

Artigo original

Ocorrência de dengue e sua relação com medidas de controle e níveis de infestação de *Aedes aegypti* em uma cidade do sudeste brasileiro

Dengue occurrence and its relationship to vector control measures and infestation levels of Aedes aegypti in a Brazilian city

Francisco Chiaravalloti Neto^I; Gerson Laurindo Barbosa^{II}; Thiago Santos Mota^{III}; Bruno Galli^{IV}; Liciania Vaz de Arruda Silveira^{III}

^IDepartamento de Epidemiologia. Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo. ^{II}Divisão de Orientação Técnica. Superintendência de Controle de Endemias. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. ^{III}Departamento de Bioestatística. Instituto de Biociências. Universidade Estadual Paulista. Botucatu. ^{IV}Imagem Sistemas de Informação. São José dos Campos. São Paulo, Brasil.

RESUMO

Introdução: Vários autores têm apontado limitações nas medidas adotadas para o controle de *Aedes aegypti* e da dengue. Além disso, há falta de evidência sobre a relação entre níveis de infestação por *Ae. aegypti* e ocorrência de dengue. Este trabalho objetivou avaliar a relação entre ocorrência de dengue e medidas de controle e infestação por *Ae. aegypti* em uma cidade do sudoeste brasileiro no período de 2001 a 2006. **Métodos:** A razão de incidência de dengue (variável dependente) e a cobertura das atividades de controle e índices de infestação (covariáveis) foram calculadas usando unidades espaciais e os anos. Foi ajustado um modelo de Poisson espaço-temporal Inflado de Zeros, considerando os seguintes períodos: Setembro de 2001 a Agosto de 2006 e Setembro de 2003 a Agosto de 2006. **Resultados:** Atividades de rotina para o controle do vetor (com visita regular a todos os imóveis) foram consideradas fator protetor para ocorrência de dengue. Porém, para controlar efetivamente a ocorrência de casos, estas atividades necessitariam ser realizadas com cobertura quinzenal. O Índice de Breteau mostrou uma fraca correlação direta com ocorrência de dengue. **Conclusões:** Atividades de rotina estão entre as mais importantes medidas de controle aplicadas para evitar a dengue no Brasil. Apesar disto, estas medidas vêm sendo desenvolvidas sem interrupção e com elevado custo aplicado para o controle da dengue, e se mostram ineficientes por causa da alta cobertura necessária para o seu efetivo controle da dengue. Assim, a reavaliação do programa de controle da dengue no Brasil requer urgência para se tornar mais eficiente. O resultado do Índice de Breteau foi atribuído à falta de ajuste do modelo em relação aos diferentes níveis de imunidade para os sorotipos circulantes na área de estudo, tanto no espaço como no tempo.

PALAVRAS-CHAVE: Dengue. *Aedes aegypti*. Controle. Entomologia. Análise espacial.

ABSTRACT

Introduction: Several authors have pointed out limitations of measures adopted to control *Aedes aegypti* and dengue. Also, there is a lack of evidence about the relationship between *Ae. aegypti* infestation level indicators and dengue occurrence. Our objective was to evaluate the relationship between dengue occurrence and control and infestation measures for *Ae. aegypti* in a Brazilian southeastern city from 2001 to 2006. **Methods:** Dengue incidence rate (dependent variable) and the coverage of control activities and infestation index (covariates) were calculated using spatial units and years. We fitted spatiotemporal Zero-Inflated Poisson models, considering the following periods: September 2001 to August 2006 and September 2003 to August 2006. **Results:** Routine mosquito breeding control activity (with regular visits to all premises) was considered a protective factor for dengue occurrence. However, to effectively control occurrence, this activity needed to reach coverage corresponding to one visit every fortnight. The Breteau Index presented a direct but weak relationship with dengue occurrence. **Conclusions:** Routine activity is one of the most important control measures applied against dengue in Brazil. Despite this measure being developed without interruption and being the most expensive measure applied for dengue control, it proved inefficient because of the very high coverage necessary for effective control. Thus, a re-evaluation of the dengue control program in Brazil is urgently required to improve efficiencies. The Breteau Index results were attributed to a lack of fitting the model regarding the varying levels of immunity for the circulating serotypes in the study area, both in space and in time.

KEYWORDS: Dengue. *Aedes aegypti*. Control. Entomology. Spatial analysis. Brazil.

INTRODUÇÃO

A dengue é uma importante doença que afeta a maioria das regiões tropicais em desenvolvimento, incluindo a América do Sul, e *Aedes aegypti* é o principal vetor responsável por sua transmissão. Adicionalmente, destaca-se a ocorrência das recentes epidemias de chikungunya¹ e Zika² que atingiram o continente, especialmente o Brasil, onde o vírus Zika foi associado com ocorrência de problemas congênitos em crianças cujas mães foram infectadas durante sua gestação.³

Podem ser apontados como macro-determinantes da ocorrência de dengue, bem como das demais arboviroses relacionadas a *Ae. aegypti*, a urbanização, o aumento populacional e as decorrentes de mudanças no uso e ocupação do solo; condições socioeconômicas inadequadas, como baixa renda e escolaridade e grande número de moradores por domicílio; condições inadequadas dos domicílios, como abastecimento de água e coleta e tratamento do lixo inexistentes ou inadequados; os

hábitos comportamentais das pessoas; a grande e crescente movimentação de pessoas e produtos entre as regiões, tanto em escala local como global; o aquecimento global, entre outros fatores.^{4,5}

A presença de *Ae. aegypti* em São José do Rio Preto (SJRP), cidade localizada no oeste do estado de São Paulo e foco desse estudo, foi detectada, após o processo de erradicação, em 1985.⁶ Os primeiros casos autóctones de dengue ocorreram em 1990, pelo sorotipo DENV-1. A circulação do sorotipo DENV-2 foi detectada em 1998, do DENV-3, em 2005,⁷ e do DENV-4, somente em 2011.⁸

No período em que este estudo foi desenvolvido (setembro de 2001 a agosto de 2006), o ano com maior incidência em São José do Rio Preto foi de setembro de 2005 a agosto de 2006, com taxa de 2667 casos por 100.000 habitantes-ano. Entre 2001 a 2005, as taxas anuais (sempre de setembro de um ano a agosto do seguinte) foram, respectivamente, de 258,4; 114,1; 11,0 e 62,9 casos por 100.000 habitantes-ano.⁹

Além da complexa rede de determinantes, vários autores apontam limitações nas medidas adotadas ao controle do vetor *Ae. aegypti* e doenças transmissíveis relacionadas.¹⁰⁻²⁰ Achee et al.¹⁸ concluíram que não há evidência de uma relação direta entre medidas de controle e a redução da ocorrência de dengue, e que há poucos estudos controlados avaliando esta relação. Adicionalmente, Horstick et al.¹⁶ encontraram que há poucos estudos avaliando os serviços responsáveis pelo desenvolvimento de medidas de controle da dengue. De acordo com Achee et al.¹⁸, não é apenas importante desenvolver tais estudos, mas também usar ferramentas epidemiológicas

para produzir resultados que possam responder questões relacionadas ao controle de dengue, bem como chikungunya e Zika. Além disso, há falta de evidência que confirme a relação entre os indicadores comumente utilizados para medir os níveis de infestação de *Ae. aegypti* e a ocorrência de dengue.²¹

Desta forma, o objetivo deste estudo foi analisar a relação entre medidas de infestação e controle para *Ae. aegypti* e ocorrência de dengue para SJRP.

