



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA

ANA BEATRIZ SOUZA MARTINS

DENGUE NO CEARÁ: 19 ANOS SOB PERSPECTIVA ESPACIAL E TEMPORAL

FORTALEZA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- M341d Martins, Ana Beatriz Souza.
DENGUE NO CEARÁ: 19 ANOS SOB PERSPECTIVA ESPACIAL E TEMPORAL / Ana Beatriz Souza Martins. – 2020.
121 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, 2020.
Orientação: Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar .
1. Dengue. 2. Análise espacial. 3. Distribuição temporal. I. Título.

CDD 610

ANA BEATRIZ SOUZA MARTINS

DENGUE NO CEARÁ: 19 ANOS SOB PERSPECTIVA ESPACIAL E TEMPORAL

Projeto apresentado ao Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará para defesa, como requisito à obtenção do título de Mestre em Saúde Pública Área de concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar (Orientador)
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti
Universidade Federal do Ceará – UFC

Profa. Dra. Caroline Mary Gurgel Dias Florêncio
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Victor Emanuel Pessoa Martins
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB)

À Deus, minha razão de existência e conquistas. O Dono de toda ciência e sabedoria. À Ele sempre o primeiro lugar em minha vida.

Aos meus pais, que sempre me ensinaram que o conhecimento seria algo nunca retirado de mim. Para eles sempre buscarei o meu melhor.

Ao meu amado esposo, por todo companheirismo, incentivo e apoio tecnológico. Por toda compreensão nas horas de ausência. Essa

realização é nossa.

AGRADECIMENTOS

Ao meu querido orientador Prof. Carlos Henrique, por toda sua paciência e consideração. Para mim, sempre será uma referência de docente e pesquisador.

Aos membros da banca, Prof. Dr. Luciano Pamplona, Prof. Dr. Victor Emanuel e Profa. Dra. Caroline Gurgel por todas as contribuições para aperfeiçoamento do estudo.

A todos os docentes, secretários e colegas de turma do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública. Foram anos de aprendizado e experiências graças a vocês.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa ofertada.

Aos meus colegas de grupo de pesquisa (GEDA) que sempre com muito carinho estão presentes para agregar conhecimento e melhorias em cada trabalho.

À minha grande amiga Margarete, por seu companheirismo e entusiasmo. Ao seu lado a corrida acadêmica foi mais leve.

Às queridas Belta e Vera pela companhia e experiências compartilhadas no Laboratório de Entomologia.

Ao Laboratório Eco-Bio-Social e colegas de pesquisa (Mônica, Kellyanne, Mayana, Claudina, Delano, Renata, Iza, Thayslane, Héliida e Prof. Andrea Caprara), que confiaram em mim e contribuíram para minha formação prática como Mestre. Foram intensos e grandes momentos de aprendizagem com os projetos COESA e IDRC.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dengue nas Américas (2010-2018)	23
Tabela 2	Número de casos de dengue nas Américas e no Brasil (2010-2019)	23
Tabela 3	Incidência de dengue (/100mil hab.), por região de 2014 a 2019.....	26
Tabela 4	Incidência de casos por ano, e o número de municípios que registraram casos no Ceará.....	44
Tabela 5	Agregados estatisticamente significantes de casos dengue, no Ceará, segundo análise puramente espacial, de 2001 a 2019.....	45
Tabela 6	Agregados estatisticamente significantes de casos dengue, no Ceará, segundo análise puramente espacial, de 2001 a 2007.....	46
Tabela 7	Agregados estatisticamente significantes de casos dengue, no Ceará, segundo análise puramente espacial, de 2008 a 2013.....	47
Tabela 8	Agregados estatisticamente significantes de casos dengue, no Ceará, segundo análise puramente espacial, de 2014 a 2019.....	48
Tabela 9	Agregados estatisticamente significantes de casos dengue, no Ceará, segundo análise espaço - temporal, de 2001 a 2019.....	50
Tabela 10	Agregados estatisticamente significantes de casos dengue, no Ceará, segundo análise espaço - temporal, de 2001 a 2007.....	52
Tabela 11	Agregados estatisticamente significantes de casos dengue, no Ceará, segundo análise espaço - temporal, de 2008 a 2013.....	53
Tabela 12	Agregados estatisticamente significantes de casos dengue, no Ceará, segundo análise espaço - temporal, de 2014 a 2019.....	54

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Partícula viral e composição dos DENV.....	12
Figura 2	Replicação do DENV em humanos.....	13
Figura 3	Forma adulta de <i>Aedes aegypti</i> e <i>Aedes albopictus</i>	14
Figura 4	Ciclo de vida do <i>Aedes</i> sp.....	16
Figura 5	Manifestações clínicas da dengue.....	18
Figura 6	Distribuição dos sorotipos de DENV nas Américas, 1990 – 2014.....	21
Figura 7	Número de casos de dengue (DF) e dengue hemorrágica (DHF), Região das Américas, 1980–2007.....	22
Figura 8	Linha do tempo de introdução dos sorotipos de dengue no Brasil.....	25
Figura 9	Mapa do estado do Ceará.....	34
Figura 10	Mapa climático do estado do Ceará.....	36
Figura 11	Exemplo hipotético da varredura espacial do método Scan spacial.....	39
Figura 12	Tendência temporal segmentada da incidência de dengue no Ceará no período de 2001 a 2019.....	43
Figura 13	Análise puramente espacial dos casos de dengue no Ceará, 2001 a 2019.....	49
Figura 14	Análise espaço temporal dos casos de dengue no Ceará, 2001 a 2019.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DENV	Dengue vírus
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IDH-M	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
OMS	Organização Mundial de Saúde
AA	Aminoácidos
GBS	Síndrome de Guillain-Barré
SE	Semana epidemiológica
FHD	Febre hemorrágica da dengue
APC	Varição percentual anual
AAPC	Média de variação percentual anual
HAB	Habitantes

RESUMO

O Nordeste sempre foi uma das regiões com elevados coeficientes de incidência de dengue e epidemias. No Ceará, a dengue possui uma série histórica com mais de 30 anos. O objetivo deste estudo foi identificar o padrão de distribuição temporal e espacial da dengue durante os últimos 19 anos. Foi realizado um estudo ecológico exploratório de múltiplos grupos, temporal e misto. A análise de tendência temporal foi feita pelo programa *Joinpoint Regression* versão 4.0.4. As demais análises foram feitas em quatro blocos de anos: 2001 a 2019; 2001 a 2007; 2008 a 2013; 2014 a 2019. As análises puramente espacial e espaço-temporal foram feitas pelo programa SatScan versão 9.6. Foram identificados clusters com baixo e alto risco relativo. Foram elaborados mapas temáticos com o software ArcMap. Clusters com apenas um município foram excluídos dos mapas temáticos. De 2001 a 2019 foram confirmados 539.653 casos em todo o estado. A variação percentual anual média revelou uma redução significativa dos casos ao longo do tempo (AAPC=-9,5; IC95%=-18,3 a -0,3). De 2001 a 2004, houve um decréscimo no coeficiente de incidência, porém não significativo (APC=-20,9; IC95%:-65,1 a 44,8). De 2005 a 2015 a tendência crescente também não foi significante (APC=7,9; IC95%:-6,0 a 98,9). De 2016 a 2019 houve uma redução significativa da incidência (APC=-48,8; IC95%:-83,0 a -6,1). Na distribuição puramente temporal, de 2001 a 2019 foram identificados 9 clusters, sendo 2 de alto risco relativo, um ao sul (RR=2,41) e outro ao leste (RR= 1,64) ; de 2001 a 2007, 10 clusters, 3 de alto risco relativo, um ao sul (RR= 3,12), um ao oeste (RR= 2,62), e outro ao noroeste (RR= 1,84); 2008 a 2013, 9 clusters, 1 de alto risco relativo ao oeste do Ceará (RR= 2,02) ; 2014 a 2019, 10 clusters, 4 de alto risco relativo: um ao sul (RR= 3,85), um ao oeste (RR= 3,13) e dois ao leste (RR= 2,80; RR= 2,43). Na distribuição espaço temporal, de 2001 a 2019 foram identificados 7 clusters, 3 sendo de alto risco relativo, um ao sul (RR=12,91), um ao leste (RR= 8,40), outro ao oeste (RR= 5,12); de 2001 a 2007, 10 clusters, onde 4 foram de alto risco, dois ao sul (RR= 14,38; RR= 5,14), um ao oeste (RR=4,72), outro ao noroeste (RR= 3,57); de 2008 a 2013, 5 clusters, 1 de alto risco relativo na região oeste (RR= 3,40); de 2014 a 2019, 8 clusters, onde 5 foram de alto risco relativo: um ao leste (RR= 9,24), um ao oeste (RR= 7,57), um na região central (RR= 7,22), um ao sul (RR= 3,81), outro ao sudeste (RR= 2,95). No Ceará, a dengue apresentou uma redução no coeficiente de incidência. Durante os anos epidêmicos as regiões sul, leste e oeste foram as que mais apresentaram clusters com áreas de alto risco para infecção por dengue. Mesmo em anos de epidemia alguns municípios das regiões norte, noroeste, central e centro-sul foram áreas de baixo risco relativo para dengue. A introdução do vírus em uma área com baixo risco relativo poderá ocasionar surtos explosivos, logo, isso as torna áreas de grande susceptibilidade para epidemias de dengue.

Palavras-chave: Dengue; análise espacial; distribuição temporal.

ABSTRACT

The Northeast has always been one of the regions with high coefficients of dengue incidence and epidemics. In Ceará, dengue has a historical series with more than 30 years. The objective of this study was to identify the pattern of temporal and spatial distribution of dengue during the past 19 years. An exploratory ecological study of multiple groups, temporal and mixed, was carried out. The time trend analysis was performed using the Joinpoint Regression version 4.0.4. The other analyzes were carried out in four blocks of years: 2001 to 2019; 2001 to 2007; 2008 to 2013; 2014 to 2019. Purely spatial and spatio temporal analyzes were performed using the SatScan program version 9.6. Clusters with low and high relative risk were identified. Thematic maps were prepared using the ArcMap software. Clusters with only one city were excluded from the thematic maps. From 2001 to 2019, 539. 653 cases were confirmed across the state. The average annual percentage change revealed a significant reduction in cases over time (AAPC = -9.5; 95% CI = - 18.3 to -0.3). From 2001 to 2004, there was a decrease in the incidence rate, although not significant (APC = -20.9; 95% CI: - 65.1 to 44.8). From 2005 to 2015 the upward trend was also not significant (APC = 7.9; 95% CI: - 6.0 to 98.9). From 2016 to 2019 there was a significant reduction in incidence (APC = -48.8; 95% CI: - 83.0 to -6.1). In the purely temporal distribution, from 2001 to 2019, 9 clusters were identified, 2 of them with high relative risk, one to the south (RR = 2.41) and one to the east (RR = 1.64); from 2001 to 2007, 10 clusters, 3 of high risk, one to the south (RR = 3.12), one to the west (RR = 2.62), and one to the northwest (RR = 1.84); 2008 to 2013, 9 clusters, 1 of high risk in western Ceará (RR = 2.02); 2014 to 2019, 10 clusters, 4 high risk: one to the south (RR = 3.85), one to the west (RR = 3.13) and two to the east (RR = 2.80; RR = 2.43) . In the spatio temporal distribution, from 2001 to 2019, 7 clusters were identified, 3 being of high risk, one to the south (RR = 12.91), one to the east (RR = 8.40), one to the west (RR = 5, 12); from 2001 to 2007, 10 clusters, 4 were of high risk, two to the south (RR = 14.38; RR = 5.14), one to the west (RR = 4.72), one to the northwest (RR = 3 , 57); from 2008 to 2013, 5 clusters, 1 of high risk in the western region (RR = 3.40); from 2014 to 2019, 8 clusters, where 5 were of high risk: one in the east (RR = 9.24), one in the west (RR = 7.57), one in the central region (RR = 7.22), one to the south (RR = 3.81), one to the southeast (RR = 2.95). In Ceará, dengue presented a reduction in the incidence coefficient. During the epidemic years, the southern, eastern and western regions were the ones that most presented clusters with areas of high risk for dengue infection. Even in years of epidemic, some cities in the north, northwest, central and central-south regions were areas of low relative risk for dengue. The introduction of the virus in an area with low relative risk may cause explosive outbreaks, therefore, this makes them areas of great susceptibility to dengue epidemics.

Keywords: Dengue; spatial analysis; temporal distribution.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 Aspectos gerais da epidemiologia da dengue.....	12
1.2 Histórico e epidemiologia da dengue no mundo	20
1.3 Dengue no Brasil e Ceará: o desembarque que resultou em epidemias	24
1.4 Determinantes da dengue	28
1.5 Dengue e sua distribuição espacial	29
1.6 Dengue e a análise temporal.....	30
1.7 Justificativa	31
2 OBJETIVOS	33
2.1 Objetivo geral.....	33
2.2 Objetivos específicos	33
3. MÉTODOS	34
3.1 Tipo de estudo	34
3.2 Local de estudo	34
3.4 Variáveis	37
3.3 Fonte de dados	37
3.4 Análise de dados e processamento	37
3.4.1 Análise de tendência temporal	37
3.4.2 Análise de varredura puramente espacial (<i>Spatial Scan Analysis</i>).....	38
3.4.3 Análise espaço-temporal	40
3.5 Aspectos éticos.....	41
4.RESULTADOS	42
4.1 Análise de tendência temporal	42
4.2 Caracterização da distribuição puramente espacial dos casos de dengue.....	44
4.2.1 Horizonte temporal: 2001 a 2019.....	44
4.2.2 Primeiro período: 2001 a 2007	45
4.2.2 Segundo período: 2008 a 2013	46
4.2.2 Terceiro Período: 2014 a 2019.....	47
4.3 Caracterização da distribuição espaço temporal dos casos de dengue.....	50
4.3.1 Horizonte temporal: 2001 a 2019.....	50
4.3.2 Primeiro período de análise: 2001 a 2007.....	51

4.3.3 Segundo período de análise: 2008 a 2013.....	52
4.3.3 Terceiro período de análise: 2014 a 2019	53
5. DISCUSSÃO	56
6. LIMITAÇÕES.....	66
7. CONCLUSÃO	67
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	68
9. APÊNDICES.....	80
9.1 Municípios ordenados por agregado, segundo análise puramente espacial, de 2001 a 2019	80
9.2 Municípios ordenados por agregado, segundo análise puramente espacial, de 2001 a 2007	85
9.3 Municípios ordenados por agregado, segundo análise puramente espacial, de 2008 a 2013	89
9.4 Municípios ordenados por agregado, segundo análise puramente espacial, de 2014 a 2019.....	94
9.5 Municípios ordenados por agregado, segundo análise espaço-temporal, de 2001 a 2019	99
9.6 Municípios ordenados por agregado, segundo análise espaço-temporal, de 2001 a 2007	104
9.7 Municípios ordenados por agregado, segundo análise espaço-temporal, de 2008 a 2013	109
9.8 Municípios ordenados por agregado, segundo análise espaço-temporal, de 2014 a 2019	114
10 ANEXOS.....	119
10.1 Municípios de notificação com sorotipos isolados, em 2014	119
10.2 Municípios de notificação com sorotipos isolados, em 2015	120
10.3 Municípios de notificação com sorotipos isolados, em 2016	121
10.4 Municípios de notificação com sorotipos isolados, em 2017	121

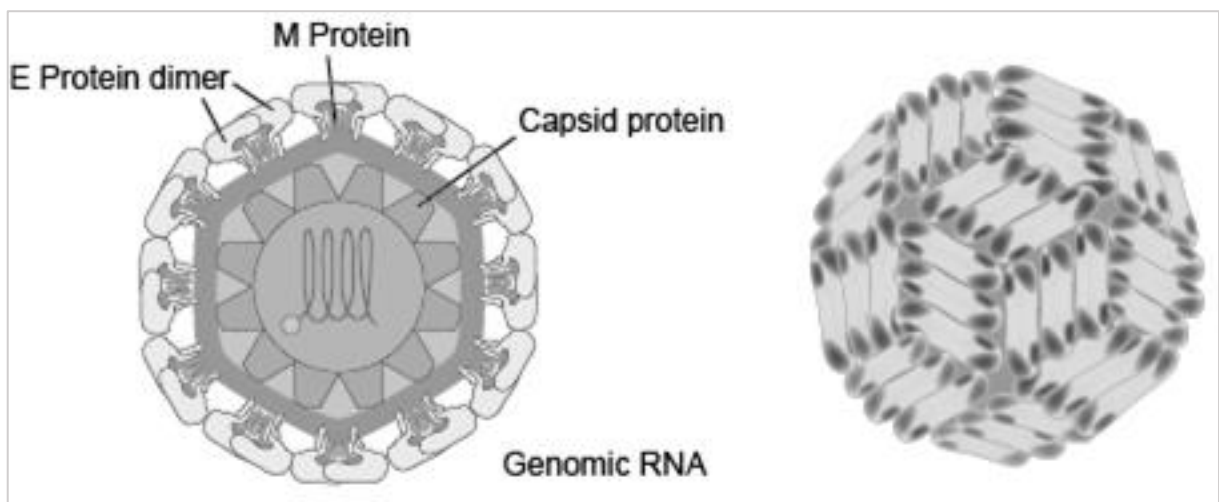
1. INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos gerais da epidemiologia da dengue

A dengue é uma doença infecciosa, cujo agente etiológico é o vírus Dengue (DENV). Um arbovírus da família Flaviviridae, do gênero *Flavivirus*, que compreende antigenicamente quatro sorotipos distintos: DENV-I, DENV-II, DENV-III e DENV-IV (WHO,2009). A infecção por um desses sorotipos confere imunidade permanente para ele mesmo e acredita-se que uma proteção de 1 a 3 anos contra um sorotipo diferente (REICH et al., 2013; RIZZI et al., 2017; WEAVER; VASILAKIS, 2009).

A estrutura do vírus é caracterizada por uma superfície aproximadamente lisa, com um diâmetro de 50 Å e um denso núcleo circundado por uma bicamada lipídica. O genoma é composto por cerca de 10.700 nucleotídeos e existem três proteínas importantes para sua estrutura: a proteína do capsídeo (proteína C), composta por 100 AA; a proteína da membrana (proteína M), formada por 75 AA; e a proteína do envelope (proteína E), constituída por 495 AA (Figura 1) (KUHN et al., 2002).

Figura 1: Partícula viral e composição dos DENV



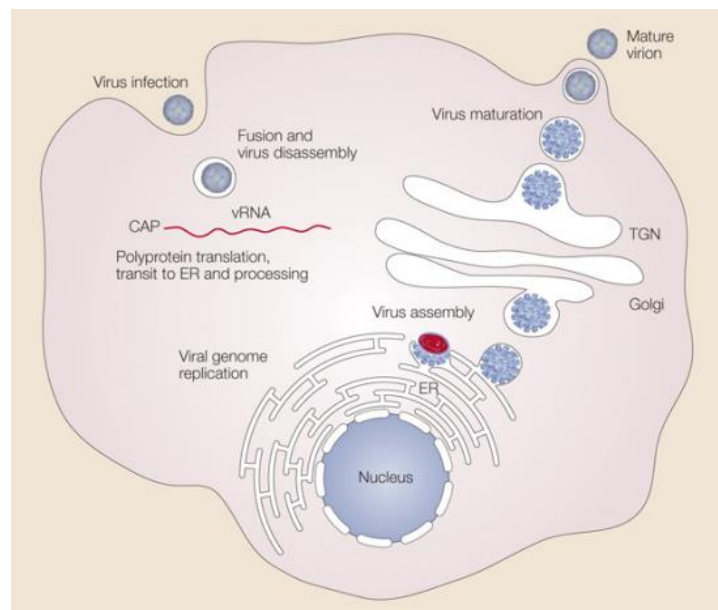
Fonte: Creative Diagnostics, 2018

Assim como outros arbovírus, o DENV possui seu código genético em forma de RNA de cadeia simples, refletindo em uma elevada plasticidade genética, atributo fundamental para completar os ciclos de transmissão que envolvem a replicação nos mosquitos e nos hospedeiros vertebrados (WEAVER; VASILAKIS, 2009).

A replicação do vírus em humanos inicia quando as proteínas do envelope viral (proteína E) interagem com receptores das células-alvos e, por meio de endocitose, entram na célula em forma de endossomo. Em seguida o vírus se funde à membrana do endossomo e o RNA viral é liberado no citoplasma da célula hospedeira, dando início a replicação. Utilizando os ribossomos do retículo endoplasmático rugoso, o vírus traduz o seu RNA, produzindo uma poliproteína com aproximadamente 3.400 AA que é clivada em três proteínas estruturais (C, M e E), e outras sete não estruturais (CRUZ-OLIVEIRA et al., 2015; RODENHUIS-ZYBERT et al., 2010).

O RNA viral recém-sintetizado é empacotado pelas proteínas C formando o nucleocapsídeo. Em seguida o nucleocapsídeo é levado ao lúmen do retículo endoplasmático e cercado pelas proteínas M e E produzindo o envelope viral e a membrana externa. Em seguida, os vírus imaturos passam pelo complexo de Golgi onde são convertidos em sua forma infecciosa e liberados para infectar outras células (RODENHUIS-ZYBERT et al., 2010) (Figura 2).

Figura 2: Replicação do DENV em humanos



Fonte: Kuhn & Rossmann (2005)

O principal vetor da dengue no Brasil é o mosquito *Aedes aegypti*, entretanto o mosquito *Aedes albopictus* também atuar como vetor (BANCROFT, 1906 apud TEIXEIRA; BARRETO, 1996; IBANEZ-BERNAL, 1997 apud TEIXEIRA; BARRETO, 1999). Ambas as espécies são insetos dípteros da família Culicidae, pertencente à subfamília Culicinae. Em sua forma adulta,

o *Aedes aegypti* apresenta coloração escura ou praticamente negra, com listras brancas distribuídas pelo corpo, pernas e artícuos tarsais; clipeo com dois tufos de escamas branco-prateadas e escudo também adornado com escamas branco-prateadas que formam um desenho em forma de lira (Figura 3a). O *Aedes albopictus*, possui morfologia semelhante ao *Aedes aegypti*, entretanto em sua forma adulta, o escudo possui apenas uma listra formada por escamas branco-prateadas (Figura 3b) (CONSOLI, OLIVEIRA; 1994).

Figura 3: Forma adulta de *Aedes aegypti* (A) e *Aedes albopictus* (B).

A



Aedes aegypti

Fonte: James Gathany

B



Aedes albopictus

Fonte: Susan Ellis

Espécies do gênero *Aedes*, assim como outros culicídeos, são insetos holometábolos, seu ciclo de vida compreende quatro estágios: ovo, larva (subdividida em quatro estádios: L1, L2, L3 e L4), pupa e adulto (CONSOLI, OLIVEIRA; 1994). Mosquitos da tribo Aedini, quando adultos, se alimentam de néctar e soluções açucaradas, no entanto, após a cópula as fêmeas precisam de sangue como fonte de proteínas necessárias para a maturação dos ovos. A oviposição ocorre normalmente entre dois a três dias após o repasto (CONSOLI, OLIVEIRA; 1994; CDC, 2017).

Para realizar a oviposição a fêmea procura criadouros que contenham água parada. Primeiramente, tinha-se o conhecimento de que as formas aquáticas de *Aedes aegypti* se desenvolviam exclusivamente em recipientes artificiais como pneus, latas, vasos de plantas, caixas de água e cisternas descobertas, pois esses servem de depósito para água doce, parada e com pouca concentração de matéria orgânica. Entretanto, adaptando-se às condições criadas

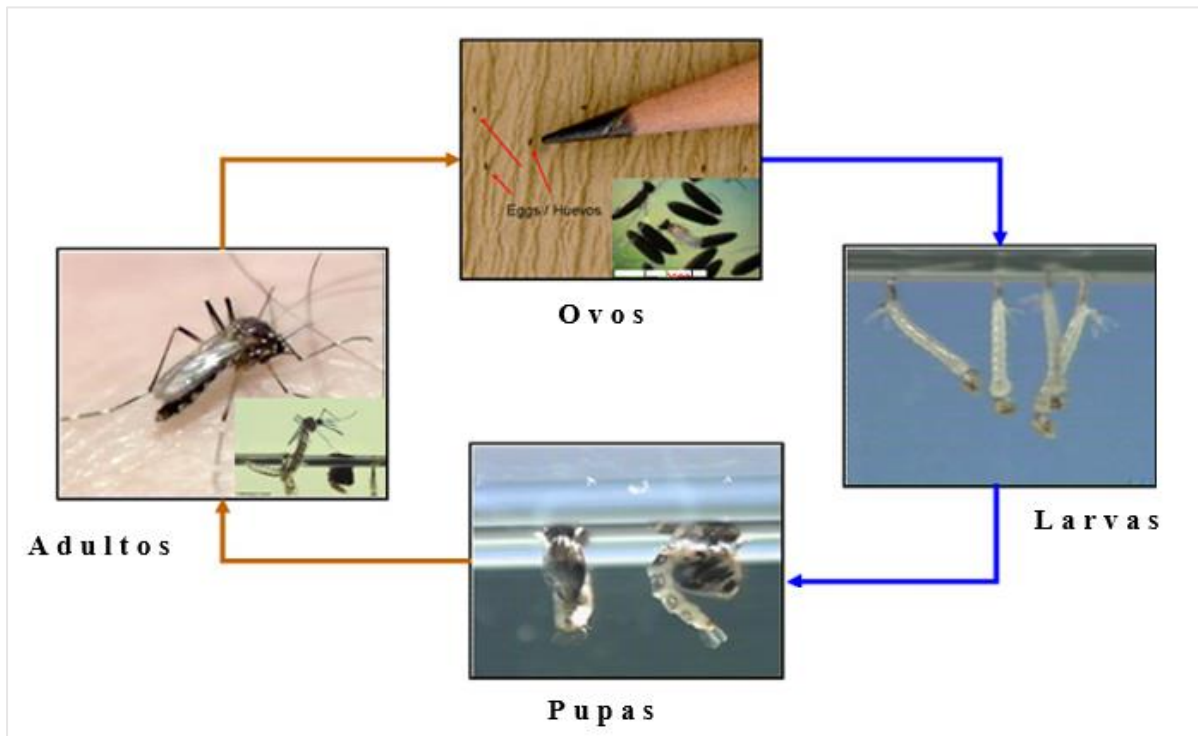
pelo homem, sabe-se que é possível encontrar larvas até mesmo em fossas rudimentares (CONSOLI, OLIVEIRA; 1994; GIL et al., 2015).

