

**ANÁLISE ESPACIAL DE CASOS PROVÁVEIS DE DENGUE, CHIKUNGUNYA E
ZIKA NO MARANHÃO, BRASIL**

SÃO LUÍS, MA

2019

SILMERY DA SILVA BRITO COSTA

**ANÁLISE ESPACIAL DE CASOS PROVÁVEIS DE DENGUE, CHIKUNGUNYA E
ZIKA NO MARANHÃO, BRASIL**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva.

Orientadora: Profa. Dra. Maria dos Remédios
Freitas Carvalho Branco

Coorientadora: Profa. Dra. Alcione Miranda dos
Santos

SÃO LUÍS, MA

2019

Costa, Silmery da Silva Brito.

Análise espacial de casos prováveis de dengue, chikungunya e zika no Maranhão, Brasil / Silmery da Silva Brito Costa. - 2019.

117 p.

Coorientador(a): Alcione Miranda dos Santos.

Orientador(a): Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2019.

1. Análise Espacial. 2. Chikungunya. 3. Dengue. 4. Fatores sociodemográficos. 5. Zika. I. Branco, Maria dos Remédios Freitas Carvalho. II. Santos, Alcione Miranda dos. III. Título.

**ANÁLISE ESPACIAL DE CASOS PROVÁVEIS DE DENGUE, CHIKUNGUNYA E
ZIKA NO MARANHÃO, BRASIL**

SILMERY DA SILVA BRITO COSTA

Tese Aprovada em _____ de _____ de _____ pela banca
examinadora constituída dos seguintes membros:

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco
Orientadora
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Alcione Miranda dos Santos
Coorientadora
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Maria Nilza Lima Medeiros
Examinadora Externa à UFMA
Universidade Ceuma

Profa. Dra. Eloisa da Graça do Rosário Gonçalves
Examinadora Externa ao PPGSC
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Arlene de Jesus Mendes Caldas
Examinadora Interna
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Rejane Christine de Sousa Queiroz
Examinadora Interna
Universidade Federal do Maranhão

Dedico este trabalho a Deus, minha
fortaleza. Aos meus pais e ao meu filho,
amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por iluminar meu caminho e me conceder a paz nos momentos difíceis e tornar tudo possível.

Aos meus amados pais, Wilvan e Vilma, pelo ensinamento do valor da perseverança, do sacrifício na conquista de um ideal, por mostrarem que quando fazemos tudo com amor, boa vontade e dedicação, sempre valerá a pena. Muito obrigada!

Ao meu irmão, Aristóteles, pelo exemplo de força, fé e superação dos momentos mais difíceis.

Ao meu filho Messias, por tantos sorrisos que mudaram meus dias, minha maior motivação durante todo o percurso do doutorado.

Ao meu esposo, Lenimarx, por todo apoio e incentivo para a realização deste trabalho.

Aos meus tios, Williams e Ana Maria, pelo apoio, compreensão e carinho dedicados.

À minha avó, Josefa Nunes (in memoriam) pelos cuidados, ensinamentos e sabedoria de vida.

À minha orientadora, professora Maria dos Remédios, pelo conhecimento, ensinamento, paciência e incentivo para que a realização deste estudo se tornasse possível. Obrigada pela confiança e apoio durante esta caminhada. Minha admiração e minha gratidão!

À minha coorientadora, professora Alcione Miranda, pelo incentivo, conhecimento e pelas valiosas contribuições para o aprimoramento deste trabalho. Muito obrigada!

Ao professor Aquino Junior, pelas excelentes sugestões e contribuições neste estudo.

Às Professoras Rejane Queiroz e Eloisa Gonçalves, pelas valiosas e enriquecedoras contribuições ao longo dos seminários e qualificação, sendo fundamentais para a construção e conclusão deste trabalho.

Ao professor Vitor Vasconcelos da Universidade Federal do ABC, um agradecimento muito especial, por contribuir de maneira inestimável com este trabalho, por todo conhecimento, sugestões e colaborações essenciais para a realização deste trabalho. Muito obrigada!

À professora Angela Fushita da Universidade Federal do ABC, pelos ensinamentos transmitidos e aprendizado durante a disciplina de Análise Espacial.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (PPSC), pelos momentos de reflexão e construção do conhecimento.

Aos colegas da minha turma, pelo convívio e cumplicidade. Em especial, Ana Patrícia e Thaís, pela amizade, carinho e pelo apoio constante.

Ao grupo de pesquisa das Arboviroses pelas contribuições e convívio, especialmente a Flávia pelo apoio e amizade e Adriana por todo incentivo, companheirismo nos estudos e apoio principalmente nos momentos difíceis.

À Secretaria do PGSC (Sônia e Leila) pela atenção e disponibilidade constante.

Aos meus queridos amigos, que nem mesmo a distância cortou nossos laços de amizade sincera.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) e à Coordenação do Ministério da Educação para a Melhoria do Ensino Superior (CAPES) pelo apoio financeiro ao projeto “Síndrome congênita pelo Zika vírus, soroprevalência e análise espacial e temporal de vírus Zika e Chikungunya no Maranhão”.

A todos que com empenho, entusiasmo e bondade contribuíram, direta ou indiretamente. Muito obrigada!

*Não podemos acrescentar dias à
nossa vida, mas podemos
acrescentar vida aos nossos dias.*

Cora Coralina

APRESENTAÇÃO

A presente tese teve como perguntas norteadoras: “Como ocorre a distribuição espacial de casos de dengue, chikungunya e zika no estado do Maranhão e em São Luís? Existe relação dos casos dessas arboviroses com características sociodemográficas, econômicas, ambientais, Índice de Desempenho do Sistema Único de Saúde (IDSUS), infestação vetorial e pontos estratégicos? ”.

Existem ainda lacunas no conhecimento sobre a análise espacial da ocorrência simultânea de dengue, chikungunya e zika com a utilização de técnicas de geoprocessamento e dos modelos estatísticos espaciais para compreender o contexto de dispersão dessas doenças.

A tese será apresentada no seguinte formato: Introdução, Justificativa, Objetivos gerais e específicos, Revisão de Literatura, Metodologia, Resultados e Considerações finais.

Na Revisão de Literatura serão apresentados conteúdos referentes aos aspectos epidemiológicos e clínicos de dengue, chikungunya e zika; vetores dessas arboviroses; vigilância epidemiológica e entomológica; análise espacial como ferramenta para estudos epidemiológicos e por fim alguns conceitos relevantes para compreender fenômenos espaciais e modelos de regressão espacial.

Os Resultados desta tese serão apresentados no formato de dois artigos científicos. O primeiro artigo já publicado e intitulado “Análise espacial de casos prováveis de dengue, chikungunya e zika no Maranhão, Brasil”, analisou a espacialização de casos prováveis de dengue, chikungunya e zika para identificar áreas de risco e verificou a relação dessas doenças com fatores sociodemográficos, econômicos, Índice de Desempenho do Sistema Único de Saúde (IDSUS) e infestação vetorial, usando-se Índices de autocorreção espacial.

O segundo artigo intitulado “Análise espacial de casos prováveis de dengue, chikungunya e zika em São Luís, Maranhão, Brasil” analisou a espacialização dos casos das três doenças para verificar aglomerados de alto e baixo risco e averiguou a relação dessas arboviroses com variáveis socioambientais, econômicos e com pontos estratégicos, utilizando o modelo estatístico de regressão e modelos espaciais.

COSTA, Silmery da Silva Brito, **Análise espacial de casos prováveis de dengue, chikungunya e zika no Maranhão, Brasil**, 2019, Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 122p.

RESUMO

Dengue, chikungunya e zika são arboviroses de extrema relevância para a saúde pública mundial, tendo em vista os danos que causam para a população e impactos econômicos e sociais nos países atingidos. Este estudo ecológico utilizou análise espacial de casos prováveis de dengue, chikungunya e zika notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no Estado do Maranhão, Brasil, no período de 2015 a 2016. No primeiro artigo, analisou-se espacialmente a distribuição dos casos prováveis de dengue, chikungunya e zika no Maranhão, relacionando-a com fatores sociodemográficos, econômicos, Índice de Desempenho do Sistema Único de Saúde (IDSUS) e infestação vetorial. Considerou-se como unidade de análise os municípios. Utilizou-se o *software* Geoda versão 1.10 para cálculo dos índices de Moran Global e Local. Na análise univariada o índice de Moran Global identificou uma autocorrelação significativa das taxas de incidência de dengue ($I=0,10$; $p=0,009$) e zika ($I=0,07$; $p=0,03$). Na análise bivariada houve correlação espacial positiva entre dengue e densidade populacional ($I=0,31$; $p<0,001$) e correlação negativa com o IDSUS pela cobertura de atenção básica ($I=-0,08$; $p=0,01$). Em relação a chikungunya, houve correlações espaciais positivas com densidade populacional ($I=0,06$; $p=0,03$) e o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) ($I=0,10$; $p=0,002$) e correlação negativa com o índice de Gini ($I=-0,01$; $p<0,001$) e o IDSUS pela cobertura de atenção básica ($I=-0,18$; $p<0,001$). Por fim, identificou-se correlações espaciais positivas entre zika e a densidade populacional ($I=0,13$; $p=0,005$) e o IDHM ($I=0,12$; $p<0,001$), assim como correlação negativa com o índice de Gini ($I=-0,11$; $p<0,001$) e o IDSUS por cobertura de atenção básica ($I=-0,05$; $p=0,03$). No segundo artigo, analisou-se a distribuição espacial dos casos das três doenças georreferenciados no município de São Luís, Maranhão, no período de 2015 a 2016, relacionando-a com fatores socioambientais, econômicos e com pontos estratégicos. A unidade de análise foi o setor censitário. Utilizou-se os softwares Arcgis versão 10.4.1 para georreferenciamento dos casos das doenças, QGIS versão 3.6.0 para agregar os casos por setor censitário, GeoDa 1.10 para o índice de Moran Global e Local e os modelos espaciais e para o modelo clássico o *software* Stata® 14.0. A partir do índice de Moran Global, identificou-se autocorrelação espacial significativa da incidência das três arboviroses ($I=0,55$; $p=0,001$). O modelo que apresentou melhor desempenho foi o *Spatial Lag*, com maior valor do Log da Verossimilhança, ampliação do poder explicativo ($R^2=0,508$) e redução dos valores do

critério de informação de Akaike (2059,28) e do critério bayesiano Schwarz (2099,46). Nesse modelo apenas a variável percentual de lixo acumulado no entorno permaneceu com correlação positiva estatisticamente significativa ($p=0,03$). Os achados sugerem que fatores sociodemográficos influenciaram na ocorrência de dengue, chikungunya e zika no estado do Maranhão. Em São Luís o descarte inadequado dos resíduos sólidos teve impacto na ocorrência das três arboviroses.

Palavras-chave: Dengue. Chikungunya. Zika. Análise Espacial. Fatores socioeconômicos. Fatores sociodemográficos

COSTA, Silmery da Silva Brito, **Análise espacial de casos prováveis de dengue, chikungunya e zika no Maranhão, Brasil**, 2019, Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 105 p.

ABSTRACT

Dengue, chikungunya and zika are extremely relevant arboviruses for world public health, given the damage they cause to the population and economic and social impacts in the affected countries. This ecological study used spatial analysis of probable cases of dengue, chikungunya and zika reported in the Notified Disease Information System (SINAN) in the State of Maranhão, Brazil, from 2015 to 2016. In the first article, the distribution of probable cases of dengue, chikungunya and zika in Maranhão was spatially analyzed, relating it to sociodemographic and economic factors, Unified Health System Performance Index (IDSUS) and vector infestation. The unit of analysis was the municipalities. Geodaversion 1.10 *software* was used to calculate Moran Global and Local indexes. In the univariate analysis, the Moran Global Index identified a significant autocorrelation of dengue ($I = 0.10$; $p = 0.009$) and Zika ($I = 0.07$; $p = 0.03$) incidence rates. In the bivariate analysis, there was a positive spatial correlation between dengue and population density ($I = 0.31$; $p < 0.001$) and a negative correlation with IDSUS for primary care coverage ($I = -0.08$; $p = 0.01$). Regarding chikungunya, there were positive spatial correlations with population density ($I = 0.06$; $p = 0.03$) and the Municipal Human Development Index (MHDI) ($I = 0.10$; $p = 0.002$) and negative correlation with Gini index ($I = -0.01$; $p < 0.001$) and IDSUS for primary care coverage ($I = -0.18$; $p < 0.001$). Finally, positive spatial correlations were identified between zika and population density ($I = 0.13$; $p = 0.005$) and MHDI ($I = 0.12$; $p < 0.001$), as well as negative correlation with Gini index. ($I = -0.11$; $p < 0.001$) and IDSUS by primary care coverage ($I = -0.05$; $p = 0.03$). In the second article, we analyzed the spatial distribution of the cases of the three georeferenced diseases in the municipality of São Luís, Maranhão, from 2015 to 2016, relating it to socioenvironmental factors, economic and strategic points. The unit of analysis was the census sector. Arcgis version 10.4.1 *software* was used for georeferencing of disease cases, QGIS version 3.6.0 to aggregate cases by census sector, GeoDa 1.10 for the Global and Local Moran Index and spatial models, and for the classical model, the *Stata software*. © 14.0. From the Moran Global Index, significant spatial autocorrelation of the incidence of the three arboviruses was identified ($I = 0.55$; $p = 0.001$). The model with the best performance was the *SpatialLag*, with the highest likelihood log value, the explanatory power ($R^2 = 0.508$) and the Akaike information criterion (2059.28) and the Bayesian Schwarz criterion (2099; 46). In this

model only the percentage variable of accumulated garbage in the surroundings remained with a statistically significant positive correlation ($p = 0.03$). The findings suggest that sociodemographic factors influenced the occurrence of dengue, chikungunya and zika in the state of Maranhão. In São Luís the improper disposal of solid waste had an impact on the occurrence of the three arboviruses.

Keywords: Dengue. Chikungunya. Zika. Spatial analysis. Socioeconomic factors. Sociodemographic Factors

LISTA DE FIGURAS

TESE

Figura 1 -	Representação dos tipos de matriz de vizinhança por contiguidade. (a) <i>Queen</i> (rainha), (b) <i>Rook</i> (torre) e (c) <i>Bishop</i> (bispos).....	39
Figura 2-	Mapa de localização do Estado do Maranhão.....	43
Figura 3 -	Mapa de localização do Município de São Luís.....	44
Figura 4 -	Fluxograma de Georreferenciamento dos casos das arboviroses.....	46
Figura 5 -	Fluxograma da metodologia do Artigo 1 e 2 da tese.....	53

ARTIGO 1

Figura 1 -	Lisa Cluster Map incidence rates of dengue fever, chikungunya fever and zika virus infections and incidence rates of dengue, chikungunya, and zika. Maranhão, 2015-2016.....	98
Figura 2 -	Lisa Cluster Map of the spatial correlations between the dengue fever incidence rate and the population density, as well as Performance Index of Unified Health System by basic care coverage between the chikungunya fever incidence rate, the population density and Municipal Human Development Index. Maranhão, 2015-2016.	99
Figura 3 -	Lisa Cluster Map of the spatial correlations between the chikungunya fever incidence rate, Gini Index and Performance Index of Unified Health System by basic care coverage between the zika virus infections incidence rate, the population density and Municipal Human Development Index. Maranhão, 2015-2016.....	100
Figura 4 -	Lisa Cluster Map of the spatial correlations between the zika virus infections incidence rate, Gini Index and Performance Index of Unified Health System by basic care coverage between incidence rates of dengue, chikungunya, and zika and the population density, as well as the Performance Index of Unified Health System by basic care coverage. Maranhão, 2015-2016.....	101

ARTIGO 2

Figura 1 -	<i>Lisa Cluster Map</i> para a taxa de incidência das três doenças após alisamento Bayesiano. São Luís, MA, 2015-2016.....	78
Figura 2 -	<i>Lisa Cluster Map</i> para os resíduos do modelo <i>OLS</i> , <i>Spatial Lag Model</i> e <i>spatial Error Model</i> . São Luís, Maranhão, 2015-2016.....	79

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1 -	Univariate analysis of the incidence rates of dengue fever, chikungunya fever, and zika virus infections and bivariate analysis between the incidence rates and the population density, Gini Index, Municipal Human Development Index, Performance Index of Unified Health System as well as the Building Infestation Index. Maranhão, 2015-2016.....	97
-------------------	---	----

ARTIGO 2

Tabela 1 -	Modelo OLS final para o log da taxa de incidência após alisamento Bayesiano. São Luís, Maranhão, 2015-2016.....	78
Tabela 2 -	Comparação dos modelos a partir do Índice R ² , log da verossimilhança, critério de informação de Akaike e do critério Bayesiano Schwarz (SBC). São Luís, Maranhão, 2015-2016.....	79

LISTA DE QUADROS

TESE

Quadro 1 -	Distribuição dos casos prováveis de dengue, chikungunya e zika e taxa de incidência no Brasil, 2015-2018.....	25
Quadro 2 -	Distribuição dos casos prováveis de dengue, chikungunya e zika e taxa de incidência no Maranhão, 2015-2018.....	26
Quadro 3 -	Amostra de imóveis para levantamento de índice amostral.....	32
Quadro 4 -	Artigos que realizaram análise espacial de pelo menos duas das arboviroses: dengue, chikungunya e zika, Brasil, 2017-2019.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIC	- Critério de Informação de Akaike
CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
CDCP	- Centers for Disease Control and Prevention
DENV	- Vírus da dengue
DS	- Distrito Sanitário
ECDP	- European Centre for Disease Prevention and Control
HUUFMA	- Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
I	- Índice de Moran Global
II	- Índice de Moran Local
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDSUS	- Índice de Desempenho do Sistema Único de Saúde
IDHM	- Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
IIP	- Índice de Infestação Predial
LISA	- Indicador Local de Associação Espacial
LIRAA	- Levantamento Rápido de Índices para <i>Aedes aegypti</i>
MA	- Maranhão
MS	- Ministério da Saúde
OLS	- Ordinary Least Squares Estimation
OMS	- Organização Mundial da Saúde
OPAS	- Organização Pan-Americana da Saúde
PNCD	- Programa Nacional de Controle da Dengue
PNRS	- Política Nacional de Resíduos Sólidos
SBC	- Critério Bayesiano Schwarz
SE	- Semana Epidemiológica
SEMUS	- Secretaria Municipal de Saúde
SIG	- Sistemas de Informações Geográficas
SINAN	- Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SGB	- Síndrome de Guillain-Barré
SL	- São Luís
SUS	- Sistema Único de Saúde
VE	- Vigilância Epidemiológica
WHO	- World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
2	JUSTIFICATIVA.....	22
3	OBJETIVOS.....	23
3.1	Geral.....	23
3.2	Específicos.....	23
4	REVISÃO DE LITERATURA.....	24
4.1	Aspectos epidemiológicos das arboviroses- dengue, chikungunya e zika.....	24
4.2	Aspectos clínicos das arboviroses - dengue, chikungunya e zika.....	26
4.3	Vetores das arboviroses - dengue, chikungunya e zika.....	29
4.4	Vigilância epidemiológica e entomológica no controle das arboviroses.....	30
4.5	Análise espacial como ferramenta para estudos epidemiológicos das arboviroses.....	33
4.6	Matriz de vizinhança, dependência e autocorrelação espacial.....	38
4.7	Modelos de regressão espacial.....	40
5	ASPECTOS METODOLÓGICOS.....	42
5.1	Tipo de estudo.....	42
5.2	Local do estudo.....	42
5.3	População do estudo.....	44
5.4	Definição de casos prováveis	45
5.5	Procedimentos de obtenção dos dados.....	45
5.6	Georreferenciamento dos casos de dengue, chikungunya e zika.....	45
5.7	Variáveis do estudo.....	46
5.8	Análise espacial e estatística.....	48
5.9	Aspectos Éticos.....	52
6	RESULTADOS.....	54
6.1	Artigo 1.....	54
6.2	Artigo 2.....	55
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	80
	REFERÊNCIAS.	81
	APÊNDICE A – PUBLICAÇÃO DO ARTIGO 1.....	94
	ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	105
	ANEXO B – NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGO À REVISTA DO INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL DE SÃO PAULO.....	111

1 INTRODUÇÃO

As arboviroses estão associadas com surtos e epidemias de grande magnitude, o que gera impacto econômico e social em muitos países (COELHO, 2015). Dentre as arboviroses, destacam-se dengue, chikungunya e zika que representam um crescente problema de saúde pública pelo potencial poder de dispersão, ocorrência de casos graves, com complicações neurológicas, articulares e hemorrágicas (DONALISIO et al., 2017).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de 50 a 100 milhões de novas infecções de dengue ocorram anualmente em mais de 100 países, estando aproximadamente 2,5 bilhões de pessoas vivendo em países endêmicos (WHO, 2009; WHO, 2012). Surtos de chikungunya, anteriormente limitados à África e Ásia, têm sido relatados no Caribe, América do Sul e Europa (KRAEMER et al., 2015). Quanto a zika, houve relevante epidemia na ilha Yap na Micronésia em 2007 (HAYES, 2009), posteriormente outra grande epidemia na Polinésia Francesa e vem se expandindo de forma progressiva em muitos países nas Américas - Brasil, Colômbia, Venezuela, México e Porto Rico (OPAS, 2016).

No Brasil, a circulação simultânea de dengue, chikungunya e zika constitui-se em imenso desafio para os serviços de vigilância que compõem o Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2017a). No contexto epidemiológico, a dengue permanece caracterizada pelo aumento de casos graves e de óbitos (COELHO, 2015). Chikungunya ocorre com maior gravidade em pacientes com comorbidades e em extremos de idade, como crianças e idosos e apresenta elevada taxa de morbidade associada a artralgia persistente, tendo como consequência a redução da produtividade e da qualidade de vida das pessoas acometidas (BRASIL, 2017b). Enquanto zika está associada a síndrome congênita com graves danos cerebrais (CDC, 2016), bem como relacionada com complicações neurológicas tardias, como a síndrome de Guillain-Barré - SGB (ECDC, 2015; CARDOSO et al., 2015).

Essas três doenças apresentam grande potencial epidêmico, acometendo todas as regiões do Brasil, com destaque para o Nordeste do país que em 2016 representou a terceira região com maior taxa de incidência de dengue (467,5 casos por 100 mil habitantes), a primeira com maior taxa de incidência de chikungunya (335,6 casos por 100 mil habitantes) e a segunda de zika (127,7 por 100 mil habitantes). No Maranhão, em 2016, dengue, chikungunya e zika apresentaram incidência de 348,6, 195,6 e 65,5 casos por 100 mil habitantes, respectivamente (BRASIL, 2017c). Nesse mesmo ano, destaca-se o município de São Luís com a maior taxa de incidência de dengue (433,6 por 100 mil habitantes), chikungunya (129,9 por 100 mil habitantes) e zika (257,4 por 100 mil habitantes) do estado do Maranhão.

Do ponto de vista epidemiológico este é um panorama extremamente complicado, por se tratar de doenças muito semelhantes e que, com exceção da dengue, a oferta do diagnóstico laboratorial é limitada, o que dificulta a diferenciação das infecções (COELHO, 2015).

Aedes aegypti, principal vetor transmissor dessas arboviroses, encontra-se em todas as regiões do Brasil (BRAGA, 2007; COELHO, 2015). A maior parte do território do país possui padrões climáticos que favorecem as condições adequadas à reprodução e sobrevivência do vetor (TEIXEIRA et al., 2013).

O Programa Nacional de Controle de Dengue (PNCD) apresenta como uma das ações e estratégias o controle do vetor, com o objetivo de reduzir a infestação por *Aedes aegypti* (BRASIL, 2002, BRASIL, 2013a). Para a identificação dos focos de infestação do mosquito no país, o Ministério da saúde recomenda a pesquisa e monitoramento de pontos estratégicos que são locais propícios à proliferação do vetor como cemitérios, borracharias, ferros velhos, entre outros (BRASIL, 2009). Além disso, recomenda aos municípios a realização periódica do Levantamento dos Índices para *Aedes aegypti* (LIRAA), o qual identifica as regiões de maior risco, contribui para eliminação de criadouros de mosquitos, podendo reduzir o número dos casos das doenças transmitidas por esse vetor (BRASIL, 2013a).

No entanto, vários fatores contribuem para a proliferação do *Aedes aegypti*, tais como: precária infraestrutura urbana, irregularidades no abastecimento de água e coleta de resíduos sólidos, e pouca eficácia dos programas governamentais de controle dos vetores (KHORMI et al., 2011; COELHO, 2015).

Por outro lado, a distribuição das epidemias, como, por exemplo, de dengue, não ocorre de forma homogênea no país, mesmo nas cidades ou regiões em situações socioeconômicas e ambientais mais vulneráveis. Esse fato vem sendo comprovado, em estudos discordantes quanto aos resultados da associação de dengue com variáveis sociodemográficas e ambientais (FLAUZINO et al., 2009).

Alguns estudos constataram que o comportamento da incidência de dengue não apresentou correlação com indicadores sociais e ambientais (BARBOSA; SILVA, 2016; NASCIMENTO et al., 2015). Outras pesquisas encontraram maiores taxas da dengue em áreas carentes (ALVES, 2015; HONORATO et al., 2014). Outros estudos identificaram maiores taxas em áreas com melhores condições socioeconômicas (MACHADO et al., 2009; MONDINI, 2007). Nesse contexto, pesquisas são relevantes para conhecer a realidade dos locais bem como identificação de fatores associados às arboviroses.

A análise dos indicadores do Índice de Desempenho do Sistema Único de Saúde (IDSUS) pode contribuir para o estudo da distribuição de doenças como dengue, chikungunya e zika. A estrutura do Índice baseia-se nas prioridades ou diretrizes de saúde para atender aos objetivos de melhoria e desenvolvimento de serviços, bem como programas de prevenção de condições de saúde da população e controle de epidemias de dengue, entre outros (ALBUQUERQUE; MARTINS, 2017).

As técnicas de análise espacial têm sido utilizadas pela epidemiologia, pois permitem a realização de estudos da distribuição espacial de agravos, doenças e situações de riscos, o que possibilita a detecção de áreas vulneráveis; conhecer mais detalhadamente os padrões das condições de saúde de uma população, bem como evidenciar disparidades (ALMEIDA FILHO; BARRETO, 2014).

Trabalhos têm sido desenvolvidos com a utilização das técnicas de análise espacial para melhor compreender a dispersão da dengue em várias regiões brasileiras (CAVALCANTE et al. 2013, MELO et al., 2014, SILVA et al., 2015, COSTA et al., 2016, LIMA et al., 2016). Outros para identificar o padrão de distribuição espacial de infestação do vetor, *Aedes aegypti* (ORRICO, 2015, BARBOSA; LOURENÇO, 2010, PIOVEZAM, 2016) e mais recentemente foi realizado um estudo para analisar a distribuição espacial e temporal de dengue e zika em um estado brasileiro (MONTEIRO, 2016). Dessa forma, esses trabalhos mostram a importância de avançar no conhecimento científico da distribuição espacial dessas doenças e de seu principal vetor.

Considerando a magnitude de dengue, chikungunya e zika no cenário nacional e suas implicações no sistema de saúde e na sociedade, a realização de estudos sobre ocorrência espacial dos agravos que abordam seus fatores condicionantes, como as variáveis sociodemográficas, econômicas e de infraestrutura urbana, além dos indicadores ambientais podem ampliar o entendimento da dinâmica das doenças, bem como indicar importantes ações no campo da vigilância em saúde (BARBOSA; SILVA, 2016). Além disso, existem várias lacunas no conhecimento sobre o uso dessas ferramentas para entender a distribuição de dengue, chikungunya e zika, simultaneamente.

Frente ao exposto, as questões norteadoras do primeiro artigo desta tese foram: Como ocorre a distribuição espacial de casos de dengue, chikungunya e zika no estado do Maranhão? Existe relação dos casos dessas arboviroses com características sociodemográficas, econômicas, Índice de Desempenho do Sistema Único de Saúde (IDSUS) e infestação vetorial? Enquanto as questões norteadoras do segundo artigo desta tese são: Como se distribui

especialmente os casos de dengue, chikungunya e zika em São Luís? Há relação da distribuição dessas doenças com fatores socioambientais, econômicos e com pontos estratégicos?

Nessa perspectiva, o estudo teve como hipóteses do artigo 1: a distribuição dos casos de dengue, chikungunya e zika ocorre de forma heterogênea no Maranhão e existe relação dessas arboviroses com características sociodemográficas, econômicas, Índice de Desempenho do Sistema Único de Saúde (IDSUS), infestação vetorial. E para o artigo 2 as hipóteses são: a distribuição dos casos de dengue, chikungunya e zika ocorre de forma heterogênea em São Luís e há relação dessas doenças com fatores socioambientais, econômicos e com pontos estratégicos.

2 JUSTIFICATIVA

Esse estudo justifica-se pela necessidade de ampliação no conhecimento de dengue, chikungunya e zika em um contexto de simultaneidade das epidemias dessas arboviroses, tendo em vista os danos que causam para a população e os impactos econômicos e sociais no país. A dengue ainda é a doença mais associada a óbitos, no entanto a incapacidade que chikungunya pode trazer às pessoas, assim como as consequências neurológicas advindas de complicações de zika, são fatores potencialmente danosos à população (CHAVES et al., 2015).

Apesar da magnitude e dos impactos à população brasileira, ainda há lacunas na literatura a respeito de informações que descrevam a ocorrência destes eventos no Estado do Maranhão, em especial explorando a distribuição espacial dessas doenças, e que identifiquem características sociodemográficas, econômicas e ambientais relacionadas com essas arboviroses.

Compreende-se que essas informações são importantes para a vigilância e o controle das doenças, o que pode contribuir para otimizar o uso de recursos e medidas mais eficazes para o enfrentamento de novas epidemias. Nessa perspectiva, os resultados oriundos da presente pesquisa poderão trazer contribuições relevantes para o controle das epidemias de dengue, chikungunya e zika bem como auxiliar em novas hipóteses para pesquisas científicas.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Analisar a distribuição espacial de casos prováveis de dengue, chikungunya e zika no estado do Maranhão, no período de 2015 a 2016.

3.2 Específicos

- ✓ Estimar as taxas de incidência de dengue, chikungunya e zika dos municípios do estado do Maranhão e dos setores censitários do município de São Luís-MA no período em estudo;
- ✓ Verificar a existência de autocorrelação espacial das taxas de incidência de dengue, chikungunya e zika tendo como unidade de análise os municípios do Maranhão;
- ✓ Identificar autocorrelação espacial da taxa de incidência das três doenças tendo como unidade de análise os setores censitários do município de São Luís-MA;
- ✓ Verificar correlação espacial entre as taxas de incidência de dengue, chikungunya e zika com densidade demográfica, Índice de Gini, IDHM, IDSUS e infestação vetorial nos municípios do Maranhão.
- ✓ Correlacionar a distribuição da taxa de incidência das três doenças com fatores socioambientais, econômicos e com pontos estratégicos em São Luís.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Aspectos epidemiológicos das arboviroses- dengue, chikungunya e zika.

As arboviroses são doenças provocadas por mais de 500 espécies de vírus, dos quais 150 afetam os humanos, sendo de difícil controle e prevenção. Dentre as arboviroses destacam-se: dengue, chikungunya e zika, consideradas epidêmicas em vários países. Dengue e zika são arboviroses causadas pelos vírus da família *Flaviviridae*, enquanto chikungunya pertence à família *Togaviridae*, e todas transmitidas pelos mesmos vetores: *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (GARCIA, 2015).

As primeiras evidências de epidemias do vírus da dengue (DENV) são final do século XVIII, em Jacarta (Indonésia), Cairo (Egito), Filadélfia e Pensilvânia (LINDENBACH, 2007; PIEROTE, 2009). A partir de 1990, foram identificados casos em mais de 100 países, prevalecendo os países da África, Ásia, América Central e do Sul (WHO, 2009). Nos últimos 50 anos, a incidência global desta doença aumentou cerca de 30 vezes e continua crescendo nos dias atuais, considerada como o quadro reemergente mais relevante em toda América Latina (BHATT et al., 2013; GARCIA, 2015).

O vírus Chikungunya é originário da África, onde em 1952 foi isolado inicialmente na Tanzânia (ROSS, 1956). Desde então, há relatos de surtos em vários países do mundo. Em dezembro de 2013, foi detectado nas Américas pela primeira vez, sendo que seu primeiro caso autóctone apareceu nesse mesmo ano no Caribe. Chikungunya apresenta alta incidência em Porto Rico, República Dominicana, Colômbia, El Salvador e no Brasil (GARCIA, 2015).