MÉTODOS

Desenvolvemos um estudo ecológico em SJRP, estado de São Paulo, Brasil (20°49'S, 49°22'W), com uma população de 415.509 habitantes, em 2006. SJRP é uma cidade altamente urbanizada, com cerca de 94% de sua população vivendo na área urbana, e a economia local é basicamente o comércio, agricultura e serviço. O clima é tropical, com temperatura média de 25°C e precipitação anual de 1.410 mm.

Foram incluídos casos de dengue notificados e confirmados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), tendo como local provável de infecção a área urbana de SJRP e data de início de sintomas entre setembro de 2001 e agosto de 2006. Entre setembro de 2001 e agosto de 2005 os casos de dengue ocorreram majoritariamente pelo sorotipo DENV-2 e, entre setembro de 2005 e agosto de 2007, pelo sorotipo DENV-3.⁹

Os casos de dengue ocorridos entre setembro de 2001 e agosto de 2005 foram confirmados por testes sorológicos. Os casos de janeiro a agosto de 2006 foram confirmados por teste sorológico e ou critério clínico-epidemiológico. Nesse período, 93% dos

casos de janeiro e fevereiro, 73% dos casos de março e 10% dos casos de abril a agosto de 2006 foram confirmados sorologicamente e os casos restantes confirmados por critério clínico-epidemiológico.

O município de SJRP desenvolve as seguintes atividades de controle de dengue: rotina (visita a todos os imóveis para eliminação de criadouros do mosquito, redução e controle, e orientação ao morador); complementar (similar à rotina, porém intensificado em períodos de epidemia); químico (aplicação de inseticida com máquina portátil a ultra baixo volume para eliminar mosquitos adultos, particularmente para quadras com casos confirmados de dengue e seus arredores); emergência (direcionado à eliminação de criadouros de *Aedes aegypti* nas mesmas áreas do controle químico, em período que antecede ao tratamento químico). O parâmetro para o desenvolvimento das atividades de rotina é de seis visitas ao ano, e as atividades de controle químico e emergência durante período de ocorrência de dengue.²² Todas estas atividades foram avaliadas, sendo desenvolvidas pela equipe de controle do município entre 2001 e 2006. O número de imóveis visitados foi fornecido pela secretaria de saúde municipal.

O município de SJRP realiza medidas de densidade larvária para avaliar o nível de infestação por *Ae. aegypti* e medir os índices estegômicos sendo que, neste estudo, foram consideradas as medidas realizadas no período de janeiro e fevereiro, os meses com os níveis mais altos nos anos de 2004, 2005 e 2006. Foram considerados somente estes anos, porque em 2002 e 2003 esta medida foi calculada com amostra limitada, o que não está em conformidade com a metodologia utilizada para este estudo. O número de

imóveis visitados e recipientes com larva, por quadra, foi fornecido pela secretaria de saúde do município. Entre os índices medidos, escolheu-se o índice de Breteau (IB) como covariável de estudo por ele, além de informar sobre a positividade dos imóveis de uma área para *Ae. aegypti*, também dá ideia da quantidade média de recipientes com formas larvárias do vetor nesses imóveis.

O processo de geocodificar os casos de dengue foi feito combinando o endereço residencial dos pacientes de dengue em um mapa com segmento de ruas. Este mapa foi disponibilizado pela prefeitura de SJRP. Depois da padronização dos endereços, a geocodificação foi obtida por interpolação linear dos endereços a um ponto no correspondente segmento de rua. Dados dos levantamentos entomológicos e das atividades de controle do mosquito foram mapeados pela combinação do número da quadra com o número da quadra em mapa georreferenciado.

A área urbana da cidade foi dividida em 108 unidades espaciais, com áreas entre 0,083 e 4,37 km². Cada unidade foi criada agrupando quatro setores censitários que, segundo definição do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), são áreas homogêneas que compreendem em média 300 casas. As unidades espaciais foram construídas respeitando os limites geográficos (rios, avenidas e rodovias), mantendo a similaridade da forma geométrica dos setores censitários e tentando agregar setores de mesmo nível socioeconômico ou muito próximo.

As populações das unidades espaciais foram estimadas de acordo com os dados do IBGE. A área de estudo foi dividida em cinco unidades temporais, cada uma começando

em setembro e terminando em agosto do ano seguinte, por esses dois meses apresentarem as menores incidências de dengue, assim considerando o comportamento sazonal da doença.²³ O primeiro período anual (setembro de 2001 a agosto de 2002) foi nomeado 2001-2002, o segundo 2002-2003 e assim por diante.

Após a geocodificação, os dados foram agrupados por unidade espacial e período anual, produzindo as seguintes variáveis: número de casos de dengue; população; taxa de incidência de dengue (número de casos de dengue multiplicado por 100.000 dividido pela população da unidade espacial); IB (número de recipientes com larvas multiplicado por 100 e dividido pelo número de recipientes inspecionados na unidade espacial); e cobertura de atividades de controle (proporção de imóveis visitados para cada atividade de controle).

Foi necessário incorporar uma estrutura espaço-temporal e usar um modelo Gaussiano Latente Baysiano para modelar o número de casos de dengue. Como esses modelos requerem um número de processos inferenciais, foi utilizada a metodologia denominada Aproximação Integrada de Laplace Aninhada (Integrated Nested Laplace Approximation-INLA), que oferece uma alternativa ao método de Monte Carlo via Cadeias de Markov.²⁴ A aproximação determinística INLA foi usada para obter as distribuições a posterior dos parâmetros. Este método é computacionalmente mais eficiente para os modelos Gaussianos Latentes, uma vez que o MCMC requer um tempo computacional muito grande, o que pode ser uma importante questão quando se deseja ajustar vários modelos para resolver o problema.²⁵

Seja y_{it} o número de casos de dengue na área i , $i = 1, \dots, 108$ e ano t , $t = 2001 - 2002, \dots, 2005 - 2006$. Assumiu-se que y_{it} tem uma distribuição de Poisson Inflado de Zeros, uma vez que a contagem de casos foi zero em várias áreas e anos. Além disso, o modelo Poisson Inflado de Zeros apresentou menores valores de AIC quando comparado com os modelos Binomial Negativo e Poisson. A distribuição de y_{it} pode ser descrita como segue:

$$P(Y_{it} = y_{it} | p, E_{it} \cdot e^{\eta_{it}}) = \begin{cases} p + (1-p) \cdot e^{-E_{it} \cdot e^{\eta_{it}}}, & \text{se } y_{it} = 0 \\ \frac{(1-p) \cdot e^{-E_{it} \cdot e^{\eta_{it}}} \cdot (E_{it} \cdot e^{\eta_{it}})^{y_{it}}}{y_{it}!}, & \text{se } y_{it} > 0. \end{cases}$$

sendo que p é a probabilidade para a contagem de zeros. Isto é, quando $y_{it} > 0$, a distribuição de y_{it} pode ser descrita como:

$$y_{it} \sim \text{Poisson}(E_{it} \cdot \psi_{it}) \text{ e } E_{it} = R_{it} \cdot y_{it} \text{ e } \psi_{it} = e^{\eta_{it}}$$

em que E_{it} é o valor esperado de casos de dengue; ψ_{it} é o risco relativo de dengue na área i e ano t ; o estimador de máxima verossimilhança ψ_{it} coincide com a razão de incidência padronizada (SIR – standardised incidence rate), e R_{it} a taxa de dengue para o ano t , descrita como segue:

$$R_{it} = \frac{\sum_{i=1}^{108} y_{it}}{\sum_{i=1}^{108} \theta_{it}}$$

em que θ_{it} é a população na área i e ano t .

