

ÉRIKA RAMOS DE OLIVEIRA

**IDENTIFICAÇÃO DE PADRÕES DA DENGUE EM MUNICÍPIOS PAULISTAS
ENTRE OS ANOS DE 2003 A 2011**

ASSIS

2014

ÉRIKA RAMOS DE OLIVEIRA

**IDENTIFICAÇÃO DE PADRÕES DA DENGUE EM MUNICÍPIOS PAULISTAS
ENTRE OS ANOS DE 2003 A 2011**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências e Letras de Assis – UNESP – Universidade Estadual Paulista para a obtenção do título de Mestra em Biociências (Área de Conhecimento: Caracterização e Aplicação da Diversidade Biológica)

Orientador: Fernando Frei

ASSIS

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Biblioteca do Instituto Educacional de Assis – I E D A

O48i

Oliveira, Érika Ramos de

Identificação de padrões da dengue em municípios paulistas entre os anos de 2003 a 2011 / Érika Ramos de Oliveira. Assis, 2014
178 f. il.

Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências e Letras de Assis – Universidade Estadual Paulista.

Orientador: Dr. Fernando Frei

1. *Aedes aegypti*. 2. Dengue. 3. Análise de agrupamento. 4. Saúde pública - São Paulo. I. Título.

CDD 614.588 52 (23^a)

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Fernando Frei pelo aprendizado inestimável, orientação, sugestões, dedicação, pela confiança em minha capacidade, paciência e sua compreensão nos meus momentos difíceis.

Aos docentes Prof. Dr. Pitágoras C. Bispo e Prof^a. Dr^a. Telma G. C. Spera de Andrade pela participação e contribuições em minha banca de qualificação.

A toda equipe da Sucen de Marília pela experiência no convívio profissional, onde aprendi muito com todos, e, pelo apoio em meus estudos. Ao Dr. Gerson L. Barbosa da Sucen pelas sugestões e ajuda na obtenção dos dados.

Ao coordenador geral do Programa Nacional de Controle da Dengue Dr. Giovanini Evelim Coelho do Ministério da Saúde por agilizar o acesso aos dados para a realização dessa dissertação.

Aos meus pais pelo apoio familiar incondicional e incentivo sempre presente na minha Educação. Ao meu irmão pela ajuda preciosa na informática.

As amigas de longe, mas presentes, Paula e Elisa pela força, por lerem e contribuírem nos meus textos. E a amiga Fernanda prestativa com sua ajuda e experiência.

Aos colegas da pós-graduação pela convivência e aprendizado durante as aulas, em especial a Adriana, Jonathan e Flávia sempre prontos para ajudar quando possível, por compartilhar as aflições e as conquistas, pelo apoio e o aprendizado durante a trajetória do mestrado.

A todos os professores da pós-graduação de Biociências da UNESP de Assis pela competência e aprendizado.

OLIVEIRA, Érika Ramos de. **Identificação de padrões da dengue em municípios paulistas entre os anos de 2003 a 2011**. 2014. 178 f. Dissertação (Mestrado em Biociências). – Faculdade de Ciências e Letras, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Assis, 2014.

RESUMO

Essa dissertação teve por objetivo principal a identificação de padrões do *Aedes (Stegomyia) aegypti* L., vetor da doença dengue, em municípios do estado de São Paulo entre os anos de 2003 a 2011. Os municípios estudados foram Araçatuba, Bauru, Campinas, Marília, São José do Rio Preto, São Paulo, Santos, Sorocaba, Ribeirão Preto e Presidente Prudente. Foi utilizada a técnica estatística de Análise de Agrupamentos para classificação dos municípios, onde foram escolhidas as variáveis relacionadas ao vetor da dengue. As variáveis anuais adotadas foram temperatura média máxima, temperatura média mínima, dias de chuva, precipitação média, densidade populacional, índice de infestação predial (IIP), resistência ao *temephos*, taxa de casos de dengue autóctones e importados, além da altitude como variável fixa. As variáveis estudadas não classificaram de forma consistente os municípios em todo o período analisado. Os municípios foram agrupados em três grupos mais permanentes, apesar de existir alteração na formação desses agrupamentos ao longo do tempo avaliado. Os grupos mais frequentes na análise temporal indicaram relação com a classificação climática de Köppen-Geiger, exibindo a relação intensa do clima com o vetor e a epidemiologia da dengue. O município de Santos foi classificado como grupo único em todos os anos por apresentar um perfil distinto para a bioecologia e resistência ao *temephos* do *Ae. aegypti*, e consecutivamente da dengue.

Palavras-chave: *Aedes aegypti*. Dengue. Análise de Agrupamento.

OLIVEIRA, Érika Ramos de. **Identify patterns of dengue in cities of São Paulo state between 2003-2011**. 2014. 178 f. Dissertation (Master's degrees of Biosciences). – Languages and Sciences College, São Paulo State University “Júlio de Mesquita Filho”, Assis, 2014.

ABSTRACT

This thesis aimed to identify patterns of *Aedes (Stegomyia) L. aegypti*, vector of dengue disease in cities of São Paulo state between 2003-2011. The studied cities were Araçatuba, Bauru, Campinas, Marília, São José do Rio Preto, São Paulo, Santos, Sorocaba, Ribeirão Preto and Presidente Prudente in Brazil. The statistical technique of Cluster Analysis was used to classify these cities, where the variables related to dengue vector were chosen. The annual variables adopted were mean maximum temperature, mean minimum temperature, rainy days, average rainfall, population density, index of house infestation (IIP), resistance to temephos, rate of indigenous and imported dengue cases, as well as the altitude as fixed variable. The results showed that the patterns of dengue are dynamic throughout the studied period for the cities in focus. Cities were grouped into three more permanent groups, although there are changes in formation of these groups over studied time. The most consistent groups indicated a relation to the climatic classification of Köppen-Geiger, showing that the climate affects the dengue vector and its epidemiology. The city of Santos was classified as the only group in each year to present a distinct profile for bioecology and resistance to temephos in *Ae. aegypti* and dengue consecutively.

Key words: *Aedes aegypti*. Dengue. Cluster Analysis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL.....	07
1.1. <i>Aedes (Stegomyia) aegypti</i> Linnaeus, 1762: aspectos bioecológicos	07
1.2. Políticas públicas no controle do <i>Aedes aegypti</i>	22
1.3. Análise de Agrupamentos	44
1.4. Referências	53
 2. ARTIGO	
Análise de agrupamento na identificação de padrões do <i>Aedes</i> (<i>Stegomyia</i>) <i>aegypti</i> L. em municípios paulistas de 2003 a 2011.....	69
2.1. Referências	90
 3. CONCLUSÕES GERAIS.....	94
 4. APÊNDICE	
I. Normas para artigo: Cadernos de Saúde Pública	97
II. Figuras das Análises de Agrupamento.....	108

1. INTRODUÇÃO GERAL

1.1. *Aedes (Stegomyia) aegypti* Linnaeus, 1762: aspectos bioecológicos

“O mosquito é mais perigoso que o tigre”
(Provérbio tailandês).

O mosquito *Aedes (Stegomyia) aegypti* Linnaeus, 1762, conhecido também como *Stegomyia aegypti* (REINERT et al., 2004), pertence a ordem Diptera, família Culicidae, tribo Aedini (HUANG, 2004). Autóctone da África, região etiópica, a espécie *Ae. aegypti* iniciou sua dispersão principalmente pelo comércio marítimo aos outros continentes, no Brasil também pelos navios negreiros (CLEMENTS, 2002). Seu nome significa aêdês do grego “odioso” e *aegypti* no latim “do Egito”. Atualmente a espécie está distribuída em vários países.

Existem duas subespécies reconhecidas de *Ae. aegypti*: a presumida forma ancestral, *Ae. aegypti formosus* (Walker), silvestre, localizada principalmente na África subsaariana e *Ae. aegypti aegypti* (L.), encontrada globalmente em regiões tropicais e subtropicais, em geral associada com os seres humanos (SYLLA, 2009). Nas Américas, não há evidências exatas sobre a presença de subespécies de *Ae. aegypti*, sendo assim, menciona-se apenas *Aedes aegypti*. Bracco et al. (2007) sugere que possa existir duas subespécies circulantes nas Américas, com base em seus estudos genéticos.

O adulto alado apresenta coloração escura, com listras e manchas brancas, além de não fazer barulho ao voar. Para identificação desse mosquito, dentre outras características, observa-se no escudo a ocorrência de escamas branco-prateadas

dispostas em linhas longitudinais que formam juntas o desenho de uma lira (Figura 1), um instrumento de corda (FORATTINI, 2002).

O mosquito possui facilidade de sobreviver em áreas tropicais e subtropicais, principalmente, dentro de zonas isotermais de 20° C (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994). GLASSER e GOMES (2002) verificaram no estado de São Paulo uma forte associação entre a temperatura média de julho e o estabelecimento de *Ae. aegypti*, quanto menor a temperatura, mais lento foi o processo de expansão geográfica da população.



Figura 1. Identificação do mosquito adulto de *Aedes aegypti* através da ornamentação em forma de lira. **A.** Lira, instrumento de corda. **B.** Fêmea de *Aedes aegypti* com seta amarela indicativa do escudo com escamas branco-prateadas formando uma lira. **C.** Região do escudo em detalhe. Fonte: COSTA-SILVA, 2011.

A altitude tem influência direta na distribuição geográfica de *Ae. aegypti*, geralmente não encontrado acima de 1.000 metros, porém já foi observado em altitudes acima de 2.000 metros com temperatura média anual de 17° C (GLASSER; GOMES, 2002).

Os culicídeos são holometábolos, ou seja, sofrem metamorfose completa durante o desenvolvimento. O ciclo de desenvolvimento do *Ae. aegypti* apresenta as seguintes fases: ovo, larva em 4 estádios: L1, L2, L3 e L4, pupa e adulto (Figura 2).



Figura 2. Ciclo de vida do *Aedes aegypti*. **A.** Ovos. **B.** Larvas e pupas. **C.** Fêmea adulta efetuando hematofagia em braço humano. Fonte: VIEIRA, 2012.

Os adultos da espécie se alimentam de seiva vegetal, principalmente os machos, e as fêmeas também se alimentam de sangue sendo bastante antropofílicas realizando a hematofagia preferencialmente durante o dia (SCOTT et al., 1993). As fêmeas de *Ae. aegypti* são anautógenas, sendo a alimentação sanguínea obrigatória na obtenção de nutrientes necessários ao desenvolvimento dos ovários e maturação dos ovos (TELANG; WELLS, 2004). Assim, o repasto sanguíneo constitui um processo fisiológico essencial no ciclo de vida desta espécie.

A fêmea do mosquito adulto alimenta-se de sangue após quarenta e oito horas de sua emergência e a oviposição ocorre de 2 a 5 dias depois do repasto sanguíneo (AMARAL; DANSA-PETRETSKI, 2012).

Para uma fêmea de *Aedes aegypti* produzir cerca de 120 ovos, ela precisa ingerir de 3,0 a 3,5 miligramas de sangue, e pode entrar em contato com mais de um hospedeiro, no mesmo ciclo gonotrófico, para realizar o repasto sanguíneo (BARATA et al., 2001; FORATTINI, 2002). Este mosquito possui a capacidade de exercer múltiplas alimentações sanguíneas antes de desovar, característica dependente da variação geográfica e das condições climáticas (SCOTT et al., 2000).

O ritmo de atividade de oviposição das fêmeas obedece ao ciclo diurno, sendo considerado bimodal, com um pico matutino das 6h às 8h e outro vespertino das 16h às 18h (BARATA et al., 2001; FORATTINI, 2002).

Segundo Varejão et al. (2005), este vetor prefere a oviposição em águas limpas. Entretanto, hábitos novos foram detectados em *Ae. aegypti* para possível reprodução em reservatórios de água ricos em matéria orgânica. Beserra et al. (2009), concluíram que apesar da baixa viabilidade larval, *Ae. aegypti* tem capacidade de se desenvolver tanto em ambientes com elevados graus de poluição como em esgoto doméstico bruto.

As fêmeas fazem sucessivos movimentos exploratórios e disseminam seus ovos em pequenos grupos em múltiplos locais, esse comportamento de posturas isoladas é chamado “oviposição aos saltos” (CHADEE; CORBET, 1993). Dessa forma, uma fêmea pode colocar de onze a trinta ovos por criadouro.

As fêmeas de *Ae. aegypti* possuem grande preferência por depositar seus ovos em criadouros artificiais, como pneus, caixas-d'água e garrafas destampadas (CUNHA et al., 2002). A oviposição ocorre sempre em ambiente úmido, sendo os ovos colocados na parte úmida da superfície interna dos recipientes, acima do nível da água (AMARAL; DANSA-PETRETSKI, 2012). Em áreas com problemas de abastecimento de água no Brasil, os reservatórios residenciais da população são os principais tipos de criadouros colonizados pelo mosquito (MACIEL-DE-FREITAS, 2007).

Os ovos de *Ae. aegypti* são altamente permeáveis por doze a treze horas até a formação da cutícula serosa, impermeabilizante do ovo ao meio externo para resistir à dessecação, diapausa, desse modo permanecem viáveis até um ano e três meses após a postura (REZENDE et al., 2008).

Desta forma, mesmo que o mosquito for eliminado do local, a perpetuação da espécie permanece se os ovos forem mantidos até encontrarem adequadas condições ambientais. O sucesso reprodutivo desta espécie é intensamente

relacionado com a oviposição, fator decisivo na sobrevivência e dinâmica das populações.

Quando colocados em contato com a água, os ovos desencadeiam o processo de eclosão das larvas dando início ao ciclo de desenvolvimento (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994). O embrião do *Ae. aegypti* necessita de 77,5 horas, em média, para o desenvolvimento completo em temperatura constante de 25°C (FARNESI et al., 2009).

O tempo de crescimento e desenvolvimento das larvas, que passam por quatro ecdises, altera com a temperatura da água, alimento disponível e densidade populacional no criadouro, sendo na fase de pupa não se alimentam. O ciclo de vida do *Ae. aegypti* é rápido e geralmente completo em 10 dias, o que contribui ao aumento da densidade populacional da espécie e a dispersão de vírus (MARQUARDT, 2004).

As formas aquáticas são bastante resistentes às adversidades do meio, dotadas de grande mobilidade, locomovem-se em “S”, inclusive sobre substratos apenas úmidos e fogem da luz (FORATTINI, 2002).

Após a emergência do adulto alado, o mosquito necessita repousar as primeiras 48 horas nos criadouros. Os machos eclodem primeiro, em seguida, quando estão aptos a voar, as fêmeas começam a eclodir. Enquanto as fêmeas repousam nas proximidades do criadouro os machos copulam com elas. As fêmeas só copulam uma vez e armazenam os espermatozoides na espermateca. A cópula é o estímulo fisiológico para o início do ciclo gonotrófico, fêmeas que obtiveram o repasto sanguíneo permanecem em locais sombreados em repouso, geralmente no interior das residências, até que o estímulo fisiológico de busca por oviposição comece (CLEMENTS, 2002).

O *Ae. aegypti* vive em próxima associação com seres humanos, pois a fêmea possui preferência predominante por hematofagia em humanos (SCOTT et al., 2000)

Beserra et al. (2006), estudando a biologia de *Ae. aegypti*, concluíram que a temperatura favorável ao desenvolvimento do mosquito encontra-se entre 21°C e 29°C, e para a longevidade e fecundidade dos adultos a temperatura ideal é entre 22°C e 30°C. Em 26°C, o tempo médio de desenvolvimento nas fases de ovo, larva e pupa foi de 4,34 dias, 8,24 dias e de 2,36 dias, respectivamente. Estima-se que a sobrevivência dos mosquitos é de vinte dias para machos e trinta dias para fêmeas de *Aedes* sp. adultos (AMARAL; DANSA-PETRETSKI, 2012).

O *Ae. aegypti* desenvolveu em sua evolução um comportamento sinantrópico e antropofílico. A dispersão ativa do vetor varia em função da localidade, das condições climáticas e da disponibilidade de sítios de postura. No Rio de Janeiro, por exemplo, experimentos de marcação e recaptura mostraram que fêmeas transitaram no máximo 363 metros em regiões de favela, onde há muita oferta de criadouros (MACIEL DE FREITAS et al., 2007) e até 800 metros em áreas onde a oferta era escassa (HONÓRIO et al., 2003).

As populações de *Ae. aegypti* no país são bastante heterogêneas, Hiragi et al. (2009) pesquisaram a estrutura genética de populações de *Ae. aegypti* no Brasil e indicaram a existência de maior variabilidade genética interpopulacional e menor dentro das populações. Paduan et al. (2006) encontraram altos níveis de diferenciação genética entre populações de diferentes estados brasileiros, assim como entre populações de municípios do mesmo estado.

Em 2007 ocorreu a conclusão do sequenciamento genético do *Ae. aegypti*, publicado e capa da revista *Science*, demonstrando a importância da descoberta (NENE et al., 2007).

O mosquito *Aedes aegypti* é o transmissor primário de doenças virais importantes denominadas dengue, febre amarela e chikungunya (VARGAS et al., 2010), mas também capaz de transmitir o vírus Zika (MEDLOCK et al., 2012; HAYES, 2009). No Brasil, esse mosquito é o único vetor da dengue e principal vetor urbano da febre amarela (LOURENÇO-DE-OLIVEIRA et al., 2004).

1.1.1. O vírus Dengue

O vírus dengue, DENV, pertence à família Flaviridae, gênero *Flavivirus*, sendo pequeno com 50 nanômetros de diâmetro, envelopado, com uma única fita de RNA em sentido positivo medindo 11 kb e caracterizado como um arbovírus (HENDERSON, 2011; BUTEL, 2012). A palavra arbovirose deriva das sílabas iniciais da expressão inglesa **arthropod-borne vírus** ou vírus transmitido por artrópode. Os arbovírus necessariamente são capazes de replicação em vertebrados e artrópodes para perpetuação na natureza, principalmente, pela picada de artrópodes hematófagos infectados em hospedeiros vertebrados suscetíveis, causando viremia nesses últimos (CLEMENT, 2002).

O vírus DENV é o agente etiológico da dengue. A transmissão do dengue é realizada por mosquitos infectados do gênero *Aedes* (*Stegomyia*), sendo no Brasil exclusivamente realizada pelo *Aedes aegypti*. O mosquito *Aedes* (*Stegomyia*) *albopictus* Skuse, 1894, já distribuído no território nacional, ainda não foi vetor comprovado de dengue, mas possui evidenciada capacidade vetorial (PAUPY et al., 2009).

Para transmitir o DENV, a fêmea de *Ae. aegypti* alimenta-se de sangue de um vertebrado virêmico, ou seja, o qual deverá estar na fase aguda da infecção, de 4 a 5 dias após o ter obtido o vírus (AMARAL; DANSA-PETRETSKI, 2012). Em seguida,

o inseto precisa do período de incubação viral, de 7 a 14 dias, durante o qual ocorre a replicação do vírus no artrópode (MCBRIDE; BIELEFELDT-OHMANN, 2000). Porém, estudos recentes demonstraram o vírus na glândula salivar de *Ae. aegypti* após 4 dias de alimentação com sangue infectado (SALAZAR et al., 2007). A partir daí, o mosquito será um transmissor do vírus dengue a outros vertebrados em que efetuar hematofagia.

Pesquisas sobre o vírus dengue revelam que talvez possa existir transmissão vertical por fêmeas a sua prole, um mecanismo significativo para manter o vírus na natureza, porém raramente avaliado em campo (THENMOZHI et al., 2007, ARUNACHALAM et al., 2008). No Brasil, já foi verificada a transmissão vertical natural de *Ae. aegypti* em Fortaleza, Ceará, abrindo a discussão para sua significância epidemiológica, principalmente durante períodos interepidêmicos (MARTINS et al., 2012).

Outra forma mais rara de infecção do vetor é a transmissão venérea. Ocorre quando um macho infectado por transmissão transovariana infecta a fêmea sadia durante a cópula, mas não vice-versa (KOW et al., 2001).

Na interação DENV-*Aedes*, o mosquito não sofre alterações fenotípicas mortais pela infecção viral. Todavia, pesquisas atuais divulgaram alterações fisiológicas diversas nos mosquitos infectados, como atividade locomotora aumentada, acréscimo da taxa de picada e fecundidade reduzida (MACIEL-FREITAS et al., 2011; LIMA-CAMARA et al., 2011).

O vírus possui quatro sorotipos identificados até o momento: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 (TEIXEIRA et al., 1999). Todos eles já em circulação no Brasil. A infecção por um destes sorotipos não oferece imunidade cruzada permanente por serem antigenicamente distintos, já a imunidade contra um sorotipo é homóloga e

duradoura (BRICKS, 2004). Além disso, o dengue possui alta diversidade genética, onde cada sorotipo apresenta vários genótipos diferentes no mundo (HOLMES; BURCH, 2000).

Um novo sorotipo do DENV em determinada área é geralmente acompanhado de um maior número de casos de dengue. Em 1981, após o surto epidêmico de DENV-1 e DENV-4 em Roraima, e controlado rapidamente, o DENV-1 permaneceu como único sorotipo no Brasil até 1990. Nesse ano, o DENV-2 foi detectado e provocou significativas manifestações hemorrágicas da doença (NOGUEIRA et al., 1999; SCHATZMAYR, 2000). Em 2002, foi introduzido em todo o país o DENV-3, mesmo detectado um ano antes, resultando em vasta epidemia de dengue, cerca de 80% dos casos das Américas naquele ano (NOGUEIRA et al., 2001). O DENV-3 continuou a se propagar nos anos posteriores sendo a causa de epidemias importantes no Brasil e em 2007 foi responsável por 81% dos casos da doença, destes 10% de óbitos (COELHO et al., 2008). Em 2010 o DENV-4 foi reintroduzido no país, um indicador de novas epidemias, já que a população não apresenta imunidade contra este sorotipo, e um desafio para a vigilância epidemiológica, controle e saúde no Brasil (NOGUEIRA; EPPINGHAUS, 2011).

A Secretaria de Estado da Saúde (2010) elaborou a implantação do método de diagnóstico da detecção do antígeno NS1 do vírus dengue em todos os municípios do estado de São Paulo em 2009. A revelação rápida da proteína NS1 em pessoas com dengue possibilita um diagnóstico inicial da doença. O método é utilizado para casos graves, óbitos suspeitos de dengue e nas unidades sentinelas ao monitoramento de sorotipos circulantes e sua distribuição no estado (SES-SP, 2010).

Atualmente, ocorre também a vigilância virológica laboratorial para detecção do vírus dengue dentro do mosquito, um aviso aos sistemas de monitoramento para possíveis surtos de dengue e prevenção de epidemias com intensificação no controle do vetor (COSTA; SANTOS; BARBOSA, 2009).

1.1.2. Caracterização da dengue como doença infecciosa

Dengue é uma doença infecciosa sistêmica, viral, autolimitante, transmissível entre os seres humanos por mosquitos (SIMMONS, 2012). É considerada a mais grave arbovirose que afeta o homem, e os casos da doença têm aumentado drasticamente nas últimas décadas no mundo, sendo o Brasil atualmente o país com maior número de casos (WHO, 2009; TEIXEIRA, 2012).

Estima-se que 2,5 bilhões de pessoas vivam em áreas de risco onde mais de 50 milhões de pessoas são infectadas anualmente, distribuídas em aproximadamente cem países. Destas, dezenas de milhares de casos sucedem manifestações graves da doença com significativas taxas de óbito (WHO, 2009).

A dengue se distribui em uma larga faixa de 35° Norte a 35° Sul em torno do Equador (WHO, 2009). É uma doença endêmica, ou seja, ocorre a cada ano, em muitas regiões tropicais e subtropicais, principalmente em períodos que beneficiam a proliferação do vetor, como exemplo nos períodos chuvosos. As epidemias ocorrem pela combinação de eventos como: aumento da população de mosquitos, humanos sem imunidade ao vírus circulante e a relação entre as duas situações (SCOTT; MORRISON, 2003; TEIXEIRA, 2012).

As epidemias de dengue impõem custos substanciais tanto no setor da saúde como para a economia em geral. O trabalho de Suaya et al. (2009) realizado em oito países do continente americano e asiático, incluindo o Brasil, demonstrou que o

custo das epidemias de dengue nesses países foi de cerca de U\$1,8 bilhão, apenas em despesas ambulatoriais e hospitalares, sem incluir os custos com as atividades de vigilância, controle de vetores e mobilização da população.

Durante o século XIX, a dengue foi considerada uma doença esporádica (AMARAL; DANSA-PETRETSKI, 2012). Atualmente é a arbovirose com maior incidência no Brasil. O primeiro caso de epidemia com sintomas análogos a dengue no Brasil pode ter ocorrido em 1846, no Rio de Janeiro, quando habitantes de outras cidades grandes, São Paulo e Salvador, também exibiram manifestações clínicas parecidas (MEIRA, 1916). Após intensas campanhas de controle do vetor, período antes de 1950, o vírus ficou ausente no Brasil por cinquenta anos até que nos anos de 1980 e 1990 a dengue tornou-se endêmica no país (SCHATZMAYR, 2000; SILVA JÚNIOR et al., 2002).

De acordo com Gibbons e Vaughn (2002) o período de incubação de dengue no ser humano pode variar de 3 a 14 dias, geralmente entre 5 a 7 dias. Após esse período, os sintomas começam subitamente em manifestações leves a graves, em três fases: fase febril; fase crítica, principalmente em crianças e idosos e a fase de recuperação espontânea (SIMMONS, 2012). Essa nova classificação substituiu o uso dos termos “febre da dengue”, “febre hemorrágica da dengue” e “síndrome do choque da dengue” que foram alterados após recomendação dos consensos latino-americano e do sudoeste asiático em 2007 e ratificada pela OMS em 2008 (WHO, 2009).

De acordo com a Simmons (2012), a fase febril dura de 2 a 7 dias com febre alta de início súbito, acompanhada de outros sintomas, além de manifestações hemorrágicas leves, fase em que a dengue é difícil de distinguir de outras doenças. A fase crítica, de 1 a 2 dias, ocorre em pequena proporção de pacientes, quando a

temperatura cai para 37,5°C a 38,0°C ou menos e há o aumento do hematócrito e da permeabilidade capilar; nesta fase pode ocorrer o choque hemorrágico e alguns casos irão progredir para dengue grave. A fase de recuperação, de 2 a 3 dias, inicia progressiva melhora do estado geral, alguns pacientes apresentam exantema, eritema e prurido, sendo a bradicardia e alterações eletrocardiográficas comuns. Todas as fases oferecem diversos problemas clínicos e devem ser tratadas.

A dengue grave se define por um ou mais dos sintomas: extravasamento de plasma que pode conduzir ao choque por dengue ou acúmulo de líquidos, com insuficiência respiratória ou sem ela, ou ambas; sangramento grave ou deterioração de órgãos grave, ou ambos (WHO, 2009).

Atualmente no país, as crianças constituem o grupo com maior número de casos e também das formas graves da doença, seguido pelos idosos (CARDOSO et al., 2011; SIQUEIRA-JÚNIOR et al., 2011). De acordo com o levantamento do Ministério da Saúde em 2013, os idosos possuem doze vezes mais risco de óbito por dengue do que as outras faixas etárias (BRASIL, 2013).

Segundo Loroño-Pino et al. (1999), a circulação conjunta de vários sorotipos em áreas endêmicas é um dos fatores agregados às manifestações clínicas e severas da dengue. De acordo com Siqueira-Júnior et. al. (2011), na década de 2000 no Brasil, a transmissão de dengue apresentou um padrão por ciclos de predomínio de um algum sorotipo, causando maior transmissão de dengue após cada mudança, sendo a introdução do DENV-3 um marco no aumento da ocorrência de formas graves da doença.

Existem algumas teorias para tentar elucidar os episódios de formas graves da dengue. Quando o indivíduo teve duas infecções sequenciais por sorotipos diferentes, a resposta imunológica seria sensibilizada e amplificada pela segunda

infecção, por ter previamente o anticorpo heterólogo (*Antibody dependent enhancement-ADE*) que facilita a penetração do novo sorotipo viral nos macrófagos. No entanto, outros fatores igualmente podem gerar as manifestações clínicas graves, tais como virulência das cepas do agente, coexistência de outras doenças, fatores genéticos e estado nutricional (HALSTEAD, 2006; BARRETO; TEIXEIRA, 2008). Sobre o estado nutricional, para crianças e adolescentes não foram encontradas associações entre as complicações da dengue e a desnutrição (ARGÜELLES; HERNÁNDEZ; MAZART, 1987; THISYAKORN; NIMMANNITYA, 1993).

As peculiaridades epidemiológicas e clínicas das manifestações da dengue no Brasil têm chamado à atenção de pesquisadores de saúde pública e de agências internacionais. Identificar os fatores que determinam as diferentes formas de apresentação da dengue no âmbito individual e coletivo, auxilia no aperfeiçoamento do controle e no tratamento da doença (TEIXEIRA et al., 2009).

Figueiró et al. (2011) concluíram que o manejo clínico dos casos parece influenciar diretamente a ocorrência do óbito, onde verificou-se que a assistência aos pacientes não foi adequada nos serviços avaliados e as recomendações do Ministério da Saúde para o manejo dos casos de dengue não foram sendo seguidas.

Quanto mais rápido for o diagnóstico para dengue, menor o número de pacientes com quadros graves e óbitos. Para acelerar esse diagnóstico, além dos já citados anteriormente, novos exames estão em pesquisa, baseados em diferentes tipos de nanopartículas, capazes de detectar a infecção de dengue nos estágios iniciais com uma gota de sangue em uma fita do exame, obtendo-se o resultado em até vinte e cinco minutos (LINARES et al., 2013).

Atualmente, não há drogas antivirais disponíveis para o tratamento clínico desta doença (SAMPATH; PADMANABHAN, 2009), nem uma vacina tetravalente para prevenção. Contudo, há vacinas candidatas em fase de desenvolvimento e algumas em estágios de testes em humanos, apesar da maioria delas ainda não imunizar contra todos os sorotipos (HALSTEAD, 2012; SEPPA, 2012).

Atualmente a dengue é uma das principais endemias do Brasil, em razão do alto número de pessoas que são acometidas todos os anos em praticamente todo território nacional. O estado de São Paulo convive com essa doença ininterruptamente desde o início da década de 90.

1.1.3. Epidemiologia do dengue no estado de São Paulo

A primeira notificação de casos autóctones de dengue no estado de São Paulo data de 1987, em Guararapes e Araçatuba, mas os surtos da doença foram logo controlados. Assim, até 1990 continuaram apenas registros de casos importados. A partir de 1990 a dengue ressurgiu em vários municípios, percorreu o interior paulista, principalmente em cidades médias, e continua com episódios epidêmicos pontuais e súbitos (DONALÍSIO, 1999).

O ano de 2010 representa o maior número de casos confirmados da doença em São Paulo, seguido pelo ano de 2007, até a presente data (SINAN, 2013).

No estado de São Paulo a introdução do sorotipo DENV-1 se deu em 1987, o DENV-2 em 1997 e o sorotipo DENV-3 em 2002, nesse mesmo ano foi confirmado a circulação simultânea dos três sorotipos. A circulação do sorotipo DENV-4 no estado foi confirmada em 2011 (SES-SP, 2011).

São Paulo é um estado importante para a epidemiologia pelo alto número populacional de pessoas, aglomerações urbanas de pessoas, lixo urbano, elevada

urbanização, fluxo numeroso e rápido de pessoas e objetos. Assim, um local propício ao estabelecimento do *Ae. aegypti* e da dengue.

1.2. Políticas públicas no controle do *Aedes aegypti*

*“Inda tanto nos sobra, por este grandioso país,
de doenças e insectos por cuidar!...”
Mário de Andrade, em Macunaíma (1928).*

O combate ao *Aedes aegypti* ainda é a única intervenção possível na cadeia epidemiológica da dengue, já que não há vacina nem tratamento específico para a doença (TAUIL, 2006).

Historicamente no Brasil, vários programas de controle de doenças transmitidas por vetores foram concebidos desde 1947. A partir de 1947, a Organização Pan-Americana de Saúde, OPAS e a Organização Mundial da Saúde, OMS coordenaram o Programa de erradicação do *Aedes aegypti* no hemisfério Oeste, onde junto com outros países da América, o Brasil participou e erradicou o *Aedes aegypti* em 1955 (BRAGA; VALLE, 2007a).

As ações de controle de endemias foram perdendo sua importância na lógica oficial, ainda que fossem mantidas, mas não mais com a prioridade dada no início da década de 1950. O controle de endemias era parte da ideologia desenvolvimentista dos anos 1950 e 1960, com apoio e financiamento de organismos internacionais e do governo norte-americano. Com o desinteresse gradual deste último pelo controle e erradicação de endemias, o governo brasileiro pós-1964 relegou essas atividades, onde o foco em saúde passou a ser o oferecimento de atenção médico-hospitalar a crescente população urbana (BRASIL, 2004).

Em 1967, o país foi considerado infestado novamente pelo *Aedes aegypti* com a detecção do vetor em Belém, Pará (BRASIL, 2001). Em 1973 ocorreu nova eliminação do vetor, mas em 1976 foi reintroduzido em Salvador, Bahia, por falhas na vigilância epidemiológica e por mudanças sociais e ambientais da urbanização

acelerada desse período (BRASIL, 2004). A partir desse contexto, o *Ae. aegypti* continuou sua expansão pelo território brasileiro.

Essa reintrodução não foi efetivamente controlada com os métodos tradicionais, um sinal da ineficiência das políticas de saúde pública quer seja pela interrupção dos programas de combate ao mosquito ou pelo aparecimento de mosquitos e larvas resistentes a diversos inseticidas e larvicidas (FARIAS, 2011).

No entanto, em 1976 ainda não havia o registro de casos de dengue e todas as ações eram centralizadas na erradicação do vetor. No início o programa foi coordenado pela Superintendência de Campanhas de Saúde Pública, Sucam, por intermédio do Programa Nacional de Controle da Febre Amarela e Dengue (BRAGA; VALLE, 2007a).

A OPAS até 1982 reiterava a política de erradicação do *Ae. aegypti* para o continente americano, mas em 1985 foi oficialmente alterada dando-se a opção aos países pelo controle ou pela erradicação (OPAS, 1995). Foi um passo importante, uma vez que a metodologia de erradicação é muito diferente de um programa de controle. A erradicação supõe trabalhar todas as áreas infestadas, com ciclos de tratamento frequentes para erradicar o vetor em curto prazo (OPAS, 1995), enquanto no controle reduzir e, ou, manter a densidade vetorial em condições que não permitam epidemias (PIMENTA JÚNIOR, 2005). O Brasil demoraria ainda 16 anos para optar pelo controle, até lá continuaria com a política de erradicação do *Ae. aegypti*.

O uso de inseticidas nos programas de controle desde 1967 não impediu as várias epidemias de dengue a partir de 1986, quando aumentaram o número de casos em diversas regiões brasileiras (LIMA et al., 2003).

Em 1990 foi criada a Fundação Nacional de Saúde, Funasa, que absorveu a Sucam e outras instituições, tornando-se a nova responsável pela coordenação das ações de controle da dengue. A área da saúde sofreu transformações radicais na década de 1990, resultado da Constituição de 1988. Porém, executar as mudanças necessárias de competência da Funasa não foi fácil para a fundação recém-criada. Durante os primeiros nove anos, a Funasa desenvolveu suas atividades de forma centralizada com ações pontuais, setoriais e desarticuladas. Somado a isso estavam as diferenças culturais das organizações que a originaram, dificultando sua integração ao Sistema Único de Saúde, SUS (BRASIL, 2011).

Por outro lado, as políticas de controle vetorial aplicadas por anos, de uma maneira repetida, produziram em alguns países uma dupla resistência: dos vetores aos inseticidas e, não menos importante, da população a este tipo de programa. As pessoas nas zonas endêmicas demonstravam cansaço frente às inspeções domiciliares, ao uso de inseticidas e a todo o conjunto de ações nas quais não eram consultadas nem compreendiam totalmente. Essa oposição das pessoas ao conjunto de ações era particularmente relevante em períodos interepidêmicos, que dificultava ainda mais a compreensão da necessidade de controle vetorial na comunidade (SERVICE, 1993).

No ano de 1996, após uma revisão dos mecanismos de combate ao *Aedes aegypti* foi elaborado o Plano Diretor de Erradicação do *Aedes aegypti* do Brasil – PEAA pelo Ministério da Saúde em articulação com o Conselho Nacional de Secretários Estaduais de Saúde - CONASS e Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde – CONASEMS (BRASIL, 1996).

A opção por um plano de erradicação foi justificada pelo menor custo em longo prazo, no qual os benefícios, sobretudo a prevenção de gastos em epidemias

de dengue hemorrágica, explicariam todo o empenho da fase inicial. No entanto, surgia uma nova discussão, perante a infestação por *Aedes aegypti* na maior parte do continente americano, além da alta disponibilidade de depósitos artificiais e a vantagem da dispersão passiva do mosquito pelos meios de transporte mais disponíveis e rápidos, ficou impraticável a erradicação em médio prazo, como previsto no PEA (FERREIRA et al., 2009).

Embora centralizado e coordenado pelo Ministério da Saúde, o PEAa iniciou suas primeiras ações com a participação dos municípios (BRASIL, 1996). O PEAa financiou as ações mediante convênios estaduais e municipais e em 1997 iniciou o processo de implantação das ações pretendidas. No ano de 1999, 3.701 municípios eram conveniados e o investimento na estruturação do combate ao vetor somava mais de um bilhão de reais, principalmente, em contratação e capacitação pessoal e na aquisição de veículos e de equipamentos (BRASIL, 2004). Uma das limitações do PEAa era exatamente o repasse dos recursos aos municípios via convênios, o que limitava demasiadamente a possibilidade de adequação ao nível local as diretrizes nacionais (PIMENTA JÚNIOR, 2005).

Contudo, as ações do PEAa desenvolvidas desde 1997 atendiam municípios dispersos e sofriam soluções de continuidade, além de demasiadamente centradas no uso de inseticidas (DIAS, 2006). Além disso, não foram concretizadas as ações em saneamento, informação, educação e comunicação social, desenvolvimento de recursos humanos e legislação de suporte (BRASIL, 2001).

Em 1998, Augusto et. al (1998) publicaram um alerta sobre a ineficiência do PEAa e o uso abusivo e perigoso dos inseticidas e larvicidas por pessoal desqualificado, onde destacaram também que o programa de controle do mosquito deveria ter dois pilares: saneamento básico e educação, mas na prática do PEAa

foram suprimidos e permaneceu apenas a aplicação de venenos, principalmente o larvícida temephos. No Brasil, só em 1998 foram utilizados oito milhões de quilos de temephos (AUGUSTO et al., 2000).

A expressão “mosquito não tem fronteiras” identificava a dificuldade em municipalizar as ações de vigilância epidemiológica e o controle de doenças, sem considerar o preparo local para absorvê-las com competência técnica e capacidade política de aliar-se além dos limites municipais. Levaria uma década, de 1990 a 2000, para que a Funasa deixasse de ser um órgão executor de ações para obter mudanças expressivas nos anos posteriores (BRASIL, 2011). Sendo assim, até 1999 os programas foram verticalizados e subordinados a órgãos ou instituições do Ministério da Saúde (BRAGA, 2008).

No final da década de 1990, sob coordenação da Funasa, iniciou a estruturação de uma rede de laboratórios ao monitoramento da resistência do *Aedes aegypti* aos inseticidas usados no programa de controle. A avaliação das populações de mosquitos dos municípios definia o planejamento de manejo da resistência (FUNASA, 1999).

Então, em 1999, durante a vigência do PEAa, foram regulamentadas às competências da União, estados, municípios e Distrito Federal na área de vigilância ambiental em saúde, onde os estados e municípios assumiram a gestão das ações de vigilância em saúde, incluindo o controle de endemias, dentre elas a dengue. A normalização, a coordenação nacional e o os insumos estratégicos, tais como inseticidas e biolarvicidas, ficaram por responsabilidade federal (BRASIL, 2006).

O financiamento das ações, estabelecidas anualmente pela Programação de Ações de Vigilância em Saúde, era repassado por recursos do Teto Financeiro de Vigilância em Saúde pelo Fundo Nacional de Saúde aos estados e municípios. Para

terem acesso a esses recursos, os estados e municípios precisavam solicitar uma habilitação específica, a certificação, demonstrando ter capacidade de assumir os papéis definidos pela gestão descentralizada (BRASIL, 2009a).

Em 2000, todos os estados foram certificados para gestão das ações de epidemiologia e controle de doenças e receberam os recursos pelo Fundo Nacional de Saúde. Nesse ano, já se iniciava também a certificação de 3001 municípios e em 2001 mais 1263 municípios. Assim, os convênios para repasse de recursos ao controle da dengue existentes somente perduraram até o final de sua vigência e novos convênios não foram criados (BRAGA, 2008).

A descentralização contribuiu aos municípios maior agilidade para identificar a doença e conseqüentemente definir com rapidez as medidas de controle e prevenção localmente (BRASIL, 2006).

Em julho de 2001, depois de discussões com a comunidade científica e a realização de um seminário internacional, a Funasa oficialmente abdicou a meta de erradicar o *Aedes aegypti* do país e passou a trabalhar com a política de controle (SILVA; MARIANO; SCOPEL, 2008).

A meta do PEAa, de redução significativa de municípios infestados pelo *Ae. aegypti* a partir de 1998, não foi alcançada. Porém, o PEAa contribuiu para fortalecer o combate ao *Ae. aegypti* e no aumento dos recursos a essas atividades, apesar das ações preventivas concentraram o uso de inseticidas e a eliminação de criadouros (BRAGA; VALLE, 2007a).

O controle das formas adultas do mosquito pela nebulização em Ultra Baixo Volume com inseticidas organofosforados e piretróides, começou a ser praticado apenas nos períodos epidêmicos ou na iminência dos mesmos, com o objetivo de reduzir a transmissão viral, preconizado pela OMS (BRASIL, 1996). Porém, essa

prática foi sendo requerida e percebida erroneamente pela população como um eficiente controle do mosquito, talvez pela redução do incômodo das picadas de *Ae. aegypti* e outros mosquitos, contribuindo para seu uso inapropriado (SANTOS, 2008). O uso contínuo acelerou o aparecimento da resistência (MONTELLA et al., 2007).

Nesse contexto, de 1996 até 2001, sucedeu no país um aumento crescente da incidência de dengue. Com o agravamento da situação, o Ministério da Saúde com a OPAS implantou o Plano de Intensificação das Ações de Controle da Dengue, PIACD (FERREIRA et al., 2009a).

O PIACD não focalizava mais todas as ações de controle aos municípios do país e sim, mediante estratificação epidemiológica, concentrava as ações em municípios com maior transmissão da doença, considerados prioritários, escolhidos entre aqueles com infestação por *Ae. aegypti* e registro de transmissão de dengue nos anos de 2000 e 2001. Desses municípios, as características necessárias para ação do PIACD eram: a) ser capital de estado, incluindo sua região metropolitana; b) contar com população igual ou superior a 50.000 habitantes; e c) ser passível de introdução de sorotipos de dengue novos (municípios de fronteiras, portos, núcleos de turismo etc.) (BRASIL, 2002; SILVA-JÚNIOR et al., 2002).

Santos e Augusto (2005) avaliaram as ações dos programas nacionais de controle da dengue de 1997 a 2002, e os resultados mostraram que o controle vetorial foi centrado no uso de produtos químicos, de forma não integrada, descontextualizada e sem participação comunitária. Concluíram que as metas propostas pelos programas não foram alcançadas, já que os programas avaliados tinham a participação da população como prioridade ao sucesso do controle vetorial

e o uso de inseticidas como secundário e não principal ao combate do vetor. Além disso, o controle químico não foi integrado ao controle mecânico.

Com a descentralização estabelecida, em julho de 2002 foi criado pelo Ministério da Saúde o Programa Nacional de Controle da Dengue, PNCD, que incorporou as proposições da OPAS e da OMS e elaborou dez componentes a serem trabalhados: vigilância epidemiológica; combate ao vetor, uma das metas a redução dos índices de infestação predial a menos de 1%; assistência aos pacientes; integração com atenção básica; ações de saneamento ambiental; ações integradas de educação em saúde, comunicação e mobilização social; capacitação de recursos humanos; legislação para eliminação de criadouros; sustentação político-social; acompanhamento e avaliação do próprio Programa (BRASIL, 2002). Também em 2003 foi criada a Secretaria de Vigilância em Saúde, coordenadora geral do PNCD, que assumiu a responsabilidade da Rede de Monitoramento de Resistência de *Aedes aegypti* a Inseticidas (MoReNAa) desde sua criação até hoje.

Atualmente o PNCD, encontra-se implantado em todos os municípios brasileiros. Esse Plano continuou as propostas do PIACD atuando com estratificação epidemiológica e municípios prioritários, sendo que cada estado pode fazer suas adequações condizentes com as especificidades locais e elaborar planos sub-regionais em consonância com os objetivos do programa (FERREIRA et al., 2009a). A gestão e execução das ações são realizadas pelas secretarias municipais de saúde, com apoio estadual e, se necessário, do Ministério da Saúde, cabendo ao nível federal grande parte do financiamento. (FIGUEIRÓ et. al, 2010). Ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária compete, como integrante do SUS, a execução de ações para o controle da Dengue, por meio de seus agentes e parceiros (PIMENTA JÚNIOR, 2005).

Em epidemias de dengue, a demanda por cuidados médicos supera a capacidade dos serviços de saúde, a qualidade do atendimento aos doentes é ínfima em relação a desejada, além disso, a desconfiança da população nos líderes, gestores e serviços de saúde é cultivada, dificultando a gestão em tais períodos de crise que ocorrem todo verão no nosso país. Nesse cenário, um quadro de extrema fragilidade da saúde pública é estabelecido (TEIXEIRA, 2012).

O Ministério da Saúde investiu grandes recursos no PNCD. Em 2002, mais de um bilhão de reais em gastos com o controle da dengue, 85% foram empregados na vigilância e no controle do *Aedes aegypti*, principalmente para aquisição de inseticidas e máquinas pesadas para a aplicação (BRASIL, 2002; BRAGA; VALLE, 2007a). No entanto, apenas 9,7% foram empregados em saneamento e 8,1% em comunicação, educação em saúde e mobilização social (AUGUSTO; CARNEIRO; MARTINS, 2005).

Em 2003, as ações custaram cerca de R\$ 790 milhões, basicamente em custeio, equipamentos e inseticidas, manutenção e capacitação de pessoal e ações de comunicação social (BRASIL, 2002).

Apesar do gasto público abundante em ações programáticas ao combate do *Aedes aegypti*, persiste sua ampla e continuada dispersão pelo território brasileiro (TEIXEIRA, 2008a). Têm sido avaliados diversos modelos de controle desse mosquito e muitas estratégias questionadas e modificadas (TAUIL, 2006).

Embora o tempo decorrido e recursos investidos, o PNCD não tem alcançado os resultados esperados (PESSANHA et al., 2009; BARRETO; TEIXEIRA, 2008a). Para Silva (2008), ocorre um insucesso das ações do PNCD caso não existam investimentos em saneamento básico, pois mesmo quando esses recursos são

aplicados mostram-se ineficientes ou, geralmente, não chegam a ser aplicados, refletindo uma tentativa frustrada de controle do *Ae. aegypti*.

Segundo Ferreira et al. (2009b), os modelos de controle de doenças pautados fundamentalmente no combate químico, sem participação da população, integração intersetorial e com escassos recursos de análise epidemiológica são incapazes de obter sucesso. Para Hino et al. (2010) é preciso repensar a atual estratégia de controle do *Ae. aegypti*, envolver a educação em saúde em diferentes instituições com prioridade em informar à população sobre a doença, o vetor, as medidas preventivas e melhoria das condições de vida, urbanização, saneamento básico e habitação.

Reis, Andrade e Cunha (2013) discutem que o PNCD, verticalizado e não integrado, não incentiva de forma correta a mudança de comportamento da população para ações de prevenção e controle da doença, pois as ações de educação em saúde são baseadas no repasse de informações com precários recursos.

Para Ferreira et al. (2009a), a implantação do PNCD mostra-se irregular, prevalecendo municípios com implantação ruim nas regiões Norte e Nordeste, ainda que o desempenho das ações de prevenção e controle da dengue esteja incorporado na rotina municipal, com as dificuldades intrínsecas à execução de um programa multissetorial e baseado em dez componentes. Também há ainda muitas dificuldades quanto à consistência dos bancos de dados dos distintos sistemas de informação usados no PNCD, especialmente quanto à notificação de casos por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN (BRASIL, 2002), as informações relativas à execução dos ciclos bimestrais de combate ao vetor e os

índices de infestação predial (FERREIRA et al., 2009a), o que dificulta pesquisas na área dos programas de controle do *Ae. aegypti*.

1.2.1. Controle do *Aedes aegypti* no estado de São Paulo

O controle das endemias no estado de São Paulo não pode ser analisado dentro do conjunto do restante do Brasil, pois enquanto nos demais estados foi uma responsabilidade federal, em São Paulo, pela situação econômica privilegiada e de interesses da agroindústria cafeeira, foi uma área de ação do governo estadual desde 1898 e até antes, ao final da monarquia (SILVA, 2003).

As primeiras evidências de infestação do *Aedes aegypti* em São Paulo datam de 1985. Neste mesmo ano, foi formada uma comissão interinstitucional estadual para planejar e intervir no controle dos vetores e prevenção de epidemias de dengue e febre amarela urbana. A comissão formada era composta por: Superintendência de Controle de Endemias - SUCEN, Centro de Vigilância Epidemiológica - CVE, Instituto Adolfo Lutz, Hospital Emílio Ribas e Diretoria Regional da Sucam em São Paulo (DONALÍSIO, 1999). Exceto o último, todos os outros eram instituições estaduais do governo de São Paulo, existentes até hoje, o que demonstra certa descentralização precoce.

O Programa Estadual apresentou em 1985 orientações técnicas com objetivo de controlar a densidade e dispersão do vetor remetendo ações em possível locais de entrada do mosquito no estado (DONALÍSIO, 1999).

A partir de 1986 a SUCEN assinou contrato de prestação de serviços com os municípios do estado de São Paulo infestados pelo *Ae. aegypti* nos períodos de aumento do vetor. Cabia aos municípios efetuar a vistoria em todos os imóveis urbanos, eliminar os criadouros do mosquito e orientar os moradores sobre a

prevenção da doença (CHIARAVALLOTTI-NETO et al., 1999). Também nesse ano, o Programa Estadual propôs o controle integrado: químico, físico e biológico, destacando eliminação de criadouros e educação sanitária. A Sucen, ao assumir a responsabilidade de combate ao mosquito no estado, trabalhou desde aquele momento com a hipótese de controle e não de erradicação, como ocorria no restante do país. Porém, a Sucen possuía poucos recursos e estrutura de apoio inadequada (DONALÍSIO, 1999).

Desde 1998, a implantação do PEA impulsionou a municipalização do controle de vetores no estado de São Paulo, diversas adequações técnicas e operacionais foram realizadas nas normas de vigilância e controle, até mesmo a busca de parcerias novas de modo a atribuir sustentabilidade ao programa, já que a erradicação do vetor parecia distante da realidade (SUCEN, 2002).

Em agosto de 2000, uma reunião técnica da SUCEN, do CVE, do Centro de Vigilância Sanitária, do Instituto Adolfo Lutz e de trinta municípios paulistas, concluiu relevantes modificações nas normas das ações de vigilância e controle vetorial, entre outras, restringiu as ações de controle químico e privilegiou outras ações. Com essas mudanças, foi possível, nesse mesmo ano, apoiar a integração do controle de vetores com os Programas de Agentes Comunitários de Saúde e de Saúde da Família. Em agosto de 2001, outra reunião técnica com técnicos das três esferas de governo, reafirmou as propostas do ano anterior e incluiu outras alterações à normatização (SUCEN, 2002).

A Secretaria de Saúde do estado de São Paulo, desde 2000, discute com os municípios modos de restrições ao controle químico e maior envolvimento da população. Normas técnicas estaduais alteraram as nacionais como a eliminação do tratamento focal com larvicida no período interepidêmico, restrições do uso do

tratamento perifocal e à aplicação de inseticidas com máquinas pesadas somente a locais de acesso restrito as residências (DONALÍSIO; GLASSER, 2002).

O estado de São Paulo, por meio da Sucen, implantou em 2002 o PNCD, onde primeiramente foram classificados 69 municípios como prioritários, com atividades específicas, enquanto nos municípios restantes continuou-se a manutenção das atividades de controle e vigilância. Em 2009, 57 municípios foram definidos como prioritários de dengue no estado, de acordo com os novos critérios estabelecidos, sendo: critério 1, ser capital de estado ou possuir população acima de um milhão de habitantes; critério 2, ser sede de Departamento Regional de Saúde e ter tido transmissão de dengue nos últimos dez anos; critério 3, ter população acima de cinquenta mil habitantes, transmissão de dengue em pelo menos cinco dos últimos dez anos e incidência acumulada acima de trezentos casos por cem mil habitantes. Nestes municípios vivem 58,2% da população total do estado e 64,3% da população exposta ao risco da doença (SES-SP, 2010).

O Comitê Estadual de Mobilização contra Dengue foi criado em outubro de 2002 por ato do Secretario Estadual de Saúde com o fim de planejar, coordenar e acompanhar as ações de mobilização social, com envolvimento dos comitês municipais (SES-SP, 2011).

Desde 2007, os municípios do estado, orientados pela Secretaria Estadual de Saúde, elaboram planos de intensificação e de contingência para prevenção e controle da dengue (SUCEN, 2008). Atualmente é atribuição da Divisão de Zoonoses do CVE, dos Grupos de Vigilância Epidemiológica - GVEs, da Sucen central e regional garantir apoio técnico aos municípios na elaboração dos planos. Os planos municipais deverão ser aprovados pelos Conselhos Municipais de Saúde e os planos regionais e o estadual pela Comissão Intergestora Bipartite. Os

colegiados regionais representam importância na discussão dos planos de contingência de municípios de referência regional (SES-SP, 2010).

Conforme regulamentação de 2009 compete ao estado, entre outras ações, o apoio aos municípios no fortalecimento da gestão da Vigilância em Saúde e execução de ações de forma complementar a municipal e compete aos municípios, entre outras, a execução das ações de Vigilância em Saúde (BRASIL, 2009a).

A Sucen, órgão estadual de São Paulo, tem como objetivo fortalecer a gestão municipal no controle de dengue ao acompanhar atuações das equipes municipais e aprofundar a análise entomológica, inclusive pesquisas. No acompanhamento entomológico, em municípios selecionados por importância regional, atua de forma a acrescentar outros indicadores àqueles avaliados pelos municípios e propor medidas conforme os resultados obtidos, sendo as atividades de controle químico com inseticidas apenas complementares e caso necessárias as do município (SES-SP, 2010).

De acordo com a norma técnica em vigor no estado de São Paulo (SUCEN, 2008) as atividades de controle dos vetores da dengue são divididas em ações rotineiras de controle e ações que são desencadeadas em situação com risco de transmissão ou com transmissão de dengue. Nas duas situações, as ações devem ser desenvolvidas de forma integrada, pelos níveis municipal e estadual de governo.

No estado de São Paulo o enfrentamento do *Aedes aegypti* e da dengue requer um aporte de recursos considerável, tripartite e intersetorial. O financiamento é efetivado com recursos próprios do Tesouro do estado, Tesouro dos Municípios e recursos de Transferências Intergovernamentais. Vale destacar o volume de investimentos realizados na capacitação de profissionais da saúde e o contingente

de recursos humanos, tanto do nível central como do nível regional, colocados a disposição dos municípios (SES-SP, 2010).

Evidentemente que quanto maior o município, maior os custos deste enfrentamento, dado as dimensões sociais e ambientais que favorecem a ampliação e gravidade deste agravo, e mesmos nos pequenos municípios a questão do financiamento atual necessita uma urgente revisão pela insuficiência e relações regulamentares administrativas municipais como a lei de responsabilidade fiscal. Outra demanda não menos importante é a visão de que este enfrentamento não se dá de forma eficiente e eficaz apenas com ações do setor saúde, necessitando um papel de liderança do prefeito e de lideranças comunitárias, sem as quais são frequentemente frustradas estas iniciativas de controle (NARDI, 2010).

Ferreira, Veras e Silva (2009b) analisaram a participação da população nos planos de saúde de vários municípios do estado de São Paulo em atividades de controle do *Ae. aegypti*, sendo essa identificada como um dos eixos principais ao sucesso no controle do vetor, e evidenciaram que a participação popular nas ações de controle não ocupava posição privilegiada na formalização da política de saúde dos municípios pesquisados.

Outra linha principal nos programas de controle do vetor da dengue é a vigilância entomológica. Usada como instrumento que fornece informações sobre o vetor, auxilia o planejamento das ações de controle permitindo as intervenções adequadas na prevenção da dengue.

1.2.2. Vigilância entomológica de *Aedes aegypti*

A vigilância entomológica pode ser entendida como a contínua observação e avaliação de informações das características biológicas e ecológicas dos vetores, de

modo a fornecer conhecimento para detecção de mudanças no perfil de transmissão das doenças (GOMES, 2002).

No PNCD, a vigilância entomológica é um dos quatro subcomponentes da vigilância epidemiológica da dengue (BRASIL, 2002). Seu objetivo é monitorar os níveis de infestação de *Aedes aegypti* para o planejamento das ações de eliminação dos criadouros do mosquito (PEREIRA et al., 2011). A manutenção de índices baixos de infestação exige uma vigilância entomológica permanente, atividade essa com necessidade de mão-de-obra intensiva (PIMENTA JÚNIOR, 2005).

Os índices de infestação para culicídeos podem ser calculados em qualquer um dos estágios do mosquito ovo, larva, pupa e forma adulta, sendo nos programas de controle os índices larvários mais usados (GOMES, 1998).

As atividades de vigilância entomológica, executadas rotineiramente em toda área urbana municipal, permite levantar os índices larvários que diferenciam estratégias de controle localmente, com base nos níveis de infestação e recipientes predominantes (BRASIL, 2009b). Essa metodologia consiste em inspecionar os depósitos e recipientes de água e coletar as larvas localizadas em residências e outros imóveis, como borracharias, ferros-velhos, cemitérios, etc. Após identificação das larvas de *Ae. aegypti*, os índices larvários são calculados, sendo os mais utilizados o Índice de Infestação Predial - IIP e o Índice de Breteau (SESP-SP, 2010). Ambos estão baseados na presença ou ausência de recipientes contendo larvas e pupas do mosquito no imóvel (BRASIL, 1996).

Em 2002, o Ministério da Saúde iniciou o Levantamento de Índices Rápidos para vigilância entomológica do *Aedes aegypti* – LIRAa para alguns municípios do país e em 2003 o PNCD adotou o procedimento realizado três vezes ao ano em municípios considerados de maior risco para a transmissão da doença, onde

seleciona-se aleatoriamente 5% dos imóveis do município para o levantamento, com um resultado rápido após uma semana de trabalho, de modo a agilizar o processo de controle do vetor (BLATT, 2008).

A escolha dos programas de controle do dengue recai sobre o levantamento dos índices larvários, por serem os mesmos práticos e facilmente reprodutíveis (GOMES, 1998). Até os dias atuais, têm sido os mais empregados, tanto para aferir os níveis de infestação do *Aedes aegypti*, quanto como indicadores de risco de transmissão de dengue.

O período não epidêmico é o mais importante para prevenção de epidemias. Recomenda-se que os índices de infestação predial, como o IIP, sejam mantidos abaixo de 1%, acima desse valor há maior risco de epidemia de dengue (BRASIL, 2009b). Quando os índices estão elevados, acima de 1%, é desencadeado um processo de controle do mosquito mais intenso, inclusive com uso de inseticidas.

1.2.3. Controle larvário do *Aedes aegypti* com temephos

O uso de inseticidas no controle do *Aedes aegypti* pode ser feito em sua forma adulta ou larvária. O controle da forma larvária é mais eficiente, pois as larvas encontram-se localizadas em reservatórios de água, enquanto a forma alada pode deslocar-se ou proteger-se e não ser atingida pelo inseticida.

Foi demonstrado que o uso concomitante das ações de controle larvário e adulticidas causam impactos consideráveis no curso de uma epidemia (BURATTINNI et al., 2008).

No estado de São Paulo, conforme o programa nacional, as atividades de controle do *Ae. aegypti* visam minimizar o risco de transmissão do vírus causador da

dengue ou interromper uma transmissão desencadeada. As atividades são subdivididas em atividades de rotina e de bloqueio de transmissão (SUCEN, 2008).

As atividades de rotina são desenvolvidas para manter baixos índices populacionais do mosquito e minimizar o risco de transmissão de dengue. As atividades de bloqueio ocorrem para interromper a transmissão, quando há casos autóctones ou importados de dengue. Nas atividades de rotina e bloqueio realizam-se a vistoria dos imóveis para a eliminação mecânica ou controle químico de recipientes, orientação aos responsáveis sobre a doença e prevenção da proliferação do vetor (SUCEN, 2008).

No controle químico dos recipientes, os inseticidas destinados às formas larvais de *Ae. aegypti* são denominados larvicidas e aplicados em possíveis criadouros. Um dos larvicidas mais usados no mundo (RODRÍGUEZ et al., 2012) e no Brasil desde 1967 para controle da dengue é o temephos (BRASIL, 1968).

Desde 1985 o estado de São Paulo utiliza o larvicida temephos ($C_{16}H_{20}O_6P_2S_3$), único organofosforado aprovado pela OMS para aplicação em água de consumo humano por suas características de baixa toxicidade aguda em mamíferos e pouca persistência no ambiente (WHO, 2013). O temephos é utilizado absorvido em grânulos de areia a 1 ppm de princípio ativo, numa formulação contendo 1% dessa substância (LIMA et al., 2006). Esse larvicida pode causar intoxicações graves se absorvido pelos pulmões ou ingerido em altas doses, sendo ainda discretamente irritante em contato com a pele e olhos (FISPQ, 2013).

Após a epidemia de 1986, o uso de temephos se intensificou (BRAGA et al., 2004), e desde a implantação do PEAa seu uso foi estendido significativamente (BRASIL, 2001).

Os anos de uso continuado e irrestrito de inseticidas no controle da dengue provocou o aparecimento da resistência no *Ae. aegypti*, já com um quadro bastante preocupante de resistência ao temephos no Brasil (DONALÍSIO; GLASSER, 2002; MONTELLA et al., 2007).

O aparecimento de populações resistentes causou sérios problemas para o controle do mosquito. A resistência dos vetores afeta diretamente o ressurgimento de doenças transmitidas por eles (BROGDON; MCALLISTER, 1998). Independentemente dos avanços nas metodologias alternativas, os inseticidas químicos são ferramentas poderosas contra vetores e continuam desempenhando um papel importante no controle integrado (THATHEYUS, 2007).

Atualmente, as atividades de rotina no controle do vetor têm como principal papel a redução dos criadouros do mosquito, preferencialmente por métodos mecânicos e evitar sua reintrodução em outras áreas. Quando indicados, os larvicidas, inclusive o temephos, são empregados para tratamento focal somente nos recipientes impossibilitados de eliminação, situações especiais encontradas em alguns imóveis (BRASIL, 2009b). Portanto, em períodos não epidêmicos, os agentes não devem levar a campo o larvicida, onde o uso deve ser autorizado e agendado pelo supervisor (SUCEN, 2002).

1.2.4. Resistência ao temephos

O temephos ou temefós é um inseticida-larvicida domissanitário eficaz contra larvas de mosquitos. Seu estado sólido em grânulos de areia a 1% do produto ativo é insolúvel em água, decantando onde é depositado. Sendo o temephos biodegradável, nesta formulação de grãos de areia sua ação residual média é de cem dias, com variação das condições locais, por exemplo, tipo de criadouro.

O temephos é neurotóxico e age por contato e ingestão nas larvas do vetor da dengue. Pertencente ao grupo organofosforado, o temephos inibe a ação do grupo de enzimas colinesterases, importantes para o sistema nervoso e músculos-esqueléticos (BRAGA; VALLE 2007b).

Sendo um dos mais usados larvicidas no mundo e no Brasil há mais de 30 anos, seu uso contínuo tem selecionado populações de *Ae. aegypti* resistentes (RODRÍGUEZ et al., 2012; LINÁS et al., 2010; LUNA, 2004; LIMA et al., 2006; LIMA et al., 2003; CARVALHO, 2004).

O uso constante de inseticidas numa população natural seleciona os indivíduos com alelos associados a resistência. Consequentemente, aumenta na geração seguinte a frequência dos genes resistentes na população natural, pois com a aplicação do inseticida as fêmeas sobreviventes resistentes teriam maior sucesso reprodutivo do que as susceptíveis. Dessa forma, o uso indiscriminado de inseticidas favorece a disseminação da resistência em uma população natural antes susceptível, tornando o controle de vetores mais árduo e laborioso, pois a eficácia do produto fica comprometida (ROUSCH; MCKENZIE 1987; FRENCH-CONSTANT 2007).

No Brasil, os primeiros resultados de resistência ao temephos em *Aedes aegypti* foram obtidos por Andrade e Modolo et al. (1991) em populações do vetor da cidade paulista de Campinas. Em 1996 a Sucen iniciou o monitoramento da resistência do *Aedes aegypti* em vários municípios de diferentes regiões do estado de São Paulo (DONALÍSIO; GLASSER, 2002).

Em 1998, pesquisas nacionais detectaram alteração na susceptibilidade de *Ae. aegypti* para temephos em simulações de campo, o que levou o Ministério da Saúde a criar a Rede Nacional de Monitoramento da Resistência de *Ae. aegypti* a

Inseticidas, MoReNAa, constituída e coordenada pela Funasa, agregando laboratórios públicos para realização dos testes (FUNASA, 1999).