O vírus zika foi detectado pela primeira vez em 1947 no sangue de macaco do gênero *Rhesus* na floresta Zika, em Uganda. O primeiro surto de zika ocorreu em 2007 na ilha do Pacífico de Yap (DUFFY et al., 2009; HAYES, 2009; HADDOW et al., 2014). No fim de 2013 uma epidemia foi reportada na Polinésia Francesa com complicações neurológicas, incluindo a síndrome de Guillain-Barré, alertando autoridades de saúde para o potencial pandêmico desta virose (ECDP, 2014; MUSSO et al., 2014; CAO-LORMEAU et al., 2014). Além disso, na Polinésia Francesa também foram registrados casos de recém-nascidos com microcefalia associada à infecção pelo vírus zika (CAUCHEMEZ et al., 2016).

Nesse contexto, as arboviroses têm se tornado importantes e constantes ameaças devido às rápidas mudanças climáticas, desmatamentos, migração populacional, ocupação desordenada de áreas urbanas, precariedade das condições sanitárias que favorecem o aumento da transmissão viral (RUST, 2012).

Dentre os países que possuem clima favorável para a ampliação das arboviroses, destaca-se o Brasil, que além do fator climático, também apresenta outros aspectos favoráveis tais como: saneamento básico deficiente e densidade populacional urbana alta e desorganizada (OLIVEIRA, 2014). Dessa forma, no país essas arboviroses estão alcançando relevância considerável na saúde pública, com a reemergência da dengue e inserção de novas doenças como chikungunya e zika (COELHO, 2015).

No Brasil, até o início de 2014 a dengue era a principal e mais relevante doença transmitida por *Aedes aegypti*. No entanto, nesse mesmo ano em setembro, a transmissão de chikungunya foi detectada na cidade de Oiapoque (Amapá). Em maio de 2015, foram confirmados 16 casos de zika no Brasil e no mês de agosto do mesmo ano, essa doença já estava presente nos estados da Bahia, Rio Grande do Norte, São Paulo, Alagoas, Pará, Roraima, Rio de Janeiro, Maranhão, Pernambuco, Ceará, Paraíba, Paraná e Piauí (BRASIL, 2015a). Desde 2015, têm sido registrados casos de síndrome congênita pelo vírus zika, bem como aumento de condições neurológicas, incluindo a síndrome de Guillain-Barré (SGB) (WHO, 2016).

Epidemias das três doenças causaram em 2016, cerca de 2 milhões de casos no Brasil (BRASIL, 2017c). Em 2017 houve redução no número de casos de dengue (83,2%), de chikungunya (31,67%) e de zika (92%) em relação a 2016. E no ano seguinte houve redução na taxa de incidência de zika e chikungunya, enquanto a taxa de incidência de dengue passou de 122,3 no ano de 2017 para 127,5 por 100 mil habitantes em 2018 (Quadro 1).

Quadro 1- Distribuição dos casos prováveis de dengue, chikungunya e zika e taxa de incidência no Brasil, 2015-2018.

Ano	Dengue		Chikungunya		Zika	
	Casos prováveis	Taxa de incidência*	Casos prováveis	Taxa de incidência*	Casos prováveis	Taxa de incidência*
2015	1.688.688	826,0	38.499	18,8	-	-
2016	1.500.535	733,4	271.824	133,0	215.319	105,3
2017	252.054	122,3	185.737	90,1	17.452	8,5
2018	265.934	127,5	87.687	42,1	8.680	4,2

* Número de casos por 100 mil habitantes.

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN); Brasil, (2016); Brasil, (2017); Brasil, (2018); Brasil, (2019).

No Maranhão houve redução da taxa de incidência das três doenças em 2017 e 2018 (Quadro 2).

Quadro 2- Distribuição dos casos prováveis de dengue, chikungunya e zika e taxa de incidência no Maranhão, 2016-2018.

Ano	Dengue		Chikungunya		Zika	
	Casos prováveis	Taxa de incidência*	Casos prováveis	Taxa de incidência*	Casos prováveis	Taxa de incidência*
2015	7.943	115,0	439	6,4	-	-
2016	24.167	348,6	13.507	195,6	4.523	65,5
2017	7.132	101,4	6.368	90,5	529	7,5
2018	2.120	30,1	685	9,7	163	2,3

* Número de casos por 100 mil habitantes.

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN); Brasil, (2016); Brasil, (2017); Brasil, (2018); Brasil, (2019).

A presença dessas três arboviroses circulando simultaneamente e com alguns sintomas semelhantes entre si dificulta a diferenciação clínica e consequentemente é possível que haja erros no diagnóstico dos casos notificados, já que a notificação é feita a partir da suspeita clínica (CHAVES et al., 2015). O diagnóstico diferencial é importante para detecção e manejo correto dos casos bem como para estabelecer estimativas mais precisas da expansão das doenças (CARDOSO et al., 2015).

4.2 Aspectos clínicos das arboviroses - dengue, chikungunya e zika

As manifestações clínicas das arboviroses em seres humanos podem variar desde doença febril, moderada ou grave, erupções cutâneas, artralgia, síndrome neurológica e hemorrágica (CLETON et al., 2012). Dessa forma, apesar das arboviroses dengue, chikungunya e zika apresentarem um quadro sintomatológico semelhante, possuem particularidades nas manifestações de alguns sintomas que refletem em termos de morbimortalidade (NUNES et al., 2015).

A dengue é uma arbovirose que possui quatro sorotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, e todos podem causar tanto sintomas brandos da doença quanto sintomas mais graves (DIAS et al., 2010; FIGUEIRO et al., 2010). De acordo com a classificação revisada da dengue, esta pode evoluir para remissão dos sintomas, ou pode agravar-se exigindo

constante reavaliação e observação, para que as intervenções sejam oportunas e que os óbitos não ocorram (BRASIL, 2016a). Dessa forma, a infecção pode ser assintomática ou sintomática, e esta quando ocorre causa uma doença sistêmica e dinâmica de amplo espectro clínico, variando desde formas oligossintomáticas até quadros graves, podendo evoluir para o óbito. Além disso, três fases clínicas são descritas: febril, crítica e de recuperação (BRASIL, 2016a; CUNHA, 2015).

Na fase febril, o paciente apresenta geralmente febre alta (39°C a 40°C), de início abrupto; costuma durar de dois a sete dias e se associa a alterações do paladar, rubor facial e exantema corporal. Também é possível observar manifestações hemorrágicas de pouca gravidade em pele (petéquias), em narinas (epistaxe) e em gengivas (gengivorragia). Os sangramentos cutâneos podem ser espontâneos ou provocados pela prova do laço e têm importância para o diagnóstico clínico. Em relação à fase crítica, esta é caracterizada pela defervescência da febre, do terceiro ao quinto dia do início da doença, e é o momento de maior risco para o surgimento de complicações (BRASIL, 2013b; BRASIL, 2016a; CUNHA, 2015). E por fim, na fase de recuperação, nos pacientes que passaram pela fase crítica haverá reabsorção gradual do conteúdo extravasado com progressiva melhora clínica, sendo importante estar atento às possíveis complicações relacionadas à hiper-hidratação (BRASIL, 2013b; BRASIL, 2016a).

A doença chikungunya é caracterizada por febre, cefaleia, mialgias, exantema e artralgia, sendo este o sintoma mais marcante, que em alguns pacientes pode persistir por meses ou anos e, às vezes, evolui para artropatia crônica incapacitante (SERGON et al., 2008; DAS et al., 2010; BRASIL, 2017b). Ressalta-se que algumas manifestações clínicas podem variar de acordo com o sexo e a idade, como o exantema, vômitos, sangramento e úlceras orais parecem estar mais associados ao sexo feminino. Enquanto dor articular, edema e maior duração da febre ocorrem mais quando maior a idade do paciente (BRASIL, 2017b).

Na região das Américas a letalidade por chikungunya é menor do que a observada por dengue. Os casos graves e óbitos ocorrem com maior frequência em indivíduos acima de 65 anos e com doenças preexistentes, que podem resultar em complicações e óbitos (BRASIL, 2015b; AZEVEDO et al., 2015). Em neonatos de mães infectadas há um risco de transmissão vertical no período intraparto. Apesar dessa transmissão ser incomum, todos os recém-nascidos infectados durante o trabalho de parto apresentaram doença sintomática com manifestações graves, incluindo encefalopatia (BRASIL, 2015b; MUÑOZ et al., 2016).

As manifestações clínicas de zika incluem artralgias, edema de extremidades, febre moderada, erupções pruriginosas maculopapulares com frequência, dores de cabeça, dor retro-

orbitária, conjuntivite não purulenta, vertigem, mialgia e distúrbio digestivo (WHO, 2016; BRASIL, 2016b; MEANEY-DELMAN et al., 2016). Formas graves e atípicas são raras, mas quando ocorrem podem evoluir para óbito (BRASIL, 2016c).

Em comparação com outras doenças exantemáticas, como dengue e chikungunya, os sinais e sintomas da zika incluem um quadro exantemático mais acentuado e hiperemia conjuntival, mas sem alteração significativa na contagem de leucócitos e plaquetas (BRASIL, 2016c).

A zika afeta todos os grupos etários e ambos os sexos e na maioria dos casos não apresenta associação com complicações (NHAN, 2014; BRASIL, 2015a). No entanto, apesar de ser considerada uma infecção leve, pode acometer o sistema nervoso central, sendo associada à SGB bem como a outras condições neurológicas (FAUCI, 2016). A SGB foi relatada tanto nos surtos ocorridos na Polinésia Francesa como nas epidemias recentes no Brasil, nos municípios do Rio Grande do Norte e na Bahia (LUZ et al., 2016). Essa síndrome é caracterizada como uma polineuropatia aguda, desmielinizante e inflamatória de caráter auto-imune, cujos sintomas normalmente se desenvolvem após episódios infecciosos, acometendo crianças e adultos (NASCIMENTO et al., 2012; VOLQUIND et al., 2013; SÁNCHEZ et al., 2014).

A doença congênita pelo vírus da zika, cujas mães tiveram infecção durante a gravidez, está associada à microcefalia e a outras alterações do SNC (SCHRAM, 2016; SILVA et al., 2016). As crianças com síndrome congênita podem apresentar epilepsia, paralisia cerebral, retardo no desenvolvimento cognitivo, motor e fala, além de problemas de visão e audição (ASHWAL et al., 2009). Além disso, outros problemas graves foram identificados devido a infecção congênita, como injúria do SNC, restrição do crescimento fetal, insuficiência placentária e morte fetal (SCHRAM, 2016). Outras características mais recentes e específicas da síndrome congênita foram identificadas: fenótipo de disrupção do crescimento sequencial cerebral, córtex cerebral fino com calcificações cerebrais subcorticais, atrofia coriorretiniana afetando a mácula, contraturas congênitas, hipertonia precoce com sintomas extrapiramidais (MOORE et al., 2017).

Estudos têm apontado para a coinfeção dessas arboviroses. Há relatos de coinfeção por DENV e ZIKV (DUPONT-ROUZEYROL et al., 2015, LOVINE et al., 2017, AZEREDO et al., 2018, REYES et al., 2019), ZIKV e chikungunya (CHIKV) (ZAMBRANO et al., 2016, REYES et al., 2019) entre humanos nas Américas e coinfeção por DENV e CHIKV nas Américas e em outras regiões (FURUYA-KANAMORI et al., 2016, RATSITORAHINA et al., 2008, MERCADO-REYES et al., 2019) e coinfeções mais raras

com os três arbovírus - CHIKV, DENV e ZIKV (VILLAMIL-GÓMEZ et al, 2016; WAGGONES et al., 2016). No entanto, os resultados clínicos não são claros para esses casos (CARRILLO-HERNÁNDEZ et al., 2018).

No que se refere ao tratamento das arboviroses, geralmente, é baseado no controle dos sintomas e na hidratação (BRASIL, 2015b; WHO, 2016). Nesse sentido, as medidas de intervenção são direcionadas, principalmente para o controle dos vetores transmissores dessas arboviroses (COELHO, 2015; WHO, 2016).

4.3 Vetores das arboviroses - dengue, chikungunya e zika.

As arboviroses, dengue, chikungunya e zika são transmitidas pelos vetores do gênero *Aedes*, particularmente *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, sendo estas espécies invasoras e cosmopolitas (GARCIA, 2015).

Aedes aegypti está distribuído pelas regiões tropicais e subtropicais, possui hábitos diurnos, doméstico e peridoméstico, grande capacidade de adaptação aos ambientes modificados pela ação humana e se reproduz em reservatórios artificiais contendo água parada, sendo que seus ovos são capazes de sobreviver por longo período de tempo. Além disso, sua frequência está associada aos locais com grande crescimento populacional e apresenta importante capacidade antropofílica, que se refere a preferência em realizar repasto sanguíneo em humanos (HONÓRIO et al., 2009; LAMBRECHTS; FAILLOUX, 2012).

A espécie *Aedes albopictus* revela maior frequência em áreas de menor aglomeração humana. Dessa forma, possui baixa competência como vetor bem como reduzida capacidade para picar seres humanos. Porém, é altamente adaptável, devido à sua alta tolerância a temperaturas baixas, capacidade de hibernação, podendo sobreviver em regiões temperadas mais frias (HONÓRIO et al., 2009; LAMBRECHTS; FAILLOUX, 2012). Apesar desse vetor já ter sido identificado em vários países da América Latina, como México, Honduras, Guatemala, Bolívia entre outros, *Aedes aegypti* ainda é considerado como vetor mais relevante dessas arboviroses (GARCIA, 2015).

Considerando o aumento no número de casos registrados de dengue, chikungunya e zika e devido às sérias complicações que essas epidemias causam à população, o Ministério da Saúde recomenda a intensificação das ações de controle vetorial nos municípios e estados, bem como o reconhecimento precoce das novas áreas com transmissão para minimizar o impacto dessas doenças na população (BRASIL, 2016b).

Diante da capacidade de transmissão das doenças, aliada à enorme adaptação do vetor para reprodução em coleções de água com diferentes características, o controle de *Aedes aegypti* deve ser priorizado como medida de prevenção das arboviroses que ele transmite, sendo fundamentais esforços envolvendo todas as esferas de governo e os profissionais de saúde na mobilização para o controle do vetor (HENRIQUES et al., 2016).

4.4 Vigilância epidemiológica e entomológica no controle das arboviroses

A vigilância epidemiológica representa um conjunto de ações que proporcionam o conhecimento, a detecção ou prevenção de qualquer mudança nos fatores determinantes e condicionantes da saúde tanto individuais como coletivos, com a finalidade de recomendar e adotar as medidas de prevenção e controle das doenças e agravos (BRASIL, 1990).

O sistema de vigilância epidemiológica apresenta papel fundamental no desenvolvimento de atividades de prevenção e controle de arboviroses como dengue, na detecção precoce do aumento de epidemias e casos, além dos casos mais graves e a alteração no perfil epidemiológico (BARBOSA et al., 2015). Dessa forma, faz-se necessário informações oportunas e consistentes, critérios de definição de casos, diagnóstico laboratorial otimizado bem como profissionais de saúde com conhecimento clínico da doença (BRASIL, 2009).

De acordo com o Ministério da Saúde, a vigilância epidemiológica deve desempenhar ações de prevenção e controle de dengue, chikungunya e zika, como acompanhar sistematicamente a evolução temporal da incidência dessas arboviroses, comparando-a com os índices de infestação vetorial e dados laboratoriais; organizar discussões conjuntas com equipes de controle de vetores, assistência e todas as instâncias, visando à adoção de medidas capazes de reduzir a magnitude e gravidade dessas doenças (BRASIL, 2017a).

A notificação dos casos das doenças representa a principal fonte de informação da vigilância epidemiológica de doenças transmissíveis (ALMEIDA FILHO; BARRETO, 2014) e integra a base de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (BRASIL, 2009). A validade do sistema depende diretamente da qualidade dos dados, influenciada pela proporção de formulários preenchidos adequadamente e cuidado no seu processamento (ROMAGUERA et al., 2000).

Nesse contexto, a qualidade dos dados pode ser avaliada a partir da medida do sub-registro de casos, que decorre de diversos fatores, tais como: subnotificação, atraso nas notificações e digitação dos dados, problemas no processamento e transferência das

informações e a ausência de uma retroalimentação adequada à fonte notificadora (BRASIL, 2009).

Além desses fatores, a notificação das arboviroses pode ainda ser mais complexa devido a circulação simultânea das três doenças com sintomas semelhantes. Pouca ou nenhuma disponibilidade de testes confirmatórios no nível da atenção básica podem comprometer a investigação de uma doença e aumentar as demais (SILVA; RAMOS, 2017). Dessa forma, dados oficiais sobre as taxas de incidência de arboviroses tendem a apresentar alta margem de incerteza, o que reforça a dificuldade de iniciativas de controle das arboviroses (SILVA; RAMOS, 2017).

Lima-Camara (2016) aponta para o fortalecimento e a integração das vigilâncias epidemiológica e entomológica com a finalidade de direcionar métodos de controle e prevenção dessas doenças no país.

A vigilância entomológica compreende a análise de informações originadas das características biológicas e ecológicas dos vetores que proporcionam o conhecimento para detecção de mudança no perfil de transmissão das doenças (GOMES, 2002). No programa de controle do *Aedes aegypti*, as atividades da vigilância entomológica são realizadas, principalmente para reduzir os criadouros do vetor, empregando-se preferencialmente métodos mecânicos. Para tanto é fundamental a realização de pesquisa larvária e acompanhamento dos níveis de infestação vetorial (BRASIL, 2009).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) têm incentivado a utilização de métodos para a realização de levantamentos entomoepidemiológicos do vetor *Aedes aegypti* em prol do desenvolvimento de estratégias que visam o controle deste agente vetorial (BRASIL, 2013a).

No Brasil, através do PNCD o Ministério da Saúde recomenda para os municípios a realização do levantamento entomológico de infestação por *Aedes aegypti* com o objetivo de identificar os criadouros desse mosquito bem como o diagnóstico situacional dos municípios (BRASIL, 2013a). A partir de 2017 a realização desse levantamento passou a ser obrigatório para todos os municípios do país (BRASIL, 2017d).

O Levantamento de Índice Amostral – LIA é indicado para os municípios com menos de 2.000 imóveis e o Levantamento Rápido de Índice de Infestação por *Aedes aegypti* – LIRAA é indicado nos municípios com mais de 2.000 imóveis conforme descrito nas Diretrizes Nacionais de Prevenção e Controle da Dengue (BRASIL, 2013a).

O LIA é realizado a partir de pesquisa larvária, em uma amostra de imóveis do município de forma a apresentar significância estatística (Quadro 3) (BRASIL, 2009).

Quadro 3 - Amostra de imóveis para levantamento de índice amostral

Número de imóveis da localidade	Amostra para pesquisa
Até 400	100% dos imóveis
401 a 1.500	33% dos imóveis ou 1/3 dos imóveis
1501 a 5.000	20% dos imóveis ou 1/5 dos imóveis
Mais de 5.000	10% dos imóveis ou 1/10 dos imóveis

Fonte: Brasil, 2009.

O LIRAA é um instrumento metodológico amostral, que informa os Índices Predial, Breteau e Tipo de Recipientes para mosquito *Aedes aegypti* em sua fase de vida larval no município estudado (OLIVEIRA, 2016). Esse instrumento além de apresentar a média dos indicadores larvários, identifica nos espaços intra-urbanos as áreas com maior densidade de larvas, o que pode contribuir para o direcionamento das ações de controle nas áreas mais críticas (BRASIL, 2013a). Para seu procedimento o levantamento consiste na divisão do município por estratos ou grupos de nove mil a doze mil imóveis com características semelhantes e em cada grupo, são pesquisados aproximadamente 450 imóveis que são avaliados pelos agentes de saúde.

Nos levantamentos (LIA e LIRAA) as avaliações buscam identificar principalmente a presença de larvas do mosquito, após essa busca as amostras coletadas são enviadas para análise em laboratório. A partir dos levantamentos, realiza-se a classificação de risco, em que abaixo de 1% da quantidade de imóveis com larvas, o índice é considerado satisfatório; de 1 a 3,9%, em alerta e acima de 3,9%, em risco (BRASIL, 2013a). Ressalta-se que o Ministério da Saúde recomenda a redução para menos de 1% do Índice de Infestação Predial do *Aedes aegypti* (BRASIL, 2013a).

De acordo com os resultados dos Levantamentos entomológicos realizados em 2018, 5.358 municípios participaram, sendo que 51% apresentaram situação de alerta ou risco. Esse resultado mostra que o objetivo de controlar o vetor não está sendo alcançado por muitos municípios. As capitais que identificaram mais focos de infestação, caracterizando uma situação de alerta foram: Manaus (AM), Belo Horizonte (MG) Recife (PE), Rio de Janeiro (RJ), Brasília (DF), São Luís (MA), Belém (PA), Vitória (ES), Salvador (BA), Porto Velho (RO), Goiânia (GO) e Campo Grande (MS). E as capitais Palmas (TO), Boa Vista (RR) Cuiabá (MT) e Rio Branco (AC) encontraram-se em situação de risco (BRASIL, 2018a).

Apesar dos esforços para o controle do vetor, as ações ainda não são suficientes para redução do índice de infestação vetorial, o que contribui para o aumento na incidência de

dengue, chikungunya e zika. O controle vetorial somente poderá ser alcançado se as ações da vigilância em saúde forem acompanhadas por ações efetivas nas áreas de educação, moradia, saneamento básico, resíduos sólidos e urbanismo (HENRIQUES et al., 2016).

4.5 Análise espacial como ferramenta para estudos epidemiológicos das arboviroses

A caracterização da distribuição geográfica de doenças é considerada um elemento fundamental na pesquisa epidemiológica pela importância dada à descrição dos fenômenos epidemiológicos segundo pessoas, o tempo e o lugar (ALMEIDA FILHO, BARRETO, 2014). Dentre os estudos precursores de distribuição geográfica das doenças, destaca-se o trabalho de John Snow que ao analisar uma epidemia de cólera ocorrida em Londres no ano de 1854, utilizou o mapeamento para localizar óbitos por cólera, relacionando-os com as fontes de abastecimento de água. Esse estudo mostrou que a relação espacial entre os dados, contribuiu significativamente para o avanço na compreensão do fenômeno (CARVALHO, 2000; ALMEIDA FILHO; BARRETO, 2014).

A aplicação do geoprocessamento, no campo da saúde tem representado relevância para a epidemiologia, a partir da integração de informações diversas, que podem proporcionar uma visão ampliada da situação das doenças no espaço, ao conceder muitas vezes fatos esclarecedores dos problemas do território e orientar a tomada de decisões (RIBEIRO et al., 2015). O geoprocessamento engloba o sensoriamento remoto, a cartografia digital, a estatística espacial e os Sistemas de Informações Geográficas (SIG) com interfaces com a cartografia, a geografia e a estatística, dentre outras ciências (CHIARAVALLOTI-NETO, 2016).

Os SIG são programas de computador usados para capturar, armazenar, gerenciar, analisar e apresentar informações geográficas, o que possibilita realizar análises espaciais complexas (MAGALHÃES et al., 2006). A aplicação da análise espacial na saúde tem sido utilizada principalmente para o mapeamento de doenças; em estudos ecológicos; para verificar a relação da saúde e ambiente; na detecção de aglomerados; nos processos de difusão de doenças e para o estudo de trajetória entre localidades, como a análise de redes de atenção à saúde (MAGALHÃES et al., 2006).

Dessa forma, a análise espacial tem sido considerada uma ferramenta promissora na identificação de áreas prioritárias para as intervenções em saúde (RODRIGUES et al., 2014). Cada vez mais estão sendo realizados estudos para analisar no âmbito espacial e temporal a distribuição das doenças, com intuito de favorecer a introdução de novas práticas, instrumentos

ou formas de realizar a atenção à saúde, de maneira mais eficiente, integrada e equitativa (ALVES JUNIOR, 2011).

As técnicas de análise espacial permitem a identificação de variáveis sociodemográficas, econômicas e ambientais como fatores de risco de um determinado evento que atuam sobre a população. Além disso, as técnicas podem contribuir na detecção de áreas vulneráveis, onde os problemas de saúde ocorrem com maior frequência, para o monitoramento e controle de eventos da saúde, bem como para a avaliação do impacto das intervenções (CAVICCHIOLI-NETO et al., 2014).

O aumento na disponibilidade de dados espaciais geográficos, de saúde e população, combinado com o avanço de métodos estatísticos e técnicas de análise espacial, tem contribuído para o desenvolvimento de estudos epidemiológicos espaciais que avaliam a distribuição geográfica de doenças no tempo e no espaço, seus potenciais riscos para a saúde e sua associação com fatores de risco ambientais (BEALE et al., 2008).

Estudos com análise espacial e arboviroses como dengue, chikungunya e zika são apontados como relevantes para entender a dinâmica da distribuição e possíveis fatores relacionados com essas doenças (CAVICCHIOLI -NETO et al., 2014, ALMEIDA et al., 2019). Pesquisas mostram que as técnicas de análise espacial auxiliaram na compreensão dos padrões de distribuição de dengue, chikungunya e zika, considerando a cocirculação dessas três doenças (BISANZIO et al., 2018, FREITAS et al., 2019).

Quanto a estudos sobre dengue, Flauzino et al. (2009) realizaram um trabalho de revisão sistemática, incluindo 22 estudos da América Latina com a finalidade de melhor compreender o comportamento dessa doença, identificaram que para ampliação do entendimento, os estudos que utilizam agregados de unidades espaciais devem associar esse recurso com a análise das características ambientais locais e com os indicadores sociodemográficos, para assim permitir a identificação de heterogeneidade espacial.

Em outra revisão sistemática, Skalinski et al. (2019) verificaram em 35 publicações sobre análise espacial de dengue, que foi muito útil essa ferramenta da informática em saúde para a compreensão da dinâmica de difusão espacial e temporal, a partir da observação de áreas com maior risco epidemiológico, tanto pela localização de focos com potencial proliferação do vetor, bem como os fatores sociais e demográficos relacionados com a ocorrência dessa arbovirose.

Outros estudos que utilizaram técnicas de análise espacial de indicadores entomológicos de *Aedes aegypti* verificaram que a distribuição espacial das larvas no município não segue um padrão homogêneo, pois, os focos tendem a agregar-se em áreas específicas, o

que permitiu estimar a localização de polos fundamentais para atividades de controle (LAGROTTA, 2008; BARBOSA; LOURENÇO, 2010).

Dessa forma, a compreensão da distribuição espacial das doenças em uma determinada área, permite a identificação de áreas heterogêneas e colabora com subsídios para a vigilância epidemiológica. Além disso, alicerça estudos da transmissão, disseminação e das ações de controle das doenças (NARDI et al., 2013). Nesse contexto, é imprescindível a construção de novos estudos a partir da abordagem espacial, para desvelar a dispersão das arboviroses, considerando o crescente número de casos de dengue e a emergência de chikungunya e zika no Brasil.

Realizou-se uma busca nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), SciELO e LILACS de artigos publicados em inglês, português ou espanhol a partir de 2015 que realizaram análise espacial de pelo menos duas das arboviroses juntas. Encontrou-se 14 artigos publicados de 2017 a 2019. Não houve publicações de artigo em 2015 e 2016 cujo tema correspondia ao objetivo da pesquisa (Quadro 4).

Quadro 4 - Artigos que realizaram análise espacial de pelo menos duas das arboviroses: dengue, chikungunya e zika, Brasil, 2017-2019.

Título	Autores e ano da publicação	País	Objetivo	Principais resultados
Behavioral, climatic, and environmental risk factors for Zika and Chikungunya virus infections in Rio de Janeiro, Brazil, 2015-16	Fuller et al., 2017	Brasil	Identificar os fatores ambientais das epidemias de arbovírus para prever próximas epidemias.	A incidência de zika foi maior nos bairros com pouco acesso à infraestrutura e de chikungunya foi fracamente correlacionada com a urbanização.
Multivariate Geovisualization of Dengue, Zika and Chikungunya cases in Brazil: a didactic experience	Vasconcelos et al., 2017	Brasil	Experiência didática de análise exploratória espacial multivariada dos dados de ocorrência de Dengue, Zika e Chikungunya no Brasil, em 2016.	As representações espaciais permitiram identificar regiões que apresentam situações mais críticas quanto à ocorrência das três doenças, e regiões com menor ocorrência.
Potential risks of zika and chikungunya outbreaks in Brazil: a modeling study	Aguiar et al., 2018	Brasil	Identificar as regiões com maiores probabilidades de ocorrência de zika e chikungunya com base nas condições ambientais e sociais.	O uso do solo, o destino do lixo, o tipo de instalação sanitária e a água canalizada foram os mais significativos para a distribuição de zika e chikungunya. As regiões sudeste e nordeste do Brasil apresentaram as maiores áreas de alto risco.
Spatio-temporal modeling of zika and dengue infections within Colombia	Martínez-Bello et al., 2018	Colômbia	Estimar o risco relativo de zika e dengue usando modelos de efeitos de interação espaço-temporal.	Os modelos espaço-temporais forneceram estimativas de risco suavizadas, intervalos de risco confiáveis e estimativa da probabilidade de alto risco de dengue e zika por área e período de tempo.
Epidemiologia de dengue, zika e chikungunya, entre 2014 a 2016, em Uberlândia (MG)	Rodrigues et al., 2018	Brasil	Estudar a situação epidemiológica de dengue, chikungunya e zika e conhecer a distribuição espacial no período de 2014 a 2016, no município de Uberlândia, Minas Gerais.	A distribuição espacial mostrou que o bairro com a maior incidência de zika, chikungunya e dengue, possui alta vulnerabilidade social que pode ser fator de influência para a ocorrência desses agravos.
Spatio-temporal coherence of dengue, chikungunya and zika outbreaks in Merida, Mexico	Bisanzio et al., 2018	México	Avaliar a utilidade de dados históricos de dengue para inferir a introdução e propagação de chikungunya e zika.	Dengue, chikungunya e zika apresentaram concordância significativa em sua distribuição espaço-temporal.

Continua...

Título	Autores e ano da publicação	País	Objetivos	Principais resultados
Space-time clusters of dengue, chikungunya, and Zika cases in the city of Rio de Janeiro	Freitas et al., 2018	Brasil	Realizar análise espaço-temporal de casos notificados de dengue, chikungunya e zika.	Os <i>clusters</i> de dengue, chikungunya e zika não coincidiram no tempo e no espaço.
The spread of mosquito-borne viruses in modern times: A spatio-temporal analysis of dengue and chikungunya	Rossi et al. 2018	76 países.	Avaliar os fatores espaciais e temporais relacionados às ocorrências de surtos históricos de dengue e chikungunya em 76 nações no Oceano Índico.	A maior densidade populacional e a menor distância entre as nações com surtos foram os fatores dominantes que caracterizaram os surtos de dengue e chikungunya.
Patterns of occurrence of dengue and chikungunya, and spatial distribution of mosquito vector <i>Aedes albopictus</i> in Swabi district, Pakistan	Hira et al., 2018	Paquistão	Investigar a distribuição espacial e temporal do <i>Aedes albopictus</i> e ocorrência de dengue e chikungunya.	Modelos de regressão logística mostraram que a presença do vetor, o acúmulo e a distância a estradas contribuíram para a distribuição de dengue e chikungunya.
Risk factors for arbovirus infections in a low-income community of Rio de Janeiro, Brazil, 2015-2016	Rodrigues et al., 2018	Brasil	Descrever o padrão de distribuição espacial de infecções por arbovírus sintomáticos em Manguinhos.	Houve uma diferença significativa no risco de doenças por arbovírus entre diferentes microáreas. A incidência foi maior naqueles indivíduos com vulnerabilidade familiar.
Global risk mapping for major diseases transmitted by <i>Aedes aegypti</i> and <i>Aedes albopictus</i>	Samson et al., 2018	250 Países	Mapear o risco global das principais doenças arbovirais transmitidas por <i>Aedes aegypti</i> e <i>Aedes albopictus</i> .	Dos 250 países considerados, 215 (86%) são potencialmente adequados para a sobrevivência e estabelecimento de <i>Aedes aegypti</i> e / ou <i>Aedes albopictus</i> . O número total de países que relataram ocorrências de transmissão de vetores autóctones de zika, dengue, chikungunya, febre amarela e febre de vale do Rift foram 85, 111, 106, 43 e 39, respectivamente.
Spatial analysis of probable cases of dengue fever, chikungunya fever and zika virus infections in Maranhao State, Brazil	Costa et al., 2019 (Apêndice A)	Brasil	Analisar a distribuição espacial dos casos de dengue, chikungunya e zika e verificar relação dessas doenças com fatores sociodemográficos, Índice de Desempenho do SUS e infestação vetorial.	Os fatores sociodemográficos influenciaram a ocorrência de dengue, chikungunya e zika no estado do Maranhão.

