**Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública**

**Análise temporal, espacial e espaçotemporal da
ocorrência da dengue, leishmaniose tegumentar
americana e malária no estado do Acre**

Leonardo Augusto Kohara Melchior

**Versão Revisada
São Paulo
2016**

Análise temporal, espacial e espaçotemporal da ocorrência da dengue, leishmaniose tegumentar americana e malária no estado do Acre

Leonardo Augusto Kohara Melchior

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, na forma de turma especial Doutorado Interinstitucional (Dinter) da Universidade de São Paulo e da Universidade Federal do Acre, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Chiaravalloti Neto.

Co-Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Fonseca Pontes.

**Versão Revisada
São Paulo
2016**

*É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida **exclusivamente** para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da tese/dissertação.*

DEDICATÓRIA

A Jesus Cristo por seu sacrifício na cruz do calvário.

“Porque Dele e por Ele, e para Ele, são todas as coisas; glória, pois, a Ele eternamente.
Amém”.

Epístola aos Romanos 11:36, Paulo de Tarso, 55 d.C.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ser meu sustento e minha inspiração.

A meu pai por patrocinar meus estudos quando jovem e minha mãe por ensinar que o conhecimento vale mais do que dinheiro e não pode ser furtado. A minha filha por ser minha alegria e motivação de crescer. A minha futura esposa por me fazer enxergar o quanto sou capaz.

Ao meu orientador Prof. Dr. Francisco Chiaravalloti Neto, por me aceitar na metade da pós-graduação quando mudei meu projeto, pela atenção e pela paciência. Ao co-orientador Prof. Dr. Antônio Carlos Fonseca Pontes, pela segunda vez me orientando e sempre à disposição.

Aos coordenadores do curso Prof. Dr. Júlio César Rodrigues Pereira, Prof.^a Dr.^a Angela Maria Belloni Cuenca, Prof.^a Dr.^a Cleide Lavieri Martins e a Prof.^a Dr.^a Cristiane de Oliveira Cardoso pela dedicação ao curso. Agradeço todos os professores pelo conhecimento transmitido com simplicidade e humildade. Agradecimento especial a secretária Angela Fernandez pela competência e pelo carinho.

Aos meus colegas de turma pelo companheirismo e aos meus colegas de trabalho da UFAC pelo suporte.

Agradecimentos aos professores da FSP, Prof.^a Dr.^a Tamara Nunes de Lima Câmara, Prof. Dr. Fredi Alexander Diaz Quijano, Prof. Dr. Delsio Natal, Prof.^a Dr.^a Eunice Aparecida Bianchi Galati, a professora da FFLCH-USP, Prof.^a Dr.^a Ligia Vizeu Barrozo, aos membros da SUCEN-SP Dra. Mariza Pereira e Dr. Gerson Laurindo Barbosa e aos bibliotecários da FSP Sr. José Estorniolo Filho e a Sra. Maria Lúcia Evangelista de Faria Ferraz.

Agradeço ainda, a UFAC e a FSP/USP pela oportunidade da pós-graduação e possibilitar a convivência com pesquisadores que atuam com excelência no país. Agradeço também a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de pesquisa viabilizando esta empreitada.

EPÍGRAFE

“Mas Deus escolheu as coisas loucas do mundo para envergonhar os sábios, e escolheu as coisas fracas do mundo para envergonhar as fortes. Ele escolheu as coisas insignificantes do mundo, as desprezadas e as que nada são, para reduzir a nada as que são, para que ninguém se vanglorie diante Dele. ”

1 Epístola aos Coríntios 1:27-29, Paulo de Tarso, 55 d.C.

MELCHIOR, L. A. K. **Análise temporal, espacial e espaçotemporal da ocorrência da dengue, leishmaniose tegumentar americana e malária no estado do Acre.** 2016. Tese - Faculdade de Saúde Pública da USP, São Paulo, 2016.

RESUMO

Introdução: Dentre as inúmeras doenças infecciosas que ocorrem na Região Amazônica, destacam-se a malária, a leishmaniose tegumentar americana (LTA) e a dengue. Todas estas doenças têm em comum o fato de serem transmitidas por vetores, além de apresentarem elevadas incidências no Acre. **Objetivos:** Avaliar a ocorrência de malária, LTA e dengue no estado, a partir de uma abordagem no tempo, espaço e espaçotempo no período entre 2000 a 2015. **Métodos:** Os estudos sobre as três doenças tiveram delineamentos ecológicos. As áreas de estudo foram as mesorregiões (Vale do Acre e Vale do Juruá) e microrregiões do Acre (Rio Branco, Brasiléia, Sena Madureira, Cruzeiro do Sul e Tarauacá). As fontes dos dados secundários foram os sistemas de vigilância epidemiológica que estão sob a supervisão do Ministério da Saúde. De modo geral, foram estimados nestes estudos, os coeficientes de incidência, mortalidade e letalidade; realizadas análises de tendências temporais utilizando o programa Stata 13; e realizadas análises de aglomerados espaciais e espaçotemporais com o auxílio do programa SaTScan. Os resultados foram apresentados em mapas corocromáticos, gráficos e tabelas. O estudo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal do Acre. **Resultados:** No estudo sobre malária foram identificados um aglomerado de alto risco no Vale do Juruá e três de baixo risco no vale do Acre, tanto no espaço como no espaçotempo e para os dois tipos de plasmódio. Os grupos de menores de 19 anos e mulheres mostraram alta incidência no Vale do Juruá, porém no Vale do Acre homens na idade produtiva foram os mais acometidos. O coeficiente de mortalidade por malária evidenciou tendência decrescente em todo estado, enquanto a taxa de letalidade aumentou apenas na microrregião de Rio Branco. No estudo sobre LTA detectaram-se um aglomerado de alto risco e três de baixo risco tanto no espaço como no espaçotempo. Apesar de quatro das cinco microrregiões do Acre terem apresentado tendência temporal estacionária, a tendência no estado foi decrescente. O perfil de transmissão da doença variou conforme as microrregiões. De modo geral, a doença no estado acometeu mais pessoas jovens, do sexo masculino e da zona rural. No estudo sobre dengue, todas as microrregiões, com exceção de Rio Branco, apresentaram tendência

crescente no número de casos de dengue. A doença apresentou sazonalidade, com maiores incidências entre os meses de janeiro e março. Ocorreram epidemias nos anos de 2009, 2010, 2011, 2014 e 2015, sendo que o município de Rio Branco foi o mais atingido nos três primeiros anos e Cruzeiro do Sul, nos dois últimos. Estes dois municípios foram identificados como aglomerados de alto risco no estado. Adultos, independente do sexo, foram os mais acometidos. Apesar da elevada incidência observou-se uma baixa mortalidade. **Conclusões:** A malária, a LTA e a dengue estão sujeitas a diferentes padrões no tempo, espaço e espaço-tempo, assim, estratégias de controle devem ser sempre adotadas buscando o melhor modelo para cada localidade. Ressalta-se a importância na análise da variável espaço e tempo como alternativa metodológica para auxiliar no planejamento, monitoramento e avaliação das ações em saúde.

Descritores: Vigilância Epidemiológica; Análise Espacial; Dengue; Malária, Leishmaniose; Acre.

MELCHIOR, L. A. K. **Temporal, spatial and spatio-temporal analysis of the occurrence of dengue, leishmaniasis and malaria in the state of Acre.** 2016. Thesis – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. Portuguese.

ABSTRACT

Introduction: Among the many infectious diseases that occur in the Amazon region, there is malaria, American Cutaneous Leishmaniasis (ACL) and dengue. All these conditions have in common the fact that are transmitted by vectors, and have high incidences in Acre State. **Objectives:** To evaluate the occurrence of malaria, ACL and dengue in Acre State, from an approach in time, space and spacetime in the period from 2000 to 2015. **Methods:** Studies on the three diseases have ecological design. The study areas were the meso (Acre Valley and Juruá Valley) and micro-regions of Acre (Rio Branco, Brasília, Sena Madureira, the Southern Cross and Tarauacá). The sources of secondary data were the epidemiological surveillance systems that are under the supervision of the Ministry of Health. In general, were estimated in these studies, incidence rates, mortality and lethality.; conducted analysis of time trends using STATA 13 program and carried out analysis of spatial and spatiotemporal clusters with the aid of SaTScan program. The results were presented in corocromatics charts, graphs and tables. The study was approved by the Ethics Committee in Researches of the Federal University of Acre. **Results:** In the study of malaria were identified one high-risk cluster in the Juruá Valley and three of low risk in Acre valley, both in space and spacetime and for both types of *Plasmodium*. Groups with less 19 years old and women showed high incidence in the Juruá Valley, but in the Acre Valley men of working age were the most affected. The mortality rate for malaria showed a decreasing trend throughout the state, while the fatality rate increased only in Rio Branco micro-region. In the study of ACL were detected one high risk cluster and three of low risk, both in space and in spacetime. Although four of the five micro-regions of Acre have presented stationary time trend, the trend in the state was decreasing. The transmission profile of the disease varied according to the micro-regions. In general, the disease in the state befell young people, male and countryside. In the study of dengue, all the regions, with the exception of Rio Branco, presented an increasing trend in the number of dengue cases. The disease was seasonal, with higher incidence between January and March. Epidemics occurred in 2009, 2010,

2011, 2014 and 2015, and the city of Rio Branco was the hardest hit in the first three years and Cruzeiro do Sul, in the last two. These two municipalities have been identified as high-risk clusters in the state. Adults, of both sex, were the most affected. Despite the high incidence, a low mortality was observed. **Conclusions:** Malaria, dengue and ACL are subject to different patterns in time, space and spacetime, thus control strategies should always be adopted seeking the best model for each location. It's emphasized the importance of the space and time variable for the analysis of this diseases as a methodological alternative to assist in planning, monitoring and evaluation of health actions.

Keywords: Epidemiological Surveillance; Spatial Analysis; Dengue; Malaria, Leishmaniasis; Acre.