Entre 1999 a 2000, as populações de *Ae. aegypti* de 67 municípios do país foram avaliadas e detectada resistência ao temephos, principalmente das regiões Sudeste e Nordeste. Desde então, vários municípios brasileiros vêm sendo avaliados, periodicamente, o que permite novas estratégias de controle do vetor (BRAGA; VALLE, 2007b). No período de 1999 a 2011 foram avaliadas as populações do vetor de 147 municípios brasileiros, pelo menos uma vez no período, dos quais 92,5% detectou-se resistência ao uso de temephos (BRASIL, 2012).

Desde 2001, este larvicida não é utilizado pelos agentes na rotina de controle casa a casa, sendo reservado em casos onde o supervisor da área avalie não ser possível a solução foco pelo controle mecânico e atividade de bloqueio durante o período de transmissão de dengue (FUNASA, 2001). A restrição foi definida após os resultados de resistência de 1996 a 2000, onde se evidenciou a mudança do status “Susceptível” para “Susceptibilidade Diminuída” em cinco municípios paulistas sentinelas. Desde 2006 não há mais nenhum município paulista classificado como “Susceptível” (MACORIS, 2011).

A resistência ao larvicida temephos tem sido confirmada em pesquisas de diferentes populações do mosquito no Brasil e em outros países (POLSON et al., 2012; RODRÍGUEZ et al., 2012; MARCOMBE et al., 2012; MULYATNO et al., 2012; BISSET et al., 2011; PROPHIRO et al., 2011; HORTA et al., 2011; MELO-SANTOS et al., 2010; LINÁS et al., 2010; LIMA et al., 2006; RODRÍGUEZ et al., 2007; MONTELLA et al., 2007; CHEN et al., 2005; LUNA et al., 2004; CARVALHO et al., 2004; BRAGA et al., 2004).

Melo-Santos (2010) confrontando práticas de manejo em laboratório, após nove gerações do mosquito sem exposição ao temephos, obtiveram diminuição na resistência, contudo sem a reversão ao status “susceptível”. Outro estudo observou a diminuição da resistência ao temephos em uma cepa das Ilhas Virgens no período de 10 anos (WIRTH; GEORGHIOU, 1999).

No processo de vigilância entomológica, é muito importante controlar o comportamento biológico dos vetores e o processo de desenvolvimento de resistência, este último com monitoramento sistemático, pois as alternativas ao controle do *Ae. aegypti* em situações de emergência são poucas (CHEN et al., 2005; DONALÍSIO; GLASSER, 2002).

1.3. Análise de Agrupamentos

“Não existem métodos fáceis para resolver problemas difíceis” (René Descartes).

1.3.1. Análise de Agrupamento para a epidemiologia da dengue

Diversas metodologias são utilizadas na caracterização epidemiológica de endemias visando mecanismo nas estratégias de controle.

O Reconhecimento de Padrões constitui um importante conjunto de técnicas que pode ser aplicado de maneira efetiva e abrangente em diversas áreas de pesquisa. Está relacionado aos aspectos associados a problemas específicos, como por exemplo, redução de dimensionalidade, extração de características e escolha de um classificador adequado (MORAES, 2010).

Dentre as técnicas de Reconhecimento de Padrões destaca-se a Análise de Agrupamentos, também chamada de *Cluster Analysis*, técnica estatística multivariada com conotação exploratória que visa elaborar critérios para agrupar objetos: seres humanos, animais, plantas, municípios etc. (KAUFMAN; ROUSSEEUW, 2005; EVERITT, 2011).

A Análise de Agrupamentos organiza os objetos segundo um grau de similaridade entre eles, por meio de suas variáveis respectivas, em grupos homogêneos (MINGOTI, 2005; JOHNSON; WICHERN, 2007). Os agrupamentos podem obter meios informais de verificar a dimensionalidade, identificar *outliers* e sugerir hipóteses referentes a determinadas relações entre variáveis (JOHNSON; WICHERN, 2007).

Em epidemiologia a Análise de Agrupamentos pode ser utilizada para avaliar uma série de eventos bem agrupados ou casos de doença ou fenômeno de saúde

relacionados com outros padrões de distribuição bem definidos em relação ao tempo ou lugar, ou ambos (COHRS et al., 2013).

Sendo a dengue uma doença multifatorial, o número de variáveis relacionadas é alto. De modo a classificar os dados conservando o máximo de informação expressa pelas variáveis, a análise de agrupamento é uma ferramenta que permite dimensionar os eventos da dengue. Nesse sentido, trabalhos têm utilizado desta técnica estatística na busca de padrões na caracterização de áreas homogêneas (COSTA; NATAL, 1998; BATISTA et al., 2001).

A análise de agrupamento, considerando-se as variáveis relacionadas ao vetor da dengue e do ambiente onde interagem, poderá contribuir para identificação do papel de cada um na manutenção da circulação viral, podendo acrescentar elementos ao debate das estratégias de prevenção. A caracterização e agrupamento das áreas de risco de transmissão da dengue, segundo indicadores socioeconômicos e demográficos, é um exemplo em que a análise de agrupamento contribui para a identificação de áreas prioritárias para ações de controle e vigilância (RESENDES et al., 2010). Costa e Natal (1998) utilizando a Análise de Agrupamento e dados do município de São José do Rio Preto de 1995, concluíram que o coeficiente de incidência de dengue variou de forma inversa com o padrão socioeconômico.

Cada grupo identificado possui características próprias, composto por semelhantes objetos, que trazem a possibilidade de uma nova visão aos dados de um estudo longitudinal. Mais do que uma visão epidemiológica, uma visão estatística com criação de segmentos pode ser construída, demonstrando as várias facetas possíveis na compreensão de problemas, além de diversas formas para resolução de um mesmo problema (COHRS et al., 2013).

1.3.2. Métodos de Agrupamentos

A Análise de Agrupamentos é o nome genérico atribuído a uma extensa variedade de métodos estatísticos que procuram elaborar critérios para agrupar objetos (FREI, 2006; EVERITT, 2011).

Para geração dos agrupamentos, podem ser adotados algoritmos que calculam a similaridade ou dissimilaridade a partir do cálculo de distâncias que indica a proximidade entre objetos (KRZANOWSKI; MARRIOTT, 1995) como, por exemplo, a distância Euclidiana. Existe uma diversidade de métodos e algoritmos para realizar o agrupamento após a mensuração da similaridade ou dissimilaridade. A escolha de uma medida de similaridade deve considerar o conhecimento sobre o assunto analisado, além de fatores como a natureza das variáveis, tais como discretas, contínuas, binárias, e as escalas de medição como nominal, ordinal, razão (JOHNSON; WICHERN, 2007).

O Método Hierárquico Aglomerativo tem demonstrado ser uma ferramenta útil na descoberta de subestruturas inerentes a um determinado conjunto de dados. Os algoritmos Hierárquicos Aglomerativos buscam na matriz de similaridade as variáveis que possuem a menor distância entre si de forma a agrupá-las. Uma vez agrupadas, essas variáveis permanecem assim ao longo das sucessivas etapas de agregação — algoritmos. Esses algoritmos pertencem aos sistemas de reconhecimento de padrões não supervisionados e se caracterizam por não apresentar um número de grupos pré-estabelecidos (FREI, 2006).

Uma das maiores dificuldades da Análise de Agrupamentos é a determinação do número de grupos. Além disso, agrupamentos diferenciados surgem quando usamos diferentes algoritmos. Desta forma, uma das recomendações é utilizar vários algoritmos e índices de homogeneidade dentro dos grupos. Se os resultados

apresentam subestruturas semelhantes, uma partição natural foi obtida, caso contrário, é pouco provável que os dados apresentem grupos naturais distintos (FREI, 2006).

Alguns dos algoritmos mais utilizados são: distância mínima ou *single linkage*, distância máxima ou *complete linkage*, distância média ou *average linkage* e método de *Ward*.

O algoritmo da distância mínima consiste em um processo de agrupamentos hierárquico no qual a similaridade é definida como a distância mínima entre qualquer objeto em um agrupamento e qualquer objeto de outro. Tende a produzir grupos desequilibrados especialmente em conjuntos grandes de dados. Já o procedimento de distância máxima é o oposto da distância mínima, sendo baseado no critério de agrupamentos utilizado na distância máxima entre objetos em dois agrupamentos, ou seja, a distância entre os membros mais diferentes de cada agrupamento (EVERITT et al., 2011; HAIR et al., 2010). Conforme Bussab et al. (1990) o método de ligação completa, geralmente, leva a grupos compactos e discretos, tendo os seus valores de dissimilaridade relativamente grande.

O algoritmo da distância média, também conhecido como *Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean (UPGMA)*, representa a similaridade como a distância média entre todos os objetos em um agrupamento e todos os objetos de outro agrupamento. Abordagens de ligação média tendem a combinar agregados com pequena variação interna e a produzir agregados com aproximadamente a mesma variância, ou seja, tende a combinar agrupamentos com pequenas variâncias (HAIR et al., 2010).

Estes três métodos, distâncias mínima, máxima e média, usam uma matriz de proximidade como entrada. As distâncias entre os grupos utilizadas são ilustradas na Figura 3 (EVERITT et al., 2011).

No método de *Ward*, a similaridade usada para juntar agrupamentos é calculada como a soma de quadrados entre os dois agrupamentos somados sobre todas as variáveis. Tal método tende a resultar em agrupamentos de tamanhos aproximadamente iguais devido a sua minimização de variações internas (HAIR et al., 2010).

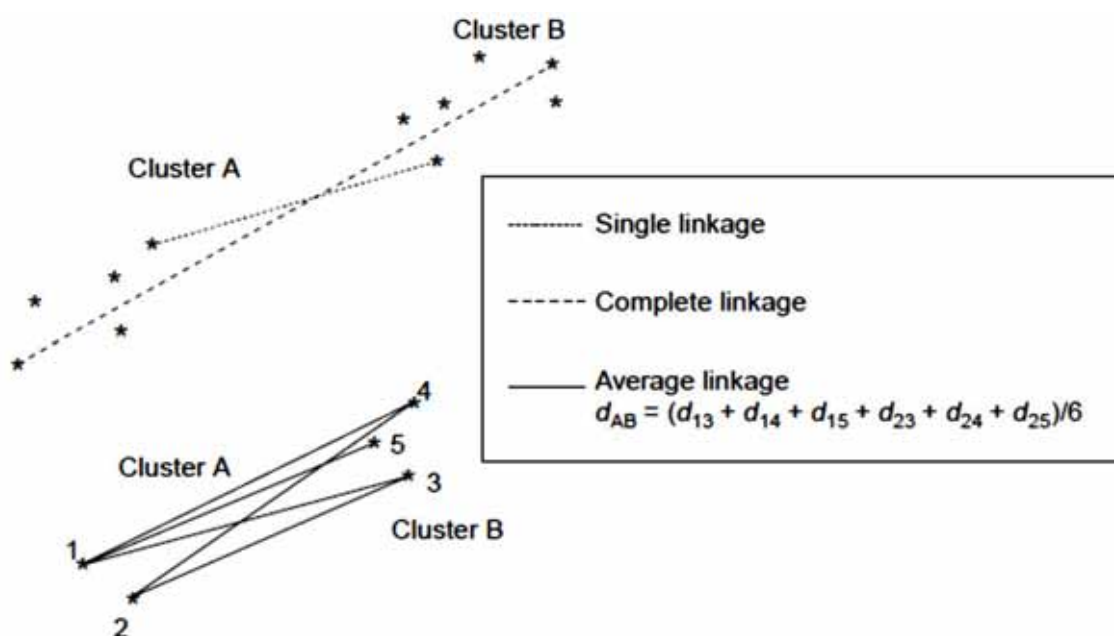


Figura 3. Exemplo de três mensurações de distância entre grupos: distância mínima, média e máxima (EVERITT et al., 2011).

1.3.3. Multicolinearidade

A multicolinearidade é definida como o grau em que qualquer efeito de variável pode ser previsto ou explicado por outras variáveis e é um pressuposto básico em análise de agrupamentos. Quando a multicolinearidade aumenta, ela dificulta a interpretação da variável estatística por ser mais difícil de determinar o

efeito de qualquer variável individual, devido às inter-relações entre as variáveis (LEITE et al., 2006).

A multicolinearidade em meio as variáveis pode alterar os padrões de agrupamentos, pelo fato dessas variáveis multicolineares serem implicitamente ponderadas com maior peso (HAIR et al., 2010; CORRAR et al., 2007). A multicolinearidade atua como um processo de ponderação não visível ao observador, mas que afeta a análise. Por essa razão, é necessário examinar as variáveis usadas em análise de agrupamentos quanto à multicolinearidade (BARROSO; ARTES, 2003; HAIR et al., 2010; CORRAR et al., 2007). Caso a multicolinearidade encontrada seja substancial, devem-se reduzir estas variáveis.

1.3.4. Outliers

Uma das primeiras etapas do tratamento dos dados consiste na análise de estatística descritiva para a detecção de *outliers*, dados discrepantes nas variáveis, uma vez que estes podem interferir na constituição dos grupos.

Outliers podem ser consideradas como dados com baixa conectividade em oposição à maior conectividade na região entre os grupos, ou seja, são as observações que apresentam um grande afastamento das restantes. Os *outliers* são retirados na análise depois de detectados, pois afetam a formação dos agrupamentos (FREI, 2006).

1.3.5. Padronização das variáveis

A padronização evita que as unidades escolhidas para mensurar as variáveis, possam afetar a similaridade entre os objetos. A função mais conhecida e usada para padronizar as variáveis é a conversão de cada variável em escores padrão

(escores Z) pela subtração da média e divisão pelo desvio-padrão para cada variável (LEITE et al., 2006), dada por:

$$Z_{ik} = \frac{x_{ik} - \bar{x}_k}{s_k}$$

Onde $\bar{x}_k$ e s_k representam a média e desvio padrão dos valores da variável f .

Deste modo, todas as variáveis padronizadas deixarão de ter unidade (FREI, 2006).

1.3.6. Medidas de similaridade

A medida de similaridade quantifica como os indivíduos são semelhantes ou diferentes, similaridade ou dissimilaridade, no que diz respeito às medidas analisadas e sua escolha é de fundamental importância para a execução da Análise de Agrupamentos. Para tal, deve-se observar a mensuração das variáveis, ou seja, se são qualitativas nominais ou ordinais, ou quantitativas ou ainda a combinação dessas mensurações (*mixture*). Para escalas quantitativas, o coeficiente mais utilizado para dois objetos i e j fixados é a distância Euclidiana, que fornece a dissimilaridade, dada por:

$$d_{ij} = \sqrt{\sum_{f=1}^p (x_{if} - x_{jf})^2}$$

A fórmula corresponde à distância geométrica dos pontos de coordenadas $(x_{i1}, \dots, x_{ip})$ e $(x_{j1}, \dots, x_{jp})$. Quando os dados estiverem padronizados, substitui-se x por x' nesta expressão (FREI, 2006). Esse procedimento propicia a construção de uma matriz de similaridade ou dissimilaridade que será base para métodos de agrupamentos.

1.3.7. Validação do Número de Grupos

Uma das maiores dificuldades da Análise de Agrupamentos é a determinação do número de grupos existentes no conjunto de dados analisados. Como já foi exposto, agrupamentos diferenciados surgem quando diferentes algoritmos são aplicados (FREI, 2006).

Os agrupamentos resultantes devem apresentar boas propriedades estatísticas, como homogeneidade e ótima separação (BROCK et al., 2008).

Para a validação do número de grupos naturais existem os critérios denominados de internos e externos. Se considerarmos estes dois tipos de validação para determinar o número natural de grupos a partir de um conjunto de dados, uma opção é usar índices de validação externos para os quais informações a priori são necessárias. No entanto, essa opção para problemas reais não se mostra satisfatória. Outra opção é a utilização de índices internos, os quais não necessitam de informações a priori (RENDÓN et al., 2011).

Existem diversos índices de validação interna para medir a qualidade dos agrupamentos obtidos, entre eles o índice de Calinski-Harabasz e o índice Silhueta.

1.3.8. Índice de Silhueta

O índice de Silhueta define a qualidade dos agrupamentos com base na proximidade entre os objetos de um determinado grupo e na proximidade desses objetos ao grupo mais próximo (NALDI, 2011).

Para a obtenção do índice de Silhueta utilizam-se os grupos obtidos mediante a aplicação de algum dos algoritmos de agrupamentos e da matriz de distância entre os objetos (ROUSSEEUW, 1987). O valor de $S(i)$ é obtido da seguinte forma:

$$s(i) = \begin{cases} 1 - \frac{a_i}{b_i} & \text{se } a_i < b_i \\ 0 & \text{se } a_i = b_i \\ \frac{b_i}{a_i} - 1 & \text{se } a_i > b_i \end{cases}$$

O valor do índice de Silhueta pode ser expresso em termos de fórmula por:

$$s_{(i)} = \frac{b_{(i)} - a_{(i)}}{\max(b_{(i)}, a_{(i)})}$$

O resultado de $s(i)$ varia entre -1 e 1. Quanto mais próximo de 1 melhor a alocação do objeto no grupo, porém quanto mais próximo de -1, pior a alocação, dado que o objeto está, em média, mais próximo dos elementos do grupo vizinho.

Para cada grupo pode-se obter o valor do índice de Silhueta mediante o cálculo da média dos valores de silhueta para cada objeto pertencente ao grupo.

$$S_K = \frac{\sum s_{(i)}}{k}$$

Onde k é o grupo especificado. O valor de S_k é analisado da mesma maneira que cada um dos s_i .

Referências

- AMARAL, R. J. V.; DANSA-PETRETSKI, M. Interação patógeno-vetor: dengue. In: Silva-Neto, M. A. C; Winter, C.; Termignoni, C. (orgs.). *Tópicos avançados em entomologia molecular*. Rio de Janeiro: INCT-EM, UFRJ, 2012. p. 1-35.
- ANDRADE, C. F. S.; MODOLO, M. Susceptibility of *Aedes aegypti* larvae to Temephos and *Bacillus thuringiensis* var *israelensis* in integrated control. *Rev. Saúde Pública*, v.25, n.3, p.184-187, 1991.
- ARGÜELLES, J. M.; HERNÁNDEZ, M.; MAZART, I. Evaluación nutricional de niños y adolescentes con diagnóstico de dengue. *Bol. Oficina Sanit. Panam.*, n.103, v.3, p. 245-51, set. 1987.
- ARUNACHALAM, N. et al. Natural vertical transmission of dengue viruses by *Aedes aegypti* in Chennai, Tamil Nadu, India. *Indian J Med Res*, v.127, p. 395-7, 2008.
- AUGUSTO, L. G. S. et al. Programa de erradicação do *Aedes aegypti*: inócuo e perigoso (e ainda perdulário). *Cad. Saúde Pública*, v.14, n. 4, p. 876-876, 1998.
- AUGUSTO, L. G. S; NOVAES, T. C. P; ABRAHÃO, C. E. C; PAVÃO, C. A; SOUZA, A. C. Avaliação crítica do programa de erradicação do *Aedes aegypti*: contribuições técnicas para medidas de controle. *Revista do IMIP*, v. 14, n.1, p. 90-97, 2000.
- AUGUSTO, L.G.S.; CARNEIRO, R.M.; MARTINS, P.H. *Abordagem ecossistêmica em Saúde: ensaios para o controle de dengue*. Recife: Ed. Universitária da UFPE, 2005.
- BARATA, E. A. M. F.; COSTA, A. I. P.; CHIARAVALLOTI, N., GLASSER, C. M.; BARATA, J. M. S.; Natal, D. *Aedes aegypti* (L.) population in an endemic area of dengue in Southeast Brazil. *Rev. de Saúde Pública*, v. 35, p. 237-242, 2001.
- BARRETO, M. L; TEIXEIRA, M. G. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. *Estud Av*, n. 22, p. 53-72, 2008.
- BARROSO, L.P.; ARTES, R. *Análise multivariada*. Lavras: UFLA, 2003. 151 p.
- BATISTA, M. R.; COUTIN M. G.; FEAL C. P.; GONZÁLEZ, C. R, RODRÍGUEZ, M. D. Determinación de estratos para priorizar intervenciones y evaluación en Salud Pública. *Rev Cuba Hig Epidemiol.*, n.39, v.1, p. 32-41, 2001.
- BESERRA, E. B. et al. Ciclo de vida de *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Diptera, Culicidae) em águas com diferentes características. *Iheringia, Sér. Zool.*, Porto Alegre, v.99, n.3, p.281-285, set. 2009.
- BESERRA, E. B.; CASTRO-JUNIOR, F. P.; SANTOS, J. W.; SANTOS, T. S.; FERNANDES, C. R. M. Biologia e exigências térmicas de *Aedes (Stegomyia) Aegypti* (Diptera: Culicidae) provenientes de quatro regiões bioclimáticas da Paraíba. *Neotropical Entomology*, v. 35, p. 853-860, 2006.

BISSET, J. A; RODRÍGUEZ, M. M; RICARDO, Y; RANSON, H; PÉREZ, O. Temephos resistance and esterase activity in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) from Havana city increased dramatically between 2006 and 2008. *Med Vet Entomol.*, v.25, p. 233-9, 2011.

BLATT, G. Dengue: a experiência de Cuiabá: um não à verticalização. *Biológico*, São Paulo, v.70, n.2, p.41-43, jul. dez., 2008.

BRACCO, J. E. et al. Genetic variability of *Aedes aegypti* in the Americas using a mitochondrial gene: evidence of multiple introductions. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v.102, n.5, p.573 -580, 2007.

BRAGA, C. et al. Avaliação de indicador sócio-ambiental utilizado no rastreamento de áreas de transmissão de filariose linfática em espaços urbanos. *Cad Saúde Pública*, n.17, v.5, p.1211-8, 2001.

BRAGA, I. A.; LIMA, J. B. P; SOARES, S. S.; VALLE, D. *Aedes aegypti* resistance to temephos during 2001 in several municipalities in the States of Rio de Janeiro, Sergipe and Alagoas, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 99, n. 2, p. 199-203, 2004.

BRAGA, I. A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v.16, n.4, p.279-293, 2007b.

BRAGA, I. A; VALLE, D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v.16, n. 2, p. 113-118, 2007a.

BRAGA, I. L. *Avaliação da Efetividade da Utilização da Metodologia Communication and Marketing Integrated for Behaviour Impact - Combi para o Controle da Dengue em duas Localidades do Brasil*. 2008. 156p. Mestrado em Ciências da Saúde Faculdade de Ciências da Saúde. Univ. de Brasília. Brasília, 2008.

BRASIL. Fundação Nacional de Saúde. *100 anos de Saúde Pública: a visão da Funasa*. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2004. 232 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Funasa. *Plano de Erradicação do Aedes aegypti*. Brasília: Ministério da Saúde, Funasa, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Funasa. *Plano de Intensificação das Ações de Controle da Dengue*. Brasília: Ministério da Saúde, Funasa, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Funasa. *Programa Nacional de Controle da Dengue*. Brasília: Ministério da Saúde; 2002. 32 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Dengue: idosos apresentam 12 vezes mais risco de morrer. Secretaria de Vigilância da Saúde. 10 abr. 2013. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/10225/162/idosos-apresentam-12-vezes-mais-risco-de-morrer.html>> Acesso em: 15 abr. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Endemias Rurais: métodos de trabalho adotados pelo DNERu, Departamento Nacional de Endemias Rurais. Brasília, DF: DNERu, 1968.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Funasa: 20 anos no coração do Brasil*. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, 2011. 52 p. (Série C. Projetos, Programas e Relatórios).

BRASIL. Ministério da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde. Mudanças climáticas e ambientais e seus efeitos na saúde: cenários e incertezas para o Brasil. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2008. 40 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resumo executivo do II Seminário Internacional para avaliação de ações de controle químico de *Aedes aegypti* no Brasil. 2012. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=40134> Acesso em: 15 fev. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Levantamento rápido de índices para Aedes aegypti – LIRAA para vigilância entomológica do Aedes aegypti no Brasil: metodologia para avaliação dos índices de Breteau e Predial e tipo de recipientes*. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 84 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria de Apoio à Gestão em Vigilância em Saúde. *Manual de gestão da vigilância em saúde*. Brasília: Ministério da Saúde, 2009a. 80 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Guia de vigilância epidemiológica*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009b. 816 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Vigilância em Saúde no SUS: fortalecendo a capacidade de resposta aos velhos e novos desafios*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2006. 228 p. (Série B. Textos Básicos de Saúde).

BRICKS, L. F. Vacinas para a dengue: perspectives. *Pediatrics*, v. 26, p. 268-81, 2004.

BROCK, G.; PIHUR, V.; DATTA, S.; DATTA, S. cIValid: An R Package for Cluster Validation. *Journal of Statistical Software*, v. 25, 2008.

BROGDON, W. G; MCALLISTER, J. C. Insecticide resistance and vector control. *Emerg Infect Dis*, v.4, p.605-613, 1998.

BURATTINNI, M. N.; CHEN, M.; CHOW, A.; COUTINHO, F.A. B.; GOH, K.T.; LOPEZ, L. F.; S. M. MASSAD; MASSAD, E. Modelling the control strategies against dengue in Singapore. *Epidemiol. Infect.*, n. 136, p. 309-319, 2008.

BUSSAB, W. O; MIAZAKI, E. S; ANDRADE, D. *Introdução à análise de agrupamentos*. São Paulo: Associação Brasileira de Estatística, 1990. 105p.

BUTEL, J. S. Virologia: doenças virais transmitidas por artrópodes e roedores. In.: Brooks, G. F. et al. *Microbiologia médica de Jawetz, Melnick e Adelberg*. 25 ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. p. 517-528.

CARDOSO, I. M. et al. Dengue: clinical forms and risk groups in a high incidence city in the southeastern region of Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v.44, n. 4, p. 430-435, 2011.

CARVALHO, M. S. L. et al. Suscetibilidade de larvas de *Aedes aegypti* ao inseticida temefós no Distrito Federal. *Rev Saúde Pública*, v.38, n.5, p.623-629, 2004.

CHADEE, D. D.; CORBET, P. S. The gonotrophic status and diel pattern of entry to outdoor oviposition sites of female *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae). *Ann.Trop.Med.Parasitol.*, v.87, p.263-268, 1993.

CHEN, C. D; NAZNI, W. A; LEE, H. L; SOFIAN-AZIRUN, M. Weekly variation on susceptibility status of *Aedes* mosquitoes against temephos in Selangor, Malaysia. *Trop Biomed*, v.22, p.195-206, 2005.

CHIARAVALLOTI NETO, F. et al. Avaliação de ações municipais de combate a vetores da dengue na região de São José do Rio Preto, São Paulo, 1989 a 1995. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 32, n. 4, p. 357-362, 1999.

CLEMENTS, A. N. Arboviruses: characteristics and concepts. In.: _____. *The biology of mosquitoes*. Transmission of viruses and interactions with bacteria. Cambridge, MA: CABI, 2002. 589 p. v.3.

COELHO, G. E; BURATTINI, M. N; TEIXEIRA, M. G; COUTINHO, F. A, MASSAD, E. Dynamics of the 2006/2007 dengue outbreak in Brazil. *Mem.Inst.Oswaldo Cruz* v.103, p. 535-539, 2008.

COHRS, F. M.; SOUZA, F. C.; TENÓRIO, J. M.; RAMOS, L. R.; PISA, I. T. Aplicação de Análise de Cluster em dados integrados de um estudo prospectivo: Projeto Epidoso como cenário. *J. Health Inform.* jan-mar; n.5, v.1, p.17-22, 2013.

CONSOLI, R. A. G. B.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R. *Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil*. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 1994. 228 p.

CORRAR, L. J. et al. *Análise multivariada para os cursos de administração, ciências contábeis e economia*. São Paulo: Atlas, 2007. 542 p.

COSTA, A. I. P.; NATAL, D. Distribuição espacial da dengue e determinantes socioeconômicos em localidade urbana no Sudeste do Brasil. *Rev Saúde Pública*, n.32, v.3. p. 232-6,1998.

COSTA, C. A.; SANTOS, I. G. C.; BARBOSA, M. G. Detecção e tipagem de vírus em *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) na cidade de Manaus, Estado do Amazonas. *Rev Soc Bras Med Tropical*, v. 42, n.6, p.677-681, nov.dez. 2009.

COSTA-DA-SILVA, A. L. *Identificação e análise molecular de genes expressos no final do ciclo gonotrófico de Aedes aegypti*. 2011. 186 f. Tese (Doutorado em

Ciências) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

CUNHA, S. P.; ALVES, J. R. C.; LIMA, M. M.; DUARTE, J. R.; BARROS, L. C. V.; SILVA J. L., et al. Presença de *Aedes aegypti* em Bromeliaceae e depósitos com plantas no município do Rio de Janeiro. *Rev Saúde Pública*, v.36, p. 244-5, 2002.

DIAS, J. P. *Avaliação da efetividade do Programa de Erradicação do Aedes aegypti. Brasil, 1996 a 2002*. Salvador: 2006. 79 f. Tese (doutorado) - Universidade Federal da Bahia, 2006.

DONALÍSIO, M. R. *O dengue no espaço habitado*. São Paulo: Hucitec: Funcraf, 1999. 195 p. (Saúde em debate, 116. Série Samuel Pessoa, 2).

DONALÍSIO, M. R.; GLASSER, C. M. Vigilância entomológica e controle de vetores do dengue. *Rev. bras. epidemiol.*, São Paulo, v. 5, n. 3, p. 259-272, 2002.

EVERITT, B. S. et al. *Cluster Analysis*. 5. ed. New York: John Wiley & Son, 2011. 848 p.

FARIAS, M. S. *Análise de óbitos por dengue na epidemia de 2007/2008 na Região Metropolitana do Rio de Janeiro*. Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina, IESC, 2011. 98 f. Dissertação (mestrado) – UFRJ/ IESC, Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, 2011.

FARNESI, L. C. et al. Embryonic development of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae): influence of different constant temperatures. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 104, n.1, p.124-126, fev.2009.

FERREIRA, B. J.; SOUZA, M. F. M.; SOARES FILHO, A. M.; CARVALHO, A. A. Evolução histórica dos programas de prevenção e controle da dengue no Brasil. *Ciênc. saúde coletiva*, v.14, n.3, p. 961-972, 2009a.

FERREIRA, I. T. R. N; VERAS, M. A. S. M. SILVA, R. A. Participação da população no controle da dengue: uma análise da sensibilidade dos planos de saúde de municípios do estado de São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 25, n. 12, p. 2683-2694, dez. 2009b.

FIGUEIRO, A. C. et al. Análise da lógica de intervenção do Programa Nacional de Controle da Dengue. *Rev. Bras. Saúde Mater. Infant*, v.10, suppl.1, p. s93-106, 2010.

FIGUEIRÓ, A. C.; Hartz, Z.M.A.; Brito, C.; Siqueira Filha, N.T.; Cazarin, G.; Samico, S.; Cesse, E.A.P. Óbito por dengue como evento sentinela para avaliação da qualidade da assistência: estudo de caso em dois municípios da região Nordeste, Brasil, 2008. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.27, n.12, 2011.

FISPQ, Ficha de Informação de Segurança de Produto Químico. Temefós Fersol 1g. Disponível em: <<http://www.fersolna.com.br/fersol/fichas/fispq/temefos1g.pdf>>. Acessado em 21 abr. 2013.

FLAUZINO, R. F.; SOUZA-SANTOS, R.; BARCELLOS, C.; GRACIE, R.; MAGALHÃES, M.; OLIVEIRA, R. M. Heterogeneidade espacial da dengue em estudos locais. *Rev Saúde Pública*, n. 43, v.6, p.1035-43, 2009.

FORATTINI, O. P. *Culicidologia Médica: Identificação, Biologia, Epidemiologia*. São Paulo: Edusp, 2002. 456 p. v. 2.

FREI, F. *Introdução à análise de agrupamentos: teoria e prática*. São Paulo: Fundação UNESP, 2006. 112 p.

FRENCH-CONSTANT, R. H. Which came first: insecticide or resistance? *Trends Genet*, v. 23, p. 1-4, 2007.

FUNASA, Fundação Nacional de Saúde. *Reunião técnica para discutir status de resistência de Aedes aegypti e definir estratégias a serem implantadas para monitoramento da resistência no Brasil*. Brasília: Funasa, 1999.

FUNASA. Fundação Nacional de Saúde. *Dengue instruções para pessoal de combate ao vetor: manual de normas técnicas*. 3. ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde, Funasa, 2001. 84 p.

GIBBONS, R. V.; VAUGHN, D. W. Dengue: an escalating problem. *Clinical review*, v. 324, p. 1563-1566, 2002.

GLASSER, C. M.; GOMES, A. C. Clima e sobreposição da distribuição de *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* na infestação do estado de São Paulo. *Rev. Saúde Pública*, v.36, n.2, p. 166-172, 2002.

GOMES, A. C. Medidas dos níveis de infestação urbana para *Aedes (Stegomyia) aegypti* e *Aedes (Stegomyia) albopictus* em programa de vigilância entomológica. *Informe Epidemiológico SUS*, v.7, n.3, p. 49-57, 1998.

GOMES, A. C. Vigilância entomológica. *Informe Epidemiológico SUS*, v.11, n. 2, p. 79-90, 2002.

HAIR, J.F. et al. *Análise multivariada de dados*. 6. ed. Porto Alegre: Bookman, 2010. 688p.

HALSTEAD, S. B. Dengue in the Americas and Southeast Asia: Do they differ? *Revista Panamericana de Salud Publica*, v. 6, p. 407–15, 2006.

HALSTEAD, S. B. Dengue vaccine development: a 75% solution? *The Lancet*, v. 380, n.9853, p. 1535-1536, nov. 2012.

HAYES, E. B. Zika virus outside Africa. *Emerging Infectious Diseases*, v. 15, n. 9, p. 1347-1350, set. 2009.

HENDERSON, B. R; SAEEDI, B.J; CAMPAGNOLA, G; GEISS, B. J. Analysis of RNA binding by the dengue virus NS5 RNA capping enzyme. *PLoS ONE*, v.6, n.10, p. e25795, 2011.

HINO, P. et al. Evolução temporal da dengue no município de Ribeirão Preto, São Paulo, 1994 a 2003. *Ciênc. saúde coletiva*, v.15, n.1, p. 233-238, 2010.

HIRAGI, C. et al. Variabilidade genética em populações de *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) utilizando marcadores de RAPD. *Neotrop. entomol.*, v.38, n.4, p. 542-547, 2009.

HOLMES, E. C.; BURCH, S. S. The causes and consequences of genetic variation in dengue virus. *Trends Microbiol*, v. 8, p. 74–77, 2000.

HONÓRIO, A. H.; SILVA, W. C.; LEITE, P. J.; GONÇALVES, J. M.; LOUNIBOS, L. P.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R. Dispersal of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in an urban endemic dengue area in the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Mem. Instituto Oswaldo Cruz*, v. 98, n. 2, p. 191-198, 2003.

HORTA, M. A. P. et al. Resistance of *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) to temephos in Brazil: a revision and new data for Minas Gerais State. *BioAssay*, v.6, n.7, 2011.

HUANG, Y. M. The subgenus *Stegomyia* of *Aedes* in the Afrotropical Region with keys to the species (Diptera: Culicidae). Auckland, Nova Zelândia: Magnolia Press, Zootaxa 700, out. 2004. 120 p.

JOHNSON, R. A.; WICHERN, D. W. *Applied multivariate statistical analysis*. 6th Edition. Delhi: Pearson Education, 2007.

KAUFMAN, L.; ROUSSEEUW, P. J. *Finding groups in data: an introduction to cluster analysis*. New York: John Wiley & Sons, 2005. 342 p.

KOW, C. Y.; KOON, L. L.; YIN, P. F. Detection of dengue viruses in field caught male *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in Singapore by type-specific PCR. *Journal Medical Entomology*, v. 38, p. 475-479, 2001.

KRZANOWSKI, W. J.; MARRIOTT, F. H. C. *Multivariate analysis – Parte 2: classification, covariance structure and repeated measurements*. London: Arnold, 1995.

LEITE, M. F. B.; VIANA, A. B. N.; PEREIRA, G. G.; MANTOVANI, D. M. N. Análise dos programas de pós-graduação em Administração reconhecidos pela CAPES: uma abordagem multivariada por análise de cluster. *Facef Pesquisa*, v. 10, n. 1, p. 20-34, 2006.

LIMA, E. P. et al. Resistência do *Aedes aegypti* ao temefós em municípios do estado do Ceará. *Rev. Soc Bras Med Trop*, v. 39, n.3, p.259-263, mai-jun, 2006.

LIMA, J. B. P. et al. Resistance of *Aedes aegypti* to organophosphates in several municipalities in state of Rio de Janeiro and Espírito Santo, Brasil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v.62, p.329-333, 2003.

LIMA-CAMARA, T. N.; BRUNO, R. V.; LUZ, P. M.; CASTRO, M. G.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R.; SORGINE, M.H.; PEIXOTO, A. A. Dengue infection increases the locomotor activity of *Aedes aegypti* females. *PLoS One*, v.6, n.3, p. e17690, 2011.

LINARES, E.; PANNUTI, C. S.; KUBOTA, L. T.; THALHAMMER, S. Immunospot assay based on fluorescent nanoparticles for dengue fever detection. *Biosensors and Bioelectronics*, v. 41, p. 180-185, mar. 2013.

LINÁS, A.; SECCACINI, E.; GARDENAL, C. N; LICASTRO, S. Current resistance status to temephos in *Aedes aegypti* from different regions of Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v.105, n.1, p.113-116, fev. 2010.

LOROÑO-PINO, M. A.; CROPP, C. B., FARFÁN, J. A.; VORDAN, A. V.; RODRÍGUEZ-ÂNGULO, E. M.; ROSADO-PAREDES, E. P.; FLORES-FLORES, L F ; BEATY, B. J.; GUBLER, D. J. Common occurrence of concurrent infections by multiple dengue virus serotype. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 61, p. 725-730, 1999.

LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R.; VAZEILLE, M.; DE FILIPPIS, A. M. B, FAILLOUX, A. B. *Aedes aegypti* in Brazil: genetically differentiated populations with high susceptibility to dengue and yellow fever viruses. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, v.98, p.43-54, 2004.

LUNA, J. D. et al .Susceptibility of *Aedes aegypti* to temephos and cypermethrin insecticides, Brazil. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 38, n. 6, dez. 2004.

MACIEL-DE-FREITAS, R. et al. Variation in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) container productivity in a slum and a suburban district of Rio de Janeiro during dry and wet seasons. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v.102, p. 489-496, 2007.

MACIEL-DE-FREITAS, R.; KOELLA, J.C.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R. Lower survival rate, longevity and fecundity of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) females orally challenged with dengue virus serotype 2. *Trans R Soc Trop Med Hyg.*, v.105, n.8, p.452-8, 2011.

MACORIS, M. L. G. *Mecanismos de resistência de Aedes aegypti L. (Diptera: Culicidae) a inseticidas*. 82 f. Tese (Doutorado em Biologia Geral e Aplicada) – Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2011.

MARCOMBE, S. et al. Insecticide resistance in the dengue vector *Aedes aegypti* from Martinique: distribution, mechanisms and relations with environmental factors. *Plos One*, v. 7, n. 2, p. e30989, 1-11, fev. 2012.

MARQUARDT, W. C. (ed) et al. *Biology of disease vectors*. 2 ed. Burlington, Massachusetts: Elsevier Academic Press, 2004. 785 p.

MARTINS, V.; ALENCAR, C.; KAMIMURA, M.; DE CARVALHO ARAÚJO, F.; DE SIMONE, S.; DUTRA, R.; GUEDES, M. Occurrence of natural vertical transmission of dengue-2 and dengue-3 viruses in *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in Fortaleza, Ceará, Brazil. *Plos One*, v.7, n.7, p. e41386, 2012.

MCBRIDE, W.J.H.; BIELEFELDT-OHMANN, H. Dengue viral infections; pathogenesis and epidemiology. *Microbes and Infection*, v.2, p.1041–1050, 2000.

MEDLOCK, J. M.; et al. A review of the invasive mosquitoes in Europe: ecology, public health risks, and control options. *Vector-borne and Zoonotic Diseases*, v.12, n. 6, p. 435-447, 2012.

MEIRA. "Urubaca" gripe ou dengue? Dengue. Clínica Médica. *Gráfica O Estado de São Paulo*, 1916, p. 273-285.

MELO-SANTOS, M. A. V. et al. SANTOS, et al. Resistance to the organophosphate temephos: mechanisms, evolution and reversion in an *Aedes aegypti* laboratory strain from Brazil. *Acta Tropica*, v.113, p. 180–189, 2010.

MINGOTI, S. A. *Análise de dados através de métodos de estatística multivariada: uma abordagem aplicada*. Belo Horizonte: UFMG, 2005.

MONTELLA, I. R. et al. Insecticide resistance mechanisms of Brazilian *Aedes aegypti* populations from 2001 to 2004. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 77, 467–477, 2007.

MORAIS, E. C. *Reconhecimento de padrões e redes neurais artificiais em predição de estruturas secundárias de proteínas*. 135 p. 2010. Tese (Doutorado em Engenharia de Sistemas e Computação) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Coordenação de Programas de Pós-Graduação de Engenharia, Rio de Janeiro.

MULYATNO, K. C.; NGADINO, A. Y.; KONISHI, E. Resistance of *Aedes aegypti* (L.) larvae to temephos in Surabaya, Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, v. 43, n. 1, jan. 2012.

NALDI, M. C. *Técnicas de combinação para agrupamentos centralizado e distribuído de dados*. 2011. 276 p. Tese (Doutorado em Ciências, Ciências da Computação e Matemática) - Universidade de São Paulo, USP.

NARDI, A. C. F. Apresentação. In: Franco, M. S. (org). *Dengue e o agir municipal*. Brasília, DF: Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS. 2010. 72 p.

NENE, V. et al. Genome sequence of *Aedes aegypti*, a major arbovirus vector. *Science*, v. 316, n. 5832, p. 1718-1723, 2007.

NOGUEIRA, R. M.; EPPINGHAUS, A.L. Dengue virus type 4 arrives in the state of Rio de Janeiro: a challenge for epidemiological surveillance and control. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v.106, n.3, p.255-256, 2011.

NOGUEIRA, R. M; MIAGOSTOVICH, M. P; DE FILIPPIS, A. M; PEREIRA, M. A; SCHATZMAYR, H.G. Dengue virus type 3 in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, v. 96, p. 925-926, 2001.

NOGUEIRA, R. M; MIAGOSTOVICH, M. P; SCHATZMAYR, H.G; DOS SANTOS, F. B; DE ARAUJO, E. S; DE FILIPPIS, A. M; DE SOUZA, R. V; ZAGNE, S. M; NICOLAI, C; BARAN M; TEIXEIRA, F. G. Dengue in the State of Rio de Janeiro, Brazil, 1986-1998. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, v.94, p. 297-304, 1999.

OPAS, Organización Panamericana de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. Washington. *Publicación Científica* n. 548, 1995.

PADUAN, K. S.; Araújo-Júnior, J. P. ; Ribolla, P. E. M. Genetic variability in geographical populations of *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae) in Brazil elucidated by molecular markers. *Genet. Mol. Biol.*, v.29, n.2, p. 391-395, 2006.

PAUPY, C. et al. *Aedes albopictus*, an arbovirus vector: From the darkness to the light. *Microbes and infection*, Paris, v. 11, n. 14-15, p. 1177-1185, 2009.

PEREIRA, B. S.; PORTO, G. M; SOARES, H. C; MARQUES, M. S. O papel da vigilância epidemiológica no combate a dengue. *Rev. Eletrônica da Fainor*, Vitória da Conquista, v.4, n.1, p.87-101, jan.dez., 2011.

PESSANHA, J. E. M; CAIAFFA, W. T; CÉSAR, C. C; PROIETTI, F. A. Avaliação do Plano Nacional de Controle da Dengue. *Cad Saúde Pública*, n. 25, p. 1637-41, 2009.

PIMENTA JÚNIOR, F. G. *Desenvolvimento e validação de um instrumento para avaliar o Programa Nacional de Controle da Dengue no âmbito municipal*. 2005. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2005.

POLSON, K. A.; BROGDON W. G.; RAWLINS, S. C.; CHADEE, D. D. Impact of environmental temperatures on resistance to organophosphate insecticides in *Aedes aegypti* from Trinidad. *Rev Panam Salud Publica*, v. 32, n.1, 2012.

PROPHIRO, J. S. et al. *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae): coexistence and susceptibility to temephos, in municipalities with occurrence of dengue and differentiated characteristics of urbanization. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba, v. 44, n. 3, jun. 2011.

REINERT, J. F; HARBACH, R. E; KITCHING, I. J. Phylogeny and classification of Aedini (Diptera: Culicidae), based on morphological characters of all life stages. *Zool. J. Linn. Soc.*, n.142, p. 289–368, 2004.

REIS, C. B; ANDRADE, S. M. O; CUNHA, R. V. Aliados do *Ae. aegypti*: fatores contribuintes para a ocorrência do dengue segundo as representações sociais dos profissionais das equipes de saúde da família. *Ciência & Saúde Coletiva*, v.18, n. 2, p. 517-526, 2013.

RENDÓN, E.; ABUNDEZ, I.; ARIZMENDI, A.; QUIROZ, E. M. Internal versus external cluster validation indexes. *International Journal of Computers and Communications*, v.1, n. 5, p. 27-34, 2011.

RESENDES, A. P. C.; SILVEIRA, N. A. P. R.; SABROZA, P. C.; SANTOS, R. S. Determinação de áreas prioritárias para ações de controle da dengue. *Rev. Saúde Pública*, v. 44, n. 2, p.274-82, 2010.

REZENDE, G. L., et al. Embryonic desiccation resistance in *Aedes aegypti*: presumptive role of the chitinized serosal cuticle. *BMC Developmental Biology*, v. 8, p. 1-12, 2008.

RODRÍGUEZ, M. M.; BISSET, J. A.; HERNÁNDEZ, C. H.; RICARDO, Y.; FRENCH, L.; PÉREZ, O.; FUENTES, I. Caracterización parcial de la actividad de esterasas en una cepa de *Aedes aegypti* resistente a temefos. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, v.64, n.3, p.256-267, 2012.

RODRÍGUEZ, M. M.; BISSET, J. A.; FERNÁNDEZ, D. Levels of insecticide resistance and resistance mechanisms in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) from some Latin-American countries. *J Am Mosq Control Assoc.*, v.24, n.3, p.420-9, 2007.

ROUSCH, R.T; MCKENZIE, J. A. Ecological genetics of insecticide and acaricide resistance. *Ann Rev Entomol*, v.32, p.361-380, 1987.

ROUSSEEUW, P. J. Silhouettes: a graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. *J. Comput. Appl.*, n. 20, p. 53–65, mai. 1987.

SALAZAR, M. I. et al. Dengue virus type 2: replication and tropisms in orally infected *Aedes aegypti* mosquitoes. *BMC Microbiology*, London, v. 7, p. 9, 2007.

SAMPATH, A.; PADMANABHAN, R. Molecular targets for flavivirus drug discovery. *Antiviral Res.*, v. 81, n. 1, p. 6-15, 2009.

SANTOS, M. A. V. M. *Aedes aegypti*: estudos populacionais e estratégias integradas para controle vetorial em municípios da região metropolitana do Recife, no período de 2001 a 2007. Recife: 2008. 218 p. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Centro de Pesquisas Aggeu, Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, 2008.

SANTOS, S. L.; AUGUSTO, L. G. S. Dengue: uma avaliação das ações do programa de controle. *Cadernos de Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 13, n.01, p. 263-280, 2005.

SCHATZMAYR, H. G. Dengue situation in Brazil by year 2000. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 95 Suppl 1, p. 179-181, 2000.

SCOTT, T. W.; AMERASINGHE, P. H.; MORRISON, A. C., LORENZ, L. H.; CLARK, G. G.; STRICKMAN, D.; KITTAYAPONG, P.; EDMAN, J.D. Longitudinal studies of *Aedes aegypti* in Thailand and Puerto Rico: blood-feeding frequency. *Journal of Medical Entomology*, v.37, p. 89–101, 2000.

SCOTT, T. W.; MORRISON, A. C. *Aedes aegypti* density and the risk of dengue-virus transmission. In.: Takken, W.; Scott, T.W. (eds.). *Ecological aspects for application of genetically modified mosquitoes*. Springer: 2003. v.2. p. 187-206.

SCOTT, T.W.; CHOW, E.; STRICKMAN, D.; KITTAYAPONG, P.; WIRTZ, R. A.; LORENZ, L. H; EDMAN, J. D. Blood-feeding patterns of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) collected in a rural Thai village. *J.Med.Entomol.*, v.30, p.922-927, 1993.

SEPPA, N. First dengue vaccine trial disappoints. *Science News*, v. 182, n. 8, p. 18, out. 2012.

SERVICE, M. W. Community participation in vector borne disease control. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, v. 87, n. 3, p. 223-234, 1993.

SES-SP, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. *Programa de vigilância e controle da dengue*. São Paulo: Sucen, Coordenadoria de Controle de Doenças, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 2010.

SES-SP. Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo. Coordenadoria de Controle de Doenças. Superintendência de Controle de Endemias. *Plano de intensificação das ações de vigilância e controle da dengue Estado de São Paulo 2011 - 2012*. São Paulo: SESP-SP, Sucen, 2011. 45 p.

SILVA JÚNIOR, J. B; SIQUEIRA JÚNIOR, J. B; COELHO, G. E; VILARINHOS, P.T; Pimenta-Júnior, F. G. Dengue in Brazil: current situation and control activities. *Epidemiol Bull*, v. 23, p. 3-6, 2002.

SILVA, J. S; MARIANO, Z. F; SCOPEL, I. *A dengue no Brasil e as políticas de combate ao Aedes aegypti: da tentativa de erradicação às políticas de controle*. *HYGEIA, Rev. Bras. de Geo. Méd. e da Saúde*, v. 3, n. 6, p.163-175, jun. 2008.

SILVA, L. J. O controle das endemias no Brasil e sua história. *Cienc. Cult.* v.55, n.1, São Paulo, jan.mar. 2003.

SIMMONS, C. P.; FARRAR, J. J.; CHAU, N. V.; WILLS, B. Dengue: current concepts. *New Engl J Med*, v.366, n. 15, p.1423-1432, 2012.

SINAN. Sistema Nacional de Notificação. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Disponível em: <<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinanet/dengue/bases/denguebrnet.def>> Acesso em: 14 abr. 2013.

SIQUEIRA-JÚNIOR, J. B. *et al.* Dengue no Brasil: tendências e mudanças na epidemiologia, com ênfase nas epidemias de 2008. In: *Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde*. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. p. 157-71

SUAYA J. A, et al. Cost of dengue cases in eight countries in the Americas and Asia: a prospective study. *A. M. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 80, n. 5, p. 846-855, 2009.

SUCEN, Superintendência de Controle de Endemias. Governo do Estado de São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. *Normas e recomendações técnicas para vigilância e controle do Aedes Aegypti no Estado de São Paulo*. São Paulo: Sucen, 2002. 70 p.

SUCEN, Superintendência de Controle de Endemias. Secretaria de Estado da Saúde. Governo do Estado de São Paulo. *Normas e orientações técnicas para vigilância e controle de Aedes aegypti*. São Paulo: Sucen, 2008. 112 p.

SYLLA, M; BOSIO, C; URDANETA-MARQUEZ, L; NDIAYE, M; BLACK, W. C. Gene flow, subspecies composition, and dengue virus-2 susceptibility among *Aedes aegypti* collections in Senegal. *PLoS Negl Trop Dis*, v.3, n.4, p. e408, 2009.

TAUIL, P. L. Perspectivas de controle de doenças transmitidas por vetores no Brasil. *Rev. da Soc. Bras. de Med. Trop.*, v.39, n. 3, p. 275-277, mai-jun, 2006.

TEIXEIRA, M.G; COSTA, M. C; BARRETO, F. R; BARRETO, M. L. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. *Cad Saúde Pública.*, v.25, Suppl 1, p.S7-18, 2009.

TEIXEIRA, M. G. Controle do dengue: importância da articulação de conhecimentos transdisciplinares. *Interface*, Botucatu, v.12, n.25, p. 442-444, 2008a.

TEIXEIRA, M. G. et al. Epidemiologia e medidas de prevenção do dengue. *Informe epidemiológico do SUS*, Brasília, v. 8, n. 4, p. 5-33, 1999.

TEIXEIRA, M. G. Few characteristics of dengue's fever epidemiology in Brazil. *Rev. Inst. Med. trop.*, S. Paulo, v.54, suppl.18, p. 1-4, 2012.

TEIXEIRA, M. G; COSTA, M. C; COELHO, G. E; BARRETO, M. L. Recent shift in age pattern of dengue hemorrhagic fever, Brazil. *Emerg Infect Dis.*, v.14, p.1663, 2008b.

TELANG, A.; WELLS, M. A. The effect of larval and adult nutrition on successful autogeneus egg production by a mosquito. *J. Ins. Phys.*, v. 50, p. 677-685, 2004.

THATHEYUS, J. A. Biocontrol of mosquitoes. In: William, S. J (ed). *Defeating the public enemy, the mosquito: a real challenge*. Chennai: Loyola College, 2007. p. 76-94

THENMOZHI, V. et al. Natural vertical transmission of dengue virus in *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in Kerala, a southern Indian state. *Japanese journal of infectious diseases*, Tokyo, v. 60, n. 5, p. 245-249, Sep 2007.

THISYAKORN, U.; NIMMANNITYA, S. Nutritional status of children with dengue hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis.*, n.16, v.2, p. 295-7, fev. 1993.

VAREJÃO, J. B. M.; SANTOS, C. B.; REZENDE, H. R.; BEVILACQUA, L. C; FALQUETO, A. Criadouros de *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762) em bromélias nativas na cidade de Vitória, ES. *Rev Soc Brasil Med Trop*, v. 38, p.: 238-240, 2005.

VARGAS, R. E. M.; et al. Climate associated size and shape changes in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) populations from Thailand. *Infection, Genetics and Evolution*, v.10, p. 580-585, 2010.

VIEIRA, G. J. *Vida de mosquito: conheça as fases de vida dos transmissores da dengue*. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz. Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/rededengue/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=32&sid=12>> Acesso em: 20 set. 2012.

WHO, World Health Organization. 2007. *WHO Specifications and evaluations for public health pesticides: temephos*. Disponível em <http://www.who.int/whopes/quality/Temephos_eval_June_2007_corr_aug160807.pdf > Acesso em 15 mar. 2013.

WHO, World Health Organization. *Guías para el Diagnóstico, Tratamiento, Prevención y Control*. Nueva edición. Organización Mundial de la Salud (OMS) y el

Programa Especial para Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales (TDR), 2009.

WIRTH, M.C. ; GEORGHIOU, G.P. Selection and characterization of temephos resistance in a population of *Aedes aegypti* from Tortola, British Virgin Islands, *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, v. 15, p. 315-323, 1999.

ARTIGO

IDENTIFICAÇÃO DE PADRÕES DA DENGUE EM MUNICÍPIOS PAULISTAS ENTRE OS ANOS DE 2003 A 2011

RESUMO

Este estudo exploratório teve por objetivo a busca de padrões do *Aedes (Stegomyia) aegypti* L., vetor da dengue, em dez municípios paulistas entre os anos de 2003 a 2011. As variáveis adotadas foram variáveis climáticas, altitude, densidade populacional, índice de infestação predial (IIP), resistência ao *temephos*, taxa de casos de dengue autóctones e importados. Os dez municípios do estado de São Paulo estudados foram Araçatuba, Bauru, Campinas, Marília, São José do Rio Preto, São Paulo, Santos, Sorocaba, Ribeirão Preto e Presidente Prudente. Os resultados obtidos demonstram que os padrões da dengue são dinâmicos ao longo do período pesquisado para os municípios em foco. Os municípios foram agrupados em três grupos mais permanentes ao longo do tempo estudado, apesar da flutuação na composição e número dos agrupamentos. Os grupos mais consistentes indicaram relação com a classificação climática de Köppen-Geiger, confirmando a relação intensa do clima com o vetor e a epidemiologia da dengue. O município de Santos foi classificado como grupo único em todos os anos, pois possui um perfil distinto para a bioecologia e resistência ao *temephos* do *Ae. aegypti*, consecutivamente da dengue.

Palavras-chave: *Aedes aegypti*; dengue; análise de agrupamento.

Identify patterns of dengue in cities of São Paulo state between 2003-2011

Abstract

This exploratory study aimed to search for patterns of *Aedes (Stegomyia) aegypti* L., the dengue vector, in ten cities located in São Paulo state between years 2003 to 2011. The used variables were climatic variables, elevation, population density, index of house infestation, resistance to *temephos*, and rate of indigenous and imported dengue cases. The ten studied cities were Araçatuba, Bauru, Campinas, Marília, São José do Rio Preto, São Paulo, Santos, Sorocaba, Ribeirão Preto and Presidente Prudente in Brazil. The results showed that the patterns of dengue are dynamic throughout the studied period for the cities in focus and these cities were grouped into three more permanent groups over studied time, despite the fluctuation in composition and number of clusters. The most consistent groups indicated a relation with the climatic classification of Köppen-Geiger, confirming the close relationship between climate and epidemiology of dengue vector. The municipality of Santos was classified as unique in each year group, because it has a distinct profile for bioecology and resistance to *temephos* in *Ae. aegypti*, and consecutively to dengue.

Key words: *Aedes aegypti*, Dengue, Cluster Analysis.

Identificación de la conducta de dengue en comarcas del estado de São Paulo entre los años de 2003 a 2011

Resumen

Este estudio exploratorio tiene como objetivo identificar conductas del *Aedes (Stegomyia) aegypti* L., vector del dengue, en diez comarcas nombradas a seguir entre los años de 2003 a 2011. Las variables utilizadas fueron las climáticas, de altura, de densidad de población, la de infestación de edificios (IIP), la de resistencia a los temephos, la tasa de casos de dengue autóctono e importado. Diez ciudades se seleccionaron para que hagan parte del estudio: Araçatuba, Bauru, Campinas, Marília, São José do Rio Preto, São Paulo, Santos, Sorocaba, Ribeirão Preto y Presidente Prudente en São Paulo, Brasil. Los resultados demuestran que las conductas del dengue son dinámicas a lo largo del período de investigación para los municipios en el foco. Los condados se agruparon en tres grupos más permanentes en el tiempo estudiado, a pesar de la fluctuación en la composición y número de conglomerados. Los grupos más consistentes indicaron relación con la clasificación climática de Köppen-Geiger, lo que confirma la estrecha relación con el clima y la epidemiología del dengue vector. El municipio de Santos fue considerado como único en cada grupo de años, debido a que tiene un perfil distinto para bioecología y la resistencia a temephos en *Ae. aegypti*, el dengue de forma consecutiva.

Palabras-clave: Análisis de aglomerados; *Aedes aegypti*; el dengue.

Introdução

A dengue é uma doença aguda transmitida pela picada do mosquito *Aedes (Stegomyia) aegypti* Linneau, 1762, (Diptera: Culicidae) e um dos principais problemas de saúde pública do mundo¹. No Brasil, a dengue segue de forma continuada, intercalando períodos endêmicos com epidemias. O controle da desta doença é uma das tarefas mais difíceis para os serviços de saúde em razão da ampla capacidade de dispersão do vetor, da mobilidade das populações, do contingente populacional nas cidades e da complexidade dos problemas sociais e políticos que afetam a qualidade de vida e o ambiente².

O mosquito *Ae. aegypti*, principal vetor do vírus da dengue, está distribuído em todos os estados brasileiros³. A fêmea de *Ae. aegypti* deposita seus ovos em água parada, onde as larvas irão se desenvolver em sua fase aquática⁴. Como o *Ae. aegypti* desenvolveu, em sua evolução, um comportamento sinantrópico e antropofílico, os depósitos artificiais urbanos de água são utilizados como locais de postura⁵.

Até o momento, não há vacina eficiente contra a doença. Desta forma, a única medida disponível para conter a transmissão da dengue é o controle do vetor⁶.

Assim, uma das alternativas adotadas é o tratamento químico dos recipientes, através de inseticidas destinados às formas larvais de *Ae. aegypti* denominados larvicidas e aplicados em possíveis criadouros. Um dos larvicidas mais usados no mundo⁷ e no Brasil, desde 1967, para controle do vetor da dengue é o *temephos*⁸.

Entretanto, os anos de uso continuado e irrestrito de inseticidas no controle da dengue, provocaram o aparecimento da resistência no *Ae. aegypti*, já com um quadro bastante preocupante em relação ao *temephos*, no Brasil^{9,10}.

Considerando tais aspectos, as ações de vigilância e controle do vetor da dengue tornaram-se prementes no Brasil e foram organizadas pelo Ministério da Saúde, Secretarias Estaduais de Saúde e municípios em regiões acometidas, mas de forma heterogênea e intermitente¹¹. Paralelamente, atividades de vigilância entomológica permitem levantar os índices larvários que diferenciam estratégias de controle localmente. Um dos índices mais utilizados é o Índice de Infestação Predial – IIP¹¹.

Além disso, é conhecido que os fatores climáticos afetam a ocorrência da dengue, por interferirem diretamente nas dinâmicas populacionais de *Ae. aegypti*, no ciclo do vírus e no comportamento das populações humanas. As transmissões de dengue são frequentemente sazonais, com aumento do número de casos, durante os períodos mais quentes e úmidos¹².

Este estudo exploratório teve por objetivo analisar padrões do *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* L., vetor do vírus dengue, em dez municípios do estado de São Paulo, entre os anos de 2003 a 2011. Desse modo, a busca pelo conhecimento das relações entre biodiversidade das populações de mosquitos, ambiente e saúde podem contribuir no planejamento de ações de controle da dengue.

Métodos

Análise de Agrupamentos

Foi adotada a técnica estatística multivariada denominada Análise de Agrupamentos, método Hierárquico Aglomerativo. Essa análise foi efetuada empregando o programa computacional *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 19.0.

A primeira etapa do tratamento dos dados consistiu na análise de multicolinearidade das variáveis. Em seguida, foi realizada a análise estatística descritiva para a detecção de *outliers*, por meio dos gráficos *Box-plot* e padronização das variáveis pela função normal reduzida Z.

Neste trabalho, todas as variáveis possuem escalas quantitativas contínuas. Portanto, foi usado o coeficiente da distância euclidiana.

Para o estudo em foco, foram empregados três algoritmos: distância máxima ou *complete linkage*, distância média ou *average linkage* e método de Ward. Os diferentes dendrogramas obtidos foram então comparados, para possibilitar a análise entre os algoritmos.

Na validação do número de grupos naturais, foi adotado o índice de validação interna Silhueta, a fim de reajustar e medir a qualidade dos agrupamentos obtidos.

Municípios Selecionados

Os municípios selecionados estão classificados como prioritários pelo Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD), no estado de São Paulo, e também são integrantes do PNCD para monitoramento da suscetibilidade a inseticida em *Aedes aegypti*¹³.

Os objetos para a análise de agrupamentos foram municípios do estado de São Paulo, representantes de dez regiões desse Estado: Araçatuba, Bauru, Campinas, Marília, Presidente Prudente, Ribeirão Preto, Santos, São José do Rio Preto, Sorocaba e São Paulo.

Variáveis

O período de estudo compreende os anos de 2003 a 2011. Esse período foi selecionado por apresentar o conjunto de dados mais recente e com qualidade aceitável para todas as variáveis investigadas no estudo. Variáveis analisadas:

a) Dados climáticos

Foram utilizados os dados de: altitude, temperatura mínima média anual, temperatura máxima média anual, precipitação média anual e dias de chuva no ano.

Os dados foram retirados do portal virtual do Centro Integrado de Informações Agrometeorológicas, CIIAGRO¹⁴, Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo, sendo os dados do município de Santos cedidos pelo Banco Nacional de Dados Oceanográficos, Marinha do Brasil, via solicitação, exceto os dados de altitude, consultados no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, IBGE¹⁵.

b) Densidade demográfica

A densidade demográfica dos municípios foi calculada para cada ano, utilizando-se a população do município naquele ano dividida pela área da unidade territorial do município (habitantes por km²). No cálculo, o valor da área da unidade territorial de cada município foi mantido ao longo dos anos.

Foi usado o censo realizado pelo IBGE¹⁵, para os dados da população de cada município no ano de 2010. Para os demais anos, foram usadas estimativas populacionais calculadas pelo IBGE.

Os dados de área da unidade territorial dos municípios também foram retirados do portal virtual do IBGE¹⁵.

c) Incidência de casos de dengue

Os números de casos de dengue importados e autóctones foram retirados do banco de dados virtual e público do Centro de Vigilância Epidemiológica, CVE (2013)¹⁶, Secretaria Estadual da Saúde, Governo do Estado de São Paulo.

A incidência de casos de dengue foi calculada, para cada ano, dividindo-se o número de casos de dengue anual pela população do município naquele ano, sendo o resultado multiplicado por 10.000. A população de cada município foi estimada pelo IBGE e, para o ano de 2010, foram tomados os dados do Censo.

Entende-se que casos de dengue autóctone são aqueles ocorridos dentro do município de moradia do indivíduo, diferentemente de casos importados, quando o indivíduo foi infectado fora do município de moradia e diagnóstico.

Os dois tipos de dados são relevantes, pois ambos ativam respostas do controle da dengue pelos municípios respectivos, inclusive com o uso de inseticidas. No estudo de Degallier et al.¹⁷, mostrou-se que a inclusão de ambos os tipos de casos, importados e autóctones, é fundamental para a modelagem da dinâmica da epidemia e, portanto, fornece informações importantes para os tomadores de decisão responsáveis pela prevenção e controle da doença.

d) Índice de Infestação Predial

O Índice de Infestação Predial de *Ae. aegypti* (IIP) é dado pelo número de casas com larvas do mosquito multiplicado por 100 e dividido pelo número de casas pesquisadas. Os dados de IIP foram cedidos pelo Ministério da Saúde e Sucen.

Os valores do IIP, ao longo da série histórica de 2003 a 2011, não foram contínuos para os municípios pesquisados. Devido a mudanças nos programas de controle da dengue, ao longo do tempo, alterações nas equipes e investimentos na

área, entre outros fatores, esses dados são encontrados em diferentes meses para cada ano.