Continuação...

Título	Autores e ano da publicação	País	Objetivo	Principais resultados
Spatial diffusion of the 2015-2016 Zika, dengue and chikungunya epidemics in Rio de Janeiro Municipality, Brazil	Dalvi et al., 2019	Brasil	Identificar os processos de difusão espacial desses vírus no contexto da tripla epidemia em 2015-2016 no Rio de Janeiro, Brasil.	Identificou-se um padrão de difusão de expansão para os três arbovírus durante 2015-2016 no Rio de Janeiro.
Spatiotemporal heterogeneity in the distribution of chikungunya and zika virus case incidences during their 2014 to 2016 epidemics in Barranquilla, Colombia	McHale et al., 2019	Colômbia	Explorar a heterogeneidade espaço-temporal na ocorrência de surtos de chikungunya e zika.	Modelos autorregressivos identificaram como fatores de risco para incidências de zika, melhores condições socioeconômicas e residir em bairro próximo a uma estrada.
Joint Estimation of Relative Risk for Dengue and Zika Infections, Colombia, 2015–2016	Martínez-Bello et al., 2019.	Colômbia	Estimar o risco relativo para doenças e áreas para dengue e zika, usando modelos bayesianos hierárquicos para a associação espacial entre as duas doenças.	A maioria dos municípios de alto risco de dengue e zika variou em sua distribuição de risco. No nível censitário, os padrões espacialmente agrupados de alto risco de dengue indicaram áreas de alto risco para zika.

Conclusão.

4.6 Matriz de vizinhança, dependência e autocorrelação espacial

4.6.1 Matriz de vizinhança espacial

Uma técnica fundamental para a análise espacial é a construção da matriz de vizinhança, também chamada matriz de proximidade ou de conectividade. Essa matriz aponta a relação espacial de cada área do estudo, podendo ser composta pela lista de vizinhos de cada polígono, pela distância entre eles ou ainda pela conectividade ponderada pelo comprimento da fronteira comum (SOUZA et al, 2007).

A partir de um conjunto de n áreas $\{A_1, \dots, A_n\}$ é construída a matriz $W(1)$ ($n \times n$), onde cada um dos elementos w_{ij} representa uma medida de proximidade entre A_i e A_j (i identificando a linha; j a coluna da matriz). Esta medida de proximidade pode ser calculada de acordo com um dos seguintes critérios (CAMARA et al., 2004, Druck et al. 2004):

- Regra da Distância entre Centroides: $w_{ij} = 1$, se o centróide de A_i está a uma determinada distância de A_j ; caso contrário $w_{ij} = 0$

- Regra de contiguidade (torre, rainha e bispo): $w_{ij} = 1$, se A_i compartilha um lado comum com A_j , caso contrário $w_{ij} = 0$
- Regra de número de vizinhos mais próximos: $w_{ij} = l_{ij}/l_i$, onde l_{ij} é o comprimento da fronteira entre A_i e A_j e l_i é o perímetro de A_i .

O critério de vizinhança mais comumente adotado é o de contiguidade, em que uma região está próxima apenas daquelas com as quais compartilha uma fronteira (ALMEIDA, 2012). É importante determinar as formas de vizinhança nas matrizes que consideram a contiguidade. Os tipos de matriz de vizinhança por contiguidade seguem as regras dos movimentos de um jogo de xadrez, como a rainha (*Queen*), a torre (*Rook*) e bispo (*Bishop*) (ALMEIDA, 2012).

A figura 1a mostra o tipo *Queen*, no qual todas as áreas que tem intersecção não nula com a área A serão vizinhas de A. Enquanto que a figura 1b representa tipo *Rook* que considera como vizinho apenas as áreas com lado em comum da área B. E por fim, a figura 1c com o tipo *Bishop* que usa como critério de vizinhança as áreas que se localizam nas diagonais da região C (ALMEIDA, 2012).

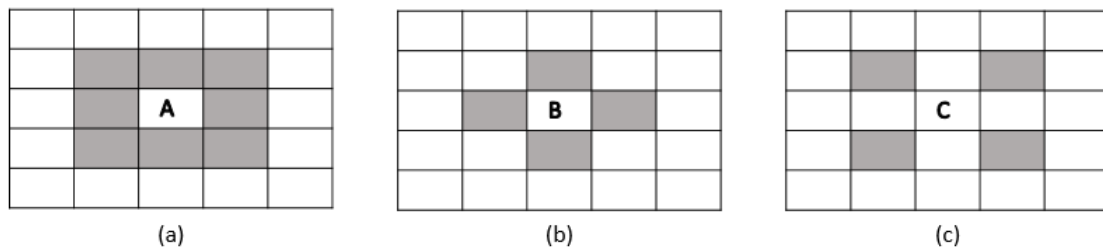


Figura 1 - Representação dos tipos de matriz de vizinhança por contiguidade. (a) *Queen* (Rainha), (b) *Rook* (torre) e (c) *Bishop* (bispo) (ALMEIDA, 2012).

De acordo com Carvalho et al., para identificar polígonos (municípios, setores censitários) vizinhos, pode-se considerar uma vizinhança do tipo *Queen*, quando os dois polígonos possuem pelo menos um vértice em comum, ou uma vizinhança do tipo *Rook*, quando os polígonos possuem pelos menos um lado inteiro em comum. Dessa forma, a vizinhança do tipo *Queen* é menos restritiva que a vizinhança do tipo *Rook*. Além da vizinhança de primeira ordem, na qual se consideram vizinhos os municípios que compartilham limites geográficos, pode-se utilizar também vizinhanças de outras ordens (CARVALHO et al., 2011).

4.6.2 Dependência espacial e autocorrelação espacial

É fundamental para a compreensão e análise dos fenômenos espaciais o conceito de dependência espacial (CÂMARA et al., 2004). Esse conceito parte da primeira Lei da Geografia quando Tobler (1970) refere que todos os objetos no espaço estão relacionados e os objetos mais próximos no espaço estão mais relacionados. A maior parte das ocorrências, sejam naturais ou sociais, apresentam entre si uma relação que depende da distância, como por exemplo em uma poluição encontrada em trecho de um lago é provável que locais próximos a amostra também estejam poluídos (CÂMARA et al., 2004).

A necessidade de quantificação da dependência espacial presente em um conjunto de dados geográficos levou ao desenvolvimento da chamada estatística espacial (RAMOS, 2002). Essa quantificação ocorre através de funções como a da autocorrelação espacial que é definida como a expressão computacional da dependência espacial (CÂMARA et al., 2004). Utiliza-se o termo autocorrelação para diferenciar da correlação da estatística convencional, tendo em vista que nessa a correlação é obtida a partir de duas variáveis diferentes, sem referência a sua posição no espaço; enquanto na autocorrelação espacial, empregam-se no cálculo os valores de uma mesma variável em duas posições diferentes (ROCHA, 2004).

De acordo com Druck et al. (2004) a função da autocorrelação espacial é calcular o nível de dependência para os valores situados na área do estudo, isto é, estimar quanto o valor de uma variável em uma determinada região é dependente dos valores dessa mesma variável nas áreas próximas. A autocorrelação é positiva se a ocorrência de um certo evento tem influência para que outro semelhante ocorra em uma área próxima, o que ocasiona um espalhamento de aglomerado de evento. Caso a ocorrência de um mesmo evento dificulte ou impeça o acontecimento de outros eventos similares ao seu redor, a autocorrelação é negativa e nesta situação ocorre uma distribuição equidistante dos eventos (TEXEIRA, 2003).

4.7 Modelos de regressão espacial

Modelo de regressão é uma ferramenta estatística que se baseia no relacionamento existente entre duas ou mais variáveis de forma que uma delas possa ser explicada ou ter seu valor estimado a partir das demais. Para dados espaciais, quando ocorre a autocorrelação espacial, as estimativas do modelo criado devem incorporar a estrutura espacial, pelo fato da dependência entre as observações interferir diretamente no poder explicativo do modelo

(CÂMARA et al., 2004). Dessa forma há a necessidade de considerar o componente espacial com intuito de melhorar a qualidade do modelo (ANSELIN, 2005).

A inclusão dos efeitos espaciais pode ser realizada a partir dos modelos de regressão com efeitos espaciais globais e modelos com efeitos espaciais locais (ANSELIN, 2005). Nesse estudo, abordou-se apenas os modelos globais, tendo em vista que os locais não foram utilizados nesse trabalho.

Os modelos com efeitos espaciais globais buscam capturar a estrutura de correlação espacial em apenas um parâmetro e adicioná-lo no modelo de regressão clássico. Existem duas possibilidades, uma delas é pelo modelo *Spatial Lag Model* e a outra pelo modelo *Spatial Error Model* (ANSELIN, 2005).

O *Spatial Lag Model* considera a dependência espacial em meio a adição ao modelo de regressão de um novo termo na forma de uma relação espacial para a variável dependente. Definido da seguinte forma:

$$Y = X\beta + \rho WY + \varepsilon \quad (1)$$

Em que y é a variável dependente, X é a matriz das variáveis explicativas; ρ é o coeficiente autorregressivo espacial; Wy expressa a dependência espacial em Y e o ε é o termo de erro (CÂMARA et al., 2005).

No *Spatial Error Model*, a dependência espacial assume a forma de um modelo espacial autorregressivo no termo de erro, ε . Nesse modelo os efeitos espaciais são considerados como um ruído e que precisa ser removido. Portanto, este modelo pode ser explicado de acordo com a equação:

$$Y = X\beta + \varepsilon, \varepsilon = \rho W\varepsilon + \xi \quad (2)$$

Em que $W\varepsilon$ é o componente do erro com efeitos espaciais, ρ é o coeficiente autoregressivo e ξ é o componente de erro com variância constante e não correlacionada (CÂMARA et al., 2005).

No âmbito da saúde, algumas pesquisas brasileiras aplicaram esses modelos espaciais, como no estudo da mortalidade infantil (LOURENÇO, 2011), da tuberculose (CALORI, 2016, MAGALHÃES; MEDRONHO, 2017) e de dengue (DOMINGUES; GOVONE, 2019).

5 ASPECTOS METODOLÓGICOS

5.1 Tipo de estudo

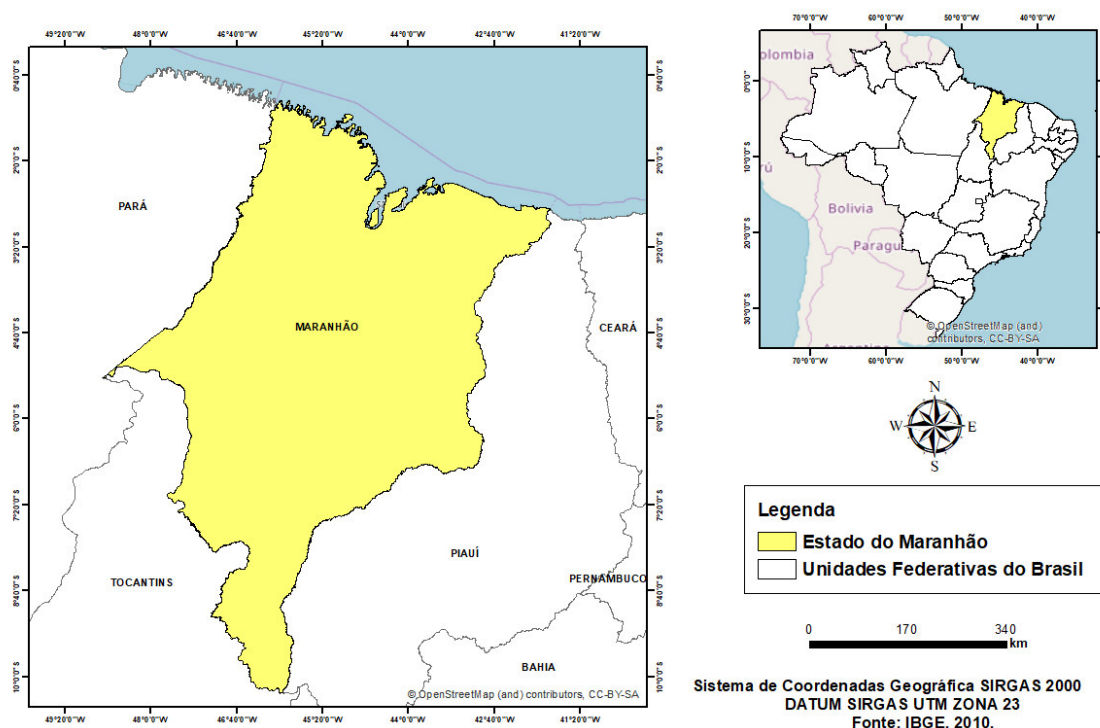
Trata-se de um estudo ecológico dos casos prováveis de dengue, chikungunya e zika no Maranhão, ocorridos no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2016 e notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

5.2 Local do estudo

A área do estudo compreendeu o estado do Maranhão localizado na região nordeste do Brasil. Possui uma área de 331.983 km², sendo o oitavo maior estado do Brasil e o segundo maior do Nordeste em termos de extensão territorial. A população estimada em 2015 era de 6.904.241 habitantes e a densidade populacional era de 20,8 habitantes/km² (IBGE, 2015).

O estado é dividido em cinco mesorregiões: Norte Maranhense, Oeste Maranhense, Centro Maranhense, Leste Maranhense e Sul Maranhense, onde estão inseridos seus 217 municípios (IBGE, 2015). Quanto ao clima, a parte oeste do estado é caracterizada por um clima tropical quente e úmido, e os índices pluviométricos chegam a 2.800 mm ao ano. No restante do território maranhense tem-se um clima tropical quente e semiúmido, cujos índices pluviométricos chegam a 11.250 mm ao ano, sendo que o período chuvoso, de grande intensidade, se inicia em dezembro ou janeiro e se prolonga até maio ou junho e o período seco se concentra entre os meses de julho a dezembro, quando as chuvas são, geralmente, mais esparsas (PINHEIRO, 2017).

Figura 2 – Mapa de localização do Estado do Maranhão.



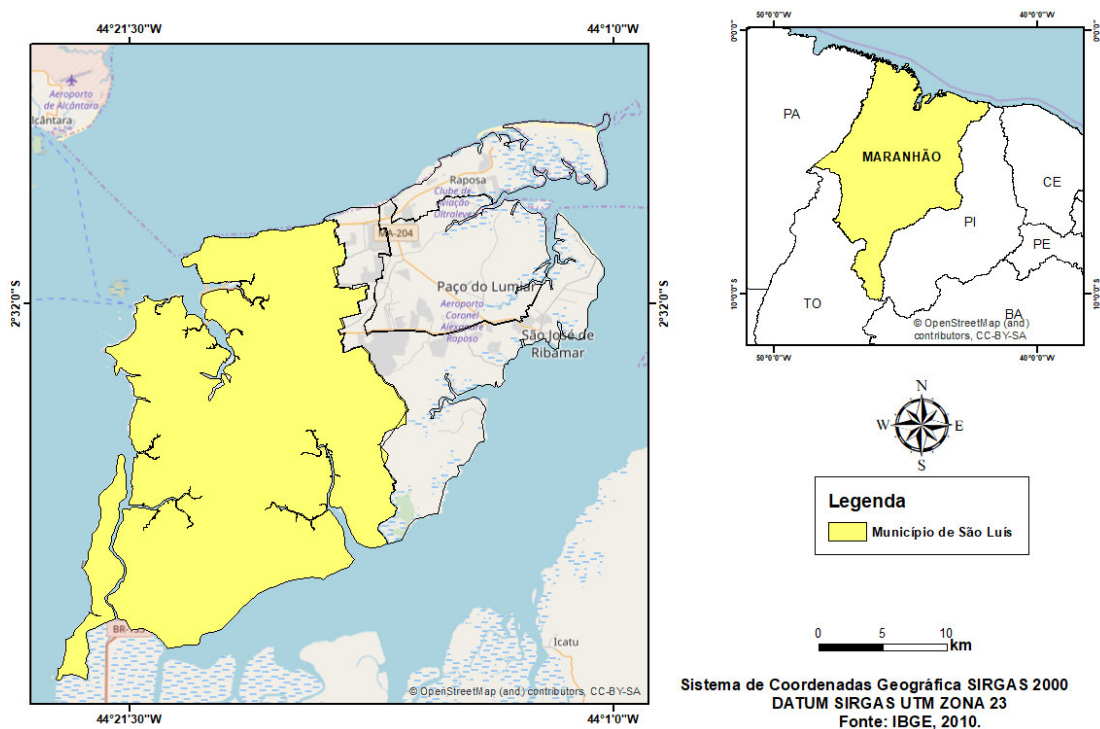
Para elaboração do segundo artigo, o local do estudo definido foi o município de São Luís, capital do Estado do Maranhão. Situado entre as coordenadas de $02^{\circ} 28' 12''$ e $02^{\circ} 48' 09''$ de latitude sul e $44^{\circ} 10' 18''$ e $44^{\circ} 35' 37''$ de longitude oeste de Greenwich. É a capital do estado do Maranhão, com população estimada de 1.073.893 habitantes em 2015 com área territorial de 834,785 km² e densidade demográfica de 1.311,31 hab/km² (IBGE, 2015).

Segundo critérios administrativos e de planejamento, o município é organizado em sete Distritos Sanitários (DS); Centro, Itaqui-Bacanga, Coroadinho, Cohab, Bequimão, Tirirical e Vila Esperança que se dividem em 385 localidades, compostas por bairros, povoados, vilas, sítios e ilhas, onde 217 localidades estão na zona urbana e 168 na área rural (SEMUS, 2015). Os Distritos são formados pelos bairros e estes por setores censitários (IBGE, 2011).

Setor censitário corresponde a unidade territorial de controle cadastral da coleta, constituída por áreas contíguas, respeitando-se os limites da divisão político-administrativa. Representa uma demarcação territorial elaborada para atender aspectos operacionais do censo, contendo nas áreas urbanas 230 domicílios ou 700 habitantes. Seus limites são alocados sobre elementos como estradas, ruas ou rios, no entanto, nas áreas rurais ou de periferia, os limites são mais difíceis de delimitar, portanto, esse procedimento ocorre a partir de outros elementos

da paisagem, como torres de energia, muros, morros e até linhas imaginárias (IBGE, 2011). O município está dividido em 1.126 setores censitários pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2011).

Figura 3 – Mapa de localização do município de São Luís.



5.3 População do estudo

No Artigo 1, a população do estudo foram todos os casos prováveis de dengue, chikungunya e zika dos municípios do Maranhão no período de 2015 a 2016, notificados no SINAN. Já no Artigo 2, a população correspondente foram todos os casos prováveis das três doenças do município de São Luís no mesmo período. Não foram incluídos os casos notificados que foram classificados como descartados, nem casos importados de outros municípios.

Neste estudo, considerou-se casos prováveis de dengue, chikungunya e zika todos os notificados, com exceção dos casos descartados por diagnóstico laboratorial negativo ou diagnosticados para outras doenças, conforme critério do Ministério da Saúde (BRASIL, 2018b).

5.4 Definição de casos prováveis

Para o Ministério da Saúde casos prováveis de dengue, chikungunya e zika são todos os notificados com exceção dos casos descartados por diagnóstico laboratorial negativo ou diagnosticados para outras doenças (BRASIL, 2018b).

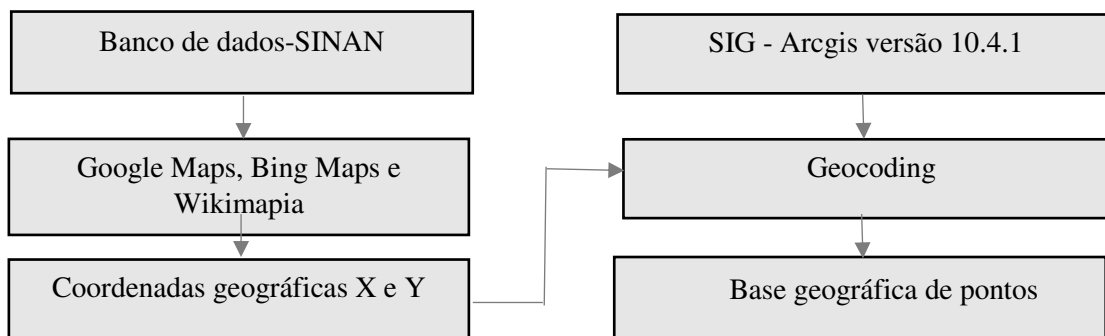
5.5 Procedimentos de obtenção dos dados

Visando a completude dos dados, membros da nossa equipe de pesquisa digitaram fichas de investigação de dengue, chikungunya e zika e realizaram correções de inconsistências nas informações do SINAN nas dependências da Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de São Luís (VE/SEMUS/SL) no período de janeiro a junho de 2017. Os dados foram exportados do SINAN para planilha Excel em julho de 2017 nas dependências da Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde do Maranhão (VE/SES/MA).

5.6 Georreferenciamento dos casos de dengue, chikungunya e zika

A partir dos casos das três doenças obtidos no SINAN, o georreferenciamento foi realizado utilizando a busca pelos campos “logradouro” e “número”, que foram confrontados nas plataformas: *Google Maps*, *Bing Maps* e *Wikimapia*. O objetivo dessa etapa foi a descoberta das coordenadas geográficas (x,y) de latitude e longitude, através do endereço mais próximo. As coordenadas geográficas foram inseridas na ferramenta Geocoding no software Arcgis versão 10.4.1, validando dessa forma o georreferenciamento. Em seguida foi realizada a conversão das ocorrências em uma base geográfica de pontos por meio da ferramenta Sistema de Informações Geográficas (SIG) no software Arcgis 10.4.1. Não foi possível o georreferenciamento de 445 (8,7%) casos de dengue, 234 (16,5%) de chikungunya e 167 (5,8%) de zika, devido à ausência de informação quanto ao município de residência do paciente. Analisaram-se 4.681 casos prováveis de dengue, 1.366 de chikungunya e 2.220 de zika.

Figura 4 – Fluxograma de Georreferenciamento dos casos das arboviroses



5.7 Variáveis do estudo

Primeiramente, serão descritas as variáveis utilizadas para elaboração do primeiro artigo, em seguida, as variáveis incluídas no segundo artigo.

Artigo 1

Taxa de incidência

A taxa de incidência das três doenças foi calculada com base na razão entre o número de casos prováveis de dengue, chikungunya e zika (numerador) e a unidade populacional de cada município (denominador) multiplicada por 100.000 habitantes. Para calcular a taxa de incidência de cada doença separadamente, apenas o numerador foi modificado. As estimativas populacionais para o ano de 2015 foram obtidas no site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2015).

$$\text{Taxa de incidência} = \frac{\text{nº de casos prováveis} \times 100.000}{\text{População}} \quad (3)$$

Variáveis sociodemográficas e econômicas

Utilizou-se o IDHM, obtido no Atlas de Desenvolvimento Humano (ATLAS, 2010) que consiste em três indicadores: renda, longevidade e educação, resultando em um número entre zero e um. Quanto mais próximo o valor de um, maior o desenvolvimento humano total,

seguindo a classificação do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD): muito baixa (até 0,499), baixa (0,500 a 0,599), média (0,600 a 0,699), alta (0,700 a 0,799) ou muito alto (maior ou igual a 0,800) (ATLAS, 2010). O índice de Gini e a densidade populacional foram obtidos a partir do censo demográfico de 2010. O índice de Gini mede a desigualdade social e varia de zero a um: zero corresponde à igualdade completa (no item renda) e um corresponde à completa desigualdade (IBGE, 2011).

Índice de desempenho do Sistema Único de Saúde (IDSUS)

O IDSUS é composto por 24 indicadores que avaliam o desempenho do SUS no âmbito da atenção básica, de média e alta complexidade no eixo de acesso e efetividade do SUS em cada município brasileiro (UCHIMURA et al., 2017). Os indicadores são mensurados a partir de parâmetros e atribuídos a uma nota que varia de 0 (zero) a 10 (dez) para cada município avaliado (BRASIL, 2012a).

Dois indicadores do IDSUS foram utilizados neste estudo. O primeiro foi a cobertura populacional estimada pelas equipes das unidades básicas de saúde que avaliam a oferta dos serviços básicos de saúde e a facilidade de acesso, tendo como parâmetro 100% de cobertura, considerando uma equipe para cada grupo de 3.000 habitantes no ano avaliado. O segundo indicador foi a proporção de internações sensíveis à atenção básica, considerando o parâmetro que 28,6% equivale à proporção média de internações sensíveis à atenção básica para os residentes dos municípios. Pressupõe que as internações hospitalares são necessárias e que, entre as doenças, há um subconjunto de causas mais sensíveis à efetividade da atenção básica, em que proporções dessas internações podem ser evitadas por ações de cuidado mais qualificadas desenvolvidas nesse nível de atenção (UCHIMURA et al., 2017).

Infestação por *Aedes aegypti*

A infestação por *Aedes aegypti* é analisada através do Levantamento de Índices Rápido para *Aedes aegypti* (LIRAA), que é um instrumento metodológico amostral e informa o Índice de Infestação Predial (IIP), Índice de Breteau (IB) e Índice de Tipo de Recipientes (ITR) para *Aedes aegypti* em sua fase larvária (BRASIL, 2013a). Utilizou-se o IIP de três LIRAA realizados em 54 municípios do estado em 2016: o primeiro no período de abril a maio, o segundo de julho a agosto e o último de outubro a novembro. Os dados relativos ao IIP foram

obtidos na SES/MA. Quanto ao risco de transmissão: IIP menor de 1% é considerado satisfatório, de 1% a 3,9% alerta e maior de 3,9% risco (BRASIL, 2013a).

Artigo 2

A taxa de incidência foi calculada conforme descrita anteriormente, tendo o denominador a população de cada setor censitário do município de São Luís.

Variáveis socioambientais e econômicas

Utilizou-se dados por setor censitário, obtidos do Censo Demográfico de 2010: densidade populacional; renda média do domicílio; percentual de analfabetos; percentual de alfabetizados; aglomerados subnormais; percentual de domicílio sem abastecimento de água da rede geral; percentual de domicílio sem coleta de lixo; percentual de domicílios com lixo acumulado no entorno e percentual de domicílios com esgoto a céu aberto no entorno (IBGE, 2010).

Pontos estratégicos

Utilizou-se os pontos estratégicos que são locais propícios à proliferação do vetor, devido à grande quantidade de materiais que podem acumular água, servindo de criadouros, tais como sucatas, borracharias, depósitos de materiais de construção, postos de combustíveis, cemitérios, ferros velhos, entre outros. Esses locais devem ser identificados, cadastrados e inspecionados pelos agentes de endemias com realização de pesquisa larvária, em ciclos quinzenais e com tratamento focal e/ou residual (BRASIL, 2009).

Os dados referentes aos pontos estratégicos foram obtidos na Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de São Luís (VE/SEMUS/SL). Durante o período do estudo, o município possuía 1.153 pontos estratégicos cadastrados, sendo estes: borracharias, cemitérios, ferros velhos e sucatas. Os pontos foram georreferenciados, seguindo-se o mesmo procedimento utilizado para os casos das três doenças. Dos 1.153 pontos estratégicos foram geocodificados 698 pontos, sendo descartados 313 com endereços incompletos e 153 por duplicidades.

5.8 Análise espacial e estatística.

Artigo 1

Os casos prováveis de dengue, chikungunya e zika foram agregados por município, utilizando a malha do estado do Maranhão de 2015, obtida no site do IBGE. Todos os municípios foram incluídos independentemente da existência de casos notificados.

Para reduzir a variabilidade aleatória das taxas de incidência de dengue, chikungunya e zika, utilizou-se o Estimador Bayesiano Empírico Local que suaviza as taxas, considerando as variâncias regionais e permitindo comparações entre diferentes populações (BARBOSA; SILVA, 2016). As taxas corrigidas são mais estáveis, ao considerar no seu cálculo não só a informação da área, mas também a informação de sua vizinhança (CÂMARA et al., 2004).

Marshall (1991) propõe um método simples para o cálculo das estimativas bayesianas empíricas a partir de uma combinação linear entre a taxa observada (eventos/população) na área i e um valor médio $\hat{m}_i$ ponderados por um fator C_i da seguinte forma:

$$\hat{\theta}_i = C_i r_i + (1 - C_i) \hat{m}_i \quad (4)$$

Essa média ($\hat{m}_i$) usada na ponderação pode ser a taxa média da região toda do estudo para o método bayesiano empírico global, ou pode ser a média dos vizinhos para o método bayesiano empírico local (SOUZA et al., 2007).

Para verificar a existência de autocorrelação espacial da taxa de incidência das doenças ajustada pelo método Bayesiano, utilizou-se o cálculo do índice de Moran global (I) e para analisar o padrão da distribuição espacial e a intensidade dos aglomerados segundo municípios, foi utilizado o índice de Moran local (II). Utilizou-se a matriz de vizinhança por contiguidade tipo *Queen* gerada com os vizinhos de primeira ordem.

O índice de Moran global fornece uma medida geral da associação espacial existente no conjunto de dados, verificando se os municípios interligados apresentam maior semelhança quanto ao indicador estudado do que o esperado em um padrão aleatório (DRUCK et al., 2004). Esse índice caracteriza-se por fornecer uma medida geral da associação espacial existente no conjunto de dados, que irá medir o grau de correlação espacial entre os pares de

vizinhança, ponderado pela proximidade geográfica (DRUCK et al., 2004). Varia de -1 a +1, os valores próximos de zero indicam inexistência de autocorrelação espacial; valores positivos indicam autocorrelação espacial positiva; e valores negativos indicam autocorrelação espacial negativa (DRUCK et al., 2004).

Para aqueles que apresentam padrão espacial, os valores são positivos, próximos a 1, ou seja, áreas vizinhas apresentam comportamento similar. Já valores próximos a -1, indicam autocorrelação espacial negativa, isto é, o valor do atributo em regiões vizinhas é contrastante entre si (DRUCK et al., 2004). O índice de Moran Global se expressa da seguinte forma (CÂMARA et al, 2004):

$$I = \frac{n}{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij}} \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij} (y_i - \bar{y})(y_j - \bar{y})}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (5)$$

Em que n é o número de áreas; y_i é o valor do atributo considerado na área i ; $\bar{y}$ é o valor médio do atributo na região do estudo; w_{ij} correspondem aos elementos da matriz normalizada de proximidade espacial.

O índice de Moran local ou Indicador Local de Associação Espacial (LISA) produz um valor específico para cada área, permitindo a identificação de aglomerados de áreas com padrões significativos de associação espacial. O LISA classificou os municípios em função do nível de significância dos valores de seus índices locais em: alta/alta, baixa/baixa, indicando pontos de associação espacial positiva ou similar aos vizinhos, e alta/baixa e baixa/alta, indicando pontos de associação espacial negativa, ou seja, que a localização possui vizinhos com valores distintos (CÂMARA, 2004). Para testar a correlação espacial entre as taxas de incidência de cada doença e a densidade populacional, índice de Gini, IDHM e IDSUS, foi realizada uma análise espacial bivariada utilizando os índices de Moran Global e Local.

Para ambos os índices, o nível de significância adotado para a autocorrelação e correlação espacial foi 5%. Para a validação do Índice de Moran Global, foi utilizado o teste de pseudo-significância com 999 permutações. Os resultados do índice de Moran local foram demonstrados pelo Lisa Cluster Map. Utilizou-se o *software* de acesso livre GeoDa, versão 1.10, para análise espacial univariada e bivariada e cálculo dos índices de Moran.

Artigo 2

Os casos prováveis das três doenças foram agregados em nível de setor censitário, a partir das localizações das residências dos casos e o mapa do município de São Luís, obtido no portal do IBGE, utilizando a malha de setor censitário urbano do ano de 2010. Foram excluídos cinco setores devido à inexistência dos dados populacionais do Censo Demográfico de 2010, por estarem localizados em áreas com mangues e barragens sem domicílios e moradores.

