

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Ana Luisa Bessa Bacellar Gomes

Desafios metodológicos da análise espacial aplicada à investigação de surtos epidêmicos

Rio de Janeiro

2018

Ana Luisa Bessa Bacellar Gomes

Desafios metodológicos da análise espacial aplicada à investigação de surtos epidêmicos

Tese ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. José Ueleres Braga

Coorientadora: Prof.^a Dra. Elvira Maria Godinho de Seixas Maciel

Rio de Janeiro

2018

Catálogo na
fonte Fundação
Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
em Saúde Biblioteca de Saúde Pública

G633 Gomes, Ana Luisa Bessa Bacellar.
Desafios metodológicos da análise espacial aplicada
à investigação de surtos epidêmicos / Ana Luisa Bessa
Bacellar Gomes. -- 2018.
101 f. : il. color. ; mapas ; tab.

Orientador: José Uelers Braga.
Coorientadora: Elvira Maria Godinho de Seixas
Maciel.
Tese (doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola

1. Surtos de Doenças. 2. Análise Espacial. 3.
Métodos Epidemiológicos. 4. Monitoramento
Epidemiológico. 5. Pesquisa Empírica. I. Título.

CDD – 23.ed. –

Ana Luisa Bessa Bacellar Gomes

Desafios metodológicos da análise espacial aplicada à investigação de surtos epidêmicos

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Aprovada em: 30 de novembro de 2018

Banca Examinadora

Jackeline Christiane Pinto Lobato Vasconcelos
Universidade Federal Fluminense – Instituto de Saúde Coletiva

Dra. Nádia Cristina Pinheiro Rodrigues
Fundação Oswaldo Cruz – Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria

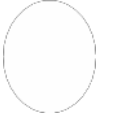
Dr. Claudio José Struchiner
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Dr. Sandro Javier Bedoya
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Dr. José Uelers Braga (Orientador)
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2018



Para o Senhor Jesus, pela força e coragem. Para os que me amam, que nunca deixaram de acreditar e orar.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores José Ueleres Braga e Elvira Maria Godinho de Seixas Maciel, pela oportunidade ímpar de vivenciar esse doutorado e pela dedicação para que eu chegasse até aqui.

A Aparecida de Oliveira Bessa Carvalho (mãe) e a Francisco Carlos de Carvalho Silva (padrasto), por todo apoio emocional, espiritual e financeiro. As orações intercessórias de vocês me mantiveram em pé, mesmo quando caí.

A José Antônio Bacellar Gomes (pai), que é a maior e melhor torcida organizada que um doutorando poderia querer. Seu orgulho e confiança em mim me inspiraram a seguir.

A minha prima, doutora Roberta Bacellar Orazem, que não hesitou em oferecer sua sabedoria e consolo de quem já percorreu esse caminho.

A doutora Aline Vieira Fridman, que foi além. Seu profissionalismo, empatia e capacidade foram imprescindíveis para eu me reencontrar em meio a vastidão infinita chamada Ciência e em meio a vastidão insondável chamada Mente.

Aos meus colegas de trabalho meus alunos da UFRJ que me viram percorrer esse caminho e disseram: continue! Todas boas palavras de ânimo foram vitais para dar mais um passo.

Aos amigos queridos, que continuaram a me amar e respeitar, apesar de meu mau-humor, ausência e tristeza. As orações, perdão e apoio de vocês foram os bônus especiais em cada fase desse jogo, essenciais para que não terminasse em “game-over”.

A Deus, meu Senhor e Consolo, que me concedeu as oportunidades e experiências mais incríveis e inesperadas, além de colocar e guardar todas pessoas essenciais para que esse dia chegasse da melhor maneira possível. É uma honra ser parte dos Seus planos, essa tese foi mais uma evidência do Seu amor por mim.

Não que eu o tenha já recebido ou tenha já obtido a perfeição ... Irmãos, quanto a mim, não julgo havê-lo alcançado; mas uma coisa faço: esquecendo-me das coisas que para trás ficam e avançando para as que diante de mim estão, prossigo para o alvo, para o prêmio da soberana vocação de Deus em Cristo Jesus.

PAULO, 61 d.C.

RESUMO

A investigação epidemiológica de surtos de doenças é uma importante função da vigilância em saúde. Para investigar os surtos de doenças os pesquisadores empregam ferramentas científicas diversas não exclusivas da epidemiologia. Há indicação na literatura científica e em guias de saúde pública que se utilize para investigação de surtos métodos de análise espacial. Entretanto esses limitam-se a informar quais técnicas de análise espacial podem ser utilizadas. Também se verifica na literatura que o uso destas técnicas em sua maioria se limita ao uso de técnicas de mapeamento. Surtos de doenças podem ter características de aglomerados espaciais e espaço-temporais, outras técnicas de análise espacial podem ser úteis para o processo de investigação de surtos. Este estudo visa colaborar para a difusão e aprimoramento do uso das técnicas de análise espacial na rotina de investigação epidemiológica de surtos e epidemias. O objetivo do presente trabalho foi analisar quais técnicas são mais adequadas para uma investigação de surtos e epidemias, qual papel elas podem exercer na investigação e qual sua adequação empírica e limitações de uso. Foi feito um estudo metodológico-empírico de técnicas de análise espacial aplicadas a investigação de surtos e epidemias. A responsividade das técnicas foi analisada através de critérios metodológicos e experimentação empírica. Foram utilizados 10 cenários hipotéticos de surtos e epidemias. Os resultados indicam que as técnicas de análise espacial são capazes de responder às perguntas de investigações de surtos e epidemias, e destas as mais indicadas são as técnicas espaciais locais e espaço-temporais globais. As técnicas estudadas também foram capazes de indicar que havia ocorrência de aglomeração espacial em todos cenários de surtos e epidemia estudados.

Palavras-chave: Surtos de Doenças. Análise Espacial. Métodos Epidemiológicos. Vigilância Epidemiológica. Pesquisa Empírica.

ABSTRACT

Epidemiological investigation of disease outbreaks is an important function of health surveillance. To investigate disease outbreaks, researchers employ diverse scientific tools not unique to epidemiology. There are indications in the scientific literature and in public health guideline's that are used for investigation of outbreaks methods of spatial analysis. However, these are limited to informing which spatial analysis techniques can be used. It is also verified in the literature that the use of these techniques in their majority is limited to the use of mapping techniques. Outbreaks of disease may have characteristics of spatial and spatial-temporal clusters, other spatial analysis techniques may be useful for the process of investigating outbreaks. This study aims to collaborate for the diffusion and improvement of the use of spatial analysis techniques in the routine epidemiological investigation of outbreaks and epidemics. The objective of the present study was to analyze which techniques are most adequate for an investigation of outbreaks and epidemics, what role they can play in research, and their empirical adequacy and limitations of use. A metodological-empirical study of spatial analysis techniques applied to the investigation of outbreaks and epidemics was made. The responsiveness of the techniques was analyzed through methodological criteria and empirical experimentation. Ten hypothetical scenarios of outbreaks and epidemics were used. The results indicate that spatial analysis techniques are capable of responding to questions of outbreak and epidemic investigations, and the most indicated are global spatial and temporal spatial techniques. The techniques studied were also able to indicate that there was occurrence of spatial agglomeration in all scenarios of outbreaks and epidemics studied.

Keywords: Disease Outbreaks. Spatial Analysis. Epidemiologic Methods. Epidemiological Surveillance. Empirical Research.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Cenários de surtos e epidemias: distribuição por pontos.....	35
Quadro 1 -	Definições de cluster e surto usadas em saúde pública.....	29
Quadro 2 -	Níveis de responsividade das TAE em relação às perguntas de investigação.....	36
Quadro 3 -	Responsividade das TAE às perguntas de investigação de surtos.....	37
Figura 2 -	Mapas de Kernel: bloco A.....	38
Figura 3 -	Mapas de Kernel: bloco B.....	39
Figura 4 -	Mapas de Kernel: blocos C e D.....	40
Figura 5 -	Mapas de Moran Local do bloco A.....	45
Figura 6 -	Mapas de Moran Local do Bloco B.....	46
Figura 7 -	Mapas de Moran Local dos Blocos C e D.....	47
Figura 8 -	Mapa da distribuição de população por setor censitário.....	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Índice de Vizinho Mais Próximo.....	42
Tabela 2 - Técnicas espaciais globais.....	42
Tabela 3 - Técnicas espaciais focais.....	44
Tabela 4 - Técnica espaço-temporal global Teste de Knox.....	48
Tabela 5 - Técnica espaço-temporal global Teste de Mantel.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TAE	Técnicas de Análise Espacial de Dados
SUS	Sistema Único de Saúde
EPISUS	Programa de Treinamento em Investigação Epidemiológica de Campo do Sistema Único de Saúde
LISA	Moran Local

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1	A INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DE SURTOS	15
2.2	ANÁLISE ESPACIAL	16
2.2	TÉCNICAS DE ANÁLISE ESPACIAL NA INVESTIGAÇÃO DE SURTOS	24
3	JUSTIFICATIVA	26
4	OBJETIVOS	27
4.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
5	METODOLOGIA	28
5.1	METODOLOGIA DA PRIMEIRA ETAPA	28
5.1.1	Conceitos de surto e <i>cluster</i>	28
5.1.2	Definição das perguntas da investigação de surtos respondidas pelas TAE	29
5.1.3	Avaliação das responsividade e aplicabilidade das TAE às perguntas da investigação de surtos	30
5.1.3.1	Critérios de avaliação	31
5.2	METODOLOGIA DA SEGUNDA ETAPA	32
5.2.1	Softwares	32
5.2.2	Cenários de Surtos e Epidemias	33
6	RESULTADOS	36
6.1	RESULTADOS DO PRIMEIRO OBJETIVO	36
6.2	RESULTADOS DO SEGUNDO OBJETIVO	37
6.2.1	Estimativa Kernel	37
6.2.2	Técnicas Espaciais Globais	41
6.2.3	Técnicas Espaciais Focais	43
6.2.4	Técnicas Espaciais Locais	44
6.2.5	Técnicas Espaço-Temporais Globais	48
7	DISCUSSÃO	51
8	CONCLUSÃO	65
9	REFERÊNCIAS	67
10	APÊNDICE – ARTIGO SUBMETIDO	89

1. INTRODUÇÃO

A epidemiologia é uma disciplina científica que emprega conceitos e técnicas de outras áreas do conhecimento, adaptando-as ao seu contexto epistemológico. As técnicas de análise espacial de dados (TAE), figuram entre ferramentas adotadas recentemente pela epidemiologia.

A discussão a respeito da pertinência das questões emergentes e de métodos utilizados ou propostos é fundamental para o desenvolvimento de programas de pesquisa na epidemiologia e em outras áreas. A Saúde Pública é um campo em que articulam-se conhecimentos de diversas áreas (ciências sociais, estatística, biologia etc.)

Dentre as suas ramificações, a epidemiologia compreende o enfoque da epidemiologia de campo visando à investigação de surtos e epidemias. Os procedimentos são descritos como a ação empírica de coletar e analisar dados mediante a suspeita de ocorrência de um surto de doença, utilizando instrumental epidemiológico.

O aumento da utilização das TAE nas investigações de surtos epidemiológicos suscita a necessidade de avaliação e estudo teórico metodológico das técnicas no contexto da investigação. Atualmente, a epidemiologia de campo é reconhecida como subárea, com peculiaridades que a identificam na grande área da epidemiologia: a investigação de surtos epidemiológicos carece de análise metodológica que implica as técnicas de análise espacial. Este é um pressuposto deste trabalho.

A tese estrutura-se em sete seções.

Na seção 2 o referencial teórico é apresentado e são descritos os conceitos e teorias que conferem legitimidade à questão da pesquisa. Na seção 3 foi apresentada a justificativa. O objetivo geral e os objetivos específicos são apresentados na seção 4. As metodologias utilizadas estão descritas na seção 5. Na seção 6 encontram-se os resultados obtidos e a discussão destes encontra-se na seção 7. Na seção 8 as conclusões do estudo são apresentadas. As referências utilizadas para elaboração dessa pesquisa são apresentadas na seção 9. Na seção 10 o artigo oriundo dessa tese e que foi submetido para publicação em periódico é apresentado.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 A INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DE SURTOS

A investigação epidemiológica de um surto começa com a suspeita de que um processo de doença não esperado ocorre em um lugar e tempo específicos de forma súbita (Gregg, 2008; Cdc, 2012; World Health, 2013).

O surto é definido como um número de casos maior do que o esperado, uma proximidade maior entre os casos (no espaço e tempo), ou um vínculo epidemiológico - casos com transmissão direta ou que compartilham a fonte de transmissão -, ainda que o número de casos seja o esperado. A suspeita pode provir de diversas fontes: dados do sistema de vigilância em saúde que são analisados pelos epidemiologistas responsáveis, alertas dados por profissionais de saúde, notícias vinculadas pela mídia em geral e alarmes oriundos da população (Gregg, 2008; M'ikanatha *et al.*, 2008; Olson *et al.*, 2015).

A ocorrência de um surto é considerada uma situação de emergência pública (World Health, 2013). Um surto, na ausência de intervenções de vigilância e controle pode resultar no rápido aumento do número de casos e óbitos na população, além do risco de expansão para outras áreas. Uma situação de surto não controlado leva à sobrecarga dos serviços de saúde, a prejuízos sociais e econômicos, e à possibilidade de permanência endêmica ou endemo-epidêmica da doença em locais anteriormente livres desta (Reingold, 1998; Grein *et al.*, 2000; Dworkin, 2010; World Health, 2011; 2013).

Tendo em vista as decorrências possíveis, à suspeita de ocorrência de um surto deve seguir-se uma investigação, em que são exigidas precisão e velocidade das ferramentas utilizadas (Reingold, 1998; Brachman *et al.*, 2011). As implicações imediatas, caso haja confirmação desta suspeita, são o estabelecimento das medidas disponíveis para controle e prevenção de novos casos (e surtos), e a comunicação com autoridades e a população local (Reingold, 1998; World Health, 2005; Gregg, 2008; Brachman *et al.*, 2011)

As informações adquiridas durante a investigação epidemiológica de um surto podem ser reestudadas ou aplicadas em novas investigações utilizando-se ferramentas capazes de responder a perguntas mais específicas sobre a doença e seus surtos (Excite, 2002; M'ikanatha *et al.*, 2008; Krämer *et al.*, 2010). Assim, configura-se a exigência de trabalho rápido com resultados válidos e, com essa finalidade, a investigação de surtos é orientada por passos básicos e sistematizados, que podem ter sua ordem de execução alterada

conforme as necessidades de cada investigação (Excite, 2002; Brachman *et al.*, 2011).

O planejamento visa alcançar quatro objetivos principais: (i) constatar a existência ou não de um surto, e em caso positivo, (ii) a sua causa, (iii) suas características epidemiológicas quanto a pessoa, local e tempo, e (iv) quais as ações necessárias para extingui-lo ou limitar a sua extensão (Reingold, 1998; Gregg, 2008). As perguntas produzidas a partir desses objetivos deverão guiar o trabalho dos investigadores.

Diversas organizações voltadas à vigilância descrevem os protocolos de investigação com pequenas diferenças, como por exemplo, a junção ou separação de passos ou o objetivo de cada passo, mas em geral os esquemas são semelhantes e, pode-se dizer, se equivalem (Excite, 2002; Gregg, 2008).

Como ilustração, descrevemos a seguir o esquema utilizado pelo EPISUS, o programa de treinamento em investigação epidemiológica de campo do Sistema Único de Saúde (SUS). Os principais passos são: (1) planejar o trabalho em campo, (2) confirmar a existência de surto, (3) definir a caracterização de “caso” e os requisitos para o diagnóstico, (4) descrever o surto quanto a tempo, lugar e pessoa, (5) gerar, testar e aprimorar hipóteses, (6) fazer estudos complementares, (7) iniciar medidas de controle e prevenção, e (6) comunicar resultados da investigação (Saúde e Saúde, 2009; 2012).

2.2. ANÁLISE ESPACIAL

As técnicas de análise espacial são ferramentas de grande relevância na investigação de surtos. Têm como foco mensurar propriedades e relações entre fenômenos, considerando a localização espacial ou espaço temporal como elemento fundamental para o estudo (Bailey e Gatrell, 1995; Bailey, 2001). Os dados utilizados em análise espacial são dados espaciais, definidos como os que necessariamente trazem informação explícita sobre as dimensões ou localizações espaciais do objeto ou evento investigado (Gatrell *et al.*, 1996; Bailey, 2001; Anselin, 2006). Entre os dados espaciais estão dados de recenseamentos, imagens de satélite, dados climáticos, localização de rios e terrenos, imagens médicas geradas por exames (Bailey e Gatrell, 1995).

Os dados espaciais podem ser de três tipos: pontuais, de área e de superfície contínua (Bailey e Gatrell, 1995; Haining, 2003; Waller e Gotway, 2004). Para fins deste estudo serão utilizados dados de padrão pontual e dados de padrão de área.

Os dados pontuais consistem na localização (coordenadas) do evento estudado no espaço ou espaço-tempo. O que será estatisticamente analisado será a localização do evento em relação aos demais eventos e outros elementos no espaço. Os dados de área ou contagens são dados discretos ou agrupados que se referem a uma região geográfica definida (ex. setores censitários, municípios, regiões administrativas), na forma de taxas ou contagens de eventos espaciais.

Utilizando os diferentes dados espaciais, a análise espacial tem técnicas com diferentes objetivos que podem ser classificados em visualização, análise espacial de dados exploratória e modelagem espacial (Anselin, 2006; Jacquez, 2008). Na visualização ou mapeamento utiliza-se técnicas que mostram os padrões espaciais ocorridos na área de estudo; estes padrões são confirmados como existentes ou não, e relevantes estatisticamente ou não, pelas técnicas de análise espacial exploratória de dados que se preocupam com a busca por padrões que difiram do que é esperado. A modelagem espacial é o conjunto de técnicas que predizem e explicam os padrões encontrados e visualizados pelas TAE (Anselin, 2006; Jacquez, 2008).

Dos três componentes, o mais comumente utilizado é o de mapeamento de dados espaciais (Werneck, 2008). Em investigações de surto, o mapeamento e a análise espacial exploratória de dados são comumente suficientes para indicar a ocorrência de aglomerados de casos de doença, além de mais simples e rápidos de utilizar que as técnicas de modelagem espacial.

Os fenômenos localizados no espaço e no tempo podem ter conformação aleatória, uniforme ou em *cluster* (aglomerada) (Bailey, 2001). A distribuição em *cluster* é a de maior interesse na pesquisa epidemiológica, uma vez que pode significar a ocorrência de surtos, fontes de doença, fatores de risco localizados (Auchincloss *et al.*; Moore e Carpenter, 1999; Leibovici *et al.*, 2002; Lawson *et al.*, 2007; Beale *et al.*, 2008; Auchincloss *et al.*, 2012; Smith *et al.*, 2015). Assim, as técnicas de análise espacial específicas para detecção de *clusters* são o objeto de interesse principal nesta pesquisa, uma vez que a detecção de *clusters* pode corresponder à detecção de surtos (Waller e Jacquez, 1995; Gatrell *et al.*, 1996; Moore e Carpenter, 1999; Beale *et al.*, 2008; Carpenter, 2011; Meliker e Sloan, 2011; Smith *et al.*, 2015).

Os *clusters* podem ser de três tipos: temporal, espacial e espaço-temporal. As técnicas de análise espacial de dados são próprias para a localização e caracterização de *clusters* espaciais ou espaço-temporais (Bailey e Gatrell, 1995; Pfeiffer *et al.*, 2008). As técnicas têm

diferentes capacidades de detecção de *clusters*, e são indicadas como globais ou locais, sendo as locais divididas em focais ou não focais (Bailey e Gatrell, 1995; Jacquez, 2008; Pfeiffer *et al.*, 2008).

As técnicas globais são utilizadas para avaliar se na área de estudo é evidente a ocorrência de *clusters* através da medida de autocorrelação espacial. Estas técnicas não informam sobre a localização dos *clusters* na área de estudo, sendo chamadas de não específicas. Por conseguinte, técnicas globais têm como hipótese nula que os eventos estão ocorrendo de forma aleatória ou uniforme no espaço, o que é indicado pela ausência de autocorrelação. Quando houver *clusters*, os eventos poderão estar autocorrelacionados espacialmente no espaço de forma negativa ou positiva (Bailey e Gatrell, 1995; Jacquez, 2008; Pfeiffer *et al.*, 2008).

Técnicas locais ou específicas, além de indicarem se há ocorrência ou não de *clusters* na área de estudo, são capazes de informar a localização aproximada destes. Os testes locais exploram todo o banco de dados, mensurando a dependência espacial em toda área e em sub-regiões, e o tamanho das sub-regiões a serem examinadas deverá ser arbitrado pelo pesquisador. Essas técnicas respondem se há *clusters*, onde eles ocorrem e se são estatisticamente significativos, fornecendo ao pesquisador mais indícios de se um *cluster* é verdadeiro ou falso. Como mencionado anteriormente, podem ser focais ou não focais. As técnicas locais do tipo focal podem indicar a localização exata, o ponto onde o *cluster* inicia, enquanto as locais não focais podem indicar uma pequena área delimitada do local de estudo onde se localiza o *cluster*, porém sem apontar especificamente onde está o seu centroide (Bailey e Gatrell, 1995; Jacquez, 2008; Pfeiffer *et al.*, 2008).

Estão descritas a seguir as dez técnicas de análise espacial estudadas. Uma breve descrição da metodologia e cálculo é feita para cada técnica.

O *I* de Moran é uma das técnicas de análise espacial mais utilizadas devido à simplicidade de aplicação. É uma técnica espacial do tipo global que avalia a existência de autocorrelação espacial nos dados. Utiliza dados espaciais de área (Moran, 1948). No contexto epidemiológico de investigação de surtos o *I* de Moran indica: autocorrelação positiva ou se os casos estão correndo em áreas próximas a outras com ocorrências de casos; autocorrelação negativa, se as áreas onde ocorrem os casos estão mais próximas de áreas sem casos ou com menor taxa de casos e distribuição aleatória ou regular, se as taxas de casos estão distribuídas nas áreas do local de estudo de modo aleatório ou regular.

Segundo Gothway e Waller (Waller e Gotway, 2004), a maioria dos índices de autocorrelação têm uma estrutura básica: calcula-se a similaridade dos valores nas regiões i e j e, então, pondera-se esta similaridade pela proximidade de i e j . Alta similaridade com alto peso (valores similares em regiões próximas) leva a altos valores do índice, enquanto baixa similaridade com alto peso (valores dissimilares próximos) leva a baixos valores do índice (Waller e Gotway, 2004).

O I de Moran segue o formato básico dos índices globais de autocorrelação espacial, introduzido por Mantel nos anos 60 como um teste estatístico para comparar duas matrizes. Na literatura estatística esta equação é frequentemente indicada como “estatística geral de produtos cruzados” – *general cross-product statistic* (Waller e Gotway, 2004):

$$\frac{\sum_{\alpha=1}^{\alpha} \sum_{\beta=1}^{\beta} \alpha_{\alpha\beta} \text{sim}_{\alpha\beta}}{\sum_{\alpha=1}^{\alpha} \sum_{\beta=1}^{\beta} \alpha_{\alpha\beta}}$$

No cálculo de I , a similaridade entre as regiões i e j é definida como produto da diferença entre a média geral de casos e a média de casos em cada área de estudo

$$\text{sim}_{ij} = (\alpha_i - \bar{\alpha}) - (\alpha_j - \bar{\alpha})$$

onde $\bar{\alpha} = \frac{\sum_{\alpha=1}^N \alpha_{\alpha}}{\alpha}$. Esta fórmula é dividida pela variância da amostra observada em Y_i

$$\alpha = \frac{1}{\alpha^2} \frac{\sum_{\alpha=1}^{\alpha} \sum_{\beta=1}^{\beta} \alpha_{\alpha\beta} - (\alpha_i - \bar{\alpha})(\alpha_j - \bar{\alpha})}{\sum_{\alpha=1}^{\alpha} \sum_{\beta=1}^{\beta} \alpha_{\alpha\beta}}$$

sendo

$$\alpha^2 = \frac{1}{\alpha} \sum_{\alpha=1}^{\alpha} (\alpha_{\alpha} - \bar{\alpha})^2$$

O I é uma variável aleatória que tem uma distribuição determinada pelas distribuições e interações entre as áreas (Y_i). Quando regiões vizinhas tendem a ter valores diferentes, isto é, o padrão regular, I será negativo; se têm valores similares, isto é, padrão de *clusters*, I será positivo. Quando não há qualquer *correlação* entre os valores de vizinhança, o valor esperado de I é

$$I(\rho) = -\frac{1}{\rho - 1}$$

aproximando-se de zero na medida em que N aumenta. Diferentemente de coeficientes de correlação tradicionais, os valores do I de Moran não deve ficar restrito ao intervalo $[-1; 1]$.

O c de Geary é uma técnica semelhante ao I de Moran, avalia também a existência ou não de autocorrelação em dados de área. Diferencia-se do I de Moran pela forma de calcular a similaridade (Geary, 1954)

$$sim = \frac{(\sum_{i,j} (x_i - \bar{x})(x_j - \bar{x}))^2}{\sum_{i,j} (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i,j} (x_j - \bar{x})^2}$$

No contexto epidemiológico de investigação de surtos, o c de Geary indica autocorrelação positiva se os casos estão ocorrendo em áreas próximas a outras com ocorrências de casos, autocorrelação negativa se as áreas onde ocorrem os casos estão mais próximas a áreas sem casos ou com menor taxa de casos, e distribuição aleatória ou regular se as taxas de casos estão distribuídas nas áreas do local de estudo de modo aleatório ou regular.

A seguir, a expressão matemática do c de Geary:

$$c = \frac{(\sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n (x_i - x_j)^2)}{2 \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n \frac{1}{n}}$$

Os valores do c de Geary variam de 0 a 2, sendo que o 0 indica correlação espacial positiva perfeita e 2 a autocorrelação espacial negativa perfeita. Ao contrário do I de Moran, baixos valores indicam autocorrelação positiva e altos valores, correlação negativa.