Também é inadequado utilizar esse dado de forma anual, pois a média anual não corresponde à realidade de infestação pelo mosquito. Portanto, como uso comum do Ministério da Saúde, optou-se pelo valor do IIP do mês de outubro. Esse valor já é usado por representar o panorama de infestação pelo mosquito e auxiliar no planejamento do controle dos municípios no verão que se inicia, época crítica de dengue¹⁸.

Porém, em determinados anos, para alguns municípios, não foi realizado o IIP em outubro. Nesses casos de lacunas de dados, foram empregados os valores de IIP dos meses seguintes ou anteriores a outubro, sendo a primeira escolha o mês seguinte.

e) Avaliação da susceptibilidade a inseticidas: resistência

A avaliação de susceptibilidade a inseticidas ao larvicida *temephos*, em populações de *Aedes aegypti* dos municípios pesquisados, é apresentada em porcentagem de mortalidade desses insetos. Quanto menor a porcentagem, maior a resistência. Os resultados foram encontrados após testes laboratoriais efetuados no laboratório da Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN), Núcleo de Avaliação e Pesquisa de Marília, SP. Os dados foram consultados no Ministério da Saúde e referências¹⁹. Todos os dados de resistência deste estudo têm origem nos testes realizados nesse laboratório público, ao longo de 2003 a 2011.

Os valores de resistência ao *temephos* foram encontrados por intermédio de provas biológicas feitas como parte do programa nacional de monitoramento da suscetibilidade a inseticida em *Ae. aegypti*.

Os bioensaios avaliam a resposta biológica das larvas de *Ae. aegypti*, por meio de metodologia padronizada pela Organização Mundial de Saúde, OMS²⁰. A avaliação da susceptibilidade é realizada pelo PNCD com o princípio ativo do produto utilizado na rotina do controle da dengue, sendo, neste estudo, os resultados para o larvicida *temephos*.

Os bioensaios consistiram em expor as populações de larvas dos mosquitos de cada município ao *temephos*, anualmente, em comparação com a cepa susceptível de referência. A cepa susceptível de referência usada foi a *Rockefeller*, cedida pelo *Center of Disease Control*, CDC, de Porto Rico, EUA. Foram feitas quatro provas completas, com 200 larvas por prova, para o resultado de cada ano.

Os critérios de interpretação dos bioensaios são os preconizados pela OMS²¹, em que o percentual de mortalidade igual ou superior a 98% assinala a população como Susceptível, menor que 80%, como Resistente e valores entre 80 e 98%, uma população com Susceptibilidade Diminuída.

Nessa variável de resistência, os dados de São Paulo têm origem nos testes realizados com as populações de larvas do mosquito de unidades sentinelas de dois bairros, Ipiranga e Pirituba, e três outras regiões onde houve intensidade de controle químico: Jandira, Itapevi e Santana do Parnaíba. Os dados dos testes das cinco localidades foram agrupados como média do município de São Paulo.

Em determinados anos, para alguns municípios, não houve realização de testes. Portanto, para preencher esses dados faltantes, utilizou-se a média entre o ano anterior e o ano posterior.

Resultados e discussão

Na análise de multicolinearidade das variáveis, foi possível observar que algumas estão correlacionadas em determinados anos, mas não em outros. Por conseguinte, foram mantidas todas as variáveis, já que a exclusão ocasionaria dificuldades nos resultados da análise.

A análise estatística com o algoritmo *Single linkage*, distância euclidiana quadrática e padronização Z foi usada para a detecção de *outliers*. Alguns municípios são caracterizados como *outliers* em alguns anos, mas apenas Santos demonstrou ser *outlier* em todos os anos estudados. Os *outliers* foram retirados da segunda fase da análise e classificados como grupos únicos.

Os resultados obtidos no agrupamento por meio dos dendrogramas foram resumidos na Tabela 1. A Tabela 1 apresenta a distribuição de cada município, em seu respectivo grupo, ao longo da série temporal analisada. Os agrupamentos com denominação numérica foram classificados pela análise enquanto os grupos denominados com letras, por exemplo, grupo A, foram classificados como *outliers*. Portanto, *outliers* são grupos únicos de um município. Dessa forma, para o ano de 2003, Araçatuba é classificada como *outlier*, Bauru, no Grupo 1, e assim sucessivamente.

Tabela 1. Classificação do município por grupo e número total de grupos por ano.

Municípios	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Araçatuba	J	1	J	1	1	1	1	1	1
Bauru	1	1	1	1	1	1	1	2	G
Campinas	2	2	2	2	2	2	2	4	2
Marília	1	1	2	1	2	2	1	2	3
P. Prudente	1	1	1	3	1	1	3	3	3
Ribeirão Preto	1	2	1	2	2	5	1	1	Z
Santos	A	A	A	A	A	A	A	A	A
São J. do Rio Preto	1	3	1	3	1	3	3	1	1
São Paulo	2	B	2	B	B	4	2	B	2
Sorocaba	2	2	2	Y	2	2	2	4	1
Número de grupos	4	5	4	6	4	6	4	6	6

O número de grupos e suas formações não se mantêm, ao longo dos anos estudados, alternando de 4 até 6 grupos. Araçatuba, por exemplo, nos anos de 2003 e 2005, é caracterizados como *outlier*, enquanto, nos demais anos, encontra-se no Grupo 1. O município de Campinas somente em 2010 não participa do Grupo 2.

As variáveis que separaram melhor os agrupamentos, ao longo dos anos, foram altitude, temperatura média máxima, IIP outubro e dias de chuva.

Os Grupos 1 e 2 são compostos por mais municípios em relação aos demais grupos, estes últimos geralmente constituídos por apenas um município. Os Grupos 4, 5 e 6 possuem municípios integrantes que variam ao longo dos anos e geralmente são formados por algum município de outro agrupamento, mas que naquele determinado ano foi classificado como grupo único.

Dos nove anos estudados, o Grupo 1 apresenta maior temperatura média máxima e baixa densidade populacional em relação aos demais grupos, sendo as variáveis mais relevantes na determinação do agrupamento. O Grupo 1 também é caracterizado por valores baixos de altitude, temperaturas médias mínimas baixas, precipitação baixa, altos valores de IIP de outubro.

Já o Grupo 2 é caracterizado principalmente por altitudes altas, IIP de outubro baixos e temperaturas médias máximas baixas. Outras características do agrupamento são maior quantidade de dias de chuva, alta precipitação e maior densidade populacional.

Ambos os grupos possuem variáveis diferentes na determinação dos agrupamentos ao longo dos anos, tanto as variáveis ambientais quanto as relacionadas à dengue. Portanto, as variáveis que definem o grupo 1 em 2003, por exemplo, não necessariamente definem esse mesmo grupo na série estudada.

Os Grupos 1 e 2 geralmente revelam variáveis opostas e formam grupos mais característicos ao longo dos anos estudados, enquanto o grupo A formado pelo município de Santos, *outlier*, possui características próprias, conforme se pode ver no Quadro 1.

Quadro 1. Caracterização dos grupos 1, 2 e A.

GRUPO 1	Alta temperatura média máxima Baixa temperatura média mínima Baixa densidade populacional Baixa altitude Menor precipitação Alto IIP de outubro
GRUPO 2	Baixa temperatura média máxima Alta densidade populacional Alta altitude Maior precipitação Baixo IIP de outubro Maior quantidade de dias de chuva
Grupo A Santos outlier	Baixíssima altitude Elevada precipitação Maior resistência ao temephos Alta quantidade de dias de chuva

O município de Santos foi *outlier*, um grupo único, em todos os anos analisados, sobretudo por evidenciar baixas altitude e resistência, altos valores de precipitação e dias de chuva, sendo seus dados extremamente discrepantes dos demais municípios pesquisados.

Apresentaram-se ainda como *outliers* o município de São Paulo, principalmente por ter uma densidade populacional e número de casos de dengue altos, e os municípios de Araçatuba, Sorocaba, Ribeirão Preto e Bauru. Os picos da taxa de casos de dengue importados, em 2006 e 2011, causaram alterações nos agrupamentos e produção de municípios *outliers*.

O Grupo 3 é formado frequentemente pelos municípios de Presidente Prudente e São José do Rio Preto. Ambos os municípios transitam entre os Grupos 1 e 3. Portanto, ao longo da série temporal, o grupo 3 é formado por municípios que em alguns anos não se enquadram no grupo 1 e formam o grupo 3.

Os demais grupos, 4, 5 e 6, geralmente são formados por municípios únicos que tiveram mudança em algumas das variáveis em determinados anos e, portanto, não se classificaram em nenhum outro grupo.

Ocorre uma variação anual de 2003 a 2011, na composição dos agrupamentos. Apesar de nenhum município manter-se no mesmo grupo em todos os anos pesquisados, exceto por Santos, a partir de 2010 aconteceram mais alterações significativas na formação dos grupos pelos municípios. 2010 foi o ano da maior epidemia de dengue, no período estudado, e um dos anos mais quentes da história da Terra²².

Patarro²³, analisando a similaridade genética de populações de *Ae. aegypti* com resistência, apontou maior proximidade genética entre Araçatuba e São José do Rio Preto, enquanto Bauru se mostrou menos semelhante. Aqui, essas três populações participaram do mesmo Grupo 1.

Grupos e classificação de Köppen

Um dos sistemas de classificações climáticas mais abrangentes é o de Köppen²⁴, classificação determinada pelos dados pluviométricos e termométricos. No estado de São Paulo, há sete tipos climáticos distintos considerados: *Cwa*, clima temperado úmido com inverno seco e verão quente; *Aw*, tropical com estação seca de inverno; *Cfb*, temperado úmido com verão temperado; *Am*, clima de monção; *Cfa*,

temperado úmido com verão quente; *Af*, tropical úmido ou clima equatorial e *Cwb*, temperado úmido com inverno seco e verão temperado.

O Grupo 1 é formado frequentemente pelos municípios de Araçatuba, Bauru, Presidente Prudente e São José do Rio Preto. Raramente, os municípios de Marília, Ribeirão Preto e Sorocaba foram participantes.

O Grupo 2 apresenta Campinas como município mais frequente, seguido por Sorocaba, Marília, São Paulo e Ribeirão Preto. Marília e Sorocaba transitam entre os Grupos 1 e 2.

De acordo com a classificação de Köppen, Araçatuba e Bauru fazem parte da mesma classificação climática, *Aw*, clima quente e úmido, com chuvas de verão, portanto, os dados de temperatura média mínima e máxima, precipitação e dias de chuva são semelhantes. Também são dois municípios com taxas altas de casos de dengue autóctones.

Presidente Prudente, Marília e São José do Rio Preto fazem igualmente parte da mesma classificação climática de Araçatuba e Bauru, o que pode auxiliar na explicação da composição do Grupo 1. Interessante notar que os municípios com maiores taxas de casos de dengue autóctones são aqueles com clima *Aw*. Esse tipo de clima quente e chuvoso favorece a ecologia do vetor e a epidemiologia da dengue, sobretudo no verão. As chuvas de verão e temperaturas altas possibilitam maior proliferação dos insetos, além do período de férias, com o abandono nos cuidados de residências, piscinas, escolas etc., e maior circulação de pessoas, por exemplo, em viagens que transportam e distribuem o vírus.

Vários estudos corroboram a relação da temperatura e pluviosidade na transmissão da dengue, já que esta interfere na frequência da hematofagia dos mosquitos, em sua longevidade e no período de incubação extrínseco do vírus^{8, 25}.

Segundo Keating²⁶, entre outros fatores, a temperatura e a pluviosidade afetam a sobrevivência, a reprodução do vetor, as mudanças na sua distribuição e a densidade. Esses fatores abióticos climáticos têm mostrado associação com casos de dengue.

Campinas, Sorocaba e São Paulo também pertencem à mesma classificação climática, Cwa, clima mesotérmico com chuvas de verão e verões quentes, com mês mais quente acima dos 22° C. Essa é uma das razões para os três municípios serem mais frequentes no mesmo agrupamento.

O município de Santos, grupo único em todos os anos analisados, faz parte de uma classificação climática única em relação aos demais municípios pesquisados, Af, ou seja, clima quente e sempre úmido.

Resistência

Após o ano de 2007, quando ocorreu alta epidemia de dengue no estado de São Paulo, a susceptibilidade das larvas ao *temephos* caiu na maioria dos municípios estudados. Em relação aos agrupamentos, na análise da Figura 4, observa-se nos grupos 1, 2 e A que, após 2007, as populações do vetor tornaram-se mais resistentes ao *temephos*. Entretanto, o grupo 3 não acompanhou esta tendência. O grupo 2, ao longo dos anos estudados, foi o mais susceptível ao *temephos* em relação aos demais.

A maior consequência para as cidades onde os mosquitos evidenciaram maior resistência ao *temephos* seria o comprometimento da eficácia das atividades de controle químico do vetor.

Atualmente o Ministério da Saúde classifica todos os municípios estudados como resistentes ao *temephos*. Em comparação com 2003, quando alguns dos

municípios eram classificados como susceptíveis ou com resistência incipiente, houve um aumento e estabelecimento da resistência a este inseticida.

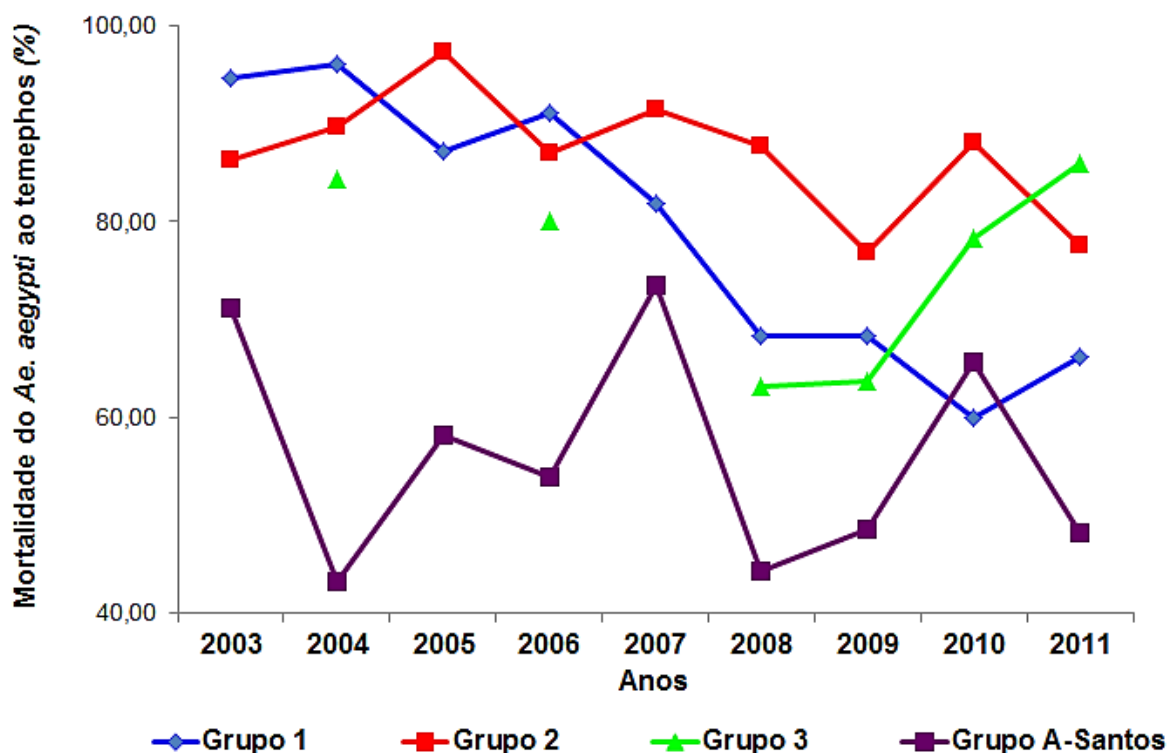


Figura 4. Média da percentagem de mortalidade do *Ae. aegypti* ao temephos, segundo os agrupamentos dos municípios paulistas de 2003 a 2011.

Entre os municípios estudados, Santos foi o que revelou maior resistência ao larvicida *temephos*, apesar da flutuação sazonal. Sua localização como um dos portos mais importantes do país pode contribuir para a possível introdução de *Aedes aegypti* de outras regiões, com elevado nível de resistência a inseticidas¹⁹.

Vários estudos genéticos^{27, 28, 29,30} demonstraram diferenciação da população de *Ae. aegypti*, em Santos, em relação aos demais municípios do estado de São Paulo. A diferenciação genética do vetor em Santos pode contribuir em sua alta resistência, em comparação às outras populações paulistas.

Em Santos, eram ainda utilizados organofosforados no controle dos adultos pela Fundação Nacional de Saúde, até 1999, o que pode ter colaborado para uma alta resistência das larvas do mosquito ao organofosforado *temephos*¹⁹.

A Rede MoReNAa indica substituição de produto, quando o percentual de mortalidade for inferior a 70% do que foi observado para a cepa susceptível. O primeiro município que exibiu a necessidade de substituição do *temephos* foi Santos, quando, em 2001, passou a utilizar o biolarvicida *Bacillus thuringiensis* var. *israelenses*, Bti, no controle larval do vetor da dengue. Apesar de praticados os critérios da rede MoReNAa, ainda não houve reversão da resistência nas populações de *Ae. aegypti*, inclusive no município de Santos^{31, 32, 33}.

A menor suscetibilidade também pode ser observada nos municípios onde ocorrem mais casos de dengue autóctones por taxa populacional, Araçatuba, Ribeirão Preto e São José do Rio Preto, indicando que a intensificação do uso de inseticida pode influir na suscetibilidade das linhagens do vetor, com exceção do município de São Paulo, o qual, mesmo com elevada resistência, mostra baixa taxa de casos de dengue autóctones.

Após os resultados de efetividade do *temephos*, de 2005 a 2008, realizados pela rede MoReNAa, demonstrou-se haver comprometimento do efeito residual do larvicida e foi indicada a necessidade de sua substituição em médio prazo, nas regiões dos municípios de Araçatuba, Ribeirão Preto, São José do Rio Preto e Sorocaba, e, em longo prazo, nas regiões de Bauru, Marília e Presidente Prudente³⁴.

Casos autóctones e importados

As maiores taxas de casos de dengue autóctones compreendem os municípios de Araçatuba, Bauru, Ribeirão Preto, São José do Rio Preto e Santos.

De acordo com a Figura 5, o ano de 2010 destaca-se pela alta taxa de casos autóctones, seguidos pelos anos de 2006 e 2007.

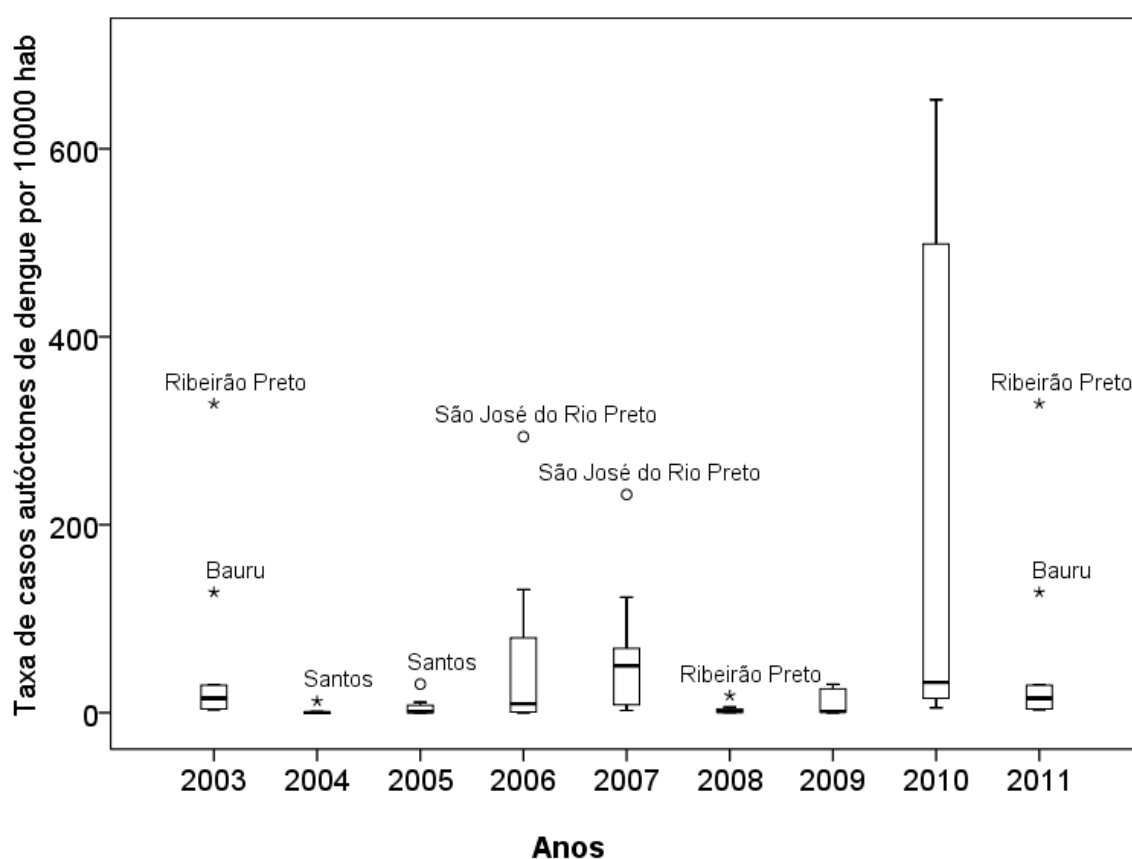


Figura 5. Variação da taxa de Casos Autóctones de dengue nos municípios paulistas estudados de 2003 a 2011.

Os anos de epidemia de dengue no estado de São Paulo, 2007 e 2010, foram acompanhados na maioria dos municípios estudados com aumento da taxa de casos autóctones da doença. De acordo com os dados do Sinan³⁵, no estado de São Paulo em 2009 foram 9.383 casos de dengue enquanto em 2010 foram 201.295 casos.

Uma das limitações do presente estudo é o número real de casos de dengue. A maioria dos casos de dengue é assintomática e existe uma subnotificação expressiva em anos epidêmicos, portanto, os dados de notificações oficiais são subestimados, apesar de assinalarem a tendência de incidência da doença^{36, 37}.

A figura demonstra que os anos com maior taxa de casos importados de dengue foram em 2006 e 2011.

As maiores taxas de casos de dengue importados abrangem os municípios de Ribeirão Preto, Sorocaba, Presidente Prudente, e São José do Rio Preto. Os municípios com maior taxa de casos importados diferem dos apresentados em casos autóctones de dengue, exceto por São José do Rio Preto.

Câmara et al.³⁸ citam que cidades-pólo ou cidades atrativas podem ajudar a disseminar a dengue e seu vetor pelo país, já que essas cidades atraem trabalhadores, turistas, visitantes, estudantes, indivíduos passíveis de serem portadores do vírus ao retornarem para seu lugar de origem.

Barbosa et al.³⁹, estudando municípios paulistas de 2007 a 2008, revelou que os casos de dengue registrados no estados de São Paulo concentram-se em municípios de maior porte populacional.

IIP - outubro

O Índice de Infestação Predial-IIP de *Ae. aegypti* no mês de outubro foi mais alto nos anos de 2005 e 2009. Em 2009 houve um aumento do IIP de outubro para todos os municípios e grupos, Figura 6, sendo este o ano antecessor de 2010 o qual ocorreu grande epidemia de dengue no estado de São Paulo. Neste caso, o IIP mostrou-se eficiente para prevenção e previsão da situação epidêmica no verão seguinte em 2010.

Na figura 6, destaca-se o ano de 2007 pelo baixo IIP para os grupos 1, 2 e A. Neste ano de epidemia estadual, pode-se associar o uso intenso de inseticidas do início daquele ano que resultou ao aumento da resistência nos anos seguintes para a maioria dos agrupamentos. Em 2010, novamente a queda do IIP de outubro e ano de epidemia, exceto o grupo 2 que não acompanhou essa tendência.

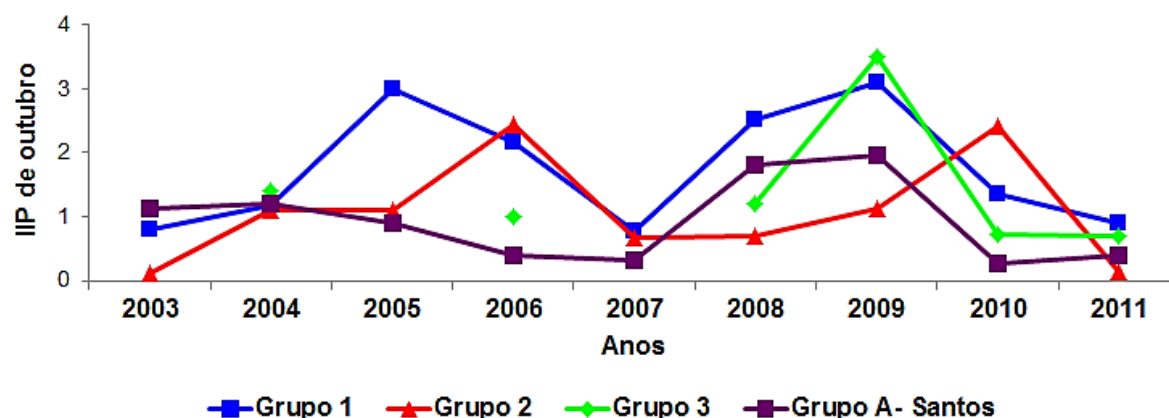


Figura 6. Média do Índice de Infestação Predial (IIP) de outubro de *Ae. aegypti* dos agrupamentos de municípios paulistas estudados de 2003 a 2011.

Nos anos de 2007 e 2010, o IIP de outubro obteve uma queda em relação aos demais anos, possivelmente pela alta taxa de casos autóctones na maioria dos municípios estudados nestes anos, sendo assim o controle do vetor mais intenso no verão do início do ano, e, portanto, em outubro os índices baixos.

Em 2009, o IIP de outubro mais elevado foi preditivo da epidemia estadual de 2010. Porém, apenas os municípios de Araçatuba, Marília, Ribeirão Preto, Santos e São José do Rio Preto tiveram aumento dos casos autóctones de dengue. Pode-se supor que os outros municípios obtiveram sucesso no controle do vetor, evitando uma epidemia, ou que outros fatores para desencadeamento da epidemia foram ausentes nestes municípios.

Sabroza⁴⁰ sugere que os resultados dos levantamentos de índices de infestação nos bairros deveriam ser publicados a sociedade em tempo hábil, de modo a permitir mobilizações populares necessárias para redirecionar as ações do controle. Apesar dos serviços de saúde possuírem estas informações, não ocorre divulgação de modo sistemático e oportuno. Torna-se indispensável a informação local e atualizada sobre a dengue, seu vetor e determinantes, e não apenas informações genéricas da reprodução do vetor e em como a doença é transmitida.

No município paranaense de Assis Chateaubriand, Oliveira⁴¹ estudou dados mensais do IIP de 2007 nos bairros e com mobilização participativa da comunidade houve um decréscimo dos IIP.

Os municípios que tiveram maior IIP foram Bauru, Presidente Prudente e Ribeirão Preto. Ribeirão Preto destacou-se como um dos municípios com maiores taxas de casos autóctones e importados e também do IIP de outubro ao longo dos anos estudados.

Barbosa et al.³⁹, demonstrou em estudo com municípios paulistas de 2007 a 2008, que os índices larvários apresentaram valores maiores quando comparados ao de municípios que não apresentam a doença. Em Cuba, Sanchez e colaboradores⁴² encontraram índices larvários mais elevados em agrupamentos de áreas vizinhas e blocos com casos de dengue, em relação a agrupamentos semelhantes sem casos de dengue.

Conclusões

Os resultados obtidos demonstram que os padrões da dengue são dinâmicos ao longo do período pesquisado para os municípios em foco.

Após o ano de 2007, houve um aumento da resistência do vetor da dengue ao *temephos* para todos os municípios estudados.

O município de Santos, classificado como grupo único em todos os anos estudados, possui um perfil distinto para a bioecologia e resistência ao *temephos* do *Ae. aegypti*, consecutivamente da dengue.

Os municípios foram agrupados em três grupos mais permanentes ao longo do tempo estudado, apesar da flutuação na composição e número dos agrupamentos. Os grupos mais consistentes indicaram relação com a classificação

climática de Köppen-Geiger, confirmando a relação intensa do clima com o vetor e a epidemiologia da dengue.

Referências

1. World Health Organization. Guias para el Diagnóstico, Tratamiento, Prevención y Control. Nueva edición. Geneva: Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Programa Especial para Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales (TDR), 2009.
2. Tauil PL. Aspectos críticos no controle do dengue. Cadernos de Saúde Pública 2002; (18) 3: 867-71.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Funasa: 20 anos no coração do Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, 2011. 52 p. (Série C. Projetos, Programas e Relatórios).
4. Consoli RAGB, Lourenço-de-Oliveira, R. Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 1994.
5. Honório AH, Silva WC, Leite PJ, Gonçalves JM, Lounibos, LP, Lourenço-De-Oliveira R. Dispersal of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in the urban endemic dengue area in the State of Rio de Janeiro, Brazil. Mem. Instituto Oswaldo Cruz 2003; (98)2: 191-98.
6. Tauil PL. Perspectivas de controle de doenças transmitidas por vetores no Brasil. Rev. da Soc. Bras. de Med. Trop. 2006; (39)3: 275-77.
7. Rodríguez MM, Bisset JA, Hernández CH, Ricardo Y, French L, Pérez O, Fuentes I. Caracterización parcial de la actividad de esterasas en una cepa de *Aedes aegypti* resistente a temefos. Rev Cubana de Med Trop 2012; (64)3: 256-67.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Endemias Rurais: métodos de trabalho adotados pelo DNERu, Departamento Nacional de Endemias Rurais. Brasília, DF: DNERu, 1968.
9. Donalísio MR, Glasser CM. Vigilância entomológica e controle de vetores do dengue. Rev. bras. epidemiol. 2002; (5)3: 259-72.
10. Montella IR. et al. Insecticide resistance mechanisms of Brazilian *Aedes aegypti* populations from 2001 to 2004. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2007; (77) 467–77.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 7ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
12. Brasil. Ministério da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde. Mudanças climáticas e ambientais e seus efeitos na saúde: cenários e incertezas para o Brasil. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2008.
13. SES-SP, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Programa de vigilância e controle da dengue. São Paulo: Sucen, Coordenadoria de Controle de Doenças, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 2010.

14. CIIAGRO. Centro Integrado de Informações Agrometeorológicas. Resenha agrometeorológica. Disponível em: <<http://www.ciiagro.sp.gov.br/>> São Paulo: Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo, 2013. Acesso em: 09 de jan. 2013.
15. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades. Rio de Janeiro: Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, 2013. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>> Acesso em: 21 de jan. 2013.
16. CVE. Centro de Vigilância Epidemiológica. Divisão de Zoonoses. Secretaria Estadual da Saúde. Governo do Estado de São Paulo. Dengue: dados estatísticos. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/zoo/dengue_dados.html> São Paulo: Secretaria Estadual da Saúde, 2013. Acesso em: 02 de out. 2012.
17. Degallier N, Favier C, Boulanger JF, Menkes C. Imported and autochthonous cases in the dynamics of dengue epidemics in Brazil. Rev Saúde Pública 2009; (43)1:1-7.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Levantamento rápido de índices para *Aedes aegypti* – LIRAA para vigilância entomológica do *Aedes aegypti* no Brasil: metodologia para avaliação dos índices de Breteau e Predial e tipo de recipientes. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
19. Macoris MLG. Mecanismos de resistência de *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae) a inseticidas. 82 f. Tese (Doutorado em Biologia Geral e Aplicada) – Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2011.
20. WHO, World Health Organization. Guidelines for laboratory and field testing of mosquito larvicides. Geneva: WHO, Document WHO/CDS/WHOPES/GCDPP, 2005.
21. WHO, World Health Organization. Test procedures for insecticide resistance monitoring in malaria vectors, bio-efficacy and persistence of insecticides on treated surfaces. Geneva, Switzerland: WHO, 1998.
22. WMO. World Meteorological Organization. 2010 equals record for world's warmest year. Geneva, n. 906, jan. 2011. Disponível em: <http://www.wmo.int/pages/mediacentre/press_releases/pr_906_en.html>
23. Patarro TF, Guirado MM, Ravazzi LM, Bicudo HE. Genetic structure of *Aedes aegypti* populations determined using pairwise comparisons. Genet Mol Res. 2013; (12) 3: 775-87.
24. Setzer J. Atlas climático e ecológico do Estado de São Paulo. São Paulo: Comissão interestadual da Bacia Paraná-Uruguai e centrais elétricas do Estado de São Paulo, 1966.
25. Viana DV, Ignotti, E. A ocorrência da dengue e variações meteorológicas no Brasil: revisão sistemática. Rev Bras Epidemiol. 2013; (16) 2: 240-56.

26. Keating J. An investigation into the cyclical incidence of dengue fever. Soc Sci Med. 2001; (53):1587-97.
27. Bracco JE, et al. Genetic variability of *Aedes aegypti* in the Americas using a mitochondrial gene: evidence of multiple introductions. Mem do Instituto Oswaldo Cruz 2007; (102)5: 573-80.
28. Marques-dos-Santos V, et al. Analysis of genetic relatedness between populations of *Aedes aegypti* from different geographic regions of São Paulo state, Brazil. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo 2003; (45)2: 99-101.
29. Paduan KS, Araújo-Júnior JP, Ribolla PEM. Genetic variability in geographical populations of *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae) in Brazil elucidated by molecular markers. Genet. Mol. Biol. 2006; (29)2: 391-95.
30. Paduan KS, Ribolla PEM. Mitochondrial DNA polymorphism and heteroplasmy in populations of *Aedes aegypti* in Brazil. J. Med. Entomol. 2008; (45)1, 59-67.
31. Brasil. Reunião técnica para a discussão do status de resistência de *Aedes aegypti* e definir estratégias a serem implantadas para monitoramento da resistência no Brasil - Relatório final. Brasília, DF: Ministério da Saúde 2005.
32. Lima EP, Paiva MH, De Araújo AP, Da Silva, EV, Da Silva UM, De Oliveira LN, et al. Insecticide resistance in *Aedes aegypti* populations from Ceará, Brazil. Parasite Vector 2005; (12)4:5.
33. Melo-Santos MAV. et al. Resistance to the organophosphate *temephos*: mechanisms, evolution and reversion in an *Aedes aegypti* laboratory strain from Brazil. Acta Tropica 2010; (113) 180–89.
34. Sucen, 2002, dados não publicados.
35. Sinan. Sistema Nacional de Notificação. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Disponível em: <<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinanet/dengue/bases/denguebrnet.def>> Acesso em: 14 abr. 2013.
36. Rodrigues, M. B. P. et al. É possível identificar a dengue em crianças a partir do critério de caso suspeito preconizado pelo Ministério da Saúde?. J. Pediatr. (Rio J.) 2005; (81)3: 209-15.
37. Teixeira MG, Barreto ML, Guerra Z. Epidemiology and preventive measures of Dengue. Inf. Epidemiol. Sus, 1999; (8), n.4: 5-33.
38. Câmara FP, Theophilo RLG, Santos GT, Pereira SRFG, Câmara DCP, Matos RRC. Estudo retrospectivo (histórico) da dengue no Brasil: características regionais e dinâmicas. Rev da Soc Bras de Med Trop 2007; (40)2,192-96.
39. Barbosa GI et al. Indicadores de infestação larvária e influência do porte populacional na transmissão de dengue no estado de São Paulo, Brasil: um estudo ecológico no período de 2007-2008. Epidemiol. Serv. Saúde 2012; (21)2:195-204.

40. Sabroza PC. Entrevista ENSP. 2010. Informe Escola Nacional de Saúde Pública. Fiocruz. Rio de Janeiro, RJ. Disponível em:< <http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/entrevista/index.php?id=9624>>
- 41.Oliveira ES. Avaliação da infestação predial do *Aedes aegypti* por localidade no município de Assis Chateaubriand, PR, 2007. Rev Urutaguá DCS/UEM 2011; 22.
- 42.Sanchez L, Vanlerberghe V, Alfonso L, Marquetti Mc, Guzman Mg, Bisset J, et al. *Aedes aegypti* larval indices and risk for dengue epidemics. Emerging Infectious Diseases 2008; (12)5: 800-6.

CONCLUSÕES GERAIS

“Aprender é a única de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende” (Leonardo da Vinci).

Na literatura da área, não foi encontrado nenhum estudo similar. De maneira recorrente, os trabalhos nesta área são desenvolvidos utilizando análises univariadas, o que não permite a comparação dos resultados obtidos com o trabalho em foco. Os poucos estudos sobre a dengue utilizando a análise multivariada não investigaram as mesmas variáveis.

Os resultados obtidos demonstram que os padrões da dengue são dinâmicos ao longo do período pesquisado para os municípios em foco.

As populações do *Aedes aegypti* são estimuladas por uma infinidade de variáveis correlacionadas ao vetor.

No entanto, os agrupamentos do estudo mostraram semelhança com a classificação climática dos municípios. Os municípios foram agrupados em três grupos mais permanentes ao longo do tempo estudado, apesar da flutuação na composição e número dos agrupamentos. Os grupos mais consistentes 1, 2 e Santos indicaram relação com a classificação climática de Köppen-Geiger.

Já é bastante conhecido o papel fundamental das variáveis climáticas, principalmente de chuvas, no desencadeamento do vetor da dengue e consequentemente das epidemias. Portanto, os grupos de municípios foram determinados principalmente por características climáticas reafirmando o papel do clima para o vetor e epidemiologia da dengue nos municípios paulistas.

O município de Santos exibiu um perfil diferenciado em relação aos demais municípios pesquisados. Foi possível observar que o clima quente e úmido,

densidade demográfica alta e expressiva resistência ao temephos presentes neste município, são características propícias ao desenvolvimento e permanência do *Ae. aegypti*.

A susceptibilidade das larvas ao temephos foi gradativamente diminuída nos municípios pesquisados e mais intensamente após 2007, ano de grande epidemia de dengue no estado de São Paulo e consecutivamente de uso de inseticidas. A reversão da resistência ao temephos em Santos revelou-se difícil. Desde 2001, ocorreu substituição do temephos por larvicida biológico neste município, mas não houve reversão da resistência do *Ae. aegypti* ao temephos até o momento.

A melhor solução para controle do *Ae. aegypti* e da dengue para qualquer município ainda é a prevenção, seja pelo controle mecânico dos criadouros do vetor, uso racional de inseticidas, monitoramento eficiente do IIP e outros índices que auxiliem na prevenção de epidemias, descarte correto do lixo, saneamento básico, educação de qualidade sobre a saúde, profissionais da saúde capacitados e tratamento de qualidade dos serviços de saúde sobre a doença.

Os dados oficiais apresentam limitações quanto as variáveis teoricamente relevantes e relacionadas ao controle do vetor, tais como, número de agentes trabalhando, tempo de trabalho, gastos com inseticidas, e também outras variáveis relacionadas ao contexto, por exemplo, nível educacional da população do município por ano e desmatamento do município por ano. Estes dados exibem informações incompletas ou ausentes ao longo dos anos estudados.

Desta forma, é necessário fortalecer os órgãos de vigilância sanitária e outras instituições de pesquisas com estatísticas públicas para que mais e melhores dados sejam disponíveis de modo a oferecer instrumentos capazes de avançar as pesquisas estatísticas de saúde pública.

A dengue é uma doença multifatorial que combina, dentre vários aspectos, o cenário climático, a infraestrutura das moradias humanas, os serviços de saúde preventivos e de tratamento da doença e o comportamento humano. Há uma diversidade de situações entomológicas para a bioecologia do *Ae. aegypti* e do vírus, consecutivamente o controle do vetor e da dengue continua um dos maiores desafios públicos aos gestores municipais.

Em estudos futuros poderão ser avaliadas variáveis diferentes das estudadas que contribuam na busca de padrão, analisar municípios de outros estados e também outros inseticidas de modo a comparar os resultados aqui encontrados.

APÊNDICE I

Normas para artigo: Cadernos de Saúde Pública

O periódico *Cadernos de Saúde Pública/ Reports in Public Health (CSP)* publica artigos originais com elevado mérito científico que contribuam ao estudo da Saúde Coletiva em geral e disciplinas afins.

Forma e preparação de manuscritos

1. CSP aceita trabalhos para as seguintes seções:

1.1 Revisão: revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à Saúde Coletiva (máximo de 8.000 palavras e 5 ilustrações);

1.2 Artigos: resultado de pesquisa de natureza empírica, experimental ou conceitual (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);

1.3 Comunicação Breve: relatando resultados preliminares de pesquisa, ou ainda resultados de estudos originais que possam ser apresentados de forma sucinta (máximo de 1.700 palavras e 3 ilustrações);

1.4 Debate: artigo teórico que se faz acompanhar de cartas críticas assinadas por autores de diferentes instituições, convidados pelas Editoras, seguidas de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);

1.5 Fórum: seção destinada à publicação de 2 a 3 artigos coordenados entre si, de diferentes autores, e versando sobre tema de interesse atual (máximo de 12.000 palavras no total). Os interessados em submeter trabalhos para essa seção devem consultar o Conselho Editorial;

1.6 Perspectivas: análises de temas conjunturais, de interesse imediato, de importância para a Saúde Coletiva, em geral a convite das Editoras (máximo de 1.200 palavras).

1.7 Questões Metodológicas: artigo completo, cujo foco é a discussão, comparação e avaliação de aspectos metodológicos importantes para o campo, seja na área de desenho de estudos, análise de dados ou métodos qualitativos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);

1.8 Resenhas: resenha crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de 1.200 palavras);

1.9 Cartas: crítica a artigo publicado em fascículo anterior de CSP (máximo de 1.200 palavras e 1 ilustração).

2. Normas para envio de artigos

2.1 CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.

2.2 Serão aceitas contribuições em Português, Inglês ou Espanhol.

2.3 Notas de rodapé e anexos não serão aceitos.

2.4 A contagem de palavras inclui o corpo do texto e as referências bibliográficas, conforme item 12.13.

3. Publicação de ensaios clínicos

3.1 Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de registro do ensaio clínico.

3.2 Essa exigência está de acordo com a recomendação do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME)/ Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)/ Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o Registro de Ensaios Clínicos a serem publicados a partir de orientações da OMS, do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) e do *Workshop ICTPR*.

3.3 As entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são:

- *Australian New Zealand Clinical Trials Registry* (ANZCTR)
- *ClinicalTrials.gov*
- *International Standard Randomised Controlled Trial Number* (ISRCTN)
- *Netherlands Trial Register* (NTR)
- *UMIN Clinical Trials Registry* (UMIN-CTR)
- *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP)

4. Fontes de financiamento

4.1 Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

4.2 Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).

4.3 No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

5. Conflito de interesses

5.1 Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

6. Colaboradores

6.1 Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

6.2 Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do ICMJE, que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada. Essas três condições devem ser integralmente atendidas.

7. Agradecimentos

7.1 Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem coautores.

8. Referências

8.1 As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (p. ex.: Silva 1). As referências citadas somente em tabelas e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem

numérica, seguindo as normas gerais dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos.

8.2 Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

8.3 No caso de usar algum *software* de gerenciamento de referências bibliográficas (p. ex.: EndNote), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

9. Nomenclatura

9.1 Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

10. Ética em pesquisas envolvendo seres humanos

10.1 A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 e 2008), da Associação Médica Mundial.

10.2 Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada.

10.3 Artigos que apresentem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos deverão conter uma clara afirmação deste cumprimento (tal afirmação deverá constituir o último parágrafo da seção Métodos do artigo).

10.4 Após a aceitação do trabalho para publicação, todos os autores deverão assinar um formulário, a ser fornecido pela Secretaria Editorial de CSP, indicando o cumprimento integral de princípios éticos e legislações específicas.

10.5 O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.

11. Processo de submissão *online*

11.1 Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do sítio do Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos (SAGAS), disponível em: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php>.

11.2 Outras formas de submissão não serão aceitas. As instruções completas para a submissão são apresentadas a seguir. No caso de dúvidas, entre em contato com o suporte sistema SAGAS pelo e-mail: csp-artigos@ensp.fiocruz.br.

11.3 Inicialmente o autor deve entrar no sistema SAGAS. Em seguida, inserir o nome do usuário e senha para ir à área restrita de gerenciamento de artigos. Novos usuários do sistema SAGAS devem realizar o cadastro em “Cadastre-se” na página inicial. Em caso de esquecimento de sua senha, solicite o envio automático da mesma em “Esqueceu sua senha? Clique aqui”.

11.4 Para novos usuários do sistema SAGAS. Após clicar em “Cadastre-se” você será direcionado para o cadastro no sistema SAGAS. Digite seu nome, endereço, e-mail, telefone, instituição.

12. Envio do artigo

12.1 A submissão *online* é feita na área restrita de gerenciamento de artigos: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php>. O autor deve acessar a “Central de Autor” e selecionar o link “Submeta um novo artigo”.

12.2 A primeira etapa do processo de submissão consiste na verificação às normas de publicação de CSP. O artigo somente será avaliado pela Secretaria Editorial de CSP se cumprir todas as normas de publicação.

12.3 Na segunda etapa são inseridos os dados referentes ao artigo: título, título resumido, área de concentração, palavras-chave, informações sobre financiamento e conflito de interesses, resumos e agradecimentos, quando necessário. Se desejar, o autor pode sugerir potenciais consultores (nome, e-mail e instituição) que ele julgue capaz de avaliar o artigo.

12.4 O título completo (nos idiomas Português, Inglês e Espanhol) deve ser conciso e informativo, com no máximo 150 caracteres com espaços.

12.5 O título resumido poderá ter máximo de 70 caracteres com espaços.

12.6 As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5 no idioma original do artigo) devem constar na base da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

12.7 *Resumo.* Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenha, Cartas ou Perspectivas, todos os artigos submetidos deverão ter resumo em Português, Inglês e Espanhol. Cada resumo pode ter no máximo 1.100 caracteres com espaço.

12.8 *Agradecimentos.* Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com espaço.

12.9 Na terceira etapa são incluídos o(s) nome(s) do(s) autor(es) do artigo, respectiva(s) instituição(ões) por extenso, com endereço completo, telefone e e-mail, bem como a colaboração de cada um. O autor que cadastrar o artigo automaticamente será incluído como autor de artigo. A ordem dos nomes dos autores deve ser a mesma da publicação.

12.10 Na quarta etapa é feita a transferência do arquivo com o corpo do texto e as referências.

12.11 O arquivo com o texto do artigo deve estar nos formatos DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text) e não deve ultrapassar 1 MB.

12.12 O texto deve ser apresentado em espaço 1,5cm, fonte Times New Roman, tamanho 12.

12.13 O arquivo com o texto deve conter somente o corpo do artigo e as referências bibliográficas. Os seguintes itens deverão ser inseridos em campos à parte durante o processo de submissão: resumos; nome(s) do(s) autor(es), afiliação ou qualquer outra informação que identifique o(s) autor(es); agradecimentos e colaborações; ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

12.14 Na quinta etapa são transferidos os arquivos das ilustrações do artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas), quando necessário. Cada ilustração deve ser enviada em arquivo separado clicando em "Transferir".

12.15 Ilustrações. O número de ilustrações deve ser mantido ao mínimo, conforme especificado no item 1 (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

12.16 Os autores deverão arcar com os custos referentes ao material ilustrativo que ultrapasse o limite e também com os custos adicionais para publicação de figuras em cores.

12.17 Os autores devem obter autorização, por escrito, dos detentores dos direitos de reprodução de ilustrações que já tenham sido publicadas anteriormente.

12.18 Tabelas. As tabelas podem ter 17 cm de largura, considerando fonte de tamanho 9. Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC (*Microsoft Word*), RTF (*Rich Text Format*) ou ODT (*Open Document Text*). As tabelas devem ser numeradas (números arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto.

12.19 Figuras. Os seguintes tipos de figuras serão aceitos por CSP: Mapas, Gráficos, Imagens de satélite, Fotografias e Organogramas, e Fluxogramas.

12.20 Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Nota: os mapas gerados originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato vetorial não serão aceitos.

12.21 Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial e serão aceitos nos seguintes tipos de arquivo: XLS (*Microsoft Excel*), ODS (*Open Document Spreadsheet*), WMF (*Windows MetaFile*), EPS (*Encapsuled PostScript*) ou SVG (*Scalable Vectorial Graphics*).

12.22 As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (Tagged Image File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura.

12.23 Os organogramas e fluxogramas devem ser submetidos em arquivo de texto ou em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: DOC (*Microsoft Word*), RTF (*Rich Text Format*), ODT (*Open Document Text*), WMF (*Windows MetaFile*), EPS (*Encapsuled PostScript*) ou SVG (*Scalable Vectorial Graphics*).

12.24 As figuras devem ser numeradas (números arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto.

12.25 Títulos e legendas de figuras devem ser apresentados em arquivo de texto separado dos arquivos das figuras.

12.26 Formato vetorial. O desenho vetorial é originado a partir de descrições geométricas de formas e normalmente é composto por curvas, elipses, polígonos, texto, entre outros elementos, isto é, utilizam vetores matemáticos para sua

descrição.

12.27 Finalização da submissão. Ao concluir o processo de transferência de todos os arquivos, clique em "Finalizar Submissão".

12.28 Confirmação da submissão. Após a finalização da submissão o autor receberá uma mensagem por e-mail confirmando o recebimento do artigo pelos CSP. Caso não receba o e-mail de confirmação dentro de 24 horas, entre em contato com a Secretaria Editorial de CSP por meio do e-mail: csp-artigos@ensp.fiocruz.br.

13. Acompanhamento do processo de avaliação do artigo

13.1 O autor poderá acompanhar o fluxo editorial do artigo pelo sistema SAGAS. As decisões sobre o artigo serão comunicadas por e-mail e disponibilizadas no sistema SAGAS.

13.2 O contato com a Secretaria Editorial de CSP deverá ser feito através do sistema SAGAS.

14. Envio de novas versões do artigo

14.1 Novas versões do artigo devem ser encaminhadas usando-se a área restrita de gerenciamento de artigos do sistema SAGAS, acessando o artigo e utilizando o *link* "Submeter nova versão".

15. Prova de prelo

15.1 Após a aprovação do artigo, a prova de prelo será enviada para o autor de correspondência por e-mail. Para visualizar a prova do artigo será necessário o programa Adobe Reader ou similar. Esse programa pode ser instalado gratuitamente pelo site: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>.

15.2 A prova de prelo revisada e as declarações devidamente assinadas deverão ser encaminhadas para a Secretaria Editorial de CSP por e-mail (cadernos@ensp.fiocruz.br) ou por fax +55(21)2598-2737 dentro do prazo de 72 horas após seu recebimento pelo autor de correspondência.

Formatos de arquivos permitidos

Arquivo	Formato	Título	Observação
Corpo do artigo / Tabela	doc	Microsoft Word 97/2000/XP/2003	Texto
	odt	OpenDocument Text	
Fotografia / Imagem satélite	bmp	Bitmap	Resolução mínima de 300 dpi
	tiff	Tagged Image File Format	
Fluxograma	doc	Microsoft Word 97/2000/XP/2003	Texto
	odt	OpenDocument Text	
	eps	Encapsuled PostScript	Desenho Vetorial
	svg	Scalable Vector Graphics	
	wmf	Microsoft Windows Metafile	
Gráfico	ods	OpenDocument Spreadsheets	Planilha
	xls	Microsoft Excel 97/2000/XP/2003	
	xlsx	Microsoft Excel 2007	
	eps	Encapsuled PostScript	Desenho Vetorial
	svg	Scalable Vector Graphics	
	wmf	Microsoft Windows Metafile	
Mapa	eps	Encapsuled PostScript	Desenho Vetorial
	svg	Scalable Vector Graphics	
	wmf	Microsoft Windows Metafile	

APÊNDICE II

FIGURAS DA ANÁLISE DE AGRUPAMENTO

ANO 2003	108
ANO 2004	116
ANO 2005	124
ANO 2006	132
ANO 2007	139
ANO 2008	146
ANO 2009	154
ANO 2010	162
ANO 2011	170

Ano de 2003

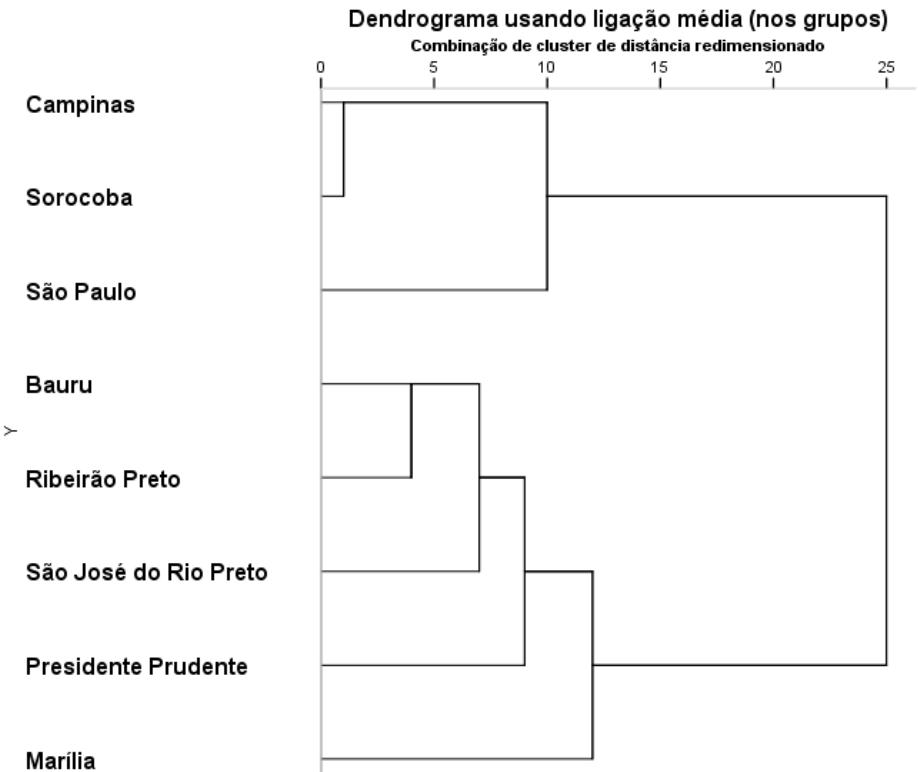


Figura 1. Dendrograma pelo método average linkage no ano de 2003.

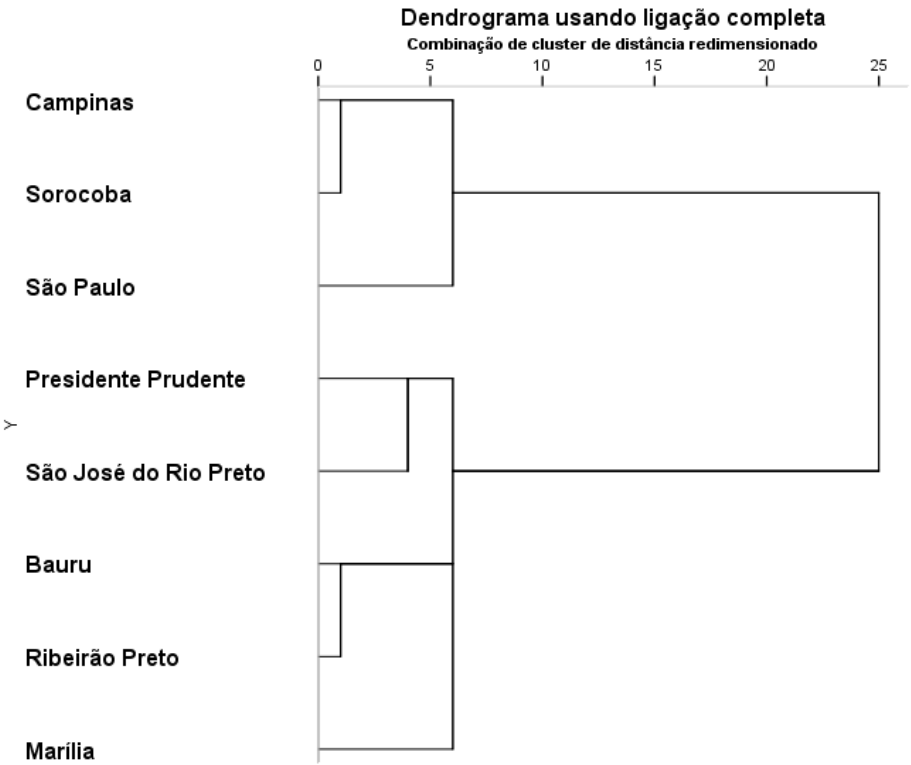


Figura 2. Dendrograma pelo método complete linkage no ano de 2003.

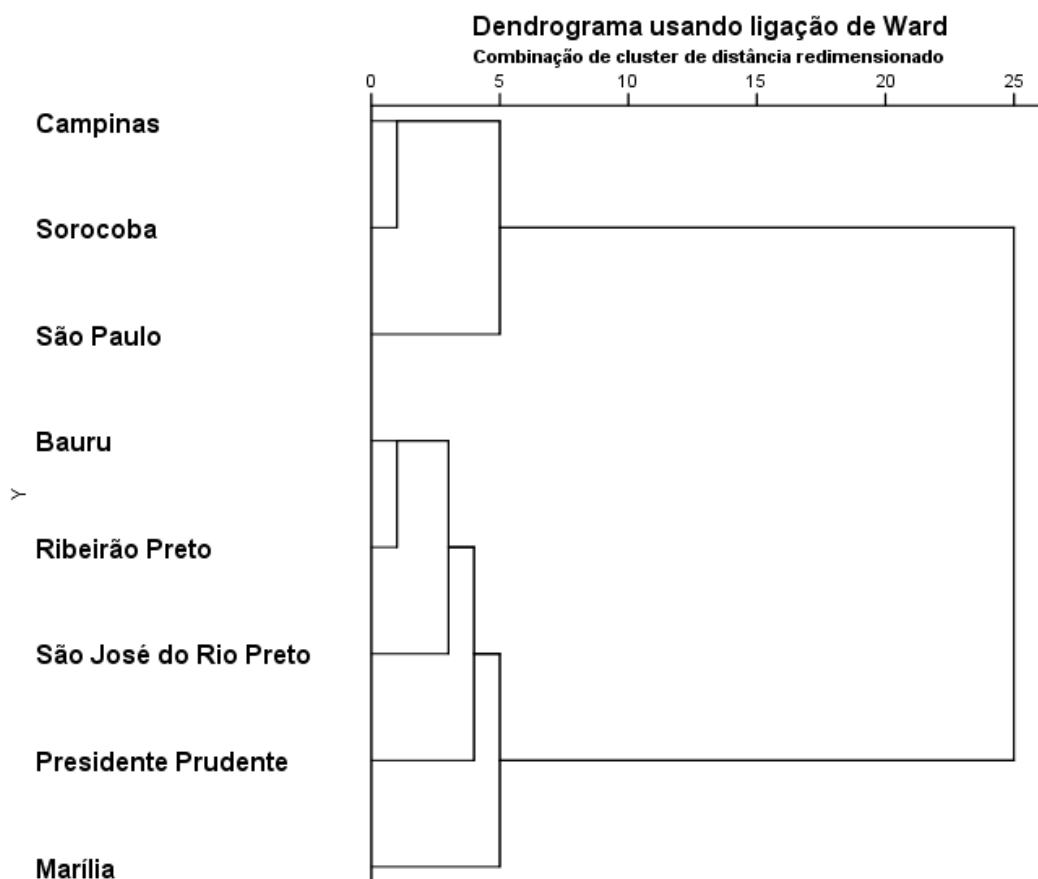


Figura 3. Dendrograma pelo método de Ward no ano de 2003.

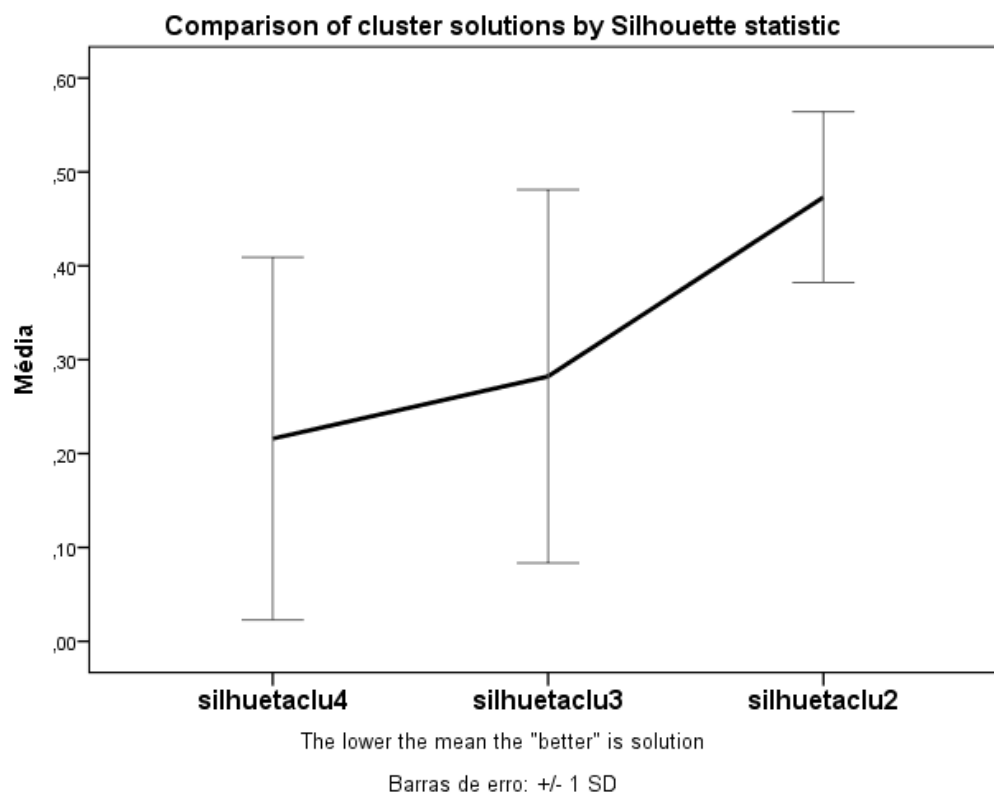
SILHUETA 2003: solução de 2 a 4 grupos.

Figura 4. Gráfico do índice de silhueta no ano de 2003.

A melhor solução são 2 grupos.

Nenhum valor de silhueta foi negativo para realocação de grupos.

BOX PLOT 2003

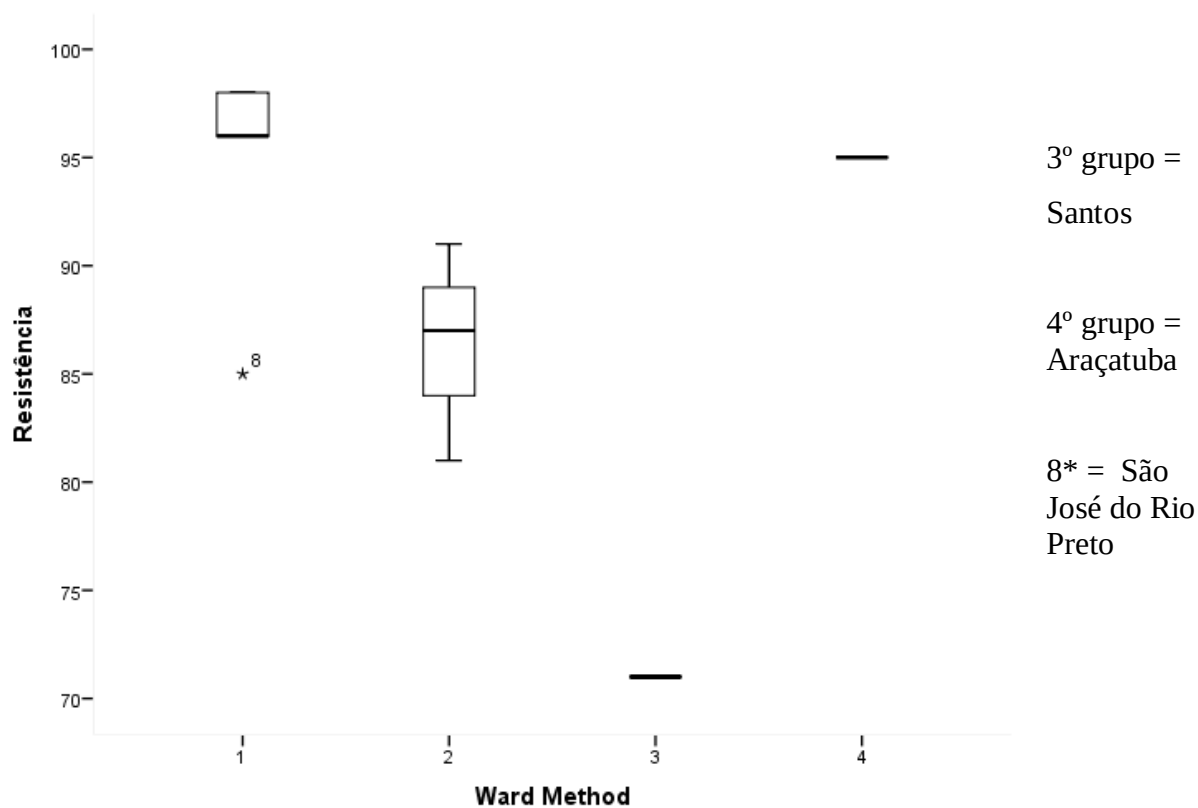


Figura 5. Gráfico box plot para a variável resistência no ano de 2003.