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	17
2 INTRODUÇÃO	19
2.1 DESCRIÇÃO GERAL	19
2.2 BREVE CONTEXTUALIZAÇÃO SOBRE MALÁRIA	20
2.3 BREVE CONTEXTUALIZAÇÃO SOBRE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA	22
2.4 BREVE CONTEXTUALIZAÇÃO SOBRE DENGUE	24
2.5 ANÁLISE ESPACIAL E TEMPORAL PARA ABORDAGEM DE DOENÇAS INFECCIOSAS	26
3 OBJETIVOS	29
3.1 OBJETIVO GERAL	29
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
4 MÉTODOS	30
4.1 ÁREA DE ESTUDO	30
4.2 TIPO DE ESTUDO, FONTE DOS DADOS E POPULAÇÃO DE ESTUDO	31
4.3 ANÁLISE DE DADOS	32
4.3.1 Cálculo de coeficientes	32
4.3.2 Análise de tendência temporal	32
4.3.3 Análise de aglomerados espaciais e espaçotemporais	33
4.3.4 Uso de mapas corocromáticos	34
4.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	35
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
5.1 ARTIGO I	36
5.2 ARTIGO II	37
5.3 ARTIGO III	39
6 CONCLUSÕES	41
7 REFERÊNCIAS	43
8 ANEXOS	52
8.1 DADOS DA PLATAFORMA BRASIL	52
8.2 FICHA DE NOTIFICAÇÃO DA MALÁRIA	53
8.3 FICHA DE NOTIFICAÇÃO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA	55

8.4 FICHA DE NOTIFICAÇÃO DA DENGUE	57
8.5 CURRÍCULO LATTES DO ORIENTADOR	59
8.6 CURRÍCULO LATTES DO CO-ORIENTADOR	59
8.7 CURRÍCULO LATTES DO AUTOR	59

LISTAS DE FIGURAS

ARTIGO I

Figure 1 – Geographical location of the state of Acre and its territorial divisions, Brazil.

Figure 2 – Annual parasite incidence of malaria on a logarithmic scale by age and microregion, State of Acre, Brazil, 2003–2012.

Figure 3 – Historical series by parasite species, malaria mortality rate and case fatality rate in the State of Acre, Brazil, 1992-2012.

Figure 4 – Comparison of malaria mortality rates, case fatality rates and historical series by parasite species between Vale do Juruá and Vale do Acre, State of Acre, Brazil, 2003–2012.

Figure 5 - Locations of clusters of malaria deaths detected using purely spatial and spatio-temporal analysis.

Figure 6 - Locations of clusters of *P. falciparum* and *P. vivax* malaria cases detected using purely spatial analysis.

Figure 7 - Locations of clusters of *P. falciparum* and *P. vivax* malaria cases detected using spatio-temporal analysis.

ARTIGO II

Figure 1 - Map of the study area. a) Acre state; b) mesoregion; c) microregion and d) Acre municipalities.

Figure 2 - Locations of the clusters of ACL cases detected, based on the purely spatial analysis and on space-time analysis, Acre State, 2007 to 2013.

Figure 3 – Distribution of the incidence of ACL cases in the micro-regions of Acre by sex and age group, 2007-2013.

ARTIGO III

Figura 1 - Localização da área de estudo. a) Estado do Acre; b) mesorregiões; c) microrregiões e d) municípios.

Figura 2 - Taxa de incidência de dengue, estado do Acre, 2000-2015 a) anual; b) mensal.

Figura 3 - Distribuição espacial da taxa de incidência de dengue, estado do Acre. a) 2000-2008; b) 2009-2011; c) 2012-2013 e d) 2014-2015.

Figura 4 - Localização de aglomerados de alto e baixo risco estado do Acre, 2000-2015. a) no espaço; b) no espaço-tempo.

Figura 5 - Distribuição da taxa de incidência de dengue nas mesorregiões do Acre por faixa etária, 2000-2015.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO I

Table 1 - Annual parasite incidence of indigenous cases in the mesoregions and microregions of the State of Acre, Brazil, 2003-2014.

ARTIGO II

Table 1 – Distribution of ACL cases by incidence, number of cases and interpretation of temporal tendency in meso and micro-regions, in municipalities and in the State of Acre, 2007 to 2013.

LISTA DE SIGLAS

ACL – American cutaneous leishmaniasis.

API – Annual parasite incidence.

CDC – Center for Disease Control and Prevention.

DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde.

d.C. – Depois de Cristo.

FSP – Faculdade de Saúde Pública.

GIS - Geographic Information System.

GNU – General Public License.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

IPA – Incidência parasitária anual.

LTA – Leishmaniose Tegumentar Americana.

OMS – Organização Mundial de Saúde.

OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde.

RR – Risco relativo.

SESACRE – Secretaria de Estado da Saúde do Acre.

SIG – Sistema de Informação Geográfico.

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação.

SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde.

SUS – Sistema Único de Saúde.

UFAC – Universidade Federal do Acre.

USP – Universidade de São Paulo.

1 APRESENTAÇÃO

Esta tese é o resultado do encontro de duas vertentes: a primeira, é a necessidade em capacitar pesquisadores na Região Amazônica em áreas do conhecimento como a epidemiologia, a bioestatística e a análise espacial colaborando para a compreensão de enfermidades endêmicas locais. A segunda vertente é concernente à inquietação sobre o destaque do Acre, no cenário nacional, para as altas incidências apresentadas em anos recentes para determinadas doenças infecciosas.

Neste sentido, este trabalho foi direcionado para a avaliação da ocorrência de malária, leishmaniose tegumentar americana (LTA) e dengue no estado do Acre, a partir de uma abordagem no tempo, espaço e espaçotempo no período entre 2000 a 2015. Para atender este objetivo, esta tese foi composta por três artigos, cada um deles referente ao estudo de um dos agravos acima apresentados. Conforme detalhado na sessão ‘Métodos’, os artigos têm em comum os municípios do estado do Acre como área de estudo, o caráter ecológico como tipo de pesquisa, e o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e a Secretaria de Estado da Saúde do Acre (SESACRE) como fonte dos dados secundários. Certas metodologias como o uso do coeficiente de incidência, a análise espacial e espaçotemporal de aglomerados e a confecção de mapas corocromáticos para demonstração dos resultados foram comuns a todos os estudos.

Os artigos estão disponíveis na sessão 5 ‘Resultados e Discussão’. O primeiro artigo, referente à malária, intitula-se “Spatial and spatio-temporal analysis of malaria in the state of Acre, western Amazon, Brazil”. Este artigo já foi submetido e aprovado para publicação na Revista Geospatial Health, com previsão de publicação para o início do segundo semestre de 2016. O segundo artigo é um estudo sobre LTA intitulado “Spatial and temporal distribution of American Cutaneous Leishmaniasis in the State of Acre: the highest incidence in Brazil”. Este artigo já foi submetido para a Revista Infectious Diseases of Poverty e está em fase de análise para publicação. O último artigo é referente à dengue, intitulado “Spatial and temporal distribution of dengue fever in the Acre State: the highest incidence of Brazil (2000-2015)”. Este último artigo foi elaborado nas normas da Revista de Saúde Pública e será submetido para publicação somente após a defesa da tese conforme exigência da norma da pós-graduação.

Buscou-se assim, com estes estudos, apresentar aspectos das distribuições espaciais, temporais e espaçotemporais da malária, LTA e dengue no Acre e com isto contribuir para um melhor entendimento da dinâmica espacial da transmissão possibilitando ajustar estratégias de controle e combate a estas doenças nas diversas localidades do estado.

2 INTRODUÇÃO

2.1 DESCRIÇÃO GERAL

O parque ecológico da floresta amazônica tem sido objeto de inúmeros estudos científicos, principalmente devido à sua ampla biodiversidade de fauna e flora. Porém, compondo esta variedade de seres vivos estão agentes etiológicos nocivos à saúde humana. Estes patógenos possuem virulência diversificada e causam doenças como a malária, a leishmaniose tegumentar americana (LTA), a febre amarela, a doença de Chagas, as hepatites virais, a hidatidose policística, entre outras. Estas enfermidades são frequentes na Amazônia e conferem uma barreira biológica de proteção à floresta^{1; 2}. Segundo um ditado amazônico “se não fosse o mosquito (*Anopheles*, da malária), o homem já teria acabado com a floresta”.

Além disso, as paisagens naturais da floresta possuem características regionais relevantes para a determinação dos quadros epidemiológicos e, também, com implicações para a assistência à saúde. Vale ressaltar alguns destes aspectos, tais como: escala espacial dos fenômenos, vias de acesso rudimentares ou intrafegáveis em períodos chuvosos, abundância de ambientes aquáticos e condições climáticas favoráveis à proliferação de vetores. Beneficia ainda o surgimento de certas doenças infecciosas, a transformação das paisagens naturais da Amazônia em paisagens antropizadas e urbanas^{1; 3}. Por exemplo, os assentamentos urbanos mal planejados, ao tempo que invadem a floresta, também são invadidos por artrópodes infectados que carregam doenças graves para dentro das residências^{3; 4}.

Mesmo nos maiores centros urbanos também são encontrados agravos infecciosos relacionados aos ecossistemas florestais em virtude de suas relações de proximidade espacial. Os ecossistemas naturais, dados sua natureza e extensão, constituem-se em importantes fatores na determinação dos quadros nosológicos das populações amazônicas².

Afora as doenças típicas da floresta, na área urbanizada da Região Amazônica são encontradas doenças tais como a dengue e a leptospirose⁵. As altas incidências destas doenças nos estados no Norte do Brasil estão relacionadas a características regionais, como por exemplo, a ocorrência de enchentes periódicas nas cidades, destinação inadequada de lixo doméstico, aglomeração populacional e habitacional nas periferias,

falta de saneamento básico e a utilização de cisternas abertas como reservatórios d'água⁵; 6; 7.

Diversos prejuízos de ordem social e econômica têm sido associados à ocorrência de doenças infecciosas na Região Amazônica, como a elevada demanda por serviços de saúde (como diagnóstico e tratamento), necessidade de maior quantidade de leitos em hospitais, redução da população economicamente ativa, absenteísmo laboral e estudantil, gastos com benefícios previdenciários e óbitos².

Dentre as inúmeras doenças infecciosas que ocorrem na Região Amazônica, pode-se destacar a malária, a LTA e a dengue^{1;3}. Todas estas doenças têm em comum o fato de serem transmitidas por vetores, além de que apresentam até então elevadas incidências no estado do Acre.

2.2 BREVE CONTEXTUALIZAÇÃO SOBRE MALÁRIA

A malária é uma doença infecto parasitária febril aguda, cujos agentes etiológicos são protozoários transmitidos por vetores⁸. De provável origem africana, a malária é aparentemente tão antiga quanto a espécie humana. De acordo com relatos históricos, a enfermidade acompanhou a expansão das civilizações através dos séculos castigando a população. Várias figuras históricas tiveram sua morte atribuída à doença. Um fato comum entre os relatos é que a ocorrência da malária está associada a regiões pantanosas, várzeas e alagadiços⁹.

Presumia-se que a etiologia da enfermidade estava relacionada ao ar insalubre destas regiões, daí a origem do nome malária (do italiano “*mal aria*”, mau ar). Somente em 1880 que o parisiense Laveran descobriu o agente etiológico da malária, o plasmódio¹⁰. A chegada da malária ao Novo Mundo não está bem elucidada, todavia é certo que a doença se propagou com a conquista das Américas assim como o tráfico de escravos ocorrido durante alguns século após a conquista¹¹.