O G de Getis-Ord é um índice de autocorrelação espacial global baseado na ocorrência de valores dentro ou fora de uma distância específica ou distância de análise, representada por d . A técnica informa se há ou não autocorrelação positiva, sendo capaz de referir se estão ocorrendo concentrações de eventos no espaço e se essas concentrações têm valores altos (pontos quentes) e valores baixos (pontos frios)

A notação de $G(d)$ é

$$G(d) = \frac{\sum_i \sum_j w_{ij} (x_i - \bar{x})(x_j - \bar{x})}{\sum_i \sum_j w_{ij} (x_i - \bar{x})^2}$$

Para $i \neq j$, $W(i,j)$ é igual a 1 quando a distância entre i e j for menor que d , e a zero se for maior que d . Logo, o peso é definido como 1 se as duas localizações estão a uma distância

igual ou menor do que a distância d e zero se ao contrário. O valor observado na área i é $z(i)$, na área j , $z(j)$. $G(d)$ é o produto cruzado dos valores de x na localização i e na localização j , que é ponderado por um peso baseado na distância, o $W_{i,j}$. O numerador pode variar entre 0 e 1.

As hipóteses são H_0 - não há aglomeração espacial de valores de um atributo e H_A - há valores espacialmente semelhantes de um atributo. O valor esperado mediante a ocorrência de não aglomeração é zero e quanto maior for o valor, maior será o nível de aglomeração na área de estudo. A avaliação da estatística é feita por escore-z, uma vez que a estatística de G tem propriedades de uma distribuição normal. Se um p-valor indicar significância, o escore-z por sua vez indicará se a aglomeração global tem preponderância de pontos quentes ou frios. Quando o escore-z for positivo, significa que há uma maioria de valores altos aglomerados, já se for negativo há uma maioria de valores baixos aglomerados (Getis e Ord, 1992; Jacquez *et al.*, 2013).

No entanto, ao compararmos contagens regionais ou taxas de incidência a médias regionais, a operação sugere a similaridade entre as localidades. Quando reconhecemos que há heterogeneidades, estas podem ser ajustadas.

Os indicadores locais de associação espacial (*Local Indicators of Spatial Association – LISA*) têm com objetivo principal prover uma medida local de similaridade entre cada valor associado às localidades.

No contexto epidemiológico de investigação de surtos, se o G de Getis-Ord for ≥ 1 indica que não há aglomeração de áreas com valores semelhantes em uma distância d e se $G > 1$, interpreta-se como havendo aglomeração de áreas com valores semelhantes em uma distância d . Quanto maior o valor, mais intensa a aglomeração.

A técnica de estimativa Kernel não é uma técnica de detecção de *clusters*, mas propõe-se a fornecer ao pesquisador uma estimativa da intensidade de ocorrência de eventos relacionados à saúde em uma área de estudo (Bailey e Gatrell, 1995). Ela irá gerar uma superfície contínua de densidade de casos, na qual é possível observar áreas de aglomeração de casos, mesmo que o número de eventos que compõem o aglomerado seja pequeno (Bithell, 1990).

Assim, no contexto epidemiológico de investigação de surtos, a estimativa Kernel indica áreas com maior densidade de casos.

A estatística da estimativa de Kernel é:

$$\hat{\rho} = \frac{1}{\rho_0(\rho)} \sum_{\rho=1}^{\rho} \frac{1}{\rho^2} \rho \left(\frac{\rho - \rho_0}{\rho} \right)$$

A técnica do *Score* de Lawson-Waller foi desenvolvida de modo independente por cada um dos autores, com objetivo de avaliar se o risco de um evento de saúde é maior ou não ao redor de um ponto focal, e se este risco aumenta à medida que se aproxima do ponto. Utiliza dados de área, e número esperado de casos. (Lawson, 1993; Waller *et al.*, 1994)

No contexto epidemiológico de investigação de surtos o Score de Lawson-Waller indica se positivo e significativo, que o risco de doença varia conforme a distância do ponto focal, ou seja, há uma aglomeração ao redor do ponto focal em que o risco é maior em áreas que estão menos distantes do ponto focal investigado.

Estatística do Score de Lawson-Waller :

$$\rho = \sum \frac{(\rho_0 - \rho_0)}{\rho_0}$$

O Teste de Bithell é do tipo espacial focal (Bithell, 1995). É utilizado para confirmar uma hipótese previamente estabelecida sobre uma possível fonte pontual de risco. Fornece um score de risco para avaliar se este aumenta conforme a proximidade da doente pontual suspeita, estabelecida a priori, ou se o risco é igual independente da distância do ponto focal. Utiliza dados de área.

Como ferramenta da investigação de surtos, o teste de Bithell indica se o modelo de aumento de risco explica o padrão observado de taxas de incidência ao redor da fonte, isto é, quando o resultado é positivo e estatisticamente significativo, o modelo do teste que indica aumento de risco em áreas próximas ao ponto focal é o que melhor se adequa aos dados, indicando aglomeração ao redor da fonte pontual.

A estatística do teste de Bithell é:

$$\rho = \sum_{\rho=1}^{\rho} \rho_0 \log \rho_{00}$$

O Índice do Vizinho Mais Próximo compara a distância entre pares de casos numa área e as distâncias que seriam esperadas numa distribuição espacial aleatória. Utiliza dados espaciais de ponto (Blackith, 1958).

Valores próximos de 1 ou igual a 1 indicam que a distribuição dos casos é semelhante a uma distribuição espacial aleatória e não há aglomeração. Valores menores que 1 próximos de zero indicam que a distribuição dos casos é aglomerada, e quanto mais próxima de zero maior a intensidade de aglomeração espacial. Valores maiores que 1 mostram que a distribuição dos casos é regular ou com distâncias maiores que a esperada numa situação de aleatoriedade espacial. Não há aglomeração espacial.

A estatística do Índice do Vizinho Mais Próximo é:

$$I_{NN} = \frac{d_{NN}}{d_{NN}^e}$$

O Moran Local ou *LISA* é uma técnica de detecção local de autocorrelação espacial que identifica a ocorrência de *clusters* de eventos, sejam estes de valores semelhantes ou valores anômalos (*outliers*). É originado na técnica do *I* de Moran e, como a técnica que o originou, utiliza dados espaciais de área (Anselin, 1995).

No contexto epidemiológico de investigação de surtos, valores significativos e positivos de *LISA* indicam aglomeração local. Por sua vez, valores significativos negativos indicam ocorrência de *outliers*, isto é, áreas com valores discrepantes de seus vizinhos.

Assim, Moran Local é dado como

$$LISA_i = \frac{z_i}{\sum_j w_{ij} z_j}$$

O Teste de Mantel é um teste global de detecção de aglomeração espaço-temporal em dados individuais. Ele mede a correlação entre intervalos de distância espacial e distância temporal entre pares de casos. É, portanto, uma medida de correlação linear das proximidades entre os pontos. Quando tem como resultado valores maiores entre 0 e 1 considera-se que está ocorrendo aglomeração espaço-temporal (Mantel, 1967; L. Mcauliffe e Afifi, 1984).

A estatística do Teste de Mantel é:

$$M = \frac{r_{12}}{\sqrt{(1 - r_{11})(1 - r_{22})}}$$

O teste de Knox é uma técnica para detecção de aglomeração espaço-temporal do tipo global. Para tanto, são utilizados dados individuais, que dão a contagem do número de pares de casos que são próximos simultaneamente no tempo e espaço. A proximidade espacial e temporal entre os casos é definida pelo pesquisador (Knox e Bartlett, 1964).

O significado epidemiológico do Teste de Knox é que quando houver aglomeração espaço-temporal, haverá um grande número de pares, e o teste terá um valor final grande (Si *et al.*, 2008).

Sua formulação estatística é

$$K = \sum \sum_{i \neq j} \mathbb{1}_{\{t_i - t_j \leq \tau\}} \mathbb{1}_{\{d_{ij} \leq r\}}$$

2.1 TÉCNICAS DE ANÁLISE ESPACIAL NA INVESTIGAÇÃO DE SURTOS

Em 1854, John Snow utilizou-se de uma técnica da análise espacial de dados (mapeamento) para auxiliar na confirmação de sua hipótese de que a bomba de Broad Street era a fonte de água responsável pelo surto de cólera, e assim dar início às medidas de controle do surto (Brody *et al.*; Snow, 1855). Atualmente as técnicas de análise espacial (TAE) são consideradas como importantes ferramentas na investigação epidemiológica de surtos (Smith *et al.*, 2015). Este método usado por ele, hoje pode ser considerado como uma forma de análise exploratória de dados pontuais (Brody *et al.*) que serviu para auxiliar na geração de hipótese da origem do surto.

Entretanto, o relato de utilização de mapeamentos e outras técnicas de análise espacial de dados, para detecção, elucidação e caracterização de surtos, só é verificado novamente após muitas décadas (Fraser *et al.*, 1977; Bhopal *et al.*, 1992; Hjalmars *et al.*, 1996; Morrison *et al.*, 1998; Kistemann *et al.*, 2000; Mckee *et al.*, 2000; Kulldorff *et al.*, 2005; Sowmyanarayanan *et al.*, 2008). Uma parte da explicação para essa ocorrência são as conjunturas das disciplinas estatística espacial e epidemiologia nesse período de tempo: foram necessários mais alguns anos para que houvesse um arcabouço teórico mais consistente (Marshall, 1991). Outra circunstância que explica esse fato é a dificuldade, e muitas vezes impossibilidade, de aplicação de grande parte das TAE sem as tecnologias desenvolvidas nos últimos anos (Carpenter; Eng *et al.*, 1999; Werneck, 2008). Essas tecnologias, especialmente as computacionais, possibilitaram um avanço excepcional na aplicação das técnicas, de modo que as técnicas de análise espacial são consideradas como importantes ferramentas

da rotina de sistemas de vigilância em saúde nos dias de hoje (Robertson e Nelson; Unkel *et al.*; Zhao *et al.*; Cdc, 1990; Wartenberg, 2001; Brownstein e Freifeld, 2007; Robertson *et al.*, 2010).

Exemplos bem conhecidos de investigações de surtos, em que as técnicas de análise espacial foram de grande valia para elucidação dos casos são a de um *cluster* de casos de pneumonia no Hotel Bellevue-Stratford na Filadélfia, em 1976 (Fraser *et al.*, 1977) que resultou na confirmação de um surto de uma doença respiratória desconhecida, que foi então caracterizada e descrita como a doença dos Legionários. E a investigação de um excesso de casos de sarcoma de Kaposi na Califórnia, que acabou resultando na descoberta do HIV (Marmor *et al.*, 1982).

Um exemplo de investigação de doença não infecciosa detectado por técnicas de análise espacial, foi um *cluster* de casos de angiossarcoma em trabalhadores de uma fábrica em 1974. Levantou-se a hipótese de que a exposição à substância cloreto de vinila em fábricas era responsável pelos cânceres (Creech e Johnson, 1974), o que desencadeou uma investigação epidemiológica que confirmou que o produto inalado tem efeito carcinogênico (Waxweiler *et al.*, 1976).

Uma revisão de Smith *et al.* ((Smith *et al.*, 2015) mostrou que a utilização das técnicas de análise estatística espacial na investigação de surtos tem aumentado, com uso principalmente de técnicas de mapeamento e investigação de clusters.

3 JUSTIFICATIVA

A epidemiologia, em particular na investigação de surtos epidêmicos, tem utilizado como ferramenta as técnicas de análise espacial. Todavia, observa-se na literatura científica poucas diretrizes e estudos metodológicos que orientem a escolha e o uso adequado destas no contexto epidemiológico de investigação de surtos. Nomeadamente em maior número estão revisões e os manuais se limitam a apresentar técnicas que podem ser utilizadas a partir de exemplos de investigações de surtos epidêmicos que já as utilizaram.

Há, destarte, premência em estudar detalhes metodológicos do emprego empírico das técnicas de análise espacial de dados em investigações de surto epidêmicos. À vista disso, o presente estudo se propõe a produzir conhecimento adicional sobre a aplicação destas técnicas ao contexto de investigação de surtos epidêmicos, verificando a capacidade de resposta das estatísticas às perguntas da investigação de surtos epidêmicos, e analisando os produtos oriundos da aplicação das técnicas a cenários hipotéticos de surtos e epidemias.

4 OBJETIVOS

O objetivo da presente tese é avaliar a responsividade de técnicas de análise espacial às perguntas de investigação de surtos epidêmicos e avaliar a aplicação destas em cenários hipotéticos de surtos e epidemias.

4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar um estudo teórico conceitual da responsividade das TAE às perguntas da investigação epidemiológica de surto.
- Realizar uma avaliação empírica da capacidade de detecção de surtos das TAE em cenários de surtos epidêmicos hipotéticos.

5 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo metodológico de avaliação das TAE no contexto da investigação de surtos epidêmicos. O estudo foi composto em duas etapas. Na primeira avaliou-se teoricamente a capacidade de resposta das técnicas de análise espacial a dez perguntas genéricas de uma investigação de surtos epidêmicos. Na segunda etapa estas técnicas foram aplicadas a bancos de dados de surtos hipotéticos com a descrição e avaliação dos resultados obtidos para cada técnica.

As técnicas avaliadas contemplam técnicas espaciais globais, locais e focais e técnicas espaço temporais globais. São estas: (1) Estimativa Kernel, (2) *I* de Moran, (3) *c* de Geary, (4) *G* de Gettis-Ord, (5) Índice do Vizinho Mais Próximo (*NNI*), (6) Moran Local (*LISA*), (7) Bithell, Lawson-Waller, (8) Knox e (9) Mantel.

5.1 METODOLOGIA DA PRIMEIRA ETAPA

Para estudar a adequação de cada técnica a situações da prática de investigação de surtos e epidemias utilizou-se um conjunto de doze perguntas que podem ocorrer durante uma investigação. Para avaliar se as técnicas respondem ou não a estas perguntas, foi observado o resultado obtido após a aplicação das mesmas e comparado com o resultado esperado dado pelo conhecimento prévio sobre cada cenário.

5.1.1 Conceitos de surto e *cluster*

A fim de selecionar as TAE utilizadas nesse trabalho e estabelecer os critérios de avaliação buscou-se os conceitos que fundamentam a investigação de surtos e as técnicas de análise espacial próprias para a identificação de *clusters*.

Entretanto, ambos conceitos têm definições múltiplas, algumas não sendo concernente a saúde pública, campo onde se insere o objeto de interesse do estudo. Portanto foram buscadas através de revisão da literatura, as diversas descrições de ambos conceitos, e serão destacadas as descrições aplicadas à saúde pública.

As várias definições com conceitos análogos foram consideradas equivalentes e foi selecionado um conjunto de definições para surto e para *cluster* (Quadro 1).

Quadro 1 – Definições de *cluster* e surto usadas em saúde pública

Definição de Surto	Definição de Cluster
Surto ocorre quando há um número além do esperado de casos, ou seja, um excesso, em uma área e tempo específicos (demilitados), onde os casos estão relacionados.	Cluster espaço-temporal se caracteriza pelo excesso (número maior que o esperado), ao mesmo tempo, de eventos em um particular espaço e tempo. Cluster espaço-temporal é a ocorrência de eventos que são próximos no espaço, e também são próximos no tempo.
Surto é o aumento de um evento de saúde, em uma área geográfica ou local definido/delimitado, em que os casos estão epidemiologicamente vinculados.	Cluster espacial é a ocorrência de eventos em excesso (além do esperado) no espaço geográfico.
Surto é definido como um aglomerado de casos que estão epidemiologicamente ligados, e que não necessariamente tem número maior que o esperado.	Cluster espacial é a agregação não casual de eventos no espaço geográfico Cluster espacial é a ocorrência de eventos muito próximos (pequena distâncias ou menos distantes que o esperado) no espaço geográfico[39]. Cluster espaço-temporal é a agregação simultânea de eventos no espaço e no tempo, sem considerar se o número de ocorrências foi maior que o esperado.

5.1.2 Definição das perguntas da investigação de surtos respondidas pelas TAE

Considerando-se os conceitos selecionados de *cluster* e surto, e a sua correspondência, foram escolhidas doze questões entre as levantadas em uma averiguação da suspeita de ocorrência de um surto. Esta etapa baseou-se nos passos da investigação de surtos e seus objetivos.

Uma vez que a investigação de surtos é sistematizada por passos compostos por perguntas a serem respondidas durante a investigação, estas estabelecem os resultados finais obtidos pelos investigadores. Por isso, usaremos como método para definir em quais passos e circunstâncias da investigação de surtos as TAE se inserem, perguntas que podem ser feitas na investigação, e que considerem surto segundo suas características correspondentes as de um *cluster*.

As perguntas referem-se aos três eixos de uma investigação: o primeiro, constatar a existência do surto e descrevê-lo (eixo 1); o segundo, caracterizar as circunstâncias locais que explicam a ocorrência do surto, tais como fatores individuais, populacionais, ambientais,

espaciais, temporais e sociais (eixo 2); e o terceiro, buscar fatores que explicam o padrão de difusão do surto e sua magnitude (eixo 3). Abaixo são descritas as perguntas utilizadas:

1. O surto suspeito está relacionado com um evento espacialmente definido?
2. Durante o suposto surto, a doença foi mais diagnosticada entre indivíduos que compartilham domicílio?
3. Os casos suspeitos do surto ocorrem mais entre indivíduos vizinhos?
4. A investigação do surto sugere que tem mais casos ocorrendo entre indivíduos que se relacionam em espaços definidos e quantos cenários desse tipo existem no local de estudo?
5. A distribuição espacial de casos investigados no surto sofre mudanças nas diferentes fases da curva epidêmica?
6. Suspeita-se da ocorrência de um número excessivo de casos, ou seja, maior que o esperado para área (e para o período de tempo) de estudo?
7. No surto investigado, os casos suspeitos estão ocorrendo de forma agregada, ou seja, mais próxima no espaço (e para o período de tempo) que o esperado?
8. O surto sob investigação tem a maioria dos casos ocorrendo no entorno de uma possível fonte de contaminação?
9. Há indícios de que a distribuição espacial (e temporal) dos casos confirmados teve variação diferente daquela observada para os suspeitos não confirmados (descartados)?
10. Está ocorrendo um surto de um evento de saúde, ou seja, há uma agregação espaço-temporal?
11. Quais as áreas onde estão ocorrendo os casos e que características espaciais elas possuem?
12. Os mapas de distribuição da população (geral ou específica) local são diferentes do mapa de distribuição dos casos?
13. O mapa da distribuição de casos é semelhante ao mapa da distribuição de um evento conhecido?

5.1.3 Avaliação das responsividade e aplicabilidade das TAE às perguntas da investigação de surtos

Foi feita uma avaliação conceitual da responsividade das técnicas através de critérios objetivos e específicos. Utilizando critérios pré-estabelecidos, foi indicado se as técnicas de análise espacial revisadas respondem ou não as perguntas da investigação de surto.

Os critérios foram definidos com base na correspondência entre as definições de surto e *cluster*, na tipologia das técnicas e especificidades das perguntas como necessidade de controles e tipo de vizinhança a ser considerada. Após a aplicação dos critérios obteve-se uma medida qualitativa da responsividade das técnicas em três níveis: responde satisfatoriamente, responde parcialmente e responde pouco.

5.1.3.1 Critérios de Avaliação

Foram estabelecidos seis critérios de avaliação. Os critérios 2, 3 e 4 são excludentes entre si, pois se referem à classificação das técnicas. Os demais critérios podem ser aplicados juntos ou separados, conforme a pergunta de estudo estiver interessada ou não nos eixos contemplados:

1) Quanto a dimensionalidade: As perguntas da investigação de surtos epidemiológicos podem se referir a eventos unidimensionais (somente espaço) ou bidimensionais (espaço e tempo). As TAE puramente espaciais consideram em suas análises somente o espaço, respondendo de forma satisfatória a perguntas que envolvam eventos unidimensionais. No entanto, as técnicas puramente espaciais também podem dar respostas intermediárias se aplicadas em diferentes momentos da investigação de modo a abranger o espaço e o tempo. Já as técnicas de análise espaço-temporal avaliam os dados de eventos no espaço e tempo simultaneamente, fornecendo respostas satisfatórias a questões sobre eventos bidimensionais.

2) Quanto à influência de um evento de localização fixa: Perguntas da investigação de surtos podem abordar a relação espacial entre os casos e um fenômeno com localização fixa no espaço. As técnicas de análise espacial focais são apropriadas para informar se no entorno de um ponto especificado no espaço há um aumento no risco de ocorrência do evento na medida em que aumenta a proximidade desse ponto. Portanto, essa TAE é útil para investigação de surtos que se suspeita serem provocados por uma fonte putativa.

3) Quanto à aglomeração de casos: Um questionamento relevante na pesquisa epidemiológica refere-se à detecção de *clusters* de eventos durante a investigação de surtos. Uma resposta satisfatória será obtida ao serem utilizadas TAE globais, dado que o objetivo destas técnicas é informar se os dados em estudo estão aglomerados e a intensidade dessa aglomeração. Essas técnicas respondem à questão principal da investigação, que é a de se há ou não um *cluster*, que dada a correspondência entre *cluster* e surto, podem ser usadas para responder se há ou não um surto.

4) Quanto à localização dos *clusters*: durante a averiguação da ocorrência de um surto, um questionamento que pode ser proposto é onde estão localizados os *clusters* e qual sua amplitude. As técnicas locais foram capazes de responder satisfatoriamente essa questão, pois elas têm como finalidade localizar *clusters* e infor-

mar sobre suas extensões. Elas foram úteis para responder às perguntas da investigação sobre as características do surto, tais como modo de transmissão e fatores de risco.

5) Quanto à comparação da distribuição de eventos: Uma informação de interesse que pode ser buscada durante a apuração da ocorrência de um surto, é quanto a diferenças na sua distribuição em relação a um outro evento ou a uma população. Esta informação poderá revelar se o surto segue uma distribuição semelhante ou diferente daquela à qual foi comparado, revelando assim se há uma relação entre eles ou confirmando que o surto tem uma distribuição diferente dos demais eventos que ocorrem no mesmo espaço ou período que ele. Quando as TAE incluírem em seu procedimento de análise grupos de comparação, elas darão respostas satisfatórias a este tipo de questionamento. No entanto, técnicas que não incluem o uso de grupos de comparação também poderão ser aplicadas separadamente aos eventos que se quer comparar, porém suas respostas são parcialmente satisfatórias.

6) Quanto à abrangência da pergunta: A abrangência refere-se ao modo que uma pergunta abrange um conceito, se de forma mais restrita ou menos restrita. Por exemplo qual a definição de vizinhança, qual a delimitação do espaço de interesse a ser estudado em toda área de ocorrência, ou qual o tipo de população que será estudada. A escolha das TAE deve levar em consideração a abrangência das perguntas, pois algumas técnicas não terão uma abrangência equivalente à da pergunta, podendo ser mais ou menos restritas que essas.

5.2 METODOLOGIA DA SEGUNDA ETAPA

A segunda etapa deste estudo consistiu da aplicação das dez técnicas de análise espacial estudadas a nove diferentes cenários de surto e epidemia e a um cenário de padrão regular.

5.2.1 Softwares

Para fins de análise foram utilizados os seguintes softwares: GeodaTM versão 1.12.1.59 (Anselin *et al.*, 2006), CrimeStat versão 4.02 (Levine, 2010) e ClusterSeer (Jacquez *et al.*, 2002).

5.2.2 Cenários de Surtos e Epidemias

Os bancos de dados de surtos utilizados originam-se de cenários hipotéticos gerados no *software* QGIS (Qgis, 2017), com os casos dispostos no espaço e tempo de modo intencional para formarem aglomerados espaciais e espaço-temporais. Ao total foram gerados nove cenários com 500 casos em cada. O cenário de pontos regulares foi gerado no *software* QGIS, totalizando 500 casos também. As técnicas estudadas nesse trabalho foram aplicadas a cada cenário.

Três parâmetros principais foram utilizados para gerar os cenários: número de casos no aglomerado, proporção da área de estudo encerrada pelo aglomerado, proporção de casos aglomerados e número de *clusters* em cada mapa. Seguiu-se o parâmetro de os *clusters* serem de 80 a 95% do total de casos, abrangerem ente 1/4 e 1/10 da área de estudo e serem compostos por um, dois ou três aglomerados em cada cenário.

O cenário 1 é composto por um *cluster* de proporção de 1/4 da área com 85% dos casos. Os casos do *cluster* foram dispostos no sul da área de estudo. O cenário foi construído para assemelhar-se a uma epidemia típica, com casos espacialmente não muito próximos em uma área adstrita e com distribuição uniforme dentro do aglomerado. Os demais casos foram distribuídos fora da área de aglomeração, representando casos esperados de ocorrerem mesmo na ausência de um surto ou epidemia.

O cenário 2 é composto por três *clusters*, que juntos ocupam uma proporção de 1/6 da área de estudo e que contêm 75% dos casos. Os aglomerados foram intencionalmente distribuídos na área sul e sudoeste da área de estudo. Esse cenário foi construído assemelhando-se a epidemias não típicas, onde há presença de casos em toda área, porém com concentração de casos em vários aglomerados que não necessariamente estão relacionados por vínculos epidemiológicos ou espaciais. Os aglomerados têm extensão e número de casos semelhantes, não sendo, entretanto, idênticos em sua morfologia e densidade. Os demais casos foram distribuídos fora da área de aglomeração, representando casos esperados de ocorrerem mesmo na ausência de um surto ou epidemia.

O cenário 3 é constituído por dois *clusters*, que ocupam juntos, 1/8 da área de estudo e abrangem 85% do total de casos na área de estudo. Os *clusters* foram dispostos propositadamente na região sudoeste e norte da área de estudo. A construção desse cenário fundamentada em uma situação atípica, que permite inferir que há ocorrência de dois surtos, que podem ter ou não uma única origem. Os aglomerados são semelhantes, o que poderia

ser um indício de características epidemiológicas e espaciais próprias da doença. Os demais casos foram distribuídos fora da área de aglomeração, representando casos esperados mesmo na ausência de um surto ou epidemia.

O cenário 4 caracteriza-se pela disposição de três aglomerados na área fronteira da região sul, sudoeste e sudeste da área de estudo. Juntos, os três aglomerados ocupam aproximadamente 1/6 da área de estudo e têm 80% dos casos. A distribuição destes se assemelha a situações típicas de epidemias em que há distribuições no espaço e no tempo de forma aglomerada. Os demais casos foram distribuídos fora da área de aglomeração, representando casos esperados mesmo na ausência de um surto ou epidemia.

O cenário 5 é tem dois *clusters* localizados nas regiões oeste e sul da área de estudo. Eles ocupam 1/8 aproximadamente da área de estudo e têm 95% dos casos. Esse cenário representa um surto atípico, em que os aglomerados estão distantes no espaço, o que pode ser indicativo de dois processos epidêmicos diferentes. Os demais casos foram distribuídos fora da área de aglomeração, representando casos esperados de ocorrerem mesmo na ausência de um surto ou epidemia.