Da mesma forma acreditava-se que o *Aedes albopictus* possuía comportamento mais silvestre, frequentemente depositando seus ovos em criadouros naturais, como os internódios de bambu e cavidades em árvores. Entretanto há relatos de larvas dessa espécie em depósitos artificiais e, devido ao seu caráter eclético na escolha dos criadouros, observa-se uma adaptação significativa da espécie ao ambiente urbano (CONSOLI, OLIVEIRA, 1994; MARTINS et al., 2010).

Ao encontrar um criadouro, a fêmea põe seus ovos nas paredes laterais do reservatório, acima da linha da água, e pouco tempo após o contato com a água, os ovos eclodem dando origem às larvas. Neste estágio a espécie é bastante ativa e nos quatro estádios se alimentam de microrganismos e detritos orgânicos presentes na água, ganhando energia para o estágio seguinte. A passagem de um estágio para o seguinte ocorre pelo processo de ecdise, onde ocorre o desprendimento do exoesqueleto (CDC,2017).

Ao chegar à fase de pupa a espécie não se alimenta, apenas respira na superfície da água, passando grande parte do tempo de forma imóvel. Em média após dois dias em fase pupal há a eclosão do mosquito adulto (Figura 4). Todo o ciclo de vida pode durar de sete a dez dias, dependendo dos nutrientes disponíveis e da temperatura do ambiente, podendo variar para mais ou menos dias (CDC,2017).

Figura 4: Ciclo de vida do *Aedes* sp.



Fonte: CDC, 2017 (Adaptado)

A forma mais comum do mosquito ser infectado com o DENV é através do repasto sanguíneo, entretanto, sabe-se que também é possível haver transmissão vertical, que ocorre quando uma fêmea infectada transmite o vírus para sua prole via transovariana (MARTINS et al., 2012; SERUFO et al., 1993).

Após a fêmea picar um ser humano infectado, o DENV começa a se replicar no intestino médio do mosquito. Em seguida se espalha por meio da hemolinfa para outros órgãos, até infectar a glândula salivar. O mosquito leva de 8 a 12 dias para se tornar infectante, tempo correspondente ao período de incubação extrínseco (SIM et al., 2012).

O modo mais viável para reduzir a incidência não só da dengue, mas também de outras arboviroses, está no controle do vetor. Para isso, basicamente as formas de controle são divididas em três categorias: químico, biológico e mecânico. O controle químico, foi a primeira forma de combate ao mosquito utilizada na saúde pública, e consiste na aplicação de produtos químicos para adultos (adulticidas), e para larvas (larvicidas) (VALLE et al., 2015; ZARA et al., 2016).

Atualmente não é a medida mais recomendada, visto à possibilidade de selecionar linhagens de mosquitos cada vez mais resistentes aos produtos e da geração de impactos para o ambiente e para população humana (VALLE et al., 2015; ZARA et al., 2016).

Para o controle biológico utiliza-se predadores ou patógenos para reduzir a população vetorial, na maioria das vezes, na fase imatura. Entre os organismos empregados estão peixes, invertebrados aquáticos, ou microrganismos, como a bactéria *Bacillus thuringiensis israelensis* (BTI), que possui uma potente ação larvicida, bem como o uso de mosquitos dispersores de larvicidas (ABAD-FRANCH et al., 2015; ZARA et al., 2016).

O controle mecânico baseia-se em práticas propícias para a eliminação do vetor e seus criadouros, ou que reduzem o contato do mosquito com o homem. Atividades como drenagem de reservatórios, uso de telas em portas e janelas e vedação de depósitos de armazenamento de água, são consideradas controle mecânico (BRAGA; VALLE, 2007; BRASIL, 2009; ZARA et al., 2016).

Para agregar os métodos de controle, tem sido cada vez mais utilizada uma abordagem conhecida como eco-bio-social, que tem como principais eixos de execução a educação e a mobilização social, buscando extinguir o controle químico das ações de combate à dengue. Essa abordagem se utiliza dos profissionais de saúde, como agentes de endemias e agentes comunitários de saúde bem como de moradores voluntários de bairros afetados pela doença (GONÇALVES et al., 2015).

Se trata de uma abordagem desafiadora e bem-sucedida a longo prazo, mas requer um envolvimento da comunidade e de vários setores, como saneamento e limpeza, cultura, segurança pública e órgãos públicos. Oferece uma alternativa promissora para as medidas de controle de vetores (CAPRARA et al., 2015; GONÇALVES et al., 2015).

O homem é o único hospedeiro vertebrado susceptível a desenvolver as formas clínicas da dengue e pode apresentar desde infecções inaparentes até uma série de sintomas bem definidos (PUSTIGLIONE, 2016; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

Quando sintomática, a dengue é considerada uma doença sistêmica e dinâmica, e pode ser classificada em três fases clínicas. A primeira é a fase febril, cujas manifestações são: febre alta e repentina, cefaleia, dores musculares, mialgia, artralgia, fotofobia, dor retro orbitária, erupção e coceira na pele (Figura 4). Após essa fase, a maioria dos pacientes recupera-se com o auxílio do tratamento adequado (BRASIL, 2016; GUBLER, 2002; SAITO et al., 2017).

A segunda fase é a crítica, e pode estar presente em alguns sintomáticos. Esta é subdividida em dengue com sinais de alarme e dengue grave. A dengue com sinais de alarme pode ocorrer quando há um aumento da permeabilidade vascular, e provoca de fato sinais alarmantes como princípio de dengue grave. Sua evolução pode ocasionar em um choque por

extravasamento do plasma. Os principais sinais são: dor abdominal intensa, vômitos constantes, ascite e sangramento de mucosa (BRASIL, 2016).

A dengue grave pode se manifestar com o extravasamento do plasma, que ocasiona em choque hipovolêmico (perda de elevado volume de plasma), ou em hemorragias graves, ou ainda, na disfunção de vários órgãos como o coração, os pulmões, os rins, o fígado e até mesmo o sistema nervoso central. Essas manifestações podem levar o paciente ao óbito em até 48 horas (Figura 5) (BRASIL, 2016; SAITO et al., 2017).

Pacientes que sobrevivem à dengue com sinais de alarme, ou à dengue grave, chegam a fase de recuperação, havendo uma reabsorção gradativa de todo conteúdo plasmático perdido, resultando em uma sensível melhora clínica. Contudo, ainda se trata de uma fase delicada, passível de complicações relacionadas à hiper-hidratação ou mesmo à infecções bacterianas, que podem contribuir para o óbito (BRASIL, 2016).

Figura 5: Manifestações clínicas da dengue



A evolução para formas graves, ainda não é completamente esclarecida. Mas existem três principais teorias que buscam explicar essa ocorrência. São elas: Teoria de Rosen, Teoria de Halstead e Teoria integral da multicausalidade.

A teoria de Rosen (1977), associa a ocorrência de dengue grave à virulência da cepa infectante (BRASIL, 2009). Já a teoria defendida por Halstead, relaciona os casos de dengue grave às infecções sequenciais em um humano pelos diferentes sorotipos. A amplificação imunológica na infecção secundária provoca um aumento na viremia, estimulando a produção de mais citocinas e proteases que desencadeiam fatores preditores para o extravasamento de plasma (HALSTEAD, 1981; LUPI et al., 2007; BRASIL, 2009).

Já na teoria integral da multicausalidade é proposto que existem alguns fatores de riscos que promoveriam condições para os casos de dengue grave. Os fatores podem ser: idade, gestação, sexo, pré-existência de doenças crônicas, sorotipos circulantes e virulência das cepas, a sequência das infecções, entre outros (PANG, 1987; BRASIL, 2009).

Além dos sintomas clássicos relacionados à dengue grave, têm sido cada vez mais identificados casos que apresentam manifestações clínicas atípicas. Quando o vírus atinge diretamente o sistema nervoso central ou a infecção afeta os nervos periféricos, acaba resultando em manifestações neurológicas e/ou neuroimunológicas. Em recentes estudos a síndrome de Guillain-Barré (*Guillain-Barré Syndrom* - GBS) vem se mostrando fortemente associada à infecções causadas pelo DENV (FRAGOSO et al., 2016; SIMON et al., 2016).

A GBS é uma doença polirradiculoneuropática idiopática aguda desmielinizante, que é resultado de uma infiltração multifocal por células inflamatórias mononucleares na bainha de mielina ou da destruição da bainha de mielina mediada por anticorpos autoimunes e constitui a causa mais comum de paralisia aguda generalizada no mundo (PEÑAABRAHAM et al., 2015).

Segundo Fragoso (2016), a GBS é uma condição rara, com poucos casos descritos em literatura, mas que se trata de uma manifestação ainda muito subnotificada, até mesmo em áreas endêmicas à dengue. É uma condição considerada benigna, passível de tratamento com pulsos de imunoglobulina, com recuperação que pode levar de uma semana a um ano.

Os humanos sintomáticos são elementos fundamentais na continuidade do ciclo de transmissão dos vírus dengue, mas é sabido que a disseminação da dengue pode ser impulsionada principalmente por pessoas assintomáticas ou clinicamente inaparentes (BHATT et al., 2013; DUONG et al., 2015). Segundo Duong (2015), pacientes assintomáticos e pré-sintomáticos infectam mais mosquitos do que pacientes sintomáticos em qualquer nível de

viremia. Isso se dá devido à resposta imunológica humana, que ao estimular altos níveis de citosina durante a doença (o que ocorre com os pacientes sintomáticos), acaba influenciando na redução da transmissibilidade do vírus para os mosquitos.

Com isso, se pressupõe que o mecanismo de transmissão do vírus do homem para o mosquito pode ser considerado como “silencioso”, pois ocorre majoritariamente antes do início dos sintomas (atingindo seu pico no segundo dia), ou na ausência de sinais clínicos, reduzindo a transmissibilidade com o passar dos dias ou com o aumento dos títulos de IgG e IgM (DUONG et al., 2015).

1.2 Histórico e epidemiologia da dengue no mundo

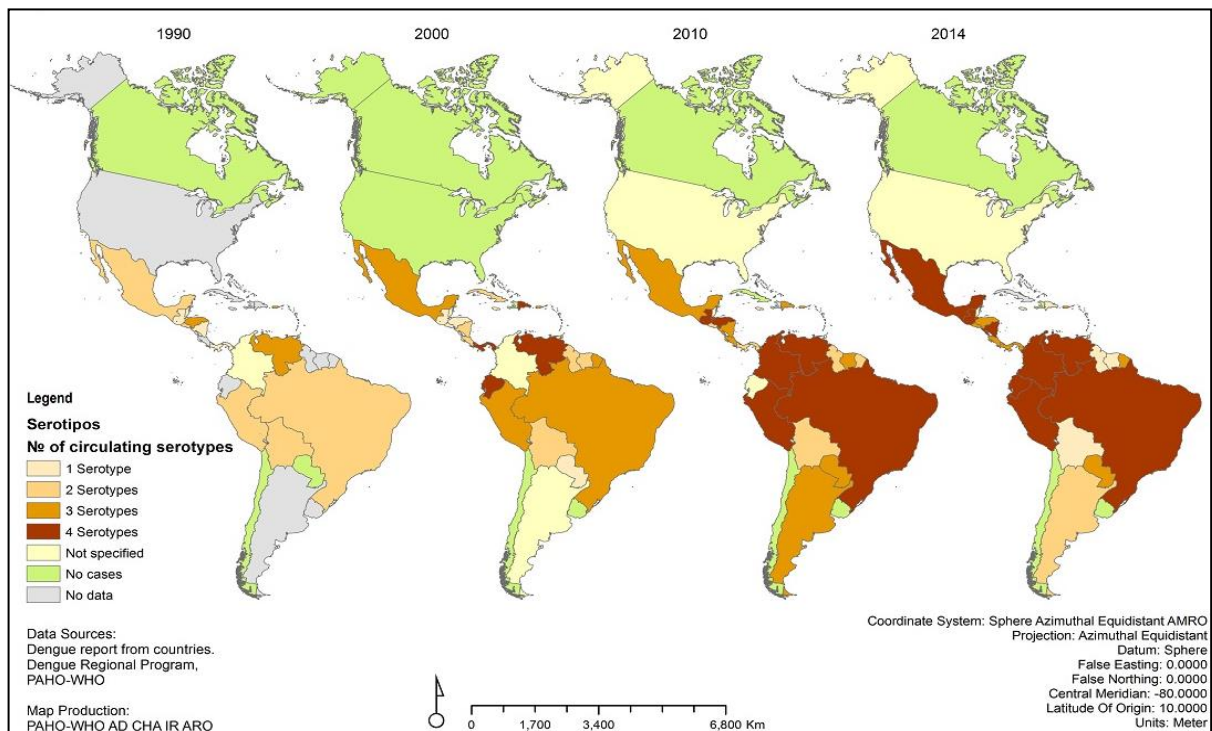
A dengue tem uma complexa e longa história de interação com o homem com início provavelmente no continente asiático ainda no século III. Na China há registros de uma doença com descrição clínica muito semelhante à dengue, e isso se repetiu nos séculos VII e X, durante as dinastias Tang e Sung, respectivamente. Já naquela época essa doença era associada com a presença de mosquitos e água e passou a ser conhecida como “veneno aquático” (WEAVER; VASILAKIS, 2009).

Após meio século, casos suspeitos de dengue foram relatados nas Antilhas Francesas e no Panamá, dando início à sua dispersão nas Américas (GUBLER, 1998). Os demais registros de doenças similares à dengue foram apontados em diversos lugares, sugerindo a possibilidade de uma pandemia. Essa rápida expansão da doença coincidiu com o aumento do comércio de exportação e importação, na época realizado por navios à vela durante o período das grandes navegações (WEAVER; VASILAKIS, 2009).

A transmissão do DENV acompanhou a propagação do seu principal mosquito vetor, o *Ae. aegypti*, e provavelmente foi acelerada pela urbanização desordenada e pela globalização (MESSINA et al., 2014). Devido à infestação do *Ae. aegypti* nas Américas e a ocorrência da febre amarela, houve um programa de erradicação do mosquito, que eliminou o mosquito de 23 países (DICK et al., 2012).

Por quase trinta anos houve um “silêncio epidemiológico” com poucos casos de dengue registrados. Entretanto, em 1970 o programa de controle foi interrompido, e uma nova onda de infestação teve seu início. Aproximadamente 20 anos depois, o mosquito já estava presente em quase toda extensão geográfica das Américas causando surtos e epidemias por diferentes sorotipos (DICK et al., 2012) (Figura 6).

Figura 6: Distribuição dos sorotipos de DENV nas Américas, 1990 - 2014



Fonte: Pan American Health Organization (2011)

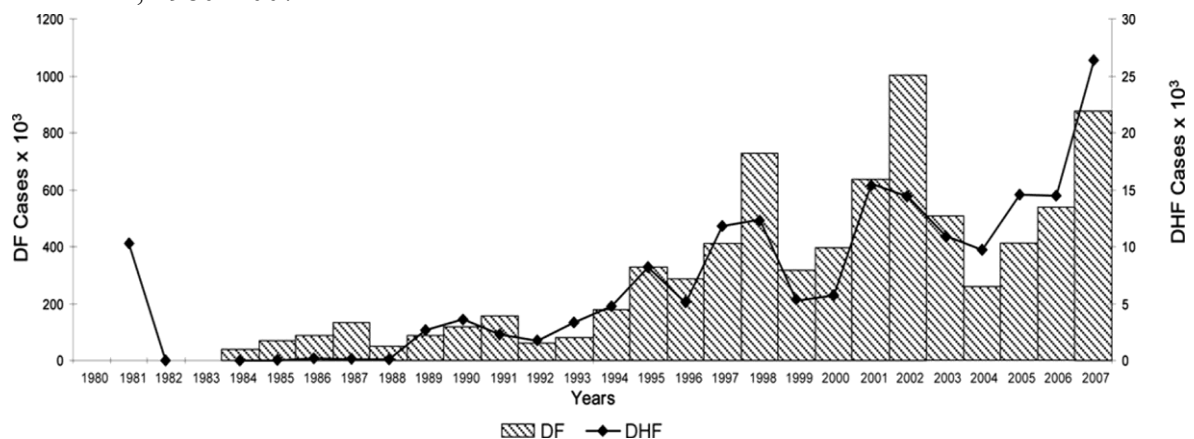
Possivelmente o crescimento exponencial da população urbana carente de recursos financeiros, na América Latina e no Caribe também pode ter contribuído com a hiperendemicidade do DENV nas Américas. Além da falta de vigilância entomológica, a urbanização descontrolada, o deficiente saneamento nos centros urbanos e a rápida expansão das viagens internacionais e domésticas favoreceram passivamente a dispersão do mosquito (MESSINA et al., 2014).

Segundo a OMS, mais de 125 países são endêmicos para dengue, e anualmente estima-se que ocorrem de 50 a 100 milhões de infecções, tendo dois quintos da população mundial vivendo em áreas de risco. De 1990 a 2015, foram registradas 262 epidemias em todo o mundo, todos ocorridos nas regiões tropicais e subtropicais. Entre os países com maior número de epidemias, encontram-se: Índia com 58, China com 38 e, em seguida, o Brasil com 24. A Europa foi o continente menos afetado por epidemias de dengue, tendo registrado apenas quatro na França, e duas em Portugal (GUO et al., 2017).

Anteriormente os países do Sudeste Asiático e da região do Pacífico Ocidental eram os mais acometidos. Contudo, há aproximadamente 40 anos, houve um aumento excessivo no

número de casos na região das Américas. Durante os anos 1980 foram registrados 1.033.417 casos, 2.725.405 nos anos 1990, e de 2000 a 2007, 4.759.007 casos (Figura 7). O aumento progressivo das notificações foi influenciado pelos casos diagnosticados como dengue grave, e um aumento da população susceptível aos sorotipos, ao passo que eles eram introduzidos em áreas novas (SAN MARTÍN et al., 2010).

Figura 7: Número de casos de dengue (DF) e dengue hemorrágica (DHF), Região das Américas, 1980–2007.



Fonte: SAN MARTÍN et al. (2010)

Entre os anos de 2010 e 2014 houve a maior expansão do DENV-4 para os países da América do Sul, como, Brasil, Paraguai e Argentina. Ocorreu também a expansão dos DENV-2 e DENV-3 para o sul dos Estados Unidos. Junto com a dispersão dos vírus registrou-se um aumento no número de casos no continente, mas uma constância proporcional nos óbitos por dengue (FOGAÇA; MENDONÇA, 2017). O biênio 2015 e 2016 recebem destaque pelo elevado número de casos, entretanto, corresponde ao período de expansão dos vírus Zika e Chikungunya. Devido à similaridade entre os sintomas dessas arboviroses, dificulta o diagnóstico clínico, influenciando diretamente nas notificações (PEREZ et al., 2019b) (Tabela 1).

Tabela 1: Dengue nas Américas (2010-2019)

ANO	Dengue e DHF	Óbitos
2010	1.648.403	1.188 (1,95%)
2011	1.073.051	758 (0,07%)
2012	1.164.245	807 (0,06%)
2013	2.384.359	1.403 (0,05%)
2014	1.184.840	683 (0,05%)
2015	2.415.693	1.355 (0,05%)
2016	2.174.827	915 (0,04%)
2017	580.640	317(0,05%)
2018	561.231	336(0,05%)
2019	3.140.872	1.535 (0,04%)

Fonte: PLISA (Plataforma de Información en Salud para las Américas)

Durante esse período o Brasil foi o país na região das Américas que registrou o maior número de casos, com a co-circulação dos quatro sorotipos (FOGAÇA; MENDONÇA, 2017). Em 2016, o Brasil contribuiu com a epidemia na América com mais de 1,5 milhão de casos, e 1.032 óbitos (Tabela 2). Embora os elevados números de notificações no país possam ser influenciados pelos casos correspondentes à zika e chikungunya, a dengue continua a ser a doença mais comum transmitida por mosquitos nas Américas (PEREZ et al., 2019b).

Tabela 2: Número de casos de dengue nas Américas e no Brasil (2010-2019)

ANO	Dengue e DHF	Casos no Brasil
2010	1.648.403	1.004.392 (60,3%)
2011	1.073.051	764.032 (69,8%)
2012	1.164.245	565.510 (50,45%)
2013	2.384.359	1.468.873 (61,5%)
2014	1.184.840	659.051 (72,5%)
2015	2.415.693	1.649.008 (68,26%)
2016	2.174.827	1.500.535 (69%)
2017	580.640	252.054 (43,40%)
2018	561.231	265.934 (47,38%)
2019	3.140.872	2.226.914 (70%)

Fonte: PLISA (Plataforma de Información en Salud para las Américas)

1.3 Dengue no Brasil e Ceará: o desembarque que resultou em epidemias

O histórico da dengue no Brasil começa em 1845, quando a primeira epidemia foi registrada no estado do Rio de Janeiro e, provavelmente se deu pela chegada de navios negreiros que trouxeram consigo pessoas infectadas com o vírus da dengue e da febre amarela, juntamente com o vetor. Outras epidemias foram notificadas durante os anos de 1851 a 1853 e 1916 a 1923, mas a primeira confirmada laboratorialmente ocorreu em Boa Vista, em 1981. Na ocasião, estima-se que ocorreram 12 mil casos, dos quais foram isolados os sorotipos DENV-1 e DENV-4 (FARES et al., 2015; TEIXEIRA; BARRETO, 1996).

Cinco anos depois a virose reapareceu em Nova Iguaçu (RJ) e, desde então, se disseminou para as demais cidades do estado do Rio de Janeiro. Na época realizou-se um inquérito soropidemiológico e foi registrado que mais de 1 milhão de pessoas foram infectadas pelo vírus. Ainda nessa época, houve a introdução do sorotipo DENV-2 e não só os municípios do estado do Rio de Janeiro foram atingidos pelos inúmeros casos, mas outros municípios distribuídos nas regiões Sudeste e Nordeste do Brasil (TEIXEIRA; BARRETO, 1996).

Municípios destas duas regiões construíram um cenário epidemiológico semelhante ao do Rio de Janeiro, tais como Alagoas, Ceará, Pernambuco, Bahia e Minas Gerais que somaram aproximadamente 43 mil casos confirmados (TEIXEIRA; BARRETO, 1996).

