



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
(ZOOLOGIA)

ESTUDO DE INFESTAÇÃO POR *Aedes aegypti* NA EPIDEMIOLOGIA DE DENGUE E
PERCEPÇÃO DA POPULAÇÃO DE RIO CLARO, SP SOBRE ASPECTOS DA DOENÇA

LARISSA BRAZ SOUSA

Dissertação apresentada ao
Instituto de Biociências do Câmpus
de Rio Claro, Universidade
Estadual Paulista, como parte dos
requisitos para obtenção do título
de Mestre em Ciências Biológicas
(Zoologia).

LARISSA BRAZ SOUSA

**ESTUDO DE INFESTAÇÃO POR *Aedes aegypti* NA EPIDEMIOLOGIA DE
DENGUE E PERCEPÇÃO DA POPULAÇÃO DE RIO CLARO, SP SOBRE
ASPECTOS DA DOENÇA**

Dissertação apresentada ao
Instituto de Biociências do
Campus de Rio Claro,
Universidade Estadual Paulista,
como parte dos requisitos para
obtenção do título de Mestre
em Ciências Biológicas
(Zoologia).

Orientador: **Claudio José Von Zuben** (Instituto de
Biociências de Rio Claro/IB/UNESP)

Rio Claro - SP
Julho de 2016

614 Sousa, Larissa Braz
S729e Estudo de infestação por *Aedes aegypti* na epidemiologia
de dengue e percepção da população de Rio Claro, SP sobre
aspectos da doença / Larissa Braz Sousa. - Rio Claro, 2016
104 f. : il., figs., gráfs., forms., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
Instituto de Biociências de Rio Claro
Orientador: Claudio José Von Zuben

1. Saúde pública. 2. Séries temporais. 3. Dinâmica
populacional. 4. Modelagem. 5. Modelos preditivos. 6.
Probabilidade de surtos. I. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE LARISSA BRAZ SOUSA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS (ZOOLOGIA), DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS.

Aos 08 dias do mês de julho do ano de 2016, às 09:00 horas, no(a) Sala da congregação - IB, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. CLAUDIO JOSÉ VON ZUBEN - Orientador(a) do(a) Departamento de Zoologia / IB Rio Claro, Prof. Dr. WESLEY AUGUSTO CONDE GODOY do(a) Departamento de Entomologia e Acarologia / USP - Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz - Piracicaba/SP, Prof. Dr. EDILBERTO GIANNOTTI do(a) Departamento de Zoologia / Instituto de Biociências de Rio Claro - SP, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de LARISSA BRAZ SOUSA, intitulada **Estudo de infestação por Aedes aegypti na epidemiologia de dengue e percepção da população de Rio Claro, SP sobre aspectos da doença**. Após a exposição, a discente foi arguida oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: APROVA DO . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Claudio José Von Zuben
Prof. Dr. CLAUDIO JOSÉ VON ZUBEN

Wesley Augusto Conde Godoy
Prof. Dr. WESLEY AUGUSTO CONDE GODOY

Edilberto Giannotti
Prof. Dr. EDILBERTO GIANNOTTI

Dedico este trabalho aos meus pais e meus irmãos, aqueles que representam minhas origens e me despertaram o amor a todas as formas de vida.

Epígrafe

Prezo insetos mais que aviões.
Prezo a velocidade
das tartarugas
mais que a dos mísseis.
Tenho em mim
esse atraso de nascença.
Eu fui aparelhado
para gostar de passarinhos.
Tenho abundância
de ser feliz por isso.
Meu quintal
É maior do que o mundo.

Manoel de Barros

Digo: o real não está na saída nem na chegada: ele se dispõe para a gente é no meio
da travessia

Guimarães Rosa

Agradecimentos

Agradeço a todos os amigos e familiares que me apoiaram durante essa fase, no Brasil e na Austrália.

Agradeço à FAPESP pelas bolsas concedidas, no país e no exterior (**Processos: 2014/05101-2 e 2015/14359-6**), que proporcionaram o desenvolvimento desse projeto de mestrado e os inúmeros ganhos acadêmicos.

Agradeço ao Prof. Dr. Claudio José Von Zuben pela orientação e por todo o incentivo desde minha iniciação no mundo da ciência, durante a graduação, até meu amadurecimento durante o mestrado. Muito obrigada Claudio! Agradeço também ao Prof. Dr. Fernando José Von Zuben, pela parceria e colaboração no desenvolvimento dos modelos autoregressivos. Obrigada ao Laboratório de Entomologia I da UNESP de Rio Claro, pela amizade e incentivo durante todo esse tempo.

Agradeço também ao Centro de Controle de Zoonoses e à Fundação Municipal de Saúde de Rio Claro, pela parceria e colaboração durante a aplicação dos questionários de percepção pública.

Agradeço aos Professores Craig Robert Williams e David Harley por toda a hospitalidade e pela orientação durante o estágio em pesquisa no exterior. Obrigada por me receberem tão bem e não medirem esforços para o desenvolvimento de nosso projeto. Também agradeço a todos os amigos dos laboratórios da UniSA e na ANU, pelos cafés da tarde, pelo aprendizado nas saídas de campo e por me apresentarem à terra dos cangurus.

Meu muito obrigada a todos pela ajuda no desenvolvimento desse projeto e por participarem de meu crescimento pessoal e acadêmico durante esta travessia!

RESUMO

Muitos são os fatores que determinam o estabelecimento e crescimento populacional do *Aedes (Stegomyia) aegypti* no Brasil. No entanto, ainda não há uma compreensão sobre quais são e como esses determinantes atuam em diferentes regiões do país, bem como sobre o impacto que exercem na epidemiologia da dengue. Sabe-se que o aumento da temperatura, pluviosidade e umidade possibilitam ambientes propícios para a proliferação de mosquitos vetores, como o *Ae. aegypti*; no entanto não se sabe ao certo como se comportam regionalmente. Os atuais programas vigentes no país para o controle epidemiológico baseiam-se principalmente na eliminação de criadouros, porém é necessário o estudo de diferentes fatores envolvidos na transmissão, já que a dinâmica da doença engloba vírus, mosquito vetor e homem. Desse modo, este trabalho teve três objetivos diferentes: **1) o estudo de séries temporais aplicado à epidemiologia de dengue, 2) o uso de dados entomológicos e meteorológicos para descrever a probabilidade e tamanho de surtos em diferentes regiões do Brasil e 3) o estudo aprofundado sobre a percepção e os conhecimentos da população de Rio Claro, SP, acerca das características do vetor e da doença.** Com isso, buscou-se entender melhor o comportamento e os determinantes do crescimento de *Ae. aegypti* em diferentes localidades brasileiras, e como essa dinâmica implicaria na epidemiologia de dengue no Brasil. Os resultados deste estudo mostram que nem sempre a alta densidade vetorial relaciona-se com a maior quantidade de casos da doença. Para muitas cidades brasileiras, a chuva do mês anterior mostrou-se o principal determinante no número de casos de dengue, porém, é necessário o estudo de outros fatores, como introdução de novos sorotipos e casos importados.

Palavras-chaves: séries temporais; dinâmica populacional; epidemiologia de dengue; redes neurais artificiais; percepção pública sobre *Aedes aegypti*.

ABSTRACT

There are many factors that determine the establishment and population growth of *Aedes (Stegomyia) aegypti* in Brazil. However, there is still no understanding of what they are and how these determinants operate in different regions of the country, as well as their impact on dengue epidemiology. It is known that the increase of temperature, rainfall, and relative humidity enable environments conducive to proliferation of mosquito vectors such as *Ae. aegypti*, but not exactly how to behave regionally. The current existing programs in the country for the epidemiological control are mainly based on the elimination of breeding sites, but the study of different factors involved in transmission is necessary since the dynamics of the disease includes virus, the mosquito vector and humans. Thus, this work had three different objectives: 1) the study of time series applied to dengue epidemiology, 2) the use of entomological and meteorological data to describe the likelihood and outbreaks size in different regions of Brazil and 3) a depth study on the perception and knowledge of the population of Rio Claro, São Paulo state, about the vector characteristics and disease. Thus, we sought to better understand the behavior and the determinants of *Ae. aegypti* growth in different locations in Brazil, and how this dynamic would imply on dengue epidemiology in Brazil. The results of this study show that high-density of the vector is not always related to the highest amount of cases. For many Brazilian cities, rainfall of the previous month proved to be the main determinant in the number of dengue cases, however, the study of other factors is necessary, such as the introduction of new serotypes and imported cases.

Keywords: time series; dynamic population; dengue epidemiology; Artificial neural networks; public perception about *Aedes aegypti*

SUMÁRIO

Introdução	12
Caráter interdisciplinar do tema.....	14
Organização da Dissertação.....	14
CAPÍTULO 1 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	17
1.1. <i>Aedes (Stegomyia) aegypti</i>.....	14
1.2. Dinâmica populacional de <i>Aedes aegypti</i> e epidemiologia de dengue	21
1.3. Fatores meteorológicos e epidemiologia de dengue	23
1.4. Dengue no Brasil	25
1.5. Uso de modelos em estudos epidemiológicos	27
1.6. Medidas de controle e percepção da população.....	30
2. Objetivos.....	30
Referências	31
CAPÍTULO 2 - Regularized linear and nonlinear autoregressive models for dengue confirmed-cases prediction	35
2.1. Introduction.....	35
2.2. Motivation for predicting dengue confirmed-cases time series and procedure for data collection	36
2.3. Linear and Nonlinear Models for Time Series Prediction	38
2.3.1. Linear Models	39
2.3.2. Definition of the parameter p	39
2.3.3. Regularization of the linear model.....	40
2.3.4. Nonlinear Models.....	41
2.3.5. Definition of the parameter p	42
2.3.6. Regularization of the nonlinear model.....	42
2.4. Experimental setup.....	43
2.5. Experimental results.....	44
2.6. Concluding remarks	47
References.....	48
CAPÍTULO 3 - Predictive models of dengue epidemiology using weather and entomological index infestation data	50
3.1. Introduction.....	50
3.2. Materials and Methods.....	54
3.3. Results.....	59
3.4. Discussion	67
3.5. Conclusion	70
References.....	70
CAPÍTULO 4 – Percepção da população de Rio Claro sobre aspectos da dengue	73
4.1. Introdução	73

4.2. Educação em saúde e participação comunitária.....	75
4.3. Objetivo.....	78
4.4. Material e Métodos	78
4.5. Resultados e discussões	82
Referências.....	90
Considerações finais e desafios no combate à dengue no Brasil.....	93
ANEXOS	96

LISTA DE FIGURAS

1.1.Ciclo de vida de <i>Ae. aegypti</i>	19
1.2.Casos notificados de dengue por semana epidemiológica de início de sintomas, Brasil, 2013 ^a , 2014 ^a e 2015 ^b	27
2.1. Illustration of a one-hidden-layer MLP architecture.....	41
2.2. Time series being investigated in the experiment.....	44
2.3. Sample autocorrelation for the time series being investigated.....	46
3.1. On left, climate classification for Brazil, according to the Köppen (1936) criteria. On right, cities from different regions in Brazil analysed in the study.....	55
3.2. Expected and observed incidence for 10 Brazilian cities. Letters represent different monthly means, which the “normal” graph is based on ^a 2000-04, ^b 2000-15 and ^c 2000-09.	61
3.3. <i>Ae. aegypti</i> fluctuation over the past 12 years (2003-14).	62
3.4. Probability of outbreak, real values and cut-offs for São Paulo, Goiânia, Porto Alegre and Rio Branco.....	64
3.5. Time evolution of dengue cases in Brazil, in the last 16 years	64
3.6. Factors that drive dengue activity in different Brazilian regions	65
3.7. Standardized dengue cases and predicted cases for the cities (2011-14), from poisson models	67
4.1. Município de Rio Claro e sua localização no Estado de São Paulo, Brasil.....	78
4.2. Área urbana de Rio Claro e municípios vizinhos..	79
4.3. Evolução dos casos de dengue em Rio Claro, SP, nos últimos 16 anos.....	80
4.4. A) Médias de acertos dos participantes; B) Índice de conhecimento dos participantes.... ..	85
4.5. A) Principais sintomas e sinais clínicos descritos pelos participantes e B) Principais meios informativos.... ..	86

LISTA DE TABELAS

2.1.Reorganization of the time series to produce the input-output dataset... ..	38
2.2.Number of times, in 30 possibilities, that the regularization shows to be effective in producing linear predictors of better performance.....	45
2.3. Number of times, in 30 possibilities, that the 5- and 10-hidden-nodes MLP neural networks were chosen to be the best performance for that specific partition of the dataset	46
2.4. Root mean square error (RMSE) for the average result of the linear and the nonlinear best predictors, considering the best results of 30 independent executions	47
3.1.Factors analysed in logistic regression to determine significant drivers of dengue outbreaks presence.....	59
3.2.Significant factors to describe dengue outbreaks for different Brazilian cities, from logistic nested models.....	63
3.3.Significant factors to describe dengue activity for different Brazilian cities, from poisson models.....	65
3.4.Cross-correlation coefficients between standardized monthly dengue cases (2011-2014) and standardized monthly predicted cases, for 10 cities in Brazil.	66
4.1.Indicadores sócio-demográficos de Rio Claro*.	79
4.2. Característica sociodemográficas dos 850 participantes	82
4.3.Histórico de dengue apresentado pelos participantes.	83
4.4.Conhecimento e Percepção dos participantes sobre os sintomas e sinais clínicos característicos da dengue	84
4.5.Conhecimento e percepção dos participantes acerca do vetor	84

1. INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença febril aguda causada por um complexo de cinco sorotipos do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae* (DENV I-V) (FIGUEIREDO & FONSECA, 1966; PINHEIRO & TRAVASSOS-DA-ROSA, 1996). Os quatro primeiros sorotipos estão presentes em todo o território brasileiro, porém o quinto foi descoberto recentemente em uma epidemia na Malásia (MUSTAFA et al, 2015). O vírus é transmitido ao ser humano através da picada do mosquito vetor, sendo o *Aedes (Stegomyia) aegypti* o principal transmissor no Brasil e nas Américas. Outros mosquitos são considerados vetores secundários em outras regiões do mundo, em especial no sudeste asiático, como o *Aedes (Stegomyia) albopictus* (IBANEZ-BERNAL et al., 1997; WHO, 2013).

Atualmente, cerca de 2,5 bilhões de pessoas vivem em áreas de risco, onde há possibilidade de transmissão do vírus. Nos últimos 50 anos, as epidemias de dengue têm crescido em muitos países tropicais e subtropicais, nos muitos centros urbanos, sendo considerada atualmente, pela OMS, a arbovirose de maior incidência e preocupação para a saúde pública mundial (WHO, 2013).

Por se tratar de uma doença endêmica em países pobres, atingindo em especial populações de baixa renda, a dengue é (em conjunto com outras doenças tropicais) considerada uma doença negligenciada pela OMS. Tais doenças estão presentes, em sua maioria, entre as populações da África, Ásia e América Latina, sendo que os custos para a redução da mortalidade e morbidade são elevados e, ao mesmo, tempo os investimentos atrasados. Além disso, os planos de ação realizados pelos países afetados não são coordenados de forma global, o que torna sua erradicação inviável (WHO, 2010, 2013).

A dinâmica de transmissão da dengue envolve uma relação complexa entre clima, homem e meio ambiente. Seu principal vetor, *Ae. aegypti*, desenvolve-se principalmente em ambientes urbanos, picando o homem e utilizando reservatórios artificiais de água como criadouros (HOOP & FOLEY, 2001).

Inúmeros autores demonstraram a influência de fatores climáticos na dinâmica de transmissão da dengue (CHEONG et al, 2013; KUNO, 1995, FORATTINI, 2002). Nas regiões tropicais, as precipitações atmosféricas e elevadas temperaturas mostram positiva relação com a transmissão da doença. No entanto, muitos cenários epidêmicos também têm se estabelecido em épocas de seca no período anual (KUNO, 1995; RÍOS-VELÁSQUEZ et al., 2007), o que sugere, além de uma adaptação do mosquito vetor, a forte participação da população humana no ciclo da doença.

Determinados hábitos humanos, como o armazenamento domiciliar de água, tornam viável a presença do *Ae. aegypti* durante todas as épocas do ano, e inclusive em altas altitudes (SUAREZ & NELSON, 1981; HERRERA-BASTOS et al., 1992; BEEBE et al, 2009). Além disso, as mudanças climáticas recentes têm causado grande preocupação aos órgãos de saúde mundiais devido ao perigo de propagação de vetores para outras localidades, com pouca ou até mesmo nenhuma transmissão de agentes patogênicos (JETTEN & FOCKS, 1997; MASSAD & FORATTINI, 1998; BEEBE et al, 2009).

Dentre os diversos aspectos estudados com relação às alterações no clima, muitos autores afirmam que os países temperados apresentarão maior aumento de temperatura que os países tropicais. No entanto, estes últimos sofrerão mais com estes efeitos devido às condições de vida de suas populações (MENDONÇA, 2005). De acordo com Lafferty (2009), essa última afirmação fica mais evidente quando se consideram os efeitos das alterações climáticas sobre a transmissão de doenças infecciosas, em que as

características socioeconômicas e culturais dos países tropicais são decisivas para a intensificação desses efeitos.

Dessa forma, o estudo das variáveis meteorológicas associadas ao crescimento do mosquito vetor e à epidemiologia de dengue faz-se urgente. Análises multivariadas envolvendo temperatura, umidade relativa e precipitação são de extrema importância para se entender a dinâmica populacional do *Ae. aegypti* em cidades de diferentes regiões do Brasil e seu impacto na epidemiologia da dengue. Além disso, como a doença está fortemente relacionada ao comportamento social humano, faz-se necessário também o entendimento da percepção pública acerca do vetor e aspectos da doença, a fim de se propor medidas integradas de controle.

Caráter Interdisciplinar do Tema

A abordagem deste trabalho é intrinsecamente interdisciplinar, envolvendo as áreas de Ecologia e Parasitologia, além da utilização de modelos matemáticos e estatísticos na epidemiologia de dengue. Além disso, busca analisar a dinâmica populacional do mosquito vetor e a percepção da população com relação à dengue, e seus impactos na saúde pública.

Organização da dissertação

A presente dissertação foi organizada em quatro capítulos, de acordo com as temáticas. No Capítulo 1, há uma revisão bibliográfica sobre a dengue, sua expansão no globo e influência de variáveis meteorológicas no desenvolvimento de vetores e doenças; descrição dos aspectos biológicos do vetor, incluindo fases do ciclo de vida, influências de fatores bióticos e abióticos em seu desenvolvimento e principais estratégias de monitoramento e controle adotadas; a explanação de alguns trabalhos realizados com as populações do mosquito transmissor, envolvendo modelagem

matemática e simulações computacionais; além de uma revisão de literatura acerca da modelagem matemática existente aplicada à epidemiologia de dengue. No capítulo seguinte (Capítulo 2), há o desenvolvimento de modelos auto-regressivos, lineares e não lineares, para a previsão de uma semana à frente de casos de dengue; para o desenvolvimento do modelo não-linear deste capítulo, foram utilizadas Redes Neurais Artificiais, do tipo Multi Layer Perceptron (MLP). O Capítulo 3 apresenta o relatório do trabalho desenvolvido durante o Estágio em Pesquisa no Exterior (BEPE), na School of Pharmacy and Medical Sciences, na Universidade do Sul da Austrália (UniSA), Adelaide, SA, Austrália, sob orientação do Professor Craig Robert Williams. Durante o estágio, foram testadas diferentes metodologias para identificar e definir presença e ausência de surtos no Brasil, além do desenvolvimento de modelos lineares generalizados para a predição de novos casos de dengue nas respectivas cidades. O Capítulo 4 traz o estudo de percepção pública acerca do vetor e aspectos da dengue, realizado no município de Rio Claro. Finalmente, são apresentadas as considerações finais do trabalho, em que são sugeridos possíveis direcionamentos para futuros estudos envolvendo vetores de doenças. Em seguida, após as referências bibliográficas, aparecem os apêndices contendo alguns dos cálculos desenvolvidos na formulação e parametrização dos modelos apresentados.

Referências

BEEBE NW, COOPER RD, MOTTRAM P, SWEENEY AW. Australia's Dengue Risk Driven by Human Adaptation to Climate Change. **Neglected Tropical Diseases**, **3**: 5, 2009.

CHEONG Y.L., BURKART K, LEITÃO PJ, LAKES T. Assessing weather effects on dengue disease in Malaysia. **Int J Environ Res Public Health**, **10** (12) (2013), pp. 6319–6334.

FIGUEIREDO, L. T. M. & FONSECA, B. A. L., 1966. Dengue. In: **Tratado de Infectologia** (R. Veronesi & R. Focaccia, org.), pp. 201-214, São Paulo: Editora Atheneu.

FORATTINI, O. P. **Culicidologia Médica**. Vol. 1. São Paulo: EDUSP, 864p. 2002.

HERRERA-BASTOS, I. E. et al. First reported outbreak of classical dengue fever at 1700 meters above sea level in Guerrero State, Mexico, June, 1998. **American Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.46, n.6, p.649-53, 1992.

HOPP M.J., FOLEY J.A. Global-scale relationships between climate and the dengue fever vector, *Aedes aegypti*. **Climatic Change** **48**: 441–463. 2001.

IBANEZ-BERNAL S., BRISENO B., MUTEPI J. P., ARGOT E., RODRIGUEZ G. MARTINEZ-CAMPOS C., PAZ R., DE LA FUENTE-SAN ROMAN P., TAPIA-CONYER R., FLINER A. First record in America of *Aedes albopictus* naturally infected with dengue virus during the 1995 outbreak at Reynosa, Mexico. **Medical and Veterinary Entomology**, 11:305-309. 1997.

JETTEN TH & FOCKS DA. Potential changes in the distribution of dengue transmission under climate warming. **Amer. J. Med. Hyg.**, 57: 285-97, 1997.

KUNO G. Review of the factors modulating dengue transmission. **Epidemiol. Rev.** 17: 321-35. 1995.

LAFFERTY, K.D. The ecology of climate change and infectious diseases. **Ecology** 90(4), 2009, pp. 888–900. 2009.

MASSAD E & FORATTINI OP. Modelling the temperature sensitivity of some physiological parameters of epidemiological significance. **Ecosystem Health**, 4: 119-29, 1998.

MENDONÇA F. Clima, tropicalidade e saúde: uma perspectiva a partir da intensificação do aquecimento global. **Revista Brasileira de Climatologia**, vol. 1, n.1, 2005.

MUSTAFA MS, RASOTGI V, JAIN S, GUPTA V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. **Med J Armed Forces India**. 2015;67–70.

PINHEIRO, F. P. & TRAVASSOS-DA-ROSA, J. F. S., 1996. Febres hemorrágicas viróticas. Febre hemorrágica do dengue. In: **Tratado de Infectologia** (R. Veronesi & R. Focaccia, org.), pp. 258-263, São Paulo: Editora Atheneu.

RIOS-VELÁSQUEZ C M et al (2007) Distribution of dengue vectors in neighborhoods with different urbanization types of Manaus, state of Amazonas, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 102, n. 5, p. 617-623.

SUAREZ MF & NELSON MJ. Registro de altitud del *Aedesaegypti* en Colombia. **Biomedica**, 1: 225, 1981.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. DengueNet Database and Geographic Information System. Available online: <http://www.who.int/globalatlas> (accessed on 9 January 2016).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases - First WHO report on neglected tropical diseases. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases - Second WHO report on neglected tropical diseases. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2013.

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1. *Aedes (Stegomyia) aegypti*

O gênero *Aedes* é amplo e engloba atualmente mais de 900 espécies distribuídas em 44 subgêneros (FORATTINI, 2002), porém a classificação desses mosquitos tem sido problemática há muitas décadas (BELKIN, 1962). O subgênero *Stegomyia* engloba um grupo amplo e característico de aedinos, os quais originalmente apresentavam biogeografia restrita às regiões do Velho Mundo; até o presente momento, duas espécies foram introduzidas nas regiões neotropicais – introdução facilitada pela globalização das comunicações comerciais e meios de transporte – o *Ae. aegypti* e o *Ae. albopictus* (FORATTINI 2002).

As duas espécies apresentavam inicialmente características de reprodução e crescimento restritas a troncos e ocos de árvores. No entanto, adaptaram-se de forma eficiente aos recipientes e criadouros artificiais. Atualmente, tornaram-se populações altamente adaptadas ao meio urbano, encontradas na maioria dos grandes centros nas Américas, Ásia e África (FORATTINI, 2002).

O *Ae. aegypti* apresenta origem de distribuição na região Afrotropical, local onde são encontrados a maioria dos outros membros do mesmo subgênero (BELKIN, 1962). Distribui-se entre os paralelos de 45° de latitude norte e sul, sendo de difícil ocorrência em áreas além desses limites. Quando introduzido em regiões próximas a esses paralelos, não consegue se manter como população estável, como observado por muitos autores (COOKMAN & LEBRUN, 1986).

O *Ae. aegypti* é um mosquito de hábitos diurnos, de coloração preta; apresenta listras e manchas brancas e é bem adaptado ao ambiente urbano (TAVEIRA *et al.*,

2001) de modo que tornou-se um mosquito doméstico. Vive dentro ou ao redor de residências ou de outros locais frequentados por pessoas, como estabelecimentos comerciais, escolas ou igrejas (FIOCRUZ, 2012), por exemplo, além de áreas públicas como praças e cemitérios. Machos e fêmeas do *Ae. aegypti* utilizam-se de substâncias açucaradas para a alimentação, como néctar e seiva. Apenas a fêmea pica o homem, sobretudo ao amanhecer e ao entardecer, para sugar sangue (hematofagia), alimento necessário à maturação dos ovos, (TAVEIRA *et al.*, 2001).

De forma geral, após cada repasto sanguíneo a fêmea realiza uma postura, sendo que o intervalo entre alimentação e oviposição dura em média três dias, em condições favoráveis de temperatura. É comum que a fêmea se alimente mais de uma vez entre duas posturas (principalmente quando passa por perturbações), o que aumenta a disseminação do vírus da dengue a várias pessoas, por um único indivíduo infectado (FNS, 2001). Em estudos laboratoriais, foi observada uma longevidade de até três meses para adultos de *Ae. aegypti*, porém na natureza esse valor cai para uma média de 35 dias.

Seu ciclo de desenvolvimento leva em média 10 dias, passando pela fase de ovo, larva e pupa, atingindo a forma adulta (FNS, 2001) (Figura 1.1). Logo após a oviposição, os ovos apresentam coloração branca, tornando-se negros em pouco tempo. Apresentam forma fusiforme e alongada, medindo aproximadamente 1 mm (FORATTINI, 1962), sendo capazes de resistir a longos períodos de dessecação (até 500 dias).

