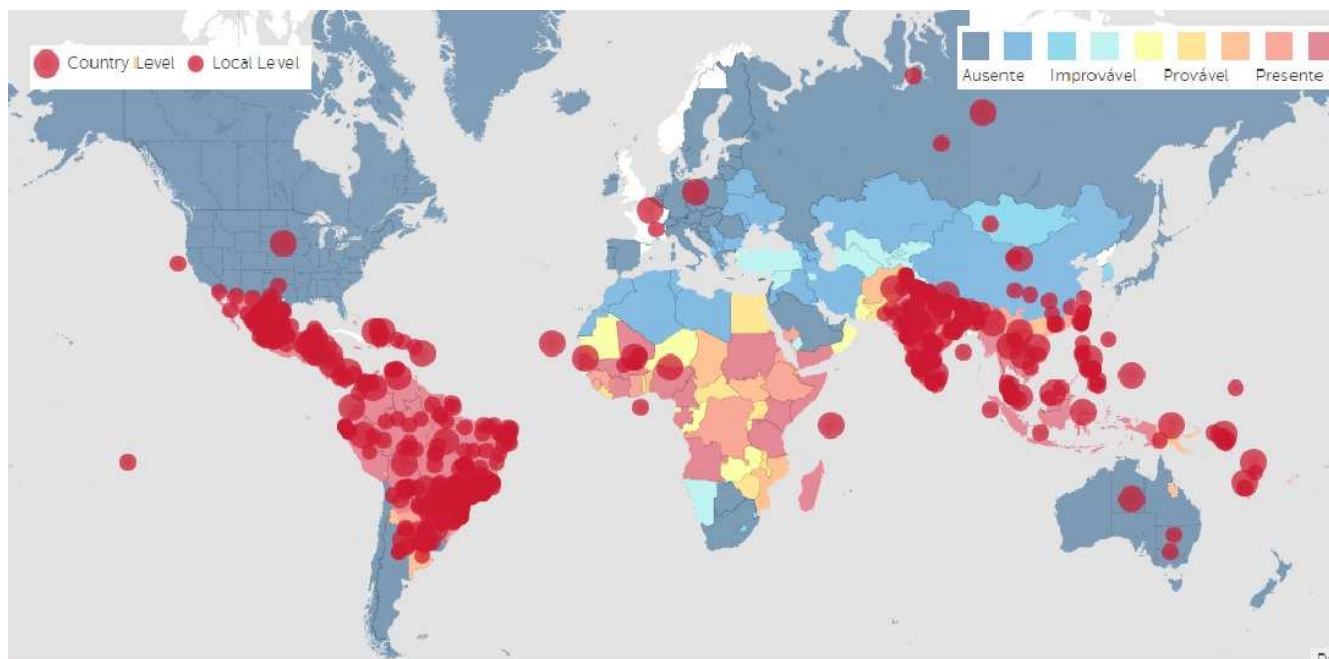


Figura 4: Mapa Global de Consenso de áreas de risco para a dengue (referente ao período de 01/10/2016 a 30/01/2017).

Os pontos vermelhos representam as notificações de casos locais ou importados e a escala de cor indica a probabilidade de risco de transmissão. Fonte: <http://www.healthmap.org/dengue/pt/> (acesso em 30/01/2017).

Entender porque a dengue vem se expandindo tão rapidamente é importante para que o poder público possa desenvolver estratégias para frear esse processo. Governantes de países atualmente não afetados pela dengue devem estar alertas para a introdução dos DENV através de turistas e para a ocorrência de casos autóctones, que podem acontecer a qualquer momento, particularmente em países onde já existam *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus*, ou condições ecológicas e climáticas favoráveis para sua ocorrência (Wilder-Smith e Macary, 2014).

A história recente da dengue na região europeia da OMS não é bem estabelecida por conta da similaridade dos aspectos clínicos com outras doenças febris. Apesar de a dengue não ter sido relatada na maior parte do século 20, a expansão global da doença está finalmente afetando esta região. Algumas transmissões autóctones foram relatadas entre 2010 e 2013 em países como a França, Croácia e Portugal (Schaffner e Mathis, 2014; Murray et al., 2013). Estudo sobre um caso autóctone de dengue na França em 2013 indicou que é preciso aumentar a consciência de médicos e laboratórios para a suspeita e diagnóstico de dengue em viajantes internacionais e também em pacientes vindos de locais onde a presença do *Ae. albopictus* já é estabelecida (Marchand et al., 2013).

A região sudeste da Ásia concentra aproximadamente 75% da população global exposta à doença. As epidemias ocorrem em ciclos de 3 a 5 anos e o número de casos continua crescendo em vários países membros da região sudeste da Ásia. Também na região do Pacífico Ocidental (Filipinas, Vietnã, Tailândia, entre outros) o número de casos tem aumentado continuamente na última década. Na África, todos os quatro sorotipos já foram encontrados e, apesar de pouco relatada, evidências sugerem que as epidemias têm sido frequentes. Na região do Mediterrâneo Oriental, a dengue ainda é classificada como uma “doença emergente”, uma vez que casos da doença só foram oficialmente relatados à OMS nas duas últimas décadas, em países como a Arábia Saudita, Paquistão e Iémen (Murray et al., 2013).

A dengue reapareceu nos Estados Unidos da América continental pela primeira vez após muitas décadas de ausência e um cenário preocupante tem sido esperado, principalmente depois do ressurgimento da doença no estado da Flórida em 2009. Os mosquitos transmissores também estão presentes em grande parte do país, especialmente no sul e sudeste, devido à habilidade adquirida de habitar regiões subtropicais e temperadas (Añez e Rios, 2013). Um estudo conduzido por Adalja et al. (2012) levantou as principais lições aprendidas nas três últimas epidemias de dengue no país - respectivamente no Hawaii em 2001, Brownsville, Texas em 2005 e no sul da Flórida entre 2009 e 2011 – entre elas, o envolvimento da população nas ações de prevenção; o controle do vetor porta-a-porta, e a capacidade de inspecionar propriedades sem a permissão do morador, aumentando a cobertura do trabalho dos agentes de controle de vetores.

Na América do Sul, a doença era rara na década de 70 por causa da erradicação do mosquito vetor como resultado de esforços para o controle da febre amarela. No entanto, quando o programa de erradicação foi encerrado, dengue e *Ae. aegypti* se espalharam mais uma vez e a doença é agora endêmica em muitos países da América Latina (Gubler, 1989; San Martín et al., 2010). A incidência total de dengue notificada nas Américas era de 16,4 por 100.000 habitantes na década de 1980, 35,9/100.00 em 1990 e 71,5/100.000 entre 2000 e 2007. Entre 1995 e 1999, todos os quatro sorotipos foram relatados na América Central e nas sub-regiões do Caribe. No entanto, somente DENV-1 e DENV-2 estavam circulando no Cone Sul (Argentina, Brasil, Chile, Paraguai e Uruguai) (San Martín et al., 2010). Já a partir de 2000, os quatro sorotipos circulavam no Brasil (Messina et al., 2014), onde a maioria dos casos ocorre entre os meses de março

e abril. Já em Honduras e México, os casos são concentrados no segundo semestre do ano. As epidemias nas Américas de uma forma geral, mostraram picos num intervalo de três a cinco anos (San Martín et al., 2010).

No Brasil, registros recentes de dengue iniciaram-se em 1981 com uma epidemia em Boa Vista (RR) na qual foram isolados os vírus DENV-1 e DENV-4. Essa epidemia foi contida e não se expandiu para outros estados do país. Entretanto, em 1986 teve início um processo de intensa circulação viral a partir do estado do Rio de Janeiro, com epidemias explosivas que se disseminaram para todas as regiões brasileiras. Atualmente há transmissão de dengue em todos os estados e no Distrito Federal e seu vetor está presente em mais de quatro mil municípios (Valle, 2015).

A dengue representa um impacto econômico pesado para os sistemas de saúde e sociedade. Um estudo levantou os custos da dengue em países da América e Ásia, mostrando que a maioria acometida pela doença era do sexo feminino, 48% tinha menos de 15 anos de idade e 83% era proveniente de área urbana. Os pesquisadores concluíram que o custo da dengue varia de acordo com o cenário (ambulatorial e internação) (Suaya et al., 2009). Outro estudo analisou o impacto econômico da dengue em quatro regiões brasileiras e mostrou que o ônus econômico associado à dengue no Brasil é alto e reflete na dinâmica da transmissão da doença (Martelli et al., 2015).

No Brasil, a dengue é uma doença de notificação compulsória desde 1961 e em 2014 foram registrados 583.221 casos prováveis de dengue no país (que inclui todos os casos notificados, exceto os já descartados); em 2015, foram 1.677.013 e, em 2016 (até 24/12/2016), foram 1.496.282. A região com o maior número de casos é a Sudeste (857.013 casos prováveis - 57,3% em relação ao total do país) (Ministério da Saúde, 2017). Desses, foram confirmados até a semana epidemiológica 48 (03/12/2016), 155.094 casos. Uma das maneiras de atuar frente ao agravamento do quadro epidemiológico da dengue é através da realização de estudos epidemiológicos, identificando áreas e fatores de risco para sua ocorrência e assim subsidiar o planejamento de ações de controle do vetor.

A epidemiologia descritiva tem por objetivo conhecer a distribuição de um evento, especificando como o evento varia em relação às características das pessoas, do lugar e do tempo, fornecendo um diagnóstico abrangente da situação que se pretende estudar. Esse diagnóstico pode ser empregado para levantar hipóteses causais que possam explicar a distribuição encontrada e com isso subsidiar investigações etiológicas sobre o assunto,

além de possibilitar o acompanhamento da evolução do problema na coletividade, e priorizar determinadas intervenções em detrimento de outras avaliando seus efeitos (Pereira, 2012).

A vigilância epidemiológica da dengue conta com diversos objetivos, sendo os mais importantes: monitorar a densidade de infestação do vetor para detectar precocemente a ocorrência de patamares capazes de sustentar a transmissão e monitorar a ocorrência de casos para detectar oportunamente o surgimento de surtos. As informações geradas pela vigilância epidemiológica servem para o desenvolvimento de ações capazes de eliminar ou pelo menos reduzir o risco de epidemias (Souza, 2016).

Nesse contexto, os Sistemas de Informação Geográfica (SIG) e as técnicas de análise espacial apresentam estratégias para descrever padrões epidemiológicos, bem como detectar, explicar e prever aglomerados de doenças no espaço e tempo, evidenciando um importante papel para a saúde pública (Tami et al., 2016). Com sua capacidade intrínseca de definir locais geográficos com um alto grau de certeza e precisão, os SIG são especialmente úteis para as áreas de vigilância, detecção e rastreamento de doenças. Eles têm particular relevância para estudos de doenças transmitidas por vetores, permitindo o mapeamento de vetores, reservatórios, hospedeiros vertebrados e ambiente de forma coerente, facilitando a visualização e o desenvolvimento de modelos explicativos e preditivos (Khan et al., 2010).

Em conjunto com os SIG, a epidemiologia espacial (ou epidemiologia geográfica, ou geografia médica) descreve a dinâmica de teorias e métodos analíticos relacionados com o estudo de padrões espaciais de incidência e mortalidade de doenças. O interesse pela epidemiologia espacial começou com o reconhecimento de que mapas eram instrumentos úteis para esclarecer possíveis “causas” de doenças (Waller, 2004). Nas últimas décadas, o interesse na análise de dados espaciais cresceu rapidamente devido à necessidade de melhores estratégias para a saúde pública. Além disso, novos métodos de análise geoespacial foram desenvolvidos especificamente para aplicações em estudos epidemiológicos e foram incorporados em diferentes pacotes de *software* em todo o mundo (Oliveira et al., 2013).

Os objetivos da análise epidemiológica espacial são a descrição de padrões espaciais, a identificação de aglomerados de doenças e a explicação ou previsão do risco de adoecer. A transmissão de doenças infecciosas está intimamente ligada aos conceitos de proximidade espacial e espaço-temporal, uma vez que a transmissão é mais provável

de ocorrer se os indivíduos em risco estiverem próximos num sentido espacial e temporal. Portanto, as análises epidemiológicas devem levar em conta o espaço e o tempo, com o princípio básico de examinar a dependência entre as observações em relação a essas duas dimensões (Pfeiffer et al., 2008).

Técnicas de análise espacial podem ser utilizadas sobre a incidência de doenças para extrapolar o risco de exposição a partir de distribuições atuais para novas áreas geográficas ou tempos futuros, sob o pressuposto de que a incidência e o risco estão altamente correlacionados. Os mapas de risco baseados na distribuição de casos de doença podem ser vistos como a incorporação da variação espacial em todos os fatores de risco, como a distribuição dos vetores e seus reservatórios e o contato humano com esses vetores. O uso de modelos espaciais para gerar mapas de riscos, seguidos da avaliação de suas sensibilidade e especificidade, pode levar à formulação de planos específicos de manejo ou controle de doenças (Ostefeld et al., 2005).

Os mapas de risco sempre desempenharam um papel fundamental na epidemiologia (Bailey, 2001) por incorporarem diversas informações epidemiológicas, entomológicas, climáticas, ambientais e fornecerem informações sem precedentes. Além disso, apresentam a capacidade de descrever, explicar, prever e notificar riscos e resultados de intervenções (Kitron, 2000).

Em uma revisão conduzida por Oliveira et al. (2013), o Brasil e Tailândia são os responsáveis por 40% das publicações envolvendo análise geoespacial aplicada em estudos epidemiológicos de dengue entre os países pesquisados. Os resultados mostraram os métodos mais comumente aplicados – a Estimativa de Kernel, os *Local Indicators of Spatial Association* (LISA) e o Índice de Moran – são capazes de produzir rapidamente informações sobre a localização de aglomerados de casos de dengue e áreas de transmissão.

Louis et al. (2014) realizaram uma revisão sistemática sobre o uso de ferramentas geográficas em estudos de dengue valendo-se de uma variedade de métodos matemáticos e estatísticos para gerar mapas de risco. A maioria dos estudos utiliza múltiplas abordagens. Casos de dengue notificados foram utilizados juntamente com outros preditores selecionados (como nível socioeconômico, fatores climáticos e demográficos) para estimar o risco da ocorrência de dengue em uma área geográfica.

As técnicas de epidemiologia espacial podem gerar recomendações sobre onde direcionar as intervenções para prevenir a disseminação de doenças. No entanto, a

utilidade das intervenções sugeridas exigirá esforços colaborativos entre pesquisadores e profissionais de saúde para avaliar a viabilidade e eficácia dessas recomendações (Ostefeld et al., 2005).

O controle da transmissão vetorial tem sido a única estratégia disponível para reduzir a morbidade por dengue. Mesmo com avanços recentes de novas técnicas, como o uso de mosquitos geneticamente modificados ou infectados com a bactéria *Wolbachia*, o controle vetorial vem se mostrando insuficiente. Atualmente, cinco vacinas candidatas contra a dengue encontram-se em estágios de desenvolvimento e teste, o que representará, a longo prazo, um dos maiores avanços no controle da doença (Souza, 2016). No entanto, mesmo se a introdução da vacina se concretizar, é de extrema importância que não se interrompa o controle do vetor, que é o único elo vulnerável da cadeia epidemiológica (Valle, 2015). Por sua vez, o uso do geoprocessamento e de técnicas de análise espacial têm sido um instrumento muito importante no controle do mosquito *Ae. aegypti* e da dengue, integrando dados ambientais com dados de saúde, o que permite melhor caracterização e quantificação dos agravos e seus possíveis determinantes.

A visualização de padrões espaciais e temporais do risco permite detectar quando e onde os surtos ocorrem, bem como compreender quais os fatores que governam o padrão espacial e a taxa de disseminação de doenças. As tecnologias de SIG e análise espacial podem ser incorporadas a um sistema de apoio à tomada de decisão com boa relação custo-benefício para a vigilância e o controle, otimizando recursos e prevenindo a ocorrência de doenças no espaço e no tempo (Tami et al., 2016).

O crescente aumento e gravidade de casos de dengue no Brasil e no mundo indicam a necessidade de conduzir investigações para identificar padrões de ocorrência em cidades com características semelhantes, com a finalidade de levantar ações de controle e vigilância mais eficientes e, conseqüentemente, otimizar os recursos financeiros destinados ao tratamento e prevenção da doença. Assim, o uso de informações existentes sobre a distribuição espacial e a intensidade da transmissão em escalas geográficas pode ajudar tanto a compreender a dimensão espacial da transmissão do vírus como a identificar áreas críticas para vigilância.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Traçar o histórico da ocorrência da dengue em município de porte médio do estado de São Paulo e avaliar espaço-temporalmente a distribuição de casos durante oito anos.

2.2. Objetivos Específicos

- A. Realizar a descrição epidemiológica da dengue na cidade de Araraquara;
- B. Avaliar a relação das variáveis climáticas com os casos de dengue ocorridos nos anos estudados;
- C. Verificar a associação da ocorrência de dengue com a positividade para *Ae. aegypti* nos Pontos Estratégicos (PE), que são locais com grande quantidade de recipientes propícios para o desenvolvimento do vetor;
- D. Analisar espacialmente a incidência de dengue no município de Araraquara entre os anos de 2008 e 2015;
- E. Identificar no espaço e no espaço-tempo aglomerados de casos de dengue (*hotspots*) entre os anos de 2008 e 2015;
- F. Investigar a relação entre as variáveis socioeconômicas, demográficas e ambientais com a incidência de dengue.

3. Materiais e Métodos

3.1 Área de Estudo

O estado de São Paulo, região Sudeste do Brasil, concentra 22% da população brasileira. É o estado mais populoso do país e a terceira unidade política mais populosa da América do Sul (Governo do Estado de São Paulo, 2017). É dividido em 645 municípios e possui o segundo maior Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) entre as unidades federativas do país.

Araraquara (21°47'40" latitude sul, 48°10'32" longitude oeste) destaca-se, regional e nacionalmente, em relação à qualidade de vida da população. Apresentou elevado IDHM (0,815) no levantamento feito em 2013. A cidade tem população estimada de 228.664 habitantes, área territorial de 1003.625 km² e 207.90 hab/km² de densidade demográfica¹.

Está localizada a 270 km da capital e é uma das cidades mais industrializadas do estado, tendo sua economia voltada para indústria (confeção, alimentos, aeronáutica, química-farmacêutica e construção civil), agroindústria (açúcar, etanol e sucos de laranja), comércio e serviços, além de contar com diversas universidades (Figura 5) (Casagrande e Jardim, 2014).

¹ <http://www.cidades.ibge.gov.br/v3/cidades/municipio/3503208>



Figura 5: Localização do estado de São Paulo no Brasil e América do Sul. Localização da cidade de Araraquara no estado e em detalhe, seus 322 setores censitários.

A vegetação original do município segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE (2010) é o cerrado. Segundo a classificação climática de Koeppen, baseada em dados mensais pluviométricos e termométricos, o estado de São Paulo abrange sete tipos climáticos distintos, a maioria correspondente a clima úmido. As regiões a Noroeste, como Araraquara, mais quentes, pertencem ao tipo *Aw*, tropical chuvoso com inverno seco e mês mais frio com temperatura média superior a 18°C (Rolim et al., 2007).

O setor censitário é a unidade territorial de coleta das operações censitárias, definida pelo IBGE (2010), constituída por áreas contíguas, respeitando-se os limites da divisão político-administrativa do Brasil, dos quadros urbano e rural legal e de outras estruturas territoriais de interesse. A cidade de Araraquara é dividida em três subdistritos (Araraquara, Vila Xavier e Bueno de Andrada) (Figura 6) e 322 setores censitários, que abrangem as áreas urbanas e rurais.

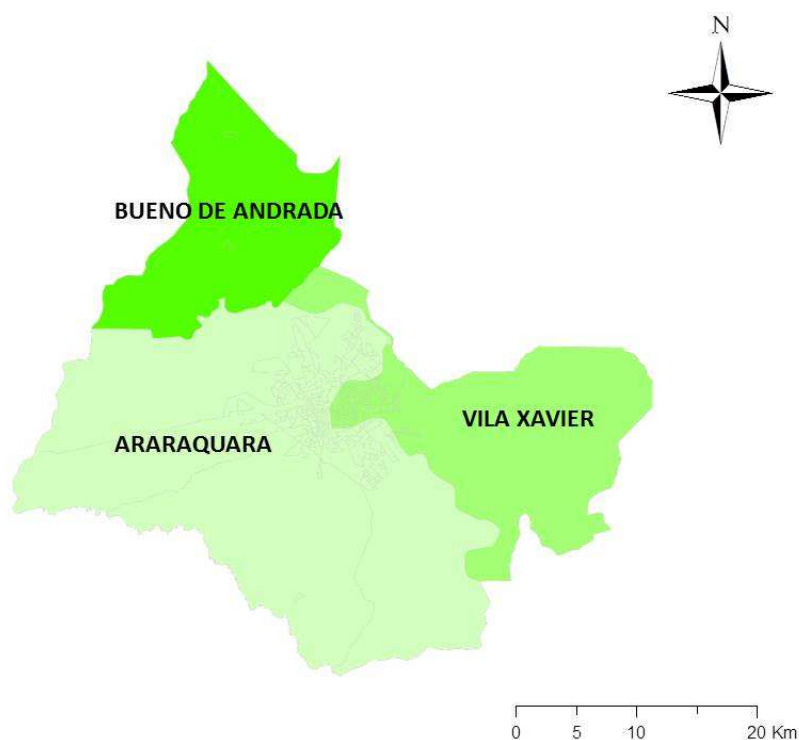


Figura 6: Divisão do distrito de Araraquara em três subdistritos: Bueno de Andrada, Vila Xavier e Araraquara.

3.2 Coleta e análise de dados

Inicialmente foi realizado um estudo epidemiológico do tipo descritivo e retrospectivo. Foram levantados os dados referentes à ocorrência de dengue em Araraquara, identificando desde o primeiro caso importado até os casos autóctones de 2015, bem como os sorotipos circulantes, casos graves e mortes em decorrência da doença. Para tanto foram utilizados dados secundários, ou seja, informações obtidas por meio de pesquisas já realizadas e disponíveis.

Para os casos ocorridos entre 1991 e 2006, as notificações foram levantadas por meio da página eletrônica do Centro de Vigilância Epidemiológica - CVE (CVE, 2016). Essas informações são mostradas para fornecer um parâmetro histórico da dengue na cidade, pois os dados secundários (tais como idade, sexo, evolução de caso e endereço do paciente) eram restritos e não puderam ser utilizados na análise epidemiológica descritiva para esse período.

Para os casos ocorridos entre 2007 e 2015, as notificações foram obtidas junto ao Serviço Especial de Saúde de Araraquara (SESA), por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Foram levantados todos os casos de dengue confirmados por critérios laboratorial ou clínico-epidemiológico, conforme preconizados pelo Ministério da Saúde (2005). Os bancos com os dados dos casos a partir de 2007 foram importados do SINAN em formato 'dBase' e convertidos em planilhas do *Microsoft Excel* para adequação das informações disponibilizadas.

Para a tabulação das informações referentes aos casos, utilizou-se o critério comumente chamado de "ano-dengue", frequente em estudos desse tipo, como detalhado em Mondini et al. (2005). Nesta abordagem, os dados são tabulados de forma que contenham os casos notificados entre setembro de um ano a agosto do ano seguinte. Esse critério possibilita uma melhor visualização e conseqüentemente melhor interpretação dos dados quando plotados em gráficos, mapas e tabelas, já que evidenciam a sazonalidade da doença.

Foram construídas para cada ano-dengue, planilhas no *software Microsoft Excel*, mantendo-se somente as variáveis de interesse para o desenvolvimento do projeto, que foram: número SINAN, data e semana da notificação; ano, mês e dia do início dos sintomas (classificados cronologicamente em ordem crescente); semana do início dos sintomas; idade; sexo; grupo étnico; zona (se rural ou urbana); resultado da sorologia; critério de confirmação (se laboratorial ou clínico-epidemiológico); evolução de caso (cura, óbito por dengue, óbito por outras causas ou óbito em investigação); nome do bairro; tipo (se avenida, rua, alameda, etc.) e nome do logradouro; e número da edificação.

Algumas medidas estatísticas, tais como frequência, mínimo, máximo, média, mediana entre outras foram calculados no *software R* versão 3.2.1 (R CORE TEAM, 2015), gerando gráficos e tabelas. Também foram calculadas as taxas de incidências de dengue por mês e ano, e ajustadas por idade e sexo. A incidência foi calculada dividindo-se o número de casos notificados pelo número de pessoas expostas ao risco no mesmo período (população estimada de Araraquara), multiplicando-se por 100.000. Um ano foi considerado epidêmico quando a cidade apresentou pelo menos 300 casos por 100.000 habitantes (Ministério da Saúde, 2002).

As variáveis socioeconômicas, demográficas e ambientais por setores censitários do município, foram levantadas junto ao IBGE (2010). Esses dados foram ajustados, uma vez que os arquivos recuperados da página virtual trazem informações de todas as cidades

do Estado de São Paulo, e adequados para conter apenas os dados de Araraquara. As informações da população por ano, sexo e faixa etária segundo setores censitários, tiveram que ser recalculadas levando-se em consideração as estimativas populacionais do IBGE, de acordo com o último censo em 2010 para os anos de 2007 a 2015.

Foram estimadas as incidências ajustadas por idade e sexo para cada ano estudado, aplicando-se o método direto (Jekel e Katz, 2007). Esse é o método mais comum para remover o efeito do enviesamento de diferentes estruturas de idade em diferentes populações ou na mesma população em diferentes períodos. Esse ajuste foi feito, para cada ano, multiplicando as taxas de incidência por faixa etária por pesos específicos para a mesma faixa. Os pesos utilizados neste estudo são a proporção da população do Estado de São Paulo (segundo censo demográfico do ano de 2010 e estimativas por ano) dentro de cada faixa etária. Em seguida foram somados os casos ajustados por grupo de idade fornecendo as taxas de incidência de dengue ajustada por idade para cada um dos anos do período de estudo. As incidências ajustadas por sexo foram calculadas da mesma forma, mas, neste caso, os pesos foram a proporção da população feminina e masculina do estado de São Paulo (segundo censo demográfico do ano de 2010 e estimativas por ano) dentro de cada faixa etária.

As informações climáticas (pluviosidade, umidade e temperatura médias) foram levantadas por mês e ano na página eletrônica do Centro Integrado de Informações Agrometeorológicas (CIIAGRO²), da Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB³) e do Departamento Autônomo de Água e Esgoto (DAAE⁴), e posteriormente tabuladas por mês e ano em editor de planilhas.

Foi levantada junto à Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN SR-06), a positividade dos Pontos Estratégicos (PE) como medida de infestação larvária. Os PE's são imóveis com maior importância na geração e dispersão ativa e passiva do *Ae. aegypti*. Os PE são cadastrados pela SUCEN para trabalho com atividade específica, e são designados como imóveis que apresentam grande quantidade de recipientes em condições favoráveis à proliferação de larvas e que, em função da proliferação do vetor e de sua dispersão ativa na área adjacente, podem contribuir de forma importante nos níveis

² CIIAGRO [citado 2015 Set 16]. Disponível em: <http://www.ciiagro.sp.gov.br/>.

³ CETESB [citado 2015 Set 16]. Disponível em: <http://ar.cetesb.sp.gov.br/qualar/>.

⁴ DAAE [citado 2015 Set 16]. Disponível em: <http://www.hidrologia.daae.sp.gov.br/>.

de infestação dessas áreas. Entram nessa categoria depósitos de pneus usados e de ferro velho, oficinas de desmanche de veículos, borracharias, oficinas de funilaria e cemitérios. Também são considerados PE aqueles imóveis que geralmente apresentam pequena quantidade de recipientes, mas que, em função da atividade ligada a transporte de mercadorias e passageiros, são importantes na transmissão passiva do vetor, como as transportadoras, estações rodoviárias e ferroviárias, portos, aeroportos etc. A positividade desses imóveis é calculada pelo número de imóveis positivos para larvas de *Ae. aegypti* (x100) sobre o número de imóveis trabalhados. Essas medidas são realizadas mensalmente (SUCEN, 2008).

Os casos de dengue, as variáveis climáticas (pluviosidade em milímetros, temperatura média em graus Celsius e umidade em porcentagem) e a positividade de PE's mensais foram relacionados para geração de um gráfico de série histórica. Para esta análise, os casos de dengue foram apresentados na forma de porcentagem de número de casos, dividindo-se o número de casos de cada mês pelo total do número de casos do respectivo ano (x 100). Tal procedimento foi utilizado para padronizar as curvas de casos por ano-dengue, já que poderia haver distorções caso fossem utilizados números absolutos. Desta forma, a relação entre a ocorrência de dengue, os índices entomológicos e variáveis climáticas puderam ser visualizadas, comparando-se os formatos das curvas mensais.

3.3 Geocodificação e distribuição espacial

A geocodificação é o processo pelo qual se estabelece o relacionamento entre a base gráfica e a não gráfica (uma planilha de dados, por exemplo) em um SIG. Ela pode ser feita através da indicação da localização geográfica de um ponto, que deverá conter campos referentes às coordenadas geográficas (Barcellos e Santos, 1997).

A base cartográfica de Araraquara (em projeção UTM) com eixos de logradouros, foi fornecida pela Secretaria de Meio Ambiente do Estado de São Paulo e Secretaria de Desenvolvimento Urbano da Prefeitura Municipal de Araraquara.

A geocodificação dos casos autóctones de dengue foi realizada no *software* ArcGis 10.3 (ESRI, Redlands, CA), com a utilização da Base Cartográfica de Araraquara

por meio da equiparação dos endereços dos casos com o mapa de segmentos de logradouros.

Os endereços dos casos tiveram que ser padronizados com base nos nomes dos logradouros da base cartográfica. Nesta etapa, foi feita uma minuciosa correção e/ou complementação dos endereços dos casos contidos nos bancos do SINAN. Essa etapa é fundamental para que os dados sejam compatíveis com as entradas nos sistemas de informações geográficas que resulte em êxito no processo de geocodificação. Essa adequação dos bancos contendo os endereços envolveu desde a padronização do tipo de logradouro (rua, avenida, rodovia, etc.) que no banco original foram digitados das mais diversas formas e abreviações; até a pesquisa do correto nome do logradouro em mapas geopolíticos da cidade contendo indicador de ruas. Como a cidade ainda mantém algumas ruas e avenidas em dois formatos de tratamento (número e nome) foi necessário contatar a Secretaria Municipal de Desenvolvimento Urbano para levantar essas associações, uma vez que muitas fichas de notificação continham os endereços numerados enquanto o eixo utilizado para geocodificação são nomes. Em seguida foi realizada a geocodificação de todos os casos confirmados de dengue por ano-dengue.

Como a transmissão da doença se dá em área urbana, as áreas rurais foram excluídas das análises; dos 322 setores censitários, 14 setores localizados em área rural foram excluídos, restando 308 setores da área urbana. Os casos geocodificados em área rural também foram excluídos das análises. Foram produzidos mapas temáticos com os casos georreferenciados para apresentação espacial do estudo.

Depois de geocodificados, os casos foram agrupados segundo setores censitários. Essa técnica de agregação permite preservar o fenômeno estudado da melhor maneira possível. Além disso, um setor censitário contém vários dados do censo demográfico, o que permite calcular indicadores (Ministério da Saúde, 2007).

Foram calculadas as incidências de dengue por setor censitário por ano-dengue, utilizando-se uma única categoria de incidência e gerados mapas de incidência anual.

3.4 Aglomerados Espaciais

A capacidade de visualizar dados espaciais permite a identificação rápida de padrões óbvios e, em geral, os padrões espaciais podem ser classificados como agrupados.

As estatísticas de autocorrelação espacial para dados agregados fornecem uma estimativa do grau de similaridade espacial observado entre valores vizinhos de um atributo em uma área de estudo. A dependência espacial pode ser entendida como a tendência de que o valor de uma variável, associada a uma determinada localização, é mais parecido com o valor de suas áreas vizinhas do que o restante das localizações do conjunto amostral (Pfeiffer et al., 2008). Neste estudo, o conceito de vizinhança foi adotado com base na proximidade e compartilhamento de pelo menos um lado ou ponto em comum.

O coeficiente de autocorrelação de Moran mede a correlação entre as observações espaciais e permite identificar características do padrão global (aglomerado, disperso, aleatório) entre as unidades analisadas, ou seja, informa o nível de interdependência espacial entre todos os polígonos em estudo.

O intervalo de Moran varia de -1 a 1 e pode ser interpretado da seguinte forma: um valor próximo de 0 indica aleatoriedade espacial, enquanto um valor positivo indica autocorrelação espacial positiva, isto é, agrupamento de áreas com valores de atributos semelhantes. Um valor negativo indica autocorrelação espacial negativa (as áreas vizinhas tendem a apresentar valores de atributo diferentes) (Pfeiffer et al., 2008).

Este teste foi realizado para medir a autocorrelação espacial de casos de dengue entre os setores censitários usando o *software* ClusterSeer (BioMedware, Inc., Ann Arbor, MI) e o critério *queen* de contiguidade (dois setores foram considerados vizinhos se compartilhavam um lado ou ponto em comum). A autocorrelação espacial foi considerada significativa para valores de p menores que 0,05 e foram realizadas 999 simulações de Monte Carlo para a randomização.

O termo aglomerado (ou *cluster* ou *hotspot*) é usado para descrever a agregação espacial de eventos como doenças. Os diferentes métodos para analisar *clusters* podem ser definidos como "global" e "local". Métodos de agrupamento global são usados para avaliar se um cluster é aparente em toda a região de estudo, mas não identifica a localização deles. Por sua vez, os métodos locais definem a localização e extensão dos aglomerados (Pfeiffer et al., 2008).

O método global chamado *Ripley's K-function* (ou função K) por detectar aglomeramento espacial global no nível individual e identificar a distância na qual o agrupamento ocorre, foi calculado para todos os anos estudados. A função K é estimada para os valores observados e então é comparada com uma função K esperada para uma distribuição Poisson, usando uma escala métrica (distância). Essa estatística foi calculada

usando o *software Point Pattern Analysis* (PPA) (disponível online <http://www.nku.edu/~longa/cgi-bin/cgi-tcl-examples/generic/ppa/ppa.cgi>).

Os indicadores locais de associação espacial (*Local Indicators of Spatial Association* - LISA) foram utilizados para determinar os locais com agrupamentos ou *hotspots*. Dentre os LISA mais difundidos estão o Índice Local de Moran e as Estatísticas G_i^* .