Sobre estas considerações, o modelo espaço-temporal pode, desta forma, ser descrito como:

$$\eta_{it} = \log \psi_{it} = \alpha + \beta_{it} x_{it} + s_{it} + \phi_{it}$$

O parâmetro α quantifica a taxa média de dengue em todas as áreas e β é o vetor dos coeficientes de regressão $\beta = (\beta_{1it}, \dots, \beta_{pit})'$ associado com o vetor x das covariáveis fixadas. Para os componentes espaciais, s_{it} ,

foi adotado o modelo ICAR,¹⁹ que pode ser escrito como $s_{it}|s_{jt} \sim N\left(\frac{1}{l_i} \sum_{i \sim j} s_{jt}, \frac{\sigma_\xi^2}{l_i}\right)$, onde l_i é o número de vizinhos no nó i , e $i \sim j$ indica que os dois nós i e j são vizinhos. Para o componente temporal ϕ_{it} , foi adotado o modelo autoregressivo de ordem 1-AR(1), que pode ser escrito como:

$$\phi_{it} = \rho\phi_{i,t-1} + \epsilon_{it}, \quad |\rho| < 1 \text{ e } \epsilon_{it} \sim N(0, \tau^{-1}).$$

O parâmetro de precisão τ_s é representado por $\nu = \log\tau_s$. A priori adotada em ν foi uma distribuição loggama não informativa, descrita por $\nu \sim \text{loggama}(1; 0.00005)$. Para mapear as médias a posteriori dos riscos relativos por setor, foi calculado o efeito exponencial espacial, denotado por ξ . Outro interesse comum na análise espacial recai sobre o excesso de risco, isto é a probabilidade $P(\xi > 1|y)$. Após estes procedimentos, foram obtidas a razão de incidência padronizada (SIR-em inglês) representando o risco relativo de dengue nas unidades espaciais e nos anos e as probabilidades destes valores excederem a unidade. Também foram obtidos os SIR relativos às covariáveis. Os valores esperados para ocorrência de casos de dengue foram calculados pela padronização indireta. Foram assumidas priores não informativas.

Questões importantes nas modelagens de desfechos variando no tempo e no espaço são os vieses relativos às autocorrelações espacial e temporal do fenômeno estudado, caso não sejam levadas em conta. O tipo de modelagem utilizado neste estudo, ao considerar estes dois tipos de autocorrelação, permitiu inferir associações não viesadas entre a incidência de dengue e as covariáveis analisadas, uma vez que foram ajustadas para a dependência no espaço e no tempo. Dada esta característica da modelagem, a interpretação de cada uma

das razões de incidência padronizada (SIR) obtidas para as covariáveis é direta e não viesada, representando o quanto aumentou ou diminuiu a incidência para a variação de um desvio padrão de uma dada covariável. As análises espaciais foram feitas usando o software R.²⁶ O processo de geocodificação e geração de mapas foi feito no software ArcGIS 9.3. A pesquisa foi concluída de acordo com os padrões exigidos pela Declaração de Helsinki e aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, reconhecido pela Comissão de Ética em Pesquisa (Conep), vinculada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS) (parecer nº 317/2006).

RESULTADOS

Na área urbana do município de SJRP foram registrados e confirmados no Sinan 14.226 casos de dengue com início de sintomas entre setembro de 2001 e agosto de 2006, com endereço residencial na área urbana de SJRP. Destes, 11.989 casos foram geocodificados (84,3%). A não geocodificação de 2.237 casos (15,7%) se deu pelo fato da ausência ou insuficiência de dados de endereço na base do Sinan.

As estatísticas descritivas das taxas de incidência de dengue, cobertura das atividades de controle e IB, calculadas para cada uma das 108 unidades espaciais e para cada ano do período de estudo, são apresentadas na Tabela 1. Para taxa de incidência, pode-se ver que o período de 2005-2006 apresentou os maiores valores e 2003-2004 os menores. A Figura 1 apresenta as taxas de incidência de dengue para as unidades espaciais e os períodos anuais do estudo.

Tabela 1. Taxa de incidência de dengue (casos por 100.000 habitantes); cobertura (apresentada como proporções)* das atividades de controle de rotina, de controle químico, de controle de emergencial e complementares; e Índice de Breteau por quartis e médias, nas 108 unidades espaciais urbanas de São José do Rio Preto, estado de São Paulo, Brasil de setembro 2001 a agosto de 2006

Variáveis	Cobertura (%)	Ano (Setembro a Agosto)**				
		2001-2	2002-3	2003-4	2004-5	2005-6
Taxa de incidência de dengue (casos/100,000 habitantes)	Mínimo	0.0	0.0	0.0	0.0	593.0
	1º quartil	67.7	25.3	0.0	0.0	1399.2
	Mediana	181.7	57.3	0.0	25.3	2525.1
	3º quartil	346.0	129.6	0.0	85.7	3480.9
	Máximo	1135.2	1824.9	467.5	1098.2	5680.3
	Média	258.4	114.1	11.0	62.9	2667.0
Atividades de controle de rotina (%)	Mínimo	0.37	1.10	0.74	0.49	0.0
	1º quartil	1.35	3.05	2.69	1.89	0.78
	Mediana	1.68	3.58	3.15	2.28	2.96
	3º quartil	1.89	4.11	3.72	2.70	3.83
	Máximo	4.61	9.24	9.86	4.34	10.37
	Média	1.67	3.67	3.39	2.32	3.54
Atividade de controle químico (%)	Mínimo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.01
	1º quartil	0.0	0.01	0.01	0.01	0.53
	Mediana	0.12	0.28	0.03	0.20	0.88
	3º quartil	0.28	0.52	0.16	0.38	1.15
	Máximo	0.88	2.33	2.50	1.39	2.21
	Média	0.21	0.44	0.20	0.32	0.86
Atividade de controle emergencial (%)	Mínimo	0.0	0.30	0.0	0.0	0.0
	1º quartil	0.0	0.81	0.27	0.13	0.16
	Mediana	0.13	1.08	0.44	0.28	0.39
	3º quartil	0.41	1.40	0.62	0.44	0.61
	Máximo	1.14	2.59	2.52	0.96	1.38
	Média	0.26	1.10	0.49	0.30	0.44
Atividade complementar de controle (%)	Mínimo	0.0	0.0	0.0	Não realizado este ano.	0.0
	1º quartil	0.36	0.15	0.20		0.0
	Mediana	0.64	0.75	0.62		0.44
	3º quartil	0.84	1.21	0.76		0.61
	Máximo	2.46	2.40	1.28		2.00
	Média	0.63	0.79	0.53		0.38
Índice de Breteau (durante janeiro e fevereiro)	Mínimo	As medidas realizadas durante estes anos não tinham um tamanho amostral apropriado.		0.0	0.0	0.0
	1º quartil			1.8	4.3	2.4
	Mediana			3.1	6.7	3.8
	3º quartil			5.1	9.5	6.0
	Máximo			15.22	20.5	16.8
	Média			3.7	7.3	4.5