O cenário 6 compõe-se de dois aglomerados com total de 85 casos, localizados nas regiões sul e centro-leste da área de estudo. A conformação dos aglomerados assemelha-se a de um surto típico, com dois aglomerados que ocupam 1/10 da área de estudo e incluem 90% do total de casos. Os demais casos foram distribuídos fora da área de aglomeração, representando casos esperados de ocorrerem mesmo na ausência de um surto ou epidemia.

O cenário 7 caracteriza-se por um *cluster* na região norte da área de estudo, ocupando 1/6 da área de estudo e tendo 95% dos casos. Esse cenário é semelhante ao de uma epidemia típica, com um aglomerado espacial, mas pode ser também considerado um surto atípico de grandes proporções espaciais. Os demais casos foram distribuídos fora da área de aglomeração, representando casos esperados mesmo na ausência de um surto ou epidemia.

O cenário 8 é formado por um *cluster* na região norte e ocupando 1/10 da área de estudo. A proporção de casos no *cluster* é de 95%. As características desse cenário são de um surto típico, com aglomeração de grande número de casos em uma única região e de pouca extensão espacial. Os demais casos foram distribuídos fora da área de aglomeração, representando casos esperados de ocorrerem mesmo na ausência de um surto ou epidemia.

O cenário 9 é composto por quatorze *clusters* de dimensão pequena e próximos espacialmente. Juntos ocupam 1/10 da área de estudo e contêm 95% dos casos. Representa

um cenário de surto atípico com intensa aglomeração dos casos, distribuídos em pequenas extensões do espaço. Os demais casos foram distribuídos fora da área de aglomeração, representando casos esperados de ocorrerem mesmo na ausência de um surto ou epidemia.

A avaliação dos resultados seguiu o critério de indicação de presença de *cluster* com p-valor significativo ($\leq 0,05$). Para técnicas locais e focais, foi observado também se houve detecção dos locais propositalmente estabelecidos nos cenários para haver aglomeração de casos. Foram consideradas adequadas ao uso em investigações de surto, as técnicas que atenderam aos critérios anteriores.

A figura 1 apresentada a seguir, mostra a distribuição dos casos em cada cenário.

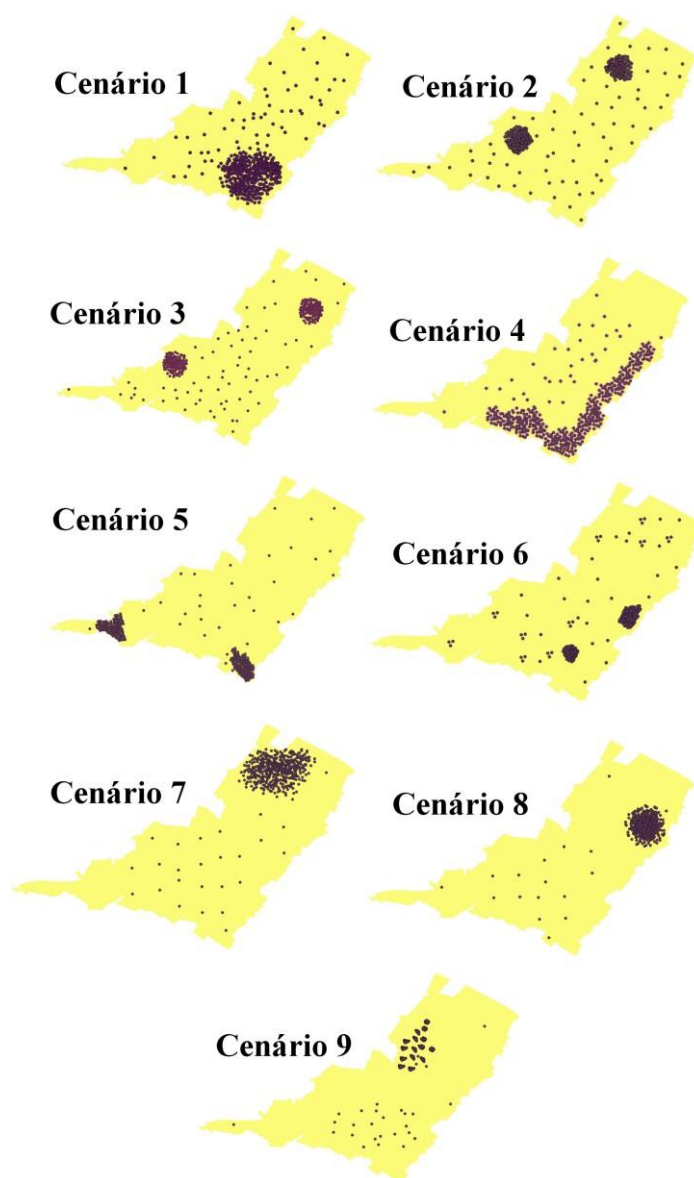


Figura 1 – Cenários de surtos e epidemias: distribuição por pontos.

6 RESULTADOS

Os resultados são apresentados quanto aos dois objetivos da tese.

6.1 RESULTADOS DO PRIMEIRO OBJETIVO

A análise crítica da capacidade de resposta das técnicas selecionadas para uso em investigações de surto baseou-se nas características das técnicas e natureza das perguntas. As técnicas foram avaliadas segundo os critérios seis critérios estabelecidos, e classificadas em três níveis de acordo com o grau de responsividade de cada técnica (quadro 2).

Quadro 2 - Níveis de responsividade das TAE em relação às perguntas de investigação

Nível	Significado
A	Alta Responsividade
M	Média Responsividade
B	Baixa Responsividade

Para melhor leitura do quadro onde o resultado está exposto, as técnicas foram dispostas numericamente na seguinte ordem: TAE 1 – I de Moran; TAE 2 – G de Getis-Ord; TAE 3 – Estimativa Kernel; TAE 4 – Índice do Vizinho Mais Próximo; TAE 5 – Moran Local; TAE 6 – Lawson & Waller; TAE 7 – Bithell; TAE 8 – Knox; TAE 9 – Mantel. As perguntas seguem a numeração anteriormente apresentada.

As técnicas espaciais globais são as que tem a capacidade de responder ao maior número de perguntas, entretanto em sua maioria com média responsividade. Já técnicas locais e focais, respondem a um menor número de perguntas, embora tenham alta responsividade para algumas das perguntas. As técnicas espaço-temporais globais se aproximam mais da resposta se há efetivamente um surto ocorrendo ou não, mas tem baixa capacidade de fornecer informação para demais perguntas da investigação de surtos.

A seguir o quadro de responsividade de cada técnica a cada pergunta (quadro 3).

Quadro 3 – Responsividade das TAE às perguntas de investigação de surtos

Perguntas de Investigação	Técnicas de Análise Espacial								
	TAE 1	TAE 2	TAE 3	TAE 4	TAE 5	TAE 6	TAE 7	TAE 8	TAE 9
1	<i>M</i>	<i>M</i>	<i>B</i>				<i>B</i>		
2			<i>B</i>	<i>B</i>					
3	<i>A</i>	<i>M</i>		<i>A</i>	<i>B</i>				
4			<i>M</i>	<i>B</i>	<i>A</i>				
5	<i>M</i>	<i>M</i>	<i>M</i>	<i>M</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>M</i>
6			<i>B</i>			<i>B</i>	<i>B</i>		<i>A</i>
7	<i>M</i>	<i>M</i>		<i>M</i>	<i>B</i>			<i>A</i>	
8			<i>B</i>		<i>B</i>	<i>A</i>	<i>A</i>		
9	<i>M</i>	<i>M</i>	<i>M</i>	<i>M</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>M</i>
10								<i>A</i>	<i>A</i>
11			<i>B</i>		<i>B</i>				
12			<i>M</i>		<i>M</i>				
13			<i>M</i>		<i>B</i>				

6.2 RESULTADOS DO SEGUNDO OBJETIVO

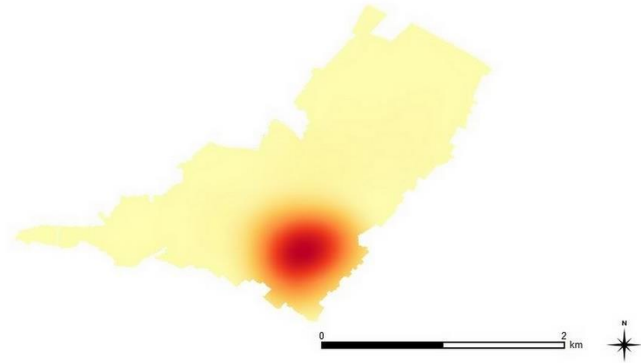
Para descrição dos resultados, os cenários foram agrupados em blocos, segundo suas semelhanças na distribuição espacial dos casos. O bloco A é formado pelos cenários 1, 5, 7 e 8, que têm como característica em comum o fato de apresentar 1 aglomerado somente. O bloco B é composto pelos cenários 2, 3 e 6, que têm como característica em comum terem mais de um aglomerado - dois ou três aglomerados. O bloco C é constituído pelo cenário 4, que tem um aglomerado de grande extensão com um formato que segue a fronteira do mapa. Por fim, o bloco D é composto pelo cenário 9 que tem diversos pequenos aglomerados que estão muito próximos espacialmente.

6.2.1 Estimativa Kernel

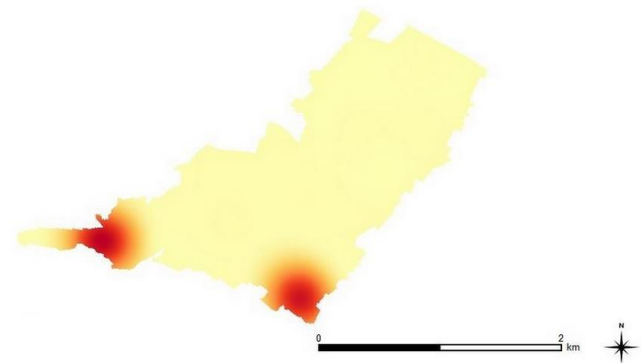
Os resultados da estimativa Kernel podem ser observados nas Figura 2, 3 e 4 indicam que a técnica foi capaz de detectar áreas com maior densidade e menor densidade de casos em todos mapas como esperado.

Bloco A

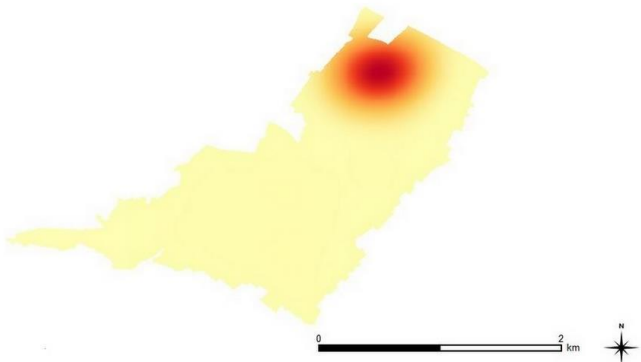
Cenário 1.



Cenário 5.



Cenário 7.



Cenário 8.

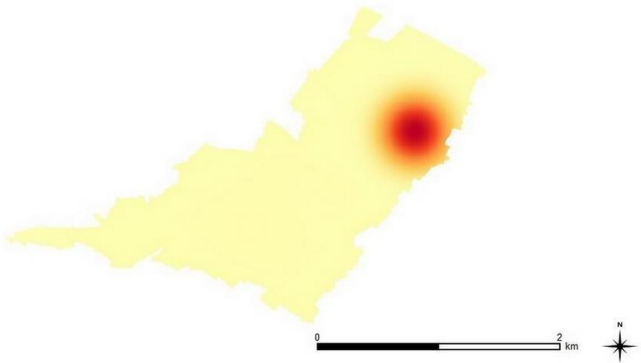


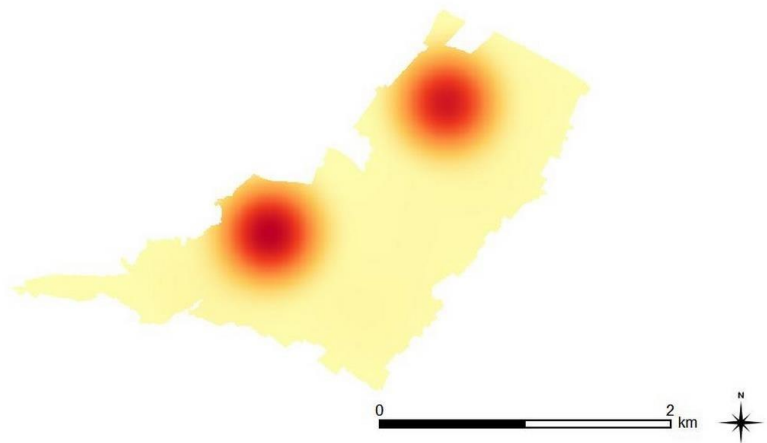
Figura 2 – Mapas de Kernel: bloco A

Bloco B

Cenário 2.



Cenário 3.



Cenário 6.

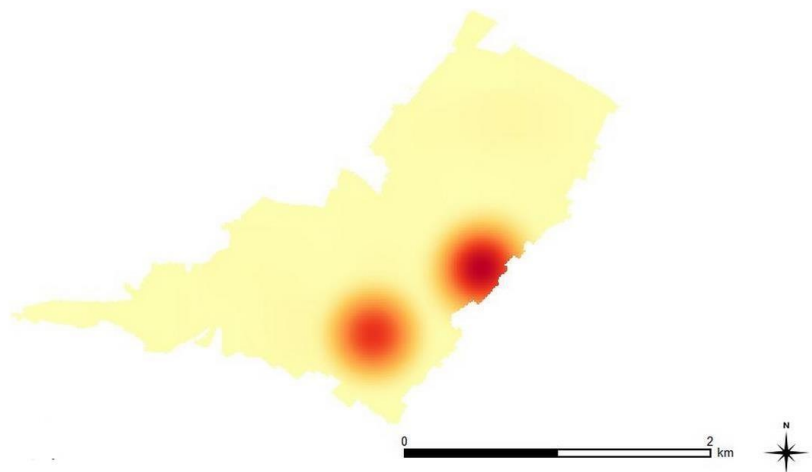
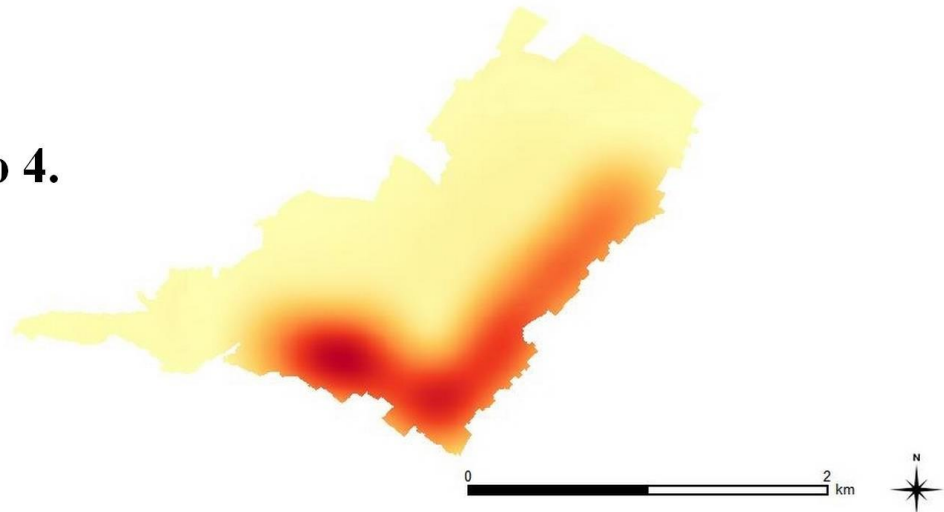


Figura 3 – Mapas de Kernel: bloco B

Bloco C

Cenário 4.



Bloco D

Cenário 9.

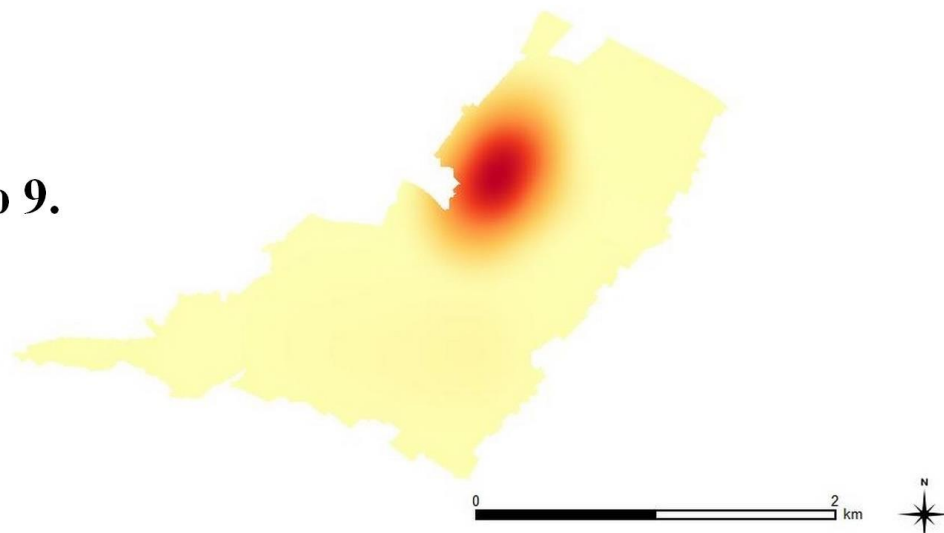


Figura 4 – Mapas de Kernel: blocos C e D

No resultado do mapa do cenário 4 (figura 4), verifica-se que embora a estimativa Kernel indique alta densidade nas mesmas áreas que os casos se encontram, pode observar-se que este indica que há duas áreas distintas com maior densidade de casos. Olhando o mapa de Kernel do cenário 4, pode-se depreender que há dois aglomerados, um na região sudoeste do mapa e outro na região sul, sendo o primeiro de maior densidade espacial.

Também no resultado do cenário 9 (figura 4), verifica-se que a estimativa Kernel indica que há uma única área no mapa, na região noroeste. A estimativa não diferencia entre os diversos aglomerados presentes naquela área, considerando todos como parte de um único processo espacial.

Nos cenários dos blocos A e B (figuras 2 e 3), a estimativa indica alta densidade espacial nos mesmo locais onde se encontram os aglomerados, e indica haver um número de diferentes processos espaciais igual ao número de aglomerados.

6.2.2 Técnicas Espaciais Globais

A outra técnica espacial global para dados pontuais aplicada foi a Análise do Vizinho Mais Próximo. Os resultados são apresentados na tabela 1. Por ser uma técnica elementar, sua utilização para investigação de surtos e epidemias em contextos adversos é apropriada. Verificamos que no bloco A os resultados foram bem diferentes entre os cenários. Neste bloco o cenário com maior intensidade de aglomeração ou maior *NNI* foi o 1, enquanto o cenário 8 teve o menor índice.

Já no bloco B os resultados foram semelhantes, todos entre 0,5 e 0,6 indicando haver um processo espacial de aglomeração nos cenários.

Nos blocos C e D houve resultados diversos, o primeiro com um alto índice (0,69), indicando haver a aglomeração espacial, e o segundo com índice mais baixo (0,29), de modo semelhante ao verificado no cenário 8 do bloco 1.

Tabela 1 – Índice de Vizinho Mais Próximo

Cenário	Distância Observada	Distância Esperada	NNI	p-valor
1	31,2224	41,4605	0,75306	≤ 0,0001
2	22,6194	41,4605	0,54557	≤ 0,0001
3	26,3141	41,4605	0,63468	≤ 0,0001
4	31,2378	41,4605	0,75343	≤ 0,0001
5	21,0168	41,4605	0,50691	≤ 0,0001
6	21,3198	41,4605	0,51422	≤ 0,0001
7	25,3294	41,4605	0,61093	≤ 0,0001
8	14,8246	41,4605	0,35756	≤ 0,0001
9	12,3874	41,4605	0,29878	≤ 0,0001

Já os resultados das técnicas espaciais globais de dados de área se encontram a seguir.

Tabela 2 – Técnicas espaciais globais

Cenário	I de Moran	p-valor (I)	C de Geary	p-valor (C)	G de Gettis-Ord	p-valor (G)
1	0,621077	≤ 0,001	0,42934	≤ 0,0001	0,649865	≤ 0,0001
2	0,311428	≤ 0,001	0,71106	≤ 0,001	0,298597	≤ 0,0001
3	0,311165	≤ 0,001	0,81109	≤ 0,01	0,354114	≤ 0,01
4	0,649353	≤ 0,001	0,37682	≤ 0,0001	0,320074	≤ 0,0001
5	0,456224	≤ 0,001	0,55604	≤ 0,0001	0,373536	≤ 0,05
6	0,328058	≤ 0,001	0,70721	0,00190	0,349397	≤ 0,05
7	0,462173	≤ 0,001	0,39962	≤ 0,0001	0,809833	≤ 0,0001
8	0,333978	≤ 0,001	0,50516	≤ 0,0001	0,822390	≤ 0,0001
9	0,407078	≤ 0,001	0,64316	≤ 0,001	0,665582	≤ 0,0001

Os blocos A e B tiveram resultados muito diferentes em seus cenários. No bloco A o cenário 1 novamente teve o maior índice, indicando um processo espacial de aglomeração mais intenso, já os cenários 7 e 5 tiveram índices semelhantes, e o cenário 8 foi o que a técnica indicou, no bloco, ter menor intensidade de aglomeração espacial.

No bloco B, o cenário 3 obteve o maior índice, enquanto os cenários 2 e 6 tiveram índices baixos e semelhantes. O bloco C, com o cenário 4, foi o que teve maior *I* de Moran, indicando ser aquele com maior intensidade de aglomeração num processo espacial. Já o bloco D, do cenário 9 teve um índice mediano entre todos os cenários, indicando que há um processo de aglomeração espacial, mas não é tão intenso como em alguns dos outros blocos.

Quando observamos o c de Geary, observamos um resultado semelhante ao visto no I de Moran entre os blocos. Novamente o bloco C é o cenário indicado como tendo maior intensidade de aglomeração ao ter o menor índice de Geary. O bloco A tem o maior número de cenários com índices indicando uma aglomeração espacial mais intensa: todos menores que 0,6. Já o bloco B tem cenários com menor intensidade de aglomeração espacial segundo o c de Geary, todos com valores maiores que 0,5, com destaque para os cenários 6 e 2 com índice de Geary maior que 0,7. O bloco D novamente apresenta um resultado mediano quando comparado aos demais cenários, de 0,64, porém com indicação de que se há um processo espacial de aglomeração ele é moderado.

Os resultados do G de Gettis-Ord são ligeiramente diferentes das técnicas anteriores para dados de área. Destaca-se o bloco A, que destaca-se como o com maior intensidade de aglomeração, tendo seus quatro cenários entre os cinco maiores índices. Destes, os que a técnica indica haver maior intensidade de aglomeração são os cenários 7 e 8.

Diversamente, o bloco B surge com a menor intensidade de aglomeração, com seus cenários estando entre os quatro menores índices, sendo o cenário 6 o com maior aglomeração, com índice de 0,34.

O bloco C do cenário 4 também obteve resultado de baixa intensidade de aglomeração, de forma oposta ao apontado pelo C de Geary. O bloco D formado pelo cenário 9 obteve um resultado maior, com índice de 0,66, mais próximo dos resultados do bloco A.

6.2.3 Técnicas Espaciais Focais

Os resultados dos testes focais podem ser observados na tabela 3. Os focos utilizados foram as áreas de cada cenário com maior taxa de incidência.

Nos resultados do score de Lawson-Waller todos os cenários têm um escore maior que zero, indicando que o processo de aglomeração é mais intenso na área do mapa testada, e também que as demais áreas têm intensidade de casos inversamente proporcionais a distância do foco.

No bloco A os cenários 7 e 8 se destacam pelo alto valor do escore, quando comparado aos demais cenários do bloco e também dos demais blocos. Já o bloco B apresenta escores também altos, com destaque para o cenário 6, com maior escore. No bloco C, o cenário 4 apresenta o escore mais próximo de zero entre todos os cenários. No bloco D,

o cenário 9 apresenta o maior escore depois dos cenários 7 e 8 do bloco A.

Tabela 3 – Técnicas Espaciais Focais

Cenário	Escore Lawson-Wal- ler	p-valor (E)	Teste de Bithell	p-valor (B)
1	19,5598	0,0010	549,065	0,001
2	15,3304	0,0010	548,951	0,001
3	33,7227	0,0010	548,64	0,001
4	13,9747	0,0010	548,909	0,001
5	35,8697	0,0010	544,381	0,001
6	45,4831	0,0010	547,95	0,001
7	88,1601	0,0010	549,150	0,001
8	78,8541	0,0010	549,214	0,001
9	50,8149	0,0010	549,139	0,001

Também na tabela 3 encontra-se o resultado do teste de Bithell. Este de modo semelhante ao escore de Lawson-Waller, indicou que há aglomeração de taxa de casos ao redor de uma área do mapa. Todos os cenários tiveram resultados muito semelhantes, indicando que há uma relação linear entre taxa de casos em cada área do mapa e a distância de cada uma dessas áreas do ponto focal. O resultado que se destaca é o do cenário regular que, embora tenha o resultado da estatística semelhante, este não é significativo como esperado.

6.2.4 Testes Locais Espaciais

O teste de Moran Local (*LISA*) foi utilizado, e seus resultados são apresentados a seguir, nas figuras 5, 6 e 7.