O Índice Local de Moran decompõe o coeficiente de Moran em contribuições para cada local. Esses indicadores detectam aglomerados de frequências de doenças em torno de uma observação dada. Os mapas gerados por essa estatística permitem identificar cinco padrões: 1) setores censitários sem autocorrelação espacial significativa (não significativa), 2) *clusters* de setores com baixa incidência (*low-low*), 3) *clusters* de setores com alta incidência (*high-high*) e outros dois mostrando um padrão de autocorrelação inversa, quais sejam, 4) *high-low* e 5) *low-high*. O padrão *high-high* indica aglomerados de alta incidência de doenças (Anselin, 1995). O indicador Local de Moran foi calculado usando o *Geoda* (disponível online em <http://geodacenter.asu.edu/software/downloads>).

A estatística de Getis and Ord's $G_i^*(d)$ é uma indicadora de agrupamento local que mede a concentração do atributo de uma variável espacialmente distribuída. Essa estatística é útil para determinar a dependência espacial para as observações entre as áreas vizinhas e apresenta uma interpretação mais direta sobre como os dados estão distribuídos no espaço, isto é, a observação de valores significativamente altos de G_i^* apontam a existência de altos índices de ocorrência do atributo estudado. O resultado expressa o valor do p do G_i^* , determinado em comparação com a distribuição normal da estatística calculada por simulação (Ord e Getis, 1995).

Foram testadas várias distâncias para conceituar a relação espacial entre os setores (300, 600 e 1000 metros) e foi selecionada a distância fixa que melhor representou essa relação (300 metros). A faixa de distância fixa incluiu a localização de casos de dengue dentro do limite da área de estudo e excluiu o que está fora dessa fronteira. Dentro do modelo de distância fixa, foi selecionada a distância euclidiana como o método de distância. A persistência de *hotspots*, isto é, o número de vezes que um mesmo setor foi considerado *cluster* (com 99% de significância), foi calculada para o período de oito anos. Essa análise foi realizada no ArcGis 10.4.

É interessante adotar ambos indicadores locais (Moran Local e G_i^*) na identificação de autocorrelação espacial, uma vez que eles trazem informações

complementares e possibilitam a observação do comportamento espacial das variáveis de maneira mais abrangente.

3.5 Regressão Espacial

A análise de regressão é uma ferramenta estatística que utiliza a relação entre duas ou mais variáveis de forma que uma possa ser explicada (variável dependente) pela outra ou outras (variáveis explicativas ou independentes). Na situação dos dados espaciais, quando está presente a autocorrelação espacial, as estimativas do modelo devem incorporar esta estrutura espacial, uma vez que a dependência entre as observações altera o poder explicativo do modelo (Druck et al., 2004). A variável dependente é o evento consequência a ser explicado e que, neste caso, será a incidência de dengue. As variáveis independentes são os fatores antecedentes, utilizados para explicar o comportamento da variável dependente (Beiguelman, 2002; Pereira, 2012).

Para investigar a relação entre as variáveis socioeconômicas, demográficas e ambientais com a incidência de dengue segundo setores censitários, foi realizada uma análise de regressão espacial para o ano de 2015, que apresentou a maior incidência entre os anos estudados, e além disso, o menor índice de setores censitários com valores nulos de incidência.

As variáveis utilizadas foram as disponibilizadas pelo IBGE e descritas como macro determinantes sociais, de acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS, 1991), e foram avaliadas seguindo uma abordagem de seleção de diferentes modelos e complexidades. Foram consideradas para a análise as variáveis demográficas, socioeconômicas e ambientais constantes na tabela 1.

Tabela 1: Variáveis utilizadas na análise de regressão espacial.

DEMOGRÁFICAS	SOCIOECONÔMICAS	AMBIENTAIS
D1: domicílios com 5 ou mais moradores	S1: valor do rendimento médio mensal das pessoas responsáveis pelo domicílio	A1: domicílios com abastecimento de água da rede geral
D2: proporção de mulheres responsáveis pelo domicílio com menos de 30 anos	S2: domicílio sem morador do sexo feminino	A2: domicílios com rendimento de água da chuva armazenada em cisterna
D3: proporção de crianças de 0 a 5 anos na população	S3: pessoas responsáveis do sexo feminino	A3: domicílios com lixo coletado
	S4: renda média dos domicílios	
	S5: pessoas responsáveis alfabetizadas	
	S6: domicílios com rendimento mensal até $\frac{1}{2}$ salário mínimo	
	S7: domicílios com rendimento mensal de $\frac{1}{2}$ a 1 salário mínimo	
	S8: domicílios com rendimento mensal de 1 a 2 salários mínimos	
	S9: domicílios sem rendimento mensal	
	S10: pessoas responsáveis sem rendimento mensal	
	S11: rendimento médio das mulheres responsáveis	

Para a seleção das variáveis que poderiam ser os fatores que mais explicassem as incidências de dengue nos setores censitários, foram aplicados modelos não-espaciais e espaciais de Regressão Linear Múltipla e Modelos Autorregressivos (*Simultaneous Autoregressive Regression – SAR* e *Conditional Autoregressive Regression – CAR*).

Inicialmente foi verificada a colinearidade entre as variáveis independentes, isto é, a existência de correlação entre pares de variáveis. Considera-se mais forte a relação entre as variáveis quanto mais próxima estiver de 1. Desta forma, duas variáveis com coeficiente de correlação acima de 0,5 foram consideradas colineares, e o critério de seleção entre duas variáveis colineares para permanecer no modelo, foi a variável considerada de maior poder explicativo para a ocorrência da dengue.

Em seguida foram testados três métodos e selecionado o mais robusto deles. Inicialmente, foi testado o modelo dos mínimos quadrados (*Ordinary Least Square - OLS*) para analisar a associação entre fatores socioeconômicos, demográficos e ambientais e a incidência de dengue. As premissas deste método classificam os resíduos como aleatórios, constantes, não correlacionados e normalmente distribuídos. Essas premissas nem sempre são satisfeitas na realidade. Quando um valor observado em um local depende dos valores observados em locais vizinhos, há uma dependência espacial (Waller, 2004). O índice Global de Moran dos resíduos foi calculado para avaliar a existência ou não de dependência espacial (valores de $p > 0,05$ sugerem que os dados seguem uma distribuição normal).

Para levar em conta a dependência espacial na análise de regressão, posteriormente, foram executados os modelos de Erro espacial (ERROR) e de Defasagem espacial (LAG). Na primeira, os termos do erro em diferentes unidades espaciais estão correlacionados. O erro espacial é indicativo de covariáveis omitidas que, se deixados sem vigilância, afetariam a inferência. No método da defasagem espacial, o grau de dependência espacial pode ser estimado comparando-se o valor em um local com aqueles a uma dada distância. Para testar os dois modelos, construiu-se uma matriz de vizinhança com base no critério *queen* de contiguidade. As diferentes hipóteses foram avaliadas contrastando os resultados entre si, utilizando o Critério de Informação Akaike (Akaike Information Criterion - AIC). O AIC leva em conta o máximo valor do log da verossimilhança e o número de parâmetros do modelo, sendo o melhor modelo o de menor valor de AIC (Burnham e Anderson, 2002).

Uma vez escolhido o método mais robusto, as variáveis foram testadas. Inicialmente, todas as variáveis foram incorporadas no modelo e excluídas por nível de significância (seleção *backward*) (Zuur, 2007), sendo consideradas as mais preponderantes na previsão da ocorrência da doença aquelas que apresentarem valor de p menor ou igual a 0,20. Dessa forma, foi verificada a contribuição pura de cada variável independente.

Identificado o melhor modelo, foi realizada a análise do resíduo da regressão para avaliar a existência de dependência espacial nos resíduos do modelo obtido. Esse teste tem por objetivo identificar a estrutura de correlação espacial que melhor descreve os dados. O teste realizado foi o Multiplicador de Lagrange.

As análises de regressão e o teste do Multiplicador de Lagrange foram realizados no *software* SpaceStat (BioMedware, Inc., Ann Arbor, MI). A representação geográfica das variáveis resultantes dos modelos foi elaborada no ArcGis 10.4.

3.6 Aspectos Éticos

Esse trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP, de acordo com a resolução 466/2012, registrado sob o protocolo CAAE 21122813.0.0000.5426 tendo sido aprovado em 25/03/2014 (anexo 1).

4. Resultados

4.1. Descrição epidemiológica da dengue em Araraquara

A série histórica contendo desde o primeiro caso importado até os casos autóctones de 2015, sorotipos circulantes, início de ocorrência de casos graves e número de óbitos em decorrência da dengue é mostrada na figura 7.

O 1º caso confirmado de dengue em Araraquara foi importado e ocorreu em 1991. O primeiro caso autóctone foi verificado em 1996 e a primeira epidemia ocorreu em 2008. Casos graves e óbitos em decorrência da dengue foram notificados a partir de 2010. Informações sobre o(s) sorotipo(s) circulante(s) não foram encontradas nas fontes de dados até 2007. Confirmaram-se a presença do sorotipo DENV-3 em 2008, DENV-1 e DENV-2 em 2010 e DENV-1 e 2 em 2015, detectados pelo isolamento viral de uma pequena porcentagem dos pacientes (menos de 5 casos por ano).

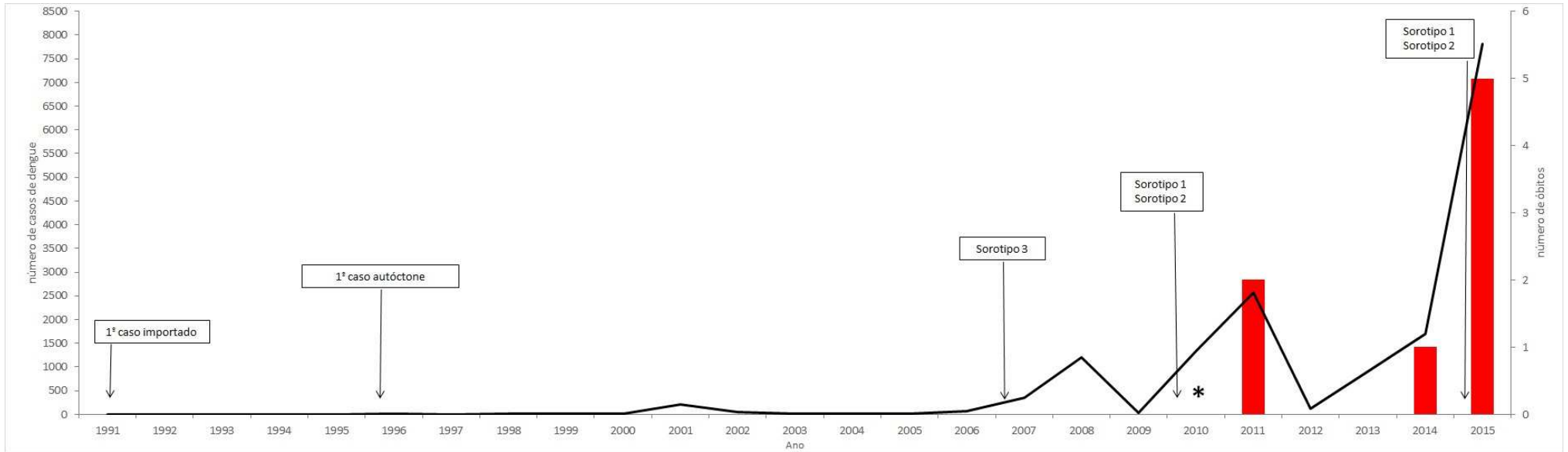


Figura 7: Série histórica da ocorrência de dengue na cidade de Araraquara – São Paulo, do primeiro caso notificado até o ano de 2015, sorotipos circulantes e número de óbitos em decorrência da dengue.

* primeiro caso de dengue com sinais de alarme

Os números de casos por ano de acordo com o sexo, idade e evolução são mostrados na tabela 2. A idade média variou de 33 a 40 anos e, em geral, o sexo feminino foi o mais acometido. A maior parte dos casos evoluiu para a cura. No entanto, nos anos com os maiores números de casos (2011, 2014 e 2015), ocorreram mortes em decorrência da dengue.

Tabela 2: Distribuição dos casos de dengue por ano segundo idade, sexo e evolução em Araraquara/SP entre 2008 e 2015.

ANO		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
IDADE	Mínimo	2	2	1	1	1	1	1	1
	Máximo	88	75	88	94	81	85	89	95
	Média	36	33	35	40	37	36	37	39
SEXO	Feminino	682 (54%)	21 (57%)	708 (53%)	1.367 (54%)	79 (62%)	483 (53%)	939 (56%)	4.222 (54%)
	Masculino	591 (46%)	16 (43%)	622 (47%)	1.186 (46%)	48 (38%)	422 (47%)	754 (44%)	3.589 (46%)
EVOLUÇÃO	Cura	1.270	37	1.327	2.541	127	904	1.685	7.805
	Óbito por dengue	0	0	0	2	0	0	1	5
	Óbito outras causas	0	0	0	2	0	1	1	0
	Ignorado	3	0	3	8	0	0	6	1
TOTAL		1.273	37	1.330	2.553	127	905	1.693	7.811

As incidências anuais e mensais, são mostradas nas figuras 8 e 9. No período entre setembro de 2007 a agosto de 2015 foram confirmados 15.729 casos de dengue. A primeira epidemia de dengue (em 2008) teve incidência de 639 casos por 100.000 habitantes, no ano seguinte, a incidência foi a mais baixa do período estudado, contabilizando 18 casos por 100.000 habitantes. A partir de 2010 a incidência volta a aumentar e epidemias são registradas neste mesmo ano, bem como em 2011, 2013, 2014 e 2015. A maior epidemia da série histórica, ocorrida em 2015, teve incidência de 3.448 casos por 100.000 habitantes. O aumento de casos de dengue ocorre a partir do mês de janeiro, no entanto, as maiores incidências são apresentadas entre março e maio. Casos autóctones em todos os meses do ano passam a ocorrer a partir de 2008.

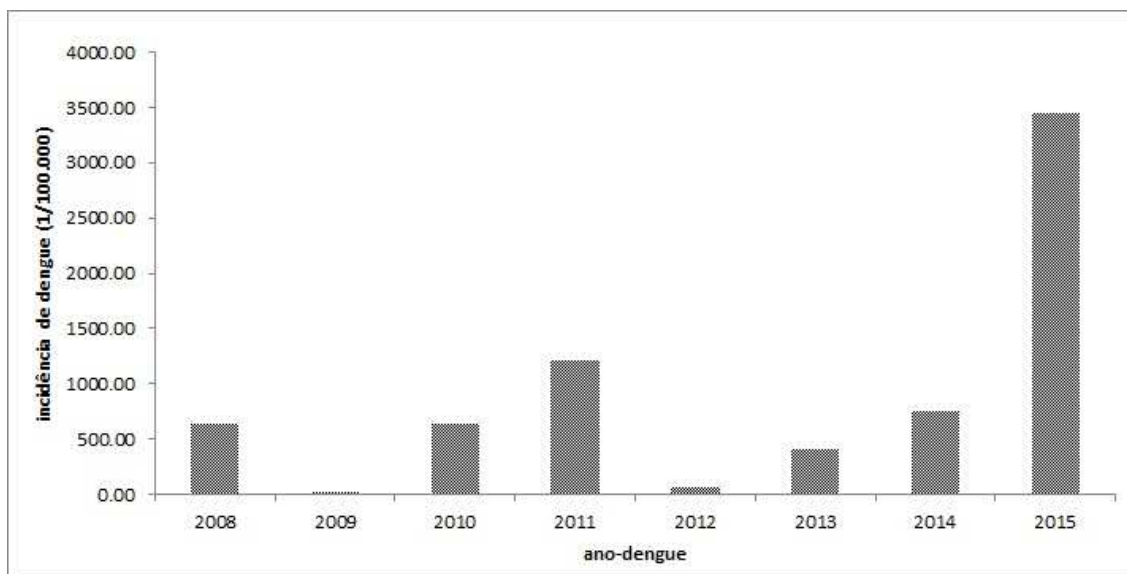


Figura 8: Incidência anual de dengue (por 100.000 habitantes) em Araraquara/SP, 2008 a 2015.

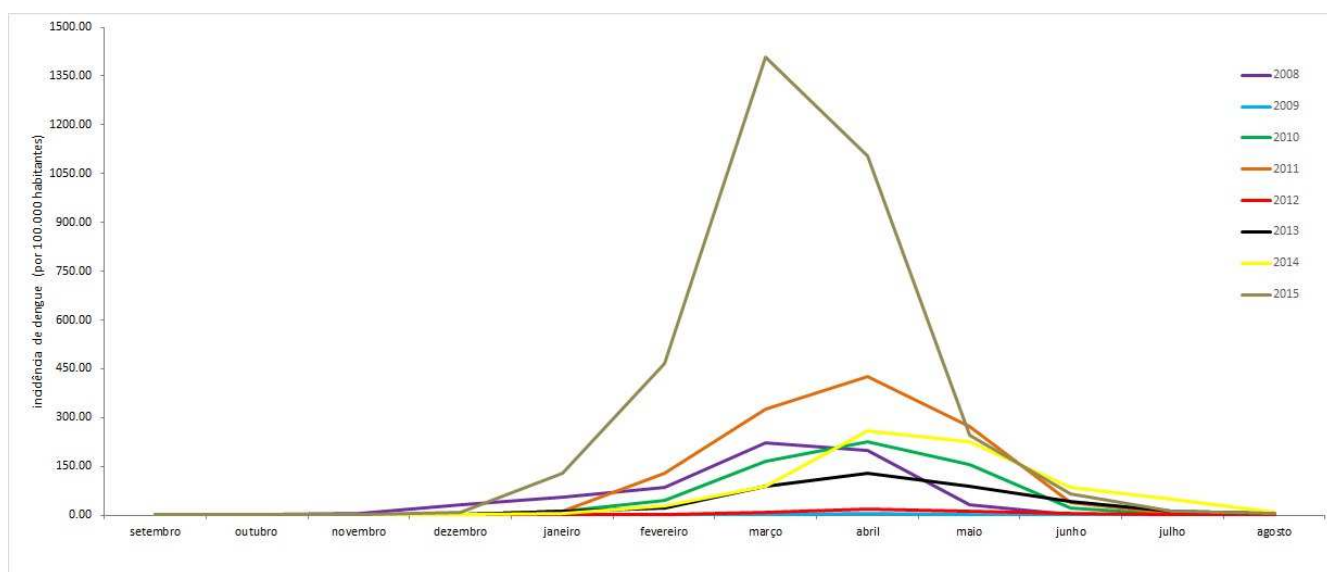


Figura 9: Incidência de dengue (por 100.000 habitantes) segundo mês e ano em Araraquara/SP, 2008 a 2015.

As incidências anuais de dengue ajustadas por idade são mostradas na figura 10. A faixa etária mais acometida nos 8 anos estudados foi a população adulto jovem (entre 20 a 39 anos). A incidência ajustada por idade foi ligeiramente superior para o sexo feminino, como é mostrado na figura 11.

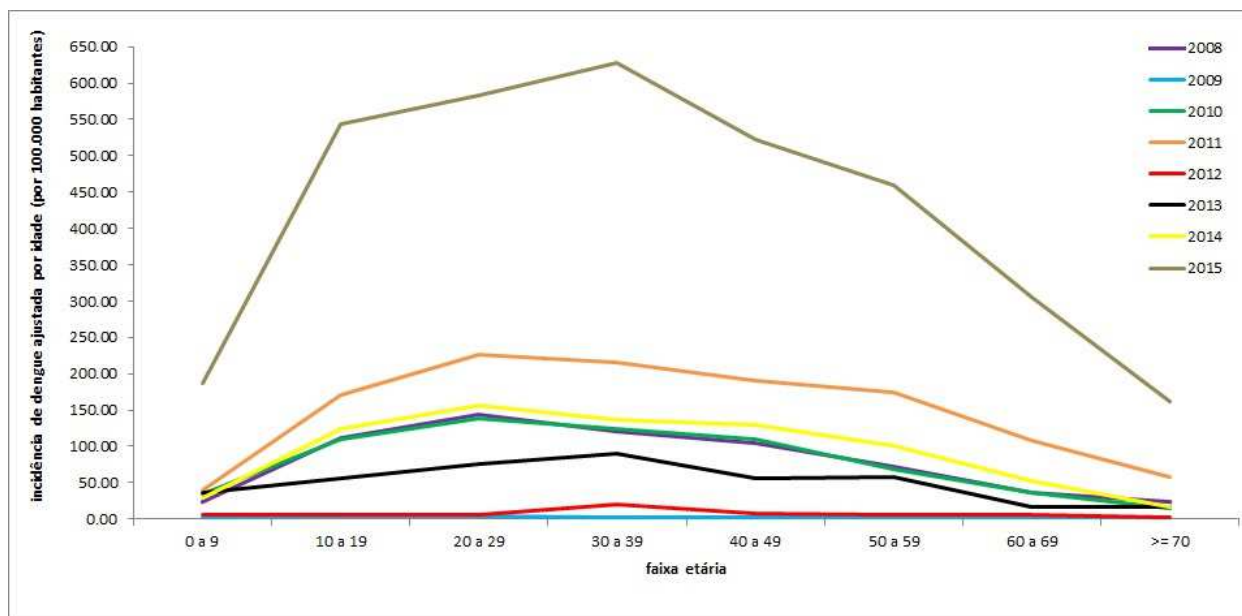


Figura 10: Incidência de dengue (por 100.000 habitantes) ajustadas por idade em Araraquara/SP, 2008 a 2015.

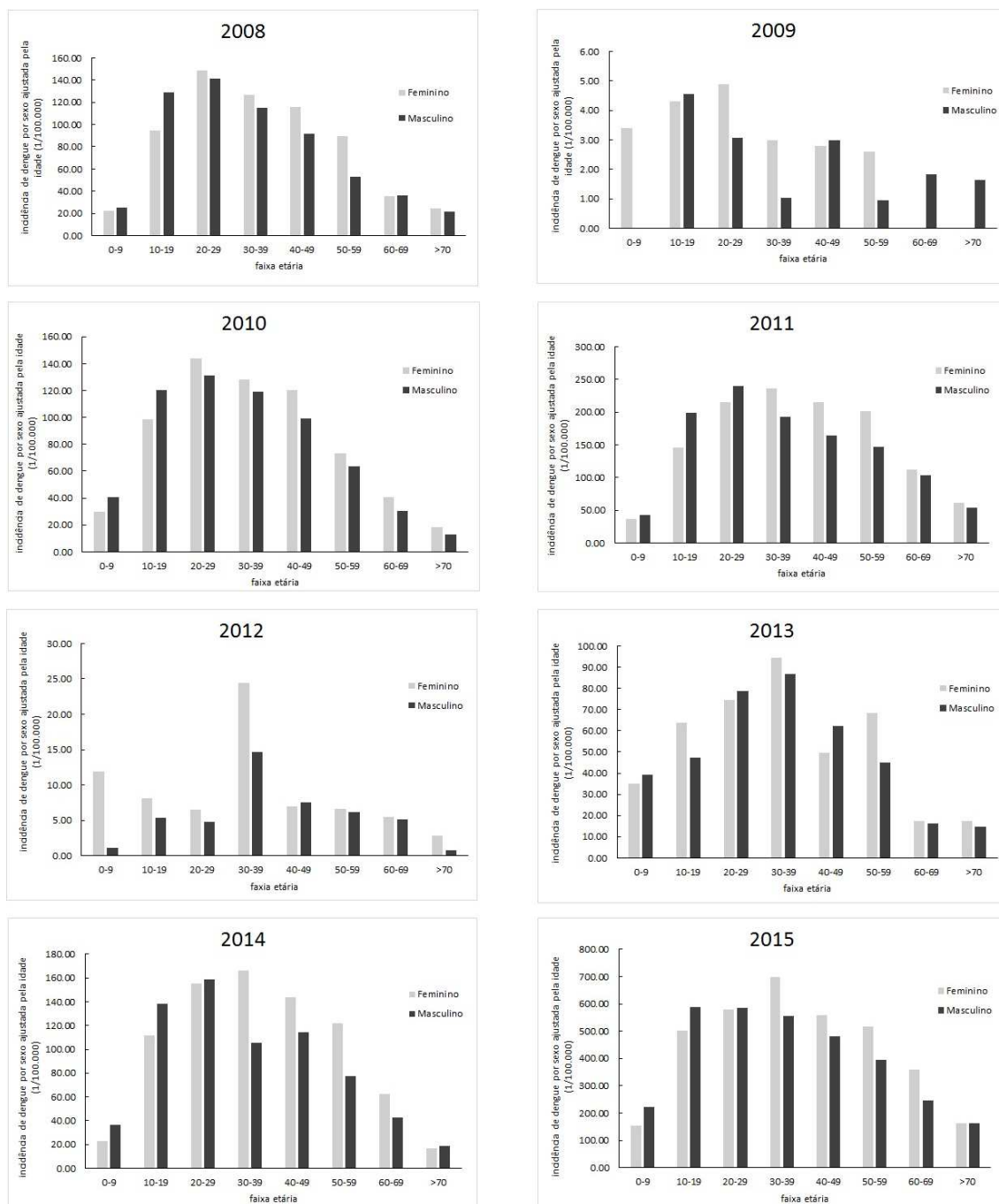


Figura 11: Incidência de dengue (por 100.000 habitantes) segundo sexo ajustadas por idade em Araraquara/SP, 2008 a 2015.

4.2. Relação das variáveis climáticas e positividade nos PE com casos de dengue

A porcentagem dos casos de dengue por mês e ano, o indicador entomológico e variáveis climáticas são apresentados na figura 12. As curvas de precipitação e umidade

foram acompanhadas pela positividade dos pontos estratégicos. Tal observação indica que o crescimento da precipitação hídrica e umidade foram fatores preponderantes para o aumento na infestação por *Ae. aegypti*. Além disso, nota-se que a curva dos casos aumenta um ou dois meses após os picos de chuva e infestação por *Ae. aegypti*. Há uma discreta relação entre o aumento da temperatura e o aumento da infestação e casos de dengue.

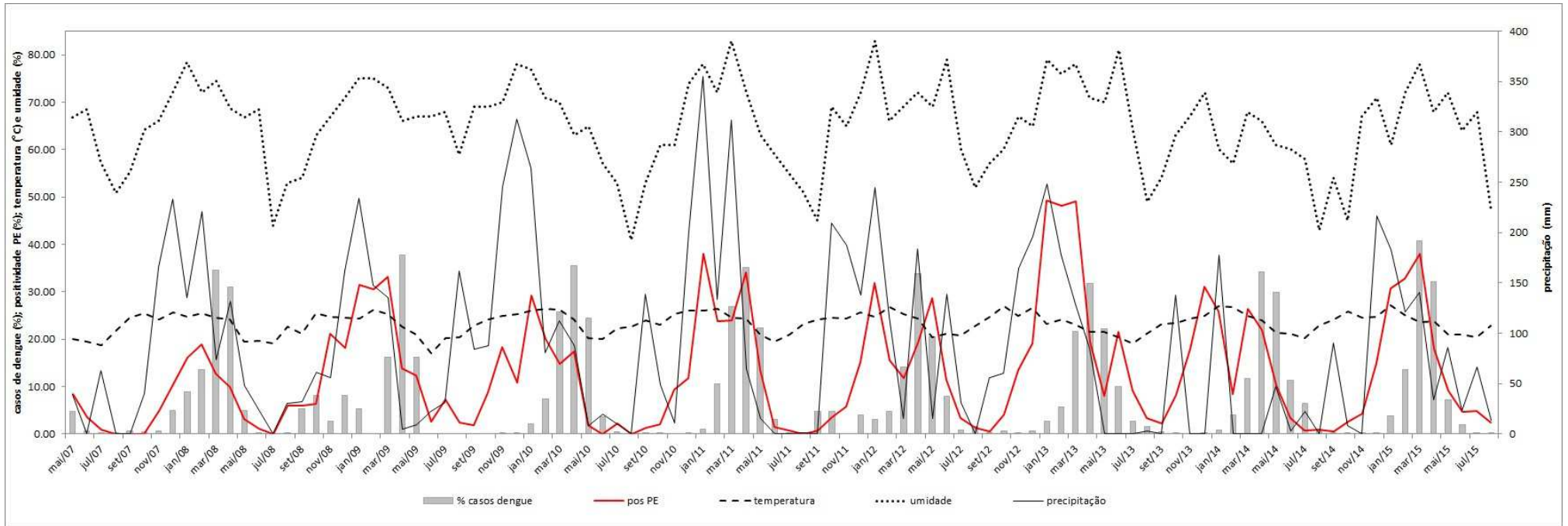


Figura 12: Série histórica da ocorrência de dengue por mês na cidade de Araraquara/SP, segundo distribuição proporcional de casos de dengue (em porcentagem), positividade para pontos estratégicos, temperatura média (em °C), umidade relativa do ar média (em %) e precipitação hídrica média (em milímetros), 2008 a 2015.

4.3. Análise espacial das incidências de dengue

Para cada ano-dengue, foi realizado mais de um processo de geocodificação, uma vez que muitos endereços não foram encontrados automaticamente e precisaram ser geocodificados manualmente. Para os anos de 2008 e 2009, 95% dos casos foram geocodificados com sucesso. Para os demais anos, a taxa de sucesso foi de 93%, 90%, 86%, 88%, 90% e 91%, respectivamente em 2010, 2011, 2012, 2013, 2014 e 2015.

Além dos problemas na qualidade dos dados secundários, a base com eixo de logradouros continha falhas estruturais que comprometeram a geocodificação de casos. Endereços que estavam completos no banco de casos não foram encontrados na base de logradouros porque havia eixo sem informações essenciais para geocodificação e, portanto, tiveram que ser retirados da análise. A não geocodificação completa do banco foi devida a fatores que são comuns neste tipo de análise: a ausência de endereço completo do caso; endereços digitados sem o número da casa; nome incompleto da rua; endereço não encontrado na base de logradouros.

No entanto, a taxa de sucesso de georreferenciamento demonstrou a ampla distribuição dos casos de dengue no município durante o período avaliado (figuras 13 e 14). As taxas de incidências brutas por setores censitários são apresentadas utilizando-se uma única categoria de incidência de dengue para todos os anos e são apresentadas nas figuras 15 a 22. Quando agrupada segundo o setor censitário e o ano, a incidência bruta variou entre 0,0 e 33.122 (casos por 100.000 habitantes), com áreas potencialmente altas de transmissão aparente. O ano de 2015 foi particularmente marcante, uma vez que a alta transmissão foi relatada em toda a cidade (Figura 22).

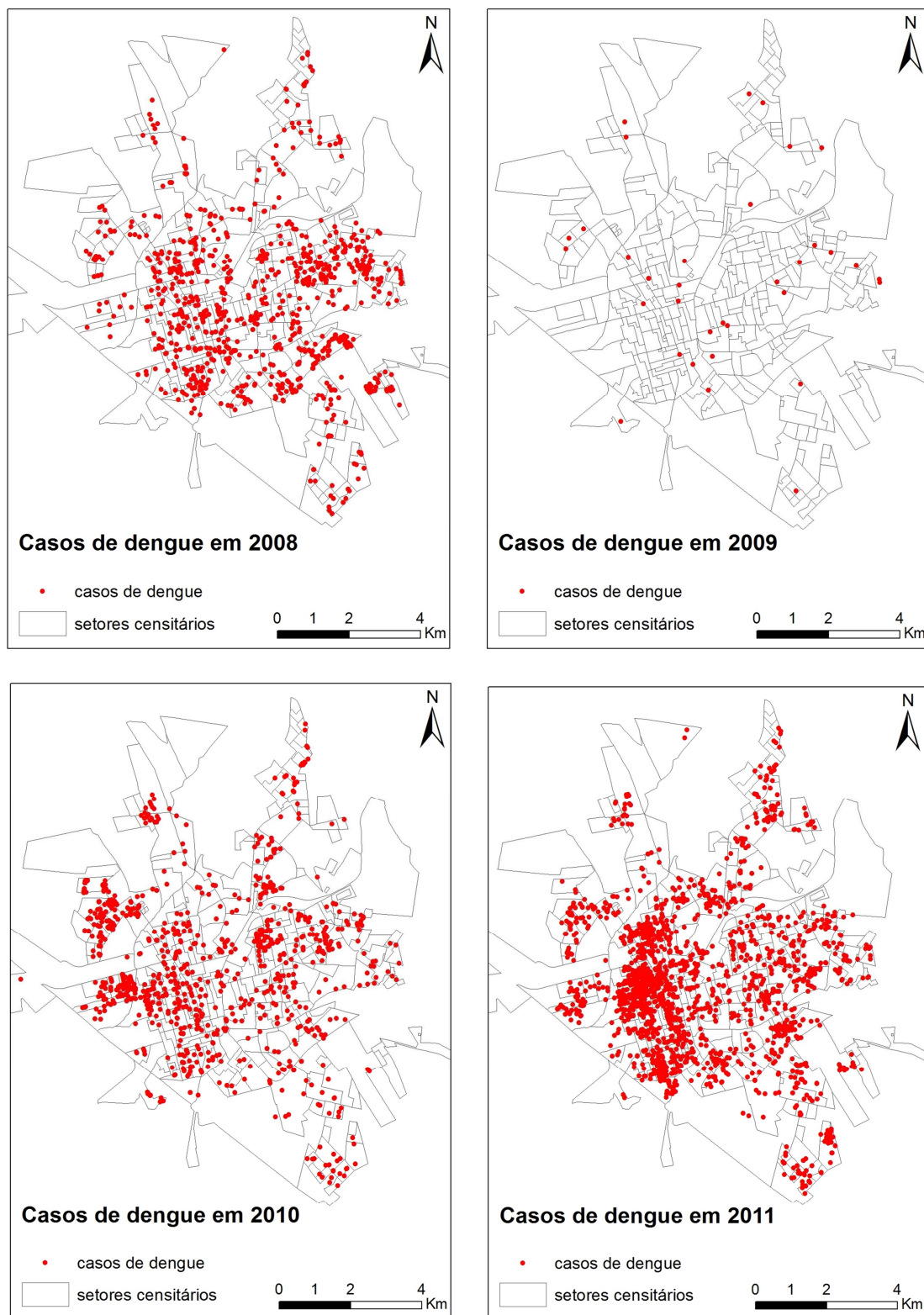


Figura 13: Distribuição espacial dos casos confirmados de dengue em Araraquara/SP, entre os anos de 2008 e 2011.