A taxa de incidência foi suavizada pelo Estimador Bayesiano Empírico Local. Utilizou-se o índice de Moran global (I) para verificar autocorrelação espacial da taxa de incidência ajustada das três doenças e o índice de Moran local (II) para analisar o padrão da distribuição espacial, a partir da matriz de vizinhança por contiguidade *Queen* gerada com os vizinhos de segunda ordem.

Após constatada a autocorrelação espacial da taxa de incidência ajustada, modelo de regressão linear múltipla foi ajustado, via *Ordinary Least Squares Estimation – OLS*. O método *Stepwise* foi utilizado para seleção das variáveis que descrevessem melhor a ocorrência da doença com correlação estatisticamente significativa inferior a 5%. As variáveis densidade populacional, aglomerados subnormais, pontos estratégicos, percentual de alfabetizados e percentual de domicílio sem coleta de lixo foram eliminadas pelo método *Stepwise*. Para introduzir os efeitos espaciais, aplicou-se modelos com efeitos espaciais globais que buscam capturar a estrutura de correlação espacial em apenas um parâmetro e adicioná-lo no modelo de regressão clássico (ANSELIN, 2005).

O primeiro modelo espacial utilizado foi o *Spatial Lag Model*, que considera a dependência espacial através da inclusão de um novo termo na regressão espacial, conforme equação 1 (CÂMARA et al., 2004).

O segundo modelo foi o *Spatial Error Model*, no qual os efeitos espaciais são perturbações ou fatores que precisam ser removidos, conforme equação 2 (CÂMARA et al., 2004).

A avaliação do desempenho dos modelos foi baseada no maior valor do logaritmo da Função de Verossimilhança e pelo critério de informação de Akaike (AIC) e do critério bayesiano Schwarz (ANSELIN, 2005). Menores valores de AIC e BIC, correspondem a melhor ajuste do modelo.

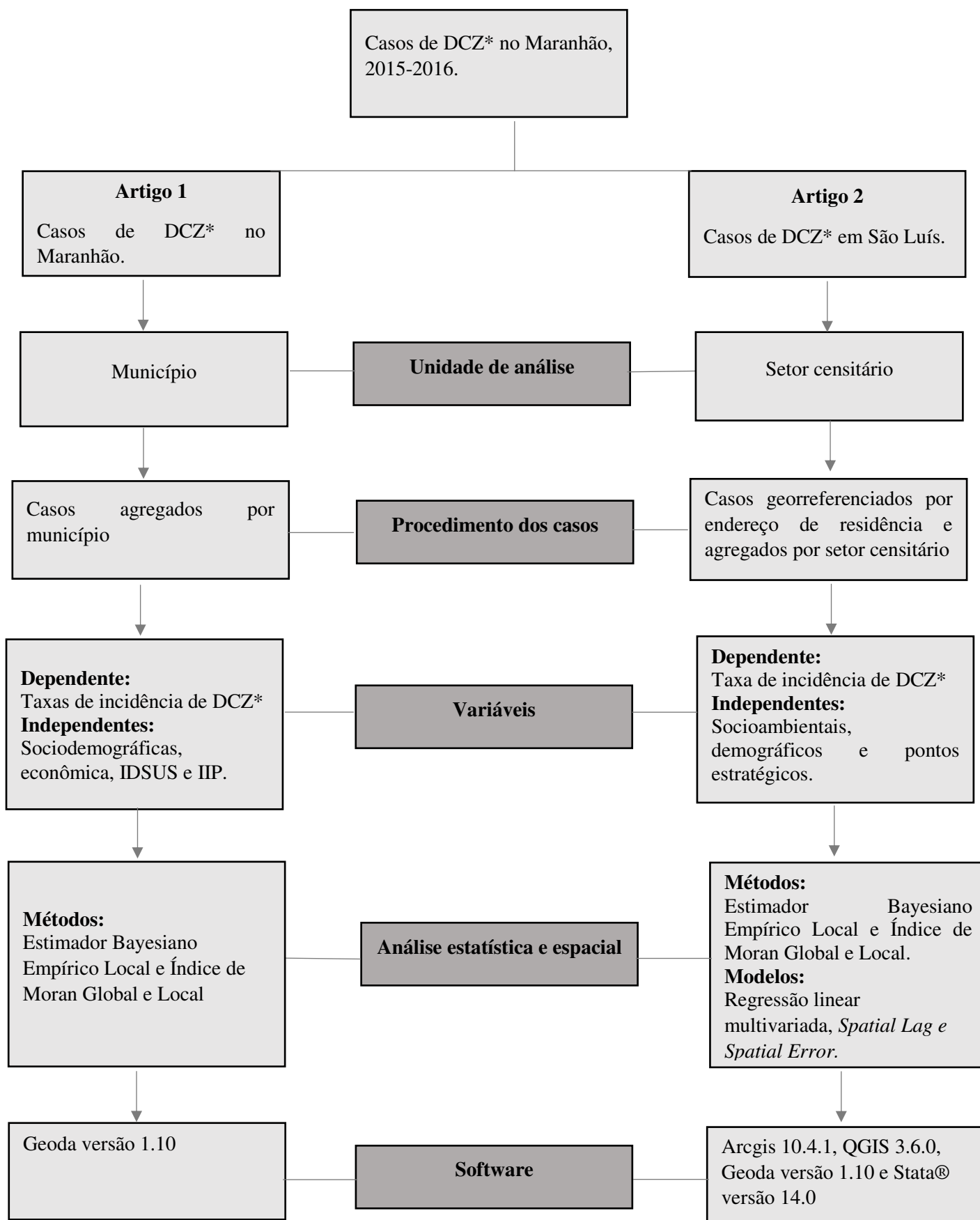
Para verificar se a autocorrelação espacial foi eliminada após aplicação dos modelos, analisou-se os resíduos dos modelos através do índice de Moran Global e Local.

Utilizou-se os *softwares* de acesso livre QGIS versão 3.6.0 para agregar os casos por setor censitário e o GeoDa versão 1.10 para calcular a taxa de incidência, taxa do estimador bayesiano empírico local, o índice de Moran Global e Local e os modelos espaciais e para o modelo clássico o programa estatístico Stata® versão 14.0.

5.9 Aspectos Éticos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA) sob número de Parecer: 1.872.055 (ANEXO B), de acordo com os requisitos exigidos pela Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012b). A utilização das bases secundárias foi autorizada pelo gestor responsável e foi garantido o sigilo dos dados de identificação do paciente.

Figura 5 - Fluxograma da metodologia do Artigo 1 e 2 da tese.



*Dengue, chikungunya e zika.

6 RESULTADOS

6.1 Artigo 1

**SPATIAL ANALYSIS OF PROBABLE CASES OF DENGUE FEVER,
CHIKUNGUNYA FEVER AND ZIKA VIRUS INFECTIONS IN MARANHÃO STATE,
BRAZIL**

(Publicado na Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. Qualis B1. Fator de impacto: 1.489. (APÊNDICE A).

Costa SSB, Branco MRFC, Aquino Junior J, Rodrigues ZMR, Queiroz RCS, Araujo AS et al. Spatial analysis of probable cases of dengue fever, chikungunya fever and zika virus infections in Maranhão State, Brazil. Rev Inst Med trop S Paulo. 2018;60:e62.

6. 2 Artigo 2

**ANÁLISE ESPACIAL DE CASOS PROVÁVEIS DE DENGUE, CHIKUNGUNYA E
ZIKA EM SÃO LUÍS, MARANHÃO, BRASIL**

(A ser submetido na Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo - Fator de impacto:
1.489 /Qualis: B1)

ANÁLISE ESPACIAL DE CASOS PROVÁVEIS DE DENGUE, CHIKUNGUNYA E ZIKA EM SÃO LUÍS, MARANHÃO, BRASIL

Silmery da Silva Brito Costa– Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva. Departamento de Saúde Pública. Universidade Federal do Maranhão.

Rua Barão de Itapary, nº 155. Centro. São Luís – MA. CEP: 65020 – 070

E-mail: silmery_ce@hotmail.com

Telefone: (98) 3272-9674

Participou da concepção da pesquisa e do artigo; **realizou a coleta dos dados do** Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) na Secretaria Municipal de Saúde de São Luís (SEMUS); participou de todas as etapas até a redação final do artigo.

Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco -Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva. Departamento de Saúde Pública. Universidade Federal do Maranhão.

Rua Barão de Itapary, nº 155. Centro. São Luís – MA. CEP: 65020 – 070

E-mail: mrfcbranco@gmail.com

Telefone: (98) 3272-9674

Contribuiu com a concepção da pesquisa e do artigo; orientou todas as etapas de realização da pesquisa e participou de todas as etapas até a redação final do artigo.

Alcione Miranda dos Santos – Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva. Departamento de Saúde Pública. Universidade Federal do Maranhão.

Rua Barão de Itapary, nº 155. Centro. São Luís – MA. CEP: 65020 – 070

E-mail: alcione.miranda@gmail.com

Telefone: (98) 3272-9674

Contribuiu com a concepção do artigo; contribuiu com a interpretação dos dados e com a redação final do artigo.

1 RESUMO

2 Dengue, chikungunya e zika representam crescente problema de saúde pública no mundo, sendo
3 as duas últimas emergentes no Brasil. Trata-se de estudo ecológico. Analisou-se a distribuição
4 espacial dos casos de dengue, chikungunya e zika em São Luís, Maranhão, notificados no
5 Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no período de 2015 a 2016 e
6 investigou associação com fatores socioambientais, econômicos e pontos estratégicos,
7 definidos como imóveis ou locais de maior importância que favorecem a proliferação de *Aedes*
8 *aegypti*. Calculou-se a taxa de incidência das três doenças. A taxa de incidência foi suavizada
9 pelo Estimador Bayesiano Empírico Local. A autocorrelação espacial foi mensurada pelo índice
10 de Moran Global e Local. Foram ajustados o modelo de regressão múltipla e modelos espaciais,
11 tendo como variável dependente a taxa de incidência das três doenças. Identificou-se
12 autocorrelação espacial significativa da incidência das três arboviroses ($I=0,55$; $p=0,001$). O
13 modelo que apresentou melhor ajuste foi o *Spatial Lag Model*, com coeficiente de determinação
14 de 0,508. Neste modelo, foi observado relação positiva entre variável percentual de lixo
15 acumulado no entrono ($p=0,03$). A distribuição de dengue, chikungunya e zika apresentou um
16 padrão espacial significativo, com predomínio de aglomerados de alta incidência no Oeste e
17 Nordeste do município e relação positiva com lixo acumulado, o que demonstra a necessidade
18 de ações e estratégias intersetoriais e não exclusivamente da gestão da saúde para controle
19 dessas arboviroses.

20 **Palavras-chave:** Dengue; Chikungunya; Zika; Análise espacial; Fatores socioambientais;
21 Fatores econômicos.

22

23 INTRODUÇÃO

24 Arboviroses como dengue, chikungunya e zika representam um crescente problema
25 global de saúde pública, por estarem associadas com surtos e epidemias importantes que têm
26 afetado populações e resultado em elevado custo social e econômico em muitos países¹. No
27 Brasil em 2016, foram registrados 1,5 milhão de casos suspeitos de dengue, 642 mortes e a
28 maior taxa de incidência ocorreu na região Centro-Oeste; ocorreram 271.824 casos e 196 óbitos
29 por chikungunya e a região Nordeste apresentou a maior incidência (415,7 casos por 100.000
30 habitantes); o Ministério da Saúde registrou 215.319 casos e oito óbitos por zika, com
31 incidência de 105,3 casos por 100.000 habitantes.

32 Nesse mesmo ano, no Maranhão, dengue, chikungunya e zika apresentaram incidência
33 de 348,6, 195,6 e 65,5 casos por 100 mil habitantes, respectivamente². Destaca-se o município
34 de São Luís com a maior taxa de incidência de dengue (433,6 por 100 mil habitantes),
35 chikungunya (129,9 por 100 mil habitantes) e zika (257,4 por 100 mil habitantes) do estado do
36 Maranhão.

37 A emergência e disseminação dessas arboviroses depende da presença e abundância dos
38 vetores, principalmente de *Aedes aegypti*, que apesar das ações implementadas para o controle
39 desse vetor, ainda constitui um grande desafio para a região das Américas³. A proliferação de
40 *Aedes aegypti* relaciona-se com fatores demográficos, ambientais e sociais complexos⁴. O
41 conhecimento desses fatores é fundamental para a compreensão das epidemias e o
42 direcionamento das ações de controle⁵.

43 A distribuição das epidemias, como, por exemplo, de dengue, não ocorre de forma
44 homogênea no país, mesmo nas cidades ou regiões em situações socioeconômicas e ambientais
45 mais vulneráveis⁶. Embora dengue esteja relacionada a baixos níveis socioeconômicos⁷,
46 estudos apontam para divergências entre os indicadores socioeconômicos e as taxas de
47 incidência de dengue⁸⁻⁹.

No entanto, existem ainda lacunas no conhecimento sobre a análise espacial da ocorrência simultânea de dengue, chikungunya e zika com a utilização de modelos estatísticos espaciais e técnicas de geoprocessamento para compreender o contexto de distribuição dessas doenças. A realização de estudos sobre a distribuição espacial de dengue, chikungunya e zika abordando fatores condicionantes, como as variáveis socioeconômicas e de infraestrutura urbana podem ampliar o entendimento da dinâmica das doenças, bem como indicar importantes ações no campo da vigilância em saúde¹⁰.

Este estudo tem como hipóteses: a distribuição espacial de casos prováveis de dengue, chikungunya e zika ocorreu de forma heterogênea em São Luís, estado do Maranhão, no período de 2015 a 2016 e há relação da distribuição dessas doenças com fatores socioambientais, econômicos e com pontos estratégicos (imóveis ou locais de maior importância que favorecem a proliferação de *Aedes aegypti*). Neste contexto, o objetivo do estudo é analisar a distribuição espacial das três arboviroses no município, relacionando-a com fatores socioambientais, econômicos e com pontos estratégicos.

MÉTODOS

Estudo ecológico de casos prováveis de dengue, chikungunya e zika de pacientes residentes em São Luís, Maranhão e notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) de janeiro de 2015 a dezembro de 2016. A unidade espacial de análise foi o setor censitário, considerado a menor unidade territorial para a qual se dispõe de dados socioeconômicos e demográficos no Brasil¹¹.

Local do estudo

O município de São Luís situa-se entre as coordenadas de 02° 28' 12" e 02° 48' 09" de latitude sul e 44° 10' 18" e 44° 35' 37" de longitude oeste de Greenwich. É a capital do estado do Maranhão, com população estimada de 1.073.893 habitantes em 2015 com área territorial

de 834,785 km² e densidade demográfica de 1.311,31 hab/km² (IBGE, 2015)¹². O município está dividido em 1.126 setores censitários pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística¹¹. Para este estudo foram excluídos cinco setores devido à inexistência dos dados populacionais do Censo Demográfico de 2010, por estarem localizados em áreas com mangues e barragens sem domicílios e moradores.

Definição de casos prováveis, coleta de dados e georreferenciamento

Para o Ministério da Saúde, casos prováveis de dengue, chikungunya e zika abarcam todos os notificados com exceção dos casos descartados por diagnóstico laboratorial negativo ou diagnosticados para outras doenças¹³. O procedimento para coleta de dados ocorreu conforme descrito por Costa et al.¹⁴.

A partir dos casos obtidos no SINAN, o georreferenciamento foi realizado utilizando a busca pelos campos “logradouro” e “número”, que foram confrontados nas plataformas: Google Maps, Bing Maps e Wikimapia. O objetivo dessa etapa foi a descoberta das coordenadas geográficas de latitude e longitude, através do endereço mais próximo. As coordenadas geográficas foram inseridas na ferramenta Geocoding no software Arcgis versão 10.4.1, validando dessa forma o georreferenciamento. Em seguida foi realizada a conversão das ocorrências em uma base geográfica de pontos por meio da ferramenta Sistema de Informações Geográficas (SIG) no software Arcgis 10.4.1. Não foi possível o georreferenciamento de 445 casos de dengue, 234 de chikungunya e 167 de zika, devido à ausência de informação quanto ao endereço residencial do paciente. Analisaram-se 4.681 casos prováveis de dengue, 1.366 de chikungunya e 2.220 de zika.

97 **Variáveis do estudo**

98 Neste estudo, o desfecho de interesse foi a taxa de incidência de dengue, chikungunya
99 e zika por setor censitário. O cálculo da taxa de incidência foi feito a partir da razão entre o
100 número de casos prováveis dessas doenças e a unidade de população de cada setor censitário
101 (denominador), multiplicado por 100.000 habitantes, no período de 2015 a 2016. Utilizou-se
102 para esse cálculo o somatório dos casos das três doenças, por serem transmitidas pelo mesmo
103 vetor e devido a semelhança clínica, o que pode levar a erros no diagnóstico e
104 consequentemente na notificação dessas arboviroses, assim como já foi mencionado por
105 Rodrigues et al.¹⁵ no estudo realizado com as três doenças juntas. Além disso, considerou-se
106 também a co-circulação desses três arbovirus já identificada em outras pesquisas¹⁶⁻¹⁷. As
107 populações dos setores censitários foram obtidas através do portal do IBGE¹¹.

108 Para reduzir a variabilidade aleatória das taxas de incidência, utilizou-se o Estimador
109 Bayesiano Empírico Local que suaviza as taxas, considerando as variâncias regionais e
110 permitindo comparações entre diferentes populações¹⁰. As taxas corrigidas são mais estáveis,
111 ao considerar no seu cálculo não só a informação da área, mas também de sua vizinhança¹⁸.
112 Dessa forma, as estimativas tornam-se mais adequadas para investigação das causas subjacentes
113 e para previsão de padrões futuros dos eventos ¹⁹. Através de um histograma foi verificado que
114 a distribuição dos dados não era normal e para isso foi empregada a transformação do tipo
115 logaritmo neperiano (Ln) na variável dependente para aproximá-la de uma distribuição normal.

116 Os dados socioambientais e demográficos foram obtidos do Censo Demográfico de
117 2010 e utilizados nas análises dos dados por setor censitário: densidade populacional; renda
118 média do domicílio; percentual de analfabetos; percentual de alfabetizados; aglomerados
119 subnormais (áreas com condições precárias de vida); percentual de domicílio sem
120 abastecimento de água da rede geral; percentual de domicílio sem coleta de lixo; percentual de

domicílios com lixo acumulado no entorno e percentual de domicílios com esgoto a céu aberto no entorno¹¹.

Dentre as variáveis estudadas estão os pontos estratégicos, definidos como imóveis ou locais de maior importância que favorecem a proliferação de *Aedes aegypti*, devido à grande quantidade de materiais que podem acumular água, servindo de criadouros, tais como sucatas, borracharias, depósitos de materiais de construção, postos de combustíveis, cemitérios, ferros velhos, entre outros. De acordo com as diretrizes nacionais para a prevenção e controle de epidemias de dengue, os pontos estratégicos devem ser identificados, cadastrados e inspecionados pelos agentes de endemias com realização de pesquisa larvária, em ciclos quinzenais e com tratamento focal e/ou residual²⁰.

Os dados referentes aos pontos estratégicos foram obtidos na Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de São Luís (VE/SEMUS/SL), em uma planilha do Excel, contendo a descrição de cada imóvel. Durante o período do estudo (2015-2016), o município possuía 1.153 pontos estratégicos cadastrados, sendo estes: borracharias, cemitérios, ferros velhos e sucatas. Os pontos estratégicos foram georreferenciados, seguindo-se o mesmo procedimento utilizado para os casos das três doenças. Dos 1.153 pontos estratégicos, foram geocodificados 698 pontos, sendo descartados 313 com endereços incompletos e 153 por duplicidades. Em seguida, os pontos foram agregados por setor censitário.

Análise espacial e estatística.

Os casos prováveis das três doenças foram agregados em nível de setor censitário, a partir das localizações das residências dos casos e o mapa do município de São Luís, obtido no portal do IBGE, utilizando a malha de setor censitário urbano do ano de 2010.

Para verificar a existência de autocorrelação espacial da taxa de incidência ajustada das três doenças, foi calculado o índice de Moran global (I) e, para analisar o padrão da distribuição

especial e a intensidade dos aglomerados segundo setores censitários, foi utilizado o índice de Moran local (II). Utilizou-se a matriz de vizinhança por contiguidade *Queen* de segunda ordem.

O índice de Moran global fornece uma medida geral da associação espacial existente no conjunto de dados, verificando se os setores censitários interligados apresentam maior semelhança quanto ao indicador estudado do que o esperado em um padrão aleatório²¹. Esse índice caracteriza-se por fornecer uma medida geral da associação espacial existente no conjunto de dados, que irá medir o grau de correlação espacial entre os pares de vizinhança, ponderado pela proximidade geográfica²¹. Varia de -1 a +1, os valores próximos de zero indicam inexistência de autocorrelação espacial; valores positivos indicam autocorrelação espacial positiva; e valores negativos indicam autocorrelação espacial negativa. Para aqueles que apresentam padrão espacial, os valores são positivos, próximos a 1, ou seja, áreas vizinhas apresentam comportamento similar. Já valores próximos a -1, indicam autocorrelação espacial negativa, isto é, o valor do atributo em regiões vizinhas é contrastante entre si²¹.

O índice de Moran local ou Indicador Local de Associação Espacial (LISA) produz um valor específico para cada área, permitindo a identificação de aglomerados de áreas com padrões significativos de associação espacial. O LISA classificou os setores censitários em função do nível de significância dos valores de seus índices locais em: alta/alta (i.e., setor com valor alto, circundado por vizinhos com valor alto), e baixa/baixa, indicando pontos de associação espacial positiva ou similar aos vizinhos; e alta/baixa e baixa/alta, indicando pontos de associação espacial negativa, ou seja, que a localização possui vizinhos com valores distintos¹⁸. Para ambos os índices, o nível de significância para a autocorrelação espacial foi 5%. Para a validação do Índice de Moran Global, foi utilizado o teste de pseudo-significância com 999 permutações. Os resultados do índice de Moran local foram demonstrados pelo Lisa Cluster Map.

Após constatada a autocorrelação espacial da taxa de incidência ajustada, foi ajustado o modelo de Regressão Linear Múltipla (*Ordinary Least Squares Estimation - OLS*). Para seleção das variáveis, foi utilizado o método *Stepwise*, com objetivo que fossem incluídas no modelo as variáveis que descrevessem melhor a ocorrência da doença com correlação estatisticamente significativa ($p < 0,05$). As variáveis densidade populacional, aglomerados subnormais, pontos estratégicos, percentual de alfabetizados e percentual de domicílio sem coleta de lixo foram eliminadas pelo método *Stepwise* do modelo de Regressão Linear Múltipla. Para introduzir os efeitos espaciais, aplicou-se modelos com efeitos espaciais globais que buscam capturar a estrutura de correlação espacial em apenas um parâmetro e adicioná-lo no modelo de regressão clássico²².

O primeiro modelo espacial utilizado foi o *Spatial Lag Model*, que considera a dependência espacial em meio a adição ao modelo de regressão de um novo termo na forma de uma relação espacial para a variável dependente. O modelo é definido da seguinte forma:

$$Y = X\beta + \rho WY + \varepsilon$$

(1)

Em que y é a variável dependente, X é a matriz das variáveis explicativas; ρ é o coeficiente autorregressivo espacial; WY expressa a dependência espacial em Y e o ε é o termo de erro²³.

O segundo modelo foi o *Spatial Error Model*, no qual a dependência espacial assume a forma de um modelo espacial autorregressivo no termo de erro, ε . Nesse modelo os efeitos espaciais são considerados como um ruído e que precisa ser removido. Portanto, este modelo pode ser explicado de acordo com a equação:

$$Y = X\beta + \varepsilon, \varepsilon = \rho W\varepsilon + \xi$$

(2)

Em que $W\varepsilon$ é o componente do erro com efeitos espaciais, ρ é o coeficiente autoregressivo e ξ é o componente de erro com variância constante e não correlacionada ²³.

A avaliação do desempenho dos modelos foi baseada no logaritmo da função de verossimilhança. Para seleção do modelo com melhor ajuste foi calculado o critério de informação de Akaike (AIC) e do critério bayesiano Schwarz ²². Para verificar se a autocorrelação espacial foi eliminada após aplicação dos modelos, analisou-se os resíduos dos modelos através do índice de Moran Global e Local.

Utilizou-se os softwares de acesso livre QGIS versão 3.6.0 para agregar os casos de DCZ por setor censitário e o GeoDa, versão 1.10, para calcular a taxa de incidência, taxa do estimador bayesiano empírico local, o índice de Moran Global e Local e os modelos espaciais. Para o modelo clássico de regressão, foi utilizado o software Stata® versão 14.0.

RESULTADOS

No período de 2015 a 2016 foram notificados 5.124 casos de dengue, 1.419 de chikungunya e 2.855 de zika no município de São Luís. Após a exclusão dos casos com ausência de informação de residência do paciente, analisou-se 4.681 casos prováveis de dengue, 1.366 de chikungunya e 2.220 de zika, o que totalizou 8.267 casos das três doenças.

O índice global de Moran mostrou uma autocorrelação espacial positiva estatisticamente significativa para a taxa de incidência ajustada das três doenças agregadas ($I=0,55$; $p=0,001$). Identificou-se com o índice local de Moran (Figura 1) núcleos de clusters de setores censitários com altas taxas de incidência ajustada e seus vizinhos também com alta taxa na região oeste, onde encontra-se o bairro São Francisco e nordeste do município em que se situa o bairro Cohab

e Cohatrac. *Clusters* de baixa incidência nas regiões nordeste, oeste, sudeste e leste do município.

No modelo final da Regressão Linear Múltipla, a variável dependente apresentou correlação positiva com a variável percentual de lixo acumulado ($p < 0,0001$). Com as demais variáveis socioambientais e econômicas a correlação foi negativa (Tabela 1). Com esse modelo o coeficiente de determinação R^2 foi de 0,088, o valor do *Log da Verossimilhança* foi de -1323,34; o critério de informação de Akaike (AIC) foi de 2658,68; e o critério bayesiano Schwarz (SBC) foi de 2688,78 (Tabela 2).

O *Spatial Lag Model* foi o modelo que melhor ajustou as variáveis, com maior valor do Log da Verossimilhança, poder explicativo ($R^2 = 0,508$) e menores valores do AIC e do BIC (Tabela 2). Nesse modelo, apenas a variável percentual de lixo acumulado permaneceu com correlação positiva estatisticamente significativa ($p = 0,03$), com coeficiente de correlação de 0,26 e erro padrão de 0,13.

Verificou-se, a partir do Índice de Moran Global, que a aplicação dos modelos *Spatial Lag Model* ($I = -0,049$, $p = 0,009$) e *Spatial Error Model* ($I = -0,049$, $p = 0,009$) eliminou a autocorrelação espacial dos resíduos. Observou-se também a aleatoriedade na distribuição espacial dos resíduos no *Lisa Cluster Map* (Figura 2), especialmente em comparação aos resíduos da regressão clássica.

DISCUSSÃO

A distribuição de dengue, chikungunya e zika no município de São Luís, apresentou um padrão de autocorrelação espacial significativo, com predomínio de aglomerados de alta incidência no Oeste e Nordeste do município. No caso de dados epidemiológicos, esse padrão

pode se dar devido aos focos de proliferação e movimentação dos vetores, aos núcleos de transmissão dos vírus, bem como à autocorrelação espacial dos fatores explicativos subjacentes.

No período do estudo a emergência de chikungunya e zika ocorreu concomitantemente no país, com elevados números de casos principalmente na região Nordeste; dengue nesse período apresentou um aumento expressivo nas notificações, o que foi observado no Brasil como todo²⁴.

No México, Bisanzio *et al.*²⁵ constataram nível significativo de sobreposição espacial entre dengue, chikungunya e zika em unidades geográficas específicas que representaram mais da metade de todos os casos dessas doenças. Freitas *et al.*²⁶ verificaram divergências nas distribuições dessas arboviroses no Rio de Janeiro, em que os aglomerados de dengue, chikungunya e zika não coincidiram no tempo e espaço. É importante considerar que as semelhanças clínicas dessas arboviroses podem ter comprometido a investigação de uma doença e intensificado outra²⁷.

Os modelos com efeitos globais que incorporam estrutura espacial, apresentaram melhor desempenho quando comparados ao modelo de regressão (*OLS*), indicando que considerar a dependência espacial pode auxiliar significativamente no esclarecimento do padrão de ocorrência dessas doenças. Esse fato pode ser explicado pela existência de autocorrelação espacial da variável dependente, comprovada pelo índice Global e Local de Moran, bem como pelo aumento no poder explicativo das variáveis através do valor do R^2 .

Os valores dos resíduos dos índices de Moran não apresentaram dependência espacial, demonstrando eficiência dos modelos espaciais. Esse resultado ocorre quando os modelos capturam a dependência espacial e se ajustam adequadamente, em comparação com a regressão clássica, como verificado em outros estudos²⁸⁻²⁹. Além disso, a utilização de modelos espaciais

pode explicar melhor a relação entre fatores e incidência de doenças, por exemplo dengue, pois são sensíveis para captar desigualdades em espaços geográficos¹⁰.

O modelo *Spatial Lag* apresentou melhor desempenho e permaneceu apenas com a variável lixo acumulado no entorno. Estudos realizados em São Luís por Gonçalves Neto et al.³⁰ e em Niterói por Flauzino et al.³¹ verificaram que apesar da coleta de lixo ser considerada regular no município, encontra-se ainda acúmulo de lixo ao redor de residências, terrenos baldios e em áreas de ocupação irregular. Pesquisas desenvolvidas na Tailândia³² e no Norte da Indonésia³³ constataram que o descarte dos resíduos sólidos a céu aberto influenciou significativamente o risco de dengue na população. Silva et al.³⁴, identificaram em São Luís que os óbitos por dengue ocorridos de 2002 a 2013 foram de pacientes que residiam em setores censitários com algum nível de precariedade do sistema de coleta de resíduos.

O principal transmissor dessas arboviroses, *Aedes aegypti*, tem sua reprodução favorecida em ambientes urbanos com água parada que são comuns em locais com lixo acumulado nas ruas, com abastecimento de água ineficaz, e sem saneamento básico. A população que reside nessas áreas está mais exposta a infecção pelos vírus transmitidos por esse vetor³⁵.

Análises realizadas em recipientes provenientes do lixo doméstico demonstram que estes, por serem de menor tamanho, possibilitam um rápido acúmulo de água de chuvas, tornando-se criadouros potenciais, pois as larvas podem desenvolver-se em um período menor de tempo³⁶. Dessa forma, a existência de recipientes com lixo próximo às residências pode estar relacionada à alta incidência de arboviroses³⁷.

Pesquisa realizada pelo IBGE sobre saneamento básico mostra que dengue foi a doença mais relatada pelos municípios, e que foi associada dentre outros fatores com o lixo acumulado

nos domicílios e nas ruas³⁸. A atitude de jogar lixo em terreno baldio e ruas são hábitos culturais perceptíveis em municípios do Brasil³⁹. Apesar da população muitas vezes ter informações sobre medidas de controle do vetor, esse conhecimento reflete-se pouco na execução das práticas preventivas⁴⁰. A participação efetiva da comunidade na eliminação de criadouros associando-a com ações de vigilância em saúde, representa papel fundamental nos programas de controle e prevenção de epidemias⁴¹.

É importante estabelecer a relação ambiente e saúde para que ocorra maior prevenção dessas arboviroses³⁵. O setor saúde deve buscar soluções para seus problemas na intersetorialidade, para que haja a possibilidade de resolver vulnerabilidades que influenciam no processo de adoecimento das pessoas⁴³. É necessário considerar que o controle dos vetores não pode ser alcançado somente com ações de saúde, mas com políticas que incorporem a mobilização da sociedade, educação ambiental, melhorias de habitação e saneamento⁴⁴.

Além dos fatores socioambientais e econômicos, analisou-se a relação de dengue, chikungunya e zika com os pontos estratégicos por serem considerados locais relevantes para proliferação do vetor bem como recomendados para monitoramento pelas diretrizes nacionais para a prevenção e controle de epidemias²⁰. No entanto, não foi identificada relação significativa desses pontos com a variável dependente. Possivelmente ocorreu controle eficaz do vetor nesses pontos estratégicos em São Luís, a partir do trabalho desenvolvido pela vigilância epidemiológica, o que pode ter resultado na ausência de influência desses pontos na incidência dessas arboviroses. Vale ressaltar que no segundo semestre de 2016, iniciou uma campanha (chamada selo legal) para reduzir o índice de infestação vetorial dos pontos estratégicos⁴⁵.