Cinco espécies de protozoários do gênero *Plasmodium* podem causar a malária humana: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. knowlesi*. Os vetores são mosquitos pertencentes à ordem Diptera, infraordem Culicomorpha, família Culicidae, gênero *Anopheles* Meigen, 1818. Outros nomes para a doença incluem paludismo,

impaludismo, febre palustre, febre intermitente, febre terçã benigna, febre terçã maligna, além de nomes populares¹².

A malária é uma das doenças tropicais responsável por alta morbimortalidade no mundo e a que mais tem desafiado a saúde pública. Quase metade da população mundial está em risco de ser acometida. Apesar de nos últimos anos ocorrer uma queda evidente na mortalidade global, ainda morre uma pessoa por minuto vítima de malária. Os habitantes dos países mais pobres, como os africanos, e as crianças são os mais vulneráveis⁸.

Além de óbitos, a enfermidade tem causado consideráveis perdas sociais e econômicas na população sob risco, principalmente naquela que vive em condições precárias de habitação e saneamento¹².

Atualmente no Brasil, a quase totalidade dos casos de malária tem sua ocorrência concentrada na região Amazônica onde as condições socioeconômicas e ambientais favorecem a proliferação do mosquito do gênero *Anopheles* e, conseqüentemente, a exposição de grandes contingentes populacionais^{13; 14}.

Cerca de 98% dos casos de malária no Brasil se concentram em apenas seis estados adjacentes da região amazônica: Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia e Roraima¹⁵. Mesmo na área endêmica, o risco de adoecimento não é uniforme^{16; 17}. Esta variação de risco entre os municípios é consequência de certos determinantes epidemiológicos como a cobertura florestal e a interação do homem com recursos naturais da região¹⁶.

Conforme o Boletim Epidemiológico da Secretária de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde brasileiro, no período de 2000 a 2011, todos os estados da Região Amazônica apresentaram uma redução no número de casos de malária com exceção apenas do estado do Acre, que apresentou um incremento final de 4,8%¹⁵.

Em 2006, o estado do Acre registrou uma epidemia de malária atingindo 93.863 casos registrados da doença, a maioria da microrregião de Cruzeiro do Sul. O município de Cruzeiro do Sul foi classificado como hiperendêmico com Incidência Parasitária Anual (IPA) de 571,5/1.000 habitantes. Em 2007, houve uma redução de 47,3% em relação ao

IPA registrado no ano anterior, todavia, o estado ainda figurou, em 2007 como o estado com o maior IPA entre os da Amazônia Legal¹⁸.

Apesar desta classificação de IPA ser útil no tocante a localização espacial de áreas de risco e planejamento de ações de controle, tal metodologia não avalia a existência de correlação espacial da ocorrência de malária entre os municípios e seus vizinhos. Os métodos de análise espaciais são particularmente úteis para definição de critérios de monitoramento, estabelecimento de prioridades para planejamento e alocação de recursos, criação ou delimitação de áreas homogêneas e avaliação para uma determinada intervenção¹⁷. Nos últimos anos, o sistema de informação geográfica (SIG) tem sido uma importante ferramenta nesse sentido dado sua utilidade em compreender e visualizar o comportamento epidemiológico de doenças infecciosas emergentes e reemergentes¹⁹.

2.3 BREVE CONTEXTUALIZAÇÃO SOBRE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença metaxênica de ampla distribuição geográfica cuja transmissão aos seres humanos se dá pela picada de flebotomíneos fêmeas infectadas. É considerada uma doença tropical negligenciada, própria das Américas, causada pela infecção de diversas espécies de protozoários. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 1,2 milhão de casos são registrados a cada ano^{20; 21}.

De acordo com a espécie do agente etiológico e da resposta imunológica do indivíduo acometido, as apresentações clínicas da LTA podem ser lesões únicas ulceradas ou nodulares a casos de lesões múltiplas disseminadas ou difusas pela pele ou ainda, acometendo as mucosas. Na forma cutânea, que é a mais prevalente, as lesões costumam ocorrer onde houve a picada do inseto, em geral, áreas expostas do corpo. Quando atinge as mucosas como as do septo nasal ou oral, ocorrem deformidades com destruição severa destas áreas nos indivíduos acometidos, gerando também transtornos emocionais^{22; 23; 24}.

Os protozoários, agentes etiológicos das leishmanioses, são da ordem Kinetoplastida, da família Trypanosomatidae, do gênero *Leishmania* e de diversas espécies. No estado do Acre, já foi relatada a presença de *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis* Lainson & Shaw 1972, *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* Vianna 1911,

Leishmania (Viannia) guyanensis Floch 1954 e *Leishmania (Viannia) lainsoni* Silveira, Shaw, Braga & Ishikawa 1987²⁵. Entretanto, em outros estados brasileiros, além destas, já foram identificadas outras três espécies responsáveis pelos casos humanos de LTA: *Leishmania (Viannia) naiffi* Lainson & Shaw 1989; *Leishmania (Viannia) shawi* Lainson, Braga, Souza, Póvoa & Ishikawa 1989 e *Leishmania (Viannia) lindenbergi* Silveira, Ishikawa, De Souza & Lainson 2002^{24; 26}. Os dípteros da família Psychodidae, subfamília Phlebotominae conhecidos como flebotomíneos são os vetores do agente etiológico da doença. Nas Américas, cerca de 60 espécies estão envolvidas na transmissão de leishmanioses^{21; 24; 27}.

A antropização dos ambientes florestais estimulou as populações de flebotomíneos a se adaptarem a novos hospedeiros introduzindo-se no domicílio e no peridomicílio, alterando a condição de exposição do homem ao parasito²⁸. Assim, em ambientes mais afetados pela ação humana, é possível observar a ocorrência de casos de LTA em animais domésticos como cães e equídeos, além dos casos em humanos, sugerindo a participação desses animais como reservatórios secundários das espécies de *Leishmania*^{21; 28}. Este perfil de transmissão difere-se do ciclo silvestre típico da LTA, onde em geral, homens na idade produtiva são acometidos quando desenvolvem atividades laborais nas florestas²².

No Brasil, entre 2007 a 2013, a doença foi verificada em praticamente todos os estados brasileiros, com a maior quantidade de casos novos registrados no estado da Bahia (22.255), Pará (19.930) e Mato Grosso (15.144). Entretanto, o estado do Acre com 5.689 casos novos no período foi o responsável pela maior taxa de incidência (11,1 casos/10 mil habitantes-ano.); esta taxa foi 1,6 vezes a do estado subsequente Mato Grosso (7,1 casos/10 mil habitantes/ano), 2,6 vezes a incidência da Amazônia Legal (4,3/10 mil hab.) e 12,1 vezes a incidência da doença no Brasil (0,9/10 mil hab.). Desde 2001, o Acre vem apresentando as maiores taxas de incidências de LTA no país²⁹.

Pela sua complexidade epidemiológica, a LTA é uma parasitose de difícil controle e as medidas devem ser específicas de acordo com as peculiaridades de cada área de ocorrência, bem como, com a espécie de *Leishmania* identificada como circulante na área, seus vetores e o conhecimento das áreas e perfis de transmissão²⁸.

Por isto, as instituições de saúde internacionais como a OMS incentivam a utilização de mapas para representar áreas de risco para doença de forma a orientar atividades de controle. De acordo com o Programa de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana (PV-LTA), um dos objetivos específicos da vigilância é identificar e monitorar as unidades territoriais de relevância epidemiológica²⁴.

Neste sentido, o sistema de informação geográfica (SIG) e as técnicas de análise espacial vem sendo utilizadas para avançar na localização de grupos populacionais e dos fatores de risco, bem como tem oferecido meios para o aumento da capacidade explicativa e preditiva da distribuição das doenças com as leishmanioses no tempo e no espaço tanto no Brasil como em outros países^{30; 31; 32}.

2.4 BREVE CONTEXTUALIZAÇÃO SOBRE DENGUE

A dengue é uma doença febril, potencialmente fatal, transmitida pela picada do mosquito fêmea infectado do gênero *Aedes* com um dos quatro sorotipos do vírus da dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4). É uma das principais causas de hospitalização entre crianças e adultos em países tropicais e subtropicais. Uma das formas de controlar a doença é combatendo o vetor *Aedes aegypti* que também transmite doenças como a chikungunya e a zika. O vetor *Aedes albopictus* ainda não foi associado à transmissão da dengue nas Américas, embora esteja presente. É considerado o vetor de manutenção da dengue na Ásia. Nos últimos 50 anos, a incidência da dengue no mundo aumentou cerca de 30 vezes^{33; 34}.

No Brasil, mesmo com campanhas anuais de combate ao vetor, os números elevados de casos de dengue no país continuam sobrecarregando o Sistema Único de Saúde (SUS). O estado do Acre é o recordista de incidência de dengue no Brasil. No período de 2001 a 2012, o estado do Acre apresentou o maior coeficiente de incidência por dengue entre os estados brasileiros. São 132 casos/10 mil hab. Este número é quase 35% acima do segundo colocado Mato Grosso do Sul com 86 casos/10 mil hab. Na sequência estão os estados de Roraima e Mato Grosso com 83 e 66, respectivamente. A média nacional para o período foi de 30 casos/10 mil hab²⁹.

No tangente à forma severa da doença, foi elaborado um ranking de mortalidade pelo vírus da dengue nos estados brasileiros de 2001 a 2012. Com os maiores índices

estão os estados de Mato Grosso, Rio de Janeiro, Goiás e Amapá com 6,2; 5,0; 4,7 e 4,5 óbitos/100 mil hab. O Acre se classifica em 12º. lugar com 2,8 óbitos/100 mil hab. valor próximo a média nacional de 2,7 óbitos/100 mil hab²⁹.

Em contraste com a maior morbidade pelo vírus da dengue no período de 2001 a 2012, o estado do Acre obteve uma das menores taxas de letalidade (2,1 óbitos/10 mil casos da doença), sendo maior apenas que o estado do Rio Grande do Sul e Santa Catarina. Neste período, os estados com as maiores taxas de letalidade são Maranhão, Sergipe e Pará com 18,3; 15,8; 12,4 óbitos/10 mil casos da doença²⁹. Sabe-se que maiores letalidades de dengue estão relacionadas a repetidas infecções por diferentes sorotipos do DENV^{35; 36; 37}.

As principais epidemias no Acre ocorreram em de 2009-2011 e 2014-2015²⁹. Foi observado no estado, um semestre de maior e outro de menor incidência de casos. No final de outubro, começam a aumentar a incidência da doença junto com as chuvas, tendo seu pico em fevereiro. Após esse período gradativamente vai diminuindo o número de casos da doença com os menores índices em agosto e setembro. Isto demonstra que a doença tem um caráter sazonal no Acre com o maior risco de contrair a doença no período chuvoso, conhecido na região como inverno amazônico³⁸.