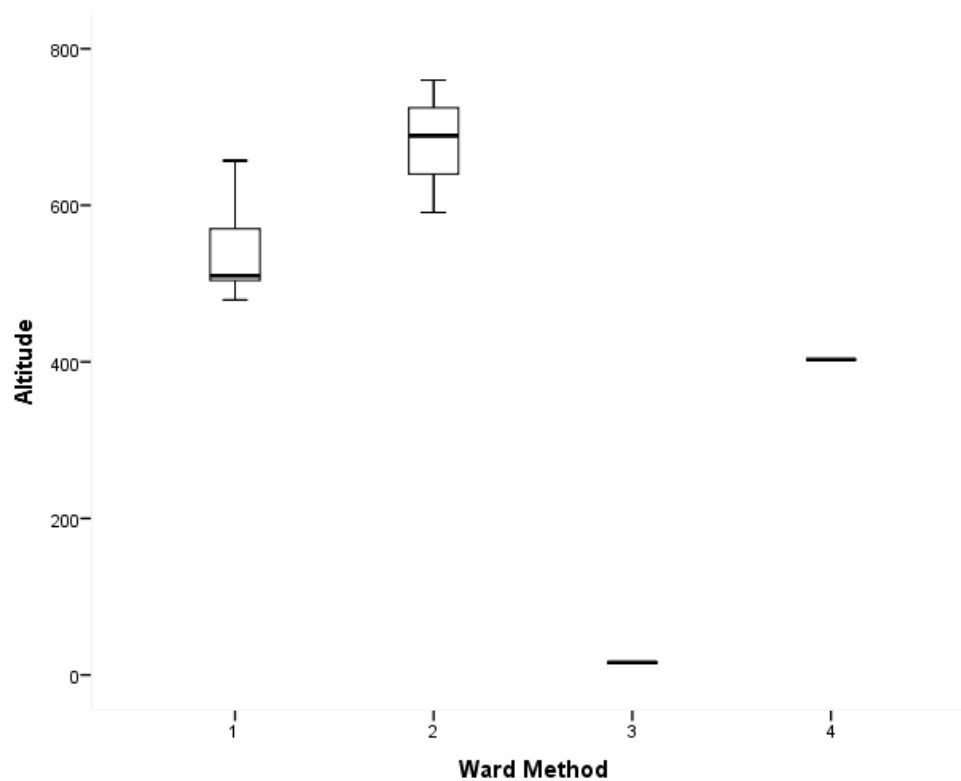


Figura 6. Gráfico box plot para a variável altitude no ano de 2003.

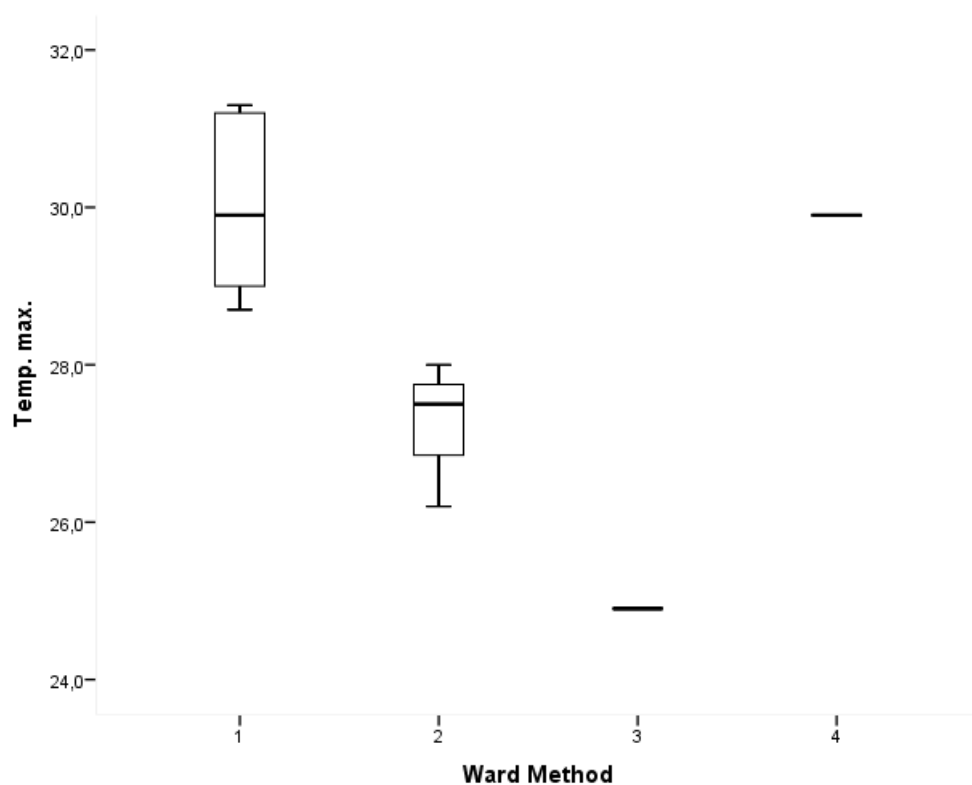


Figura 7. Gráfico box plot para a variável temperatura máxima no ano de 2003.

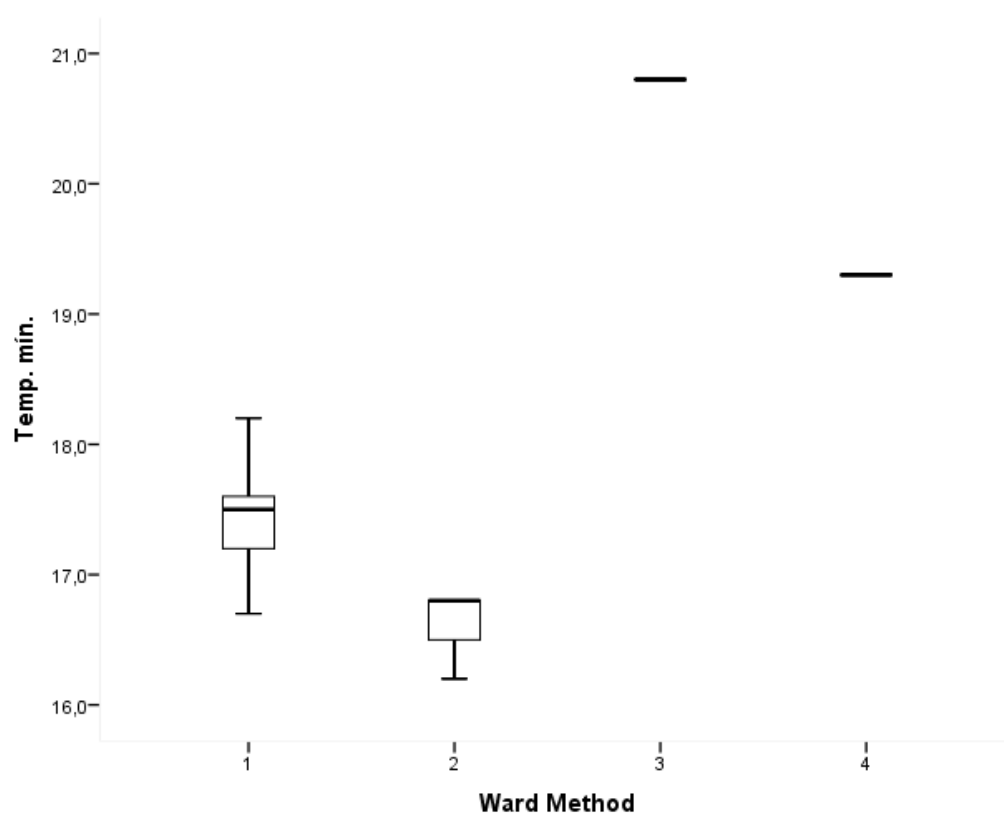


Figura 8. Gráfico box plot para a variável temperatura mínima no ano de 2003.

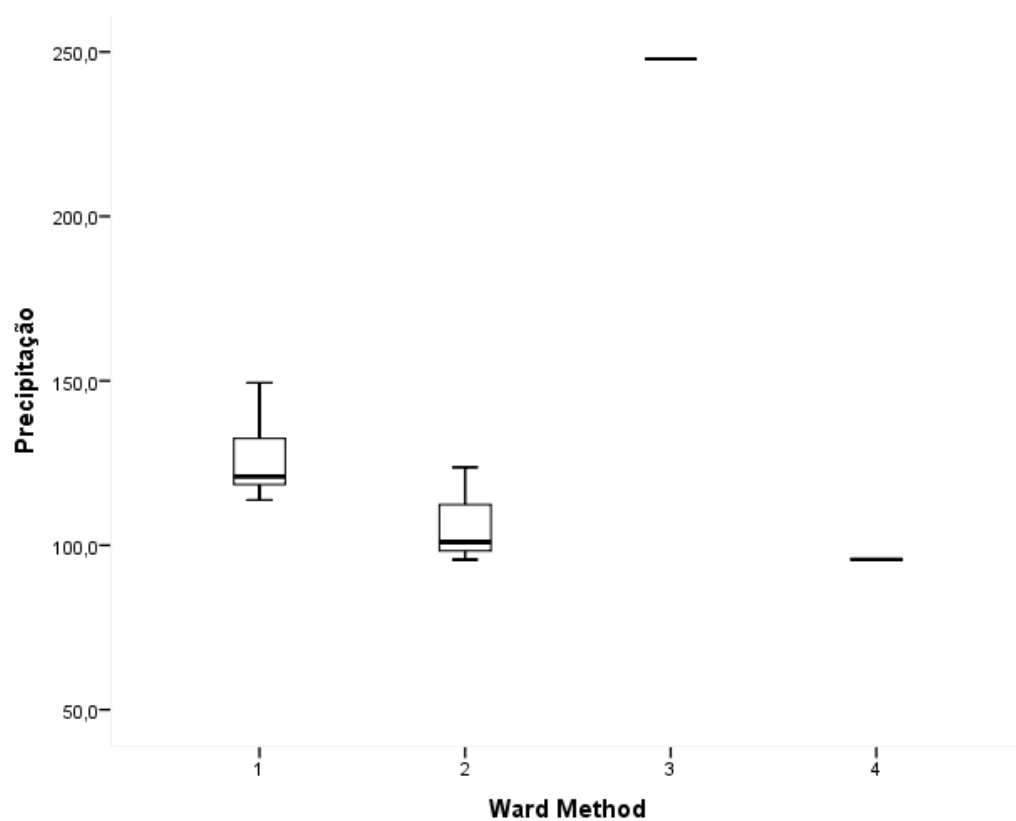


Figura 9. Gráfico box plot para a variável precipitação no ano de 2003.

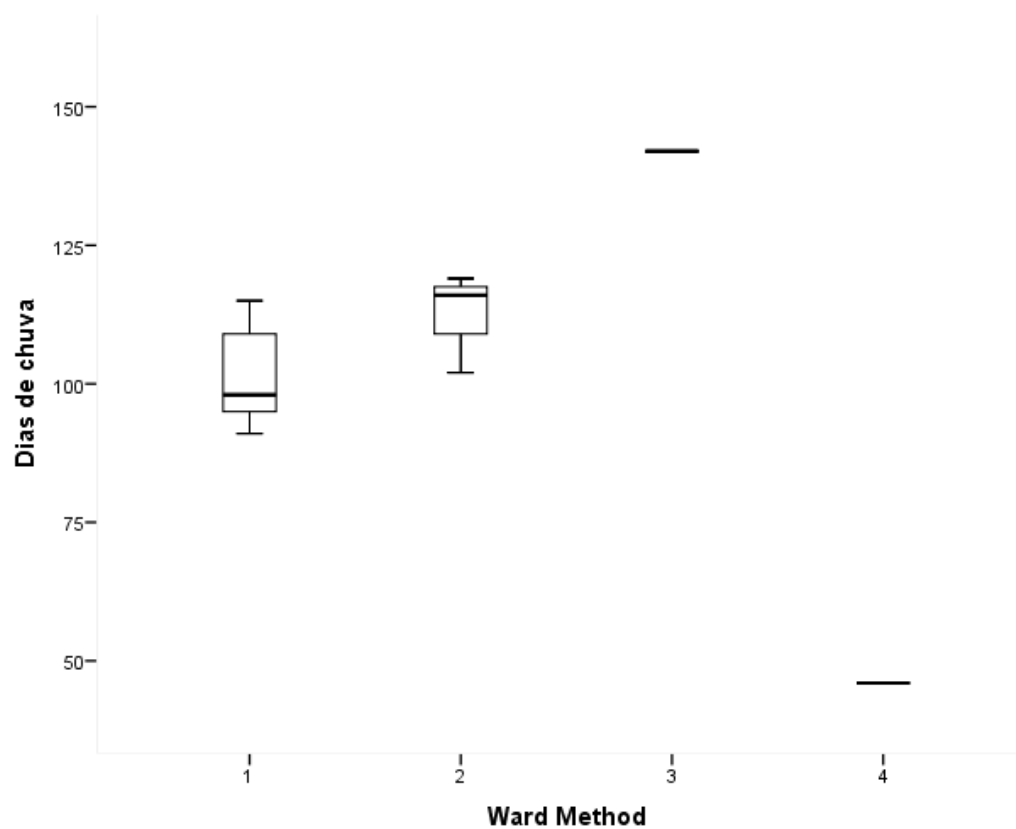


Figura 10. Gráfico box plot para a variável dias de chuva no ano de 2003.

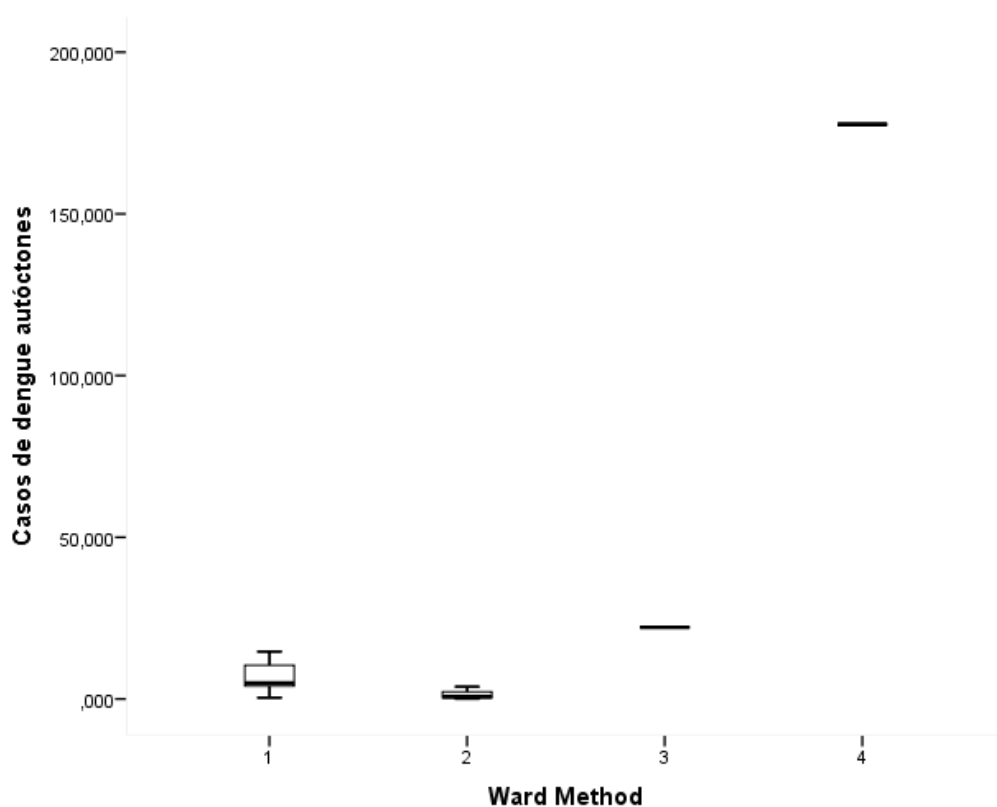
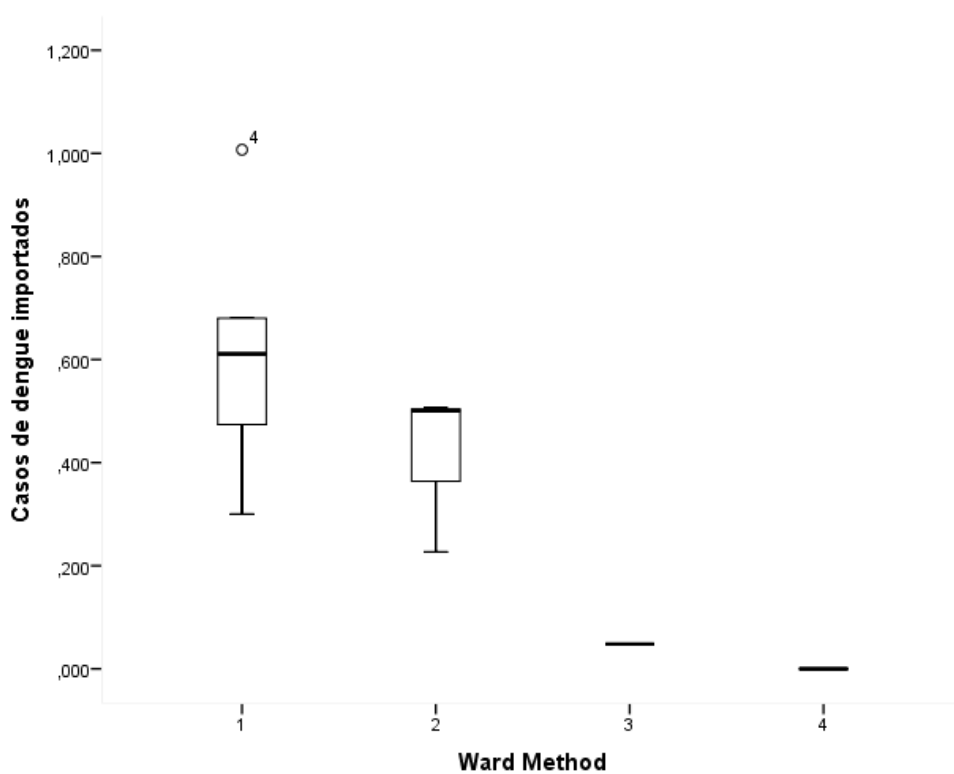


Figura 11. Gráfico box plot para a variável casos de dengue autóctones no ano de 2003.



° 4 = Marília

Figura 12. Gráfico box plot para a variável casos de dengue importados no ano de 2003.

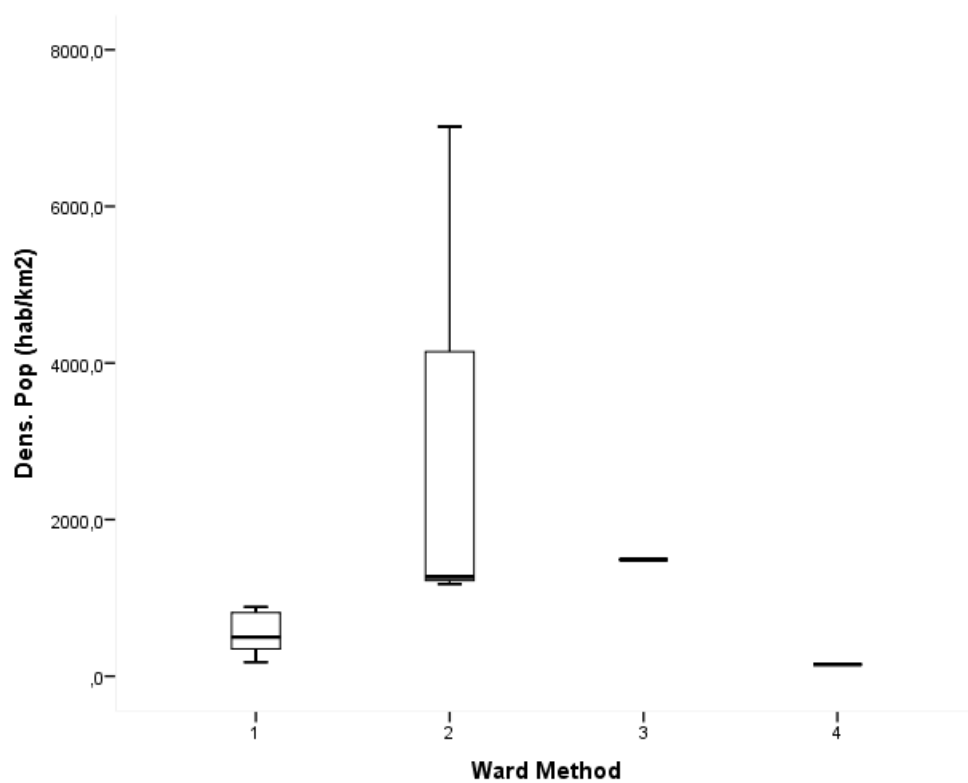


Figura 13. Gráfico box plot para a variável densidade populacional no ano de 2003.

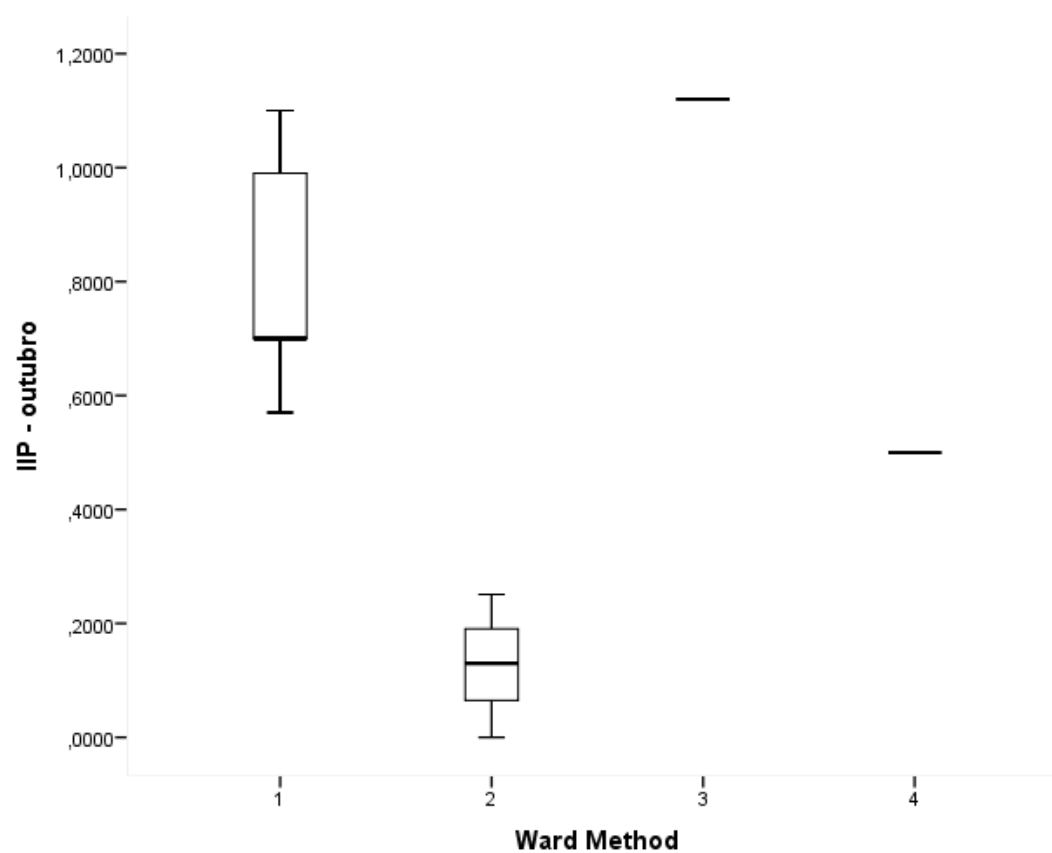


Figura 14. Gráfico box plot para a variável Índice de Infestação Predial de outubro em 2003.

Ano de 2004. Santos e São Paulo excluídos.

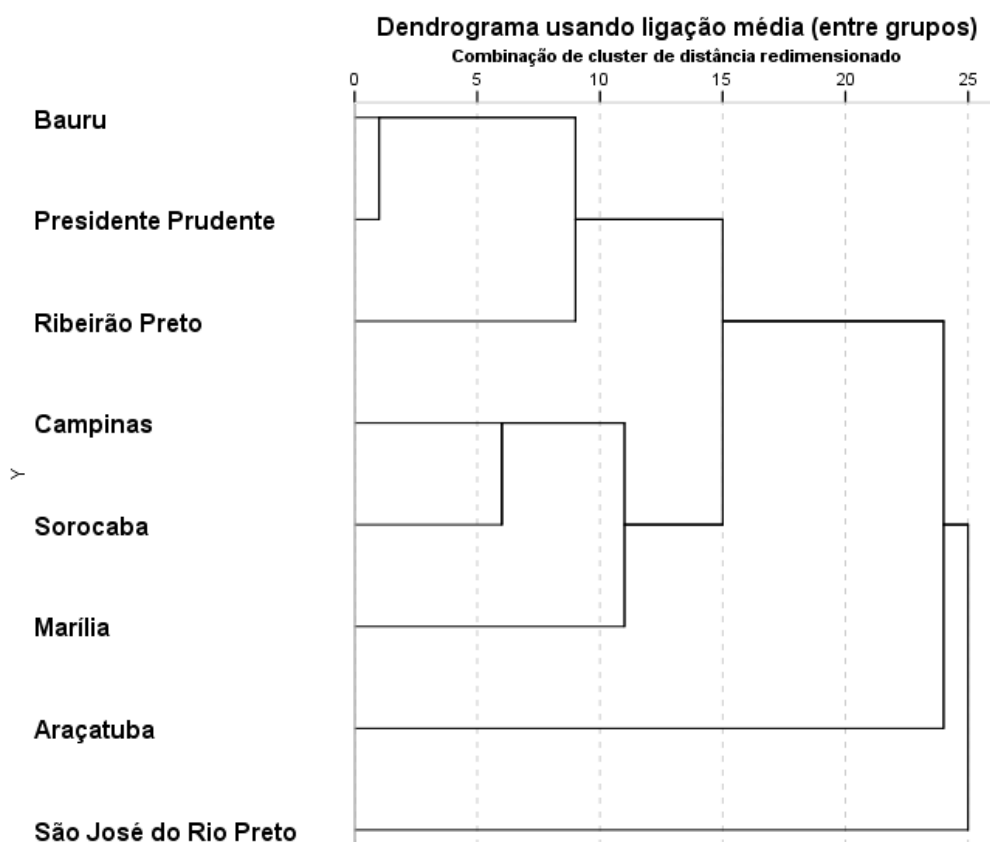


Figura 15. Dendrograma pelo método average linkage para o de 2004.

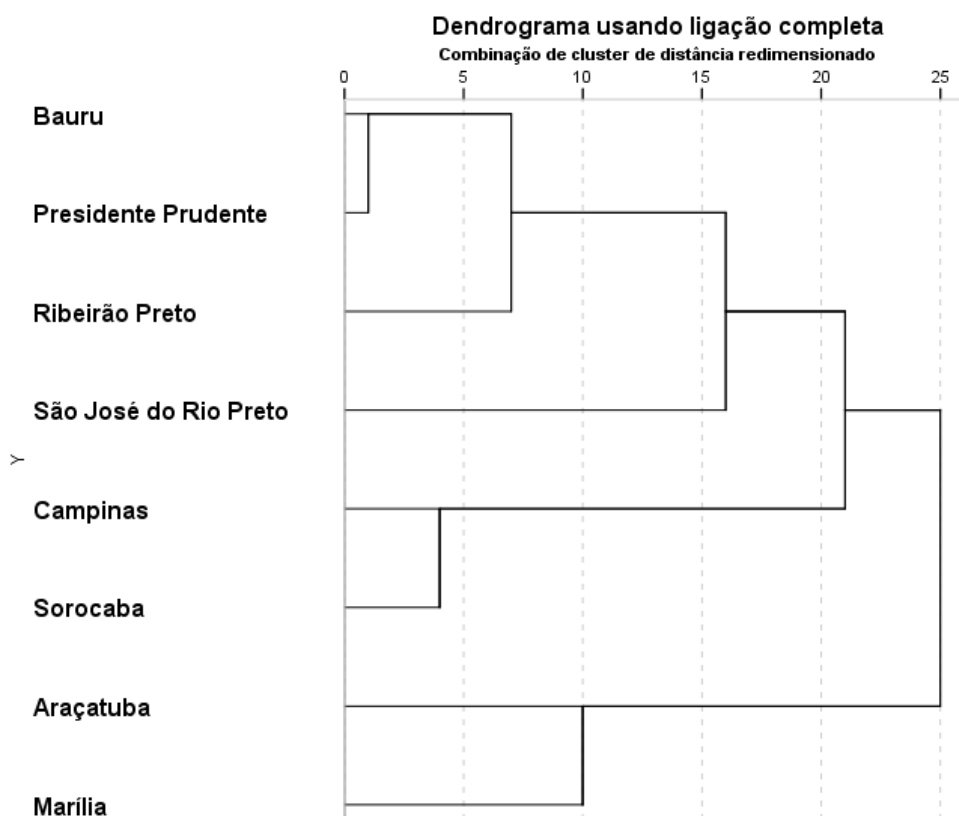


Figura 16. Dendrograma pelo método complete linkage para o de 2004.

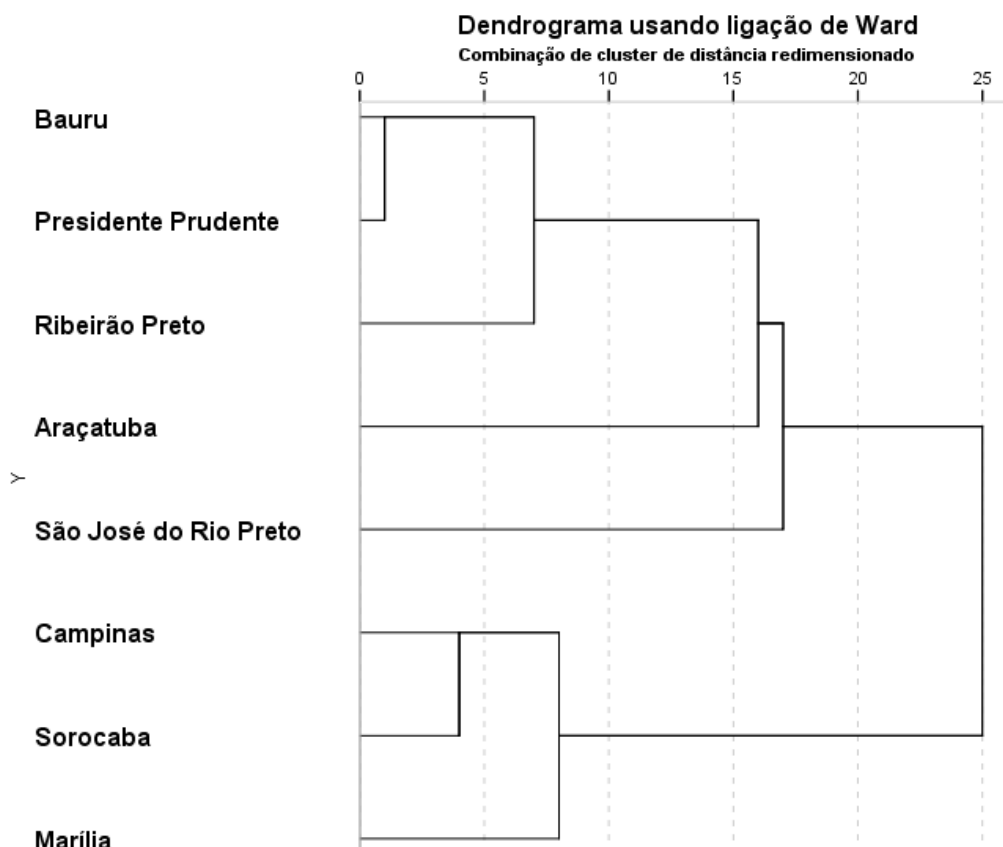


Figura 17. Dendrograma pelo método de Ward para o de 2004.

SILHUETA 2004: 2 A 4 GRUPOS

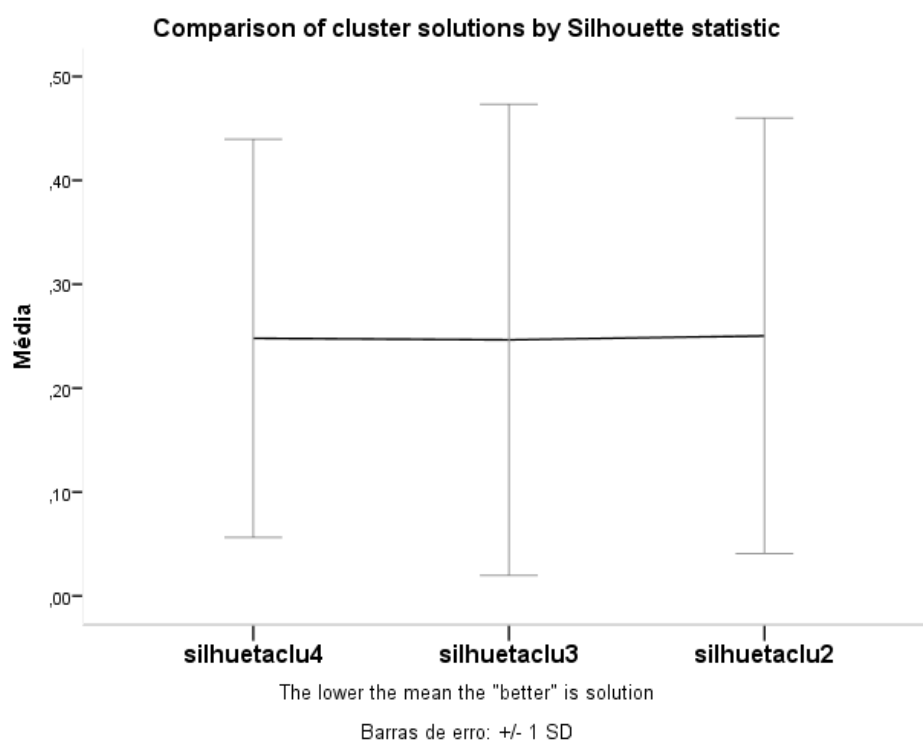


Figura 18. Gráfico do índice de Silhueta para o de 2004.

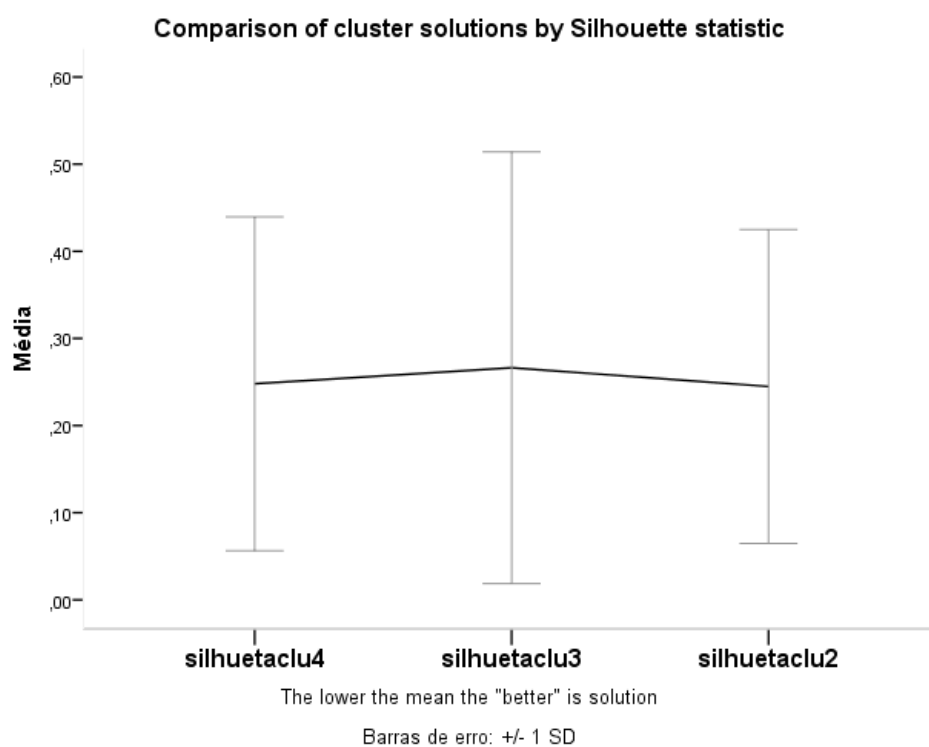


Figura 19. Gráfico do índice de Silhueta para o de 2004, após primeira realocação.

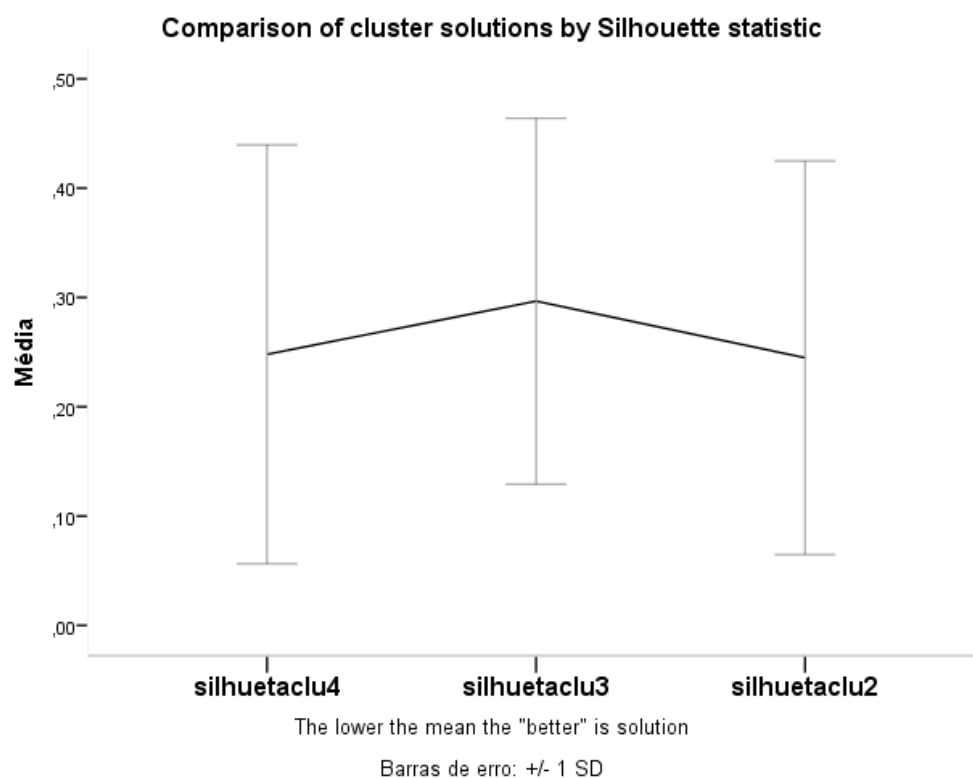


Figura 20. Gráfico do índice de Silhueta para o de 2004, após segunda realocação.

A melhor solução no índice silhueta para 2004 é para 3 grupos.

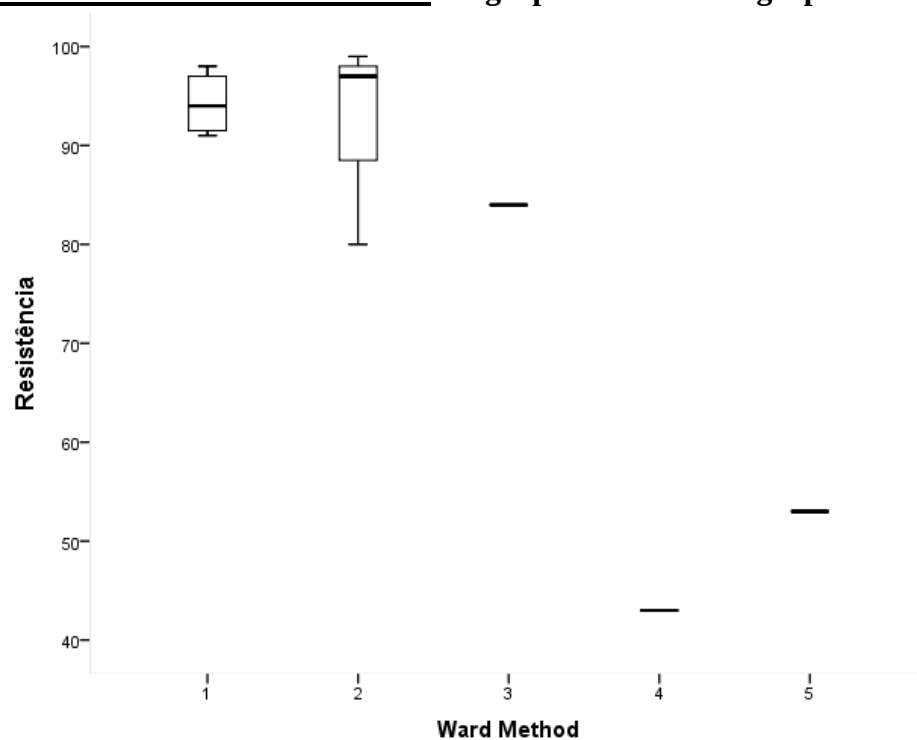
ANÁLISE DE BOX PLOT 2004: 4º grupo = Santos e 5º grupo = São Paulo

Figura 21. Gráfico box plot para a variável resistência no ano de 2004.

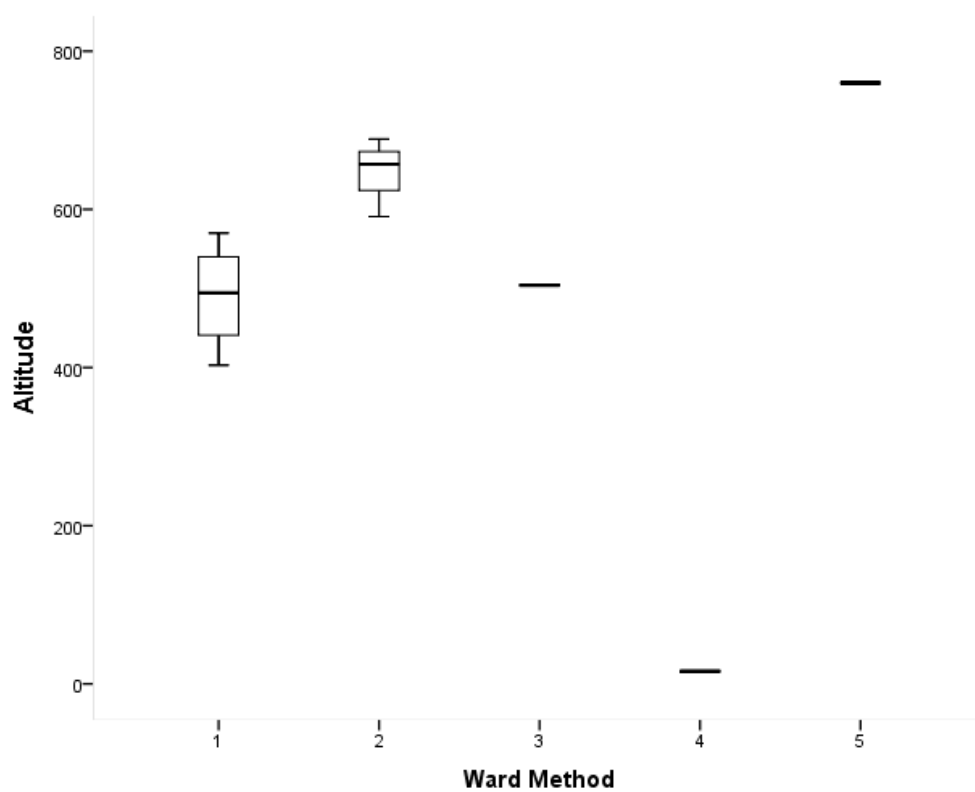


Figura 22. Gráfico box plot para a variável altitude no ano de 2004.

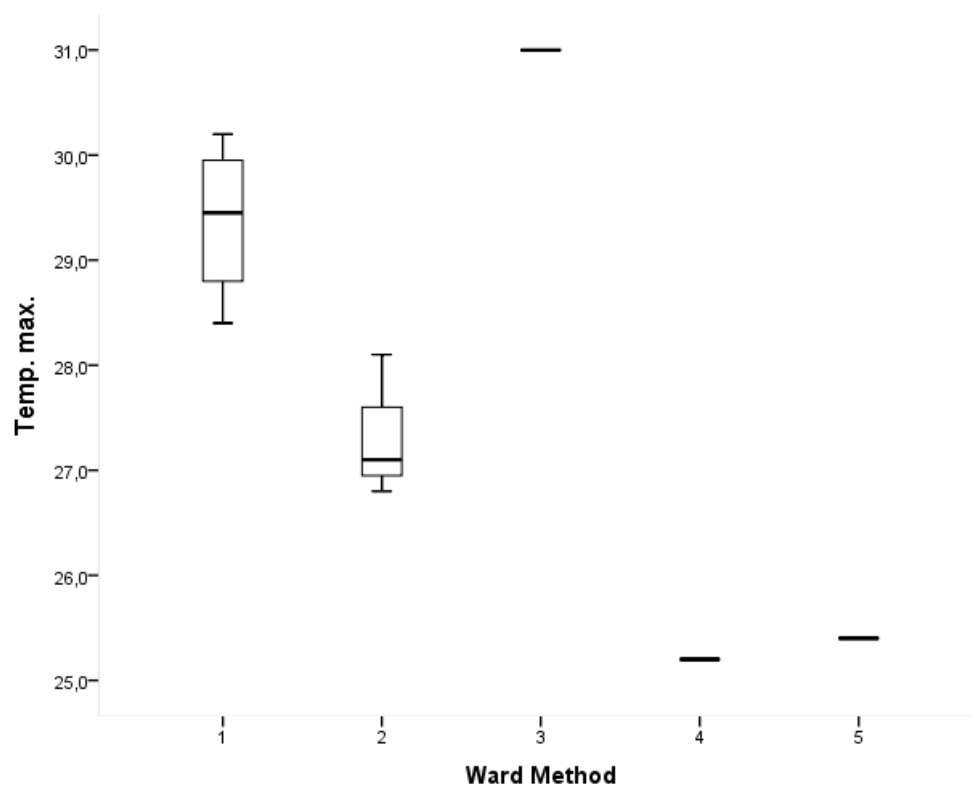


Figura 23. Gráfico box plot para a variável temperatura máxima no ano de 2004.

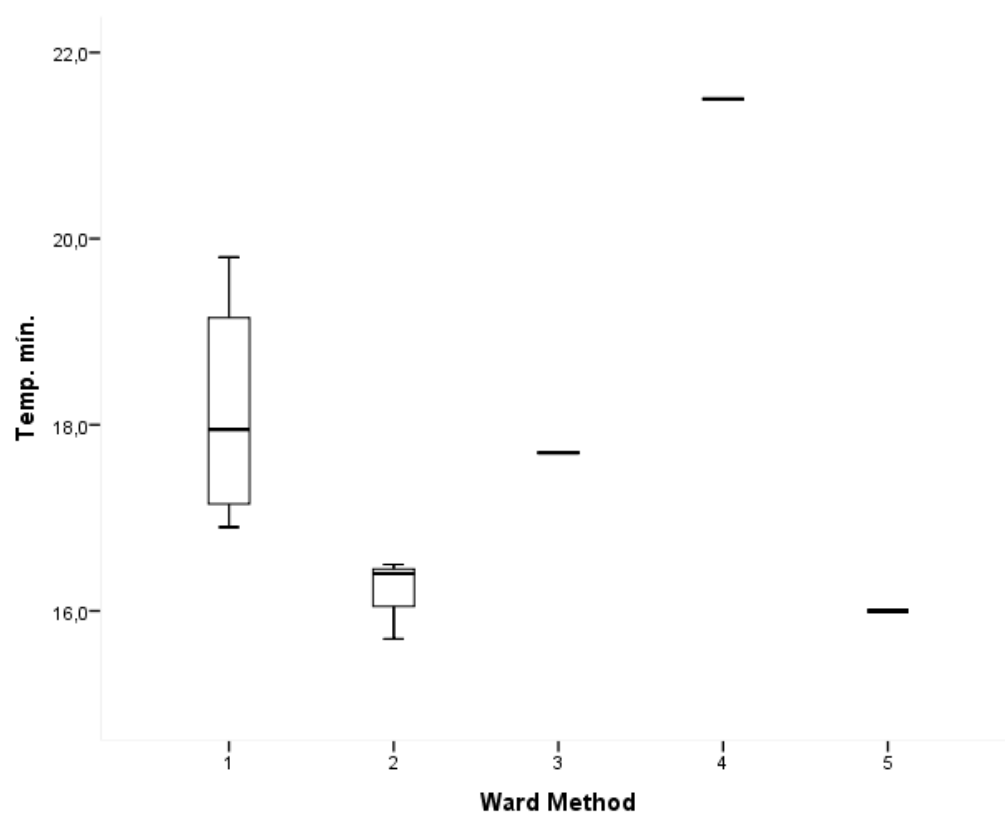


Figura 24. Gráfico box plot para a variável temperatura mínima no ano de 2004.

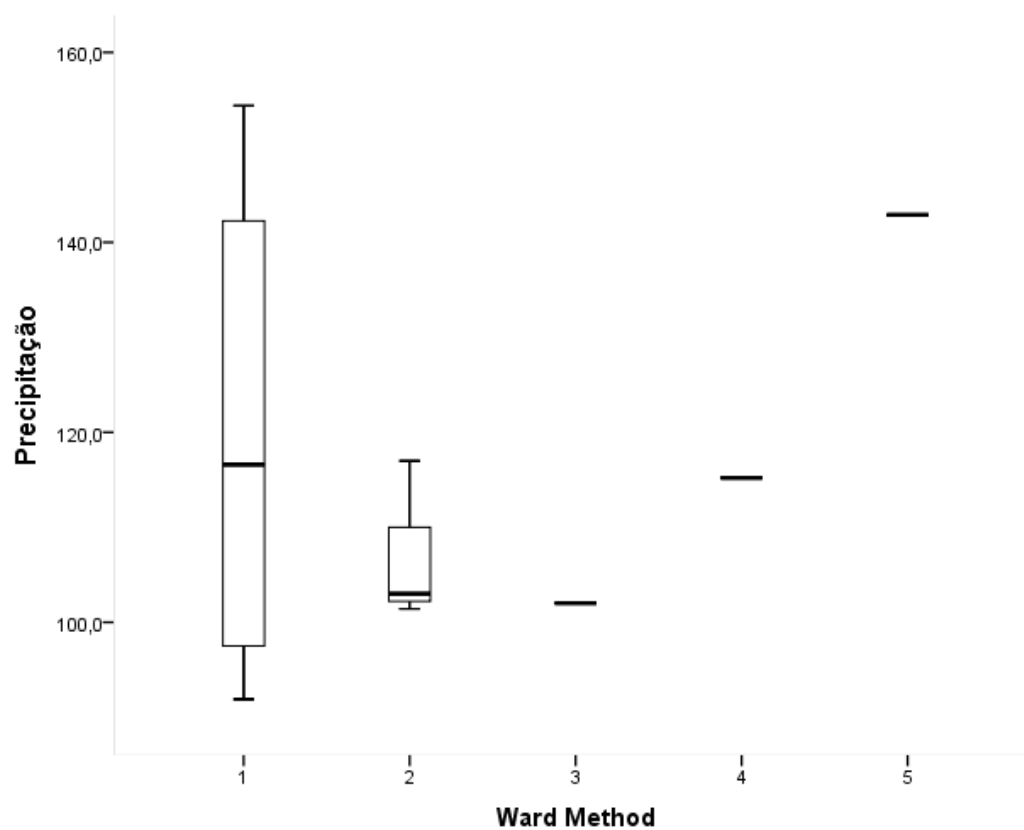


Figura 25. Gráfico box plot para a variável precipitação no ano de 2004.

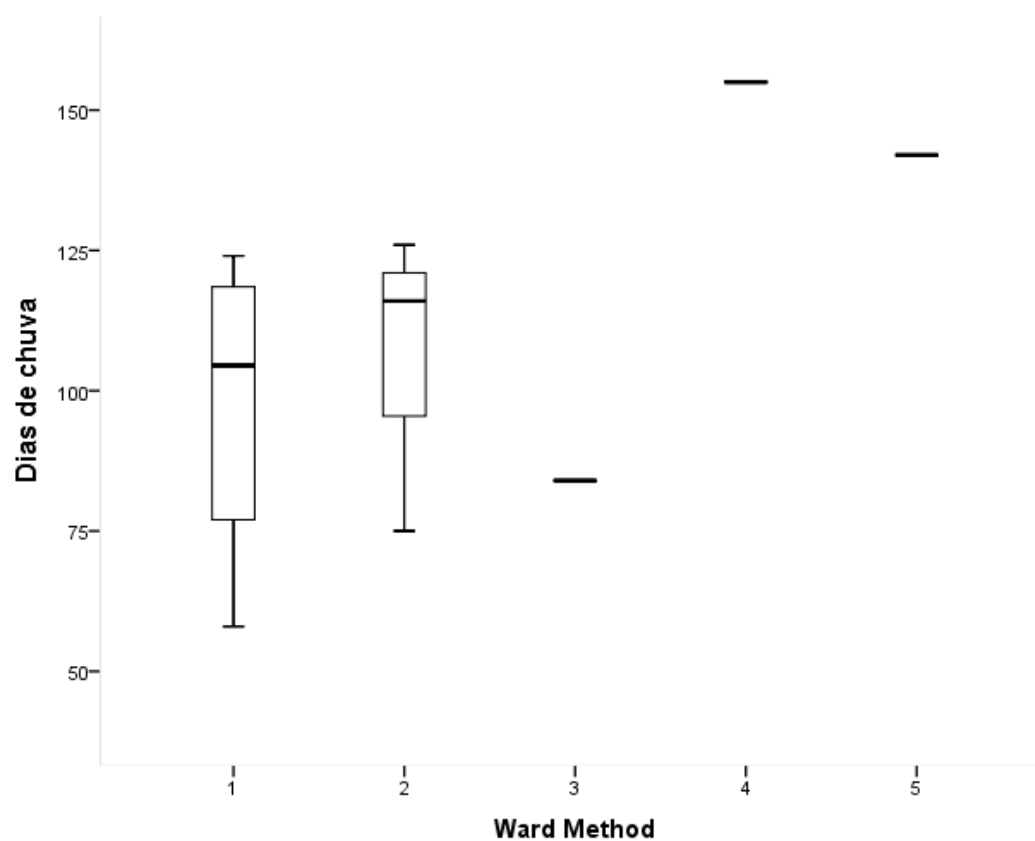


Figura 26. Gráfico box plot para a variável dias de chuva no ano de 2004.

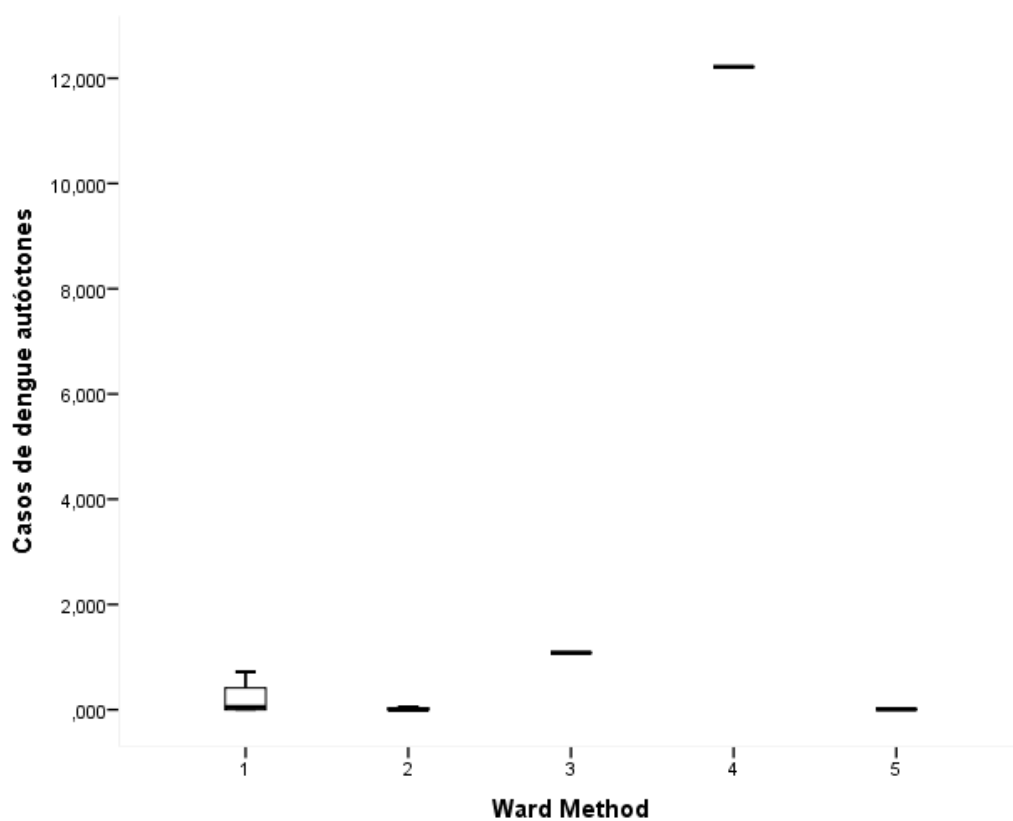


Figura 27. Gráfico box plot para a variável casos de dengue autóctones no ano de 2004.

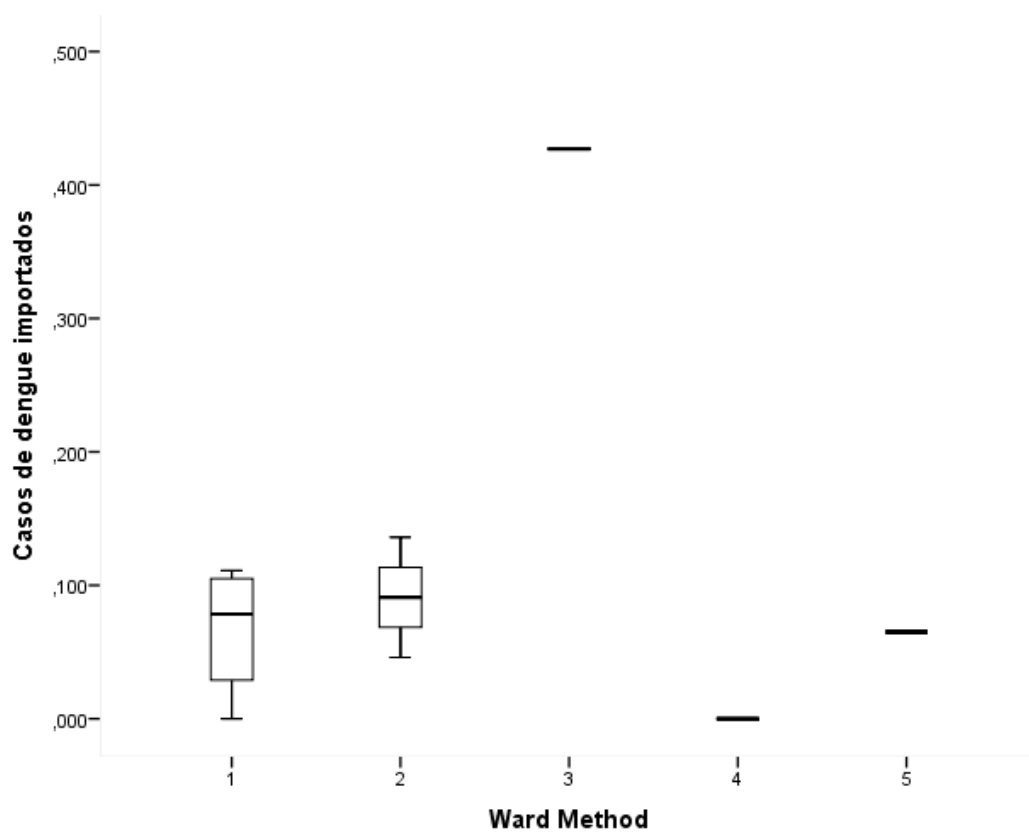


Figura 28. Gráfico box plot para a variável casos de dengue importados no ano de 2004.

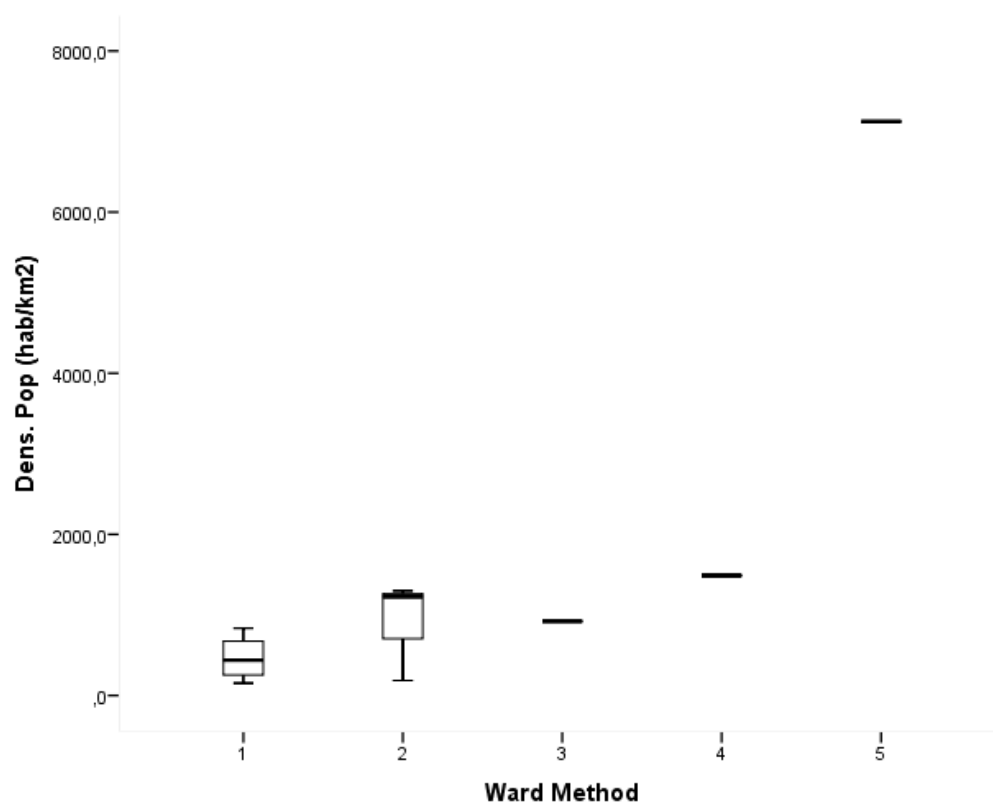


Figura 29. Gráfico box plot para a variável densidade populacional no ano de 2004.

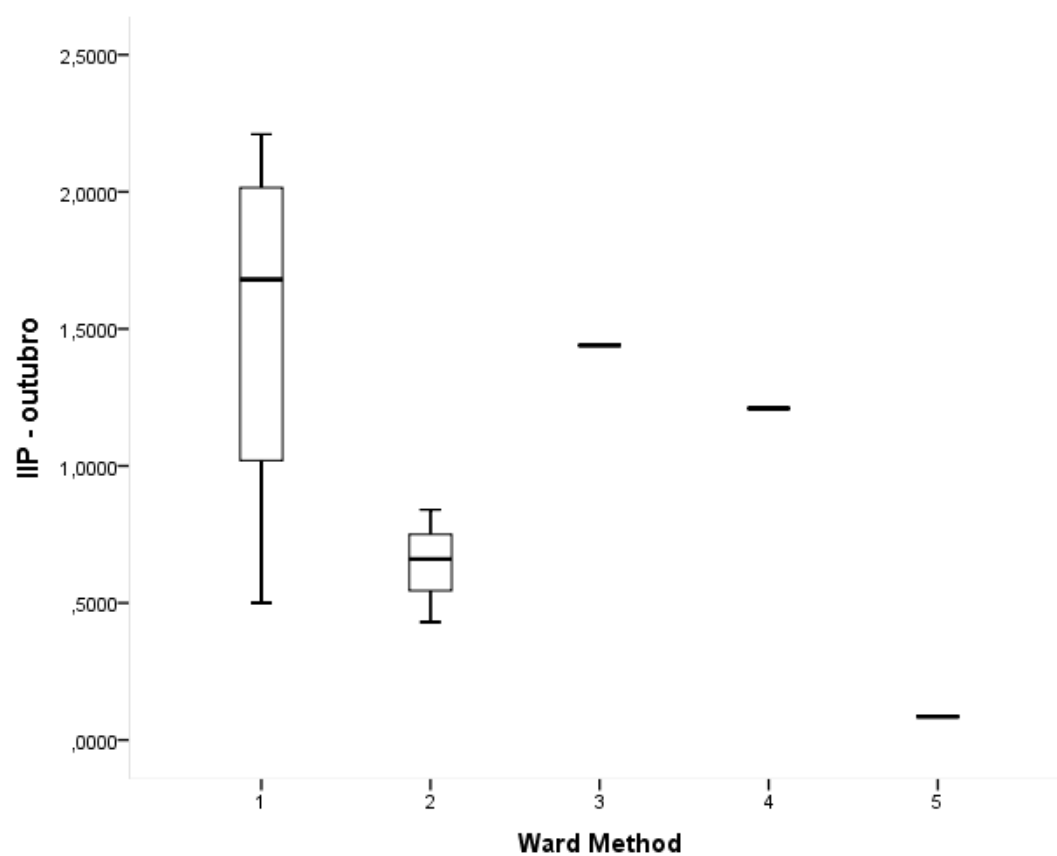


Figura 30. Gráfico box plot para a variável Índice de Infestação Predial de outubro em 2004.

Ano de 2005: Santos e Araçatuba excluídos.