Bloco A

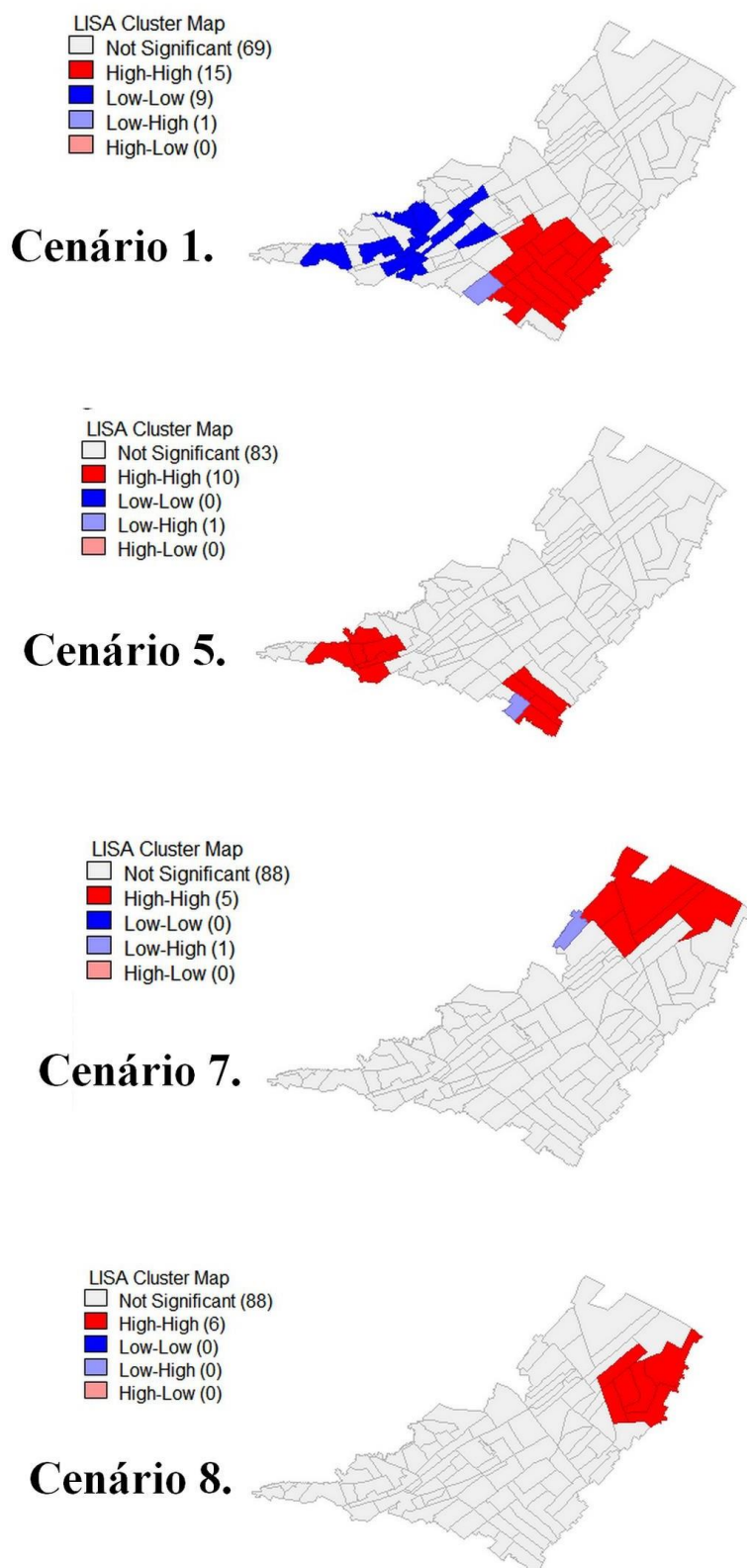


Figura 5 – Mapas de Moran Local do bloco A

Bloco B

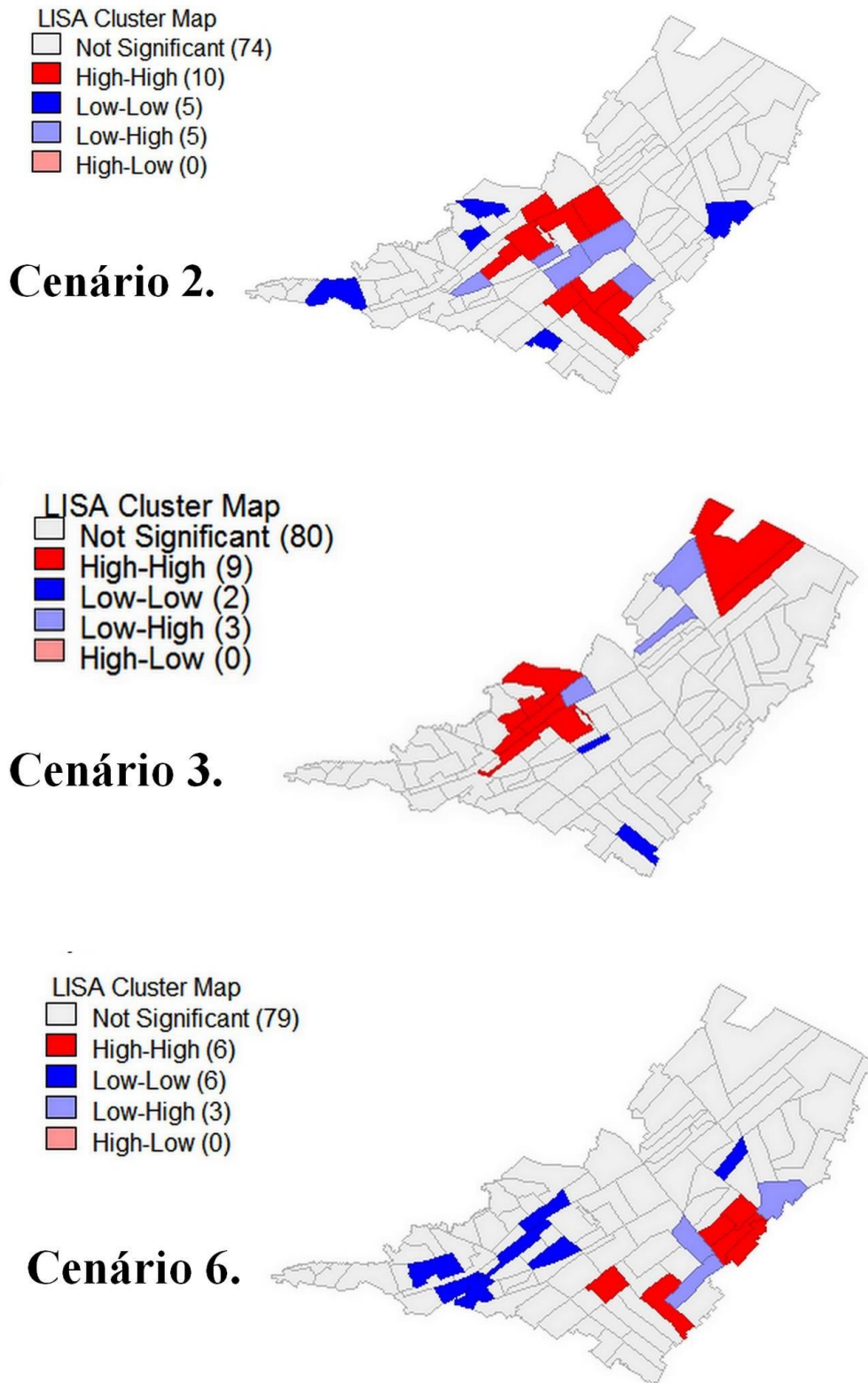


Figura 6 – Mapas de Moran Local do Bloco B

Blocos C & D

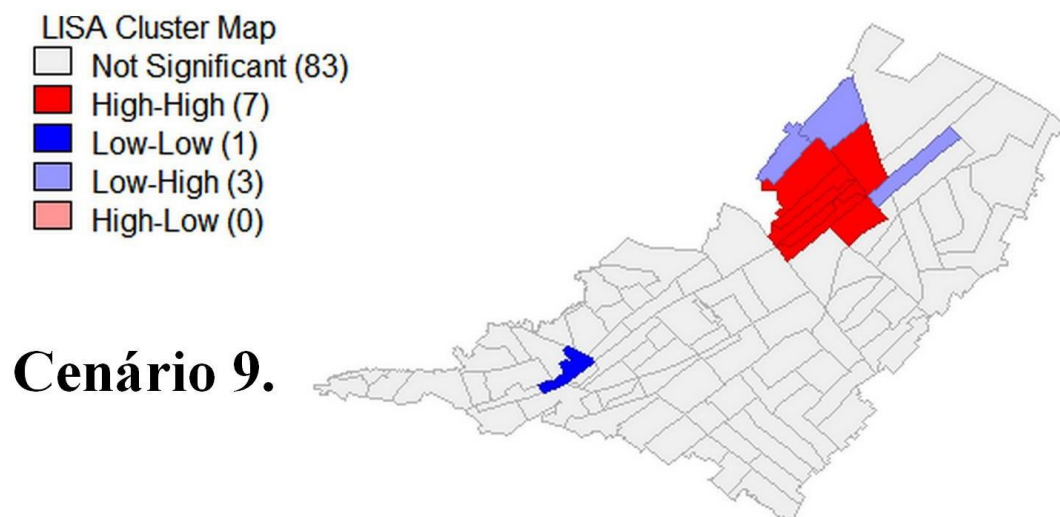
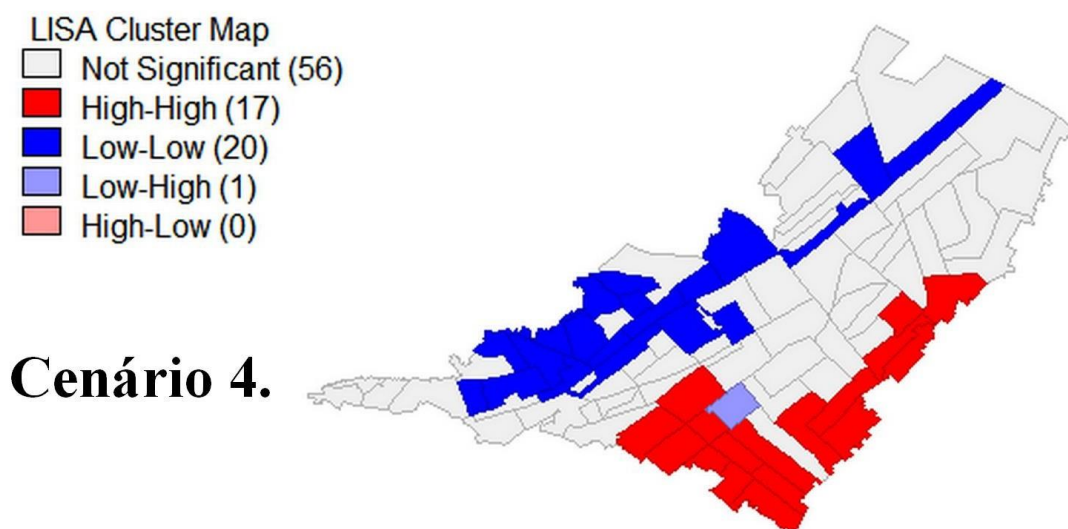


Figura 7 – Mapas de Moran Local dos Blocos C e D

Na figura 5, observamos o resultado do bloco A. Em comum todos os quatro cenários tiveram suas áreas com aglomeração de taxas de altas corretamente identificadas. Entretanto, vemos que no cenário 1 a técnica identificou também algumas áreas com aglomeração de taxas baixas ou nulas. Já nos cenários 5 e 7, a técnica *LISA* identificou também uma área de transição com áreas de taxas baixa cercada por áreas de taxa alta.

Quando observamos os resultados do bloco B, na figura 6, verificamos que nos três cenários a técnica identificou áreas de aglomeração de taxas altas, taxas baixas, e taxas altas e baixas; com aglomeração de áreas com taxa alta ao redor de uma área com taxa baixa. No entanto, os cenários 2 e 6 não tiveram uma área de aglomeração tão bem delimitada, com várias áreas não vizinhas tendo taxas altas, diferentemente do que ocorre no cenário 3, onde observa-se áreas de taxas altas vizinhas a outras áreas de taxas altas, indicando mais claramente a ocorrência de um aglomerado espacial.

Na figura 7, vê-se que o bloco C, composto pelo cenário 4, tem como resultado dois aglomerados de área, identificando a localização correta da ocorrência dos casos. Também nesse bloco, a técnica *LISA* indicar haver um aglomerado de áreas com taxa baixa que percorre toda área norte-noroeste.

Ao observar-se o resultado do bloco D na figura 7, verifica-se que o Moran Local indicou novamente de modo correto a área de aglomeração de altas taxas. Também identificou áreas de taxa baixa, que tem como vizinhas áreas com taxa alta e uma área de aglomeração de taxas baixas.

6.2.5 Técnicas Espaço-Temporais Globais

Duas técnicas foram utilizadas, o teste de Knox e o teste de Mantel. O parâmetro utilizado para definir proximidade espacial foi 500 metros, e proximidade espaço-temporal de uma e meia semana.

O teste de Knox tem seus resultados apresentados a seguir na tabela 4. Em todos os cenários verifica-se que há um número maior que o esperado de áreas que são próximas no espaço e no tempo, ou seja, que estão aglomeradas no espaço-tempo. No bloco A o cenário 8 é o que tem maior estatística, indicando ser o que tem aglomeração espaço-tempo mais intensa. Já no bloco B os cenários 2 e 6 tem resultados semelhantes e com indicação de acentuada aglomeração espaço-temporal. Os blocos C e D, embora a técnica indique haver

aglomeração espaço-temporal, não figuram entre os blocos com elevada intensidade de interação de espaço-tempo em todos cenários.

Tabela 4 – Técnica espaço-temporal global Teste de Knox

Cenário	Qui-quadrado	p-valor
1	10624,87484	$\leq 0,0001$
2	34623,86517	$\leq 0,0001$
3	874,27000	$\leq 0,0001$
4	9822,78436	$\leq 0,0001$
5	11307,20002	$\leq 0,0001$
6	32478,49732	$\leq 0,0001$
7	20587,41009	$\leq 0,0001$
8	33352,25207	$\leq 0,0001$
9	15839,62642	$\leq 0,0001$

O Teste de Mantel indicou em todos cenários uma relação de dependência do tempo em relação ao espaço. Os resultados apresentados na tabela 5, abaixo, indicam que a distâncias temporais entre os casos são influenciadas pela distância geográfica destes. No bloco A, o resultado com maior intensidade de aglomeração espaço-temporal é o do cenário 1, que tem o maior índice e mais próximo de 1, enquanto o cenário 8 tem um índice negativo indicando que embora haja interação espaço-temporal, essa é possivelmente de desagregação. Já no bloco B, o cenário 6 se destaca como tendo maior índice, indicando uma agregação espaço-temporal intensa. Os blocos C e D também tiveram um resultado positivo, mas de menor intensidade de aglomeração espaço-temporal.

Tabela 5 – Técnica espaço-temporal global Teste de Mantel

Cenário	Índice de Mantel	p-valor
1	0,41395	0,05
2	0,50746	0,005
3	0,07888	0,050
4	0,39323	0,05
5	0,26244	0,005
6	0,72885	0,05
7	0,19430	0,005
8	-0,06636	0,05
9	0,17079	0,05

7 DISCUSSÃO

Devido à facilidade de interpretação, a estimativa Kernel é amplamente utilizada (Fortmann-Roe *et al.*, 2012) em investigações de surtos e epidemias (Smith *et al.*, 2015). Os resultados obtidos utilizando-se a técnica foram os esperados. Em todos cenários foi possível observar que havia um processo espacial ocorrendo na área de estudo, e que esse tinha como característica subáreas específicas com maior densidade de casos do que no restante da área. Através destes resultados, foi possível levantar a hipótese de que havia *clusters* de casos e que sua distribuição espacial era diferente da esperada. Resultados semelhantes podem ser vistos em diversos estudos, como os apresentados adiante.

Para investigação de surto, a estimativa de Kernel foi utilizada em Santa Isabel do Ivaí, Paraná, Brasil para estudar um surto de toxoplasmose. Os resultados obtidos pelo Kernel foram importantes na geração de hipótese sobre a fonte de transmissão dos casos (De Moura *et al.*, 2006). Em estudo do surto de zika na Colômbia, pesquisadores utilizaram o Kernel para estimar o número casos de Guillain-Barré que ocorreram no país durante o período do surto (Méndez *et al.*, 2017). Já Smith *et al.*, ao realizarem uma investigação retrospectiva de um surto de tuberculose resistente à isoniazida na Inglaterra e Gales, a estimativa Kernel foi utilizada para indicar ocorrências de *clusters* e mudanças na distribuição espacial do surto durante seu período de duração (Smith *et al.*, 2017). Em outra investigação de surto retrospectiva, o Kernel foi utilizado para compreender uma epidemia de Febre Amarela em Memphis, Estados Unidos, em 1878 (Kennedy *et al.*, 2015).

Embora largamente utilizada e com resultados profícuos em investigações e estudos de surtos e epidemias, a estimativa Kernel apresenta algumas limitações. Hazelton e Davies (2009) apontam que há dificuldade em distinguir nos resultados da estimativa Kernel se as áreas com alta densidade de casos são também áreas de risco de doença maior que o esperado. Essa dificuldade pode ser observada no presente estudo, quando analisado o resultado do cenário regular, no qual a função Kernel apresenta como resultado uma superfície de risco que se estende por toda a área de estudo o que poderia erroneamente ser interpretado como toda área tendo um risco elevado de transmissão da doença, quando de fato, o risco de ocorrência de casos é igual para toda a área, e não necessariamente maior do que o esperado. Essa limitação se deve ao fato da estimativa Kernel se limitar a estimar as densidades de casos na área de estudo, não havendo um teste de hipótese referente à distribuição e intensidade dessas estimativas na área de estudo (Bailey e Gatrell, 1995).

Contraopondo-se a essa limitação, está o fato de que surtos e epidemias de doenças infecciosas tem tendência a manifestarem-se como aglomerados no espaço (Werneck e Struchiner, 1997) e assim se destacam das demais áreas com número de casos esperados, como pode ser observado nos resultados dos nove cenários.

Outra limitação a ser considerada no uso da estimativa Kernel advém da dificuldade de se estabelecer qual a medida da banda de alisamento. Diversos estudos têm se proposto a indicar uma fórmula (Loader, 1999; Carlos *et al.*, 2010), porém ainda não há um consenso. Também é observada como uma limitação, a existência de possíveis e prováveis vieses de indicação da localização dos casos, principalmente quando utilizados endereços ou fontes de dados secundárias; este viés na localização pode alterar significativamente o resultado da estimativa Kernel (Fortmann-Roe *et al.*, 2012).

Outra técnica de simples aplicação e largo uso é o Índice do Vizinho Mais Próximo (Sutton, 2012). Os resultados indicaram que em todos cenários ela foi capaz de detectar aglomeração, com resultados do índice menores que 1. No estudo de um surto de leishmaniose em Madri, Espanha, o Índice de Vizinho Mais Próximo foi utilizado e obteve resultados com índices entre 0,5 e 0,6, semelhantes aos obtidos para alguns dos cenários criados para este estudo (Gómez-Rubio *et al.*, 2005). A técnica também foi utilizada em um estudo de surto de cólera, na Zâmbia, para detectar locais que houvessem *clusters* de pacientes de cólera, com resultados positivos de aglomeração e estatisticamente significativos (Sasaki *et al.*, 2008).

A técnica foi também utilizada para avaliar a organização espacial de *clusters* de diarreia em vilas na (Chaikaew *et al.*, 2009a). Os resultados obtidos variaram entre 0,32 e 0,52, confirmando a hipótese de ocorrência de *clusters* de diarreia nas vilas estudadas. Estes resultados se assemelham aos obtidos nesse estudo, corroborando a indicação do uso desta técnica para detecção de *clusters* de surtos de doenças.

Os resultados para as TAE globais para dados agregados, assim como no *NNI*, se assemelham aos encontrados em estudos de surtos e epidemias. Essas técnicas apresentam algumas limitações que devem ser consideradas ao analisar os resultados. Como utilizam taxas de incidência ou prevalência para detectar *clusters*, a capacidade de detecção destas técnicas é fortemente influenciada pela distribuição espacial da densidade da população na área de estudo (Jackson *et al.*, 2010). Outro fator que também contribui para alterar o poder estatístico destas técnicas é a heterocedasticidade, que quando presente pode enviesar o

resultado do teste e diminuir seu poder de detecção de *clusters* (Waldhör, 1996).

Nossos cenários de estudo tinham uma distribuição populacional baseada em um bairro da cidade do Rio de Janeiro, havendo assim setores censitários com maior ou menor população, como visto a seguir na figura 8.

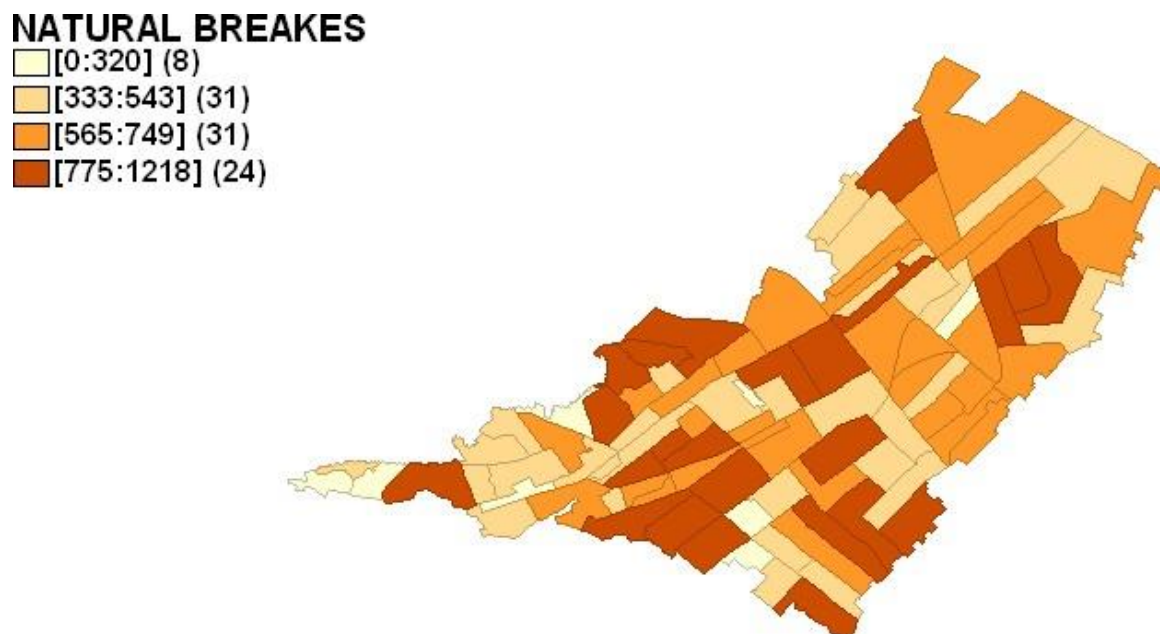


Figura 8 – Mapa da distribuição de população por setor censitário

As limitações referidas explicam em parte os resultados obtidos no presente estudo. Os resultados também podem ser explicados pelo modo de distribuição dos casos nos cenários. O objetivo ao distribuir os casos foi o de formar *clusters* espaciais e espaço-temporais semelhantes aos que ocorrem em doenças infectocontagiosas; nesses *clusters* os casos são próximos no espaço e tempo devido principalmente ao processo de contágio da doença, não tão influenciados por fatores ambientais e sociais que podem ser característicos de áreas delimitadas como setores censitários, bairros ou cidades.

Os resultados do *I* de Moran variaram entre 0,33 e 0,65. Esses resultados indicam que a técnica pode ser usada para detectar aglomeração em suspeita de ocorrência de surtos e epidemias. Seu uso é comum em estudos da epidemiologia de *clusters* de doenças (Moore e Carpenter, 1999), o que pode ser atribuído à disponibilidade de *softwares* de aplicação livre como GeoDa, ao uso de dados aglomerados que são mais facilmente obtidos, e também por

ser uma técnica amplamente difundida, inclusive com variações para mitigar limitações inerentes da técnica (Assunção e Reis, 1999; Jackson *et al.*, 2010).

Um dos usos é o de estudo de padrões espaciais de doenças infecciosas para confirmação de *clusters* espaciais. É o caso do estudo de leishmaniose visceral no Brasil em (Werneck *et al.*, 2002), do estudo de epidemias de dengue em Hanoi, Vietnã (Thanh Toan *et al.*, 2013), em um estudo do vírus selvagem de Chikungunya e o mosquito vetor no Sudeste do Senegal (Diallo *et al.*, 2012), do estudo dos surtos de influenza em uma província da Tailândia (Nakapan *et al.*, 2012), de um estudo de malária em uma área de controle prioritário em Jharkhand, Índia (Nakapan *et al.*, 2012), um estudo da distribuição espacial e espaço-temporal de *clusters* de febre hemorrágica com síndrome renal na província Liaoning, na China (Wu *et al.*, 2011), no estudo do surto de dengue ocorrido em Machala, Equador, em 2010 (Stewart-Ibarra *et al.*, 2014), e também no estudo de padrões espaciais da Febre do Vírus Rio Ross em Queensland, Austrália (Gatton *et al.*, 2004).

O *I* de Moran também tem sido utilizado para detectar ocorrência de aglomeração espacial em doenças e assim compreender melhor quais fatores de risco associados com suas ocorrências, seja em forma epidêmica ou não, como estudo da tuberculose em migrantes e residentes permanentes em Beijing, China (Jia *et al.*, 2008); no estudo de um surto de cólera em Luzaka, Zâmbia (Sasaki *et al.*, 2008); também no estudo de epidemias e surtos de cólera em Gana (Osei e Duker, 2008).

O *I* de Moran foi utilizado ainda em outros estudos epidemiológicos, como no estudo da influência de altas temperaturas e processo de urbanização no processo espacial de transmissão da dengue em Taiwan (Wu *et al.*, 2009); na definição de áreas prioritárias para planejamento público e aplicação de recursos na China na prevenção de febre hemorrágica com síndrome renal (Fang *et al.*, 2006); no estudo de fatores de risco socioeconômicos relacionados à ocorrência de disenteria bacilar na província de Guangxi na China (Tao Haiyan, 2016); no estudo da dengue no Nordeste de Queensland, Austrália entre 1993 e 2012, onde o *I* de Moran foi utilizado para estudar os padrões de distribuição espacial da doença (Naish *et al.*, 2014); e no estudo da doença de mão-pé-boca entre 2008 e 2012 na província de Shandong, China (Wang *et al.*, 2015).

Seu uso durante a investigação de surtos e epidemias, ainda é menos comum que para demais estudos epidemiológicos. Exemplos destes estudos são os de uma investigação de surto de Monkeypox na República Democrática do Congo em 2013 (Nolen *et al.*, 2016), a

investigação de um surto de cólera nas Ilhas Comoro, em Moçambique, entre 1998 e 1999 (Troeger *et al.*, 2016); estudo do surto de dengue no Paquistão em 2013 (Atique *et al.*, 2018), estudos de surtos de dengue numa metrópole de Taiwan entre 2003 e 2009 (Lin *et al.*, 2012), estudo do surto de sarampo entre 2009 e 2011 na África do Sul (Sartorius *et al.*, 2013). Também podemos citar o estudo do surto de gripe por H5N1 ocorrido na Tailândia entre 2004 e 2005 (Marquetoux *et al.*, 2012). No estudo da ocorrência do vírus H5N1 na Tailândia, o *I* de Moran demonstrou haver uma fixação espacial dos surtos, indicando um padrão espacial anteriormente ausente (Tiensin *et al.*, 2009).