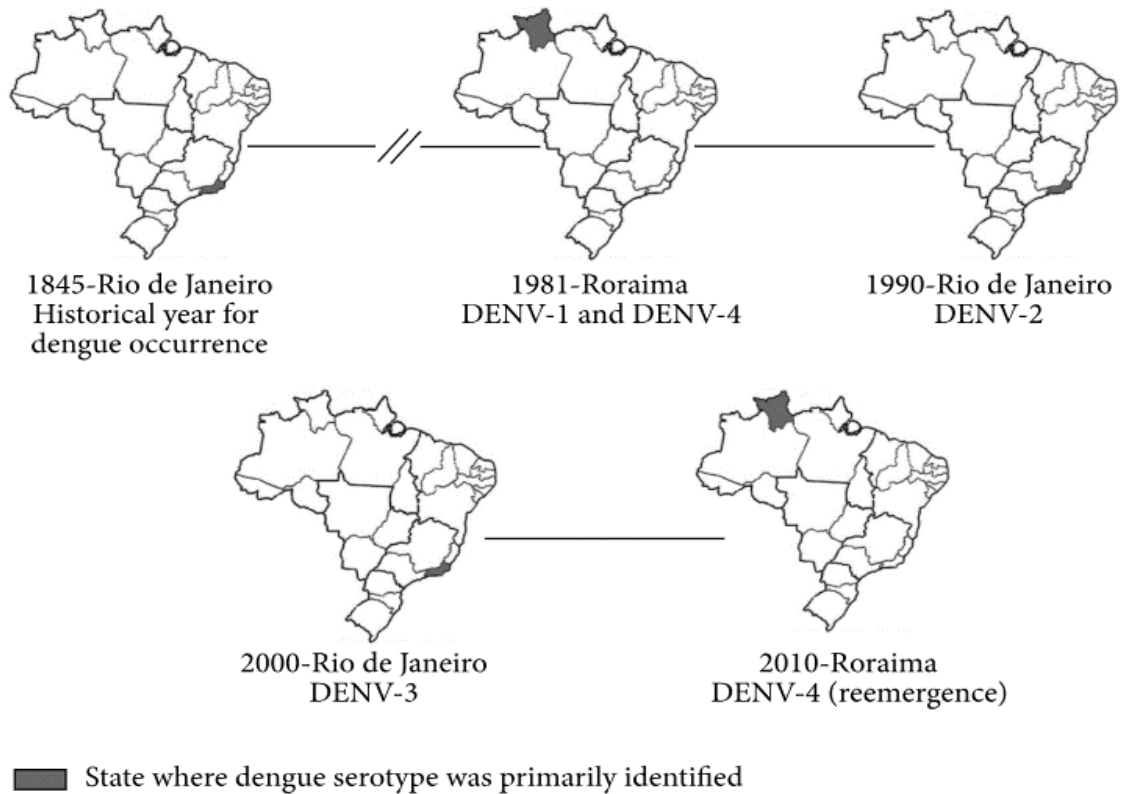
Após tais epidemias, a dengue se disseminou por todo país, e 80 anos depois do primeiro registro da doença no Brasil, ela já estava presente em mais de 50% dos municípios (TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999). No ano 2000, passou a circular o sorotipo DENV-3 no estado do Rio de Janeiro. Dois anos depois este vírus causou uma das maiores epidemias já registradas no Brasil, pontuando uma incidência de 696.472 casos/100 mil habitantes, com 288.245 casos notificados e mais de 90 óbitos (FARES et al., 2015).

O DENV-3 passou a ser o mais predominante no país após a sua introdução, ao mesmo tempo que os sorotipos DENV-1 e DENV-2 também se espalhavam por todo território nacional, elevando o número de casos fatais por dengue. Isso aponta positivamente para a hipótese de que provavelmente uma infecção prévia por um sorotipo da dengue, pode gerar um cenário mais letal frente à introdução de um novo sorotipo (RIBEIRO NOGUEIRA et al., 2005; SAN MARTÍN et al., 2010).

Em 2010, o Brasil passa novamente por novas epidemias, entretanto, dessa vez 21 dos 27 estados já sofriam com a co-circulação dos quarto sorotipos, inclusive Roraima que, após 28

anos, recebia novamente o sorotipo DENV-4 (ROMANO, 2010; GOMES TEMPORÃO et al., 2009) (Figura 8).

Figura 8: Linha do tempo de introdução dos sorotipos de dengue no Brasil.



Fonte: Fares (2015)

Em 2014, foram notificados 591.080 casos prováveis de dengue no país até a semana epidemiológica (SE) 53 (28/12/14 a 03/01/15). A região Sudeste teve o maior número de casos prováveis, com 52,8% em relação ao total do país. Entretanto a região Centro-Oeste obteve a maior incidência, com um coeficiente de 754,4/100 mil hab. Comparando com 2013, houve uma redução de 59,3% dos casos no país. Durante esse ano o sorotipo mais circulante foi o DENV-1 (82%), e um total de 410 óbitos confirmados (BRASIL, 2015).

Em 2015, o número de casos prováveis foi correspondente ao triplo do ano anterior. O Sudeste continuou sendo a região com maior número de notificações, totalizando 62,2 % em relação a todo o país, embora a região Centro-Oeste tenha novamente registrado o maior coeficiente de incidência do país. A região Nordeste registrou o segundo maior número de casos prováveis do país, com um total de 311.519 casos (18,9%). Foram confirmados 863 óbitos por dengue, e o sorotipo DENV-1 continuou sendo o mais circulante (BRASIL, 2016).

Em todo o ano de 2016, a incidência foi de 733,4 casos/100 mil hab. Novamente as regiões Sudeste e Nordeste foram as que mais registraram casos prováveis de dengue, com um percentual de 57,2% e 21,6 % do total dos casos no país, respectivamente. A região Centro-Oeste continuou registrando o maior coeficiente de incidência (BRASIL, 2017).

Em comparação com 2016, houve uma redução de casos em 2017, registrando uma incidência de 122,3 casos/100 mil hab. Nesse ano a região Nordeste apresentou o maior número de casos prováveis em relação ao total do país (86.386 casos; 34,3%), com a segunda maior incidência (BRASIL, 2018).

Em 2018, até a SE 52 foram registrados menos casos prováveis de dengue no país do que em 2017, com uma incidência de 118,7 casos/100 mil hab. Já nesse período a região Centro-Oeste foi a que mais registrou casos, em seguida, a região Nordeste (BRASIL, 2018). Em 2019, observava-se um aumento no número de casos de dengue no Brasil. Principalmente nas regiões Centro-Oeste e Sudeste. O Nordeste ficou com a terceira maior incidência do país, triplicando a incidência em comparação com ano anterior (BRASIL, 2019) (Tabela 3).

Tabela 3: Incidência de dengue (/100mil hab.), por região de 2014 a 2019.

Região	2014*	2015*	2016*	2017*	2018*	2019*
Norte	287,0	179,8	224,7	128,0	100,6	195,8
Nordeste	160,5	578,5	573,3	151,8	118,5	376,7
Sudeste	366,9	1.221,4	1.001,2	69,0	86,0	1.159,4
Sul	83,5	176,8	250,4	15,9	9,0	165,2
Centro-Oeste	754,4	1.496,6	1.322,0	502,7	635,9	1.349,1

Fonte: Boletim Epidemiológico (2014 a 2019). *Dados até SE 52

O Nordeste é uma das regiões com elevados coeficientes de incidência e com registros de sucessivas epidemias. A partir de 2016, estados como, Rio Grande do Norte, Ceará e Bahia apresentavam coeficientes de incidência acima de 1.500 casos/100 mil hab. Além de Pernambuco e Alagoas que registraram a maior proporção de óbitos respectivos aos casos graves ou com sinais de alarme (BRASIL, 2017).

O primeiro registro da dengue no Ceará foi em 1986, quatro anos depois de comprovada circulação do vírus no país. O vetor *Aedes aegypti* já estava disseminado definitivamente no

estado desde 1984, então com a chegada de turistas do Rio de Janeiro contaminados pelo vírus, deu início à cadeia de transmissão e à dispersão da doença na região (LIMA et al., 2013). Nesse ano ocorreu a primeira epidemia do estado, e se estendeu até novembro de 1987, totalizando 30 mil casos causados apenas pelo sorotipo DENV-1 (CUNHA et al. 1999; CAVALCANTI et al., 2018).

Até 1993 foram registrados mais de 50 mil casos, mas foi em 1994 que ocorreu a segunda epidemia no Ceará. Na ocasião foram confirmados os primeiros casos de dengue grave (na época classificados como dengue hemorrágica), relacionados à circulação do DENV-2. O coeficiente de incidência foi de 732,31/100.000 hab., e pela primeira vez o coeficiente de letalidade alcançou 48% (CAVALCANTI et al., 2018; LIMA et al., 2013).

Naquele ano, o Ceará possuía 84% das notificações de dengue do Brasil, e alguns casos ainda eram subnotificados, pois cerca de 25% dos registros respectivos à dengue foram confundidos com rubéola. Na época também a dengue não era doença de notificação compulsória e não havia o hábito da notificação espontânea pelos médicos no Brasil (VASCONCELOS et al., 1998; VASCONCELOS et al., 1995).

Os casos ocorreram com maior frequência nos meses de março a agosto, atingindo o pico em junho com 16.608 casos, a maioria residentes em Fortaleza e Caucaia (cidade que faz fronteira com Fortaleza). Os pacientes que foram ao óbito foram autopsiados e as principais alterações encontradas foram: hemorragias gastrointestinais, ascites, e edemas no sistema nervoso central (VASCONCELOS et al., 1995).

Devido ao grande impacto causado pela dengue em 1994, o Ministério da Saúde elaborou o Plano de Erradicação do *Aedes aegypti* em 1996. Um ano após, deu início a implementação dos recursos nos municípios conveniados. Este plano previa uma ação integrada envolvendo entomologia, vigilância de portos e aeroportos, saneamento, informação em saúde, vigilância epidemiológica e laboratório. Mas por falta de distribuição de recursos, as ações ficaram reduzidas praticamente ao controle químico (LIMA et al., 2013).

Desde então, houve uma expansão das áreas habitadas pelo vetor e uma manutenção dos elevados índices de infestação. Até o ano 2000 os casos de dengue no estado foram crescendo, mas ainda com incidências menores que 200 casos/ 100 mil hab. (CAVALCANTI et al., 2018; LIMA et al., 2013).

1.4 Determinantes da dengue

Segundo a Lei Orgânica 8.080/1990, a saúde tem como determinantes: a alimentação, a moradia, o saneamento básico, o meio ambiente, entre outros, que além do nível de saúde de um país, expressam também a organização social e econômica ali existente. Diante dos condicionantes presentes no Brasil, compreender a epidemiologia da dengue, exige conhecimentos além dos relacionados aos aspectos vetoriais e virais. É imprescindível avaliar também os determinantes sociais, comportamentais, econômicos e ambientais (MACCORMACK-GELLES et al., 2018).

A dengue é considerada uma doença tropical negligenciada, e assim como outras enfermidades sofre influência de condicionantes sociais. Identificar as desigualdades sociais no âmbito do processo saúde-doença e entender os processos que as produzem são condições essenciais para encontrar formas de enfrentamento da doença (BARATA, 2009). Analisando estudos realizados em diferentes estados do Brasil, percebe-se que a dengue se comporta conforme a realidade de cada local, sofrendo influência de fatores socioeconômicos.

Em Natal, capital do estado do Rio Grande do Norte, a incidência de dengue durante uma série história de 5 anos não se mostrou correlacionada com indicadores socioeconômicos, como precariedade na estrutura sanitária, taxa de analfabetismo, entre outros (BARBOSA; PLURAL; 2016). Divergente do que se encontrou em uma epidemia no estado do Rio de Janeiro, onde as localidades caracterizadas por déficit de saneamento básico foram as que apresentaram maiores coeficientes de incidência, apresentando uma correlação forte entre essas duas variáveis (RODRIGUES; MEDRONHO, 2008).

A divergência de resultados entre estudos que buscam relacionar a incidência da doença e as condições socioeconômicas de uma população é comum. Alguns autores trazem uma relação proporcionalmente inversa entre essas duas variáveis, enquanto outros apontam uma relação diretamente proporcional (FLAUZINO et al., 2009). Cada lugar possui uma história característica, que é resultado de simultâneos processos sociais, e políticos, podendo assim, evidenciar a particularidade da transmissão da doença em que a produção e reprodução ocorrem (SABROZA, 1992).

A influência das variáveis climáticas leva à resultados mais homogêneos. As variáveis climáticas possuem uma influência estatisticamente significativa para o surgimento de novos casos em grande parte do país. A partir de observações feitas no sul do Brasil, Mendonça et al. (2009) apresentaram que a distribuição dos mosquitos, a frequência das suas picadas e o período

de incubação extrínseco são afetados pela temperatura, pluviosidade e velocidade dos ventos. Temperaturas amenas, elevada umidade e a ocorrência de chuvas fornecem as condições para que o *Ae. aegypti* se reproduza, sobreviva por mais tempo e esteja viável para transmitir a doença (PEREDA; ALVES; RANGEL, 2011).

As variáveis climáticas acabam influenciando diretamente na infestação do mosquito, mas nem sempre uma elevada infestação ocasiona muitos casos da doença, assim como uma baixa infestação não impede o surgimento de epidemias. Em estudo realizado no município de Araraquara (São Paulo), os níveis de infestação aumentavam com as chuvas e refletia nos coeficientes de incidência da doença (FERREIRA et al., 2018). Já em Fortaleza, mesmo com uma infestação pelo *Ae. aegypti* relativamente baixa, conforme a maior parte dos levantamentos de índice de infestação realizados, ocorreram epidemias, como no ano de 2011 (OLIVEIRA; ARAÚJO; CAVALCANTI, 2018).

Os achados relativos aos determinantes da dengue, se mostram ainda vagos e controversos, fazendo-se necessário uma análise e compreensão da realidade de cada área de estudo, visto que os determinantes de uma doença variam de acordo com sua dinâmica populacional, ambiental, social e econômica (BARBOSA; PLURAL; 2016; FLAUZINO et al., 2009).

1.5 Dengue e sua distribuição espacial

Com o passar dos anos o espaço foi tendo seu conceito modificado, sua definição deixou de ser apenas a delimitação geográfica de uma determinada área e passou a agregar diferentes contextos e determinantes sociais, ambientais, econômicos e políticos podem afetar a saúde de uma população. Desta forma pode ser considerado como uma valiosa ferramenta que permite compreender como se dá o processo saúde-doença no campo da saúde coletiva (SKALINSKI et al., 2018).

Para os estudos epidemiológicos, a análise espacial permite o reconhecimento de aglomerados de eventos em uma determinada população, identificando assim, áreas consideradas de risco para a ocorrência de uma enfermidade, bem como, subsidia o planejamento de ações de controle e de prevenção (SKALINSKI et al., 2018).

No Brasil essas técnicas de análise começaram a ser utilizadas em 1980 e, embora com muitas limitações na época, conseguiram validar a importância do ambiente e das dinâmicas sociais na determinação das doenças (CARVALHO; SOUZA-SANTOS, 2005). Estudos como

esses estão cada vez mais sendo aplicados à dengue, pois é intrigante o fato de ter altas incidências e sequenciais epidemias dessa doença em um país que conseguiu eliminar ou controlar a morbimortalidade de muitas doenças infecciosas.

Por meio de análise espacial, identificou-se que há uma grande carga da dengue em comunidades urbanas no Brasil, indicando que fatores associados ao gradiente econômico influencia na transmissão da doença (KIKUTI et al., 2015). Sabe-se ainda, que a incidência da dengue em alguns locais está relacionada com a aglomeração de pessoas (densidade populacional elevada) e mesmo em baixa infestação houve manutenção da transmissão ativa do vírus em períodos sem epidemia (ALMEIDA et al., 2009; SKALINSKI et al., 2018).

Dessa forma, dispor o espaço como uma unidade de análise é de extrema relevância, dada a possibilidade de reconhecer fatores de predição para uma doença e interpretá-los considerando a realidade da área de estudo.

1.6 Dengue e a análise temporal

Utilizado pela primeira vez 1966 por Wiener, o termo série temporal foi definido como “sequências de dados quantitativos relativos a momentos específicos e estudados segundo sua distribuição no tempo”. Para fazer uma análise temporal é necessário primeiramente modelar o fenômeno em questão, para posteriormente descrever o comportamento da série, fazer estimativas, e identificar preditores, definindo assim relações de causa e efeito. A análise de uma série temporal é composta por quatro componentes: tendência, ciclo, sazonalidade e variação externa (ruído branco) (ANTUNES; CARDOSO, 2015; LATORRE; CARDOSO, 2001).

A tendência é explicada como o movimento prolongado em uma série ordenada, podendo assumir um comportamento crescente, decrescente ou estacionário (ANTUNES; CARDOSO, 2015). Um estudo realizado por Böhm (2016) revelou que a dengue apresentou uma tendência estacionária em todo o Brasil entre os anos de 2002 a 2012, mesmo havendo um incremento de casos em algumas unidades federativas, como Tocantins e Alagoas. Entretanto, mesmo que o coeficiente de incidência tenha se comportado de forma estável durante os 11 anos de análise, a doença continua trazendo ônus a população.

Os ciclos ou variações cíclicas são flutuações nos valores da variável com uma duração superior a um ano, e que se repetem com certa periodicidade. Essas variações podem ser resultado de variações da economia (períodos de crescimento ou recessão) ou fenômenos

climáticos como o El Niño (que se repete com periodicidade superior a um ano). Alguns autores não trabalham com esse componente, pois geralmente exige uma série temporal de décadas, e muitas vezes, dados muito antigos podem estar distantes do valor real (REIS, [s.d.]).

A sazonalidade pode ser entendida como repetições de um evento de forma organizada no período de um ano, ou seja, define-se como um fenômeno sazonal aquele que ocorre regularmente em períodos fixos durante um ano observado. No Brasil, a dengue é de ocorrência sazonal, com elevada incidência nos primeiros cinco meses do ano, relativo ao período mais quente e úmido (ANTUNES; CARDOSO, 2015; VALLE; BRAGA, 2007).

Já a variação externa ou ruído branco é um componente que coexiste com os demais quando se analisa uma série histórica e pode ser visualizado na forma de rugosidade nas linhas dos gráficos. Esse ruído pode ser identificado por oscilações irregulares causadas por fatores do acaso, impossíveis de serem antecipados, identificados ou eliminados (ANTUNES; CARDOSO, 2015).

1.7 Justificativa

A dengue possui uma série histórica no Ceará de aproximadamente 30 anos e, entre epidemias e anos não epidêmicos, se instaurou como uma enfermidade endêmica. Isso se deve ao fato de que no Ceará existem áreas que oferecem condições ambientais favoráveis, como altas temperaturas e elevada umidade do ar. Bem como municípios com baixas condições socioeconômicas e com crises hídricas muito frequentes. Além disso, o estado é um polo turístico com intenso fluxo de visitantes, mantendo as portas abertas para a entrada e circulação de doenças (CAVALCANTI et al., 2018; LIMA et al., 2013).

O papel da epidemiologia é analisar a distribuição das doenças e seus determinantes na população, no espaço e no tempo, além de desvelar as desigualdades sociais que influenciam no processo saúde-doença (HINO et al., 2006). O uso do georreferenciamento no processo de localização das enfermidades é um importante instrumento para a análise e avaliação de riscos à saúde, principalmente quando estão concernentes com o ambiente e com o perfil socioeconômico da população (SKABA, 2004).

A análise temporal é uma ferramenta elementar na epidemiologia e na saúde pública. O seu propósito é identificar padrões não aleatórios e avaliar o efeito de fatores externos na variação de uma série temporal de interesse. Reconhecer esses padrões e fatores, permite prever a ocorrência de determinada doença a curto ou longo prazo e avaliar o efeito de intervenções.

Além disso, um estudo que dimensione a ocorrência da Dengue no Ceará no tempo e no espaço, poderá fornecer uma perspectiva de futuras áreas que enfrentarão maiores risco para epidemias de dengue.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Caracterizar padrões de distribuição no tempo e no espaço dos casos de dengue no Ceará, de 2001 a 2019.

2.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar a tendência temporal da incidência de dengue no estado do Ceará
2. Caracterizar a distribuição espacial da incidência de dengue no estado do Ceará;
3. Caracterizar a distribuição espaço-temporal da incidência de dengue no estado do Ceará;
4. Identificar áreas prioritárias para a vigilância e controle da dengue no estado do Ceará;

3. MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Foi realizado um estudo ecológico exploratório com desenho de múltiplos grupos, temporal e misto, buscando avaliar a evolução temporal da incidência de dengue em diferentes grupos populacionais (MEDRONHO, 2008).

3.2 Local de estudo

O estado do Ceará está localizado na região Nordeste do Brasil, tendo como limite o Oceano Atlântico ao norte; o estado do Pernambuco ao sul; à leste, os estados do Rio Grande do Norte e Paraíba; e à oeste, o estado do Piauí (Figura 9) (IPECE, 2007). É o oitavo estado do país em número de habitantes. Segundo o IBGE, a estimativa para 2019 é de 9.132.078 habitantes. Possui uma extensão territorial de 148.887.633 km², equivalente a 1,75% da área do Brasil. Sua divisão político-administrativa engloba 184 municípios, tendo o município de Fortaleza como sua capital.

Figura 9: Mapa do estado do Ceará



Fonte: BRASIL (2017)

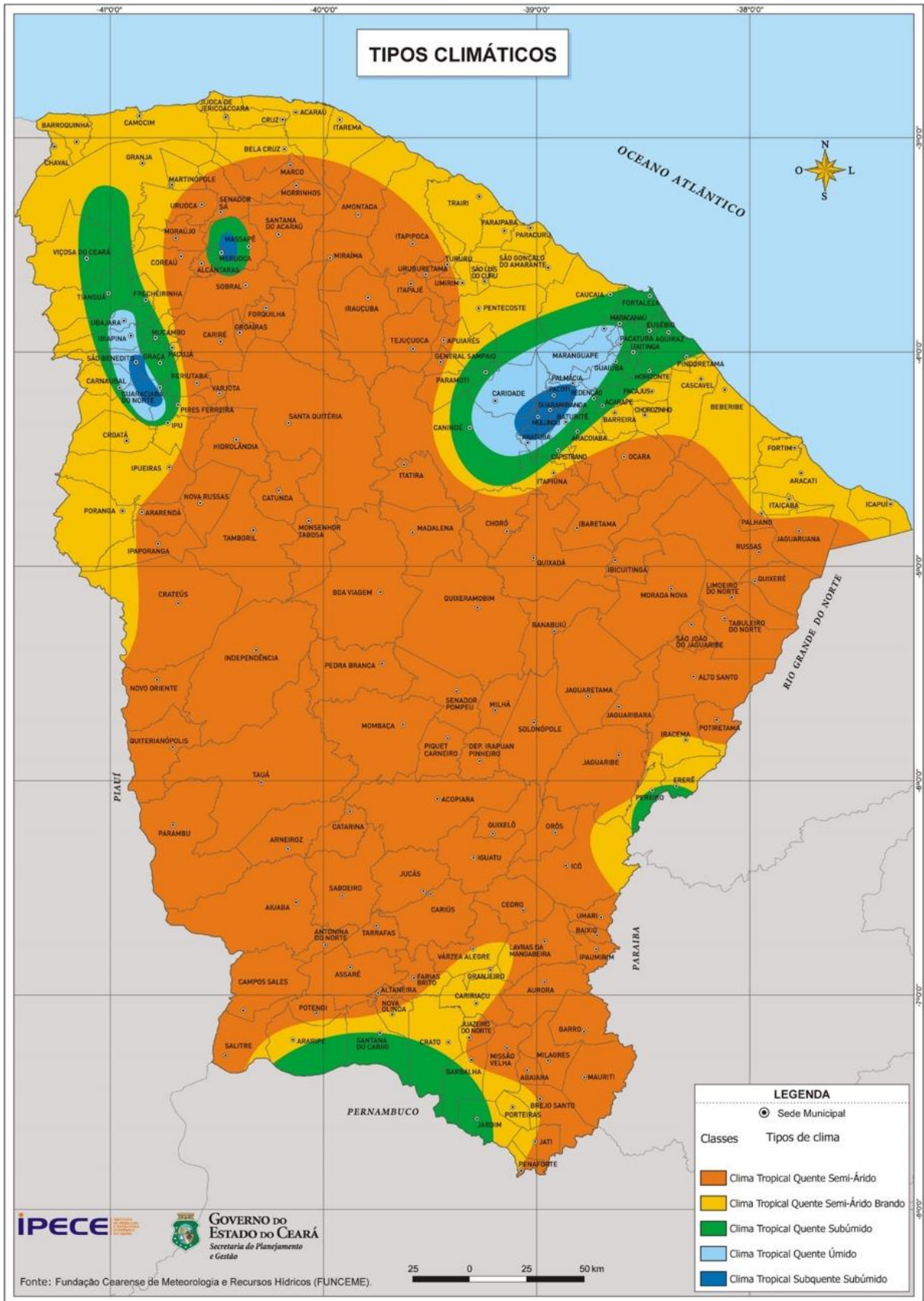
Os municípios com maior número de habitantes segundo estimativa do IBGE para o ano de 2019 foram Fortaleza, (2.669.342 hab.) região nordeste do estado; Caucaia (361.400hab.), município limítrofe a Fortaleza; Juazeiro do Norte (274.207 hab.), região sul; Maracanaú (227.886 hab.), região metropolitana de Fortaleza; e Sobral (208.935 hab.), noroeste do estado.

O Ceará apresenta um IDH de 0,682, e até o último censo, em 2010 nenhum município foi considerado com baixo desenvolvimento humano, tendo Fortaleza (0,75), Sobral (0,71), Crato (0,71), Eusébio (0,70) e Juazeiro do Norte (0,69), os maiores valores de IDH-Municipais (IBGE, 2018). A regionalização dos serviços de saúde, encontra-se dividida em 22 regiões de saúde e 5 macrorregiões de saúde: Fortaleza, Sobral, Sertão Central, Litoral Leste/Jaguaribe e Cariri (SESA, 2018).

O clima dominante no Ceará é o tropical quente semiárido (temperaturas médias em torno de 27° C), presente em uma extensão de 68% da área total do estado, e em 98 dos 184 municípios do estado. Em seguida encontra-se o tropical quente semiárido brando (as temperaturas variam de 24° C a 26° C), clima presente na área semiárida do Cariri, região sul do estado, e nas cidades relativamente próximas ao litoral (IPECE, 2007).