* Cobertura acima de 1 (ou 100%) devido a múltiplas visitas no mesmo local

** Excluindo o Índice de Breteau que foi medido em janeiro e fevereiro de 2004, 2005 e 2006.

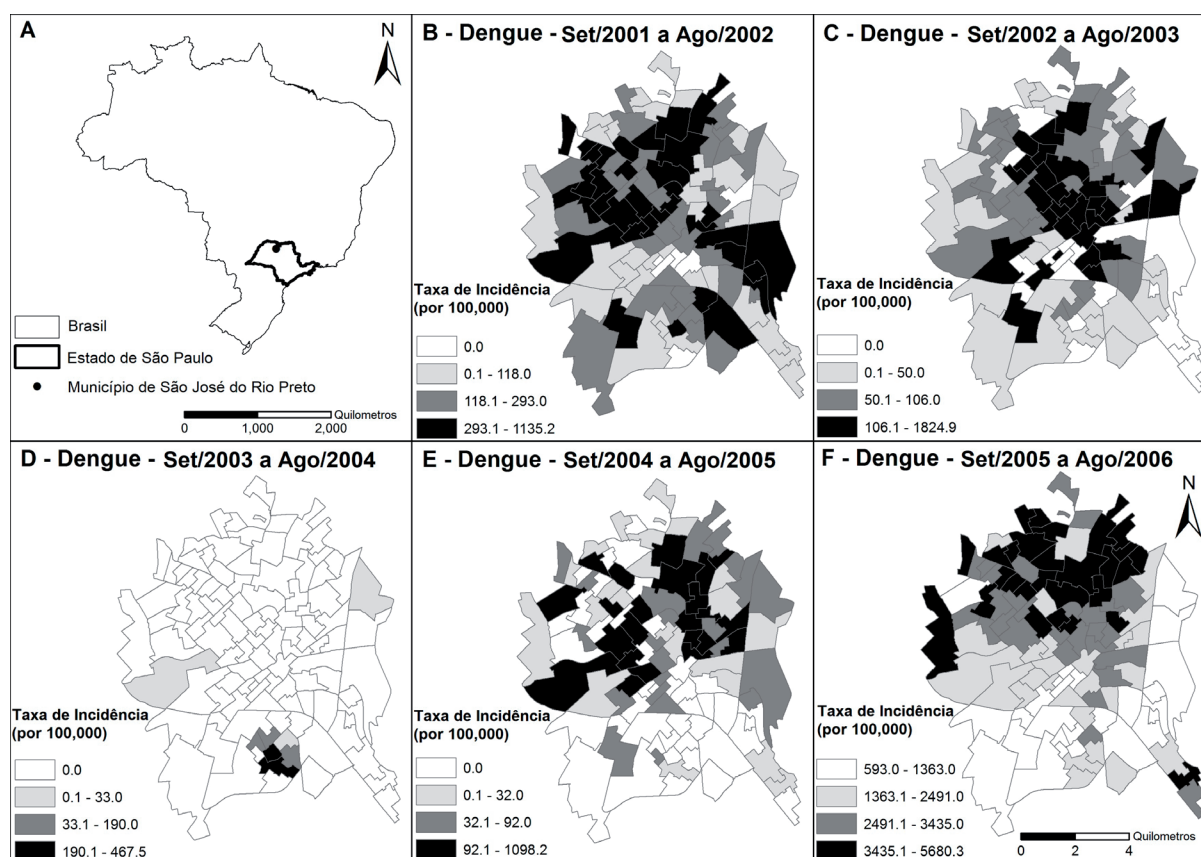


Figura 1. Município de São José do Rio Preto, estado de São Paulo, Brasil (A); Taxa de incidência de dengue (casos por 100.000 habitantes) em quartis para os períodos anuais de setembro de 2001 a agosto de 2002 (B), setembro de 2002 a agosto de 2003 (C), setembro de 2003 a agosto de 2004 (D), setembro de 2004 a agosto de 2005 (E) e setembro de 2005 a agosto de 2006 (F), nas 108 unidades espaciais urbanas de São José do Rio Preto, estado de São Paulo, Brasil

A cobertura das atividades de controle de rotina variou, considerando-se todo o município, de 1,67 a 3,67, informando que cada imóvel do município foi visitado, aproximadamente, entre duas e quatro vezes ao ano. As coberturas do controle químico e emergencial variaram, respectivamente, de 0,21 a 0,86 e 0,26 a 0,44. Os IB apresentaram grande variação nos seus valores, tanto no município com um todo (de 3,7 a 7,3) como nas unidades de análise (de 0,0 a 20,5).

A Tabela 2 apresenta os modelos ajustados para o período de setembro de 2001 a agosto de 2006 (modelo 1, somente considerando medidas de controle do vetor) e para setembro de

2003 a agosto de 2006 (modelo 2, com medidas de controle e IB) com os SIR ajustados e estatisticamente significantes (intervalos de 95% de credibilidade – IC 95% – não contendo a unidade). Nos dois modelos, as atividades de rotina apresentaram, após ajuste para as demais covariáveis e também para o tempo e o espaço, como de proteção para a ocorrência de dengue. O aumento de um desvio padrão nestas atividades corresponderia, respectivamente para os modelos 1 e 2, à diminuição de 13% e de 9% na incidência de dengue.

Nota-se também, na Tabela 2, que o controle químico e atividade complementar apresentaram uma relação direta com a taxa de

incidência, isto é, o incremento na cobertura destas medidas associou-se com o incremento na incidência de dengue. O IB apresentou, no modelo 2, uma fraca relação direta com a incidência, tal que o incremento de um desvio padrão resultaria num incremento de somente 3% na incidência da doença.

Esses dois modelos (Tabela 2) podem ser expressos nas equações a seguir, sendo as equações 1 e 2 correspondentes aos dois períodos considerados:

$$SIR = e^{(-0.480+0.752xCQ+0.340xC-0.135xR)} \quad (1)$$

$$SIR = e^{(-0.572+0.672xCQ-0.090xR+0.030xIB)} \quad (2)$$

em que CQ, C e R corresponde respectivamente ao Controle Químico, atividade complementar e atividades de Rotina.

Para diminuir a incidência em 95% ($SIR=0.05$), considerando-se a não realização de controle químico e atividade complementar e um IB de 5,2 (valor médio), a cobertura necessária para atividade de rotina deveria ser de 18 e 28,6 para os modelos representados nas equações 1 e 2, respectivamente.

As Figuras 2 e 3 apresentam as probabilidades de $SIR>1$, com relação aos dois períodos considerados, e a comparação destes resultados com a incidência apresentada na Figura 1 revela que, em geral, houve correspondência entre as unidades espaciais com probabilidades entre 0,81 e 1,00 de SIR maiores que 1 e as unidades com os maiores valores de incidência.