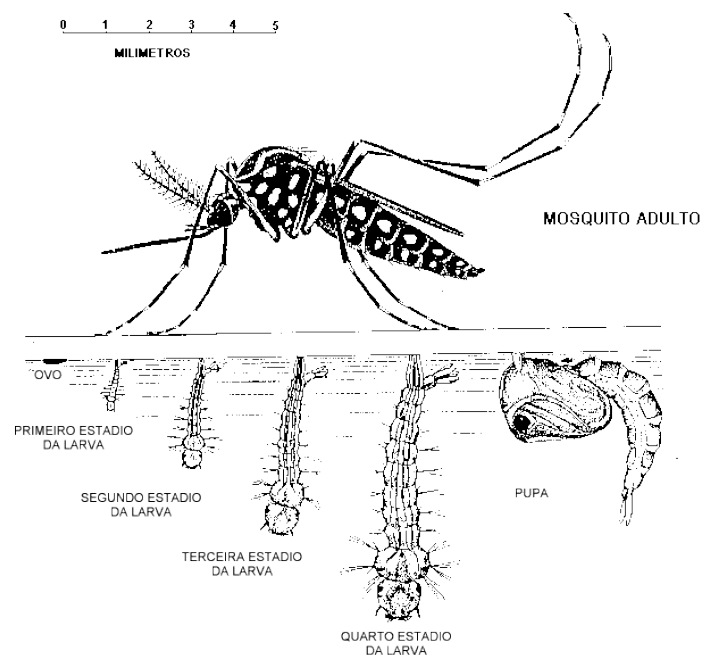


Figura 1.1. Ciclo de vida de *Ae. aegypti*. Fonte: CECOM/UNICAMP, 2016.

Uma vez completo o desenvolvimento embrionário, aproximadamente 48 horas após a sua postura, em condições favoráveis de umidade e temperatura, estes ovos são capazes de resistir a longos períodos de dessecação que podem prolongar-se por mais de um ano. Esta característica permite que os ovos sejam transportados por grandes distâncias em recipientes secos, tornando-se assim a principal via de dispersão do vetor (FNS, 2001).

As fêmeas realizam a postura dos ovos de forma individual ao longo das paredes internas dos reservatórios de água, geralmente em áreas sombreadas. Na maioria das vezes, as fêmeas apresentam preferência por água limpa no momento da postura; no entanto já foi constatado o uso de reservatórios com água poluída como sítio de oviposição (CRISTOPHERS, 1960; FNS, 2001; FORATTINI, 2002). Os criadouros mais comuns observados nos grandes centros incluem latas, pratos de plantas, embalagens plásticas, caixas d'água destampadas, pneus mal armazenados, bromélias, entre outros.

O ciclo inclui quatro fases larvais; as larvas apresentam sensibilidade à luz e a movimentos bruscos na água, e alimentam-se principalmente de detritos orgânicos. A duração do estágio varia conforme a temperatura, quantidade de alimento disponível e densidade populacional no mesmo criadouro (CRISTOPHERS, 1960; FNS, 2001; FORATTINI, 2002). Em seguida, a fase de pupa dura em média de dois a três dias, passando para a fase adulta, em que os indivíduos apresentam capacidade reprodutiva; sendo que machos e fêmeas estão aptos ao acasalamento aproximadamente 24 horas após a emergência da pupa.

O acasalamento ocorre geralmente durante o voo, sendo que uma única cópula é suficiente para fecundar todos os ovos que a fêmea produz ao longo de toda sua vida (FNS, 2001). Cada fêmea produz uma média de 150 a 200 ovos, depositados ao longo de vários criadouros – característica que diminui a competição entre as larvas e aumenta a probabilidade de que mais indivíduos atinjam a fase adulta. Há uma probabilidade de aproximadamente 30% de transmissão vertical ou transovariana do vírus da dengue de uma fêmea infectada aos descendentes (OLIVEIRA, 2006).

Nas Américas, o *Ae. aegypti* é o conhecido como o clássico vetor da dengue e da febre amarela. Recentemente, foi constatada a capacidade de transmissão também da Febre Chikungunya e Febre Zika (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2016), o que causa preocupação ainda maior aos órgãos de saúde pública com relação ao mosquito vetor, devido ao novo quadro epidemiológico estabelecido no país e à população exposta a dois novos vírus.

Novos agentes etiológicos apresentam, provavelmente, origem nas diversas transformações sociais decorrentes dos últimos 25 anos (BARATA, 1997), que vêm acompanhadas de amplas alterações em ecossistemas. As grandes transformações na dinâmica populacional humana, associadas ao envelhecimento, aumento populacional

em condições específicas, mobilidade social e diferenciação e exclusão de certos grupos, podem contribuir para o estabelecimento e seleção de novos agentes etiológicos que apresentem características insuspeitas de infecção, patogenicidade e virulência (POSSAS & MARQUES, 1994).

É conhecido que o *Ae. aegypti* desenvolveu, ao longo de sua trajetória evolutiva, um comportamento estritamente sinantrópico e antropofílico. Tal característica seletiva garantiu grande sucesso da espécie no ambiente urbano, sendo atualmente a espécie de culicídeo mais associada ao homem (NATAL, 2012). Essa proximidade garante sua importância no papel como vetor na epidemiologia da dengue.

Assim, sabendo que o mosquito vetor está altamente adaptado às condições de vida humanas e ao ambiente urbano, é de suma importância o entendimento sobre sua biologia, crescimento populacional e fatores determinantes para sua expansão em outras áreas.

1.2. Dinâmica populacional de *Aedes aegypti* e epidemiologia de dengue

Nas primeiras décadas do século passado, houve um grande sucesso no controle de algumas doenças no Brasil e nas Américas. Os principais programas adotados incluíam imunização em massa, controle de vetores e saneamento ambiental (MACMAHON & PUGH, 1970). No Brasil, a dengue foi erradicada na primeira metade do século passado devido às campanhas maciças de erradicação do *Ae. aegypti*. No entanto, sua reintrodução se deu por meio de países vizinhos que não conseguiram eliminar as populações do vetor (OSANAI et al., 1983; WHO, 2013).

O estabelecimento e reemergência de espécies vetoras em determinadas regiões dependem de inúmeros fatores. Em geral, a densidade populacional de insetos é determinada, primeiramente, pelo próprio biótopo – ou seja, o tamanho de toda a

comunidade em que possa se estabelecer (BORROR & DELONG, 2011). Porém, o tamanho populacional é naturalmente controlado por diversos fatores endógenos e exógenos que interferem nas taxas de reprodução, morte e migração dos indivíduos (TRIPLEHORN & JONNISON, 2011).

Os fatores exógenos mais comuns são os relacionados à quantidade de alimento, espaço, inimigos naturais (que variam de acordo com o tamanho populacional da espécie em questão, sendo chamados de fatores dependentes da densidade) e os fatores climáticos (independentes da densidade). Fatores relacionados ao clima são geralmente responsáveis por grandes e erráticas flutuações no tamanho populacional das espécies (TRIPLEHORN & JONNISON, 2011).

Já com relação aos fatores endógenos, todos são dependentes da densidade e englobam diversas características e interações, como alterações nos níveis de estresse que desencadeiam doenças, interações sociais, taxas de emigração e fatores que compõem o pool genético da espécie. Ambos os fatores (exo e endógenos) comumente se sobrepõem, tornando as densidades de equilíbrio das populações superpostas em alterações erráticas, ou sazonais, influenciadas por mudanças das condições abióticas (BORROR & DELONGS, 1989; TRIPLEHORN & JONNISON, 2011).

Desse modo, insetos podem apresentar inúmeras densidades de equilíbrio, variando de acordo com o clima. Se o clima apresentar variação, com suficiente frequência, por vezes a regulação da população pode ser pouco compreensível (BORROR & DELONGS, 1989; TRIPLEHORN & JONNISON, 2011). Como já destacado, devido a sua alta adaptabilidade aos padrões de vida humanos, o *Ae. aegypti* consegue encontrar diversos sítios em potencial para oviposição de seus ovos, e assim conquistar novos ambientes (uma vez que as condições abióticas permitam seu estabelecimento). Além disso, graças à resistência à dessecação apresentada pelos ovos, o vetor consegue ser

disperso e resistir a condições climáticas desfavoráveis, até encontrar condições em que possa se estabelecer novamente (FNS, 2002).

No Brasil, desde a década de 80 do século passado, têm ocorrido surtos periódicos de dengue, sendo, como já descrita, uma doença endêmica no país. Os surtos ocorrem geralmente com a introdução de um novo sorotipo em uma determinada população, que já apresentava alguma imunidade para outro. De uma forma cada vez mais frequente, epidemias mistas, envolvendo a presença de mais de um sorotipo, têm sido observadas em diversas regiões do país (FORATTINI, 2002; SECRETARIA DA SAÚDE, 2016).

Sendo o *Ae. aegypti* o principal transmissor de dengue no país, é de grande importância o estudo da dinâmica populacional do vetor em áreas urbanas, a fim de entender o comportamento populacional da espécie e prever possíveis surtos da doença em diferentes regiões do Brasil.

1.3. Fatores meteorológicos e epidemiologia de dengue

Muitos trabalhos têm destacado a importância de fatores ambientais na dinâmica populacional da espécie em questão, em especial da chuva e temperatura. Em regiões onde o clima é caracterizado por apresentar variações sazonais, é possível observar períodos determinados de intensa proliferação do mosquito. Tais flutuações, como já destacadas, podem possibilitar a previsibilidade de épocas do ano epidêmicas (NATAL, 2002; FORATTINI, 2002).

A influência do clima na abundância e distribuição de insetos vetores, bem como na epidemiologia das doenças transmitidas por eles, tem sido estudada há muitos anos. Sabe-se que a transmissão dessas enfermidades está intimamente relacionada com a biologia do vetor e sua dinâmica populacional, que variam de acordo com fatores climáticos (CHRISTOPHERS, 1960; FORATTINI, 2002, CHERONG et al, 2013).

Assim, temperaturas maiores e alta umidade relativa favorecem o desenvolvimento dos mosquitos, aumentando sua longevidade e diminuindo os períodos de incubação (CHRISTOPHERS, 1960; FORATTINI, 2002, CHERONG et al, 2013).

Muitos autores têm comprovado a relação de variáveis meteorológicas influenciando aspectos da dinâmica de *Ae. aegypti* e dengue em diversos países. Estudos realizados em Taiwan, China e Tailândia mostraram grandes impactos no número de casos de dengue e na abundância dos mosquitos vetores de acordo com alterações das temperaturas locais (WONGKOON et al, 2013; CHENGGANG WANG et al, 2014; PEI-CHIH, 2009). Ainda outros autores consideraram os efeitos da flutuação diária de temperatura na incidência de dengue em Bangladesh (SHARMIN et al, 2015).

Outros autores observaram a influência da precipitação na densidade larval ou de adultos de *Ae. aegypti* e sua relação com surtos da doença (LI et al., 1985; WIWANITKIT, 2006; HII et al., 2012). Ainda, há trabalhos acerca dos efeitos do El-Niño na incidência de dengue para diversos países (HALES et al., 1999; CAZELLES et al., 2005).

Outro fator importante a ser analisado a respeito dos fatores climáticos na epidemiologia de dengue, diz respeito aos efeitos das alterações climáticas. Muitos autores têm levantado evidências de que, em especial nos últimos cem anos, o aumento da temperatura do planeta permitiu a expansão da dengue para áreas onde primariamente ela não era transmitida (GITHEKO et al., 2000). Sabendo-se que os efeitos dessas mudanças têm impacto maior em regiões tropicais, devido às maiores desigualdades socioeconômicas, o setor saúde tem a necessidade de, além de tentar prever e prevenir esses riscos, também atuar como mediador para reduzir essas vulnerabilidades sociais (BARCELLOS et al., 2009).

1.4. Dengue no Brasil

Sabe-se que as doenças transmitidas por vetores têm grande representatividade nos altos números de mortalidade e morbidade no Brasil e no globo. Dentre essas doenças, a dengue é considerada a principal enfermidade reemergente em países de zona tropical e subtropical (TAUIL, 2002). Totalmente erradicada no Brasil na década de 50, época em que o governo brasileiro desenvolveu inúmeras campanhas para controlar os casos de febre amarela (que apresenta em áreas urbanas o mesmo vetor da dengue), esta última voltou a manifestar casos de doença na década de 80, e desde então o aumento dos números de casos tem sido significativo (MINISTÉRIO DA SAÚDE 1996, TEIXEIRA 1999).

A dengue foi identificada pela primeira vez na década de 50 do século passado, na região do sudeste asiático, presente na Tailândia e Filipinas. Apenas duas décadas mais tarde, já era encontrada em nove países. Atualmente, mais de cem países apresentam casos anuais da doença, todos localizados nas regiões dos trópicos. Atualmente, o método disponível para a prevenção e controle da dengue (clássica e hemorrágica) baseia-se no controle de vetores, porém existem pesquisas em andamento sobre vacinas já em fase de teste (GUY et al. 2011; SCHWARTZ et al. 2015).

Os principais sintomas da dengue clássica incluem febre alta de início repentino, variando geralmente entre 39 a 40 °C. Também incluem dores de cabeça e musculares, prostração, dor nas articulações e atrás dos olhos, falta de apetite, náuseas, fraqueza e manchas vermelhas na pele, podendo neste último caso ser acompanhado ou não de prurido. Além disso, a pessoa infectada também pode apresentar vômitos e diarreia entre o segundo e o sexto dia da infecção. Os sintomas começam a regredir por volta do sétimo dia, na maioria dos casos; no entanto o quadro de fraqueza pode permanecer por algumas semanas (SILVA & FERREIRA, 2010; FORATTINI, 2002).

Ainda não há um tratamento específico contra os diferentes sorotipos do vírus da dengue; apenas repouso, hidratação intensa e medicamentos específicos são sugeridos para tratar os sintomas. São indicados analgésicos, antitérmicos, antieméticos e anti-histamínicos para aliviar a febre e dores no corpo. Já os antiinflamatórios e medicamentos à base de salicilatos são contra-indicados, devido ao risco de hemorragias (DIAS et al., 2010). Em casos de constatação de fase crítica (síndrome de choque da dengue e dengue hemorrágica), são necessários cuidados intensivos com monitoramento constante da pressão arterial, hidratação venosa, débito urinário, manifestações hemorrágicas e grau de consciência (SINGHI et al., 2007).

Até o presente momento, ainda não há vacina específica para dengue, porém diversas pesquisas estão em andamento, avaliando seis tipos de vacinas, sendo elas: CYD-TDV, DENVax, TV003/TV005, TDENV PIV, V180 e a D1ME 100 e CYD-TDV, sendo essa última a mais eficaz durante as fases de teste (SCHWARTZ et al., 2015). Visto que as vacinas ainda estão em fase de teste, ainda não foi divulgada uma data específica para a sua comercialização.

A dengue tem causado grande preocupação para os órgãos de saúde internacionais nos últimos 60 anos; o aumento dos casos da doença está fortemente associado às mudanças de hábitos e padrão de vida do homem, com o aumento populacional e de urbanização, que têm favorecido ambientes propícios para o desenvolvimento do mosquito vetor. Além disso, o aumento das viagens aéreas tem possibilitado o transporte de diferentes sorotipos da dengue para outras localidades (MAIRUHU et al., 2004).

Assim, pode-se constatar nos últimos anos, um aumento vertiginoso nas populações de *Aedes* e, conseqüentemente, nos casos de dengue no Brasil, em especial na região Sudeste. No ano de 2015, foram registrados 1.649.008 casos notificados de

dengue no país (Figura 1.2). A região Sudeste apresentou o maior número de notificações (1.026.226 casos; 62,2%) em relação ao total do país, seguida das regiões Nordeste (311.519 casos; 18,9%), Centro-Oeste (220.966 casos; 13,4%), Sul (56.187 casos; 3,4%) e Norte (34.110 casos; 2,1%).

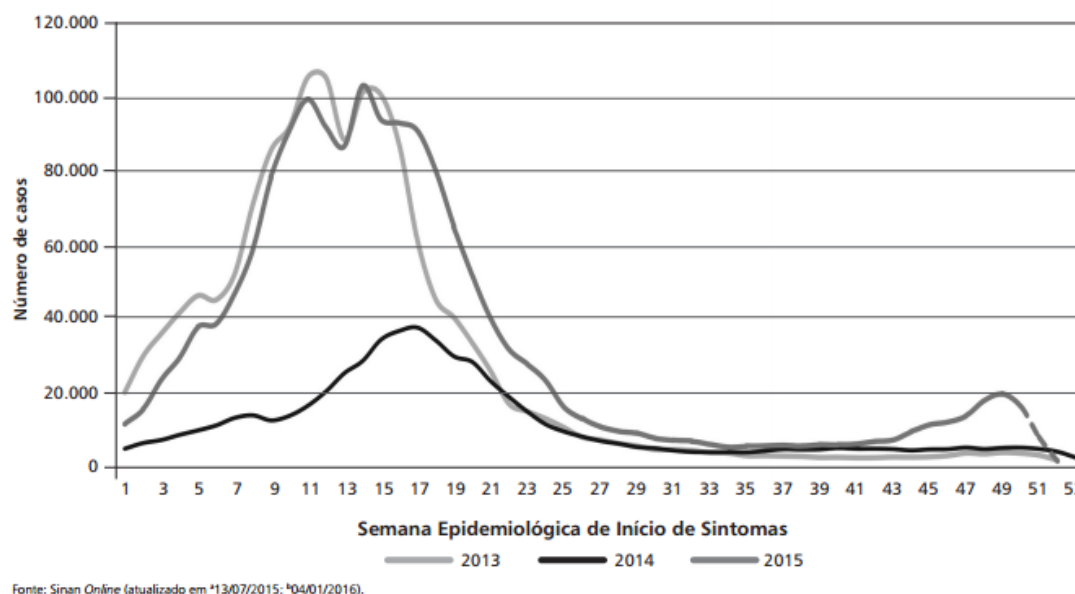


Figura 1.2. Casos notificados de dengue por semana epidemiológica de início de sintomas, Brasil, 2013^a, 2014^a e 2015^b.

Como ainda não há vacina aprovada e comercializada contra a dengue, ações eficazes de políticas públicas no setor da saúde são de grande urgência, bem como a limpeza urbana e o investimento em educação. Tais práticas devem visar manter o ambiente livre do vetor.

1.5. Uso de modelos em estudos epidemiológicos

Muitos estudos consideram relevante a elaboração de modelos preditivos sobre o impacto de variáveis meteorológicas nas condições de saúde. Assim, modelos que focam na relação entre crescimento populacional de vetores em função de variáveis climáticas são de grande importância para o desenvolvimento de uma rede de

diagnóstico, análise e intervenção sobre as condições de saúde da população brasileira, em especial neste próximo século (BARCELLOS *et al.*, 2009).

Para a dinâmica de transmissão da dengue, encontram-se alguns modelos na literatura. Dentre os modelos epidemiológicos mais utilizados para se estudar a dinâmica de doenças infecciosas, encontram-se modelos que dividem a população em três classes: pessoas susceptíveis (S), infectadas (I) e recuperadas (R) (MAY, 1980). Há outros estudos atuais que consideram ainda um quarto grupo de pessoas: pessoas expostas, como proposto no trabalho de Yang e colaboradores (2009). No geral, esses modelos são representados por sistemas de equações diferenciais ordinárias e levam em conta, pelo menos, três equações diferenciais não lineares (MASSAHUD *et al.*, 2010). Um modelo clássico proposto por May (1980) é descrito abaixo:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta IS \\ \frac{dI}{dt} &= \beta IS - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I\end{aligned}$$

Neste modelo, são consideradas as variações no número das populações S, I e R em função do tempo, em que β representa a taxa em que indivíduos susceptíveis e infectados exercem um contato próximo, permitindo a transmissão; e γ representa a taxa de indivíduos que passaram da classe I para a classe R. Este é um modelo simples de epidemia, que considera poucos fatores.

Modelos dinâmicos ou mecanísticos são produzidos com maiores detalhes de processos biológicos. Em diversas escalas temporais, esses modelos podem avaliar flutuações nas populações dos vetores e dos casos de dengue em escalas globais ou locais (DEGALIER *et al.*, 2010). Modelos de escala global para a dinâmica de transmissão da dengue foram desenvolvidos por Hopp e Foley (2003). Alguns modelos de escala regional têm sido propostos desde então.

Devido à natureza do ciclo de transmissão da doença, que envolve vírus, mosquito vetor e homem, Degalier e colaboradores (2010) estudaram fatores chaves para o desenvolvimento de modelos de risco epidemiológico. No estudo, os autores consideraram três principais parâmetros para a elaboração do modelo: a distribuição do mosquito, população e capacidade vetorial; a multiplicação e transmissão do vírus; e hábitos humanos. Esses fatores chaves estão relacionados entre si e são também influenciados por mudanças climáticas globais e locais (DEGALIER *et al.*, 2010).

Há ainda outros estudos que desenvolveram modelos matemáticos para avaliar a dinâmica da dengue via autômatos celulares, como os trabalhos desenvolvidos por Botari (2009) e Massahud (2010). Autômatos celulares são usados como modelos simples para uma gama de fenômenos complexos; eles baseiam-se em dinâmicas determinísticas ou aleatórias de regras que foram definidas previamente. Os modelos desenvolvidos pelos autores supracitados podem ser aplicados a outras doenças que apresentam variação sazonal, sendo apenas necessário ajustar os parâmetros.

Além disso, um recente modelo utilizando redes neurais artificiais foi desenvolvido para predição de casos de dengue de uma semana à frente (SOUSA *et al.*, 2015). Este trabalho é apresentando no capítulo 2 desta dissertação.

Na literatura, são encontrados modelos que utilizam parâmetros distintos e que apresentam variadas capacidades de ajustes aos dados reais. Além disso, foram encontrados modelos para algumas áreas do globo, mas nenhum deles atenta para as peculiaridades climáticas das diferentes regiões do Brasil. Assim, faz-se necessário a proposição de um modelo que contemple as características locais de temperatura dessas regiões.

1.6. Medidas de controle e percepção da população

No Brasil, as principais medidas para o controle da dengue baseiam-se no controle do vetor, focando prioritariamente na redução e eliminação de possíveis criadouros. Porém, pouco se tem estudado sobre a relação ecológica do ser humano com o agente causador da doença e suas consequências na epidemiologia da mesma; como esta envolve três organismos (vírus, mosquito vetor e homem), é fundamental que se entenda como ocorrem essas relações. O tipo de ação sanitária da população é essencial para possibilitar a transmissão ou o controle da doença (BRICEÑO-LEÓN, 1996).

Muitos estudos mostram que o conhecimento e a percepção da população sobre o problema colaboram na previsão de comportamentos (MATTAR, 1996), permitindo identificar medidas favoráveis e desfavoráveis para o controle de epidemias. Assim, por meio da percepção dos fatos, os indivíduos evidenciam sua capacidade de intervenção e mobilização, para mudança do cenário vigente (DEMO, 1999). Existem poucos estudos que focam na percepção da população sobre a dengue, e particularmente para a cidade de Rio Claro, SP, não há conhecimento de nenhum que tenha sido publicado até o momento.

2. OBJETIVOS

Esta dissertação teve três objetivos distintos:

- 1) o estudo de séries temporais aplicado à epidemiologia de dengue,
- 2) o uso de dados entomológicos e meteorológicos para descrever a probabilidade e tamanho de surtos em diferentes regiões do Brasil e
- 3) o estudo aprofundado sobre a percepção e os conhecimentos da população de Rio Claro, SP, acerca das características do vetor e da doença.

Os objetivos, bem como suas metodologias, são explorados nos capítulos seguintes.

REFERÊNCIAS

BARATA, RCB. O desafio das doenças emergentes e a revalorização da epidemiologia descritiva. **Ver. Saúde Pública**, 31 (5): 531-7, 1997.

BARCELLOS C., MONTEIRO A.M.V., CORVALÁN C., GURGEL H.C., CARVALHO M.S., ARTAXO P., HACON S., RAGONI, V. Mudanças climáticas e ambientais e as doenças infecciosas: cenários e incertezas para o Brasil. Republicação, **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, 18(3):285-304, jul-set 2009.

BELKIN JN. The mosquitoes of the South Pacific (Diptera: Culicidae). **Berkeley, University of California Press**, 1962. 2 vols.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO. **Monitoramento dos casos de dengue e febre de chikungunya até a Semana Epidemiológica (SE) 52 de 2015**. Boletim Epidemiológico 47: 3. 2016.

BORROR, D.J.; DELONG, D.M. Introduction to the study of the insects. 7a. Ed. São Paulo: Cenagage Learning, 2011. 809p.

BOTARI T., LEONEL E. D., ALVES S. G. Modelagem de epidemia da dengue via autômatos celulares. 2009. Anais XXI Congresso de Iniciação Científica da Unesp. São José do Rio Preto. 2009.

BRICEÑO-LEÓN R. Siete tesis sobre la educación sanitaria para la participación comunitaria. **Caderno de Saúde Pública** 12 (1): 7-30. 1996.

CAZELLES B, CHAVEZ M, McMICHAEL AJ, HALES S. Nonstationary Influence of El Niño on the Synchronous Dengue Epidemics in Thailand. **PLoS Med** 2(4), 2005.

CHRISTOPHERS S.R. *Aedes aegypti* (L.) – the yellow fever mosquito – its life history, bionomics and structure. Cambridge University Press, Cambridge. 474-476. 1960.

COORDENAÇÃO DE VIGILÂNCIA ESTRATÉGICA EM VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Cientistas descobrem novo sorotipo viral da dengue**. 2013. Disponível em: <<http://cievsrio.wordpress.com/2013/10/28/cientistas-descrevem-novo-sorotipo-viral-da-dengue/>>. Acesso em fevereiro de 2014.

COOKMAN JE & LEBRUN RA. *Aedes aegypti* larvae in Portsmouth, Rhode Island. **J. Amer. Mosq. Control Assoc.**, 2: 96-7, 1986.

DEGALIER N., FAVIER C., MENKES C., LENGAGNE M., RAMALHO W.M., SOUZA R., SERVAIN J., BOULANGER J.P. Toward an early warning system for dengue prevention: modeling climate impact on dengue transmission. 2010. **Climatic Change** 98:581–592.

DEMO, P. **Politicidade da educação e/ou aprendizagem reconstrutiva política**. Núcleo de Estudos e Pesquisa em Educação Tecnológica, Universidade Federal de Santa Catarina. 1999. Disponível em: http://www.nepet.ufsc.br/Artigos/Texto/Demo_1099.htm. Acesso em janeiro de 2014.

DIAS LBDA, DE ALMEIDA SCL, DE HAES TM, MOTA LM, RORIZ-FILHO JS. Dengue: Transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento. Medicina. 2010. p. 143–52.

FIOCRUZ. **Conheça o comportamento do mosquito *Aedes aegypti* e entenda a razão que leva este pequeno inseto a ser taxado desta forma.** Disponível em <<http://www.ioc.fiocruz.br/dengue/textos/oportunista.html>> Acesso em 20/01/2015.

FNS, Fundação Nacional de Saúde. **Dengue - Instruções para Pessoal de Combate ao Vetor : Manual de Normas Técnicas.** Ministério da Saúde, Brasília, 3 edição, Abril, 2001.

FORATTINI, O. P. **Culicidologia Médica.** Vol. 1. São Paulo: EDUSP, 864p. 2002.