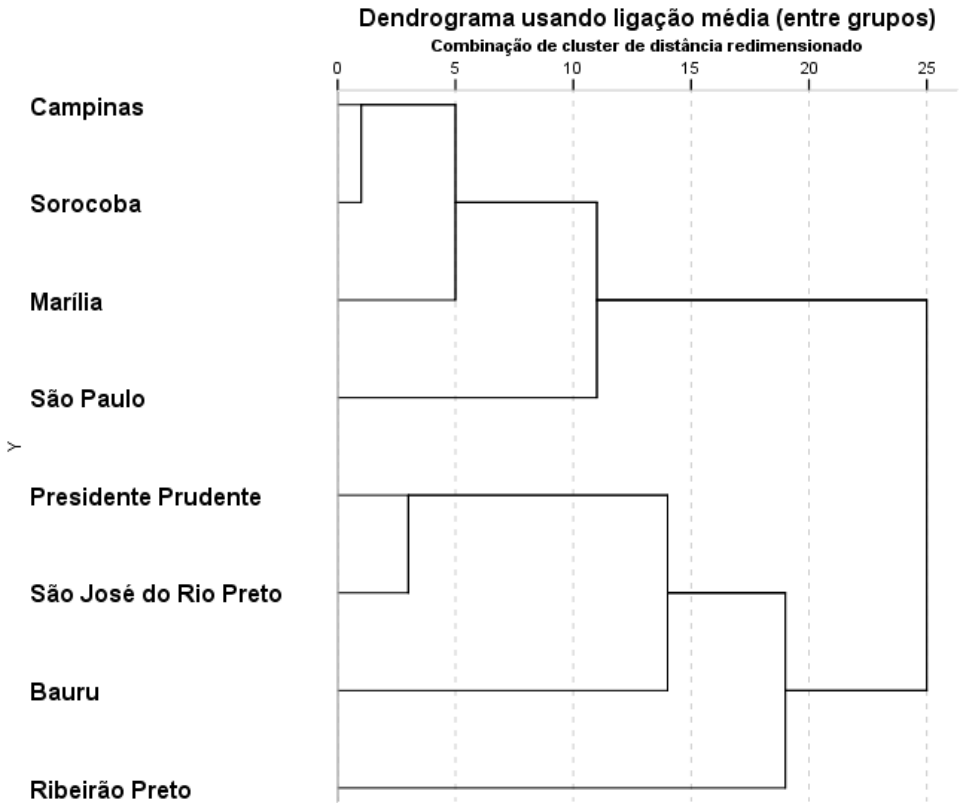


Figura 31. Dendrograma do método average linkage para o ano de 2005.

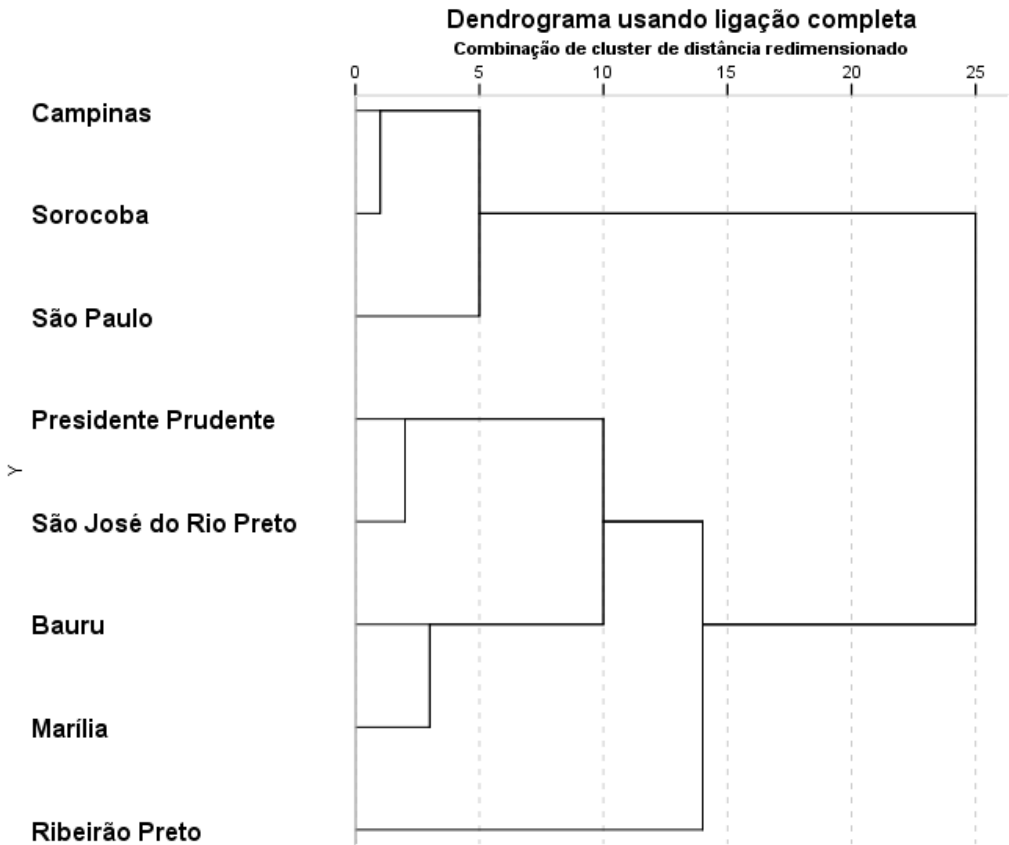


Figura 32. Dendrograma do método complete linkage para o ano de 2005.

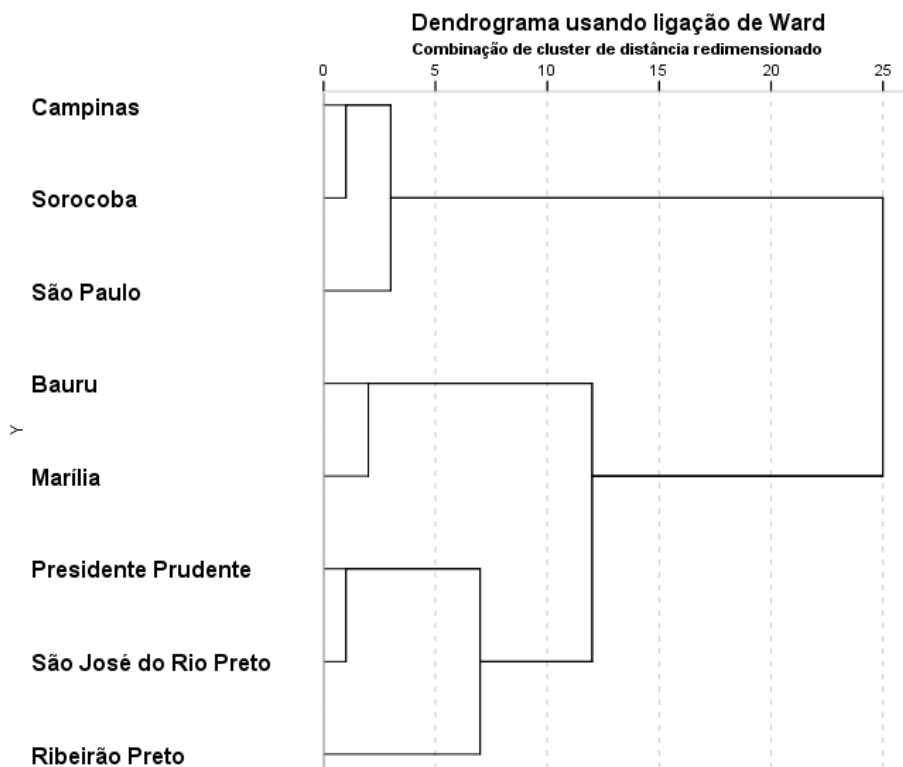


Figura 33. Dendrograma do método average linkage para o ano de 2005.

SILHUETA 2005: 2 A 4 GRUPOS

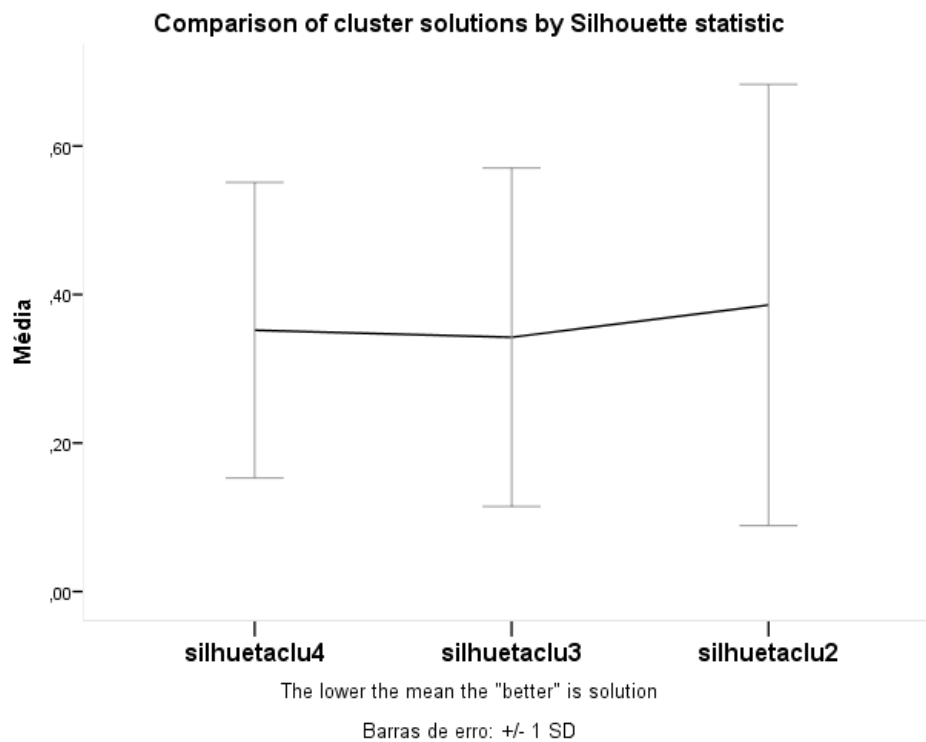


Figura 34. Dendrograma do método average linkage para o ano de 2005.

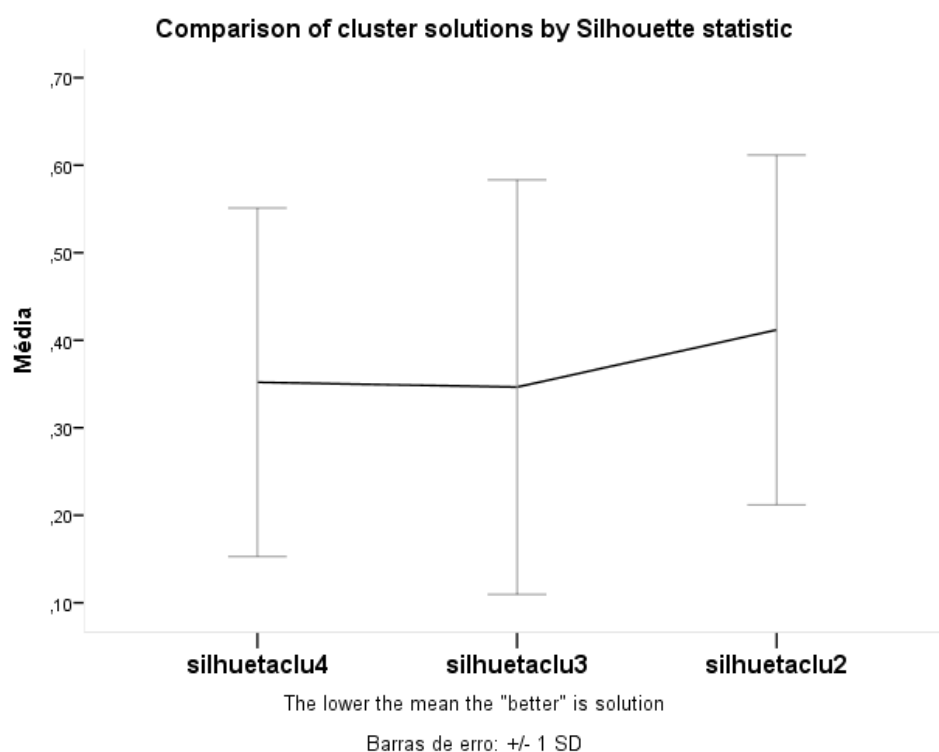


Figura 35. Gráfico do índice de Silhueta para o de 2005, após realocação.

O melhor número de grupos determinado pelo índice de silhueta foi para 2 grupos, seguido por 4 grupos. As três opções foram muito próximas.

ANÁLISE DE BOX PLOT 2005: para 2 grupos

3º grupo = Santos, 4º grupo = Araçatuba

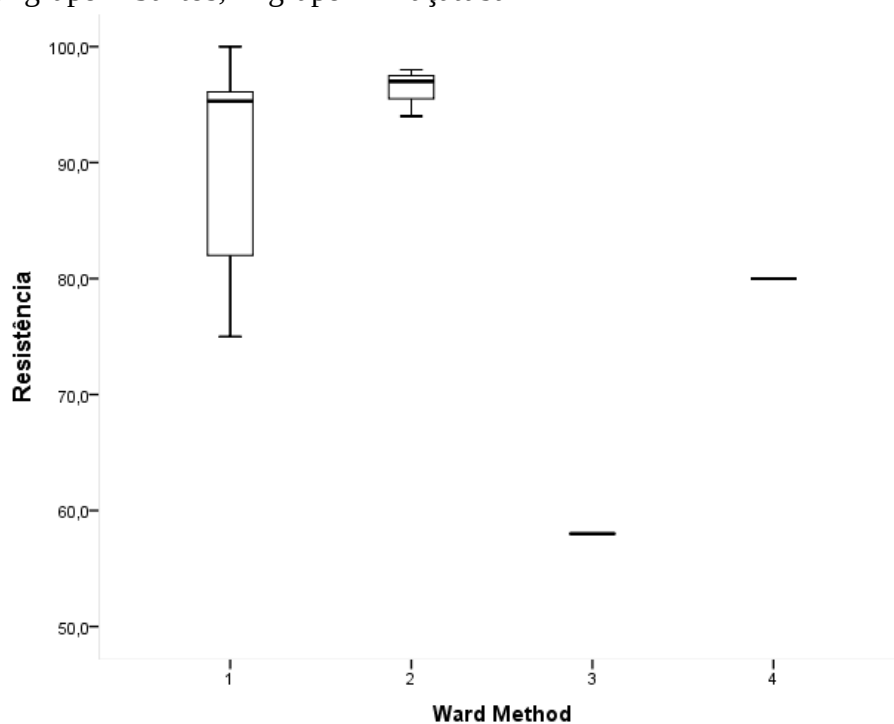


Figura 36. Gráfico box plot para a variável resistência no ano de 2005.

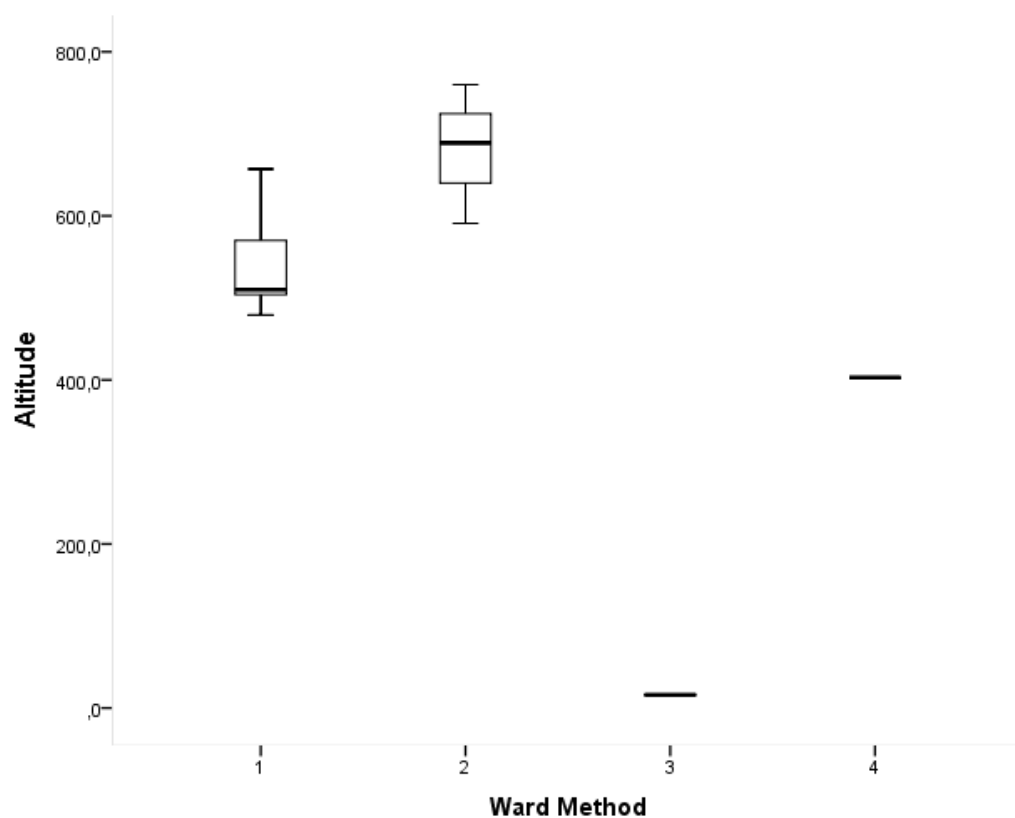


Figura 37. Gráfico box plot para a variável altitude no ano de 2005.

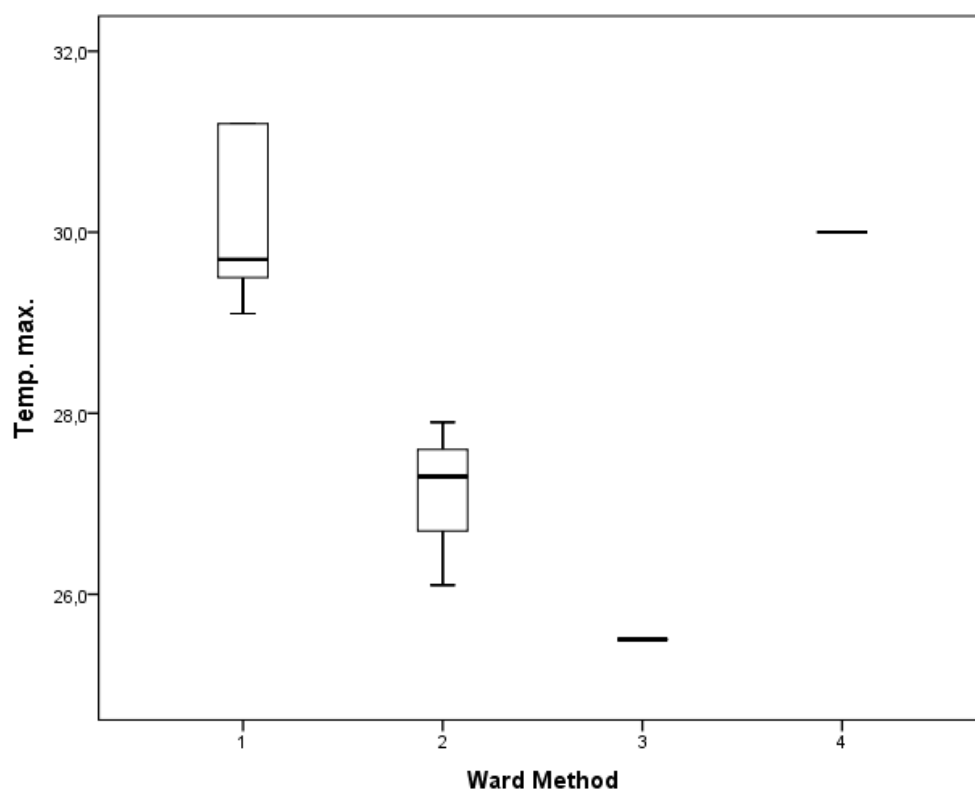


Figura 38. Gráfico box plot para a variável temperatura máxima no ano de 2005.

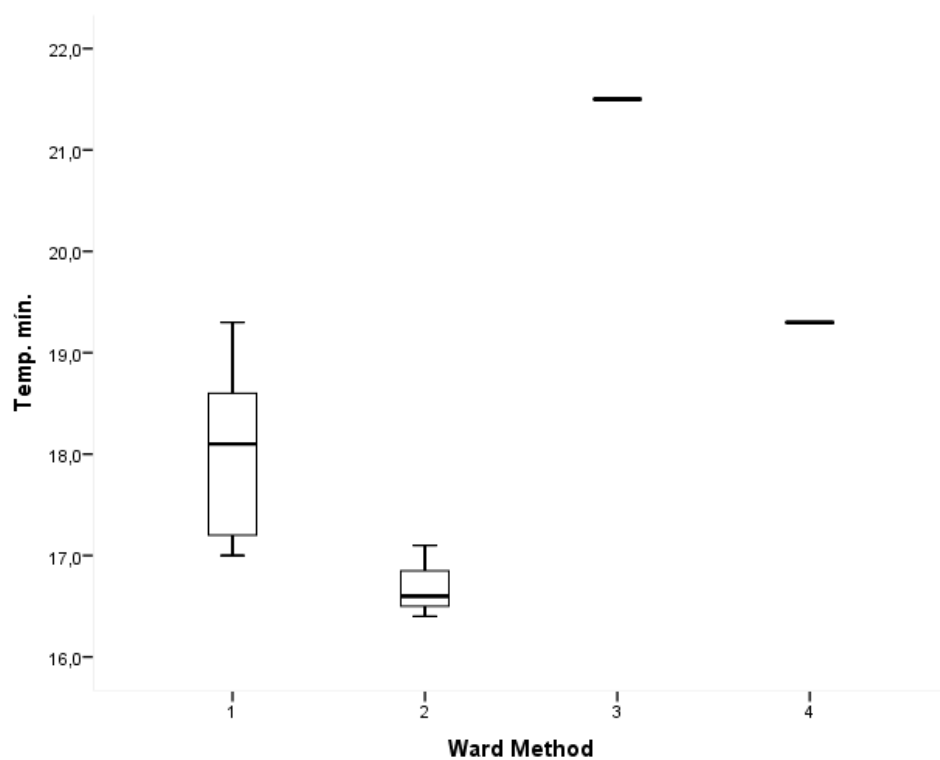


Figura 39. Gráfico box plot para a variável temperatura mínima no ano de 2005.

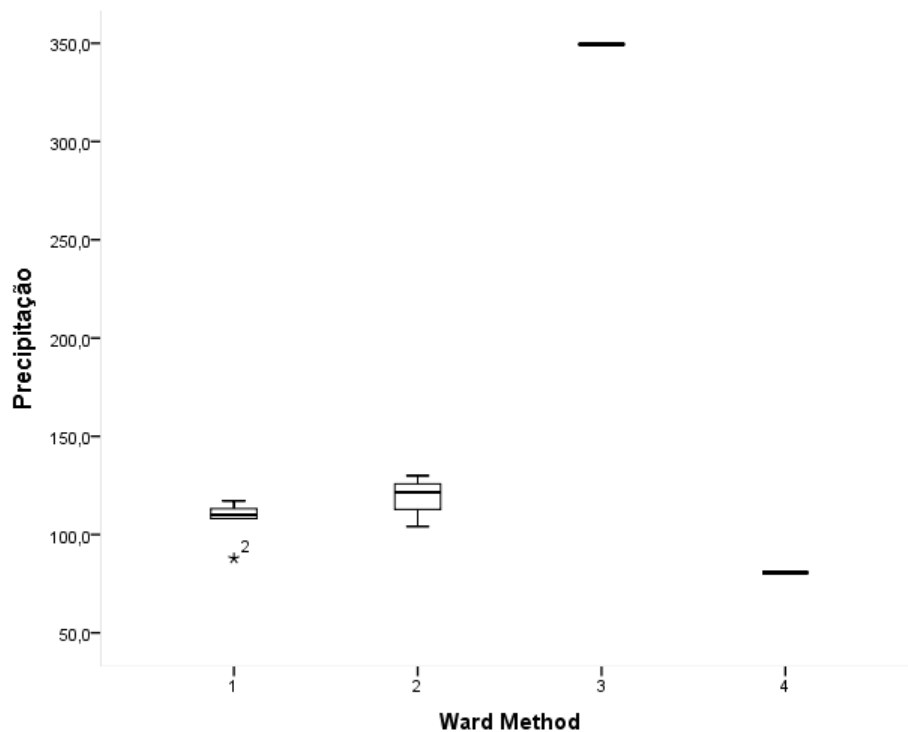


Figura 40. Gráfico box plot para a variável precipitação no ano de 2005.

2* = Bauru

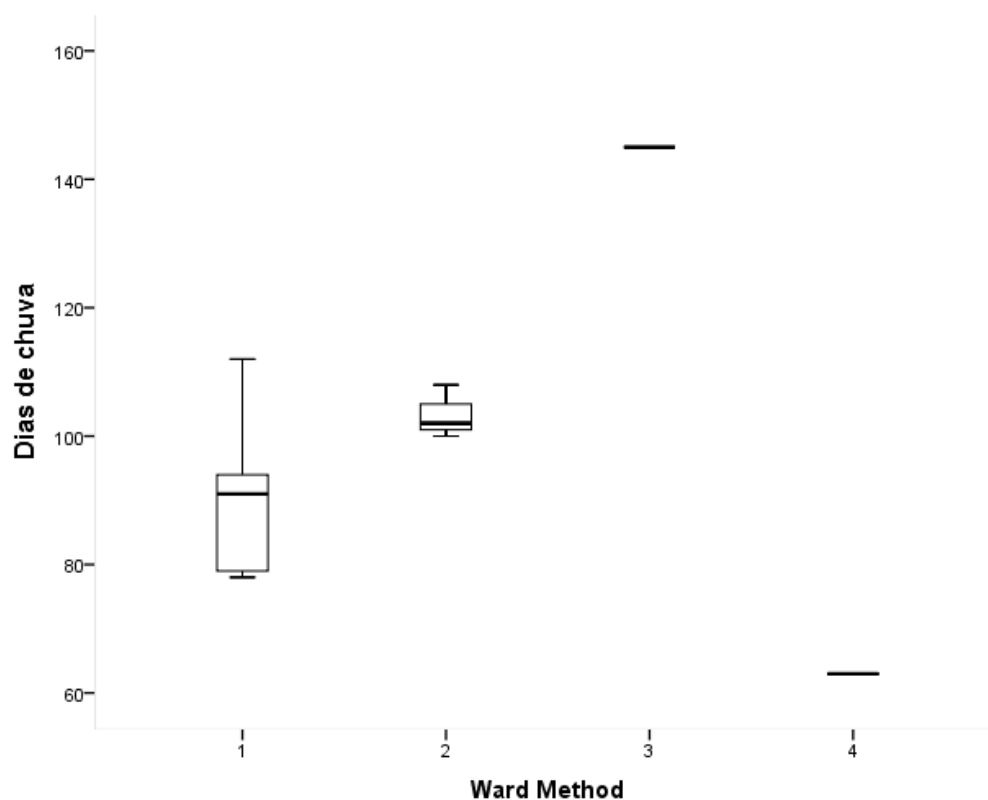


Figura 41. Gráfico box plot para a variável dias de chuva no ano de 2005.

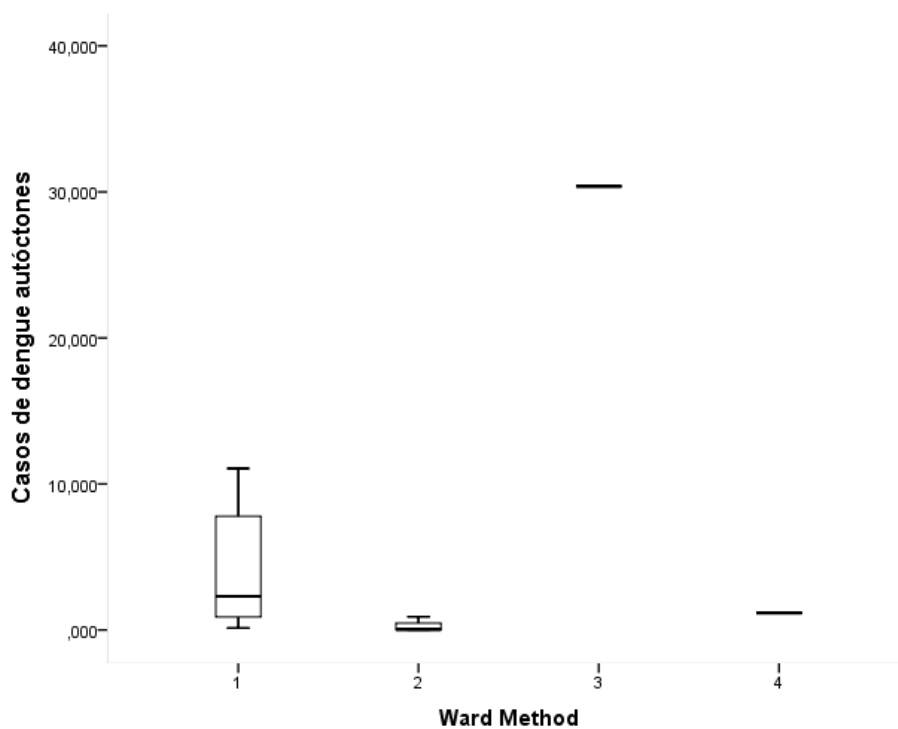


Figura 42. Gráfico box plot para a variável casos de dengue autóctones no ano de 2005.

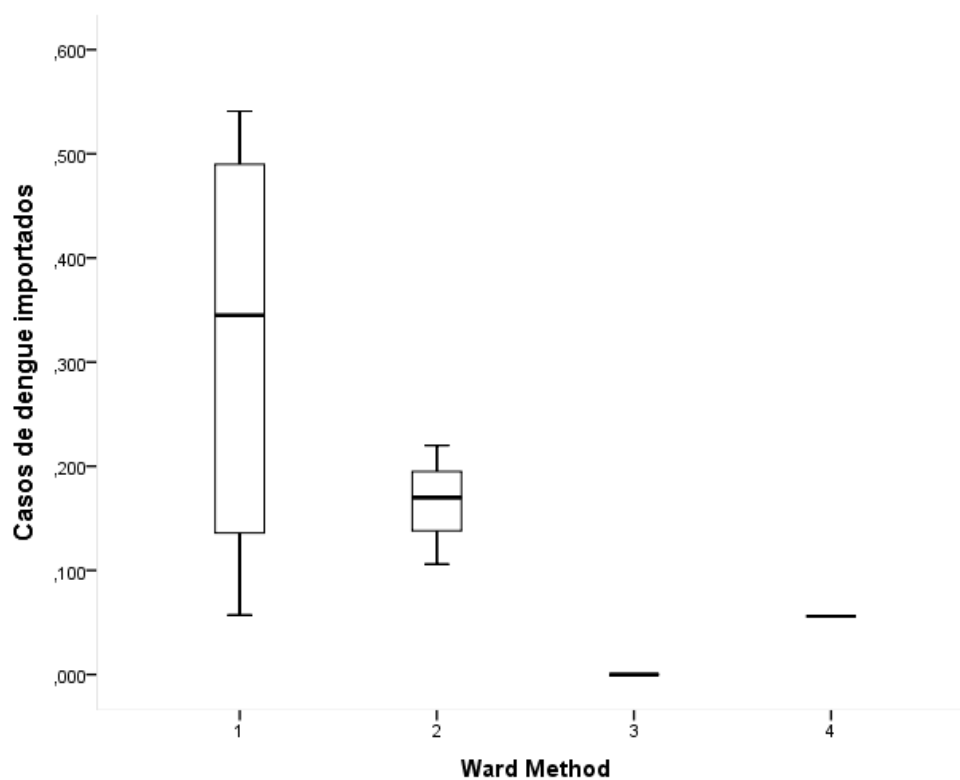


Figura 43. Gráfico box plot para a variável casos de dengue importados no ano de 2005.

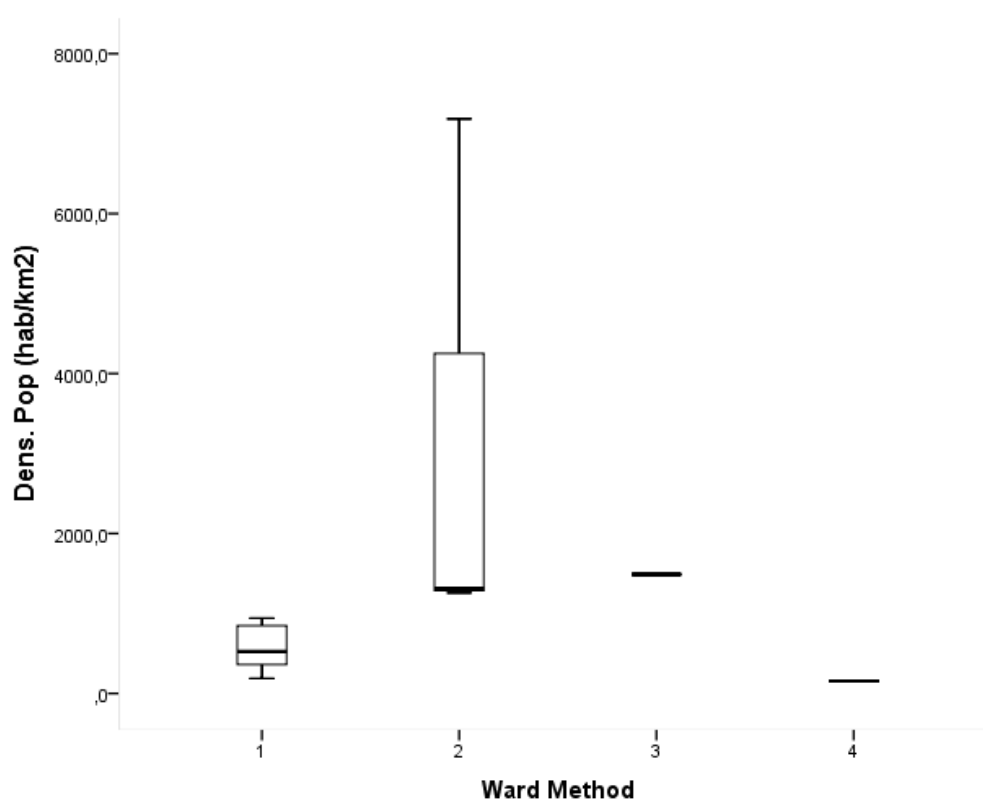


Figura 44. Gráfico box plot para a variável densidade populacional no ano de 2005.

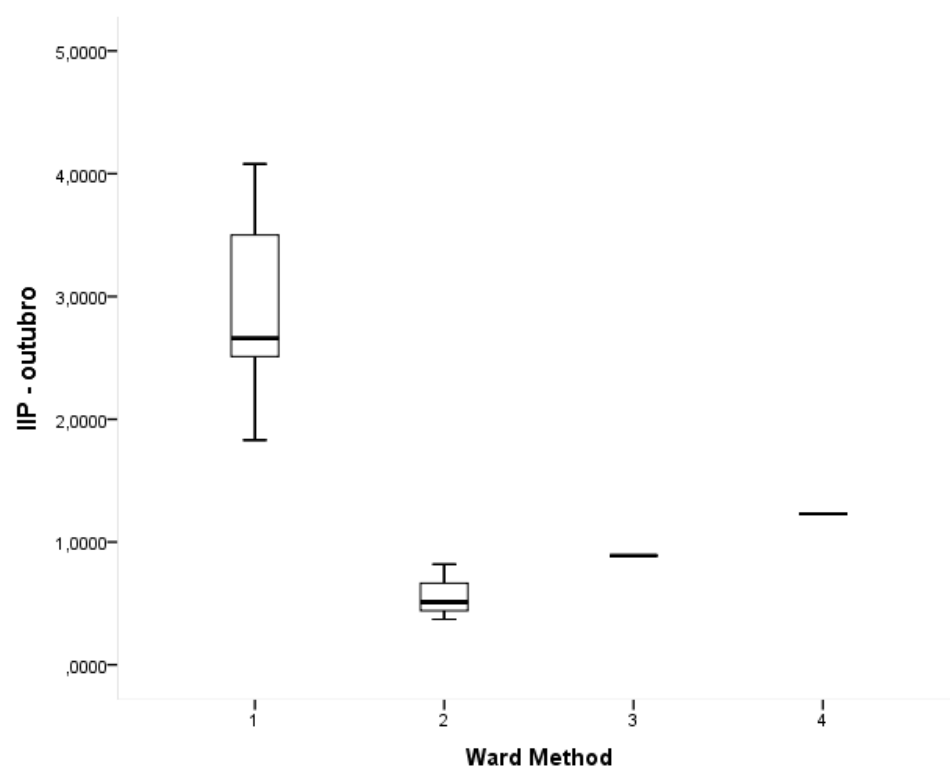


Figura 45. Gráfico box plot para a variável Índice de Infestação Predial de outubro em 2005.

Ano de 2006. Santos, Sorocaba e São Paulo excluídos.

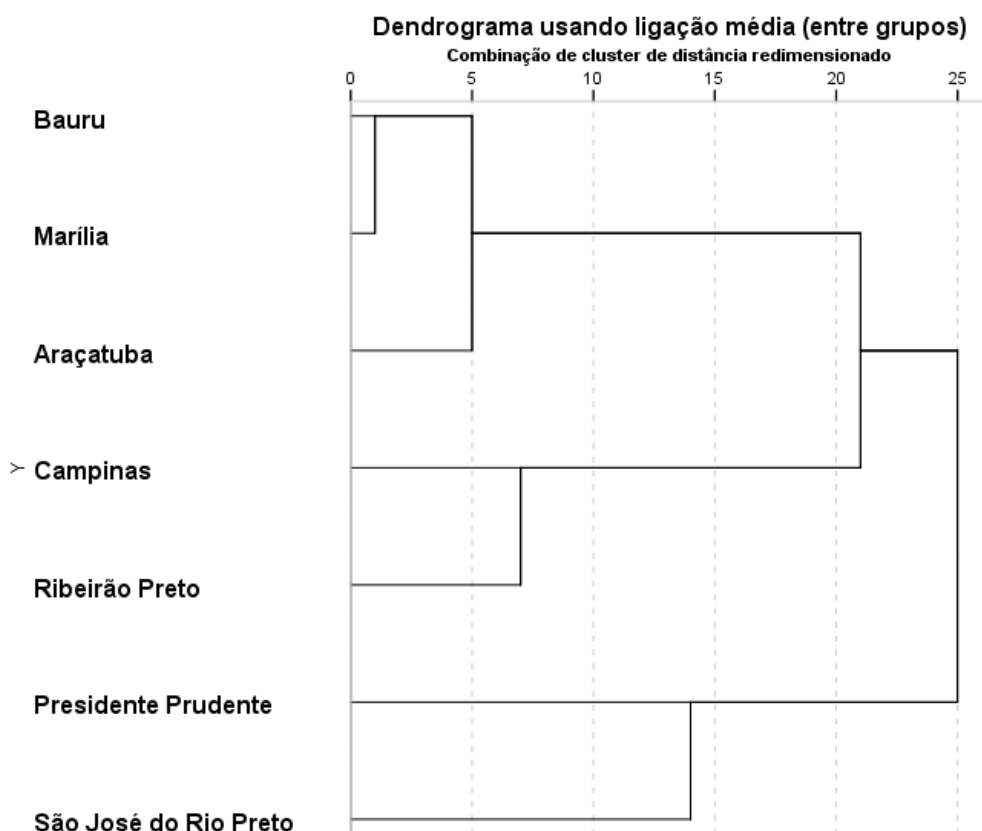


Figura 46. Dendrograma do método average linkage no ano de 2006.

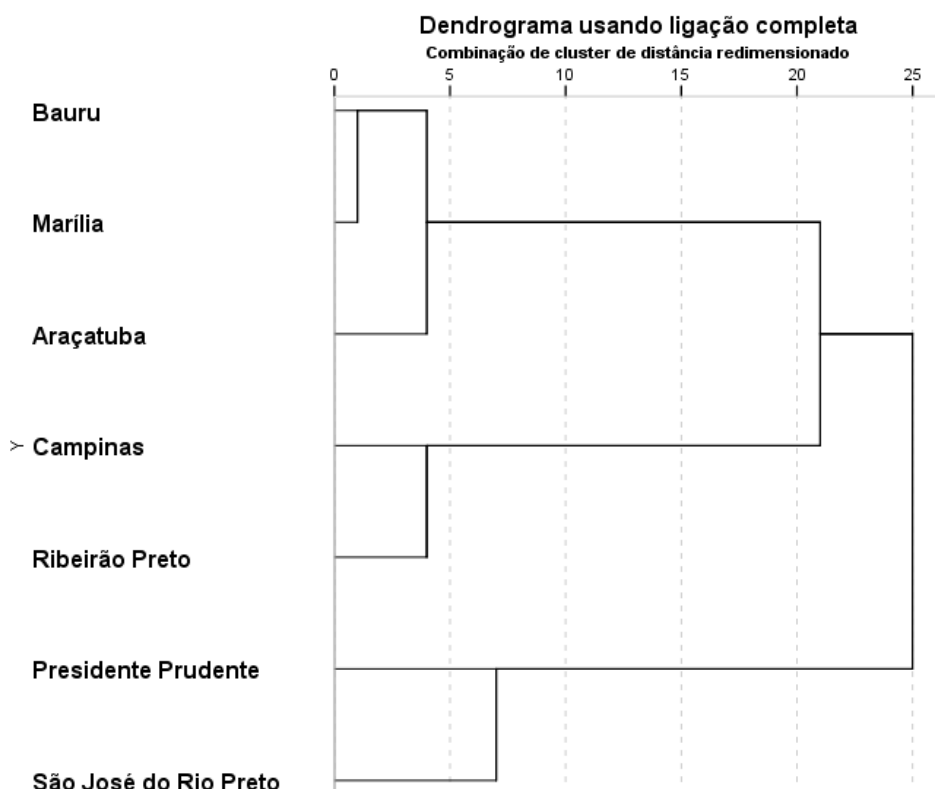


Figura 46. Dendrograma do método complete linkage no ano de 2006.

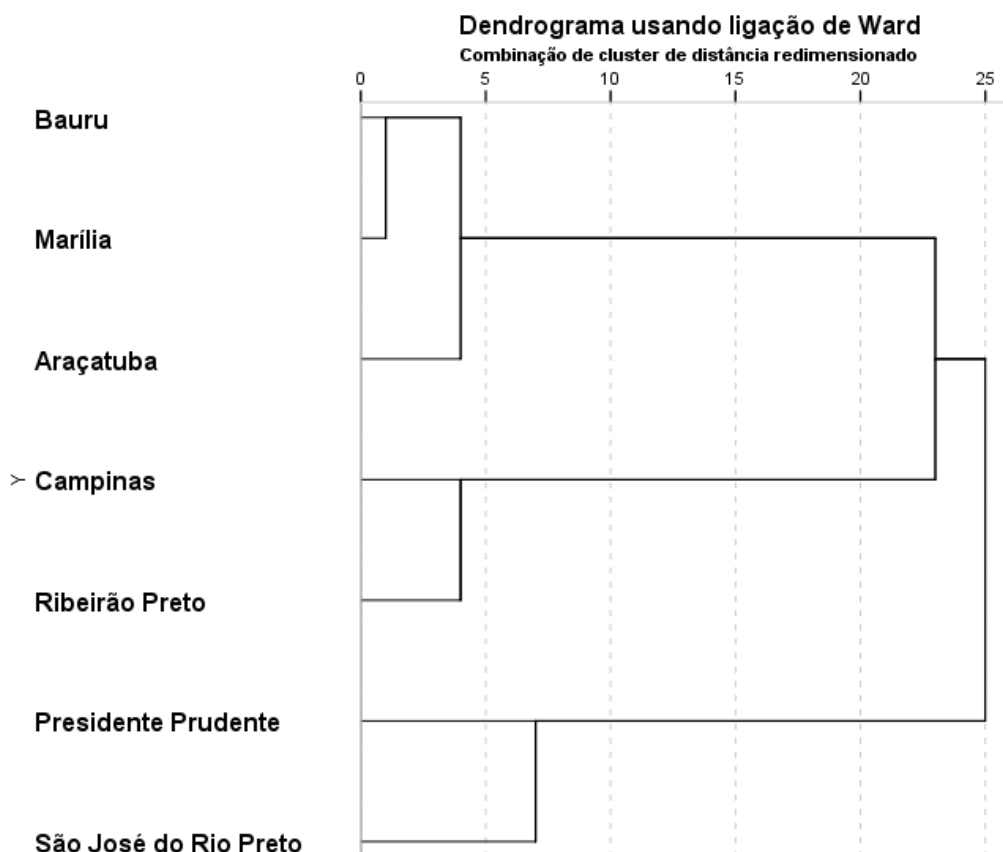


Figura 47. Dendrograma do método de Ward no ano de 2006.

SILHUETA 2006: 3 A 5 GRUPOS

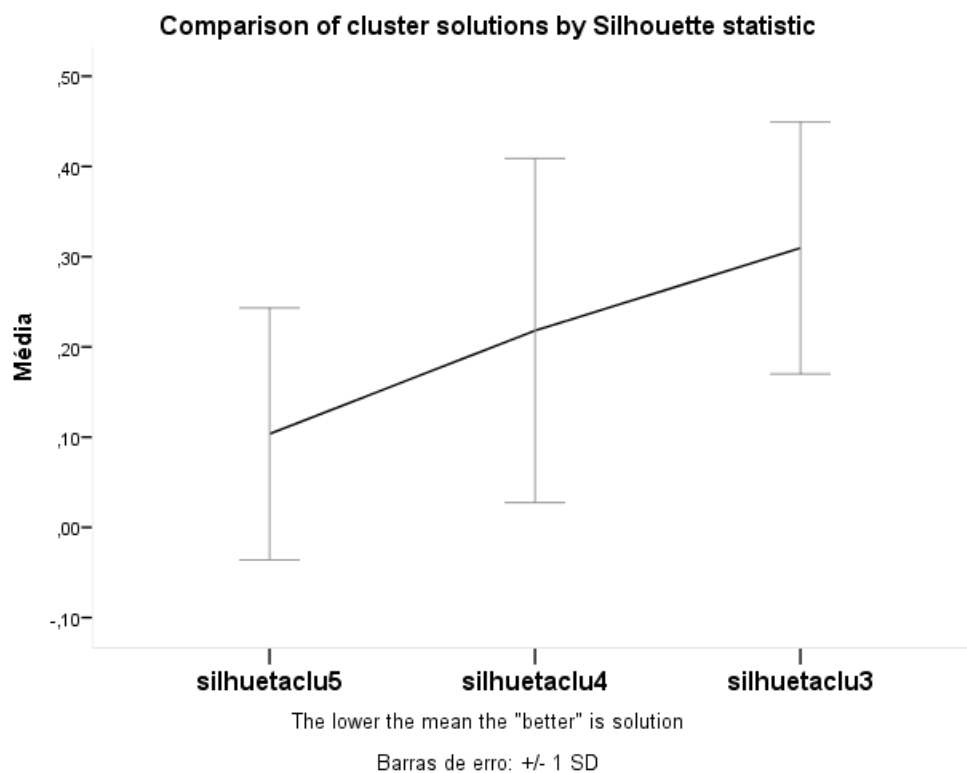


Figura 48. Gráfico do índice de silhueta no ano de 2006.

ANÁLISE DE BOX PLOT 2006

4º grupo = Santos, 5º grupo = São Paulo, 6º grupo = Sorocaba

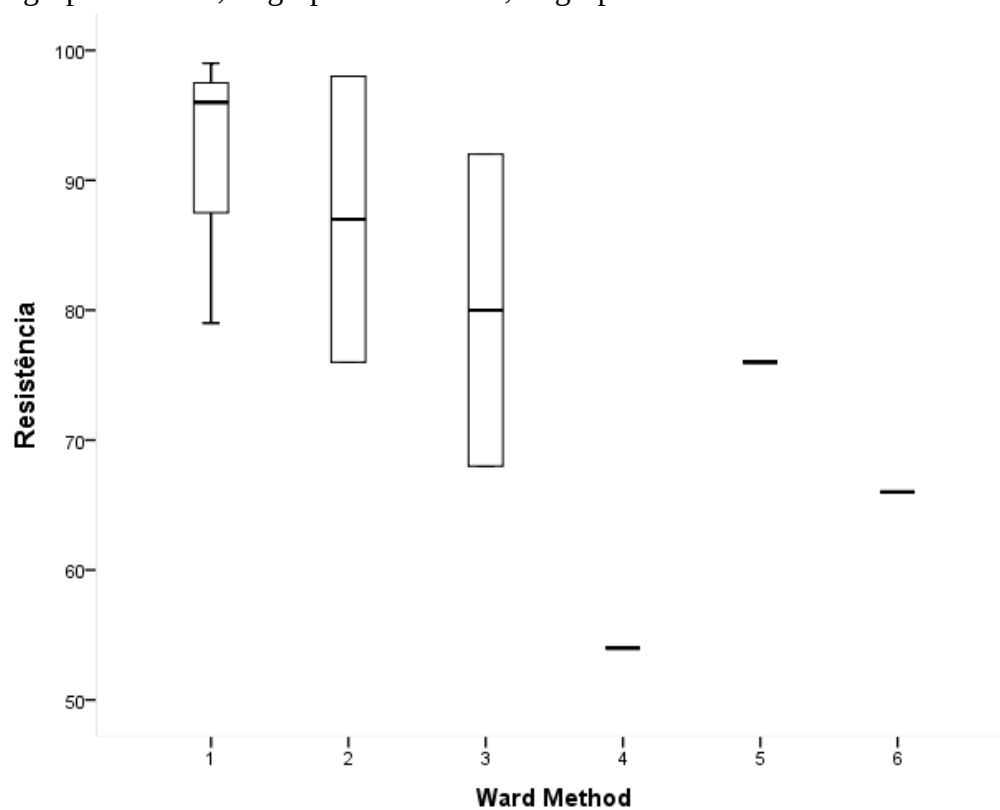


Figura 49. Gráfico de box plot para a variável resistência no ano de 2006.

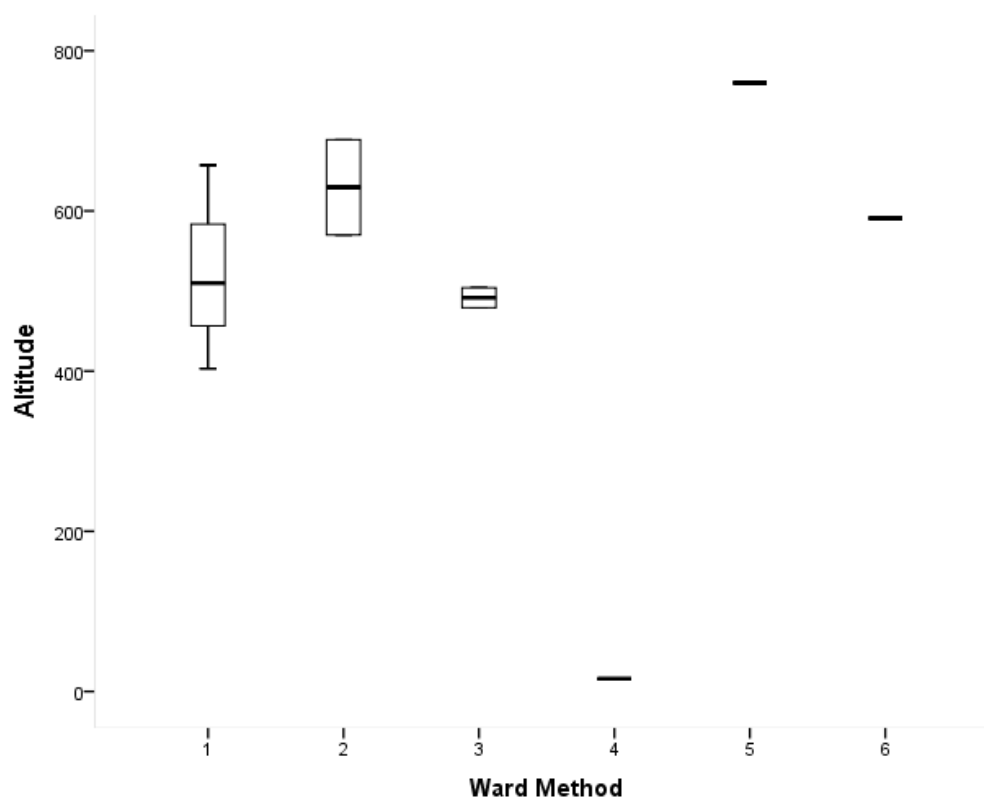


Figura 50. Gráfico de box plot para a variável altitude no ano de 2006.

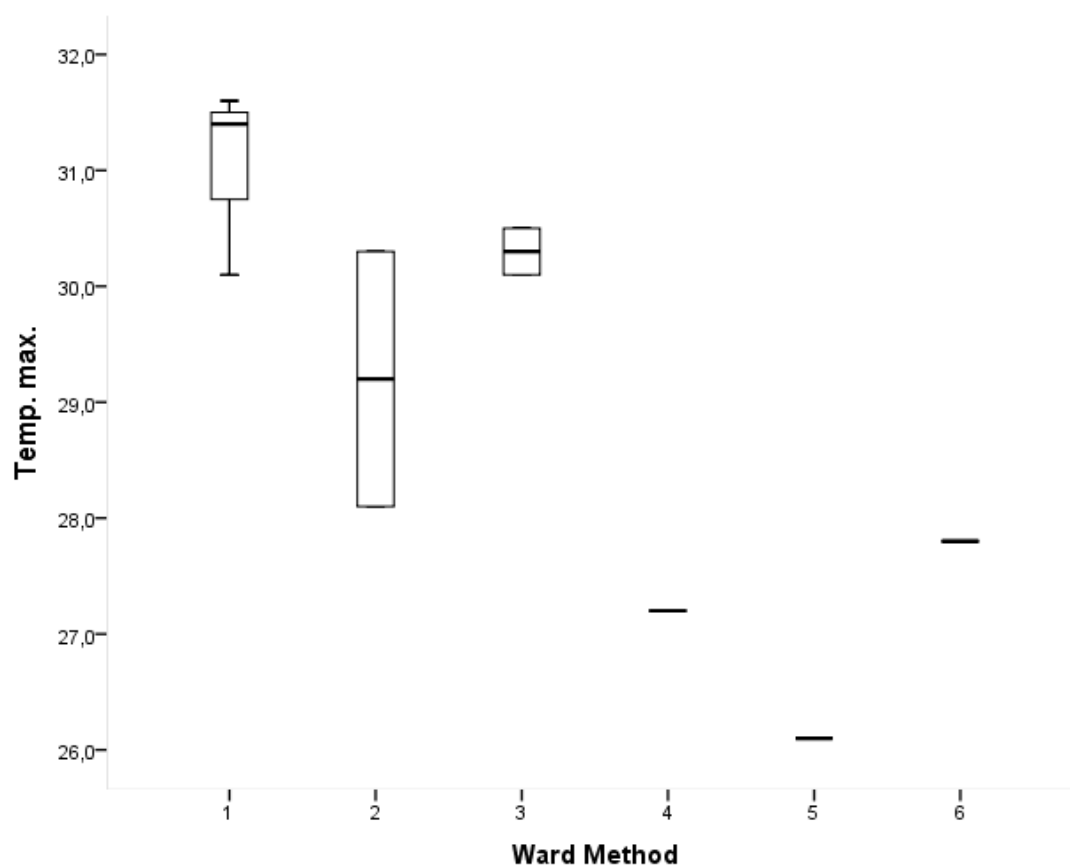


Figura 51. Gráfico de box plot para a variável temperatura máxima no ano de 2006.

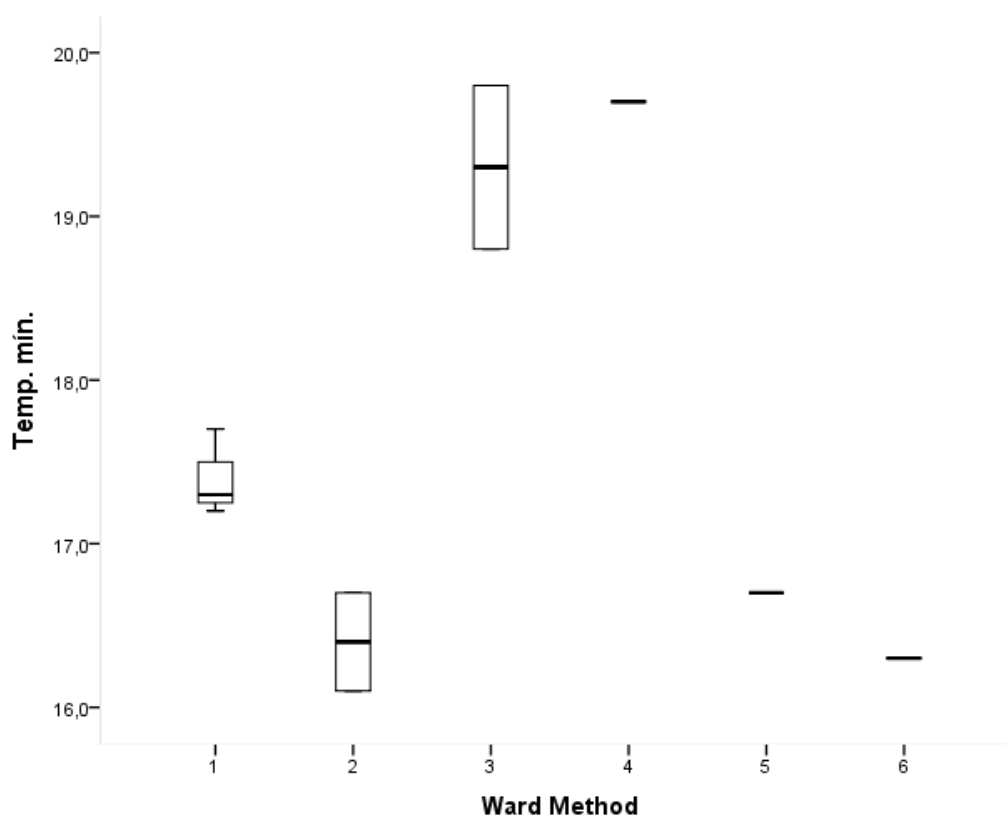


Figura 52. Gráfico de box plot para a variável temperatura mínima no ano de 2006.

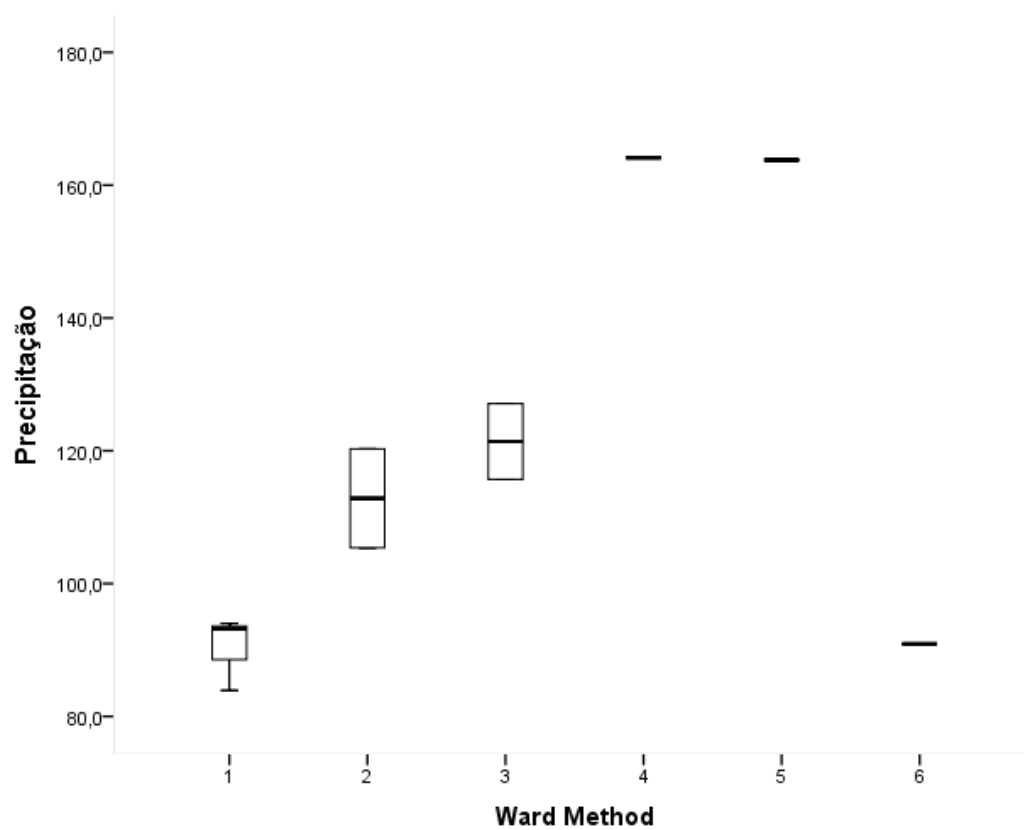


Figura 53. Gráfico de box plot para a variável precipitação no ano de 2006.

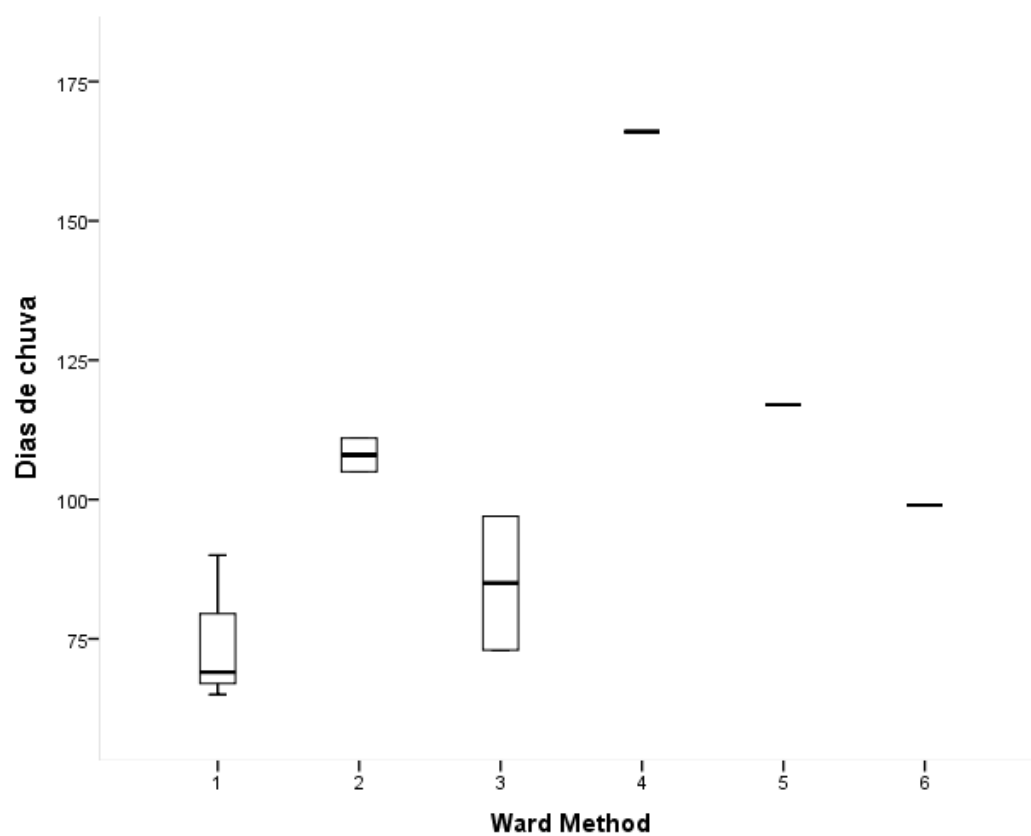


Figura 54. Gráfico de box plot para a variável dias de chuva no ano de 2006.

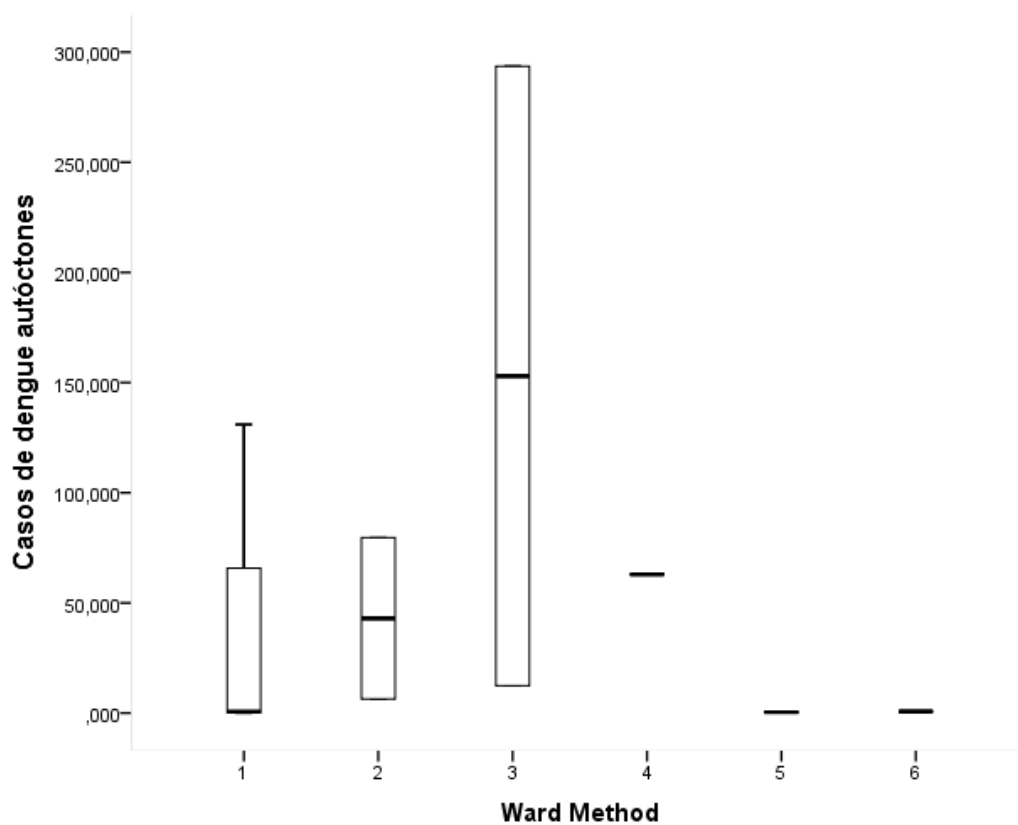


Figura 55. Gráfico box plot para a variável casos de dengue autóctones no ano de 2006.