Tabela 2. Médias *a posteriori* para os efeitos fixos (razão de incidência padronizada-SIR) estimada pelo modelo espaço-temporal usando distribuição de Poisson Inflado de Zeros e seus respectivos intervalos de credibilidade de 95% (IC) ajustados pelas atividades realizadas de setembro de 2001 a agosto de 2006* e de setembro de 2004 a agosto de 2006**

Atividades/Índice de Breteau	Setembro de 2001 a Agosto de 2006		Setembro de 2003 a Agosto de 2006	
	SIR	IC	Betas	IC
Modelo 1 – Setembro de 2001 a Agosto 2006				
Intercepto	0.62	0.52 a 0.74	-0.480	-0.663 a -0.300
Controle Químico	2.12	1.77 a 2.55	0.752	0.573 a 0.937
Controle Complementar	1.41	1.17 a 1.69	0.340	0.156 a 0.522
Controle Rotina	0.87	0.82 a 0.93	-0.135	-0.194 a -0.077
Modelo 2 – Setembro de 2003 a Agosto de 2006				
Intercepto	0.56	0.42 a 0.76	-0.572	-0.869 a -0.276
Controle Químico	1.96	1.56 a 2.47	0.672	0.446 a 0.903
Controle Rotina	0.91	0.85 a 0.98	-0.090	-0.159 a -0.022
Índice de Breteau	1.03	1.01 a 1.06	0.030	0.005 a 0.055

* Considerando apenas medidas de controle do vetor.

** Considerando levantamento entomológico e medidas de controle do vetor.

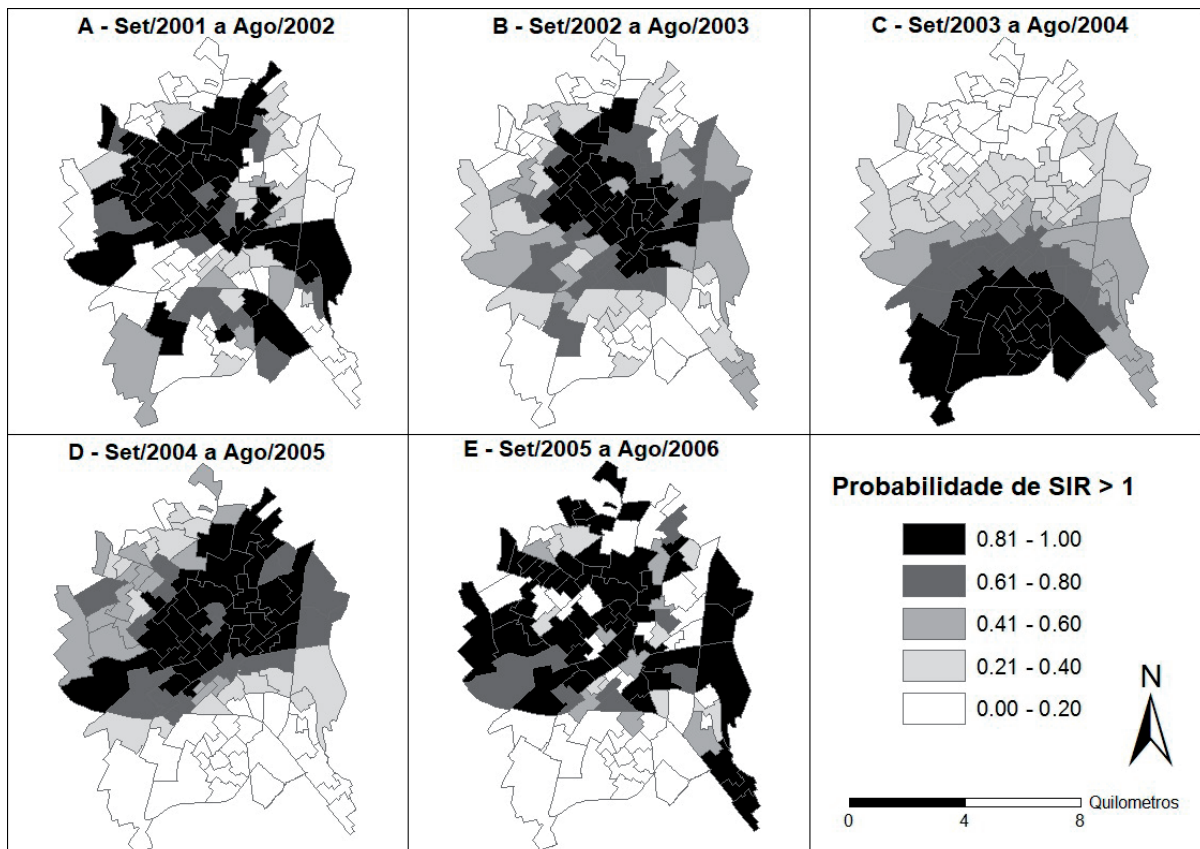


Figura 2. Probabilidades das razões de incidência padronizadas (SIR) serem maiores que a unidade, considerando-se o Modelo 1 (setembro de 2001 a agosto de 2006), São José do Rio Preto, estado de São Paulo, Brasil

DISCUSSÃO

Achee et al.¹⁸ (2015) apontaram a urgência em desenvolver estudos experimentais controlados para avaliar o impacto das atividades de controle na ocorrência de dengue usando ferramentas epidemiológicas e entomológicas adequadas. O presente estudo preenche o segundo requisito (usando um desenho ecológico), dada a dificuldade relacionada ao desenvolvimento de estudos experimentais em dengue. Um estudo de ocorrência de dengue (ou ainda outra doença causada por vírus relacionada a *Ae. aegypti*) usando um desenho do tipo sugerido por Achee et al.¹⁸ (2015) teria que considerar varias questões éticas bem como a imprevisibilidade da ocor-

rência destes agravos. Consequentemente, há poucos estudos na literatura que atendem estes critérios.^{16,18} O mesmo pode ser dito sobre o estudo da relação entre ocorrência de dengue e medidas entomológicas.²¹

No entanto, o uso de estudos epidemiológicos observacionais para avaliar essas relações apresenta uma gama de possibilidades, porque eles permitem contemplar de uma melhor forma questões éticas, se comparadas aos desenhos de estudos experimentais.²⁷ Entre as ferramentas disponíveis, desenhos de estudos ecológicos são uma boa escolha, porque medidas de controle e entomológicas são mais facilmente mensuradas no ambiente do que no nível individual.

Os dados secundários coletados retrospectivamente neste estudo podem ser considerados uma limitação, como sugerem Achee et al.¹⁸ (2015). No entanto, alguns argumentos podem ser citados a favor da qualidade da informação produzida por SJRP. A cidade tem sido atingida por epidemias de dengue continuamente desde o início dos anos 1990, tem uma equipe permanente para o desenvolvimento do controle e medidas entomológicas, e cujas atividades já estão inseridas na rotina técnico-administrativa municipal. Assim, o registro e o desenvolvimento dessas atividades são realizados por trabalhadores treinados e supervisionados, podendo-se afirmar que as informações aqui utilizadas refletem adequadamente o que foi realizado no SJRP.

Em relação ao levantamento de casos de dengue, pode-se dizer que o município tem uma estrutura de vigilância epidemiológica que se empenha na coleta e registro de informações de casos suspeitos e confirmados, principalmente porque dengue é uma doença importante e comum em SJRP. Por outro lado, este sistema de levantamento é passivo porque os casos de dengue representam somente os indivíduos com a suspeita da doença e que procuram pelo serviço de saúde.