Adverte-se aqui sobre a quantidade real de número de casos de dengue é superior ao número de casos notificados. Esta situação, conhecida como subnotificação, é comum de acontecer porque alguns pacientes infectados pelo dengue vírus desenvolvem apenas a forma subclínica, além disto, dentre aqueles que manifestam sintomas, por alguma razão, nem todos têm seus casos notificados. Desta forma, o número de casos conhecidos é comparado a parte visível do iceberg, entretanto sabe-se que existe uma grande parcela de casos subnotificados que são desconhecidos³⁹.

A dengue é um relevante problema de saúde pública para o estado do Acre, principalmente nas cidades mais populosas como Rio Branco e Cruzeiro do Sul. Embora grande parte da população já possuam imunidade contra alguns sorotipos, sabe-se que havendo uma nova disseminação dengue vírus no estado, principalmente na capital Rio Branco e Cruzeiro do Sul, pode aumentar o número de casos severos e por consequência, a letalidade^{35; 40}.

Por isto, procedimentos de vigilância e combate ao vetor são necessários para diminuir a incidência da doença. As informações sobre a distribuição espacial e temporal dos casos de dengue são úteis também quando pretende-se compreender o comportamento epidemiológico de uma determinada doença buscando o aprimoramento de estratégias de controle^{41; 42}.

2.5 ANÁLISE ESPACIAL E TEMPORAL PARA ABORDAGEM DE DOENÇAS INFECCIOSAS

O estudo da epidemiologia, principalmente de doenças infecciosas, envolve a compreensão do habitat humano. A existência de relações entre a saúde das populações e o ambiente já eram observadas por Hipócrates desde aproximadamente 370 a.C. A famosa teoria miasmática, os estudos sobre a cólera de John Snow em Londres e a Teoria da Nidalidade de Pavlovsky em 1939, que afirmava que praticamente todos os patógenos vistos como novos existiram previamente na natureza, são alguns exemplos clássicos que a comunidade científica investiga a relação saúde e espaço².

Nas décadas de 60 e 70, os estudos médicos incorporaram conceitos da ecologia originando a geografia médica, definida por Lacaz (1972), como "uma disciplina que estuda a geografia das doenças, isto é, a patologia à luz dos conhecimentos geográficos (...) o estudo do enfermo não pode ser separado do seu ambiente, do biótopo onde se desenvolvem os fenômenos de ecologia associada com a comunidade que ele pertence"².

Evoluindo com este pensamento, no final da década de 80 e início da década de 90, intensificaram os estudos com a utilização de análises espaciais por meio de ferramentas computacionais que utilizam o espaço territorial para analisar os processos de saúde e de doença na população caracterizando o perfil epidemiológico de uma determinada região⁴³.

O interesse da saúde pública, mais especificamente a epidemiologia na análise da distribuição espacial das doenças e sua relação com fatores de risco tem impulsionado o uso dos métodos de análise espacial. Atualmente, o geoprocessamento tem demonstrado ser uma admirável ferramenta de planejamento, monitoramento e avaliação dos eventos de serviços de saúde. As técnicas de geoprocessamento englobam o sensoriamento remoto, digitação de dados, automação de tarefas cartográficas, utilização de sistemas de posicionamento global (GPS), os sistemas de informação geográfica (SIG) e as técnicas de análise espacial⁴⁴.

Os SIG merecem destaque, uma vez que são sistemas computacionais capazes de armazenar uma grande quantidade de dados de expressão espacial, (posição, topologia e atributos) que podem ser estruturados para tratamento das informações geográficas, análises e aplicações gráficas⁴³. Nas últimas décadas, o SIG tem sido utilizado amplamente na vigilância de agravos a saúde, no planejamento e na avaliação de ações de prevenção e controle^{44; 45}. Os SIG permitem que análises complexas sejam realizadas ao integrar dados de diversas fontes ao criar bancos de dados georreferenciados. Outra possibilidade desses sistemas são a formação e alteração de cenários que podem ser visualizados na forma de mapas temáticos, que podem ser superpostos, podendo assim determinar as associações entre as ocorrências de doenças e o meio ambiente físico e antrópico⁴⁶.

A compreensão do processo de produção das doenças, pela visualização do espaço, permite identificar e estratificar diferentes áreas com riscos desiguais para ocorrência de doenças endêmicas como a dengue, malária, leishmanioses e outras. Além das análises epidemiológicas clássicas, os SIGs, ao utilizarem ferramentas de análise espacial, permitem, por exemplo, avaliar se a ocorrência de determinado agravo apresenta dependência espacial e identificar áreas com maiores intensidades de transmissão, os chamados '*clusters*' ou aglomerados^{47; 48}.

Os métodos estatísticos de análise espacial na saúde coletiva vêm sendo empregados principalmente em estudos ecológicos, na detecção de aglomerados espaciais ou espaçotemporais, na avaliação e monitoramento ambiental e aplicado ao planejamento e avaliação de uso de serviços de saúde^{17; 47}. A análise espacial dos dados epidemiológicos tem propiciado ainda o desenvolvimento da capacidade explicativa e preditiva da distribuição e tendência das doenças na população no espaço^{44; 49}.

Organizações como a OMS e a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) vêm estimulando o uso de mapas corocromáticos que permitam visualizar áreas de risco para doença como forma de orientar as atividades de controle. O mapeamento de áreas de risco permitiu avançar na localização de grupos populacionais e dos fatores de risco, destacando o caráter focal de várias endemias. No entanto, experiências de utilização do instrumento de análise espacial para determinação de áreas de risco com a finalidade de auxiliar as práticas de vigilância e controle ainda precisam ser mais incentivadas⁴³.

Não obstante o espaço, mas também o fator tempo fornece relevante contribuição para planejar e avaliar programas de saúde e ainda elucidar causas de doenças. A análise da distribuição dos eventos relacionados à saúde no tempo é feita por meio de séries temporais, cujas escalas de tempo podem variar de horas a décadas conforme a doença/evento. A análise é realizada identificando padrões não aleatórios numa dada série temporal, e por meio do comportamento passado da série é possível estimar o comportamento futuro, sendo esta informação útil no tocante a tomada de decisões^{50; 51}.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a ocorrência de malária, LTA e dengue no estado do Acre, a partir de uma abordagem no tempo, espaço e espaçotempo no período entre 2000 a 2015.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Avaliar a ocorrência da malária no estado do Acre a partir de uma análise espacial e espaçotemporal no período de 2000 a 2014.
- II. Identificar aglomerados de alto e baixo risco para LTA no espaço e no espaçotempo no período de 2007 a 2013 no estado do Acre, bem como caracterizar a ocorrência da doença no estado segundo o tempo e variáveis sociodemográficas.
- III. Caracterizar a ocorrência de dengue no estado do Acre a partir de uma abordagem no tempo, espaço e espaçotempo no período de 2000 a 2015.

4 MÉTODOS

4.1 ÁREA DE ESTUDO

Localizado na região amazônica, o estado do Acre, área deste estudo, possui uma superfície de 164.123,739 km² que corresponde a 1,9% do território nacional. Possui fronteiras interestaduais com Amazonas (N) e Rondônia (L) e fronteiras internacionais com Bolívia (S) e Peru (O). O estado está situado num planalto com altitude média de 200 m, sua vegetação nativa é a floresta tropical e possui clima equatorial, quente e úmido. A temperatura média anual é de 31,5 °C e a precipitação acumulada no ano é de 2100 mm^{38; 52}.

O estado se divide em duas grandes mesorregiões, que por sua vez, se dividem em cinco microrregiões. As microrregiões de Rio Branco, Sena Madureira e Brasiléia compõem a mesorregião do Vale do Acre enquanto que as microrregiões de Cruzeiro do Sul e Tarauacá compõem a mesorregião do Vale do Juruá (Figura 1). Em 2010, o estado possuía 733.559 habitantes alocados em 22 municípios^{38; 53}.

Figura 1 – Localização do estado do Acre e divisões territoriais: mesorregiões, microrregiões e municípios.

4.2 TIPO DE ESTUDO, FONTE DOS DADOS E POPULAÇÃO DE ESTUDO

Para comparar a frequência das doenças estudadas entre diferentes grupos populacionais durante o mesmo período ou a mesma população em diferentes momentos foi utilizado o estudo do tipo ecológico.

A fonte dos dados secundários foram as fichas de notificação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, disponibilizadas pela Secretaria de Estado de Saúde do Acre - SESACRE. Os modelos das fichas estão apresentados na sessão 8 ‘Anexos’ desta tese. Para o estudo da malária, ainda foram utilizados dados extraídos do Sistema de Informações da Malária - SISMAL (dados até 2003) e do Sistema de Informações de Vigilância Epidemiológica - SIVEP/Malária (dados de 2003 em diante). Os dados referentes aos óbitos por malária segundo local de residência, foram obtidos no Sistema de Informação sobre Mortalidade - SIM. Todos estes sistemas estão sob a supervisão do Ministério da Saúde, subordinado ao governo brasileiro. A fonte de informações do número de habitantes por sexo e faixa etária foram estimadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE e fornecidas por meio do sítio eletrônico do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS.

As populações de estudo e suas variáveis foram específicas conforme o agravo investigado:

- a) Casos autóctones de malária por município de residência no estado do Acre de 2000 a 2014. Os óbitos por malária ocorrido no estado no período de 1992 a 2014 também foram avaliados. As variáveis escolhidas foram: município, ano, sexo, idade.
- b) Casos autóctones de LTA por município de residência no estado do Acre de 2007 a 2013. As variáveis analisadas foram: município, ano, situação domiciliar, sexo, idade, escolaridade, tipo de entrada, forma clínica, co-infecção com HIV, critério e métodos de diagnóstico e evolução da doença.
- c) Casos de dengue notificados em residentes no estado do Acre no período de 2000 a 2015. Foram excluídos os casos descartados, inconclusivos e ignorados/brancos. Os óbitos por dengue ocorrido no período de 2000 a 2015 também foram analisados. As variáveis coletadas foram: município, mês, ano, sexo, idade, critério de confirmação e evolução dos casos.

4.3 ANÁLISE DE DADOS

A organização e análise dos dados foram realizadas no Excel 2013 da Microsoft Office e a análise estatística descritiva das variáveis no Stata 13.

4.3.1 Cálculo de coeficientes

De modo geral, para a compreensão do risco para cada agravo estudado, taxas de incidências foram estimadas multiplicando o número de casos por dez mil, e dividindo então, pela população do meio do período levando em conta o número de anos. Este cálculo foi empregado nos estudos de malária, LTA e dengue. Por meio deste cálculo, foram estimadas as incidências segundo sexo, idade, tipo de plasmódio e mês (para que pudesse ser observada a sazonalidade)³⁷.