GITHEKO AK, LINDSAY SW, CONFALONIERI UE, PATZ JA 2000. Climate change and vector-borne diseases: a regional analysis. **Bull World Health Organ** 78: 1136-1147.

GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever: Its history and resurgence as a global health problem. In: **Dengue and Dengue and Hemorrhagic Fever** (D. J. Gubler & G. Kuno, eds.), pp. 1-22, New York: CAB International. 1997.

GUBLER DJ. DENGUE. In: Monath TP. **The arboviruses epidemiology and ecology.** Boca Raton, Florida: CRC Press; 1988. v. 2 p. 223-60.

GUY B, SAVILLE M, LANG J, SIQUEIRA JR JB, BRICKS LF. Desenvolvimento de uma vacina tetravalente contra dengue. *Rev Pan-Amazônica Saúde.* 2011;51–64.

HALES S, WEINSTEIN P, SOUARES Y, WOODWARD A. El Niño and the dynamics of vectorborne disease transmission. **Environ Health Perspect.** 1999;107:99–102.

HAY S.I, GUERRA C.A., TATEM A.J., NOOR A.M., SNOW R.W. The global distribution and population at risk of malaria: past, present and future. **Lancet Infectious Diseases;** 4(6):327-336. 2004.

HOPP M.J., FOLEY J.A. Global-scale relationships between climate and the dengue fever vector, *Aedes aegypti*. **Climatic Change** 48: 441–463. 2001.

IBANEZ-BERNAL S., BRISENO B., MUTEPI J. P., ARGOT E., RODRIGUEZ G. MARTINEZ-CAMPOS C., PAZ R., DE LA FUENTE-SAN ROMAN P., TAPIA-CONYER R., FLINER A. First record in America of *Aedes albopictus* naturally infected with dengue virus during the 1995 outbreak at Reynosa, Mexico. **Medical and Veterinary Entomology,** 11:305-309. 1997.

Intergovernmental Panel on Climate Change. IPCC Climate Change: 2007: the Physical Science Basis. Summary for Policemakers. **IPCC WGI Fourth Assessment Report;** 2007.

LAFFERTY, K.D. The ecology of climate change and infectious diseases. **Ecology** 90(4), 2009, pp. 888–900. 2009.

MACMAHON, B. & PUGH, T.F. **Epidemiology: principles and methods.** Boston, Little Brown & Co., 1970.

MAIRUHU A.T.A, WANGENAAR J., BRANDJES D.M.P., GORP E.C.M. Dengue: an arthropod-borne disease of global importance. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 23:425–433. 2004.

MARENGO J.A. Mudanças climáticas globais e seus efeitos sobre a biodiversidade: caracterização do clima atual e definição das alterações climáticas para o território brasileiro ao longo do século XXI. **Brasília: MMA;** 2007.

MASSAHUD R.A.T., PAIXÃO C.A. Modelo de propagação de epidemia usando autômatos celulares. **Anais do XXIII Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional**, 3, 1122-1123. 2010.

MATTAR F. N. **Pesquisa de marketing**. Edição Compacta. São Paulo: Atlas, 1996.

MAY, R.M. Population biology of microparasitic infections. 1980. In **Mathematical Ecology**, vol. 17 (Hallam, T.G. and Levin, S.A., eds), pp.405–441. Springer -Verlag, Berlin.

MENDONÇA F. Clima, tropicalidade e saúde: uma perspectiva a partir da intensificação do aquecimento global. **Revista Brasileira de Climatologia**, vol. 1, n.1, 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE 1996. Plano Diretor de Erradicação do *Aedes aegypti* no Brasil. **Ministério da Saúde do Brasil**, Brasília. p. 78-79. 1996.

NASCIMENTO E.S.N. **Conhecimento e percepção da população sobre dengue: inquérito domiciliar no município de Goiânia-Goiás**. 2004. 82 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) Universidade Federal de Goiás. Goiânia 2004.

NATAL D. Bioecologia do *Aedes aegypti*. Palestra. **Biológico**, São Paulo, v.64, n.2, p.205-207, jul./dez., 2002.

OLIVEIRA, M. M. F. (2006). **Condicionantes sócio-ambientais urbanos da incidência da dengue na cidade de Londrina/PR**. Master's thesis, Universidade Federal do Paraná.

OSANAI, C. H.; TRAVASSOS-DA-ROSA, A. P. A.; AMARAL, S.; PASSOS, A. C. D. & TAUIL, P. L., 1983. Surto de Dengue em Boa Vista, Roraima. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 1:53-54.

PARRY M.L., CANZIANI O.F., PALUTIKOF J.P., van der LINDEN P.J., HANSON C.E. Climate Change 2007: **Impacts, Adaptation and Vulnerability. Contribution of Working Group II to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change**. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 976 pp. Disponível em: <http://www.ipcc.ch/publications_and_data/publications_ipcc_fourth_assessment_report_wg2_report_impacts_adaptation_and_vulnerability.htm> Acesso em novembro de 2013.

PATZ J.A., OLSON S.H. Climate change and health: global to local influences on disease risk. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, Vol.100, Nos. 5 and 6, 535-549. 2006.

POSSAS, C.A. & MARQUES, M.B. Health transitions and complex systems: a challenge to prediction? **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, 740:285-96, 1994.

SANTOS F.D., MIRANDA P. **Alterações climáticas em Portugal: cenários, impactos e medidas de adaptação: Projecto SIAM II**. Lisboa: Gradiva, 2002.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE – MINISTÉRIO DA SAÚDE. Monitoramento dos casos de dengue e febre de chikungunya até a Semana Epidemiológica (SE) 53 de 2014. **Boletim Epidemiológico 46: 3**. 2015.

SINGHI S, KISSOON N, BANSAL A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. *J Pediatr* (Rio J). 2007;S22–35.

SOUSA L.B., VON ZUBEN C.J., VON ZUBEN F.J.. Regularized Linear and Nonlinear Autoregressive Models for Dengue Confirmed-Cases Prediction. Springer International Publishing Switzerland 2015. C.S. Calude and M.J. Dinneen (Eds.): **UCNC 2015, LNCS 9252**,

SOLOMON S., QIN D., MANNING M., CHEN Z., MARQUIS M., AVERYT K.B., TIGNOR M., MILLER H.L. **Climate Change 2007: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change.** Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA, 996 pp. Disponível em: <http://www.ipcc.ch/publications_and_data/publications_ipcc_fourth_assessment_report_wg1_report_the_physical_science_basis.htm> Acesso em novembro de 2013.

SUPERINTENDÊNCIA DE CONTROLE DE ENDEMIAS - SUCEN. **Normas e Orientações Técnicas para Vigilância e Controle de *Aedes aegypti*.** Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, 2008. 106p.

SCHWARTZ LM, HALLORAN ME, DURBIN AP, LONGINI IM. The dengue vaccine pipeline : Implications for the future of dengue control. 2015;3293–8. 11.

TRIPLEHORN CA & JOHNSON NF. **Borror and DeLong's Introduction to the Study of Insects 7th Edition.** Cengage Learning, 7th edition, 2011.

TAUIL P.L. Controle de doenças transmitidas por vetores no Sistema Único de Saúde. **Informe Epidemiológico do SUS**;11(2):59-60. 2002.

TAVEIRA, L.A., FONTES, L.R., NATAL, D. Manual de diretrizes e procedimentos no controle do *Aedes aegypti*. Ribeirão Preto: Prefeitura Municipal de Ribeirão Preto, 2001.

TEIXEIRA M.G. Epidemiologia e medidas de prevenção do dengue. 1999. Informe Epidemiológico do SUS-IESUS 8: 5-3. 1999.

YANG H.M., MACORIS M.L.G., GALVANI K.C., ANDRIGHETTI M.T.M., WANDERLEY D.M.V. Assessing the effects of temperature on the population of *Aedes aegypti*, the vector of dengue. 2009. **Epidemiology & Infection**, 137, 1188–1202.

UNNASCH R.S., SPRENGER T., KATHOLI C.R., CUPP E.W., HILL G.E., UNNASCH T.R. A dynamic transmission model of eastern equine encephalitis virus. **Ecological Modelling** 192:425–440. 2005.

WIWANITKIT, V. An observation on correlation between rainfall and the prevalence of clinical cases of dengue in Thailand. **J. Vector Borne Dis.** 43, 73-76, 2006.

Regularized linear and nonlinear autoregressive models for dengue confirmed-cases prediction *

Larissa Braz Sousa¹, Claudio J. Von Zuben¹, Fernando J. Von Zuben²

(1) Zoology Department on Bioscience Institute, Sao Paulo State University, Rio Claro, SP, Brazil
larissabs@rc.unesp.br; vonzuben@rc.unesp.br

(2) Department of Computer Engineering and Industrial Automation, State University of Campinas, Campinas, SP, Brazil
vonzuben@dca.fee.unicamp.br

Abstract – Based solely on the dengue confirmed-cases of six densely populated urban areas in Brazil, distributed along the country, we propose in this paper regularized linear and nonlinear autoregressive models for one-week ahead prediction of the future behaviour of each time series. Though exhibiting distinct temporal behaviour, all the time series were properly predicted, with a consistently better performance of the nonlinear predictors, based on MLP neural networks. Additional local information associated with environmental conditions will possibly improve the performance of the predictors. However, without including such local environmental variables, such as temperature and rainfall, the performance was proven to be acceptable and the applicability of the methodology can then be directly extended to endemic areas around the world characterized by a poor monitoring of environmental conditions. For tropical countries, predicting the short-term evolution of dengue confirmed-cases may represent a decisive feedback to guide the definition of effective sanitary policies.

Keywords: Regularized linear predictor · Regularized non-linear predictor · MLP neural network · Dengue time series.

2.1.Introduction

Learning from data [10] is a powerful machine learning technique whose main purpose is to automatically obtain mathematical models capable of synthesizing the intrinsic relationships exhibit by data collected from processes under investigation. When the process evolves with time and there is a fixed sample period, the obtained data is denoted a time series [29]. Box and Jenkins [6] properly formalized mathematical models to describe time series and since then the study of time series gained much more attention. The analysis of time series can be divided into two main branches [7]: (1) A more qualitative approach, devoted to extracting statistical properties and temporal attributes of the time series, such as predictability and stationarity [1]; (2) A more quantitative viewpoint, mainly concentrated in obtaining a regression model capable of predicting one-step ahead, given the historical evolution of the time series [29]. This

paper is devoted to the more quantitative perspective, looking for high-performance prediction of one-week ahead dengue confirmed-cases time series of densely populated urban areas in Brazil.

Linear and nonlinear prediction models have been proposed in the literature. The advantage of linear models is the simplicity associated with the parameter setting, and the disadvantage is the absence of flexibility to represent more complex behaviours [6]. On the other hand, the flexibility of nonlinear models characterize their main advantage, at the price of a more challenging computational procedure to determine the parameters of the predictor. Besides, having enough flexibility is not a guarantee of high performance, because the obtained model should exhibit a suitable degree of flexibility, according to the demands of the application. Even linear models with many parameters may overfit the data. That is why we are going to develop linear and nonlinear predictors endowed with regularization procedures [14][27].

The paper is organized as follows: Section 2 is devoted to the motivation of the research and data collection, and Section 3 presents a brief review of linear and nonlinear models for time series prediction. Section 4 discusses the experimental setup. The experimental results are outlined in Section 5. Concluding remarks are given in Section 6.

2.2. Motivation for predicting dengue confirmed-cases time series and procedure for data collection

Dengue is a major public health problem in many tropical regions, being reported to the World Health Organization about a million confirmed cases per year, all around the world, but with estimates of over 50 million cases annually, without notification [11]. Between 2001 and 2009 there were more than six million cases, in more than 30

countries in the regions of the Americas, and over 2,000 deaths reported by DHF in the same period. Especially, in Brazil, 591,080 cases were registered only in 2014.

Totally eradicated in Brazil in the 50s, period when the Brazilian government has developed numerous campaigns for control cases of yellow fever (present in urban areas by the same vector of dengue), dengue again expressed cases of disease in the 80's, and since then the increase in the number of cases has been significant [22][26].

Dengue is an acute fever disease caused by virus representatives of the genus *Flavivirus*. Currently, there are four known different dengue serotypes, DEN-1, DEN-2, DEN-3 and DEN-4, wherein the clinical presentation may vary from asymptomatic to serious cases of dengue hemorrhagic fever, which can be fatal [13]. In 2013, it was described a fifth serotype disease, discovered in Malaysia, the DEN-5. In Brazil, this arbovirus infection is transmitted to humans by the bite of *Aedes (Stegomyia) aegypti*. The disease has caused great concern for international health authorities in the last 60 years; the increase in cases is strongly associated with human habit changes, such as population and urbanization increase and the society's living standards, that have benefited environments conducive to the development of favourable conditions for the mosquito vector. Furthermore, increased air travel has allowed the transport of different serotypes of dengue to other localities [21].

The dynamics of dengue transmission involves a complex relationship between climate, human and environment. Its main vector, *Ae. aegypti*, develops mainly in urban environments, using artificial water reservoirs as breeding [16]. According to the World Health Organization (WHO) (2010), dengue is in the list of neglected tropical diseases. Because it is a present disease mostly in poor countries, it offers little incentive for industries to develop new products for control and treatment. Thus, methods of prevention mainly involve monitoring techniques and combating the vector.

The reported cases of dengue data for the period 2000-2014 were obtained through the Brazilian Unified Health System database (SUS), from previous registration in the portal *Electronics Information to citizen service*. The data were organized according to the 52 weeks of the year (epidemiological weeks), over 15 years in the comprehensive study. Six densely populated Brazilian cities were selected for the study: São Paulo, Porto Alegre, Manaus, Goiânia, Salvador and Fortaleza. All selected municipalities are capitals of their respective states and have a high number of inhabitants, besides having great airports and thus promoting a high flow of people. Moreover, apart from Porto Alegre, they are cities that have shown a high number of cases of the disease in recent years [5].

Table 2.1. Reorganization of the time series to produce the input-output dataset.

s_{k-p}	s_{k-p+1}	$\dots$	s_{k-1}	X_k
s_1	s_2	$\dots$	s_p	s_{p+1}
s_2	s_3	$\dots$	s_{p+1}	s_{p+2}
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
s_{N-p}	s_{N-p+1}	$\dots$	s_{N-1}	s_N
$\Downarrow$	$\Downarrow$		$\Downarrow$	$\Downarrow$
$\vec{x}_p$	$\vec{x}_{p-1}$		$\vec{x}_1$	$\vec{y}$

2.3.Linear and Nonlinear Models for Time Series Prediction

In this section, we are going to properly formalize the mathematical models that will characterize the time series predictors. The main notation is:

- s_k : Real value of the time series at the k -th sample instant;
- x_k : Predicted value of the time series at the k -th sample instant;

- N : Number of samples that compose the available time series.

2.3.1. Linear Models:

The linear models will be directly based on the Box and Jenkins proposals [6]. Basically, they assert that the next value of the time series is a linear combination of p precedent values and q previous random impacts, plus the current random impact. The p precedent values compose the autoregressive (AR) components and the q previous impacts compose the moving average (MA) components. We then have the well-known ARMA models. The modelling procedure is thus characterized by setting p and q , followed by the estimation of the coefficients of the linear combination. Here, we will simplify the approach and work with AR models as follows:

$$x_k = b_1 s_{k-1} + b_2 s_{k-2} + \dots + b_p s_{k-p} + b_{p+1}. \quad (1)$$

To estimate the vector of coefficients $\vec{b} = [b_1 \ b_2 \ \dots \ b_p \ b_{p+1}]^T$, it is necessary to reorganize the time series to produce the configuration of Table 1. Matrix A can thus be built as follows:

$$A = [\vec{X}_1 \ \dots \ \vec{X}_p \ \vec{1}], \quad (2)$$

where $\vec{1}$ is a column vector of ones. It is now possible to interpret vector $\vec{b}$ as the optimal solution of the following linear optimization problem:

$$\vec{b} = \arg \min_{\vec{b} \in \mathbb{R}^{p+1}} \|A\vec{b} - \vec{y}\|, \quad (3)$$

that has a single global optimal solution given by:

$$\vec{b} = (A^T A)^{-1} A^T \vec{y}. \quad (4)$$

2.3.2. Definition of the parameter p :

The number p of precedent values is generally defined by the degree of correlation between each column vector X_i and the column vector Y . The correlation [24] belongs to

the interval $[-1;+1]$, and it is possible to specify a threshold so that the columns to be considered exhibit correlations above (in absolute value) the threshold. In this way, it is possible to define a subset of columns among the p candidates, given that the behaviour of the correlation is not monotonic and some columns with index below p may violate the threshold and be excluded.

2. 3.3. Regularization of the linear model:

Depending on the value of p , the linear model may be too flexible so that there is a high risk of overfitting. To obtain a proper regularization of the linear model, a penalization term may be added to the linear optimization problem, with the purpose of enforcing the reduction of the norm of vector $\vec{b}$:

$$\vec{b} = \arg \min_{\vec{b} \in \mathbb{R}^{p+1}} \left\| A\vec{b} - \vec{y} \right\| + c \times \left\| \vec{b} \right\|, \quad (5)$$

where $c \geq 0$ is a parameter to be further defined. A vector $\vec{b}$ with a reduced norm tends to regularize better [27]. The solution of this regularized version of the linear optimization problem is given by:

$$\vec{b} = (A^T A + cI)^{-1} A^T \vec{y}. \quad (6)$$

There is no systematic way to define parameter c , and it is usual to evaluate the performance of the predictor considering the following set of candidate values for c : $\{0, 2^{-24}, 2^{-23}, \dots, 2^{+24}, 2^{+25}\}$, as suggested by Huang *et al.* [18]. To do that, the $N-p$ samples of table 1 should be divided into training and validation set. Subsequently, problem (5) is then solved by considering the training set and the performance of the obtained vector $\vec{b}$ is evaluated considering the validation set. Given that $c = 0$ is taken as a candidate solution, this means that the regularized version includes the non-regularized solution as a special case.

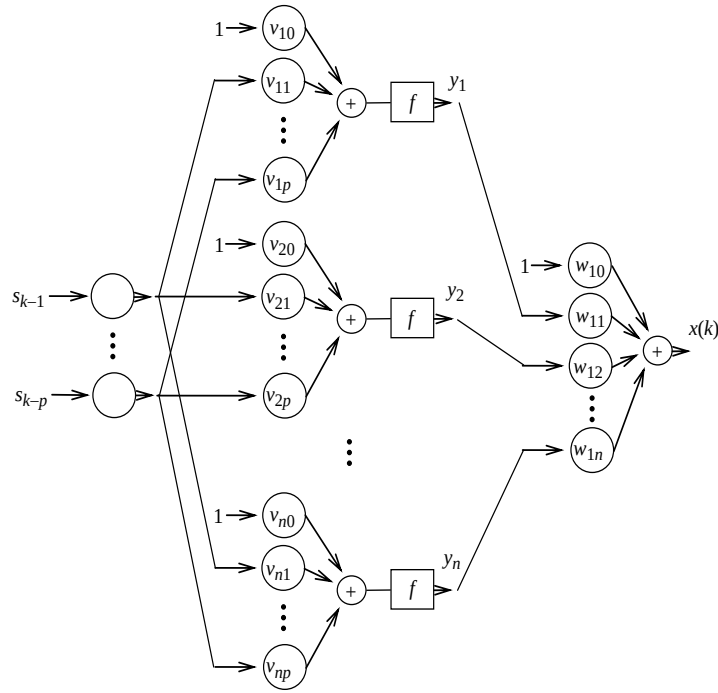


Figure 2.1. Illustration of a one-hidden-layer MLP architecture.

2.3.4. Nonlinear Models:

Nonlinear models may be conceived by a multitude of alternative mathematical structures. However, neural networks are generally adopted in the context of time series prediction, motivated by two main aspects of the design: (1) There are powerful techniques to train neural networks given a training dataset [3][19]; (2) Neural networks are universal approximators [17], so that the necessary nonlinear input-output mapping that will characterize the predictor can assume any configuration. The practical consequence is the popularization of neural network as nonlinear prediction models [9][15][29]. The multilayer perceptron (MLP) is the usual neural network model [4] and Figure 1 presents the main aspects of the MLP architecture. The synaptic weights v_{ij} ($i=1, \dots, n; j=0, \dots, p$) and w_{qi} ($i=0, \dots, n; q=1$) are the parameters to be adjusted during the learning phase. The activation function of the hidden neurons, $f(\cdot)$, is generally taken as the hyperbolic tangent function. The constant input received by each neuron is denoted

the bias input. The number of neurons at the output layer may vary depending on the application. In the case of time series prediction, a single output is sufficient to provide the one-step ahead estimation. The output neuron has the identity function as the activation function, so that there is no restriction to the interval of values at the output.

2.3.5. Definition of the parameter p :

For nonlinear models, mutual information is generally considered in replacement to linear correlation indices. However, given that we are going to perform a comparative analysis involving linear and nonlinear models, it seems reasonable to adopt the same regression vector (input vector) for all the contenders. That is why we are going to consider linear correlation in the definition of p for both types of models.

2.3.6. Regularization of the nonlinear model:

By regularizing the neural network we mean the definition of a proper number n of hidden neurons and a proper stopping criterion for the training phase. Given the training and the validation dataset, both extracted from the input-output dataset presented in Table 1, e.g. following the proportions of 70% for training and 30% for validation, the definition of the number of hidden neurons may be achieved by an exhaustive search, testing candidate values for n in the interval $\{1,2,\dots,20\}$. Of course, the maximum number 20 was arbitrarily defined and may vary depending on the demands of the application. For each candidate value of n (the number of hidden neurons), 30 neural networks with randomly initialized weights are trained using the training dataset and the average validation error is taken as the figure of merit. The stopping condition for the training phase is the minimization of the validation error [23]. The value of n that resulted in the best figure of merit will be selected. Due to computational restrictions, particularly the necessity of training 30 neural networks for each value of n , in the experiments we are going to consider $n \in \{5,10\}$ and not $n \in \{1,2,\dots,20\}$.

2.4. Experimental setup

The experimental setup was defined as follows:

- Six time series were selected. They represent weekly confirmed-cases of dengue, from the year 2000 to the year 2014 of six densely populated urban areas in Brazil, distributed along the five official regions that compose the Brazilian Federation. The Northeast Region contributed two time series, given that the geographical conditions of both areas are divergent.
- The times series were scaled to fit the interval $[0,+1]$ (see Figure 2).
- After the definition of parameter p , using the Pearson correlation [24], the dataset was split into training and validation, following the proportions of 70-30%, respectively. This partition was kept the same for all the models. Notice that, from Table 1, there is no necessity of performing a contiguous partition. Any row at Table 1 may belong to the training or to the validation dataset.
- Performance was measured using RMSE (root mean square error), and it is given by the average value produced by 30 independent executions for each time series. For each one of those 30 execution, the 70-30% partition is distinct. Notice that the 30 distinct partitions for the linear predictors are the same 30 distinct partitions for the nonlinear predictors.
- All the algorithms were implemented by the authors using Matlab[®] and executed in an CPU Intel[®] CORE i7-3520M of 2.90GHz with 6 Gb of RAM. The MLPs were trained with the conjugate gradient algorithm [3][20][28].

Figure 2 presents the six rescaled time series, indicating that they exhibit distinct temporal behaviours, particularly in the location of the most prominent picks.

2.5. Experimental results

The first analytical procedure is to determine parameter p , more specifically, the number of precedent values of the time series that hold a significant correlation with the one-week ahead value to be predicted. Though exhibiting a slightly distinct behaviour for each of the six time series, it is reasonable to take $p = 5$ for all time series, including all the lags, from $k-1$ to $k-5$, being k the current instant of time. Hence, the regression vector will be composed of the most recent five lags, for all the time series. The autocorrelation with index 0 and unitary value is the correlation of the vector to be predicted with itself, just to serve as a reference for the other points of the curve.

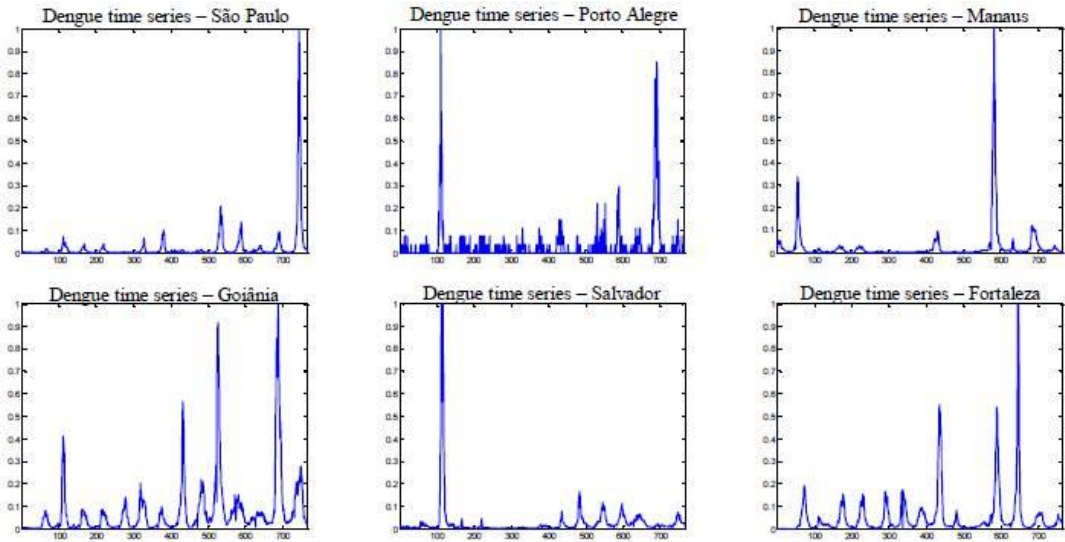


Figure 2. Time series being investigated in the experiment.

Given that we have 30 distinct partitions for the training and validation datasets, we have to synthesize:

- 30×52 linear predictors for each time series, because we have 52 possible values for the parameter c (see Eq. (6) and the text that follows it).

- 30×2 nonlinear predictors for each time series, because we are going to consider 2 distinct values for the number of hidden nodes in the MLP neural network: 5 and 10.

Table 2 indicates the number of times that some regularized linear predictor ($c > 0$ in Eq.(6)), among the tested ones, performed better than the non-regularized linear predictor ($c = 0$ in Eq.(6)), for each time series and considering 30 execution with distinct partitions for training and validation datasets. Notice that, in the literature, generally the non-regularized predictor is adopted and this initiative should be revised.

Table 2. Number of times, in 30 possibilities, that the regularization shows to be effective in producing linear predictors of better performance.

	São Paulo	Porto Alegre	Manaus	Goiânia	Salvador	Fortaleza
No. of times	24	26	27	15	24	20

Table 3 indicates the number of times that the 5- and 10-hidden-nodes MLP neural networks produced a better performance, for each time series and considering 30 execution with distinct partitions for training and validation datasets (the same partitions adopted in the linear case). There is an equilibrium, indicating that the initialization of the weights is probably determining the regularization capability of both neural network architectures. Those results are indicating that both choices for the number of hidden nodes are suitable for the intended application.