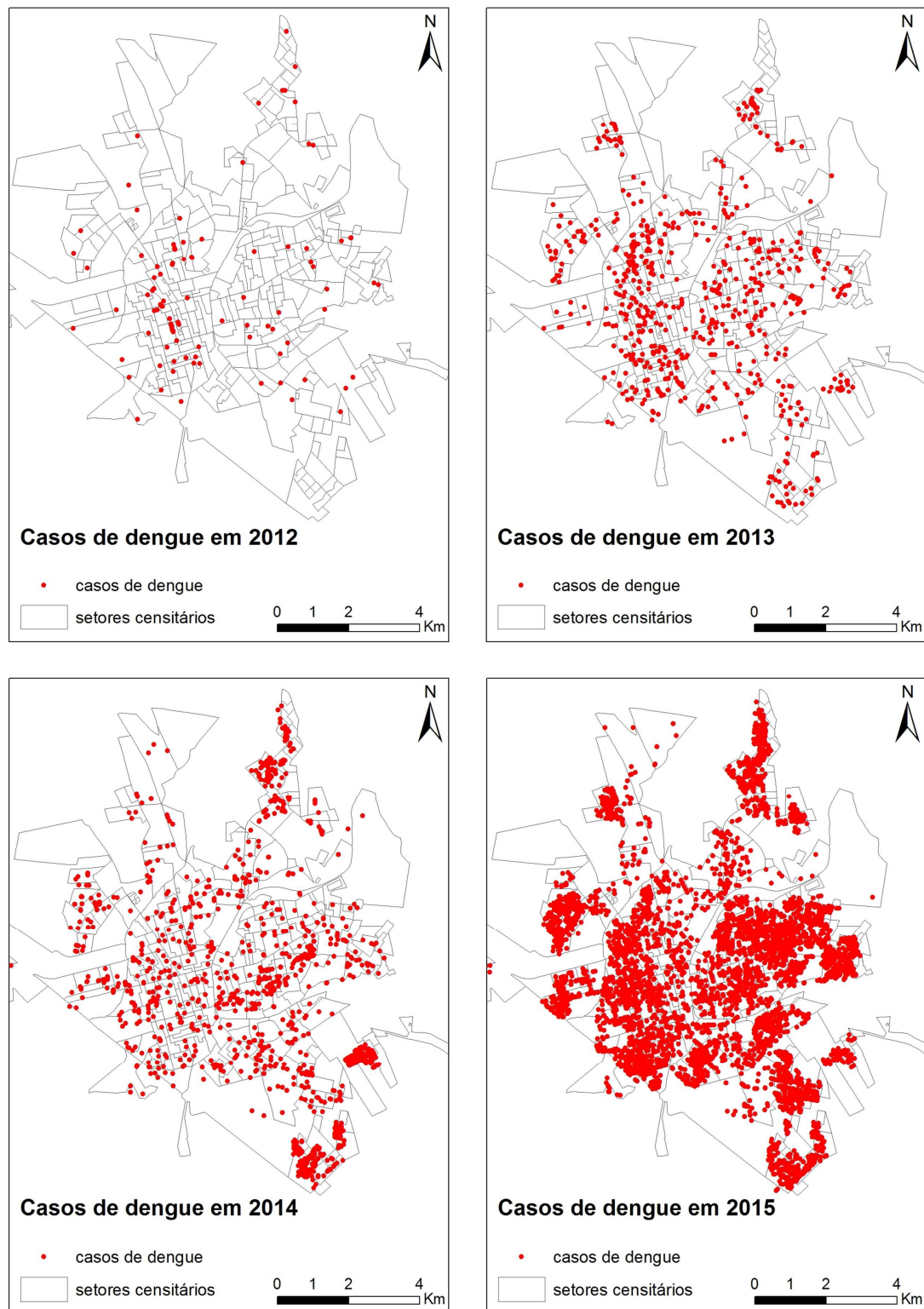


Figura 14: Distribuição espacial dos casos confirmados de dengue em Araraquara/SP, entre os anos de 2012 e 2015.

Incidência de Dengue Araraquara, São Paulo, 2008.

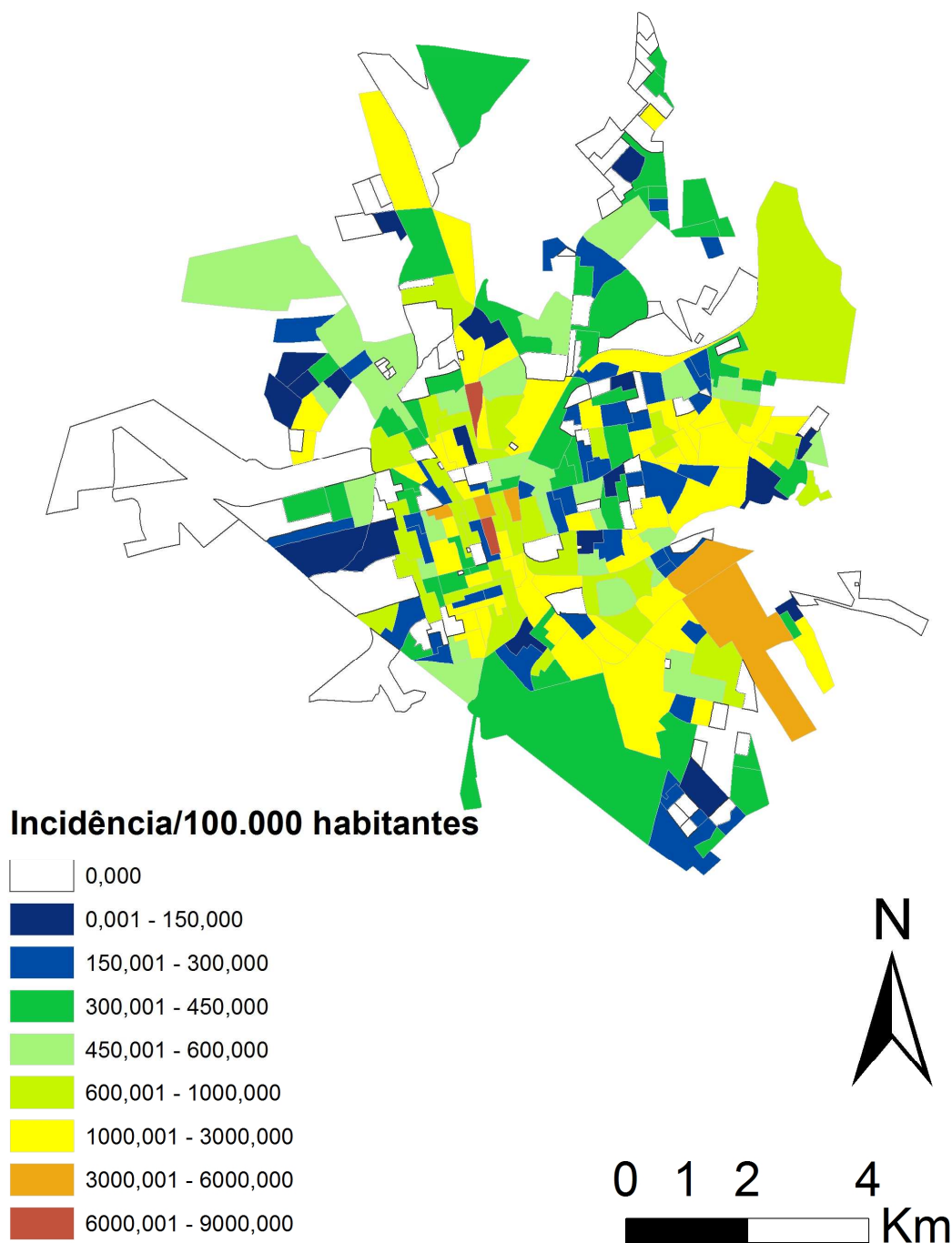


Figura 15: Taxas de incidência bruta de dengue por 100.000 habitantes, segundo setores censitários na cidade de Araraquara/SP no ano de 2008.

Incidência de Dengue Araraquara, São Paulo, 2009.

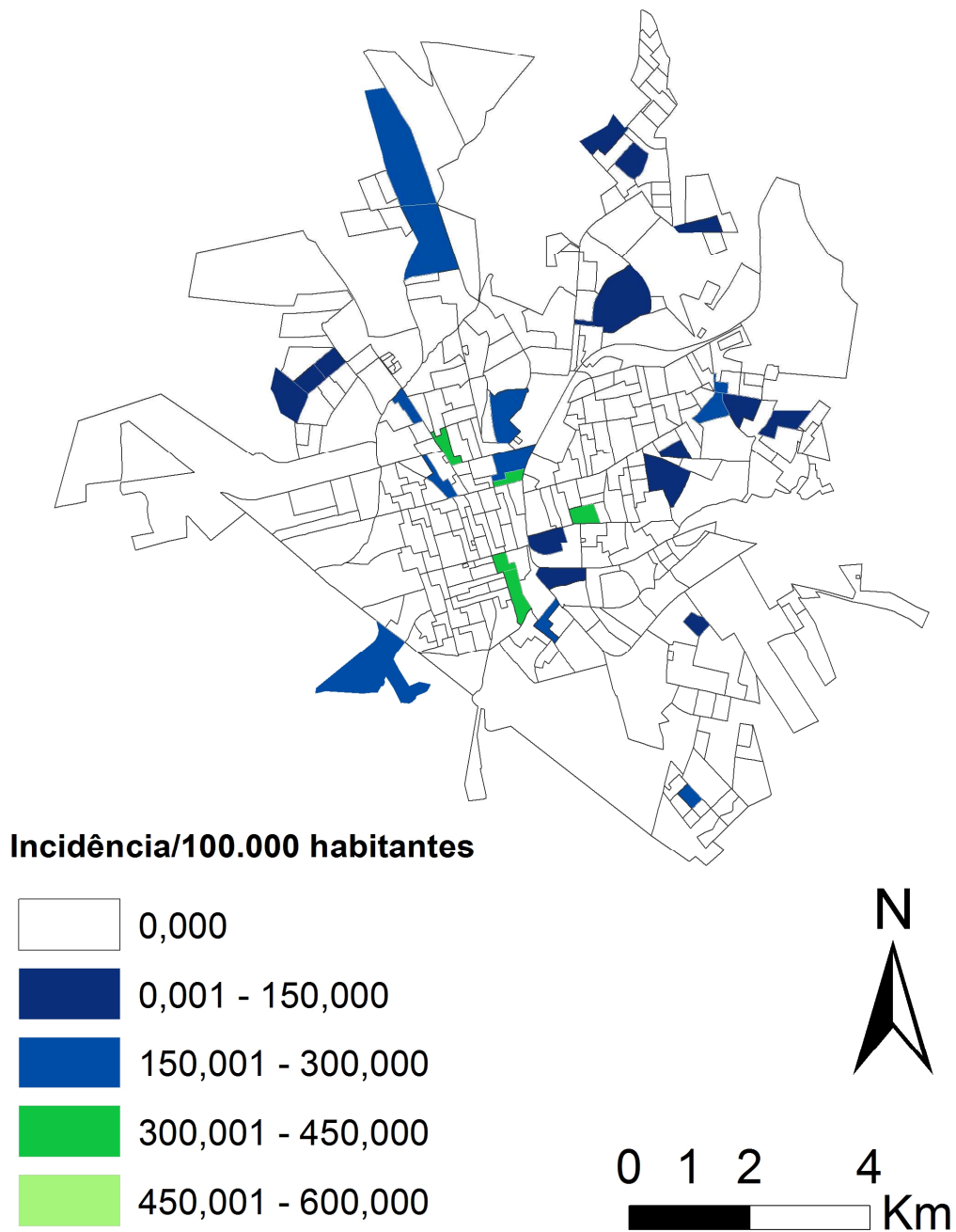


Figura 16: Taxas de incidência bruta de dengue por 100.000 habitantes, segundo setores censitários na cidade de Araraquara/SP no ano de 2009.

Incidência de Dengue Araraquara, São Paulo, 2010.

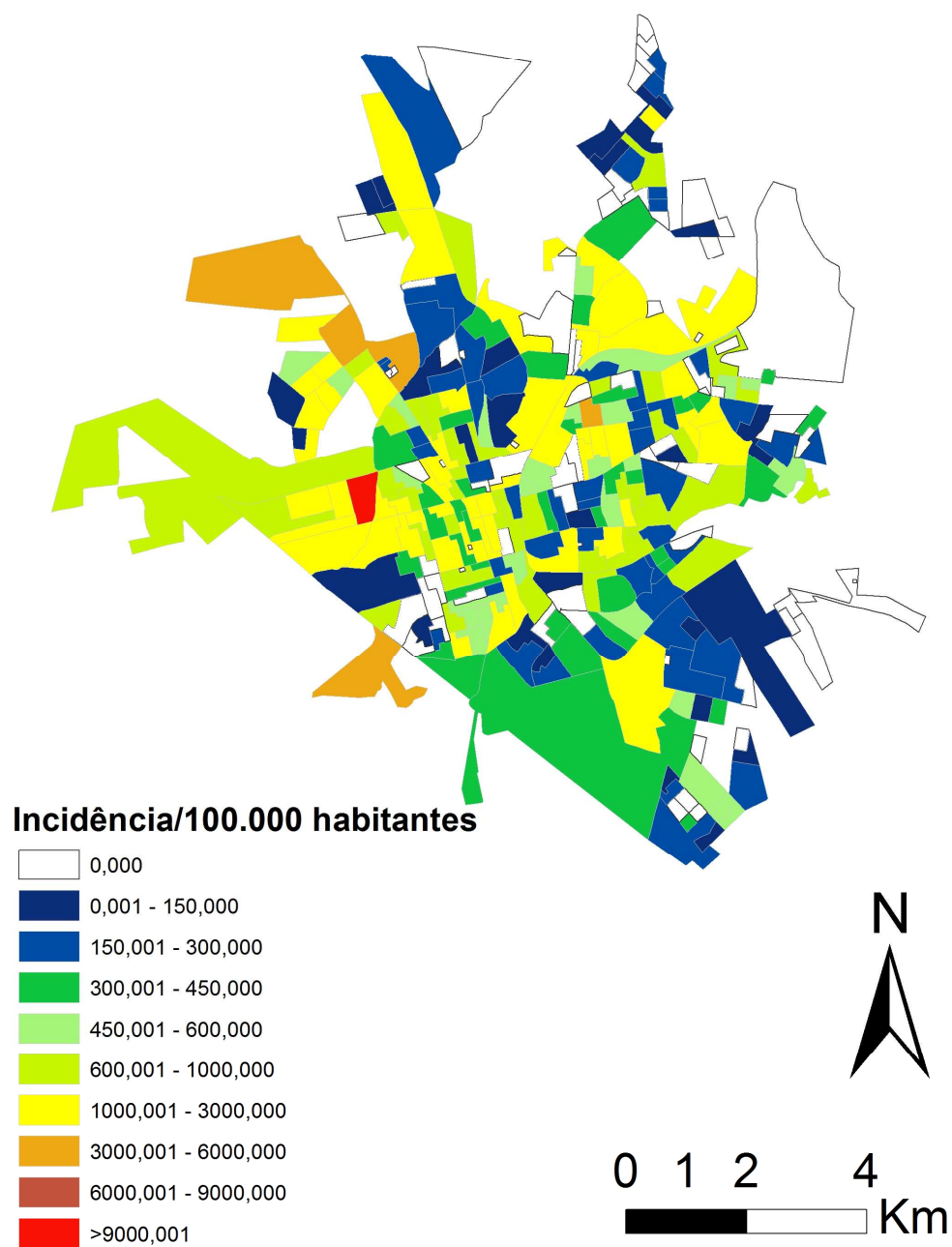


Figura 17: Taxas de incidência bruta de dengue por 100.000 habitantes, segundo setores censitários na cidade de Araraquara/SP no ano de 2010.

Incidência de Dengue Araraquara, São Paulo, 2011.

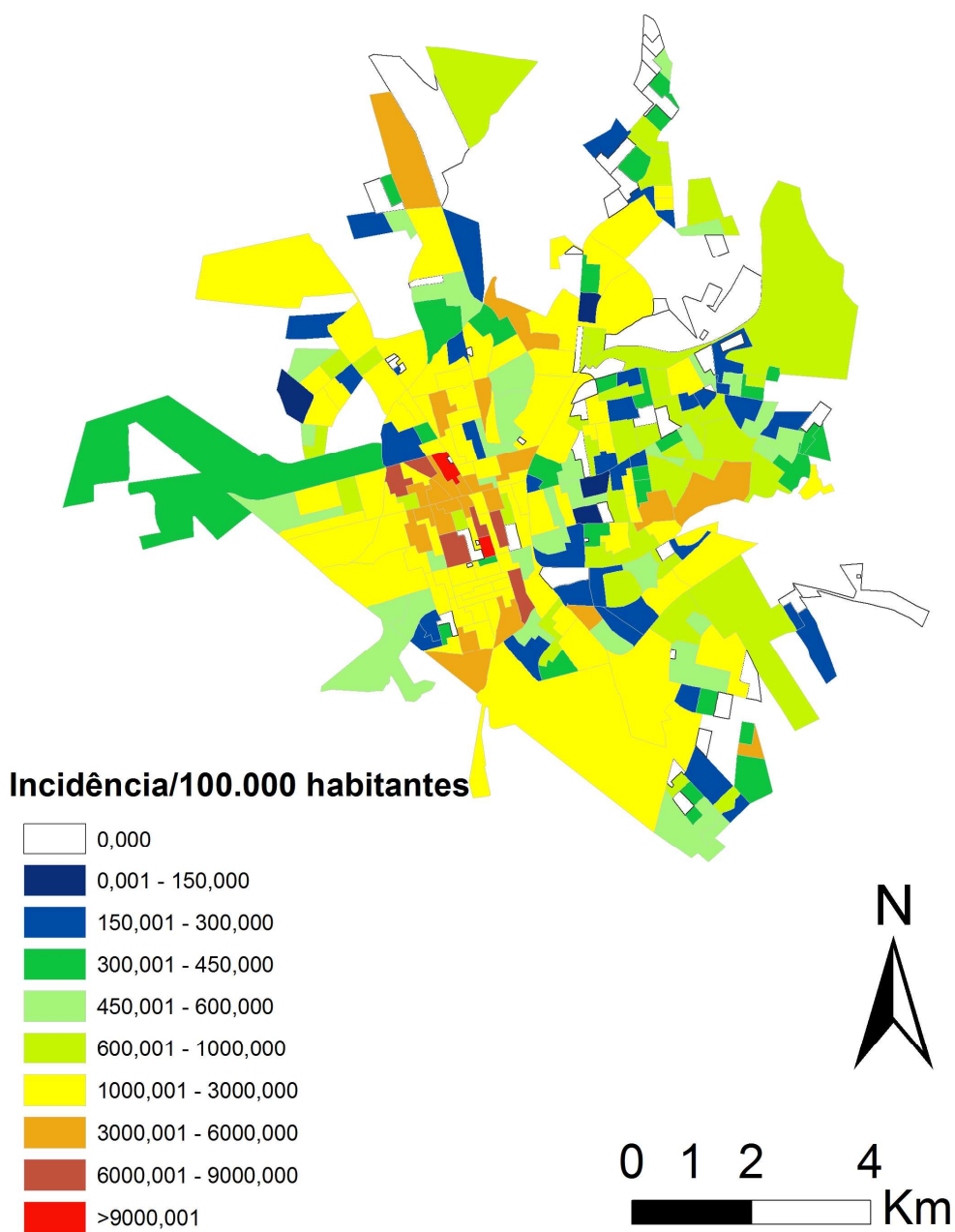


Figura 18: Taxas de incidência bruta de dengue por 100.000 habitantes, segundo setores censitários na cidade de Araraquara/SP no ano de 2011.

Incidência de Dengue Araraquara, São Paulo, 2012.

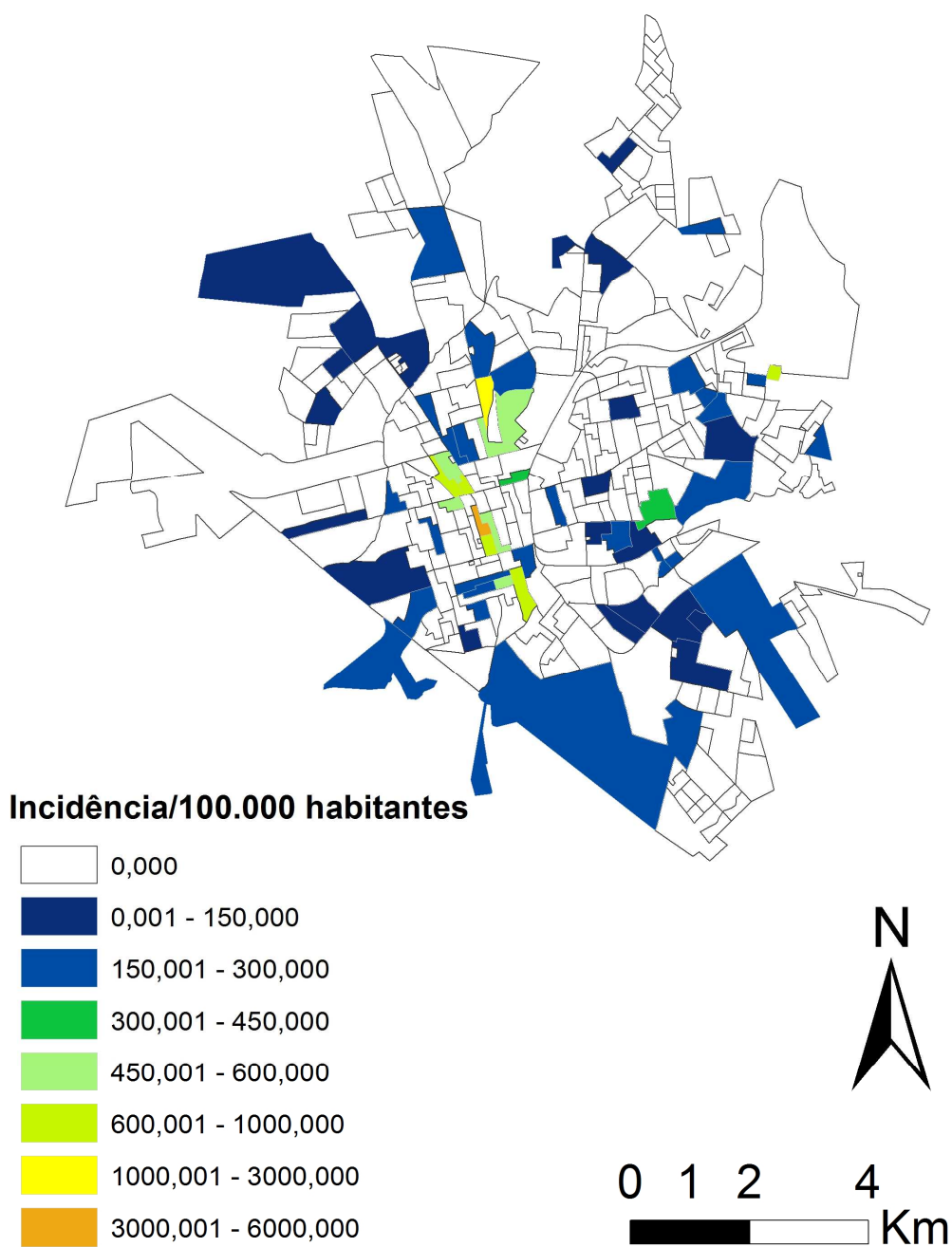


Figura 19: Taxas de incidência bruta de dengue por 100.000 habitantes, segundo setores censitários na cidade de Araraquara/SP no ano de 2012.

Incidência de Dengue Araraquara, São Paulo, 2013.

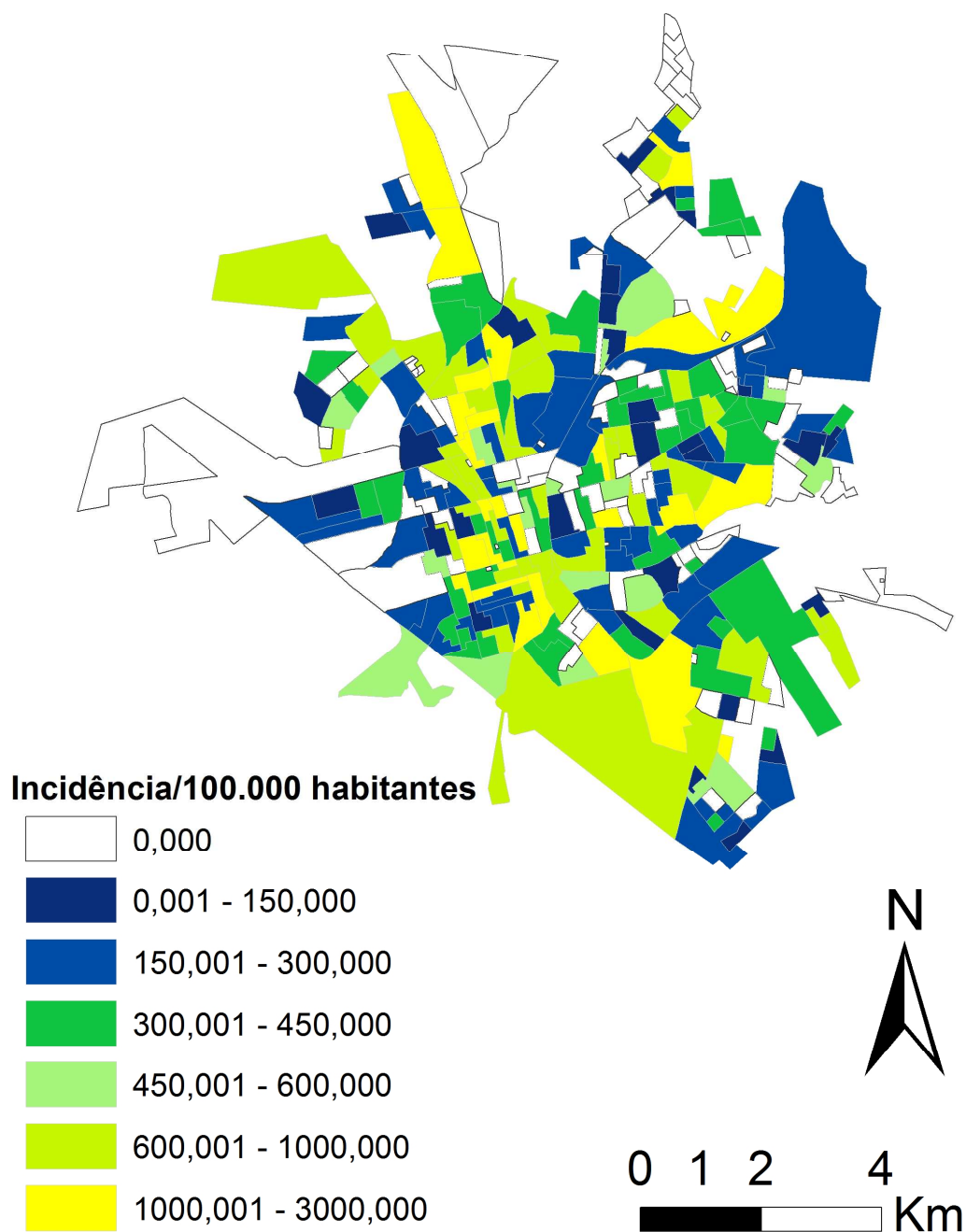


Figura 20: Taxas de incidência bruta de dengue por 100.000 habitantes, segundo setores censitários na cidade de Araraquara/SP no ano de 2013.

Incidência de Dengue Araraquara, São Paulo, 2014.

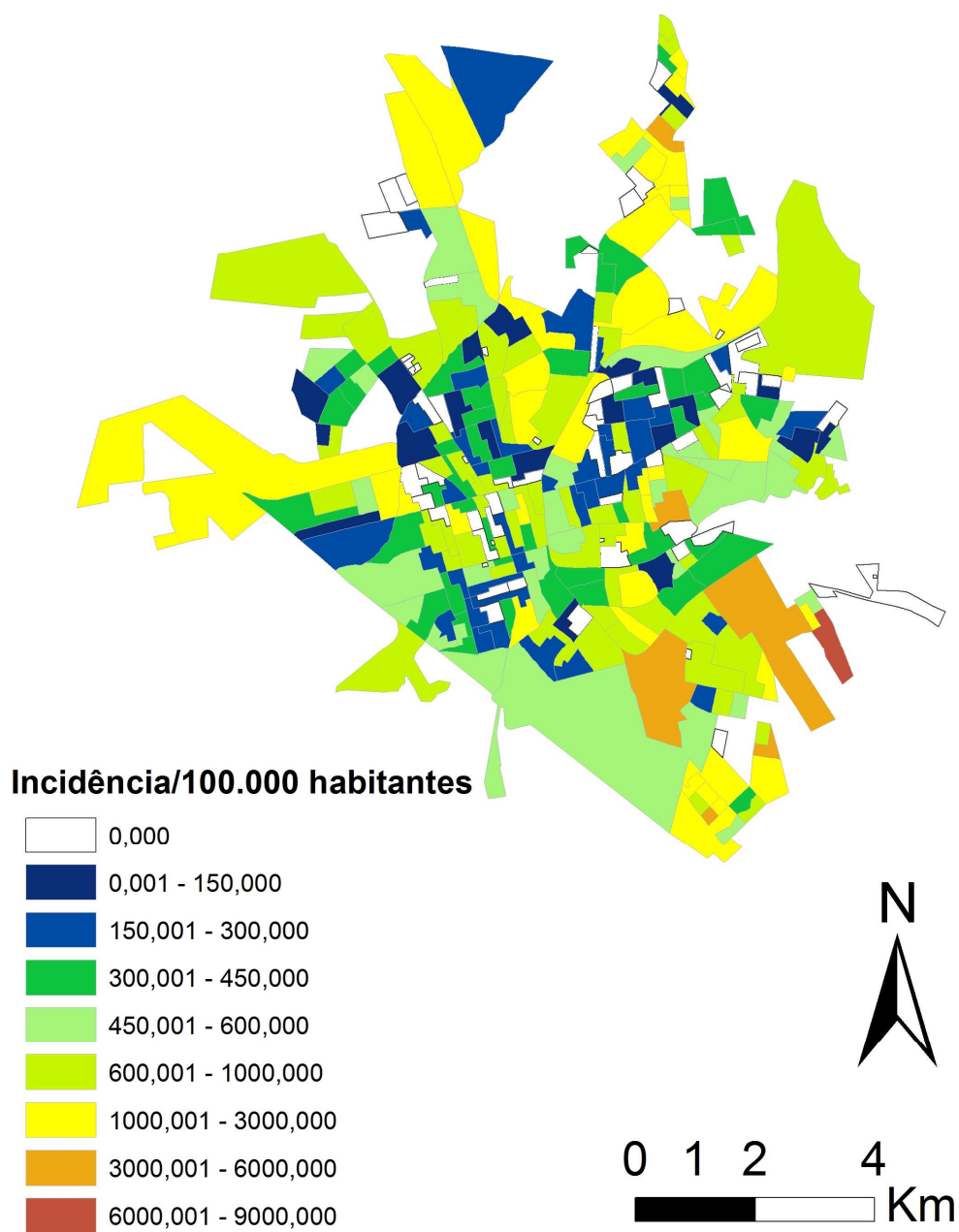


Figura 21: Taxas de incidência bruta de dengue por 100.000 habitantes, segundo setores censitários na cidade de Araraquara/SP no ano de 2014.

Incidência de Dengue Araraquara, São Paulo, 2015.

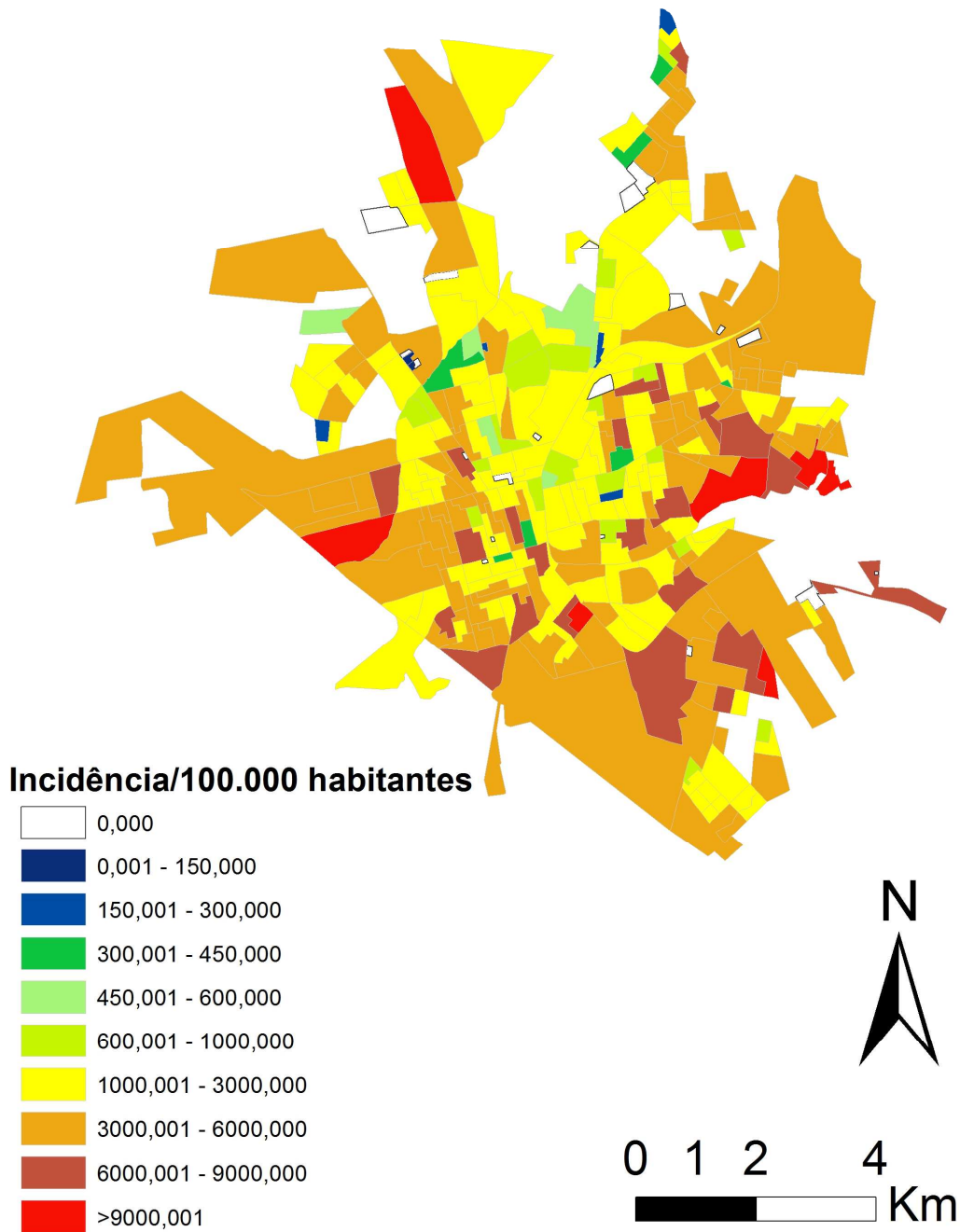


Figura 22: Taxas de incidência bruta de dengue por 100.000 habitantes, segundo setores censitários na cidade de Araraquara/SP no ano de 2015.