Existe também o clima tropical quente subúmido (as temperaturas médias são superiores a 24° C), existente na capital, e nas regiões de maiores altitudes, assim como o clima tropical quente úmido (temperatura média maior que 22° C) e o clima tropical subquente subúmido (temperatura média inferior que 22° C). O Ceará possui aproximadamente 93% de seu território inserido na região do semiárido nordestino, e isso o torna acometível aos fenômenos da seca, caracterizada pela falta de regularidade temporal e espacial, além da escassez de chuva em certos períodos do ano (IPECE, 2007) (Figura 10).

Figura 10: Mapa climático do estado do Ceará



Fonte: IPECE (2007)

3.4 Variáveis

Para calcular as incidências anuais foram utilizados os casos confirmados por critério laboratorial e clínico-epidemiológico. Para o Ministério da Saúde é considerado caso de dengue: indivíduo que vive em áreas onde são registrados casos da doença ou que, nos últimos 15 dias, tenha viajado para áreas onde tenha ocorrência de transmissão de dengue, ou presença de *Ae. aegypti*, e que apresente febre usualmente, no decorrer de dois a sete dias, e duas ou mais das seguintes manifestações clínicas: cefaleia, dor retro orbital, mialgia, artralgia, prostração, exantema (BRASIL, 2009).

Foram quantificados os casos de dengue classificados no sistema TABNET do DATASUS como: dengue clássico, dengue com complicações, febre hemorrágica do dengue, síndrome do choque do dengue, de 2001 a 2006; dengue clássico, dengue com complicações, febre hemorrágica do dengue, síndrome do choque do dengue, de 2007 a 2013; dengue clássico, dengue com complicações, febre hemorrágica do dengue, síndrome do choque do dengue, dengue, dengue com sinais de alarme, dengue grave, de 2014 a 2017. Os casos 2018 e 2019 não estavam diferenciados por classificação.

3.3 Fonte de dados

Os casos de dengue de 2001 a 2017 foram retirados da base de dados do TABNET, disponíveis no DATASUS. Para os anos de 2018 e 2019, os dados foram obtidos a partir dos boletins epidemiológicos elaborados e disponibilizados publicamente pela Secretaria de Saúde do Estado do Ceará. Os dados populacionais foram obtidos a partir do DATASUS e IBGE, com base no censo populacional nacional de 2000 e 2010. Para os demais anos intercensitários a população foi obtida pela estimativa da PNAD do IBGE.

3.4 Análise de dados e processamento

3.4.1 Análise de tendência temporal

Os casos de dengue de 2001 a 2019 foram analisados segundo seu comportamento ao longo do tempo por meio de uma regressão log-linear segmentada e, dessa forma, divididos em blocos de anos. O banco foi estruturado no software Excel, contendo uma coluna dos anos e outra com suas respectivas incidências. A análise foi feita utilizando o programa *Joinpoint Regression* versão 4.0.4 (US National Cancer Institute, Bethesda, MD, EUA). Através de pontos de inflexão (*joinpoint*) é possível estimar a variação anual percentual média

(AAPC) e a variação anual percentual (APC). A AAPC é uma medida que resume a tendência em um intervalo fixo pré-especificado. Com ela é possível usar um único número para descrever as APC's médias de uma variável ao longo de um período de vários anos. Já a APC é uma medida para caracterizar as tendências da variável em questão, além de identificar se há variações crescentes ou decrescentes (SURVEILLANCE RESEARCH PROGRAM, NATIONAL CANCER INSTITUTE).

Para cada medida dessa, existe o intervalo de confiança, que indica a confiabilidade da estimativa, e os valores superiores e inferiores. Para esta análise foi considerado significativo o valor de p inferior a 0,05 (SURVEILLANCE RESEARCH PROGRAM, NATIONAL CANCER INSTITUTE).

A reta que estima a tendência temporal do coeficiente de incidência da dengue é definida pela equação abaixo, onde y representa os valores da série temporal, e x a escala de tempo.

$$Y = a + bx$$

Na equação, o valor de a é a interseção entre a reta e o eixo vertical e o valor de b a inclinação da reta. Cada alteração feita na escala de x haverá uma alteração no valor de y . Então, para medir a taxa de variação da reta é realizada uma transformação logarítmica nos valores de y .

$$\log Y_i = a + bx_i \quad \text{e} \quad \log Y_{i+1} = a + bx_{i+1}$$

Logo, para calcular a taxa da mudança anual do coeficiente de incidência da dengue, basta estimar o valor de b . Se a taxa for positiva, a série temporal será crescente, se for negativa será decrescente e, se for igual a zero, será estacionária. A análise de *joinpoint* utiliza testes de permutação de Monte Carlo comparando diversos modelos e avaliando qual terá o melhor segmento para explicar a tendência no tempo (SURVEILLANCE RESEARCH PROGRAM, NATIONAL CANCER INSTITUTE).

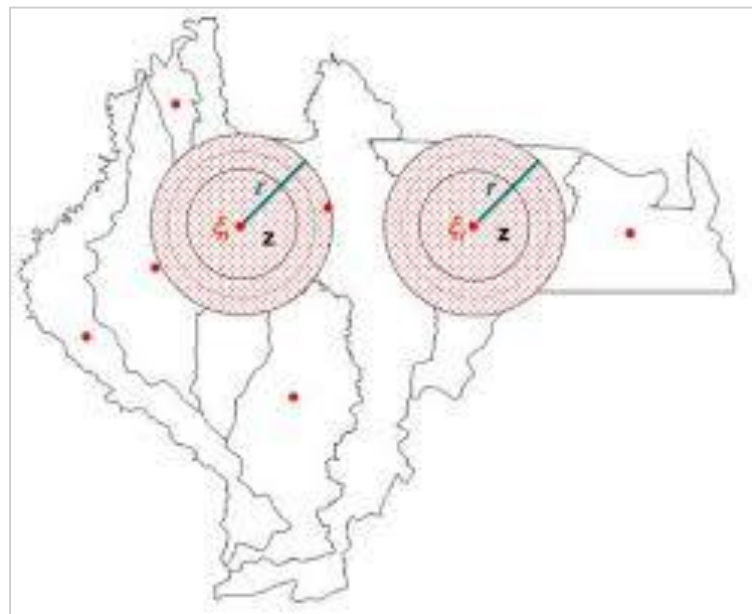
Para esta análise foram escolhidos o mínimo de zero e o máximo de três *joinpoints*, e 4.499 permutações.

3.4.2 Análise de varredura puramente espacial (*Spatial Scan Analysis*)

A análise puramente espacial emprega uma estatística de varredura capaz de detectar e avaliar a formação de *clusters* de casos (KULLDORFF, 2016). Para essa análise, a área de estudo deve ser dividida em subáreas e em cada uma é fixado um ponto. Neste estudo as

subáreas foram os municípios, com o número de casos da doença e o tamanho da população daquela área. Esse método é baseado na aplicação de círculos sobre cada ponto, cujo raio é ajustado. A hipótese alternativa é de que o número de casos dentro de cada círculo é maior do que fora dele (FERREIRA; SÁFADI; DE LIMA, 2018; LUCENA; MORAES, 2010) (Figura 11).

Figura 11: Exemplo hipotético da varredura espacial do método *Scan* espacial.



Fonte: Lucena (2010)

Para cada círculo é calculada a razão entre a verossimilhança máxima sob a hipótese alternativa e a verossimilhança máxima da hipótese nula. Esse teste de significância é realizado por simulações de Monte Carlo a fim de verificar se a região circunscrita corresponde a um *cluster* (FERREIRA; SÁFADI; DE LIMA, 2018). No decorrer da varredura a janela que obtiver a máxima verossimilhança é o aglomerado que tem a menor probabilidade de ter ocorrido ao acaso (ALENCAR et al., 2012).

Análise foi feita utilizando o programa SatScan versão 9.6, considerando o número de casos por município de residência, a população residente em cada município e as coordenadas geográficas. Para isso foi necessário elaborar três bancos distintos. O banco com as coordenadas geográficas foi criado com os códigos dos municípios com as respectivas latitudes e longitudes em graus e foi salvo com extensão “. geo”.

O banco com os casos foi elaborado com os códigos dos municípios, seguido do ano de estudo e o número absoluto de casos. Esse foi salvo com a extensão “. cas”. Já o banco com a

população residente foi criado com os códigos dos municípios, seguido do ano de estudo e do quantitativo populacional estimado para aquele ano. Esse arquivo foi salvo com a extensão “.pop”.

Todo o período do estudo foi dividido em blocos de anos, de forma que cada um tivesse quantidades semelhantes de anos, seguindo também os resultados da análise de tendência temporal. Sendo dessa forma: primeiro período (2001 a 2007), segundo período (2008 a 2013) e terceiro período (2014 a 2019) e período integral (2001 a 2019).

Os parâmetros utilizados na análise foram: tempo de precisão por ano; período de estudo correspondente aos anos divididos por blocos; coordenadas lat./long. A análise foi puramente espacial, com a identificação de áreas altas (risco relativo maior que um) e baixas (risco relativo menor que 1) para risco de dengue. Foram excluídos clusters com apenas um município. O raio utilizado foi de 100 quilômetros, inferência estatística com 99999 permutações e valor de $p < 0,05$.

O resultado da análise fornece seis arquivos, um com formato “.txt” e cinco no formato dBase. Todos possuem informações acerca do risco relativo de cada agregado e cada município dentro do agregado. Um desses arquivos (“gis”) é utilizado para a produção dos mapas temáticos. Para essa parte da análise foi utilizado o software ArcMap 9.2. Para a elaboração desses mapas foram necessários o uso do arquivo “gis” e do mapa do estado do Ceará em formato shapefile. A padronização das cores foi feita por estilo gradual, de acordo com os valores do risco relativo em ordem decrescente.

3.4.3 Análise espaço-temporal

O software SatScan versão 9.6 também permite incluir a variável tempo na análise e, dessa forma, é possível identificar os *clusters* da doença e quando eles ocorreram. Nesse método a janela de varredura é no formato de cilindro, onde a base representa o espaço e a altura o tempo (LUCENA; MORAES, 2010). Os dados de entrada para a análise espaço-temporal foram o número de casos de dengue, as coordenadas cartesianas da sede de cada município de residência, separados pelos blocos de anos de 2001 a 2019.

A divisão dos blocos seguiu a mesma organização da análise puramente espacial. Foram utilizados os mesmos parâmetros da análise de distribuição puramente espacial. Nesta análise também foram identificadas áreas de risco altas e baixas para dengue. Foram excluídos clusters de apenas um município. O raio utilizado foi de 100 quilômetros, inferência estatística de 99999 permutações e valor $p < 0,05$.

3.5 Aspectos éticos

A pesquisa foi realizada segundo os princípios da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade). Como trata-se de análise de dados secundários e de impossível identificação dos sujeitos não foi necessário obter termo de consentimento livre esclarecido.

4.RESULTADOS

4.1 Análise de tendência temporal

De 2001 a 2019 foram confirmados no Ceará 539.653 mil casos de dengue. O ano com maior número de casos foi 2015, com total de 58.862. Em seguida esteve o ano de 2011, com 56.665 casos confirmados. Dois anos também se destacaram pelo reduzido número de casos. O mais recente foi 2018 com 3.700 casos, e em seguida 2004 com 3.800 casos.

A variação percentual anual média do período completo revelou uma redução significativa dos casos ao longo do tempo (AAPC=-9,5; IC95% = -18,3 a -0,3). No entanto, foi possível identificar duas alterações na tendência temporal dos casos, uma em 2004 e outra em 2016 (Figura 12).

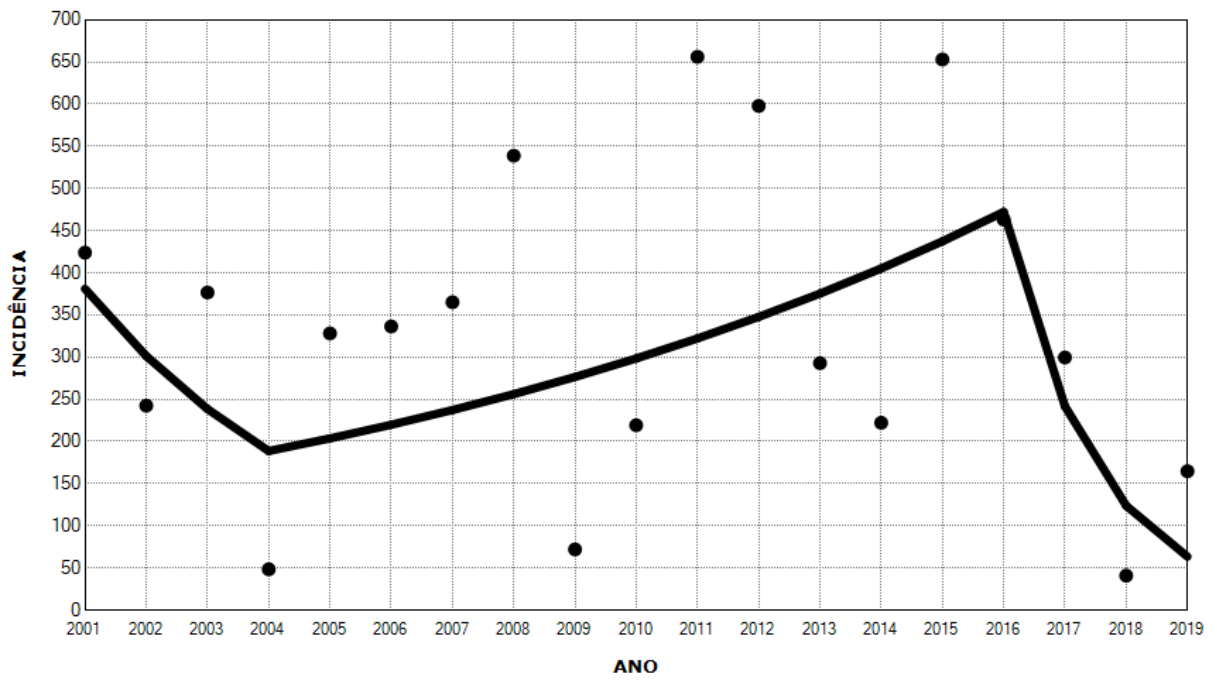
No primeiro período, de 2001 a 2004, houve um decréscimo gradativo no coeficiente de incidência, porém não estatisticamente significativo (APC=-20,9; IC95%: -65,1 a 44,8). O ano de 2004 apresentou uma das menores incidências de dengue da série histórica, aproximadamente 50 casos/ 100 mil hab. (Tabela 4).

Neste ano houve a primeira alteração na tendência e no período entre os anos de 2005 a 2015 a tendência mudou seu sentido e passou a apresentar um comportamento crescente, entretanto não foi estatisticamente significativo (APC=7,9; IC95%: -6,0 a 98,9). Nesse período observou-se quatro anos com elevadas incidências.

O ano de 2008 com 538,84 casos/100 mil hab., o ano de 2011 com 656,12 casos/100 mil hab., o ano de 2012 com 597,12 casos/100 mil hab. e o ano de 2015 com 652,96 casos/100 mil hab. Houve também quatro anos com incidências menores que 300 casos/100 mil hab., mas o ano de 2009 apresentou uma das menores do horizonte temporal, com o valor de 71,86 casos/100 mil hab.

A segunda alteração na tendência se deu entre os anos de 2016 a 2019. Houve uma redução significativa da incidência de casos de dengue (APC=-48,8; IC95%: -83,0 a -6,1). Passando de 463,15 casos/100 mil hab. em 2016 para 164,64 casos/100 mil hab. em 2019. Deve-se destacar o ano de 2018 como o menor coeficiente incidência de todo horizonte temporal, com o registro de 40 casos/100 mil hab.

Figura 12: Tendência temporal segmentada da incidência de dengue no Ceará no período de 2001 a 2019.



Fonte: Própria autora

Tabela 4: Incidência de casos por ano e o número de municípios que registraram casos no Ceará, 2001 a 2019

ANO	INCIDÊNCIA DE CASOS /100 MIL HAB.	PORCENTAGEM DE MUNICÍPIOS QUE REGISTRARAM PELO MENOS UM CASO
2001	423,90	90,22
2002	242,41	93,48
2003	376,58	90,22
2004	48,32	58,70
2005	328,09	90,22
2006	336,32	84,24
2007	365,13	92,93
2008	538,84	92,93
2009	71,86	61,41
2010	219,17	78,80
2011	656,12	96,74
2012	597,82	90,22
2013	292,76	90,22
2014	222,08	91,85
2015	652,96	96,74
2016	463,15	92,93
2017	299,51	90,22
2018	40,77	60,87
2019	164,64	84,24

Fonte: Própria autora

4.2 Caracterização da distribuição puramente espacial dos casos de dengue

4.2.1 Horizonte temporal: 2001 a 2019

Durante os 19 anos foram identificados nove clusters significativos, onde apenas dois foram de alto risco relativo. O cluster de maior risco relativo, com valor igual a 2,41 esteve localizado no extremo sul do Ceará (Figura 13). Foi formado por dois municípios: Brejo Santo e Porteiras, neste cluster o coeficiente de incidência de aproximadamente 15 mil casos/100 mil hab.

O segundo cluster de alto risco relativo, com valor de 1,64. Foi constituído pelos municípios de Russas, Quixeré e Palhano, todos pertencentes a mesorregião do Jaguaribe, porção leste do Ceará. A incidência também foi de mais de 10 mil casos/100 mil hab.

Os clusters de baixo risco relativo estiveram dispersos por todo território cearense, com exceção da região do extremo oeste. Para os clusters três, quatro e cinco foi identificado o mesmo risco relativo (0,62). Nos três o coeficiente de incidência foi maior que 4 mil casos/ 100 mil hab. Nos demais, a incidência variou de 1.000 a 3.462 casos/ 100 mil hab. e o risco relativo de 0,18 a 0,52.

Tabela 5: Agregados estatisticamente significantes de casos dengue, no Ceará, segundo análise puramente espacial, de 2001 a 2019.

CLUSTER	Nº DE MUN.	POP.	RISCO	RAIO (KM)	COEF. INCID. / 100 MIL HAB.	RR	P VALOR
1	2	59.685		15,12	15.213,20	2,41	<0,0001
2	3	97.778		21,78	10.353,04	1,64	<0,0001
3	29	1.680.799		83,50	4.315,50	0,62	<0,0001
4	5	142.542		57,50	4.005,13	0,62	<0,0001
5	24	827.117		85,45	4.112,23	0,62	<0,0001
6	23	603.738		90,97	3.462,59	0,52	<0,0001
7	2	374.058		68,18	3.185,33	0,49	<0,0001
8	45	1.414.594		99,54	3.002,62	0,42	<0,0001
9	5	130.200		36,71	1.194,31	0,18	<0,0001

Fonte: Própria autora

4.2.2 Primeiro período: 2001 a 2007

No período de 2001 a 2007 foram identificados 10 clusters estatisticamente significativos, sendo três de alto risco (Figura 13). O cluster de maior risco relativo (3,12) estava localizado na porção oeste do estado. Foi composto pelos municípios: Novo Oriente, Quiterianópolis, Crateús, Independência, Ipaporanga e Tauá, que juntos registraram uma incidência de 6.274,67/100 mil hab. (Tabela 6).

O segundo cluster com alto risco relativo estava localizado na região sul do Ceará. O risco relativo do agregado foi 2,62 e foi composto por três municípios: Brejo Santo, Porteiras e

Abaiara. Já o terceiro cluster com alto risco relativo (1,84), encontrava-se na porção noroeste do estado. Ele foi formado por seis municípios: Groaíras, Cariré, Forquilha, Sobral, Varjota e Reriutaba.

Os demais sete agregados apresentaram baixo risco relativo tiveram suas incidências variando entre 420 a 1.057/100 mil habitantes e risco relativo para infecção de dengue entre 0,19 a 0,49. Estes agregados foram compostos por muitos municípios, a exceção dos clusters quatro e sete. Essas áreas estavam espalhadas por todo o estado, com uma concentração maior na região norte, sul e centro leste.

Tabela 6: Agregados estatisticamente significantes de casos dengue, no Ceará, segundo análise puramente espacial, de 2001 a 2007.

CLUSTER	Nº DE MUN.	POP. RISCO	RAIO (KM)	COEF.		
				INCID. / 100 MIL HAB.	RR	P VALOR
1	6	207.198	74,56	6.274,67	3,12	<0,0001
2	3	65.260	16,45	5.504,13	2,62	<0,0001
3	6	255.928	33,98	3.819,43	1,84	<0,0001
4	7	182.296	57,74	1.057,07	0,49	<0,0001
5	29	1.090.604	92,26	1.008,79	0,43	<0,0001
6	11	163.767	56,93	840,82	0,39	<0,0001
7	3	135.968	16,74	702,37	0,32	<0,0001
8	11	253.181	41,29	669,08	0,30	<0,0001
9	15	277.525	72,09	441,04	0,20	<0,0001
10	11	307.198	38,87	420,90	0,19	<0,0001

Fonte: Própria autora

4.2.2 Segundo período: 2008 a 2013

De 2008 a 2013 foram identificados nove clusters e apenas um foi de alto risco relativo: RR=2,02 (Tabela 7). Este cluster foi formado por seis municípios: Quiterianópolis, Novo Oriente, Parambu, Tauá, Independência e Crateús. Assim como no primeiro período, esse agregado ficou localizado na região oeste do estado (Figura 13).

Os demais oito clusters de baixo risco relativo continuaram dispersos em todo território do estado, formando agregados com muitos municípios e grandes raios. Cobriram grande parte da região central, noroeste, norte e toda faixa do litoral leste. O agregado de maior raio foi o

cinco, compostos por municípios da região leste. Enquanto o cluster com o maior número de municípios foi o oito, localizado na região noroeste. Os valores dos riscos relativos variaram entre 0,09 e 0,53, e as incidência entre 226 e 1.323/ 100 mil habitantes.

Tabela 7: agregados estatisticamente significantes de casos dengue, no Ceará, segundo análise puramente espacial, de 2008 a 2013.

CLUSTER	Nº DE MUN.	POP. RISCO	RAIO (KM)	COEF. INCID. / 100 MIL HAB.	RR	P VALOR
1	6	236.132	74,57	4.672,38	2,02	<0,0001
2	13	773.478	64,92	1.323,89	0,53	<0,0001
3	25	929.603	86,21	1.229,44	0,48	<0,0001
4	14	401.471	37,29	1.184,64	0,48	<0,0001
5	9	299.638	95,64	1.028,57	0,42	<0,0001
6	10	512.276	58,39	925,67	0,37	<0,0001
7	23	609.636	90,97	754,22	0,30	<0,0001
8	40	1.213.021	91,04	452,58	0,16	<0,0001
9	5	161.343	36,71	226,84	0,09	<0,0001

Fonte: Própria autora

4.2.2 Terceiro Período: 2014 a 2019

De 2014 a 2019 houve a formação de 10 clusters estatisticamente significantes e quatro foram de alto risco relativo (Tabela 8). O cluster um, com risco relativo de 3,85 foi formado na região oeste por apenas dois municípios: Tauá e Arneiroz. A incidência foi de aproximadamente 7 mil casos/ 100 mil hab. Já o cluster dois, com risco relativo igual a 3,13, foi localizado na região sul. Os municípios de Brejo Santo, Porteiras, Abaiara e Milagres formaram este cluster.

Os clusters três e quatro foram localizados na região leste. O cluster três teve risco relativo de 2,80 e incidência maior que 5 mil casos/ 100 mil hab. Foi composto pelos municípios de Russas, Quixeré e Palhano. Já o cluster quatro teve risco relativo de 2,43 e foi composto por oito municípios, a saber: Potiretama, Iracema, Alto Santo, Ererê, Jaguaribara, Pereiro, São João do Jaguaribe e Tabuleiro do Norte.