O uso do *I* de Moran, embora tenha demonstrado ser útil no estudo de surtos e epidemias, tem limitações a serem consideradas. Como uma técnica global, calcula medidas de autocorrelação espacial somente para a área total de estudo (Patel e Waters, 2012). Também se deve considerar que a técnica não considera variações na população ou outros fatores que determinam a distribuição espacial das doenças (Assunção e Reis, 1999). Também é preciso considerar que o *I* de Moran é uma técnica que tem dependência da escala espacial que está sendo estudada, e assim, dependendo da escala, áreas com aglomeração podem ter uma detecção de aglomeração ausente ou menos intensa que a esperada (Chen, 2013), como ocorreu no presente estudo, principalmente nos cenários com menores clusters como o cenário 9, outra limitação que pode explicar os resultados obtidos é a tendência do *I* de Moran de subestimar a autocorrelação espacial real quando o número de locais na área de estudo é pequeno (Carrijo e Da Silva, 2017).

O *c* de Geary é uma técnica muito semelhante ao *I* de Moran, porém tem menor poder estatístico que essa e é menos frequentemente utilizado em epidemiologia. Entretanto recomenda-se o uso de ambas as técnicas no estudo de clusters, por serem técnicas complementares (Moore e Carpenter, 1999).

Nos resultados obtidos nesse estudo, o *c* de Geary demonstra ser capaz de detectar corretamente aglomerações nos nove cenários estudados, indicando sua adequação para o uso em estudos de epidemias e surtos. Seus resultados variaram de 0,37 a 0,81. Embora não indiquem um processo de aglomeração espacial intenso, correspondem aos resultados esperados mediante as limitações (discutidas anteriormente) inerentes a este tipo de técnica.

Embora tenha apresentado, em testes, menor sensibilidade de detecção de aglomeração espacial que o *I* de Moran (Cliff e Ord, 1981; Walter, 1992), o *c* de Geary é mais sensível à presença de aglomeração em pequenas vizinhanças e aglomerações mais focais e

localizadas (Machault *et al.*, 2011; Philips *et al.*, 2011), o que propicia o uso desta técnica em estudos e investigações de surtos epidemiológicos. Ainda que seja uma técnica desenvolvida à mesma época que o *I* de Moran e disponível em *softwares* para aplicação, seu uso em estudos de surtos e epidemias é menos comum. Seus resultados, no entanto, se aproximam dos encontrados na aplicação da técnica *I* de Moran aos nove cenários estudados no presente trabalho.

Os estudos de surtos e epidemias conduzidos que utilizam o *c* de Geary, o utilizam frequentemente junto ao *I* de Moran, pois há recomendação do uso conjunto destas, uma vez que são metodologias complementares na detecção da presença de aglomeração espacial (Moore e Carpenter, 1999).

Dentre as investigações que fizeram uso simultâneo do *c* de Geary e o *I* de Moran, pode-se citar diversos estudos: de surtos de diarreias ocorridos na Tailândia no período de 2001 a 2006 (Chaikaew *et al.*, 2009b); da ocorrência epidêmica da febre tifoide na Turquia no período de 1996 a 2006 (Toprak e Erdorgan, 2008); de mortalidade por doenças não transmissíveis no Canadá no período de 1996 e 1997 (Montain, 2001); da prevalência de HIV na região Leste da África em adultos jovens entre 2007 e 2011 (Chimoyi e Musenge, 2014); estudo de *cluster* de indivíduos diagnosticados com HIV no sudeste do Estados Unidos em 2011 (Gray *et al.*, 2016); de prevalência de febre e suspeita de malária em crianças na Etiópia em 2011 (Shamenna e Goshu); estudo de HIV/AIDS epidêmico na Nigéria no período de 2000 a 2006 (Eze, 2009); estudo de casos de brucelose em humanos na Turquia entre 1996 e 2006 (Demirel *et al.*, 2009); de áreas de risco de leishmaniose cutânea na Turquia (Demirel e Erdogan, 2009); estudo de fatores ambientais associados à paracoccidiodomicose no Sudeste do Brasil entre 1970 e 1999 (Simões *et al.*, 2004).

Nos estudos anteriores, os valores do *c* de Geary variaram de 0,4 a 0,7, demonstrando que embora o valor máximo que indica intensa aglomeração seja 1, no estudo de doenças epidêmicas e endêmicas não é possível detectar pela estatística de Geary uma aglomeração tão intensa, mesmo na ocorrência de surtos e epidemias, em que os casos estão vinculados no espaço.

Outros estudos na área da saúde não diretamente relacionados a epidemias e surtos de doenças infecciosas são: o estudo de mortalidade neonatal na África subsaariana em 2012 (Kayode *et al.*, 2017) e no estado do Rio de Janeiro, Brasil (Leal e Szwarcwald, 1997); a pesquisa de casos, vetores e reservatórios do vírus do Oeste do Nilo em cavalos no Nordeste

do Estados Unidos em 2000 (States *et al.*, 2001); presença da bactéria *Burkholderia pseudomallei*, causadora da doença melioidose, endêmica na Austrália (Kaestli *et al.*, 2009); estudo da qualidade da água pela pesquisa de coliformes fecais em uma área rural do Chile (Valenzuela *et al.*, 2009); estudo entre da incidência de câncer de fígado em imigrantes no Canadá entre 1998 e 2002 (Chen *et al.*, 2008); estudo buscando explicar a similaridade do IMC e peso corporal entre adolescentes e seus amigos na Austrália (De La Haye *et al.*, 2011); estudo da associação entre taxas de suicídio e índices socioeconômicos de privação (como emprego e renda) em diferentes níveis de agregação populacional no noroeste da Inglaterra (Rezaeian *et al.*, 2006); correlação entre privação socioeconômica e a razão de casos de câncer metastático e não metastático em condados do Texas (Philips *et al.*, 2011); estudo das taxas de incidência do cânceres do trato gastrointestinal na região do Mar Cáspio no Irã entre 2001 e 2005 (Mohebbi *et al.*, 2008); análise espaço-temporal dos casos de cirrose primária biliar em Creta, Grécia, no período de 1990 a 2010 (Koulentaki *et al.*, 2014).

O uso do c de Geary em estudos de surtos e epidemias mostrou boa capacidade de detectar *clusters* pequenos e localizados, a técnica é utilizada em *softwares* de análise espacial e reconhecida como ferramenta apropriada para estudos da área da saúde. A revisão dos trabalhos referidos indica que a estatística do c de Geary pode ser útil na investigação de surtos e ocorrências de caráter epidêmico ou em desfechos de saúde ou agravos não transmissíveis como obesidade e suicídio.

Embora o I de Moran e c de Geary sejam largamente utilizados entre as técnicas de análise espacial global, se limitam a indicar a presença de agregação de valores semelhantes de taxas no espaço, porém não informam se os valores são altos ou baixos. Em situações de estudo de doenças endêmicas que podem cursar com surtos e epidemias, é importante fazer uso de uma técnica global, quando o critério utilizado para determinação, de ocorrência ou não de surto ou epidemia, for a aglomeração espacial; para que se indique se há aglomeração espacial e também se essa é de valores altos (indicativo de surto ou epidemia) ou de valores baixos (indicativo de cenário endêmico). O G de Gettis-Ord é uma técnica semelhante ao I de Moran e o c de Geary, mas é capaz de indicar os valores (baixos ou altos) de uma possível aglomeração espacial (Getis e Ord, 1992).

Os resultados obtidos para o G de Gettis-Ord variaram entre 0,29 e 0,82 indicando uma aglomeração espacial de valores altos; ou seja, indicando ocorrência de *clusters* de incidência elevada, indicativos de surto ou epidemia. A justaposição de valores altos

próximos a mínimos fornece a alta covariância negativa necessária para a autocorrelação espacial negativa forte $Z(Z)$, mas é o efeito do produto de valores altos próximos a baixos que tem o efeito negativo em $Z(G)$. Se o padrão é o de valores altos dentro de d próximos de outros valores altos, então a soma dos produtos dos valores vizinhos é alta, resultando em altos valores positivos de $Z(G)$. Se valores baixos dentro de d de valores baixos dominam, então a soma do produto dos xs é baixa, resultando em valores negativos fortes de $Z(G)$. No caso de Moran, quando valores altos estão dentro de d de outros valores altos e valores baixos estão dentro de d de outros valores baixos, a covariância positiva é alta, resultando em valores altos de $Z(Z)$.

Qualquer teste de associação espacial deve usar os dois tipos de estatísticas. Soma de produtos e covariâncias são dois aspectos diferentes, mas ambos refletem a estrutura de dependência nos padrões espaciais. A estatística $Z(d)$ tem sua peculiar fragilidade em não ser capaz de discriminar entre padrões que possuem valores altos dominantes em d ou valores baixos dominantes. Ambas as estatísticas têm dificuldade em discernir um padrão aleatório quando há pouco desvio da média (Zhang e Zhang, 2007).

Se um estudo exigir que os valores $Z(d)$ ou $G(d)$ sejam rastreados ao longo do tempo, há vantagens em usar ambas as estatísticas para explorar os processos considerados responsáveis por mudanças na associação entre as regiões. Se os valores dos dados aumentarem ou diminuirão na mesma proporção, ou seja, se aumentarem ou diminuirão proporcionalmente ao tamanho já existente, o Z de Moran mudará enquanto $G(d)$ permanecer o mesmo. Por outro lado, se todos os valores x aumentarem ou diminuirão na mesma quantidade, $G(d)$ muda, mas $Z(d)$ permanece o mesmo (Zhang e Zhang, 2007).

As estatísticas G fornecem aos pesquisadores uma maneira direta de avaliar o grau de associação espacial em vários níveis de refinamento espacial em uma amostra inteira ou em relação a uma única observação. Quando usados em conjunto com o I de Moran ou alguma outra medida de autocorrelação espacial, eles nos permitem aprofundar nossa compreensão de séries espaciais. Uma das características úteis da estatística G , a de neutralizar a distribuição espacial dos pontos, permite o desenvolvimento de hipóteses em que o padrão de pontos não influenciará os resultados. Quando as estatísticas de G são contrastadas com o I de Moran, conclui-se que as duas estatísticas medem coisas diferentes, mas dado que ambas as estatísticas são avaliadas usando a teoria normal, um conjunto de variáveis normais padrão tiradas de testes usando cada tipo de estatística podem ser comparadas e avaliadas. O G depende das magnitudes absolutas relativas dos valores da

amostra. O índice I é positivo para qualquer A e B , enquanto os valores de G se aproximam de um máximo quando a relação entre A e B se torna grande (Zhang e Zhang, 2007).

O uso do G Getis-Ord tem se tornado mais comum, especialmente em estudos epidemiológicos (Getis e Ord, 1992; Zhang *et al.*, 2012a); a grande utilização da técnica reforça seu valor para uso em investigações de surtos e epidemias. Especificamente quanto à investigação de surto, pesquisadores utilizaram o G de Getis-Ord na investigação de um surto de gripe entre escolares em Hong Kong em 2008 (Lai e Kwong, 2010) e na investigação da epidemia do vírus *bluetongue* em gados e ovelhas 2006 na região noroeste da Europa (Report on Epidemiological analysis of the 2006 bluetongue virus serotype 8 epidemic in north-western Europe, 2007).

Ainda sobre a aplicação da técnica no estudo de surtos e epidemias pode-se citar o estudo da epidemia de dengue e seus períodos inter-epidêmicos na cidade de Giradort, Colômbia, no período de 2012 e 2015, em que os autores utilizaram também a estatística de Kulldorff (Fuentes-Vallejo, 2017). Tendo como objeto de investigação um surto de dengue hemorrágica na Ilha de Trinidad, no período de 1998 a 2007, os pesquisadores analisaram os padrões espaciais e espaço-temporais da doença e sua forma grave utilizando as técnicas I de Moran global e local (*Anselin Local Moran's I*), Getis-Ord e o Teste de Knox (Hosein *et al.*, 2013). Na Coreia, pesquisadores investigaram os padrões espaciais dos surtos de gripe aviária altamente patogênica entre 2014 e 2015 (Nbr *et al.*, 2017). Foi realizado um estudo dos fatores de risco durante a epidemia de influenza aviária H7N1 em frangos na Itália, em 1999-2000, tendo sido utilizado o G de Getis-Ord (Busani *et al.*, 2009).

A técnica também foi utilizada para outros estudos epidemiológicos como detectar áreas de maior risco de infecção pelo vírus da hepatite E em uma província na China (Liu *et al.*, 2016); modelagem da disseminação espacial de epizootias através de rodovias (Rivas *et al.*, 2012); identificação de padrões espaciais de risco para infecção pelo vírus da dengue em residentes da cidade de Puerto Maldonado, Peru (Salmón-Mulanovich *et al.*, 2018); associação espacial da pobreza e o vírus do HIV na cidade de Kermanshah, no Irã, no período de 1996 a 2011 (Reshadat *et al.*, 2016); distribuição espaço-temporal da recusa de vacinação na Califórnia no período de 2000 a 2013 (Delamater *et al.*, 2018); mapeamento do risco de ocorrência de leishmaniose cutânea em uma província central do Irã, no período de 2009 a 2013 (Abedi-Astaneh *et al.*, 2016); análise geográfica das relações entre os pesos materno e infantil quanto a desnutrição, sobrepeso e obesidade no Quênia (Pawloski *et al.*, 2012);

padrão espacial de casos de infecção por *Salmonella enterica* sorotipo *Enteritidis* em Toronto, Canadá de 2007 a 2009 (Varga *et al.*, 2015); padrões espaciais de mortalidade cardíaca em um condado do Arizona, Estados Unidos no período de 2009 a 2011 (Stanforth, 2016); na cidade de Shenzhen, China, um estudo verificou qual a variação espacial da admissão hospitalar por doença hipertensiva em 2011 (Wang *et al.*, 2014).

Outros estudos de saúde utilizam a técnica, como na análise espacial da distribuição das instituições ocidentais de saúde em Beijing, China, de 1912 a 1937 (Zhang *et al.*, 2012b); avaliação da escala espacial de classificação de prevalência de esclerose múltipla em nível mundial (Wade, 2014); e o estudo da distribuição espacial da contaminação de fontes e água particulares por nitratos e coliformes fecais no estado do Oregon, Estados Unidos, de 1989 a 2008 (Hoppe *et al.*, 2011).

Ao verificarmos os estudos citados acima, verifica-se que os valores do G de Getis-Ord, quando se refere a surtos e epidemias, consistentemente indica haver aglomeração espacial. Esses resultados corroboram os obtidos na revisão feita, demonstrando assim que a técnica do G de Getis-Ord Global mostra ser importante no estudo de surtos e epidemias.

As técnicas globais auxiliam na elaboração e confirmação da hipótese de ocorrência de um surto ou epidemia e informam se os casos estão aglomerados no espaço. Entretanto, elas não informam onde estão localizados no espaço os *clusters* encontrados (Anselin, 1995), ou seja, não indicam em que área do espaço há um surto ou epidemia ocorrendo, e se há somente um ou há mais de um *cluster*.

Para obter tal informação, técnicas de análise espacial local são recomendadas. Neste estudo, utilizou-se a técnica do Moran Local (LISA) para avaliar os nove cenários de surtos e epidemias criados. O Moran Local é uma técnica largamente utilizada em estudos de surtos e epidemias. Por ser uma técnica local para dados de área, ela informa em quais áreas há uma aglomeração de valores altos ou baixos (*hotspots* e *coldspots*). Nos resultados obtidos para os nove cenários, a técnica conseguiu detectar corretamente as áreas correspondentes à localização dos *clusters*, embora nos cenários 2 e 6 a delimitação das áreas não tenha sido tão precisa quanto a dos demais cenários. Essa imprecisão pode ser atribuída ao fato desses *clusters* serem pequenos e fronteiros com outras áreas com baixa incidência.

Em estudos de surtos e epidemia, o Moran Local foi efetivamente usado para confirmar o local de ocorrência dos surtos e epidemias e compreender o papel da localização no curso seguido pela doença. Essa aplicação é semelhante à utilizada neste trabalho, com a

utilização da localização dos *clusters* como indicativo de locais de ocorrência de um surto ou epidemia. Entre os estudos citam-se: investigação de surto de doença dos Legionários em Christchurch, Nova Zelândia, em 2005 (White *et al.*, 2013), estudo do surto de cólera na Ilha Grande Comore, em Comores entre 1998 e 1999 (Troeger *et al.*, 2016), estudo da epidemia de Ebola no oeste da África em 2014 (Suchar *et al.*, 2018), estudo do surto de doença do oeste-do-Nilo nos Estados Unidos em 2012 (Degroote *et al.*, 2008); estudo de surtos de dengue na Cidade de Kaohsiung, Taiwan, de 2003 a 2009 (Lin *et al.*, 2012), também no Taiwan, estudo da epidemia de leptospirose e melioidose em 2009 (Su *et al.*, 2011); investigação do surto de febre do oeste-do-Nilo, no Texas, Estados Unidos em 2002 (Ruiz *et al.*, 2004), estudo do surto de dengue em Guayaquil, Equador em 2012 (Lippi *et al.*, 2018), estudo do surto de leishmaniose em Madri, Espanha em 2013 (García-Fulgueiras *et al.*, 2003).

Em outros estudos de epidemiologia o Moran Local foi utilizado para estudo de fatores de risco associados ao espaço ou fatores ambientais que determinem a distribuição espacial dos casos: estudo de parâmetros meteorológicos que determinam a incidência de casos de doenças semelhantes à gripe entre 2005 a 2012 na província de Phitsanulok, Tailândia (Nimbalkar e Tripathi, 2016); também na Tailândia, foi realizado um estudo de fatores de risco ecológicos para surtos de influenza H5N1 (Tiensin *et al.*, 2009). Na China, na província de Jiangsu dois estudos – da sífilis no período de 2005 a 2009 (Cheng *et al.*, 2012) e o estudo da febre tifoide entre 2003 e 2009 (Cheng *et al.*, 2013), além de um estudo de fatores de risco ambientais e distribuição espacial de formas severas de doença mão-pé-boca na Ilha Hainan entre 2009 e 2013 (Chen *et al.*, 2017). Ainda foi realizado um estudo de fatores de risco ambientais na distribuição espacial da febre tifoide nas Ilhas Fiji em 2013 (De Alwis *et al.*, 2018) e de fatores de risco associados a infecção humana no surto da febre do oeste-do-Nilo em 2006, na Califórnia, Estados Unidos (Nielsen *et al.*, 2008).

A técnica foi utilizada também para definir onde estava o *cluster* de doenças epidêmicas e as áreas de maior risco para doença. Nessa linha, pode-se citar: o estudo das hospitalizações por pneumonia e influenza em Ontario, Canadá entre 1992 e 2001 (Crighton *et al.*, 2008), estudo da encefalite Japonesa na China Continental entre 1963 e 1975 (Li *et al.*, 2014), estudo da febre do oeste-do-Nilo nos Estados Unidos, entre 2002 e 2008 (Sugumaran *et al.*, 2009), estudo da incidência de Tuberculose em Portugal de 2000 a 2004 (Nunes, 2007), estudo da criptosporidiose humana na Irlanda, de 2004 a 2007 (Callaghan *et al.*, 2009).

As técnicas espaciais locais auxiliam no entendimento das áreas de ocorrência de surtos e epidemias e a localização de fatores relacionados às mesmas. No entanto, são incapazes de indicar se há uma relação dos locais de ocorrência dos casos com um ponto específico no espaço. Essa informação é de grande valia no estudo de surtos e epidemias que podem estar relacionados a fontes putativas.

Assim, as técnicas espaciais focais são capazes de informar ao pesquisador se há uma relação espacial de aumento de risco quando houver menor distância de um ponto específico no espaço. No presente estudo, foram estudadas duas técnicas espaciais focais, o Score de Lawson-Waller e o Teste de Bithell.

As técnicas foram aplicadas nos cenários hipotéticos, utilizando como foco suspeito áreas com maior taxa de incidência e que estavam na parte central dos *clusters*. Os resultados indicaram para ambas as técnicas uma aglomeração dos casos ao redor dessas áreas.

Essas técnicas foram originalmente propostas para estudo de *clusters* de câncer relacionados a fontes putativas, relacionadas a risco ambiental (Bithell, 1995). Hoje continuam sendo utilizadas para esse fim (Tango, 2002; Williams e Ogston, 2002; Puett *et al.*, 2010), mas podem também ser utilizadas em estudos de surtos e epidemias, como pode ser observado em um estudo da epidemia de gripe por influenza H5N1 na Nigéria, entre 2006 e 2007 que utilizou o Teste de Bithell (Ekong *et al.*, 2018).

Os estudos epidemiológicos apresentados a seguir, embora não falem sobre epidemias e surtos, demonstram que essas técnicas têm potencialidade de uso para investigações epidemiológicas.

O score de Lawson-Waller foi utilizado em estudos de fontes de risco ambiental para linfomas não-Hodgkin associados a locais com liberação de benzeno na Geórgia, Estados Unidos, de 1988 a 1998 (Bulka *et al.*, 2013); da ocorrência de crises de asma em crianças relacionadas à poluição industrial, em Detroit, Estados Unidos, de 1993 a 1998 (Meliker *et al.*, 2001), semelhantemente, um estudo da relação de doenças respiratórias e poluição em uma área industrial da municipalidade de Maptaphut, Tailândia, de 1990 a 1996 (Jadsri *et al.*, 2006).

Em estudos semelhantes, o teste de Bithell foi utilizado para estudar a relação entre a frequência de doenças e a proximidade de instalações nucleares como no estudo de casos de leucemia infantil e usinas nucleares na França, entre 1991 e 2000 (Evrard *et al.*, 2006), no estudo da relação entre instalações nucleares e casos de câncer de tireoide na Bélgica

entre 2000 e 2014 e entre 2004 e 2008 (Bollaerts *et al.*, 2015); Bollaerts *et al.* estudaram também na Bélgica as relações entre casos de leucemia infantil e instalações nucleares entre 2002 e 2008 (Bollaerts *et al.*, 2018) e entre casos de leucemia infantil. A relação entre possível ocorrência de *clusters* espaciais de linfoma não-Hodgkin e instalações nucleares na Escócia, foi estudada entre 1968 e 1993 usando a técnica (Sharp *et al.*, 1996), semelhantemente, foi feito um estudo entre exposição à radiação natural e leucemia aguda infantil na França, de 1990 a 2009 que utilizou o teste de Bithell (Demoury *et al.*, 2017).

Ambas as técnicas, Score de Lawson-Waller e Teste de Bithell, foram utilizadas em um estudo sobre a relação entre asma e poluição, na cidade de Buffalo, Estados Unidos (Oyana e Lwebuga-Mukasa, 2004) e no estudo entre a relação entre câncer de mama e pulmão e a contaminação de dois rios no Michigan, Estados Unidos entre 1989 e 2012 (Guajardo e Oyana, 2009).

Considerando-se a natureza infectocontagiosa de grande parte das doenças que cursam como surtos e epidemias, é importante saber se há uma aglomeração simultânea no espaço e tempo por meios de estudos e investigações (Werneck e Struchiner, 1997; Jacquez, 2000). Duas técnicas de análise espaço temporal são frequentemente utilizadas: o teste de Knox e o teste de Mantel (Jacquez, 1996).

Ao observar-se os resultados obtidos para o teste de Knox, verificamos uma correta indicação de aglomeração espaço-temporal para todos cenários. Nos cenários característicos de surtos, dos blocos A e B, o teste informa serem os que têm maior intensidade de aglomeração espaço-temporal, como esperado. A capacidade de indicar a ocorrência de surtos e epidemias, com características de aglomeração espaço-temporal é corroborada pelos estudos de surtos e epidemias que utilizaram a técnica.

O teste de Knox foi utilizado em um estudo de surto de dengue em 2001, na municipalidade de Iracoubo, Guiana Francesa (Tran *et al.*, 2004), no estudo de uma epidemia de dengue na cidade de Jequié, Bahia, em 2008 (Morato *et al.*, 2015), assim como no estudo de surtos de dengue em Trinidad, entre 1998 e 2004 (Sharma *et al.*, 2014).

Aldstadt *et al.*, (Aldstadt *et al.*, 2012) também estudando a dengue, utilizaram o teste de Knox na análise dos padrões espaço-temporais da transmissão da doença na Tailândia durante um período epidêmico, e Haiyan (2016), na modelagem do surto de dengue em Guangzhou, China, em 2014.

A técnica foi utilizada para estudos de doenças não-transmissíveis, como no estudo

da hipótese de etiologia infecciosa de tumores cerebrais na infância no noroeste da Inglaterra de 1954 a 1998 (Mcnally *et al.*, 2002), no estudo da aglomeração de casos de leucemia infantil na cidade de Karachi, Paquistão, entre 1995 e 2002 (Akhtar *et al.*, 2005), no estudo da relação entre fatores socioeconômicos e as admissões psiquiátricas em um hospital de Zurique, Suíça, entre 2007 e 2012 (Meyer *et al.*, 2016), e no estudo da hipótese de doença viral como etiologia da Síndrome da Morte Súbita do Lactente (Murphy e Campbell, 1987).

Uma limitação que deve ser considerada na aplicação do teste de Knox a estudos de surtos e epidemias, notadamente em investigações de surtos epidêmicos, é a necessidade de se estabelecer quais as distâncias no espaço e no tempo a serem consideradas na análise (Knox e Bartlett, 1964). Em situações de desconhecimento desses parâmetros, podem ser feitas múltiplas aplicações que podem acarretar em aumento de erro tipo I; a alternativa para evita-lo é o uso de correções como a de Bonferroni ou o uso de versões do teste modificadas para múltipla testagem (Kulldorff e Hjalmars, 1999).

O teste de Mantel foi proposto como um teste para auxiliar no entendimento epidemiológico de doenças como a leucemia, para definir hipóteses de etiologia e aglomeração espaço-temporal dos casos (Mantel, 1967). Recentemente o teste vem sendo muito empregado em estudos de distância e divergência genética em populações, em estudos filogenéticos e de epidemiologia molecular (Diniz-Filho *et al.*, 2013; Legendre *et al.*, 2015).

Nos cenários que foram estudados nessa tese, os resultados para o teste de Mantel foram de que há aglomeração espaço-temporal em todos cenários, com exceção do cenário 8 que indica não haver proximidade espacial e temporal. Estes resultados podem ser explicados pela aglomeração no cenário 8 não necessariamente ser linear, como o apresentado no estudo de um surto de influenza suína H3N2 (Pasma, 2008), que o teste de Mantel também não detectou haver aglomeração espaço-temporal, mas o teste de Knox sim. Semelhantemente, em um estudo de casos de síndrome pulmonar por hantavírus na província de Buenos Aires, o teste de Mantel teve uma detecção de aglomeração espaço-temporal marginal, enquanto o teste de Knox indicou que a aglomeração (Busch *et al.*, 2004).