4.4. Identificação de aglomerados de casos de dengue no espaço e espaço-tempo

A dependência espacial foi medida pelo índice de Moran e os resultados são mostrados na tabela 3. Em todos os anos estudados, com exceção de 2009, foram observados índice de Moran maior que zero e com valor de p significativo, o que indica autocorrelação positiva, isto é, áreas vizinhas tendem a apresentar valores de incidência semelhantes.

Tabela 3: Análise de autocorrelação espacial da incidência de dengue por setor censitário segundo ano em Araraquara/SP, 2008 a 2015.

ANO	INCIDÊNCIA ANUAL	MORAN'S I ¹	Z(I) ²	P ³
2008	639.27	0.13	4.169	0.006
2009	18.44	-0.01	-0.268	0.898
2010	637.20	0.14	5.121	0.002
2011	1211.83	0.32	9.725	0.002
2012	59.73	0.10	4.272	0.008
2013	407.59	0.19	5.605	0.002
2014	754.78	0.21	6.561	0.002
2015	3448.44	0.15	4.736	0.004

1: valor de Moran observado; 2: valor de Score Z; 3: valor de p das permutações de Monte Carlo.

Z(i): valores maiores do que 1.96 são considerados estatisticamente significantes.

Os resultados do método global de identificação de *cluster*, Função K , são mostrados nas figuras 23 e 24. Há indicação de agrupamento de casos quando os padrões espaciais aparecem fora do intervalo de confiança. Tais padrões ocorreram em todos os anos estudados, com exceção de 2009. A função K mostrou-se significativa em toda a área de estudo (5.460 metros).

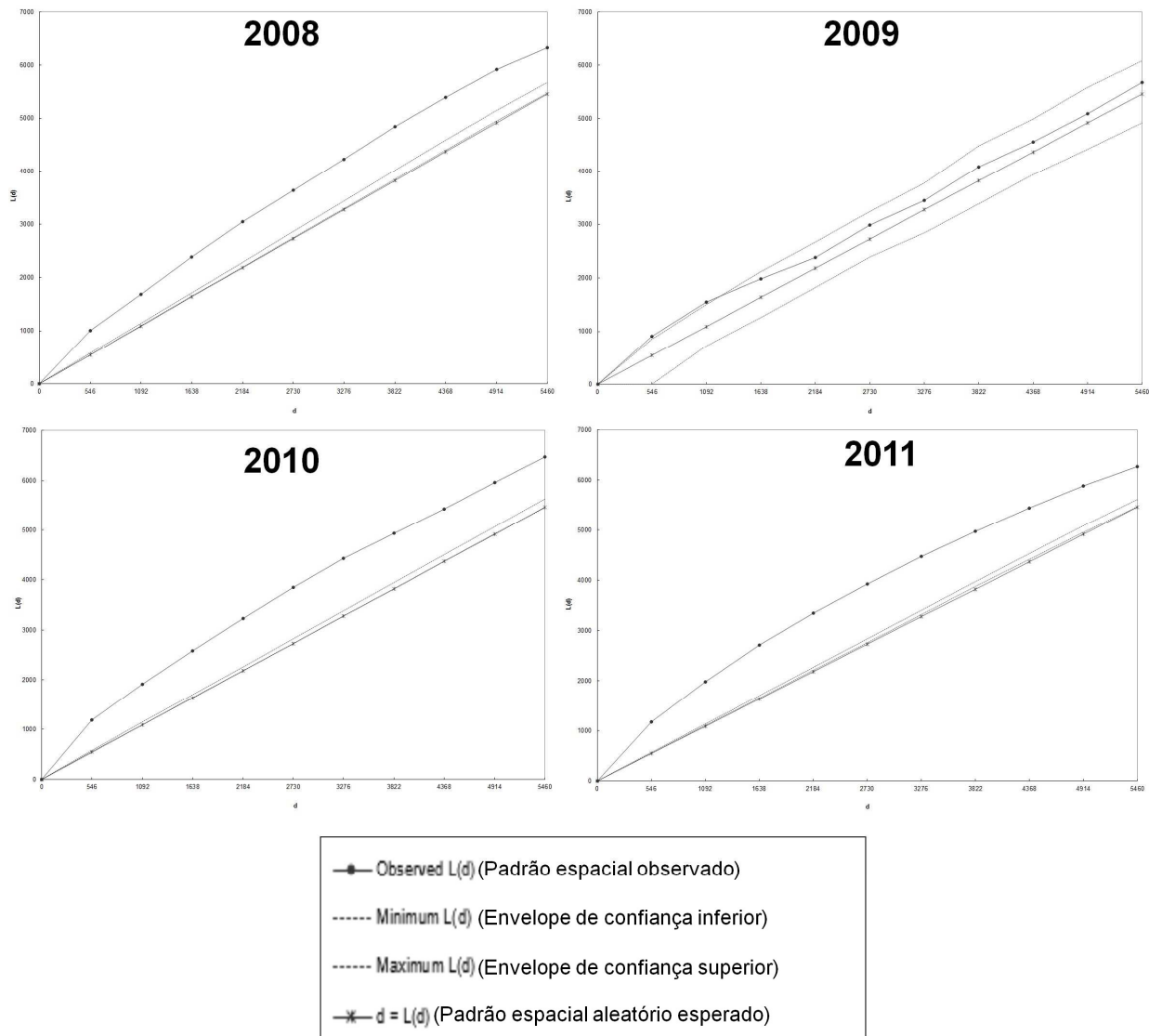


Figura 23: Funções K para os casos de dengue notificados em Araraquara/SP entre 2008 e 2011.

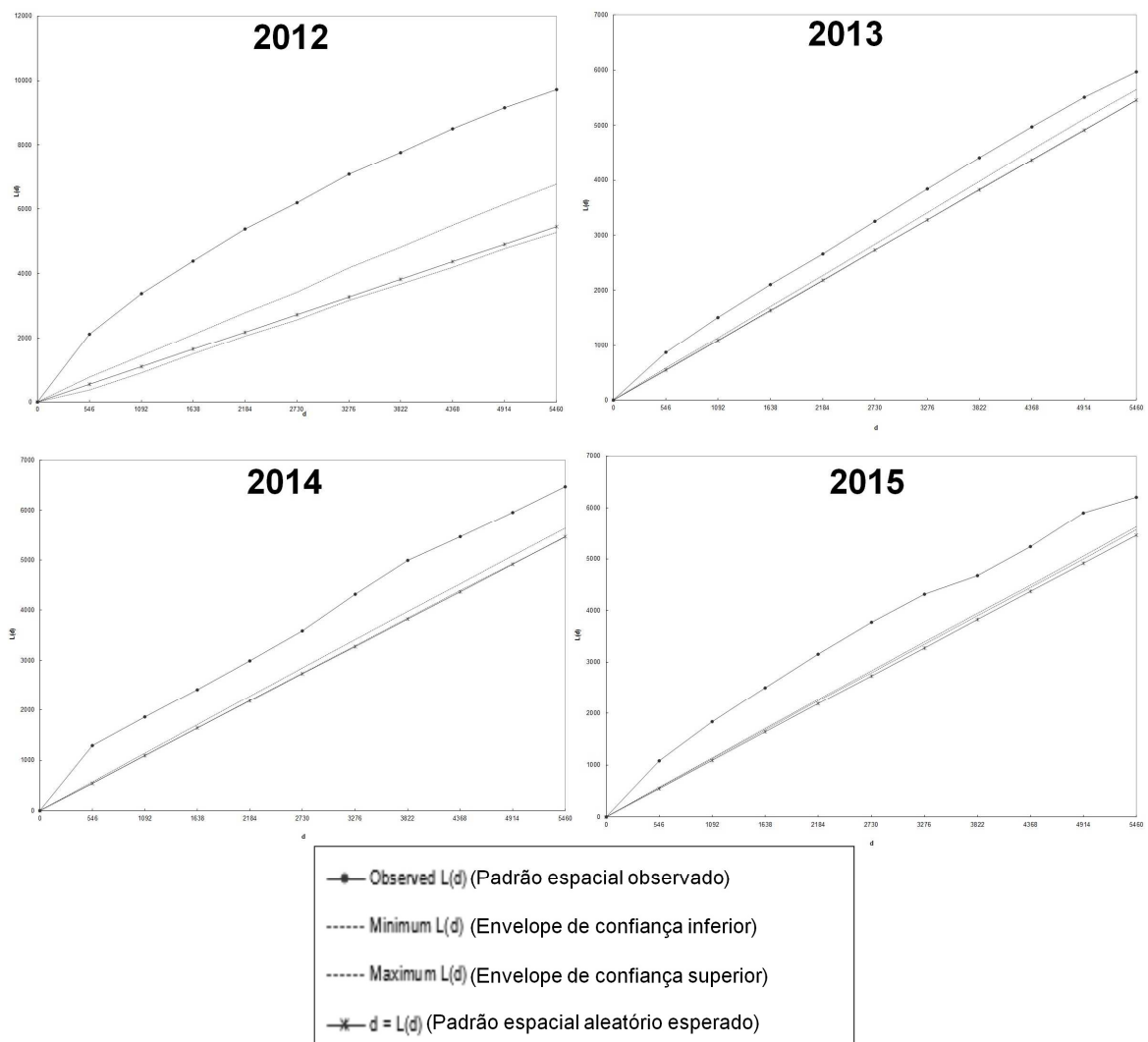


Figura 24: Funções K para os casos de dengue notificados em Araraquara/SP entre 2012 e 2015.

Pode-se visualizar os setores relacionados à incidência de dengue com os mapas de espalhamento de Moran, indicando concentração de setores com alta taxa de incidência circundados por vizinhos com taxas elevadas (*high-high*) em todos os anos, com exceção de 2009 (Figura 26). Também foi possível observar áreas de baixa incidência com vizinhança apresentando valores também baixos (*low-low*), com exceção de 2009 e 2012. Foi possível identificar aglomerados de alto risco em setores da região mais central e centro-oeste da cidade (vizinhança *high-high* n= 12 para 2008; n= 27 para 2011 e n= 9 para 2012) (Figuras 25, 28 e 29) em 2008, 2011 e 2012. A região oeste se destaca em 2010, apresentando uma grande área de concentração de setores *high-high* (n=20) (Figura 27). Observa-se uma tendência de deslocamento de alto risco para setores da região sul (n=24) e para a região leste (n=21), respectivamente em 2013 (Figura 30) e em 2014 (Figura 31). Áreas de alto risco aparecem em todas as regiões da cidade, com exceção do centro (n=13) em 2015 (Figura 32).

Um pequeno número de setores com *outliers* significantes também foi observado em todos os anos (*high-low* e *low-high*) em todas as regiões da cidade, não apresentando um padrão aparente.

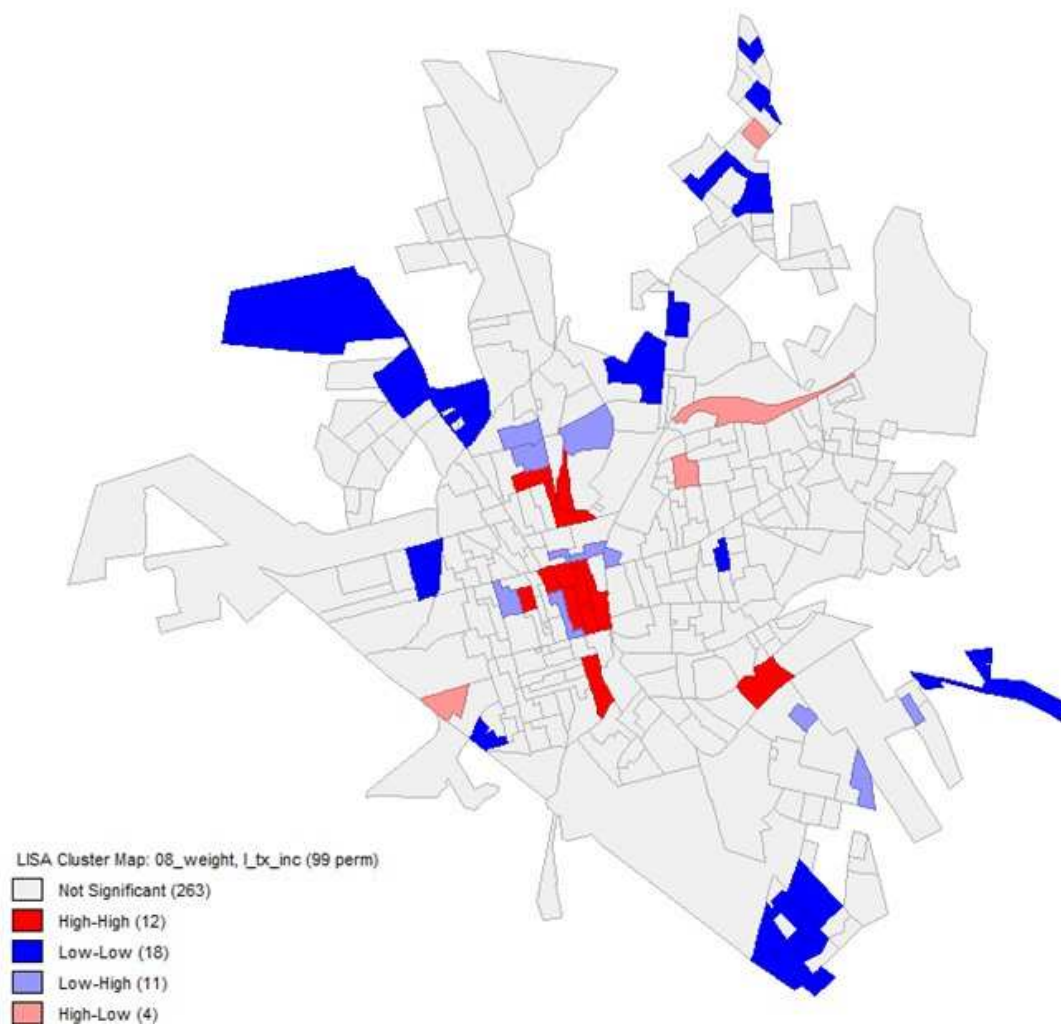


Figura 25: Mapa de espalhamento de Moran para a incidência de dengue em Araraquara/SP no ano de 2008.

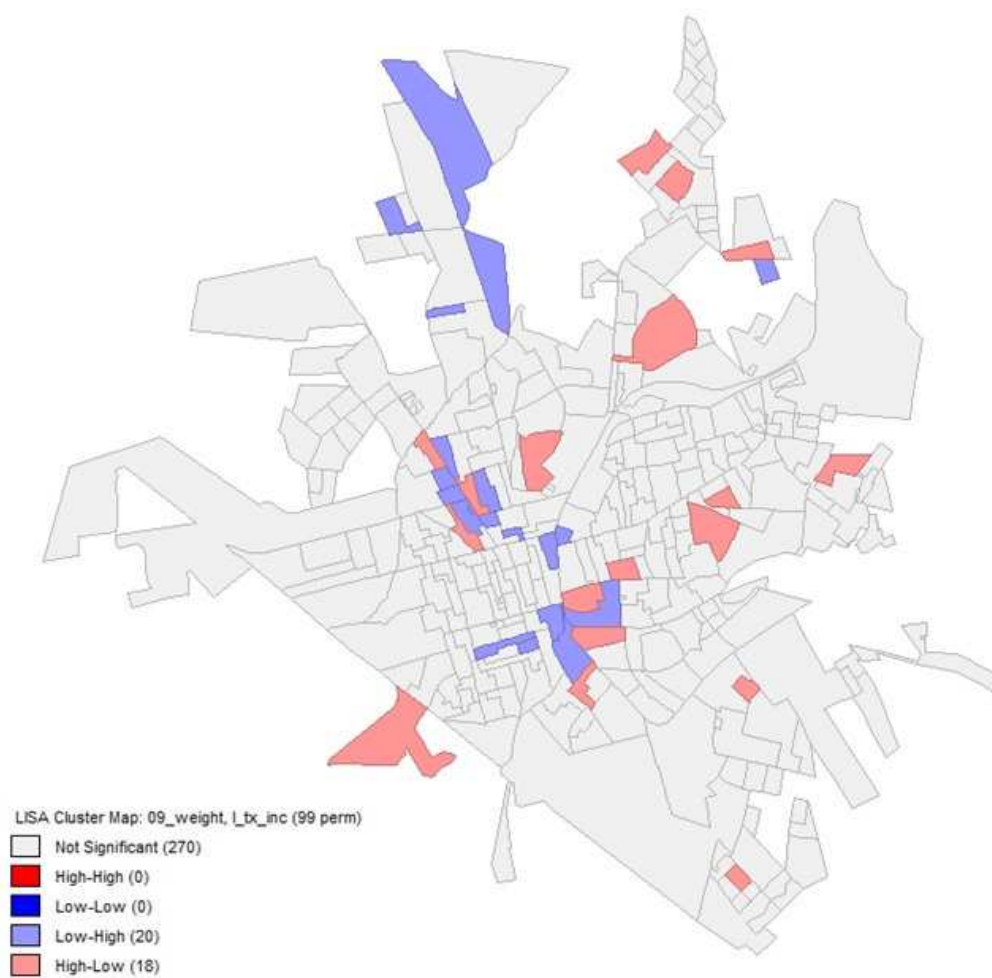


Figura 26: Mapa de espalhamento de Moran para a incidência de dengue em Araraquara/SP no ano de 2009.

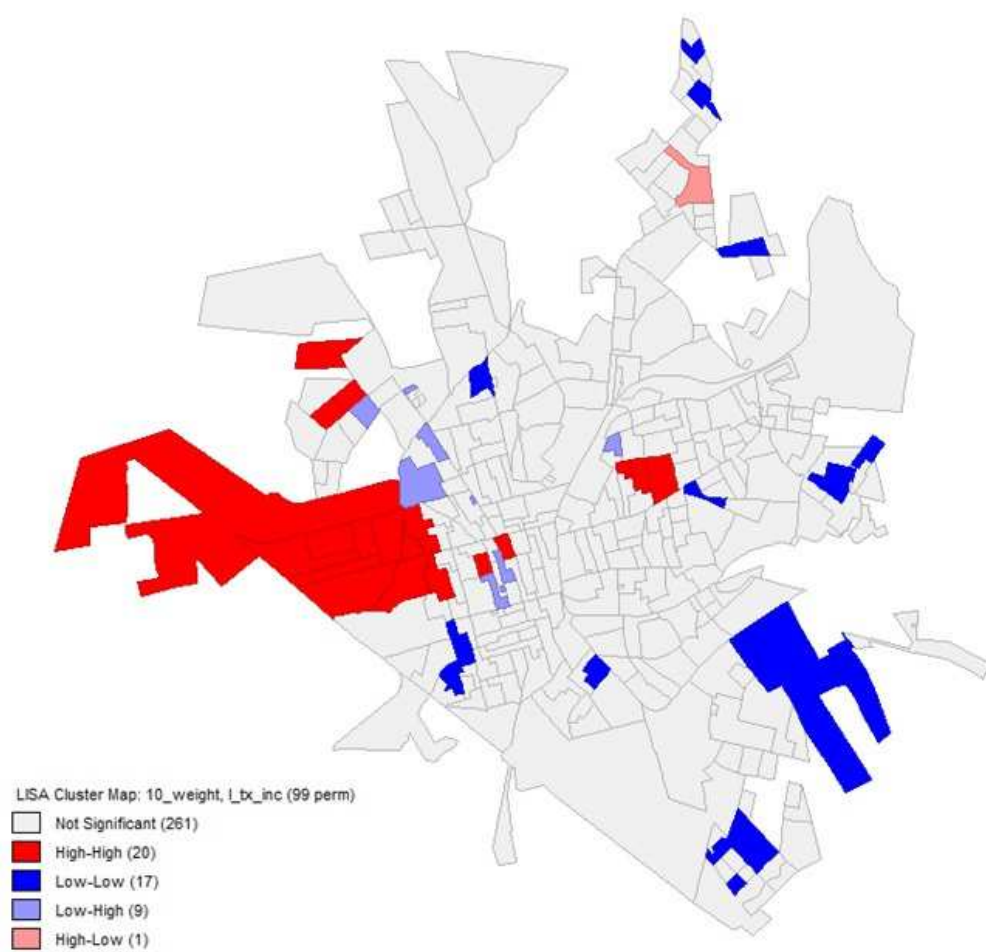


Figura 27: Mapa de espalhamento de Moran para a incidência de dengue em Araraquara/SP no ano de 2010.

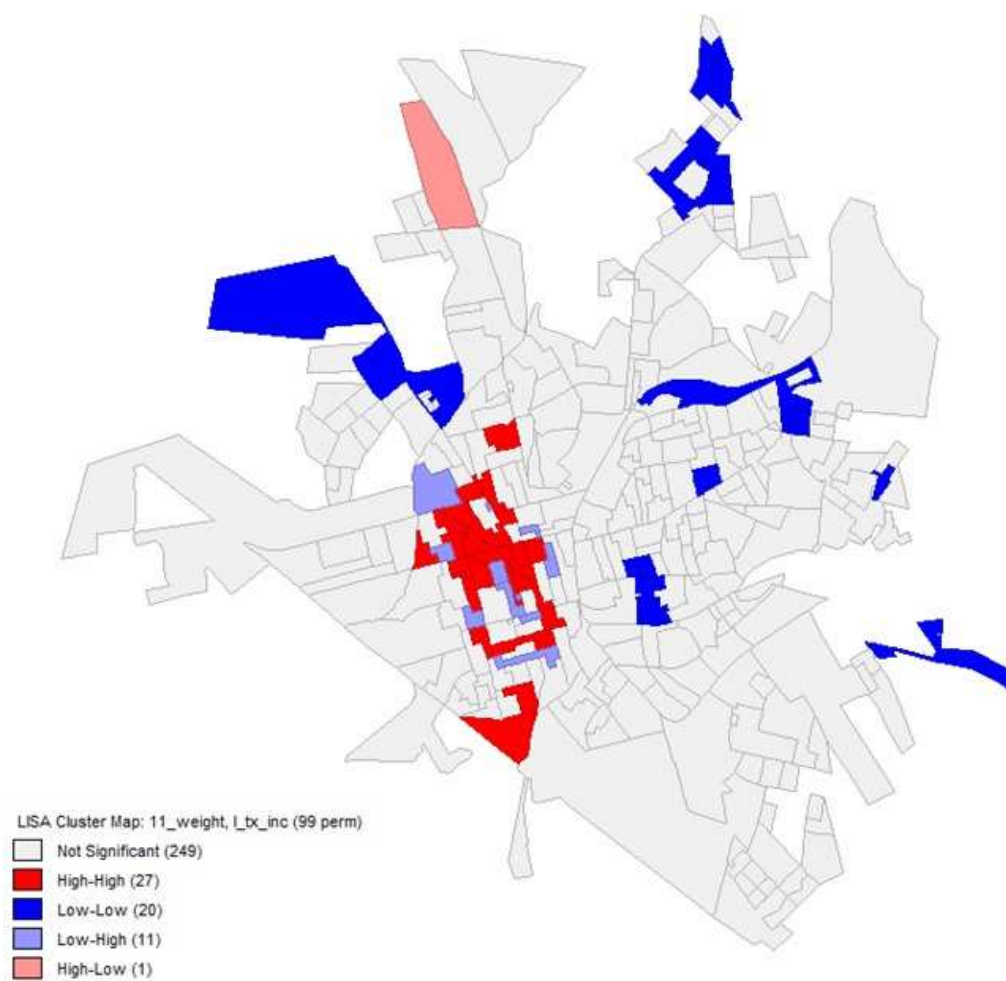


Figura 28: Mapa de espalhamento de Moran para a incidência de dengue em Araraquara/SP no ano de 2011.

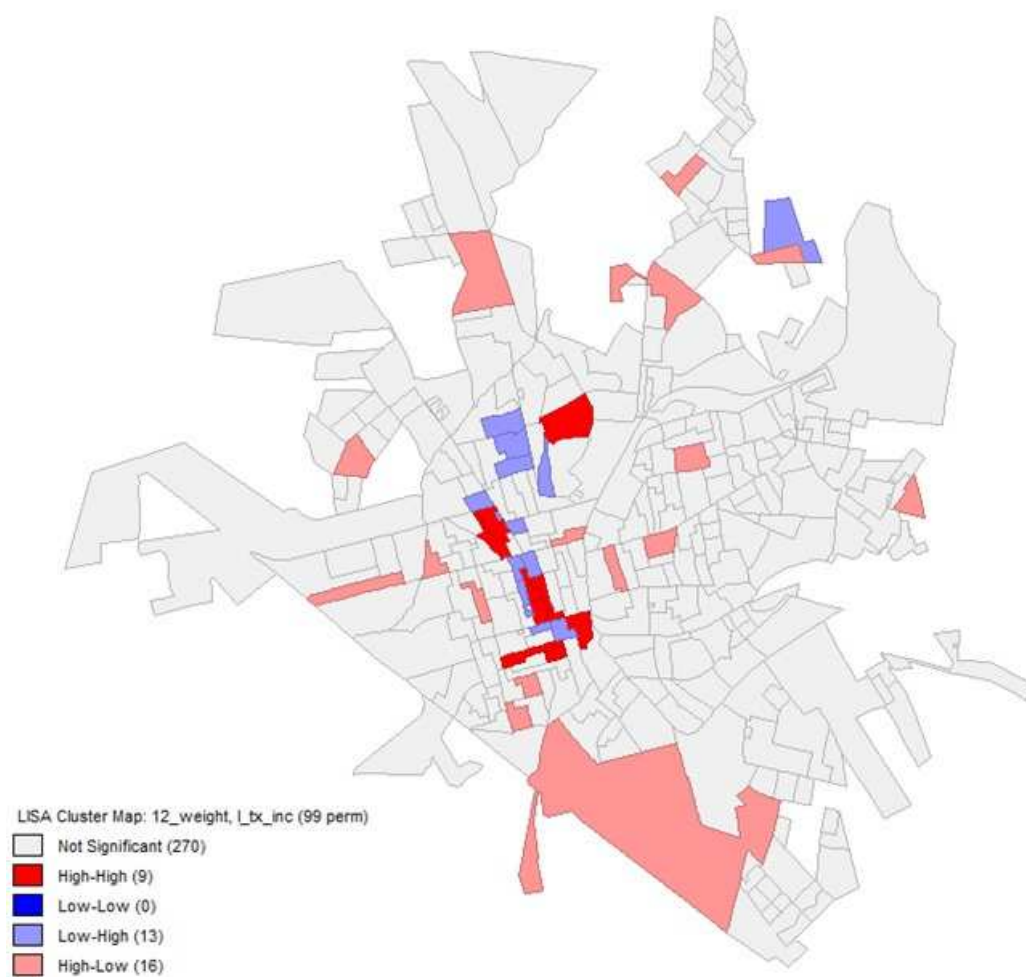


Figura 29: Mapa de espalhamento de Moran para a incidência de dengue em Araraquara/SP no ano de 2012.

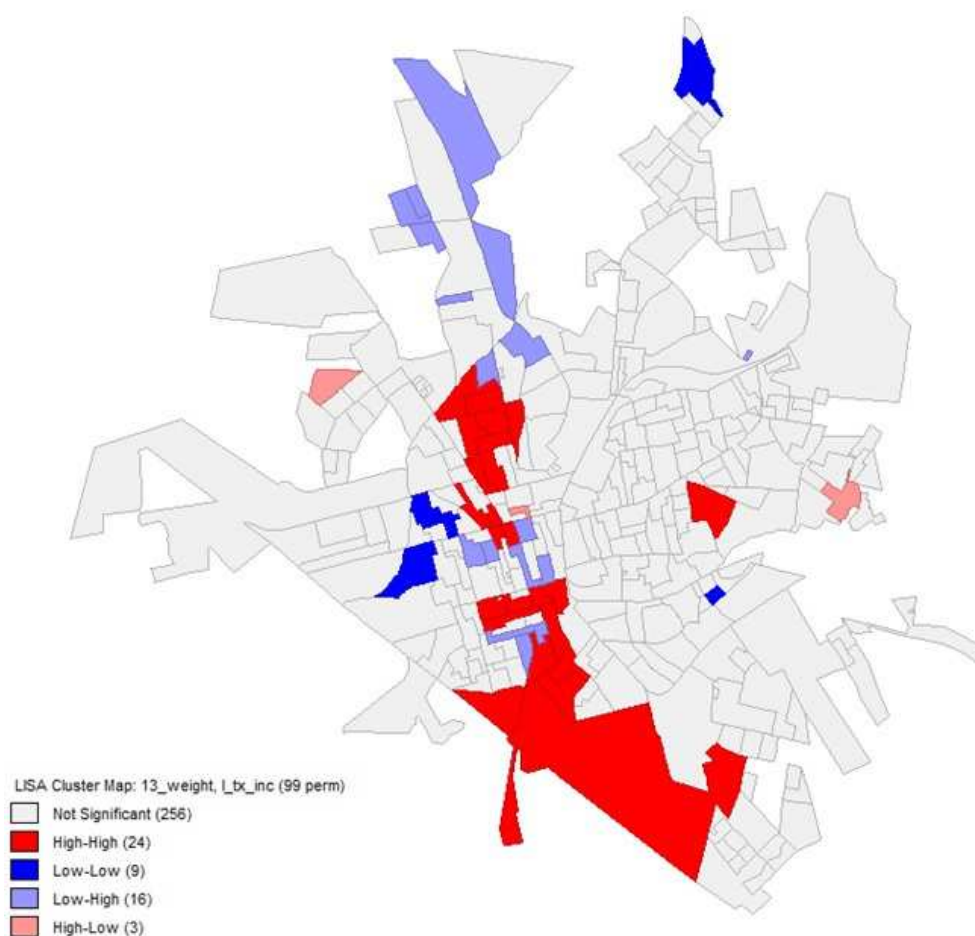


Figura 30: Mapa de espalhamento de Moran para a incidência de dengue em Araraquara/SP no ano de 2013.

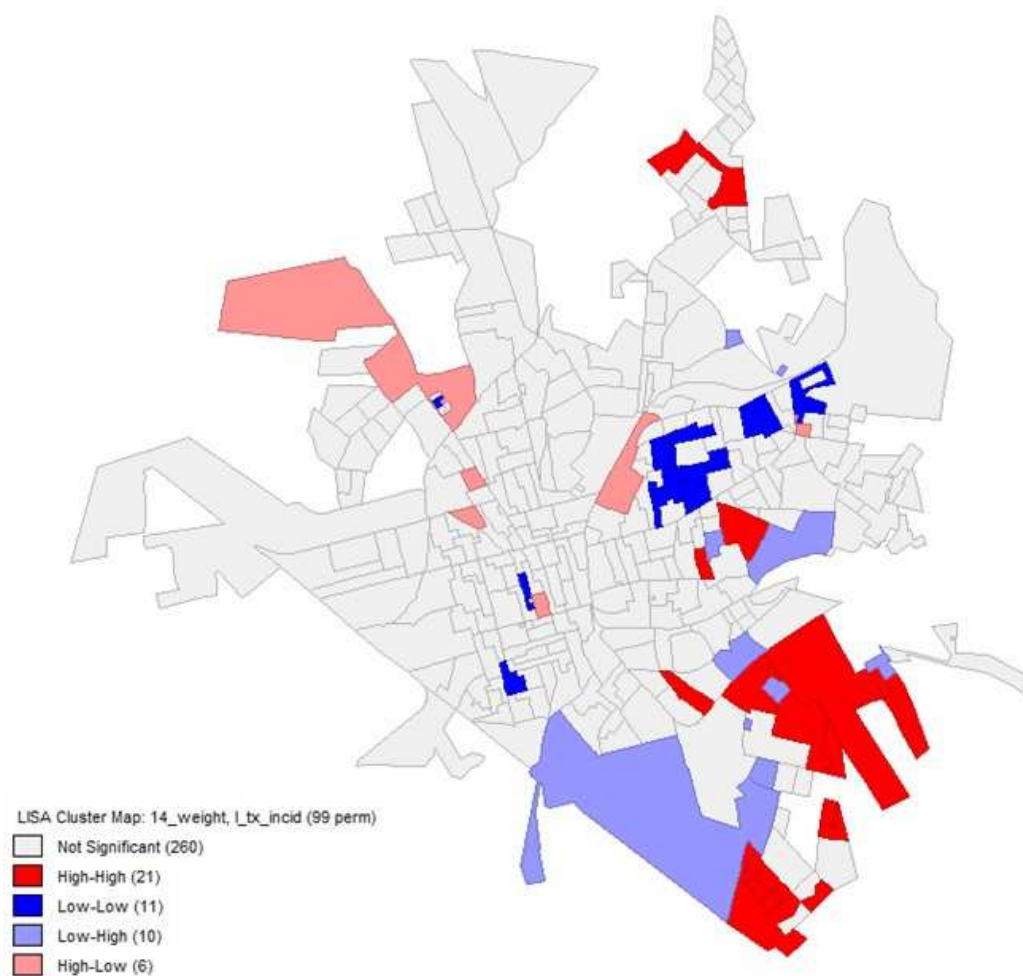


Figura 31: Mapa de espalhamento de Moran para a incidência de dengue em Araraquara/SP no ano de 2014.