Os seis clusters de baixo risco relativo agregaram muito municípios da região leste (cluster sete), região oeste (cluster oito), região sul (cluster nove) e regiões norte e noroeste

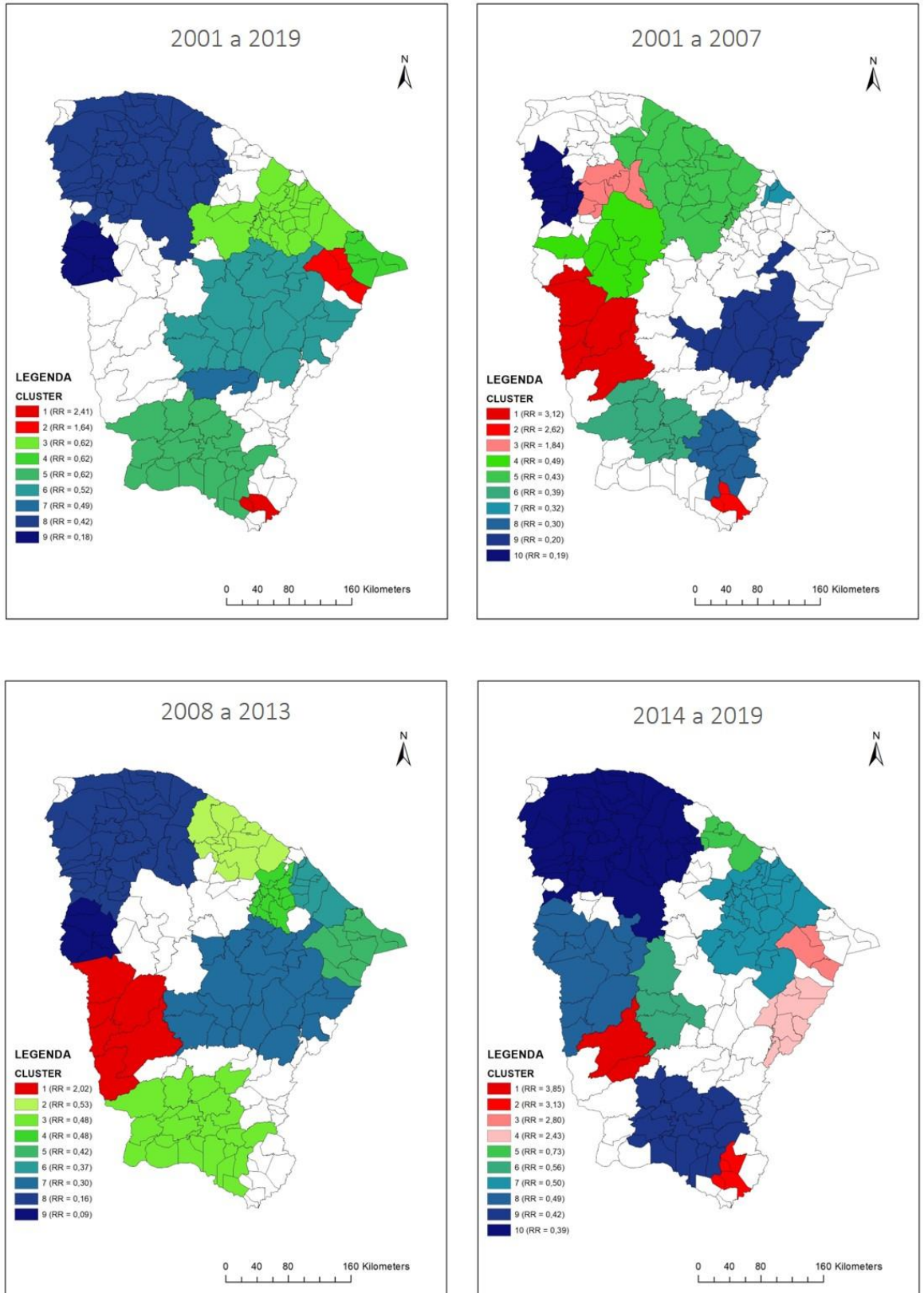
(cluster 10). Os clusters cinco e seis foram de menores agregados e são formados por municípios das regiões leste e central, respectivamente. As incidências variaram de 817 a 1.370 casos/ 100 mil hab., já o risco relativo de foi de 0,42 a 0,73, respectivamente.

Tabela 8: Agregados estatisticamente significantes de casos dengue, no Ceará, segundo análise puramente espacial, de 2014 a 2019.

CLUSTER	Nº DE MUN.	POP. RISCO	RAIO (km)	COEF.		P VALOR
				INCID. / 100 MIL HAB.	RR	
1	2	65.724	38,03	6.954,84	3,85	<0,000001
2	4	103.230	20,67	5.634,98	3,13	<0,000001
3	3	106.663	21,78	5.064,54	2,80	<0,000001
4	8	109.955	53,19	4.416,35	2,43	<0,000001
5	5	484.114	37,13	1.370,33	0,73	<0,000001
6	4	167.092	40,33	1.053,91	0,56	<0,000001
7	32	1.371.599	72,75	1.007,58	0,50	<0,000001
8	13	380.292	88,87	932,70	0,49	<0,000001
9	21	813.442	69,29	817,75	0,42	<0,000001
10	44	1.500.578	99,11	813,75	0,39	<0,000001

Fonte: Própria autora

Figura 13. Análise puramente espacial dos casos de dengue no Ceará, 2001 a 2019



Fonte: Própria autora

4.3 Caracterização da distribuição espaço temporal dos casos de dengue

4.3.1 Horizonte temporal: 2001 a 2019

Em 19 anos foram identificados sete clusters estatisticamente significantes e três foram identificados como de alto risco relativo (Tabela 9). O cluster de maior risco relativo (RR=12,91) foi em 2007, no extremo sul do estado (Figura 14). Os municípios foram Brejo Santo, Porteiras e Abaiara. O segundo cluster de maior risco relativo foi o de número dois e ocorreu em 2019 na região leste, formado pelos municípios de Russas, Quixeré e Palhano, com risco relativo de 8,40. O cluster três foi o terceiro maior em risco relativo e teve ocorrência de sete anos. Foi composto pelos municípios de Tauá e Arneiroz, localizados na região sudoeste cearense.

O cluster quatro foi o maior do horizonte temporal, sendo composto por 43 municípios. Agregou municípios da região central e nordeste do Ceará, tendo início em 2002 e término em 2010, com risco relativo de 0,52. O cluster cinco teve duração de 2013 a 2019 e ocorreu na região sul, agregando 21 municípios. O cluster seis localizou-se ao noroeste do estado com 39 municípios e apresentou risco relativo de 0,21, com início em 2008 e término em 2014. Já o cluster sete, foi formado por pouco municípios na região sudeste do Ceará. Teve duração de nove anos e risco relativo de 0,19.

Tabela 9: Agregados estatisticamente significantes de casos dengue, no Ceará, segundo análise espaço - temporal, de 2001 a 2019.

CLUSTER	TEMPO DE OCORRÊNCIA	Nº DE MUN.	POP. RISCO	RAIO (KM)	INCIDÊNCIA	VALOR RR	P VALOR
					/100 MIL HAB.		
1	2007	3	69.900	16.45	4.140,20	12,91	<0,00001
2	2019	3	97.778	21.78	3.055,90	8,40	<0,00001
3	2010 a 2016	2	63.006	38.03	12.178,20	5,12	<0,00001
4	2002 a 2010	43	1.868.136	97.93	1.567,87	0,52	<0,00001
5	2013 a 2019	21	776.554	69.29	903,60	0,36	<0,00001
6	2008 a 2014	39	1.156.158	90.59	529,51	0,21	<0,00001
7	2001 a 2009	7	117.665	50.84	596,60	0,19	<0,00001

4.3.2 Primeiro período de análise: 2001 a 2007

Para esse primeiro período de análise foram identificados 10 clusters estatisticamente significantes (Tabela 10). Com maior risco relativo ($RR=14,38$), detectou-se o cluster um em 2007 no extremo sul do estado. Foi composto por três municípios, a saber: Brejo Santo, Porteiras e Abaiara. O cluster dois esteve próximo ao cluster um e teve origem em 2001, agregando dois municípios: Crato e Juazeiro do Norte, localizados também na região sul.

O cluster três permaneceu por 3 anos na região oeste e apresentou um risco relativo de 4,72. Os municípios que constituíram este cluster foram: Quiterianópolis, Novo Oriente, Parambu, Tauá, Independência e Crateús. Já o cluster quatro também foi formado por seis municípios, que são: Groaíras, Cariré, Forquilha, Sobral, Varjota e Reriutaba. Localizado na região norte, teve risco relativo de 3,57 e duração de 2006 a 2007.

Os clusters cinco, sete e nove tiveram ocorrências no mesmo período, de 2005 a 2007. O cluster cinco esteve localizado na região sudoeste do estado com 14 municípios. Já os clusters sete e nove estavam próximos, ambos na região leste do estado. O cluster seis teve início em 2003 e permaneceu na região norte até 2005, agregou 22 municípios e obteve risco relativo de 0,28.

O cluster oito formou-se na região central e durou de 2002 a 2004. Próximo a ele, em 2004, o cluster 10 foi o agregado de menor risco relativo do período ($RR= 0,05$), localizado na região centro-norte com 45 municípios (Figura 14).

Tabela 10: Agregados estatisticamente significantes de casos dengue, no Ceará, segundo análise espaço - temporal, de 2001 a 2007.

CLUSTER	TEMPO DE OCORRÊNCIA	Nº DE MUN.	POP. RISCO	RAIO (KM)	INCIDÊNCIA /100 MIL HAB.	VALOR RR	P VALOR
1	2007	3	65.260	16.45	4.434,56	14,38	<0,00001
2	2001	2	341.276	10.34	1.441,64	5,14	<0,00001
3	2001 a 2003	6	229.099	74.57	4.066,36	4,72	<0,00001
4	2006 a 2007	6	255.928	33.98	2.215,46	3,57	<0,00001
5	2005 a 2007	14	205.633	90.61	372,02	0,39	<0,00001
6	2003 a 2005	22	534.977	81.52	266,55	0,28	<0,00001
7	2005 a 2007	5	125.885	30.30	193,03	0,20	<0,00001
8	2002 a 2004	13	359.881	68.18	168,94	0,18	<0,00001
9	2005 a 2007	7	198.563	38.26	129,42	0,13	<0,00001
10	2004	45	3.962.41	91.51	18,14	0,05	<0,00001

4.3.3 Segundo período de análise: 2008 a 2013

Durante este período foram identificados cinco clusters, mas apenas um com alto risco relativo. O cluster um esteve localizado na região oeste do Ceará e foi composto pelos municípios de Quiterianópolis, Novo Oriente, Parambu, Tauá, Independência e Crateús. Municípios pertencentes a uma região de sertão. Esse agregado se deu entre os anos de 2010 e 2011 com um risco relativo de 3,40 (Tabela 11).

Os clusters de baixo risco relativo foram todos compostos por muitos municípios, a exceção do cluster cinco. Foram áreas de grandes raios e baixos valores de risco relativo. O cluster dois agregou municípios localizados na região centro-norte e nordeste do estado. Com risco relativo de 0,15, foi composto por 43 municípios e teve formação durante os anos de 2009

e 2010.

O cluster três, semelhante ao cluster dois, também foi formado por 43 municípios, entretanto, localizado principalmente na região noroeste (Figura 14). O risco relativo foi de 0,07. Já o cluster quatro ocorreu apenas no ano de 2009. O cluster agregou municípios da região sul, e centro-sul do Ceará e seu risco relativo foi de 0,03. O cluster cinco foi o agregado de menor risco relativo comparado a todos os períodos e foi localizado na região leste, agregando parte dos municípios do litoral cearense e apresentou duração entre os anos de 2009 a 2010.

Tabela 11: Agregados estatisticamente significantes de casos dengue, no Ceará, segundo análise espaço - temporal, de 2008 a 2013.

CLUSTER	TEMPO DE OCORRÊNCIA	Nº DE MUN.	POP. RISCO	RAIO (KM)	INCIDÊNCIA /100 MIL HAB.	VALOR RR	P VALOR
1	2010 a 2011	6	236.132	74,57	2.607,86	3,40	<0,00001
2	2009 a 2010	43	1.903.505	97,93	128,13	0,15	<0,00001
3	2008 a 2010	43	1.265.947	98,69	98,97	0,07	<0,00001
4	2009	37	1.284.742	98,87	15,80	0,03	<0,00001
5	2009 a 2010	9	299.638	95,64	21,35	0,02	<0,00001

Fonte: Própria autora

4.3.3 Terceiro período de análise: 2014 a 2019

Ao longo desses seis anos, identificou-se oito clusters, cinco foram considerados áreas de alto risco relativo (Tabela 12) Em 2019, o cluster de maior risco relativo (RR=9,24) foi identificado na região leste do Ceará. Composto por três municípios: Russas, Quixeré e Palhano, cidades do Vale do Jaguaribe. Já o cluster dois foi formado apenas por dois municípios, Tauá e Arneiroz, localizado próximo à região oeste com risco relativo de 7,57, de 2014 a 2016.

O cluster três teve origem no ano de 2015, localizado exatamente na região do Ceará conhecida como Sertão-central. Os municípios foram: Deputado Irapuan Pinheiro, Piquet Carneiro e Milhã, seu risco relativo foi de 7,22. O cluster quatro também teve origem em 2015, mas permaneceu até 2017. Esteve localizado no sul do Ceará, e foi composto por seis municípios, que são: Mauriti, Milagres, Barro, Brejo Santo, Abaiara e Porteiras, seu risco

relativo foi de 3,81.

O cluster cinco foi o maior agregado de alto risco relativo. Foi formado por 15 municípios localizados na região sudeste do Ceará. Ocorreu de 2016 a 2017, e os municípios foram: Ererê, Pereiro, Iracema, Jaguaribe, Potiretama, Alto Santo, Jaguaribara, Jaguaretama, Orós, Icó, Umari, Solonópole, São João Do Jaguaribe, Baixio e Tabuleiro Do Norte.

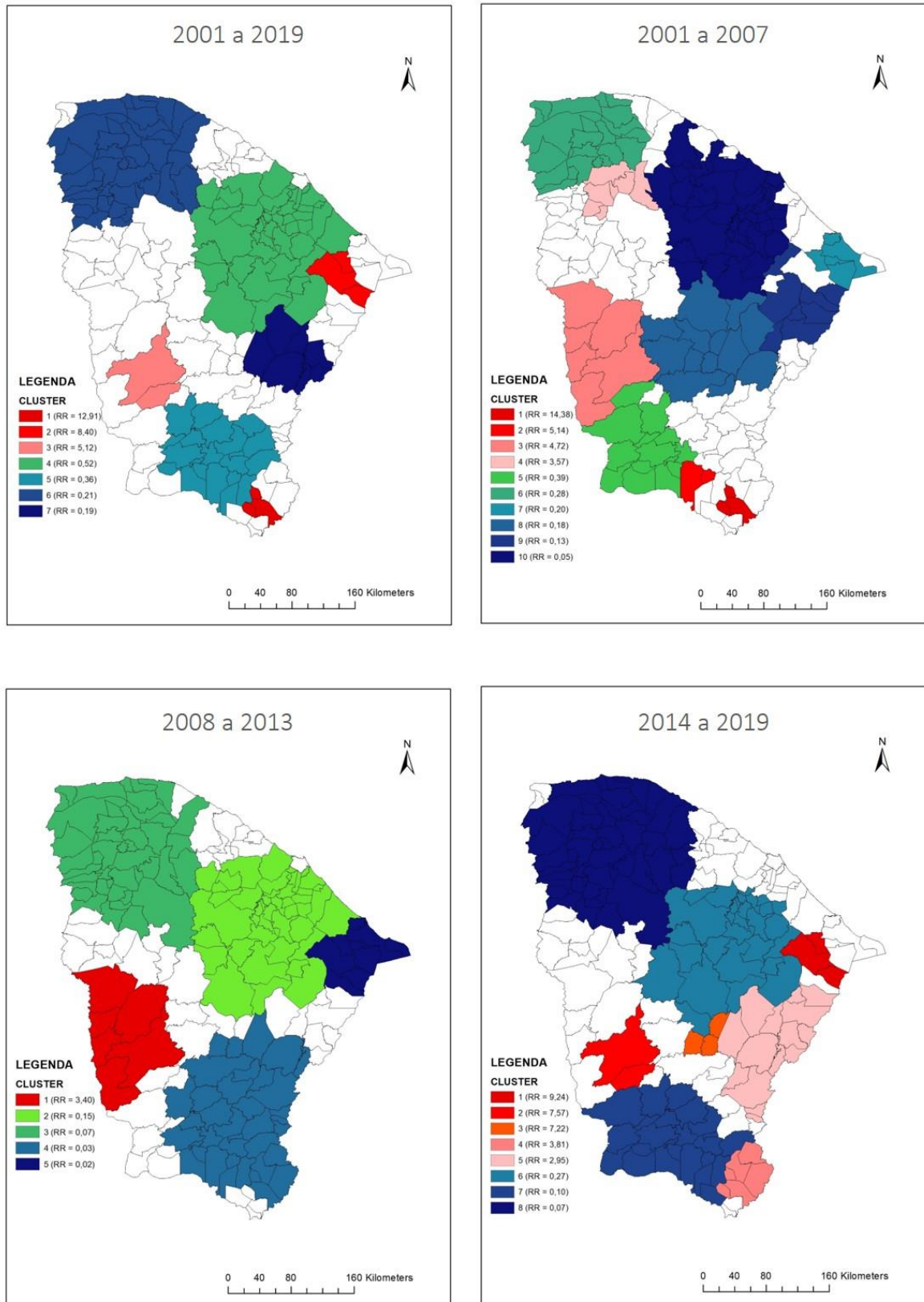
Os clusters de baixo risco relativo, semelhante aos outros períodos, estiveram localizados na região centro-norte (cluster seis); regiões centro-sul e sul (cluster sete); e região noroeste (cluster oito). O cluster seis e sete tiveram a mesma duração de 2018 a 2019. Já o cluster oito teve início em 2017 e permaneceu até 2019.

Tabela 12: Agregados estatisticamente significantes de casos dengue, no Ceará, segundo análise espaço - temporal, de 2014 a 2019.

CLUSTER	TEMPO DE OCORRÊNCIA	Nº DE MUN	POP. RISCO	RAIO (KM)	INCIDÊNCIA	VALOR RR	P VALOR
					/100 MIL HAB.		
1	2019	3	106.663	21.78	2.801,34	9,24	<0,00001
2	2014 a 2016	2	65.724	38.03	6.799,64	7,57	<0,00001
3	2015	3	39.249	26.29	2.198,78	7,22	<0,00001
4	2015 a 2017	6	171.946	41.19	3.427,82	3,81	<0,00001
5	2016 a 2017	15	283.338	90.76	1.782,32	2,95	<0,00001
6	2018 a 2019	28	774.118	92.58	175,16	0,27	<0,00001
7	2018 a 2019	24	865.978	85.45	68,59	0,10	<0,00001
8	2017 a 2019	46	1.555.165	99.40	74,14	0,07	<0,00001

Fonte: Própria autora

Figura 14. Análise espaço temporal dos casos de dengue no Ceará, 2001 a 2019



Fonte: Própria autora

5. DISCUSSÃO

A série temporal abordada neste estudo compreende mais da metade dos anos de ocorrência da dengue no Ceará. A curva de distribuição temporal revela a ausência de um padrão de ocorrência anual dos casos. Existem anos com elevadas incidências seguidos por anos com incidências semelhantes. Assim como anos epidêmicos seguidos de anos com baixas incidências.

Quando a dengue possui um padrão no comportamento de infecção/proliferação em uma localidade é possível prever epidemias. Em uma série histórica de 30 anos de dengue no Rio de Janeiro, observou-se que a cada dois anos um pico de casos ocorria. Com base nisso, foi possível pressupor duas epidemias até 2022. A previsão de epidemias fortalece a elaboração de estratégias específicas para o enfrentamento da doença, evitando casos, óbitos e ônus econômicos para o Estado (SOARES et al., 2017).

A dengue já é reconhecida como uma doença multifatorial e sua ocorrência e seus padrões de comportamento em uma região envolvem aspectos virais, vetoriais, socioeconômicos, ecológicos e ambientais (MORAES et al., 2019). Logo, faz-se necessário uma investigação para definir se os fatores que influenciam na incidência dengue no Ceará são os mesmos a cada ano ou são diferenciados.

É reconhecido que no Brasil, a cada introdução ou reintrodução de um sorotipo diferente ocorre um aumento no número de casos, levando algumas vezes a epidemias (BARRETO; TEIXEIRA, 2008; BRASIL, 2015). No Ceará, dentro do horizonte temporal deste estudo, foram identificados alguns anos epidêmicos: 2001, 2003, 2005, 2006, 2007, 2008, 2011, 2012, 2015 e 2016. Desses, apenas um teve introdução de sorotipo, o ano de 2011 com o sorotipo DENV-4 (CAVALCANTI et al., 2018; LIMA et al., 2013). Os demais anos podem ter recebido influência de outros fatores.

Em 2001 foi considerado como o ano da terceira epidemia do estado. Comparado com a epidemia em 1994, que foi a segunda epidemia do estado, a incidência foi menor, entretanto o número de casos de febre hemorrágica do dengue (FDH) foi cerca de três vezes maior. Nesse tempo circulavam os sorotipos DENV-1 e DENV-2 (CAVALCANTI et al., 2018).

O elevado número de casos pode ter sido devido à ocorrência natural da doença no espaço e a uma maior dispersão dos vírus para outros municípios, pois em 2001 mais de 90% dos municípios do estado registrava a presença do *Ae. aegypti* (CAVALCANTI et al., 2004). Contudo, pode-se ponderar também uma melhora no sistema de vigilância, na notificação dos casos, ou até mesmo um avanço dos procedimentos de diagnóstico em comparação com anos

anteriores (GONÇALVES et al., 2018).

Há registros que, em 2001, a faixa etária predominante dos casos mudou de 60 anos ou mais para 20 a 59 anos (LIMA et al., 2013). Visto isso, possivelmente até os anos 2000, casos sintomáticos de dengue eram confundidos com outras doenças febris e/ou de origem viral e, dessa forma, ocasionava em muitas subnotificações.

Outro ponto de ponderação sobre a epidemia de 2001 é o vetorial. Desde 1986 o estado utilizava como estratégia de controle a aplicação do larvicida temefós, um inseticida organofosforado. Até que no ano 2000 foram identificadas amostras de *Ae. aegypti* resistentes a este produto em Fortaleza e no município de Caucaia. Assim como foi identificado também em mosquitos de Juazeiro do Norte, Crato e Barbalha (LIMA et al., 2006).

Os municípios de Crato e Barbalha compuseram um cluster ao sul do estado, de alto risco relativo no ano de 2001, sendo uma área com cerca de cinco vezes mais risco de transmissão de dengue. Isso propõe que o controle químico estava sem efetividade e, dessa forma, a infestação de *Ae. aegypti* poderia estar elevada, fortalecendo a ocorrência de mais casos.

A epidemia de 2003 possivelmente refletia os resultados de uma nova circulação viral, pois o DENV-3 foi introduzido em 2002. O primeiro caso foi notificado no município de Canindé e logo esteve disperso por todo o estado. Tal fato levou à ocorrência de uma infecção concomitante de DENV-2 e DENV-3, primeiro caso registrado no Brasil (CAVALCANTI, 2004; MONTENEGRO et al., 2006). Em comparação com 2002, houve quatro vezes mais casos de dengue grave (classificada na época como febre hemorrágica da dengue), e quase o dobro da incidência (CAVALCANTI et al., 2018;).

Em 2003, os agregados espaciais identificados estavam na região oeste (alto risco) e região noroeste (baixo risco). Os municípios do cluster da região oeste, a exceção de Crateús e Tauá, são de população majoritariamente rural. Entretanto, o ponto em comum de relevância é que todos eram e são municípios de baixa densidade demográfica (PNUD, 2013).

Já é compreendido que áreas de elevadas densidades demográficas são propícias a sofrerem com explosivas epidemias de dengue, devido a urbanização desordenada (MENDONÇA; SOUZA; DUTRA, 2009). Mas é de extrema relevância entender como o perfil de baixa densidade demográfica de um local poderia influenciar a ocorrência da dengue.

Na Paraíba, locais com baixa densidade demográfica apresentaram elevados números de casos. Isso devido à disposição inadequada de resíduos sólidos e a ineficácia do órgão responsável pela limpeza do setor (ALMEIDA; SILVA, 2018). Em Minas Gerais, a cobertura da coleta seletiva apresentou relação inversa e significativa com os casos de dengue, sugerindo

que quanto menor a cobertura da coleta de seletiva mais casos de dengue são registrados (MOL et al., 2014).

Existe uma forte complementariedade entre a coleta de lixo, os serviços de abastecimento de água e esgotamento sanitário de uma localidade (VENSON; JACINTO; SBICCA, 2019). Segundo o último recenseamento do IBGE, em todos os municípios do cluster da região oeste, cerca de menos de 40% da população possuía esgotamento sanitário. Com destaque para Ipaporanga que apresentava apenas 2% de domicílios com esgotamento sanitário adequado.

Famílias de baixa renda são as mais afetadas pelo reduzido acesso aos serviços de saneamento básico, em especial ao serviço de esgotamento sanitário (VENSON; JACINTO; SBICCA, 2019). Um estudo em áreas rurais de todo o Brasil, identificou que quanto menor o PIB per capita e a taxa de esgotamento sanitário, maior o risco daquela população para infecção por dengue (RODRIGUES et al., 2016).

É importante que seja realizado estudos para dengue em cenários mais específicos e, dessa forma, produzir recomendações mais realistas (CHAMPAGNE et al., 2019). A dengue apresenta não só um desafio a saúde nos centros urbanos, como para as áreas periurbanas e rurais (CUONG et al., 2013).

Já o cluster de baixo risco relativo na região noroeste foi composto por municípios de diferentes características. Em relação ao clima, o cluster agregou municípios de todos os tipos climáticos do estado (tropical quente semiárido, semiárido brando, subúmido, úmido e subquente subúmido). Alguns são municípios litorâneos, e outros de região serrana.

É possível que por se tratar de uma região mais distante de grande parte do fluxo cearense, a transmissibilidade da dengue tenha sido menor comparada às outras regiões. A região noroeste do Ceará, destaca-se nos mapas por ser uma área de baixo risco relativo durante os 19 anos de análise.