Johansen et al.⁴⁶ verificaram relação significativa entre a taxa de incidência de dengue e proximidade com pontos estratégicos. Nos municípios de Cubatão, Guarujá, Praia Grande,

Santos e São Vicente do estado de São Paulo, a redução nos trabalhos realizados nos imóveis cadastrados como pontos estratégicos aumentou a positividade do vetor nesses imóveis, o que reforçou a importância da manutenção de atividades nos pontos para eliminação desse vetor⁴⁷.

Os mapas dos resíduos do modelo de regressão *Spatial Lag* podem ser utilizados também para identificar setores em que a alta ocorrência de dengue, chikungunya e zika não seja explicada nem pela estrutura de vizinhança, nem pela variável explicativa (lixo acumulado). Esses locais podem conter pontos de proliferação de *Aedes Aegypti* ainda não identificados, ou ainda não combatidos eficazmente, e merecem atenção para as políticas de controle das doenças associadas.

As principais limitações desse estudo foram: possível subregistro dos casos e impossibilidade de georreferenciamento de todos os endereços devido à ausência de dados. Ressalta-se como pontos fortes do trabalho: a análise espacial das três arboviroses (dengue, chikungunya e zika), abordagem ainda com poucas publicações^{14-15,25-26}; identificação de áreas prioritárias através da análise espacial; a investigação dos processos socioambientais subjacente por meio de modelos de regressão e espaciais; e o nível de agregação utilizado, setor censitário, que por ser a menor unidade de análise delimitada geograficamente, permite análises mais detalhadas⁴⁸.

No modelo espacial final a incidência das três doenças foi explicada pela variável “lixo acumulado no entorno”, o que pode ser justificado pela possibilidade de resíduos se tornarem potenciais criadouros de *Aedes aegypti*. Além disso, esse achado demonstra que o controle dessas arboviroses ultrapassa os limites da gestão da saúde, e exige a atuação integrada com outros setores e serviços, como limpeza urbana, infraestrutura e gestão de resíduos sólidos. Adicionalmente, o cumprimento das normas estabelecidas pela Política Nacional de Resíduos Sólidos (PNRS)⁴⁹ pode impactar de forma positiva o controle dessas três doenças. Ademais,

334 para reduzir a proliferação de *Aedes aegypti*, faz-se necessária a participação da população no
335 manejo adequado dos resíduos sólidos.

336

337 **AGRADECIMENTOS**

338 Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
339 (CNPq), à Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do
340 Maranhão (FAPEMA) e à Coordenação do Ministério da Educação para a Melhoria do Ensino
341 Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

342 **CONFLITOS DE INTERESSES**

343 Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

344 **SUPORTE FINANCEIRO**

345 Este é um subprojeto do Projeto "Síndrome congênita pelo Zika vírus, soroprevalência e análise
346 espacial e temporal de vírus Zika e Chikungunya no Maranhão", financiado pela Chamada
347 MCTIC/FNDCT -CNPq / MEC-CAPES/ MS-Decit Nº 14/2016 – Prevenção e Combate ao
348 vírus Zika.

REFERÊNCIAS

1. Coelho DE. Epidemiologia das arboviroses: avaliação dos métodos de controle realizados pelo Ministério da Saúde. *In: Sociedade Brasileira de Dengue / Arboviroses. Arboviroses de importância para a saúde humana. São Paulo: Limay; 2015. p.15-18.*
2. Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento de casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2016. *Bol Epidemiol.*; 2017, 48:1-11.
3. Pan American Health Organization. Estratégia para a prevenção e controle das arboviroses. [cited 2018 March 2019] Available from: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/31430/CD55-16p.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
4. World Health Organization. Vector-borne diseases. [cited 2018 March 2019]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs387/en/>
5. Donalísio MR, Glasser CM. Vigilância entomológica e controle de vetores do dengue. *Rev Bras Epidemiol.* 2002; 5: 259-72.
6. Flauzino RF, Souza SR, Oliveira RM. Dengue, geoprocessamento e indicadores socioeconômicos e ambientais: um estudo de revisão. *Rev Panam Salud Publica.* 2009; 25: 456-61.
7. Khormi HM, Kumar L, Elzahrany RA. Modelando mudanças de risco espaço-temporais na incidência de dengue na Arábia Saudita: um estudo de caso do sistema de informações geográficas. *Geospat Health.* 2011; 6: 77-84.
8. Machado JP, Oliveira RM, Souza-Santos R. Análise espacial da dengue e condições de vida na cidade de Nova Iguaçu, Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saude Publica.* 2009; 25: 1025-34.

9. Mondini A, Chiaravaloti Neto F. Variáveis socioeconômicas e transmissão de dengue. *Rev Saude Publica*. 2007; 41: 923-30.
10. Barbosa IR, Silva LP, Influência dos determinantes sociais e ambientais na distribuição espacial da dengue no município de Natal-RN. *Rev Ciênc Plural*. 2015;1: 62-75.
11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico. Rio de Janeiro, 2010. [cited 10 March 2019]. Available from: <https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default.shtm>
12. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Conheça cidades e estados do Brasil. [cited 10 March 2019]. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/>. Acesso em: 1 nov. 2018.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento de casos de dengue, febre de febre e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2017. *Bol Epidemiol*. 2018, 49: 1-13.
14. Costa SSB, Branco MRFC, Aquino Junior J, Rodrigues ZMR, Queiroz RCS, Araujo AS et al. Spatial analysis of probable cases of dengue fever, chikungunya fever and zika virus infections in Maranhao State, Brazil. *Rev Inst Med trop*. 2018; 60: e62.
15. Rodrigues NCP, Daumas RP, de Almeida AS, Dos Santos RS, Koster I, Rodrigues PP, et al. Risk factors for arbovirus infections in a low-income community of Rio de Janeiro, Brazil, 2015-2016. *PLoS One* . 2018;13(6):e0198357
16. Magalhaes T, Braga C, Cordeiro MT, Oliveira ALS, Castanha PMS, Maciel APR. Zika virus displacement by a chikungunya outbreak in Recife, Brazil. *PLOS*. 2017;6.
17. Rico-Mendoza A, Alexandra PR, Chang A, Encinales L, Lynch R. Co-circulation of dengue, chikungunya, and Zika viruses in Colombia from 2008 to 2018. *Rev Panam Salud Publica*. 2019;43:e49.18. Câmara G, Carvalho MS, Cruz OG, Correa V. Análise espacial de áreas. In:

Druck, S, Carvalho MS, Câmara G, Monteiro AVM, editores. Análise espacial de dados geográficos. Brasília: São Paulo: Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais; 2002.

19. Carvalho AXY, Silva GDM, Almeida Júnior GR, Albuquerque PHM. Taxas bayesianas para o mapeamento de homicídios nos municípios brasileiros. Cad. Saúde Pública. 2012; 28:1249-62.

20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Diretrizes nacionais para prevenção e controle de dengue. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

21. Druck, S. et al. Spatial analysis of geographic data. Embrapa Cerrados, Brasília. 2004. [cited 10 March 2019]. Available from: <http://livimagens.sct.embrapa.br/amostras/00075490.pdf>

22. Anselin L. Exploring spatial data with GeoDaTM: A workbook for spatial analysis. Centre for Spatially Integrated Social Science. 2005. [cited 10 March 2019]. Available from: <http://geodacenter.asu.edu/software/downloads>

23. Câmara G, Carvalho MS, Cruz OG, Correa V. Análise espacial de áreas. In: Druck S, Carvalho MS, Câmara G, Monteiro AMV, organizadores. Análise espacial de dados geográficos. Brasília: Embrapa; 2004. p. 107-151.

24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento de casos de dengue, febre de febre e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 32, 2016. Bol Epidemiol. 2016; 47: 1-13.

25. Bisanzio D, Dzul-Manzanilla F, Gomez-Dantés H, Pavia-Ruz N, Hladish TJ, Lenhart A, et al. Spatio-temporal coherence of dengue, chikungunya and Zika outbreaks in Merida, Mexico. PLoS Negl Trop Dis. 2018;12: e0006298

26. Freitas LP, Cruz OG, Lowe R, Carvalho MS. Space-time clusters of dengue, chikungunya, and Zika cases in the city of Rio de Janeiro. *bioRxiv*. 2019; 17.
27. Avelino-Silva VI, Ramos JF. Arboviroses e políticas públicas no Brasil. *Rev Cien Saude*. 2017; 7:1-2
28. Magalhães MAFM, Medronho RA. Análise espacial da Tuberculose no Rio de Janeiro no período de 2005 a 2008 e fatores socioeconômicos associados utilizando microdado e modelos de regressão espaciais globais. *Cienc Saúde Coletiva*. 2017; 22:831-39.
29. Domingues J, Govone JS. Avaliação de diferentes técnicas espaciais para análise da ocorrência de dengue em Rio Claro–SP. *Rev Bras Biom*. 2019; 37:1-16.
30. Gonçalves Neto VS, Monteiro SG, Gonçalves AG, Rebêlo JMM. Conhecimentos e atitudes da população sobre dengue no Município de São Luís, Maranhão, Brasil, 2004. *Cad Saúd Pública*. 2006; 22: 2191-200.
31. Flauzino RF, Souza-Santos R, Oliveira RM. Indicadores socioambientais para vigilância da dengue em nível local. *Saude soc*. 2011; 20: 225-40.
32. Suwannapong N, Tipayamongkholgul M, Bhumiratana A, Boonshuyar C, Howteerakul, N, Poolthin S. Effect of community participation on household environment to mitigate dengue transmission in Thailand. *Tropical Biomedicine*. 2014; 31: 149-58.
33. Fazidah A, Abdullah SMR, Omar J, Sarumpaet SM, Supriyadi T, Makmur T, e Huda N. Determinantes Sociais e Ambientais do Risco de Infecção da Dengue na Província de North Sumatera, Indonésia. *Rev Asiática Epidemiol*. 2018; 8: 23-35.
34. Silva MS, Branco MRFC, Aquino Junior J, Queiroz RCS, Bani E, Moreira EPB et al. Spatial-temporal analysis of dengue deaths: identifying social vulnerabilities. *Rev Socied Bras Med Tropical*. 2017; 50:104-9.

35. Almeida LS, Cota ALS, Rodrigues DF. Saneamento, Arboviroses e Determinantes Ambientais: Impactos na saúde urbana. Cien Saude Colet. 2019. [cited 10 March 2019]. Available from: <http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/saneamento-arboviroses-e-determinantes-ambientais-impactos-na-saude-urbana/17113?id=17113>
36. Souza-Santos R. Fatores associados à ocorrência de formas imaturas de *Aedes aegypti* na Ilha do Governador, Rio de Janeiro, Brasil. Rev Socied Bras Med Trop. 1999; 32: 373-82.
37. Gama RA, Alves KDC, Martins RF, Eiras AE, Resente MC. Efeito da densidade larval no tamanho de adultos de *Aedes aegypti* criados em condições de laboratório. Rev Soc Brasil Med Trop. 2005; 38:64-6.
38. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Perfil dos municípios brasileiros: Saneamento básico: Aspectos gerais da gestão da política de saneamento básico: 2017 / IBGE. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Rio de Janeiro: IBGE, 2018. 39p.
39. Mucelin CA, Bellini M. Lixo e impactos ambientais perceptíveis no ecossistema urbano. Socied Natur Uberlândia. 2008; 20: 111-24.
40. Souza VMM, Hoffmann JL, Freitas MM, Brant JL, Araújo WN. Avaliação do conhecimento, atitudes e práticas sobre dengue no Município de Pedro Canário, Estado do Espírito Santo, Brasil, 2009: um perfil ainda atual. Rev Pan-Amaz Saude. 2012; 3: 37-43.
41. Souza KR, Santos MLR, Guimarães ICS, Ribeiro GS, Silva LK. Saberes e práticas sobre controle do *Aedes aegypti* por diferentes sujeitos sociais na cidade de Salvador, Bahia, Brasil. Cad Saúde Públ. 2018; 34: e00078017.
42. Brasil. Ministério da Secretaria Especial de Desenvolvimento Urbano da Presidência da República. Manual de Gerenciamento Integrado de resíduos sólidos. Rio de Janeiro: IBAM, 2001. [cited 10 March 2019 Available from: <http://www.resol.com.br/cartilha4/manual.pdf>

43. Paim JS. Desafios para a saúde coletiva no século XXI. Salvador: EDUFBA, 2006. p.158.
44. Barreto M, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RAA, Barata RB, Rodrigues LC. Sucessos e fracassos no controle de doenças infecciosas no Brasil: o contexto social e ambiental, políticas, intervenções e necessidades de pesquisa. Lancet. 2011;(Série: Saúde no Brasil 3): 47-60.
45. Silva MS, Branco MRFC, Tavares PS, Lobo TJJD. Selo legal: experiência bem-sucedida no controle da infestação por *Aedes aegypti* em pontos estratégicos em São Luís, Maranhão. In: 54º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Olinda –PE, 2018. Available from: <http://www.adaltech.com.br/anais/medtrop2018/resumos/PDF-eposter-trab-aceito-2774-2.pdf>
46. Johansen IC, Carmo RL, Correia AL, Bueno MCD. Environmental and demographic determinants of dengue incidence in Brazil. Rev Salud Pública. 2018; 20: 346-51.
47. Domingos MF, Oliveira CD, Barbosa GL, Wanderle DMV. Atividades de controle de *Aedes aegypti* em municípios da região Sul do estado de São Paulo. Journal Health Biolog Sciences. 2013; 1: 22-129.
48. Costa JV, Arruda LVA, Donalísio SMR. Análise espacial de dados de contagem com excesso de zeros aplicado ao estudo da incidência de dengue em Campinas, São Paulo, Brasil. Cad Saúde Pública. 2016; 32: e00036915.
49. Brasil. Ministério do Meio Ambiente. Lei nº 12.305, de 02 de agosto de 2010. Política Nacional de Resíduos Sólidos. [cited 10 March 2019]. Available from: <http://iberbrasil.org.br/lei-12305-10.pdf>

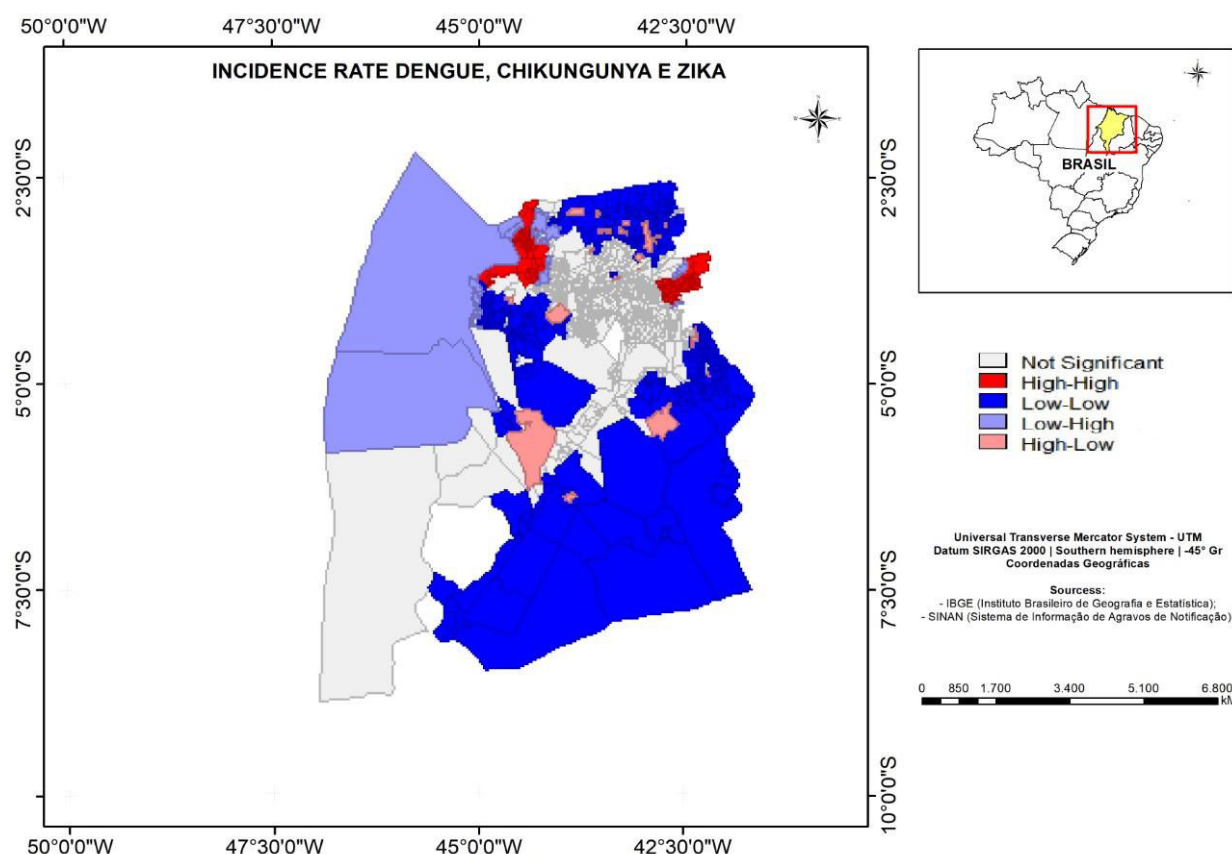


Figura 1 - *Lisa Cluster Map* para a taxa de incidência das três doenças após alisamento Bayesiano. São Luís, MA, 2015-2016.

Tabela 1- Modelo de Regressão Linear Múltipla (*OLS*) final para o log da taxa de incidência após alisamento Bayesiano. São Luís, Maranhão, Brasil, 2015-2016.

Variáveis independentes	Coefficiente	Erro padrão	T*	p-valor
Analfabetismo	-0.0523058	0.0119235	-4.38679	0.00001
Renda	-6.07528e-005	1.84072e-005	-3.3005	0.00100
Lixo acumulado	0.00463741	0.00177366	2.6146	0.00905
Esgoto a céu aberto	-0.047704	0.0161893	-2.94664	0.00328
Sem abastecimento de água	-0.00504505	0.000764192	-6.60181	0.00000

*Teste t

Tabela 2 - Comparação dos modelos espaciais e de regressão. São Luís, Maranhão, Brasil, 2015-2016.

	Regressão Linear Múltipla	<i>Spatial Lag Model</i>	<i>Spatial Error Model</i>
Índice de R^2	0.088100	0.508086	0.507973
Log da verossimilhança	-1323.34	-1021.64	-1025.38
AIC	2658.68	2059.28	2064.77
SBC	2688.78	2099.46	2099.92
Moran (I)- Resíduo	0,37	- 0,000	- 0,001

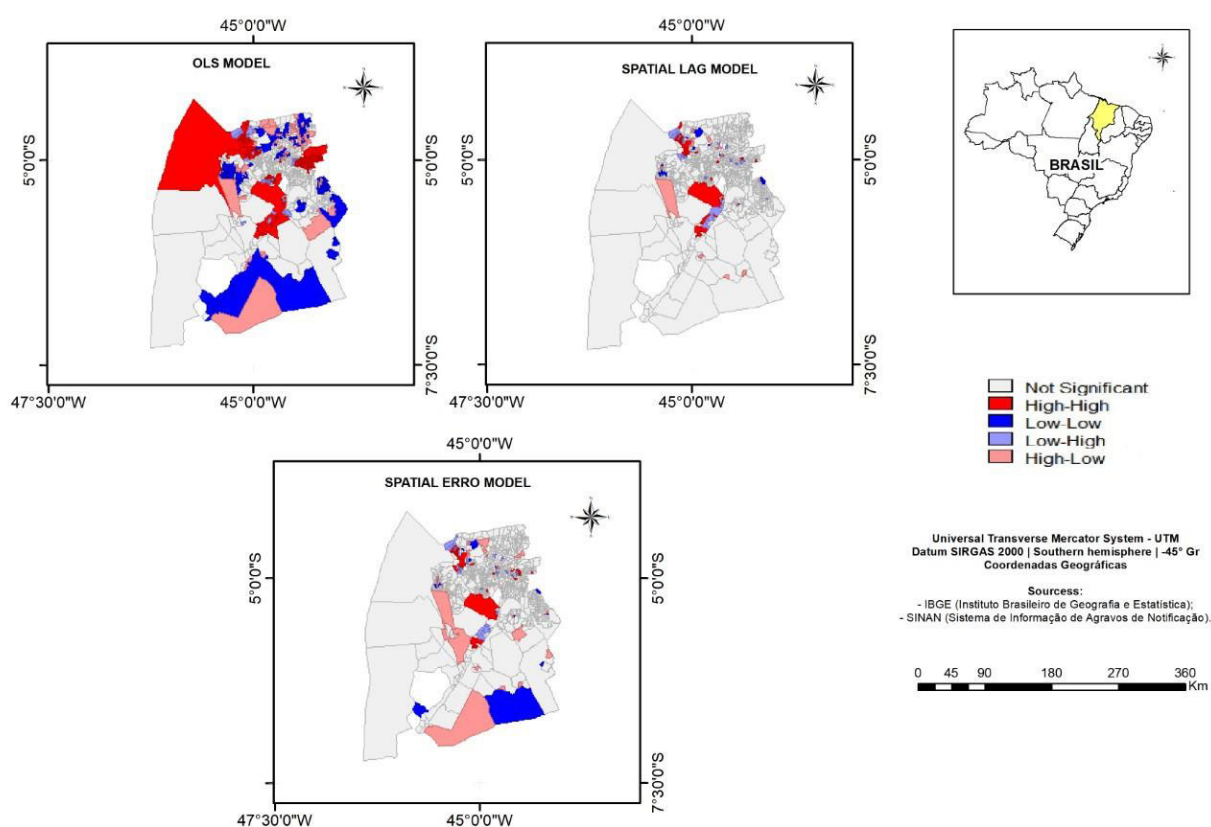


Figura 2 - Lisa Cluster Map dos resíduos do modelo de Regressão Linear Múltipla (OLS) *Spatial Lag Model* e *Spatial Error Model*. São Luís, MA, 2015-2016.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo da análise espacial da distribuição de dengue, chikungunya e zika em período de tríplice epidemia no Maranhão, permitiu evidenciar a heterogeneidade espacial bem como um padrão de distribuição em que os municípios apresentaram taxas de incidência dessas doenças, semelhantes aos seus vizinhos e variáveis sociodemográficas, econômicas e de índice de desempenho do SUS provavelmente influenciaram nessas taxas de incidência.

A metodologia de espacialização não só identificou áreas de transmissão dessas doenças como também municípios que provavelmente reportaram pouco ou nenhum caso, mostrando que os registros podem estar relacionados a municípios com melhor infraestrutura urbana e onde há maior oferta e melhor índice de desempenho do SUS. Os municípios com os melhores valores de IDHM, Gini e melhor índice de desempenho do SUS possuem vigilância epidemiológica mais estruturada com consequente registro de casos de doenças de notificação compulsória. Costa et al. (2019) encontraram maior detecção de casos de tuberculose nos municípios do Maranhão com melhor estrutura de atenção básica.

Na análise espacial da distribuição de dengue, chikungunya e zika no município de São Luís, observou-se padrão espacial significativo, com um predomínio de aglomerados de alta incidência no Oeste e Nordeste do município, o que permitiu identificar áreas prioritárias para ações em prol do controle dessas doenças. A investigação da relação das três doenças com fatores socioambientais, econômicos e pontos estratégicos, foi possível por meio de modelos de regressão e espaciais.

A comparação desses modelos demonstrou que considerar a dependência espacial pode apresentar melhor desempenho em relação ao modelo de regressão não espacial. Além disso, o resultado do modelo final apresentou relação dessas doenças com lixo acumulado no entorno, demonstrando a necessidade de ações e estratégias que transcendem o setor da saúde como a atuação integrada da limpeza urbana, infraestrutura, gestão de resíduos sólidos e adicionalmente a participação da população para no manejo adequado dos resíduos sólidos.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, B.S.; LORENZ, C.; VIRGINIO, F.; SUESDEK, L.; CHIARAVALLLOTI-NETO, F. Potential risks of Zika and chikungunya outbreaks in Brazil: a modeling study. **Int J Infect Dis.**, v. 70, p. 20-29, 2018.
- ALBUQUERQUE, C.; MARTINS, M. Indicadores de desempenho no Sistema Único de Saúde: uma avaliação dos avanços e lacunas. **Saúde Debate.**v.41, p.118-137, 2017. Disponível em: https://www.scielo.org/scielo.php?pid=S0103-11042017000200118&script=sci_arttext&tlng=en . Acesso em: 12 out 2018.
- ALMEIDA FILHO, N.; BARRETO, M.L. Epidemiologia & Saúde: fundamentos, métodos, aplicações. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- ALMEIDA, L.S.; COTA, A.L.S.; RODRIGUES, D.F. Saneamento, Arboviroses e Determinantes Ambientais: Impactos na saúde urbana. **Ciências Saúde Colet.** 2019. Disponível em: <http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/saneamento-arboviroses-e-determinantes-ambientais-impactos-na-saude-urbana/17113?id=17113>. Acesso em: 19 fev 2019.
- ALVES JUNIOR, A.C. **Consolidando a rede de atenção às condições crônicas: experiência da rede hiperdia de Minas Gerais**. Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde. 2011. Disponível em: <http://www.conass.org.br/liacc/wp-content/uploads/2014/10/CENTRO-HIPERDIA-DESANTO-ANTONIO-AILTON.pdf>. Acesso em: 13 nov 2017.
- ALVES, M.A.A. **Relação dos casos de dengue em Minas Gerais com as variáveis meteorológicas e socioeconômicas**. 2015. 87 f. Dissertação (Mestrado em meio ambiente e recursos hídricos) - Universidade Federal de Itajubá, 2015. Disponível em: <https://repositorio.unifei.edu.br/xmlui/handle/123456789/195> . Acesso em: 19 dez 2018.
- ALMEIDA, E. **Econometria espacial aplicada**. Campinas- SP. Editora: ALINEA, 2012.
- ANSELIN, L. **Exploring spatial data with GeoDaTM: A workbook for spatial analysis**. Centre for Spatially Integrated Social Science. Disponível em: <http://geodacenter.asu.edu/software/downloads>. Acesso em: 19 fev 2019.
- ASHWAL, S.; MICHELSON, D.; PLAWNER, W.B. Practice parameter: evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review). **Neurology**, v.73, n. 11, p. 887–97, 2009. Disponível em: <https://n.neurology.org/content/73/11/887.short>. Acesso em: 02 mai 2018.
- AZEREDO, E.L. et al. Clinical and laboratory profile of zika and dengue infected patients: lessons learned from the co-circulation of dengue, zika and chikungunya in Brazil. **PLoS currents**, v. 10, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5843488/>. Acesso em: 14 abr 2018.
- AZEVEDO, R.S.S.; OLIVEIRA, C.S.; VASCONCELOS, P.F. Chikungunya risk for Brazil. **Revista Saúde Pública**, v. 49, p. 1-6, 2015. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4617438/>. Acesso em: 18 jan 2018.
- BARBOSA J.R.; BARRADO J.C.S.; ZARA A.; SIQUEIRA JÚNIOR J.B. Avaliação da qualidade dos dados, valor preditivo positivo, oportunidade e representatividade do sistema de vigilância epidemiológica da dengue no Brasil, 2005 a 2009. **Epidemiol Serv Saude.** v.24, n.

1, p. 49-58, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/ress/2015.v24n1/49-58/pt/> . Acesso em: 22 fev 2018.

BARBOSA, G.L.; LOURENÇO, R.W. Análise da distribuição espaço-temporal de dengue e da infestação larvária no município de Tupã, Estado de São Paulo. **Revista Soc Bras Med Trop**. v. 43, n. 2, p. 145-151, 2010. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/160> . Acesso em 21 jan 2018.

BARBOSA, I.R.; SILVA, L.P. Influência dos determinantes sociais e ambientais na distribuição espacial da dengue no município de Natal-RN. **Revista Ciênc. Plural**. v. 1, n. 3, p. 62-75, 2016. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/rcp/article/view/8583>. Acesso em: 19 fev 2019.

BEALE, L.; ABELLAN, J.J.; HODGSON, S.; JARUP, L. Methodologic issues and approaches to spatial epidemiology. **Environmental Health Perspectives**, v. 116, n. 8, p. 1105–1110, 2008.

BISANZIO, D.; DZUL-MANZANILLA, F.; GOMEZ-DANTÉS, H.; PAVIA-RUZ, N.; HLADISH, T.J.; LENHART, A. et al. Spatio-temporal coherence of dengue, chikungunya and Zika outbreaks in Merida, Mexico. **PLoS Negl Trop Dis**. v. 12, e0006298, 2018.

BHATT, S.; GETHING, P.W.; BRADY, O.J.; MESSINA, J.P.; FARLOW, A.W.; MOYES, C.L., The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, n. 7446, p. 504-507, 2013. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature12060>. Acesso em: 21 nov 2018.

BRAGA, I.A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. **Epidemiologia e serviços de saúde**, v. 16, n. 2, p. 113-118, 2007. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?lng=en&pid=S1679-49742007000200006&script=sci_abstract. Acesso em: 02 jan 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. **Guia de vigilância em saúde**. 2ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017a.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Chikungunya: manejo clínico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017b. 65 p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção Básica. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Febre de chikungunya: manejo clínico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015b.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Monitoramento de casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2016**. Bol Epidemiol. V.48, p.1-13, 2017c.

_____. Ministério da Saúde. **Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L8080.htm. Acesso em: 26 ago 2018.

_____. 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, 2013a.

_____. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Programa Nacional de Controle da Dengue.** Brasília: Ministério da Saúde, 2002. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pncd_2002.pdf. Acesso em: 12 out 2016.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Diretrizes nacionais para prevenção e controle de dengue.** Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus/Ministério da Saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 2015a.

_____. Ministério da Saúde. **Monitoramento de casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2018.** Bol Epidemiol. v.50, p.1-14, 2019.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança.** 5 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016a.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança /** Ministério da Saúde. 4 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013b.

_____. Ministério da Saúde. **Nota Técnica nº 03 de 21 de janeiro de 2016.** 2016b. Disponível em: <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/21/NT-At-Domic-e-arbovirosesFINAL.pdf>. Acesso em 2016 abr 10.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia.** Brasília: Ministério da Saúde, 2016c.

_____. Ministério da Saúde. **Levantamento sobre a infestação do mosquito passa um ser obrigatório.** Brasília: Ministério da Saúde; 2017d. Disponível em: <http://combateaedes.saude.gov.br/pt/noticias/904-levantamento-sobre-infestacao-do-mosquitopassa-a-ser-obrigatorio>. Acesso em 2017 Out 18.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Monitoramento de casos de dengue, febre de febre e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2017.** Bol Epidemiol. v. 49, n. 1, p. 1-13, 2018b.

_____. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Índice de Desempenho do Sistema Único de Saúde.** 2012a. Disponível em: <http://idsus.saude.gov.br/>. Acesso em 12 de outubro de 2017.

_____. Ministério da saúde. **Resolução nº 466/12 de outubro de 1996.** Dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa com seres humanos. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2012b.

_____. Ministério da Saúde. **Levantamento entomológico**. 2018a. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/44910-ma-117-municipios-em-situacao-de-alerta-ou-risco-para-dengue-zika-e-chikungunya>. Acesso em: 19 fev 2019.

CÂMARA, G.; CARVALHO, M.S.; CRUZ, O.G.; CORREA, V. Análise espacial de áreas. In: DRUCK, S.; CARVALHO, M.S.; CÂMARA, G.; MONTEIRO, A.M.V. (Org.). **Análise espacial de dados geográficos**. Brasília: Embrapa; 2004. p. 107-151.

CARVALHO, A.X.Y.; SILVA, G.D.M.; ALMEIDA JÚNIOR, G.R.; ALBUQUERQUE, P.H.M. **Mapeamento de taxas bayesianas, com aplicação ao mapeamento de homicídios**. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Texto para discussão. 2011.

CAO-LORMEAU, V.M.; MUSSO, D. Emerging arboviruses in the Pacific. **The Lancet**, v. 384, n. 9954, p. 1571-72, 2014. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)61977-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)61977-2/fulltext). Acesso em: 22 dez 2018.

CARDOSO, C.W.; PAPLOSKI, I.A.; KIKUTI, M.; RODRIGUES, M.S.; SILVA, M.M.; CAMPOS, G.S. Outbreak of exanthematous illness associated with Zika, chikungunya, and dengue viruses, Salvador, Brazil. *Emerging infectious diseases*, v. 21, n. 12, p. 2274, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4672408/>. Acesso em: 22 dez 2018.