Outros estudos que utilizaram o teste de Mantel e o teste Knox, foram: o de casos de diabetes tipo 1 em Santiago, Chile, em que os pesquisadores não detectaram aglomeração espaço-temporal com ambas as técnicas (Torres-Aviles *et al.*, 2010); e no estudo de internações psiquiátricas em Zurique, Suíça entre 2007 e 2012, em que ambos os testes não indicaram haver aglomeração espaço-temporal (Meyer *et al.*, 2016).

8 CONCLUSÃO

Em uma análise teórica e empírica, as técnicas estudadas demonstraram capacidade de responder a perguntas sobre ocorrências de surtos e epidemias. Portanto, o uso de técnicas de análise espacial nesses estudos epidemiológicos é viável, desde que consideradas as relações teóricas entre as metodologias. As técnicas têm pressupostos que nem sempre são completamente atendidos pelos estudos epidemiológicos, que devem ser considerados antes de sua aplicação e na análise de resultados.

Uma das limitações do presente estudo foi a análise teórica baseada nos potenciais alcances das técnicas, sem considerar fatores como sensibilidade e pressupostos estatísticos. Embora o conhecimento dos pressupostos teóricos e os objetivos conceituais devam sempre ser considerados, outros fatores também afetam a responsividade das TAE. Ademais, avaliações conceituais estão permeadas por subjetividades relacionadas à definição de critérios de avaliação e à aplicação dos mesmos.

Outra limitação verifica-se no estudo empírico. Tentou-se, com os cenários hipotéticos buscar representações da realidade de surtos e epidemias; sabe-se, entretanto, de são aproximações que permitiram instrumentalizar a avaliação proposta. Nos cenários de surtos e epidemias *in loco* seria difícil obter todos os dados necessários para uma análise adequada nem sempre estão disponíveis. Assim, embora, sejam modelos representativos de surtos e epidemias vivenciados na epidemiologia de campo, os resultados da aplicação das técnicas podem ser diferentes dos esperados ao olhar-se o experimento empírico aqui realizado.

Também é uma limitação do presente estudo a realidade de que as técnicas estudadas não representam o amplo espectro de TAE que podem ser e são utilizadas em estudos epidemiológicos. Outros tipos de técnicas, como as técnicas espaço-temporais locais, podem apresentar resultados distintos dos obtidos neste estudo, e devem ser consideradas em possíveis estudos na epidemiologia de campo.

Embora consciente de suas limitações, este trabalho procurou demonstrar que uma cautelosa escolha de TAE em estudos epidemiológicos pode colaborar para a elaboração e a corroboração de hipóteses, além de fornecer mais ferramentas para aprimorar a descrição da diversidade dos fenômenos de saúde.

Assim, o objetivo desse estudo pode ser endossado, quando se verificou que as TAE são responsivas às perguntas desse tipo de investigação e, portanto, se mostram capazes de

indicar a ocorrência, o local e outras características epidemiológicas quando aplicadas a cenários hipotéticos. Um dado que assevera essas conclusões é que as técnicas com melhor responsividade teórica e empírica foram as espaciais locais e as espaço-temporais globais.

Os resultados do estudo teórico-metodológico, demonstram que embora as diversas técnicas possam ser utilizadas nos estudos de campo, sua escolha deve considerar quais perguntas estão sendo feitas e qual o contexto epidemiológico do surto ou epidemia estudado. Nesse contexto, onde a principal pergunta é a de “está ocorrendo um surto epidêmico?”, a questão equivalente “está ocorrendo uma aglomeração espaço-temporal dos casos?” deve ser a referência principal. Para esse questionamento as TAE espaço-temporais demonstram ser as mais responsivas e, portanto, adequadas para escolha do pesquisador de campo.

Os resultados do estudo empírico corroboram esta conclusão, ao demonstrarem que a principal colaboração das técnicas é a indicação da ocorrência ou não de aglomeração espacial ou espaço-temporal indicativas de um processo epidêmico. Porém os resultados empíricos também indicam o valor de TAE locais, para dar conhecimento aos pesquisadores sobre o local onde efetivamente o processo epidêmico está em curso. Este conhecimento é de grande valia, pois permite um estudo mais detalhado das circunstâncias que levaram a ocorrência do surto/epidemia e quais ações podem ser tomadas para controle e supressão do mesmo.

É evidente que outros estudos teórico-metodológicos devem ser feitos, a fim de expandir a compreensão da relação entre os dois campos teóricos tão distintos: a análise espacial de dados e a epidemiologia. Porém conclui-se que o presente estudo alcançou êxito ao auxiliar no estabelecimento desse conhecimento transdisciplinar, característico da ciência contemporânea. Faz-se necessário ressaltar ainda a importância de serem feitos novos estudos empíricos, com essas mesmas técnicas, utilizando os dados de investigações epidemiológicas em futuros trabalhos.

9 REFERÊNCIAS

1. ABEDI-ASTANEH, F. et al. Risk Mapping and Situational Analysis of Cutaneous Leishmaniasis in an Endemic Area of Central Iran: A GIS-Based Survey. **PLoS One**, v. 11, n. 8, p. e0161317, 2016. ISSN 1932-6203. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27574805> >.
2. AKHTAR, S. et al. Space-time clustering of childhood leukaemia cases in Karachi, Pakistan. **Journal of epidemiology and community health**, v. 59, n. 3, p. 221-222, 2005. ISSN 0143-005X/1470-2738. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15709082> > .Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC1733019/> >.
3. ALDSTADT, J. et al. Space-time analysis of hospitalised dengue patients in rural Thailand reveals important temporal intervals in the pattern of dengue virus transmission. **Trop Med Int Health**, v. 17, n. 9, p. 1076-85, Sep 2012. ISSN 1360-2276.
4. ANSELIN, L. Local Indicators of Spatial Association—LISA. **Geographical Analysis**, v. 27, n. 2, p. 93-115, 1995. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-4632.1995.tb00338.x> >.
5. _____. How (Not) to Lie with Spatial Statistics. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 30, n. 2, Supplement, p. S3-S6, 2006. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749379705003673> >.
6. ANSELIN, L.; SYABRI, I.; KHO, Y. GeoDa : An Introduction to Spatial Data Analysis. **Geographical Analysis**, v. 38, n. 1, p. 5-22, 2006. Disponível em: <
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.0016-7363.2005.00671.x> >.
7. ASSUNÇÃO, R. M.; REIS, E. A. A new proposal to adjust Moran's I for population density. **Statistics in Medicine**, v. 18, n. 16, p. 2147-2162, 1999. ISSN 1097-0258. Disponível em: < [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19990830\)18:16<2147::AID-SIM179>3.0.CO](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0258(19990830)18:16<2147::AID-SIM179>3.0.CO) >.Disponível em: <
[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19990830\)18:16<2147::AID-SIM179>3.0.CO](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0258(19990830)18:16<2147::AID-SIM179>3.0.CO) >.
8. ATIQUE, S. et al. Investigating spatio-temporal distribution and diffusion patterns of the dengue outbreak in Swat, Pakistan. **J Infect Public Health**, v. 11, n. 4, p. 550-557, 2018 Jul - Aug 2018. ISSN 1876-035X. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29287804> >.

9. AUCHINCLOSS, A. H. et al. A Review of Spatial Methods in Epidemiology, 2000-2010. **Annual Review of Public Health**, v. 33, n. 1, p. 107-122, Disponível em: <
<http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-publhealth-031811-124655>>.

10. _____. A review of spatial methods in epidemiology, 2000-2010. **Annu Rev Public Health**, v. 33, p. 107-22, Apr 2012. ISSN 1545-2093. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22429160>>.

11. BAILEY, T. C. Spatial statistical methods in health. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 17, p. 1083-1098, 2001. ISSN 0102-311X. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2001000500011&nrm=iso>.

12. BAILEY, T. C.; GATRELL, A. C. **Interactive spatial data analysis**. Longman Scientific & Technical, 1995. ISBN 9780582244931. Disponível em: <
<http://books.google.com.br/books?id=WwbvAAAAMAAJ>>.

13. BEALE, L. et al. Methodologic issues and approaches to spatial epidemiology. **Environ Health Perspect**, v. 116, n. 8, p. 1105-10, Aug 2008. ISSN 0091-6765 (Print) 0091-6765 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18709139>.

14. BHOPAL, R. S.; DIGGLE, P.; ROWLINGSON, B. Pinpointing clusters of apparently sporadic cases of Legionnaires' disease. **BMJ**, v. 304, n. 6833, p. 1022-7, Apr 1992. ISSN 0959-8138. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1586784>>.

15. BITHELL, J. F. An application of density estimation to geographical epidemiology. **Stat Med**, v. 9, n. 6, p. 691-701, Jun 1990. ISSN 0277-6715. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2218172>>.

16. BITHELL, J. F. The choice of test for detecting raised disease risk near a point source. **Statistics in Medicine**, v. 14, n. 21-22, p. 2309-2322, 1995. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1002/sim.4780142104>>.

17. BLACKITH, R. E. Nearest-Neighbour Distance Measurements for the Estimation of Animal Populations. **Ecology**, v. 39, n. 1, p. 147-150, 1958. Disponível em: <
<https://esajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2307/1929978>>.

18. BOLLAERTS, K. et al. Childhood leukaemia near nuclear sites in Belgium, 2002-2008. **Eur J Cancer Prev**, v. 27, n. 2, p. 184-191, Mar 2018. ISSN 0959-8278.

19. _____. Thyroid cancer incidence around the Belgian nuclear sites: surrogate exposure modelling. **Cancer Epidemiol**, v. 39, n. 1, p. 48-54, Feb 2015. ISSN 1877-7821.
20. BRACHMAN, P. S.; THACKER, S. B.; (CDC), C. F. D. C. A. P. Evolution of epidemic investigations and field epidemiology during the MMWR era at CDC--1961-2011. **MMWR Suppl**, v. 60, n. 4, p. 22-6, Oct 2011. ISSN 2380-8942. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21976163> >.
21. BRODY, H. et al. Map-making and myth-making in Broad Street: the London cholera epidemic, 1854. **The Lancet**, v. 356, n. 9223, p. 64-68, ISSN 0140-6736. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02442-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02442-9) >. Acesso em: 2016/10/20.
22. BROWNSTEIN, J. S.; FREIFELD, C. C. HealthMap: the development of automated real-time internet surveillance for epidemic intelligence. **Euro Surveill**, v. 12, n. 11, p. E071129.5, Nov 2007. ISSN 1560-7917. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18053570> >.
23. BULKA, C. et al. Residence proximity to benzene release sites is associated with increased incidence of non-Hodgkin lymphoma. **Cancer**, v. 119, n. 18, p. 3309-17, Sep 15 2013. ISSN 0008-543x.
24. BUSANI, L. et al. Risk factors for highly pathogenic H7N1 avian influenza virus infection in poultry during the 1999–2000 epidemic in Italy. **The Veterinary Journal**, v. 181, n. 2, p. 171-177, 2009/08/01/ 2009. ISSN 1090-0233. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023308000610> >.
25. BUSCH, M. et al. Spatial and temporal analysis of the distribution of hantavirus pulmonary syndrome in Buenos Aires Province, and its relation to rodent distribution, agricultural and demographic variables. **Trop Med Int Health**, v. 9, n. 4, p. 508-19, Apr 2004. ISSN 1360-2276 (Print)
26. 1360-2276.
27. CALLAGHAN, M. et al. Temporal and spatial distribution of human cryptosporidiosis in the west of Ireland 2004-2007. **Int J Health Geogr**, v. 8, p. 64, Nov 24 2009. ISSN 1476-072x.
28. CARLOS, H. A. et al. Density estimation and adaptive bandwidths: a primer for public health practitioners. **Int J Health Geogr**, v. 9, p. 39, Jul 2010. ISSN 1476-072X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20653969> >.

29. CARPENTER, T. E. The spatial epidemiologic (r)evolution: A look back in time and forward to the future. **Spatial and Spatio-temporal Epidemiology**, v. 2, n. 3, p. 119-124, Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877584511000256>>.
30. _____. The spatial epidemiologic (r)evolution: a look back in time and forward to the future. **Spat Spatiotemporal Epidemiol**, v. 2, n. 3, p. 119-24, Sep 2011. ISSN 1877-5853. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748171>>.
31. CARRIJO, T. B.; DA SILVA, A. R. Modified Moran's I for Small Samples. **Geographical Analysis**, v. 49, n. 4, p. 451-467, 2017. Disponível em: <
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/gean.12130>>.
32. CDC, C. F. D. C. Guidelines for investigating clusters of health events. **MMWR Recomm Rep**, v. 39, n. RR-11, p. 1-23, Jul 27 1990. ISSN 1057-5987 (Print) 1057-5987 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2117247>.
33. _____. **Principles of Epidemiology in Public Health. An Introduction to Applied Epidemiology and Biostatistics**. Atlanta, GA 30333: U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Office of Workforce and Career Development: 6-71 p. 2012.
34. CHAIKAEW, N.; TRIPATHI, N.; SOURIS, M. Exploring spatial patterns and hotspots of diarrhea in Chiang Mai, Thailand. **International Journal of Health Geographics**, v. 8, n. 1, p. 36, 2009a. ISSN 1476-072X. Disponível em: <
<http://www.ij-healthgeographics.com/content/8/1/36>>.
35. CHAIKAEW, N.; TRIPATHI, N. K.; SOURIS, M. Exploring spatial patterns and hotspots of diarrhea in Chiang Mai, Thailand. **International Journal of Health Geographics**, v. 8, n. 1, p. 36, June 24 2009b. ISSN 1476-072X. Disponível em: <
<https://doi.org/10.1186/1476-072X-8-36>>.
36. CHEN, S. M. et al. Spatial Clustering of Severe Hand-Foot-Mouth Disease Cases on Hainan Island, China. **Jpn J Infect Dis**, v. 70, n. 6, p. 604-608, Nov 22 2017. ISSN 1344-6304.
37. CHEN, Y. New approaches for calculating Moran's index of spatial autocorrelation. **PLoS One**, v. 8, n. 7, p. e68336, 2013. ISSN 1932-6203. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23874592>>.

38. CHEN, Y.; YI, Q.; MAO, Y. Cluster of liver cancer and immigration: a geographic analysis of incidence data for Ontario 1998-2002. **Int J Health Geogr**, v. 7, p. 28, Jun 2008. ISSN 1476-072X. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18518988> >.
39. CHENG, Y.J. et al. Geographical information systems-based spatial analysis and implications for syphilis interventions in Jiangsu province, People's Republic of China. **Geospat Health**, v. 7, n. 1, p. 63-72, Nov 2012. ISSN 1827-1987.
40. _____. Spatial analyses of typhoid fever in Jiangsu province, People's Republic of China. **Geospat Health**, v. 7, n. 2, p. 279-88, May 2013. ISSN 1827-1987.
41. CHIMOYI, L. A.; MUSENGE, E. Spatial analysis of factors associated with HIV infection among young people in Uganda, 2011. **BMC Public Health**, v. 14, n. 1, p. 555, June 05 2014. ISSN 1471-2458. Disponível em: < <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-555> >.
42. CLIFF, A. D.; ORD, J. **Spatial processes: Models and applications**. London: Pion Limited, 1981.
43. CREECH, J. L., JR.; JOHNSON, M. N. Angiosarcoma of Liver in the Manufacture of Polyvinyl Chloride. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 16, n. 3, p. 150-152, 1974. ISSN 1076-2752. Disponível em: <
http://journals.lww.com/joem/Fulltext/1974/03000/Angiosarcoma_of_Liver_in_the_Manufacture_of.5.aspx >.
44. CRIGHTON, E. J. et al. Spatio-temporal analysis of pneumonia and influenza hospitalizations in Ontario, Canada. **Geospat Health**, v. 2, n. 2, p. 191-202, May 2008. ISSN 1827-1987.
45. DE ALWIS, R. et al. Role of Environmental Factors in Shaping Spatial Distribution of Salmonella enterica Serovar Typhi, Fiji. **Emerg Infect Dis**, v. 24, n. 2, p. 284-293, Feb 2018. ISSN 1080-6040.
46. DE LA HAYE, K. et al. Homophily and contagion as explanations for weight similarities among adolescent friends. **J Adolesc Health**, v. 49, n. 4, p. 421-7, Oct 2011. ISSN 1879-1972. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21939874> >.
47. DE MOURA, L. et al. Waterborne toxoplasmosis, Brazil, from field to gene. **Emerging infectious diseases**, v. 12, n. 2, p. 326, 2006.

48. DEGROOTE, J. P. et al. Landscape, demographic, entomological, and climatic associations with human disease incidence of West Nile virus in the state of Iowa, USA. **International journal of health geographics**, v. 7, p. 19-19, 2008. ISSN 1476-072X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18452604> >. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC2396613/> >.
49. DELAMATER, P. L.; LESLIE, T. F.; YANG, Y. T. Examining the spatiotemporal evolution of vaccine refusal: nonmedical exemptions from vaccination in California, 2000-2013. **BMC Public Health**, v. 18, n. 1, p. 458, Apr 2018. ISSN 1471-2458. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29688861> >.
50. DEMIREL, R.; ERDOGAN, S. Determination of high risk regions of cutaneous leishmaniasis in Turkey using spatial analysis. **Turkiye Parazit Derg**, v. 33, n. 1, p. 8-14, 2009.
51. DEMOURY, C. et al. Residential Exposure to Natural Background Radiation and Risk of Childhood Acute Leukemia in France, 1990-2009. **Environ Health Perspect**, v. 125, n. 4, p. 714-720, Apr 2017. ISSN 0091-6765.
52. DEMİREL, R.; ERDOĞAN, S.; SÖZEN, M. A. Determination of high risk regions of human brucellosis in Turkey using exploratory spatial analysis. **Türkiye Klinikleri tıp Bilimleri Dergisi**, v. 29, n. 1, p. 25-35, 2009. ISSN 1300-0292.
53. DIALLO, D. et al. Landscape Ecology of Sylvatic Chikungunya Virus and Mosquito Vectors in Southeastern Senegal. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 6, p. e1649, 2012. Disponível em: < <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001649> >.
54. DINIZ-FILHO, J. A. et al. Mantel test in population genetics. **Genet Mol Biol**, v. 36, n. 4, p. 475-85, Dec 2013. ISSN 1415-4757 (Print) 1415-4757.
55. DWORKIN, M. S. **Outbreak investigations around the world**. Jones & Bartlett Publishers, 2010. ISBN 1449617638.
56. EKONG, P. S. et al. Spatial clustering of pathology submissions during the initial introduction and spread of avian influenza H5N1 in poultry in Nigeria in 2006-2007. **Vet Ital**, v. 54, n. 1, p. 13-20, Mar 31 2018. ISSN 0505-401x.
57. ENG, S. B. et al. Computer-generated dot maps as an epidemiologic tool: investigating an outbreak of toxoplasmosis. **Emerging infectious diseases**, v. 5, n. 6, p. 815, 1999.

58. EVRARD, A. S. et al. Childhood leukaemia incidence around French nuclear installations using geographic zoning based on gaseous discharge dose estimates. **Br J Cancer**, v. 94, n. 9, p. 1342-7, May 8 2006. ISSN 0007-0920 (Print) 0007-0920.
59. EXCITE, C. *Epidemiology in the Classroom. How to Investigate an Outbreak: Steps of an Outbreak Investigation*, 2002. Atlanta, 2002 2002.
60. EZE, J. I. **Modelling HIV/AIDS epidemic in Nigeria**. 2009. University of Glasgow
61. FANG, L. et al. Spatial analysis of hemorrhagic fever with renal syndrome in China. **BMC Infectious Diseases**, v. 6, n. 1, p. 77, April 26 2006. ISSN 1471-2334. Disponível em: < <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-77> >.
62. FORTMANN-ROE, S.; STARFIELD, R.; GETZ, W. M. Contingent kernel density estimation. **PLoS One**, v. 7, n. 2, p. e30549, 2012. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22383966> >.
63. FRASER, D. W. et al. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. **N Engl J Med**, v. 297, n. 22, p. 1189-97, Dec 1 1977. ISSN 0028-4793 (Print) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=335244 >.
64. FUENTES-VALLEJO, M. Space and space-time distributions of dengue in a hyper-endemic urban space: the case of Girardot, Colombia. **BMC Infect Dis**, v. 17, n. 1, p. 512, 07 2017. ISSN 1471-2334. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28738782> >.
65. GARCÍA-FULGUEIRAS, A. et al. Legionnaires' Disease Outbreak in Murcia, Spain. **Emerging Infectious Diseases**, v. 9, n. 8, p. 915-921, 2003. ISSN 1080-6040 1080-6059. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3020623/> >.
66. GATRELL, A. C. et al. Spatial Point Pattern Analysis and Its Application in Geographical Epidemiology. **Transactions of the Institute of British Geographers**, v. 21, n. 1, p. 256-274, 01/01 1996. Disponível em: < <http://www.jstor.org/stable/622936> >.
67. GATTON, M. L. et al. Spatial-temporal analysis of Ross River virus disease patterns in Queensland, Australia. **Am J Trop Med Hyg**, v. 71, n. 5, p. 629-35, Nov 2004. ISSN 0002-9637. Disponível em: <

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15569796> >.

68. GEARY, R. C. The contiguity ratio and statistical mapping. **The incorporated statistician**, v. 5, n. 3, p. 115-146, 1954. ISSN 1466-9404.
69. GETIS, A.; ORD, J. K. The Analysis of Spatial Association by Use of Distance Statistics. **Geographical Analysis**, v. 24, n. 3, p. 189-206, 1992. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-4632.1992.tb00261.x> >.
70. GRAY, S. C. et al. A county-level analysis of persons living with HIV in the southern United States. **AIDS care**, v. 28, n. 2, p. 266-272, 2016. ISSN 1360-0451 0954-0121. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26332197> >. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC4724318/> >.
71. GREGG, M. **Field Epidemiology**. 3. New York: 'Oxford University Press', 2008. ISBN 978-0-19-531380-2. Disponível em: < <http://www.oxfordscholarship.com/10.1093/acprof:oso/9780195313802.001.0001/acprof-9780195313802> >.
72. GREIN, T. W. et al. Rumors of disease in the global village: outbreak verification. **Emerg Infect Dis**, v. 6, n. 2, p. 97-102, 2000 Mar-Apr 2000. ISSN 1080-6040. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10756142> >.
73. GUAJARDO, O. A.; OYANA, T. J. A critical assessment of geographic clusters of breast and lung cancer incidences among residents living near the Tittabawassee and Saginaw Rivers, Michigan, USA. **J Environ Public Health**, v. 2009, p. 316249, 2009. ISSN 1687-9805.
74. GÓMEZ-RUBIO, V.; FERRÁNDIZ-FERRAGUD, J.; LÓPEZ-QUÍLEZ, A. Detecting clusters of disease with R. **Journal of Geographical Systems**, v. 7, n. 2, p. 18, 2005.
75. HAINING, R. P. **Spatial data analysis: theory and practice**. Cambridge: Cambridge University Press, 2003. 454 ISBN 0-521-77437-3.
76. HAZELTON, M. L.; DAVIES, T. M. Inference based on kernel estimates of the relative risk function in geographical epidemiology. **Biom J**, v. 51, n. 1, p. 98-109, Feb 2009. ISSN 1521-4036. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19197958> >.
77. HJALMARS, U. L. F. et al. CHILDHOOD LEUKAEMIA IN SWEDEN: USING

GIS AND A SPATIAL SCAN STATISTIC FOR CLUSTER DETECTION. **Statistics in Medicine**, v. 15, n. 7-9, p. 707-715, 1996. Disponível em: <
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19960415\)15:7/9<707::AID-SIM242>3.0.CO](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19960415)15:7/9<707::AID-SIM242>3.0.CO) >.

78. HOPPE, B. O. et al. Private well testing in Oregon from real estate transactions: an innovative approach toward a state-based surveillance system. **Public health reports (Washington, D.C. : 1974)**, v. 126, n. 1, p. 107-115, Jan-Feb 2011. ISSN 0033-3549 1468-2877. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21337936> >. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC3001807/> >.
79. HOSEIN, S.; AL-TAHIR, R.; RAMLAL, B. **Spatiotemporal analysis of dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome incidence within Trinidad, West Indies**. Proceedings of the Second ACM SIGSPATIAL International Workshop on the Use of GIS in Public Health. Orlando, Florida: ACM: 8-17 p. 2013.
80. JACKSON, M. C. et al. A modified version of Moran's I. **International Journal of Health Geographics**, v. 9, n. 1, p. 33, 2010-06-29 2010. ISSN 1476-072X. Disponível em: <<http://www.ij-healthgeographics.com/content/9/1/33> >.
81. JACQUEZ, G. M. A k nearest neighbour test for space-time interaction. **Statistics in medicine**, v. 15, n. 18, p. 1935-1949, 1996. ISSN 0277-6715.
82. _____. Spatial analysis in epidemiology: Nascent science or a failure of GIS? **Journal of Geographical Systems**, v. 2, n. 1, p. 91-97, March 01 2000. ISSN 1435-5930. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s101090050035> >.
83. _____. Spatial cluster analysis. In: FOTHERINGHAM, S. e WILSON, J. (Ed.). **The handbook of geographic information science**: Blackwell Publishing, 2008. cap. 22, p.395-416. ISBN 047069081X.
84. JACQUEZ, G. M. et al. **ClusterSeer User Guide 2: Software for identifying disease clusters**: Ann Arbor, MI: TerraSeer Press 2002.
85. _____. ClusterSeer Help. Ann Arbor, 2013. Disponível em: <
<http://www.biomedware.com/files/documentation/clusterseer/default.htm> >.
86. JADSRI, S. et al. Spatio-temporal effects of estimated pollutants released from an industrial estate on the occurrence of respiratory disease in Maptaphut Municipality, Thailand. **Int J Health Geogr**, v. 5, p. 48, Nov 8 2006. ISSN 1476-072x.