No estudo específico da malária, calculou-se a incidência parasitária anual - IPA (total de exames positivos notificados, dividido pelo total da população e multiplicado por mil no ano). No sentido de avaliar os casos autóctones para o cálculo deste índice utilizou-se os locais prováveis de infecção. Foram calculados ainda, o coeficiente de mortalidade por malária – CMM (total de óbitos por malária dividido pelo total da população no ano multiplicado por cem mil), e a letalidade - L (total notificado de óbitos por malária, dividido pelo total de lâminas positivas, multiplicado por cem no ano)¹⁷. Estes cálculos foram estimados segundo as mesorregiões, as microrregiões e os municípios do estado.

4.3.2 Análise de tendência temporal

Utilizaram-se técnicas de análise de tendência temporal no estudo de LTA para o estado do Acre, mesorregiões, microrregiões e municípios para o período de 2007 a 2013, e para estes mesmos lugares no estudo de dengue, porém para o período de 2000 a 2015.

Para isto, as taxas de incidências foram logaritimizadas e então utilizou-se as estatísticas de séries temporais do programa Stata, versão 13 por meio do método de análise de auto regressão de Prais-Winsten. O método de Prais-Winsten é facilmente realizado em softwares de análise estatística como Stata ou SPSS e é empregado em procedimentos de análise de regressão linear generalizada especialmente delineados para essa finalidade. Este procedimento corrige a autocorrelação temporal de primeira ordem

dos resíduos e informa qual é a taxa percentual de incremento ao ano com um nível de 5% de significância para rejeição da hipótese nula⁵⁰.

Uma série temporal pode apresentar uma tendência crescente, decrescente ou estacionário, ou ainda, tendências variadas ao longo de sua série. Para realizar sua estimação, devem ser ajustadas funções matemáticas para o segmento de interesse, seja a série total ou parcial, e isto fornecerá uma taxa percentual de variação como resultado. Para mensurar a taxa de variação da reta que ajusta os pontos da série temporal, aplica-se a transformação logarítmica dos valores de Y (escala dos valores da série temporal), o que propicia vantagens adicionais para a análise de regressão linear, como a redução da heterogeneidade de variância dos resíduos da análise de regressão. Adota-se, como escala de tempo, a mesma do eixo das abcissas^{50; 51}.

A série temporal é crescente, se o resultado dessa análise for positivo, decrescente, se o resultado for negativo, e será estacionária se o resultado não mostrar haver diferença significativa entre seu valor e zero. Não se recomenda analisar séries com menos de sete pontos, pois as tendências tendem a ser não significantes. Quando o número de pontos é muito reduzido, o pequeno poder estatístico da análise de regressão tende a dificultar a identificação de uma tendência significativa, seja crescente ou decrescente. Pelo período relativamente curto nos estudos apenas uma tendência foi calculada por localidade⁵⁰.

4.3.3 Análise de aglomerados espaciais e espaçotemporais

A análise de aglomerados foi utilizada para o estudo dos três agravos: malária (período: 2003-2013), LTA (período:2007-2013) e dengue (período:2000-2015). Para identificar aglomerados espaciais e espaçotemporais foram utilizadas as estatísticas de varredura do software SaTScan v.9.4.2⁵⁴.

A técnica de análise deste programa permite testar se devemos aceitar a hipótese alternativa (H_1 =indivíduos de determinada área possuem uma maior probabilidade de serem acometidos pela doença) ou manter a hipótese nula (H_0 =todos os indivíduos da população possuem a mesma probabilidade de serem acometidos pela doença). O nível de significância estatístico estipulado foi de 5%⁵⁵.

Para a realização dos testes, foram inseridas no programa as informações referentes a cada município: i – número de casos no período, ii – população no meio do período e iii - coordenadas geográficas dos centroides no formato LAT/LONG⁵⁵.

Para a identificação de aglomerados espaciais, o modelo discreto de Poisson foi construído com as seguintes configurações: período de estudo (conforme cada agravo), não ocorrência de sobreposição geográfica dos aglomerados, aglomerados de tamanho máximo igual a 50% da população exposta, conjuntos circulares e 999 repetições. Este modelo considera apenas o espaço em que os casos ocorreram⁵⁶.

Para agregar a variável tempo no modelo, foi utilizado o modo espaçotempo do programa SaTScan identificando então os aglomerados espaçotemporais. As mesmas configurações do modelo espacial foram estabelecidas acrescentando apenas que o tamanho máximo dos aglomerados temporais foi igual a 50% do período de estudo e a precisão do tempo estava padronizada em anos⁵⁵.

Tanto a técnica de varredura no espaço quanto no espaçotempo foi ajustada pela população dos municípios e configurada para detectar aglomerados de alto e baixo risco para LTA. O teste de significância dos aglomerados identificados baseou-se na comparação de uma distribuição nula obtida pela simulação de Monte Carlo e o teste estatístico da razão de verossimilhança. Para que diferentes áreas pudessem ser comparadas entre si, o programa apresentou o risco relativo (RR) de cada aglomerado, que representa a relação ao risco de ocorrência do agravo dentro do aglomerado em relação a quem está fora dele^{54; 56}.

4.3.4 Uso de mapas corocromáticos

Para demonstração dos resultados foram elaborados mapas temáticos dos aglomerados de alto e baixo risco estatisticamente significantes encontrados no espaço e no espaçotempo para todos os agravos, além de mapas da distribuição espacial do coeficiente da incidência de dengue no período de estudo⁴³.

Os mapas foram construídos utilizando o programa QGIS 2.12.3 Lyon, um Software Livre licenciado sob a “GNU General Public License”, e para isto, utilizou-se a malha digital ‘município 2013’ do IBGE, Datum SIRGAS 2000.

4.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Acre e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (CAAE: 41731515.4.0000.5010).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ARTIGO I

Artigo submetido para a Revista *Geospatial Health* em 17/12/2015 e aceito para publicação em 17/05/2016.

Spatial and spatio-temporal analysis of malaria in the state of Acre, western Amazon, Brazil

Leonardo Augusto K. Melchior¹, Francisco Chiaravalloti Neto²

¹ PhD student in Public Health, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, Brazil;

² Associate Professor, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, Brazil.

Abstract

Introduction: The state of Acre has reported since 2005 the highest annual parasite incidence (API) of malaria among Brazilian states. This study aimed to examine malaria incidence in this state using spatial and spatial-temporal analysis. **Material and methods:** Ecological time series study that analyzed malaria cases and deaths reported in the state of Acre during 1992–2014 using secondary data. API indexes were calculated by age, sex, parasite species, ratio of *P. vivax* to *P. falciparum* malaria, malaria mortality rate and case fatality rate. SaTScan was used to detect spatial and spatio-temporal clusters of malaria cases and data were represented on choropleth maps. **Results:** A high-risk cluster of malaria was detected in Vale do Juruá and three low-risk clusters were detected in Vale do Acre for both parasite species. Those younger than 19 years of age and females showed high incidence of malaria in Vale do Juruá, but working age males were the most affected in Vale do Acre. Malaria mortality rate showed a decreasing trend across the state while case fatality rate increased only in the microregion of Rio Branco during the study period. **Conclusions:** Malaria is a focal disease in Acre showing different spatial and spatio-temporal patterns of cases and deaths that vary by age, sex, and parasite species. Malaria incidence is thought to be influenced by factors related to regional characteristics, therefore appropriate disease and vector control strategies must be implemented at each locality.

Key words: Malaria, geographical information system, clusters, Acre, Amazon.

5.2 ARTIGO II

Artigo submetido para revista *Infectious Diseases of Poverty* em 10/05/2016, o qual se encontra em análise para publicação.

Spatial and temporal distribution of American Cutaneous Leishmaniasis in the State of Acre: the highest incidence in Brazil

Leonardo Augusto Kohara Melchior^{1,2}, Andréia Fernandes Brilhante² and Francisco Chiaravalloti Neto³

Complete postal addresses of affiliations:

¹ Centro de Ciências Biológicas e da Natureza da Universidade Federal do Acre, Rio Branco, AC, Brazil. Email: leonardo@ufac.br

² PhD student in Public Health, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil. Email: brilhanteaf@usp.br

³ Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil. franciscochiara@usp.br

Abstract

Background: Acre has presented the highest indices of American Cutaneous Leishmaniasis (ACL) in Brazil in recent years. This present study seeks to identify agglomerations of both high and low risk of ACL both in space and in space-time during the period from 2007 to 2013 in the micro/mesoregion of the Acre, as also to characterize the occurrence of the disease in the State in terms of time and social-demographic variables. **Methods:** This is an ecological study whose study population consisted of the autochthonous cases of ACL notified in the municipalities of the State of Acre by the system of epidemiological surveillance. Scan statistics of SaTScan software were used to identify spatial and space-time clusters. Further, the characterization of the cases by sex, age, home situation and temporal tendency was undertaken. **Results:** One agglomeration of high risk and three of low risk were detected in space and space-time. Although four of the five micro-regions of Acre presented a stationary temporal tendency, the time tendency of the State as a whole diminished. The profile of the transmission varied according to the micro-region. Generally speaking, the disease in the State occurred more

among young people, of male gender and in the rural zone. **Conclusion:** Acre has stood out within the national context due to its high rates of the incidence of ACL in the central region of the Acre Valley. The high rates in the micro-region of Brasília are related to the disease's intra/peri-domiciliary occurrence, and it would seem that the municipality of Sena Madureira is approaching a transmission pattern similar to that of the micro-region of Brasília. In the other micro-regions, the profile of the transmission of the disease is mainly related to the forest cycle typical of ACL.

Keywords: Cutaneous leishmaniasis, geographical information system, spatial analysis, scan statistics, Acre.

5.3 ARTIGO III

Artigo não submetido para publicação conforme dispõe regulamento da pós-graduação.

Distribuição espacial e temporal da dengue no Estado do Acre: a maior incidência estadual no Brasil (2000-2015)

Spatial and temporal distribution of dengue fever in the Acre State: the highest incidence of Brazil (2000-2015)

Leonardo Augusto Kohara Melchior^I; Juliana Lúcia Duarte^{II}; Tamyres Izarely Barbosa da Silva^{III}; Ricardo da Costa Rocha^{IV}; Antônio Carlos Fonseca Pontes^V; Francisco Chiaravalloti Neto^{VI}

^I Centro de Ciências Biológicas e da Natureza, Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Acre, Brazil.

^{II} PhD student in Public Health, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

^{III} PhD student in Ciência Veterinária, Universidade Federal Rural do Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

^{IV} Departamento de Vigilância Epidemiológica, Secretária de Saúde do Estado do Acre, Rio Branco, Acre, Brazil.

^V Centro de Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Acre, Brazil.

^{VI} Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

RESUMO

Objetivos: Este estudo propõe caracterizar a ocorrência de dengue no estado do Acre a partir de uma abordagem no tempo, espaço e espaçotempo no período de 2000 a 2015.