CARRILLO-HERNÁNDEZ, M.Y.; RUIZ-SAENZ J.; VILLAMIZAR, L.J.; GÓMEZ-RANGEL, S.Y.; MARTÍNEZ-GUTIERREZ, M. Co-circulation and simultaneous co-infection of dengue, chikungunya, and zika viruses in patients with febrile syndrome at the Colombian-Venezuelan border. **BMC Infect Dis.** v.18, n.1, 2018. Disponível em: <https://bmcinfectedis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-018-2976-1>. Acesso em: 12 jan 2019.

CARVALHO, M.S.; PINA, M.F.S.; SANTOS, S.M. Conceitos básicos de sistemas de informação geográfica e cartografia aplicadas a saúde. In: **Conceitos básicos de sistemas de informação geográfica e cartografia aplicadas a saúde**. Organização Pan-Americana da Saúde, 2000. Disponível em: <http://197.249.65.74:8080/biblioteca/handle/123456789/566>. Acesso em: 21 fev 2019.

CAUCHEMEZ, S.; BESNARD, M.; BOMPARD, P.; DUB, T.; GUILLEMETTE-ARTUR, P. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. **The Lancet**. v. 387, n. 10033, p. 2125-2132, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616006516>. Acesso em 19 mar 2019.

CAVALCANTE, M.P.; OLIVEIRA, C.; SIMÃO, F.B.; LIMA, P.R.; MONTEIRO, O.S. Análise geoespacial: um estudo sobre a dengue. **Acta Paul Enferm.** v.26, n.4, p.360-8, 2013. Disponível em: <https://www.redalyc.org/html/3070/307028850010/>. Acesso em: 6 mar 2019.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Zika Virus Infection and Microcephaly**. 2016. Disponível em: <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/infantschildren/zika-microcephaly.html>. Acesso em: 12 out 2016.

CHAVES, M.R.O.; BERNARDO, A.S.; BERNARDO, C.D.; DIAS FILHO, J.F.; PAULA, H.S.C., PASSOS, X.S. Dengue, Chikungunya e Zika: a nova realidade brasileira. **Revista Newslab**. v. 22, n.132, p. 12-14, 2015.

CHIARAVALLLOTI-NETO, F. O geoprocessamento e saúde pública. **Arq. Ciênc. Saúde**. V. 23, N. 4, P.1-2, 2016.

CLETON, N.; KOOPMANS, M.; REIMERINK, J.; GODEKE, G.J; REUSKEN, C. Come fly with me: review of clinically important arboviruses for global travelers. **J Clin Virol**, v. 55, n.3, p.191-203, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653212002570>. Acesso em: 17 dez 2018.

CALORI, M.Y. **Relação espacial dos óbitos e internações por tuberculose com indicadores sociais em Ribeirão Preto (SP)**. 2016. Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

COELHO, G.E. Epidemiologia das arboviroses: avaliação dos métodos de controle realizados pelo Ministério da Saúde – visão de saúde pública. In: TIRMERMAN A. et al. (org.). **Arboviroses de importância para a saúde humana**. Sociedade Brasileira de dengue/Arbovirises, 2015.

COSTA, J.V.; SILVEIRA, L.V.A.; DONALISIO, M.R. Análise espacial de dados de contagem com excesso de zeros aplicado ao estudo da incidência de dengue em Campinas, São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública**. v. 32, n. 8, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2016000804003&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 20 out 2016.

COSTA, M.R.; QUEIROZ, R.C.S.; ROCHA, T.A.H.; SILVA, N.C.; VISSOCI, JRN.; TONELLO, A.S. Characteristics of basic health units and detection of tuberculosis cases. **Journal of the Brazilian Society Tropical Medicine**, v. 52, e-20180230, 2019.

CUNHA, R.V. Manejo clínico do paciente com dengue. In: VALLE, D. (Org.). **Dengue: Teorias e práticas**. Rio de Janeiro: Fiocruz, p. 221-245, 2015.

DALVI, A.P.R.; BRAGA, J.U. Spatial diffusion of the 2015-2016 Zika, dengue and chikungunya epidemics in Rio de Janeiro Municipality, **Brazil. Epidemiol Infect.**, v. 147, e237, 2019.

DAS, T.; JAFFAR-BANDJEE, M.C.; HOARAU, J.J.; KREJBICH, T.P.; DENIZOT M.; LEE-PAT-YUEN, G. Chikungunya fever: C.N.S. infection and pathologies of a re-emerging arbovirus. **Progress in neurobiology**, v. 91, n. 2, p. 121-129, 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301008209002007>. Acesso em: 20 dez 2018.

DIAS, L.B.; ALMEIDA, S.; HAES, T.; MOTA, L.; RORIZ-FILHO, J. Dengue: transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento. **Rev Medicina**, v.43, n. 2, p. 143-52, 2010. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/171>. Acesso em: 14 jan 2019.

DONALISIO M.; FREITAS A.R.R.; ZUBEN A.P.B.V. Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. **Revista Saúde Públ**. v. 51, n.30,

p.1-6, 2017. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/672/67249591115.pdf>. Acesso em: 5 fev 2019.

DOMINGUES J; GOVONE, J.S. Avaliação de diferentes técnicas espaciais para análise da ocorrência de dengue em Rio Claro–SP. **Revista Bras Biom.** v. 37, n.1, p. 1-16, 2019.

DUFFY, M.R.; CHEN, T.H.; HANCOCK, W.T.; POWERS, A.M.; KOOL, J.L; LANCIOTTI, R.S et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **Engl J Med**, v.360, n.24, p.2536-43, 2009. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0805715>. Acesso em: 24 jan 2019.

DUPONT-ROUZEYROL M.; O’CONNOR O.; CALVEZ E.; DAURES M.; JOHN M.; GRANGEON J.P.; GOURINAT A.C. 2015. Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. **Emerg Infect Dis.** v. 21, p. 381-382, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4313662/>. Acesso em 8 jan 2019.

DRUCK, S.; CARVALHO, M.S.; CÂMARA, G.; MONTEIRO, A.M.V. **Spatial analysis of geographic data.** Embrapa Cerrados, Brasília, 1. ed. v.1, p. 157-203, 2004. Disponível em: <http://livimagens.sct.embrapa.br/amostras/00075490.pdf>. Acesso em: 1 nov. 2018.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. **Rapid Risk Assessment - Zika virus infection outbreak, French Polynesia.** [online] 2014. Disponível em: http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1025. Acesso em: 9 fev 2019.

FAUCI, A.S.; MORENS, D.M. Zika Virus in the Americas - Yet Another Arbovirus Threat. **N Engl J Med**, v.18, n. 7, p.601-4. 2016. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmp1600297>. Acesso em 6 mar 2019.

FREITAS, L.P.; CRUZ, O.G.; LOWE, R.; CARVALHO, M.S. Space-time clusters of dengue, chikungunya, and Zika cases in the city of Rio de Janeiro. **BioRxiv.** v. 17, 2019.

FIGUEIRO, A.C. et al. Análise da lógica de intervenção do Programa Nacional de Controle da Dengue. **Revista Bras Saúde MaterInfant**, v.10, n.1, p.93-106, 2010.

FLAUZINO, R.F.; SOUZA, S.R.; OLIVEIRA, R.M. Dengue, geoprocessamento e indicadores socioeconômicos e ambientais: um estudo de revisão. **Revista Panam Salud Publica**, v.25, n.5, p.456-461, 2009. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2009.v25n5/456-461/pt/>. Acesso em: 6 out 2018.

Fuller, T.L. et al. Behavioral, climatic, and environmental risk factors for Zika and Chikungunya virus infections in Rio de Janeiro, Brazil, 2015-16. **PLOS**, v. 16, 2017.

GARCIA, J.L.A. Dados epidemiológicos, ações de manejo e situação das arboviroses no México e outros países da América Latina. In: TIRMERMAN, A. et al. (org.). **Arboviroses de importância para a saúde humana.** Sociedade Brasileira de dengue/Arbovirises, 2015.

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

HADDOW, A.D. et al. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 2, p. e1477, 2012. Disponível em:

<https://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0001477&type=printable>. Acesso em: 14 nov 2018.

HAYES, E.B. Zika virus outside Africa. **Emerg Infect Dis**, v. 15, n. 9, p. 1347-50, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2819875/>. Acesso: 8 mai 2019.

HENRIQUES, C.M.P.; DUARTE, E.; GARCIA, L.P. Desafios para o enfrentamento da epidemia de microcefalia. **Epidemiol Serv Saúde**. v. 25, n. 1, p. 7-10, 2016. Disponível em: https://www.scielo.org/scielo.php?pid=S2237-96222016000100007&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 30 jan 2019.

HIRA, F.S.; ASAD, A.; FARRAH, Z.; BASIT, R.S.; MEHREEN, F.; MUHAMMAD, K. Patterns of occurrence of dengue and chikungunya, and spatial distribution of mosquito vector *Aedes albopictus* in Swabi district, Pakistan. **Trop Med Int Health**., v. 23, n.9, 2018.

HONORATO, T. et al. Spatial analysis of distribution of dengue cases in Espírito Santo, Brazil, in 2010: use of Bayesian model. **Rev Bras Epidemiol**, v. 17, p. 150-159, 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-790X2014000600150&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 3 jun 2018.

HONÓRIO, N.A. et al. The spatial distribution of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in a transition zone, Rio de Janeiro, Brazil. **Cad Saúd Públ**. v. 25, n. 6, p. 1203-1214, 2009. Disponível em: https://www.scielo.org/scielo.php?pid=S0102-311X2009000600003&script=sci_arttext&tlng=es. Acesso em: 6 dez 2018.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo 2010**: Sinopse do Censo Demográfico 2010. Rio de Janeiro, 2011.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Conheça cidades e estados do Brasil**. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/>. Acesso em: 1 nov. 2018.

KHORMI, H. M.; KUMAR, L.; ELZAHRANY, R. A. Modeling spatio-temporal risk changes in the incidence of dengue fever in Saudi Arabia: a geographical information system case study. **Geospatial Health**. v.6, n.1, p.77-84, 2011. Disponível em: <https://www.geospatialhealth.net/index.php/gh/article/view/159>. Acesso em: 30 out 2018.

KRAEMER, M.U.G et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. **Elife**. v. 4, p. e08347, 2015. Disponível em: <https://cdn.elifesciences.org/articles/08347/elifesciences-08347-v1.pdf>. Acesso em: 18 nov 2018.

LAGROTTA, M.T.F.; SILVA, W.C.; SOUZA, S.R. Identification of key areas for *Aedes aegypti* control through geoprocessing in Nova Iguaçu, Rio de Janeiro State, Brazil. **Caderno Saúd Públ**. v. 24, n. 1, p. 70-80, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csp/2008.v24n1/70-80/en/>. Acesso em: 11 out 2018.

LOURENÇO, M. **Modelos de regressão linear com efeitos espaciais na análise da mortalidade infantil**. 2011. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Lavras (UFLA), Lavras, 2011.

LIMA-CAMARA, T.N. Arboviroses emergentes e novos desafios para a saúde pública no Brasil. **Revista Saúde Pública**. V.50, p.29-36, 2016.

LAMBRECHTS, L.; FAILLOUX, A.B. Vector biology prospects in dengue research. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* v. 107, n. 8, p. 1080-82, 2012. http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0074-02762012000800022&script=sci_arttext&tlng=es. Acesso em: 17 dez 2018.

LETA, S. et al. Global risk mapping for major diseases transmitted by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Int J Infect Dis.*, v. 67, p. 25-35, 2018.

LIMA, R.C.; MOREIRA, E.B.M.; NÓBREGA, R.S. A Influência Climática sobre a Epidemia Dengue na Cidade do Recife por Sistema de Informações Geográficas. *Revista Bras Geografia Física.* v.9, n.2, 2016. Disponível em: <http://www.revista.ufpe.br/rbgfe/index.php/revista/article/viewArticle/1398>. Acesso em: 14 out 2016.

LINDENBACH, B.D.; THIEL, H.; RICE, C.M. Flaviviridae: the viruses and their replication. In: KNIPE, D.M. et al. (org.). *Fields virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1101-52. Disponível em: <https://ci.nii.ac.jp/naid/20000519362/>. Acesso em 22 jun 2018.

FURUYA-KANAMORI, L. et al., Co-distribution and co-infection of chikungunya and dengue viroses. *Infectious Diseases.* v.16, n.84, 2016. Disponível em: <https://cyberleninka.org/article/n/578258>. Acesso em: 21 out 2018.

LUZ, K.G.; SANTOS, G.I.V.; VIEIRA, R.M. Zika Virus Fever. *Epidemiol Serv Saúde.* v. 24, n. 4, p. 785-788, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ress/v24n4/2237-9622-ress-24-04-00785.pdf>. Acesso em: 4 mai 2019.

MACHADO, J.P.; OLIVEIRA, R.M.; SOUZA, S.R. Análise espacial da ocorrência de dengue e condições de vida na cidade de Nova Iguaçu, Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Caderno Saúd Públ.* v.25, n.5, p.1025-34, 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2009000500009&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 11 fev 2019.

MAGALHÃES, M.A.F.M.; MEDRONHO, R.A. Análise espacial da Tuberculose no Rio de Janeiro no período de 2005 a 2008 e fatores socioeconômicos associados utilizando microdado e modelos de regressão espaciais globais. *Ciência & Saúde Coletiva.* v. 22, n.3, p. 831- 840, 2017. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141381232017002300831&lng=en&nrm=iso&tlng=PT>. Acesso em 13 fev. 2018.

MAGALHÃES, M.A.; SANTOS, S.M; BARCELLOS, R.G.C. Sistemas de Informações Geográficas em saúde. In: SANTOS, S.M.; BARCELLOS, C. (Org.). *Abordagens espaciais na saúde pública / Ministério da Saúde*. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 136 p.

MARSHALL, R.J. Mapping disease and mortality rates using empirical Bayes estimators. *Journal of the Royal Statistical Society Series C Applied Statistics*, v. 40, p. 283-94, 1991. MARTÍNEZ-BELLO, D.A.; LÓPEZ-QUÍLEZ, A.; TORRES, P.A. Spatio-temporal modeling of Zika and Dengue infections within Colombia. *Int J Environ Res Public Health.*,v. 15, n. 7, 2018.

MARTÍNEZ-BELLO, D.; LÓPEZ-QUÍLEZ, A.; PRIETO, A. Joint estimation of relative risk for Dengue and Zika infections, Colombia, 2015–2016. *Emerg Infect Dis.*, v. 25, n.6, 2019.

MERCADO-REYES, M., et al. Dengue, chikungunya and zika virus coinfection: results of the national surveillance during the zika epidemic in Colombia. **Epidemiology & Infection**. v. 147, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30869010>. Acesso em: 17 jan 2019.

MEANEY-DELMAN, D. et al. Zika virus and pregnancy: what obstetric health care providers need to know. **Obstetrics & Gynecology**, v. 127, n. 4, p. 642-648, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26889662> . Acesso em: 25 fev 2019.

MELO, A.L.A. Distribuição espacial da dengue no estado do Paraná, Brasil, em 2009-2012. **Rev de Epidemiol Controle Infecção**, v. 4, n. 4, 2014. Disponível em: <http://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/4048/3978>. Acesso em: 14 out 2016.

MCHALE, T.C.; ROMERO-VIVAS, C.M.; FRONTERRE, C.; ARANGO-PADILLA, P.; WATERLOW, N.R. et al. Spatiotemporal heterogeneity in the distribution of Chikungunya and Zika virus case Incidences during their 2014 to 2016 epidemics in Barranquilla, Colombia. *Int J Environ Res Public Health*., v. 16, n. 10, 2019.

MONDINI, A.; CHIARAVALOTI NETO, F. Variáveis socioeconômicas e a transmissão de dengue. **Rev Saúd Públ.** v.41, n.6, p.923-930, 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102007000600006&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 14 set 2018.

MONTEIRO, JD. Epidemiologia molecular dos vírus dengue e zika no estado do Rio Grande do Norte, no período de junho de 2014 a maio de 2015. 2016. 110f. **Dissertação (Mestrado em Biologia Parasitária)** - Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2016.

MOORE C.A., et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. **JAMA Pediatr.** v.171, p.288-95, 2017. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/2579543>. Acesso em: 9 jun 2018.

MUÑOZ, C.M. et al. Fiebre por viruschikungunyaen neonatos y lactantes com manifestaciones mucocutáneas atípicas, municipios de Cúcuta, Los Patios y Villa delRosario, Norte de Santander, Colombia, 2014. **Biomédica**. v. 36, n. 3, 2016. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-41572016000300005&script=sci_abstract&tlng=en. Acesso em: 18 abr 2019.

MUSSO, D.; NILLES, E. J.; CAO-LORMEAU, V.-M. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. **Clinical Microbiologyand Infection**. v. 20, n. 10, 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1469-0691.12707> Acesso em: 16 nov 2018.

NARDI, S.M.T. et al. Geoprocessamento em Saúde Pública: fundamentos e aplicações. **Revista Instit Adolfo Lutz**. v. 72, n. 3, p. 185-191, 2013. Disponível em: http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/rial/10/rial72_3_completa/rial-723_completa/rial723.pdf#page=5 Acesso em: 14 fev 2019.

NASCIMENTO, M.; RODRIGUES-JÚNIOR, A.; RODRIGUES, D. Configuração espacial da Dengue no contexto socioeconômico de Alfenas/MG: Retrato de uma década. **Medicina**

Ribeirao Preto. v. 48, n.2, 181-189, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v48i2p181-189>, 2015. Acesso em: 21 jan 2019.

NASCIMENTO, V.L.S. et al. Protocolo hidroterápico na Síndrome de Guillain-Barré – Estudo de caso. **Revista Neurocienc.** v. 20, n. 3, p. 392-398, 2012. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/8263>. Acesso em: 4 jun 2018.

NHAN, T.X.; CAO-LORMEAU, V.M.; MUSSO, D. Lesinfections à virus Zika. **Revista Franco phonedes Laboratoires**, v. 2014, n. 467, p. 45-52, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773035X14727480>. Acesso em: 20 fev 2019.

NUNES, E.P. Arboviroses: abordagens terapêuticas. In: TIRMERMAN A. et al. (org.). **Arboviroses de importância para a saúde humana**. Sociedade Brasileira de dengue/Arbovirises, 2015.

OLIVEIRA, F.L.B. Índices de Infestação Predial do *Aedes aegypti* por ciclo em Santa Cruz, Rio Grande do Norte, Brasil – 2007 a 2013. **Revista Eletrônica Gestão & Saúde**, v.7, n. 01, p. 260-69, 2016. Disponível em: <http://gestaoesaude.unb.br/index.php/gestaoesaude/article/view/1382>. Acesso em: 14 out 2016.

OLIVEIRA, T.E.S.; MUSIS, C.R. Análise da flutuação das populações de *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* em uma escola de Cuiabá-MT. **Revista Eletr Gest Educ Tecn Ambient**. v. 18, n. 1, p. 178-186, 2014. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/index.php/reget/article/view/11118>. Acesso em: 24 jan 2019

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Países y territorios que notificaron transmisión autóctona en la Región de las Américas en 2015-2016**. [online] 2016. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11603&Itemid=41696&lang=es. Acesso em: 24 fev 2019.

ORRICO, A.S. **Análise da distribuição espacial da infestação por *Aedes aegypti* em Jacobina, Bahia, Brasil, no período 2010-2013**. 2015. Dissertação (mestrado) - Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal da Bahia. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/17907>. Acesso em: 16 fev. 2018.

PIEROTE, A. B. **Políticas públicas de controle e prevenção da dengue em Londrina na percepção da população e dos agentes de saúde**. Dissertação (Mestrado em Geografia) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2009.

PINHEIRO, J. M. Distribuição espaço-temporal da pluviosidade na Ilha do Maranhão no ano de 2016. **Revista Geografia Interdisciplinaridade**. v. 3, n. 8, p. 126-141, 2017.

Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Atlas do desenvolvimento humano no Brasil. Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/home/>. Acesso em: 1 nov. 2018.

PIOVEZAM, R. **Vigilância Entomológica e Estudos sobre a Dengue no interior do Estado de São Paulo, Brasil**. Tese (doutorado em Ciências biológicas) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências do Rio Claro, 2016.

RAMOS, F. R. **Análise espacial de estruturas intraurbanas: o caso de São Paulo.** Dissertação (Mestrado em Sensoriamento Remoto). São José dos Campos: Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, 2002. 142p.

RATSITORAHINA M.; HARISOA J.; RATOVOVONJATO J. et al. Outbreak of dengue and chikungunya fevers, Toamasina, Madagascar, 2006. **Emerg Infect Dis.** v.14, p. 1135-7, 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2600361/>. Acesso em: 11 fev 2019.

RIBEIRO, V. et al. Acessibilidade e SIG no planejamento em saúde: uma abordagem baseada em modelos de alocação-localização. **Revista portuguesa de estudos regionais.** v. 38, p. 1-2, 2015. Disponível em: <http://oa.upm.es/43872/> . Acesso em: 5 fev 2018

RODRIGUES, E.A.S.; COSTA, I.M.; LIMA, S.C. Epidemiologia da Dengue, Zika e Chikungunya, Entre 2014 a 2016, em Uberlândia (MG). **Hygeia**, v. 14, n. 30, p. 62 - 81, 2019.

RODRIGUES, N.C.P.; DAUMAS, R.P.; ALMEIDA, A.S.; SANTOS, R.S.; KOSTER, I.; RODRIGUES, P.P. et al. Risk factors for arbovirus infections in a low-income community of Rio de Janeiro, Brazil, 2015-2016. **PLoS One**, v.13, n.6, 2018

RODRIGUES, M. et al. Análise espacial da mortalidade infantil e adequação das informações vitais: uma proposta para definição de áreas prioritárias. **Ciênc saúde coletiva**, v. 19, n. 7, p. 2047-2054, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csc/2014.v19n7/2047-2054/> . Acesso em: 16 jun 2018.

ROMAGUERA R.A.; GERMAN R.R.; KLAUCKE D.N. Evaluating public health surveillance. In: Teutsch SM, Churchill RE, (orgns). **Principles and Practice of Public Health Surveillance.** 2 ed. New York (NY): Oxford University Press; 2000. p. 176 -93.

ROCHA, M.M. **Modelagem da Dispersão de Vetores Biológicos com emprego da Estatística Espacial.** 93f. Dissertação de Mestrado. Instituto Militar de Engenharia. Rio de Janeiro, 2004.

ROSS, R. W. The Newala epidemic: III. The virus: isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. **Journal of Hygiene**, v. 54, n. 02, p. 177-191, 1956. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/newala-epidemic-iii-the-virus-isolation-pathogenic-properties-and-relationship-to-the-epidemic/15900A4135CA398DFE433112B6903F70>. Acesso em: 22 fev 2018.

ROSSI, G. et al. The spread of mosquito-borne viruses in modern times: a spatio-temporal analysis of dengue and chikungunya. **Spat Spatiotemporal Epidemiol.**, v. 26, p.113-125, 2018.

RUST, R. S. Human arboviral encephalitis. **Pediatric Neurology**, v. 19, n. 3, p. 130-151, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1071909112000186>. Acesso em: 14 set 2018.

SÁNCHEZ, A.M.; ESPINOZA, C.M.; MORERA, D.C. Síndrome de Guillain-Barré. **Rev Med Costa Rica Centroamer.** n.610, p.261-65, 2014. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=51256>. Acesso em: 11 jan 2019.

SOUZA, W.V.; CARVALHO, M.S.; OSWALDO, G.; RAGONI, C.V. Análise Espacial de Dados de Áreas. In: SANTOS, S.M.; SOUZA, W.V. (Org.) **Introdução à Estatística Espacial para a Saúde Pública / Ministério da Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2007, 120 p.

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO LUÍS - SEMUS. SÃO LUÍS. Secretaria Municipal de Saúde de São Luís. Superintendência de Vigilância Epidemiológica e Sanitária. Coordenação de Vigilância Epidemiológica-Controle de Endemias. **Relação de localidades por zona urbana e rural**. São Luís, 2015. 19p.

SCHRAM, P.C.F. Zika virus and public health. **Journal of Human Growth and Development**. v. 26, n. 1, p. 7-8, 2016. Disponível em: [file:///C:/Users/lvcoelho/Downloads/114415-Texto%20do%20artigo-207959-1-10-20160415%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/lvcoelho/Downloads/114415-Texto%20do%20artigo-207959-1-10-20160415%20(1).pdf) . Acesso em: 16 dez 2018.

SERGON, K. et al. Seroprevalence of Chikungunya Virus (CHIKV) infection on Lamu Island, Kenya, October 2004. **J Trop Med Hyg**, v.78, n.2, p.333–337, 2008. Disponível em: <https://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.2008.78.333>. Acesso em: 3 jan 2019.

SILVA V.L.A.; RAMOS J.F. Arboviroses e políticas públicas no Brasil. **Rev Ciên Saúde**. V. 6, n. 3, p.24-8. 2017. Disponível em: https://rcs.fmit.edu.br/index.php/rcsfmit_zero/article/view/675/0. Acesso em: 16 fev 2019.

SILVA, A. M.; SILVA, R. M. D.; ALMEIDA, C. A. P.; CHAVES, J. J.S. Modelagem geoestatística dos casos de dengue e da variação termopluviométrica em João Pessoa, Brasil. **Sociedade & Natureza**. v. 27, n. 1, 2015. Disponível em: <https://www.redalyc.org/html/3213/321338444012/>. Acesso em: 19 nov 2018.

SILVA, A.A.M. et al. Early Growth and Neurologic Outcomes of Infants with Probable Congenital Zika Virus Syndrome. **Emerging Infectious Diseases**, v.22, n. 11, 2016. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/11/16-0956_article. Acesso em: 14 out 2016.

SKALINSKI, L.M. et al. Contribuições da análise espacial para a compreensão da dinâmica de transmissão da dengue: revisão integrativa. **Journal Health Biol Sci.**, v.7, n. 1, 2019.

TEIXEIRA, M.G. et al. Epidemiological Trends of Dengue Disease in Brazil (2000– 2010): A Systematic Literature Search and Analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n.12, p. e2520, 2013. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002520>. Acesso em: 17 jan 2019.

TEIXEIRA G. L. **Uso de Dados Censitários para Identificação de Zonas Homogêneas para Planejamento de Transportes Utilizando Estatística Espacial**. Dissertação de Mestrado. Departamento de Engenharia Civil e Ambiental - Universidade de Brasília – DF. 2003, 155P.

TOBLER, W. R. A computer movie simulating urban growth in the Detroit region. **Economic Geograpy**. v. 46, p. 234-240, 1970.

UCHIMURA, L.Y.; FELISBERTO, E.; FUSARO, E.R.; FERREIRA, M.P.; VIANA, A.L. Avaliação de desempenho das regiões de saúde no Brasil. **Revista Bras Saude Mater Infant**. v.17, n.1, 2017.

VASCONCELOS, V.V.; PINHO, C.M.D. Multivariate Geovisualization of Dengue, Zika and Chikungunya cases in Brazil: a didactic experience. **Hygeia**, v. 13, n. 25, p. 91 - 106, 2017.

VILLAMIL-GÓMEZ W.E., et al. Dengue, chikungunya and Zika co-infection in a patient from Colombia. **J Infect Public Health**. v.9, n. 5, p. 684-6, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.20>. Acesso em: 11 nov 2017.

VOLQUIND, D. et al. Anesthesia for cesarean section in a patient with Guillain-Barre syndrome: case report. **Rev Brasil Anesthesiol**. v. 63, n. 4, p. 369-371, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0104001413000146>. Acesso em: 15 jan 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control**. Geneva: WHO, 2009. Disponível em: https://books.google.com.br/books?hl=ptBR&lr=&id=dlc0YSIyGYwC&oi=fnd&pg=PP2&dq=WORLD+HEALTH+ORGANIZATION.+Dengue:+guidelines+for+diagnosis,+treatment,+prevention+and+control.+Geneva:+WHO,+2009&ots=ONyZHy4Nn7&sig=OC_U-ky_yn8SHPh4oclCD9q . Acesso em: 11 fev 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020**. Geneva: WHO, 2012. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75303/9789241504034_eng.pdf. Acesso em: 3 mar 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control**. Geneva: WHO, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Zika vírus fact sheet**. [online] 2016. Disponível em Geneva: World Health Organization (SW) Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/en/> .Acesso em: 19 fev 2019.

APÊNDICE A – PUBLICAÇÃO DO ARTIGO 1

REVISTA
DO
INSTITUTO
DE
MEDICINA
TROPICAL
DE
SÃO PAULO

JOURNAL OF THE SÃO PAULO
INSTITUTE OF TROPICAL MEDICINE

¹Universidade Federal do Maranhão,
Programa de Pós-Graduação em Saúde
Coletiva São Luís, Maranhão, Brazil

²Universidade Federal do Maranhão,
Programa de Pós-Graduação em Saúde e
Ambiente, São Luís, Maranhão, Brazil

³Kroton Educacional, São Luís, Maranhão,
Brazil

⁴Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional
de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de
Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

⁵Secretaria Municipal de Saúde, São Luís,
Maranhão, Brazil

⁶Universidade Federal do Maranhão, Curso
de Geografia, São Luís, Maranhão, Brazil

⁷Universidade CEUMA, Programa de Pós-
Graduação em Gestão de Programas e
Serviços de Saúde, São Luís, Maranhão,
Brazil

⁸Universidade Federal do Maranhão,
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Sociais, São Luís, Maranhão, Brazil

⁹Universidade Federal do ABC, Programa
de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia
Ambiental, São Bernardo do Campo, São
Paulo, Brazil

Correspondence to: Silmery da Silva Brito Costa
Universidade Federal do Maranhão,
Programa de Pós-Graduação em Saúde
Coletiva, Rua Barão de Itapary, 155, Centro,
CEP 65020-070. São Luís, MA, Brazil
Tel: +55 98 32729674, +55 98 984027294

E-mail: silmery_ce@hotmail.com

Received: 25 April 2018

Accepted: 17 September 2018

Rev Inst Med Trop São Paulo. 2018;60:e62

ORIGINAL ARTICLE

<http://dx.doi.org/10.1590/S1678-9946201860062>

**Spatial analysis of probable cases of dengue fever,
chikungunya fever and zika virus infections in Maranhão
State, Brazil**

Silmery da Silva Brito Costa¹, Maria dos Remédios Freitas Carvalho
Branco¹, José Aquino Junior², Zulimar Márita Ribeiro Rodrigues², Rejane
Christine de Sousa Queiroz¹, Adriana Soraya Araujo², Ana Patrícia Barros
Câmara¹, Polyana Sousa dos Santos³, Emile Danielly Amorim Pereira⁴,
Maria do Socorro da Silva⁵, Flávia Regina Vieira da Costa², Amanda Valéria
Damasceno dos Santos⁶, Maria Nilza Lima Medeiros⁷, José Odval Alcântara
Júnior⁸, Vitor Vieira Vasconcelos⁹, Alcione Miranda dos Santos¹, Antônio
Augusto Moura da Silva¹

ABSTRACT

Dengue fever, chikungunya fever, and zika virus infections are increasing public health problems in the world, the last two diseases having recently emerged in Brazil. This ecological study employed spatial analysis of probable cases of dengue fever, chikungunya fever, and zika virus infections reported to the National Mandatory Reporting System (SINAN) in Maranhão State from 2015 to 2016. The software GeoDa version 1.10 was used for calculating global and local Moran indices. The global Moran index identified a significant autocorrelation of incidence rates of dengue ($I=0.10$; $p=0.009$) and zika ($I=0.07$; $p=0.03$). The study found a positive spatial correlation between dengue and the population density ($I=0.31$; $p<0.001$) and a negative correlation with the Performance Index of Unified Health System (PIUHS) by basic care coverage ($I=-0.08$; $p=0.01$). Regarding chikungunya fever, there were positive spatial correlations with the population density ($I=0.06$; $p=0.03$) and the Municipal Human Development Index (MHDI) ($I=0.10$; $p=0.002$), and a negative correlation with the Gini index ($I=-0.01$; $p<0.001$) and the PIUHS by basic care coverage ($I=-0.18$; $p<0.001$). Lastly, we found positive spatial correlations between Zika virus infections and the population density ($I=0.13$; $p=0.005$) and the MHDI ($I=0.12$; $p<0.001$), as well as a negative correlation with the Gini index ($I=-0.11$; $p<0.001$) and the PIUHS by basic care coverage ($I=-0.05$; $p=0.03$). Our results suggest that several socio-demographic factors influenced the occurrence of dengue fever, chikungunya fever, and zika virus infections in Maranhão State.