87. JIA, Z.-W. et al. Spatial Analysis of Tuberculosis Cases in Migrants and Permanent Residents, Beijing, 2000–2006. **Emerging Infectious Diseases**, v. 14, n. 9, p. 1413-1419, 2008. ISSN 1080-6040 1080-6059. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2603090/>>.
88. KAESTLI, M. et al. Landscape changes influence the occurrence of the melioidosis bacterium *Burkholderia pseudomallei* in soil in northern Australia. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 3, n. 1, p. e364, 2009. ISSN 1935-2735. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19156200>>.
89. KAYODE, G. A. et al. Variation in neonatal mortality and its relation to country characteristics in sub-Saharan Africa: an ecological study. **BMJ global health**, v. 2, n. 4, p. e000209-e000209, 2017. ISSN 2059-7908. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29104766>>.Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC5663256/>>.
90. KENNEDY, S. W.; CURTIS, A. J.; CURTIS, J. W. Historic Disease Data as Epidemiological Resource: Searching for the Origin and Local Basic Reproduction Number of the 1878 Yellow Fever Epidemic in Memphis, Tennessee. **Annals of the Association of American Geographers**, v. 105, n. 5, p. 1-16, 2015/09/03 2015. ISSN 0004-5608. Disponível em: < <https://doi.org/10.1080/00045608.2015.1059167> >.
91. KISTEMANN, T. et al. GIS-supported investigation of a nosocomial *Salmonella* outbreak. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 203, n. 2, p. 117-126, 2000. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438463904700164>>.
92. KNOX, E. G.; BARTLETT, M. S. The Detection of Space-Time Interactions. **Journal of the Royal Statistical Society. Series C (Applied Statistics)**, v. 13, n. 1, p. 25-30, 01/01 1964. Disponível em: < <http://www.jstor.org/stable/2985220> >.
93. KOULENTAKI, M. et al. Geoepidemiology and space–time analysis of Primary biliary cirrhosis in Crete, Greece. **Liver International**, v. 34, n. 7, p. e200-e207, 2014. ISSN 1478-3223.
94. KRÄMER, A.; KRETZSCHMAR, M.; KRICKEBERG, K. **Modern infectious disease epidemiology: concepts, methods, mathematical models, and public health**. Springer Science+ Business Media, 2010. ISBN 0387938354.
95. KULLDORFF, M. et al. A Space-Time Permutation Scan Statistic for Disease Outbreak Detection. **PLoS Med**, v. 2, n. 3, p. e59, 02/15 2005. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.pmed.0020059>>.

96. KULLDORFF, M.; HJALMARS, U. The Knox method and other tests for space-time interaction. **Biometrics**, v. 55, n. 2, p. 544-52, Jun 1999. ISSN 0006-341X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11318212> >.
97. L. MCAULIFFE, T.; AFIFI, A. A. Comparison of a nearest neighbor and other approaches to the detection of space-time clustering. **Computational Statistics & Data Analysis**, v. 2, n. 2, p. 125-142, 1984. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016794738490001X> >.
98. LAI, P.-C.; KWONG, K.-H. Spatial analysis of the 2008 influenza outbreak of hong kong. International Conference on Computational Science and Its Applications, 2010, Springer. p.374-388.
99. LAWSON, A. B. On the analysis of mortality events associated with a prespecified fixed point. **J R Stat Soc Ser A Stat Soc**, v. 156, n. 3, p. 363-77, 1993. ISSN 0964-1998. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12159125> >.
100. LAWSON, A. B.; WILLIAMS, F. L. R.; LIU, Y. Some Simple Tests for Spatial Effects Around Putative Sources of Health Risk. **Biometrical Journal**, v. 49, n. 4, p. 493-504, 2007. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/bimj.200610300> >.
101. LEAL, M. C.; SZWARCOWALD, C. L. Características da mortalidade neonatal no Estado do Rio de Janeiro na década de 80: uma visão espaço-temporal. **Rev Saude Publica**, v. 31, n. 5, p. 8, 1997.
102. LEGENDRE, P.; FORTIN, M.-J.; BORCARD, D. Should the Mantel test be used in spatial analysis? **Methods in Ecology and Evolution**, v. 6, n. 11, p. 1239-1247, 2015. Disponível em: < <https://besjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/2041-210X.12425> >.
103. LEIBOVICI, D. G. et al. Spatially Clustered Associations in Health GIS “mashups”. **Antiquity**, v. 76, n. 291, 2002.
104. LEVINE, N. CrimeStat III User Workbook. Houston, 2010. Disponível em: < <http://www.icpsr.umich.edu/CrimeStat/workbook.html> >. Acesso em: 09/2013.
105. LI, X. et al. A spatial and temporal analysis of Japanese encephalitis in mainland China, 1963-1975: a period without Japanese encephalitis vaccination. **PLoS One**, v. 9, n. 6, p. e99183, 2014. ISSN 1932-6203.

106. LIN, C. H. et al. Dengue outbreaks in high-income area, Kaohsiung City, Taiwan, 2003-2009. **Emerg Infect Dis**, v. 18, n. 10, p. 1603-11, Oct 2012. ISSN 1080-6059. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23017369> >.
107. LIPPI, C. A. et al. The Social and Spatial Ecology of Dengue Presence and Burden during an Outbreak in Guayaquil, Ecuador, 2012. **International journal of environmental research and public health**, v. 15, n. 4, p. 827, 2018. ISSN 1660-4601
108. 1661-7827. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29690593> >. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC5923869/> >.
109. LIU, K. et al. Identification of Distribution Characteristics and Epidemic Trends of Hepatitis E in Zhejiang Province, China from 2007 to 2012. **Sci Rep**, v. 6, p. 25407, 05 2016. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27146250> >.
110. LOADER, C. R. Bandwidth Selection: Classical or Plug-In? **The Annals of Statistics**, v. 27, n. 2, p. 415-438, 1999. ISSN 00905364. Disponível em: < <http://www.jstor.org/stable/120098> >.
111. M'IKANATHA, N. M. et al. **Infectious disease surveillance**. Wiley-Blackwell, 2008. ISBN 0470691387.
112. MACHAULT, V. et al. The use of remotely sensed environmental data in the study of malaria. **Geospatial Health**, v. 5, n. 2, p. 151-168, 2011. ISSN 1970-7096.
113. MANTEL, N. The Detection of Disease Clustering and a Generalized Regression Approach. **Cancer Research**, v. 27, n. 2 Part 1, p. 209-220, February 1, 1967 1967. Disponível em: < http://cancerres.aacrjournals.org/content/27/2_Part_1/209.abstract >.
114. MARMOR, M. et al. Risk factors for Kaposi's sarcoma in homosexual men. **Lancet**, v. 1, n. 8281, p. 1083-7, May 1982. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6122889> >.
115. MARQUETOUX, N. et al. Estimating spatial and temporal variations of the reproduction number for highly pathogenic avian influenza H5N1 epidemic in Thailand. **Prev Vet Med**, v. 106, n. 2, p. 143-51, Sep 2012. ISSN 1873-1716. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22365379> >.
116. MARSHALL, R. J. A Review of Methods for the Statistical Analysis of Spatial Patterns of Disease. **Journal of the Royal Statistical Society. Series A (Statistics in Society)**, v. 154, n. 3, p. 421-441, 01/01 1991. Disponível em: <

<http://www.jstor.org/stable/2983152> >.

117. MCKEE, K. T. et al. Application of a Geographic Information System to the Tracking and Control of an Outbreak of Shigellosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 31, n. 3, p. 728-733, September 1, 2000 2000. Disponível em: < <http://cid.oxfordjournals.org/content/31/3/728.abstract> >.
118. MCNALLY, R. J. Q. et al. An infectious aetiology for childhood brain tumours? Evidence from space-time clustering and seasonality analyses. **British journal of cancer**, v. 86, n. 7, p. 1070-1077, 2002. ISSN 0007-0920 1532-1827. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11953851> >. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC2364189/> >.
119. MELIKER, J. R. et al. Spatial clustering of emergency department visits by asthmatic children in an urban area: south-western Detroit, Michigan. **Ambulatory Child Health**, v. 7, n. 3-4, p. 297-312, 2001. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1467-0658.2001.00143.x> >.
120. MELIKER, J. R.; SLOAN, C. D. Spatio-temporal epidemiology: principles and opportunities. **Spat Spatiotemporal Epidemiol**, v. 2, n. 1, p. 1-9, Mar 2011. ISSN 1877-5853. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749546> >.
121. MEYER, S. et al. Model-based testing for space-time interaction using point processes: An application to psychiatric hospital admissions in an urban area. **Spat Spatiotemporal Epidemiol**, v. 17, p. 15-25, May 2016. ISSN 1877-5845.
122. MOHEBBI, M. et al. Geographical spread of gastrointestinal tract cancer incidence in the Caspian Sea region of Iran: spatial analysis of cancer registry data. **BMC Cancer**, v. 8, p. 137, May 2008. ISSN 1471-2407. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18479519> >.
123. MONTAIN, J. M. **Integrating Geographic Information Systems and Spatial Analysis into Public Health Applications**. 2001. 100 (Master of Spatial Analysis). Ryerson Polytechnic University University of Toronto Toronto.
124. MOORE, D. A.; CARPENTER, T. E. Spatial analytical methods and geographic information systems: use in health research and epidemiology. **Epidemiologic Reviews**, v. 21, n. 2, p. 19, 1999.
125. MORAN, P. A. The interpretation of statistical maps. **Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)**, v. 10, n. 2, p. 243-251, 1948. ISSN 0035-9246.

126. MORATO, D. G. et al. The spatiotemporal trajectory of a dengue epidemic in a medium-sized city. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 4, p. 528-33, Jun 2015. ISSN 0074-0276.
127. MORRISON, A. C. et al. Exploratory space-time analysis of reported dengue cases during an outbreak in Florida, Puerto Rico, 1991-1992. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 58, n. 3, p. 287-98, March 1, 1998 1998. Disponível em: < <http://www.ajtmh.org/content/58/3/287.abstract> >.
128. MURPHY, M. F.; CAMPBELL, M. J. Sudden infant death syndrome and environmental temperature: an analysis using vital statistics. **J Epidemiol Community Health**, v. 41, n. 1, p. 63-71, Mar 1987. ISSN 0143-005X (Print)0143-005x.
129. MÉNDEZ, N. et al. Zika virus disease, microcephaly and Guillain-Barré syndrome in Colombia: epidemiological situation during 21 months of the Zika virus outbreak, 2015-2017. **Arch Public Health**, v. 75, p. 65, 2017. ISSN 0778-7367. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29118981> >.
130. NAISH, S. et al. Spatial and temporal patterns of locally-acquired dengue transmission in northern Queensland, Australia, 1993-2012. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. e92524, 2014. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24691549> >.
131. NAKAPAN, S. et al. Spatial diffusion of influenza outbreak-related climate factors in Chiang Mai Province, Thailand. **Int J Environ Res Public Health**, v. 9, n. 11, p. 3824-42, Oct 2012. ISSN 1660-4601. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23202819> >.
132. NBR et al. Spatial significance hotspot mapping for exploring spatial pattern of 2014-2015 highly pathogenic avian influenza outbreaks in Korea. **Journal of the Preventive Veterinary Medicine**, v. 41, n. 4, p. 137-142, 2017. ISSN 2287-79912287-8009. Disponível em: < <http://www.e-sciencecentral.org/articles/?scid=SC000027937> >.
133. NIELSEN, C. F. et al. Risk factors associated with human infection during the 2006 West Nile virus outbreak in Davis, a residential community in northern California. **Am J Trop Med Hyg**, v. 78, n. 1, p. 53-62, Jan 2008. ISSN 0002-9637 (Print) 0002-9637.
134. NIMBALKAR, P. M.; TRIPATHI, N. K. Space-time epidemiology and effect of meteorological parameters on influenza-like illness in Phitsanulok, a northern province in Thailand. **Geospat Health**, v. 11, n. 3, p. 447, Nov 21 2016. ISSN 1827-1987.

135. NOLEN, L. D. et al. Extended Human-to-Human Transmission during a Monkeypox Outbreak in the Democratic Republic of the Congo. **Emerg Infect Dis**, v. 22, n. 6, p. 1014-21, 06 2016. ISSN 1080-6059. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27191380>>.
136. NUNES, C. Tuberculosis incidence in Portugal: spatiotemporal clustering. **Int J Health Geogr**, v. 6, p. 30, Jul 11 2007. ISSN 1476-072x.
137. OLSON, S. H. et al. Drivers of Emerging Infectious Disease Events as a Framework for Digital Detection. **Emerg Infect Dis**, v. 21, n. 8, p. 1285-92, Aug 2015. ISSN 1080-6059. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26196106>>.
138. OSEI, F. B.; DUKER, A. A. Spatial and demographic patterns of Cholera in Ashanti region - Ghana. **International Journal of Health Geographics**, v. 7, n. 1, p. 44, August 12 2008. ISSN 1476-072X. Disponível em: <
<https://doi.org/10.1186/1476-072X-7-44>>.
139. OYANA, T. J.; LWEBUGA-MUKASA, J. S. Spatial relationships among asthma prevalence, health care utilization, and pollution sources in neighborhoods of Buffalo, New York. **J Environ Health**, v. 66, n. 8, p. 25-37, 44, Apr 2004. ISSN 0022-0892 (Print) 0022-0892.
140. PASMA, T. Spatial epidemiology of an H3N2 swine influenza outbreak. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 49, n. 2, p. 167, 2008.
141. PATEL, A.; WATERS, N. Using geographic information systems for health research. In: (Ed.). **Application of Geographic Information Systems**: InTech, 2012.
142. PAWLOSKI, L. R. et al. Maternal-child overweight/obesity and undernutrition in Kenya: a geographic analysis. **Public Health Nutr**, v. 15, n. 11, p. 2140-7, Nov 2012. ISSN 1475-2727. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22414734>>.
143. PFEIFFER, D. et al. **Spatial analysis in epidemiology**. Oxford University Press New York, 2008. ISBN 0198509898.
144. PHILIPS, B. U., JR. et al. Correlation of the ratio of metastatic to non-metastatic cancer cases with the degree of socioeconomic deprivation among Texas counties. **International journal of health geographics**, v. 10, p. 12-12, 2011. ISSN 1476-072X. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21294886>>.Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC3044097/>>.

145. PUETT, R. et al. Power Evaluation of Focused Cluster Tests. **Environ Ecol Stat**, v. 17, n. 3, p. 303-316, Sep 2010. ISSN 1352-8505 (Print) 1352-8505.
146. QGIS, E. D. D. D. **Sistema de Informações Geográficas do QGIS: Projeto Código Aberto** Geospatial Foundation 2017.
147. REINGOLD, A. L. Outbreak investigations--a perspective. **Emerg Infect Dis**, v. 4, n. 1, p. 21-7, 1998 Jan-Mar 1998. ISSN 1080-6040. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9452395>>.
148. Report on Epidemiological analysis of the 2006 bluetongue virus serotype 8 epidemic in north-western Europe. **EFSA Journal**, v. 5, n. 4, p. 34r, 2007. Disponível em: <
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2007.34r>>.
149. RESHADAT, S. et al. THE SPATIAL CLUSTERING ANALYSIS OF HIV AND POVERTY THROUGH GIS IN THE METROPOLIS OF KERMANSHA, WESTERN IRAN. **ACTA Medica Mediterranea**, v. 32, p. 1995-1999, 2016. ISSN 0393-6384.
150. REZAEIAN, M. et al. Ecological association between suicide rates and indices of deprivation in the north west region of England: the importance of the size of the administrative unit. **J Epidemiol Community Health**, v. 60, n. 11, p. 956-61, Nov 2006. ISSN 0143-005X. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17053284>>.
151. RIVAS, A. L. et al. Connecting network properties of rapidly disseminating epizootics. **PLoS One**, v. 7, n. 6, p. e39778, 2012. ISSN 1932-6203. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22761900>>.
152. ROBERTSON, C.; NELSON, T. Review of software for space-time disease surveillance. **International Journal of Health Geographics**, v. 9, n. 1, p. 16, ISSN 1476-072X. Disponível em: <
<http://www.ij-healthgeographics.com/content/9/1/16>>.
153. ROBERTSON, C. et al. Review of methods for space-time disease surveillance. **Spatial and Spatio-temporal Epidemiology**, v. 1, n. 2, p. 105-116, 2010. ISSN 1877-5845.
154. RUIZ, M. O. et al. Environmental and social determinants of human risk during a West Nile virus outbreak in the greater Chicago area, 2002. **Int J Health Geogr**, v. 3, n. 1, p. 8, Apr 2004. ISSN 1476-072X. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15099399>>.

155. SALMÓN-MULANOVICH, G. et al. Individual and Spatial Risk of Dengue Virus Infection in Puerto Maldonado, Peru. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, p. -, 2018. Disponível em: <
<http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.17-1015>>.
156. SARTORIUS, B. et al. Identifying high-risk areas for sporadic measles outbreaks: lessons from South Africa. **Bull World Health Organ**, v. 91, n. 3, p. 174-83, Mar 2013. ISSN 1564-0604. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23476090>>.
157. SASAKI, S. et al. Spatial Analysis of Risk Factor of Cholera Outbreak for 2003–2004 in a Peri-urban Area of Lusaka, Zambia. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 79, n. 3, p. 414-421, 2008. Disponível em: <
<http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.2008.79.414>>.
158. SAÚDE, M. D.; SAÚDE, S. D. V.E. **Guia de Vigilância Epidemiológica. EPIDEMIOLOGICA**, D. D. V. Brasília: Ministério da Saúde: 816 p. 2009.
159. _____. **Guia Prático de Campo**. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde 2012.
160. SHAMENNA, A. T.; GOSHU, A. T. Spatial Modelling of Fever Prevalence and Suspected Malaria Cases among Children: A Cross-sectional Study.
161. SHARMA, K. D. et al. Exploratory space-time analysis of dengue incidence in Trinidad: a retrospective study using travel hubs as dispersal points, 1998-2004. **Parasit Vectors**, v. 7, p. 341, Jul 22 2014. ISSN 1756-3305.
162. SHARP, L. et al. Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in the vicinity of nuclear sites in Scotland, 1968-93. **Occup Environ Med**, v. 53, n. 12, p. 823-31, Dec 1996. ISSN 1351-0711 (Print) 1351-0711.
163. SI, Y.L. et al. Spatial and temporal patterns of global H5N1 outbreaks. **The International Archives of the Photogrammetry, Remote Sensing and Spatial Information Sciences.**, v. XXXVII, n. Part B2, p. 6, 2008.
164. SIMÕES, L. B.; MARQUES, S. A.; BAGAGLI, E. Distribution of paracoccidioidomycosis: determination of ecologic correlates through spatial analyses. **Med Mycol**, v. 42, n. 6, p. 517-23, Dec 2004. ISSN 1369-3786. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15682640>>.

165. SMITH, C. M. et al. Spatial methods for infectious disease outbreak investigations: systematic literature review. **Euro Surveill**, v. 20, n. 39, 2015. ISSN 1560-7917. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26536896> >.
166. _____. Twenty years and counting: epidemiology of an outbreak of isoniazid-resistant tuberculosis in England and Wales, 1995 to 2014. **Euro Surveill**, v. 22, n. 8, Feb 2017. ISSN 1560-7917. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28251890> >.
167. SNOW, J. **On the mode of communication of cholera**. John Churchill, 1855.
168. SOWMYANARAYANAN, T. V. et al. Investigation of a hepatitis A outbreak in children in an urban slum in Vellore Tamil Nadu, using geographic information systems. **Indian Journal of Medical Research**, v. 128, n. 1, p. 32, 2008. ISSN 0971-5916.
169. STANFORTH, A. C. **Applications of Geospatial Analysis Techniques for Public Health**. Indiana University-Purdue University Indianapolis, 2016. ISBN 1369320175.
170. STATES, U.; DEPARTMENT; AGRICULTURE, O. **West Nile Virus (WNV) in Equids in the Northeastern United States in 2000**. AND, A.; HEALTH, P., *et al.* United State: APHIS Veterinary Services: 42 p. 2001.
171. STEWART-IBARRA, A. M. et al. Spatiotemporal clustering, climate periodicity, and social-ecological risk factors for dengue during an outbreak in Machala, Ecuador, in 2010. **BMC Infect Dis**, v. 14, p. 610, Nov 2014. ISSN 1471-2334. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25420543> >.
172. SU, H.-P.; CHAN, T.-C.; CHANG, C.-C. Typhoon-related leptospirosis and melioidosis, Taiwan, 2009. **Emerging infectious diseases**, v. 17, n. 7, p. 1322-1324, 2011. ISSN 1080-6059 1080-6040. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21762606> >. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC3381404/> >.
173. SUCHAR, V. A. et al. An exploration of the spatiotemporal and demographic patterns of Ebola Virus Disease epidemic in West Africa using open access data sources. **Applied Geography**, v. 90, p. 272-281, 2018/01/01/ 2018. ISSN 0143-6228. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0143622817300449> >.
174. SUGUMARAN, R.; LARSON, S. R.; DEGROOTE, J. P. Spatio-temporal cluster analysis of county-based human West Nile virus incidence in the continental United States. **Int J Health Geogr**, v. 8, p. 43, Jul 13 2009. ISSN 1476-072x.

175. SUTTON, C. Nearest-neighbor methods. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics**, v. 4, n. 3, p. 307-309, 2012. Disponível em: <
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/wics.1195>>.
176. TANGO, T. Score tests for detecting excess risks around putative sources. **Stat Med**, v. 21, n. 4, p. 497-514, Feb 28 2002. ISSN 0277-6715 (Print) 0277-6715.
177. TAO HAIYAN, P. Z., PAN MAOLIN, ZHUO LI, XU YONG, LU MIAO. Mixing spatial-temporal transmission patterns of metropolis dengue fever: A case study of Guangzhou, China. **Acta Geographica Sinica**, v. 71, n. 9, p. 1653-1662, 2016. Disponível em: < {http://www.geog.com.cn/CN/abstract/article_38719.shtml} >.
178. THANH TOAN, D. T. et al. Hot spot detection and spatio-temporal dispersion of dengue fever in Hanoi, Vietnam. **Global health action**, v. 6, n. 1, p. 18632, 2013. ISSN 1654-9880.
179. TIENSIN, T. et al. Ecologic risk factor investigation of clusters of avian influenza A (H5N1) virus infection in Thailand. **J Infect Dis**, v. 199, n. 12, p. 1735-43, Jun 2009. ISSN 0022-1899. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19416075>>.
180. TOPRAK, D.; ERDORGAN, S. Spatial analysis of the distribution of typhoid fever in Turkey. **Int Arch Photogramm Remote Sens Spat Inf Sci**, v. 37, p. 1367-1371, 2008.
181. TORRES-AVILES, F. et al. Clustering of cases of type 1 diabetes in high socioeconomic communes in Santiago de Chile: spatio-temporal and geographical analysis. **Acta Diabetol**, v. 47, n. 3, p. 251-7, Sep 2010. ISSN 0940-5429.
182. TRAN, A. et al. Dengue spatial and temporal patterns, French Guiana, 2001. **Emerg Infect Dis**, v. 10, n. 4, p. 615-21, Apr 2004. ISSN 1080-6040 (Print)
183. 1080-6040.
184. TROEGER, C. et al. Cholera Outbreak in Grande Comore: 1998-1999. **Am J Trop Med Hyg**, v. 94, n. 1, p. 76-81, Jan 2016. ISSN 1476-1645. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26572869>>.
185. UNKEL, S. et al. Statistical methods for the prospective detection of infectious disease outbreaks: a review. **Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)**, v. 175, n. 1, p. 49-82, Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-985X.2011.00714.x>>.

186. VALENZUELA, M. et al. Fecal contamination of groundwater in a small rural dryland watershed in central Chile. **Chilean Journal of Agricultural Research**, v. 69, n. 2, p. 235-243, 2009. ISSN 0718-5820.
187. VARGA, C. et al. Area-level global and local clustering of human Salmonella Enteritidis infection rates in the city of Toronto, Canada, 2007-2009. **BMC infectious diseases**, v. 15, p. 359-359, 2015. ISSN 1471-2334. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26290174>>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC4545976/>>.
188. WADE, B. J. Spatial analysis of global prevalence of multiple sclerosis suggests need for an updated prevalence scale. **Multiple sclerosis international**, v. 2014, 2014. ISSN 2090-2654.
189. WALDHÖR, T. THE SPATIAL AUTOCORRELATION COEFFICIENT MORAN'S I UNDER HETEROSCEDASTICITY. **Statistics in Medicine**, v. 15, n. 7-9, p. 887-892, 1996. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/%28SICI%291097-0258%2819960415%2915%3A7%29%3C887%3A%3AAID-SIM257%3E3.0.CO%3B2-E>>.
190. WALLER, L. A.; GOTWAY, C. A. **Applied spatial statistics for public health data**. Hoboken: John Wiley & Sons, 2004. 520 ISBN 9780471662686.
191. WALLER, L. A.; JACQUEZ, G. M. Disease Models Implicit in Statistical Tests of Disease Clustering. **Epidemiology**, v. 6, n. 6, p. 584-590, 1995. ISSN 1044-3983. Disponível em: <http://journals.lww.com/epidem/Fulltext/1995/11000/Disease_Models_Implicit_in_Statistical_Tests_of.4.aspx>.
192. WALLER, L. A. et al. Spatial pattern analysis to detect rare disease clusters. In: LANGE, N.; RYAN, L., *et al* (Ed.). **Case studies in biometry**. New York: John Wiley and Sons, 1994. p.3-23. ISBN 0-471-58885-7.
193. WALTER, S. D. The analysis of regional patterns in health data. II. The power to detect environmental effects. **Am J Epidemiol**, v. 136, n. 6, p. 742-59, Sep 1992. ISSN 0002-9262. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1442740>>.
194. WANG, H. et al. Detecting the association between meteorological factors and hand, foot, and mouth disease using spatial panel data models. **Int J Infect Dis**, v. 34, p. 66-70, May 2015. ISSN 1878-3511. Disponível em: <

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25770912> >.