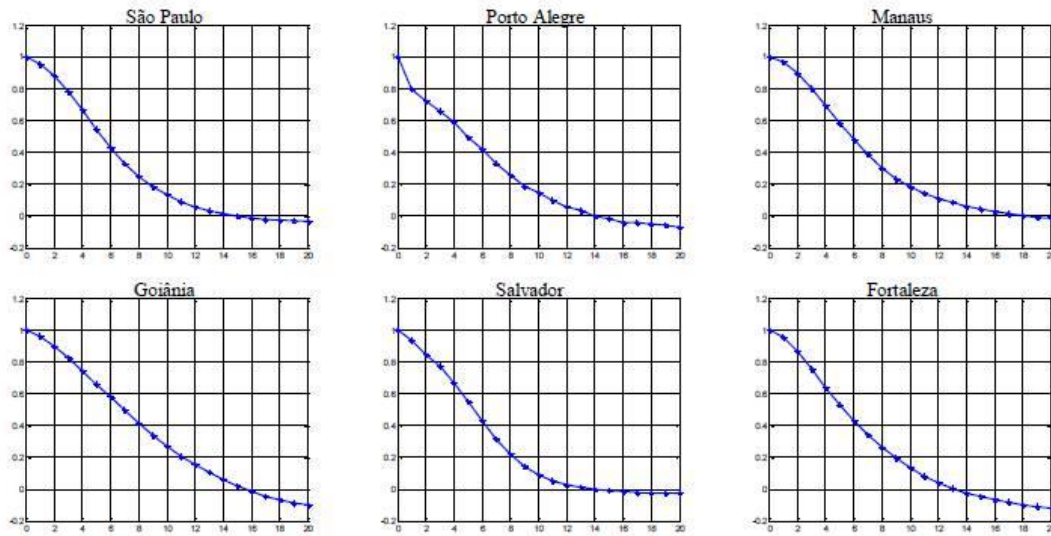


Figure 3. Sample autocorrelation for the time series being investigated.

Table 3. Number of times, in 30 possibilities, that the 5- and 10-hidden-nodes MLP neural networks were chosen to be the predictors with the best performance for that specific partition of the dataset.

	São Paulo	Porto Alegre	Manaus	Goiânia	Salvador	Fortaleza
5-hidden nodes	19	18	15	18	15	19
10-hidden nodes	11	12	15	12	15	11

Finally, Table 4 presents the average performance of the best linear predictors against the best nonlinear predictors, for each time series, and considering the root mean square error (RMSE).

Table 4 . Root mean square error (RMSE) for the average result of the linear and the nonlinear best predictors, considering the best results of 30 independent executions.

	São Paulo	Porto Alegre	Manaus	Goiânia	Salvador	Fortaleza
Linear predictor	0.016938	0.055457	0.018188	0.036097	0.029619	0.025131
Nonlinear predictor	0.013244	0.052979	0.015378	0.034378	0.023746	0.018791

The nonlinear predictors produced a result in average 19% better than the linear predictors. Given that the variance of the RMSE along the executions is low, there is a

statistical significance in the observed difference in performance for all the time series, using the Wilcoxon test.

Taking into account that the time series are restricted to the interval $[0, +1]$, the RMSE shows that the error is between 1,5% and 3,5%, except for the Porto Alegre time series, for which the RMSE achieved 5,5%. It is not possible to see in Figure 2 (due to rescaling) that the number of dengue confirmed-cases in Porto Alegre is much lower than what happens in the other localities, thus making it more difficult to capture tendencies. Notice that Porto Alegre is the only location considered in the experiments that is outside the Tropical Zone.

2.6. Concluding remarks

This paper contributes in three directions. Firstly, the obtained results, though restricted to a particular endemic scenario, indicate that non-regularized predictors, even linear ones, should be avoided. In other words, regularization tends to promote significant gain in performance. The design becomes more elaborate and generally requires more computational resources, but we have formalized the whole procedure, both for the linear and the nonlinear cases, and the actual computational power of personal computers is enough to support the burden. The authors believe that the technical procedures adopted along the experimental phase of the research have been presented in a manner so that the reader is capable of reproducing all the fundamental steps. Notice that the non-regularized predictor is considered a candidate solution in our regularized strategy, so that our results will never be inferior to the ones produced by purely non-regularized approaches. Secondly, following other similar remarks in the literature [9] [29], we have demonstrated that there are relevant applications in time series prediction in which nonlinear models are capable of guiding to consistently better results when

compared to linear models. The average gain in performance of 19% is a reasonable quantitative indicator of the merit of adopting nonlinear models for time series prediction. However, it is necessary to control the high flexibility of those nonlinear models toward good regularization of the proposed model. Finally, the obtained results suggest that it is possible to achieve good predictors for dengue confirmed-cases based solely on the time series itself, without enriching the model with additional environmental conditions. The applicability of our methodology is thus much higher and the computational approach is general enough to admit an immediate application to other areas of the world where dengue and/or other diseases are endemic.

Acknowledgements:

The authors would like to thank FAPESP (São Paulo Research Foundation), process [2014/05101-2], and CNPq for the financial support.

References

- [1] Anderson, T.W. Estimating Linear Statistical Relationships, *The Annals of Statistics*, vol. 12, no. 1, pp. 1-45, 1984.
- [2] Barcellos C.; Monteiro A.M.V.; Corvalán C.; Gurgel H.C.; Carvalho M.S.; Artaxo P.; Hacon S.; Ragoni, V. Mudanças climáticas e ambientais e as doenças infecciosas: cenários e incertezas para o Brasil. Republicação, *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, vol. 18, no. 3, pp. 285-304, 2009.
- [3] Battiti, R. First and Second-Order Methods for Learning: Between Steepest Descent and Newton's Method, *Neural Computation*, vol. 4, pp. 141-166, 1992.
- [4] Bishop, C.M. *Neural Networks for Pattern Recognition*. Clarendon Press, 1995.
- [5] Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue e febre de chikungunya até a Semana Epidemiológica (SE) 53 de 2014. *Boletim Epidemiológico* 46: 3. 2015.
- [6] Box, G.E.P.; Jenkins, G.M. *Time Series Analysis, Forecasting and Control*. Holden Day, 1976.
- [7] Bradley, E. Time-Series Analysis, in Berthold, M & Hand, D. (eds.) *Intelligent Data Analysis: An Introduction*, Springer-Verlag, Second Edition, 2003.
- [8] Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo – CVE-SP. Homepage available at: <www.cve.saude.sp.gov.br/>. Access: 01/25/2015.
- [9] Chakraborty, K.; Mehrotra, K.; Mohan, C.K.; Ranka, S. Forecasting the Behavior of Multivariate Time Series Using Neural Networks, *Neural Networks*, vol. 5, pp. 961-970, 1992.

- [10] Cherkassky, V.; Mulier, F. Learning from Data: Concepts, Theory, and Methods, Wiley – IEEE Press, 2nd Edition, 2007.
 - [11] Crompton D.W.T.; Peters P. (eds.) World Health Organization. Working to overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases, First WHO Report on Neglected Tropical Diseases. Switzerland, 172 p., 2010.
 - [12] Cunha G.B.; Luitgards-Moura J.F.; Naves E.L.M.; Andrade A.O.; Pereira A.A.; Milagre S.T.A. Use of an artificial neural network to predict the incidence of malaria in the City of Cantá, State of Roraima. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, vol. 43, no. 5, pp. 567-570, 2010.
 - [13] Forattini, O.P. Culicidologia Médica, EDUSP, vol. 1, 864p., 2002.
 - [14] Girosi, F.; Jones, M.; Poggio, T. Regularization Theory and Neural Network Architectures, Neural Computation, vol. 7, no. 2, pp. 219-269, 1995.
 - [15] Haykin, S. Neural Networks and Learning Machines, 3rd Edition. Prentice-Hall, 2008.
 - [16] Hopp M.J.; Foley J.A. Global-scale relationships between climate and the dengue fever vector *Aedes aegypti*. Climatic Change, vol. 48, pp. 441–463. 2001.
 - [17] Hornik, K.; Stinchcombe, M.; White, H. Multilayer feedforward networks are universal approximators. Neural Networks, vol. 2, no. 5, pp. 359-366, 1989.
 - [18] Huang, G.B.; Wang, D.H.; Lan, Y. Extreme learning machines: a survey. International Journal of Machine Learning and Cybernetics, vol. 2, pp. 107-122, 2011.
 - [19] Kulaif, A.C.P.; Von Zuben, F.J. Improved regularization in extreme learning machines. 11th Brazilian Congress on Computational Intelligence, pp 1-6, 2013.
 - [20] Luenberger, D.G. Introduction to Linear and Nonlinear Programming, Addison-Wesley, 1973.
 - [21] Mairuhu A.T.A.; Wangenaar J.; Brandjes D.M.P.; Gorp E.C.M. Dengue: an arthropod-borne disease of global importance. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, vol. 23, pp. 425-433, 2004.
 - [22] Ministério da Saúde 1996. Plano Diretor de Erradicação do *Aedes aegypti* no Brasil, Brasília, pp. 78-79, 1996.
 - [23] Prechelt, L. Automatic early stopping using cross validation: Quantifying the criteria. Neural Networks, vol. 11, no 4, pp. 761-767, 1998.
 - [24] Rodgers, J.L.; Nicewander, W.A. Thirteen ways to look at the correlation coefficient. The American Statistician, vol. 42, no. 1, pp. 59-66, 1988.
 - [25] Tauil P.L. Controle de doenças transmitidas por vetores no Sistema Único de Saúde. Informe Epidemiológico do SUS, vol. 11, no. 2, pp. 59-60, 2002.
 - [26] Teixeira M.G. Epidemiologia e medidas de prevenção do dengue. Informe Epidemiológico do SUS-IESUS, vol. 8, pp. 5-8, 1999.
 - [27] Tibshirani, R. Regression Shrinkage and Selection via the Lasso”, Journal of the Royal Statistical Society B, vol. 58, no. 1, pp. 267-288, 1996.
 - [28] van der Smagt, P. Minimization methods for training feedforward neural networks, Neural Networks, vol. 7, no. 1, pp. 1-11, 1994.
 - [29] Weigend, A.S.; Gershenfeld, N.A. Time Series Prediction: Forecasting the Future and Understanding the Past. Perseus Press, 1993.
- Wentian, L. Mutual information functions versus correlation functions. Journal of Statistical Physics, vol. 60, nos. 5-6, pp. 823-837, 1

Predictive models of dengue epidemiology using weather and entomological index infestation data^{*}

Abstract

Dengue has become a major public health problem distributed and aggravated in poorer countries, and its main vector, *Aedes (Stegomyia) aegypti*, develops strictly in urban areas. The dynamics of dengue transmission involves a complex relationship between the climate, humans and environment. Many studies have been conducted to analyze the current situation and predict future cases of dengue in various regions of the world. Despite these studies, there are no dengue epidemiology models that attend to climatic and entomological peculiarities of different regions of Brazil. Thus, this project aimed to analyse these features and relationships between ecological factors and dengue activity in Brazil, being divided in three objectives: 1) to identify and describe dengue outbreaks for 10 big cities in Brazil; 2) predict outbreaks for 10 big cities in Brazil, from logistic nested models, analysing which entomological and climatic variables predict presence/absence of outbreaks; and 3) to identify important determinants to forecast dengue outbreak size in these cities, using poisson models, considering the factors that predict size of outbreaks / number of cases. Firstly, we evaluated the use of different methodologies to describe the presence and absence of dengue outbreaks, based on the characteristics of each city, analyzing population numbers, incidence and historical series. Different thresholds were analyzed for municipalities according to recent, moving and monthly averages, and using different time intervals. The monthly average showed better results, with the lowest standard deviation for the ten different cities analyzed. Nested logistic regression models for binary response were tested in the R environment to identify the presence and absence of outbreaks, based on different ecological parameters for each region. AIC were analyzed for each model to select the best parameters. 70% of the data were used for training and 30% to test the models. The models showed that the presence of outbreaks for São Paulo was associated with the rainfall of the current month, different for Goiânia, in midwest, where their presence was associated directly to entomological factors; other drivers were more important to describe the dengue outbreaks for the other Brazilian cities. To validate the models we analyzed sensitivity and specificity against past outbreaks. After that, multivariate analysis using Poisson regression models were performed in R environment to describe and predict this epidemiological behaviour (for the interval 2003-10). To validate these models we analysed the cross-correlation between the standardized cases and predicted cases (2011-14), in Stata. Poisson regression was significant for 9 of 10 cities, with better performance for Goiânia, Rio de Janeiro and Palmas. Rainfall in the preceding month was relevant for 6 of 10 cities; however dengue activity shows a complex dynamic in Brazil. The logistic and Poisson models showed good results for specific cities separately; these results may help public health agencies to predict years and / or critical months and adopt control measures in advance. Other predictors must be analyzed, such as others entomological index, temperature and relative humidity recorded in the preceding month and the rate of imported cases.

Keywords: Logistic and Poisson models; dengue epidemiology; sensitivity and specificity for dengue outbreaks.

^{*}Relatório apresentado à FAPESP sobre atividades realizadas durante o Estágio em Pesquisa no Exterior [Processo 2015/14359-6].

3.1.Introduction

Dengue is singly a disease that concerns health authorities in Brazil, it is present practically throughout the national territory. It is currently a viral disease transmitted by mosquitoes that presents the greatest incidence and concern for international public health (WHO, 2012). In Brazil, this arbovirus infection is transmitted to humans by the bite of the infected *Aedes (Stegomyia) aegypti* (L). In some Asian countries and also recently in the American regions, *Aedes albopictus* appears as secondary disease vector (IBANEZ-BERNAL *et al.*, 1997).

Dengue currently has five virus types already identified DEN-1, DEN-2, DEN-3 and DEN-4 DEN-5; of which has already been registered the presence of the first four in Brazil (MUSTAFA *et al*, 2015). There is still no specific treatment for dengue virus. Rest and intense hydration are indicated, and also medications to relieve fever and body aches (SINGHI *et al*, 2007).

Dengue has emerged as a disease that spreads quickly, caused by a vector, which mainly affects urban poor countries; it is also the main cause for hospitalizations in several countries (WHO, 2013). This disease as a major global epidemic has been neglected. The economic and human costs are impressive and, because that, efforts to reduce morbidity and mortality are delayed. The actions developed are not globally coordinated, and it makes its eradication unviable (WHO, 2010).

Totally eradicated in Brazil in the 50s, when the Brazilian government had developed numerous campaigns to control yellow fever cases (which is transmitted by the same vector of dengue in urban areas), dengue fever reappeared on the national scene in the 1980s and since then the increase in the number of cases has been significant (MINISTÉRIO DA SAÚDE 1996, TEIXEIRA 1999).

Although dengue is present in the entire national territory, little is known about the factors that trigger dengue outbreaks in the country. Besides, many authors disagree about the outbreak definition for dengue in Brazil. As well as many other infectious diseases, dengue involves a complex dynamic of transmission and propagation (COTTER et al, 2013; BRADY et al., 2015).

Thus, the increase in the number of cases compared to previous years can vary between different locations and thus special attention is required for the definition and calculation of outbreaks (COTTER et al, 2013). This definition is even more important for developing countries like Brazil, where the government and health agencies need to redistribute funds to cities at higher risk situations (WHO, 2009).

A recent study conducted by Brady et al (2015) analyzed different methodologies to identify dengue outbreaks in Brazil. Different methods varied widely with respect to the start, frequency and duration of outbreaks. This study can represent a more effective analysis to help the health agencies to adopt early outbreak identification.

Many studies showed the relationship between dengue and weather factors, as the transmission of the disease is substantially related to the mosquito vector biology and its population dynamics, which vary according to climatic factors (CHRISTOPHERS, 1960; FORATTINI, 2002; CHERONG et al, 2013). Thus, higher temperatures and high relative humidity favors the development of mosquitoes, increasing their longevity and reducing the incubation periods (CHRISTOPHERS, 1960; FORATTINI, 2002; CHERONG et al, 2013).

A current study proposed a regularized linear and nonlinear autoregressive models for one-week ahead prediction of the future behavior of some dengue time series. The authors based solely on the dengue confirmed-cases of six densely populated urban areas in Brazil, distributed along the country. All the time series were properly

predicted, with a consistently better performance of the nonlinear predictors, based on MLP neural networks. Additional local information associated with environmental conditions (such as temperature and precipitation) will possibly improve the performance of the predictors (SOUSA *et al.*, 2015).

Lowe et al (2011) developed generalized linear models (GLM) for Brazilian micro-regions from 2001 to 2008, analyzing the influence of temperature and precipitation data for these cities. The selected global model was adjusted by the authors for the South East region in Brazil, where most of the cases occur. Then, generalized linear mixed model (GLMM) was adopted to this region, considering a mix of unstructured and spatiotemporal structured random effects. The authors obtained good results for the South East region and concluded that seasonal climate forecasts can contribute in the prediction dengue incidence, months before an epidemic situation.

These and other studies that are being developed in Brazil are extremely important for understanding the effect of climate variables on the dynamics of dengue disease transmission, mainly because in recent years there has been a high increase in the number of cases of the dengue. In particular, in recent years there has been an alarming growth in the number of cases in all Brazilian regions, reaching more than one 1,500,000 cases reported in the 2015 alone. The regions with the higher cases number were Southeast, Northeast, Midwest, South and North region, with 62.2, 18.9, 13.4, 3.4 and 2.1%, respectively, according to the Brazilian Health Ministry (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Brazil is a country of continental size and diverse climate throughout the territory. With the current population of about 200 million inhabitants, the country presents great socioeconomic diversity along the five different regions and over 5,000 municipalities (IBGE, 2015). Several studies seek to characterize early warning signs for dengue

epidemics in Brazil; however, there are few studies in the literature analyzing Brazilian regions separately, with special attention to their climate and entomological characteristics.

Despite these studies, there are no models that attend to climatic and entomological peculiarities of different regions of Brazil. Thus, our objective was divided in three topics:

- to test different methodologies to define dengue outbreaks in Brazil;
- to identify, describe and predict outbreaks for 10 big cities in Brazil, from Logistic nested models;
- to identify important determinants to forecast dengue outbreak size in these cities, using Poisson models.

3.2.Materials and methods

Study area

Brazil is a tropical and continental country, with different climatic conditions throughout the territory. It has a population of about 200 million people, divided into five regions, 27 states and a federal district. Besides the climate, cities and regions are characterized by different socio-economic indicators (IBGE, 2015).

According to a recent study of climatic classification in Brazil, Alvares et al. (2013) analysed 2,950 weather stations to produce a map High-resolution climate classification Köppen to Brazil to be used for basic and applied research related to climate studies. The climate classification Köppen has been studied for more than 140 years to Brazil and considers geography, biology, ecology, meteorology, hydrology, agronomy, forestry and environmental factors. Every major climate type is denoted by a code, consisting of uppercase and lowercase letters, the combination of which denotes the types and subtypes considered (Figure 1). Thus, this continental country has varied microclimates along its length.

To obtain a more accurate analysis, we selected 10 Brazilian cities, all capitals of their respective states with a high number of inhabitants (Figure 1). Moreover, they were chosen due to the high numbers of reported cases of the disease and a considerable increase in incidence in the last ten years, according to the Epidemiological Bulletin of the Secretariat of Health Surveillance (2014; 2015).

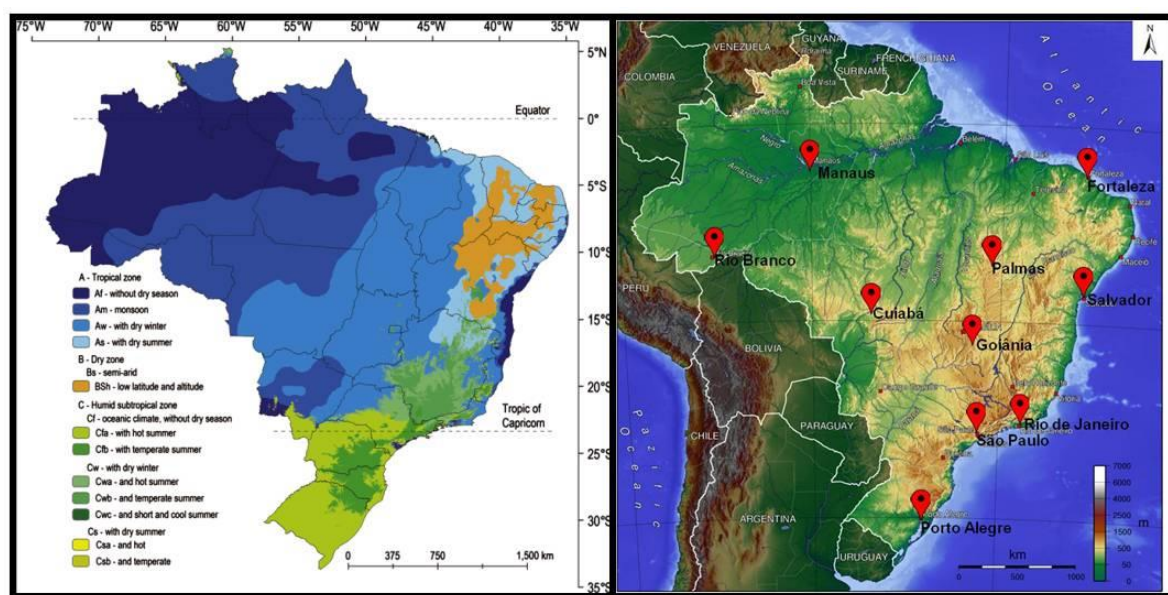


Figure 3.1. On left, climate classification for Brazil, according to the Köppen (1936) criteria. On right, cities from different regions in Brazil analysed in the study.

In particular, in recent years there has been an alarming growth in the number of cases in all Brazilian regions, reaching more than 1,649,008 cases reported in 2015.

Epidemiological data

Data were obtained from reported cases of dengue for the period 2003-2014 through the Brazilian Unified Health System database (SUS), from previous registration in the portal *Electronic Information to Citizen Service*, developed by the Brazilian government to facilitate access to information (<http://www.acessoainformacao.gov.br>). The data were organized monthly according the 12 years included in the study.

Weather data

Historical meteorological data were taken from the National Institute of Meteorology (INMET), through a registration at the Bank of Weather Data for Teaching and Research (BDMEP) (<http://www.inmet.gov.br>). Temperature, relative humidity and precipitation data were selected, for the same period mentioned above.

Entomological data

Entomological data on abundance and density of *Ae. aegypti* were collected from the historical series of *Indexes Rapid Assessment for Aedes aegypti* (LIRAA), provided by the Ministry of Health (<http://www.acessoainformacao.gov.br>). LIRAA is a quick mapping of the infestation rates by the vector mosquitoes, and uses as criteria, capitals and cities of metropolitan areas, municipalities with more than 100,000 inhabitants and municipalities with large influx of tourists and border towns. The advantages of this survey include the identification of the predominant breeding sites and the infestation situation for each city. Besides, this index allows directing of control measures to the most critical areas. During the mapping, breeding sites containing the immature mosquitoes are accounted, and the presence of adults is also assessed. The participating municipalities are divided into groups of 9,000 to 12,000 properties with similar characteristics, and in each group, also called a stratum, 450 properties are searched. The strata with infestation rates (presence of breeding sites and/or adult mosquitoes) are classified: less than 1%: are in satisfactory condition, from 1% to 3.9%: they are on alert and more than 4%: there is a risk of dengue outbreak (Ministério da Saúde, 2005).

Models development

An important piece of work

To start the modelling, one important step was conducted to define dengue outbreaks in Brazil; that is, to determine how many cases must occur for it to be considered an outbreak. We have compared different calculations about outbreaks for

these chosen cities based on the characteristics of each city, analysing population numbers, incidence and historical series. Different thresholds were analysed for municipalities according to recent, moving and monthly averages, and using different time intervals (5, 10 and 15 years). This methodology was adapted from Cullen (1984) and Brady et al. (2015). These authors analysed some aggregated cities and urban zones to develop the spatial and temporal analysis, considering a study in a state-level, being the most frequent scale at which outbreak identification occurs, for strategic planning (HARRINGTON et al., 2013). Considering we are analysing cities with different peculiarities, we decided to test different methodologies for each one, to analyse the best definition of the outbreak at a local level.

Ae. aegypti fluctuation

After defined outbreaks, we described the fluctuation of *Ae. aegypti* over the past 12 years (2003-14) for all the cities, comparing with the case number and the presence of outbreak for each year.

Logistic Nested Models

After identifying an efficient methodology to describe dengue outbreak for each city, nested logistic regression models for binary response were tested in the R environment, version 3.2.2 (<http://www.r-project.org>) to identify the presence and absence of outbreaks, based on different ecological parameters for each region (Table 1). All variables were rescaled using log +1.

AIC were analyzed for each model to select the best parameters. 70% of the data were used for training and 30% to test the models. We used 70% of the dataset (2003 – 2010) for training and 30% (2011 – 2014) for testing the models.

- Multiple logistic regression:

$$\log\left(\frac{\pi}{[1-\pi]}\right) = \alpha + \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \cdots + \beta_nx_n$$

To assessment the model performance we tested data from 2011-14, according to probability equation, from the intercept values found in the models. We calculated the specificity, sensitivity, and positive and negative predictive values of the models using the equations below:

- Probability :

$$\pi[x] = \frac{\exp[\alpha + \alpha_1\beta_1 + \alpha_2\beta_2 + \cdots \alpha_n\beta_n]}{1 + \exp[\alpha + \alpha_1\beta_1 + \alpha_2\beta_2 + \cdots \alpha_n\beta_n]}$$

We used different probability cut-offs for outbreak determination for each city, according to the historical series in each locality.

Poisson Models

Multivariate analysis by using Poisson regression models were performed in R environment to describe and predict the epidemiological behavior for the same cities selected. We used the same weather and entomological variables (LIRAA) of the logistic analysis to model the number of cases, according to the equation:

$$\log [\lambda_{jk}] = \alpha_j + \beta_1 x_{jk1} + \beta_2 x_{jk2} + \cdots + \beta_q x_{jkq},$$

Where

$\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_j$ are unknown nuisance parameters, and

$\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_q$ are unknown parameters of interest.

Cross correlation was adopted to validate these models wherein predictors and their lag effects were determined, in STATA.

All variables were transformed using $\log_{10}(x+1)$. To select the most significant meteorological variables, two types of stepwise multiple regression analysis were performed: 1) inclusion criteria at P value ≤ 0.05 and 2) exclusion criteria of P value ≥ 0.2 .

Data were separated in training and validation, as for the logistic models, wherein 70% to model (2003-10) and 30% to test (2011-14), including the recent years.