KEYWORDS: Dengue fever. Chikungunya fever. Zika virus infection. Spatial analysis. Socioeconomic factors. Socio-demographic factors

INTRODUCTION

Arboviruses are associated with outbreaks and epidemics of great magnitude; these events generate significant economic and social outcomes in several countries¹ and represent a growing public health problem due to their potential for dispersion and the occurrence of a high number of severe cases with neurological, joint and hemorrhagic complications².

In the Brazilian epidemiological context, dengue fever is characterized by



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.

Page 1 of 11

an increase of severe cases and death. Furthermore, the circulation of chikungunya virus with autochthonous transmission since 2014 and the confirmed circulation of zika virus infections for the first time in May 2015¹ represent a new challenge for public health policies.

Until the epidemiological week 52 of 2017, the Northeast region had the highest number of probable cases of dengue fever and chikungunya fever, 86,386 and 142,131, respectively, and the second largest number of zika virus cases (5,270), the equivalent to 30% of all cases in the country. During the same period in Maranhão, a State of the Brazilian Northeast, dengue fever had a higher incidence rate (101.4 cases per 100,000 inhabitants), followed by chikungunya fever (92.3 cases per 100,000 inhabitants) and zika virus infections (7.4 cases per 100,000 inhabitants)³.

Aedes aegypti, the main vector of these arboviruses, is found in all regions of Brazil¹⁴. Most of the country has climate patterns favorable for vector reproduction and survival⁵. In conjunction with the climate, other factors have also contributed to the proliferation of this vector, such as poor urban infrastructure, irregularities in water supply and solid waste collection and little effectiveness of government programs for the vector control¹.

Spatial analysis has been considered a promising tool in the identification of priority areas for health interventions⁶. However, there are several gaps in the knowledge about the use of this tool to understand the dispersion of dengue fever, chikungunya fever, and zika virus infections simultaneously. The study of the spatial occurrence of these diseases addresses conditioning factors such as socioeconomic and urban infrastructure variables, broadening the understanding of diseases dynamics, indicating important actions in the context of health surveillance⁷.

The Performance Index of Unified Health System (PIUHS) structure is based on the priorities or health guidelines to attend the objectives of improvement and development of services, as well as the population health conditions prevention programs and control of dengue epidemics, among others⁸. On this perspective, the analysis of PIUHS indicators that evaluate the services practices can contribute to the study of the distribution of diseases such as dengue fever, chikungunya fever and zika virus infections.

This study has the following hypotheses: the spatial distribution of the probable cases of dengue fever, chikungunya fever and zika virus infections occurs heterogeneously in Maranhão, and there is a relationship between these diseases and sociodemographic factors, economic factors, PIUHS and vector infestation. Thus, this study aims to analyze the spatial distribution of these diseases and to evaluate the relationship of these diseases with population density, Gini Index, Municipal Human

Development Index (MHDI), PIUHS and the index of infestation by *A. aegypti* in the municipalities of the Maranhão State.

METHODS

This is an ecological study with spatial analysis of probable cases of dengue fever, chikungunya fever and zika virus infections that occurred in the Maranhão State and were reported to the National Mandatory Reporting System (SINAN) from January 2015 to December 2016, using the municipality as the unit of analysis.

Study location

The Maranhão State is located in the Northeast region of Brazil. It has an area of 331,983 km², being the eighth largest State in Brazil and the second largest in the Northeast in terms of territorial extension. The estimated population in 2015 was 6,904,241 inhabitants, and the population density was 20.8 inhabitants/km². The State has 217 municipalities divided into five mesoregions: North, West, Center, East and South Maranhão⁹.

Definition of probable cases and data collection

According to the Ministry of Health, probable cases of dengue fever, chikungunya fever and zika virus infections include all reported cases except for those discarded by a negative laboratory diagnosis or diagnosed with other diseases³. The probable cases of the three diseases were obtained from the SINAN at the State Health Secretariat of Maranhão (SES/MA). Due to the increase of cases, there was a delay in data entry in the Epidemiological Surveillance of the Municipal Secretariat of São Luís (VE/SEMUS/SL), the State capital. Aiming at the completeness of data, members of our research team promoted data entry and performed inconsistencies corrections of SINAN information in the VE/SEMUS/SL facilities from January to June 2017. In July 2017, SINAN data was transferred to Excel spreadsheets.

Infestation by *Aedes aegypti*

Aedes aegypti infestation was analyzed based on the Rapid Assay of the Larval Index for *A. aegypti* (LIRAA), which is a sample methodological tool that reports the Building Infestation Index (BII), the Breteau Index (BI) and the Container Type Index for *A. aegypti* in its larval stage¹⁰. In this study, the BII values of three LIRAA surveys conducted in 54 municipalities of the State in 2016 were

used: the first was from the period of April to May, the second was from July to August and the last was from October to November. Data on the BII were obtained from SES/MA. Regarding the risk of transmission, a BII less than 1% is considered satisfactory, a BII from 1% to 3.9% is considered alert, and a BII greater than 3.9% is considered at risk¹⁰.

Socio-demographic variables, economic variables and the performance index of the Unified Health System

MHDI was obtained from the Human Development Atlas¹¹. It consists of three indicators: income, longevity and education resulting in a number between zero and one. The closer the value is to one, the greater the full human development, following the United Nations Development Program (UNDP) HDI classification: very low (up to 0.499), low (0.500 to 0.599), medium (0.600 to 0.699), high (0.700 to 0.799) or very high (greater than or equal to 0.800)¹¹. The Gini index and the population density were obtained from the 2010 demographic census. The Gini index measures the social inequality and ranges from zero to one: zero corresponds to complete equality (in the income item), and one corresponds to complete inequality⁹.

PIUHS is comprised of 24 indicators that evaluate the UHS performance on the scope of the basic care, of medium and high complexity on the access axis and effectiveness in each Brazilian municipality¹². Indicators are measured from parameters and assigned using a grade ranging from 0 (zero) to 10 (ten) for each municipality evaluated¹³.

Two PIUHS indicators were used in this study. The first one was the population coverage, which was estimated by the basic health teams that evaluate the provision of basic health care services and the ease of access, having as a parameter 100% of coverage, considering one team to each group of 3,000 inhabitants on the evaluated year. The second indicator was the proportion of hospitalizations sensitive to basic care, considering the parameter that 28.6% is equal to the average proportion of hospitalizations sensitive to basic care to the city's residents. It assumes that hospitalizations are necessary and that among the diseases, there is a subset of causes more sensitive to the effectiveness of basic care, in which proportions of these hospitalizations can be avoided by more qualified actions of care developed at this health care level¹².

Calculation of incidence rate

The incidence rate of the three diseases was calculated based on the ratio between the number of probable cases of dengue fever, chikungunya fever and zika virus infections

(numerator), and the population unit of each municipality (denominator) multiplied by 100,000 inhabitants in the period from 2015 to 2016. To calculate the incidence rate of each disease separately, only the numerator was modified. Population estimates by municipality for the year 2015 were obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) website⁹.

Spatial analysis

Every municipality was included in this spatial analysis, regardless of the existence of notified cases. To establish autocorrelation in the univariate spatial analysis, the global Moran index (I) was calculated and used to analyze the spatial distribution pattern and the intensity of a cluster according to municipalities. The local Moran index produces a normalized value (attribute values subtracted from its mean and divided by the standard deviation), specific for each area, allowing the identification of a cluster of areas with significant patterns of spatial association¹⁴.

The local Moran Scatter Graph was used to compare the value of each municipality with its neighbors and to verify spatial dependence. The generated quadrants were analyzed as follows: Q1 - High/High (positive values, positive means); Q2 - Low/Low (negative values, negative means), indicating points of positive spatial association or similar to neighbors; Q3 - High/Low (positive values, negative means); and Q4 - Low/High (negative values, positive means), indicating points of negative spatial association. Clusters are located in the quadrants Q1 and Q2 and outliers are located in the quadrants Q3 and Q4¹⁵.

For both indices, the significance level for spatial autocorrelation was $p < 0.05$. Results from the local Moran index were demonstrated by the *Lisa Cluster Map*. To test the spatial correlation between the incidence rates of each disease and the population density, Gini index, MHDI and PIUHS, a bivariate spatial analysis was performed using the global and local Moran indices.

The open access software GeoDa, version 1.10 was used for the univariate and bivariate spatial analysis; the global and local Moran indices were calculated; the pseudo-significance tests were calculated for 999 permutations. Mitigated taxes were calculated using empirical Bayesian estimators to determine a weighted average rate, considering regional variances and allowing comparisons between different populations¹⁶.

RESULTS

From 2015 to 2016, a total of 39,563 cases of dengue fever, 9,478 cases of chikungunya fever and 5,148 cases

of zika virus infections were recorded in Maranhao State. After excluding cases with no information on the patients' municipality of residence 37,726 probable cases of dengue fever, 9,445 cases of chikungunya fever and 5,125 cases of zika virus infections were analyzed.

The highest number of cases reported was in 2016, with 27,702 cases of dengue, 9,267 cases of chikungunya fever and 5,125 cases of zika virus infections. During this period, the following 16 municipalities did not report any cases of the three diseases: Afonso Cunha, Altamira do Maranhao, Bacurituba, Benedito Leite, Boa Vista do Gurupi, Buriti, Cajapio, Fernando Falcao, Igarape Grande, Lago do Junco, Luis Domingues, Maraja do Sena, Olinda Nova do Maranhao, Paulo Ramos, Sao Felix de Balsas, and Sao Francisco do Maranhao.

The global Moran index showed a statistically significant positive spatial autocorrelation for the incidence rates of dengue fever ($I=0.10$; $p=0.009$) and zika virus infections ($I=0.07$; $p=0.03$) and for the incidence rate of the three diseases ($I=0.12$; $p=0.006$). The global Moran index did not show a significant spatial autocorrelation for the chikungunya fever incidence rate. Positive and weak spatial correlations were found between dengue incidence rates and population density ($I=0.31$; $p<0.001$), as well as a negative spatial

correlation between dengue incidence rates and PIUHS for basic care coverage ($I=-0.08$; $p=0.01$) (Table 1).

Moreover, positive and weak spatial correlations were identified between chikungunya fever incidence rates and the population density ($I=0.06$; $p=0.03$) and the MHDH ($I=0.10$; $p=0.002$), as well as negative spatial correlations were found between chikungunya fever incidence rates and the Gini index ($I=-0.014$; $p\leq 0.001$), and chikungunya fever incidence rates and the PIUHS for basic care coverage ($I=-0.18$; $p\leq 0.001$). Positive and weak spatial correlations were also observed between zika virus infections incidence rates and the population density ($I=0.13$; $p=0.005$) and zika virus infections incidence rates and the MHDH ($I=0.12$; $p<0.001$) (Table 1).

Conjointly, negative spatial correlations were established between zika virus infections incidence rates and the Gini index ($I=-0.11$; $p<0.001$), and the PIUHS for basic care coverage ($I=-0.05$; $p=0.03$). The incidence rates of the three diseases showed a positive and weak correlation with the population density ($I=0.34$; $p<0.001$), and negative spatial correlations with the PIUHS for basic care coverage ($I=-0.12$; $p=0.002$). The BII did not present a significant spatial correlation with the incidence rates of any of the three arboviruses (Table 1).

Table 1 - Univariate analysis of the incidence rates of dengue fever, chikungunya fever, and zika virus infections and bivariate analysis between the incidence rates and the population density, Gini Index, Municipal Human Development Index, Performance Index of Unified Health System as well as the Building Infestation Index. Maranhao, 2015-2016.

Univariate Analysis								
	Dengue incidence rate		Chikungunya incidence rate		Zika incidence rate		Incidence rate of dengue, chikungunya, and Zika	
	Global Moran Index	P value	Global Moran Index	P value	Global Moran Index	P value	Global Moran Index	P value
	0.10	0.009	0.04	0.07	0.07	0.03	0.12	0.006
Bivariate Analysis								
	Dengue incidence rate		Chikungunya incidence rate		Zika incidence rate		Incidence rate of dengue, chikungunya, and Zika	
Variables	Global Moran Index	P value	Global Moran Index	P value	Global Moran Index	P value	Global Moran Index	P value
Population density	0.31	$p<0.001$	0.06	0.03	0.13	0.005	0.34	$p<0.001$
Gini Index	0.04	0.07	-0.014	$p<0.001$	-0.11	$p<0.001$	-0.01	0.33
Municipal Human Development Index	0.01	0.33	0.10	0.002	0.12	$p<0.001$	0.04	0.06
Performance Index of the Unified Health System								
Basic care coverage	-0.08	0.01	-0.18	$p<0.001$	-0.05	0.03	-0.12	0.002
Hospitalizations sensitive to basic care	0.02	0.22	0.04	0.07	0.04	0.05	0.03	0.10
Building Infestation Index (2016)								
April to May		0.35	-0.06	0.27	0.01	0.42	0.05	0.06
July to August		0.46	0.06	0.23	0.01	0.41	0.01	0.11
October to November		0.14	-0.02	0.43	-0.03	0.38	0.03	0.15

The local Moran index identified cores of clusters of municipalities with high incidence rates of dengue fever in the Western, Southern and Center regions; of chikungunya fever in the West, South and North regions; and of zika virus infections in the Western and North regions of Maranhão State (Figure 1).

According to the local Moran index, the cores of a cluster of municipalities with both, high dengue fever incidence rates and high population density were identified in the Center and West, being the most representative in the South of the State, as well as cores of a cluster of municipalities with low dengue fever incidence rates and low PIUHS for basic care coverage, in Center-West the State (Figure 2).

There were cores of a cluster of municipalities with high chikungunya fever incidence rates and high population density in the North; high values of MHDl in the West, Center and North (Figure 2); and high values of GINI in the Center and South (Figure 3). The study has also found the cores of a cluster of municipalities with low chikungunya fever incidence rates and low values of GINI in the Center and West and the low PIUHS for basic care coverage most representative in the Center-West of the State (Figure 3).

The study identified the cores of a cluster of municipalities of high zika virus infections incidence rates and high population density in the North; high values of MHDl in the West, Center and North (Figure 3); and high values of GINI in the North of the State (Figure 4). Furthermore, there were the cores of a cluster of municipalities with low zika virus infections incidence rates and low values of MHDl most representative in the Center (Figure 3); low values of GINI in the West and the low PIUHS for basic care coverage in the Center-West (Figure 4).

The cores of a cluster of municipalities with high incidence rates of the three arboviruses and high population density were found in the West, Center and South (Figure 4), as well as cores of a cluster of municipalities with low incidence rates of the three arboviruses and low PIUHS for basic care coverage most representative in the Center-West of the State (Figure 4).

DISCUSSION

The distribution of probable cases of dengue fever and zika virus infections in Maranhão showed a significant

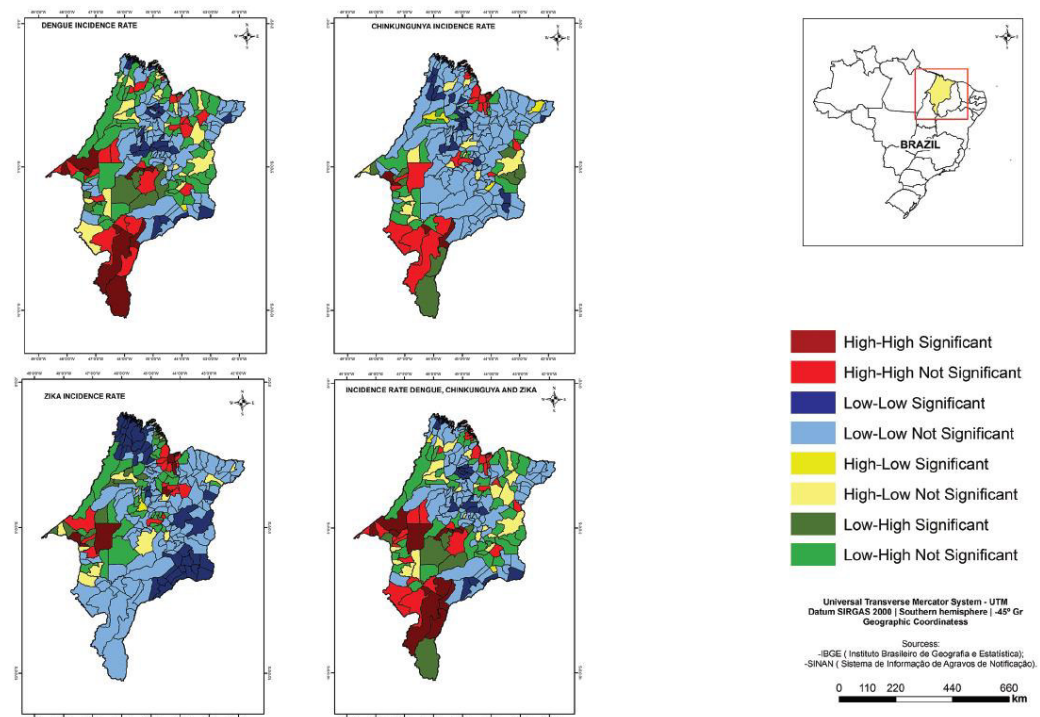


Figure 1 - Lisa Cluster Map incidence rates of dengue fever, chikungunya fever and zika virus infections and incidence rates of dengue, chikungunya, and zika. Maranhão, 2015-2016.

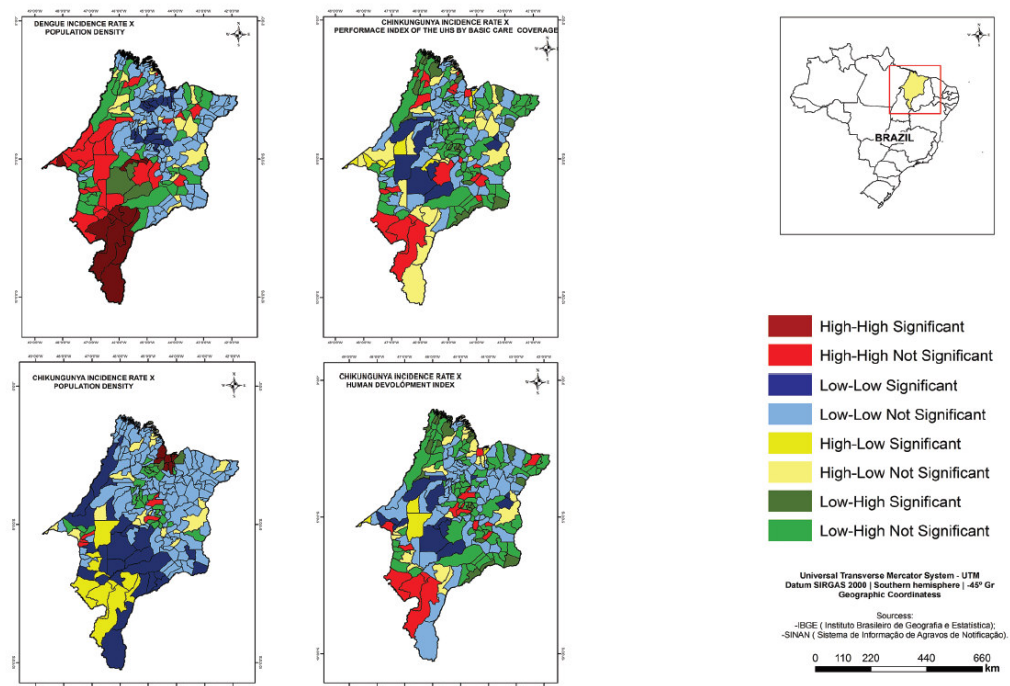


Figure 2 - Lisa Cluster Map of the spatial correlations between the dengue fever incidence rate and the population density, as well as Performance Index of Unified Health System by basic care coverage between the chikungunya fever incidence rate, the population density and Municipal Human Development Index. Maranhão, 2015-2016.

spatial pattern, primarily for dengue fever, which had a predominance of high incidence clusters in the West and Center-South, and for Zika virus infections in the West and North of the State.

The clusters of chikungunya fever and Zika virus infections were concentrated within similar mesoregions, especially in North Maranhão, more specifically in Maranhão's Island. The emergence of these diseases occurred concomitantly in the country, with high incidence rates, predominantly in the Northeast region¹⁷. In the city of Merida, in Mexico, Bisanzio *et al.*¹⁸ found the existence of a spatio-temporal coherence for the distribution of dengue fever, chikungunya fever and Zika virus infections.

Regarding the possible explanatory factors for the distribution of dengue fever, chikungunya fever and Zika virus infections, the population density proved relevant in the spatial analysis. According to Scandar *et al.*¹⁹, the population density is considered a fundamental factor for the high incidence rates of dengue fever, as more populated environments favor the vector proliferation due to ideal conditions for its reproduction, as well to the higher number of individuals susceptible to new infections.

In studies conducted in Espírito Santo²⁰, Rio de Janeiro²¹ and in two cities in Mexico²², the population density contributed positively to dengue fever's incidence rate. However, for Teixeira and Medronho²³, not necessarily all areas of high population density are associated with higher incidence rates of dengue fever, as other factors related to socio-demographic and environmental aspects might better account for it. Barbosa and Silva⁷ and Machado *et al.*²⁴ found a low spatial correlation between population density and the incidence rate of dengue fever.

The Gini index presented a negative spatial correlation with the incidence rates of chikungunya fever and Zika virus infections making it possible to observe an increase in the incidence of these diseases in areas with better Gini index values. Dengue fever did not present a significant correlation with the Gini index. Although dengue is related to low socio-economic levels²⁵, other studies point to disagreements between socioeconomic indicators and dengue fever incidence rates^{24,26}.

Municipalities' clusters with better IDHM values in regions with high incidence rate of chikungunya fever and Zika virus infections were found. Municipalities with the

Spatial analysis of probable cases of dengue fever, chikungunya fever and zika virus infections in Maranhao State, Brazil

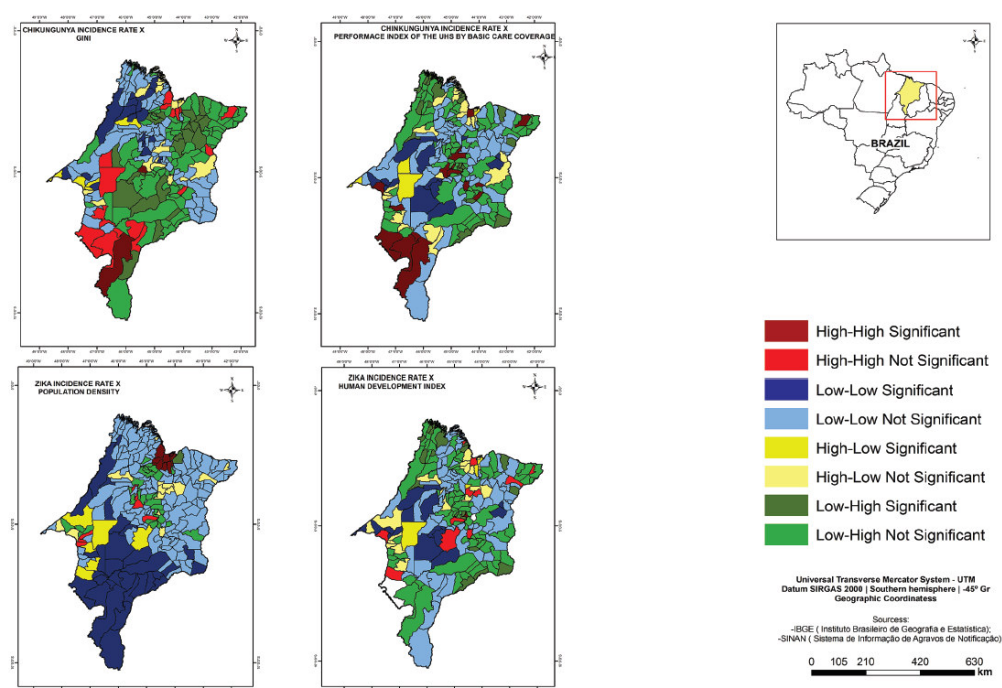


Figure 3 - Lisa Cluster Map of the spatial correlations between the chikungunya fever incidence rate, Gini Index and Performance Index of Unified Health System by basic care coverage between the zika virus infections incidence rate, the population density and Municipal Human Development Index. Maranhao, 2015-2016.

highest IDHM values are probably more populated, present with a higher development level, better infrastructure and a greater access to health services, all of these contributing to the higher rate of reported cases of these diseases.

PIUHS to basic care coverage was significant for dengue fever, chikungunya fever and zika virus infections. Clusters of cities with low incidence of these diseases and low PIUHS for basic care coverage were recognized in the same region (Midwest mesoregion of the State). This indicates a likely lower performance of basic care translated into lower report rates of these diseases.

Another point to be considered is the possibility of underreporting in municipalities with fewer reported cases and in those where there were no records during the study period. The underreporting of dengue cases was significant in many studies, contributing to the difficulty of understanding the real incidence rates in the analyzed areas²⁷⁻³⁰.

Conversely, the simultaneous circulation of the three arboviruses with similar symptoms and the low or no availability of confirmatory tests at the basic care level might have compromised the investigation of one disease

and heightened the others³¹. In this context, official data on the incidence rates of arboviruses tend to present a high uncertainty, reinforcing the difficulty of control initiatives and the allocation of therapeutic resources³¹.

A significant spatial correlation on the incidence rates of dengue fever, chikungunya fever, and zika virus infections with BII was not observed. Notably, only BII of the 54 municipalities that performed LIRAA in 2016 was analyzed, probably contributing to the non-identification of a correlation with BII performed in other cycles regarding the incidence rates of these diseases. LIRAA has become mandatory for all municipalities in the country since 2017³². Although some studies point that LIRAA produces more agile results, the indexes cannot be used to measure the risk dengue fever occurrence³³⁻³⁵.

Other limitations of the study are: the use of secondary data, which may present inconsistencies related to quantity, quality and processing of information, from the introduction of information in the notification instrument to the typing of data and the clinical similarities of dengue fever, chikungunya fever and zika virus infections, leading to errors in the notification of these arboviruses.

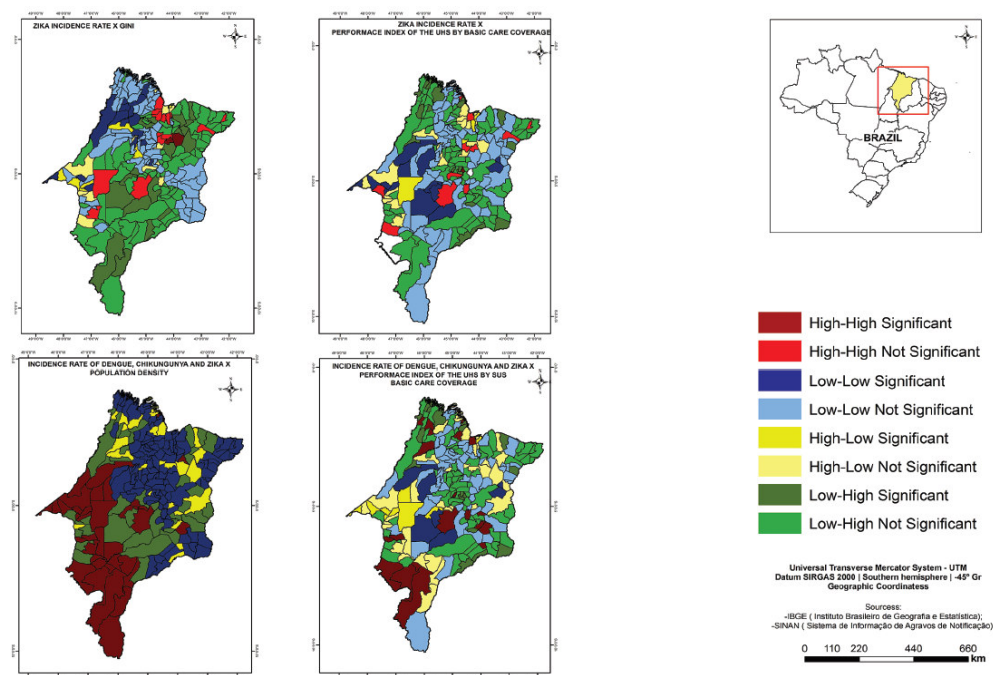


Figure 4 - Lisa Cluster Map of the spatial correlations between the Zika virus infections incidence rate, Gini Index and Performance Index of Unified Health System by basic care coverage between incidence rates of dengue, chikungunya, and Zika and the population density, as well as the Performance Index of Unified Health System by basic care coverage. Maranhao, 2015-2016.

An advantage of this study is the use of spatial analysis as a tool to help the understanding of the distribution of dengue fever, chikungunya fever, and Zika virus infections in Maranhao, identifying priority areas and factors that may be interfering with the incidence rates of diseases in the spatial scope.

Moreover, this analysis differs from purely statistical methods, as it captures the inequalities in geographical spaces when considering the spatial distribution of the event that is being studied⁷. Further studies could combine the magnitude and the intensity of variables used in this report and group the municipalities into clusters based on Gaussian (natural breaks) and Paretian (heads and tails) procedures, as proposed by Treviño³⁶.

ACKNOWLEDGMENTS

SSBC was the recipient of a doctorate research fellowship from the Research Scientific and Development Support Foundation of Maranhao (FAPEMA) and ASA was the recipient of a master research fellowship from the Coordination of Improvement of Higher Level Personnel

(CAPES). We thank the FAPEMA for the support program to article publication.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that there is no conflict of interest.

FINANCIAL SUPPORT

The National Council for Scientific and Technological Development funded this research.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

SSBC: participated in the research and article design, performed the data collection from the National System of Notifiable Diseases (SINAN) at the Sao Luis Municipal Health Secretariat (SEMUS) and participated in all phases until the final writing of the article. MRFCB: contributed to the research and article design, guided all phases of the research, and participated in all phases until the final writing of the article. JAJ: contributed to the design of

the article and participated in all phases until the final writing of the article. ZMRR: contributed to the design and writing of the article. RCSQ: contributed to the design and writing of the article. ASA: performed data collection from the SINAN and contributed to the writing of the article. APBC: performed the data collection of the SINAN and contributed to the writing of the article. PSS: performed the data collection of SINAN and contributed to the writing of the article. EDAP: contributed to the writing of the article. MSS: contributed to the writing of the article. FRVC: contributed to the writing of the article. AVDS: contributed to data analysis. MNLM: contributed to the writing of the article. JOAJ: contributed to the writing of the article. VVV: contributed to the interpretation of the data, and the final editing of the article. AMS: contributed to the article design, the interpretation of the data, and the final editing of the article. AAMS: contributed to the article design and participated in all stages until the final writing of the article. All authors approved the final version of the manuscript.