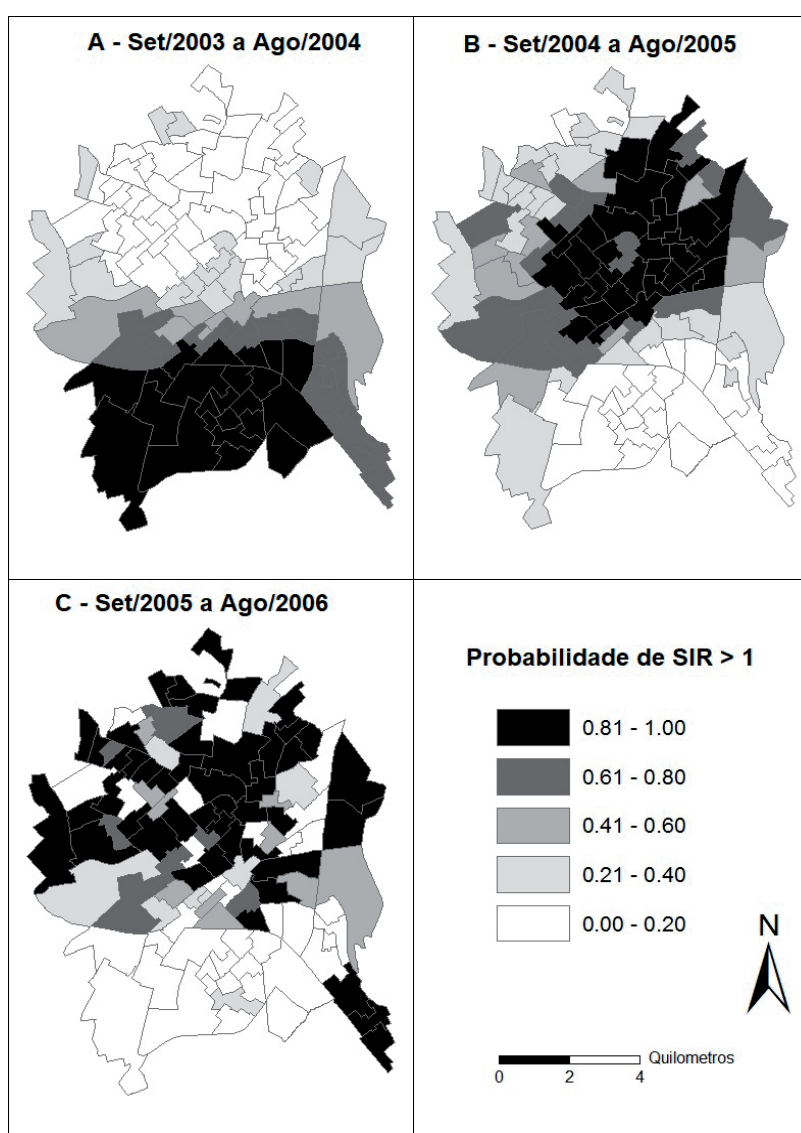


Figura 3. Probabilidades das razões de incidência padronizadas (SIR) serem maiores que a unidade, considerando-se o Modelo 2 (setembro de 2003 a agosto de 2006), São José do Rio Preto, estado de São Paulo, Brasil

É preciso considerar também o alto custo de se obter informação mais acurada incluindo incidência e prevalência de acordo com os sorotipos de DENV. Dadas as dificuldades em conduzir estudos sobre dengue, em especial os experimentais, investigar a parte visível do fenômeno da transmissão do vírus da dengue pode contribuir para melhorar o conhecimento sobre a doença e sobre a aplicação de medidas de controle e uso de medidas entomológicas.

Outra limitação relacionada aos casos de dengue a ser apontada é o fato de nem todos os casos considerados como positivos entre setembro de 2005 e agosto de 2006 neste estudo foram confirmados laboratorialmente, mas apenas por critério clínico-epidemiológico, gerando erros em considerar casos falso-positivos como positivos e em desconsiderar casos positivos com falso-negativos. Dado que este problema ocorreu apenas no último ano de estudo e em pequena monta, pode-se afirmar que o viés produzido não seria suficiente para alterar as conclusões do estudo.

Há outros desafios metodológicos para estudar este fenômeno, como a heterogeneidade espacial da ocorrência de casos de dengue, a mudança da incidência no tempo e o excesso de unidades com zero casos.²¹ Modelos que consideram esta questão foram desenvolvidos recentemente em um contexto Bayesiano usando INLA que têm gerado resultados precisos e rápidos em modelos espaço-temporais, desta forma permitindo-nos superar estas limitações metodológicas.^{24,25}

Finalmente, alguém poderia questionar por que estudar fatos ocorridos entre 2001 e 2006 ainda seria relevante, considerando isto como a principal limitação do estudo. O primeiro argumento que justifica este estudo é a urgente necessidade de desenvolver estudos que avaliem o impacto de medidas de controle vetorial na ocorrência de dengue.¹⁸ Além disso, há o fato de que as medidas de controle utilizadas no Brasil não têm sido suficientes para interromper os ciclos de transmissão de dengue, fazendo com que o país alcance anualmente um grande número de casos da doença.¹⁹ Adicionalmente têm ocorrido epidemias de Zika e Chikungunya

desde 2015 no Brasil,^{1,2} que também têm sido relacionadas a falhas no controle vetorial.

Porém, o principal argumento que torna esse estudo relevante é o fato de que levantamentos entomológicos e atividades de controle vetorial que são atualmente realizadas no Brasil não têm sofrido alterações importantes desde a reintrodução de *Ae. aegypti* no país (década de 1970) e a ocorrência das primeiras epidemias de dengue (década de 1980). Desta forma, os achados deste estudo são válidos para representar a atual relação entre ocorrência de dengue e os métodos utilizados para avaliar e controlar o vetor, uma vez que o que era feito nas décadas passadas não é diferente do que é desenvolvido atualmente.

Quanto aos resultados obtidos neste estudo, um primeiro ponto a ser discutido é o quanto as coberturas das atividades de controle foram ou não adequadas. Segundo o Programa Nacional de Controle de Dengue (PNCD),²² o município deveria realizar seis visitas ao ano nas atividades de controle de rotina e, deste ponto de vista, SJRP realizou, no período de estudo, menos visitas do que o preconizado. As atividades de controle químico e emergencial também ficaram abaixo do preconizado pelo PNCD,²² que seria a realização destas atividades em todas as áreas com ocorrência de dengue.

A relação inversa entre cobertura de atividades de rotina e taxa de incidência de dengue, ajustada pelas outras atividades e IB (no segundo modelo), bem como para o espaço e o tempo, mostra que atividades de rotina são efetivas para controlar dengue e potencialmente outras doenças relacionadas a *Ae. aegypti* (ex. chikungunya, Zika). Porém, pelos resultados do estudo, é importante

discutir se isso seria uma medida de controle eficiente.

As atividades de rotina estão entre os componentes mais importantes na estratégia de controle de dengue no Brasil, que é baseada na inspeção sistemática de imóveis.²² São desenvolvidas em quase todos os municípios brasileiros, estão entre os mais caras estratégias do PNCD. Mesmo assim, o Brasil tem enfrentado subsequentes epidemias de dengue, com incidência, mortalidade e letalidade cada vez mais altas a cada onda epidêmica, além das recentes epidemias de chikungunya¹ e Zika.²

Os resultados obtidos neste estudo mostram que a cobertura necessária das atividades de rotina, importante na diminuição da incidência de dengue, deveria ser muito mais alta do que o parâmetro considerado no PNCD (seis visitas ao ano).²² O que está de acordo com Barreto et al.¹² (2008), que afirma que a recomendação para visitar um imóvel a cada dois meses não garante a redução dos níveis de infestação abaixo de limiares de transmissão.