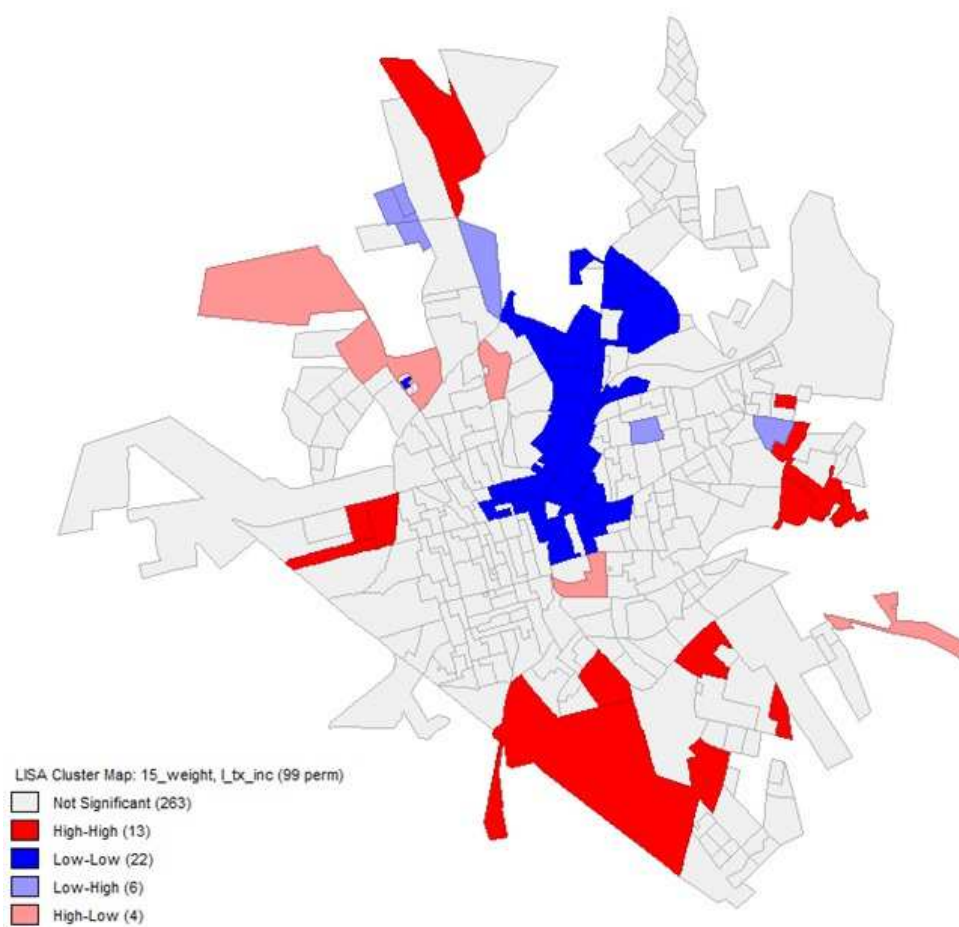


Figura 32: Mapa de espalhamento de Moran para a incidência de dengue em Araraquara/SP no ano de 2015.

A distribuição espacial da incidência de dengue mostrou *hotspots* (nas cores vermelhas) e *coldspots* (nas cores azuis) significantes em Araraquara pela técnica de G_i^* . Os casos foram agrupados não aleatoriamente em certas regiões. Nas representações gráficas deste estudo, *hotspots* são mostrados em tons de vermelho e *coldspots* em azul, sendo que os tons mais escuros de vermelho indicam os dois níveis mais altos de *clusters* espaciais com risco elevado, já os tons mais escuros de azul, indicam *clusters* com os riscos mais baixos, ou áreas com incidências mais baixas. Em 2008, aglomerados significantes são vistos nas regiões centrais e sudeste (Figura 33). Em 2010, apenas um aglomerado importante foi evidenciado na região oeste (Figura 35). Foram identificados aglomerados significantes nas regiões centro-oeste e sudoeste, respectivamente, em 2011 (Figura 36) e 2014 (Figura 39). Aparecem aglomerados no norte da cidade em 2013 (Figura 38). Há presença de *hotspots* na região sudeste, norte e oeste da cidade em 2015 (Figura 40). Os mapas com os resultados dos anos de 2009 e 2012 são mostrados nas figuras 34 e 37.

O resultado da persistência de *hotspots* é mostrado na figura 41. Observa-se que um mesmo setor foi considerado *hotspot*, no máximo, quatro vezes. No total, 57 setores foram considerados *hotspots* em oito anos. No entanto, a maior parte (n=46) repetiu-se apenas uma vez, sugerindo que não houve persistência do mesmo aglomerado ao longo dos anos. Os *coldspots* aparecem apenas em 2013 e 2015, concentrados nos mesmos setores (n=4) e com significância estatística (90% e 99%, respectivamente).

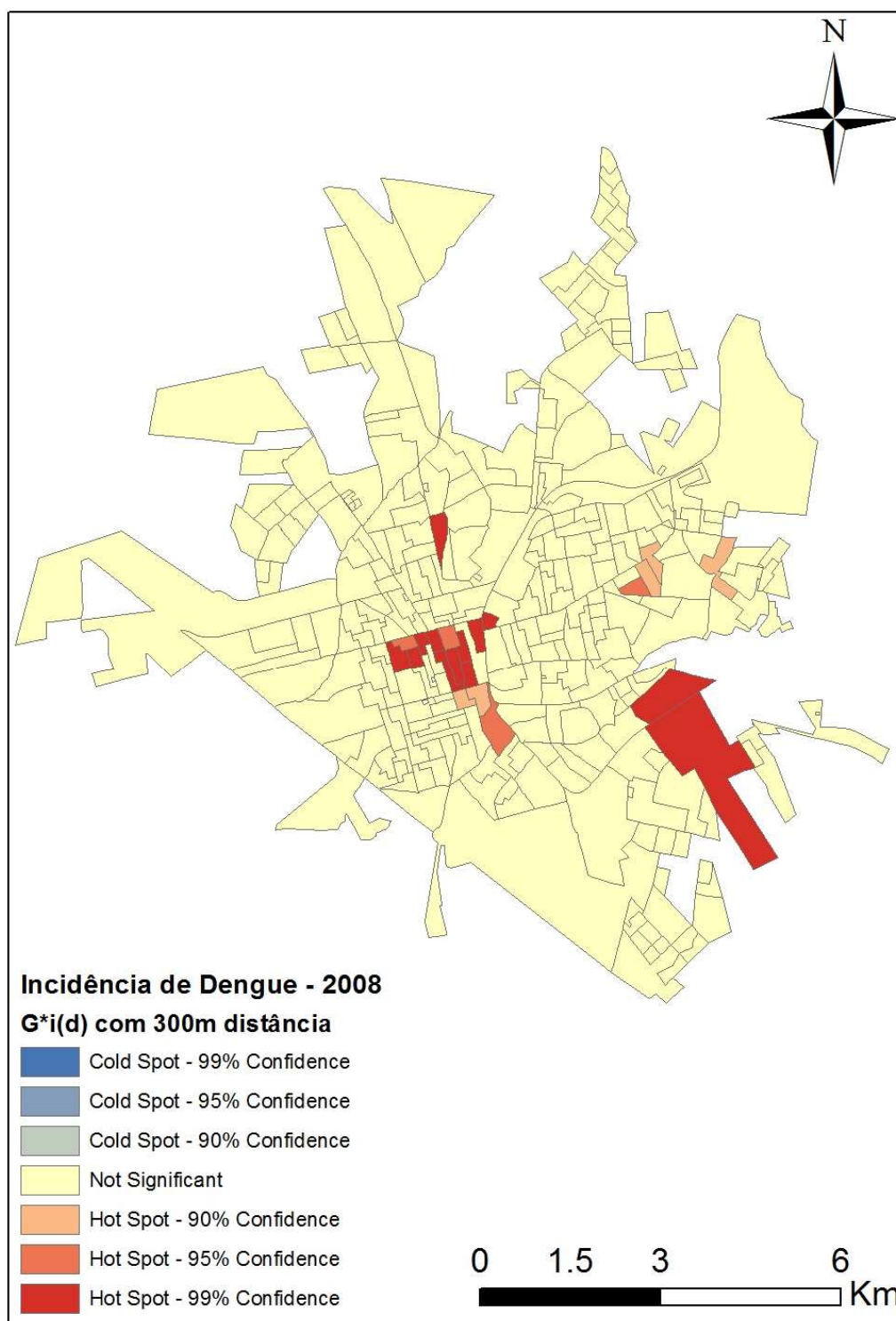


Figura 33: Mapa dos agrupamentos locais de incidência de dengue segundo valor G_i^* em Araraquara/SP, 2008.

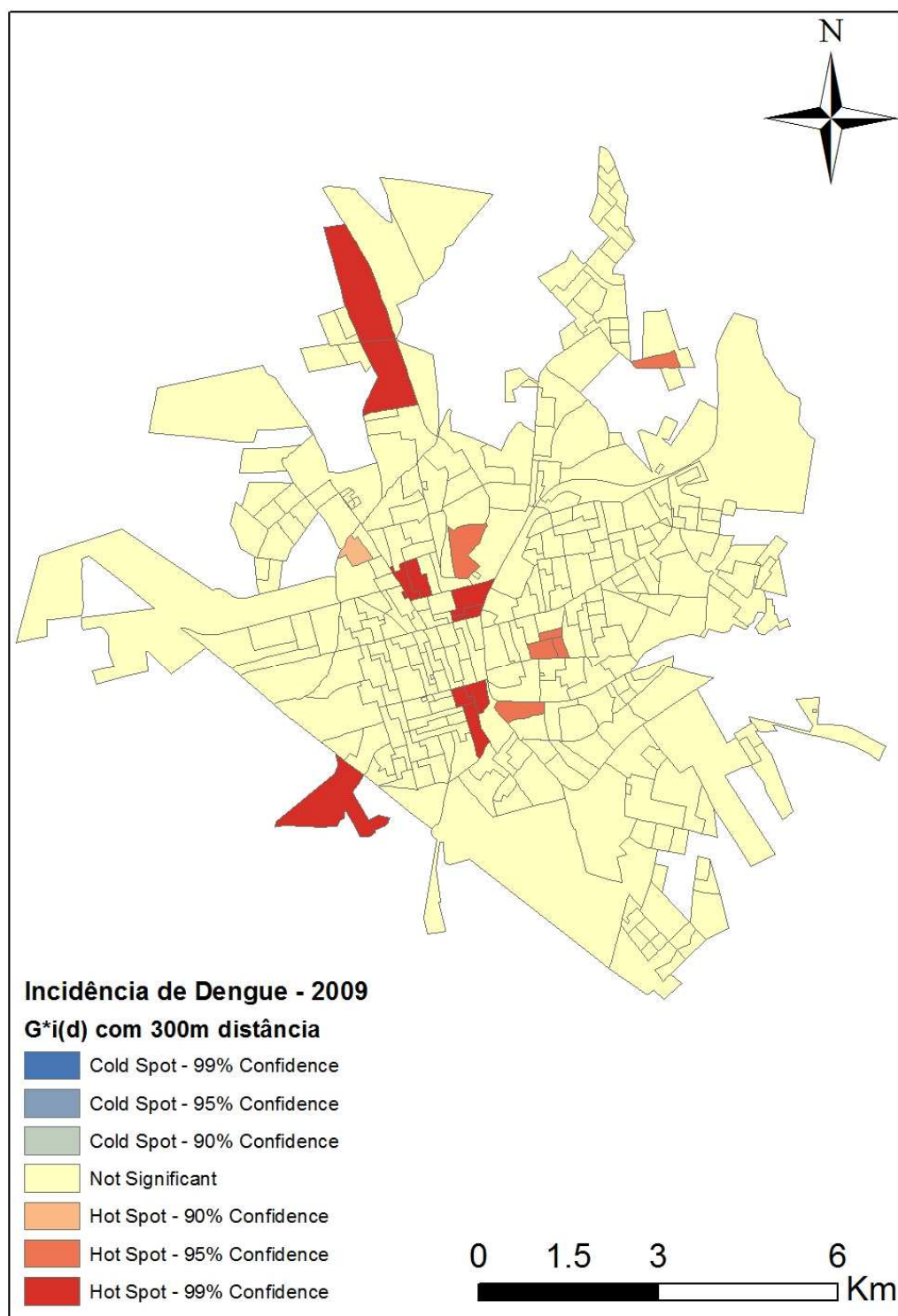


Figura 34: Mapa dos agrupamentos locais de incidência de dengue segundo valor G_i^* em Araraquara/SP, 2009.

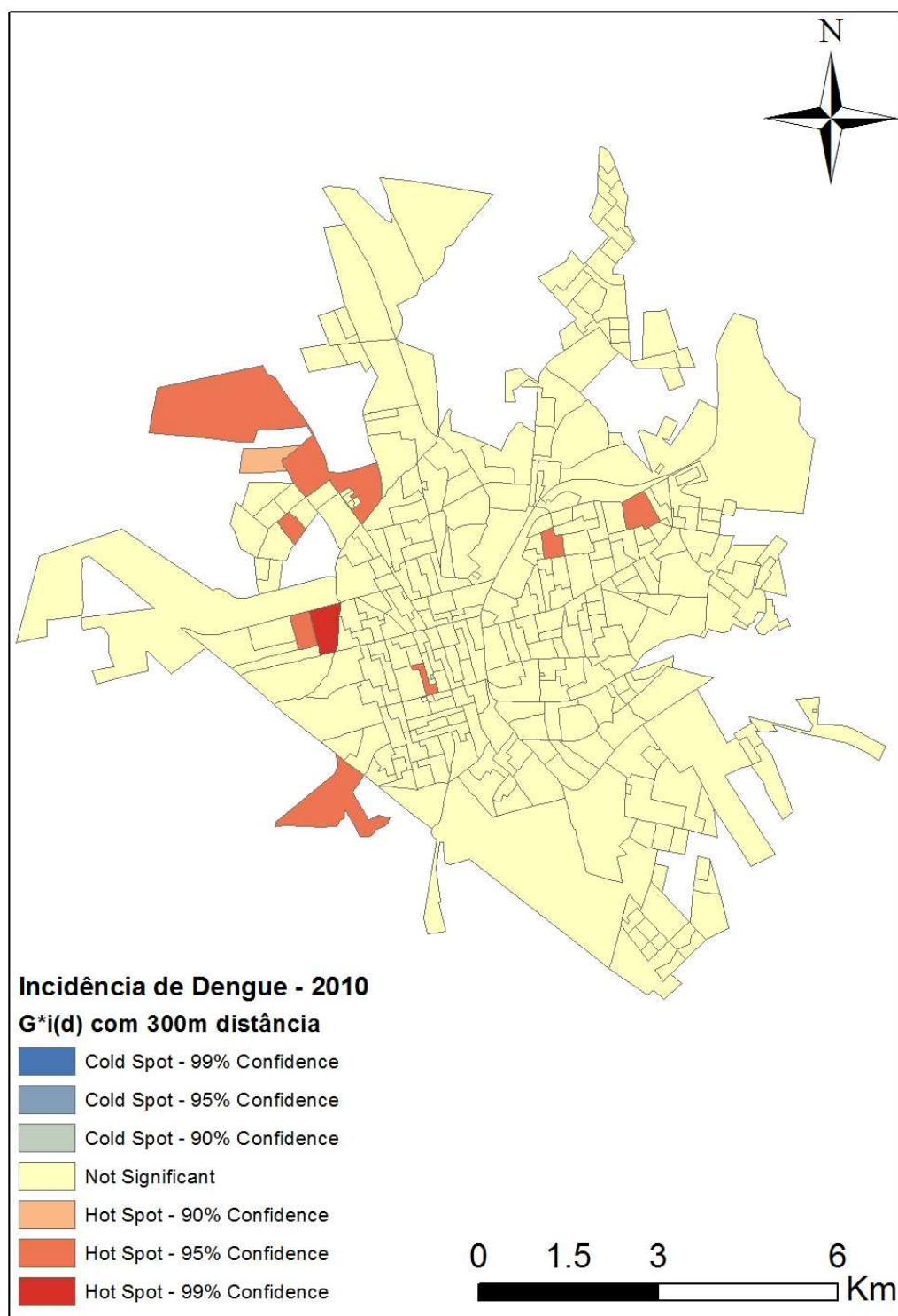


Figura 35: Mapa dos agrupamentos locais de incidência de dengue segundo valor G_i^* em Araraquara/SP, 2010.

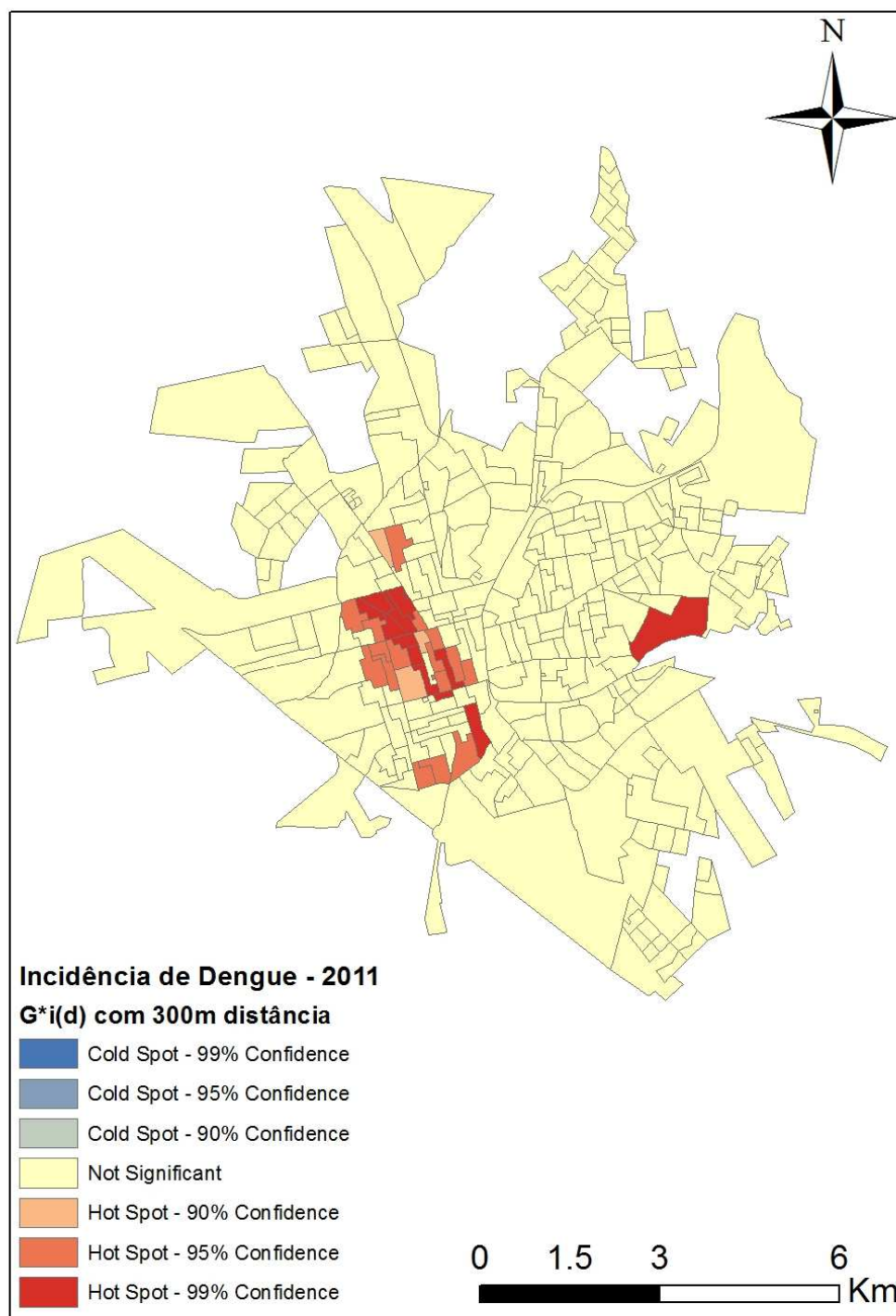


Figura 36: Mapa dos agrupamentos locais de incidência de dengue segundo valor G_i^* em Araraquara/SP, 2011.

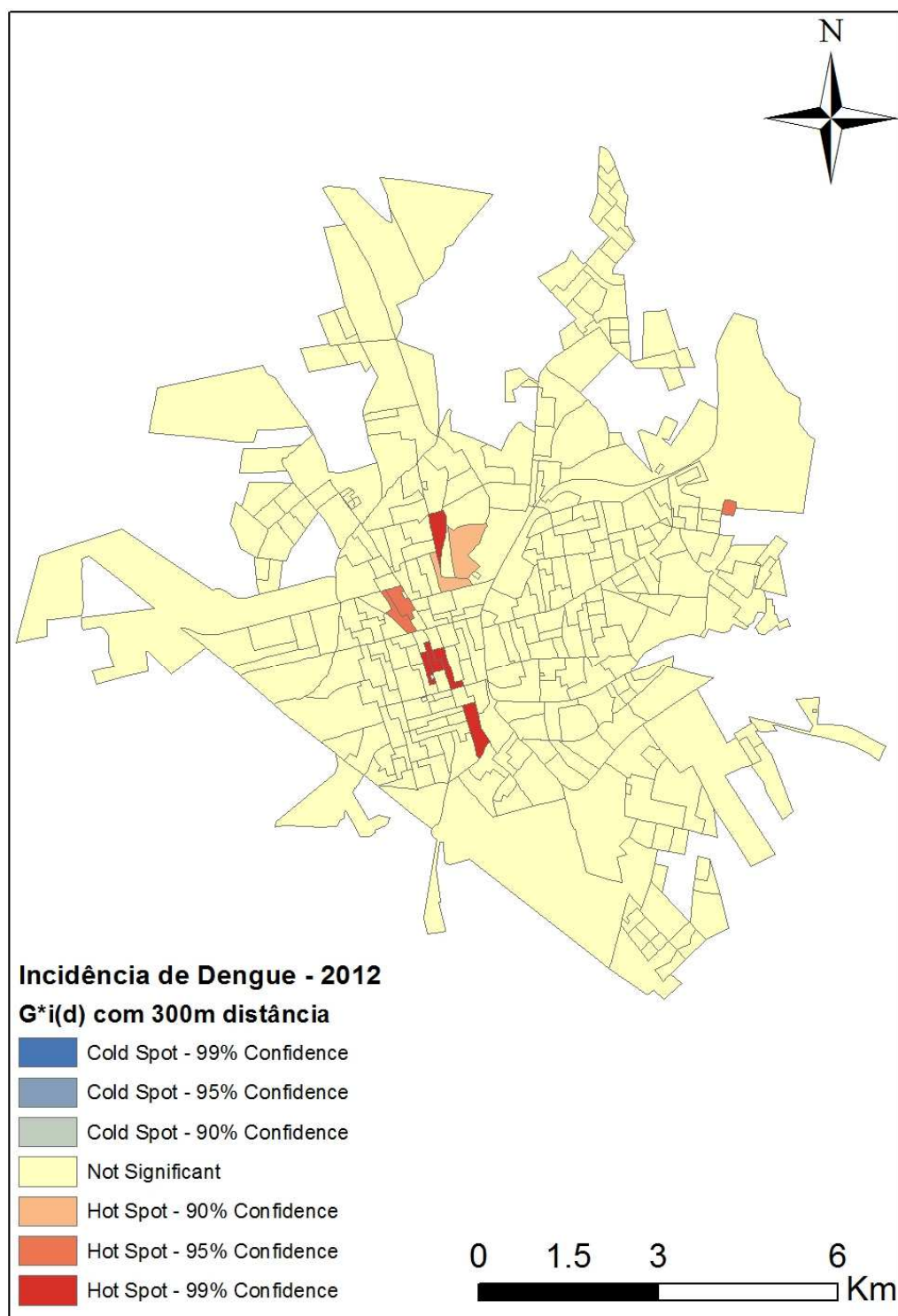


Figura 37: Mapa dos agrupamentos locais de incidência de dengue segundo valor G_i^* em Araraquara/SP, 2012.

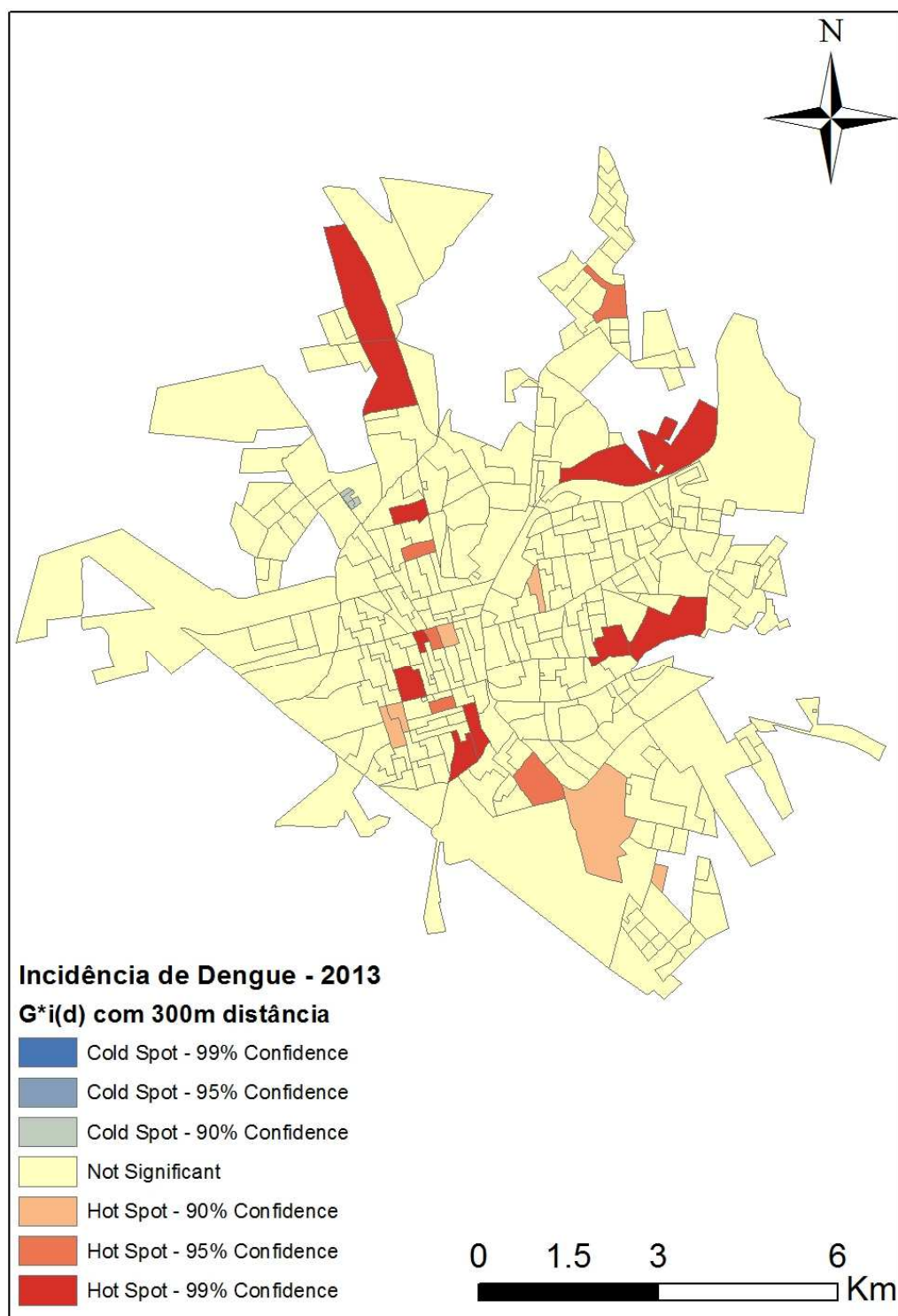


Figura 38: Mapa dos agrupamentos locais de incidência de dengue segundo valor G_i^* em Araraquara/SP, 2013.

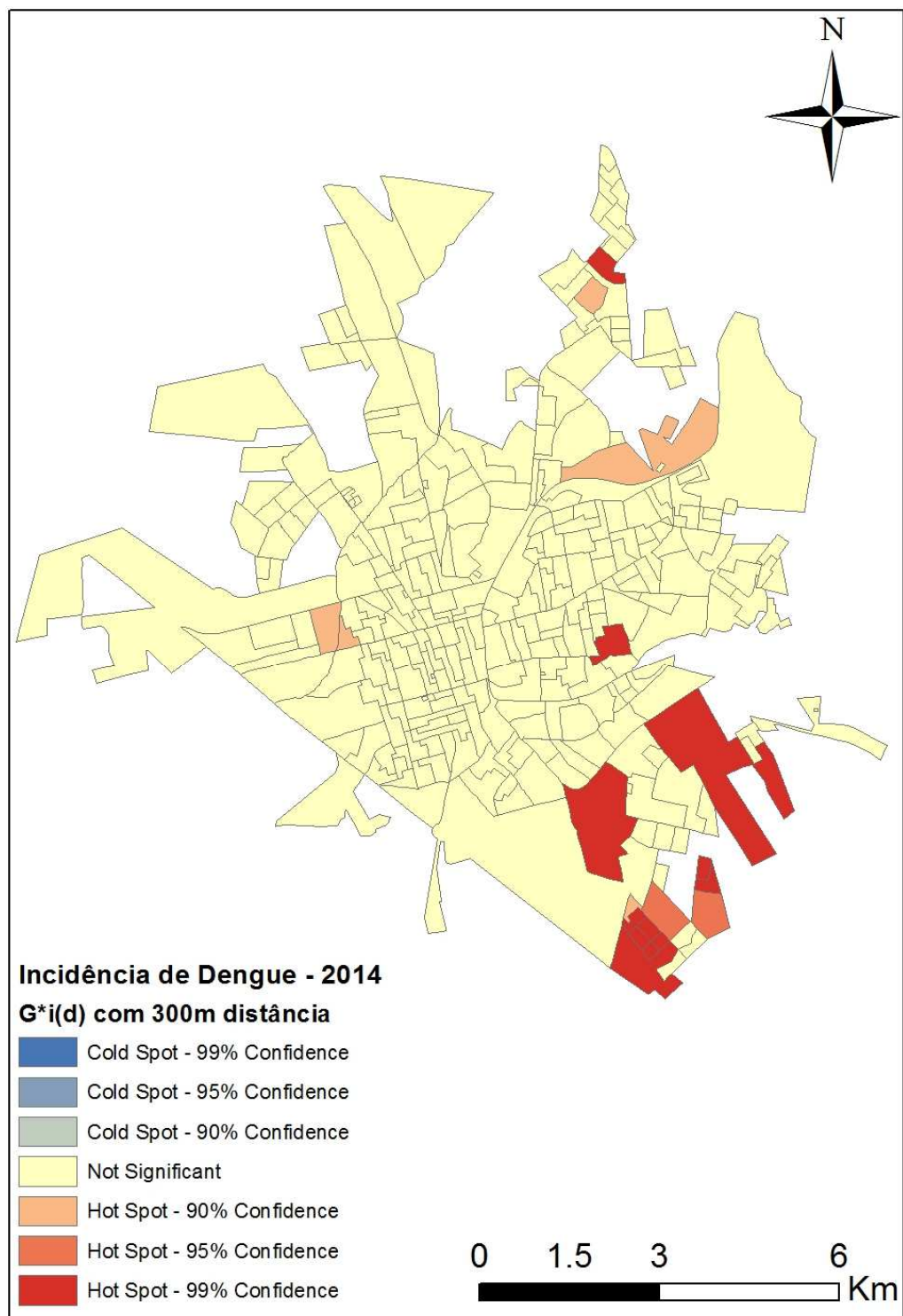


Figura 39: Mapa dos agrupamentos locais de incidência de dengue segundo valor G_i^* em Araraquara/SP, 2014.

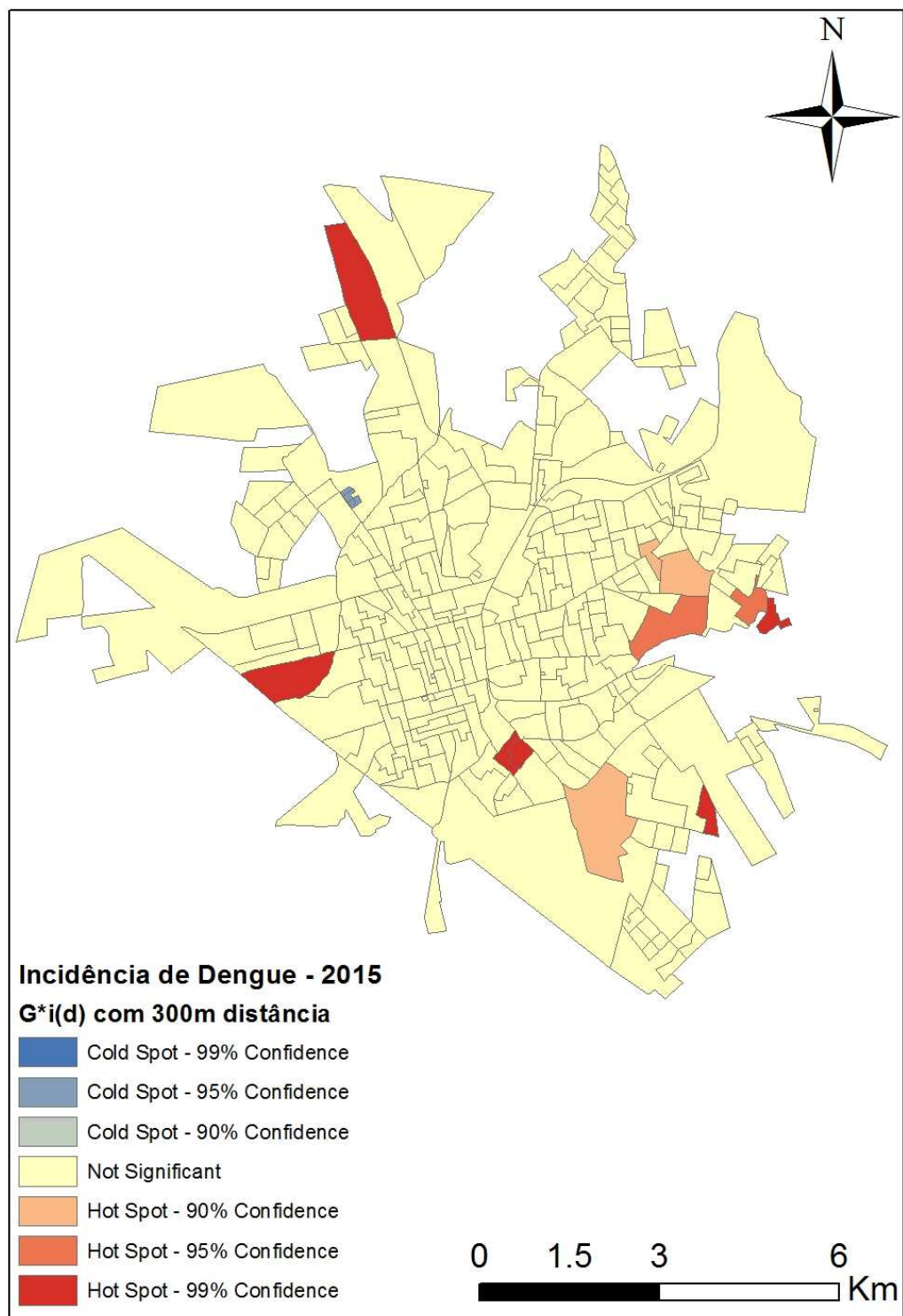


Figura 40: Mapa dos agrupamentos locais de incidência de dengue segundo valor G_i^* em Araraquara/SP, 2015.