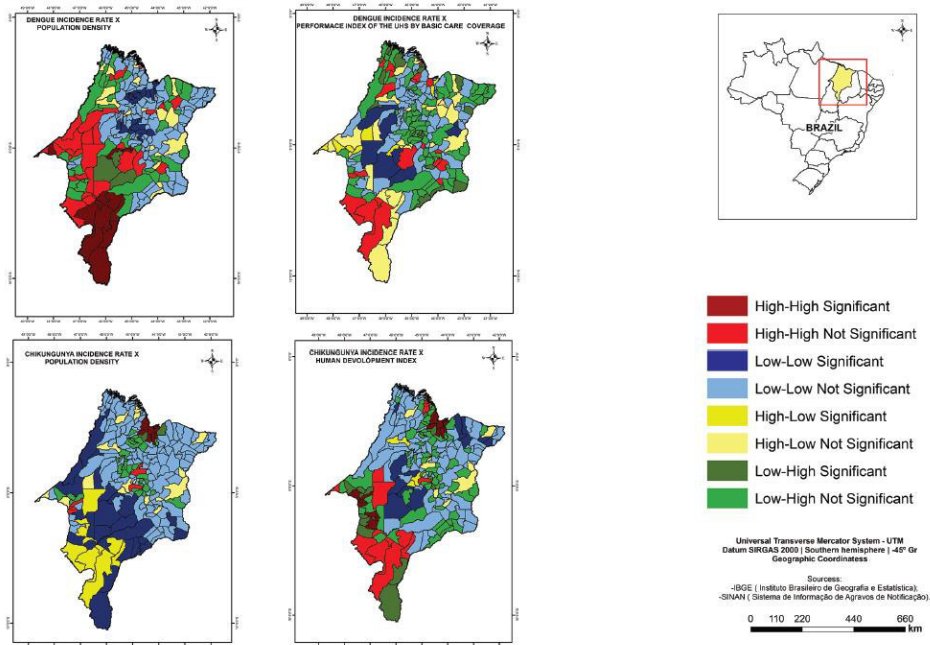
REFERENCES

- Coelho GE. Epidemiologia das arboviroses: avaliação dos métodos de controle realizados pelo Ministério da Saúde - visão de saúde pública. In: Sociedade Brasileira de Dengue/Arboviroses. Arboviroses de importância para saúde humana. São Paulo: Limay; 2015. p.15-18.
- Donalísio MR, Freitas AR, Zuben AP. Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. *Rev Saude Publica*. 2017;51:30.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2017. *Bol Epidemiol*. 2018;49:1-13.
- Braga IA, Valle D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. *Epidemiol Serv Saude*. 2007;16:113-8.
- Teixeira MG, Siqueira Jr JB, Ferreira GL, Bricks L, Joint G. Epidemiological trends of dengue disease in Brazil (2000–2010): a systematic literature search and analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2520.
- Rodrigues M, Bonfim C, Portugal JL, Frias PG, Gurgel IG, Costa TR, et al. Análise espacial da mortalidade infantil e adequação das informações vitais: uma proposta para definição de áreas prioritárias. *Cienc Saude Coletiva*. 2014;19:2047-54.
- Barbosa IR, Silva LP. Influência dos determinantes sociais e ambientais na distribuição espacial da dengue no município de Natal-RN. *Rev Cienc Plural*. 2015;1:62-75.
- Albuquerque C, Martins M. Indicadores de desempenho no Sistema Único de Saúde: uma avaliação dos avanços e lacunas. *Saude Debate*. 2017;41 N Esp:118-37.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Conheça cidades e estados do Brasil. [cited 2018 Sept 18]. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/>
- 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.
- Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Atlas do desenvolvimento humano no Brasil. [cited 2018 Sept 18]. Available from: <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/home/>
- Uchimura LY, Felisberto E, Fusaro ER, Ferreira MP, Viana AL. Avaliação de desempenho das regiões de saúde no Brasil. *Rev Bras Saude Mater Infant*. 2017;17 Supl 1:S259-70.
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. Índice de Desempenho do Sistema Único de Saúde. [cited 2017 Oct 12]. Available from: <http://idsus.saude.gov.br/>
- Druck S, Carvalho MS, Câmara G, Monteiro AM, editores. Análise espacial de dados geográficos. Brasília: EMBRAPA; 2004.
- Medronho RA, Wernick GL. Análise de dados espaciais em saúde. In: Medronho RA, editor-chefe. *Epidemiologia*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2009. p.493-511.
- Marshall RJ. Mapping disease and mortality rates using empirical Bayes estimators. *J R Stat Soc Ser C Appl Stat*. 1991;40:283-94.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 32, 2016. *Bol Epidemiol*. 2016;47:1-13.
- Bisanzio D, Dzul-Manzanilla F, Gomez-Dantés H, Pavia-Ruz N, Hladish TJ, Lenhart A, et al. Spatio-temporal coherence of dengue, chikungunya and Zika outbreaks in Merida, Mexico. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:e0006298.
- Scandar SA, Vieira P, Cardoso Junior RP, Silva RA, Papa M, Sallum MA. Dengue em São José do Rio Preto, Estado de São Paulo, Brasil, 1990 a 2005: fatores entomológicos, ambientais e socioeconômicos. *Bol Epidemiol Paulista*. 2010;7:4-16.
- Honorato T, Lapa PP, Sales CM, Reis-Santos B, Tristão-Sá R, Bertolde AI, et al. Análise espacial do risco de dengue no Espírito Santo, Brasil, 2010: uso de modelagem completamente Bayesiana. *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17 Supl 2:150-9.
- Almeida AS, Medronho RA, Valencia LI. Spatial analysis of dengue and the socioeconomic context of the city of Rio de Janeiro (Southeastern Brazil). *Rev Saude Publica*. 2009;43:666-73.
- Reyes-Castro PA, Harris RB, Brown HE, Christopherson GL, Ernst KC. Spatio-temporal and neighborhood characteristics of two dengue outbreaks in two arid cities of Mexico. *Acta Trop*. 2017;167:174-82.

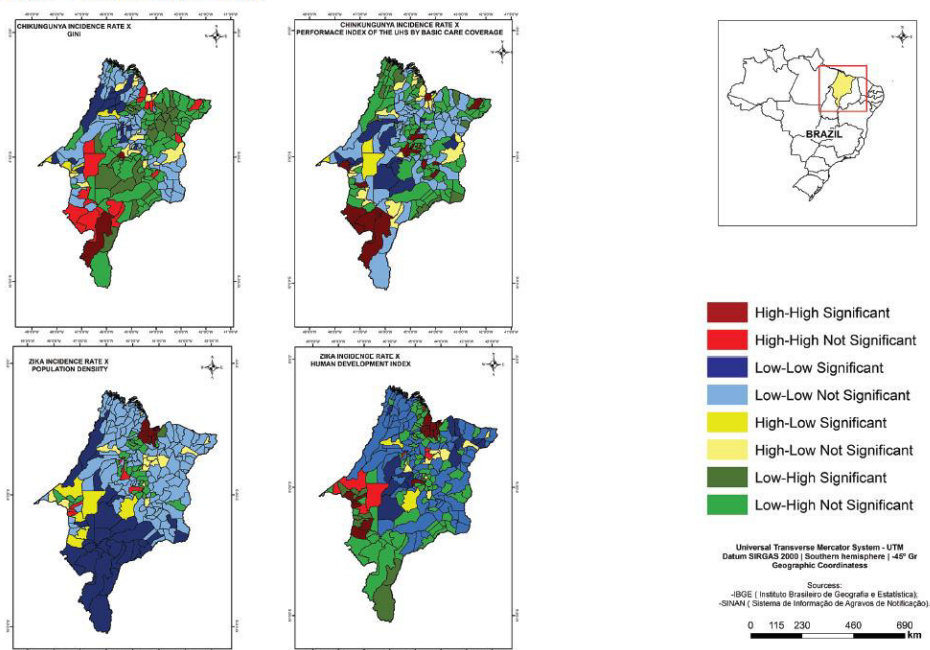
23. Teixeira TR, Medronho RA. Indicadores sócio-demográficos e a epidemia de dengue em 2002 no Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2008;24:2160-70.
24. Machado JP, Oliveira RM, Souza-Santos R. Análise espacial da ocorrência de dengue e condições de vida na cidade de Nova Iguaçu, Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2009;25:1025-34.
25. Khormi HM, Kumar L, Elzahrany RA. Modeling spatio-temporal risk changes in the incidence of dengue fever in Saudi Arabia: a geographical information system case study. *Geospat Health*. 2011;6:77-84.
26. Mondini A, Chiaravalloti Neto F. Variáveis socioeconômicas e a transmissão de dengue. *Rev Saude Publica*. 2007;41:923-30.
27. Roque AC, Santos PF, Medeiros ER. Perfil epidemiológico da dengue no município de Natal e região metropolitana no período de 2007 a 2012. *Rev Cienc Plural*. 2015;1:51-61.
28. Lucena LT, Aguiar LO, Bogoevich AC, Azevedo FS, Santos AC, Vale DB, et al. Dengue na Amazônia: aspectos epidemiológicos no Estado de Rondônia, Brasil, de 1999 a 2010. *Rev Pan-Amaz Saude*. 2011;2:19-25.
29. Oliveira FL, Dias MA. Situação epidemiológica da dengue, chikungunya e Zika no estado do RN: uma abordagem necessária. *Rev Humano Ser*. 2016;1:64-85.
30. Böhm AW, Costa CS, Neves RG, Flores TR, Nunes BP. Tendência da incidência de dengue no Brasil, 2002-2012. *Epidemiol Serv Saude*. 2016;25:725-33.
31. Avelino-Silva VI, Ramos JF. Arboviroses e políticas públicas no Brasil. *Rev Cien Saude*. 2017;7:1-2.
32. Bogaz C. Levantamento sobre infestação do mosquito passa a ser obrigatório. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. [cited 2017 Out 18]. Available from: <http://combateades.saude.gov.br/pt/noticias/904-levantamento-sobre-infestacao-do-mosquito-passa-a-ser-obrigatorio>
33. Honório NA, Codeço CT, Alves FC, Magalhães MA, Lourenço-de-Oliveira R. Temporal distribution of *Aedes aegypti* in different districts of Rio de Janeiro, Brazil, measured by two types of traps. *J Med Entomol*. 2009;46:1001-14.
34. Rizzi CB, Rizzi RL, Pramiu PV, Hoffmann E, Codeço CT. Considerações sobre a dengue e variáveis de importância à infestação por *Aedes aegypti*. *Hygeia*. 2017;13:24-40.
35. Rivas AV, Defante R, Delai RM, Rios JA, Britto AS, Leandro AS, et al. Building Infestation Index for *Aedes aegypti* and occurrence of dengue fever in the municipality of Foz do Iguaçu, Paraná, Brazil, from 2001 to 2016. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018;51:71-6.
36. Treviño JA. A. Mapa y jerarquía espacial de la pobreza en México: un nuevo procedimiento para identificar el patrón espacial de los problemas sociales. *Trimestre Econ*. 2016;83:679-723.

ERRATUM

Page 6, Figure 2 must be replaced by:



Page 7, Figure 3 must be replaced by:



Rev Inst Med Trop São Paulo. 2018;60:e62err
<http://dx.doi.org/10.1590/S1678-9946201860062err>

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/HU/UFMA**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE ESPACIAL E TEMPORAL DOS CASOS DE DENGUE, FEBRE CHIKUNGUNYA E ZIKA VÍRUS NO ESTADO DO MARANHÃO, BRASIL

Pesquisador: Maria dos Remedios Freitas

Carvalho Branco **Área Temática:**

Versão: 2

CAAE: 60952916.9.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA **Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

DADOS DO

PARECER

Número do

Parecer:

1.872.055

Apresentação do Projeto:

As arboviroses apresentam uma importância considerável em saúde pública, estão associadas frequentemente com surtos e epidemias, gerando impactos econômicos e sociais em muitos países (COELHO, 2015). Vários fatores têm contribuído para a emergência e disseminação das arboviroses, como dengue, CHIKV e ZIKV, dentre eles a distribuição global dos vetores potenciais dessas doenças: o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus*, que exige maiores esforços da vigilância e controle (AZEVEDO et al., 2015; GALATI et al., 2015). No Brasil a situação epidemiológica dessas arboviroses representa uma relevante preocupação no cenário da saúde pública. A dengue permanece caracterizada pelo aumento dos casos graves e de óbitos. Somando-se à essa situação, surgem novos desafios pela circulação de CHIKV e ZIKV, com sintomas similares aos da dengue. Essas arboviroses são caracterizadas como doenças febris, inespecíficas, de diagnóstico clínico, em um primeiro momento, difícil de ser

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UFMA

Maranhão, São Luís



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/HU/UFMA**



Página 01 de

ZIKV. Nesse mesmo período foram notificados sete óbitos, sendo seis por dengue e um por ZIKV (BRASIL,

2016b). Este estudo objetiva realizar análise espacial e temporal dos casos de dengue, febre chikungunya (CHIKV), zika vírus (ZIKV) e dos índices de infestação do *Aedes aegypti* no estado do Maranhão, no período de 2015 a 2016. Trata-se de um estudo ecológico, de dados secundários dos casos

de dengue, CHIKV, ZIKV, microcefalia e alterações congênitas do sistema nervoso central (SNC) notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP), Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC). A população do estudo será constituída por casos autóctones dessas doenças, nos municípios do estado do Maranhão. Os dados serão obtidos da Secretaria Estadual de Saúde (SES), do SINAN, do RESP, do SIM, do SINASC e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). As variáveis estudadas serão: ocorrência dos casos, idade, sexo, raça, escolaridade, sinais e sintomas, Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM), coeficiente de incidência e infestação vetorial. Para a análise estatística será utilizado o STATA®. Para as variáveis quantitativas serão calculadas medidas de tendência central e de dispersão. Serão realizadas análises descritivas das características municipais: taxa de escolaridade, IDHM, população e infestação vetorial. Os coeficientes de incidência de dengue, CHIKV e ZIKV serão calculados para posterior análise da correlação com o IDHM. Para análise espacial, os municípios serão considerados como unidade básica. Na análise espacial e temporal serão gerados os mapas temáticos, utilizando-se softwares Qgis 2.14, ArcGis 10.4 e Terraview 4.2. Pretende-se mediante a utilização de geotecnologias ampliar o entendimento da dinâmica dessas doenças. Recursos proprio

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral:

Realizar análise espacial e temporal dos casos de dengue, CHIKV, ZIKV e dos índices de infestação do *Aedes aegypti* no estado do Maranhão, no período de 2015 a 2016.

Objetivo Especifico:

Descrever a distribuição espacial dos casos notificados de dengue, CHIKV, ZIKV e microcefalia e outras alterações congênitas do sistema nervoso central (SNC) por município;

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/HU/UFMA



Descrever os casos de dengue, CHIKV e ZIKV segundo as variáveis: sexo, raça, idade, escolaridade,

Página 02 de

sinais e sintomas e evolução;

Calcular os coeficientes de incidência de dengue, CHIKV, ZIKV por município, sexo e faixa etária;

Verificar a correlação do coeficiente de incidência de dengue, CHIKV, ZIKV e microcefalia e outras alterações congênitas do SNC com o IDHM;

Verificar a existência de correlação espacial dos coeficientes de incidência de dengue, CHIKV, ZIKV microcefalia e outras alterações congênitas do SNC por município;

Identificar dentre as variáveis demográficas, sociais e econômicas quais são os fatores explicativos da dependência espacial dos casos de dengue, CHIKV, ZIKV, microcefalia e outras alterações congênitas do SNC;

Analisar a estratificação de áreas prioritárias identificadas com base em método de análise de dados espaciais na distribuição dos casos de

dengue, CHIKV, ZIKV e microcefalia e outras alterações congênitas do SNC;

Descrever a distribuição espacial do índice de infestação de *Aedes aegypti* por município;

Descrever as variáveis das mães e antecedente de doença exantemática na gravidez; e das crianças com microcefalia e outras alterações congênitas do SNC.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos, segundo os pesquisadores os riscos será quebra de sigilo e para manter a confidencialidade dos dados, as fichas não serão identificadas pelo nome dos participantes.

Em relação aos benefícios, relatam que os resultados deste estudo Contribuição para ampliar o entendimento da dinâmica de transmissão de dengue, febre chikungunya e zika vírus, bem como indicar importantes ações no campo da vigilância em saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo apresenta documentos referentes aos “Termos de Apresentação Obrigatória”: Folha de rosto, Orçamento financeiro detalhado, Cronograma com etapas detalhada, e Projeto de Pesquisa Original

Página 05 de

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

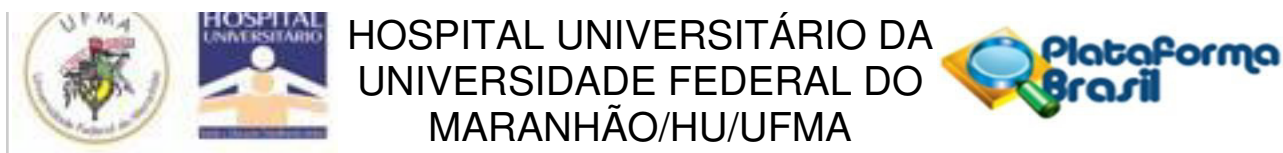
CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



Página 03 de

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O PROTOCOLO atende aos requisitos fundamentais da Resolução CNS/MS nº 466/12 e suas complementares, sendo considerado APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa–CEP-HUUFMA, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº.466/2012 e Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

Eventuais modificações ao protocolo devem ser inseridas à plataforma por meio de emendas de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_774524.pdf	08/12/2016 10:36:50		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Arboviroses_08122016.pdf	08/12/2016 10:36:17	Maria dos Remedios Freitas Carvalho Branco	Aceito
Outros	autorizacao.pdf	08/12/2016 10:31:27	Maria dos Remedios Freitas Carvalho Branco	Aceito
Outros	cartaresposta.pdf	08/12/2016 10:30:41	Maria dos Remedios Freitas Carvalho Branco	Aceito

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

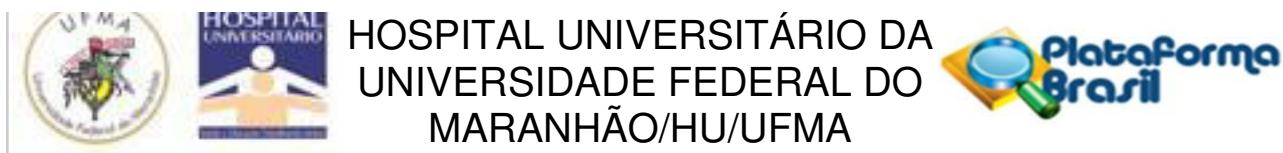
CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



Cronograma	Cronograma.docx	08/12/2016 10:29:39	Maria dos Remedios Freitas Carvalho Branco	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	06/10/2016 11:39:36	Maria dos Remedios Freitas Carvalho Branco	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	cartadeanuencia.pdf	06/10/2016 11:33:19	Maria dos Remedios Freitas Carvalho Branco	Aceito

Página 04 de

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	justificativaparadispendadoTCLE.pdf	06/10/2016 11:25:50	Maria dos Remedios Freitas Carvalho Branco	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaoutilizacaodedados.pdf	06/10/2016 11:25:00	Maria dos Remedios Freitas Carvalho Branco	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaoparapublicacaodedados.pdf	06/10/2016 11:24:20	Maria dos Remedios Freitas Carvalho Branco	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaoderesponsabilidadefinanceira.pdf	06/10/2016 11:23:45	Maria dos Remedios Freitas Carvalho Branco	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaodeanuencia.pdf	06/10/2016 11:22:59	Maria dos Remedios Freitas Carvalho Branco	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	14/08/2016 16:18:15	Maria dos Remedios Freitas Carvalho Branco	Aceito

Situação do Parecer:

Página 05 de

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227**Bairro:** CENTRO**CEP:** 65.020-070**UF:** MA**Município:** SAO LUIS**Telefone:** (98)2109-1250**E-mail:** cep@huufma.br



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/HU/UFMA



Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 16 de Dezembro de 2016

Assinado por:
Rita da Graça Carvalho Frazão Corrêa
(Coordenador)

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

CEP: 65.020-070

E-mail: cep@huufma.br

ANEXO B- – NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGO À REVISTA DO INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL DE SÃO PAULO

The **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo** (Journal of the São Paulo Institute of Tropical Medicine) is a journal devoted to research on different aspects of tropical infectious diseases. **The journal welcomes original work on all infectious diseases, provided that data and results are directly linked to human health.**

The journal publishes, besides original articles, review articles, case reports, brief communications, and letters to the editor. **The journal publishes manuscripts only in English.**

From 2016 on, the **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo** (Journal of the São Paulo Institute of Tropical Medicine) is published online only, maintaining the free access.

The manuscripts must be submitted only written in English, **so we strongly advise authors with English as a foreign language to have their manuscripts checked by a scientist with English as a first language or preferably by one of the suggested specialized companies:**

American	Journal	Experts:
http://www.journalexperts.com/		

Nature	Publishing	Group	Editing	Service:
https://languageediting.nature.com/				

authorserv:
<http://www.authorserv.com/>

Comprehensive	Language	Editing	and	Proofreading:
www.comprehensiveproof.com/index.htm				

The receipt of a manuscript with the English usage considered inappropriate can lead to the return of the paper to the authors even before the beginning of the review process.

In January 2016, the **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo** established a fee per published article. Beginning on January the 1st, 2016, all the submitted articles will be charged if they are accepted for publication.

These publication fees will supplement public funding from the *Universidade de São Paulo* and other grants from foundations of the State of *São Paulo*, as well as from federal supporting agencies. This additional support is essential to ensure quality, the increment of the journal's impact factor and number of citations, the maintenance of the electronic *manuscript* submission and review system, the review of the English style and of grammar issues.

The fees will be of US\$400 for original articles and reviews; and of US\$250 for case reports, technical reports, brief communications and letters to the editor, provided that the number of pages are in accordance with the type of article. Only for Brazilian citizens the fees will be of BRL 1,500.00 for original articles and reviews; and of BRL 1,000.00 for case reports, brief communications and letters to the editor. Once the manuscript has been approved, the corresponding author will receive the instructions for the payment of the publication fee.

The **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo** (Journal of the São Paulo Institute of Tropical Medicine) is a journal devoted to research on different aspects of tropical infectious diseases. **The journal welcomes original work on all infectious diseases, provided that data and results are directly linked to human health.**

The journal publishes, besides original articles, review articles, case reports, brief communications, and letters to the editor. **The journal publishes manuscripts only in English.**

From 2016 on, the **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo** (Journal of the São Paulo Institute of Tropical Medicine) is published online only, maintaining the free access.

The manuscripts must be submitted only written in English, **so we strongly advise authors with English as a foreign language to have their manuscripts checked by a scientist with English as a first language or preferably by one of the suggested specialized companies:**

American	Journal	Experts:
http://www.journalexperts.com/		

Nature	Publishing	Group	Editing	Service:
https://languageediting.nature.com/				

authorserv:
<http://www.authorserv.com/>

Comprehensive	Language	Editing	and	Proofreading:
www.comprehensiveproof.com/index.htm				

The receipt of a manuscript with the English usage considered inappropriate can lead to the return of the paper to the authors even before the beginning of the review process.

In January 2016, the **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo** established a fee per published article. Beginning on January the 1st, 2016, all the submitted articles will be charged if they are accepted for publication.

These publication fees will supplement public funding from the *Universidade de São Paulo* and other grants from foundations of the State of *São Paulo*, as well as from federal supporting agencies. This additional support is essential to ensure quality, the increment of the journal's impact factor and number of citations, the maintenance of the electronic *manuscript* submission and review system, the review of the English style and of grammar issues.

The fees will be of US\$400 for original articles and reviews; and of US\$250 for case reports, technical reports, brief communications and letters to the editor, provided that the number of pages are in accordance with the type of article. Only for Brazilian citizens the fees will be of BRL 1,500.00 for original articles and reviews; and of BRL 1,000.00 for case reports, brief communications and letters to the editor. Once the manuscript has been approved, the corresponding author will receive the instructions for the payment of the publication fee. Thereafter, the corresponding author will receive the proof of payment to be able to apply for funding agencies reimbursement.

All types of manuscripts should be sent to the Editor of the **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo** and they will be peer-reviewed by two or three reviewers of the Editorial Board and/or *ad hoc* reviewers.

The decision of acceptance for publication lies with the Editors and is mainly based on the recommendations of these reviewers.

A form stating the following items should be sent to the Editorial Office signed by the corresponding author: 1) The manuscript and all parts of it have not been submitted elsewhere; 2) There are no financial or other relationships of any of the authors of the manuscript that might lead to any conflict of interest; 3) The submitted manuscript has been read by all authors carefully. All authors agree that the manuscript represents their work. 4) Describe sources of funding that have supported the work. Please also describe the role of the study sponsor (s), if any, in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing of the paper; and decision to submit it for publication; 5) The corresponding author is indicated below and will be responsible for the communication with the other authors about revisions and final approval of the paper. The manuscripts will be received only by online submission at: <http://mc04.manuscriptcentral.com/rimtsp-scielo>

At the same site the authors can check the status of the submission any time. The electronic file will be used for editorial assessment and online refereeing, and the editorial decisions on the manuscript will be communicated to the corresponding author. **Only the corresponding author will be contacted and always by e-mail, so be sure to designate an author who checks frequently the e-mail account.**

Authors may suggest potential reviewers for their work provided that they give the e-mail address and affiliation of each scientist they have proposed. Please do not suggest scientists of the same affiliations of the authors.

Form and preparation of manuscripts

Types of articles:

Original Articles: The text must contain a maximum of 6,000 words including abstract and references. The body of the manuscript should be preceded by a nonstructured abstract (with no sub-headings), with a maximum of 500 words. Then, authors should proceed to sections of Introduction, Material and Methods (containing the research's ethical approval) Results, Discussion, Acknowledgments and References (limited to 40). Pages should be numbered consecutively in Arabic numerals. Tables and figures should be referred to in the text. Tables and figures should be numbered and contain a brief specific title. Figures such as drawings, photographs, photomicrographs or electron micrographs should be planned to suit the size of a single or double page column. Figures (graphs) should be submitted in TIF format, in high resolution (1,200 DPI). Other types of images, in black or white or in color art should have a minimum of 600 DPI.

Review Articles: Should be presented in the same format of original articles. **Review articles** are intended to investigators who are experts in a certain field and have made substantial

contributions to this specific area of knowledge. This type of manuscript should focus on the description of the state of art, highlighting the major breakthroughs regarding the subject. The number of references are limited to 60.

Brief Communications, Case Reports and Letters to the Editor: Should report new observations of critical medical importance. **Brief Communications** should follow the same format of original articles, not exceeding 2,500 words. Case Reports should focus on clinical and laboratory findings, summarizing the introduction, limiting discussion to the essential, calling attention to novelties regarding diagnosis, treatment, outcome of patients, not exceeding 2,000 words. Letters to the Editor should state, from the beginning, why the subject merits this type of publication, highlighting the innovative aspects attained by the research, not exceeding 1,500 words. In these three categories of manuscripts (**Brief Communications, Case Reports and Letters to the Editor**), **the number of references is limited to 20. Brief Communications and Letters to the Editor must not exceed 3 attachments, which may be figures (photographs, maps, graphics) and/ or tables.**

Acknowledgments: Should be brief, and should not include thanks to anonymous referees and editors, or effusive comments. Private or Governmental organizations that have provided financial support to the research should be mentioned, together with the grants or contribution numbers and period of validity.

Authors' Contributions: The *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* encourages authors to include a statement to specify the individual contributions of each co-author. This statement will be published under a separate subheading named "Authors' contributions", following the "Acknowledgments". As the *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* reviewers work blindly, the "authors' contributions" must not be included in the main text of the manuscript, but in the "title page". This statement will be included in the body of the text on the final version of the article.

References: The list of references, including only those actually mentioned in the text or tables, should be in **Vancouver format, listed in order of the citation on the text**, and numbered consecutively in Arabic numerals followed by a dot. **The citations on the text must be in superscript format, only the numbers without parentheses.**

Ex. has been widely applied in clinical practice¹²

Ex: according to the protocol used by Silva *et al.*²¹

References must be formatted be as follows:

- a) **Articles from journals:** Last names and initials (only the two first initials) of all authors (unless there are more than six, when only the first six should be given followed by *et al.*), full title of the article, title of the journal (title abbreviations by NLM can be found on <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>), the year of publication, the volume number, the first and last page numbers.
Ex.: Velho PE, Faria AV, Cintra ML, Souza EM, Moraes AM. *Larva migrans*: a case report and review. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2003;45:167-71.
Ex.: Costa E, Lopes AA, Sacramento E, Costa YA, Matos ED, Lopes MB, *et al.* Penicillin
- b) at the late stage of leptospirosis: a randomized controlled trial. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2003;45:141-5.

b) **Books:** Last names and initials of all authors, full title of the book, edition, place of publication, the publisher, and the year.
Ex.: Lewin JK. Genes and virus. 2nd ed. Boston: Jones and Bartlett; 2008.

c) **Chapter of book:** Last names and initials of all authors of the chapter, full title of the chapter, last names and initials of all authors of the book, full title of the book, edition, place of publication, the publisher, the year, the pages of the chapter.
Ex.: Ferreira HO. Doença de Chagas. In: Farhat CF, Carvalho ES, Carvalho LH, Succi RC, editores. Infectologia pediátrica. São Paulo: Atheneu; 1998. p. 531-7.

d) **Websites:** Name of the organization, full title of the document cited, place of publication (if available), the Publisher (if available), the year (if available), date of citing, URL of the precise document cited (not the organization URL)
Ex.: World Health Organization. Leprosy elimination. Geneva: WHO; 2014 [cited 2014 Dec 15]. Available from: http://www.who.int/lep/situation/new_cases/en/
Ex.: Brasil. Ministério da Saúde. Malária. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. [cited 2015 Nov 05]. Available from: <http://www.saude.gov.br/malaria>

e) **Thesis:** The *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* will not accept the citation of master of Science, PhD thesis, or similar work.

Ethical Guidelines:

Papers must state in the Material and Methods section that: 1) informed consent was obtained from all human adult participants and from parents or legal guardians of minors together with the approved consent of the Ethical Commission 2) a consent term was applied to study participants in the case of children over the age of seven and adolescents besides the consent obtained from parents or legal guardians of minors together with the approved consent of the Ethical Commission 3) the maintenance of experimental animals complies with the guidelines of the use of laboratory animals prevailing in the country.

Numbers:

Numbers that begin a sentence or those that are less than 10 should be spelled out using letters. Centuries and decades should be spelled out, e.g. the Eighties or nineteenth century. Laboratory parameters, time, temperature, length, area, mass, and volume should be expressed using digits.

Units:

The International Unit System must be used, with the exception of blood pressure values which are to be reported in mmHg. Please use the metric system for the expression of length, area, mass, and volume. Temperatures are to be given in degrees Celsius.

Devices and equipment:

The Materials and Methods section must include sufficient technical information to allow the experiments to be repeated. The sources of all media (i.e., name and location of manufacturer) or components of a new formulation must be provided.

When centrifugation conditions are mentioned, give enough information to enable another investigator to repeat the procedure: brand of the centrifuge (manufacturer), model of the equipment and modelo of the rotor, temperature, time at maximum speed, and centrifugal force (X g rather than revolutions per minute). For devices and other products, the specific brand or trade name, the manufacturer and their location (city, state, country) should be provided the first time the device or product is mentioned in the text, for example, "IBM SPSS Statistics version 21.0 was used (IBM Corp., Armonk, NY, USA)". Another example: QIAamp® DNA Mini Kit (QIAGEN Inc., Hilden, USA). Thereafter, the generic term (if appropriate) should be used.

Names and identification of drugs and other products:

Authors are asked to use the Recommended International Nonproprietary Name (rINN) for medicinal substances, unless the specific trade name of a drug is actually relevant to the discussion. Generic drug names should appear in lowercase letters in the text. If a specific proprietary drug needs to be identified, the brand name may appear only once in the manuscript in parentheses following the generic name the first time the drug is mentioned in the text.

The description of new methods should be complete and give sources of unusual chemicals, reagents, equipment, or microbial strains. When large numbers of microbial strains or mutants are used in a study, authors are asked to include tables identifying the immediate sources (i.e., sources from whom the strains were obtained) and properties of the strains, mutants, bacteriophages, and plasmids, etc.

Patient identification:

The informed consent is not needed if the patient cannot be identified from any material in a manuscript. In the absence of the informed consent, identifying details, such as patient initials, specific dates, specific geographic exposures, or other identifying features (including body features in figures), should be omitted, but this must not alter the scientific meaning.

Important information that is relevant to the scientific meaning should be stated so that the patient cannot be identified, e.g., by stating a season instead of a date, or a region instead of a city.

If a patient can be identified from the material in a manuscript, the informed consent is required. It can be obtained from the patient(s) or their parents/legal guardians in the case of minors.

For children of seven years old or more, beyond the informed consent of the parents/legal guardians, an informed assent of the child should be provided. The Informed consent requires that the patient has had the opportunity to see and approve the manuscript prior to submission. The written informed consent must state either that the patient has seen and approved the complete manuscript, or that the patient declines to do so.

The patient consent should be attached as an additional file at the time of the manuscript submission. A statement attesting the receipt and archiving of the written consent of the patient should be included in the published article.

Randomized Controlled Trials and Clinical Trials:

The **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo** supports the policy of Clinical Trials registration delivered by WHO and the International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE) recognizing the importance, in open access, of these initiatives for the registration and international knowledge of the information on clinical studies. Therefore, from 2007 on, only papers of clinical research dealing with these issues having an identification number provided by one of the clinical assays validated by established criteria from WHO and ICMJE will be accepted. The addresses can be found in the ICMJE site (<http://www.icmje.org>). **The trial registration number should be written at the end of the summary.**

Submission of manuscripts

The manuscripts will be received only by on-line submission at: <http://mc04.manuscriptcentral.com/rimtsp-scielo>, where the authors can check the status of the submission any time. The electronic file will be used for editorial assessment and online refereeing, and the editorial decisions on the manuscript will be communicated to the corresponding author by e-mail.