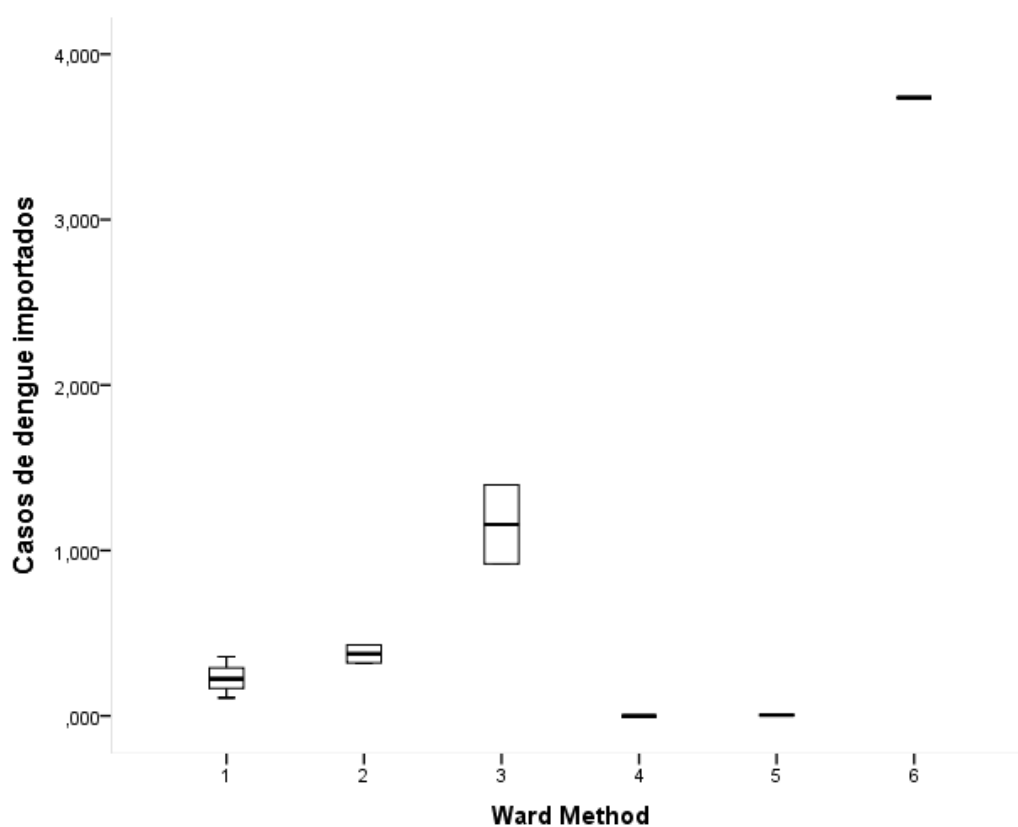


Figura 56. Gráfico box plot para a variável casos de dengue importados no ano de 2006.

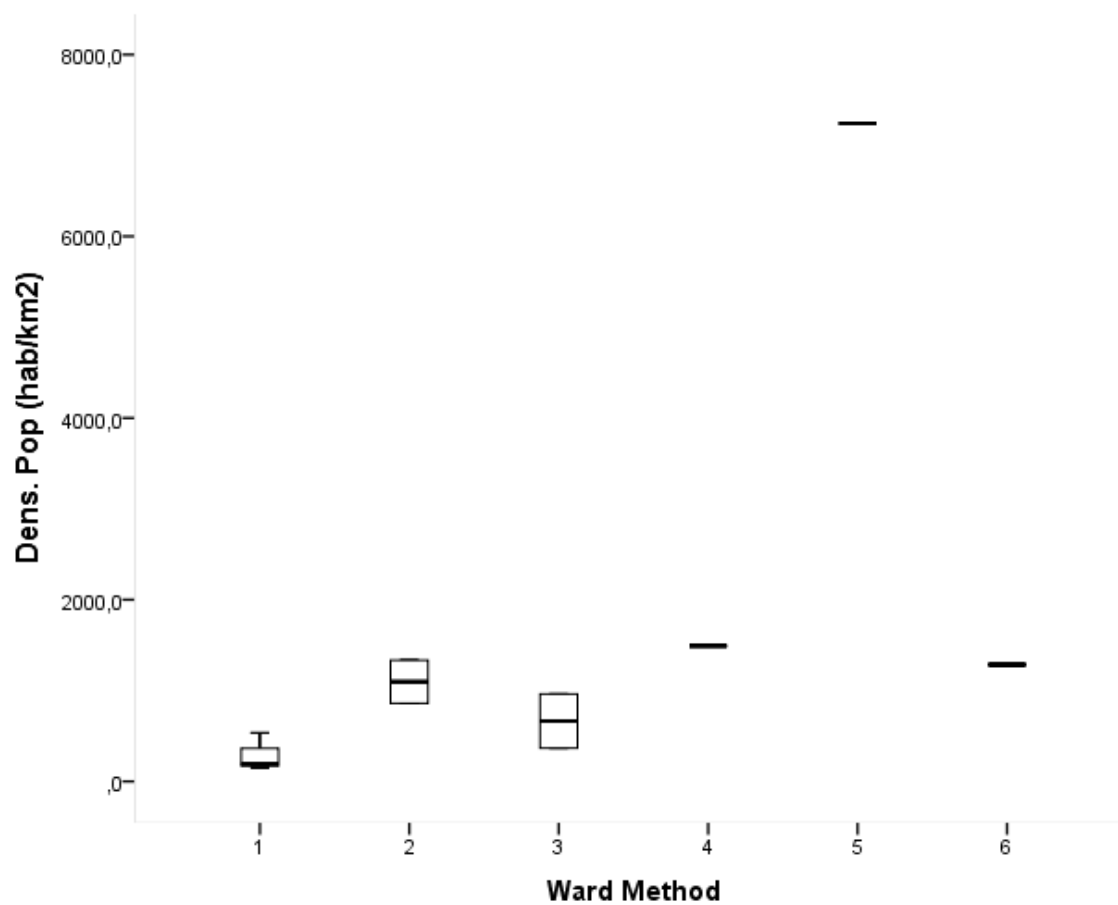


Figura 57. Gráfico box plot para a variável densidade populacional no ano de 2006.

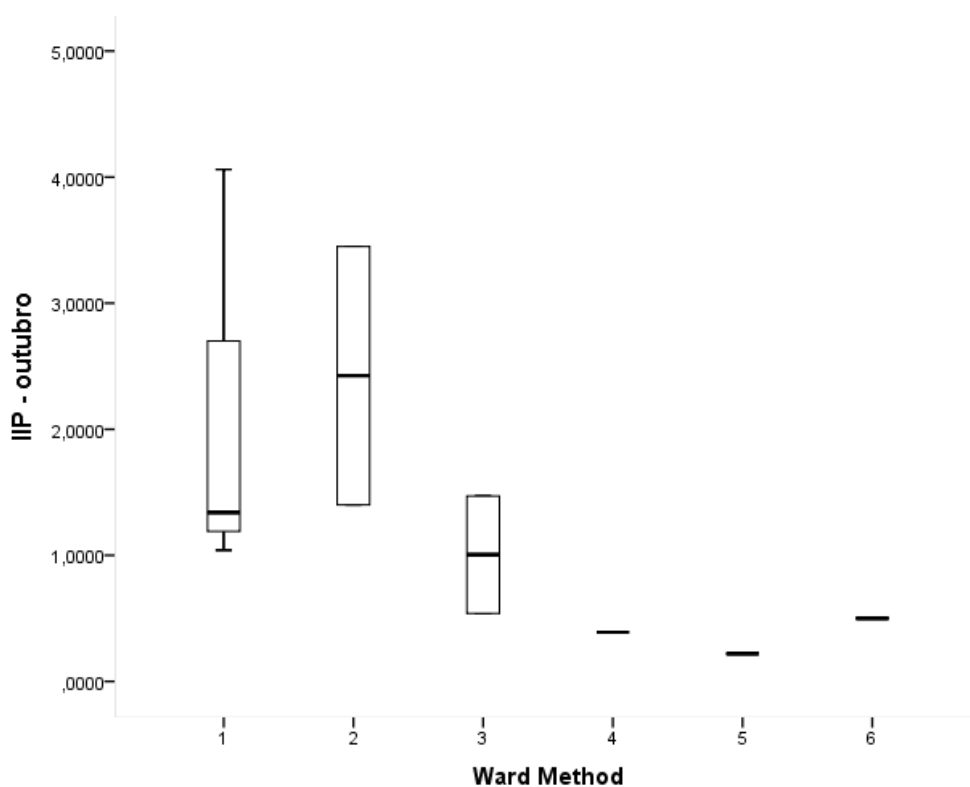


Figura 58. Gráfico box plot para a variável Índice de Infestação Predial de outubro em 2006.

Ano de 2007: Santos e São Paulo excluídos

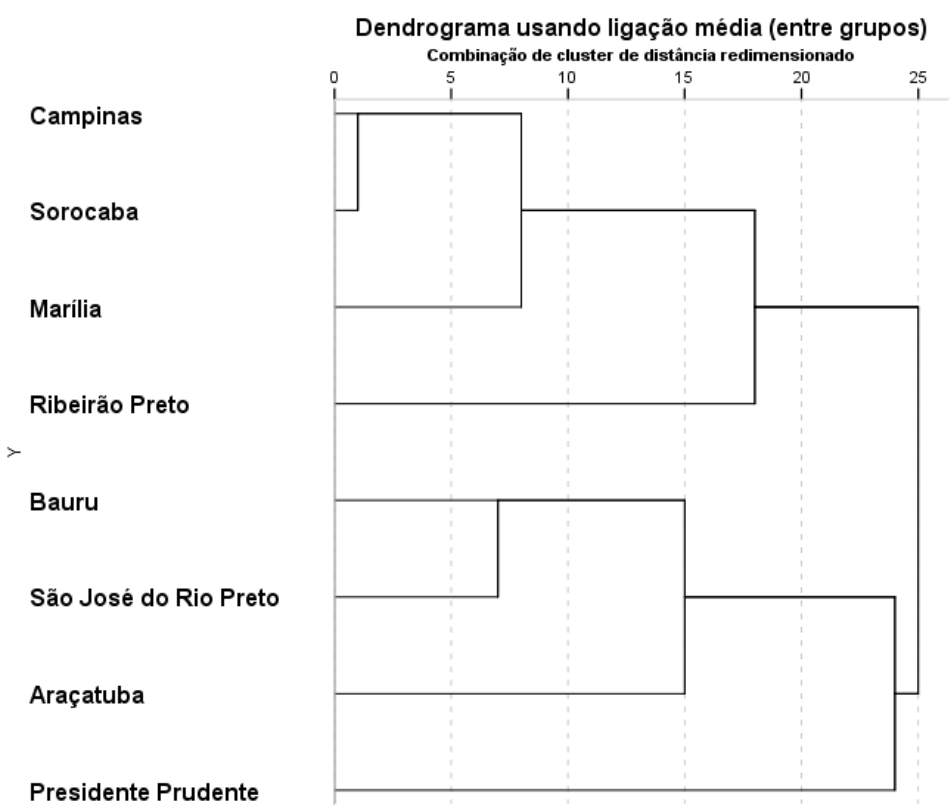


Figura 59. Dendrograma do método average linkage no ano de 2007.

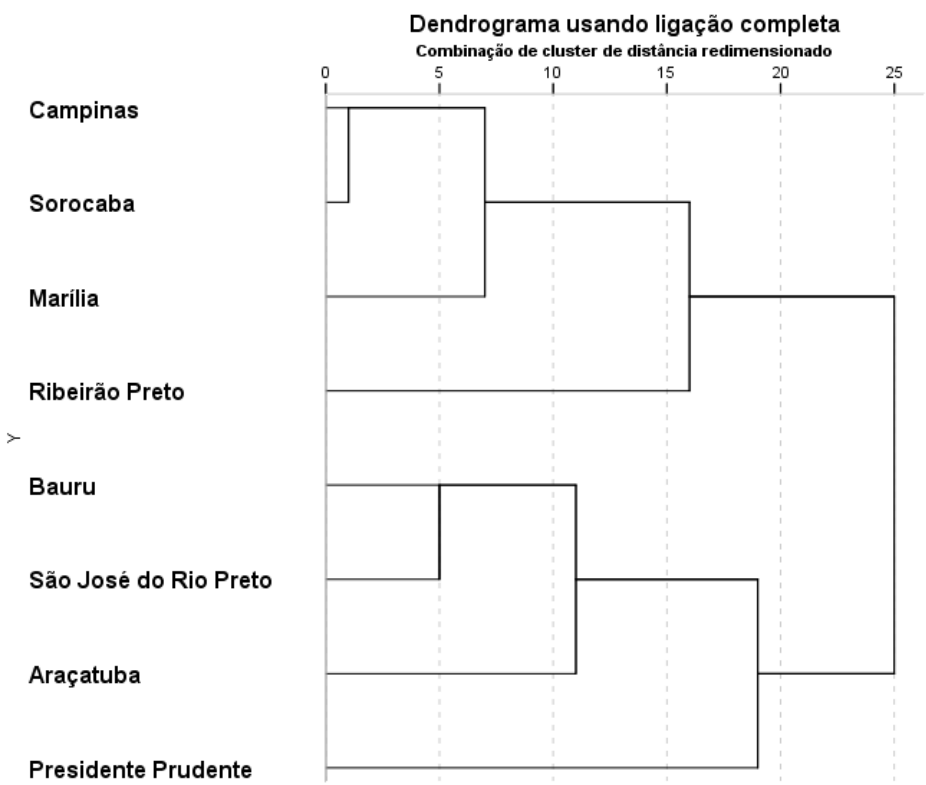


Figura 60. Dendrograma do método complete linkage no ano de 2007.

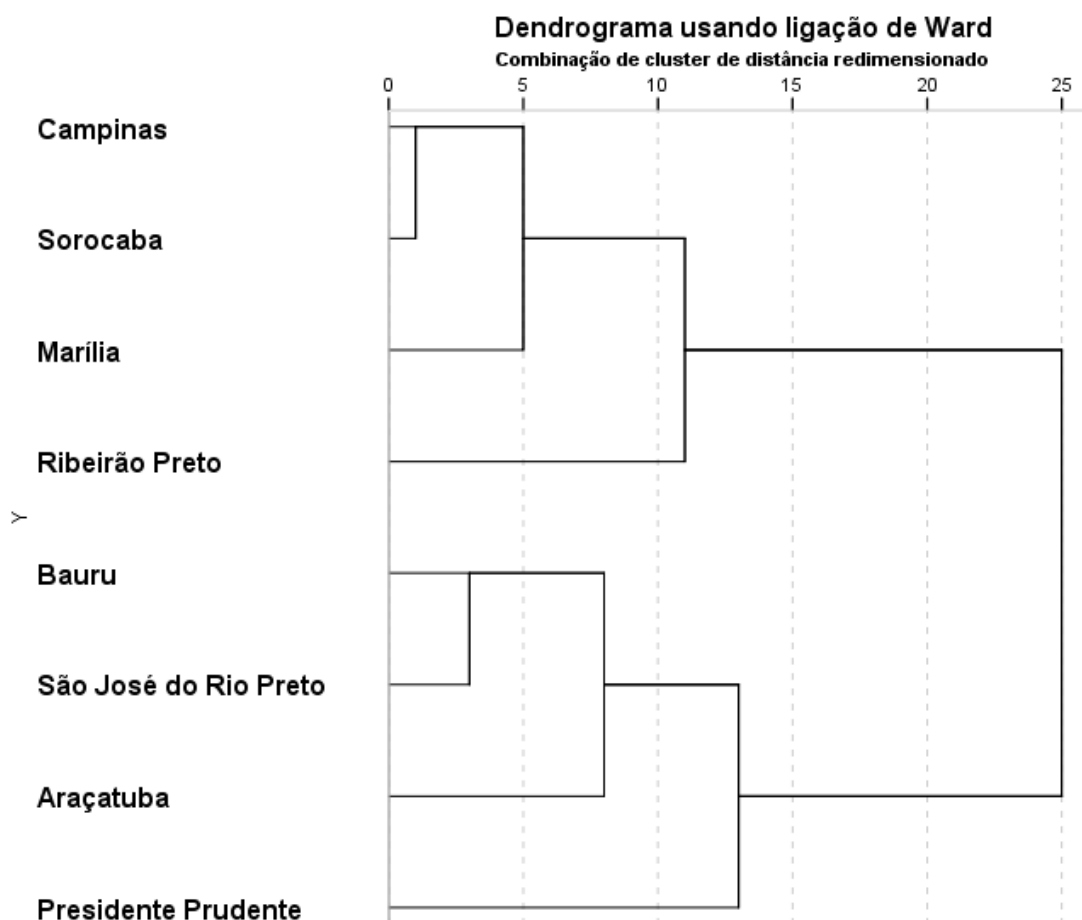


Figura 61. Dendrograma do método de Ward no ano de 2007.

SILHUETA 2007: 2 a 4 grupos

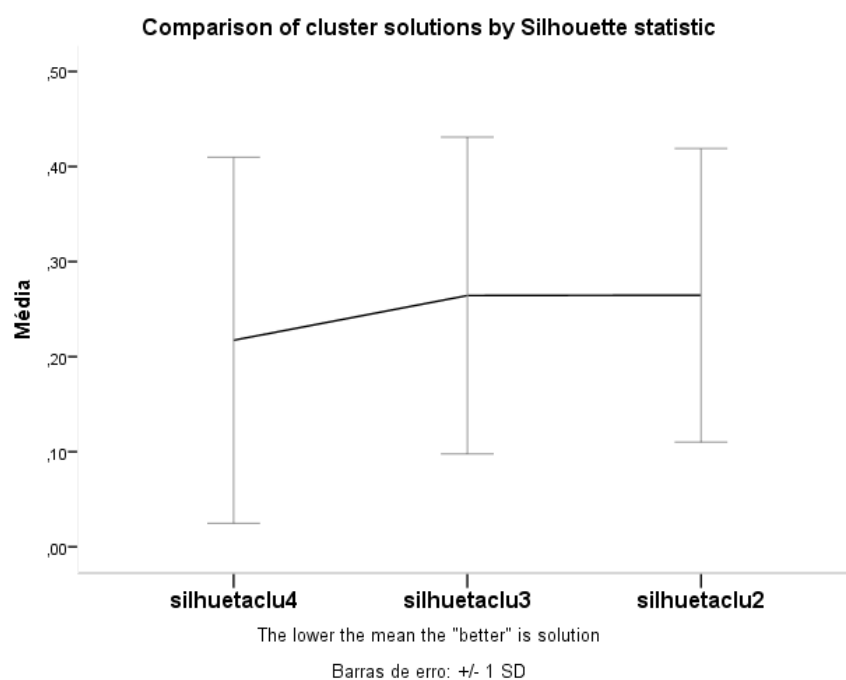


Figura 62. Gráfico do índice de Silhueta no ano de 2007.

ANÁLISE DE BOX PLOT 2007: 3º grupo: Santos, 4º grupos: São Paulo

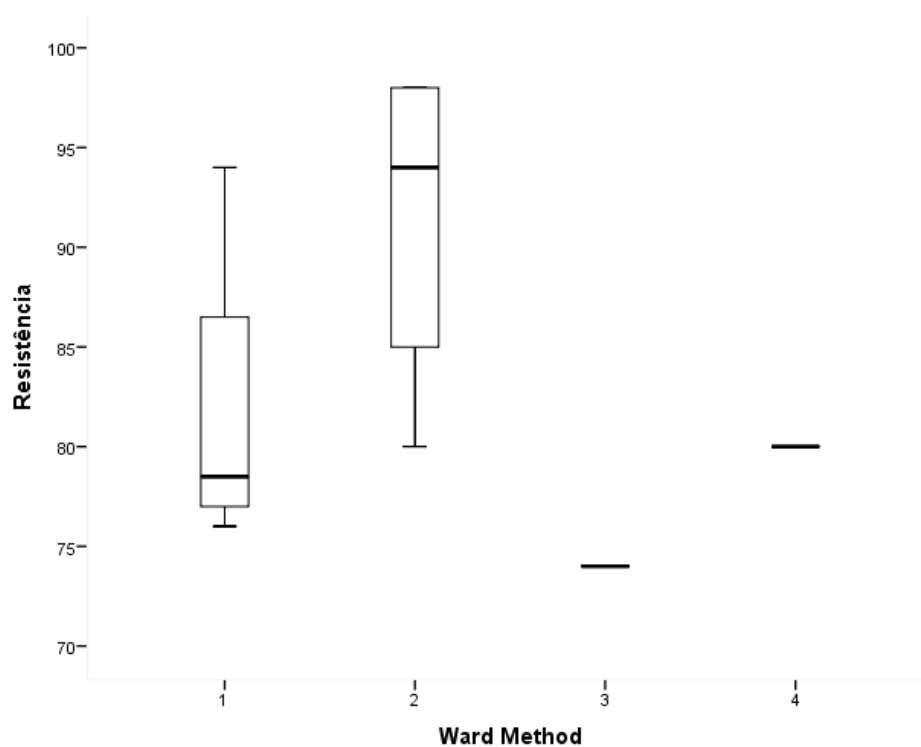


Figura 63. Gráfico box plot da variável resistência no ano de 2007.

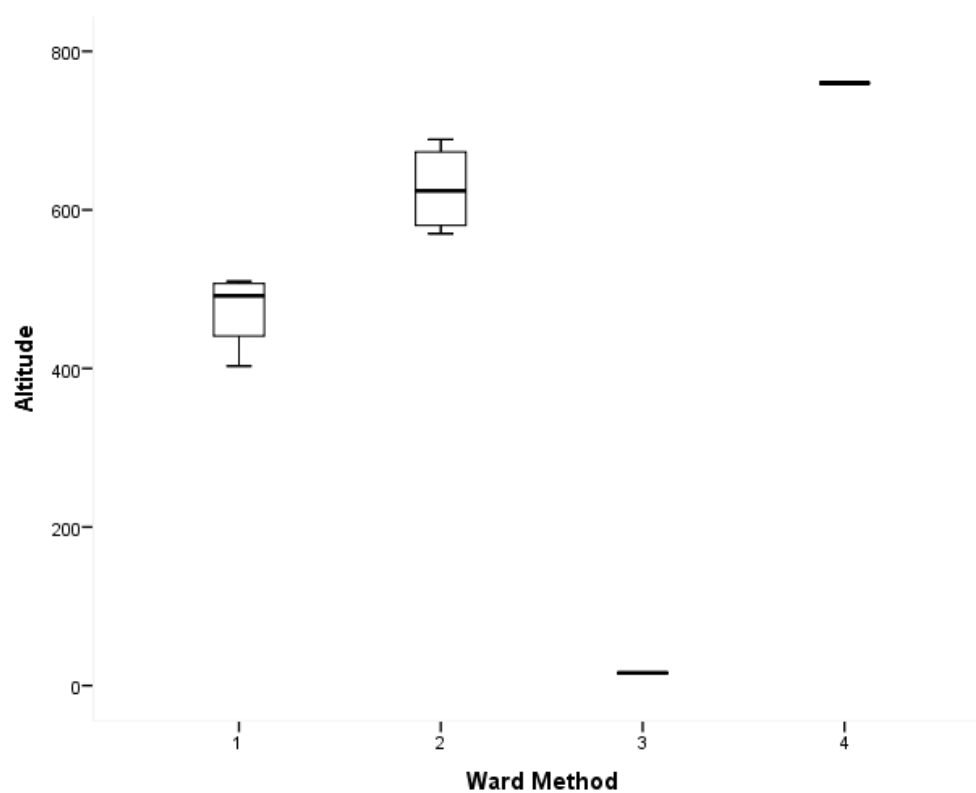


Figura 64. Gráfico box plot da variável altitude no ano de 2007.

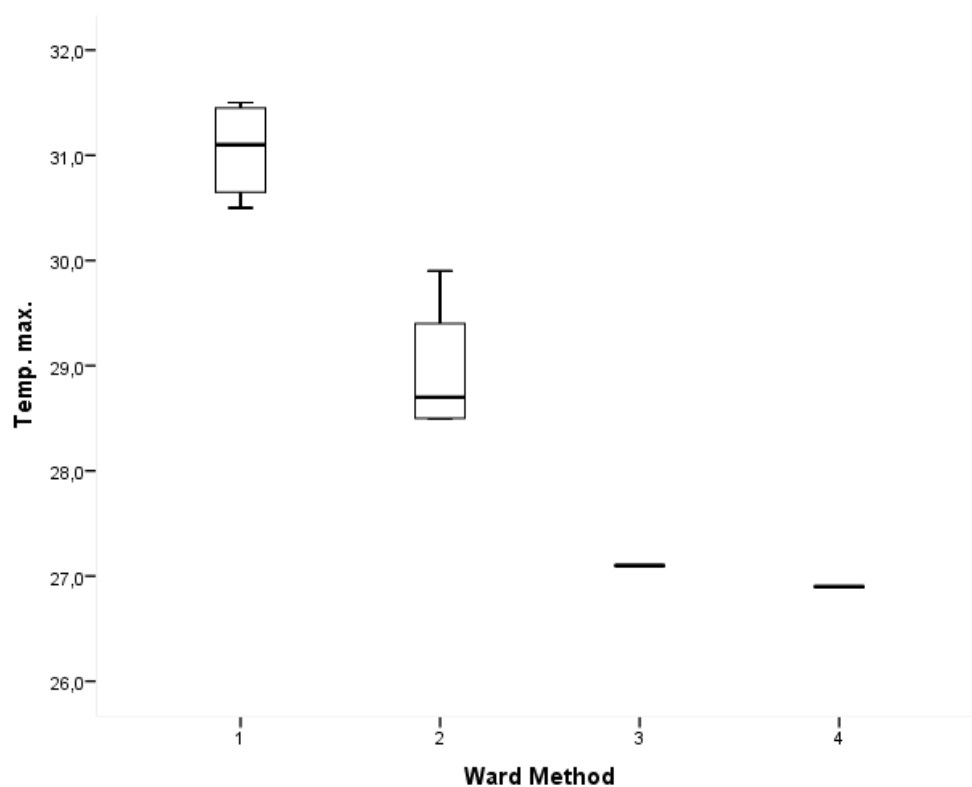


Figura 65. Gráfico box plot da variável temperatura máxima no ano de 2007.

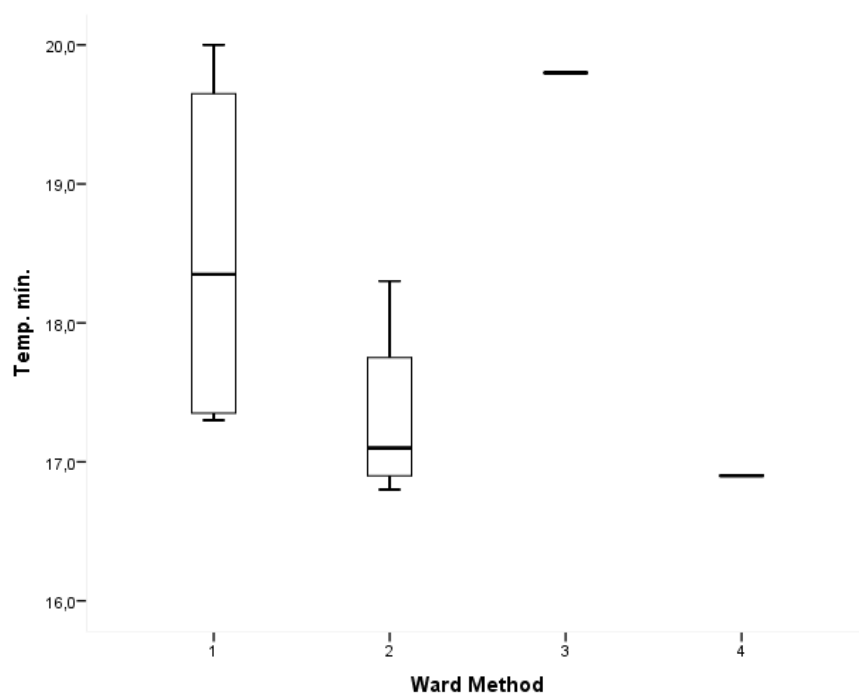


Figura 66. Gráfico box plot da variável temperatura mínima no ano de 2007.

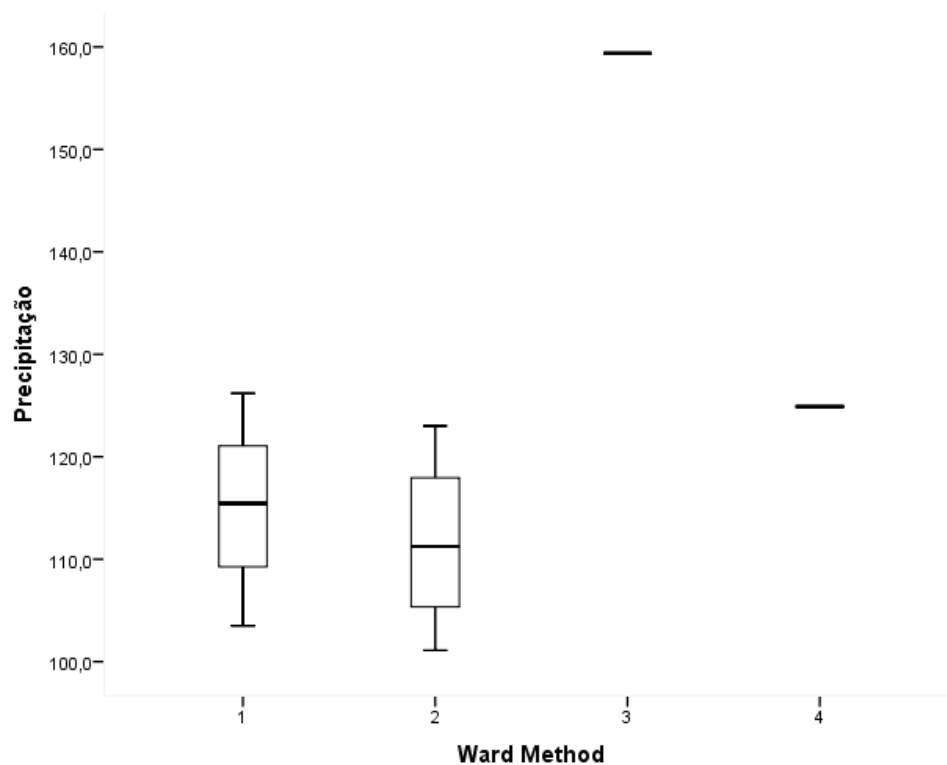


Figura 67. Gráfico box plot da variável precipitação no ano de 2007.

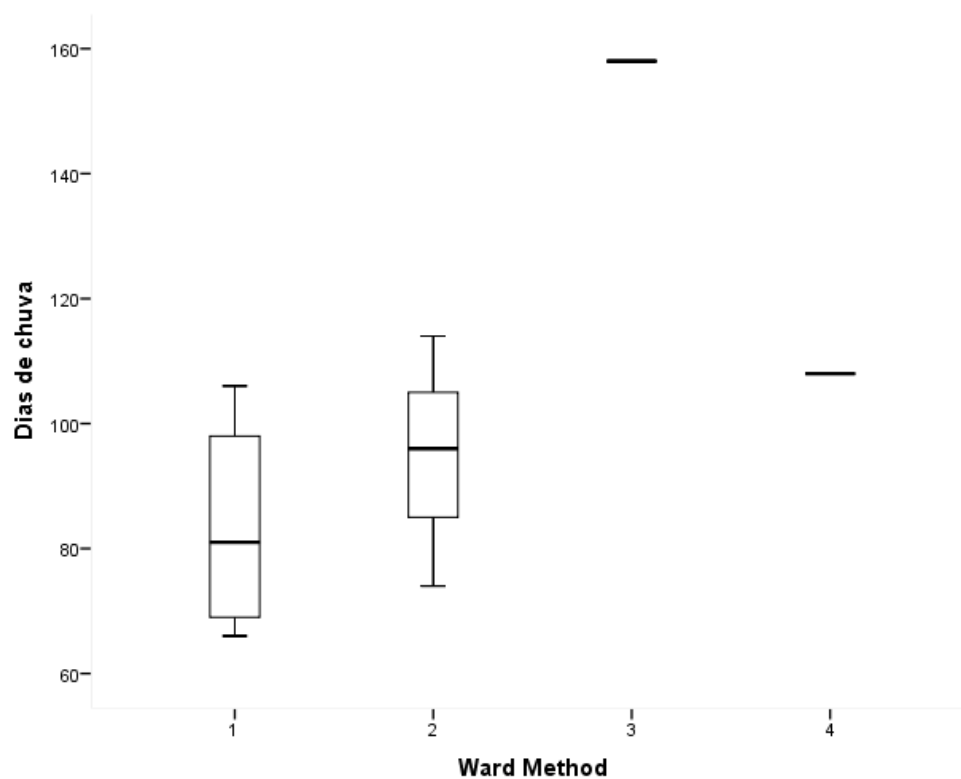


Figura 68. Gráfico box plot da variável dias de chuva no ano de 2007.

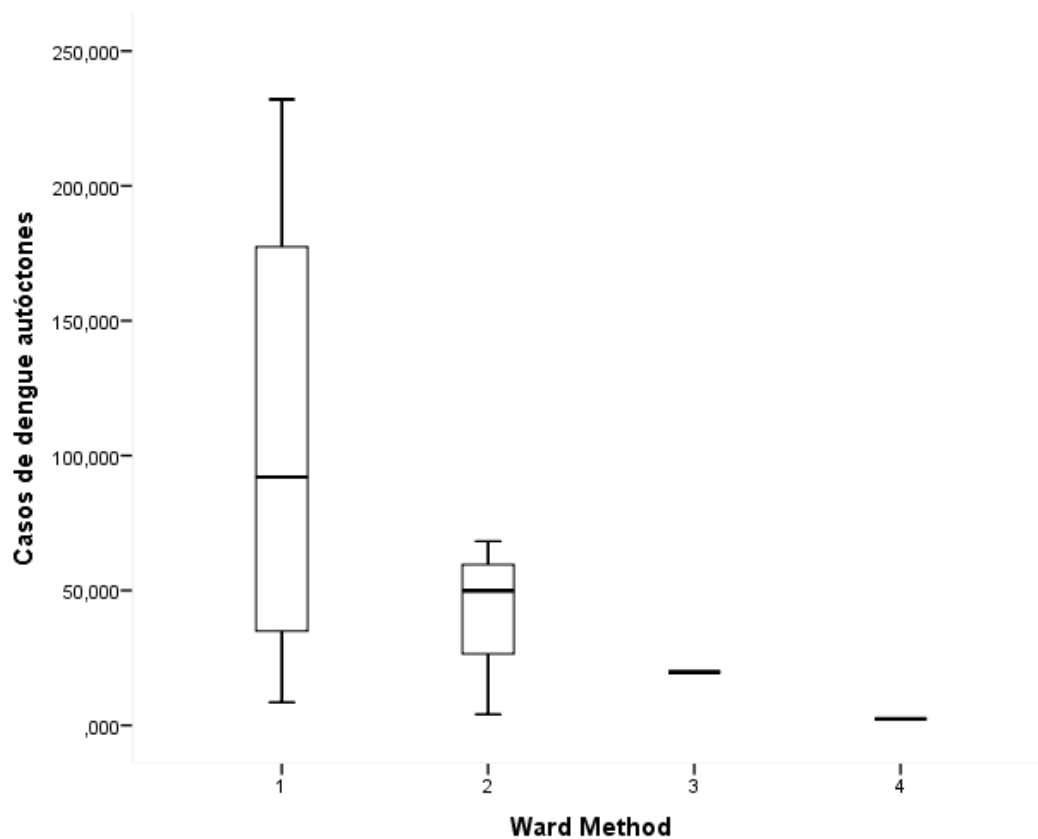


Figura 69. Gráfico box plot da variável casos de dengue autóctones no ano de 2007.

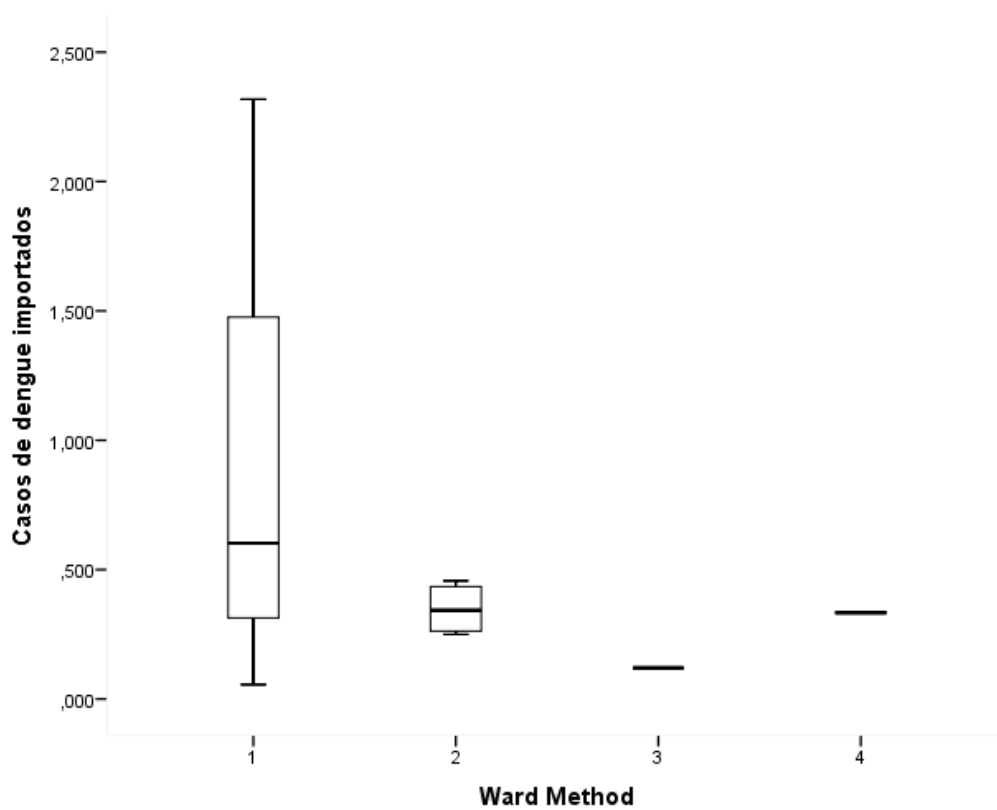


Figura 70. Gráfico box plot da variável casos de dengue importados no ano de 2007.

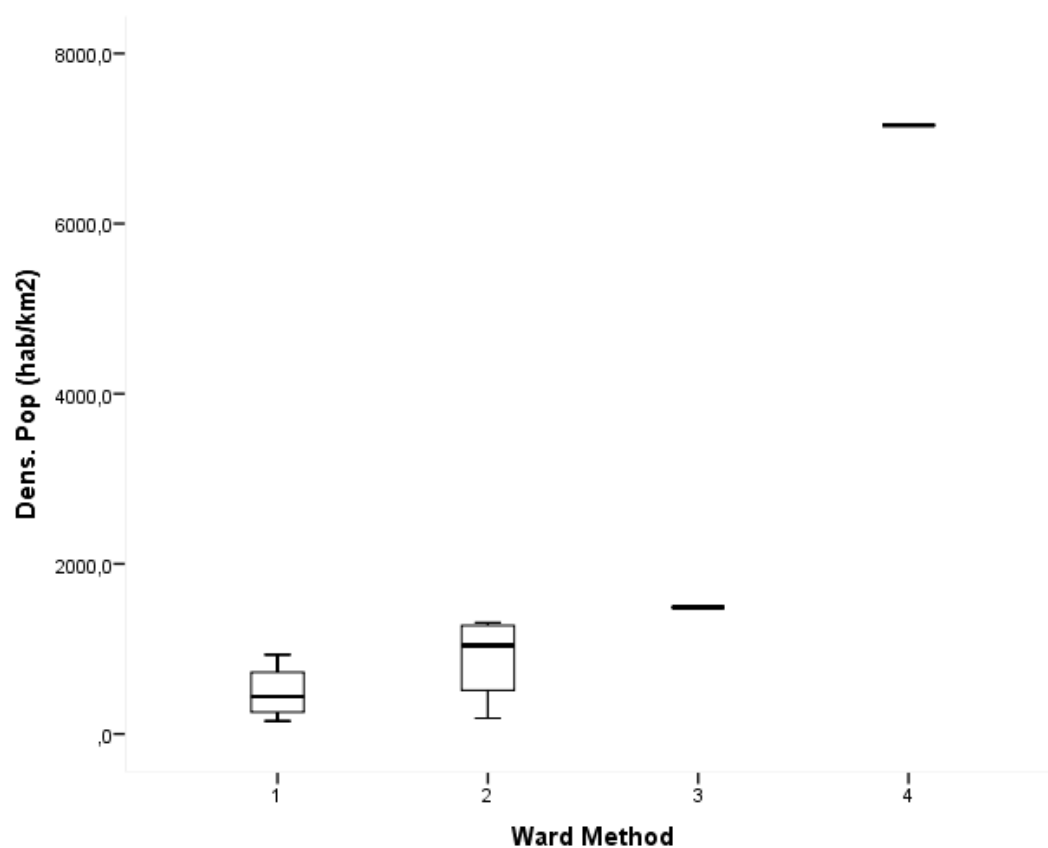


Figura 71. Gráfico box plot da variável densidade populacional no ano de 2007.

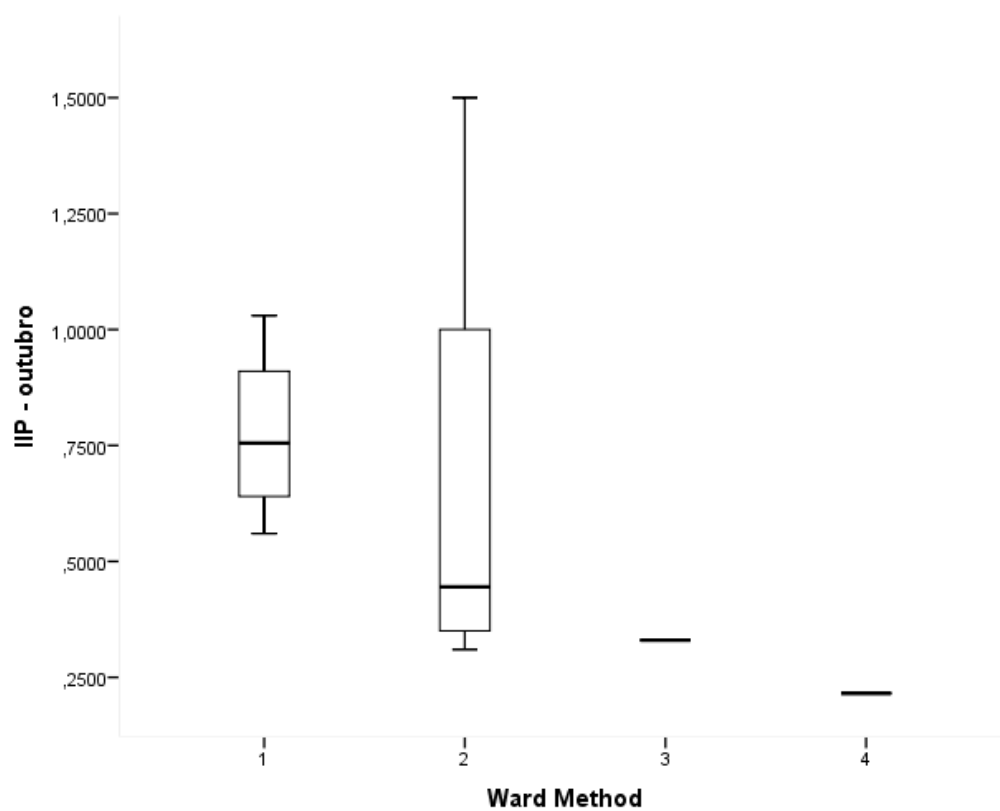


Figura 72. Gráfico box plot da variável índice de infestação predial de outubro em 2007.

Ano de 2008: Santos excluído

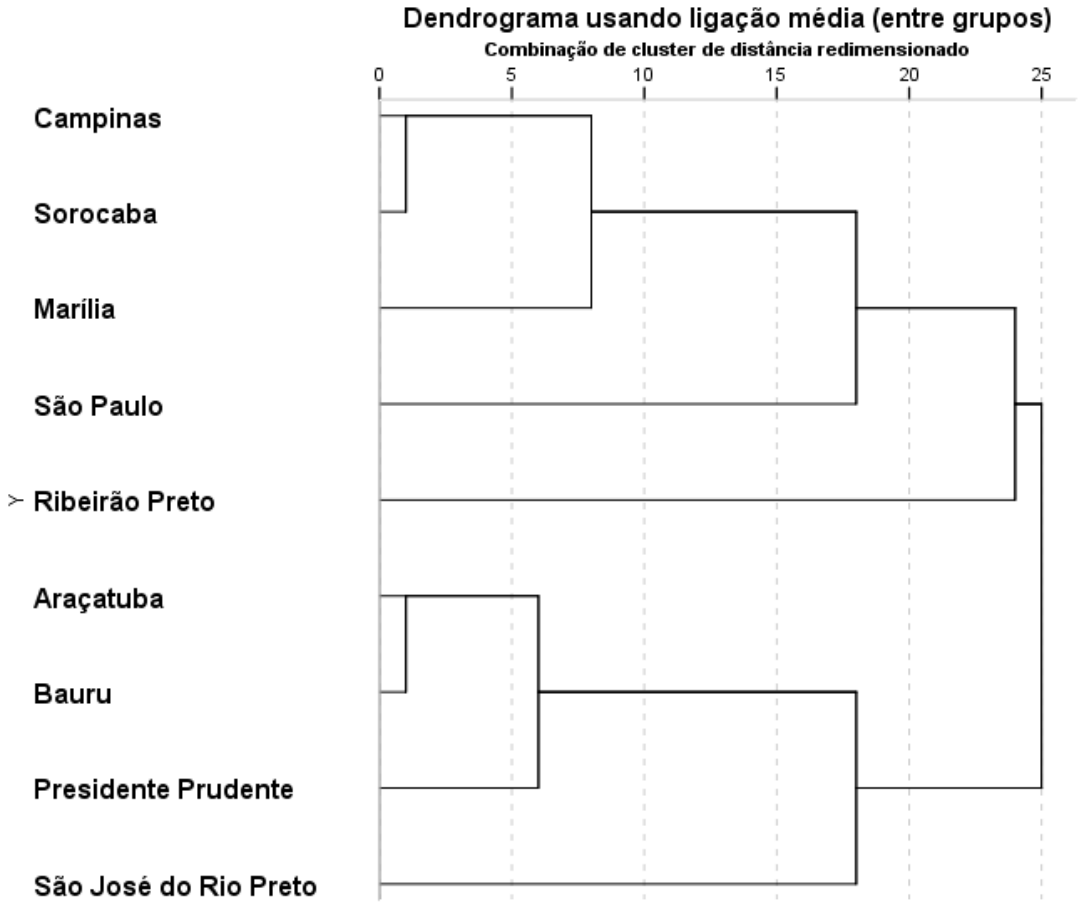


Figura 73. Dendrograma do método average linkage para o ano de 2008.

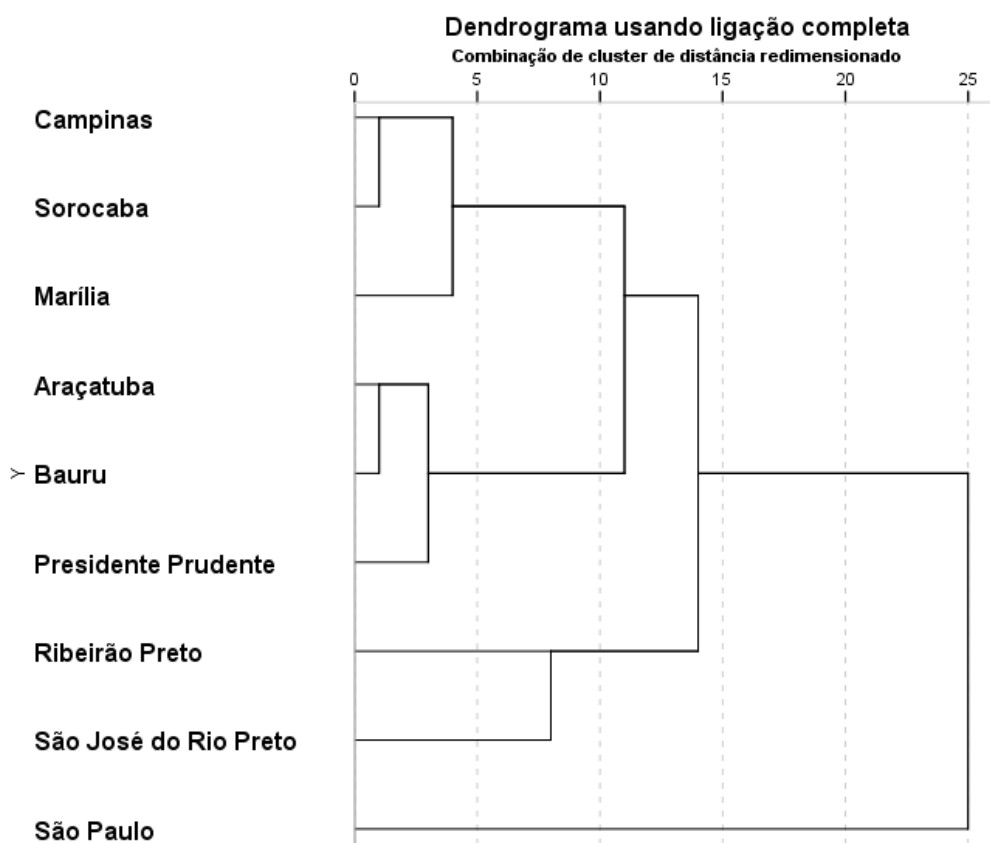


Figura 74. Dendrograma do método complete linkage para o ano de 2008.

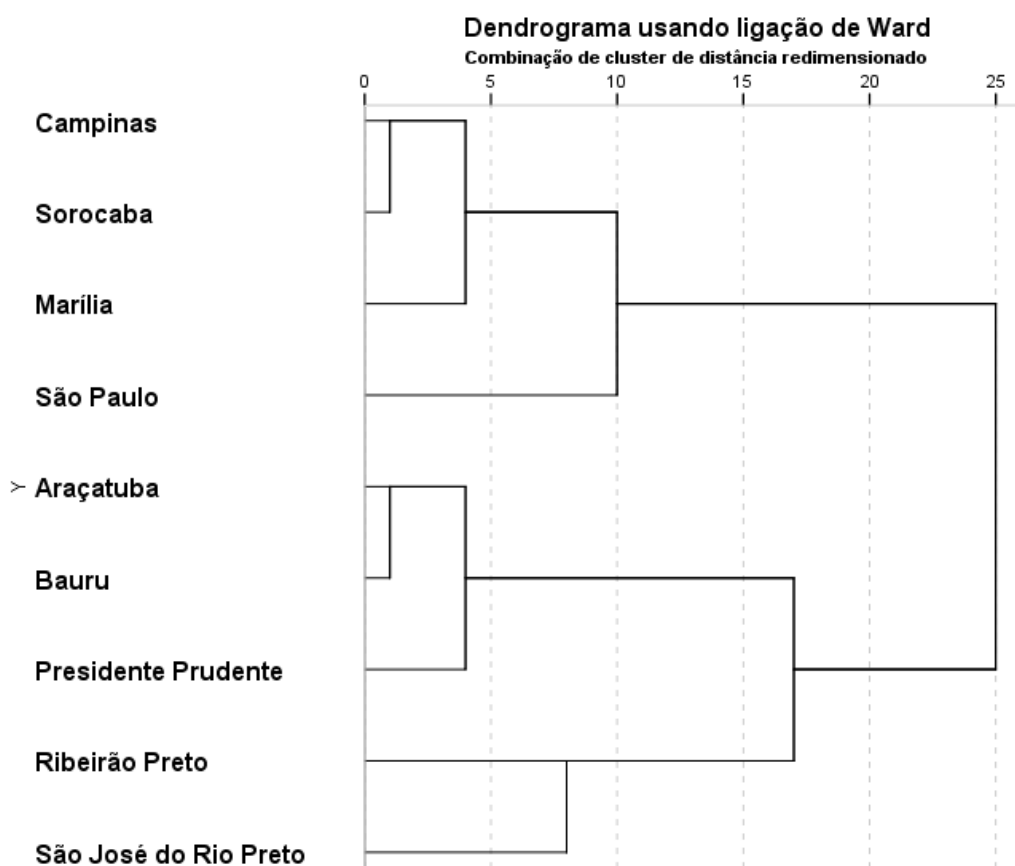


Figura 75. Dendrograma do método de Ward para o ano de 2008.

SILHUETA 2008: 3 A 5 GRUPOS

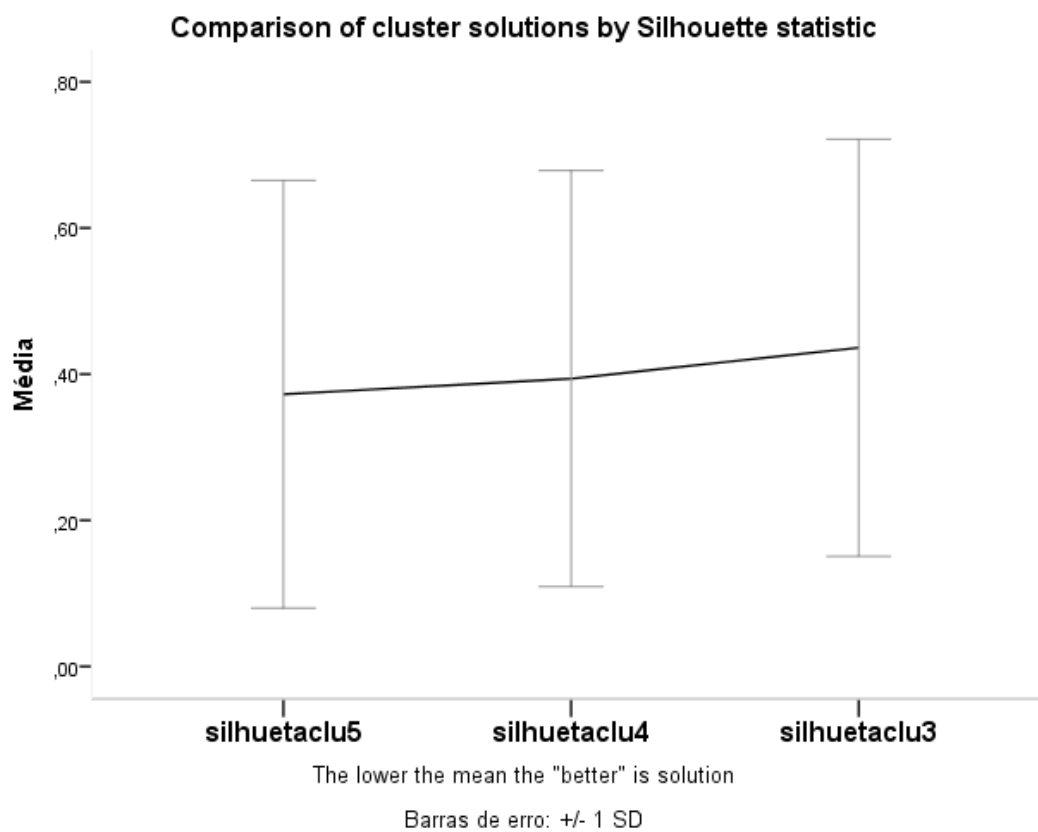


Figura 76. Gráfico do índice de silhueta para o ano de 2008.

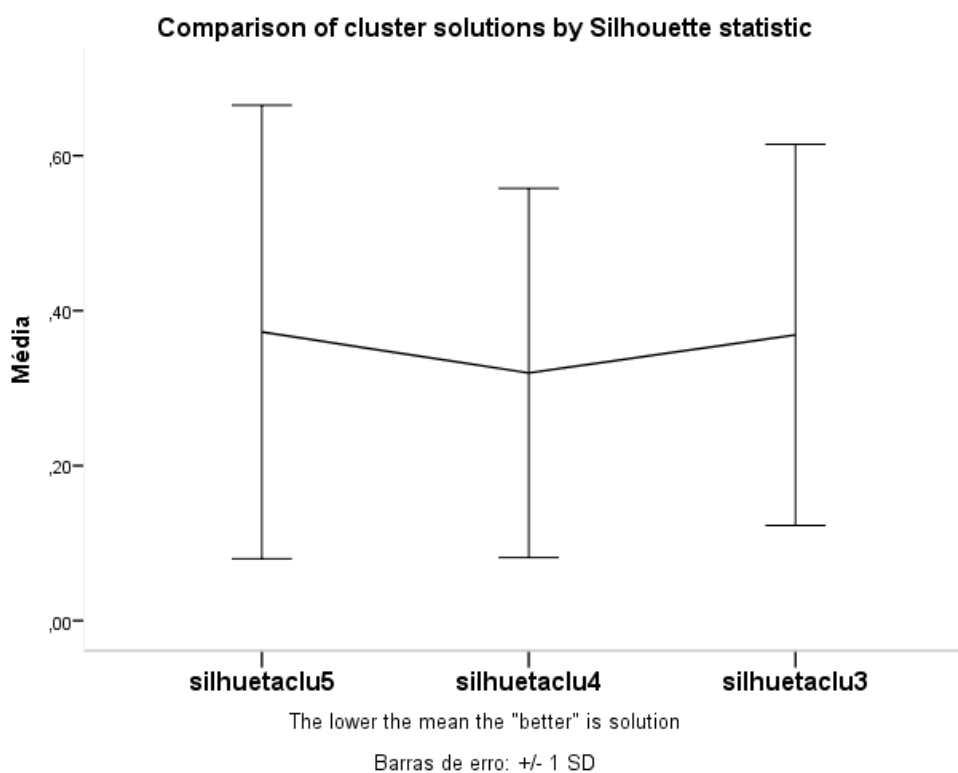


Figura 77. Gráfico do índice de silhueta para o ano de 2008, após reaocação.

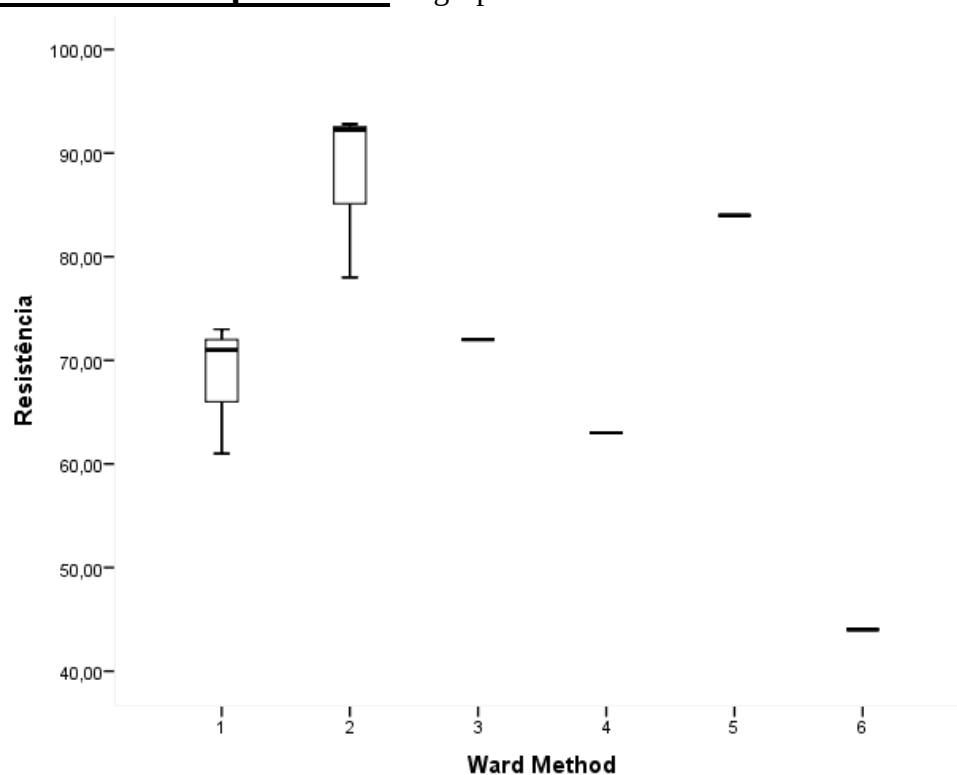
Análise de box plot 2008: 6º grupo = Santos

Figura 78. Gráfico box plot da variável resistência para o ano de 2008.

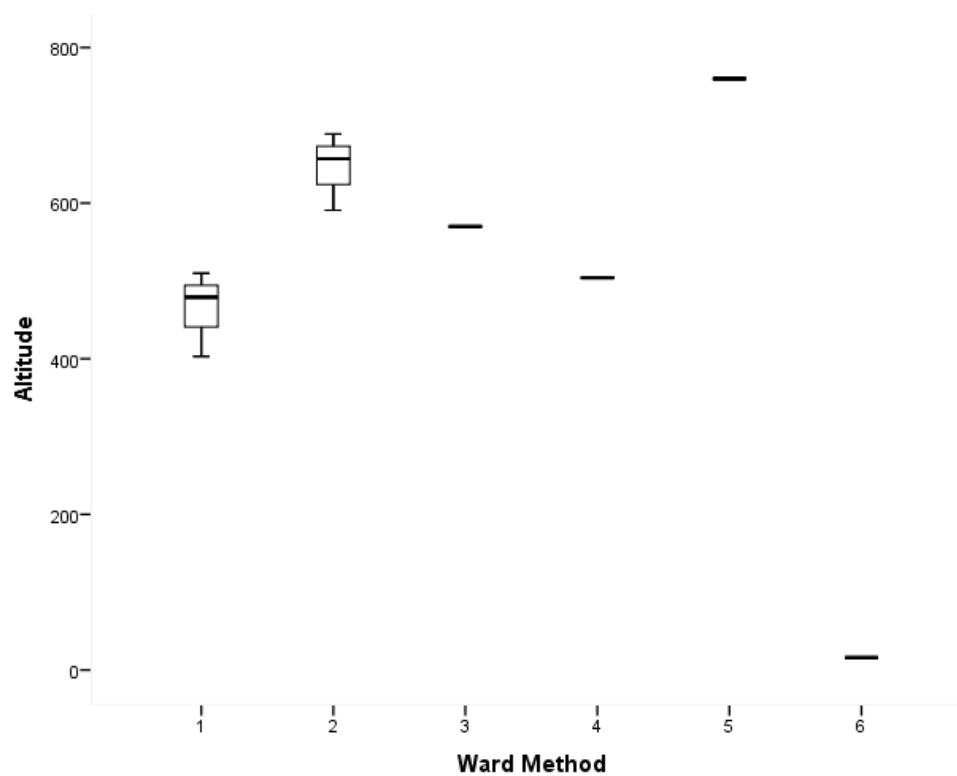


Figura 79. Gráfico box plot da variável altitude para o ano de 2008.

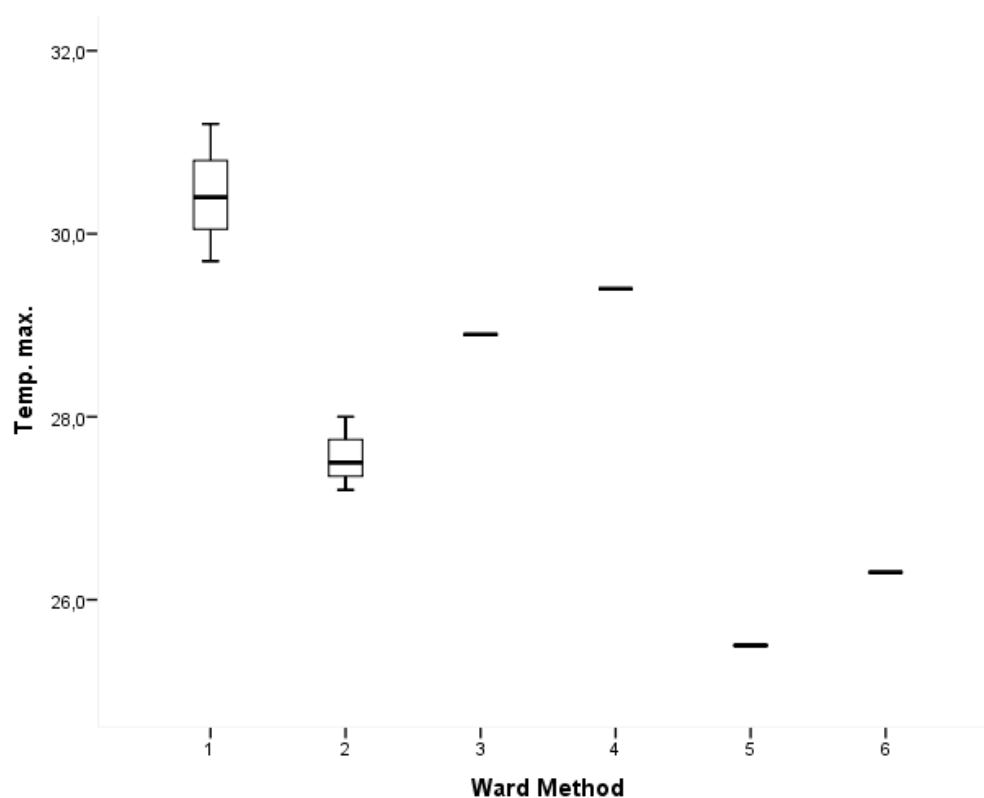


Figura 80. Gráfico box plot da variável temperatura máxima para o ano de 2008.