Métodos: Estudo ecológico a partir dos casos de dengue notificados em residentes no estado do Acre no período de 2000 a 2015. Analisou-se a incidência em termos de distribuição espacial e temporal e de população. **Resultados:** A incidência de dengue no

Acre foi de 178,2/10.000 habitantes-ano no período estudado. As maiores epidemias foram registradas nos anos mais recentes, denotando uma tendência crescente da incidência da dengue no estado. No período chuvoso a incidência foi maior. No vale do Acre, o município de Rio Branco foi o responsável pela elevada incidência no estado, principalmente entre 2009 a 2011 (828,8 casos/10.000 habitantes-ano). O Vale do Juruá se destacou pela epidemia no município de Cruzeiro do Sul em 2014-2015 (2.379,5 casos/10.000 habitantes-ano). Os dois municípios juntos totalizaram 86,4% dos casos totais. Os principais acometidos foram indivíduos acima de 20 anos independente do sexo. Ocorreram 21 óbitos por dengue no estado no período de estudo. **Conclusão:** A dengue no Acre é um grave problema de saúde pública, com locais e períodos específicos mais propícios para a transmissão da dengue demonstrados nas diferenças entre as microrregiões estaduais.

Palavras-chave: dengue, análise espacial, estatística de varredura, aglomerados espaciais, Rio Branco, Acre.

6 CONCLUSÕES

Anota-se a seguir as principais conclusões deste estudo:

a) Malária

- Entre 2000 e 2014, o estado do Acre destacou-se no cenário nacional com a ocorrência de grande número de casos malária, entretanto, a elevada incidência no estado concentrou-se sobretudo na microrregião de Cruzeiro do Sul.
- Houve diferentes padrões de morbidade e de mortalidade de malária no espaço e no espaço-tempo, influenciadas segundo sexo, idade e tipo de plasmódio entre as microrregiões.
- Acredita-se que a doença seja influenciada por contextos regionais, motivo pelo qual estratégias de controle não devem ser únicas para todo o estado, e sim buscando a que melhor se adapte à realidade local.
- As análises de dados secundários em saúde por técnicas de análise espacial foram capazes de contribuir para o entendimento da epidemiologia da malária.

b) LTA

- A mesorregião do Vale do Acre foi a responsável por destacar o estado do Acre no contexto nacional com suas altas taxas de incidência de LTA.
- As taxas elevadas de LTA da microrregião de Brasiléia estão relacionadas a altos coeficientes específicos em relação à idade, sendo a de faixa etária até 4 a mais atingida o que reflete uma transmissão no intra/peridomiciliar, e ao que parece, o município de Sena Madureira converge a um perfil de transmissão semelhante ao da microrregião de Brasiléia.
- Nas microrregiões de Rio Branco, Tarauacá e Cruzeiro do Sul o perfil de transmissão da doença está relacionado principalmente ao ciclo silvestre típico da LTA.
- É necessário que os órgãos de vigilância municipais/estaduais considerem as diferenças entre os perfis de transmissão de cada localidade nas ações de combate a zoonose no estado.

c) Dengue

- As microrregiões de Cruzeiro do Sul, Sena Madureira, Tarauacá e Brasiléia apresentaram tendência crescente da incidência de casos de dengue, enquanto a microrregião de Rio Branco demonstrou tendência estacionária. No período chuvoso, a dengue ocorreu de forma mais intensa quando comparada ao período seco.
- Os municípios de Rio Branco e Cruzeiro do Sul, justamente os dois mais populosos do estado, foram os responsáveis pela maioria dos casos de dengue no estado do Acre no período de 2000 a 2015.
- As epidemias de 2009, 2010 e 2011 apresentaram maior intensidade no município de Rio Branco, e as de 2014 e 2015 no município de Cruzeiro do Sul.
- As informações deste estudo trazem o entendimento que existem locais e períodos mais propícios para a transmissão da dengue no estado refletida nas diferenças entre as microrregiões.

7 REFERÊNCIAS

- 1 CONFALONIERI, U. E. C. Saúde na Amazônia: um modelo conceitual para a análise de paisagens e doenças. **Estud. av.**, v. 19, n. 53, p. 221-236, 04/2005 2005. ISSN 0103-4014. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0103-40142005000100014&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142005000100014&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: <
<http://www.scielo.br/pdf/ea/v19n53/24090.pdf> >.
- 2 PIGNATTI, M. G. Saúde e ambiente: as doenças emergentes no Brasil. **Ambiente & Sociedade**, v. 7, n. 1, p. 133-147, 06/2004 2004. ISSN 1414-753X. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1414-753X2004000100008&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-753X2004000100008&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: <
<http://www.scielo.br/pdf/asoc/v7n1/23540.pdf> >.
- 3 KATSURAGAWA, T. H. et al. Endemic and epidemic diseases in Amazonia: malaria and other emerging diseases in riverine areas of the Madeira river. A school case. **Estud. av.**, v. 22, n. 64, p. 111-141, 12/2008 2008. ISSN 0103-4014. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0103-40142008000300008&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142008000300008&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: <
http://www.scielo.br/pdf/ea/v22n64/en_a08v2264.pdf >.Disponível em: <
<http://www.scielo.br/pdf/ea/v22n64/a08v2264.pdf> >.
- 4 CAMARGO, E. P. Tropical diseases. **Estud. av.**, v. 22, n. 64, p. 95-110, 12/2008 2008. ISSN 0103-4014. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0103-40142008000300007&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142008000300007&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: <

- http://www.scielo.br/pdf/ea/v22n64/en_a07v2264.pdf >.Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/ea/v22n64/a07v2264.pdf> >.
- 5 MEGUINS, L. C. et al. Coinfecção por leptospirose e dengue em um paciente da Amazônia brasileira. **Rev Pan-Amaz Saude**, v. 1, n. 4, p. 97-99, 12/2010 2010. ISSN 2176-6223. Disponível em: < http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2176-62232010000400014&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: < http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232010000400014&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: < <http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/rpas/v1n4/v1n4a14.pdf> >.Disponível em: < http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/rpas/v1n4/es_v1n4a14.pdf >.Disponível em: < http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/rpas/v1n4/pt_v1n4a14.pdf >.
- 6 GIATTI, L. L.; CUTOLO, S. A. Acesso à água para consumo humano e aspectos de saúde pública na Amazônia Legal. **Ambient. soc.**, v. 15, n. 1, p. 93-109, 04/2012 2012. ISSN 1414-753X. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1414-753X2012000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-753X2012000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/asoc/v15n1/07.pdf> >.
- 7 THÉRY, H. Situações da Amazônia no Brasil e no continente. **19**, 2012-05-11 2012. Disponível em: < <http://www.revistas.usp.br/eav/article/view/10045> >.
- 8 WHO. **10 facts on malária**. <http://www.who.int/features/factfiles/malaria/en/>: World Health Organization. 2015 2015.
- 9 CAMARGO, E. P. A malária encenada no grande teatro social. **Estud. av.**, v. 9, n. 24, p. 211-228, 08/1995 1995. ISSN 0103-4014. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0103-40141995000200010&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40141995000200010&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/ea/v9n24/v9n24a10.pdf> >.

- 10 CDC. **Laveran and the Discovery of the Malaria Parasite - Archived document.** <http://www.cdc.gov/malaria/about/history/laveran.html>: Center of Disease Control and Prevention. 2012 2012.
- 11 HEGGENHOUGEN, H. K.; HACKETHAL, V.; VIVEK, P. **The behavioural and social aspects of malaria and its control.** World Health Organization. UNDP/World Bank/WHO, p.228. 2003
- 12 BRASIL. **Guia de Vigilância em Saúde.** Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.: 812 p. p. 2014.
- 13 _____. **Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária.** Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.: 132 p. p. 2003.
- 14 BRAZ, R. M.; DUARTE, E. C.; TAUIL, P. L. Epidemiology of malaria in the municipality of Cruzeiro do Sul, State of Acre, Brazil, in 2010: uses of a control chart at the local level. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 45, n. 4, p. 526-9, Jul-Aug 2012. ISSN 0037-8682. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 15 BRASIL. **Boletim Epidemiológico: Situação Epidemiológica da Malária no Brasil de 2000 a 2011.** Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vol. 44 2013.
- 16 VALLE, D.; LIMA, J. M. Large-scale drivers of malaria and priority areas for prevention and control in the Brazilian Amazon region using a novel multi-pathogen geospatial model. **Malar J**, v. 13, p. 443, 2014. ISSN 1475-2875. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2875-13-443> >.
- 17 ATANAKA-SANTOS, M. et al. Epidemiological trends of malaria in the State of Mato Grosso, from 1980 to 2003. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 39, n. 2, p. 187-192, 04/2006 2006. ISSN 0037-8682. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0037-86822006000200011&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822006000200011&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S0037-86822006000200011&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.

- 18 COSTA, K. M. et al. [Malaria in Cruzeiro do Sul (Western Brazilian Amazon): analysis of the historical series from 1998 to 2008]. **Rev Panam Salud Publica**, v. 28, n. 5, p. 353-60, Nov 2010. ISSN 1020-4989. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 19 CECCATO, P. et al. Application of Geographical Information Systems and Remote Sensing technologies for assessing and monitoring malaria risk. **Parassitologia**, v. 47, n. 1, p. 81-96, Mar 2005. ISSN 0048-2951 (Print)0048-2951. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 20 CDC. Parasites – leishmaniasis. Center for Disease Control and Prevention. Atlanta, 2015. Disponível em: < www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/ >. Acesso em: 12/10/15.
- 21 LAINSON, R. & J. J. SHAW. 2005. New World leishmaniasis, 313-349. In: F. E. G. Cox; J. P. Kreier & D. Wakelin (eds.). Topley & Wilson's **Microbiology and Microbial Infections, Parasitology**. 10th ed. London, Arnold, 2005, 883 p.
- 22 DA-CRUZ, A. M.; PIRMEZ, C. Leishmaniose tegumentar americana. In: COURA, J. R. (Ed.). **Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p.697-712.
- 23 MURRAY, H. W. et al. Advances in leishmaniasis. **Lancet**, v. 366, n. 9496, p. 1561-77, Oct 29-Nov 4 2005. ISSN 0140-6736. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67629-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67629-5) >.
- 24 BRASIL. **Caderno 11: Leishmaniose Tegumentar Americana e Leishmaniose Visceral - Guia de Vigilância Epidemiológica**. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. 7^a ed. 2014.
- 25 TOJAL DA SILVA, A. C. et al. Species diversity causing human cutaneous leishmaniasis in Rio Branco, state of Acre, Brazil. **Tropical Medicine & International Health**, v. 11, n. 9, p. 1388-1398, 2006. ISSN 1365-3156. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3156.2006.01695.x/abstract> >. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3156.2006.01695.x/full> >. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3156.2006.01695.x/pdf> >.