Considerando-se a cobertura de atividades de rotina de 24 visitas por ano, um valor intermediário entre aqueles preditos pelo modelo, isto corresponderia uma visita a cada imóvel do município quinzenalmente. Este valor coincide com o intervalo médio para completar o ciclo de *Ae. aegypti* (entre os estados ovo, larva e mosquito adulto) como descrito no PNCD²² e também corresponde um custo operacional não suportado para a maioria dos municípios brasileiros.

Assim, pode-se observar que atividades de rotina, apesar de efetivas, não são eficientes, dada a necessidade de altas coberturas para

o controle da dengue. Isto está de acordo com a literatura, porque muitos autores têm apontado que as estratégias de controle do vetor são inefetivas ou somente surtem efeito leve. Alguns destes autores têm notado que medidas eficazes de controle de vetor já estão disponíveis, mas sua efetividade é comprometida por questões relacionadas com planejamento, gerenciamento e sustentabilidade e defendem a avaliação de novas estratégias e medidas de controle. Outros autores são mais pessimistas em relação à eficácia das medidas de controle existentes e sugerem que o fracasso de programas caros de controle de dengue seriam incentivo e oportunidade para o surgimento de novas e mais eficazes estratégias.^{10,12-20,28-30}

Uma alternativa seria a combinação das medidas de controle tradicionais com novas metodologias de controle, dentro do escopo de uma intervenção integrada para o controle de doenças transmitidas por *Ae. aegypti*.¹⁸ Entre essas novas estratégias, pode-se destacar o uso de mosquitos machos geneticamente modificados^{31,32} e o uso da bactéria *Wolbachia*.^{33,34} Outra possibilidade é a combinação das tradicionais medidas de controle com uma vacina antidengue, com o potencial de que uma estratégia complementar a outra.¹⁸

A associação direta, mas fraca, entre incidência de dengue e IB está de acordo com os resultados de Bowman et al.²¹ (2014) que publicaram uma revisão sistemática que avaliou a relação entre medidas de infestação do vetor e ocorrência de dengue. Entre 13 estudos que foram selecionados, quatro mostraram uma associação positiva, quatro não mostraram a associação prevista e cinco

estudos foram inconclusivos. Bowman et al.²¹ (2014) concluíram que há pouca evidência da existência de uma associação quantitativa e positiva entre medidas de infestação e ocorrência de dengue. Entre os fatores que podem estar relacionados a estes achados está o uso de dados secundários da ocorrência de dengue²¹ considerando o endereço de uma pessoa positiva por dengue como o local de infecção e sem considerar outros locais frequentados.^{36,37}

Além disso, é importante considerar que a relação entre medidas de infestação e ocorrência de dengue é confundida pelos níveis de imunização por cada sorotipo de DENV na população,^{13,37} questão que pode ser outra explicação para os resultados inconclusivos.²¹ Uma avaliação oportuna para estudo se apresentaria caso ocorresse uma epidemia de dengue em que apenas um sorotipo esteja presente (ou, com um sorotipo como maioria) e em população completamente ou quase completamente susceptível.

A fraça embora positiva relação entre IB e ocorrência de dengue no nosso trabalho pode ser analisada sobre este ponto de vista. O histórico da circulação de DENV em SJRP anterior ou durante o período de estudo deu-se com a introdução do DENV1 em 1990, DENV2 em 1998²³ e DENV3 em 2005.⁷ Durante o período de setembro de 2001 e agosto de 2005, DENV1 e DENV2 circularam juntos em SJRP. A introdução do DENV3 gerou uma epidemia que começou próximo do fim de 2005 e continuou em 2006.

Assim, durante o período de estudo, somente esta epidemia pode ser caracterizada como tendo condições mencionadas anteriormente, isto é, prevalência acima de 90% para DENV3 e

ocorrência em uma população quase totalmente susceptível para este sorotipo.⁷ Nesta linha, a avaliação pode ter sido confundida (excluindo o período com predominância do DENV3) pela variabilidade do nível de imunidade da população para os sorotipos circulantes nas unidades espaciais e anos considerados. Um exemplo de um resultado que pode ser obtido com condições similares ao mencionado anteriormente é o estudo desenvolvido em SJRP com dados da epidemia de dengue de 2005 a 2006, após a introdução do DENV3. Este estudo mostrou que as medidas de infestação foram boas preditoras para ocorrência de dengue.³⁸

A atividade de controle químico em ambos os modelos apresentou uma relação positiva com a incidência, o que revela sua característica reativa, uma vez que ela é realizada em áreas com transmissão ativa de dengue.²² A metodologia usada no presente estudo não é a mais apropriada para avaliar o real efeito desta medida na ocorrência de dengue por causa desta característica reativa. Por outro lado, a sua consideração nos modelos eliminou possível efeito de confundimento na avaliação da relação entre ocorrência de dengue e atividades de rotina.

O principal resultado do presente estudo foi o encontro de uma relação inversa entre cobertura de atividades de rotina e taxa de incidência de dengue, ajustado pela cobertura de outras atividades de controle e pelo IB. Isto demonstra que essas atividades são fator de proteção para ocorrência de dengue e por analogia para outras doenças transmitidas por *Ae. aegypti*, especialmente chikungunya e Zika. Por outro lado, os modelos obtidos mostraram que as atividades de rotina, embora efetivas, não seriam eficientes, por conta das

altas coberturas necessárias para controlar dengue, o que não seria suportado pelos serviços de controle de dengue no Brasil ou na América do Sul em geral. O IB mostrou uma relação direta embora fraca com ocorrência de dengue, resultado que pode ser atribuído a fatores de confundimento, não incluídos no

estudo, relacionados aos níveis variados de imunidade para os sorotipos circulantes na área de estudo.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram que não há nenhum conflito de interesses.

Financiamento: FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - Processo N° 2006/00214-7

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nunes MRT, Faria NR, de Vasconcelos JM, Golding N, Kraemer MU, de Oliveira LF et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. *BMC Med.* 30 de abril de 2015;13(1):102.
2. Faria NR, Azevedo R do S da S, Kraemer MUG, Souza R, Cunha MS, Hill SC et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science.* 15 de abril de 2016;352(6283):345-9.
3. Brasil P, Pereira JP, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med.* 15 de dezembro de 2016;375(24):2321-34.
4. Organização Panamericana de Saúde. Diretrizes relativas à prevenção e ao controle da dengue e da dengue hemorrágica nas Américas: Relatório de Reunião sobre Diretrizes para a Dengue. 1991.
5. Farinelli EC, Baquero OS, Stephan C, Chiaravalloti-Neto F. Low socioeconomic condition and the risk of dengue fever: A direct relationship. *Acta Trop.* abril de 2018;180:47-57.
6. Chiaravalloti Neto F. Descrição da colonização de *Aedes aegypti* na região de São José do Rio Preto, São Paulo. *Rev Soc Bras Med Trop.* agosto de 1997;30(4):279-85.
7. Mondini A, Bronzoni RV de M, Nunes SHP, Chiaravalloti Neto F, Massad E, Alonso WJ et al. Spatio-Temporal Tracking and Phylodynamics of an Urban Dengue 3 Outbreak in São Paulo, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 26 de maio de 2009 [citado 3 de fevereiro de 2020];3(5). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2682200/>
8. Rocco IM, Silveira VR, Maeda AY, Silva SJ dos S, Spenassatto C, BISORDI I et al. Primeiro isolamento de Dengue 4 no Estado de São Paulo, Brasil, 2011. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* fevereiro de 2012;54(1):49-51.
9. Chiaravalloti-Neto F. Estudo da ocorrência de dengue em cidade de porte médio do estado de São Paulo. Tese de Livre docência. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. 2010.
10. Heintze C, Velasco Garrido M, Kroeger A. What do community-based dengue control programmes achieve? A systematic review of published evaluations. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* abril de 2007;101(4):317-25.
11. Senior K. Dengue fever: what hope for control? *Lancet Infect Dis.* outubro de 2007;7(10):636.
12. Barreto FR, Teixeira MG, Costa M da CN, Carvalho MS, Barreto ML. Spread