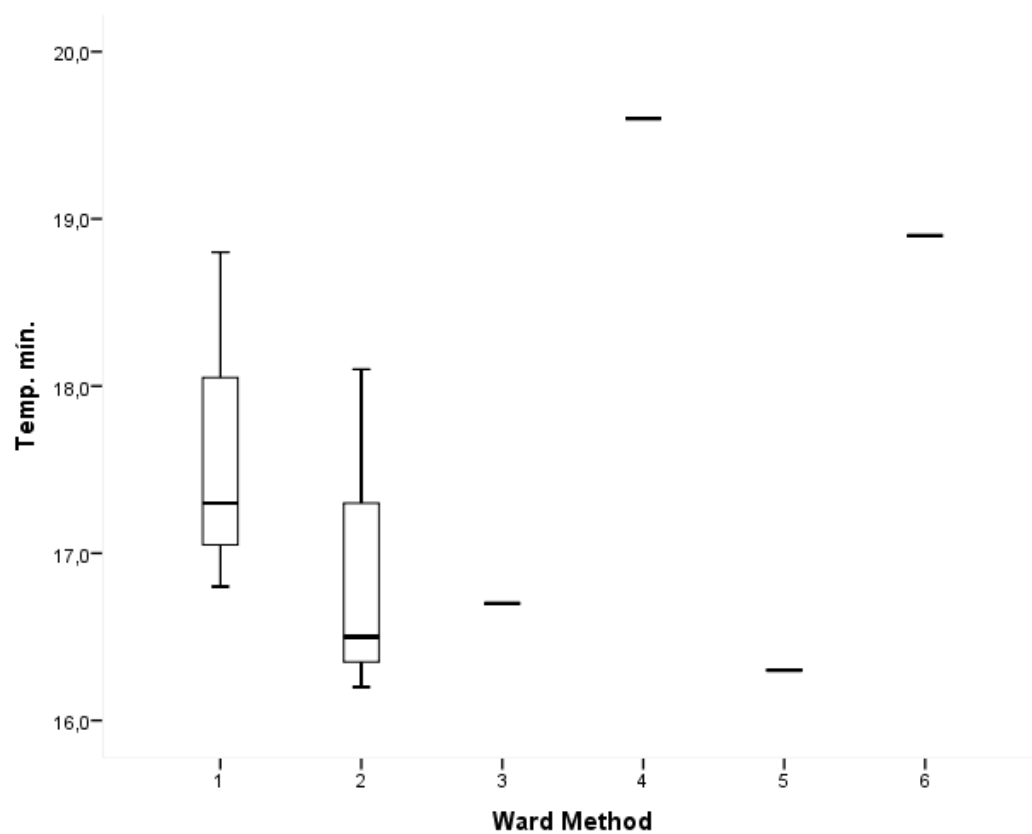


Figura 81. Gráfico box plot da variável temperatura mínima para o ano de 2008.

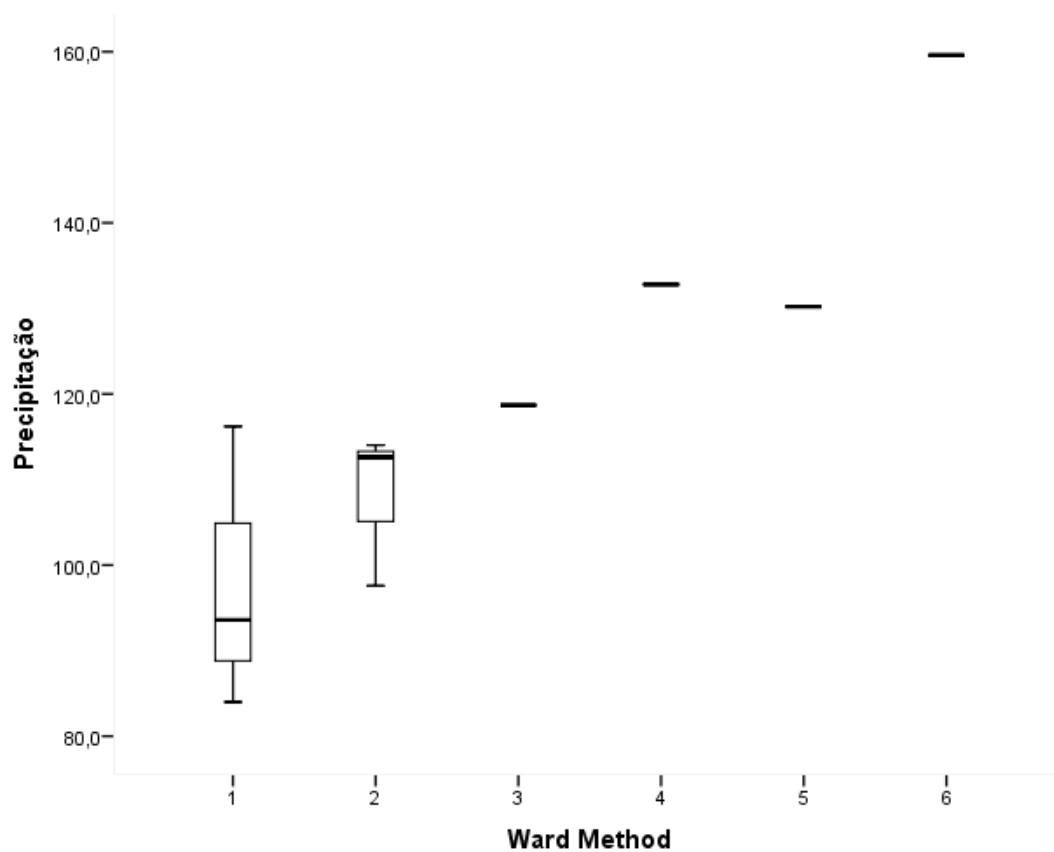


Figura 82. Gráfico box plot da variável precipitação para o ano de 2008.

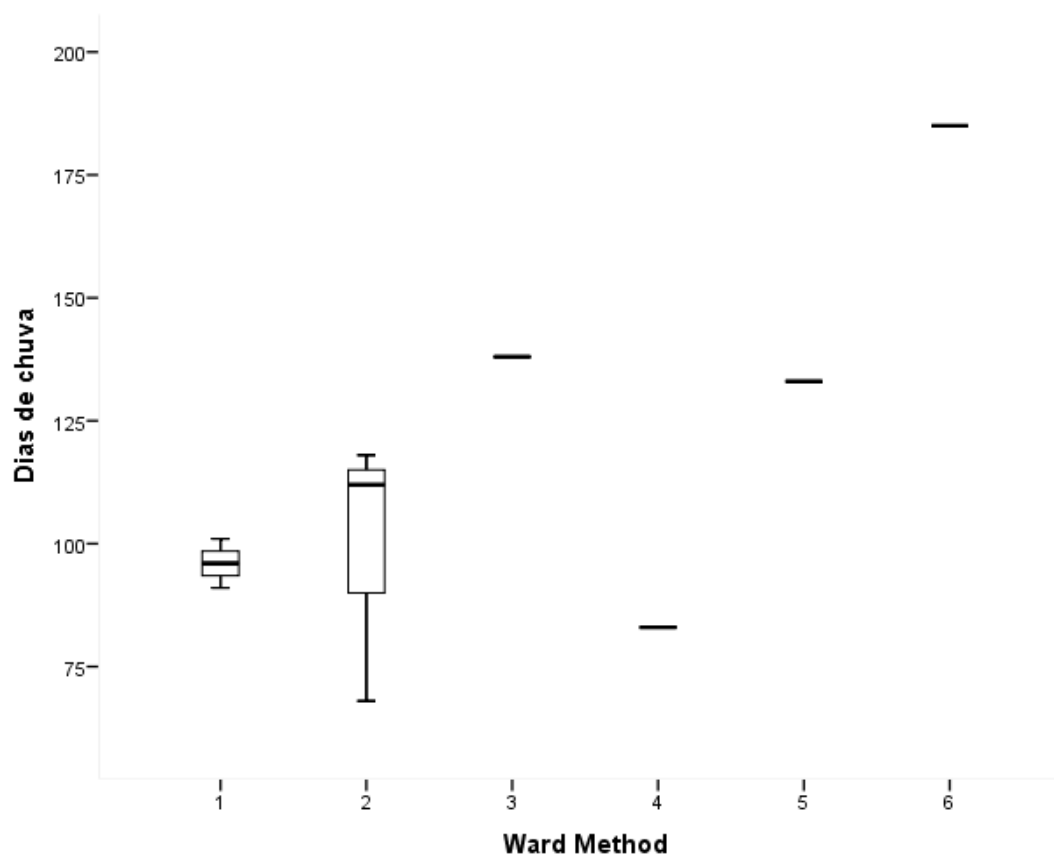


Figura 83. Gráfico box plot da variável dias de chuva para o ano de 2008.

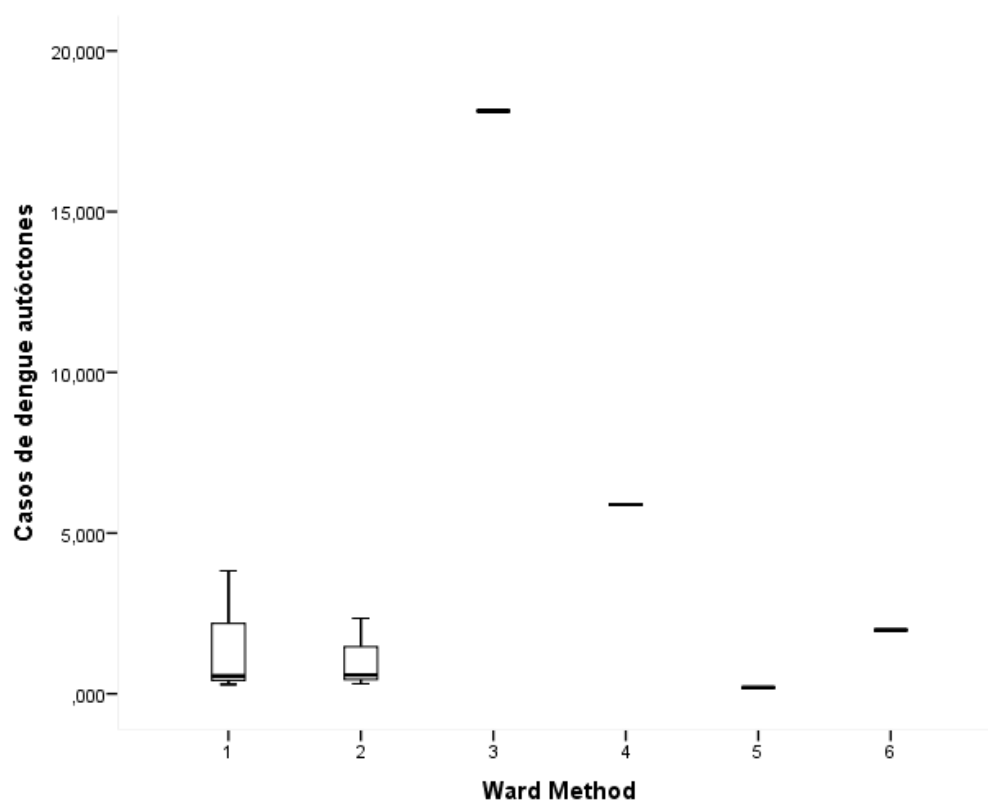


Figura 84. Gráfico box plot da variável casos de dengue autóctones para o ano de 2008.

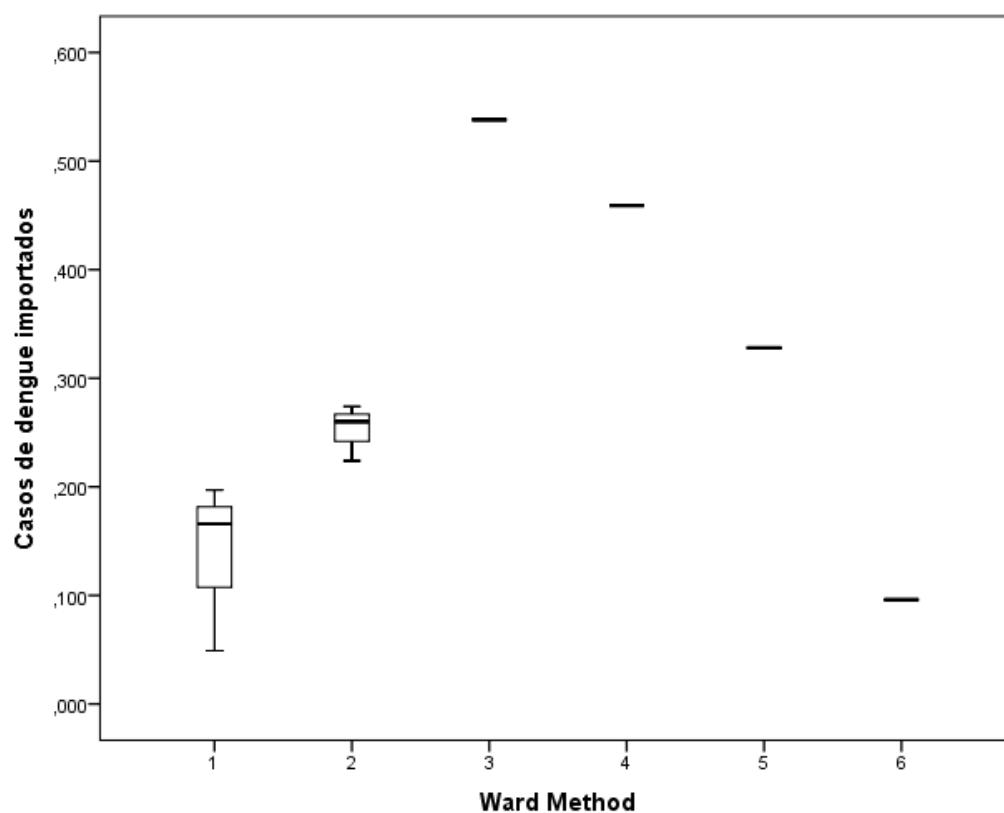


Figura 85. Gráfico box plot da variável casos de dengue importados para o ano de 2008.

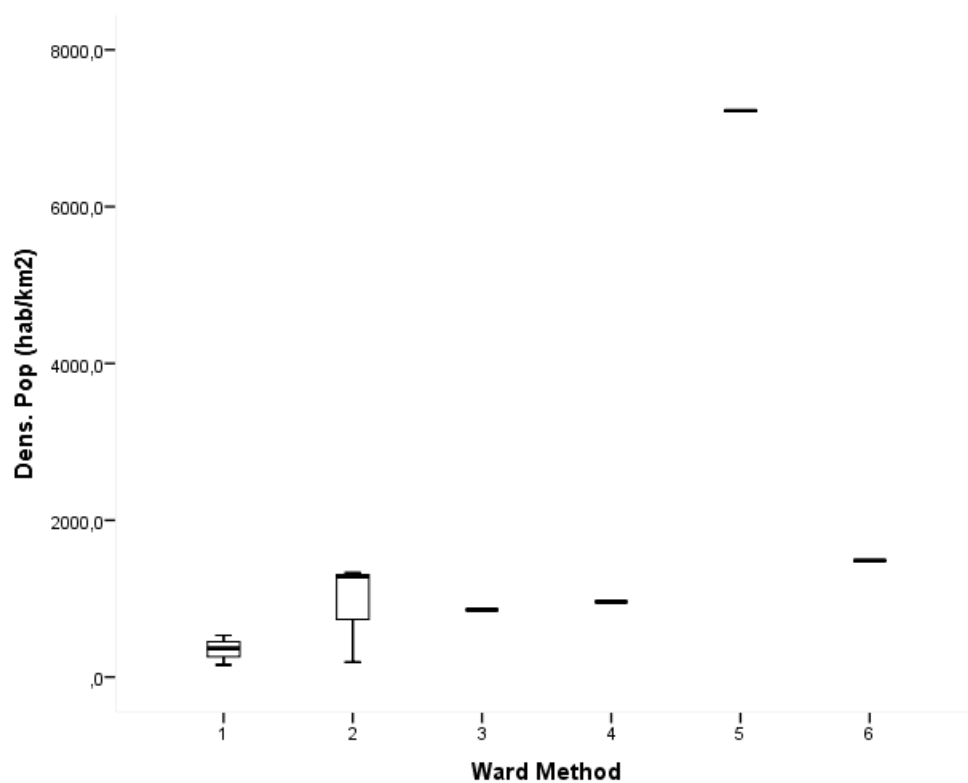


Figura 86. Gráfico box plot da variável densidade populacional para o ano de 2008.

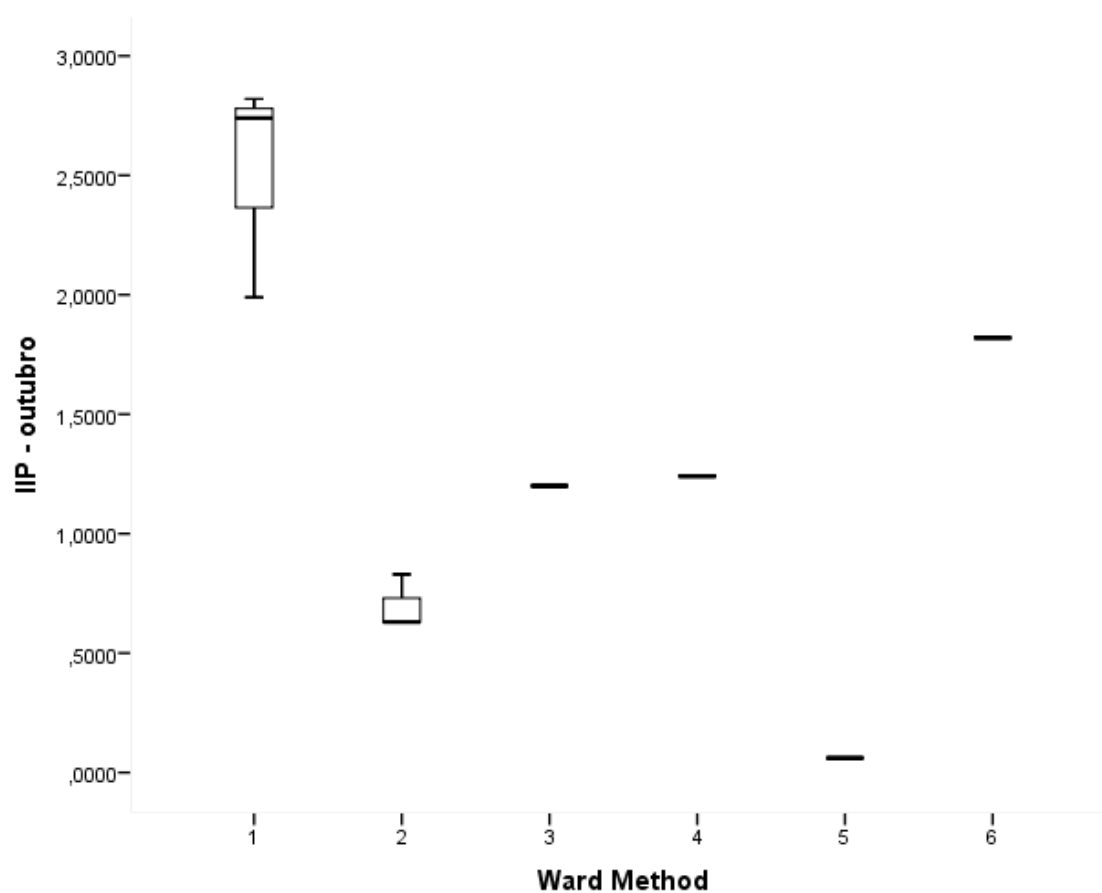


Figura 87. Gráfico box plot da variável índice de infestação predial de outubro em 2008.

Ano de 2009: Santos excluído

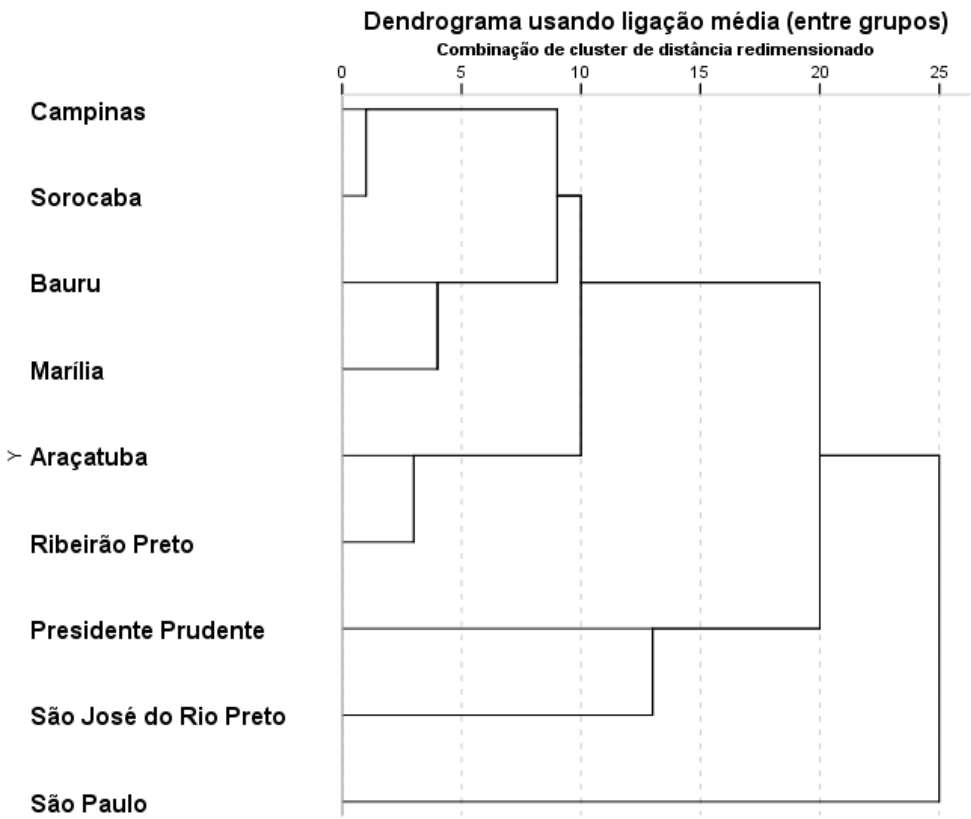


Figura 88. Dendrograma do método average linkage no ano de 2009.

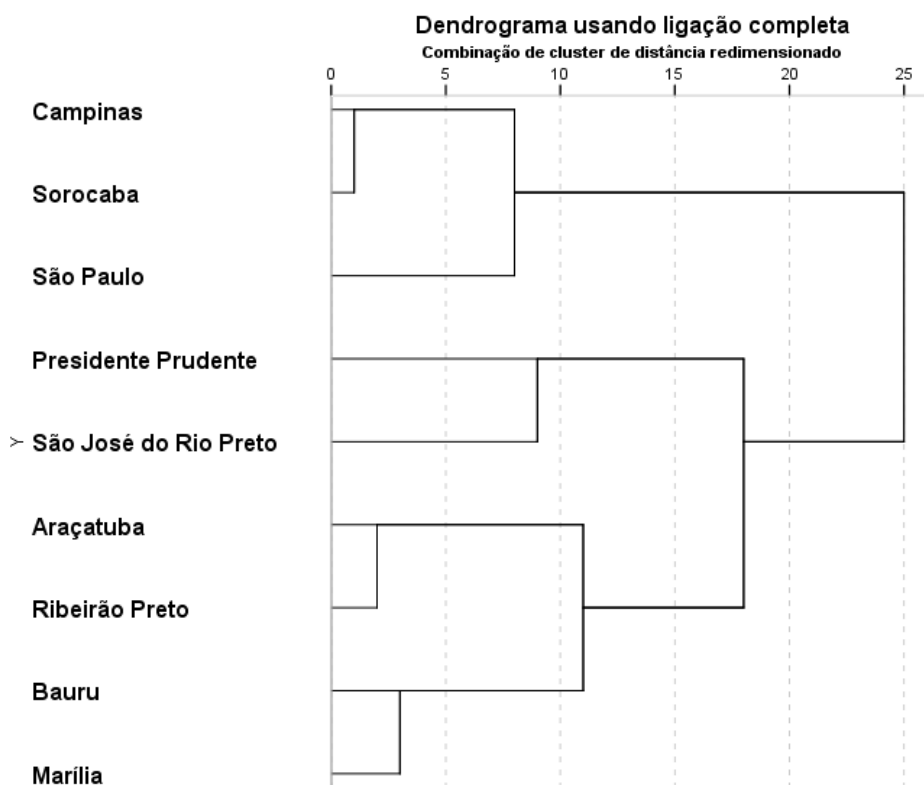


Figura 89. Dendrograma do método average linkage no ano de 2009.

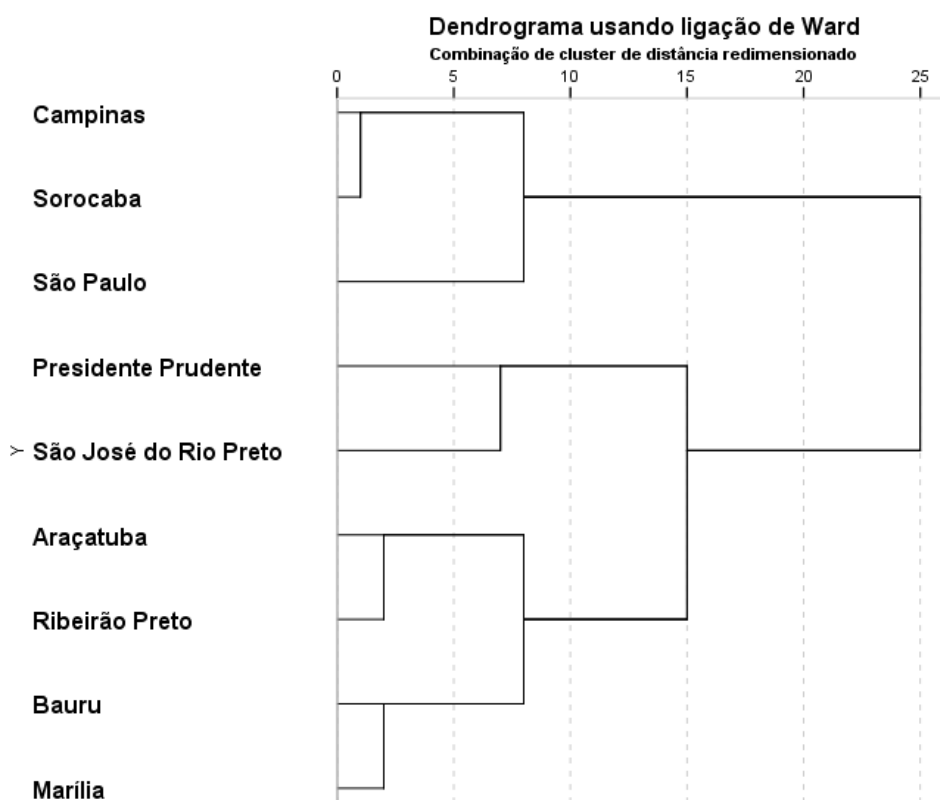


Figura 90. Dendrograma do método de Ward no ano de 2009.

SILHUETA 2009: 3 A 5 GRUPOS

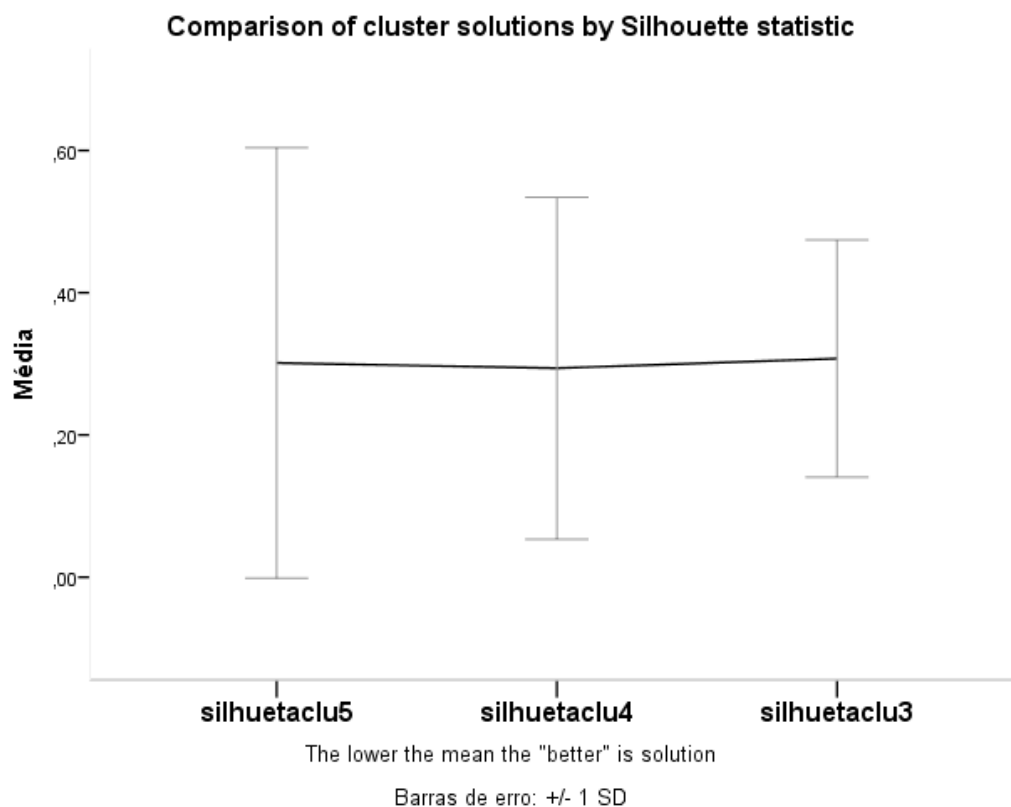


Figura 91. Gráfico do índice de silhueta do ano de 2009.

ANÁLISE DE BOX PLOT 2009: 4º grupo=Santos

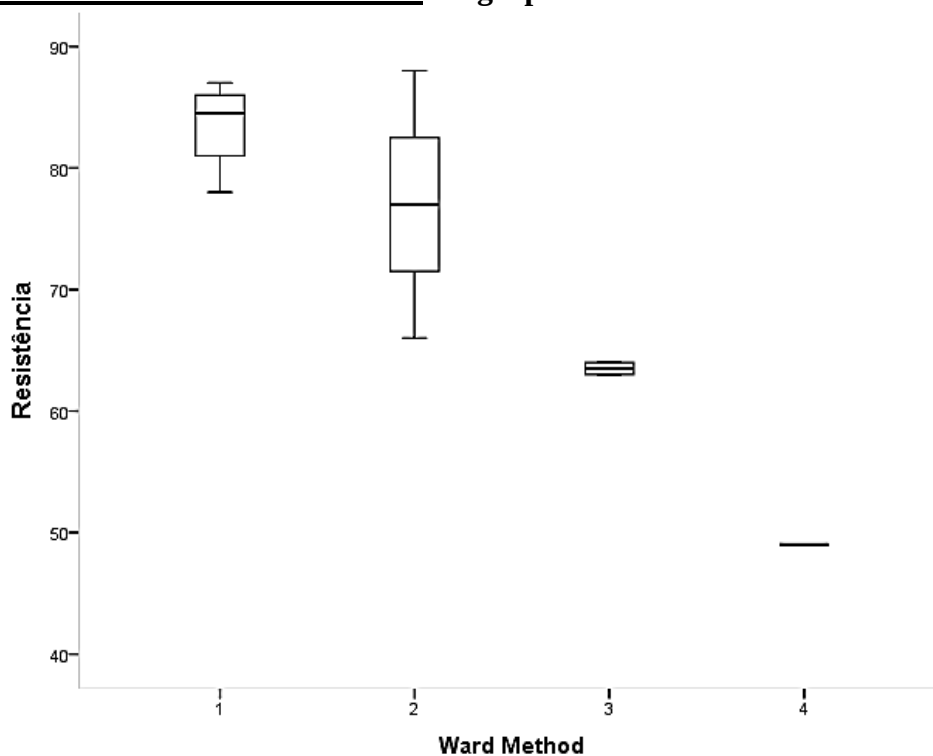


Figura 92. Gráfico de Box plot para a variável resistência do ano de 2009.

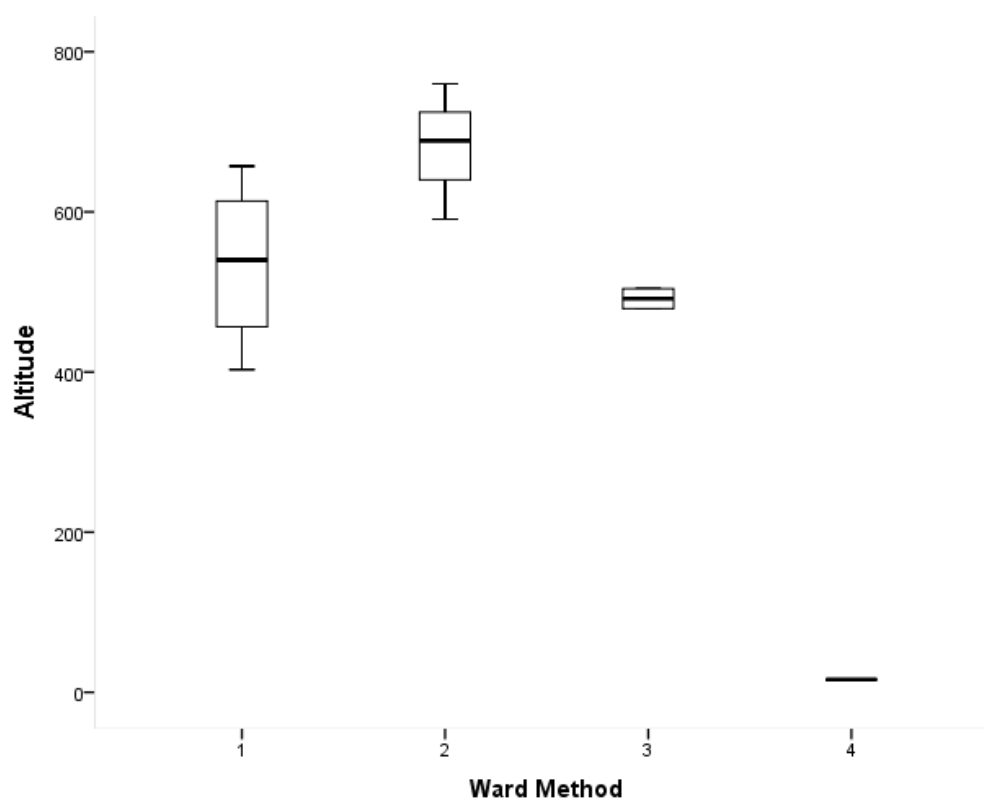


Figura 93. Gráfico de Box plot para a variável altitude do ano de 2009.

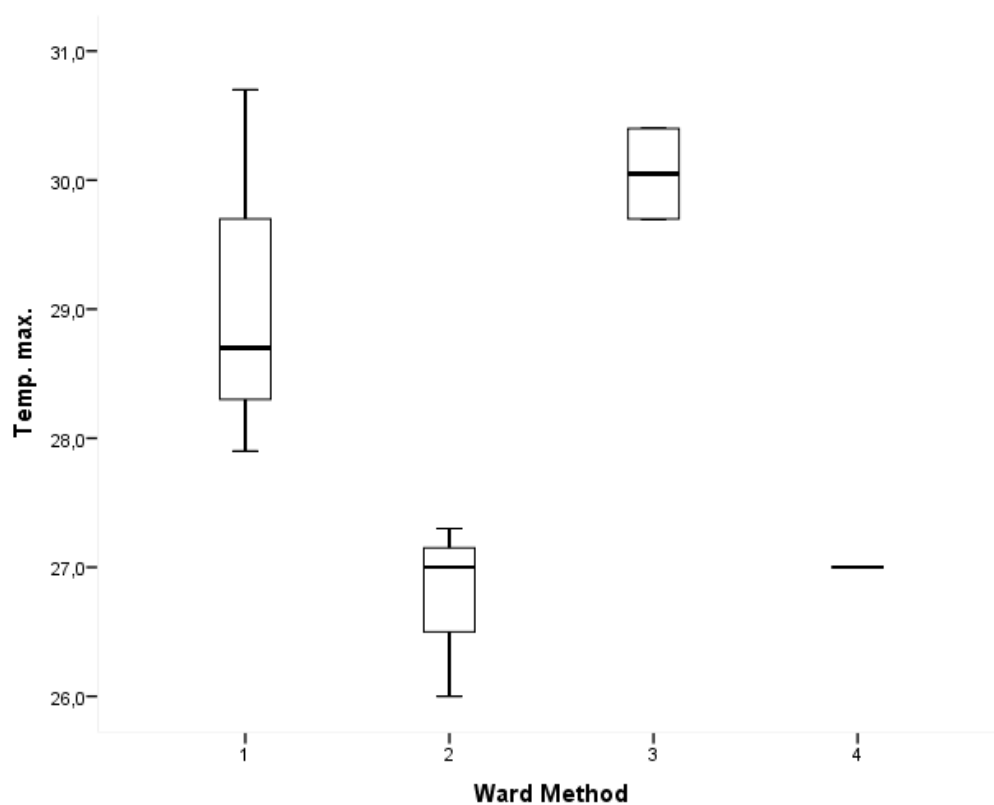


Figura 94. Gráfico de Box plot para a variável temperatura máxima do ano de 2009.

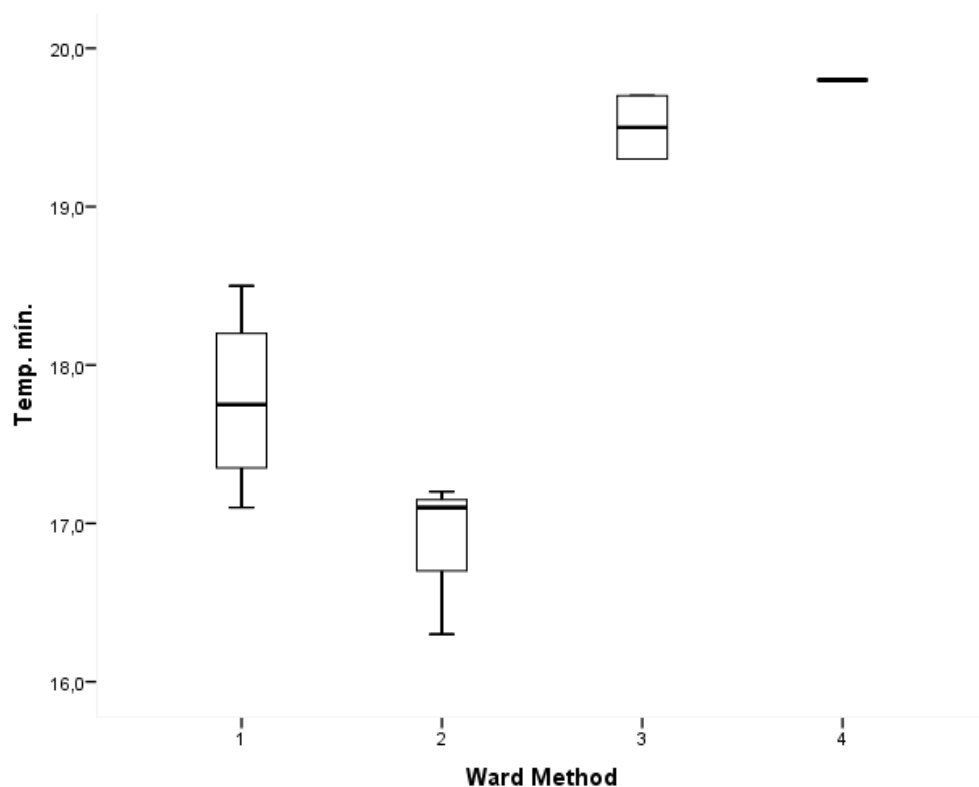


Figura 95. Gráfico de Box plot para a variável temperatura mínima do ano de 2009.

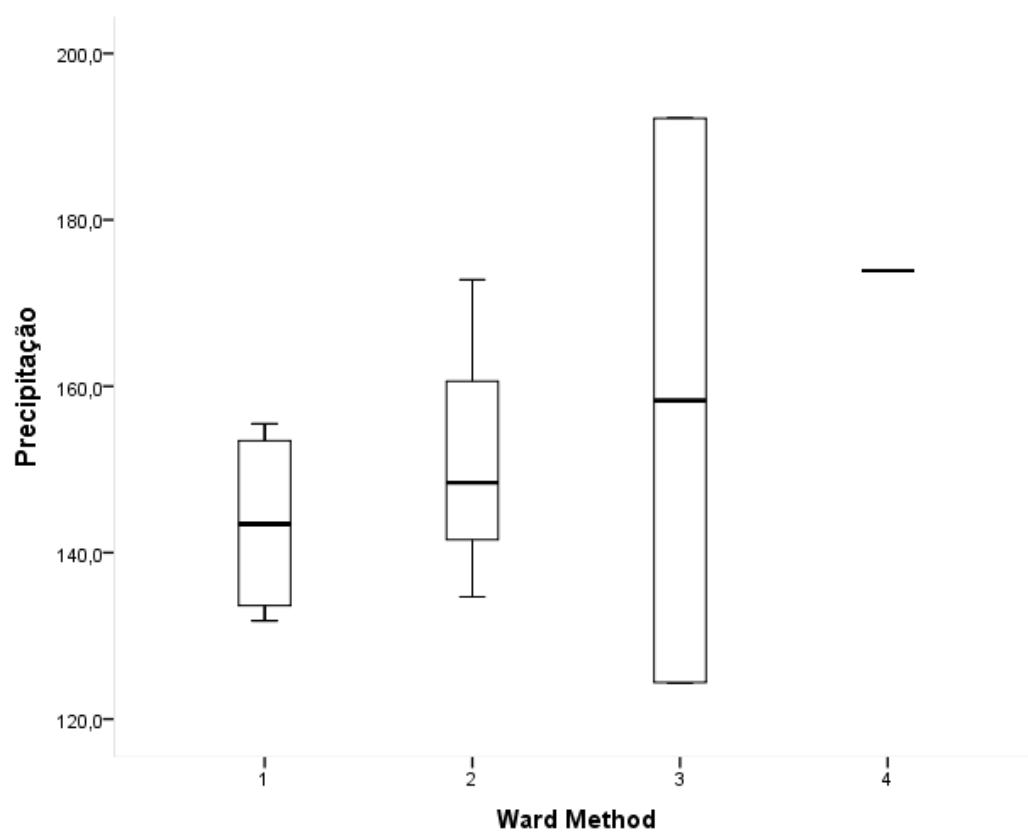


Figura 96. Gráfico de Box plot para a variável precipitação do ano de 2009.

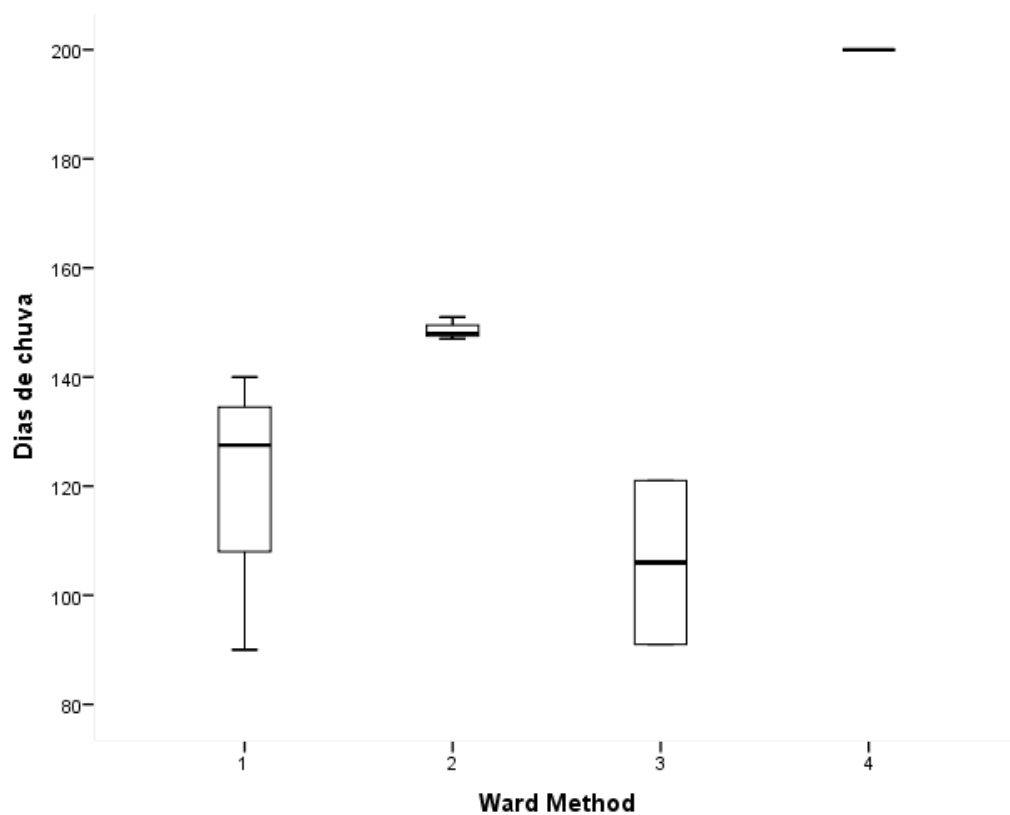


Figura 97. Gráfico Box plot da variável dias de chuva do ano de 2009.

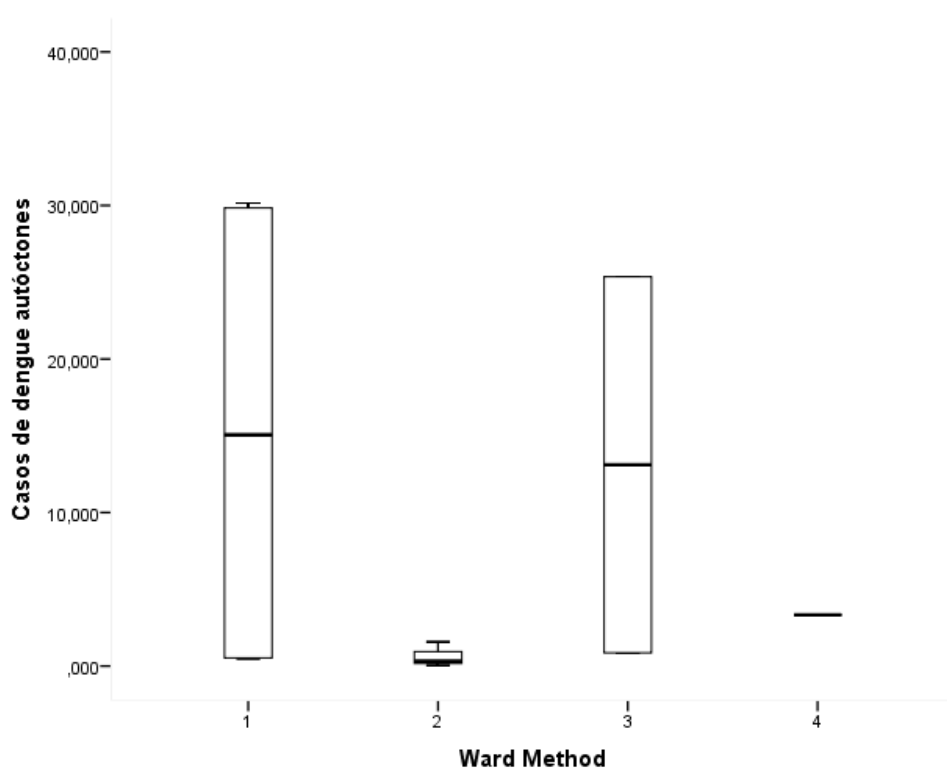


Figura 98. Gráfico Box plot da variável casos de dengue autóctones do ano de 2009.

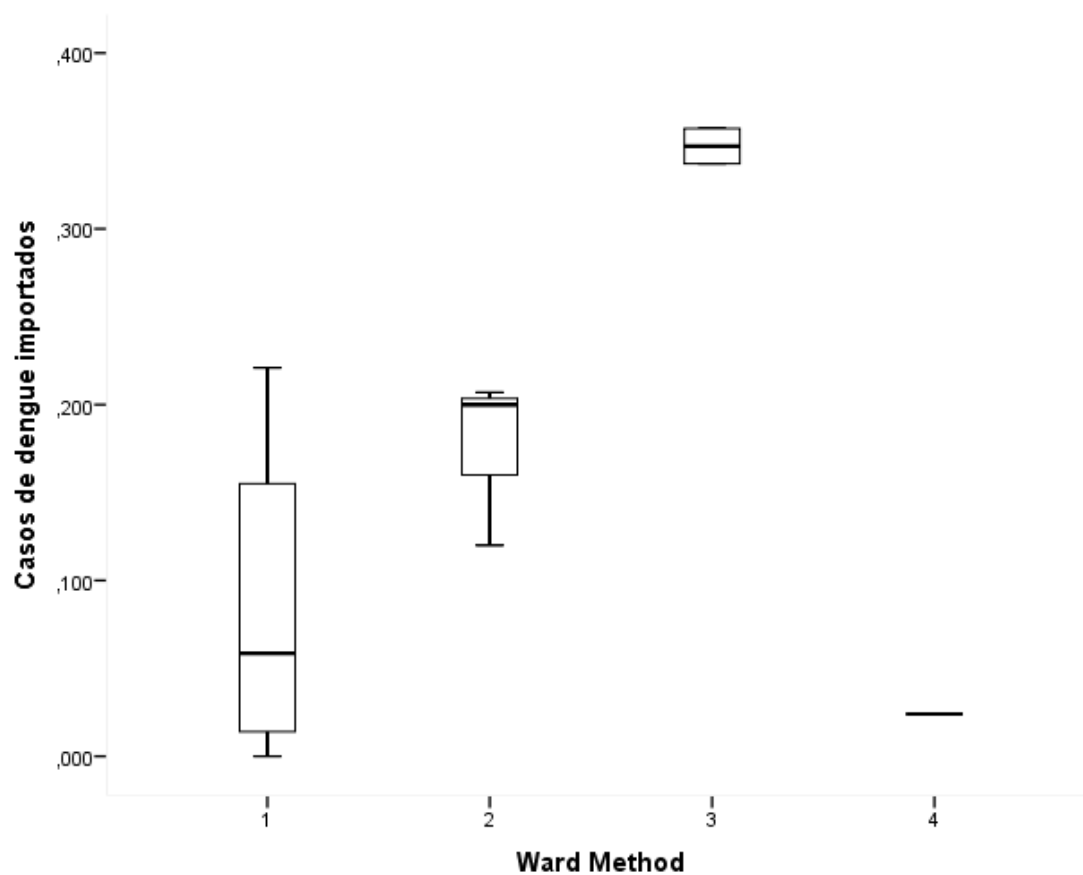


Figura 99. Gráfico Box plot da variável casos de dengue importados do ano de 2009.

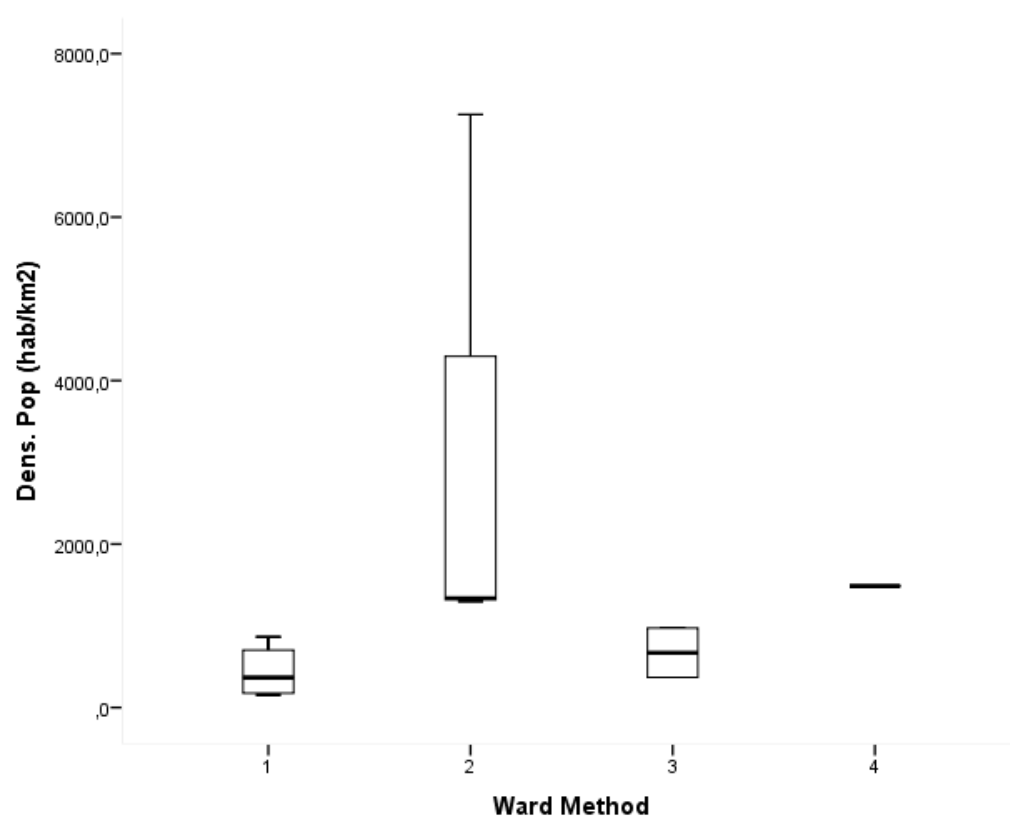


Figura 100. Gráfico Box plot da variável densidade populacional do ano de 2009.

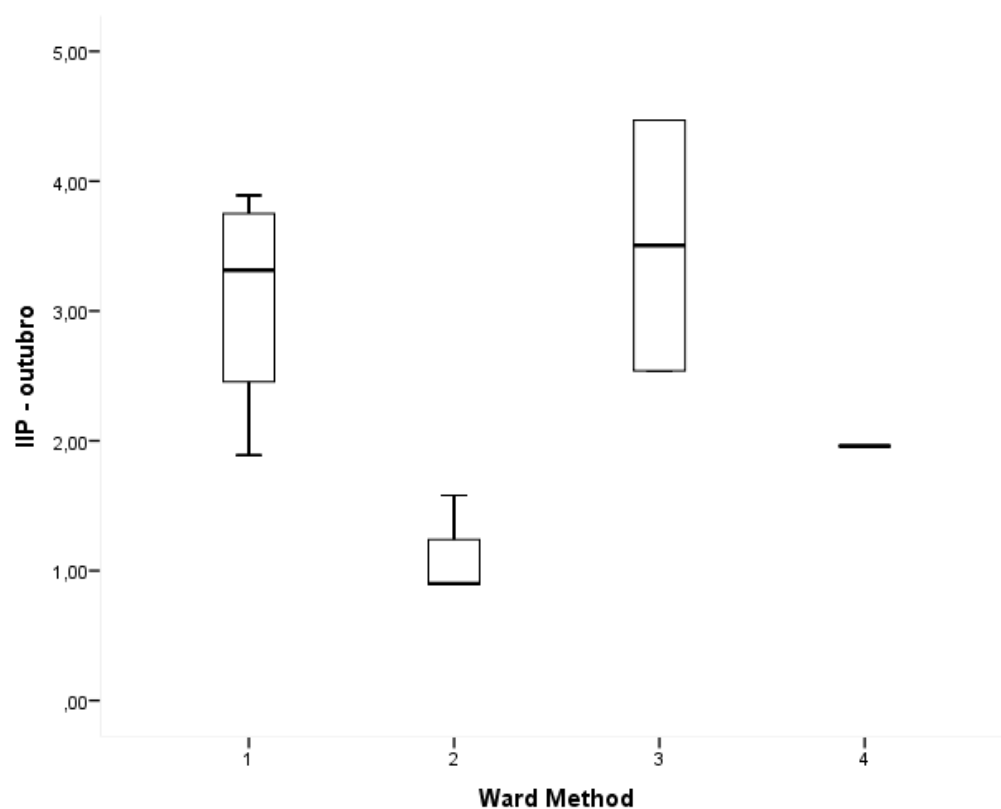


Figura 101. Gráfico Box plot da variável índice de infestação predial do ano de 2009.

Ano de 2010: Santos e São Paulo excluídos

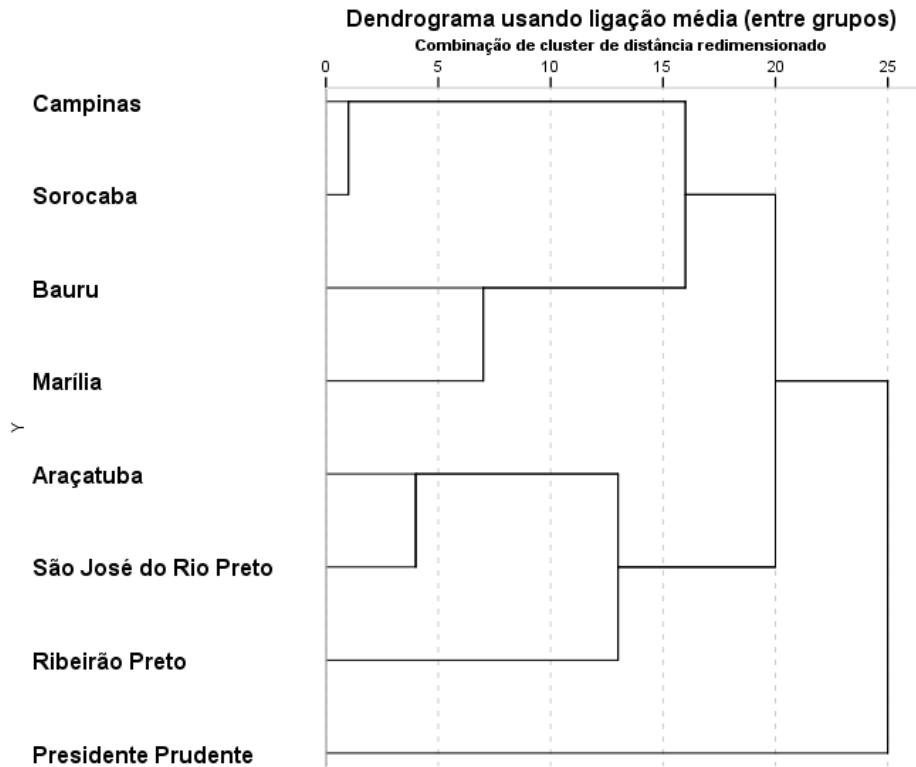


Figura 102. Dendrograma do método average linkage para o ano de 2010.

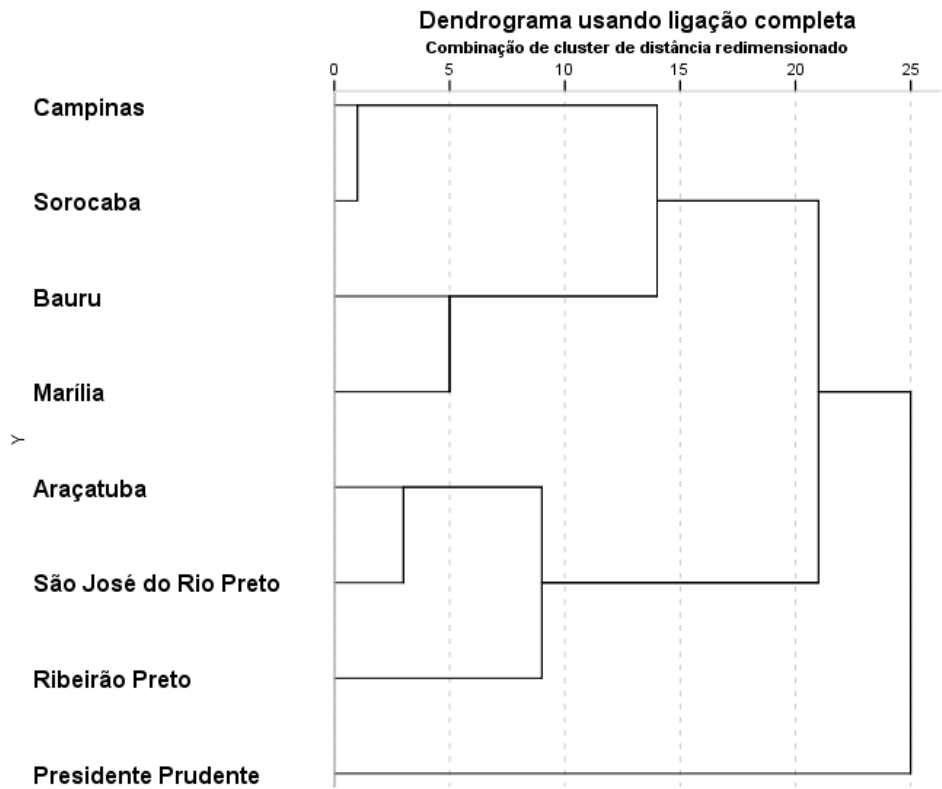


Figura 103. Dendrograma do método complete linkage para o ano de 2010.

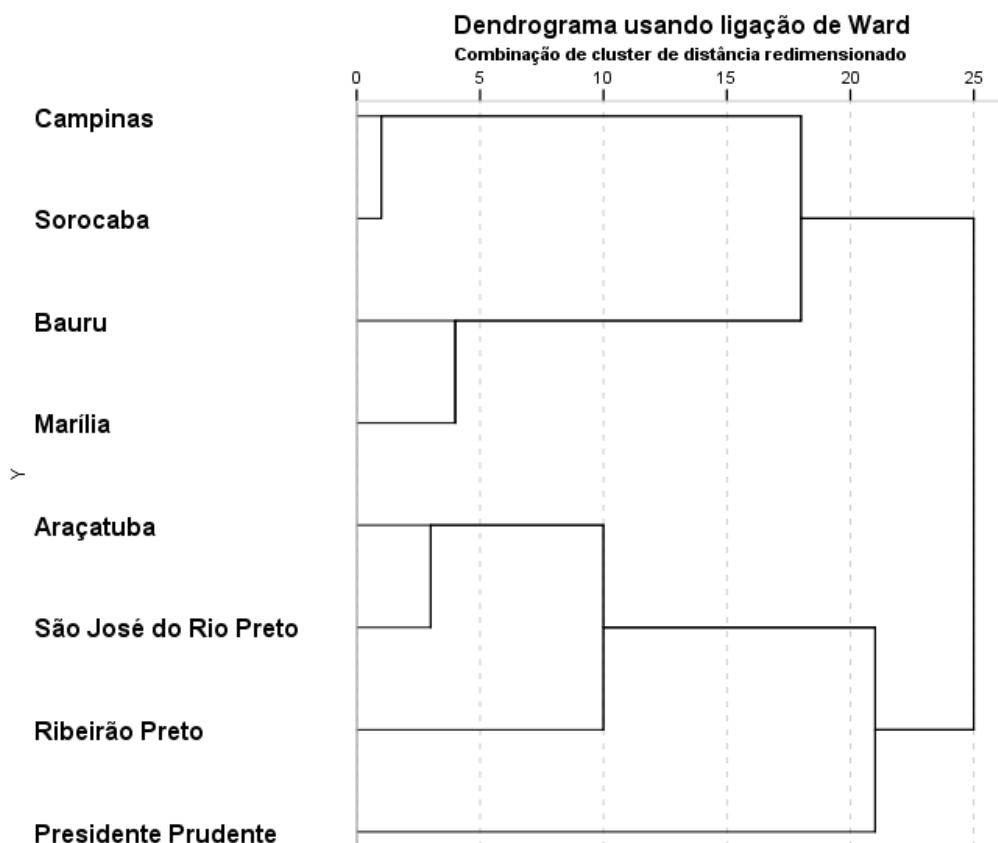


Figura 104. Dendrograma do método de Ward para o ano de 2010.

SILHUETA 2010: 2 A 4 GRUPOS

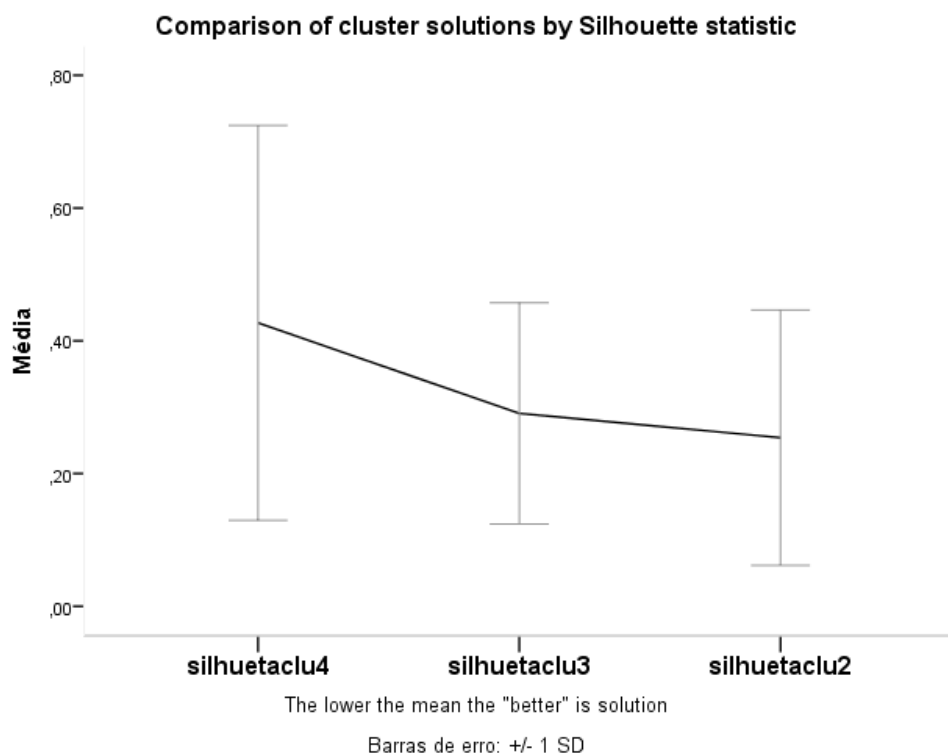


Figura 105. Gráfico do índice de silhueta para o ano de 2010.