- 26 SILVA-NUNES, M. D. et al. Epidemiology of Cutaneous Leishmaniasis and description of phlebotomine sandfly populations in the city of Acrelandia, Acre, Brazil. **Rev. bras. epidemiol.**, v. 11, n. 2, p. 241-251, 06/2008 2008. ISSN 1415-790X. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1415-790X2008000200006&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2008000200006&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v11n2/06.pdf> >.
- 27 AZEVEDO, A. C. et al. Studies on the sandfly fauna (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) from transmission areas of American Cutaneous Leishmaniasis in state of Acre, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 103, n. 8, p. 760-766, 12/2008 2008. ISSN 0074-0276. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0074-02762008000800003&lng=en&nrm=iso&tlng=en >.Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762008000800003&lng=en&nrm=iso&tlng=en >.Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/mioc/v103n8/03.pdf> >.
- 28 BASANO, S. D. A.; CAMARGO, L. M. A. American cutaneous leishmaniasis: history, epidemiology and prospects for control. **Rev. bras. epidemiol.**, v. 7, n. 3, p. 328-337, 09/2004 2004. ISSN 1415-790X. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1415-790X2004000300010&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2004000300010&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v7n3/10.pdf> >.
- 29 DATASUS. Portal de Saúde. Departamento de Informática do SUS, 2016. Disponível em: < <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=01> >. Acesso em: 22/06/16.
- 30 MOLLALO, A. et al. Geographic information system-based analysis of the spatial and spatio-temporal distribution of zoonotic cutaneous leishmaniasis in Golestan Province, north-east of Iran. **Zoonoses Public Health**, v. 62, n. 1, p. 18-

- 28, Feb 2015. ISSN 1863-1959. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1111/zph.12109>>.
- 31 RODRIGUEZ, E. M.; DIAZ, F.; PEREZ, M. V. Spatio-temporal clustering of American Cutaneous Leishmaniasis in a rural municipality of Venezuela. **Epidemics**, v. 5, n. 1, p. 11-9, Mar 2013. ISSN 1878-0067. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1016/j.epidem.2012.10.002>>.
- 32 MACHADO DA SILVA, A. V. et al. Ecological study and risk mapping of leishmaniasis in an endemic area of Brazil based on a geographical information systems approach. **Geospat Health**, v. 6, n. 1, p. 33-40, Nov 2011. ISSN 1827-1987. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.4081/gh.2011.155>>.
- 33 CDC. Dengue. Centers for Disease Control and Prevotion, 2016. Disponível em: <
<https://www.cdc.gov/dengue/>>. Acesso em: 22/06/16.
- 34 WHO. Dengue. World Health Organization, 2016. Disponível em: <
<http://www.who.int/topics/dengue/en/>>. Acesso em: 22/06/16.
- 35 HALSTEAD, S. B. Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ? **Rev Panam Salud Publica**, v. 20, n. 6, p. 407-415, 12/2006 2006. ISSN 1020-4989. Disponível em: <
http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1020-49892006001100007&lng=en&nrm=iso&tlng=en>.Disponível em: <
http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892006001100007&lng=en&nrm=iso&tlng=en>.Disponível em: <
<http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v20n6/a07v20n6.pdf>>.
- 36 SIQUEIRA, J. B. et al. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil, 1981 a 2002 - Volume 11, Number1, "January 2005 - Emerging Infectious Disease journal - CDC. 2005. ISSN 1080-6059. Disponível em: <
http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/11/1/03-1091_article>.
- 37 BONITA, R.; BEAGLEHOLE, R.; KJELLSTRÖM, T. **Epidemiologia Básica**. 2ª Edição. Santos, São Paulo: Grupo Editorial Nacional, 2010. 213
- 38 ACRE. Acre em Números. Portal do Governo do Acre, 2016. Disponível em: <
<http://www.ac.gov.br/>>. Acesso em: 15/06/16.

- 39 VASCONCELOS, P. F. C. et al. Dengue epidemic in a Northeastern Brazil: random epidemiological serum survey. **Rev. Saúde Pública**, v. 32, n. 5, p. 447-454, 10/1998 1998. ISSN 0034-8910. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-89101998000500007&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101998000500007&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v32n5/32n5a4.pdf> >.
- 40 BARCELLOS, C.; LOWE, R. Expansion of the dengue transmission area in Brazil: the role of climate and cities. **Trop Med Int Health**, v. 19, n. 2, p. 159-68, Feb 2014. ISSN 1360-2276. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/tmi.12227> >.
- 41 FERREIRA, B. J. et al. The historical evolution of dengue prevention and control programs in Brazil. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 14, n. 3, p. 961-972, 06/2009 2009. ISSN 1413-8123. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1413-81232009000300032&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232009000300032&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/csc/v14n3/32.pdf> >.
- 42 XIAO, J. P. et al. Characterizing a large outbreak of dengue fever in Guangdong Province, China. **Infect Dis Poverty**, v. 5, p. 44, 2016. ISSN 2049-9957. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/s40249-016-0131-z> >.
- 43 SANTOS, S. M.; BARCELLOS, C. **Abordagens espaciais na saúde pública**. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, 2006.
- 44 LOZANO-FUENTES, S. et al. Use of Google Earth to strengthen public health capacity and facilitate management of vector-borne diseases in resource-poor environments. **Bull World Health Organ**, v. 86, n. 9, p. 718-25, Sep 2008. ISSN 0042-9686. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

- 45 SANTOS, S. M.; SOUZA, W. V. **Introdução a Estatística Espacial para a Saúde Pública**. Série B. Textos Básicos de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, 2007.
- 46 EISEN, L.; LOZANO-FUENTES, S. Use of mapping and spatial and space-time modeling approaches in operational control of *Aedes aegypti* and dengue. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 3, n. 4, p. e411, 2009. ISSN 1935-2727. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000411> >.
- 47 CARVALHO, M. S.; SOUZA-SANTOS, R. Analysis of spatial data in public health: methods, problems, and perspectives. **Cad. Saúde Pública**, v. 21, n. 2, p. 361-378, 04/2005 2005. ISSN 0102-311X. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-311X2005000200003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2005000200003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/csp/v21n2/03.pdf> >.
- 48 SANTOS, S. M.; SOUZA-SANTOS, R. **Sistemas de Informações Geográficas e Análise Espacial na Saúde Pública**. Série B. Textos Básicos de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, 2007.
- 49 LOWE, R. et al. Evaluating probabilistic dengue risk forecasts from a prototype early warning system for Brazil. **Elife**, v. 5, 2016. ISSN 2050-084x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.11285> >.
- 50 ANTUNES, J. L. F. et al. Using time series analysis in epidemiological studies. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 24, n. 3, p. 565-576, 09/2015 2015. ISSN 2237-9622. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2237-96222015000300565&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222015000300565&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/ress/v24n3/2237-9622-ress-24-03-00565.pdf> >.
- 51 LATORRE, M. D. R. D. D. O.; CARDOSO, M. R. A. Time series analysis in epidemiology: an introduction to methodological aspects. **Rev. bras. epidemiol.**,

- v. 4, n. 3, p. 145-152, 11/2001 2001. ISSN 1415-790X. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1415-790X2001000300002&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2001000300002&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v4n3/02.pdf> >.
- 52 INMET. Instituto Nacional de Meteorologia. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 2016. Disponível em: < <http://www.inmet.gov.br/portal/> >. Acesso em: 16/06/16.
- 53 IBGE. Estados@. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2016. Disponível em: < <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=ac> >. Acesso em: 16/06/16.
- 54 KULLDORFF, M. **SaTScan - Software for the spatial, temporal, and space-time scan statistics**. Boston: Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care 2010.
- 55 _____. SaTScan user guide for version 9.4., 2015. Disponível em: < www.satscan.org/ >. Acesso em: 22/01/16.
- 56 ABRAMS, A. M.; KLEINMAN, K. P. A SaTScan macro accessory for cartography (SMAC) package implemented with SAS software. **Int J Health Geogr**, v. 6, p. 6, 2007. ISSN 1476-072x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/1476-072x-6-6> >.

8 ANEXOS

8.1 DADOS DA PLATAFORMA BRASIL

Título da Pesquisa: Análise temporal, espacial e espaçotemporal da ocorrência de dengue, malária e leishmanioses no período de 2000 a 2013 no estado do Acre, Amazônia Ocidental.

Pesquisador Responsável: Leonardo Augusto Kohara Melchior

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 41731515.4.0000.5010

Submetido em: 23/01/2015

Instituição Proponente: Universidade Federal do Acre- UFAC

Situação da Versão do Projeto: Aprovado

Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável

Patrocinador Principal: Universidade Federal do Acre- UFAC

Comprovante de Recepção: PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_455930

Título da Pesquisa: Análise temporal, espacial e espaçotemporal da ocorrência de dengue, malária e leishmanioses no período de 2000 a 2013 no estado do Acre, Amazônia Ocidental.

Pesquisador Responsável: Leonardo Augusto Kohara Melchior

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 41731515.4.3001.5421

Submetido em: 26/03/2015

Instituição Proponente: Universidade Federal do Acre- UFAC

Situação da Versão do Projeto: Aprovado

Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável

Patrocinador Principal: Universidade Federal do Acre- UFAC

8.2 FICHA DE NOTIFICAÇÃO DA MALÁRIA

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO		MALÁRIA		Nº
CASO SUSPEITO (Região Não Amazônica): Toda pessoa residente ou que tenha se deslocado para área onde haja transmissão de malária, no período de 8 a 30 dias anterior à data dos primeiros sintomas, e que apresente febre acompanhada ou não dos seguintes sintomas: cefaléia, calafrios, sudorese, cansaço, mialgia; ou toda pessoa testada para malária durante investigação epidemiológica.						
Índex Geral	1	Tipo de Notificação		2 - Individual		
	2	Agravado/doença		MALÁRIA		
	3	Código (CID10)		B 54		
Índex Geral	4	UF	5	Município de Notificação		
	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código		
	7	Data dos Primeiros Sintomas				
Índex Geral	8	Nome do Paciente		9		Data de Nascimento
	10	(ou) Idade	11	Sexo	12	Gestante
	13	Raça/Cor				
Índex Geral	14	Escolaridade		15		Número do Cartão SUS
	16	Nome da mãe		17		UF
	18	Município de Residência		19		Distrito
Índex Geral	20	Bairro	21	Logradouro (rua, avenida,...)		
	22	Número	23	Complemento (apto., casa, ...)		
	24	Geo campo 1		25		Geo campo 2
Índex Geral	26	Ponto de Referência		27		CEP
	28	(DDD) Telefone		29		Zona
	30	Pais (se residente fora do Brasil)		31		Data da Investigação
Dados Complementares do Caso						
Índex Geral	32	Ocupação		33		Principal Atividade nos Últimos 15 Dias:
	34	Tipo de lâmina		35		Sintomas:
	36	Data do Exame:		37		Resultado do Exame:
Índex Geral	38	Parasitemia em "cruzes".:		39		Parasitos por mm ³ .
	40	Esquema de tratamento utilizado, de acordo com Manual de Terapêutica da Malária		41		Data Início do Tratamento:
	42	Data Início do Tratamento:		43		Data Início do Tratamento:

Malária

Sinan NET

SVS

01/01/2010

8.3 FICHA DE NOTIFICAÇÃO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº	
FICHA DE INVESTIGAÇÃO		LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA			
CASO CONFIRMADO: Leishmaniose cutânea: todo indivíduo com presença de úlcera cutânea, com fundo granuloso e bordas infiltradas em moldura, com confirmação por diagnóstico laboratorial ou clínico epidemiológico. Leishmaniose mucosa: todo indivíduo com presença de úlcera na mucosa nasal, com ou sem perfuração ou perda do septo nasal, podendo atingir lábios e boca (palato e nasofaringe), com confirmação por diagnóstico laboratorial ou clínico epidemiológico.					
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação	2 - Individual			
	2 Agravado/enferma	Código (CID10)	3 Data da Notificação		
	LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA		B 5 5.1		
Dados Gerais	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)		
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código	7 Data do Diagnóstico		
	8 Nome do Paciente	9 Data de Nascimento			
Dados do Paciente	10 (ou) Idade	11 Sexo	12 Gestante	13 Raça/Cor	
	1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	1 - 1º Trimestre 2 - 2º Trimestre 3 - 3º Trimestre 4 - Estado gestacional ignorado 5 - Não 6 - Não se aplica	1 - Branca 2 - Preta 3 - Amarela 4 - Parda 5 - Indígena 6 - Ignorado	
	14 Escolaridade	15 Número do Cartão SUS			
Dados de Residência	16 Nome da mãe	17 UF	18 Município de Residência	19 Distrito	
	20 Bairro	21 Logradouro (rua, avenida,...)	22 Número		23 Complemento (apto., casa, ...)
	24 Geo campo 1	25 Geo campo 2	26 Ponto de Referência	27 CEP	
Dados Complementares do Caso	28 (DDD) Telefone	29 Zona	30 País (se residente fora do Brasil)		
	31 Data da Investigação	32 Ocupação			
	33 Presença de Lesão	34 Em Caso de Presença de Lesão Mucosa, Há Presença de Cicatrizes Cutâneas	35 Co-infecção HIV		
Dados Clínicos	1 - Sim 2 - Não	1 - Sim 2 - Não	1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado		
	36 Parasitológico Direto	37 IRM	38 Histopatologia		
	1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado	1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado	1 - Encontro do Parasita 2 - Compatível 3 - Não Compatível 4 - Não Realizado		
Dados de Tratamento	39 Tipo de Entrada	40 Forma Clínica			
	1 - Caso Novo 2 - Recidiva 3 - Transferência 4 - Ignorado	1 - Cutânea 2 - Mucosa 3 - Ignorado			
	41 Data do Início do Tratamento	42 Droga Inicial Administrada			
Dados de Tratamento	43 Peso	44 Dose Prescrita em mg/kg/dia Sb ⁺⁺⁵	45 Nº Total de Ampolas Prescritas		
	1 - Menor que 10 2 - Maior ou igual a 10 e menor que 15 3 - Igual a 15 4 - Maior que 15 e menor que 20 5 - Maior ou igual a 20	1 - Antimonial Pentavalente 2 - Anfotericina b 3 - Pentamidina 4 - Outras 5 - Não Utilizada	1 - Antifotocina b 2 - Pentamidina 3 - Outros 4 - Não Se Aplica		
	46 Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial				

Leishmaniose Tegumentar Americana

Sinan NET

SVS 27/09/2005

Caso Suspeito	47 Critério de Confirmação ☐ 1 - Laboratorial 2 - Clínico-Epidemiológico		48 Classificação Epidemiológica ☐ 1 - Autóctone 2 - Importado 3 - Indeterminado	
	Local Provável de Fonte de Infecção			
	49 O caso é autóctone do município de residência? ☐ 1-Sim 2-Não 3-Indeterminado		50 UF	51 País
	52 Município	Código (IBGE)	53 Distrito	54 Bairro
	55 Doença Relacionada ao Trabalho ☐ 1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado		56 Evolução do Caso ☐ 1-Cura 2-Abandono 3-Óbito por LTA 4-Óbito por outras causas 5-Transferência 6-Mudança de diagnóstico	
57 Data do Óbito		58 Data do Encerramento		

Informações complementares e observações			
Deslocamento (datas e locais frequentados no período de seis meses anterior ao início dos sinais e sintomas)			
Data	UF	MUNICÍPIO	País

Anotar todas as informações consideradas importantes e que não estão na ficha (ex: outros dados clínicos, dados laboratoriais, laudos de outros exames e necropsia, etc.)

Investigador	Município/Unidade de Saúde		Código da Unid. de Saúde
	Nome	Função	Assinatura
	Leishmaniose Tegumentar Americana Sinan NET		SVS 27/09/2005

8.4 FICHA DE NOTIFICAÇÃO DA DENGUE

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO DENGUE		Nº
CASO SUSPEITO: pessoa que viva ou tenha viajado nos últimos 14 dias para área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha presença de <i>Ae. aegypti</i> que apresenta febre, usualmente entre 2 e 7 dias, e apresente duas ou mais das seguintes manifestações: náuseas, vômitos, exantema, mialgias, artralgia, cefaleia, dor retroorbital, petéquias ou prova do laço positiva e leucopenia.				
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação	2 - Individual		
	2 Agravado(a)	DENGUE	Código (CID10)	3 Data da Notificação
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)	
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código	7 Data dos Primeiros Sintomas	
Dados Pessoais	8 Nome do Paciente	9 Data de Nascimento		
	10 (ou) Idade	11 Sexo M - Masculino ☐ F - Feminino ☐	12 Sessão	13 Raça/Cor
	14 Escolaridade	15 Número do Cartão SUS		
	16 Nome da mãe	17 UF		
Dados de Residência	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito	
	20 Bairro	21 Logradouro (rua, avenida,...)	Código	
	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)	24 Geo campo 1	
	25 Geo campo 2	26 Ponto de Referência	27 CEP	
	28 (DDD) Telefone	29 Zona	30 País (se residente fora do Brasil)	
	31 Data da Investigação	32 Ocupação		
	33 Data da Coleta	34 Resultado	35 Data da Coleta	36 Resultado
	37 Data da Coleta	38 Resultado	39 Data da Coleta	40 Resultado
Dados Laboratoriais	41 Sorotipo	42 Resultado	43 Resultado	
	44 Classificação	45 Critério de Confirmação/Descarte		
	46 Local Provável de Infecção (no período de 15 dias)	47 UF	48 País	
	49 Município	Código (IBGE)	50 Distrito	51 Bairro
Condição	52 Doença Relacionada ao Trabalho	53 Evolução do Caso		
	54 Data do Óbito	55 Data do Encerramento		

Dengue

Sinan Online

SVS 11/12/2013

[illegible]

Sinan NET / Sinan Online

8.5 CURRÍCULO LATTES DO ORIENTADOR

Francisco Chiaravalloti Neto

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/9465571695962929>

Última atualização do currículo em 01/04/2016

Possui graduação em Engenharia pela Escola Politécnica da USP (1981), especialização (1985), mestrado (1993) e doutorado (1999) em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da USP (FSP-USP). Obteve, em 2010, o título de Livre Docência pela FSP-USP. É Professor Associado do Departamento de Epidemiologia da FSP-USP. Desenvolve, projetos de pesquisa na área de Epidemiologia de Doenças Transmissíveis e, em especial, as de Agentes Transmitidos por Vetores e na área de Análise Espacial em Saúde. É cadastrado com orientador no Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública e no Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, ambas da Faculdade de Saúde Pública da USP. **(Texto informado pelo autor)**

8.6 CURRÍCULO LATTES DO CO-ORIENTADOR

Antonio Carlos Fonseca Pontes

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/0602853093992406>

Última atualização do currículo em 07/12/2015

Bacharel em Estatística pela Universidade Estadual de Campinas (1979), mestre em Agronomia (Estatística e Experimentação Agronômica) pela Universidade de São Paulo (2000) e doutor em Agronomia (Estatística e Experimentação Agronômica) pela Universidade de São Paulo (2005). Atualmente é Professor Associado 3 da Universidade Federal do Acre. Tem experiência na área de Probabilidade e Estatística, com ênfase em Estatística Aplicada, atuando principalmente nos seguintes temas: Estatística não-paramétrica (testes de kruskal-wallis, comparações múltiplas não-paramétricas, teste de friedman, dentre outros), Estatística Experimental, Estatística Multivariada e Ensino de Estatística. É membro Titular do CEP-UFAC e membro ad-hoc da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Atua como docente em disciplinas das áreas de Estatística em diversos cursos na Universidade Federal do Acre (Agronomia, Engenharia Florestal, Engenharia Civil e Elétrica, Matemática, Ciências Sociais, Psicologia, Veterinária, dentre outros) e também ministrou disciplinas como Pesquisa Operacional, Programação Linear e Matemática Financeira. Atuou como docente no Mestrado em Desenvolvimento Regional desde 2006 e também ministra disciplinas da área de Estatística nos Programas de Mestrado em Saúde Coletiva, Ecologia e Manejo de Recursos Florestais, além de ser colaborador no Doutorado Interinstitucional UFAC/FSP-USP em Saúde Pública, co-orientando dois doutorandos e prestando assessoria para outros doutorandos. Foi responsável pela implementação do PIBID na Universidade Federal do Acre, tendo sido Coordenador Institucional do PIBID-UFAC de 2010 a 2012 e, posteriormente, em 2013, Coordenador da Área de Matemática do mesmo programa. Na área administrativa foi Coordenador do Curso de Licenciatura em Matemática (de 1989 a 1996), Chefe do Departamento de Matemática e Estatística (de 1996 a 1998) e Diretor do Centro de Ciências Exatas e Tecnológicas (de 2008 a 2012), além de ter participado ativamente de Colegiados de Curso e do Conselho Universitário da Universidade Federal do Acre. É membro do GT-12 (Grupo de Trabalho em Educação Estatística) da Sociedade Brasileira de Educação Matemática (SBEM), além de ser sócio da Associação Brasileira de Estatística (ABE) e da SBPC. **(Texto informado pelo autor)**

8.7 CURRÍCULO LATTES DO AUTOR

Leonardo Augusto Kohara Melchior

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/6364486872259475>

Última atualização do currículo em 23/02/2016

Graduado em Medicina Veterinária pela Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS). Mestre em Desenvolvimento Regional pela Universidade Federal do Acre (UFAC). Doutorando em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (USP). Atualmente é professor assistente de ensino da Universidade Federal do Acre, atuando na área de Histologia para os cursos de graduação em medicina veterinária, enfermagem, nutrição e ciências biológicas. Linha de Pesquisa: Desenvolvimento Regional, Doenças Infecciosas, GIS, Análise Espacial. **(Texto informado pelo autor)**