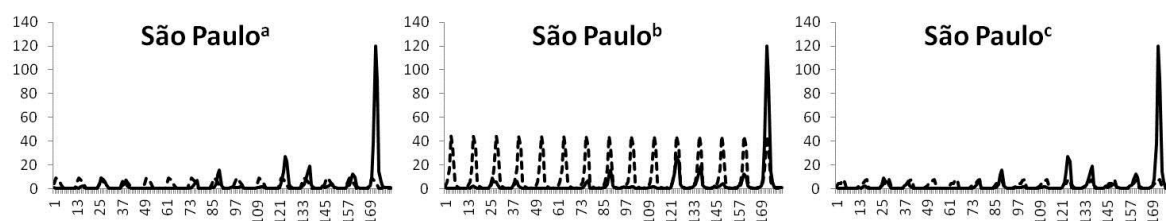
Table 3.1. Factors analysed in logistic regression to determine significant drivers of dengue outbreaks presence

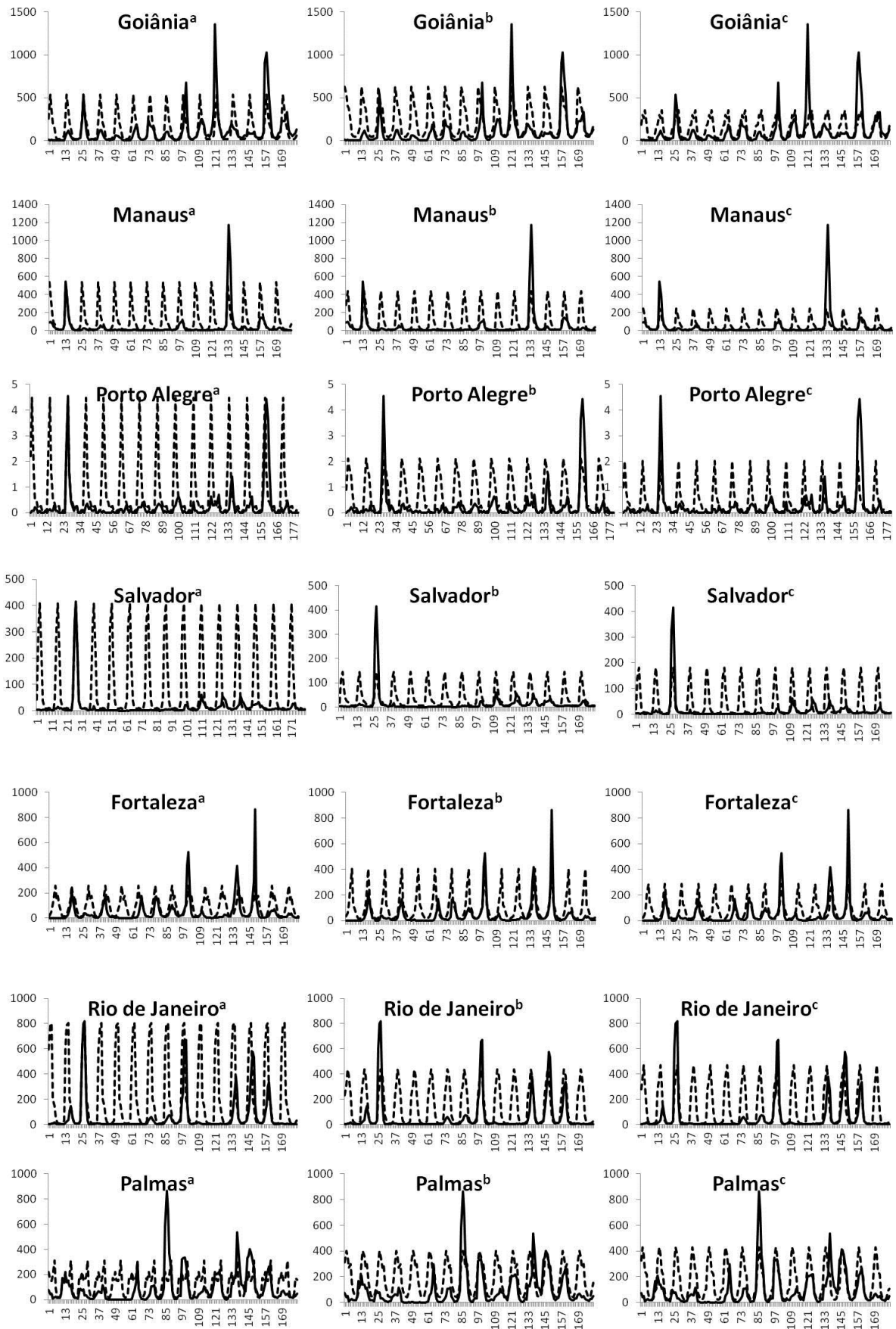
Variable	Description	Unit
raifall_lag1	Average rainfall recorded in the preceding month	Mm
rainfall_current	Average rainfall recorded in the current month	Mm
temp_max_mean	Average maximum temperature recorded in the month	°C
temp_mean	Average temperature recorded in the month	°C
temp_min_mean	Average minimum temperature recorded in the month	°C
rel_hum_mean	Average relative humidity recorded in the month	%
liraa	<i>Aedes aegypti</i> Infestation Index Rapid Survey	-

3.3.Results

Defining outbreaks

Monthly means resulted in a better performance, when compared with the other methodologies, with lower standard deviation, for all the cities (Figure 3). Monthly mean case numbers for the entire study period formed the threshold for determining whether an outbreak occurred in any particular month. The monthly means were calculated for different time intervals, namely 5, 10 and 15 years. The best fit was obtained using the interval of 10 years to produce the expected or “normal” distribution, that resulted in the best thresholds were determined from monthly means + SD.





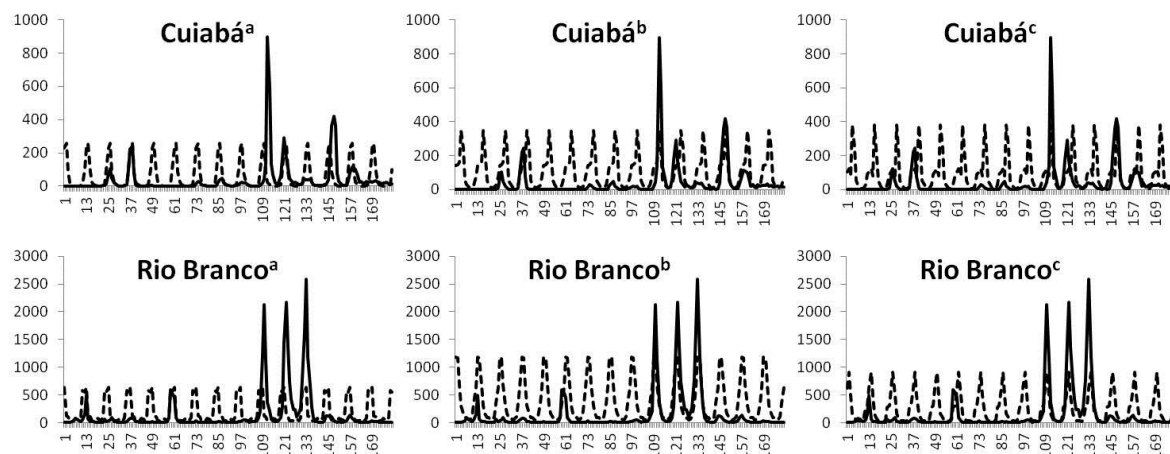
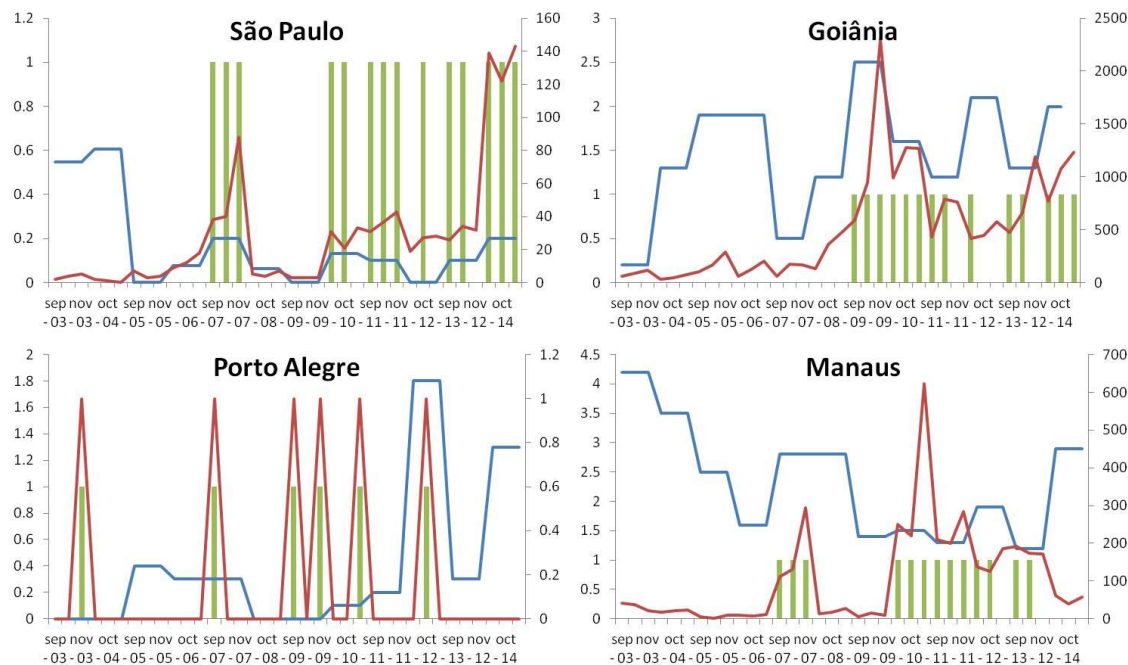


Figure 3.2. Expected and observed incidence for 10 Brazilian cities. Letters represent different monthly means, which the “normal” graph is based on ^a2000-04, ^b2000-15 and ^c2000-09.

Outbreak beginning was considered when the incidence observed for the month was higher than the "normal" curve.

***Ae. aegypti* fluctuation**

In figure 3.3 is possible to observe the fluctuation of *Ae. aegypti* over the past 12 years.



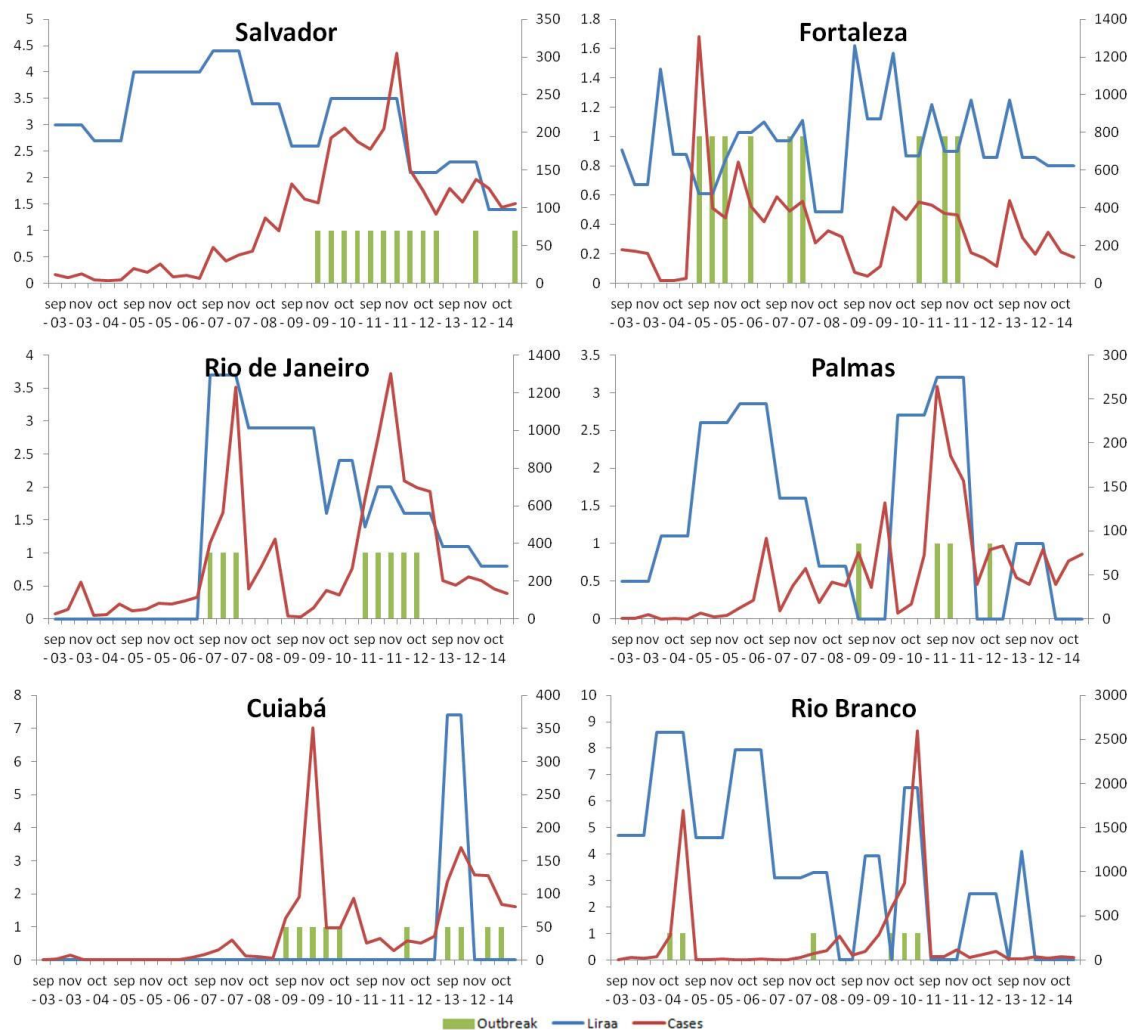


Figure 3.3. *Ae. aegypti* fluctuation over the past 12 years (2003-14).

For each of all the cities, we observed a different dynamic population over the years, with different peaks, periods and start of increasing. For some cities, there was a large increase in the population density of *Ae. aegypti* in the last three-four years, but this fact is not true for all cities. It is possible to observe that for many cities there is a coincidence of the vector population increases and the number of cases and outbreaks. But for cities like Manaus, Cuiabá and Salvador there is virtually no overlap between the vector density curves and number of cases.

Logistic Nested Models

In Table 2 it is possible to observe the values of the information criterium, sensitivity and specificity for each city. The variables were significant just for São Paulo, Goiânia, Porto Alegre and Rio Branco (Figure 4), despite of all of the models present good fit, showed by the proximity between deviance number and difference residual. However, Rio Branco has not presented good values to specificity and sensitivity.

Table 3.2. Significant factors to describe dengue outbreaks for different Brazilian cities, from logistic nested models.

	Variable	AIC	BIC	Deviance	df. resid	Pr(> z)	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
São Paulo	rain_current	99.1	106.8	93.1	93	0.116	0.805556	0.75	0.90625	0.4375
Goiânia	liraa	91.5	99.2	85.5	93	0.0246*	0.8	0.391304	0.588235	0.357143
Porto Alegre	rain_lag / rain_current	76.4	86.6	68.4	92	0.0616* / 0.03100*	0.230769	0.485714	0.142857	0.37037
Manaus	tem_mean	81.3	89	75.3	93	0.365	-	-	-	-
Salvador	rel_hum	52.2	59.9	46.2	93	0.660	-	-	-	-
Fortaleza	rain_lag	106.6	114.2	100.6	93	0.5768	-	-	-	-
Rio de Janeiro	rain_lag	64.8	72.5	58.8	93	0.331	-	-	-	-
Tocantins	rain_cur / tem_mean / rel/hum	50.2	63	40.2	91	0.739 / 0.846 / 0.747	-	-	-	-
Cuiabá	rain_cur	97.3	105	91.3	93	0.267	-	-	-	-
Rio Branco	rain_lag / rel_hum	108.4	118.7	100.4	92	0.1276 / 0.0973*	1	0.27	0.11	0

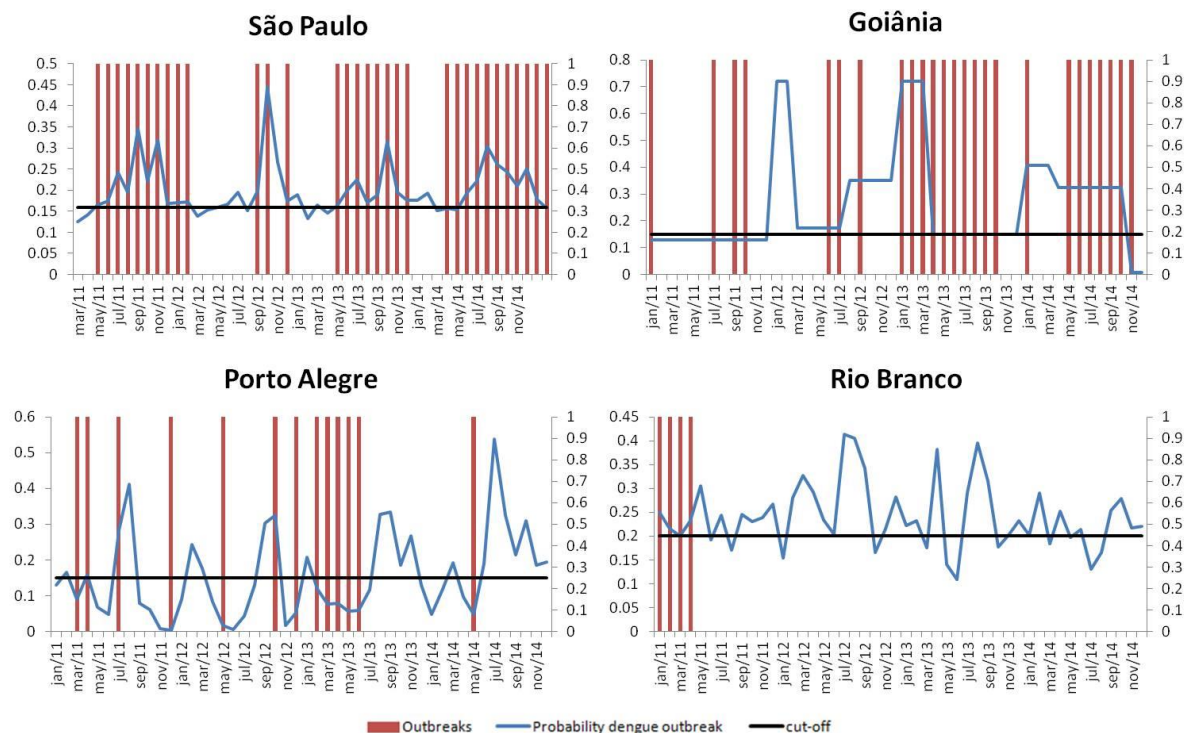


Figure 3.4. Probability of outbreak, real values and cut-offs for São Paulo, Goiânia, Porto Alegre and Rio Branco.

Poisson models

In the last 16 years is possible to observe a large increase in dengue cases in all the country, besides the population growth and people living in urban areas. For ten capitals analyzed in this study, it is noticed a periodic behavior in the number of cases, with disease peaks being repeated in specific months of the year (Figure 5).

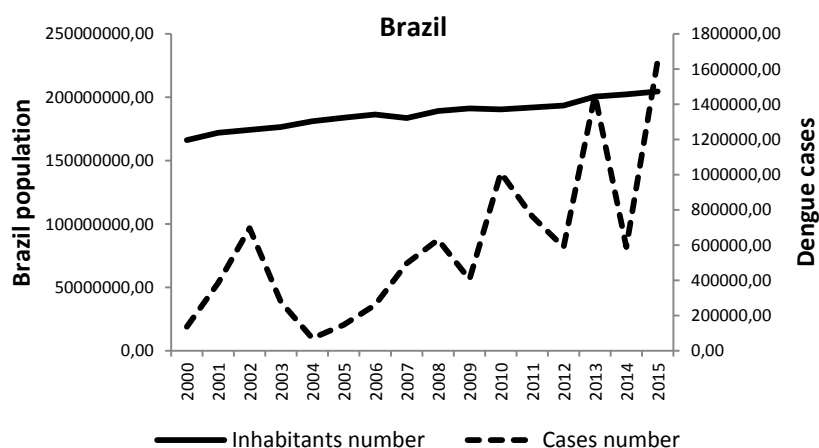


Figure 3.5. Time evolution of dengue cases in Brazil, in the last 16 years.

Poisson models were significant for 9 of 10 cities ($p < 0.1$), and the rain of the previous month was relevant to describe cases of dengue in six of 10 cities (Table 2). A mosaic of different drivers of dengue throughout Brazil can be noticed according to the climatic and entomological characteristics, for each region and city (Figure 6).

Table 3.3. Significant factors to describe dengue activity for different Brazilian cities, from poisson models.

	Variable	Intercept	β	SE	Deviance	Pr(> z)
São Paulo	rain_lag	1.6361	0.9886	0.3435	1074.5	0.004
Goiânia	rain_lag / lira	3.8573	0.961 / 2.2917	0.1196 / 0.7233	1498.9	<0.0001 / 0.00153
Porto Alegre	rel_hum	-18.844	9.903	6.201	339	0.11
Manaus	rain_lag	0.4615	1.8016	0.2965	1133.3	<0.0001
Salvador	rain_cur / rel_hum	-106.9104	-2.714 / 3.927	0.5833 / 15.1933	1130.4	0.006652 / <0.0001
Fortaleza	temp_mean	76.4	-48.73	14.27	1471.3	0.000641
Rio de Janeiro	temp_mean	-17.041	15.782	4.965	1412	0.00148
Palmas	rain_lag / lira	0.4722	0.8944 / 4.0183	0.1938 / 1.1902	1101.1	<0.0001 / 0.000735
Cuiabá	rain_lag	-0.2496	1.7230	0.3858	993.3	<0.0001
Rio Branco	rain_lag	-0.227	2.1157	0.4694	1202.4	<0.0001

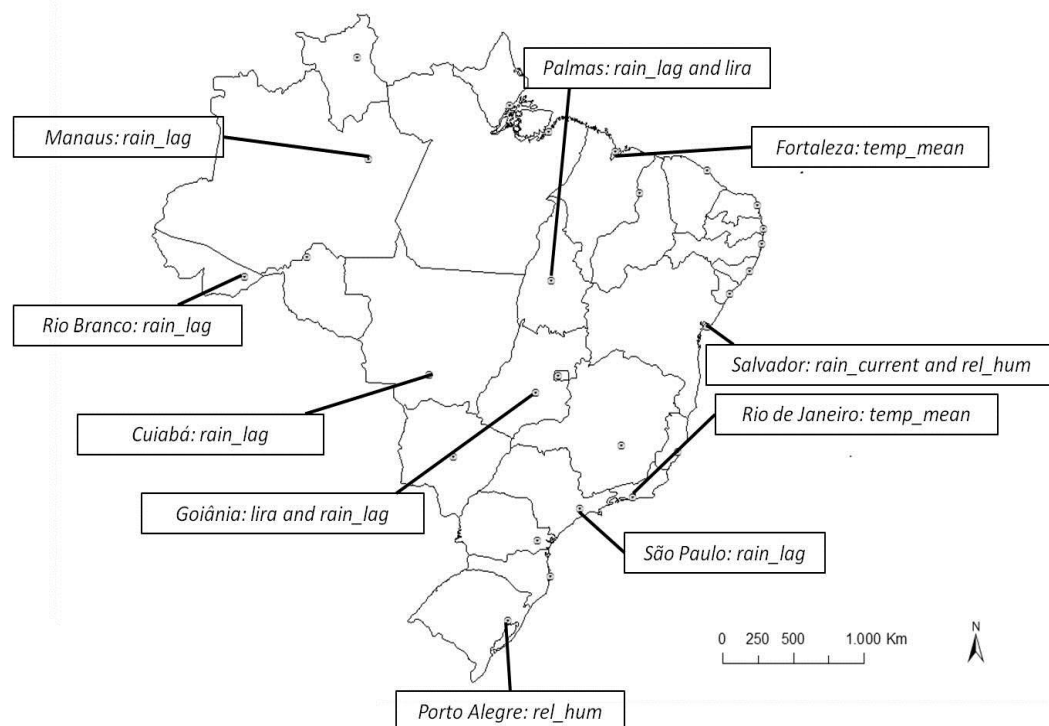


Figure 3.6. Factors that drive dengue activity in different Brazilian regions.

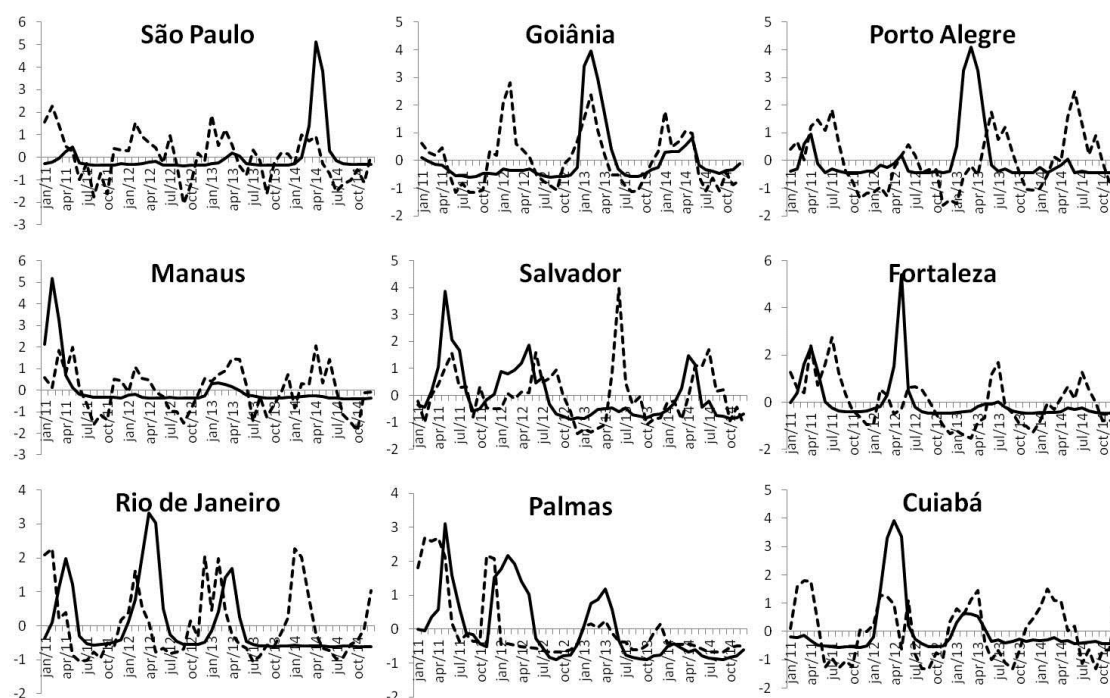
Table 4 shows the results of cross-correlation analysis of the relationship between monthly standardized dengue cases (2011-2014) and monthly standardized predicted cases with a lag of -3 to 3 months. We showed the best r-value for each city.

Table 3.4. Cross-correlation coefficients between standardized monthly dengue cases (2011-2014) and standardized monthly predicted cases, for 10 cities in Brazil.