Considerando a estatística espacial utilizada, possivelmente um dos motivos para essas áreas serem identificadas como de baixo risco relativo, é o fato de outras áreas do estado apresentarem mais casos. Dessa forma, uma hipótese a discutir seria a existência de subnotificações e subdiagnósticos nessa área. É compreendido que em áreas endêmicas a real incidência da doença não é apresentada devido as subnotificações e aos subdiagnósticos (BÖHM et al., 2016).

A subnotificação é um grande problema identificado na vigilância epidemiológica. Isso pode ser gerado devido à falta de consulta por casos assintomáticos ou leves, à dificuldade dos médicos em reconhecer a doença e diferenciá-la de outras, e à baixa adesão da notificação por

profissionais de saúde (DIAZ-QUIJANO, 2015; SARTI et al., 2016). A barreira de acesso aos serviços de saúde também pode ser um fator contribuinte para as subnotificações.

O acesso aos serviços de saúde no Brasil é fortemente influenciado pela condição social das pessoas e pelo local onde residem (TRAVASSOS et al., 2006). Dentre as barreiras de acesso aos serviços de saúde, no Nordeste, o custo com deslocamento para os centros de saúde é a principal (OLIVEIRA et al., 2019).

Dessa forma, pessoas que habitam distante de unidades de saúde tendem a procurar ajuda médica apenas em situações graves (DIAZ-QUIJANO, 2015). Todos estes pontos levantados levam a uma ausência de notificação dos casos quando os sintomas daqueles pacientes são “tratáveis” em domicílio, ou até mesmo não reconhecidos como dengue.

Nos anos de 2005 a 2008 observou-se algumas particularidades, como a ocorrência de quatro epidemias seguidas, com incidências crescentes e de forma gradativa. São encontrados na literatura poucos estudos que registram a ocorrência de epidemias sequenciais, e esses se referem a apenas a surtos em dois anos seguidos (LUTOMIAH et al., 2016; WANG et al., 2016).

Uma das causas para os surtos em anos sequenciais em Taiwan foram os diferentes sorotipos circulantes em cada ano. Esses surtos foram originados de casos importados. Em 2014 os casos identificados foram, em sua maioria, causados por DENV-1 e por DENV-2 em 2015. Comparando os anos, foi percebido em 2015 um aumento dos casos de dengue grave bem como na sua mortalidade (WANG et al., 2016).

Em 2005 o DENV-1 voltou a circular no Ceará e houve a co-circulação com o DENV-3. Já em 2006 houve a reintrodução do DENV-2 que permaneceu até 2008 em co-circulação com o DENV-3 (CAVALCANTI et al., 2018; LIMA et al., 2013). Segundo Wunderlich (2018), o grande fator responsável pela epidemia de 2008, que também ocorreu em todo Brasil, foi à disseminação da linhagem viral II pertencente ao genótipo DENV-2 do sudeste asiático, que tem a suspeita de ser mais virulenta.

As amostras de cepas analisadas a partir de 2007 apresentaram asparagina (N) no E₃₉₀, previamente identificada como provável marcador genético de virulência observado em estirpes de Dengue grave de origem asiática (FARIA et al., 2013). Isso pode destacar a necessidade de fortalecimento na vigilância virológica para monitorar o surgimento ou reemergência de cepas de DENV com potencial patogênico para causar epidemias. Provavelmente a reintrodução e alternância de sorotipos em uma população pode influenciar em epidemias sequenciais.

Entre 2005 e 2008, duas áreas foram de alto risco relativo, uma delas localizada ao sul do estado com um município de médio porte populacional e os demais de pequeno porte. É importante notar que além do quantitativo populacional menor, o cluster foi formado por

municípios que possuíam apenas parte de sua população habitando em zona urbana (PNUD,2013).

De 2000 a 2010, a porcentagem de urbanização de um destes municípios variou de 58,9% para 62,1%. Enquanto os outros ainda são majoritariamente rurais (PNUD,2013). Isso demonstra que a dengue não se limita apenas as grandes áreas urbanas do Ceará. Contudo, esse perfil é algo ainda pouco explorado e investigado, devido a atenção voltada para os grandes centros urbanos.

Em um estudo realizado no sudeste asiático foi identificado que as zonas rurais exerciam um papel importante em épocas de epidemia. Segundo Cazelles (2014), os casos de dengue partiam das zonas rurais e se espalhavam para os grandes centros quase três meses depois.

A principal cidade localizada neste cluster ao sul passou de uma atividade agropecuária para um crescente processo de industrialização ao longo do tempo. Além disso, possui como via de acesso à rodovia BR-116, uma localização estratégica para transporte de mercadorias e trânsito de pessoas vindas de todas as localidades do Ceará e também do Brasil (ALENCAR, 2015; PATRICIO; LIMA, 2018).

A mobilidade humana é um fator estudado quanto à associação com a dengue. A mobilidade de pessoas entre cidades/ localidades aumenta a dinâmica de propagação da doença, levando a um número maior de pessoas infectadas (BARMAK; DORSO; OTERO, 2016; ENDURI; JOLAD, 2018). Isso é reforçado em cidades com maior potencial de disseminação devido à concentração de atividades industriais, mercado, turismo, entre outras (SANTOS et al., 2018).

É possível inferir que o perfil industrial e comercial construído ao longo do tempo tornou este município como de alta transmissão para dengue. Assim como para seus municípios vizinhos, que poderiam ter habitantes que se deslocavam diariamente para essas áreas de polo comercial, e ali eram infectados. Em 2007, tal área possuía aproximadamente 14 vezes mais risco de transmissão de dengue quando comparada a outras áreas do estado.

O outro cluster formado na época foi ao noroeste do estado tendo como principal município Sobral. Este município é reconhecido como a região central da mesorregião e ele pode ser considerado também um polo comercial que foi crescendo aos poucos. Entretanto, entre os anos de 2005 a 2008, todos os municípios da área possuíam baixos IDHM, inclusive Sobral que atualmente possui o segundo maior IDHM do estado (0,71) (IBGE, 2010; PNUD, 2013).

Alguns estudos acreditam que o IDHM, por ser um indicador composto, não seja uma variável de forte associação aos casos de dengue (RIBEIRO; ARAÚJO; LACERDA, 2016).

Contudo, é possível que esse indicador seja reflexo de outros fatores locais, passíveis de influenciar a ocorrência de doença.

Dos anos 2000 a 2010, mais de 80% da população residente de cada município desse cluster da região noroeste vivia em condições de vulnerabilidade e pobreza e menos de 50% possuíam água encanada. Em alguns locais o déficit de água potável e as deficiências no sistema de distribuição contribuem para o surgimento de novos casos e dispersão da doença (RODRIGUES; MEDRONHO, 2008). Se tratando de áreas rurais o risco de dengue pode ser maior do que nas zonas urbanas, explicado em grande parte pela falta de abastecimento de água encanada (SCHMIDT et al., 2011).

Mesmo que o estado do Ceará tenha apresentado epidemias sequenciais, foram identificadas áreas classificadas como baixo risco relativo. Essas estiveram na região sul e na região leste. O ponto em destaque é o cluster da região sul, que agregou municípios pequenos, com IDHM baixo e péssimas condições de abastecimento de água e pobreza (PNUD, 2013).

Entretanto, são características já descritas como possíveis fatores de risco para a transmissão da dengue. Com base nisso, é possível considerar que exista um elevado número de subnotificações nesses municípios ou simplesmente a dinâmica de transmissão do vírus nessa região seja baixa. Dessa forma seria importante um estudo mais detalhado com a finalidade de identificar os fatores que propiciaram essa área ter sido identificada como um local de proteção para transmissão de dengue.

Após dois anos, o Ceará sofre com a introdução de um novo sorotipo e, assim, o ano de 2011 fica registrado como o ano da segunda maior epidemia no estado. Durante esse período houve uma tripla circulação viral: DENV-1, DENV-3 e DENV-4 (CAVALCANTI et al., 2018; LIMA et al., 2013). Na época grande parte do país identificou a circulação do novo sorotipo e temiam pela possibilidade de aumento dos casos graves e o surgimento de novas epidemias (BERTOLACCI-ROCHA et al., 2014; BRUYCKER-NOGUEIRA et al., 2018).

Em 2011 foi identificado apenas a ocorrência de um cluster e esse foi de alto risco relativo. Localizado na região oeste, essa área teve risco de transmissão de dengue três vezes maior. Os municípios foram os mesmos identificados como área de alto risco no ano de 2003, o que reforça o perfil de municípios com elevada transmissão do vírus na população.

O ano de 2012 deu continuidade a epidemia de 2011 e, apesar de menor incidência e de casos graves, houve um aumento na letalidade. Segundo a FUNCEME, 2012 foi um ano de seca para o estado. Para Fortaleza, apesar das chuvas irregulares, haviam condições climáticas excelentes para a disseminação do mosquito. Acredita-se também que o fator preponderante para a epidemia foi a susceptibilidade da população (MAGALHÃES, 2019).

Na análise espaço-temporal foi identificado apenas um cluster de alto risco, mas isso foi devido ao critério de exclusão utilizado, onde o agregado deveria ter mais de um município. Nessas epidemias de 2011 e 2012, houve uma grande concentração de casos mais nas grandes cidades como Fortaleza e região metropolitana. Fortaleza registrou em 2012 a maior epidemia da história da cidade (MAGALHÃES, 2019).

Em 2015, após dois anos de comportamento endêmico, a dengue registra no Ceará a ocorrência da maior epidemia de todos os anos. Entretanto, no mesmo ano confirmou-se a introdução e circulação autóctone dos vírus Zika e Chikungunya (CAVALCANTI et al., 2019).

Devido a semelhança dos sintomas entre essas arboviroses, as notificações de dengue na época podem ter incluído mais casos do que o real. Em um cenário de circulação simultânea de diversos agentes é possível que as notificações sofram influência da impressão subjetiva do profissional de saúde (AVELINO-SILVA; RAMOS, 2017; CAVALCANTI et al., 2018; DONALISIO et al., 2017).

A última epidemia do estado foi em 2016, nesse ano houve uma reintrodução do DENV-2, após cinco anos sem circulação no estado e provavelmente isso tenha sustentado o elevado número de casos. Entretanto, acredita-se que em também em 2016 os casos de dengue foram superestimados devido à circulação dos vírus Zika e Chikungunya (CAVALCANTI et al., 2018).

Durante esses dois anos foram identificados a presença de três clusters, todos de alto risco relativo. O cluster no oeste do Ceará foi composto pelos mesmos municípios identificados como área de alto risco de infecção nos períodos de análise anteriores. Mas novas áreas foram identificadas, uma localizada na região central, na mesorregião do sertão e outra na região sul.

Alguns os municípios na região central constituíram uma área com cerca de sete vezes mais risco de infecção por dengue no estado. Já região sul os municípios compuseram uma área com quase quatro vezes mais risco de infecção.

Nos anos anteriores, vários desses municípios registraram pouca circulação de dengue, sendo até mesmo área de baixo risco relativo. A imunidade de rebanho humano tem uma grande influência na circulação do vírus e no risco de surtos explosivos produzidos quando esse é introduzido em populações susceptíveis (RIBEIRO et al., 2020).

Analisando todos os anos epidêmicos sucedidos no horizonte temporal do estudo, presume-se que os sorotipos podem influenciar no surgimento de uma epidemia. Assim como questões relacionadas à vigilância. Um aumento no número de casos comparando um ano a outro pode ser devido ao aperfeiçoamento das notificações como também a ocorrência de super notificações.

Apesar de inúmeras epidemias, o estado também apresentou anos endêmicos durante

esse tempo, mas em alguns desses anos registrou incidências bastante reduzidas. Para essa discussão cabe como exemplos os anos de 2004, 2009 e 2018. O ano de 2004 apresentou o segundo menor coeficiente de incidência durante os 19 anos de análise.

Não é encontrado muitos registros da situação epidemiológica do Ceará em relação à dengue nesse período. Porém, acredita-se que os casos foram causados apenas pelo DENV-3, com o registro de um óbito (CAVALCANTI et al., 2018). Este foi um ano atípico no estado, não apenas para os casos de dengue, mas também para a quantidade de precipitação (ALVES et al., 2006; FUNCEME, 2009).

A precipitação pluviométrica em janeiro de 2004 em todo o Nordeste brasileiro foi uma das mais intensas desde 1971. Essa precipitação acima do normal ocorreu devido ao predomínio do transporte de umidade oriunda da Amazônia e do Oceano atlântico. Até dezembro de 2003, o reservatório do Açude Castanhão (maior reservatório de água do estado com capacidade para 6.700.000 mil m³) estava praticamente seco e atingiu 80% de sua capacidade ao final do mês de janeiro. Entretanto, ao longo da quadra chuvosa, a pluviosidade foi se tornando irregular, ficando menor que o esperado até o mês de maio (ALVES et al., 2006; FUNCEME, 2009).

Alguns estudos apresentam a precipitação como um dos elementos associados à alta incidência da doença (MAGALHÃES et al., 2019; SABA et al., 2019), principalmente por sua ligação com a infestação vetorial (CRUZ et al., 2020; TULADHAR et al., 2019). Provavelmente as chuvas precisam ser regulares para proporcionar melhores condições ambientais à proliferação do mosquito. Não é conhecido o levantamento completo acerca da infestação de *Ae. aegypti* no Ceará nesse ano, mas independente da ocorrência de alta infestação, sabe-se que ocorreram pouquíssimos casos.

A respeito de 2009 sabe-se que foi um ano posterior a uma grande epidemia e, na ocasião, circulava apenas o DENV-2 (CAVALCANTI et al., 2018; LIMA et al., 2013). A baixa incidência pode ser devido à ocorrência natural da doença pós ano epidêmico. Mas também é possível considerar a existência de subnotificações. Em um estudo realizado na Bahia, de 2009 a 2011, foi identificado que em períodos de baixa transmissão, apenas um a cada 40 casos de dengue foi notificado (SILVA et al., 2016).

Segundo Silva et al. (2016) a subnotificação da dengue tem sido atribuída à detecção passiva de casos. Tal situação tem uma falha na identificação de pessoas com dengue que não procuram atendimento médico. Acreditam também que nesses períodos a vigilância falhou em detectar casos de dengue entre pacientes sintomáticos que procuram atendimento médico.

Em 2009 o país também passou por uma pandemia do vírus H1N1 e, apesar dos primeiros casos terem sido confirmados a partir de julho de 2009, é possível que esse vírus já

circulasse de forma silenciosa a alguns meses antes. No Ceará foram identificados alguns casos de coinfeção entre H1N1 e dengue, que findaram em óbitos, tendo como causa associada à infecção por dengue (PERDIGÃO et al., 2016).

O ano de 2018 foi o de menor incidência identificada durante os 19 anos. Apesar da região Nordeste estar entre os maiores coeficientes de incidência do Brasil, o Ceará se destacou como a terceira menor incidência na região. O cenário foi de baixa transmissão também para chikungunya e zika e foi identificado a circulação apenas do sorotipo DENV-1 (BRASIL, 2018).

Dessa forma, para os anos baixa incidência se encontra em comum entre eles: a circulação de apenas um sorotipo; anos posteriores às epidemias e a possível existência de subnotificações.

Além da distribuição temporal, a análise evidenciou uma redução dos coeficientes de incidência no estado ao longo dos 19 anos. Provavelmente, essa diminuição deve-se principalmente aos últimos três anos. O achado entra em concordância com a redução da incidência de dengue observada em uma coorte no sudeste do Brasil, realizada entre os anos de 2014 e 2018 (LUNA et al, 2020). Em 2017, a redução da incidência também foi observada também em toda América Latina (PEREZ et al., 2019).

Especialistas de instituições científicas e acadêmicas, funcionários do Ministério da Saúde dos países da América Latina e funcionários da OPAS/OMS reuniram-se em outubro de 2017 para sugerir hipóteses. Foram consideradas para as discussões, hipóteses acerca das mudanças nos sistemas de vigilância epidemiológica, imunidade cruzada temporária ou duradoura gerada pela circulação simultânea de diferentes arbovírus e mudanças na densidade e competências dos vetores (PEREZ et al., 2019a).

Primeiramente, concluíram que o declínio na incidência de dengue devido a alterações no sistema de vigilância era improvável, pois foi algo observado em grande escala e não apenas em um país. Entretanto, concordaram que parte dessa redução na incidência da dengue em 2017, resultou da super notificação, entre 2015 e 2016, de casos referentes a zika e chikungunya que circulavam de forma silenciosa (PEREZ et al., 2019a).

Aceitaram como hipótese que a imunidade cruzada teve um grande peso nessa redução da incidência, pois pacientes com histórico de infecção por dengue que são posteriormente infectados com zika têm imunidade protetora contra uma nova infecção por dengue. A outra hipótese aceita foi o aumento e fortalecimento das intervenções de controle de vetores, com uma forte resposta das comunidades quanto a eliminação de criadouros (PEREZ et al., 2019a).

Entretanto, para o Brasil em geral, tais hipóteses podem ser enfraquecidas, pois acredita-se que imunidade de rebanho, as reações cruzadas entre DENV e o ZIKV (vírus Zika), a

ecologia de mosquitos, as medidas de controle de vetores e os fatores ambientais não são suficientes para explicar o cenário da dengue em 2017 (LOPES et al., 2018).

Segundo Lopes et al. (2018), de 2009 a 2016 o sorotipo em maior circulação no país era o DENV-1, com uma prevalência de 94,1% só em 2015 e de 97,2% em 2016 (até a SE 4). Contudo, em 2017, houve uma alternância e o sorotipo DENV-2 foi o mais prevalente, com 54,3%. Dessa forma, a baixa prevalência de DENV-2 nos anos anteriores reduz a possibilidade de queda de casos de dengue em 2017 devido à imunidade de rebanho anti-DENV-2.

Aplicando a hipótese de imunidade de rebanho para o Ceará, o DENV-1 estava em constante circulação desde 2010, sempre em co-circulação com outros sorotipos, principalmente o DENV-3 e DENV-4 (CAVALCANTI et al., 2018). Em 2016 alguns casos foram causados por DENV-2, permanecendo em circulação até os dias de hoje. Assim, se esperaria um aumento no número de casos, já que após seis anos houve uma renovação na população susceptível. A hipótese de imunidade de rebanho é enfraquecida se aplicada ao cenário cearense.

Outra hipótese enfraquecida para o Brasil, foi a de aumento e fortalecimento das intervenções de controle de vetores. Em comparação à 2016, houve um aumento de casos confirmados de chikungunya em 2017. Quando o *Ae. aegypti* é coinfestado com vírus CHIKV (vírus chikungunya) e DENV, não há sobreposição de algum dos dois durante a infecção em humanos (LE COUPANEC et al., 2017). Dessa forma, se as ações de combate ao vetor fossem a causa suficiente, os casos de chikungunya deveriam ter reduzido, assim como os de dengue.

O mesmo pode ser aplicado para o Ceará, pois em 2017 o estado passava pela segunda onda epidêmica de chikungunya. Foram 105.312 casos confirmados, uma incidência de 1.174,9/100.000 hab. e 194 óbitos. Acredita-se que o propulsor dessa epidemia foi a alta densidade vetorial na época junto com uma população susceptível (SIMIÃO et al., 2019). Assim, não há como sustentar a hipótese de controle vetorial efetivo como fator contribuinte para redução da incidência de dengue.

Além do mais, segundo MacCormack-Gelles (2020), em Fortaleza os índices de infestação de *Ae. aegypti* não conseguem classificar regularmente o risco local de transmissão da dengue. É possível que lugares de alta infestação não correspondam com áreas de alta transmissão de dengue. Ampliando pretensiosamente essa informação para o estado, a infestação vetorial provavelmente não possui forte associação com a quantidade de casos, logo o controle vetorial não teria a influência desejada na redução dos casos.

Considerando a existência de imunidade cruzada com zika, Lopes et al. (2018) também analisou experimentos *in vivo* realizados por Stettler et al. (2016) e George et al. (2017). Stettler

et al. (2016) observou que camundongos pré-imunizados à ZIKV e com infecção por DENV-2, tiveram sintomas graves e letalidade até o quinto dia. Sugerindo assim que a imunidade ao ZIKV predispõe à patologia aumentada de DENV *in vivo*.

Já em macacos-rhesus (*Macaca mulatta*), foi visto que a infecção prévia por ZIKV levou a um aumento significativo da viremia de DENV-2, acompanhado de neutropenia, linfocitose, hiperglicemia e elevado número de reticulócitos (GEORGE et al., 2017). Com essas considerações seria esperado que a imunidade de rebanho contra o ZIKV aumentasse o número de casos de dengue no Brasil, e não diminuísse como o ocorrido, já que o sorotipo de maior prevalência na época foi o DENV-2 (LOPES et al., 2018).

Para o Ceará, a hipótese de reação cruzada com zika poderia ser aplicada, dado o histórico de dengue no estado e a população monotípicamente imunizada. Entretanto, se considerar a população susceptível ao zika desde a sua introdução, a incidência não foi tão elevada. O total de casos confirmados de 2017 a 2019 foram de 623 (CEARÁ, 2017, 2018, 2019). Logo, é frágil presumir que a imunidade de rebanho para ZIKV e DENV da população cearense seria o significativo para a redução de dengue.

Visto essas hipóteses é possível pressupor que a redução ao longo dos 19 anos deva-se ao aumento de imunidade de rebanho ao DENV no Ceará. Seguindo o fluxo natural da doença, muitas vezes a redução da incidência em uma região que seja tropical e epidêmica ocorre mais em função da imunidade de grupo que vai se constituindo do que pelos resultados alcançados com as ações de controle (TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999). Entretanto, é necessário avaliar se não estão havendo falhas na vigilância e notificação, principalmente em épocas consideradas de baixa transmissão.

6. LIMITAÇÕES

Como um estudo ecológico, este estudo apresenta como principais limitações o uso de dados secundários. A qualidade dos dados secundários depende da forma como são colhidos e alimentados na base. Além de que se trata de uma doença que comumente possui subnotificações, seja pela existência de assintomáticos ou pela falha na vigilância ativa.

Outra possível limitação seja na análise espacial, pois ao formar clusters, alguns municípios podem ter sido incluídos como alto ou baixo risco relativo, apenas devido à proximidade a municípios com elevadas ou baixas incidências. Resultados também encontrados em cada município, não podem ser aplicados a subáreas dentro do mesmo.

7. CONCLUSÃO

No Ceará, a dengue apresentou uma tendência de redução no coeficiente de incidência. É provável que isso seja reflexo do seu comportamento hiperendêmico dos últimos 34 anos, causando o esgotamento de susceptíveis à medida que aumentou a imunidade de rebanho.

Durantes os anos epidêmicos as regiões sul, leste e oeste foram as que mais apresentaram clusters com áreas de alto risco relativo para infecção de dengue. Reforça-se a importância do constante monitoramento e assistência para essas áreas, principalmente porque são municípios possuintes de baixos e médios IDHM's e que enfrentam péssimas condições socioeconômicas.

Mesmo em anos de epidemia alguns municípios das regiões norte, noroeste e centro-sul foram áreas de baixo risco relativo para dengue. É necessário investigar se a vigilância e notificação dos casos nessas áreas estão sendo feitas de formas apropriadas, pois as subnotificações podem estar ocultando as reais incidências.

Caso a incidência nessas áreas de baixo risco relativo sejam reais é importante a continuidade do trabalho de vigilância e combate à doença e ao vetor, pois a circulação do vírus em uma área mais susceptível poderá ocasionar em surtos explosivos e uma nova epidemia no estado.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABAD-FRANCH, F. et al. Mosquito-Disseminated Pyriproxyfen Yields High Breeding-Site Coverage and Boosts Juvenile Mosquito Mortality at the Neighborhood Scale. **PLoS Negl Trop Dis**, 7 abr. 2015.
- ALENCAR, C. H. et al. Clusters of leprosy transmission and of late diagnosis in a highly endemic area in Brazil: Focus on different spatial analysis approaches. **Tropical Medicine and International Health**, v. 17, n. 4, p. 518–525, abr. 2012.
- ALENCAR, J. V. O. Organização do espaço industrial calçadista no ceará: o caso da dakota nordeste s/a em russas. n. June 2015, p. 108–139, 2015.
- ALMEIDA, A. S. DE; MEDRONHO, R. DE A.; VALENCIA, L. I. O. Análise espacial da dengue e o contexto socioeconômico no município do Rio de Janeiro, RJ. **Revista de Saúde Pública**, v. 43, n. 4, p. 666–673, ago. 2009.
- ALMEIDA, C. A. P. DE; SILVA, R. M. DA. Análise da ocorrência dos casos de dengue e sua relação com as condições socioambientais em espaços urbanos: os casos de João Pessoa, Cabedelo e Bayeux, no estado da Paraíba – Brasil. **Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, v. 14, n. 27, p. 56–79, 2018.
- ALVES, J. et al. Mecanismos atmosféricos associados a ocorrência de precipitação intensa sobre o nordeste do Brasil durante Janeiro 2004. **Revista Brasileira de Meteorologia**, v. 21, n. 1, p. 56–76, 2006.
- ANTUNES, J. L. F.; CARDOSO, M. R. A. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 3, p. 565–576, set. 2015.
- AVELINO-SILVA, V. I.; RAMOS, J. F. Arboviroses e políticas públicas no Brasil / Arboviruses and public policies in Brazil. **Revista Ciências Em Saúde**, v. 7, n. 3, p. 1–2, 2017.
- BARATA, R. B. **Como e por que as desigualdades sociais fazem mal à saúde ?**. Rio de Janeiro-. Rio de Janeiro: [s.n.].
- BARBOSA, I.; PLURAL, L. DA S.-R. C.. Influência dos determinantes sociais e ambientais na distribuição espacial da dengue no município de Natal-RN. **periodicos.ufrn.br**, 2016.
- BARMAK, D. H.; DORSO, C. O.; OTERO, M. Modelling dengue epidemic spreading with human mobility. **Physica A: Statistical Mechanics and its Applications**, v. 447, n. xxxx, p.