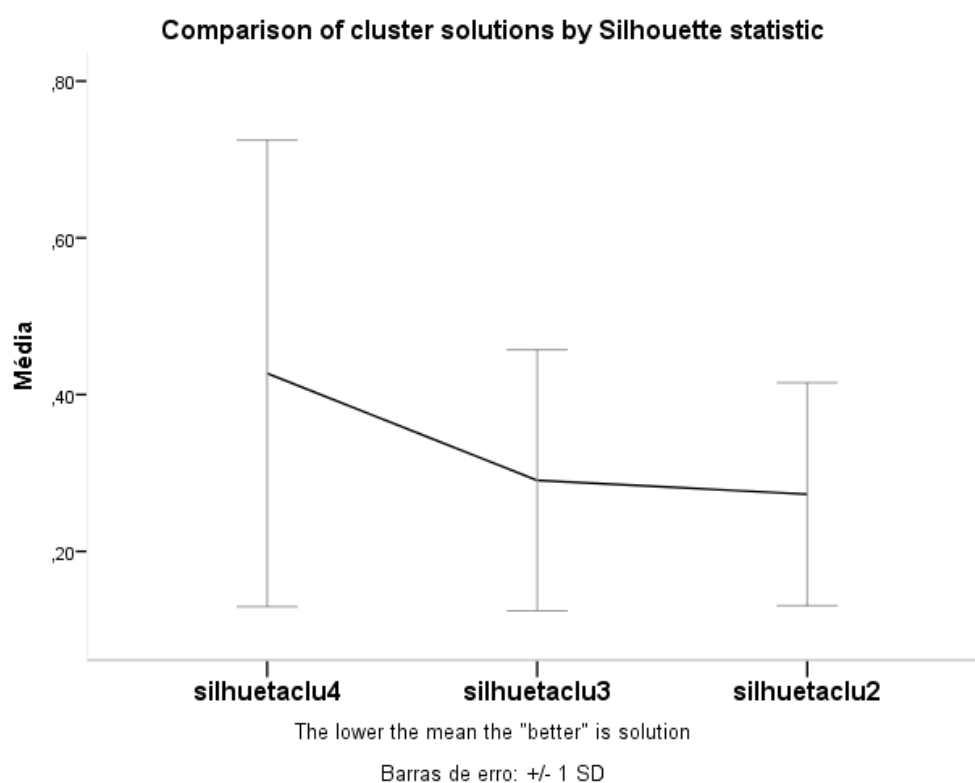


Figura 106. Gráfico do índice de silhueta para o ano de 2010.

ANÁLISE DE BOX PLOT 2010 : 5º grupo = Santos, 6º grupo = São Paulo

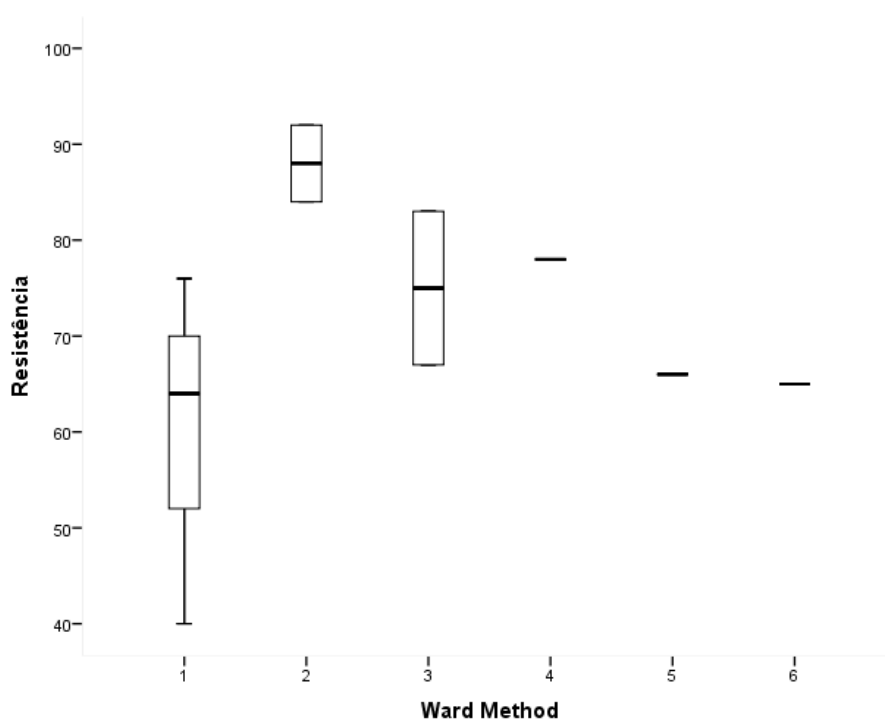


Figura 107. Gráfico Box plot da variável resistência para o ano de 2010.

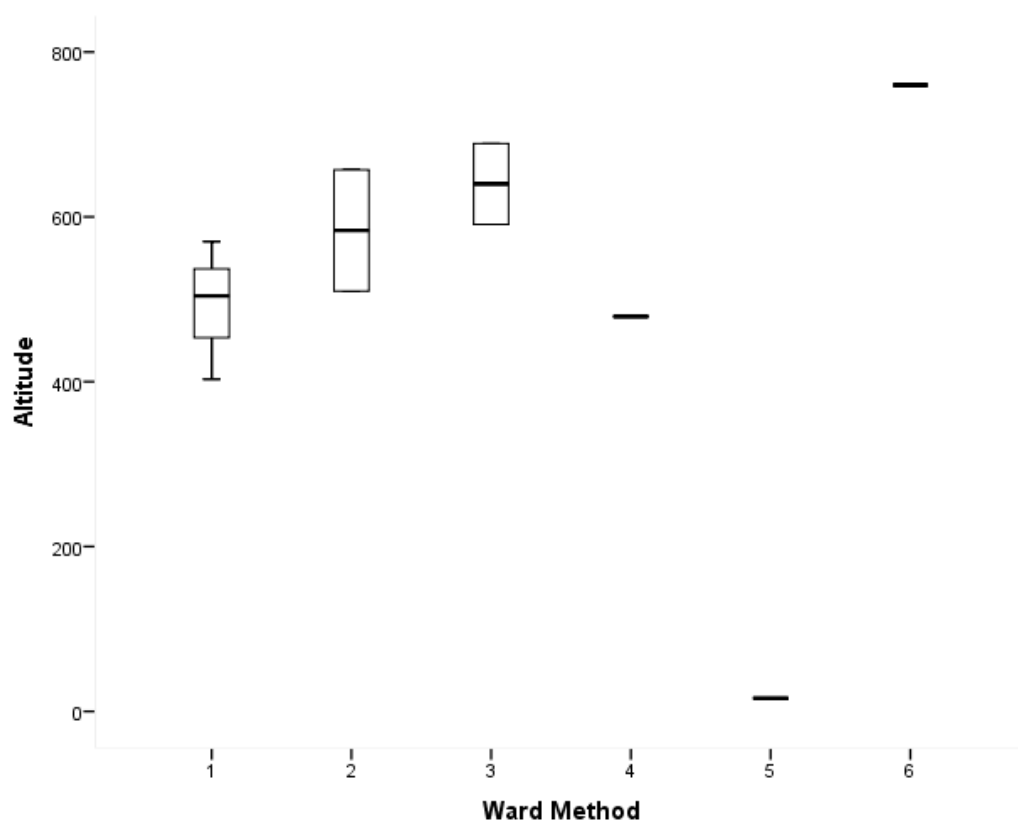


Figura 108. Gráfico Box plot da variável altitude para o ano de 2010.

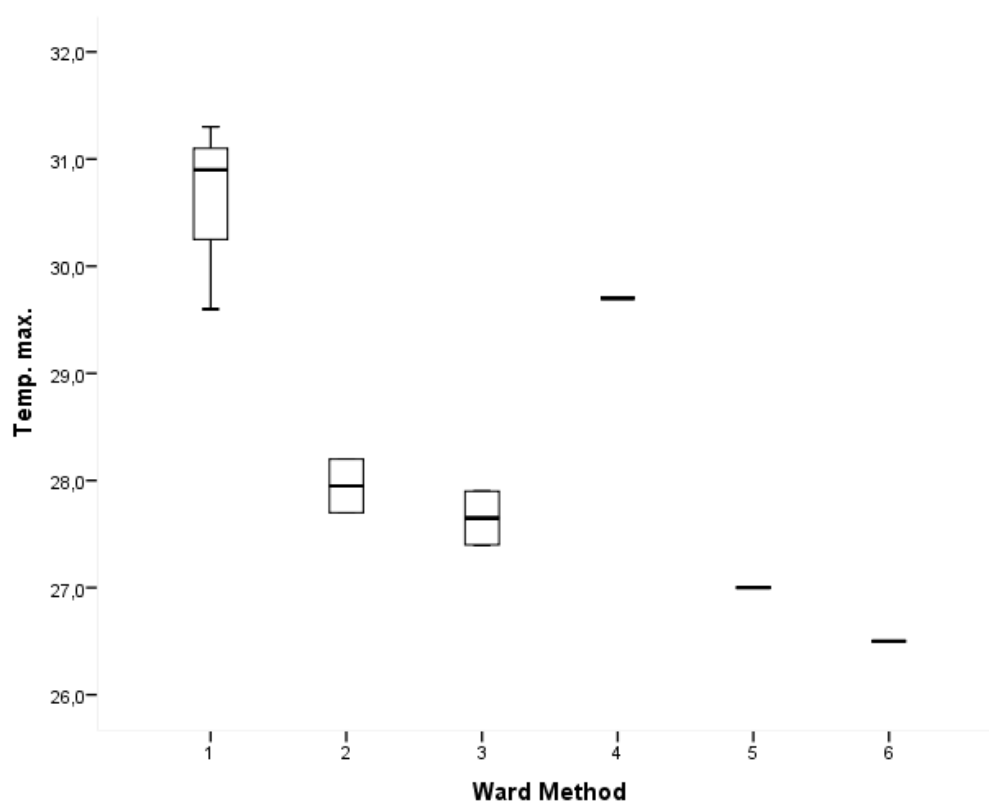


Figura 109. Gráfico Box plot da variável temperatura máxima para o ano de 2010.

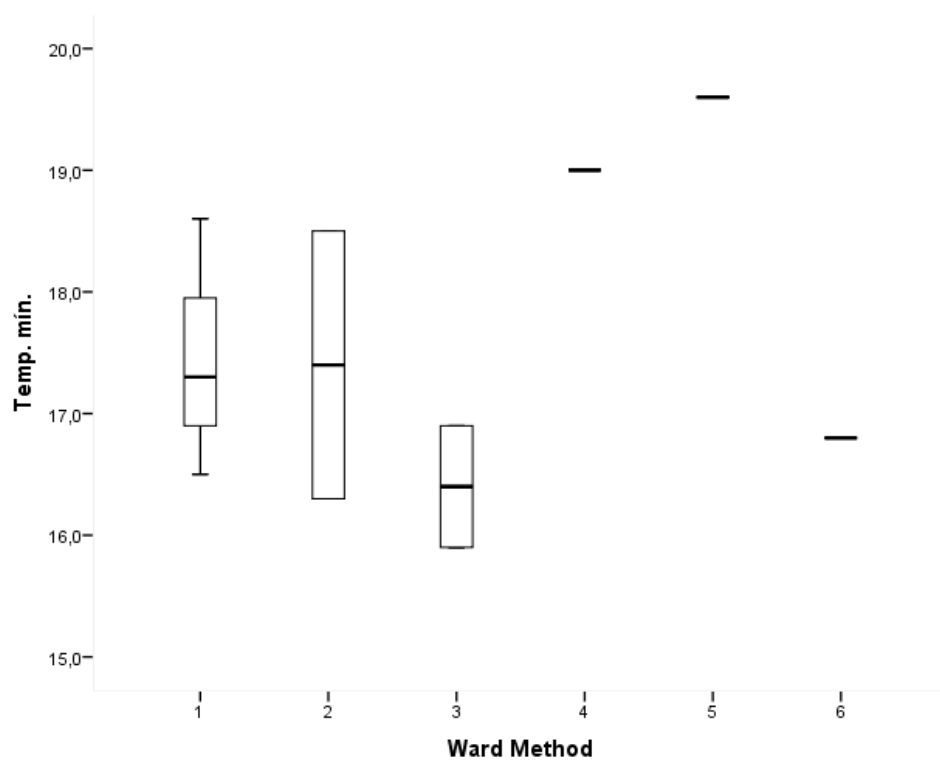


Figura 110. Gráfico Box plot da variável temperatura mínima para o ano de 2010.

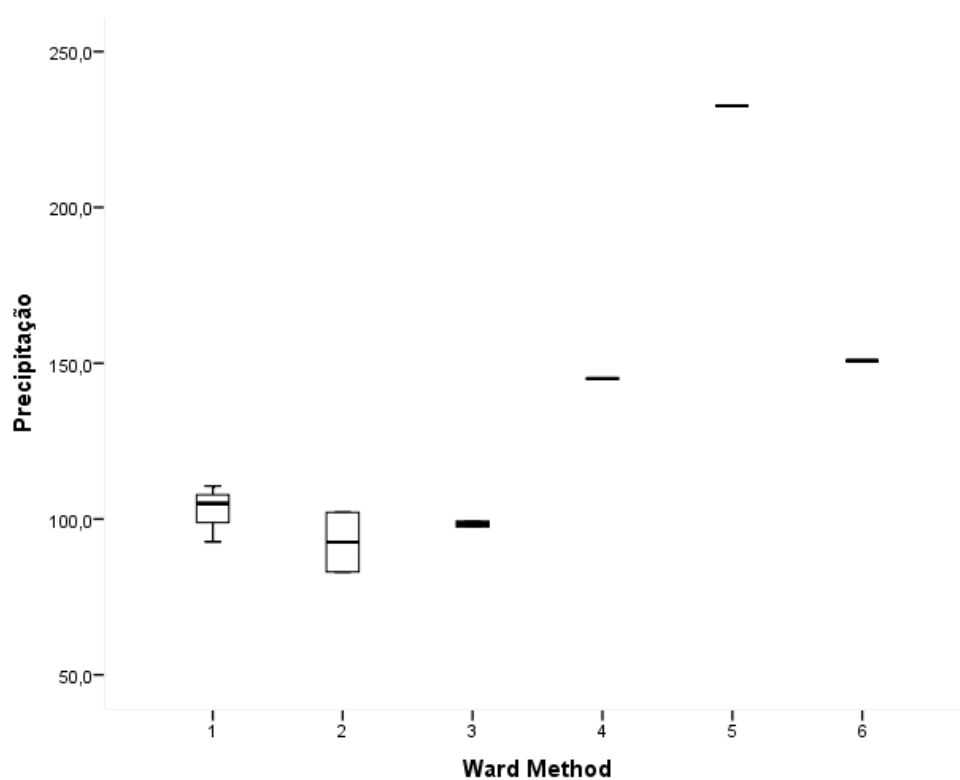


Figura 111. Gráfico Box plot da variável precipitação para o ano de 2010.

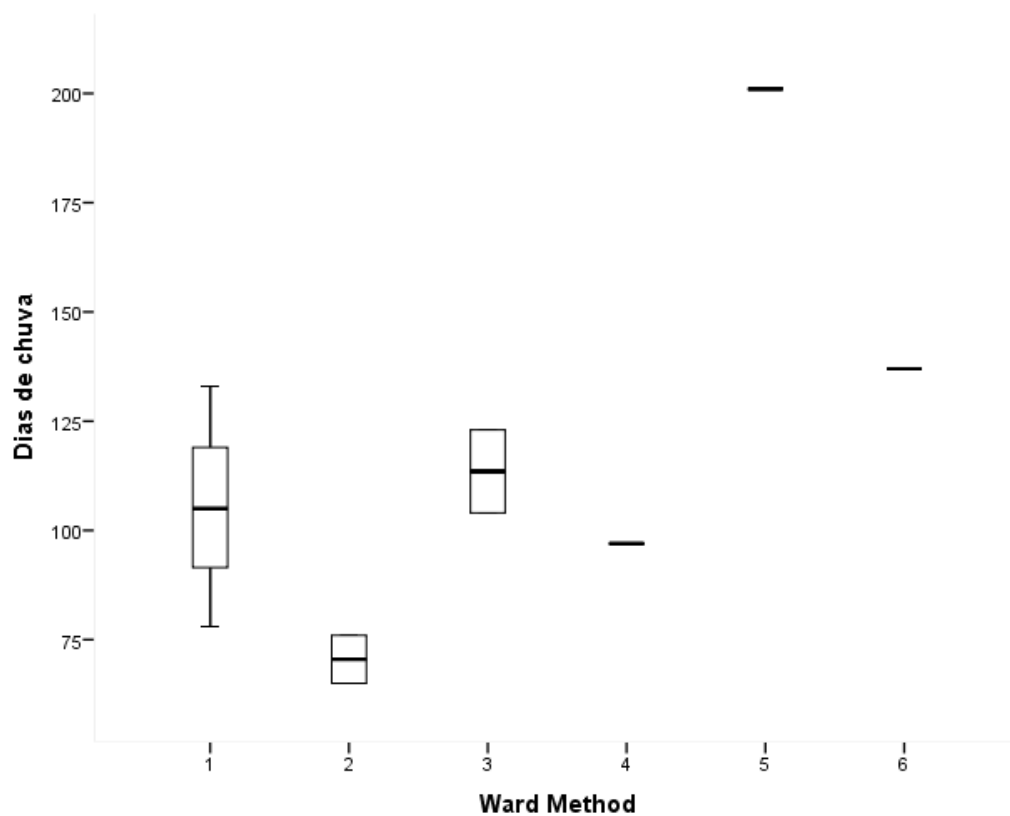


Figura 112. Gráfico Box plot da variável dias de chuva para o ano de 2010.

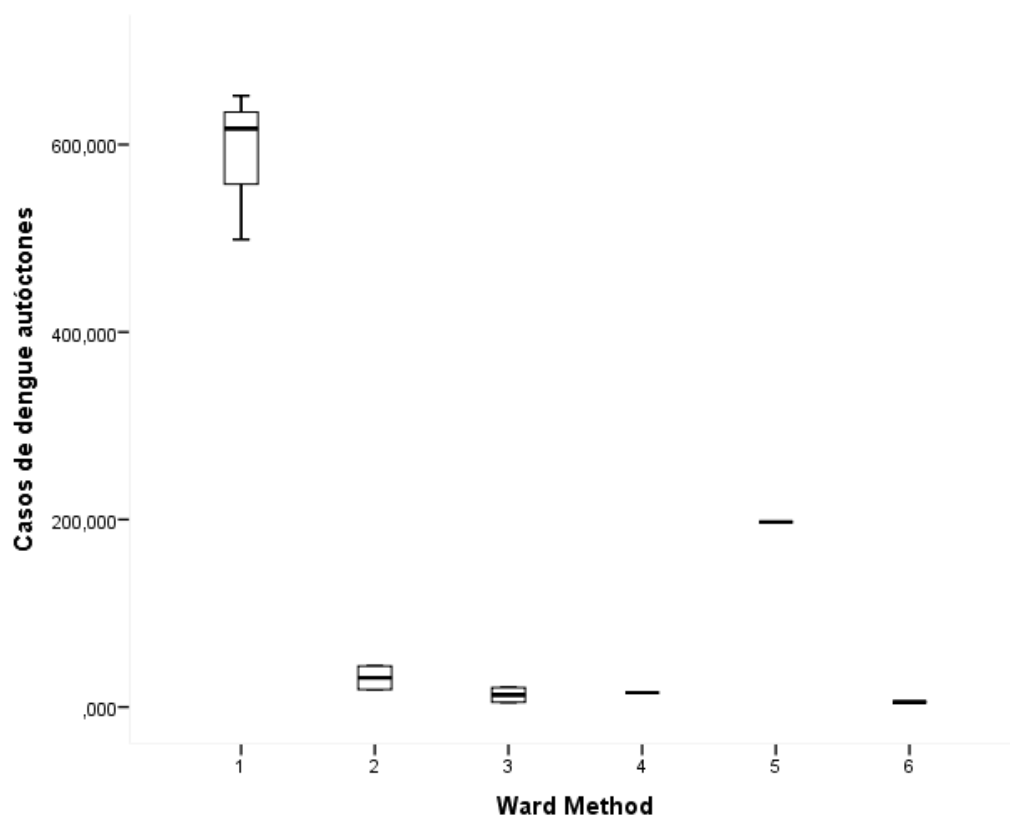


Figura 113. Gráfico Box plot da variável casos de dengue autóctones para o ano de 2010.

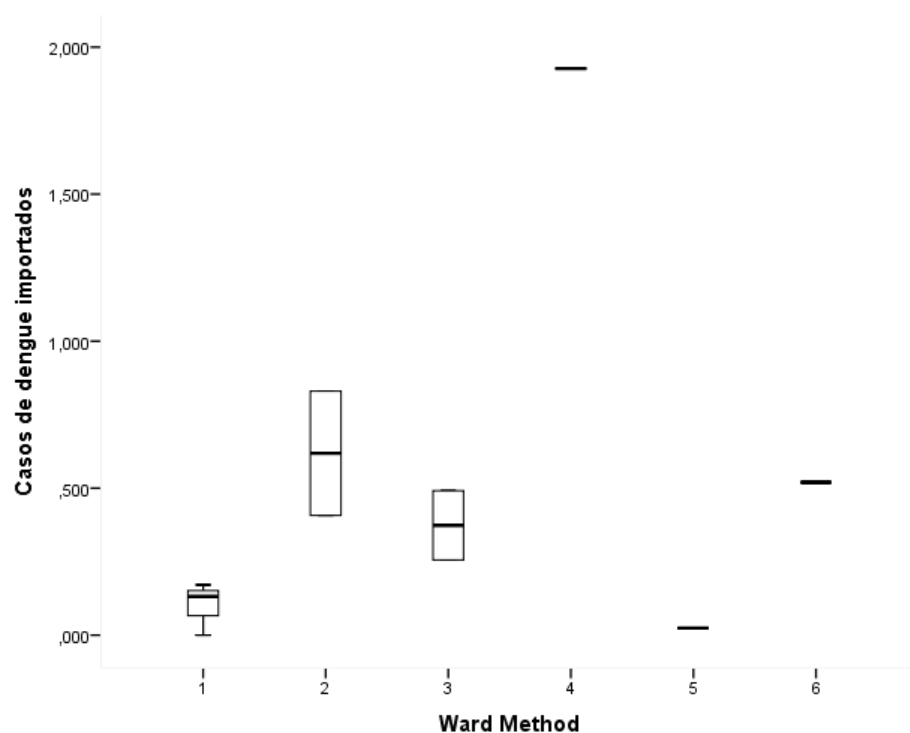


Figura 114. Gráfico Box plot da variável casos de dengue importados para o ano de 2010.

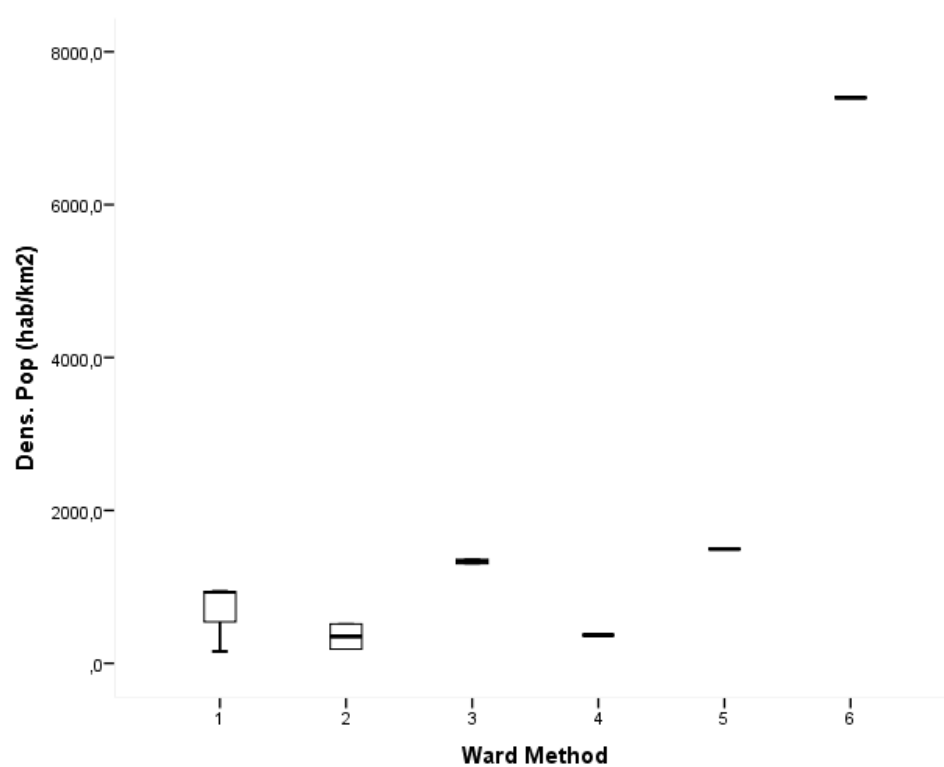


Figura 115. Gráfico Box plot da variável densidade populacional para o ano de 2010.

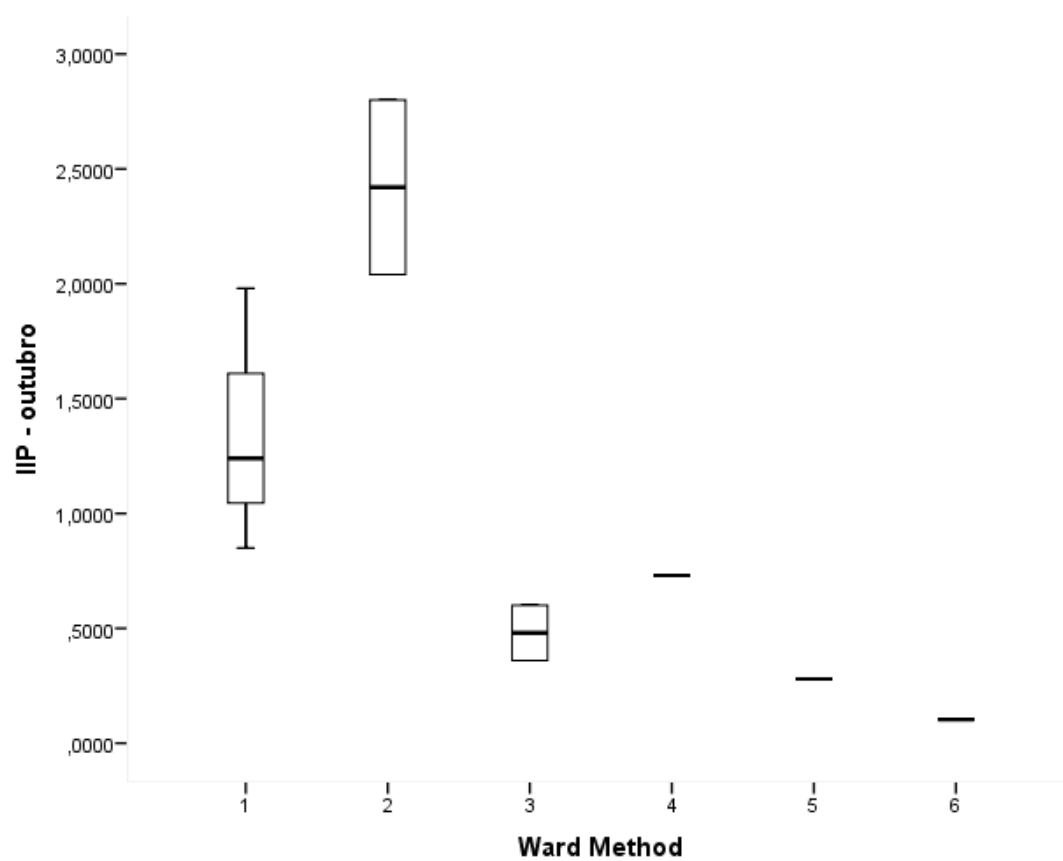


Figura 116. Gráfico Box plot da variável índice de infestação predial de outubro em 2010.

Ano de 2011: Santos, Bauru e Ribeirão Preto excluídos

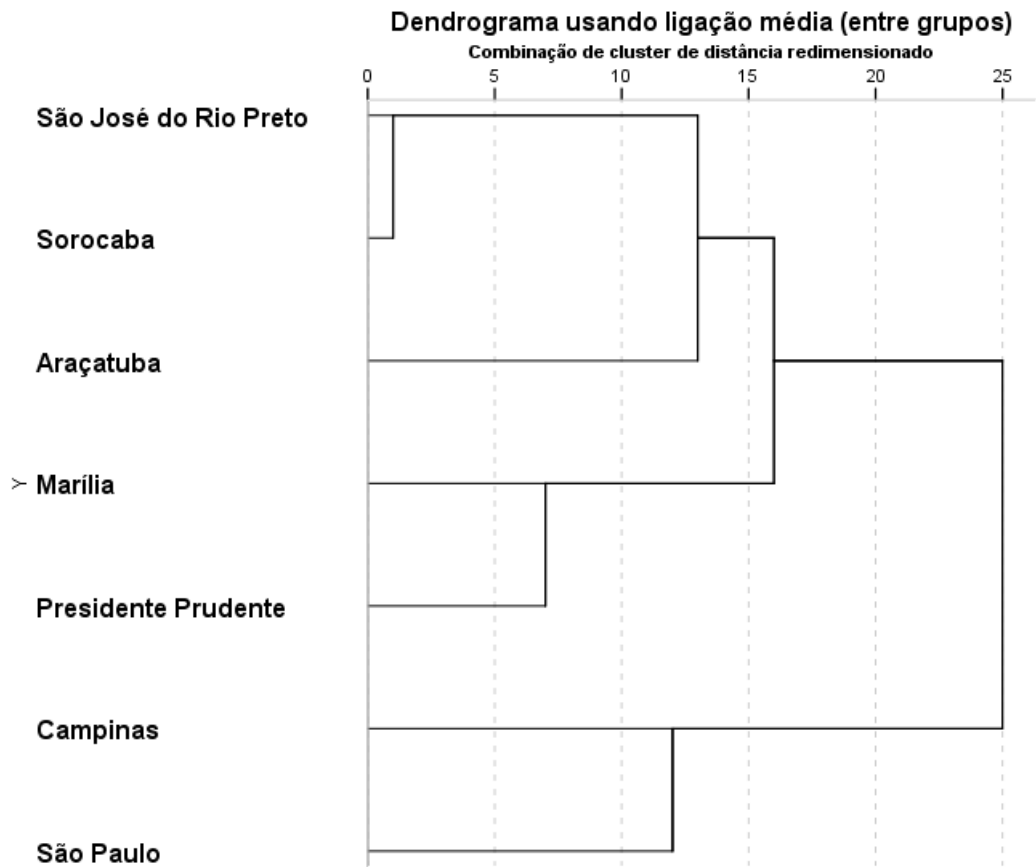


Figura 117. Dendrograma do método average linkage para o ano de 2011.

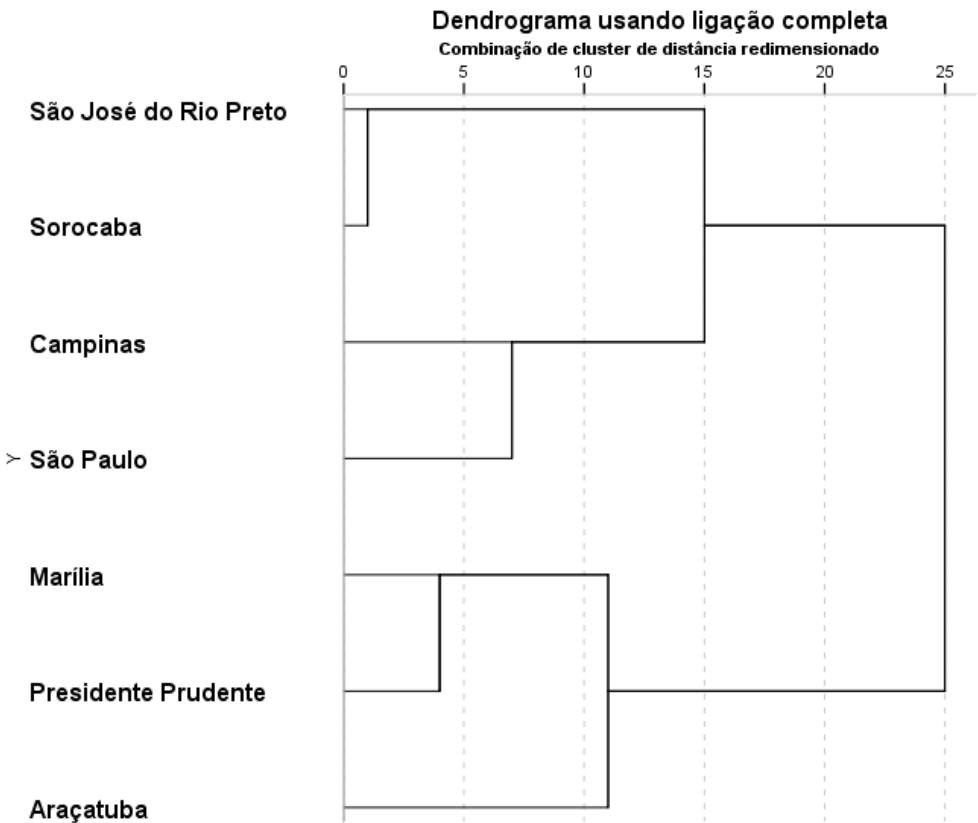


Figura 118. Dendrograma do método complete linkage para o ano de 2011.

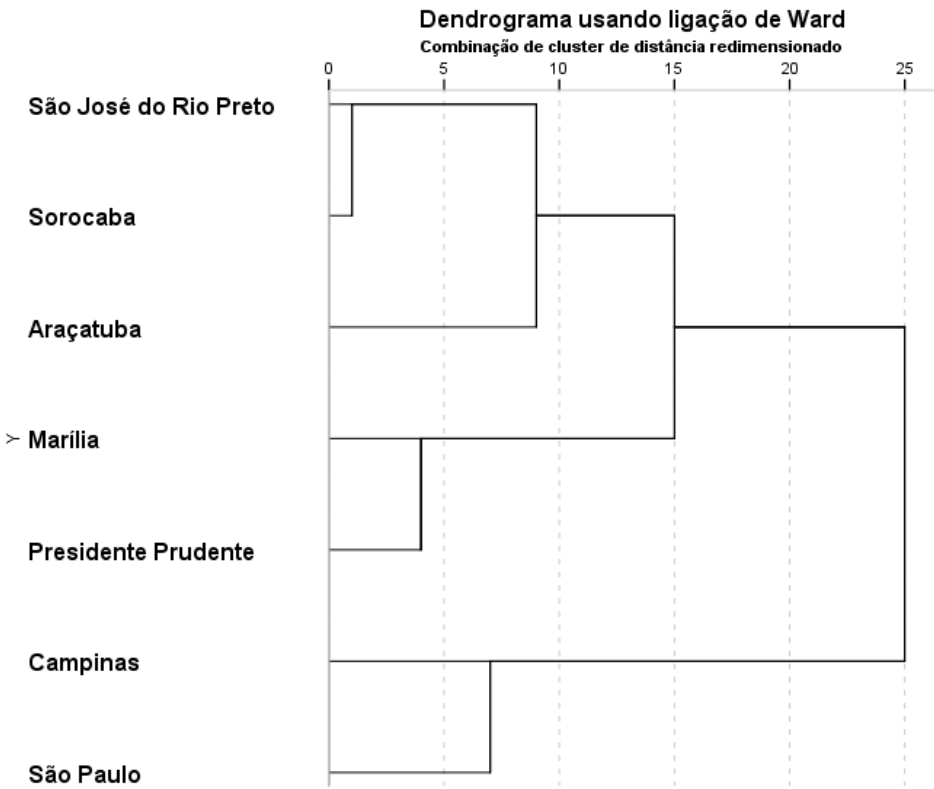
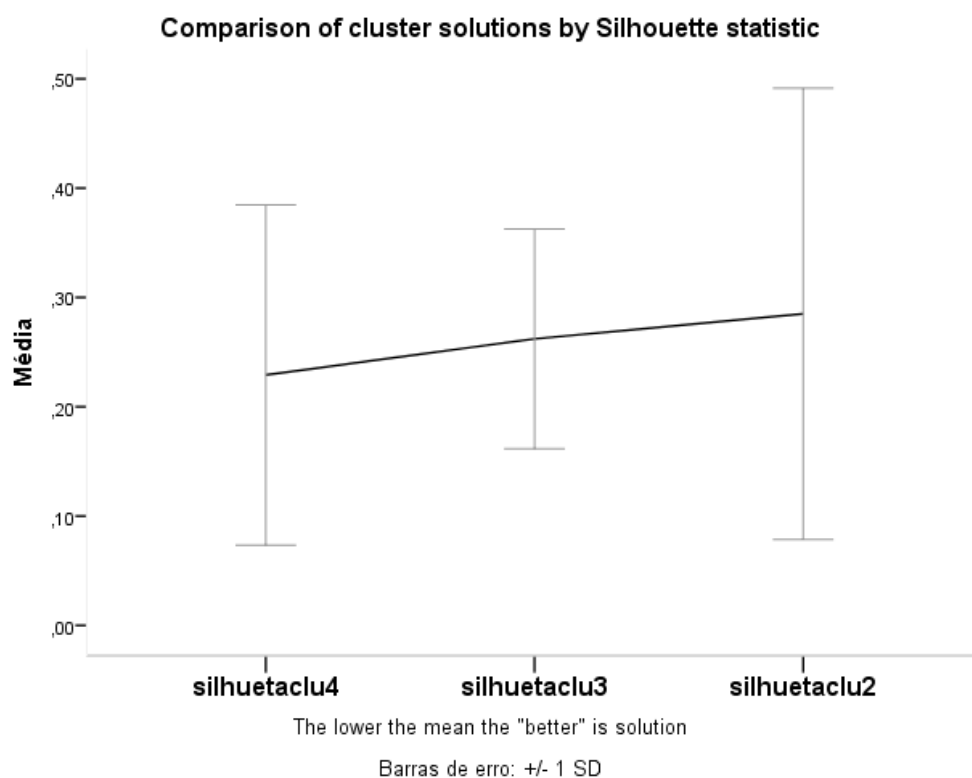
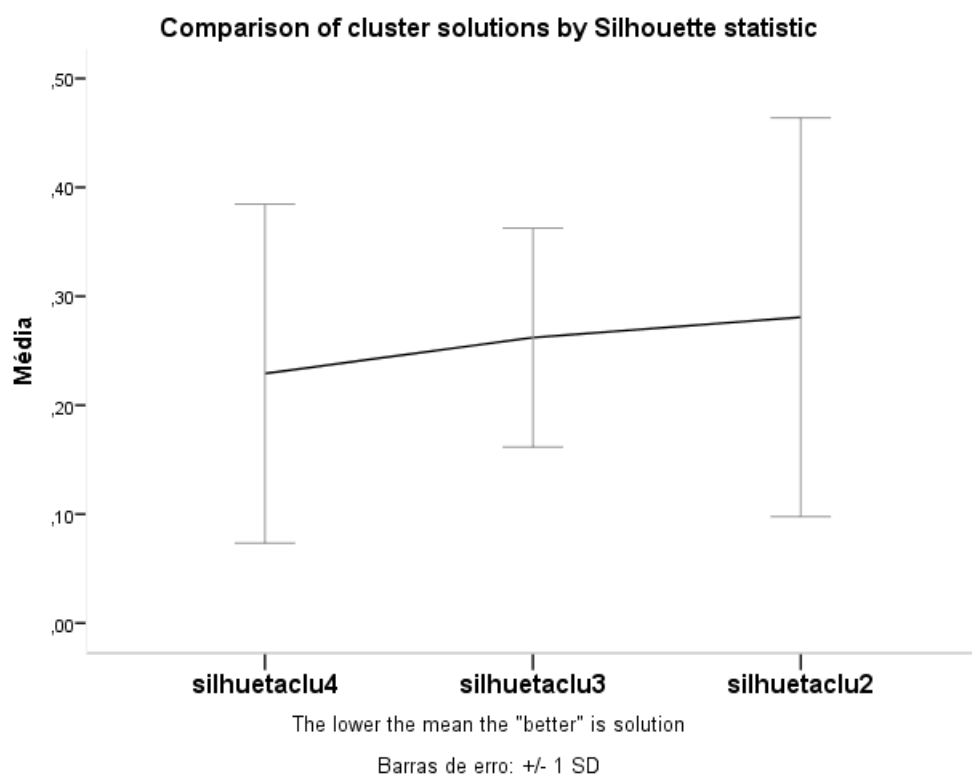


Figura 119. Dendrograma do método de Ward para o ano de 2011.

SILHUETA 2011: 2 a 4 GRUPOS**Figura 120.** Gráfico do índice de silhueta para o ano de 2011.**Figura 121.** Gráfico do índice de silhueta para o ano de 2011, após realocação.

BOX PLOT 2011: 4º grupo = Bauru; 5º grupo = Ribeirão Preto; 6º grupo = Santos

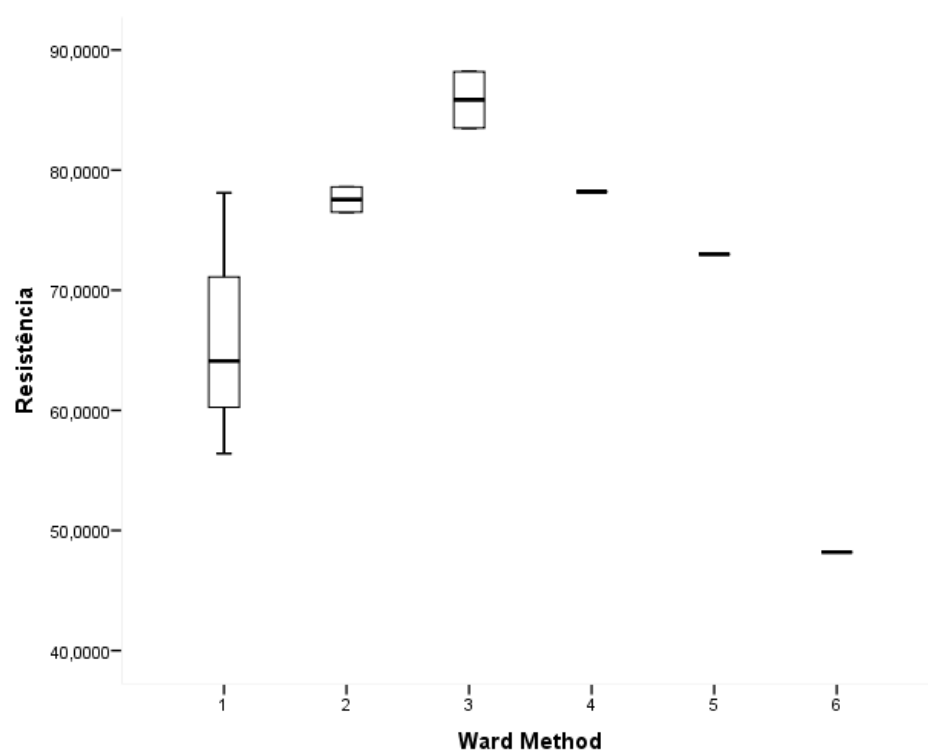


Figura 122. Gráfico Box plot da variável resistência para o ano de 2011.

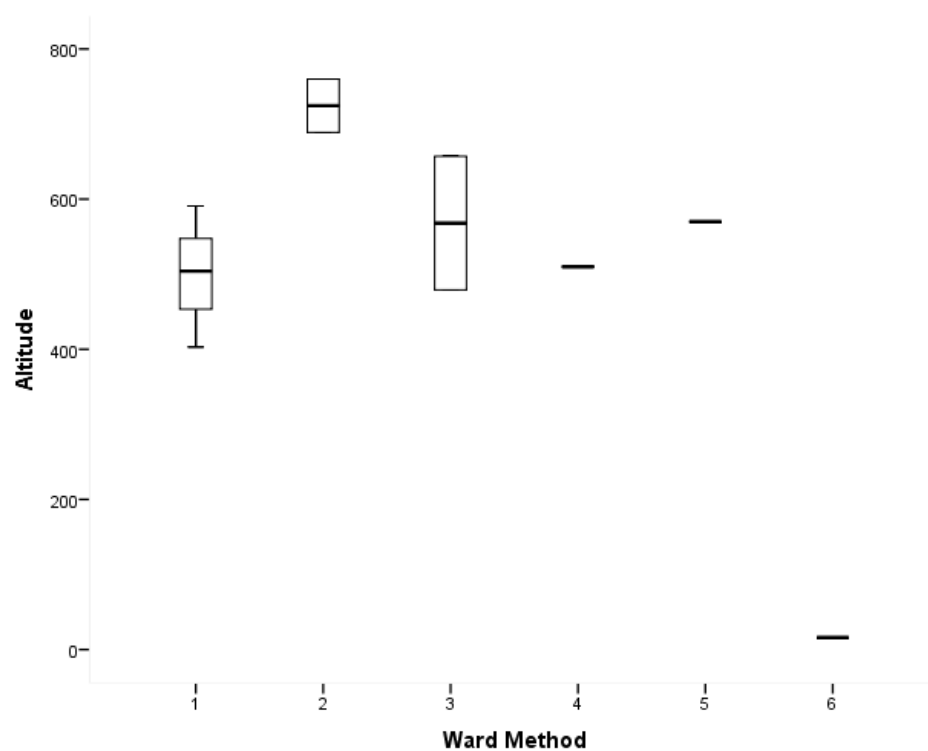


Figura 123. Gráfico Box plot da variável altitude para o ano de 2011.

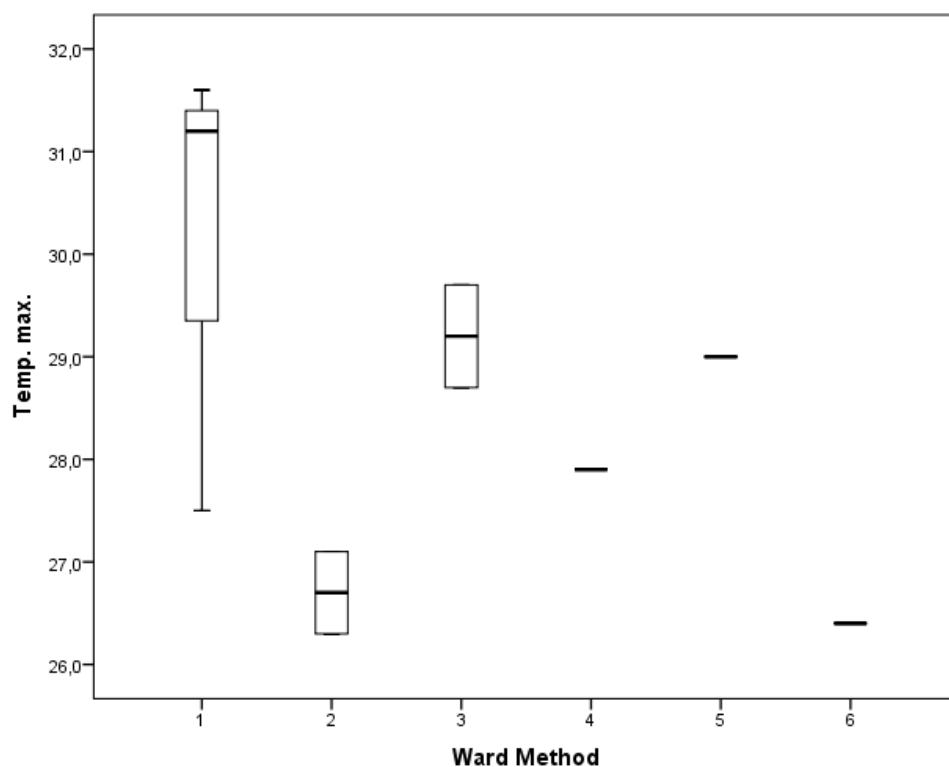


Figura 124. Gráfico Box plot da variável temperatura máxima para o ano de 2011.

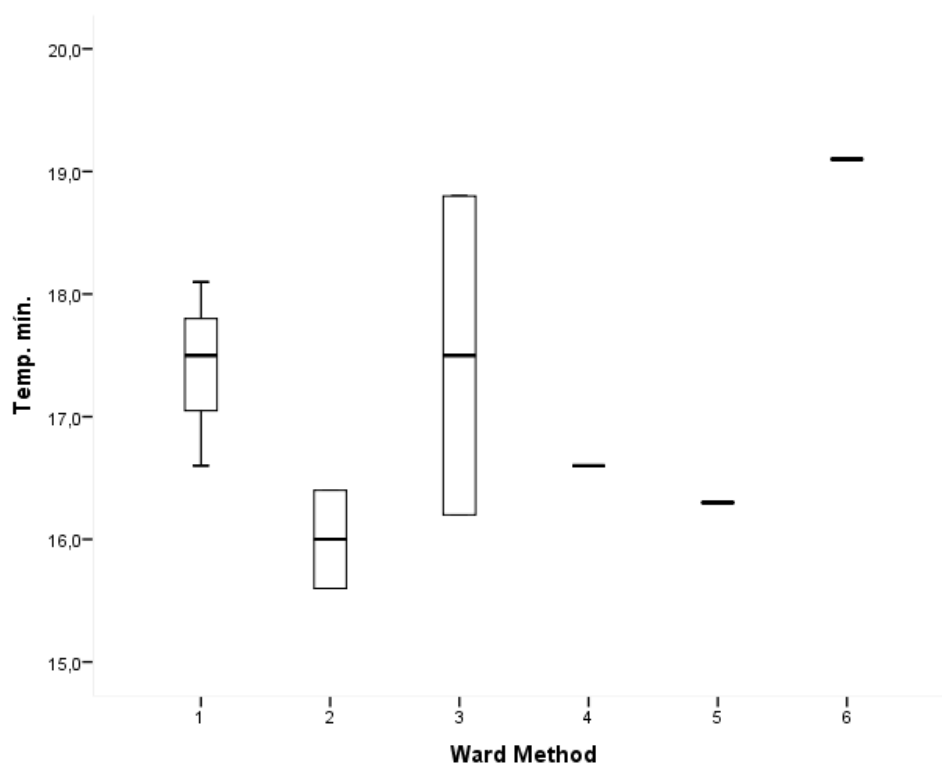


Figura 125. Gráfico Box plot da variável temperatura mínima para o ano de 2011.

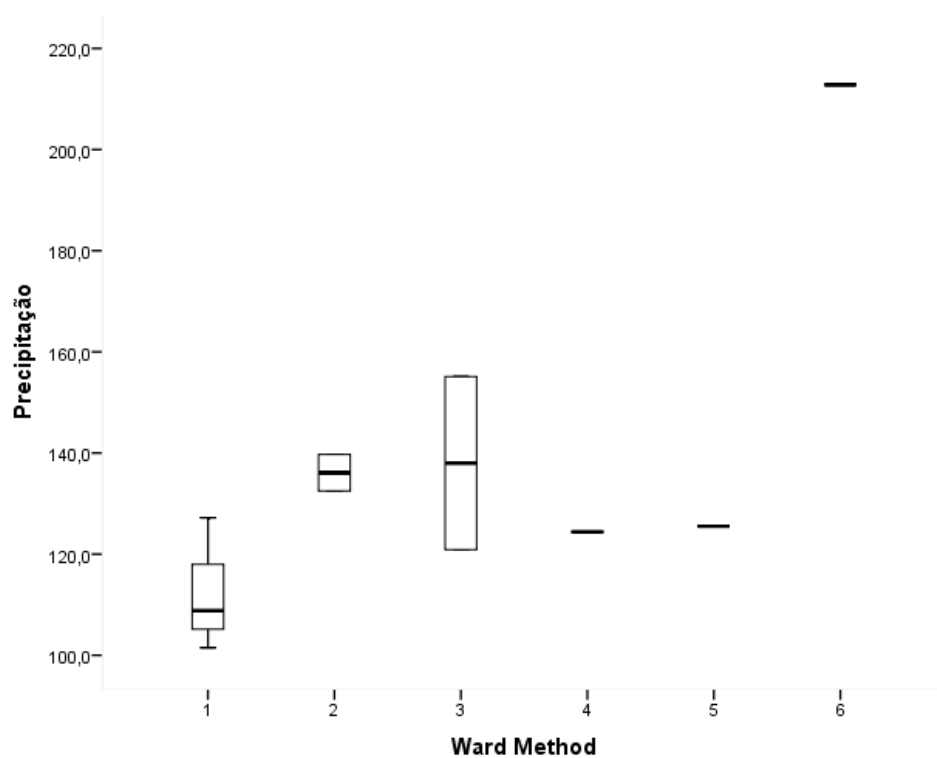


Figura 126. Gráfico Box plot da variável precipitação para o ano de 2011.

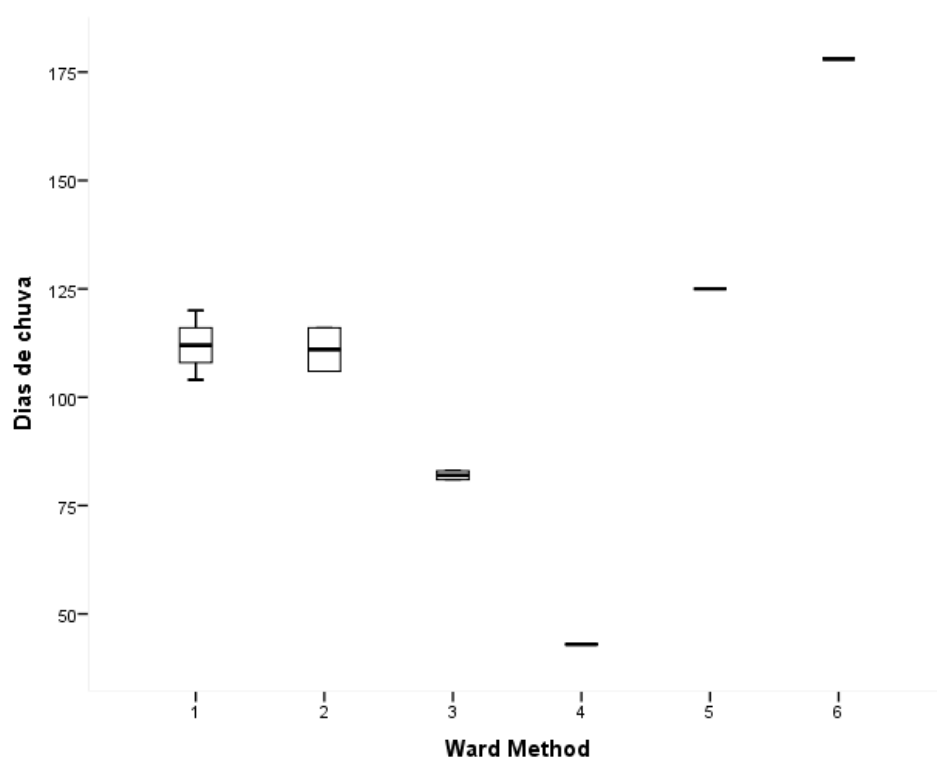


Figura 127. Gráfico Box plot da variável dias de chuva para o ano de 2011.

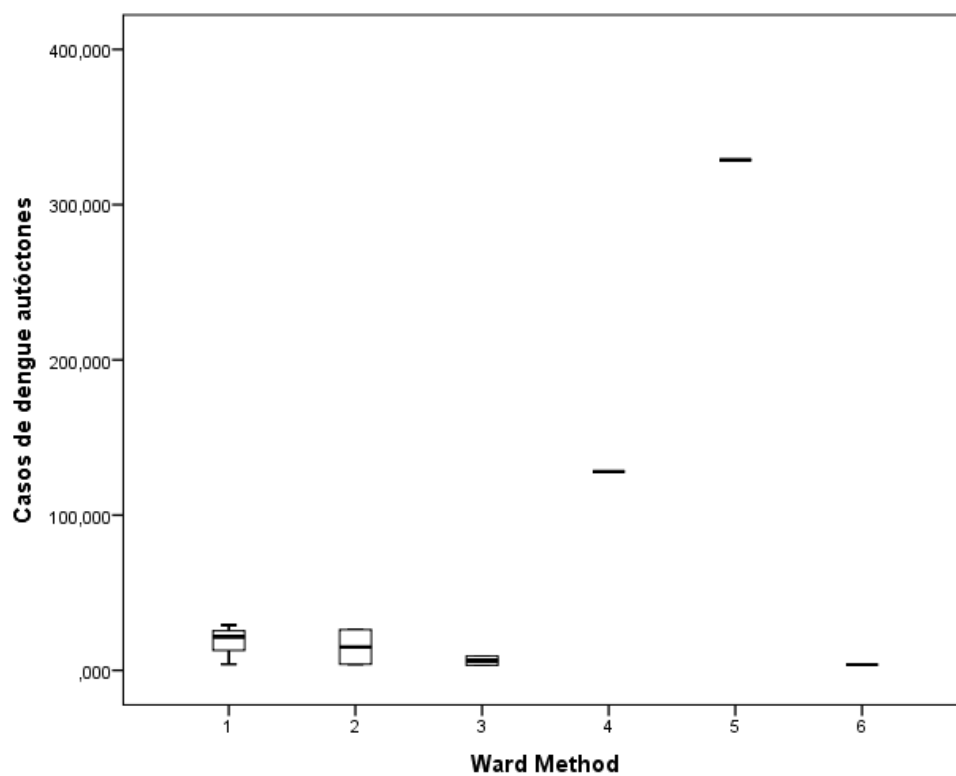


Figura 128. Gráfico Box plot da variável casos de dengue autóctones para o ano de 2011.

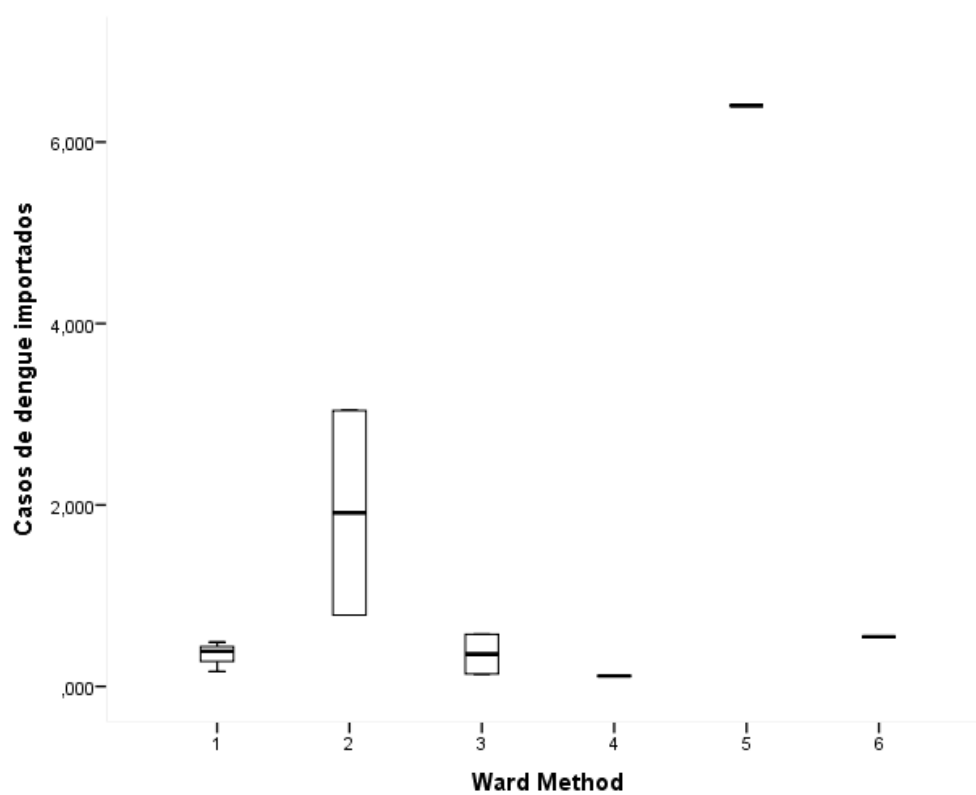


Figura 129. Gráfico Box plot da variável casos de dengue importados para o ano de 2011.

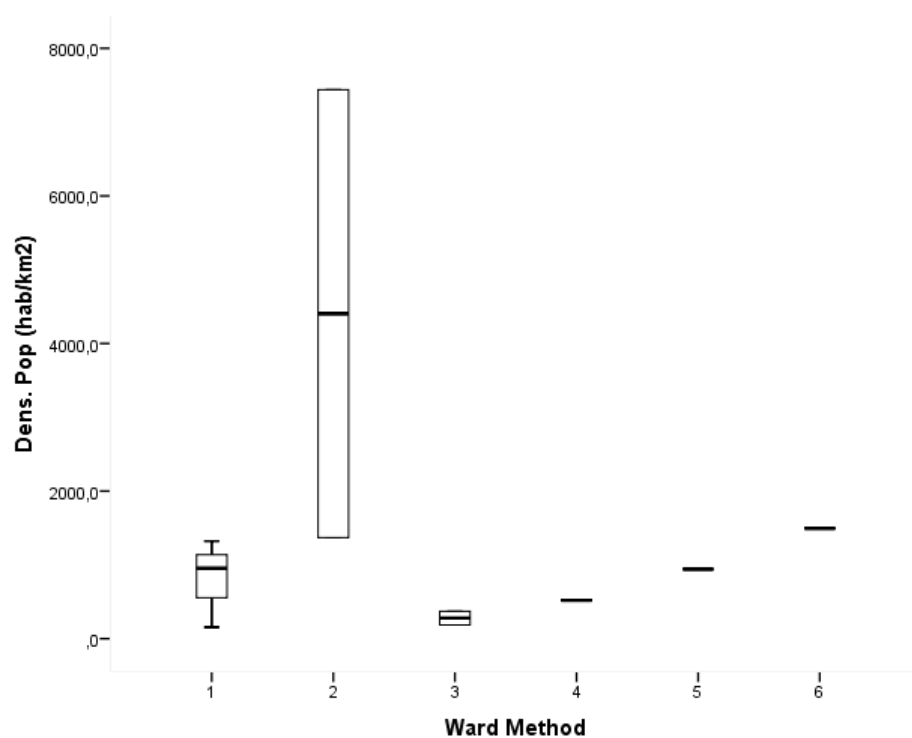


Figura 130. Gráfico Box plot da variável densidade populacional para o ano de 2011.

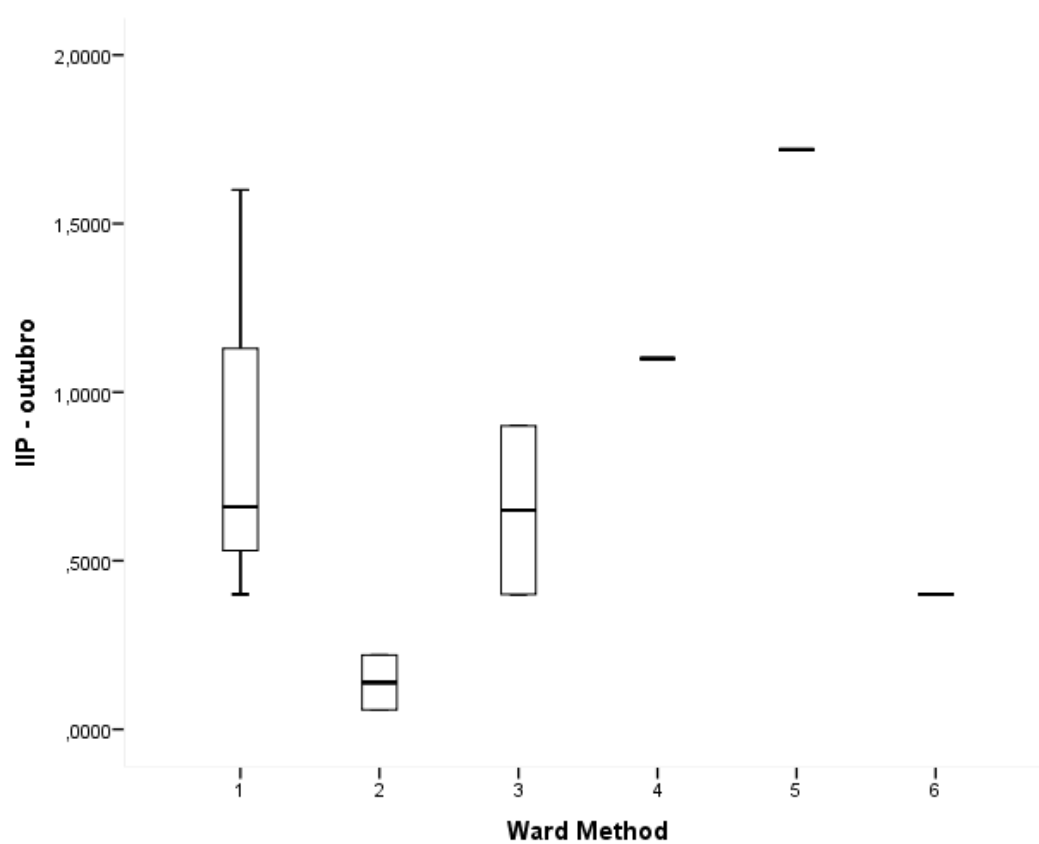


Figura 131. Gráfico Box plot da variável índice de infestação predial de outubro de 2011.