City	Best r-value	Lag (months)
São Paulo	0.2784*	-2
Goiânia	0.5638*	0
Porto Alegre	-0.46*	-3
Manaus	0.3983*	1
Salvador	0.4646*	1
Fortaleza	0.4317*	2
Rio de Janeiro	0.5676*	-2
Palmas	0.6544*	-2
Cuiabá	0.4123*	-1
Rio Branco	0.1195	0

* significant r-values ($P > 0.05$)

Cross correlation analysis showed a best performance for Palmas (TO), located in North region (Figure 7), with a lag of 2 months.



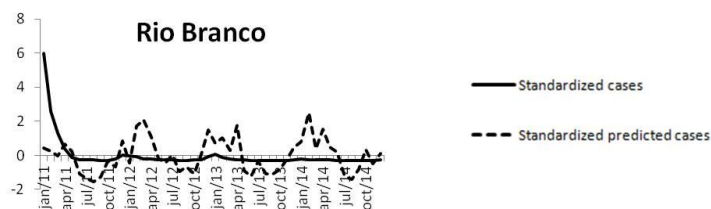


Figure 3.7. Standardized dengue cases and predicted cases for the cities (2011-14), from poisson models.

The rain of the previous month proved to be an important factor in dengue dynamics in six of ten cities analyzed, and the greater the total amount of rainfall, the greater the numbers of dengue cases in the following month.

4. Discussion

Dengue activity in Brazil involves a complex and heterogeneous dynamic according to region and climate and entomological conditions. Even considering cities located in the same geographical region, we observed different epidemiological patterns and drivers.

All of the cities analyzed have different climatic characteristics and entomological index infestation, with variation in amplitude of temperature, relative humidity and rainfall. Also, the periods of the year when the dry and rainy seasons start can vary (ALVARES et al, 2014). According to the choice of outbreak definition, the analysis could be more or less suitable for early intervention (BRADY et al, 2015), knowing that the behavior of the outbreaks changes according to the peculiarities of each city or region.

Analysing the fluctuation of *Ae. aegypti* we can observe that dynamics are in concordance with developed models being that only for the cities of Goiânia and Tocantins the vector density was significant to explain the presence of annual outbreaks and the sizes of these outbreaks. The models show that dengue epidemic behavior is complex and variable according to the different cities.

Although the mosquito is present in almost all national territory, and is the main vector of dengue in the country, many factors are involved in its potential as a transmitter over its population density in urban areas. As shown by Newton & Reiter (1992) in Singapore, dengue serotypes have a large capacity to circulate in locations even with low vector density; this fact was also observed for Brazil years later (TEIXEIRA et al, 2002). So often it does not matter a number of vectors, the presence of a few mosquitoes is enough to cause an epidemic scenario.

Forattini (2002) highlights determining factors in dengue transmission in Brazil, and the abundance of *Ae. aegypti*, including viremia period of infected people (which lasts about a week), the power transmission by the vector (which may vary according to the genetic load, nutritional status, and infection viral agent) (TARDIEUX et al., 1990).

Similarly, the performance of the models was different for each locality; Poisson regression was significant for 9 of 10 cities and logistic regression was significant for 3 of 10 cities. These models can help to understand the mosaic of Brazilian dengue epidemiology, being driven for different factors.

Especially for Goiania, Cuiaba, and Palmas, it is possible to observe a greater correlation between the amounts of rainfall on the previous month and the number of current cases. Although the size of the peaks varies over the past few years, their presence is well established in specific months, suggesting a possible seasonality, as other authors found for specific cities (SOUZA et al, 2010; RIBEIRO et al., 2006; HONORIO et al, 2009; CAMARA et al, 2009).

Although it does not present good fits for the ten cities, logistic nested models showed high sensitivity and specificity values for two major cities, São Paulo and Goiânia. The rainfall of the current month was important for predicting the presence of

outbreaks in São Paulo while the density of buildings infested with *Aedes* was crucial to Goiânia.

Other studies consider the interaction of mean temperature and daily fluctuation in big cities such as Dhaka, Bangladesh, as an important factor in the population dynamics of *Ae. aegypti*, and consequently in dengue transmission (SHARMIN et al, 2015). The analysis of this parameter for the analysed cities can contribute to the improvement of prediction models. Besides, consider a lag of one or two months for the temperature could be another interesting strategy to analyse the dynamic of dengue distribution in Brazilian cities, as other authors tested to other major cities through the world (CHEN et al., 2010; EARNEST et al, 2012).

For cities such as Rio Branco and Porto Alegre, whose models did not show good performance, it could be interesting to consider a different Poisson model, as a zero-inflated model, due to the low number of cases compared to other cities. Other authors, like Chenggang Wang et al. (2014), consider such models to analyze dengue epidemic and meteorological factors in Guangzhou, China, by using a zero-inflated Poisson regression model for the period 2000 to 2012. They found good results associated with the minimum temperature of the previous month and wind speed of the same month.

For the most of these cities, the rain of the last month proved to be one of the most important factors related to dengue activity, when Poisson models were considered. In four cities (Cuiabá, Manaus, Rio Branco and São Paulo), the lagged rain was the only variable that showed significant relevance to the dynamics of dengue cases over the study period. For Goiânia and Palmas, lagged rain showed relevance associated with entomological indicators, represented by the infestation rates (LIRAa). For Rio de Janeiro and Fortaleza, the mean temperature was more important for the distribution of cases. The relative humidity was an important factor in Porto Alegre and Salvador

(which also presented the current rain as relevant variable). It is possible to observe different behaviors to the cities, which have different climate classifications and number of cases per year. These distinct dynamics express different factors that influence the population growth of the vector, in each region, impacting on the dengue epidemiology.

However, dengue in Brazil must be analyzed in other regards, besides the weather or infestation rates by *Aedes*. Features such as dengue imported cases should be considered in future models. In addition, other entomological parameters should be considered, besides the rate of imported cases (DEGALLIER et al, 2009; GUZMAN & ISTÚRIZ , 2010; WILLIAMS et al, 2015). The importance of imported cases is even greater when we consider cities like Rio Branco, with a high influx of people from neighboring countries.

Further studies should be considered taking into account other parameters, and even other models. The aggregation of cities with similar behaviors can result in good regional dengue models in Brazil.

5. Conclusion

The developed models could identify which factors are most important in dengue activity in each city analyzed. Besides, they can be used in dengue fever surveillance, prediction and risk management, in the future, for specific cities, and they can improve the understanding of aspects of the environmental-public health interface on dengue fever.

REFERENCES

BRADY OJ, SMITH DL, SCOTT TW, HAY SI. Dengue disease outbreak definitions are implicitly variable. **Epidemics**, 11, 92-102, 2015.

CHEN SC, LIAO CM, CHIO CP, CHOU HH, YOU SH, CHENG YH. Lagged temperature effect with mosquito transmission potential explains dengue variability in southern Taiwan: Insights from a statistical analysis. **Science of The Total Environment**, 408, Issue 19, 1 September 2010, Pages 4069–4075.

COTTER, C., STURROCK, H.J., HSIANG, M.S., LIU, J., PHILLIPS, A.A., HWANG, J., GUEYE, C.S., FULLMAN, N., GOSLING, R.D., FEACHEM, R.G. The changing epidemiology of malaria elimination: new strategies for new challenges. **Lancet** 382, 900–911, 2013.

CULLEN, J., CHITPRAROP, U., DOBERSTYN, E., SOMBATWATTANANGKUL, K. Epidemiological early warning system for malaria control in northern Thailand. **Bull. World Health Organ.** 62, 107–114, 1984.

DEGALLIER N, FAVIER C, BOULANGER JP, MENKES C. Imported and autochthonous cases in the dynamics of dengue epidemics in Brazil. **Rev. Saúde Pública**, vol.43 no.1 São Paulo Feb. 2009.

EARNEST A., TAN S. B., WILDER-SMITH A. Meteorological factors and El Niño Southern Oscillation are independently associated with dengue infections. **Epidemiology and Infection**, 140, Issue 07, July 2012, pp 1244-1251.

GUBLER, D. Dengue/dengue haemorrhagic fever: History and current status. **Novartis Found. Symp.** 2006, 277, 3–16.

GUZMAN A, ISTÚRIZ RE. Update on the global spread of dengue. **International Journal of Antimicrobial Agents**, 36, Supplement 1, November 2010, Pages S40–S42.

HARRINGTON, J., KROEGER, A., RUNGE-RANZINGER, S., O'DEMPSEY, T. Detecting and responding to a dengue outbreak: evaluation of existing strategies in country outbreak response planning. **J. Trop. Med.** 2013.

LOWE R., BAILEY T.C., STEPHENSON D.B., GRAHAM R.J., COELHO C.A.S., CARVALHO M.S., BARCELLOS C. Spatio-temporal modelling of climate-sensitive disease risk: Towards an early warning system for dengue in Brazil. **Computers & Geosciences** 37 (2011) 371–381.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diagnóstico Rápido nos municípios para vigilância entomológica do *Aedes aegypti* no Brasil – LIRAA. Metodologia para avaliação dos índices de Breteau e predial. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão. Brasília, 2005.

MUSTAFA MS, RASOTGI V, JAIN S, GUPTA V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. **Med J Armed Forces India** . 2015;67–70.

R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/>.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE – MINISTÉRIO DA SAÚDE. Monitoramento dos casos de dengue e febre de chikungunya até a Semana Epidemiológica (SE) 53 de 2014. **Boletim Epidemiológico** 46: 3. 2015.

SHARMIN S., GLASS K., VIENNET E., HARLEY D. Interaction of Mean Temperature and Daily Fluctuation Influences Dengue Incidence in Dhaka, Bangladesh. **PLoS Neglected Tropical Disease** 9(7), 2015.

SINGHI S, KISSOON N, BANSAL A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. **J Pediatr (Rio J)**. 2007;S22–35.

SOUSA L.B., VON ZUBEN C.J., VON ZUBEN F.J.. Regularized Linear and Nonlinear Autoregressive Models for Dengue Confirmed-Cases Prediction. Springer International Publishing Switzerland 2015. C.S. Calude and M.J. Dinneen (Eds.): **UCNC 2015, LNCS 9252**, pp. 121–131, 2015.

TAUIL P.L. Controle de doenças transmitidas por vetores no Sistema Único de Saúde. **Informe Epidemiológico do SUS**;11(2):59-60. 2002.

WILLIAMS C. R., GILL B. S., MINCHAM G., MOHD ZAKI A. H., ABDULLAH N., MAHIYUDDIN W. R. W., AHMAD R., SHAHAR M. K., HARLEY D., VIENNET E., AZIL A., KAMALUDDIN A. Testing the impact of virus importation rates and future climate change on dengue activity in Malaysia using a mechanistic entomology and disease model. **Epidemiology & Infection**, 143, Issue 13, October 2015, pp 2856 – 2864.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. DengueNet Database and Geographic Information System. Available online: <http://www.who.int/globalatlas> (accessed on 9 January 2016).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases - First WHO report on neglected tropical diseases. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases - Second WHO report on neglected tropical diseases. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2013.

Percepção da população de Rio Claro sobre aspectos da dengue

4.1. Introdução

Desde meados do século passado, as ações de controle e prevenção da dengue no Brasil, estiveram relacionadas às campanhas de erradicação do vetor *Ae. aegypti* e da febre amarela urbana. Após o reaparecimento do vetor, na década de 80 do século passado, sua dispersão geográfica foi observada em todo o país, o que evidenciou que as medidas até então tomadas estavam sendo ineficientes (CAUSEY & THEILER 1958; MINISTÉRIO DA SAÚDE 1996, TEIXEIRA 1999).

Tentando inverter esse quadro de expansão geográfica do *Ae. aegypti* por todo o território nacional, o Ministério da Saúde criou o Plano Diretor de Erradicação do *Ae. aegypti* (PDEAa) na década de 90, incluindo a vigilância epidemiológica, saneamento ambiental e educação em saúde às ações iniciais de controle do mosquito. No final da mesma década, houve a descentralização das ações de controle químico do vetor da esfera nacional, passando aos estados e municípios, a autonomia dos planos de combate ao mosquito (TEIXEIRA, 1999).

Embora os municípios passassem a exercer o poder de decisão com relação ao controle do vetor, essas medidas não foram suficientes para erradicá-lo, nem para conter sua expansão para áreas onde até então ele não ocorria. Desse modo, a partir do ano 2000 observou-se um crescimento vertiginoso das áreas de ocorrência do mosquito no país, sendo que em 2001 já havia 3.529 cidades infestadas (TAUIL, 2001; TEIXEIRA et al., 2002), equivalente a 70% do território nacional.

O plano passou por diversas limitações durante sua execução, destacando-se a resistência dos mosquitos aos inseticidas, a falta de estrutura técnica de muitas cidades e dificuldade de aplicação dos instrumentos epidemiológicos. Ao longo das últimas

décadas, o uso de inseticidas químicos foi preferido em detrimento das ações em saneamento e educação, o que evidenciou a falta de intersectorialidade dos componentes (GUBLER & CLARK 1996, TAUIL 2001, MINISTÉRIO DA SAÚDE 2002).

A partir de 2002, o Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD) foi instituído visando intensificar as medidas de controle em 657 municípios, considerados prioritários, que foram classificados como de alto risco para transmissão da doença. O principal objetivo desse plano foi reduzir os índices de infestação por *Ae. aegypti* em menos de 1%, além de diminuir a incidência de dengue e FHD nos anos subsequentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2003).

Desde então, os investimentos para deter o mosquito vetor e investir em campanhas de educação em saúde vêm crescendo. Nos últimos dois anos, houve o aparecimento e crescimento de duas novas endemias no cenário brasileiro, a chikungunya e a zika. Em 2014, foram notificados 3.657 casos autóctones suspeitos de febre chikungunya em oito cidades brasileiras, pertencentes às regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste. Também foram registrados casos importados nas mesmas regiões, e em cidades específicas das regiões Sul e Sudeste (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2016). Já em 2015, foi confirmada transmissão autóctone de febre pelo vírus Zika, a partir do mês de abril, sendo que o ano encerrou-se com a confirmação laboratorial de autoctonia da doença em 19 estados (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2016).

Em dezembro de 2014, o MS liberou o repasse de R\$ 150.019.037,99 a todas as Secretarias Estaduais e Municipais do país, a fim de reforçar as atividades de vigilância, prevenção e controle da dengue e da febre chikungunya. Além disso, no ano passado, foram distribuídos aos estados e municípios diversos insumos estratégicos, como inseticidas e kits para diagnóstico. Devido ao novo cenário epidemiológico, o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) tem trabalhado na adaptação para a

notificação e investigação dos casos de febre chikungunya e zika, adequando instrumentos de coleta (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2016).

Assim, tem-se observado a necessidade de adequação dos planos de ação, visando o combate ao vetor de acordo com as necessidades de cada região brasileira. Os casos de dengue, zika e chikungunya têm aumentado em áreas urbanas, e ainda existem casos de febre amarela em áreas rurais e silvestres do Brasil. A população que já era vulnerável a quatro sorotipos da dengue, agora também está exposta a dois novos vírus, e essa é uma realidade compartilhada por inúmeras cidades brasileiras.

4.2. Educação em Saúde e Participação Comunitária

As declarações de saúde internacionais têm enfatizado, nas últimas décadas, a importância das ações educativas e de mobilização social na prevenção e controle de doenças. Muitos órgãos internacionais destacam a necessidade de se construir uma vigilância em saúde através da via sócio-cultural, em que toda a comunidade participa ativamente na mudança de comportamentos e passa a adotar novas práticas de profilaxia (TRIVELATO 1994; KROEGER 1995; NASCIMENTO & ROVERY 2003; PARRY & WRIGHT 2003).

Muitos autores reconhecem que a percepção da população a respeito de determinado problema permite fazer certas previsões sobre os comportamentos das pessoas. Tal conhecimento ajuda a identificar atitudes favoráveis e desfavoráveis adotadas por certo grupo de indivíduos, além de prever medidas que podem ser bem aceitas ou rejeitadas (FAUZE, 1996; DEMO, 1999).

Alguns estudos realizados com o foco na dengue apontam que a participação efetiva da população e a mobilização social se relacionam às diferentes habilidades que os grupos sociais desenvolvem. Assim, os conhecimentos adquiridos, bem como a percepção do risco ao qual a população está exposta, podem resultar em uma mudança

de hábitos. Essa mudança de comportamentos faz-se ainda mais importante quando envolve a eliminação dos criadouros para o *Ae. aegypti* no ambiente doméstico (WINCH et al., 1994; WONG-UM, 1998; VALLA, 1998; DIAS, 1998).

Alguns autores, ao analisarem os programas vigentes de controle da dengue em diferentes países, observaram que em locais onde foram adotadas ações educativas de saneamento ambiental, associadas às estratégias de mobilização da população, houve uma redução nos índices de infestação do vetor e de incidência da doença (GUBLER & CLARK, 1996). A continuidade das medidas, inclusive em épocas do ano com baixa ou nenhuma transmissão da doença, possibilitou a incorporação das práticas preventivas pela população em diversas áreas estudadas. Tais práticas levaram inclusive à melhoria das condições sanitárias e redução de gastos com inseticidas (PITTA & OLIVEIRA 1995, GUBLER & CLARK 1996).

Alguns países, como Cingapura, Tailândia e Cuba, chegaram a ser considerados referências mundiais no combate à dengue na década passada. Porém, no caso do Brasil, devido aos planos de ação preferirem o uso de químicos no combate ao vetor, as medidas de controle não foram suficientes para conter a dispersão do vetor e da doença. As campanhas educativas exerceram caráter essencialmente informativo, não utilizando estratégias de mobilização social, não envolvendo a população nas tomadas de decisão e nas ações de controle (PITTA & OLIVEIRA 1995, GUBLER & CLARK 1996, TAUIL 2002, LEVY et al. 2003).

Para analisar a efetividade desses programas que envolveram mobilização social, alguns autores aplicaram questionários às populações, a fim de identificar o conhecimento e medidas adotadas pela comunidade. Em Cingapura, um inquérito aplicado em 1993, mostrou uma significativa diminuição de casos da doença entre as crianças (GOH, 1997). Anos mais tarde, um inquérito foi realizado no Vietnã

evidenciando que o controle biológico do *Ae. aegypti* em conjunto com as ações ativas da população na eliminação de criadouros, foram eficazes para erradicar o mosquito vetor em uma localidade onde estava estabelecido há mais de duas décadas (VU et al, 1998). Já na Tailândia, foi observado que as medidas educativas da população foram eficientes, reduzindo a quantidade de criadouros nas áreas intra e peridomiciliares; tal fato resultou na redução dos índices de infestação por *Ae. aegypti* e, conseqüentemente, na incidência da dengue (VAN BENTHEM et al., 2002).

Sabendo-se da importância da mobilização social para o controle da dengue, torna-se cada vez mais urgente o estabelecimento de medidas que visem à participação da população nos programas de controle, em especial, aos relacionados às medidas de saneamento ambiental. A fim de se adotar um planejamento voltado para o processo educativo, é preciso analisar o diagnóstico inicial da comunidade, investigar o conhecimento e a percepção da população a respeito do vetor e da doença, os hábitos e as características socioculturais relacionadas a estes. Assim, a partir desse entendimento é possível focar em meios de comunicação específicos para atingir diferentes grupos na população e planejar estratégias educativas que atendam o perfil das comunidades (MINAYO, 1992; BRICEÑO-LEÓN, 1996; DIEZ ROUX, 2002).

Visando esse entendimento, muitos estudos têm dado atenção à análise da percepção da população a respeito da dengue, do vetor e das práticas preventivas e de controle. No Brasil alguns trabalhos foram realizados em diferentes regiões, porém ainda são poucos; particularmente para a cidade de Rio Claro, SP, não há conhecimento de nenhum que tenha sido publicado até o momento.

Desse modo, faz-se necessário um estudo investigativo que determine o nível de conhecimento da população a respeito dos sintomas e sinais clínicos da doença,

mecanismos de transmissão e adesão às práticas de controle do mosquito vetor, nas regiões intra e peridomiciliares.

4.3. Objetivo

O objetivo deste estudo foi analisar alguns aspectos do conhecimento da população de Rio Claro, SP, sobre o vetor da dengue, aspectos clínicos da doença e medidas preventivas. Dessa forma, buscou-se identificar possíveis dificuldades com relação à percepção da população de Rio Claro, SP, e a adesão às medidas de controle da doença.

4.4. Material e Métodos

Área de Estudo

A cidade de Rio Claro situa-se na região centro-leste do Estado de São Paulo, próxima ao município de Piracicaba e a menos de 200 km da cidade de São Paulo. Apresenta 498.422 km² de área total, sendo que mais da metade é composto por área urbana (IBGE, 2015) (Figuras 4.1 e 4.2).

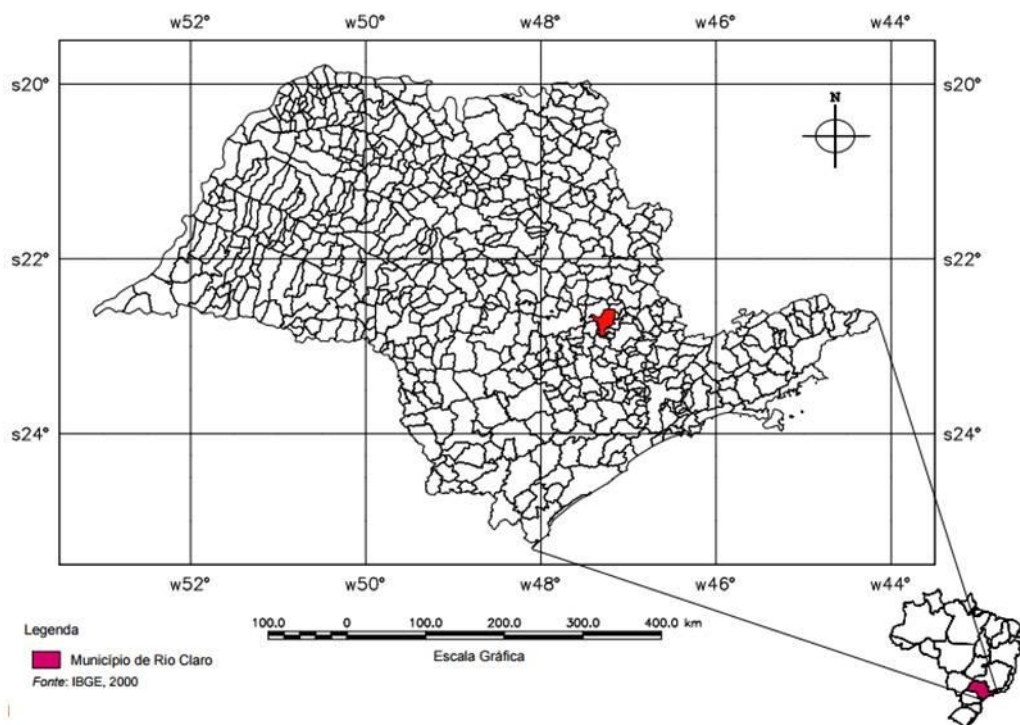


Figura 4.1. Município de Rio Claro e sua localização no Estado de São Paulo, Brasil.

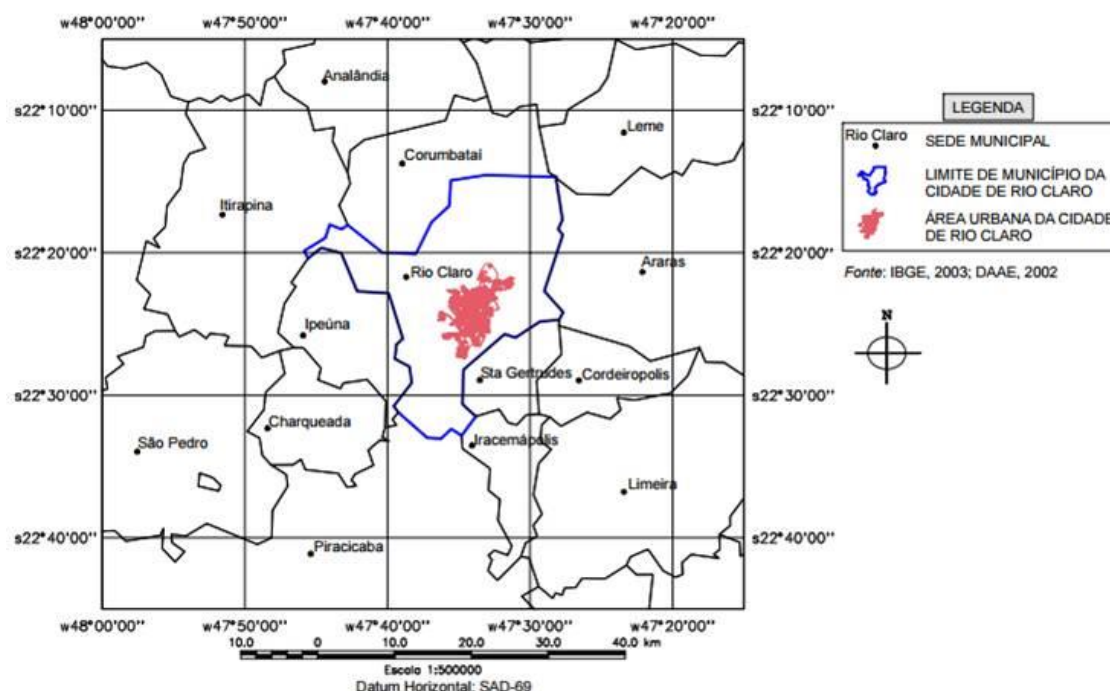


Figura 4.2. Área urbana de Rio Claro e municípios vizinhos.

A população tem apresentado tendência crescente nos últimos vinte anos, com aumento do número de pessoas vivendo em área urbana e melhorias nos índices de qualidade de vida (Tabela 4.1). Os índices de desenvolvimento humano relacionados à renda, educação e longevidade têm apresentado crescimento linear, diretamente proporcional ao aumento da população.

Tabela 4.1. Indicadores sócio-demográficos de Rio Claro*.

	2000	2010
População Total	169.798.885	190.755.799
População Rural	4861	4533
População Urbana	163477	181720
População com água encanada (%)	99,26	99,53
IDHM	0,734	0,803
IDHM Renda	0,763	0,784
IDHM Longevidade	0,813	0,862
IDHM Educação	0,637	0,766

*Dados obtidos de IBGE (2016)

O clima da região é do tipo Cwa segundo a classificação de Köppen (NIMER, 1989), e conta com duas estações bem definidas: uma seca, de abril a setembro e outra

chuvosa, de outubro a março. A precipitação média anual é da ordem de 1.360 mm e as temperaturas do mês mais frio variam entre 3 e 18 °C (PAGANO & LEITÃO FILHO, 1987).

Nos últimos 16 anos foi observado um grande aumento nos casos de dengue no município (Figura 4.3).