129–140, 2016.

BERTOLACCI-ROCHA, L. G. et al. Introduction of the dengue virus type 4 in the State of Mato Grosso do Sul, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 8, p. 1789–1792, 2014.

BHATT, S. et al. The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, n. 7446, p. 504–507, 2013.

BÖHM, A. W. et al. Tendência da incidência de dengue no Brasil, 2002-2012. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 4, p. 725–733, out. 2016.

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

BRASIL, M. D. S.-. **Dengue diagnóstico e manejo clínico criança**. [s.l: s.n.]. v. 5 edição

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE.

Boletim Epidemiológico: Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52 de 2018. **Boletim Epidemiológico**, v. 50, n. 4, p. 1–14, 2018.

BRASIL, M. D. S.-. **Dengue diagnóstico e manejo clínico criança**. [s.l: s.n.]. v. 5 edição

_____. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ce/panorama>>. Acesso em: 07 de julho de 2018.

_____. Ministério da Saúde. **Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue**. [s.l: s.n.].

_____. Ministério Da Saúde-. **Dengue diagnóstico e manejo clínico criança**. [s.l: s.n.]. v. 5 edição, 2016

_____. Ministério Da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Levantamento rápido de índices para *Aedes aegypti* – LIRAA – para vigilância entomológica do *Aedes aegypti* no Brasil**. p. 86, 2012.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica**. – 7. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 816 p.

_____. Boletim Epidemiológica. Monitoramento dos casos de dengue e febre de chikungunya até a Semana Epidemiológica (SE) 53 de 2014. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Volume 46, N° 3 – 2015.

_____. Boletim Epidemiológica. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2015. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Volume 47, N° 3 – 2016.

_____. Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2016. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Volume 48, N° 3 – 2017.

_____. Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2017. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Volume 49, N° 2 – 2018.

_____. Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2018 Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Volume 50, N° 4 | jan. 2019.

_____. Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2019 Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Volume 51, N° 2 | Jan. 2020.

BRUYCKER-NOGUEIRA, F. et al. First detection and molecular characterization of a DENV-1/DENV-4 co-infection during an epidemic in Rio de Janeiro, Brazil. **Clinical Case Reports**, v. 6, n. 11, p. 2075–2080, 2018.

CAPRARA, A. et al. Entomological impact and social participation in dengue control: a cluster randomized trial in Fortaleza, Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 109, n. 2, p. 99–105, 1 fev. 2015.

CARVALHO, M. S.; SOUZA-SANTOS, R. Análise de dados espaciais em saúde pública: métodos, problemas, perspectivas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 2, p. 361–378, abr. 2005.

CAVALCANTI, L. P. DE G. et al. Trinta anos de dengue no Ceará: história, contribuições para ciência e desafios no cenário atual com tripla circulação de arbovírus. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 6, n. 1, p. 65, 2018.

CAVALCANTI, L. P. DE G. ET AL. Avaliação do impacto na infestação por *Aedes aegypti* em tanques de cimento do Município de Canindé , Ceará , Brasil , após a utilização do peixe *Betta splendens* como alternativa de controle biológico Evaluation of the impact on *Aedes aegypti* infestation i. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, n. 5, p. 400–404, 2004.

CAVALCANTI, L. P. DE G. et al. Experiência do Comitê de Investigação de Óbitos por Arboviroses no Ceará em 2017: avanços e desafios. **Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 28, n. 3, p. e2018397, 2019.

CAZELLES, B.; CAZELLES, K. Major urban centers have weak influence on the timing of dengue epidemics in Southeast Asia. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 21, p. 217, 2014.

CEARÁ. **Monitoramento dos casos de dengue, chikungunya e zika, até a Semana Epidemiológica (SE) 43 de 2019** Boletim epidemiológico. [s.l: s.n.].

CEARÁ. **Monitoramento dos casos de dengue, chikungunya e doença aguda pelo vírus zika até a semana epidemiológica 45 de 2018**. [s.l: s.n.].

CEARÁ. **Monitoramento dos casos de dengue, chikungunya e Zika, até a Semana Epidemiológica (SE) 49 de 2019**. [s.l: s.n.].

CHAMPAGNE, C. et al. Dengue modeling in rural Cambodia: Statistical performance versus epidemiological relevance. **Epidemics**, v. 26, n. November 2017, p. 43–57, 2019.

CONSOLI, ROU TRAUT AGB & LOURENÇO DE OLIVEIRA, R.; CONSOLI, R. A. G. B.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R. **Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil**. [s.l: s.n.].

CRUZ-OLIVEIRA, C. et al. Receptors and routes of dengue virus entry into the host cells. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 39, n. 2, p. 155–170, 2015.

CRUZ, L. C. D. T. A. DA et al. Influence of climatic variables on the *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus* populations in Mato Grosso, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, 2020.

CUNHA, R.; MIAGOSTOVICH, M.; PETROLA, Z. Retrospective study on dengue in Fortaleza, state of Ceará, Brazil. 1999.

CUONG, H. Q. et al. Spatiotemporal dynamics of dengue epidemics, Southern Vietnam.

Emerging Infectious Diseases, v. 19, n. 6, p. 945–953, 2013.

DE LIMA, E. P. . et al. SÉRIE HISTÓRICA DA DENGUE E DO AEADES AEGYPTI Time series analysis of incidence of dengue and Aedes aegypti Serie historica de la dengue y el Aedes aegypti en Ceará. v. 26, n. 3, p. 340–348, 2013.

DIAZ-QUIJANO, F. A. Dengue severity: A key determinant of underreporting. **Tropical Medicine and International Health**, v. 20, n. 10, p. 1403–1403, 2015.

DICK, O. B. et al. Review: The history of dengue outbreaks in the Americas. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 87, n. 4, p. 584–593, 2012.

DONALISIO, M. R. et al. Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. p. 10–15, 2017.

DUONG, V. et al. Asymptomatic humans transmit dengue virus to mosquitoes. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 112, n. 47, p. 14688–93, 24 nov. 2015.

ENDURI, M. K.; JOLAD, S. Dynamics of dengue disease with human and vector mobility. **Spatial and Spatio-temporal Epidemiology**, v. 25, p. 57–66, 2018.

FARES, R. C. G. et al. Epidemiological Scenario of Dengue in Brazil. **BioMed Research International**, v. 2015, 2015.

FARIA, N. R. DA C. et al. Twenty Years of DENV-2 Activity in Brazil: Molecular Characterization and Phylogeny of Strains Isolated from 1990 to 2010. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 3, 2013.

FERREIRA, A. C.; CHIARAVALLOTI NETO, F.; MONDINI, A. Dengue in Araraquara, state of São Paulo: epidemiology, climate and Aedes aegypti infestation. **Revista de Saúde Pública**, v. 52, p. 18, 26 fev. 2018.

FERREIRA, L. M.; SÁFADI, T.; DE LIMA, R. R. TÉCNICAS DA ESTATÍSTICA ESPACIAL NA ANÁLISE DE DADOS DE ÁREAS NO ESTUDO DA DENGUE. **Revista Univap**, v. 24, n. 44, p. 13, 29 jun. 2018.

FLAUZINO, R. F.; SOUZA-SANTOS, R.; OLIVEIRA, R. M. Dengue, geoprocessamento e indicadores socioeconômicos e ambientais: um estudo de revisão. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 25, n. 5, p. 456–461, 2009a.

FLAUZINO, R. F.; SOUZA-SANTOS, R.; OLIVEIRA, R. M. Dengue, geoprocessamento e

- indicadores socioeconômicos e ambientais: um estudo de revisão. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 25, n. 5, p. 456–461, maio 2009b.
- FOGAÇA, T. K.; MENDONÇA, F. DE A. DENGUE NAS AMÉRICAS: DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E CIRCULAÇÃO VIRAL (1995-2014). **British Journal of Psychiatry**, v. 13, n. 01, p. 175–188, 2017.
- FRAGOSO, Y. D. et al. Guillain-Barré syndrome and dengue fever: report on ten new cases in Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 74, n. 12, p. 1039–1040, dez. 2016.
- FUNCEME, F. C. DE M. E R. H. **Para Entender Melhor a Previsão Meteorológica Para a Estação Chuvosa no Ceará**, 2009.
- GEORGE, J. et al. Prior Exposure to Zika Virus Significantly Enhances Peak Dengue-2 Viremia in Rhesus Macaques. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–10, 2017.
- GIL, L. H. S. et al. Rudimentary cesspits as breeding sites for *Aedes aegypti* in urban areas of Northern Brazil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 6, n. 3, p. 73–80, set. 2015.
- GOMES TEMPORÃO, J. et al. Dengue Virus Serotype 4, Roraima State, Brazil. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v. 40, n. 1, p. 152–159, 2009.
- GONÇALVES, R. P. et al. Contribuições recentes sobre conhecimentos, atitudes e práticas da população brasileira acerca da dengue. **Saúde e Sociedade**, v. 24, n. 2, p. 578–593, jun. 2015.
- GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 3, p. 480–496, 1998.
- GUBLER, D. J. The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems. **Archives of Medical Research**, v. 33, n. 4, p. 330–342, 2002.
- GUO, C. et al. Global Epidemiology of Dengue Outbreaks in 1990–2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 7, n. July, p. 1–11, 2017.
- HINO, P.; VILLA, T. C. S.; SASSAKI, C. MIDORI. Geoprocessamento aplicado a área da saúde. **Rev Latino-am Enfermagem**, v. 14, n. 6, p. 14–17, 2006.
- KIKUTI, M. et al. Spatial Distribution of Dengue in a Brazilian Urban Slum Setting: Role of Socioeconomic Gradient in Disease Risk. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 7, p. e0003937, 21 jul. 2015.

- KUHN, R. J. et al. Structure of Dengue Virus: Implications for Flavivirus Organization, Maturation, and Fusion. **Cell**, v. 108, n. 5, p. 717–725, 8 mar. 2002.
- KULLDORFF, M. **SaTScan TM Manual do Usuário Versão Original do Manual**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.satscan.org/>>. Acesso em: 30 jan. 2019.
- LATORRE, M. DO R. D. DE O.; CARDOSO, M. R. A. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 4, n. 3, p. 145–152, nov. 2001.
- LE COUPANEC, A. et al. Co-infection of mosquitoes with chikungunya and dengue viruses reveals modulation of the replication of both viruses in midguts and salivary glands of *Aedes aegypti* mosquitoes. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 8, 2017.
- LIMA, E. P. et al. Resistência do *Aedes aegypti* ao temefós em municípios do Estado do Ceará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 3, p. 259–263, 2006.
- LIMA, E. P. et al. Série histórica da dengue e do *Aedes aegypti* no Ceará. **Rev Bras Promoc Saude**, v. 26, n. 3, p. 340–348, 2013.
- LOPES, T. R. R. et al. Dengue in Brazil in 2017: What happened? **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 60, n. July, p. 2017–2019, 2018.
- LUCENA, S. E. .; MORAES, R. . Método Scan Espaço-Temporal: uma avaliação dos modelos Poisson e Permutação Espaço-Tempo | 19º Sinape. 2010.
- LUNA, E.J.A, FIGUEIREDO, G.M., LEVI J.E. et al. (2020). A cohort study to assess the incidence of dengue, Brazil, 2014-2018. **Acta Trop.** 2020.
- LUPI, O. et al. **Educação Médica Continuada Manifestações mucocutâneas da dengue * Muocutaneous manifestations of dengue *An Bras Dermatol**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v82n4/v82n04a02.pdf>>. Acesso em: 15 jan. 2019.
- LUTOMIAH, J. et al. Dengue Outbreak in Mombasa City, Kenya, 2013–2014: Entomologic Investigations. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 10, p. 2013–2014, 2016.
- MACCORMACK-GELLES, B. et al. Epidemiological characteristics and determinants of dengue transmission during epidemic and non-epidemic years in Fortaleza , Brazil : 2011-2015. p. 2011–2015, 2018.
- MAGALHÃES, G. B. ET AL. Condicionantes climáticos e socioeconômicos na espacialização da dengue em período epidêmico e pós-epidêmico na cidade de Fortaleza-CE.

Confins-Revue Franco-Brésilienne de Géographie-Revista Franco-Brasileira de Geografia, v. 40, p. 0–22, 2019.

MARTINS, V. E. P. et al. Spatial distribution and breeding site characteristics of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* in Fortaleza, State of Ceará | Distribuição espacial e características dos criadouros de *Aedes albopictus* e *Aedes aegypti* em Fortaleza, Estado do Ceará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 1, p. 60740, 2010.

MARTINS, V. E. P. et al. Occurrence of natural vertical transmission of dengue-2 and dengue-3 viruses in *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in Fortaleza, Ceará, Brazil. **PLoS ONE**, v. 7, n. 7, 2012.

MENDONÇA, F. DE A.; SOUZA, A. V. E.; DUTRA, D. DE A. Saúde pública, urbanização e dengue no Brasil. **Sociedade & Natureza**, v. 21, n. 3, p. 257–269, 2009.

MESSINA, J. P. et al. Global spread of dengue virus types: Mapping the 70 year history. **Trends in Microbiology**, v. 22, n. 3, p. 138–146, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue**. [s.l.: s.n.].

MOL, M. P. G. et al. Gestão adequada de resíduos sólidos como fator de proteção na ocorrência da dengue. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 44, p. 1, 2014.

MONTENEGRO, F. et al. Concurrent infection with dengue virus type-2 and DENV-3 in a patient from Ceará, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 101, n. December, p. 925–928, 2006.

MUSTAFA, M. S. et al. Discovery of fifth serotype of dengue virus (denv-5): A new public health dilemma in dengue control. **Medical Journal Armed Forces India**, v. 71, n. 1, p. 67–70, 2015.

NORMILE, D. Surprising new dengue virus throws a spanner in disease control efforts. **Science**, v. 342, n. 6157, p. 415, 2013.

OLIVEIRA, R. A. D. et al. Barriers in access to services in five health regions of Brazil: Perceptions of policymakers and professionals in the Brazilian Unified National Health System. **Cadernos de Saude Publica**, v. 35, n. 11, 2019.

OLIVEIRA, R. DE M. A. B.; ARAÚJO, F. M. DE C.; CAVALCANTI, L. P. DE G. Aspectos entomológicos e epidemiológicos das epidemias de dengue em Fortaleza, Ceará, 2001-2012*.

Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 27, n. 1, p. e201704414, 15 mar. 2018.

PANG, T. Dengue haemorrhagic fever: Virus or host response? **BioEssays**, v. 6, n. 3, p. 141–144, 1 mar. 1987.

PATRICIO, J. G.; LIMA, R. S. A Percepção dos Moradores Locais sobre os Impactos Socioambientais Gerados Após as Instalações das Indústrias Calçadistas no Município de Brejo Santo-CE. p. 378–396, 2018.

PEÑA ABRAHAM, M. DE LAS M. et al. **Revista de ciencias médicas de Pinar del Río**. [s.l: s.n.]. v. 19

PERDIGÃO, A. C. B. et al. Coinfection with influenza A(H1N1)pdm09 and dengue virus in fatal cases. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 111, n. 9, p. 588–591, 2016.

PEREDA, P. C.; ALVES, D. C. DE O.; RANGEL, M. DE A. Elementos Climáticos e Incidência de Dengue: Teoria e Evidência para Municípios Brasileiros. **33º Meeting of the Brazilian Econometric Society**, 27 set. 2011.

PEREZ, F. et al. The decline of dengue in the Americas in 2017: discussion of multiple hypotheses. **Tropical Medicine and International Health**, v. 24, n. 4, p. 442–453, 2019a.

PEREZ, F. et al. The decline of dengue in the Americas in 2017: discussion of multiple hypotheses. **Tropical Medicine & International Health**, 28 jan. 2019b.

Plataforma de Información en Salud para las Américas. Dengue. Incidencia. United States of America. Disponível em < [https://www.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/dengue regional/507-reg-dengue-incidence-es.html](https://www.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/dengue%20regional/507-reg-dengue-incidence-es.html)>. Acessado em: 12.04.2020

PUSTIGLIONE, M. Medicina do Trabalho e doenças emergentes, reemergentes e negligenciadas: a conduta no caso das febres da dengue, do Chikungunya e do Zika vírus Occupational Medicine and emerging, reemerging and neglected diseases: the conduct in the case of dengue, Chik. **Rev Bras Med Trab**, v. 14, n. 1, p. 1–12, 2016.

REICH, N. G. et al. Interactions between serotypes of dengue highlight epidemiological impact of cross-immunity. **Journal of the Royal Society Interface**, v. 10, n. 86, 2013.

REIS, M. M. Análise de séries temporais. In: [s.l: s.n.]. p. 55.

REZENDE, H. R. V. T. M. DAS; L. M. A. V. F. I. F. A. U. P. R. Aspectos ecológicos de culicídeos imaturos em larvitrapas de floresta e ambiente antrópico adjacente no Município de Linhares, Espírito Santo, Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 20, n. 3, p. 385–

391, 2011.

RIBEIRO, G. S. et al. Influence of herd immunity in the cyclical nature of arboviruses. **Current Opinion in Virology**, v. 40, p. 1–10, 2020.

RIBEIRO, N. G.; ARAÚJO, H. F.; LACERDA, L. F. Relação entre as condições socioeconômicas e as taxas de incidência de dengue nas regiões administrativas do Distrito Federal. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 5, n. 1, 2016.

RIBEIRO NOGUEIRA, R. M. et al. Dengue virus type 3, Brazil, 2002. **Emerging Infectious Diseases**, v. 11, n. 9, p. 1376–1381, 2005.

RIZZI, C. et al. CONSIDERATIONS ABOUT DENGUE FEVER AND VARIABLES OF IMPORTANCE TO INFESTATION BY Aedes Aegypti. **Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, v. 13, n. 24, p. 24–40, 2017.

RODENHUIS-ZYBERT, I. A.; WILSCHUT, J.; SMIT, J. M. Dengue virus life cycle: Viral and host factors modulating infectivity. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 67, n. 16, p. 2773–2786, 2010.

RODRIGUES, D. A. T. T.; MEDRONHO, DE A. R. Indicadores sócio-demográficos e a epidemia de dengue em 2002 no Estado do Rio de Janeiro, Brasil. p. 2160–2170, 2008.

RODRIGUES, N. C. P. et al. Temporal and Spatial Evolution of Dengue Incidence in Brazil, 2001-2012. **PLOS ONE**, v. 11, n. 11, p. e0165945, 10 nov. 2016.

ROSEN, L. Dengue hemorrhagic fever. **Bulletin de la Societe de pathologie exotique (1990)**, v. 89, n. 2, p. 91–3; discussion 93-4, 1996.

SABA, S. et al. Clinical profiles of dengue fever patients, during an outbreak. **Journal of Arthropod-Borne Diseases**, v. 13, n. 2, p. 126–134, 2019.

SAITO, C. K. et al. SOROLOGY AND CLINICAL EVALUATION: CORRELATION IN THE DIAGNOSIS OF DENGUE. v. 11, n. 1, p. 72–77, 2017.

SANTOS, B. C. et al. **Prospective study about the influence of human mobility in dengue transmission in the state of Rio de Janeiro**. [s.l.] Springer International Publishing, 2018. v. 224

SAN MARTÍN, J. L. et al. The History of Dengue Outbreaks in the Americas. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 87, n. 4, p. 584–593, 3 out. 2010.

- SARTI, E. et al. A comparative study on active and passive epidemiological surveillance for dengue in five countries of Latin America. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 44, p. 44–49, 2016.
- SCHMIDT, W. P. et al. Population density, water supply, and the risk of dengue fever in vietnam: Cohort study and spatial analysis. **PLoS Medicine**, v. 8, n. 8, 2011.
- SERUFO, J. C. et al. Isolation of dengue virus type 1 from larvae of *Aedes albopictus* in Campos Altos city, State of Minas Gerais, Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 88, n. 3, p. 503–4, 1993.
- SILVA, M. M. O. et al. Accuracy of dengue reporting by national surveillance system, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 2, p. 336–339, 2016.
- SIM, S.; RAMIREZ, J. L.; DIMOPOULOS, G. Dengue virus infection of the *Aedes aegypti* salivary gland and chemosensory apparatus induces genes that modulate infection and blood-feeding behavior. **PLoS pathogens**, v. 8, n. 3, p. e1002631, 2012.
- SIMIÃO, A. R. et al. A major chikungunya epidemic with high mortality in northeastern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, n. 1, p. 0–2, 2019.
- SIMON, O. et al. Early Guillain–Barré Syndrome associated with acute dengue fever. **Journal of Clinical Virology**, v. 77, p. 29–31, 1 abr. 2016.
- SKALINSKI, L. et al. Contribuições da análise espacial para a compreensão da dinâmica de transmissão da dengue: revisão integrativa. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 7, n. 1, p. 53–63, 28 dez. 2018.
- TEIXEIRA, M. D. G.; BARRETO, M. L.; GUERRA, Z. Epidemiologia e Medidas de Prevenção do Dengue. **Informe epidemiológico do SUS**, v. 8, n. 4, p. 5–33, 1999.
- TEIXEIRA, M. DA G.; BARRETO, M. L. Porque Devemos, de Novo, Erradicar o *Aedes Aegypti*. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 1, n. 1, p. 122–136, 1996.
- TRAVASSOS, C.; DE OLIVEIRA, E. X. G.; VIACAVA, F. Desigualdades geográficas e sociais no acesso aos serviços de saúde no Brasil: 1998 e 2003. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 11, n. 4, p. 975–986, 2006.
- TULADHAR, R. et al. Effect of meteorological factors on the seasonal prevalence of dengue vectors in upland hilly and lowland Terai regions of Nepal. **Parasites and Vectors**, v. 12, n. 1, p. 1–15, 2019.

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

VALLE, D.; PIMENTA, D. N.; CUNHA, R. V. **Dengue : teorias e práticas**. [s.l.] SCIELO EDITORA FIOCRUZ, 2015.

VASCONCELOS, P. et al. Epidemia de dengue em Fortaleza, Ceará: inquérito sorológico aleatório. **SciELO Public Health**, [s.d.].

VASCONCELOS, P. F. DA C. et al. A large epidemic of dengue fever with dengue hemorrhagic cases in Ceará State, Brazil, 1994. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 37, n. 3, p. 253–255, jun. 1995.

VENSON, A. H.; JACINTO, P. A.; SBICCA, A. Acesso ao esgotamento sanitário das famílias pobres no Brasil. **Revista de Desenvolvimento Econômico – RDE**, v. 3, p. 199–229, 2019.

WANG, S. F. et al. Consecutive large dengue outbreaks in Taiwan in 2014-2015. **Emerging Microbes and Infections**, v. 5, n. 12, p. e123-3, 2016.

WEAVER, S. C.; VASILAKIS, N. Molecular evolution of dengue viruses: Contributions of phylogenetics to understanding the history and epidemiology of the preeminent arboviral disease. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 9, n. 4, p. 523–540, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. **Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases**, p. x, 147, 2009.

ZARA, A. L. DE S. A. A. et al. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 2, p. 1–2, 2016.