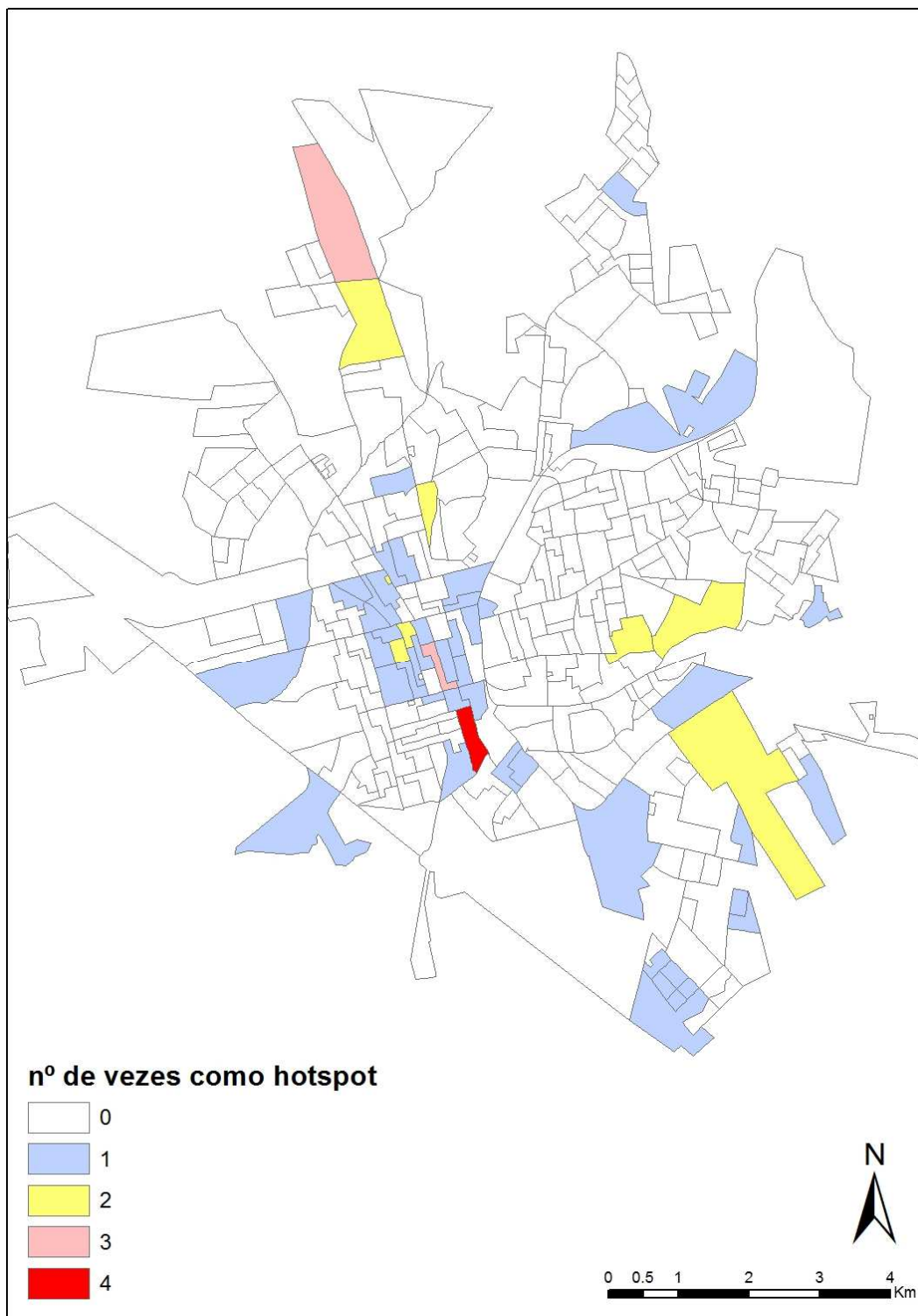


Figura 41: Número de vezes que um setor foi considerado *hotspot* para incidência de dengue em Araraquara/SP entre 2008 e 2015.

4.5 Relação entre variáveis socioeconômicas, demográficas e ambientais com incidência de dengue

Dentre todos os anos avaliados, o de 2015 foi utilizado para o estudo de levantamento das possíveis variáveis explicativas para a incidência de dengue em Araraquara. Esse ano apresentou a maior incidência e o menor número de setores censitários sem incidência, sendo que apenas 20 setores apresentaram incidência igual a zero.

Para as 17 variáveis independentes elencadas inicialmente como possíveis fatores explicativos da taxa de incidência, foi obtida uma matriz de correlação (Tabela 4) para testar a colinearidade entre elas. Foram excluídas da análise, por colinearidade, as seguintes: S1 (Valor do rendimento médio mensal das pessoas responsáveis pelo domicílio), S2 (Domicílio sem morador do sexo feminino), S6 (Domicílios com rendimento mensal até $\frac{1}{2}$ salário mínimo), S7 (Domicílios com rendimento mensal de $\frac{1}{2}$ a 1 salário mínimo), S8 (Domicílios com rendimento mensal de 1 a 2 salários mínimos), S9 (Domicílios sem rendimento mensal), A3 (Domicílios com lixo coletado) e D1 (Domicílios com 5 ou mais moradores).

Tabela 4: Matriz de correlação entre variáveis independentes.

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	A1	A2	A3	D1	D2	D3
S1	1.00	0.03	-0.10	0.97	-0.05	-0.46	-0.51	-0.32	0.00	-0.18	0.90	-0.09	0.00	-0.09	-0.38	-0.04	-0.37
S2	0.03	1.00	0.54	0.02	0.64	0.34	0.39	0.51	0.24	0.27	0.05	0.65	0.08	0.66	0.37	0.23	0.14
S3	-0.10	0.54	1.00	-0.05	0.77	0.48	0.59	0.68	0.20	0.67	-0.11	0.77	0.07	0.78	0.53	0.18	0.23
S4	0.97	0.02	-0.05	1.00	-0.02	-0.46	-0.49	-0.27	-0.06	-0.16	0.89	-0.06	0.00	-0.06	-0.36	-0.08	-0.37
S5	-0.05	0.64	0.77	-0.02	1.00	0.57	0.72	0.87	0.18	0.41	-0.07	0.99	0.08	0.99	0.72	0.06	0.38
S6	-0.46	0.34	0.48	-0.46	0.57	1.00	0.89	0.48	0.23	0.45	-0.45	0.63	0.12	0.63	0.89	0.17	0.62
S7	-0.51	0.39	0.59	-0.49	0.72	0.89	1.00	0.71	0.15	0.44	-0.48	0.76	0.11	0.77	0.92	0.14	0.62
S8	-0.32	0.51	0.68	-0.27	0.87	0.48	0.71	1.00	0.02	0.33	-0.29	0.87	0.03	0.87	0.66	0.04	0.39
S9	0.00	0.24	0.20	-0.06	0.18	0.23	0.15	0.02	1.00	0.61	-0.10	0.19	0.04	0.20	0.20	0.16	0.08
S10	-0.18	0.27	0.67	-0.16	0.41	0.45	0.44	0.33	0.61	1.00	-0.30	0.43	0.06	0.43	0.44	0.24	0.25
S11	0.90	0.05	-0.11	0.89	-0.07	-0.45	-0.48	-0.29	-0.10	-0.30	1.00	-0.10	-0.02	-0.10	-0.39	-0.10	-0.40
A1	-0.09	0.65	0.77	-0.06	0.99	0.63	0.76	0.87	0.19	0.43	-0.10	1.00	0.09	0.99	0.77	0.07	0.40
A2	0.00	0.08	0.07	0.00	0.08	0.12	0.11	0.03	0.04	0.06	-0.02	0.09	1.00	0.09	0.11	-0.01	0.04
A3	-0.09	0.66	0.78	-0.06	0.99	0.63	0.77	0.87	0.20	0.43	-0.10	0.99	0.09	1.00	0.77	0.07	0.41
D1	-0.38	0.37	0.53	-0.36	0.72	0.89	0.92	0.66	0.20	0.44	-0.39	0.77	0.11	0.77	1.00	0.06	0.56
D2	-0.04	0.23	0.18	-0.08	0.06	0.17	0.14	0.04	0.16	0.24	-0.10	0.07	-0.01	0.07	0.06	1.00	0.35
D3	-0.37	0.14	0.23	-0.37	0.38	0.62	0.62	0.39	0.08	0.25	-0.40	0.40	0.04	0.41	0.56	0.35	1.00

Avaliou-se o modelo dos mínimos quadrados (OLS), utilizando-se todas as variáveis restantes não colineares: S3 (Pessoas responsáveis do sexo feminino), S4 (Renda média dos domicílios), S5 (Pessoas responsáveis alfabetizadas), S10 (Pessoas responsáveis sem rendimento mensal), S11 (Rendimento médio das mulheres responsáveis), A1 (Domicílios com abastecimento de água da rede geral), A2 (Domicílios com abastecimento de água de chuva armazenada em cisterna), D2 (Proporção de mulheres responsáveis pelo domicílio com menos de 30 anos) e D3 (Proporção de crianças de 0 a 5 anos na população). Este modelo foi significativo ($p=0,001$) com coeficiente de explicação (R^2 ajustado) de 0,083.

Neste modelo, a normalidade e a heteroscedasticidade dos resíduos testadas pelo índice Global de Moran ($p=0,000$) não mostraram distribuição normal e por esse motivo foi necessário levar em conta a dependência espacial na análise de regressão. Para tanto, foram testados os modelos do erro espacial (ERROR) e da defasagem espacial (LAG), e comparados os valores de AIC e coeficiente de explicação para a seleção do melhor modelo a ser testado. Os resultados das comparações entre eles são mostrados na tabela 5.

Tabela 5: Resultados dos modelos de regressão dos mínimos quadrados, erro espacial e defasagem espacial para incidência de dengue em Araraquara/SP no ano de 2015.

MODELO	R^2	AIC	Δ AIC
OLS	0,08	5808,17	15,28
ERROR	0,06	5798,22	5,33
LAG	0,11	5792,89	0

Δ AIC: valor de AIC de um modelo subtraído do menor valor de AIC dentre os modelos comparados.

Verificou-se que o modelo de menor AIC e maior poder explicativo foi o da defasagem espacial. Diante desse resultado, três novos modelos de defasagem foram testados. No modelo 1, entraram todas as variáveis não colineares e o modelo mostrou-se significativo, com valor de AIC=5792,89 e poder explicativo de $R^2=0,114$. As variáveis que apresentaram valor de $p \leq 0,20$ são apresentadas na tabela 6.

Tabela 6: Modelo 1 de defasagem espacial para a incidência de dengue, Araraquara/SP, 2015.

Variável Explicativa	Coefficiente de Regressão	Erro padrão	Valor de p
RHO	0,06	0,012	0,00002
Intercepto	1357,20	662,02	0,040
S3	-11,14	7,92	0,159
S5	-23,05	15,86	0,146
S10	20,17	12,87	0,117
D3	225,52	74,34	0,002

Nos demais modelos, as variáveis foram retiradas uma a uma, pelo critério de maior valor de p . Dessa forma, no modelo 2 entraram as variáveis S5, S10 e D3. O modelo mostrou-se significativo e apresentou $AIC=5787,07$ e $R^2=0,092$. Somente as variáveis que apresentaram a significância de $p \leq 0,05$ foram mantidas no próximo modelo. O resultado desta análise é apresentado na tabela 7.

Tabela 7: Modelo 2 de defasagem espacial para incidência de dengue, Araraquara/SP, 2015.

Variável Explicativa	Coefficiente de Regressão	Erro padrão	Valor de p
RHO	0,63	0,012	0,0
Intercepto	1560,54	501,41	0,0018
D3	247,14	61,62	0,00006
S5	-6,13	2,23	0,0058
S10	11,99	9,43	0,20

No modelo 3, foi retirada a variável S10 e mantidas as S5 e D3. Mais uma vez o modelo foi significativo, com $AIC=5786,68$ e $R^2=0,086$. As duas variáveis mantiveram a significância ($p \leq 0,05$) e o teste de autocorrelação do resíduo mostrou-se não significativo

(Lagrange Multiplier Test $p=0,47$), apontando para a hipótese de não existência de dependência espacial entre os resíduos (Tabela 8).

Por ter apresentado o menor valor de AIC e mantido a significância das variáveis, este foi considerado o modelo final. A variável proporção de criança de 0 a 5 anos na população mostrou-se diretamente associada à incidência de dengue, enquanto a variável pessoas responsáveis alfabetizadas mostrou-se inversamente associada, isto é, de uma forma geral, quanto mais alfabetizados os responsáveis em um setor censitário, menor foi a incidência de dengue naquele setor.

A representação geográfica da incidência bruta de dengue e da situação dos setores censitários em relação às variáveis Proporção de crianças de 0 a 5 anos na população (D3) e Pessoas responsáveis alfabetizadas (S5) é mostrada na figura 42.

Tabela 8: Modelo 3 de defasagem espacial para incidência de dengue, Araraquara/SP, 2015.

Variável Explicativa	Coefficiente de Regressão	Erro padrão	Valor de p
RHO	0,064	0,012	0,0
Intercepto	1530,71	503,65	0,002
D3	256,08	61,37	0,0003
S5	-5,16	2,08	0,0133

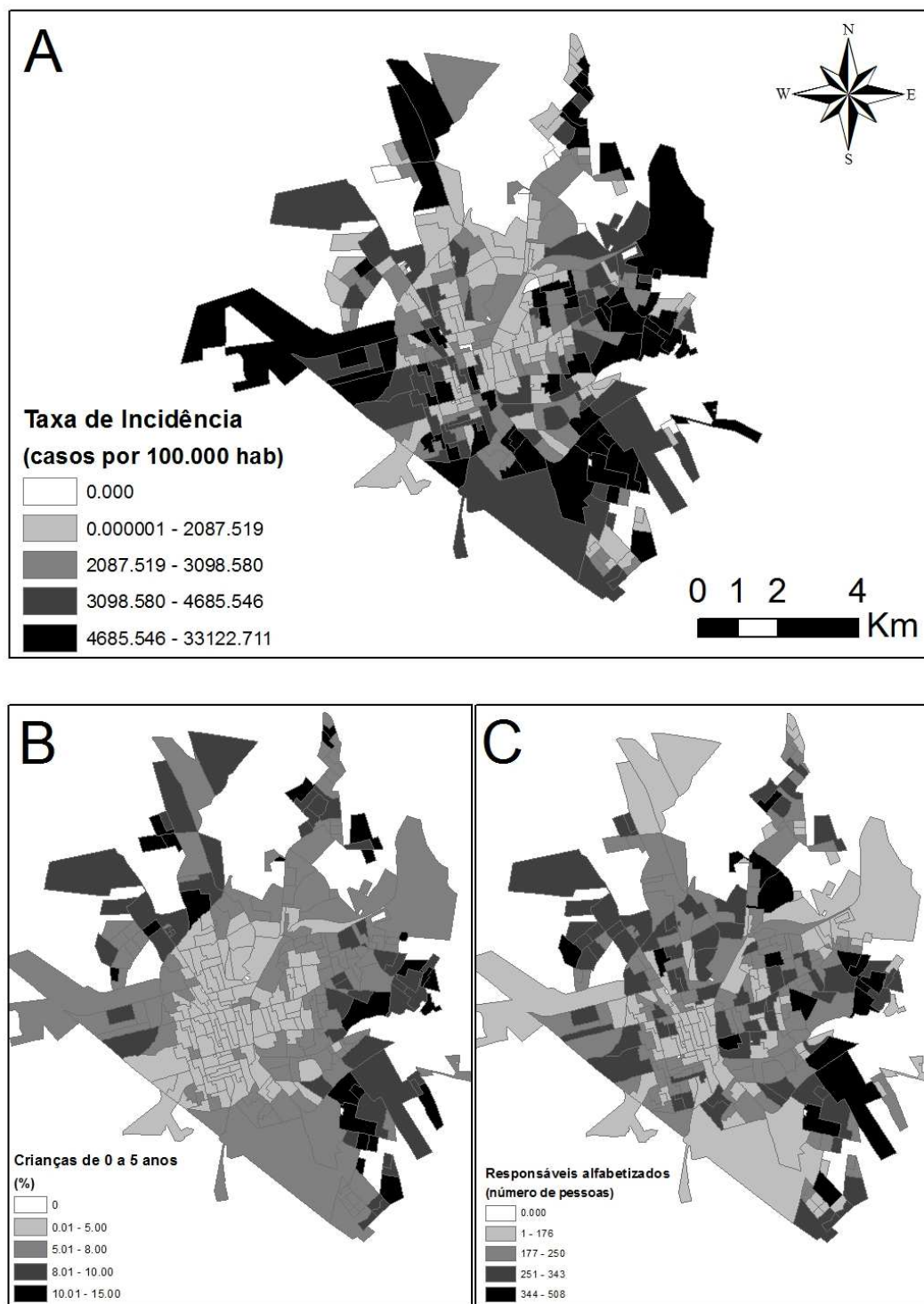


Figura 42: Taxas de incidência de dengue nos setores censitários urbanos (A); proporção de crianças de 0 a 5 anos na população (B); número de pessoas responsáveis alfabetizadas (C) por setor censitário utilizados na análise de regressão. Araraquara/SP, 2015.

5. Discussão

A primeira grande epidemia de dengue no estado de São Paulo ocorreu em 1990, e teve como consequência a circulação viral em grande parte do estado (Azevedo et al., 2011). Apesar de Araraquara ter a presença de *Ae. aegypti* detectada desde 1986, a primeira epidemia de dengue na cidade, em 2008, ocorreu tardiamente, quando comparada a cidades de médio porte próximas, como Ribeirão Preto (Hino et al., 2010), situada a 93 km e São José do Rio Preto, a 170 km, onde as primeiras epidemias datam do ano de 1990.

O aumento no número de casos em Araraquara em 2008 pode estar relacionado com a introdução do sorotipo 3 no ano de 2007. Diferentemente do que acontecia no Brasil e no estado de São Paulo, em que o DENV-3 circulava desde 2001 (Nogueira et al., 2005; Vilabona-Arenas et al., 2013), essa introdução tardia pode ter favorecido essa epidemia, uma vez que a população estaria susceptível ao sorotipo. Os primeiros casos graves apareceram em 2010, quando foi identificada a circulação concomitante dos DENV-1 e 2, o que novamente pode ter influenciado a epidemia seguinte, no ano de 2011.

Um aspecto relevante diz respeito ao aumento no número de meses com casos de dengue ao longo dos anos, isto é, nos períodos considerados interepidêmicos. Tal aspecto possibilitou a caracterização do processo de endemização da dengue na cidade. Esse processo se refere à ocorrência de casos durante todos os meses do ano, não havendo a necessidade de introdutores para sua manutenção. Segundo Mondini et al. (2005), a endemização permite a continuidade da transmissão viral, uma vez que a ocorrência da dengue no verão anterior garante a ocorrência no verão seguinte.

As grandes epidemias ocorridas em Araraquara foram seguidas por epidemias em municípios vizinhos como Matão, Rincão, Motuca e Américo Brasiliense (CVE, 2016). Isso reforça seu papel como polo disseminador e/ou receptor da dengue, pois, além de ser a cidade mais populosa da microrregião (IBGE, 2016), conta com forte setor econômico, como comércio e educação, o que proporciona intensa circulação de pessoas na cidade. Roseghini et al. (2011) mostraram que fatores socioeconômicos favorecem o fluxo de pessoas das cidades menores para maiores, tanto na busca por melhores serviços de saúde como também por maior disponibilidade de posições de emprego e opções diferenciadas de consumo. Este movimento da população poderia desempenhar importante papel na

circulação de vírus e na conseqüente ocorrência de uma epidemia. Essa relação ainda é pouco conhecida e merece um estudo aprofundado.

Araraquara vem apresentando aumento no número e gravidade dos casos e óbitos. Paixão et al. (2015) mostraram que o risco de morte em decorrência da dengue aumentou significativamente entre 2000 e 2011 em todas as regiões do Brasil. Estudo conduzido no estado do Amazonas indicou que 88% das mortes confirmadas por dengue já haviam sido identificadas pelos serviços de saúde como casos graves e que uma maior atenção aos sinais de dengue poderia contribuir para reduzir a mortalidade da doença (Pinto et al., 2016). Nesse sentido, outro estudo recente evidenciou que o diagnóstico precoce da dengue e o tratamento imediato de casos graves podem reduzir a gravidade e mortalidade da doença (Wilder-Smith, 2016).

Nesse trabalho, os casos graves e óbitos não foram particularmente investigados, mas identificou-se que a faixa etária mais acometida por dengue no período estudado foi entre 20 e 59 anos, que corresponde à população economicamente ativa que trabalha ou estuda durante o dia. Mulheres apresentaram uma pequena diferença na distribuição de casos, sendo mais acometidas que os homens. Em estudo realizado em São José do Rio Preto, observou-se que a faixa etária de pessoas acometidas foi semelhante ao encontrado em Araraquara, e a incidência foi maior no feminino (Scandar et al., 2005). A constatação de que as mulheres são mais acometidas em algumas regiões pode estar relacionado ao fato de que costumam procurar mais assistência médica do que os homens, o que pode representar um viés nas comparações entre as taxas (Cavalcante et al., 2011).

As taxas de incidência em Araraquara apresentaram comportamento sazonal, aumentando após a elevação dos níveis de infestação, que, por sua vez, acompanharam o aumento da pluviosidade. A maior ocorrência de casos no período de março a maio mostrou-se associada à precipitação nos meses de janeiro e março, indicando um padrão onde a chuva em um mês provoca um aumento no número de casos nos dois meses subsequentes. A alta precipitação influencia o número de sítios de oviposição do mosquito (Viana e Ignoti, 2013) e proporciona um aumento na infestação, que foi comprovado pela análise das curvas. Um padrão semelhante ao de Araraquara, em que a pluviometria foi associada à incidência de dengue, foi encontrado em diversos estudos (Dibo et al., 2008; Johansson et al., 2009; Minh An et al., 2014; Monteiro et al., 2014;

Ribeiro et al., 2006; Teixeira e Cruz, 2011) e tais resultados são úteis para o desenvolvimento de políticas para controle e prevenção da dengue.

A relação entre temperatura e infestação pareceu não ter influência nas taxas. Em geral, o verão e o inverno apresentaram temperaturas médias elevadas, que são adequadas para a proliferação do vetor. Um estudo na cidade de São Paulo mostrou que dentre todas as variáveis climáticas analisadas, a incidência de dengue foi mais afetada pela temperatura (Azevedo et al., 2011). O achado foi consistente com estudos que mostraram que o aumento na temperatura influenciou a dinâmica das populações de *Ae. aegypti* e, conseqüentemente, a transmissão do vírus da dengue (Barbazan et al., 2010; Richardson et al., 2011).

Segundo Viana e Ignotti (2013), os fatores meteorológicos como temperatura, umidade e pluviosidade influenciam a dinâmica do vetor e os picos das epidemias de dengue no Brasil. A pluviosidade e a temperatura elevadas favorecem o aumento do número de criadouros e casos de dengue. Em períodos secos e de baixas temperaturas, há uma diminuição no número de vetores, mas não é suficiente para cessar a transmissão da doença. O comportamento hematofágico do vetor ocorre por todo ano. Horta et al. (2014) mostraram que modelos baseados em variáveis climáticas que levam em conta o intervalo de tempo entre pluviosidade, temperatura e dengue podem ser úteis em programas de controle de dengue em países tropicais.

Vários métodos estatísticos têm sido propostos para examinar se os padrões de distribuição espacial das taxas de doenças ocorrem por acaso ou se a variação da distribuição é devida a fatores de risco relacionados. Por meio de diferentes abordagens de metodologia espacial, foi possível observar a capacidade de síntese e de visualização cartográfica desses indicadores em Araraquara.

Neste estudo, os casos de dengue foram mapeados usando diferentes abordagens, tais como mapas de incidência bruta e de autocorrelação espacial local, para a identificação de padrões espaciais e de áreas geográficas com taxas significativamente maiores que outras. Os mapas de casos e de incidências mostraram a evolução da dengue em Araraquara e como se deu a dispersão dos casos ao longo dos anos.

O índice Global de Moran informa a autocorrelação espacial entre as taxas de incidência apresentadas pelos polígonos em estudo. Em Araraquara, verificou-se que o índice foi significativo em todos os anos, com exceção de 2009. Dada a autocorrelação

positiva, em que os valores tendem a serem parecidos entre as áreas vizinhas, verificou-se que houve conexão entre os casos da cidade, com uma forte relação entre os setores mais próximos. Tobler resumiu um componente-chave que afeta qualquer análise de dados referenciados espacialmente por meio de sua primeira lei de geografia, amplamente citada e parafraseada: "Tudo está relacionado a tudo, mas coisas próximas estão mais relacionadas do que coisas distantes" (Tobler, 1970). Esta lei define sucintamente a noção estatística de autocorrelação espacial positiva, na qual os pares de observações mais próximas assemelham-se mais do que aqueles mais afastados (Waller, 2004).

Resultados similares, onde variação espacial de dengue foi significativa, foram encontrados no Vietnã. Os pesquisadores concluíram que a dengue apresentou alta correlação espacial em três períodos diferentes (Toan et al., 2013). Carvalho et al. (2014) também encontraram o mesmo resultado na cidade de Cruzeiro-São Paulo, onde foi possível identificar um padrão espaço-temporal nas epidemias de dengue ocorridas em 2006 e 2011. Eles concluíram que a utilização dessas ferramentas permite identificar áreas de risco que merecem intensificação e/ou priorização de medidas de controle.

Os resultados da função K em Araraquara, são condizentes com os resultados do índice Global de Moran. Ele foi aplicado para determinar a distância total em que os casos apareceram agrupados em toda região urbana de Araraquara. A exceção ficou com 2009, em que não houve identificação de aglomerados de casos. Essa técnica tem sido utilizada em vários estudos e seus resultados são condizentes e associados a outras técnicas de análise de aglomerados espaciais. São encontrados na literatura diversos trabalhos que visam a quantificação da dimensão espaço-temporal da transmissão da dengue e outras doenças. Vazquez-Prokopec et al. (2010) por exemplo, descreveram os padrões de introdução e espalhamento da dengue em Cairns na Austrália; seus resultados geraram uma série de recomendações para ajudar a conter futuras epidemias aos gestores responsáveis pela vigilância viral e vetorial da cidade.

As estatísticas espaciais locais colocam-se como técnicas importantes por sua capacidade de inferir padrões locais e globais da distribuição espacial das variáveis georreferenciadas. A capacidade de detectar agrupamentos significativos de amostras de valores próximos em torno de cada localização permite identificar os pontos onde algumas características predominam (Pfeiffer et al., 2008). Os padrões espaciais apontados pelos dois indicadores testados (Moran Local e Getis) revelaram regimes

espaciais distintos ao longo dos anos. No entanto, para cada ano, ambos indicadores apontaram padrões semelhantes, validando a utilização das duas técnicas, já que, utilizadas em conjunto, propiciam uma visão mais abrangente da situação em estudo.

O mapa dos índices G_i^* é uma ferramenta interessante pela simplicidade de construção e interpretação, além de ser uma maneira direta de se avaliar o comportamento global das variáveis sobre o espaço. Aglomerados de casos foram identificados tanto em regiões populosas quanto em regiões com menos habitantes, impossibilitando uma associação direta como encontrado por Carvalho et al. (2014) e Jefoo et al. (2011), em que a distribuição espacial da dengue foi aglomerada em centros de alta densidade populacional. É compreensível que locais com maior densidade populacional possam ter maior incidência de dengue, no entanto, deve-se avaliar a relação espacial entre a transmissão da dengue e outras variáveis, como o nível de imunidade da população, a eficácia das medidas de controle, o grau de infestação pelo vetor, os hábitos e atitudes da população, entre outras (Teixeira et al., 2005). Pakhare et al. (2016) mostraram que os *hotspots* são potencialmente causados pela introdução de um novo sorotipo e grande oferta de criadouros dos vetores devido à falta de abastecimento regular de água canalizada em algumas áreas.

O estudo em Araraquara mostrou que a distribuição espacial de casos de dengue foi significativamente agrupada e identificou *hotspots* de dengue em todos os anos estudados. A análise da persistência de *hotspots* ao longo do tempo mostrou que um mesmo setor se repetiu apenas quatro vezes em oito anos. Isso mostra que os aglomerados de casos de dengue foram diversos e dispersos no período estudado, não mostrando nenhum padrão aparente onde uma região (setor censitário) tenha sido sempre o epicentro da epidemia. No entanto, setores que persistiram como *hotspots* merecem estudo aprofundado, já que algumas características destes locais poderiam ser indicativas de fator de risco para as altas taxas de dengue. No mais, setores que se mostraram aglomerados são as áreas com maior atividade de dengue e merecem atenção do setor público. A adoção dessa abordagem de *hotspot* identificou claramente essas áreas e, poderia ser introduzida como medida de vigilância para a análise da dispersão e disseminação de doenças infecciosas como a dengue.

Estudo realizado na Guiana Francesa detectou aglomerados de casos de dengue e mostrou que os *hotspots* podem ser úteis na elaboração de estratégias mais efetivas de

vigilância (Tran et al., 2004). Pastrana et al. (2014) concluíram que o desenvolvimento e validação de ferramentas que auxiliem na identificação de populações em risco e áreas prioritárias são essenciais para melhorar a eficiência dos programas de controle da dengue. Nesse contexto, o desenvolvimento e o domínio das técnicas de geoestatística e análise espacial são essenciais e devem fazer parte de um sistema de vigilância da saúde, de forma obrigatória, para que a dengue, assim como outras doenças, deixe de representar problemas significativos e graves. Estudo realizado na Índia também reiterou a importância da análise espacial por SIG para a compreensão da disseminação do surto e identificação de *hotspots* ou epicentros de epidemias. As intervenções de saúde pública, durante o surto, precisam ser planejadas e executadas com rigor em áreas prioritárias e que necessitam de atenção imediata (Pakhare et al., 2016).

Estudos já relataram que áreas vizinhas em uma mesma região geralmente compartilham do mesmo estilo de vida e características ambientais; essas características podem resultar em associações positivas ou negativas com a ocorrência da dengue nessa mesma vizinhança (Dietz, 2002; Reiter et al., 2003). Além disso, o efeito em áreas vizinhas pode ser explicado pela similaridade no comportamento humano, além de padrões e interações sociais (Mondini e Chiaravalloti-Neto, 2008; Kan et al., 2008).

O baixo nível socioeconômico de uma região tem sido observado em vários contextos como um impulso na transmissão da dengue, isto é, a doença provavelmente será maior em populações mais vulneráveis (Reiter et al., 2003; Costa et al. 2013) e/ou moradores de favelas urbanas (Kikuti et al., 2015). Neste trabalho, a análise de regressão espacial apontou duas variáveis associadas com a incidência de dengue, sendo uma demográfica e outra socioeconômica. A proporção de crianças de zero a cinco anos na população foi uma delas e trata-se de um indicador social de pobreza. Estudo realizado em São José do Rio Preto encontrou um padrão semelhante em um dos períodos estudados, no qual o número de moradores por residência foi uma variável importante associada com a alta incidência da doença (Mondini e Chiaravalloti-Neto, 2008). A densidade populacional também foi apontada como contribuinte para a ocorrência da dengue no Rio de Janeiro e em duas cidades no México (Almeida et al., 2009; Reyes-Castro et al., 2017). Kikuti et al. (2015) também encontraram que o menor nível socioeconômico de uma região foi associado com o risco de dengue, indicando que em comunidades de favelas com altos níveis de pobreza, fatores associados ao gradiente

social influenciam a transmissão. No entanto, essa característica é particular e depende da realidade de cada região ou município, já que outros estudos mostram resultados inversos, isto é, vilas com famílias menores mostraram-se mais vulneráveis à dengue (Tipayamongkholgul e Lisakulruk, 2011).

A outra variável associada com a incidência de dengue em Araraquara foi o número de pessoas alfabetizadas responsáveis pelo domicílio. Essa condição foi inversamente associada com a ocorrência de dengue nos setores, ou seja, quanto maior o número de pessoas alfabetizadas, menor foi a incidência de dengue. Essa característica indicativa de melhor condição social, já foi diretamente associada com alto risco de incidência em diversos estudos (Almeida et al., 2007; Barcellos et al., 2005; Vasconcelos et al., 1999). Mais uma vez, os resultados dependem das especificações de cada região de estudo, tais como nível de susceptibilidade da população, implementação de medidas de controle do vetor, padrões de movimento da população, bem como diferenças na unidade espacial ou nas variáveis socioeconômicas consideradas nas análises (Flauzino et al., 2009; Teixeira e Medronho, 2008).

Neste trabalho a análise espacial foi utilizada para prover melhor entendimento do papel das variáveis ambientais, demográficas e socioeconômicas na incidência de dengue na maior epidemia registrada em Araraquara. Os resultados encontrados podem ser utilizados pelas autoridades de saúde locais para melhorar a vigilância nas áreas de risco, afim de identificar o início da transmissão.

As principais características da vigilância epidemiológica da dengue são monitorar a densidade de infestação do vetor, detectando precocemente a ocorrência de patamares capazes de sustentar a transmissão; e monitorar a ocorrência de casos para detectar oportunamente o início dos surtos (Souza, 2016). Neste trabalho foram mostrados alguns aspectos que norteiam a ocorrência da dengue em Araraquara e que poderiam ser úteis para o desenvolvimento de estratégias de vigilância mais efetivas, resultando na adoção de medidas de controle mais adequadas para diminuir ou interromper a transmissão. Para uma vigilância eficaz é preciso o reconhecimento precoce da transmissão local, seguido de rápido e assertivo controle de vetores e outras medidas que incorporem os componentes ecológicos, entomológicos e virológicos (Honório et al., 2015).