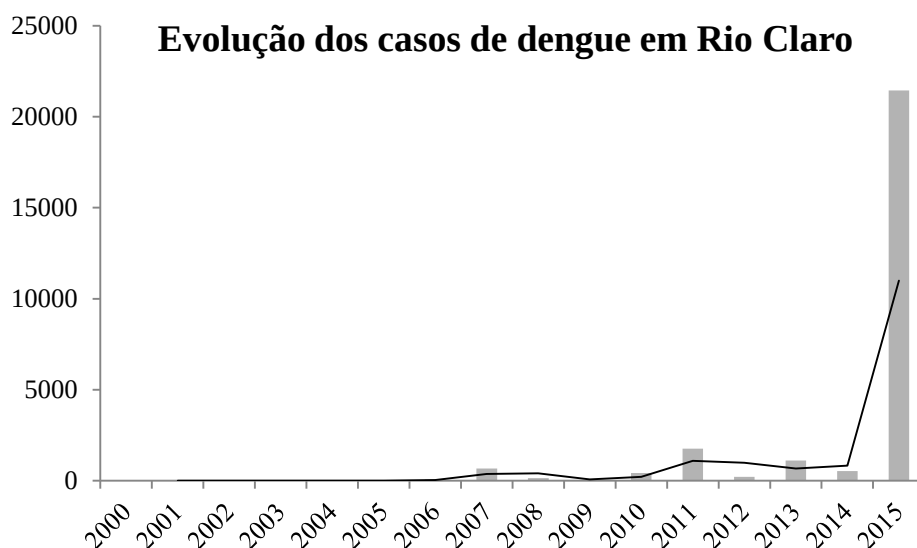


Figura 4.3. Evolução dos casos de dengue em Rio Claro, SP, nos últimos 16 anos.

Delineamento do estudo

Foram coletados dados de conhecimento e percepção da população rioclarense mediante a aplicação de questionários, na forma de inquérito domiciliar, com perguntas que objetivaram avaliar a prevalência da doença e analisar o conhecimento dos indivíduos sobre a dengue, o vetor e medidas de controle e prevenção (ANEXOS I e II). O questionário foi auto-administrado, com perguntas fechadas de múltipla escolha, adaptado de Nascimento (2004).

Os domicílios visitados englobaram bairros de diferentes regiões da cidade, distribuídos em sete áreas de abrangência estabelecidas e utilizadas no município de Rio Claro-SP (ANEXOS III-X), elaborada pela Fundação de Saúde, seguindo as Normas e

Orientações Técnicas para Vigilância e Controle do *Aedes aegypti* (SUPERINTENDÊNCIA DE CONTROLE DE ENDEMIAS, 2008), perfazendo um total de 850 entrevistas. Agentes de visita casa-a-casa do CCZ de Rio Claro auxiliaram na entrega desses questionários. Além disso, uma parcela das entrevistas foi realizada com jovens em idade escolar, em escolas públicas e privadas do município.

A coleta de dados foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IB/UNESP, para efetivação das entrevistas (CAAE: 28813314.0.0000.5465).

Processamento e análise dos dados

Para a análise do conhecimento e percepção dos entrevistados a respeito do vetor e da dengue, criou-se uma variável denominada de Índice de Conhecimento (INCONHEC), metodologia adaptada de Nascimento (2004). Este índice foi definido como sendo o conjunto dos acertos simultâneos das respostas dos três diferentes grupos de perguntas do questionário, que incluíam: 1) os sintomas e sinais clínicos da dengue, 2) características do vetor (mecanismo de transmissão, locais de reprodução do vetor e medidas de prevenção), e 3) medidas de adesão da população. Com base nesse indicador, os indivíduos foram classificados em conhecimento satisfatório e conhecimento insatisfatório.

Os indivíduos com conhecimento satisfatório, considerados bem informados sobre a doença, foram aqueles que citaram a transmissão da dengue pelo mosquito, três ou mais sintomas clínicos característicos da doença, incluindo as manifestações hemorrágicas, dois ou mais criadouros para o vetor e duas ou mais medidas de prevenção. Os indivíduos com conhecimento insatisfatório, considerados mal informados foram aqueles que não souberam ou erraram o mecanismo de transmissão da dengue pelo mosquito ou que souberam que a doença é transmitida pelo mosquito e

não citaram pelo menos dois dos sintomas característicos da dengue, menos de dois locais de proliferação do vetor e menos de duas medidas de prevenção. Também foram classificados os participantes considerados moderadamente informados, os quais apresentaram um balanço intermediário entre erros e acertos, incluindo pelo menos uma resposta correta de cada grupo de perguntas do questionário.

Também foi realizada uma análise descritiva dos perfis sociodemográficos dos respondentes e análise de *bicluster* (JAIN et al., 1999; (CHENG & CHURCH, 2000; (CHARRAD & BEM AHMED, 2011), a fim de se identificar diferentes perfis entre os participantes. As análises consistiram em agrupar amostras de dados, relativos ao estudo em questão, de modo que as distâncias pertencentes a um mesmo grupo apresentassem características semelhantes. Neste caso, foi realizado o agrupamento bidimensional dos dados, relacionando simultaneamente linhas e colunas da matriz binária, gerada a partir das respostas dos participantes. As análises de *biclustering* foram desenvolvidas no MATLAB.

4.5. Resultados e discussões

As características sociodemográficas dos entrevistados são apresentadas na Tabela 4.2.

Tabela 4.2. Característica sociodemográficas dos 850 participantes.

Características Sócio-demográficas	Participantes n = 850 (%)
Sexo	
Feminino	416 (48,9%)
Masculino	417 (49 %)
Faixa etária	
Média	19,7 (+-13,47)
13-29	757 (89 %)
30-39	19 (2,23 %)
40-49	16 (1,88 %)
50-59	19 (2,24 %)
>60	39 (4,59 %)

Escolaridade	
Média de anos de estudo	12,3 (+-3,27)
Primeiro Grau	14 (1,65 %)
Segundo Grau	131 (15,41 %)
Superior	360 (42,35 %)
Não sabe	128 (15,05 %)
Moradores por domicílio	
Média	4 (+- 1,5)
Setores	
1	317 (37,29 %)
2	156 (18,35 %)
3	178 (20,94 %)
4	94 (11,05 %)
5	215 (25,29 %)
6	198 (23,29 %)
7	159 (18,7 %)

A tabela 4.3 apresenta os antecedentes de dengue dos entrevistados, incluindo casos ocorridos com o participante, com outras pessoas do mesmo domicílio ou com vizinhos.

Tabela 4.3. Histórico de dengue apresentado pelos participantes.

Antecedentes de dengue (n = 850)	
Está com dengue no momento da entrevista	9 (1,05 %)
Já teve dengue antes	75 (8,82 %)
Quantas vezes	
1	69 (8,11 %)
2	4 (0,47 %)
3	3 (0,35 %)
Outros casos na casa	
Sim	187 (22 %)
Quantos	
1	111 (13,05 %)
mais de 1	76 (8,94 %)
Casos em vizinhos	
Sim	169 (19,88 %)
Não sabem	479 (56 %)
Viajaram para cidades com casos de dengue	
Sim	99 (11,64 %)

A Tabela 4.4 apresenta as respostas relacionadas aos sinais clínicos e sintomas da doença, percepção acerca da letalidade, e condutas adotadas pelos entrevistados em caso de suspeita de dengue.

Tabela 4.4. Conhecimento e Percepção dos participantes sobre os sintomas e sinais clínicos característicos da dengue.

Perguntas e respostas	n = 850 (%)
Sabe o que é	
Sim	803 (94,47 %)
Não	19 (2,23 %)
Sintomas	
Febre	782 (92 %)
Dor de cabeça	680 (80 %)
Dor nos ossos e corpo	632 (74,35 %)
Dor atrás dos olhos	529 (62,23 %)
Manchas no corpo	504 (59,29 %)
Inchaço	47 (5,52 %)
Náuseas e vômito	404 (47,52 %)
Doença pode ser letal	
Sim	767 (90,23 %)
Não	84 (9,88 %)
Não sabe	84 (9,88 %)
Condutas na suspeita de dengue	
Procurar ajuda médica	781 (91,88 %)
Automedicação	20 (2,35 %)
Não sabe/Não respondeu	32 (3,76 %)

A Tabela 4.5 apresenta os conhecimentos e percepção da população acerca do vetor, meios de transmissão, locais de reprodução, medidas de controle do mosquito e adesão às práticas preventivas pelos participantes.

Tabela 4.5. Conhecimento e percepção dos participantes acerca do vetor.

Perguntas e respostas	n = 850 (%)
Doença causada por	
Mosquito	494 (58,11 %)
Vírus	347 (40,82 %)
Bactéria	17 (2 %)
Não sabe	11 (1,29 %)
Doença transmitida por	
Mosquito	776 (91,3 %)
Água	103 (12,11 %)
Pessoa a pessoa	22 (2,58 %)
Ar	12 (1,41 %)
Saliva	8 (0,94 %)
Não Sabe	15 (1,76 %)

Local de reprodução do mosquito	
Locais com água limpa	410 (48,23 %)
Locais com água suja	295 (34,7 %)
Lixo	64 (7,52 %)
Vasos ou plantas com água	648 (76,23 %)
Vasos ou plantas sem água	25 (2,94 %)
Caixa d'água destampada	638 (75,05 %)
Recipientes com acúmulo de água	624 (73,41 %)
Medidas de controle do vetor	
Lavar os reservatórios de água	585 (68,82 %)
Destruindo os depósitos inúteis de água	651 (76,58 %)
Uso de inseticidas	243 (28,58 %)
Pulverização	186 (21,88 %)
Uso de telas	414 (48,7 %)
Adesão às medidas	
Lavar os reservatórios de água	530 (62,35 %)
Destruindo os depósitos inúteis de água	416 (48,94 %)
Uso de inseticidas	202 (23,76 %)
Não faz nada	60 (7,05 %)

A Figura 4.4 apresenta a média de acertos com respeito a cada grupo de perguntas e os perfis dos respondentes, em número total, sendo classificados por insatisfatório, moderadamente satisfatório e satisfatório.

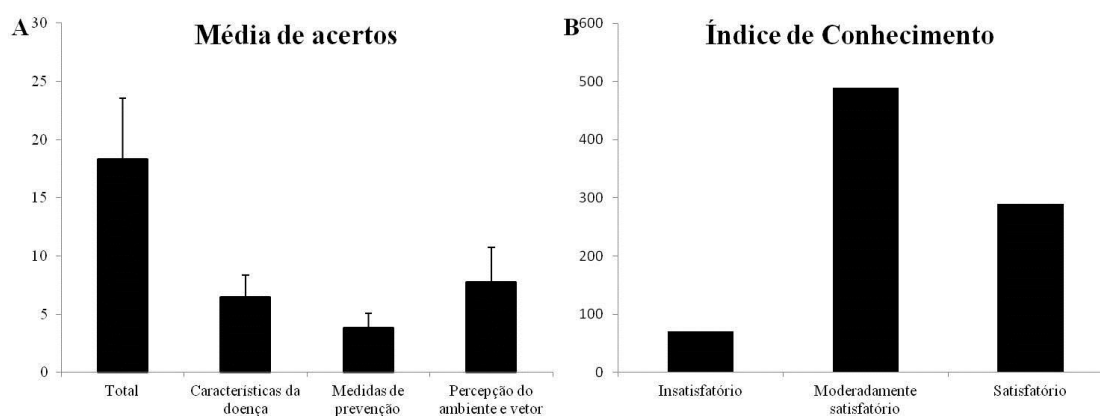


Figura 4.4. A) Médias de acertos dos participantes; B) Índice de conhecimento dos participantes.

É possível observar que a grande maioria dos entrevistados apresentou um bom conhecimento com relação aos aspectos abordados no questionário, sendo que 57,52 % dos participantes apresentaram conhecimento moderadamente satisfatório, em contraste aos 8,35 % e 34,12 % que apresentaram índice insatisfatório e satisfatório, respectivamente.

Na Figura 4.5, é possível observar os principais sintomas descritos pelos participantes, bem como os principais meios informativos pelos quais obtiveram esses conhecimentos.

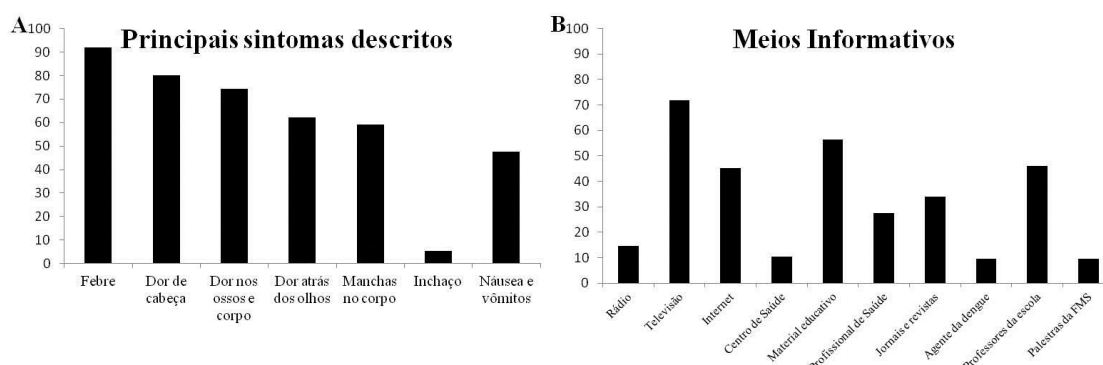


Figura 4.5. A) Principais sintomas e sinais clínicos descritos pelos participantes e B) Principais meios informativos.

Foi possível perceber uma grande dificuldade entre os participantes em citar mais de dois sintomas da doença, sendo os mais destacados: a febre, as dores de cabeça e as dores nos ossos e corpo.

Com relação aos meios de informação, a televisão, os materiais educativos (cartazes e folhetos impressos) e professores de escola destacam-se como os principais levantados. Apesar de os jovens em idade escolar passarem grande parte do dia conectados à rede, a grande maioria não cita a internet como meio informativo dos sintomas, medidas e formas de prevenção. Já a televisão aparenta ter um papel efetivo na disseminação de informações a respeito de medidas de diagnóstico e de prevenção à dengue.

Uma característica interessante observada foi o fato de os antecedentes de dengue não relacionarem-se diretamente aos índices de conhecimento dos entrevistados. Um total de 75 respondentes que afirmaram já ter tido a doença, apresentaram conhecimento insatisfatório, enquanto 36 apresentaram conhecimento moderado e 35 foram satisfatórios. Observou-se que em muitos casos, o fato da pessoa já ter sido infectada não implica em um maior conhecimento acerca dos sintomas, meios de

transmissão e prevenção. Muitas vezes, os entrevistados apontaram apenas sintomas que sentiram durante a doença, não adquirindo conhecimento amplo da doença, fato também observado por Nascimento (2004), em Goiânia.

Analisando-se o conhecimento dos respondentes em relação ao *Ae. aegypti*, é possível observar uma confusão com relação ao vetor e agente etiológico, sendo que 58,11 % dos entrevistados afirmaram que a doença é causada pelo mosquito. A principal medida de controle vetorial e também de prática preventiva nos domicílios foi lavar periodicamente os reservatórios com água e eliminar os depósitos com acúmulo de água.

Ao longo dos meses de entrevistas, foi possível observar alguns apontamentos em comum dos entrevistados, relacionados a aspectos não abordados no questionário. Alguns entrevistados citaram o uso de repelentes como medida preventiva; outros, que já haviam apresentado dengue pelo menos uma vez na vida, relataram entre os sintomas a presença de cansaço excessivo, desânimo e coceira. Além disso, a maioria ressaltou o uso de inseticidas químicos no ambiente doméstico (do tipo sprays) para o controle dos mosquitos.

Ao observar as análises de *biclustering*, pode-se identificar diferentes grupos de respondentes. A técnica consistiu em converter cada resposta completa do questionário em um vetor de 81 bits. Foram obtidos coclusters de 1's maximais, a partir do agrupamento das linhas e colunas da matriz binária. Para evitar um número excessivo de *coclusters*, foi padronizado um número mínimo de 36 respondentes (linhas da matriz). Desse modo, todos os coclusters encontrados (apresentados nos ANEXOS XI – XIII) apresentam no mínimo 36 linhas (vetor A), que coincidem suas respostas nas colunas indicadas no vetor B.

Escolhendo o cocluster {1} (ANEXO XI), com 44 linhas e 16 colunas, é possível observar que 44 participantes apresentaram coincidência em 16 alternativas de resposta, o que indica tratar-se de um conhecimento coletivo e altamente correlacionado. No caso deste *cocluster*, todos se referem a respostas corretas, indicando que quando os participantes coincidem nas respostas, eles acertam juntos.

Neste agrupamento observa-se que estes conhecimentos já estão consolidados entre os respondentes, e estão consolidados de forma conjunta, para todas as pessoas do grupo. Por serem *coclusters* maximais, fica garantido que não existe nenhum outro respondente (linha) ou nenhuma outra resposta (coluna) que possa entrar em qualquer um dos *coclusters* propostos.

Ainda analisando este primeiro agrupamento, na base de respondentes, 44 deles apresentam o seguinte perfil, simultaneamente:

- (1) Sabem o que é dengue. - Coluna 1
- (2) Sabem que a dengue é transmitida por mosquitos. - Coluna 9
- (3) Sabem que a febre está entre os sintomas mais comuns. - Coluna 13
- (4) Sabem que a dor de cabeça está entre os sintomas mais comuns. - Coluna 14
- (5) Sabem que a dor nos ossos e corpo está entre os sintomas mais comuns. - Coluna 16
- (6) Sabem que a dor atrás dos olhos está entre os sintomas mais comuns. – Coluna 17
- (7) Sabem que as manchas no corpo estão entre os sintomas mais comuns. – Coluna 18
- (8) Sabem que lavar periodicamente os depósitos de água ajuda a controlar a transmissão. - Coluna 25
- (9) Sabem que destruir depósitos que juntem água ajuda a controlar a transmissão. - Coluna 28
- (10) Sabem que o mosquito da dengue se reproduz em vasos ou plantas com água. - Coluna 43

(11) Sabem que o mosquito da dengue se reproduz em caixas d'água destampadas. -

Coluna 44

(12) Sabem que o mosquito da dengue se reproduz em depósitos com água (latas, garrafas, copos). - Coluna 47

(13) Acreditam que as chuvas influenciam no desenvolvimento do mosquito vetor - Coluna 58

(14) Lavam os depósitos que contém água periodicamente para evitar a presença de mosquitos em casa. – Coluna 63

(15) Iriam ao médico ou posto de saúde em caso de suspeita de dengue. – Coluna 70

(16) Sabem que a dengue é uma doença que pode levar à morte. - Coluna 73

Outros conhecimentos podem ser comuns a subconjuntos desses respondentes, mas não a todos eles. Portanto, é evidente que o grupo sabe outros conceitos sobre dengue, mas não todos juntos, o que impede que o cocluster {1} tenha mais que 16 colunas. Neste cocluster, é possível observar além de conhecimentos, também comportamentos adotados pelos respondentes. As colunas não variam muito entre coclusters, justamente por indicarem os conhecimentos mais consolidados e melhor difundidos.

Analisando os perfis sociodemográficos dos vetores A (respondentes), observa-se que os grupos de respostas corretas relacionam-se mais à origem desses participantes, sendo a maioria de bairros mais elitizados e com maior escolaridade. Os históricos de dengue não interferem nas respostas dos grupos, sendo que a classe social está mais associada ao conhecimento satisfatório do que aos antecedentes de doença. A descrição completa dos *coclusters* pode ser encontrada nos anexos.

Analisando os dados de percepção de forma geral, a maioria da população está informada, porém ainda existem muitas confusões com relação ao vetor e agente

etiológico, formas de reprodução do vetor e veiculação da doença. Em muitos casos, as pessoas sabem, mas não aderem às medidas de controle. Tais resultados caracterizam a dengue como um problema relacionado mais às questões sociais do que ambientais, pois além da doença estar no meio urbano, os comportamentos descritos por grande parte dos respondentes permitem a presença de muitos criadouros para a reprodução do vetor. Além disso, foi possível identificar o pouco conhecimento dos entrevistados sobre os sinais de alerta para FHD e a falta de adesão em relação às medidas preventivas. Essas informações são úteis para subsidiar intervenções educacionais e de mobilização social.

REFERÊNCIAS

- BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO. **Monitoramento dos casos de dengue e febre de chikungunya até a Semana Epidemiológica (SE) 52 de 2015**. Boletim Epidemiológico 47: 3. 2016.
- BRICEÑO-LEÓN R 1996. Siete tesis sobre la educación sanitaria para la participación comunitaria. **Cad Saúde Pública** 12 (1): 7-30.
- CAUSEY OR, THEILER M 1958. Virus antibody survey on sera of residents of the Amazon Valley in Brazil. **Am J Trop Med Hyg** 7: 36-41.
- CHARRAD, M.; BEN AHMED, E M. “Simultaneous *clustering*: a survey.” **Proc. of the 4th International Conference on Pattern Recognition and Machine Intelligence (PReMI)**, LNCS 6744, 2011: 370-375.
- CHENG, Y; CHURCH, G. M. 2000. *Biclustering* of expression data, in ‘Proceedings of the Eighth International Conference on Intelligent Systems for Molecular Biology’, AAAI Press, pp. 93-103.
- DEMO, P. **Politicidade da educação e/ou aprendizagem reconstrutiva política**. Núcleo de Estudos e Pesquisa em Educação Tecnológica, Universidade Federal de Santa Catarina. 1999. Disponível em: http://www.nepet.ufsc.br/Artigos/Texto/Demo_1099.htm. Acesso em janeiro de 2016.
- DIEZ ROUX AV 2002. Invited commentary: places, people, and health. **Am J Epidemiol** 155: 516-519.
- DIEZ-ROUX AV 1998. Bringing context back into epidemiology: variables and fallacies in multilevel analysis. **Am J Public Health** 88: 216-222.
- GOH KT 1997. Dengue a re-emerging infectious disease in Singapore. **Ann Acad Med Singapore** 26: 664-670.

GUBLER DJ, CLARK GG 1995. Dengue/dengue hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem. **Emerg Infect Dis** 1: 55-57.

JAIN, A. K.; MURTY, M. N.; FLYNN, P. J. **Data clustering: a review**. ACM Computing Surveys 31(3), 1999: 264-23.

KROEGER A, DEHLINGER U, BURKHARDT G, ATEHORTUA W, ANAYA H, BECKER N 1995. Community based dengue control in Columbia: people's knowledge and practice and the potential contribution of the biological larvicide Bti (*Bacillus thuringiensis israelensis*). **Trop Med Parasitol** 46: 241-246.

Levy SN, Silva JJC, Cardoso IFR, Werberich PM, Moreira LLS, Montiani H, Carneiro RM 2003. Educação em Saúde, Histórico, Conceitos e Propostas. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cnc/temas/educacaosaude/educacaosaude.htm>. Acessado em 25/03/2016.

MINAYO MSC 1992. **O desafio do conhecimento**. HUCITEC-ABRASCO, São Paulo, p. 24-32.

MINISTÉRIO DA SAÚDE 1996. Plano Diretor de Erradicação do *Aedes aegypti* no Brasil. Ministério da Saúde do Brasil, Brasília. p. 78-79.

MINISTÉRIO DA SAÚDE 2003. Programa Nacional de Controle da Dengue. Disponível em: <http://www.funasa.gov.br/not/not435.htm>. Acessado em 29/03/2016.

MIRANDA, E. E. de; GOMES, E. G.; GUIMARÃES, M. (2005). Mapeamento e estimativa da área urbanizada do Brasil com base em imagens orbitais e modelos estatísticos. **Embrapa Monitoramento por Satélite**. Consultado em 11 de janeiro de 2016.

NASCIMENTO NES, ROVERY MS 2003. A formulação de políticas na perspectiva dos atores. Organização Panamericana da Saúde, Modelo de atenção e formulação de políticas públicas: uma abordagem de conteúdo: Curso de Especialização em Gestão de Sistemas e Serviços de Saúde em Goiás. OPAS/OMS, Brasília, p.308.

NASCIMENTO E.S.N. **Conhecimento e percepção da população sobre dengue: inquérito domiciliar no município de Goiânia-Goiás**. 2004. 82 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) Universidade Federal de Goiás. Goiânia 2004.

NIMER, E. 1989. Climatologia do Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Rio de Janeiro

PAGANO, S.N. & LEITÃO FILHO, H.F. 1987. Composição florística do estrato arbóreo de mata mesófila semidecídua, no município de Rio Claro (Estado de São Paulo). *Revista Brasileira de Botânica* 10:37-48.

PARRY J, WRIGHT J 2003. Community participation in health impact assessments: intuitively appealing but practically difficult. **Bulletin of the World Health Organization** 81: 388-389.

PITTA AM & OLIVEIRA VC 1995. Estratégias de comunicação frente ao desafio do *Aedes aegypti* no Brasil. **Rev Ciência & Saúde Coletiva**, 1(1): 137-146.

TAUIL PL 2001. Urbanization and dengue ecology. **Cad Saúde Pública** 17 Supl: 99-102.

TEIXEIRA MG 1999. Epidemiologia e medidas de prevenção do dengue. **Informe Epidemiológico do SUS-IESUS** 8: 5-33.

TEIXEIRA MG, BARRETO ML, COSTA MC, FERREIRA LD, VASCONCELOS PF, CAIRNCROSS S 2002. Dynamics of dengue virus circulation: a silent epidemic in a complex urban area. **Trop Med Int Health** 7: 757-762.

TRIVELATO S 1994. Ensino de ciências e movimento CTS (Ciência, Tecnologia e Sociedade). Faculdade de Educação - USP, São Paulo, 1. 145-150 pp.

VALLA VV 1998. Sobre participação popular: uma questão de perspectiva. **Cad Saúde Pública** 14 Suppl 2: 7-18.

VALLA VV 1998. Participação popular e endemias: uma nova conjuntura. **Cad Saúde Pública** 14 Suppl 2: 4-5.

VAN BENTHEM BH, KHANTIKUL N, PANART K, KESSELS PJ, SOMBOON P, OSKAM L 2002. Knowledge and use of prevention measures related to dengue in northern Thailand. **Trop Med Int Health** 7: 993-1000.

VU SN, NGUYEN TY, KAY BH, MARTEN GG, REID JW 1998. Eradication of *Aedes aegypti* from a village in Vietnam, using copepods and community participation. **Am J Trop Med Hyg** 59: 657-660.

WINCH PJ, LLOYD LS, HOEMEKE L, LEONTSINI E 1994. Vector control at the household level: an analysis of its impact on women. **Acta Trop** 56: 327-339.

WONG-UN JA 1998. Community-based control of infectious diseases: reflecting on the collective health practices of Andean Peruvian peasants. **Cad Saúde Pública** 14 Suppl 2: 91-100.

Considerações finais e desafios no combate à dengue no Brasil

A expansão populacional pelo *Ae. aegypti* nas regiões tropicais e subtropicais resulta, em grande parte, da dificuldade em estabelecer planos de ação e controle mútuos entre os locais afetados pelo mosquito vetor e pelos diferentes sorotipos virais. Além da dengue, nos anos mais recentes tem aumentado a preocupação com relação à transmissão dos vírus chikungunya e zika, e consequentemente, sua interação com os sorotipos dengue na população susceptível.