9. APÊNDICES

9.1 Municípios ordenados por agregado, segundo análise puramente espacial, de 2001 a 2019

CÓDIGO DO IBGE	RISCO DO MUNICÍPIO	NÚMERO DO AGREGADO	RISCO DO MUNICÍPIO
230250	2,52	1	2,41
231110	2,09		
231180	1,70	2	1,64
231150	1,33		
231000	1,83		
230945	1,53		
230195	0,46	3	0,62
230395	0,61		
230120	0,55		
230015	0,64		
231160	0,38		
230290	0,75		
230210	0,49		
230960	0,48		
230523	0,64		
230510	0,18		
231010	0,67		
230980	0,67		
230910	0,12		
230495	0,60		
230140	0,33		

230970	0,64		
230350	0,63		
230625	0,38		
231085	0,50		
230220	0,63		
230770	0,35		
230765	1,16		
230100	0,53		
230428	0,51		
230300	1,24		
230280	0,96		
231040	0,53		
230370	0,63		
230535	0,52		
230110	0,65		
230700	0,77	4	0,62
230620	0,59		
230445	0,36		
230060	0,36		
230920	0,63		
230160	0,41		
231210	0,64		
230430	1,12		
231120	0,62		
231325	0,09		
230080	0,81	5	0,62
230420	1,27		
230130	0,61		
230320	0,20		
230730	0,54		
231190	0,27		
231400	0,38		

230740	0,56		
230330	0,07		
230480	0,20		
230190	0,82		
230040	0,50		
230270	1,49		
230840	0,25		
230710	0,44		
230170	0,13		
231195	0,56		
230185	0,07		
230670	0,59		
231130	0,85		
231140	0,57		
231300	0,57		
230533	1,37		
230835	0,51		
230680	1,57		
230526	0,34		
230393	0,28		
231270	0,27		
230870	0,17		
230690	0,29		
231250	0,09		
230426	0,02		
230070	0,55		
231090	1,49		
230650	0,78		
230600	0,99		
230763	0,59		
231310	0,92		
231050	0,12		
		6	0,52

230850	0,50		
230030	0,88	7	0,49
231135	0,53		
231200	0,26		
230800	0,65	8	0,42
230890	0,14		
230820	0,33		
230837	0,46		
231290	0,78		
231280	0,92		
230435	0,72		
230780	0,44		
230050	1,33		
231390	0,53		
230075	0,23		
230230	0,09		
230400	0,81		
230880	0,39		
230490	0,13		
230610	1,11		
230790	0,49		
230425	0,06		
230310	0,36		
230020	0,24		
230725	0,55		
230655	0,06		
230640	0,67		
230630	0,25		
230450	0,24		
230900	0,90		
230470	0,54		
230990	0,26		

231380	0,28		
231395	1,53		
231170	2,45		
231355	0,26		
231360	0,06		
230465	0,09		
231340	0,27		
231335	0,36		
230530	0,05		
230260	0,41		
231220	0,55		
231230	0,03		
231410	0,15		
230500	0,14		
231375	0,45		
231095	0,49		
231100	0,09		
230125	0,85		
230565	0,49	9	0,18
230590	0,17		
230423	0,04		

9.2 Municípios ordenados por agregado, segundo análise puramente espacial, de 2001 a 2007

CÓDIGO DO IBGE	RISCO DO MUNICÍPIO	NÚMERO DO AGREGADO	RISCO DO AGREGADO
230940	1,12	1	3,12
231126	0,54		
230410	3,69		
230560	2,94		
230565	0,99		
231330	4,39		
230250	2,37	2	2,62
231110	1,59		
230010	1,87		
230490	0,07	3	1,84
230310	0,85		
230435	1,49		
231290	1,79		
231395	2,49		
231170	3,29		
230365	0,04	4	0,49
230860	1,06		
231320	0,74		
230520	0,03		
231220	0,67		
230930	0,79		
230590	0,01		
231355	0,10	5	0,43
231380	0,16		
231375	0,27		
230630	0,49		
230640	0,61		

231260	0,25		
231070	0,64		
231025	0,21		
230090	0,48		
231350	0,07		
230610	0,72		
231335	0,79		
231020	0,25		
230460	0,88		
230075	0,60		
231240	0,38		
230837	0,90		
231040	0,84		
230300	1,06		
230280	0,61		
230890	0,37		
230370	0,48		
231200	0,58		
230770	0,42		
231010	1,43		
230980	0,36		
230655	0,08		
230510	0,02		
230910	0,08		
231190	0,38		
231325	0,05		
230040	0,28		
230080	1,93		
230150	0,80		
230160	0,37		
		6	0,39

230740	0,54		
230330	0,06		
230360	0,52		
230060	0,20		
230430	0,10		
230100	0,23		
230428	0,37	7	0,32
230625	0,49		
230170	0,22		
230750	0,19		
230480	0,03		
230200	0,85		
230570	0,06		
230320	0,19	8	0,30
230180	0,31		
230380	1,19		
230840	0,20		
231400	0,02		
230830	0,21		
230670	0,05		
231300	0,00		
230690	0,30		
230680	0,06		
230185	0,04		
230835	0,02	9	0,20
230070	0,30		
230600	0,06		
231080	0,32		
230426	0,03		
230427	0,08		

231250	0,07		
231270	0,23		
231123	2,11		
230870	0,21		
231360	0,05	10	0,19
230530	0,07		
230450	0,28		
231340	0,27		
230900	0,83		
231230	0,05		
230990	0,26		
230465	0,12		
230340	0,08		
231410	0,32		
230500	0,08		

9.3 Municípios ordenados por agregado, segundo análise puramente espacial, de 2008 a 2013

CÓDIGO DO IBGE	RISCO DO MUNICÍPIO	NÚMERO DO AGREGADO	RISCO DO AGREGADO
231126	2,27	1	2,02
230940	0,65		
231030	0,86		
231330	3,02		
230560	0,59		
230410	2,60		
231025	0,12	2	0,53
231020	0,79		
231350	0,24		
231240	0,50		
231260	0,07		
231375	0,41		
231355	0,30		
231070	0,72		
231380	0,35		
230640	0,92		
230630	0,21		
230370	0,58		
230090	0,32		
230060	0,55		
230920	0,51		
230160	0,48		
231210	0,79		
230430	1,04		
231120	0,70		
231325	0,10		
230080	0,39		

230420	1,16		
230130	0,34		
230320	0,29		
230730	0,38		
231190	0,24		
231400	0,14		
230740	0,55		
230330	0,10		
230480	0,10		
230190	0,49		
230040	0,71		
230270	1,61		
230840	0,05		
230710	0,21		
230170	0,10		
231195	0,34		
230550	0,41		
231010	0,46		
230980	0,20		
231160	0,49		
230510	0,26		
230015	0,91		
230210	0,60		
230910	0,04		
230120	0,76		
230495	0,64		
230195	0,71		
230970	0,70		
230770	0,28		
230290	0,41		
		4	0,48

230140	0,22		
230535	0,20	5	0,42
230110	0,41		
230700	0,14		
230620	0,18		
230445	0,09		
231000	0,54		
231180	0,54		
231150	0,58		
230760	0,62		
230220	0,30		
230350	0,58		
231085	0,11		
230960	0,70		
230100	0,24		
230523	0,20		
230395	0,66		
230445	0,09		
230428	0,49		
230625	0,16		
230185	0,09	7	0,30
230670	0,05		
231130	0,74		
231140	0,25		
231300	0,53		
230533	0,72		
230835	0,02		
230680	0,17		
230526	0,48		
230393	0,24		

231270	0,33		
230870	0,18		
230690	0,20		
231250	0,02		
230426	0,01		
230070	0,03		
231090	0,18		
230650	1,07		
230600	0,08		
230763	0,29		
231310	0,21		
231050	0,02		
230850	0,45		
230820	0,01		
230050	0,01		
230800	0,90		
231290	0,07		
231280	0,51		
230400	0,96		
230880	0,30		
231390	0,67		
231200	0,18	8	0,16
230435	0,14		
230490	0,16		
230790	0,36		
230310	0,02		
230450	0,21		
230890	0,06		
230900	0,62		
230837	0,20		

230990	0,23		
230780	0,06		
231360	0,02		
230230	0,05		
230470	0,40		
231340	0,13		
230465	0,10		
230530	0,04		
231170	1,15		
230725	0,05		
231410	0,03		
231395	1,05		
230075	0,09		
231230	0,01		
230425	0,01		
230610	0,24		
230500	0,02		
231095	0,01		
230020	0,04		
230260	0,14		
230340	0,00		
230655	0,02		
230580	0,36		
231100	0,02		
230125	0,97		
230565	0,22	9	0,09
230590	0,05		
230423	0,00		

9.4 Municípios ordenados por agregado, segundo análise puramente espacial, de 2014 a 2019

CÓDIGO DO IBGE	RISCO DO MUNICÍPIO	NÚMERO DO AGREGADO	RISCO DO AGREGADO
231330	3,76	1	3,85
230150	3,89		
230250	3,89	2	3,13
231110	3,17		
230010	0,72		
230830	2,51		
231180	2,55	3	2,80
231150	2,43		
231000	5,09		
231123	0,21	4	2,43
230600	3,13		
230070	1,52		
230427	1,44		
230680	4,69		
231080	2,82		
231250	0,23		
231310	2,71		
231240	0,87	5	0,73
231020	0,53		
231025	0,03		
231260	0,52		
230370	0,82		
231050	0,34	6	0,56
230850	0,54		
230240	0,94		

231270	0,26		
230945	2,10		
230195	0,21		
230395	0,33		
230120	0,34		
230015	0,19		
231160	0,07		
230290	1,24		
230210	0,12		
230650	0,56		
230960	0,13		
230526	0,27		
230523	0,73		
230510	0,37		
231010	0,27		
230980	1,60	7	0,50
230910	0,25		
230495	0,15		
230140	0,66		
230533	0,45		
230970	0,18		
230350	0,39		
230625	0,54		
231085	0,68		
230220	0,79		
230770	0,37		
230765	0,61		
230100	1,17		
230428	0,65		
231130	0,71		

230393	0,34		
230300	1,45		
230870	0,09		
230410	0,83		
230565	0,27		
230940	0,27		
230560	0,21		
230125	1,34		
230930	1,67		
231320	0,53		
231100	0,24		
230590	0,50		
231126	0,02		
230365	0,30		
230860	0,22		
230423	0,05		
230430	2,59		
230060	0,30		
230920	0,29		
231400	1,06		
231210	0,92		
230160	0,37		
230320	0,12		
231325	0,10		
230420	0,58		
230480	0,58		
230730	0,15		
230330	0,03		
230740	0,58		
230080	0,08		
		8	0,49
		9	0,42

230190	0,81		
231120	0,43		
231190	0,17		
230840	0,56		
230170	0,05		
230380	0,10		
230750	0,65		
231200	0,04		
230800	0,24		
230890	0,01		
230820	0,91		
230837	0,33		
231290	0,70		
231280	0,36		
230435	0,70		
230780	0,44		
230050	3,98		
231390	0,24		
230075	0,05	10	0,39
230230	0,18		
230400	0,93		
230880	0,04		
230490	0,14		
230610	2,60		
230790	0,36		
230425	0,11		
230310	0,23		
230020	0,16		
230725	0,95		
230655	0,10		

230640	0,41		
230630	0,05		
230450	0,24		
230900	1,35		
230470	0,11		
230990	0,30		
231380	0,32		
231395	1,07		
231170	3,05		
231355	0,36		
231360	0,12		
230465	0,06		
231340	0,46		
231335	0,05		
230530	0,03		
230260	0,13		
231220	0,35		
231230	0,03		
231410	0,14		
230500	0,37		
231375	0,69		

9.5 Municípios ordenados por agregado, segundo análise espaço-temporal, de 2001 a 2019

CÓDIGO DO IBGE	RISCO DO MUNICÍPIO	NÚMERO DO AGREGADO	PERÍODO	RISCO DO CLUSTER
230250	15,39	1	2007	12,91
231110	9,61			
230010	7,00			
231180	6,44	2	2019	8,40
231150	8,56			
231000	23,84			
231330	5,34	3	2010 a 2016	5,12
230150	3,48			
230650	0,74	4	2002 a 2010	0,52
230290	0,49			
230140	0,18			
230120	0,34			
230210	0,39			
230910	0,05			
230526	0,34			
230510	0,04			
230945	0,56			
230980	0,26			
230393	0,05			
231160	0,67			
230195	0,35			
230015	0,60			
231010	1,12			
231130	0,83			
230300	0,79			
230280	0,81			

230395	0,66			
230533	1,05			
231040	0,62			
230495	1,01			
230960	0,31			
230523	0,57			
230970	0,79			
230660	1,34			
230770	0,27			
230625	0,28			
230763	0,59			
230460	0,18			
230765	0,95			
231140	0,39			
230185	0,03			
230870	0,17			
230090	0,40			
230350	0,78			
231085	0,48			
230428	0,21			
231070	0,58			
230100	0,19			
230370	0,48			
231335	0,61			
230220	0,47			
230430	2,05			
230060	0,24			
230920	0,23			
231400	0,85			
231210	0,77			
		5	2013 a 2019	0,36

230160	0,30			
230320	0,10			
231325	0,08			
230420	0,51			
230480	0,46			
230730	0,13			
230330	0,03			
230740	0,46			
230080	0,13			
230190	0,65			
231120	0,38			
231190	0,14			
230840	0,45			
230170	0,10			
230380	0,09			
230750	0,52			
230820	0,02			
230050	0,02			
230800	0,94			
231290	0,16			
231280	0,63			
230400	1,05			
230880	0,31			
231390	0,70			
231200	0,19			
230435	0,16			
230490	0,19			
230790	0,38			
230310	0,02			
230450	0,21			

230890	0,06			
230900	0,66			
230837	0,26			
230990	0,24			
230780	0,08			
231360	0,02			
230230	0,08			
230470	0,41			
231340	0,14			
230465	0,10			
230530	0,04			
231170	1,20			
230725	0,36			
231410	0,04			
231395	1,13			
230075	0,09			
231230	0,02			
230425	0,04			
230610	0,30			
230500	0,03			
231095	0,04			
230020	0,11			
230260	0,16			
230340	0,01			
230655	0,03			
230690	0,28			
231080	0,68			
230670	0,05	7	2001 a 2009	0,19
230427	0,08			
230600	0,05			

231300	0,01			
230680	0,05			

9.6 Municípios ordenados por agregado, segundo análise espaço-temporal, de 2001 a 2007

CÓDIGO DO IBGE	RISCO DO MUNICÍPIO	NÚMERO DO AGREGADO	PERÍODO	RISCO DO CLUSTER
230250	17,04	1	2007	14,38
231110	10,53			
230010	7,96			
230420	6,65	2	2001	5,14
230730	4,32			
231126	0,34	3	2001 a 2003	4,72
230940	1,79			
231030	1,94			
231330	6,43			
230560	3,61			
230410	6,94			
230490	0,07	4	2006 a 2007	3,57
230310	0,93			
230435	2,71			
231290	3,26			
231395	4,54			
231170	8,66			
230270	0,61	5	2005 a 2007	0,39
231195	0,74			
230130	0,35			
231120	0,23			
230080	0,47			
230160	0,09			
230040	0,18			
230060	0,45			
231210	0,12			

230920	1,12			
231190	0,36			
231325	0,03			
230150	1,24			
230430	0,17			
230470	0,47			
230790	0,39			
230260	0,51			
230205	0,08			
231390	0,75			
230880	0,28			
230390	0,00			
231280	0,30			
230725	0,30			
230400	0,32			
231410	0,15			
230050	0,08	6	2003 a 2005	0,28
230820	0,06			
231340	0,35			
230800	0,04			
230450	0,57			
230230	0,03			
230780	0,33			
230425	0,07			
231200	0,36			
230890	0,72			
231360	0,04			
230110	0,28			
230445	0,08	7	2005 a 2007	0,20
230620	0,26			

231000	0,03			
230700	0,14			
230835	0,02	8	2002 a 2004	0,18
231270	0,29			
231300	0,00			
230426	0,06			
231090	0,04			
230850	0,49			
230670	0,07			
230185	0,03			
230030	0,23			
231140	0,32			
231050	0,03			
231135	0,05			
230690	0,08			
231250	0,05	9	2005 a 2007	0,13
231310	0,04			
230870	0,05			
230760	0,15			
230070	0,42			
230680	0,10			
231150	0,38			
230300	0,00	10	2004	0,05
231040	0,03			
230280	0,05			
230910	0,04			
230140	0,05			
230510	0,00			
230980	0,15			
230460	0,00			

230210	0,30			
231010	0,00			
230090	0,14			
230290	0,00			
230120	0,03			
230650	0,08			
231070	0,36			
231335	0,00			
231160	0,01			
230015	0,07			
230660	0,06			
231260	0,03			
230195	0,00			
231375	0,00			
230495	0,00			
230770	0,01			
230393	0,00			
230970	0,01			
230945	0,37			
231240	0,02			
230630	0,01			
230765	0,02			
231355	0,00			
231380	0,00			
230395	0,02			
230526	0,00			
230523	0,04			
230625	0,01			
230370	0,02			
230960	0,05			

230763	0,06			
231130	0,01			
230610	0,00			
230440	0,07			
231025	0,01			
230428	0,01			
230640	0,00			

9.7 Municípios ordenados por agregado, segundo análise espaço-temporal, de 2008 a 2013

CÓDIGO DO IBGE	RISCO DO MUNICÍPIO	NÚMERO DO AGREGADO	PERÍODO	RISCO DO CLUSTER
231126	4,19	1	2010 a 2011	3,40
230940	1,49			
231030	1,44			
231330	3,86			
230560	1,05			
230410	5,07			
230650	1,00	2	2009 a 2010	0,15
230290	0,27			
230140	0,03			
230120	0,05			
230210	0,03			
230910	0,00			
230526	0,64			
230510	0,06			
230945	0,06			
230980	0,07			
230393	0,00			
231160	0,02			
230195	0,06			
230015	0,06			
231010	0,04			
231130	0,05			
230300	0,11			
230280	0,55			
230395	0,16			
230533	0,05			
231040	0,04			

230495	0,88						
230960	0,09						
230523	0,03						
230970	0,31						
230660	0,15						
230770	0,03						
230625	0,01						
230763	0,00						
230460	0,02						
230765	0,28						
231140	0,03						
230185	0,00						
230870	0,14						
230090	0,01						
230350	0,27						
231085	0,00						
230428	0,02						
231070	0,87						
230100	0,03						
230370	0,10						
231335	0,01						
230220	0,06						
230050	0,00				3	2008 a 2010	0,07
230820	0,01						
230400	0,28						
230880	0,01						
230800	0,81						
231290	0,05						
231280	0,00						
231390	0,02						

230450	0,18			
230435	0,00			
231200	0,22			
230490	0,18			
230310	0,02			
230900	0,03			
230790	0,05			
230990	0,03			
231360	0,01			
231340	0,03			
230530	0,03			
230465	0,00			
231410	0,02			
230470	0,17			
230890	0,07			
231170	0,19			
231230	0,01			
230837	0,15			
231395	0,08			
230780	0,06			
230500	0,02			
230230	0,05			
231095	0,00			
230725	0,06			
230340	0,00			
230580	0,02			
230075	0,03			
230260	0,04			
230425	0,00			
230610	0,06			

230020	0,05			
230205	0,06			
230520	0,03			
231220	0,26			
230390	0,01			
230380	0,07			
230750	0,00			
230540	0,00			
231400	0,01			
230480	0,00			
230550	0,06			
230170	0,00			
231370	0,03			
230180	0,04			
231135	0,00			
230570	0,00			
230950	0,01			
230330	0,00	4	2009	0,03
230740	0,01			
230320	0,03			
230430	0,31			
230200	0,01			
230840	0,00			
230030	0,00			
230730	0,02			
231325	0,00			
230830	0,01			
230420	0,03			
230426	0,00			
230190	0,02			

230010	0,00			
230920	0,02			
230060	2,29			
231080	0,02			
230810	0,07			
230690	0,01			
231190	0,00			
230160	0,01			
231090	0,03			
231300	0,00			
231210	0,03			
230250	0,09			
230535	0,00			
230110	0,04			
230700	0,02			
230620	0,02			
230445	0,00	5	2009 a 2010	0,02
231000	0,03			
231180	0,05			
231150	0,02			
230760	0,01			

9.8 Municípios ordenados por agregado, segundo análise espaço-temporal, de 2014 a 2019

CÓDIGO DO IBGE	RISCO DO MUNICÍPIO	NÚMERO DO AGREGADO	PERÍODO	RISCO DO CLUSTER
231180	7,05	1	2019	9,24
231150	9,34			
231000	26,02			
231330	7,51	2	2014 a 2016	7,57
230150	7,74			
230426	0,00	3	2015	7,22
231090	13,64			
230835	4,35			
230810	2,54	4	2015 a 2017	3,81
230830	4,01			
230200	2,08			
230250	5,74			
230010	1,07			
231110	5,06			
230427	0,00	5	2016 a 2017	2,95
231080	0,20			
230600	8,80			
230690	0,19			
231123	0,54			
230070	1,52			
230680	4,91			
230670	3,35			
230950	0,11			
230540	4,56			
231370	1,72			
231300	1,44			
231250	0,32			

230180	1,44			
231310	6,11			
230393	0,68			
231130	1,01			
230526	0,07			
230650	0,01			
231140	0,31			
230140	1,41			
230763	0,35			
230290	0,02			
230533	0,46			
230280	0,28			
230185	0,05			
230910	0,22			
230210	0,00			
230660	0,06			
230120	0,01	6	2018 a 2019	0,27
230510	0,36			
230300	0,10			
230945	0,12			
230980	0,80			
230240	0,16			
231160	0,03			
230195	0,00			
231040	0,34			
231010	0,02			
230015	0,00			
231270	0,17			
230870	0,12			
230395	0,03			

230060	0,22	7	2018 a 2019	0,10
230920	0,00			
230160	0,13			
231210	0,37			
230430	0,08			
231120	0,00			
231325	0,02			
230080	0,00			
230420	0,17			
230130	0,04			
230320	0,05			
230730	0,03			
231190	0,31			
231400	0,44			
230740	0,05			
230330	0,03			
230480	0,11			
230190	0,08			
230040	0,03			
230270	0,04			
230840	0,09			
230710	0,54			
230170	0,01			
231195	0,14			
230800	0,01	8	2017 a 2019	0,07
230820	0,03			
231200	0,01			
231290	0,04			
231280	0,09			
230050	0,17			

230435	0,01			
231390	0,02			
230400	0,09			
230880	0,01			
230890	0,01			
230837	0,04			
230490	0,09			
230780	0,04			
230310	0,01			
230790	0,03			
230230	0,01			
230450	0,01			
230075	0,01			
230900	0,03			
230990	0,02			
230610	2,31			
230425	0,05			
230725	0,07			
230470	0,07			
231360	0,01			
231170	1,17			
230465	0,04			
231395	0,09			
230020	0,01			
231340	0,02			
230530	0,01			
230655	0,02			
231230	0,00			
231410	0,01			
230640	0,05			

230500	0,01			
230630	0,03			
231095	0,00			
230260	0,05			
231220	0,03			
231380	0,02			
230340	0,02			
230580	0,01			
230520	0,03			
231335	0,03			

10 ANEXOS

10.1 Municípios de notificação com sorotipos isolados, em 2014

CÓDIGO DO IBGE	MUNICÍPIO DE NOTIFICAÇÃO	DENV- 1	DENV- 3	DENV- 4
230020	Acaraú	-	-	1
230070	Alto Santo	6	-	-
230110	Aracati	1	-	2
230220	Beberibe	3	-	-
230230	Bela Cruz	3	-	1
230370	Caucaia	1	-	-
230428	Eusébio	1	-	-
230440	Fortaleza	19	-	1
230445	Fortim	1	-	-
230490	Groaíras	1	-	-
230500	Guaraciaba do Norte	1	-	-
230550	Iguatu	1	-	-
230730	Juazeiro do Norte	1	-	-
230760	Limoeiro do Norte	7	-	2
230770	Maranguape	1	-	-
231330	Tauá	1	-	5
231350	Trairi	1	-	-
231375	Umirim	1	3	8
Total	-	50	3	20

Fonte: DATASUS

10.2 Municípios de notificação com sorotipos isolados, em 2015

CÓDIGO DO IBGE	MUNICÍPIO DE NOTIFICAÇÃO	DENV- 1	DENV- 3	DENV- 4
230050	Alcântaras	1	-	-
230190	Barbalha	5	-	-
230220	Beberibe	1	-	-
230230	Bela Cruz	2	-	-
230250	Brejo Santo	23	-	-
230370	Caucaia	1	-	-
230440	Fortaleza	201	2	4
230470	Granja	1	-	-
230500	Guaraciaba do Norte	3	-	-
230523	Horizonte	1	-	-
230730	Juazeiro do Norte	3	-	-
230760	Limoeiro	1	-	-
230765	Maracanaú	2	-	-
230770	Maranguape	6	-	1
230840	Missão Velha	1	-	-
231025	Paraipaba	1	-	-
231100	Poranga	5	-	-
231375	Umirim	3	-	-
231400	Várzea Alegre	1	-	-
Total		262	2	5

Fonte: DATASUS

10.3 Municípios de notificação com sorotipos isolados, em 2016

CÓDIGO DO IBGE	MUNICÍPIO DE NOTIFICAÇÃO	DENV- 1
230060	Altaneira	1
230110	Aracati	1
230370	Caucaia	2
230230	Bela Cruz	1
230440	Fortaleza	7
230550	Iguatu	1
230750	Lavras da Mangabeira	2
230760	Limoeiro do Norte	2
230765	Maracanaú	2
231180	Russas	2
231260	São Luís do Curu	1
231310	Tabuleiro do Norte	7
231330	Tauá	1
231335	Tejuçuoca	1
Total	-	29

Fonte: DATASUS e Boletim Epidemiológico – SESA CE, 2016

10.4 Municípios de notificação com sorotipos isolados, em 2017

CÓDIGO DO IBGE	MUNICÍPIO DE NOTIFICAÇÃO	DENV- 1
230440	Fortaleza	1
230550	Iguatu	1
230770	Maranguape	2
231270	Senador Pompeu	1
231310	Tabuleiro do Norte	2
Total	-	7

Fonte: DATASUS