No Brasil, as grandes epidemias causadas pelo vírus da dengue, ocorrem em função de vários fatores, como a ampla infestação dos vetores em todo território e a susceptibilidade da população, que contribui para sua disseminação (Honório et al, 2015). Outro fator importante é a demora do sistema de vigilância em reconhecer precocemente a transmissão e iniciar o controle efetivo no momento oportuno. Viennet et al. (2014) forneceram evidências de que a demora na notificação dos casos é um determinante crucial da transmissão da epidemia e sugere que pesquisas futuras devem incluir análises de áreas com altas taxas de circulação de pessoas além da incorporação de fatores demográficos, socioeconômicos e entomológicos. Como visto no caso de Araraquara, o conhecimento da epidemiologia da doença permite identificar o momento mais adequado para iniciar os programas de controle da dengue. Além disso, essas ações poderiam nortear as diretrizes para vigilância e controle dos vírus zika e chikungunya, pois são transmitidos pelo mesmo vetor e já possuem transmissão autóctone na cidade (CVE, 2016).

Esse é o primeiro trabalho sobre dengue em Araraquara e, como a maioria dos estudos epidemiológicos descritivos, apresentou algumas limitações. Entre elas a ausência de informação sobre os casos notificados antes de 2006; o fato de ter sido conduzido usando dados secundários e a falta de uma vigilância molecular com diagnóstico diferencial de sorotipos circulantes na cidade. Apesar dessas limitações, esse estudo mostrou a importância de conhecer os aspectos epidemiológicos da dengue em municípios endêmicos de médio porte (entre 150 a 250 mil habitantes), já que as ações nessas áreas podem nortear ações em municípios com características semelhantes.

Kularatne (2015) concluiu que a chave para todos os programas de prevenção é a vigilância para detectar epidemias precocemente. Nesse sentido, esse trabalho mostrou que as incidências de dengue começam a aumentar no mês de janeiro, que coincidem com os picos de chuva. Esse aumento na pluviosidade se reflete nas taxas de incidências nos meses posteriores. Esse período é um indicativo de quando iniciar as medidas de controle da doença.

Recomenda-se que, no momento em que se identifica o aumento das chuvas, deve-se realizar a busca ativa de casos e áreas infestadas pelo *Ae. aegypti*. A partir daí, sugere-se intensificar as medidas de controle do vetor nessas áreas, bem como realizar a divulgação dessas medidas para a população por meio de campanhas nas mídias e outros

meios de comunicação, alertando para os primeiros sintomas da doença. Medidas de combate aos focos de acúmulos de água, para evitar o nascimento e proliferação do mosquito, devem ser reforçadas. Além disso, alertar a classe médica para os sintomas de dengue nos meses interepidêmicos, o que auxiliaria na detecção precoce da transmissão. As autoridades em saúde também poderiam desenvolver mapas da distribuição espacial dos casos de dengue, a partir do aparecimento das primeiras notificações, utilizando os instrumentos usados neste estudo, como *hotspots* e autocorrelação espacial, para visualização e identificação de áreas prioritárias para intervenções.

Os resultados obtidos apoiam a estratégia de identificação precoce e direcionamento de esforços de intervenção em áreas com aglomerados de casos para reduzir a transmissão subsequente em uma área geográfica mais ampla. Essas ações poderiam fornecer respostas mais rápidas para a contenção da dengue, inovando a vigilância atualmente empregada, em que medidas de controle são feitas em caráter emergencial, para uma vigilância (entomológica e epidemiológica) preventiva e integrada com os sistemas de saúde já existentes. Tal inovação estaria em concordância com o guia de diretrizes para prevenção e controle da dengue da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2012), no qual estimar o risco é um passo essencial para atingir a meta de reduzir o peso desta doença.

6. Conclusões

1. A primeira epidemia de dengue atingiu a cidade de Araraquara em 2008 e a partir desse ano tornou-se endêmica.
2. O número de casos apresentou um padrão sazonal, aumentando a partir do mês de fevereiro e diminuindo a partir de maio.
3. Casos graves e óbitos em decorrência da doença ocorreram a partir de 2010.
4. A positividade dos pontos estratégicos, umidade relativa do ar e o número de casos de dengue aumentaram no primeiro ou no segundo mês após os picos de precipitação pluviométrica.
5. Ocorreu autocorrelação espacial entre os setores em todos os anos, com exceção de 2009.
6. Houve identificação de *hotspots* de dengue em todos os anos (com exceção de 2009).
7. Os indicadores locais de aglomerados, Índice Local de Moran e Estatística G_i^* , retornaram resultados similares e *clusters* aconteceram em diferentes regiões ao longo dos anos estudados.
8. A análise de regressão identificou variáveis demográficas e socioeconômicas associadas com as taxas de incidência de dengue sendo uma delas inversamente relacionada com a ocorrência de dengue.
9. As análises espacial e climática forneceram respostas rápidas sobre a ocorrência de dengue na cidade que, se utilizadas pelo poder público, otimizariam os recursos destinados ao controle da dengue, e poderiam proporcionar uma vigilância epidemiológica assertiva.

Referências

- Adalja AA, Sell TK, Bouri N, Flanco C. Lessons learned during dengue outbreaks in the United States, 2001-2011. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18(4): 608–614.
- Almeida AS, Medronho RA, Valencia LIO. Spatial analysis of dengue and the socioeconomic context of the city of Rio de Janeiro (Southeastern Brazil). *Rev Saude Publica.* 2009; 43(4): 666-673.
- Almeida MCM, Caiaffa WT, Assunção RM, Proietti FA. Spatial vulnerability to dengue in a Brazilian urban area during a 7-year surveillance. *J Urban Health.* 2007; 84(3): 334-345.
- Añez G, Rios M. Dengue in the united states of America: A worsening scenario? *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 1-13.
- Anselin L. Local Indicators of Spatial Association – LISA. *Geogr Anal.* 1995; 27(2): 93-115.
- Azevedo TS, Piovezan R, Zuben CJ, Andre IRN, Almeida D. Perfil epidemiológico da dengue no município de Rio Claro no período de 1996 a 2010. *HYGEIA, Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde.* 2011; 7(12): 19-30.
- Bailey TC. Spatial statistical methods in health. *Cad Saude Publica.* 2001; 17(5): 1083-1098.
- Barbazan P, Guiserix M, Boonyum W, Tuntaprasart W, Pontier D, Gonzalez JP. Modelling the effect of temperature on transmission of dengue. *Med Vet Entomol.* 2010; 24:66-73.
- Barcellos C, Pustai AK, Weber MA, Brito MRV. Identification of places with potential transmission of dengue fever in Porto Alegre using Geographic Information Systems. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005; 38: 246-250.
- Barcellos C, Santos SM. Colocando dados no mapa: a escolha da unidade espacial de agregação e integração de bases de dados em saúde e ambiente através do geoprocessamento. *Informe Epidemiológico do SUS.* 1997; 6(1): 21-29.
- Beigelman B. Curso Prático de Bioestatística. 5 ed. FUNPEC; 2002.
- Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature.* 2013; 496(7446): 504–7.

- Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6:e1760.
- Burnham KP, Anderson DR. Model Selection and Multimodel Inference: A Practical Information – Theoretic Approach. 2nd Ed, Springer: New York, 2002.
- Carvalho RM, Nascimento LFC. Space-time description of dengue outbreaks in Cruzeiro, São Paulo, in 2006 and 2011. *Rev Assoc Med Bras*. 2014; 60(6): 565-570.
- Casagrande EE, Jardim MC. Araraquara dos Anos 2000. Uma perspectiva a partir de Diferentes Olhares. São Paulo, Editora UNESP; 2014.
- Cavalcante WD, Vilar MAS, Vilar DA, Soares CS. Características epidemiológicas da dengue na comunidade São Januário II na cidade de Campina Grande-PB. *Rev Bras Far*. 2011; 92(4):287-294.
- Chiaravalloti-Neto F. Epidemiologia da dengue nas regiões de São José do Rio Preto e Araçatuba, São Paulo, 1990 a 1996. São Paulo, 1999. Tese (Doutorado em Epidemiologia) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.
- Consoli RAGB e Oliveira RL. Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil. Fiocruz: Rio de Janeiro, 1998.
- Costa JV, Donalisio MR, Silveira LV de A. Spatial distribution of dengue Incidence and socio-environmental conditions in Campinas, São Paulo state, Brazil, 2007. *Cad Saude Publica*. 2013; 29(8): 1522-1532.
- CVE - Centro de Vigilância Epidemiológica. [Acesso em 2016]. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/cve_dengue.html.
- CVE - Centro de Vigilância Epidemiológica. [Acesso em 2016]. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/cve_dengue.html.
- Dibo MG, Chierotti AP, Ferrari MS, Mendonça AL, Chiaravalloti-Neto F. Study of the relationship between *Aedes (Stegomyia) aegypti* egg and adult densities, dengue fever and climate in Mirassol, state of São Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2008; 103(6): 554-560.
- Dietz R. The estimation of neighbourhood effects in the social sciences: an interdisciplinary approach. *Soc Sci Res*. 2002; 31: 539-575.
- Druck S, Carvalho MS, Câmara G, Monteiro AVM. Análise Espacial de Dados Geográficos. Brasília, EMBRAPA, 2004.

- Ferreira GLC. Global dengue epidemiology trends. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2012; 54(Suppl. 18):S5–S6.
- Flauzino RF, Souza-Santos R, Barcellos C, Gracie R, Magalhães M de A, Oliveira RM, et al. Spatial heterogeneity of dengue fever in local studies, City of Niteroi, Southeastern Brazil. *Rev Saude Publica*. 2009; 43: 1035-1043.
- Governo do Estado de São Paulo. Uma potência chamada São Paulo. [Acesso em 2016]. Disponível em: http://www.saopaulo.sp.gov.br/conhecasp/principal_conheca.
- Gubler DJ. Epidemic dengue /dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in 21st century. *Trends microbiol*. 2002; 10:100-103.
- Gubler DJ. *Aedes aegypti* and *Aedes aegypti*-borne disease control in the 1990s: Top down or Bottom up. *Am J Trop Med Hyg*. 1989; 40(6): 571-578.
- Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, BuchyP, Farrar J, Gubler DJ, et al. Dengue: a continuing global threat. *Nat Rev Microbiol*. 2010; 8(12):S7–S16.
- Higa Y. Dengue Vectors and their Spatial Distribution. *Tropical Medicine and Health*. 2011; 39(4): S17–S27.
- Hino P, Santos CC, Santos MO, Cunha TN, Santos CB. Evolução temporal da dengue no município de Ribeirão Preto, São Paulo, 1994 a 2003. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2010; 15:233–238.
- Honório NA, Câmara DCP, Calvet GA, Brasil P. Chikungunya: uma arbovirose em estabelecimento e expansão no Brasil. *Cad Sade Publica*. 2015; 31(5): 906-908.
- Horta MA, Bruniera R, Ker F, Catita C, Ferreira AP. Temporal relationship between environmental factors and the occurrence of dengue fever. *Int J Environ Health Res*. 2014; 24(5):471-81.
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [Acesso em 2016]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2015/default.shtm>.
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [Acesso em 2013]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default.shtm>.
- Jefoo P, Tripathi NK, Souris M. Spatio-temporal diffusion pattern and hotspot detection of dengue in Chachoengsao Province, Thailand. *Int J Environ Res Public Health*. 2011; 8: 51-74.
- Jekel JF, Katz DL. Epidemiology, biostatistics, and preventive medicine. Philadelphia; Saunders Elsevier; 2007.

- Johansson MA, Dominici F, Glass GE. Local and global effects of climate on dengue transmission in Puerto Rico. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009; 3(2):e382.
- Kan CC, Lee PF, Wen TH, Chao DY, Wu MH, Lin NH et al. Two clustering diffusion patterns identified from the 2001-2003 dengue epidemic, Kaohsiung, Taiwan. *Am J Trop Med Hyg*. 2008; 79: 344-352.
- Khan AO, Davenhall W, Ali M, Castillo-Salgado C, Vazquez-Prokopec G, Kitron U, et al. Geographical information systems and tropical medicine. *Am J Trop Med Hyg*. 2010; 104(4): 303-318.
- Kikuti M, Cunha GM, Paploski IAD, Kasper AM, Silva MMO, Tavares AS, et al. Spatial distribution of dengue in a Brazilian urban slum setting: Role of socioeconomic gradient in disease risk. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 1-18.
- Kitron U. Risk Maps: transmission and burden of vector-borne disease. *Parasitol Today*. 2000; 16(8): 324-325.
- Kularatne SAM. Dengue fever. *BMJ*. 2015, 351:h4661.
- Lambrechts L, Failloux AB. Vector biology prospects in dengue research. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012; 107(December): 1080–1082.
- Louis VR, Phalkey R, Horstick O, RatanaWong P, Wilder-Smith A, Tozan Y, Dambach P. Modeling tools for dengue risk mapping – a systematic review. *Int J Health Geogr*. 2014; 13(50): 1-15.
- Marchand E, Prat C, Jeannin C, Lafont E, Bergmann T, Flusin O, Rizzi J, et al. Autochthonous case of dengue in France, October 2013. *Euro Surveill*. 2013; 18(October): 1–6.
- Martelli CMT, Siqueira JB Jr, Parente MP, Zara AL, Oliveira CS, Braga C, et al. Economic Impact of Dengue: Multicenter Study across Four Brazilian Regions. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9(9): 1-19.
- Messina JP, Brady OJ, Scott TW, Zou C, Pigott DM, Duda Ka, et al. Global spread of dengue virus types: mapping the 70-year history. *Trends Microbiol*. 2014; 22(3): 138-146.
- Minh An DT, Rocklöv J. Epidemiology of dengue fever in Hanoi from 2002 to 2010 and its meteorological determinants. *Glob Health Action*. 2014; 7:23074.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. 2017; 48(2).

- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis Dengue diagnóstico e manejo clínico adulto e criança 5ª edição 2016.
- Ministério Da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde; Fundação Oswaldo Cruz. Série: Capacitação e Atualização em Geoprocessamento em Saúde – Sistemas de Informações Geográficas e Análise Espacial na Saúde Pública. v. 2. 1 ed., Brasília, 2007.
- Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Série A - Normas e Manuais Técnicos. 6ª edição, Brasília – DF; 2005. p. 806.
- Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Programa Nacional de Controle da Dengue. 2002.
- Ministério da Saúde. Dengue, Instruções para Pessoal de Combate ao Vetor - Manual de Normas Técnicas. p. 75, 2001.
- Mondini A, Chiaravalloti-Neto F. Spatial correlation of Incidence of dengue with socioeconomic, demographic and environmental variables in a Brazilian city. *Sci Total Environ.* 2008; 393: 241-248.
- Mondini A, Chiaravalloti-Neto F, Gallo-Y-Sanches M, Lopes JCC. Análise Espacial da transmissão de dengue em cidade de porte médio do interior paulista. *Rev Saude Publica.* 2005; 39(3):444-451.
- Monteiro F, Carvalho J, Souto R. Distribuição dos casos notificados de dengue e dispersão do *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762) entre os anos de 2011-2012 em Macapá, Amapá, Brasil. *Entomotropica.* 2014; 29(2):95–103.
- Murray NEA, Quam MB, Wilder-Smith A. Epidemiology of dengue: Past, present and future prospects. *Clin Epidemiol.* 2013; 5: 299–309.
- Nogueira RMR, Schatzmayr HG, Filippis AMB, Santos FB, Cunha RV, Coelho JO, et al. Dengue Virus Type 3, Brazil, 2002. *Emerg Infec Dis.* 2005; 11(9): 1376-81.
- Oliveira MA, Ribeiro H, Castillo-Salgado C. Geospatial analysis applied to epidemiological studies of dengue: a systematic review. *Rev Bras Epidemiol.* 2013; 16(4): 907-917.
- OMS – Organização Mundial de Saúde. Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020. 2012.
- OMS – Organização Mundial de Saúde. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. WHO Library Cataloguing in Publication Data; 2009.

- OMS – Organização Mundial de Saúde. [Acesso em 21/012017]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
- OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde. Diretrizes relativas ao controle e à prevenção da dengue e da dengue hemorrágica nas Américas: relatório da Reunião sobre Diretrizes para a Dengue. Washington DC, 1991.
- Ord JK, Getis A. Local Spatial Autocorrelation Statistics: Distributional Issues and an Application. *Geogr Anal.* 1995; 27(4): 286-306.
- Ostefeld RS, Glass GE, Keesing F. Spatial epidemiology: an emerging (or re-emerging) discipline. *Trends Ecol Evol.* 2005; 20(5): 328-336.
- Paixão ES, Costa MCN, Rodrigues LC, Rasella D, Cardim LL, Brasileiro AC, Teixeira MGLC. Trends and factors associated with dengue mortality and fatality in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015; 48(4): 399-405.
- Pakhare A, Sabde Y, Joshi A, Jain R, Kokane A, Joshi R. A study of spatial and meteorological determinants of dengue outbreak in Bhopal City in 2014. *J Vector Borne Dis.* 2016; 53: 225-233.
- Pastrana MEO, Brito RL, Nicolino RR, Oliveira CSF, Haddad JPA. Spatial and statistical methodologies to determine the distribution of dengue in Brazilian municipalities and relate Incidence with the Health Vulnerability Index. *Spat Spatiotemporal Epidemiol.* 2014; 11: 143-151.
- Pereira MG. Epidemiologia Teoria e Prática. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro; 2012.
- Pfeiffer DU, Robinson TP, Stevenson M, Stevens KB, Rogers DJ, Clements ACA. Spatial Analysis in Epidemiology. Oxford University Press: New York, 2008.
- Pinto RC, Castro DB, Albuquerque BC, Sampaio VS, Passos RA, Costa CF, Sadahiro M, Braga JU. Mortality Predictors in Patients with Severe Dengue in the State of Amazonas, Brazil. *PLoS ONE.* 2016; 11(8): e0161884.
- Porta M. A Dictionary of Epidemiology. 5 ed. Oxford University Press; 2008.
- R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.
- Reiter P, Lathrop S, Bunning M, Biggerstaff B, Singer D, Tiwari T, et al. Texas lifestyle limits transmission of dengue virus. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9: 86-89.

- Reyes-Castro PA, Harris RB, Brown HE, Christopherson GL, Ernst KC. Spatio-temporal and neighborhood characteristics of two dengue outbreaks in two arid cities of Mexico. *Acta Trop.* 2017; 167: 174-182.
- Ribeiro AF, Marques GRAM, Voltolini JC, Condino MLF. Associação entre incidência de dengue e variáveis climáticas. *Rev Saude Publica.* 2006; 40(4):671–676.
- Richardson K, Hoffmann AA, Johnson P, Ritchie S, Kearney MR. Thermal sensitivity of *Aedes aegypti* from Australia: empirical data and prediction of effects on distribution. *J Med Entomol.* 2011; 48:914-923.
- Rolim GS, Camargo MBP, Lania DG, Moraes JFL. Classificação climática de Köppen e de Thornthwaite e sua aplicabilidade na determinação de zonas agroclimáticas para o estado de São Paulo. *Bragantia.* 2007; 66(4): 711-720.
- Roseghini WFF, Mendonça F, Ceccato P, Fernandes K. Dengue epidemics in Middle-South of Brazil: Climate constraints and some social aspects. *Rev Bras Climatol.* 2011; 9: 94-101.
- San Martín JL, Brathwaite O, Zambrano B, Solórzano JO, Bouchenooghe A, Dayan GH, Guzman MG. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality. *Am J Trop Med Hyg.* 2010; 82(1): 128-135.
- Scandar SAS, Vieira P, Junior RPC, Silva RA, Papa M, Sallum MAM. Dengue em São José do Rio Preto, Estado de São Paulo, Brasil, 1990 a 2005: fatores entomológicos, ambientais e socioeconômicos. *Bol Epidemiol Paul.* 2010; 7(81): 4-16.
- Schaffner F, Mathis A. Dengue and dengue vectors in the WHO European region: past, present, and scenarios for the future. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14: 1271–1280.
- Souza LJ. Dengue, Zika e Chikungunya – Diagnóstico, Tratamento e Prevenção. Rio de Janeiro; Rubio; 2016.
- Suaya JA, Shepard DS, Siqueira JB, Martelli CT, Lum LC, Tan LH, et al. Cost of dengue cases in eight countries in the Americas and Asia: a prospective study. *Am J Trop Med Hyg.* 2009; 80(5): 46-855.
- Sucec - Superintendência de Controle de Endemias. Normas e Orientações Técnicas para Vigilância e Controle de *Aedes aegypti*. São Paulo; 2008.
- Tami A, Grillet ME, Grobusch MP. Applying geographic information systems (GIS) to arboviral disease surveillance and control: A powerful tool. *Travel Med Infect Dis.* 2016; 14: 9- 10.

- Teixeira MG, Costa MCN, Barreto ML, Mota E. Dengue and dengue hemorrhagic fever epidemics in Brazil: what research is needed based on trends, surveillance, and control experiences? *Cad Saude Publica*. 2005; 21(5): 1307-1315.
- Teixeira TR de A, Medrono RDA. Socio-demographic factors and the dengue fever epidemic in 2002 in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2008; 24: 2160-2170.
- Teixeira TRDA, Cruz OG. Spatial modeling of dengue and socio-environmental indicators in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2011; 27(3):591–602.
- Tipayamongkholgul M, Liskulruk S. Socio-geographical factors in vulnerability to dengue in Thai villages: a spatial regression analysis. *Geospat Health*. 2011; 5(2): 191-198.
- Toan DTT, Hu W, Thai PQ, Hoat LN, Wright P, Martens P. Hot spot detection and spatio-temporal dispersion of dengue fever in Hanoi, Vietnam. *Glob Health Action*. 2013; 6: 18632.
- Tobler, W. A computer movie simulating urban growth in the Detroit region. *Econ Geogr*. 1970; 46: 234–240.
- Tran A, Deparis X, Dussart P, Morvan J, Rabarison P, Remy F, et al. Dengue spatial and temporal patterns, French Guiana, 2001. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10(4): 615-621.
- Valle D, Pimenta DN, Cunha RV. Dengue: teorias e práticas. Rio de Janeiro; Editora Fiocruz; 2015.
- Vasconcelos PFC, Lima JWO, Raposo ML, Rodrigues SG, Rosa JFST, Amorin SMC, et al. Inquérito soropidemiológico na Ilha de São Luis durante epidemia de dengue no Maranhão. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1999; 32(2): 171-179.
- Vazquez-Prokopec GM, Kitron U, Montgomery B, Horne P, Ritchie SA. Quantifying the spatial dimension of dengue virus epidemic spread within a tropical urban environment. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010; 4(12):e920.
- Viana DV, Ignotti E. A ocorrência da dengue e variações meteorológicas no Brasil: revisão sistemática. *Rev Bras Epidemiol*. 2013; 16(2): 240-56.
- Viennet E, Ritchie SA, Faddy HM, Williams CR, Harley D. Epidemiology of dengue in a high-income country: a case study in Queensland, Australia. *Paras Vectors*. 2014; 7:379.
- Villabona-Arenas CJ, Mondini A, Bosch I, Schimitt D, Calzavara-Silva CE, Zanotto PMA, Nogueira ML. Dengue Virus Type 3 Adaptive Changes during Epidemics in Sao Jose de Rio Preto, Brazil, 2006–2007. *PloS ONE*. 2013; 8(5): e63496.

- Waller LA, Gotway CA. *Applied Spatial Statistics for Public Health Data*. Wiley: New York, 2004.
- Wilder-Smith A. The elusive global burden of dengue. *Lancet Inf Dis*. 2016; 16: 629-631.
- Wilder-Smith A, Macary P. Dengue: challenges for policy makers and vaccine developers. *Curr Infect Dis Rep*. 2014; 16: 404.
- Zuur A, Ieno EM, Smith GM. *Analysing Ecological data*. 26ed. Springer: Newburth; 2007.

ANEXO 1

FACULDADES DE CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS DO
CÂMPUS DE ARARAQUARA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Distribuição Espacial da incidência de Dengue e da infestação por Aedes sp em Araraquara, São Paulo: análises retrospectiva, prospectiva e fatores condicionantes.

Pesquisador: Aline Chimello Ferreira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 21122813.0.0000.5426

Instituição Proponente: Faculdades de Ciências Farmacêuticas do Câmpus de Araraquara da UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 573.732

Data da Relatoria: 25/03/2014

Apresentação do Projeto:

Projeto bem elaborado e consistente.

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos são claros e pertinentes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Descritos corretamente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pendências anteriormente apontadas foram sanadas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram entregues

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Foi adequado o cronograma de execução da pesquisa e está adequado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rodovia Araraquara Jaú, Km 1

Bairro: Campus Universitário

CEP: 14.801-902

UF: SP **Município:** ARARAQUARA

Telefone: (16)3301-6897

E-mail: sta@fcar.unesp.br

FACULDADES DE CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS DO
CÂMPUS DE ARARAQUARA



Continuação do Parecer: 573.732

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em reunião de 25/03/2014 deste CEP o projeto de pesquisa em questão foi considerado APROVADO.

Os Relatórios Parciais deverão ser entregues em: 1) OUTUBRO de 2014, 2) ABRIL de 2015, 3) OUTUBRO de 2015 e 4) ABRIL de 2016; e o Relatório Final junto aos Termos de Consentimento Livre Esclarecido (originais e assinados em todas as folhas) deverão ser entregues em SETEMBRO de 2016.

ARARAQUARA, 28 de Março de 2014

Assinador por:
AMAURI ANTIQUERA LEITE
(Coordenador)

Endereço: Rodovia Araraquara Jaú, Km 1
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 14.801-902
UF: SP **Município:** ARARAQUARA
Telefone: (16)3301-6897 **E-mail:** sta@fcar.unesp.br

CAPÍTULO 2

Dengue em Araraquara, São Paulo: epidemiologia, clima e infestação pelo *Aedes aegypti*

Dengue fever in Araraquara, São Paulo: epidemiology, climate and *Aedes aegypti* infestation

Aline Chimello Ferreira^{a*}, Francisco Chiaravalloti Neto^b, Adriano Mondini^a

^a Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP, Rod. Araraquara Jaú, Km 1, s/n, CEP 14800-903, Araraquara-SP, Brasil. (alinechef@gmail.com;; amondini@gmail.com)

^b Faculdade de Saúde Pública – USP, Av. Dr. Arnaldo, 715, CEP 01246-904, São Paulo-SP, Brasil. (franciscochiara@usp.br)

* autor correspondente

Resumo

Objetivo: Este estudo descreve a epidemiologia da dengue em Araraquara, cidade de médio porte do estado de São Paulo, desde a ocorrência do primeiro caso importado até o ano de 2015, e verifica a relação entre casos da doença com fatores climáticos e infestação pelo vetor *Aedes aegypti*.

Métodos: Foram obtidas informações sobre os casos notificados e confirmados de dengue no período, como sorotipos circulantes, casos graves e óbitos, faixa etária, sexo, entre outras. Também foram levantadas as informações climáticas e de infestação pelo vetor. Estas variáveis foram trabalhadas descritivamente, utilizando-se medidas estatísticas tais como frequências, médias, mínimo e máximo. Calcularam-se taxas de incidência de dengue segundo mês, ano, idade e sexo, e série histórica de casos de dengue, infestação e variáveis climáticas.

Resultados: Entre 1991 e 2015, foram confirmados 16.431 casos de dengue. O maior número de notificações foi registrado em 2015 (7811 casos). De forma geral, a faixa etária com o maior número de notificações encontra-se entre 20 e 59 anos. As maiores incidências, geralmente entre março e maio, ocorreram após o aumento da pluviosidade e infestação, em janeiro.

Conclusões: Os altos níveis de infestação que aumentam com as chuvas se refletem nas taxas de incidência da doença. O trabalho deixou clara a importância de se conhecer a epidemiologia da dengue em cidades de médio porte e seus resultados podem ser estendidos para doenças como a Zika e Chikungunya (transmitidas pelo mesmo vetor e já notificadas na cidade). Também se constatou que a intensificação dos esforços de vigilâncias em períodos que precedem as epidemias poderia ser uma estratégia a ser considerada para o controle da dispersão viral.

Descritores: Doença infecciosa. Estudos Ecológicos. Indicadores Ambientais. *Aedes*. Vigilância Epidemiológica.

Abstract

Objective: We studied the epidemiology of dengue in Araraquara, a medium-sized city of São Paulo state from the first imported case to 2015, and we verified the relationship between cases and climatic factors and infestation by its vector, *Aedes aegypti*.

Methods: All information about the notified and confirmed cases in the period of the study were obtained from health system, including information regarding serotypes, severe cases and deaths, age groups, sex and others. We also studied climate aspects and *Aedes aegypti* infestation. Frequencies, means, incidence rates per month, year, age and sex were performed. Also, we showed historical series of cases, infestation and climate during eight year of occurrence.

Results: From 1991 to 2015, 16,431 dengue cases were confirmed in Araraquara. 2015 was the year with more cases (7811). People aged between 20 and 59 years were more affected. The major incidence rates occurred between march and may, after the increase in the rainfall and infestation.

Conclusion: The levels of infestation increased with the rainfall and this pattern is reflected in the disease incidence rate. This work made clear the importance of knowing dengue epidemiology in medium-sized cities and its results can be extended to diseases such as Zika and Chikungunya (both transmitted by the same vector and already notified in the city). We also showed that the intensification of surveillance efforts in periods prior to epidemics could be a strategy to be considered in viral dispersion control.

Descriptors: Infectious disease. Ecological Studies. Environmental Indicators. *Aedes*. Epidemiological Surveillance.

Introdução

A dengue é uma doença viral que se configura como um importante problema de saúde pública. Anualmente, acarreta 20 mil óbitos e 500 mil internações. Além disso, 390 milhões de pessoas são infectadas todos os anos, mas apenas 96 milhões de casos são sintomáticos.^{20,5} A doença é causada pela infecção por um dos quatro sorotipos do vírus da dengue (DENV 1-4), que são transmitidos por mosquitos do gênero *Aedes*.³⁸ No Brasil, o *Aedes aegypti* é o vetor mais importante da dengue, do zika e da chikungunya.³⁴ O vírus da família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*, circula na Ásia, África, Américas e mais recentemente na Europa.¹³

A distribuição espacial dos vetores afeta fortemente a epidemiologia da doença. Além disso, o ciclo de vida de *Ae. aegypti* é quase que completamente dependente dos ambientes criados pelos humanos e apresenta variação de acordo com as mudanças e flutuações climáticas.¹⁴ O aumento da temperatura,

variações na pluviosidade e na umidade relativa do ar favorecem o número de criadouros disponíveis e o desenvolvimento do vetor.³⁵

O número de notificações de dengue no Brasil vem aumentando drasticamente desde os anos 80. A rápida urbanização e não planejamento das cidades, condições de vida precárias, ineficiência da vigilância e do controle do vetor são alguns dos fatores relacionados à dispersão do DENV. A dengue é uma preocupação global, e as tendências são de rápida expansão da distribuição geográfica do vetor e dispersão do vírus. Além disso, a circulação contínua dos quatro sorotipos está associada à magnitude das epidemias e com o aumento de manifestações graves e óbitos decorrentes da infecção.^{3,11}

Além da dengue, a febre do chikungunya (CHIKV) e a zika (ZIKV) são arboviroses em crescente expansão no Brasil e igualmente preocupantes. A primeira, causada por um vírus da família *Togaviridae* foi identificada no Brasil em setembro de 2014 e neste mesmo ano acometeu 2772 pessoas nas regiões Norte e Centro-Oeste. Já a zika é causada por um vírus da família *Flaviviridae* e teve o primeiro caso confirmado em abril de 2015 na Bahia, tendo posteriormente se dispersado por todo o país.³⁴

O aumento do número e da gravidade dos casos de dengue no Brasil, e no mundo, estimulam a necessidade de conduzir investigações para identificar padrões de ocorrência em cidades com características semelhantes. Conhecer os aspectos epidemiológicos e clínicos da doença em áreas endêmicas é essencial para implementação de intervenções para equacionamento da transmissão. O estudo da dengue e sua relação com os vetores e variáveis climáticas pode ser útil para identificar áreas de risco para ocorrência de infecções pelos vírus ZIKV e CHIKV, já que *Ae. aegypti* é vetor também destes vírus, sendo possível traçar estratégias de vigilância e controle comuns.^{1,10}

Neste trabalho, foi traçado o histórico da ocorrência da dengue em um município de médio porte na região central do estado de São Paulo, com a descrição do perfil epidemiológico da doença no período de oito anos, bem como a sua relação com variáveis climáticas e infestação por *Ae. aegypti*.

Métodos

Área de Estudo

O Estado de São Paulo, região Sudeste do Brasil, concentra 22% da população brasileira. É o estado mais populoso do país e a terceira unidade política mais populosa da América do Sul.¹² É dividido em 645 municípios e possui o segundo maior Índice de Desenvolvimento Humano (IDHM) entre as unidades federativas do país.

Araraquara (21°47'40" latitude sul, 48°10'32" longitude oeste) destaca-se, regionalmente e nacionalmente, em relação à qualidade de vida da população. Apresentou elevado IDHM (0,815) no levantamento feito em 2013. A cidade tem população estimada de 226.508 habitantes, área territorial de 109,88km² e 206,68hab/km² de densidade demográfica.¹⁹

Está localizada no centro do estado de São Paulo, a 270 km da capital, e é uma das cidades mais industrializadas do estado, tendo sua economia voltada para indústria (confeção, alimentos, aeronáutica, química-farmacêutica e construção civil), agroindústria (açúcar, etanol e sucos de laranja) e comércio e serviços, além de contar com diversas universidades (Figura 1).⁶



Figura 1: Localização do estado de São Paulo no Brasil e América do Sul. Localização da cidade de Araraquara no estado e em detalhe seus 422 setores censitários.