- pattern of the first dengue epidemic in the city of Salvador, Brazil. *BMC Public Health*. 7 de fevereiro de 2008;8(1):51.
13. Morrison AC, Zielinski-Gutierrez E, Scott TW, Rosenberg R. Defining challenges and proposing solutions for control of the virus vector *Aedes aegypti*. *PLoS Med*. 18 de março de 2008;5(3):e68.
 14. Regis L, Monteiro AM, Melo-Santos MAV de, Silveira Jr JC, Furtado AF, Acioli RV et al. Developing new approaches for detecting and preventing *Aedes aegypti* population outbreaks: basis for surveillance, alert and control system. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. fevereiro de 2008;103(1):50-9.
 15. Esu E, Lenhart A, Smith L, Horstick O. Effectiveness of peridomestic space spraying with insecticide on dengue transmission; systematic review. *Trop Med Int Health TM IH*. maio de 2010;15(5):619-31.
 16. Horstick O, Runge-Ranzinger S, Nathan MB, Kroeger A. Dengue vector-control services: how do they work? A systematic literature review and country case studies. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. junho de 2010;104(6):379-86.
 17. Gubler DJ. Dengue, Urbanization and Globalization: The Unholy Trinity of the 21(st) Century. *Trop Med Health*. dezembro de 2011;39(4 Suppl):3-11.
 18. Achee NL, Gould F, Perkins TA, Jr RCR, Morrison AC, Ritchie SA et al. A Critical Assessment of Vector Control for Dengue Prevention. *PLoS Negl Trop Dis*. 7 de maio de 2015;9(5):e0003655.
 19. Fares RCG, Souza KPR, Anez G, Ez G, Rios M. Epidemiological Scenario of Dengue in Brazil. *BioMed Res Int*. 30 de agosto de 2015;2015:e321873.
 20. Teixeira MG, Barreto ML. Diagnosis and management of dengue. *BMJ*. 18 de novembro de 2009;339:b4338.
 21. Bowman LR, Runge-Ranzinger S, McCall PJ. Assessing the relationship between vector indices and dengue transmission: a systematic review of the evidence. *PLoS Negl Trop Dis*. maio de 2014;8(5):e2848.
 22. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Programa Nacional de Controle da Dengue. 2002.
 23. Mondini A, Chiaravalloti Neto F, Gallo Y, Sanches M, Lopes JCC. Spatial analysis of dengue transmission in a medium-sized city in Brazil. *Rev Saúde Pública*. junho de 2005;39(3):444-51.
 24. Rue H, Martino S, Chopin N. Approximate Bayesian inference for latent Gaussian models by using integrated nested Laplace approximations. *J R Stat Soc Ser B Stat Methodol*. 2009;71(2):319-92.
 25. Bangliardo M, Cameletti M. Spatial and Spatio-temporal Bayesian Models with R - INLA | Wiley [Internet]. Wiley.com. [citado 18 de outubro de 2019]. Disponível em: <https://www.wiley.com/en-us/Spatial+and+Spatio+temporal+Bayesian+Models+with+R+INLA-p-9781118326558>
 26. R: a language and environment for statistical computing [Internet]. [citado 18 de outubro de 2019]. Disponível em: <https://www.gbif.org/pt/tool/81287/r-a-language-and-environment-for-statistical-computing>
 27. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology: Beyond the Basics*. Jones & Bartlett Publishers; 2014. 530 p.
 28. Rigau-Pérez JG, Clark GG. Cómo responder a una epidemia de dengue: visión global y experiencia en Puerto Rico. *Rev Panam Salud Pública*. abril de 2005;17:282-93.

29. Kyle JL, Harris E. Global Spread and Persistence of Dengue. *Annu Rev Microbiol.* 2008;62(1):71-92.
30. McCall PJ, Lenhart A. Dengue control. *Lancet Infect Dis.* janeiro de 2008;8(1):7-9.
31. Harris AF, McKemey AR, Nimmo D, Curtis Z, Black I, Morgan SA et al. Successful suppression of a field mosquito population by sustained release of engineered male mosquitoes. *Nat Biotechnol.* setembro de 2012;30(9):828-30.
32. Lacroix R, McKemey AR, Raduan N, Wee LK, Ming WH, Ney TG et al. Open Field Release of Genetically Engineered Sterile Male *Aedes aegypti* in Malaysia. *PLOS ONE.* 27 de agosto de 2012;7(8):e42771.
33. Frentiu FD, Zakir T, Walker T, Popovici J, Pyke AT, Hurk A van den et al. Limited Dengue Virus Replication in Field-Collected *Aedes aegypti* Mosquitoes Infected with *Wolbachia*. *PLoS Negl Trop Dis.* 20 de fevereiro de 2014;8(2):e2688.
34. Axford JK, Ross PA, Yeap HL, Callahan AG, Hoffmann AA. Fitness of wAlbB *Wolbachia* Infection in *Aedes aegypti*: Parameter Estimates in an Outcrossed Background and Potential for Population Invasion. *Am J Trop Med Hyg.* março de 2016;94(3):507-16.
35. Stoddard ST, Morrison AC, Vazquez-Prokopec GM, Paz Soldan V, Kochel TJ, Kitron U et al. The role of human movement in the transmission of vector-borne pathogens. *PLoS Negl Trop Dis.* 21 de julho de 2009;3(7):e481.
36. Stoddard ST, Forshey BM, Morrison AC, Paz-Soldan VA, Vazquez-Prokopec GM, Astete H et al. House-to-house human movement drives dengue virus transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 de janeiro de 2013;110(3):994-9.
37. Ghouth ASB, Amarasinghe A, Letson GW. Dengue outbreak in Hadramout, Yemen, 2010: an epidemiological perspective. *Am J Trop Med Hyg.* junho de 2012;86(6):1072-6.
38. Chiaravalloti-Neto F, Pereira M, Fávaro EA, Dibo MR, Mondini A, Rodrigues-Junior AL et al. Assessment of the relationship between entomologic indicators of *Aedes aegypti* and the epidemic occurrence of dengue virus 3 in a susceptible population, São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil. *Acta Trop.* 1º de fevereiro de 2015;142:167-77.
-
-

Correspondente/correspondence to:

Liciane Vaz de Arruda Silveira

Professora Assistente Doutora, Departamento de Bioestatística, Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista.

Rua Prof. Dr. Antônio Celso Wagner Zanin S/N, Bairro: Distrito de Rubião Junior, Botucatu, SP, cep: 18618-689

E-mail: liciana.vaz.silveira@gmail.com