Em diversas localidades no mundo tem sido observada a insuficiência dos métodos de controle químicos para conter a propagação e interromper o ciclo de vida do mosquito. No Brasil, embora a dengue tenha sido erradicada na década de 50 do século passado, voltou a aparecer devido à reintrodução do mosquito via, especialmente, países vizinhos que não tinham erradicado o vetor.

Por se tratar de uma doença principalmente urbana, as questões relacionadas à causa, expansão e controle se mostram mais complexas do que para outras doenças, em que o desenvolvimento de modelos epidemiológicos mostra-se mais fácil. Como observado neste trabalho, variáveis meteorológicas e índices de infestação do mosquito vetor, apesar de bons indicadores, não explicam tudo a respeito da distribuição atual dos casos.

Outros autores têm apontado a importância de se integrar medidas de gestão de meio ambiente, vigilância epidemiológica, entomológica e virológica, educação em saúde e participação ativa da comunidade no combate à doença. No entanto, assim como também apresentado neste trabalho, há uma grande distância entre o conhecimento atual da população, considerando-se a cidade de Rio Claro, SP, e a necessária mudança de comportamento por parte da comunidade em relação à doença e

seu vetor. Apesar de o município investir em campanhas educativas e de combate ao vetor, a análise dos inquéritos evidenciou uma grande dificuldade em reconhecer aspectos básicos do vetor, sintomas da doença e meios de profilaxia, embora a população conviva diariamente com o mosquito nos bairros e, muitas vezes, até mesmo nas próprias residências.

Além disso, como evidenciado pelos modelos logísticos e de Poisson, para muitos municípios brasileiros, o número de casos não necessariamente relacionou-se aos índices de infestação por *Ae. aegypti*. Assim como demonstrado por outros autores em outros países, os sorotipos da dengue apresentam uma grande capacidade de circular mesmo em localidades com baixa densidade vetorial; esse fato também foi observado no Brasil, anos mais tarde.

Desse modo, a dengue configura-se como uma doença de difícil controle, tanto a nível nacional quanto mundial, uma vez que os métodos atualmente adotados não são unificados e nem simultâneos nos países afetados. Apesar de influenciada por condicionantes ambientais, como variáveis meteorológicas e entomológicas, ainda há outros fatores que devem ser considerados no desenvolvimento de novos modelos para a transmissão da dengue – incluindo introdução de novos sorotipos circulantes, taxa de casos importados, taxa de urbanização da população, entre outros.

Assim, este trabalho apresenta três grandes contribuições: 1) a identificação dos principais determinantes dos surtos de dengue em cidades provenientes de diferentes regiões brasileiras; 2) o desenvolvimento de modelos preditivos, a partir do estudo de séries temporais de dengue; e 3) a análise de diferentes perfis de resposta sobre a dengue, de pessoas expostas ao vetor e à transmissão da doença no município de Rio Claro, SP.

Desse modo, enquanto outras epidemias associadas ao mesmo vetor vêm crescendo no mundo, os desafios no combate à dengue continuam preocupantes, exigindo uma integração no controle ambiental, gestão do meio ambiente e investimento em educação da população com relação à saúde – a fim de identificar no início a possibilidade de possíveis surtos.

QUESTIONÁRIO DOMICILIAR
INVESTIGAÇÃO DE DENGUE EM RIO CLARO – 2014

Identificação

Entrevista nº: _____

- 1 - Nome do Bairro: _____
- 2- Idade _____ (anos).
- 3 - Sexo (1) Masculino (2) Feminino
- 4 - Grau de Instrução do Chefe de família:
(1) Analfabeto (2) 1º Grau (3) 2º Grau (4) Superior (9) Não sabe
- 5 - Casa Própria: (1) Sim (2) Não (9) Outros
- 6 - Tempo que mora no Bairro? _____ anos _____ meses.
- 7 - Nº de cômodos fechados, fora os banheiros _____.
- 8 - Nº de moradores permanentes no domicílio _____.

Antecedentes de dengue

- 9- Você está com dengue? (1) Sim (2) Não (9) Não sabe
- 10 – Você já teve Dengue Antes: (1) Sim (2) Não (9) Não sabe
- 11 – Se SIM, Quantas vezes você já teve dengue antes? _____
- 12 – Se SIM, Onde: Munic/Estado. _____ Ano _____
- 13 – O último diagnóstico de dengue foi por:
(1) Médico (2) Laboratorial (3) Outros
- 14 – Foi vacinado contra a Febre Amarela: (1) Sim (2) Não (9) Não sabe Em que ano? _____
- 15 – Houve casos de dengue entre os residentes da Casa?
(1) Sim (2) Não (9) Não Sabe
- Se Sim, quantos casos _____ (9) Não sabe
- 16 – Casos de dengue nos Vizinhos?
(1) Sim (2) Não (9) Não Sabe
- 17- Você ou outros membros da casa viajaram para outra cidade nas últimas semanas?
(1) Sim (2) Não (9) Não Sabe
- Se sim, sabe se essa cidade estava com casos de dengue? (1) Sim (2) Não

18- Entrevistador _____

Data da entrevista: ____/____/____

Observações: _____

Entrevista aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
CAAE: 28813314.0.0000.5465

Entrevistador

Entrevistado

QUESTIONÁRIO DOMICILIAR
INVESTIGAÇÃO DE DENGUE EM RIO CLARO – 2014
ESTUDO SOBRE PERCEPÇÃO DA DOENÇA, SEU VETOR E MEDIDAS DE PREVENÇÃO

Para as próximas perguntas, você pode marcar TODAS que achar correto

1. Você sabe o que é dengue? (1) Sim (2) Não

2. Quem causa a dengue?

(1) mosquito (2) vírus (3) bactéria (99) Não sei

3. Como a dengue é transmitida?

- (1) Pessoa a pessoa
- (2) pelo ar
- (3) por mosquitos
- (4) pela água
- (5) pela saliva
- (99) não sei

4. Quais são os sintomas mais comuns que uma pessoa com dengue tem?

- (1) febre
- (2) dor de cabeça
- (3) tosse
- (4) dor nos ossos e corpo
- (5) dor por trás dos olhos
- (6) manchas no corpo
- (7) inchaço nas pernas
- (8) náusea e vômitos
- (9) diarreia
- (10) sangramento
- (11) pressão alta
- (99) não sei

5. Você pode citar forma(s) de controlar a transmissão de dengue pelo mosquito?

- (1) lavar periodicamente os reservatórios de água
- (2) usar telas (acortinados, mosquiteiros)
- (3) usar inseticida
- (4) destruir depósitos que juntem água
- (5) pulverização/nebulização
- (99) não sei

6. Como você ficou sabendo destas medidas?

- (1) rádio
- (2) televisão
- (3) internet
- (4) centro de saúde
- (5) material educativo (cartazes, panfletos, etc)
- (6) profissional de saúde (médico, enfermeiro, etc)
- (7) jornais e revistas
- (8) agente do dengue que visitou sua casa
- (9) professores da escola
- (10) palestras de profissionais da Fundação Municipal de Saúde

7. Em que lugar o mosquito da dengue se reproduz?

- (1) em água suja / barrenta
- (2) no lixo
- (3) em vasos ou plantas com água
- (4) em caixa d'água destampada
- (5) em água limpa

(6) vasos de plantas sem água

(7) em depósitos com água (latas, garrafas, copos)

8. Como o mosquito adquire o agente causador?

- (1) Quando ele nasce
- (2) No reservatório de água
- (3) De outro mosquito contaminado
- (4) Picando uma pessoa contaminada

9. Todo mosquito *Ae. aegypti* está com o agente causador?

(1) Sim (2) Não (99) Não sei

10. Quais fatores você acha que influenciam no desenvolvimento do mosquito?

- (1) Temperatura
- (2) Umidade do ar
- (3) Chuvas
- (4) Estações do ano
- (5) Ventos
- (6) Nenhum
- (99) Não sei

11. Como você evita a presença de mosquitos na sua casa?

- (1) Lavando os depósitos que armazenam ou contêm água toda semana ou quando necessário
- (2) Destruindo depósitos inúteis de água
- (3) Usando inseticida
- (4) Não faço nada
- (99) Não sei

Especificar inseticida (se usar): _____

12. O que você faria ao achar que alguém da sua família está com dengue?

- (1) Tomaria remédio por conta própria
- (2) Iria à farmácia
- (3) Iria ao médico ou posto de saúde
- (4) Tomaria remédio caseiro
- (5) Não faria nada

13. Na sua opinião, a dengue é uma doença que pode levar à morte?

(1) Sim (2) Não (99) Não Sei

14. A vacina contra Febre Amarela protege contra a Dengue?

(1) Sim (2) Não (99) Não Sei

15. Em sua opinião, o trabalho feito pela prefeitura para combater a dengue é:

- (1) o mais importante
- (2) é importante, mas pode ser dispensado em algumas épocas do ano, quando os casos diminuem
- (3) é importante como um complemento às atividades da população para combater o vetor.

ANEXO III

1	2	3	4	5	6	7
Residencial Florença	Distrito Industrial	Distrital 9 de Julho	Conjunto Habitacional Oreste A Giovani	Jardim Paulista II	Vila Nova	Jardim Vila Bela
Águas Claras	Parque dos Eucaliptos	Vasco da Gama	Vila São Miguel	Recanto Paraíso	Vila Alemã	Jardim Bela Vista
Parque Mãe Preta	Jardim Floridiana	Vila Saibei	Jardim Bandeirante	Jardim Panorama	Cidade Claret	Jardim Nossa Senhora da Saúde
Vila Industrial	Jardim Santa Clara	Vila Aparecida	Vila Cristina	Jardim das Paineiras	Jardim São Paulo	Vila Indaiá
Jardim Hipódromo	Vila Martins	Jardim Primavera	Vila São José	Jardim Figueira	Granja Regina	Parque São Jorge
Jardim Cherveson	Jardim Progresso I	Jardim Portugal	Alto do Santana	Jardim Santa Eliza	Chácara Bom Retiro	Res. Das Flores
Jardim Boa Esperança	Jardim Progresso II	Jardim Olinda	Jardim Bela Vista	Bairro da Consolação	Jardim Itapuã	Jardim Santa Maria
Parque das Indústrias	Jardim Ipanema	J. A. Karan	Jardim Matheus Maniero	Jardim Claret	Jardim Anhanguera	Jardim Boa Vista I
Chácara Boa Vista	Parque São Jorge	Vila B.N.H.	Vila Santa Terezinha	Jardim Shangrilá	Jardim Kennedy	Jardim Boa Vista II
Jardim Ipanema	Parque São João	Zona Central	Jardim Araucária	Jardim Rio Claro	Jardim Olímpico	Campos do Conde
Vila Aparecida	Jardim Azul	Vila Santo Antônio	Jardim Cidade Azul	Bairro do Estádio	Jardim do Trevo	Cidade Jardim
Vila Operária	Jardim São Caetano	Jardim Donângela	Parque Universitário	Jardim Novo I		
Bairro Santana	Centro	Jardim Inocoop	Jardim Wenzel	Jardim Novo II		
Alto do Santana	Vila Aparecida	Jardim das Palmeiras	Vila Santa Cruz	Res. Camp. Vila Rica		
Jardim Novo Wenzel	Bairro Santa Cruz	Jardim Guanabara I	Donângela	Terra Nova		
Jardim Bom Sucesso	Vila do Rádio	Jardim Guanabara II	São Benedito			
	Chácara Vicentina		Boa Morte			
	Jardim Centenário		Jardim Nova Veneza			
	Jardim Maria Cristina		Jardim Esmeralda			
	R. Benjamin de Castro		Jardim Palmeiras			
	Vila Anhanguera		Jardim Nova Rio Claro			
	Jardim Paulista		Bairro Olímpico			
	Jardim Brasília					

1) Cocluster 1

$A\{1\} = [3\ 16\ 19\ 23\ 24\ 39\ 41\ 42\ 43\ 48\ 51\ 54\ 59\ 60\ 66\ 70\ 71\ 72\ 73\ 76\ 77\ 81\ 83\ 85\ 86\ 89\ 90\ 98\ 99\ 114\ 120\ 124\ 132\ 133\ 134\ 136\ 138\ 142\ 154\ 161\ 162\ 163\ 171\ 181\];$

$B\{1\} = [1\ 9\ 13\ 14\ 16\ 17\ 18\ 25\ 28\ 43\ 44\ 47\ 58\ 63\ 70\ 73\];$

$A\{2\} = [19\ 23\ 39\ 41\ 43\ 48\ 50\ 54\ 57\ 60\ 62\ 63\ 66\ 70\ 71\ 72\ 73\ 76\ 77\ 78\ 80\ 81\ 83\ 84\ 85\ 86\ 89\ 92\ 120\ 129\ 132\ 133\ 134\ 136\ 138\ 154\ 161\ 162\ 163\ 168\ 169\ 171\ 181\];$

$B\{2\} = [1\ 9\ 13\ 14\ 16\ 17\ 25\ 28\ 32\ 35\ 43\ 44\ 45\ 58\ 70\ 73\];$

$A\{3\} = [19\ 23\ 39\ 41\ 43\ 48\ 50\ 54\ 57\ 60\ 63\ 66\ 70\ 71\ 72\ 73\ 76\ 77\ 78\ 80\ 81\ 83\ 84\ 85\ 86\ 89\ 92\ 98\ 99\ 120\ 129\ 132\ 133\ 134\ 136\ 138\ 142\ 154\ 161\ 162\ 163\ 169\ 171\ 181\];$

$B\{3\} = [1\ 9\ 13\ 14\ 16\ 17\ 25\ 28\ 32\ 35\ 43\ 44\ 47\ 58\ 70\ 73\];$

$A\{4\} = [3\ 17\ 19\ 23\ 24\ 39\ 41\ 43\ 48\ 50\ 54\ 60\ 63\ 66\ 70\ 71\ 72\ 73\ 76\ 77\ 78\ 81\ 83\ 84\ 85\ 86\ 89\ 90\ 114\ 120\ 124\ 132\ 133\ 134\ 136\ 138\ 154\ 161\ 162\ 163\ 169\ 171\ 181\];$

$B\{4\} = [1\ 9\ 13\ 14\ 16\ 17\ 25\ 28\ 32\ 43\ 44\ 45\ 47\ 58\ 63\ 73\];$

$A\{5\} = [3\ 19\ 23\ 24\ 39\ 41\ 43\ 48\ 50\ 54\ 57\ 60\ 63\ 66\ 70\ 71\ 72\ 73\ 76\ 77\ 78\ 80\ 81\ 83\ 84\ 85\ 86\ 89\ 90\ 92\ 114\ 120\ 124\ 129\ 132\ 133\ 134\ 136\ 138\ 154\ 161\ 162\ 163\ 169\ 171\ 181\];$

$B\{5\} = [1\ 9\ 13\ 14\ 16\ 17\ 25\ 28\ 32\ 43\ 44\ 45\ 47\ 58\ 70\ 73\];$

$A\{6\} = [3\ 19\ 23\ 24\ 39\ 41\ 43\ 48\ 50\ 54\ 60\ 62\ 63\ 66\ 70\ 71\ 72\ 73\ 76\ 77\ 78\ 81\ 83\ 84\ 85\ 86\ 89\ 90\ 114\ 120\ 124\ 132\ 133\ 134\ 136\ 138\ 154\ 161\ 162\ 163\ 168\ 169\ 171\ 181\];$

$B\{6\} = [1\ 9\ 13\ 14\ 16\ 17\ 25\ 28\ 32\ 43\ 44\ 45\ 58\ 63\ 70\ 73\];$

$A\{7\} = [3\ 19\ 23\ 24\ 39\ 41\ 43\ 48\ 50\ 54\ 60\ 63\ 66\ 70\ 71\ 72\ 73\ 76\ 77\ 78\ 81\ 83\ 84\ 85\ 86\ 89\ 90\ 98\ 99\ 114\ 120\ 124\ 132\ 133\ 134\ 136\ 138\ 142\ 154\ 161\ 162\ 163\ 169\ 171\ 181\];$

$B\{7\} = [1\ 9\ 13\ 14\ 16\ 17\ 25\ 28\ 32\ 43\ 44\ 47\ 58\ 63\ 70\ 73\];$

$A\{8\} = [3\ 19\ 20\ 21\ 23\ 24\ 39\ 41\ 43\ 48\ 50\ 54\ 60\ 63\ 66\ 70\ 71\ 72\ 73\ 76\ 77\ 78\ 81\ 83\ 84\ 85\ 86\ 89\ 90\ 114\ 120\ 124\ 132\ 133\ 134\ 136\ 138\ 154\ 161\ 162\ 163\ 169\ 171\ 181\];$

$B\{8\} = [1\ 9\ 13\ 14\ 16\ 17\ 25\ 28\ 32\ 44\ 45\ 47\ 58\ 63\ 70\ 73\];$

A{9} = [16 19 23 27 39 41 43 48 50 54 57 60 63 66 70 71 72 73 76 77 78 80 81 83 84 85 86 89 92 120 129 132 133 134 136 138 154 161 162 163 169 171 181];

B{9} = [1 9 13 14 16 17 25 28 35 43 44 45 47 58 70 73];

A{10} = [3 16 19 23 24 39 41 43 48 50 54 60 63 66 70 71 72 73 76 77 78 81 83 84 85 86 89 90 114 120 124 132 133 134 136 138 154 161 162 163 169 171 181];

B{10} = [1 9 13 14 16 17 25 28 43 44 45 47 58 63 70 73];

A{11} = [11 19 23 39 41 43 48 50 54 57 60 63 66 70 71 72 73 76 77 78 79 80 81 83 84 85 86 89 92 101 120 129 132 133 134 136 138 154 156 161 162 163 167 169 171 181];

B{11} = [1 9 13 14 16 17 28 32 35 43 44 45 47 58 70 73];

A{12} = [11 19 23 39 41 43 48 50 52 54 57 66 70 71 72 73 74 76 77 78 79 80 81 83 84 85 86 89 92 118 119 120 129 132 133 138 156 157 161 162 163 167 181];

B{12} = [1 9 13 14 16 17 28 32 35 43 44 45 47 64 70 73];

A{13} = [3 11 19 23 24 39 41 43 48 50 54 57 66 70 71 72 73 76 77 78 79 80 81 83 84 85 86 89 90 92 114 120 124 129 132 133 138 156 161 162 163 167 181];

B{13} = [1 9 13 14 16 17 28 32 43 44 45 47 58 64 70 73];

A{14} = [3 19 23 24 39 41 43 48 54 60 66 70 71 72 73 76 77 81 83 85 86 89 90 98 99 114 120 124 127 132 133 134 136 137 138 142 147 154 161 162 163 171 181];

B{14} = [1 9 13 14 17 18 25 28 32 43 44 47 58 63 70 73];

A{15} = [19 23 39 41 43 48 50 54 60 63 66 70 71 72 73 76 77 78 81 83 84 85 86 89 98 99 120 127 132 133 134 136 137 138 142 147 154 161 162 163 169 171 181];

B{15} = [1 9 13 14 17 25 28 32 35 43 44 47 58 63 70 73];

A{16} = [3 19 23 24 39 41 43 48 50 54 60 63 66 70 71 72 73 76 77 78 81 83 84 85 86 89 90 114 120 124 132 133 134 136 137 138 154 161 162 163 169 171 181];

B{16} = [1 9 13 14 17 25 28 32 43 44 45 47 58 63 70 73];

A{17} = [19 23 39 41 43 46 48 50 54 57 60 63 66 70 71 72 73 75 76 77 78 80 81 83 84 85 86 89 92 120 129 132 133 134 136 138 154 161 162 163 169 171 181];

B{17} = [1 13 14 16 17 25 28 32 35 43 44 45 47 58 70 73];

A{18} = [3 19 23 24 39 41 43 46 48 50 54 60 63 66 70 71 72 73 75 76 77 78 81 83 84 85 86 89 90 114 120 124 132 133 134 136 138 154 161 162 163 169 171 181];

B{18} = [1 13 14 16 17 25 28 32 43 44 45 47 58 63 70 73];

A{19} = [19 22 23 39 41 43 48 50 54 57 60 63 66 70 71 72 73 76 77 78 80 81 82 83 84 85 86 89 92 120 129 132 133 134 136 138 154 161 162 163 169 171 181];

B{19} = [9 13 14 16 17 25 28 32 35 43 44 45 47 58 70 73];

A{20} = [3 19 22 23 24 39 41 43 48 50 54 60 63 65 66 70 71 72 73 76 77 78 81 82 83 84 85 86 89 90 114 120 124 132 133 134 136 138 154 161 162 163 169 171 181];

B{20} = [9 13 14 16 17 25 28 32 43 44 45 47 58 63 70 73];

2) Cocluster 2

A{1} = [3 5 11 16 19 22 23 24 27 33 38 39 41 42 43 48 50 51 52 54 57 59 60 63 64 65 66 69 70 71 72 73 74 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 89 90 92 98 99 101 114 118 119 120 123 124 126 127 129 132 133 134 135 136 137 138 142 146 147 154 156 157 160 161 162 163 167 169 170 171 181];

B{1} = [9 13 14 17 28 43 44 47 70 73];

3) Cocluster 3

A{1} = [3 6 10 11 12 16 19 20 21 23 24 27 29 32 37 38 39 40 41 42 43 44 47 48 49 50 51 52 53 54 56 57 58 59 60 63 64 66 69 70 71 72 73 74 76 77 78 79 80 81 83 84 85 86 89 90 92 93 98 99 101 114 118 119 120 121 122 124 126 129 132 133 134 136 138 142 146 151 154 156 157 160 161 162 163 166 167 169 170 171 181];

B{1} = [1 9 13 14 16 28 47 70];

A{2} = [3 6 10 11 12 16 19 20 21 23 24 25 26 27 29 30 32 37 38 39 41 42 43 44 47 48 50 51 52
53 54 56 57 59 60 62 63 64 66 69 70 71 72 73 74 76 77 78 79 80 81 83 84 85 86 89 90 92 95 98
99 101 114 118 119 120 121 122 124 126 129 132 133 134 136 138 142 146 154 156 157 160
161 162 163 167 168 169 170 171 181];

B{2} = [1 9 13 14 16 28 70 73];

A{3} = [3 6 10 11 12 18 19 20 21 23 24 26 29 30 31 32 36 37 38 39 41 43 48 50 52 54 56 57 60
61 62 63 64 66 69 70 71 72 73 74 76 77 78 79 80 81 83 84 85 86 89 90 92 95 98 99 101 106
109 114 117 118 119 120 121 124 126 129 130 132 133 134 136 138 142 149 154 156 157 159
161 162 163 167 168 169 170 171 173 181];

B{3} = [1 9 13 14 16 32 70 73];

A{4} = [3 6 11 12 16 18 19 23 24 26 27 29 30 31 32 34 36 37 38 39 41 42 43 48 50 51 52 54 56
57 59 60 62 63 64 66 69 70 71 72 73 74 76 77 78 79 80 81 83 84 85 86 89 90 92 98 99 101 106
109 114 117 118 119 120 122 124 126 129 130 132 133 134 136 138 142 146 154 156 157 160
161 162 163 167 168 169 170 171 173 181];

B{4} = [1 9 13 14 16 43 70 73];

A{5} = [3 6 10 11 12 16 19 20 21 23 24 26 27 29 30 34 36 38 39 41 42 43 48 50 51 52 54 57 59
60 61 62 63 64 66 69 70 71 72 73 74 76 77 78 79 80 81 83 84 85 86 89 90 92 95 98 99 101 109
114 117 118 119 120 124 126 128 129 132 133 134 136 138 142 146 154 156 157 159 160 161
162 163 167 168 169 170 171 173 181];

B{5} = [1 9 13 14 16 44 70 73];

A{6} = [3 6 10 11 12 16 19 20 21 23 24 27 29 32 37 38 39 41 42 43 44 47 48 50 51 52 53 54 56
57 59 60 61 63 64 66 69 70 71 72 73 74 76 77 78 79 80 81 83 84 85 86 89 90 92 98 99 101 106
109 114 117 118 119 120 121 122 124 126 128 129 130 132 133 134 136 138 142 146 149 154
156 157 159 160 161 162 163 167 169 170 171 181];

B{6} = [1 9 13 14 16 47 70 73];

A{7} = [3 4 5 6 10 11 12 13 16 19 20 21 23 24 26 27 29 30 33 38 39 41 42 43 48 50 51 52 54
57 59 60 62 63 64 66 69 70 71 72 73 74 76 77 78 79 80 81 83 84 85 86 89 90 92 95 98 99 101
114 118 119 120 124 126 127 129 131 132 133 134 136 137 138 142 146 147 154 156 157 160
161 162 163 167 168 169 170 171 181];

B{7} = [1 9 13 14 28 44 70 73];

A{8} = [3 4 5 6 10 11 12 16 19 20 21 23 24 27 29 32 33 37 38 39 41 42 43 44 47 48 50 51 52
53 54 56 57 59 60 63 64 66 69 70 71 72 73 74 76 77 78 79 80 81 83 84 85 86 89 90 92 98 99
101 114 118 119 120 121 122 124 126 127 129 132 133 134 136 137 138 142 146 147 154 156
157 160 161 162 163 167 169 170 171 181];

B{8} = [1 9 13 14 28 47 70 73];

A{9} = [3 4 5 6 11 12 16 19 23 24 26 27 29 30 33 34 36 38 39 41 42 43 48 50 51 52 54 57 59
60 62 63 64 66 69 70 71 72 73 74 76 77 78 79 80 81 83 84 85 86 89 90 92 98 99 101 109 114
117 118 119 120 124 126 127 129 131 132 133 134 136 137 138 142 146 147 154 156 157 160
161 162 163 167 168 169 170 171 173 181];

B{9} = [1 9 13 14 43 44 70 73];

A{10} = [2 3 6 9 10 11 12 16 19 20 21 23 24 27 29 32 37 38 39 41 42 43 44 47 48 50 51 52 53
54 56 57 59 60 63 64 66 69 70 71 72 73 74 76 77 78 79 80 81 83 84 85 86 89 90 92 98 99 101
114 116 118 119 120 121 122 124 125 126 129 132 133 134 136 138 142 146 154 156 157 158
160 161 162 163 164 167 169 170 171 178 181];

B{10} = [1 9 13 16 28 47 70 73];

A{11} = [3 6 10 11 12 16 19 20 21 22 23 24 27 29 32 37 38 39 41 42 43 44 47 48 50 51 52 53
54 56 57 59 60 63 64 65 66 69 70 71 72 73 74 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 89 90 92 98 99
101 114 118 119 120 121 122 123 124 126 129 132 133 134 135 136 138 142 146 154 156 157
160 161 162 163 167 169 170 171 181];

B{11} = [9 13 14 16 28 47 70 73];

A{12} = [3 4 5 6 11 12 16 19 22 23 24 26 27 29 30 33 38 39 41 42 43 48 50 51 52 54 57 59 60
62 63 64 65 66 69 70 71 72 73 74 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 89 90 92 98 99 101 114
118 119 120 123 124 126 127 129 131 132 133 134 135 136 137 138 142 146 147 154 156 157
160 161 162 163 167 168 169 170 171 181];

B{12} = [9 13 14 28 43 44 70 73]