Tipo de Estudo e Fontes de Dados

Foi realizado um estudo epidemiológico do tipo descritivo e retrospectivo para traçar um perfil da ocorrência de dengue em Araraquara, considerando-se aspectos relacionados à saúde das populações humanas, como idade, sexo, nível socioeconômico, localização geográfica, entre outras variáveis.²⁹

As notificações foram levantadas a partir do (i) site do Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE),⁸ para os casos ocorridos entre 1991 e 2007; e (ii) junto ao Serviço Especial de Saúde de Araraquara (SESA), por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN),²⁴ para casos ocorridos entre

2008 a 2015. Foram coletadas as informações demográficas e socioeconômicas disponibilizadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) bem como as bases geográficas de Araraquara, São Paulo, Brasil e América do Sul (em projeção Universal Transverse Mercator (UTM), zona 22S, WGS 1984).¹⁸

As informações climáticas (pluviosidade, umidade e temperatura médias) foram levantadas por mês e ano na página eletrônica do Centro Integrado de Informações Agrometeorológicas (CIIAGRO⁵), Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB⁶) e Departamento Autônomo de Água e Esgoto (DAAE⁷).

A positividade dos pontos estratégicos (PE) obtida junto à Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN SR-06) foi utilizada como medida de infestação larvária. Os PE são imóveis com maior importância na geração e dispersão ativa e passiva de *Ae. aegypti*. Depósitos de pneus usados e de ferro velho, oficinas de desmanche de veículos, borracharias, oficinas de funilaria, cemitérios, transportadoras, estações rodoviárias e ferroviárias, portos, aeroportos são considerados pontos estratégicos importantes. A positividade desses imóveis é calculada pelo número de imóveis positivos para larvas de *Ae. aegypti* (x100) sobre o número de imóveis trabalhados. Essas medidas são realizadas mensalmente⁸.

Série Histórica

Foram construídas séries históricas a partir dos dados referentes à ocorrência de dengue em Araraquara entre os anos de 1991 a 2015. Na primeira série foram incluídos na análise o primeiro caso importado até os casos autóctones de 2015, além dos sorotipos circulantes, casos graves e mortes em decorrência da infecção. Para isso, foram considerados todos os casos de dengue confirmados por critérios laboratoriais ou clínico-epidemiológicos, conforme preconizados pelo Ministério da Saúde.²⁴

As informações referentes aos anos de 1991 a 2007 são mostradas para fornecer um parâmetro histórico da dengue na cidade. Entretanto, os dados secundários eram restritos e não puderam ser utilizados na análise epidemiológica descritiva para esse período.

Os casos de dengue notificados entre 2008 e 2015, as variáveis climáticas, e a positividade de PE mensais foram relacionados para geração da segunda série histórica. Para esta análise, os casos de dengue foram apresentados na forma de porcentagem de número de casos, dividindo-se o número de casos de cada mês pelo total do número de casos do respectivo ano (x 100). Tal procedimento foi utilizado para padronizar as curvas de casos por ano-dengue, já que poderia haver distorções caso fossem utilizados números

⁵ CIIAGRO [citado 2015 Set 16]. Disponível em: <http://www.ciiagro.sp.gov.br/>.

⁶ CETESB [citado 2015 Set 16]. Disponível em: <http://ar.cetesb.sp.gov.br/qualar/>.

⁷ DAAE [citado 2015 Set 16]. Disponível em: <http://www.hidrologia.daae.sp.gov.br/>.

⁸ SUPERINTENDÊNCIA DE CONTROLE DE ENDEMIAS. Normas e Orientações Técnicas para Vigilância e Controle de *Aedes aegypti*. São Paulo; 2008.

absolutos de casos. Desta forma, a relação entre a ocorrência de dengue, os índices entomológicos e variáveis climáticas puderam ser visualizadas, comparando-se os formatos das curvas mensais.

Análise dos Dados

Os casos foram organizados por “ano-dengue”, critério comumente utilizado em estudos epidemiológicos de dengue, como detalhado em Mondini et al²⁵ (2005). Nesta abordagem, os dados são tabulados para conter os casos notificados entre setembro de um ano a agosto do ano seguinte e, desta forma, evidenciar a sazonalidade da doença.

Os dados foram organizados de acordo com a data de início dos sintomas e analisados de acordo com sexo, idade, classificação (segundo nova classificação revisada pela Organização Mundial de Saúde/OMS adotada a partir de 2014: dengue sem sinais de alarme, dengue com sinais de alarme e dengue grave)³⁸ e evolução do caso (cura, óbito por dengue, óbito por outras causas). Taxas de incidência bruta por mês e ano foram calculadas para todo o período.

Foram estimadas as incidências ajustadas por idade e sexo para cada ano estudado, aplicando o método direto.²¹ Esse é o método mais comum para remover o efeito do enviesamento de diferentes estruturas de idade em diferentes populações ou na mesma população em diferentes períodos. Esse ajuste foi feito, para cada ano, multiplicando as taxas de incidência por faixa etária por pesos específicos para a mesma faixa. Os pesos utilizados neste estudo são a proporção da população do Estado de São Paulo (segundo censo demográfico do ano de 2010 e estimativas por ano) dentro de cada faixa etária. Em seguida foram somados os casos ajustados por grupo de idade fornecendo as taxas de incidência de dengue ajustada por idade para cada um dos anos do período de estudo.

Resultados

O primeiro caso confirmado de dengue na cidade de Araraquara foi importado e ocorreu em 1991. A série histórica da ocorrência de dengue na cidade desde o primeiro caso importado até o ano de 2015 é mostrada na Figura 2. Entre 1991 e 2015, foram confirmados 16.431 casos de dengue e a primeira epidemia ocorreu em 2008. Casos graves e óbitos foram notificados a partir de 2010. Informações sobre o(s) sorotipo(s) circulante(s) não foram encontradas nas fontes de dados até 2007. Confirmaram-se a presença do sorotipo DENV-3 em 2008, DENV-1 em 2010 e DENV-1, 2 e 3 em 2015, detectados por meio do isolamento viral de uma pequena porcentagem dos pacientes.

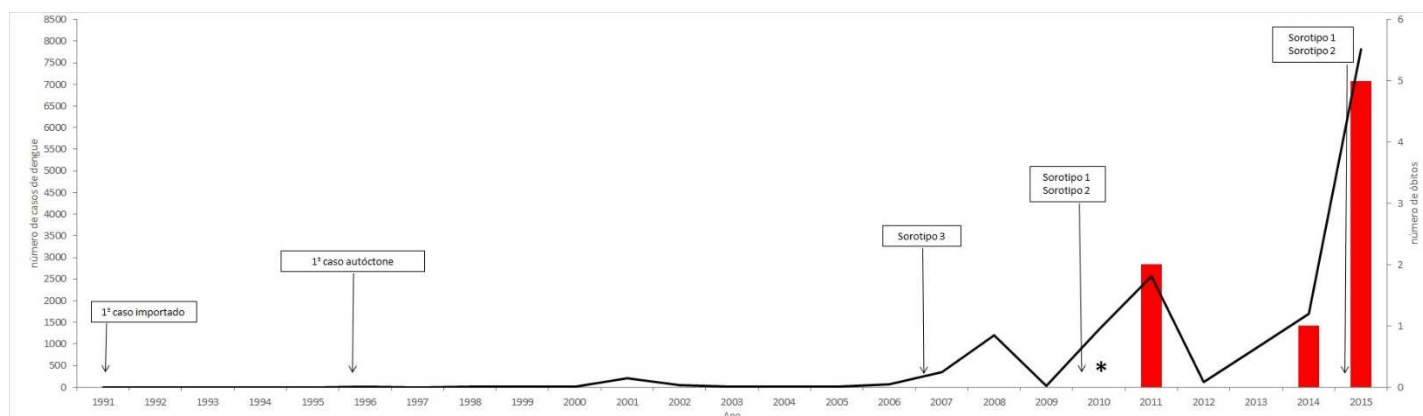


Figura 2: Série Histórica da ocorrência de dengue na cidade de Araraquara – São Paulo, do primeiro caso notificado até o ano de 2015 e número de óbitos em decorrência da dengue; (*: primeiro caso de dengue com sinais de alarme).

Foram confirmados 15729 casos de dengue, distribuídos por ano-dengue, entre setembro de 2007 a agosto de 2015. A primeira epidemia de dengue (em 2008) teve incidência de 639 casos por 100.000 habitantes e a maior epidemia da série histórica, ocorrida em 2015, teve incidência de 3448 casos por 100.000 habitantes. Os períodos entre março a maio foram os que apresentaram as maiores incidências. No entanto, percebeu-se aumento de ocorrência de casos a partir dos meses de janeiro. Casos autóctones em todos os meses do ano passam a ocorrer a partir de 2008. As incidências anuais e mensais, por 100.000 habitantes, são mostradas nas figuras 3A e 3B.

As incidências anuais de dengue ajustadas por idade (por 100.000 habitantes) são mostradas na figura 3C. A faixa etária mais acometida nos 8 anos estudados foi de 20 a 39 anos. A incidência ajustada por idade foi ligeiramente superior para o sexo feminino, como é mostrado na figura 3D. No entanto nota-se uma diferença percentual superior para o ano de 2015.

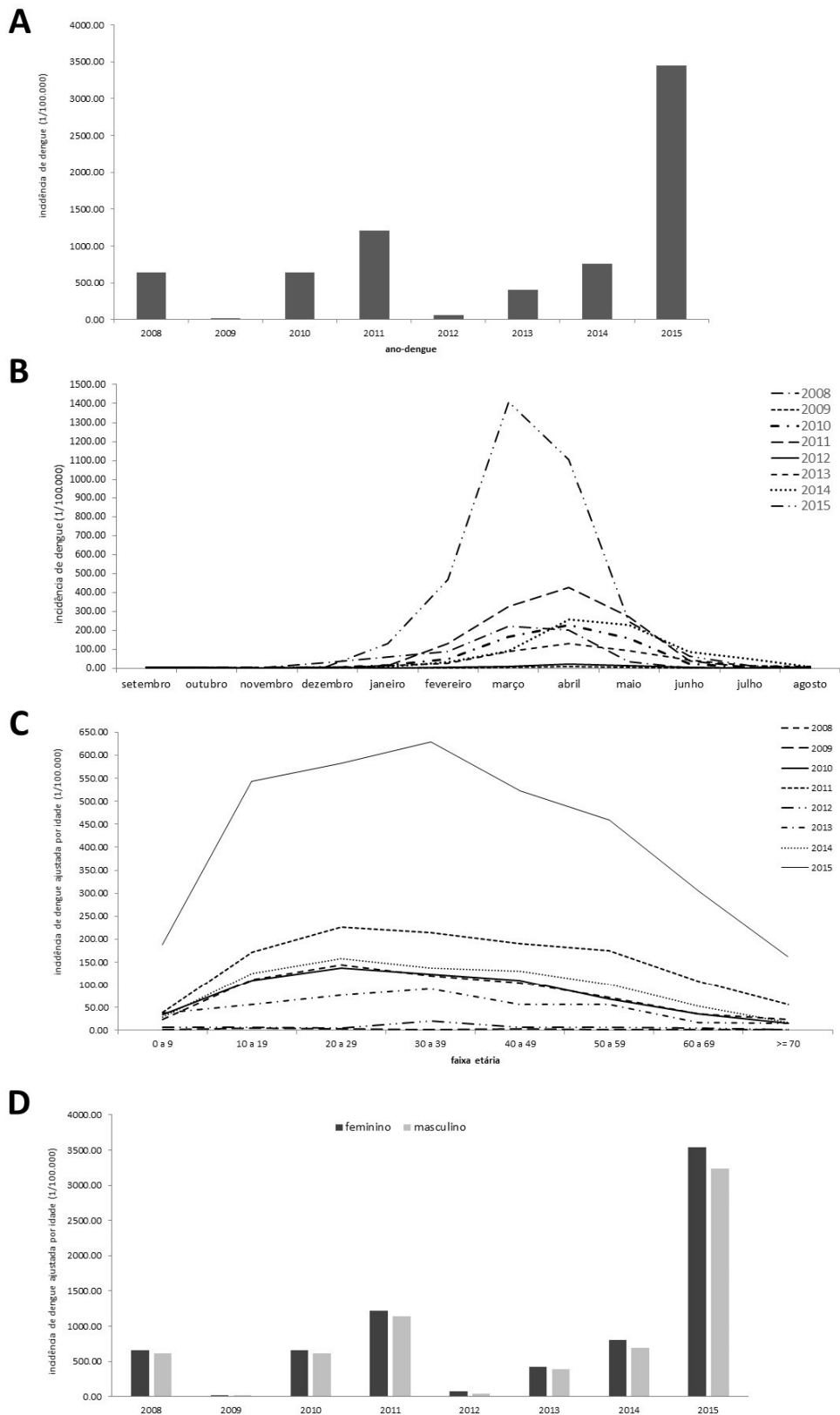


Figura 3: Distribuição anual e mensal de casos de dengue em Araraquara-SP entre 2008 e 2015. A - Incidência de casos de dengue por ano; B - Incidência de casos de dengue por mês e ano; C - Incidência anual de dengue por faixa etária. D – Incidência anual de dengue por sexo ajustadas por idade. *Incidências calculadas por 100.000 habitantes.

A porcentagem dos casos de dengue por mês e ano, o indicador entomológico e variáveis climáticas são apresentados na figura 4. As curvas de precipitação e umidade foram acompanhadas pela positividade dos pontos estratégicos. Tal observação indica que o crescimento da precipitação e umidade foram fatores importantes para o aumento na infestação por *Ae. aegypti*. Além disso, nota-se que a curva dos casos aumenta um ou dois meses após os picos de chuva e infestação. Há uma aparente relação entre o aumento da temperatura e o aumento da infestação e casos de dengue, apesar dessa relação parecer bem discreta.

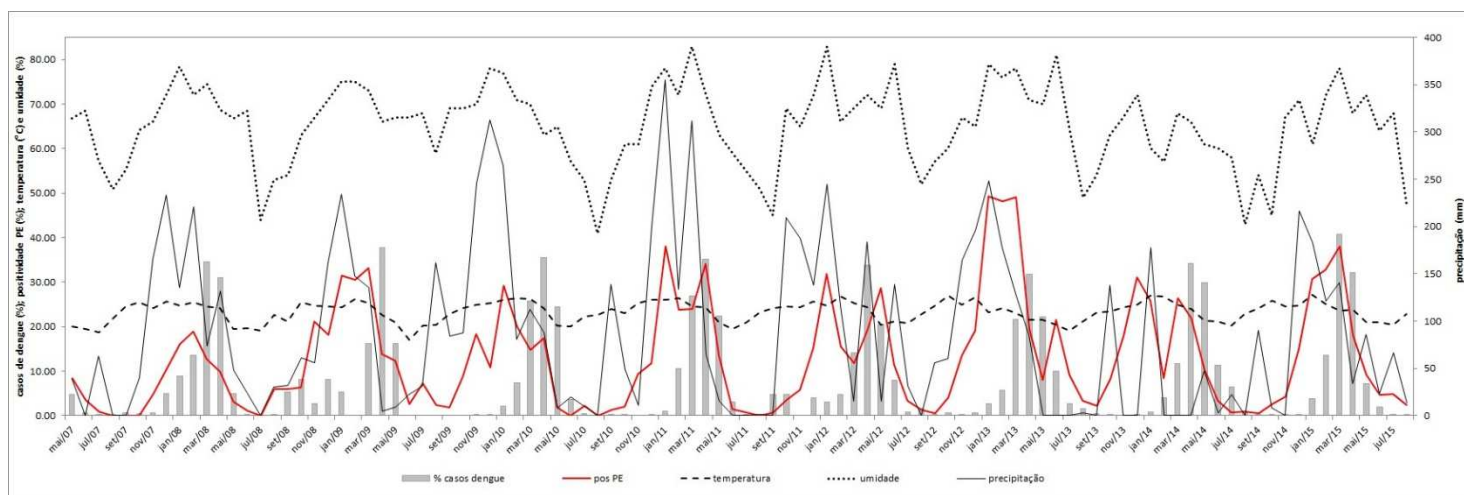


Figura 4: Série histórica da ocorrência de dengue por mês na cidade de Araraquara/SP, segundo distribuição proporcional de casos de dengue (em porcentagem), positividade para pontos estratégicos, temperatura média (em °C), umidade relativa do ar média (em %) e precipitação média (em milímetros) para o período de maio de 2007 a agosto de 2015.

Discussão

Neste trabalho, foi traçado o histórico da ocorrência da dengue em um município de médio porte na região central do estado de São Paulo e descrito seu perfil epidemiológico no período de oito anos, a partir da ocorrência da primeira epidemia na cidade em 2008. Foram identificados os meses de maiores incidências, as faixas etárias e gênero mais acometidos, bem como a relação

entre a infestação por *Ae. aegypti* e os fatores climáticos com a ocorrência da doença.

Um aspecto relevante diz respeito ao aumento no número de meses com casos de dengue ao longo dos anos, isto é, nos períodos considerados interepidêmicos, o que possibilitou caracterizar o processo de endemização da dengue na cidade. Esse processo se refere à ocorrência de casos por todos os meses do ano, não havendo a necessidade de introdutores para sua manutenção. Segundo Mondini et al²⁵ (2005), a endemização permite a continuidade da transmissão viral, uma vez que a ocorrência da dengue no verão anterior garante a ocorrência no verão seguinte.

Em 1990 inicia-se a primeira grande epidemia de dengue do estado de São Paulo, tendo como consequência a circulação viral em grande parte do estado.² Apesar de Araraquara ter a presença de *Ae. aegypti* detectada desde 1986, a primeira epidemia de dengue em Araraquara (em 2008) ocorreu tardiamente quando comparada a cidades de médio porte próximas, como Ribeirão Preto,¹⁵ situada à 93 km e São José do Rio Preto, à 170 km, onde as primeiras epidemias datam do ano de 1990⁹.

O aumento no número de casos em Araraquara em 2008 pode estar relacionado com a introdução do sorotipo 3 no ano de 2007. Diferentemente do que acontecia no Brasil e estado de São Paulo, onde o DENV-3 circulava desde 2001,^{26,37} essa introdução tardia pode ter favorecido esta epidemia, uma vez que a população estaria susceptível ao sorotipo. Os primeiros casos graves apareceram em 2010, quando é identificada a circulação dos DENV-1 e 2, o que novamente pode ter influenciado a epidemia seguinte, no ano de 2011.

As grandes epidemias ocorridas em Araraquara foram seguidas por epidemias em municípios vizinhos como Matão, Rincão, Motuca e Américo Brasiliense.⁸ Isso reforça seu papel como polo disseminador e ou receptor da dengue, pois além de ser a cidade mais populosa da microrregião,¹⁹ conta com forte setor econômico como comércio e educação, o que proporciona intensa circulação de pessoas na cidade. Roseghini et al³² (2011) mostraram que fatores socioeconômicos favorecem o fluxo de pessoas das cidades menores para maiores, tanto na busca por melhores serviços de saúde como também no trabalho e consumo, e que este movimento da população poderia desempenhar importante papel na ocorrência de uma epidemia. Essa relação ainda é pouco conhecida e merece um estudo aprofundado.

Araraquara vem apresentando aumento expressivo no número e gravidade dos casos e óbitos. Paixão et al²⁷ (2015) mostraram que o risco de morte em decorrência da dengue aumentou significativamente entre 2000 e 2011 em todas as regiões do Brasil. Estudo conduzido no estado do Amazonas indicou que 88% das mortes confirmadas por dengue já havia sido identificada pelos

⁹ Chiaravalloti-Neto F. Epidemiologia da dengue nas regiões de São José do Rio Preto e Araçatuba, São Paulo, 1990 a 1996. São Paulo, 1999. 155 p. Tese (Doutorado em Epidemiologia) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999. [Orientador: Prof. Dr. José Maria Soares Barata].

serviços de saúde como casos graves, e que uma atenção mais cuidadosa aos sinais de dengue poderia contribuir para reduzir a mortalidade da doença.²⁸ Em uma revisão recente, ficou evidente que o diagnóstico precoce da dengue e o tratamento imediato de casos graves podem reduzir a gravidade e mortalidade da doença.³⁹

Neste estudo não foram investigados os casos graves e óbitos em particular, mas foi identificado que a faixa etária mais acometida por dengue no período estudado foi entre 20 e 59 anos, que corresponde à população economicamente ativa, que trabalha ou estuda durante o dia. Mulheres apresentaram uma pequena diferença na distribuição de casos, sendo mais acometidas que os homens. Em estudo realizado em São José do Rio Preto, observou-se que a faixa etária de pessoas acometidas foi semelhante ao encontrado em Araraquara, e a variável sexo mostrou maior incidência no feminino.³³ O fato das mulheres serem mais acometidas em algumas regiões pode estar relacionado ao fato de que estas costumam procurar mais assistência médica do que os homens, o que pode representar um viés nas comparações entre as taxas encontradas.⁷

As taxas de incidência em Araraquara apresentaram comportamento sazonal, aumentado após o aumento dos níveis de infestação, que, por sua vez, acompanharam os aumentos da pluviosidade. O aumento do número de casos nos meses de março a maio pode ter sido em decorrência da precipitação nos meses de janeiro e março, indicando um padrão onde a chuva em um mês provoca um aumento no número de casos nos dois meses subsequentes. A alta precipitação influencia no número de sítios de oviposição do mosquito³⁵ e proporcionou um aumento na infestação que foi observado nas curvas medidas. Um padrão semelhante ao de Araraquara, onde a precipitação foi relacionada com a incidência de dengue foi encontrado em diversos estudos^{9,22,30} e estes resultados podem ser úteis para o desenvolvimento de políticas para controle e prevenção da dengue.

A relação entre temperatura e infestação encontrada foi leve e pareceu não ter tanta influência nas taxas pois, em geral, tanto o verão quanto o inverno apresentaram altas temperaturas, que são adequadas para a proliferação do vetor. Um estudo na cidade de São Paulo mostrou que dentre todas as variáveis climáticas analisadas, a incidência de dengue foi mais afetada pela temperatura.² O achado foi consistente com outros estudos que mostraram que o aumento na temperatura influenciou a dinâmica das populações de *Ae. aegypti*, e consequentemente a transmissão do vírus do dengue.^{4,31}

Segundo Viana & Ignotti,³⁵ os fatores meteorológicos como temperatura, umidade e pluviosidade influenciam na dinâmica do vetor e nos picos das epidemias de dengue no Brasil. A pluviosidade e a temperatura elevadas favorecem o aumento do número de criadouros e casos de dengue. Em períodos secos e de baixas temperaturas há uma diminuição no número de vetores, mas não é suficiente para cessar a transmissão da doença, devido ao comportamento hematofágico do vetor que ocorre por todo ano. Horta et al¹⁷ mostraram que modelos baseados em variáveis climáticas que levam em conta o intervalo de

tempo entre pluviosidade, temperatura e dengue podem ser úteis em programas de controle de dengue em países tropicais.

As principais características da vigilância epidemiológica da dengue são monitorar a densidade de infestação do vetor, detectando precocemente a ocorrência de patamares capazes de sustentar a transmissão; e monitorar a ocorrência de casos para detectar oportunamente o início dos surtos.³⁴ Neste trabalho foram mostrados alguns aspectos que norteiam a ocorrência da dengue em Araraquara e que poderiam ser úteis para o desenvolvimento de estratégias de vigilância mais efetivas, resultando na adoção de medidas de controle mais adequadas para diminuir ou frear a transmissão. Para uma vigilância eficaz é preciso o reconhecimento precoce da transmissão local, seguido de rápido e efetivo controle de vetores e outras medidas que incorporem os componentes ecológicos, entomológicos e virológicos.¹⁶

No Brasil, as grandes epidemias causadas por esses vírus, ocorrem em função de vários fatores, como a ampla infestação dos vetores em todo território e a susceptibilidade da população, que contribui para sua disseminação.¹⁶ Outro fator importante é a demora do sistema de vigilância em reconhecer precocemente a transmissão e iniciar o controle efetivo no momento oportuno. Viennet et al³⁶ (2014) forneceram evidências de que a demora na notificação dos casos é um determinante crucial da transmissão da epidemia e sugere que pesquisas futuras devem incluir análises de áreas com altas taxas de circulação de pessoas além da incorporação de fatores demográficos, socioeconômicos e entomológicos. Como visto no caso de Araraquara, o conhecimento da epidemiologia da doença permite identificar o momento mais adequado para iniciar os programas de controle da dengue, além disso, essas ações poderiam nortear também as diretrizes para vigilância e controle de zika e chikungunya, já que são transmitidas pelo mesmo vetor e já possuem transmissão autóctone na cidade.⁸

Esse é o primeiro trabalho sobre dengue em Araraquara e como a maioria dos estudos epidemiológicos descritivos, apresentou algumas limitações. Entre elas a ausência de informação sobre os casos notificados antes de 2007, o fato de ter sido conduzido usando dados secundários e a falta de uma vigilância molecular com diagnóstico diferencial de sorotipos circulantes na cidade. Apesar destas limitações, esse estudo mostrou a importância de conhecer os aspectos epidemiológicos da dengue em municípios endêmicos de médio porte, entre 150 a 250 mil habitantes, já que as ações nessas áreas podem nortear ações em municípios com características semelhantes.

Kularatne²³ (2015) concluiu que a chave para todos os programas de prevenção é a vigilância para detectar epidemias precocemente. O presente trabalho mostrou que as incidências de dengue começam a aumentar no mês de janeiro, que coincidem com os picos de chuva. Esse aumento na pluviosidade se reflete nas taxas de incidências nos meses posteriores. Esse período pode ser um indicativo de quando iniciar as medidas de controle da doença. Recomenda-se que, no momento em que se identifica o aumento das chuvas, os serviços de vigilância iniciem uma busca ativa de casos e áreas infestadas

pelo *Ae. aegypti*. A partir daí, intensificar as medidas de controle do vetor nessas áreas, bem como realizar a divulgação dessas medidas para a população por meio de campanhas nas mídias e outros meios de comunicação, reforçando a atenção aos primeiros sintomas da doença e medidas de combate aos focos de acúmulos de água, evitando o nascimento e proliferação do mosquito. Além disso, alertar a classe médica para os sintomas de dengue, chikungunya e zika nos meses interepidêmicos auxiliaria na detecção precoce da transmissão. Estas ações poderiam fornecer respostas mais rápidas para a contenção dessas doenças, inovando a vigilância atualmente empregada em que medidas de controle são feitas em caráter emergencial, para uma vigilância preventiva, uma vez que diminuir a infestação resultaria em incidências mais baixas nos períodos conhecidamente epidêmicos.

Agradecimentos

Os autores agradecem o Serviço Especial de Saúde de Araraquara (SESA) pela disponibilização dos dados secundários e à Mariza Pereira da Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN) pela organização e disponibilização dos dados sobre infestação.

Financiamento da pesquisa

Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Processo nº2013/02338-9.

Apresentação Prévia

Trabalho baseado em tese de doutorado de Aline Chimello Ferreira, realizado na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista (UNESP), programa de pós-graduação em Biociências e Biotecnologia aplicadas à Farmácia, ano de defesa: 2017.

Referências

1. Augusto LGS, Gurgel A, Costa AM, Diderichsen F, Lacaz FA, Parra-Henao G, et al. *Aedes aegypti* control in Brazil. *Lancet*. 2016; 387(10023):1052-1053.
2. Azevedo TS, Piovezan R, Zuben CJV, André IRN, Almeida D. Perfil epidemiológico da dengue no município de Rio Claro no período de 1996 a 2010. *Hygeia, Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde*. 2011; 7(12):19-30.
3. Bäck AT, Lundkvist A. Dengue viruses - an overview. *Infect Ecol Epidemiol*. 2013; 3(1):19839. DOI:10.3402/iee.v3i0.19839.

4. Barbazan P, Guiserix M, Boonyum W, Tuntaprasart W, Pontier D, Gonzalez JP. Modelling the effect of temperature on transmission of dengue. *Med Vet Entomol.* 2010; 24(1):66-73. DOI: 10.1111/j.1365-2915.2009.00848.x.
5. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature.* 2013; 496(7446): 504–7. DOI:10.1038/nature12060.
6. Casagrande EE, Jardim MC. Araraquara dos Anos 2000. Uma perspectiva a partir de Diferentes Olhares. São Paulo, Editora UNESP; 2014.
7. Cavalcante WD, Vilar MAS, Vilar DA, Soares CS. Características epidemiológicas da dengue na comunidade São Januário II na cidade de Campina Grande-PB. *Rev Bras Far.* 2011; 92(4):287-294.
8. CVE - Centro de Vigilância Epidemiológica. [citado 2016]. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/cve_dengue.html.
9. Dibo MG, Chierotti AP, Ferrari MS, Mendonça AL, Chiaravalloti-Neto F. Study of the relationship between *Aedes (Stegomyia) aegypti* egg and adult densities, dengue fever and climate in Mirassol, state of São Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2008; 103(6):554-560.
10. Faria NR, Azevedo RSS, Kraemer MUG, Souza R, Cunha MS, Hill SC, et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science.* 2016; 352(6283):345-349. DOI: 10.1126/science.aaf5036.
11. Ferreira GLC. Global dengue epidemiology trends. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2012; 54(Suppl. 18):S5–S6.
12. Governo do Estado de São Paulo. Uma potência chamada São Paulo. [citado 2016] Disponível em: http://www.saopaulo.sp.gov.br/conhecasp/principal_conheca.
13. Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, BuchyP, Farrar J, Gubler DJ, et al. Dengue: a continuing global threat. *Nat Rev Microbiol.* 2010; 8(12):S7–S16. DOI:10.1038/nrmicro2460.
14. Higa Y. Dengue Vectors and their Spatial Distribution. *Trop Med Health.* 2011; 39(4 Suppl):17–27. DOI: 10.2149/tmh.2011-S04.
15. Hino P, Santos CC, Santos MO, Cunha TN, Santos CB. Evolução temporal da dengue no município de Ribeirão Preto, São Paulo, 1994 a 2003. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2010; 15(1):233–238.
16. Honório NA, Câmara DCP, Calvet GA, Brasil P. Chikungunya: uma arbovirose em estabelecimento e expansão no Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2015; 31(5):906-908.
17. Horta MA, Bruniera R, Ker F, Catita C, Ferreira AP. Temporal relationship between environmental factors and the occurrence of dengue fever. *Int J Environ Health Res.* 2014; 24(5):471-81. DOI: 10.1080/09603123.2013.865713.
18. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [citado 2013]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default.shtm>.
19. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [citado 2016]. Disponível em:

http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2015/default_shtm.

20. Idrees S, Ashfaq UA. A brief review on dengue molecular virology, diagnosis, treatment and prevalence in Pakistan. *Genet Vaccines and Therapy*. 2012; 10(1):6. DOI: 10.1186/1479-0556-10-6.
21. Jekel JF, Katz DL. Epidemiology, biostatistics, and preventive medicine. Philadelphia; Saunders Elsevier; 2007.
22. Johansson MA, Dominici F, Glass GE. Local and global effects of climate on dengue transmission in Puerto Rico. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009; 3(2):e382. DOI: 10.1371/journal.pntd.0000382.
23. Kularatne SAM. Dengue fever. *BMJ*. 2015; 351:h4661. DOI: 10.1136/bmj.h4661.
24. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia de Vigilância Epidemiológica. Série A - Normas e Manuais Técnicos. 6ª edição, Brasília – DF; 2005. p. 806.
25. Mondini A, Chiaravalloti-Neto F, Gallo-Y-Sanches M, Lopes JCC. Análise Espacial da transmissão de dengue em cidade de porte médio do interior paulista. *Rev Saúde Pública*. 2005; 39(3):444-451.
26. Nogueira RMR, Schatzmayr HG, Filippis AMB, Santos FB, Cunha RV, Coelho JO, et al. Dengue Virus Type 3, Brazil, 2002. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11(9):1376-81. DOI: 10.3201/eid1109.041043.
27. Paixão ES, Costa MCN, Rodrigues LC, Rasella D, Cardim LL, Brasileiro AC, Teixeira MGLC. Trends and factors associated with dengue mortality and fatality in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015; 48(4):399-405. DOI: 10.1590/0037-8682-0145-2015.
28. Pinto RC, Castro DB, Albuquerque BC, Sampaio VS, Passos RA, Costa CF, Sadahiro M, Braga JU. Mortality Predictors in Patients with Severe Dengue in the State of Amazonas, Brazil. *PLoS ONE*. 2016; 11(8):e0161884. DOI: 10.1371/journal.pone.0161884.
29. Porta M. A Dictionary of Epidemiology. 5 ed. Oxford University Press; 2008.
30. Ramadona AL, Lazuardi L, Hii YL, Holmner A, Kusnanto H, Rocklov J. Prediction of Dengue Outbreaks Based on Disease Surveillance and Meteorological Data. *PLoS ONE*. 2016; 11(3):e0152688. DOI: 10.1371/journal.pone.0152688.
31. Richardson K, Hoffmann AA, Johnson P, Ritchie S, Kearney MR. Thermal sensitivity of *Aedes aegypti* from Australia: empirical data and prediction of effects on distribution. *J Med Entomol*. 2011; 48(4):914-923.
32. Roseghini WFF, Mendonça F, Ceccato P, Fernandes K. Dengue epidemics in Middle-South of Brazil: Climate constraints and some social aspects. *Rev Bras Climatol*. 2011; 9:94-101.
33. Scandar SAS, Vieira P, Junior RPC, Silva RA, Papa M, Sallum MAM. Dengue em São José do Rio Preto, Estado de São Paulo, Brasil, 1990 a 2005: fatores entomológicos, ambientais e socioeconômicos. *Boletim Epidemiol Paul*. 2010; 7(81):4-16.
34. Souza LJ. Dengue, Zika e Chikungunya – Diagnóstico, Tratamento e Prevenção. Rio de Janeiro; Rubio; 2016.
35. Viana DV, Ignotti E. A ocorrência da dengue e variações meteorológicas no Brasil: revisão sistemática. *Rev Bras Epidemiol*. 2013;16(2):240-56.

36. Viennet E, Ritchie SA, Faddy HM, Williams CR, Harley D. Epidemiology of dengue in a high-income country: a case study in Queensland, Australia. *Paras Vectors*. 2014; 7:379. DOI: 10.1186/1756-3305-7-379.
37. Villabona-Arenas CJ, Mondini A, Bosch I, Schimitt D, Calzavara-Silva CE, Zanotto PMA, Nogueira ML. Dengue Virus Type 3 Adaptive Changes during Epidemics in Sao Jose de Rio Preto, Brazil, 2006–2007. *PloS ONE*. 2013; 8(5):e63496. DOI: 10.1371/journal.pone.0063496.
38. WHO - World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2009.
39. Wilder-Smith A. The elusive global burden of dengue. *Lancet Inf Dis*. 2016; 16(6):629-631. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00076-1.