195. WANG, Z. et al. Analysis of the spatial variation of hospitalization admissions for hypertension disease in Shenzhen, China. **Int J Environ Res Public Health**, v. 11, n. 1, p. 713-33, Jan 2014. ISSN 1660-4601. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24394218> >.
196. WARTENBERG, D. Investigating disease clusters: why, when and how? **Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)**, v. 164, n. 1, p. 13-22, 2001. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/1467-985X.00181> >.
197. WAXWEILER, R. J. et al. Neoplastic Risk Among Workers Exposed to Vinyl Chloride. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 271, n. 1, p. 40-48, 1976. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1976.tb23091.x> >.
198. WERNECK, G. L. Georeferenced data in epidemiologic research. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p. 1753-1766, 2008. ISSN 1413-8123. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232008000600010&nrm=iso >.
199. WERNECK, G. L. et al. The Urban Spread of Visceral Leishmaniasis: Clues from Spatial Analysis. **Epidemiology**, v. 13, n. 3, 2002. ISSN 1044-3983. Disponível em: <
http://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2002/05000/The_Urban_Spread_of_Visceral_Leishmaniasis_Clues.20.aspx >.
200. WERNECK, G. L.; STRUCHINER, C. J. Estudos de agregados de doença no espaço-tempo: conceitos, técnicas e desafios. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 13, p. 611-624, 1997. ISSN 0102-311X. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1997000400005&nrm=iso >.
201. WHITE, P. S. et al. Epidemiological investigation of a Legionnaires' disease outbreak in Christchurch, New Zealand: the value of spatial methods for practical public health. **Epidemiology and Infection**, v. 141, n. 4, p. 789-799, 2013. ISSN 0950-2688. Disponível em: < <https://www.cambridge.org/core/article/epidemiological-investigation-of-a-legionnaires-disease-outbreak-in-christchurch-new-zealand-the-value-of-spatial-methods-for-practical-public-health/F0D7B68E33C46887145D0CC69AD41842> >.
202. WILLIAMS, F. L.; OGSTON, S. A. Identifying populations at risk from environmental contamination from point sources. **Occup Environ Med**, v. 59, n. 1, p. 2-8, Jan 2002. ISSN 1351-0711 (Print)

203. 1351-0711.
204. WORLD HEALTH, O. **Outbreak communication - Best practices for communicating with the public during an outbreak**. WHO Expert Consultation on Outbreak Communications. Singapore. 2005
205. _____. Global early warning system for major animal diseases, including zoonoses (GLEWS). Geneva, 30 August 2011 2011. Disponível em: <
<http://www.who.int/zoonoses/outbreaks/glews/en/>>. Acesso em: 29 March 2013.
206. _____. Disease outbreaks. **Health topics**, 2013. Disponível em: <
http://www.who.int/topics/disease_outbreaks/en/>. Acesso em: 25 de fevereiro.
207. WU, P. C. et al. Higher temperature and urbanization affect the spatial patterns of dengue fever transmission in subtropical Taiwan. **Sci Total Environ**, v. 407, n. 7, p. 2224-33, Mar 2009. ISSN 0048-9697. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19157509>>.
208. WU, W. et al. Clusters of spatial, temporal, and space-time distribution of hemorrhagic fever with renal syndrome in Liaoning Province, Northeastern China. **BMC Infect Dis**, v. 11, p. 229, Aug 2011. ISSN 1471-2334. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21867563>>.
209. ZHANG, P. et al. An exploratory spatial analysis of western medical services in Republican Beijing. **Applied Geography**, v. 32, n. 2, p. 556-565, 2012a. ISSN 0143-6228.
210. _____. An exploratory spatial analysis of western medical services in Republican Beijing. **Applied Geography**, v. 32, n. 2, p. 556-565, 2012/03/01/ 2012b. ISSN 0143-6228. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014362281100138X>>.
211. ZHANG, S.-L.; ZHANG, K. Comparison between general Moran's Index and Getis-Ord general G of spatial autocorrelation. **Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni**, v. 4, p. 022, 2007.
212. ZHAO, Y. et al. Detecting Disease Outbreaks Using Local Spatiotemporal Methods. **Biometrics**, v. 67, n. 4, p. 1508-1517, Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1541-0420.2011.01585.x>>.

10 APÊNDICE – ARTIGO SUBMETIDO

Conceptual Evaluation of Spatial Analysis Methods Applied to Disease Outbreak Investigation

Authors: Ana Luisa Bessa Bacellar Gomes ¹, José Ueleses Braga ^{1,2}

Affiliations: 1 - National School of Public Health – Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; 2 – Social Medicine Institute – Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

1. INTRODUCTION

Epidemiological outbreaks investigation is a health surveillance assignment^{1,2,3}. The occurrence of an outbreak is a public health emergency^{4,5}, and the main objective of outbreak investigation is to investigate and confirm its occurrence. If the outbreak is confirmed, it is characterized according to “person, time and place”^{6,7}. Furthermore, the investigation may seek to identify the cause of the outbreak and indicate measures to control it³.

The knowledge of many important diseases that affect public health was acquired through outbreak research. Some examples of these diseases include Legionnaires' disease, Ebola virus infection, Zika virus congenital syndrome, human immunodeficiency virus infection, Nipah virus, toxic shock syndrome and variant Creutzfeldt–Jakob disease^{8,9,10,11,12,13}.

Although some investigations are well known, all of them has peculiarities that represent important opportunities for learning¹⁴. Knowledge of deterrence of outbreak expansion to other areas and individuals and about new diseases and unknown risk factors can result from an outbreak investigation^{6,15}.

The surge investigation process is systematized in steps and each step is composed of questions. The researchers seek to answer these questions to confirm the occurrence of the outbreak and generate information about it^{3,4,7}. These questions can be adapted to the object and the circumstances of each investigation⁶, such as whether the outbreak is suspected as from a waterborne disease or a disease caused by irradiation. Owing to its complexity and diversity, no outbreak investigation is similar to another; therefore, researchers should have enough methods and multifold approaches to answer the questions that will be asked.

Various scientific tools, not necessarily epidemiology-exclusive are used to answer the questions of the outbreak investigation^{1, 2, 16, 17, 18}. Although the steps of outbreak investigation have not changed in the last hundred years, the methodology used to answer the questions evolved to adapt to new knowledge about epidemics and new public health problems⁶. Among the possible tools to be used are spatial data analysis techniques (SATs)^{4, 19, 20}.

Considering that surges can be characterized as instances of agglomerates in space and time, some SATs suitable for detection, localization and characterization of event clusters in space and space-time may be used. Their use in epidemiological studies of health events has been described since the late 80s^{21, 22}. Recently, a systematic review indicated an increase in the use of these techniques in recent years in outbreak investigations, but most studies are limited to the use of techniques to display cases on maps. Thus, there are potentially useful techniques such as the SATs for cluster analysis, that may be used in these investigations²³.

The use of SATs for cluster analysis is possible in outbreak investigation in view of the correspondence between outbreak and cluster. These can be used as tools to answer the questions asked during the outbreak investigation, and various guides and articles indicate its use^{24, 25, 26, 27}. However, the literature is limited to recommend which techniques to use, not indicating the criterion for choosing or the investigation steps to use them. Thus, the present study aimed to epidemiological research on outbreaks can answer by using the spatial analysis techniques and determine the capacity for answering these questions.

2. CONCEPTS AND METHOD

Study design: Methodological evaluation of SAT responsiveness' to outbreak investigation questions. Thirteen spatial analysis techniques and 14 outbreak research questions were studied. Answers were evaluated based on six fundamental criteria grounded in the correspondence between cluster definition and outbreak definitions.

The outbreak investigation questions were developed based on investigation outbreak steps and characteristics corresponding to a cluster. The techniques selected were those already applied in outbreak investigations, supported by findings in the literature and have the same cluster definition as this study.

2.1. Outbreak and cluster: definitions and correspondence

The correspondence analysis between outbreak and cluster definitions was made to set the outbreak questions that can be assigned using the SATs and the evaluation criteria for techniques responsive-

ness. Both concepts have multiple definitions, some without public health concern. Literature revision highlighted many definitions for both concepts, and we elected those applied to public health. The various definitions with analog concepts are considered equivalent; therefore one set of definitions for outbreak and cluster was select was select (table 1).

oOutbreak definitions can be understood like cluster particularizations of cluster definition. . This study adopted outbreak definitions like a spatial or spatio-temporal cluster.

Table 1 – Outbreak and cluster definitions used in public health correspondence

Outbreak definition	Cluster definition
<p>Outbreak occurs when the number of cases is greater than expected, in other words, excess in a specific area and time (delimited), where cases are linked ^{17, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34}</p>	<p>Spatio-temporal cluster is characterized by excess (number higher than expected), at the same time, of events particularly in time and space³⁵. Spatio-temporal cluster is the occurrence of closely related events in terms of space and time ^{36, 37, 38, 39}</p>
<p>Outbreak is an increase in the occurrence of health event, in some geographic areas or defined/delimited locality, where the cases are epidemiologic linked where the cases are epidemiologically linked. ^{2, 4, 40}</p>	<p>Spatial cluster is the occurrence of events occurrence in excesso (more than expected) in geographical space ^{36, 41, 42, 43, 44}.</p>
<p>Outbreak is defined as an agglomeration of epidemiologically linked cases, not necessarily having a number higher than expected ^{29, 40}.</p>	<p>A spatial cluster is a non-casual agglomeration of cases in a geographical space. A spatial cluster is the occurrence of closely related events (distances smaller than expected) in a geographic space ³⁶. Spatio-temporal cluster is the simultaneous agglomeration of events in space and time, without considering if the number of occurrences was higher than expected. ⁴⁵.</p>

2.2. Outbreak investigation questions'

Outbreak investigation questions can be answered by using SAT with consideration of the cluster definitions shown in Table 1. Outbreak was defined for the fourteen questions like spatial or spatio-temporal cluster. The fourteen questions was based on the basic investigation steps (chart 2). The steps considered was they witch confirm occurrence of a outbreak, described the local characteristic which may explain the outbreak occurrence and diffusion pattern⁶.

Table 2 – Outbreak questions that can be answered by spatial analysis techniques:

<ol style="list-style-type: none">1. Is the suspected outbreak related to a spatially defined event?2. Was the disease diagnosed among many people of the same domicile?3. Is the occurrence of suspected cases higher in neighboring persons?4. Are there more cases occurring among persons who interact in some ambiances/locals, which suggest an outbreak investigation? How many of these scenarios exist in study area?5. Are there changes in case distribution in the different epidemic curve stages?6. Are an excessive number of cases suspected to occur, in other words, higher than expected for a study area (and time)?7. Are the cases occurring more aggregate, in other words, closer than expected in terms of space (and time)?8. It is occurring in outbreak investigated the majority cases vicinity of putative source of contamination?9. It are indication, which the spatial (and temporal) distribution of confirmed cases have a different clinical evolution of, suspected not confirmed (reject)?10. Does it occur as a health event outbreak, in other words, as a spatiotemporal cluster?11. In which areas do the cases occur, and what are their characteristics?12. Is the local population distribution map different from the case distribution map?13. Have the cases' clusters similar localizations to a known event?14. Do the cases follow a systematic pattern in space over time, suggesting a specific direction of dissemination?
--

2.3. Responsiveness of spatial data analysis techniques evaluation criterial to outbreak investigations

We applied six evaluation criteria. The answer equivalency given by the SAT to the answer that is intended for outbreak investigation was established. Thus, the SAT was classified with respect to responsiveness in three degrees as follows: satisfactory, partial satisfactory, and poor satisfactory answers.

Criteria 2, 3, and 4 are mutually exclusive because they refer to technique classification. The other criteria can be applied together or separately as follows:

- 7) Dimensionality: The outbreak investigation questions can refer to unidimensional events (only space) or to two-dimensional events (space and time). Purely spatial SATs only consider space in the analysis, answering satisfactorily questions involving unidimensional events. Nonetheless, purely spatial SATs can provide intermedi-

ary answers if applied in different moments of time to cover space and time. Spatiotemporal techniques evaluate spatiotemporal data simultaneously, providing answers to two-dimensional questions.

- 8) Fixed localization event influence: Outbreak investigation questions can approach spatial relationships between cases and an event with a fixed localization in space. The spatial focal techniques are appropriate to inform if an increase in the risk of health events most proximal to the vicinity of the point pre-specified in space. Therefore, SAT is useful for outbreak investigations when a putative source is suspected.
- 9) Case aggregation: One relevant inquiry refers to event cluster detection during outbreak investigation. A satisfactory answer will be obtained when a global SAT is used, as the objective of that technique is to provide information about aggregation in data study and the intensity of the aggregation. These techniques answered the principal investigation question, which is, “Is there an outbreak?”
- 10) Cluster localization: For checking outbreak occurrence, an inquiry can propose clusters and amplitude. Local techniques provide satisfactory answers because of the finality of their clusters localization and consequently inform about amplitude. These techniques are useful to answer investigation questions that provide information regarding outbreak characteristics such as transmission mode and risk factors.
- 11) Events distribution comparison: In outbreak investigations, it is interesting to know differences in distribution and with regard to other events or a population. This information could reveal if the outbreak follows a similar or different distribution. When a SAT includes a comparison group analysis, it can provide a satisfactory answer. Techniques that do not include group comparisons could be applied separately to events, but the answer will be partially satisfactory.

- 12) Question coverage: This refer to the way a question covers a concept, if more or less restricted. For example, how is *neighbor* defined and what type of population is being studied? The choice of a SAT should consider the question's coverage, as some techniques will not have equivalent coverage as that question but would be either more or less restricted.

2.4. SATs studied

The

The techniques adopted were characterized by global, local, and focal spatial types, and global and local spatiotemporal types. They use areal or point data.

These techniques were as follows: 1 – Moran's I^{46} ; 2 – Getis-Ord G^{47} ; 3 – Cuzick-Edwards⁴⁸; 4 – Ripley's K^{49} ; 5 – Getis-Ord G_i^{47} ; 6 – Local Moran⁵⁰; 7 – Kulldorff's Spatial Scan⁵¹; 8 – Lawson-Waller Score^{52, 53}; 9 – Diggle's raised incidence^{21, 54}; 10 – Knox's test³⁹; 11 – Direction test⁵⁵; 12 – Jacquez's k-NN⁵⁶; Kulldorff's Spatio-temporal Scan⁵¹.

3. RESULTS

3.1. Outbreaks Research questions answered by SAT

After analysis of the techniques, all 14 questions might be answered for at least one spatial analysis (Table 2). This is because the questions used in this study were based on the outbreak of concept as a cluster timeline.

It is noteworthy that question 7 was the one that covered more techniques that can be used to obtain an answer; this is possibly a result of the greater scope of the question, which enables the outbreak to be analyzed in the spatial perspective and space-time. Another possible explanation is the fact that the question can be answered preferably by using global techniques, which were mostly used in this study. The question 2 was the less answered by the SATs, because the specificity on definition of neighbor.

Table 3 - Research questions answered by using SAT

Questions	Techniques
1. The suspect outbreak is related to a spatial defined event?	1; 2; 4; 9
2. Was more diagnose of disease in people of same domicile?	5; 7; 13
3. Is the occurrence of suspect case higher in neighbor persons?	1; 2; 3; 4; 5; 6; 12
4. Are more cases among persons with interact in some ambiances/locals suggest by the outbreak investigation? How many scenarios of that exist in study area?	5; 6; 7; 13
5. Are suffer changes in case distribution in the different epidemic curve stages?	1; 2; 3; 4; 10; 11; 12;
6. Suspeita-se da ocorrência de um número excessivo de casos, ou seja, maior que o esperado para área (e para o período de tempo) de estudo?	4; 7; 8; 9
7. Are the cases occurring more aggregate, instead, i.e., more closely than expect in space (and time)?	1; 2; 3; 4; 5; 6; 10; 12
8. It is occurring in outbreak investigated the majority cases vicinity of putative source of contamination?	5; 6; 7; 8; 9; 11; 13
9. It are indication, which the spatial (and temporal) distribution of confirmed cases have a different clinical evolution of, suspected not confirmed (reject)?	1; 2; 3; 4; 10; 11; 12;
10. It is occurring a health event outbreak, i.e., there is a spatio-temporal cluster?	10; 11; 12; 13
11. Are occurring the cases which areas and it has which characteristics?	5; 6; 7; 13
12. It is different the local population distribution map of case distribution map?	3; 5; 6; 7; 9
13. Have the cases' clusters similar localizations to a known event?	5; 6; 7; 13
14. Are the cases following a systematic pattern in space over time, suggesting a specific direction of dissemination?	5; 6; 7; 11; 13

3.2. Questions on technical responsiveness for outbreak investigation

The responsiveness criteria were applied to each technique for each question.

For question 1, the criteria used were 3 and 5. For question 2, criteria 1, 4, and 6 were applied. For question 3, criteria 3 and 6 were used. As for question 4, criteria 1 and 4 were applied. The first criterion is also applied to question 5, along with criteria 3. The same criteria are used to evaluate the answers to question 6. For question 7, criteria 1 and 3 were reapplied. Criterion 2 is only used to evaluate the responses to question 8. Responsiveness to question 9 was evaluated by using criteria 1, 3, and 5. For question 10, the same criteria as those used for question 7, criteria 1 and 3, were used. For question 11, criteria 1 and 4 were applied. Criteria 5 and 6 were applied to evaluate the answer to question 12. For question 13, the criteria used were 1 and 4. Lastly, for question 14, criteria 1, 3, and 6 were applied.

The levels of responsiveness of each technique to each question are presented in Table 3.

13) **Table 4- Responsiveness of the SAT to outbreak research questions**

Questions	Techniques												
	Global				Local			Focal		Espace-Temporal			
	TAE 1	TAE 2	TAE 3	TAE 4	TAE 5	TAE 6	TAE 7	TAE 8	TAE 9	TAE 10	TAE 11	TAE 12	TAE 13
1	✓✓	✓✓		✓✓					✓				
2					✓		✓✓✓						✓✓
3	✓✓✓	✓✓	✓✓	✓✓									
4					✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓						✓✓
5	✓✓	✓✓	✓✓	✓✓						✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓	
6				✓✓			✓	✓	✓				✓✓
7	✓✓	✓✓	✓✓	✓✓	✓	✓				✓✓✓		✓✓	
8					✓✓	✓✓	✓✓	✓✓✓	✓✓✓		✓		✓
9	✓	✓	✓✓	✓						✓✓	✓✓	✓✓	
10										✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓	✓✓
11					✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓						✓✓
12			✓✓		✓✓	✓✓	✓✓		✓				
13					✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓						✓✓
14					✓	✓	✓				✓✓✓		✓✓

Subtitle: ✓ - Unsatisfactory response ✓✓ - Partially satisfactory response
 ✓✓✓ - Satisfactory response

Most of the questions have at least one technique capable of responding satisfactorily (2–5, 7, 8, 10, 11, 13, and 14). Questions 4, 5, 10, 11, and 13 can be answered satisfactorily by using the greatest number of techniques, 3. However, when considering any level of response to question 7, it can be answered by the highest number of techniques.

Not all the techniques were able to respond satisfactorily to any of the 14 questions, but all were able to answer at least one question partially satisfactorily. Among the techniques that have more satisfactory answers is technique 7, the spatial scan Kulldorff. However, its space-time version of the scan was not able to answer any questions satisfactorily. Among the global space techniques, it was more responsive to the first, Moran I. These only provide a satisfactory response to a question. In the focal techniques Diggle was able to answer more questions, and at the space-time techniques the direction test answered more.

4. FINAL CONSIDERATIONS

We do not intend here to exhaust the study of the application of SATs from epidemiological outbreak investigations. Their worlds are vast and cannot be contemplated in its entirety in a single study. We recognize, therefore, that many techniques and questions that are relevant in both areas have not been contemplated yet.

Some of the techniques considered seem to be unresponsive to questions analyzed in this study and were most responsive to other surges of research questions different from those studied here. Alt-

though the questions presented in this study do not cover all possibilities in an epidemiological investigation of an outbreak, they are useful to guide us on the preparation of questions by using the correspondence between outbreak and cluster.

We conclude that the SAT can contribute to outbreak investigations, as they are able to answer some questions. The 14 questions were answered at some level by the 14 technical revisions. Each technique was able to answer at least two questions on some level.

We recommend SAT as an additional tool to assist technical teams for outbreak investigation and responsible managers in their search for answers to questions asked during research. We also recommend that institutions that form and enable outbreak investigation professionals disclose their SATs for cluster analysis.

We end this article with the conviction that the relationship between outbreak investigation and SATs can still be widely exploited. The next steps are empirical studies with outbreaks of databases previously investigated and computer simulations. An empirical study will be able to deepen knowledge of the responsiveness to SAT questions in epidemic outbreak investigation.

5. BIBLIOGRAPHY

1. BRASIL, Saúde Md, Saúde SdVe. Guia de Vigilância Epidemiológica. Epidemiológica DdV, ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009:816.
2. CDC CfDC, 2012. Principles of Epidemiology in Public Health. An Introduction to Applied Epidemiology and Biostatistics. Atlanta, GA 30333: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Office of Workforce and Career Development, 6-71.
3. Reingold AL. Outbreak investigations: a perspective. *Emerg Infect Dis.* 1998;4:21-7.
4. Gregg M. Field epidemiology. New York: Oxford University Press, 2008.
5. Organization WH. WHO in emergencies. 2016 Oct 20. <http://www.who.int/emergencies/en/>

6. Brachman PS, Thacker SB, CFDC, Prevention. Evolution of epidemic investigations and field epidemiology during the MMWR era at CDC--1961-2011. *MMWR Suppl.* 2011;60:22-6.
7. Brownson RC, Petitti DB. *Applied epidemiology: theory to practice.* Oxford University Press on Demand; 1998.
8. Chua KB. Nipah virus outbreak in Malaysia. *J Clin Virol.* 2003;26:265-75.
9. Dworkin MS. *Outbreak investigations around the world.* Jones & Bartlett Publishers; 2010.
10. Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, Parkin WE, Beecham HJ, Sharrar RG, et al. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 1977;297:1189-97.
11. Heukelbach J, Alencar CH, Kelvin AA, de Oliveira WK, Pamplona de Góes Cavalcanti L. Zika virus outbreak in Brazil. *J Infect Dev Ctries* 2016;10:116-20.
12. Marmor M, Friedman-Kien AE, Laubenstein L, Byrum RD, William DC, D'Onofrio S, et al. Risk factors for Kaposi's sarcoma in homosexual men. *Lancet.* 1982;1:1083-7.
13. Sanchez A, Ksiazek TG, Rollin PE, Peters CJ, Nichol ST, Khan AS, et al. Reemergence of Ebola virus in Africa. *Emerg Infect Dis.* 1995;1:96-7.
14. Wilson ML. Outbreak investigations around the world: case studies in infectious disease field epidemiology. *Environ health Perspect.* 2010;118:A138.
15. Schantz PM, Tsang VC, 2003. The US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and research and control of cysticercosis. *Acta Trop.* 87:161-3.
16. BRASIL, Saúde Md, Saúde SdVe, 2012. *Guia Prático de Campo.* Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde.

17. Krämer A, Kretzschmar M, Krickeberg K, 2010. Modern infectious disease epidemiology: concepts, methods, mathematical models, and public health. Springer Science+ Business Media.
18. M'ikanatha NM, Lynfield R, Van Beneden CA, De Valk H. Infectious disease surveillance. Wiley-Blackwell; 2008.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for investigating clusters of health events. MMWR Recommendations and Reports. 1990;39:16.
20. Law DCG, Wilfert R. Mapping for surveillance and outbreak investigation. Focus on Field Epidemiology. 2004;5:1-8.
21. Diggle PJ. A Point Process Modelling Approach to Raised Incidence of a Rare Phenomenon in the Vicinity of a Prespecified Point. JRSS Series A. 1990;153:349-62.
22. Marshall RJ. A review of methods for the statistical analysis of spatial patterns of disease. JRSS Series A 1991;154:421-41.
23. Smith CM, Le Comber SC, Fry H, Bull M, Leach S, Hayward AC, 2015. Spatial methods for infectious disease outbreak investigations: systematic literature review. Euro Surveill. 2015;20(39):pii=30026.
24. Sankoh OA, Becher H. Disease cluster methods in epidemiology and application to data on childhood mortality in rural Burkina Faso. Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 2002;33:12.
25. Werneck GL, Struchiner CJ. Estudos de agregados de doença no espaço-tempo: conceitos, técnicas e desafios. Cadernos de Saúde Pública. 1997;13:611-24.
26. Rothman KJ. A sobering start for the cluster busters' conference. Am J Epidemiol. 1990;132:6-13.
27. Ward MP. Spatio-temporal analysis of infectious disease outbreaks in veterinary medicine: clusters, hotspots and foci. Vet Ital. 2007;43:559-70.

28. Medronho R, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL. *Epidemiologia*. São Paulo: Atheneu; 2009.
29. Saúde Md, Saúde SdVe. *Guia de Vigilância Epidemiológica*. Epidemiológica DdV, ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009:816.
30. Excite C, 2002. *Epidemiology in the classroom*. How to investigate an outbreak: steps of an outbreak investigation. Accessed 2013.
31. World Health O, 2013. Disease outbreaks. 2013 Feb 25. http://www.who.int/topics/disease_outbreaks/en/
32. Chin J. *Control of communicable diseases manual*. Washington, DC: American Public Health Association; 2000.
33. Reingold AL. Outbreak investigations: a perspective. *Emerg Infect Dis*. 1998;4:21.
34. Kane AJ, Morley PS. *Proceedings of the Annual Convention of the AAEP: How to investigate a disease outbreak*. AAEP, ed. 45th AAEP Annual Convention. Albuquerque: AAEP;1999:137-41.
35. Bachmann MO. When is a cluster of disease really a cluster? *Occup Med*. 2003;53:157-8.
36. Carvalho MS. *Aplicação de métodos de análise espacial na caracterização de áreas de risco à saúde*. COPPE. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1997.
37. Bailey TC, Gatrell AC. *Interactive spatial data analysis*. Longman Scientific & Technical; 1995.
38. Kulldorff M, Hjalmar U. The Knox method and other tests for space-time interaction. *Biometrics*. 2004;55:544-52.
39. Knox EG, Bartlett MS. The detection of space-time interactions. *JRSS Series C*. 1964;13:25-30.

40. Ungchusak K, Iamsirithaworn S, Detels R, Beaglehole R, Lansing MA, Gulliford M. Principles of outbreak investigation. Oxford textbook of public health. Volume 2. The methods of public health. Oxford University Press; 2009:484-497.
41. Jacquez GM. Spatial cluster analysis. In: Fotheringham S, Wilson J, editors. The handbook of geographic information science. Blackwell Publishing; 2008:395-416.
42. Arden WB, 2008. Medical geography in public health and tropical medicine: case studies from Brazil. James Cook University.
43. Câmara G, Monteiro AMV. Geocomputation techniques for spatial analysis: are they relevant to health data? Cadernos de Saúde Pública. 2001;17:1059-71.
44. Mansfield AJ, Stehr-Green JK, Stehr-Green PA. Cluster investigations of non-infectious health events. FOCUS on Field Epidemiology. 2008;5.
45. Mantel, N., *The Detection of Disease Clustering and a Generalized Regression Approach*. Cancer Research, 1967. **27**(2 Part 1): p. 209-220.
46. Moran PA. The interpretation of statistical maps. JRSS Series B. 1948;10:243-51.
47. Getis A, Ord JK. The analysis of spatial association by use of distance statistics. Geogr Anal. 1992;24:189-206.
48. Cuzick J, Edwards R. Spatial clustering for inhomogeneous populations. JRSS Series B. 1990;73-104.
49. Ripley BD. The second-order analysis of stationary point processes. J Appl Probab. 1976;255-66.
50. Anselin L. Local indicators of spatial association—LISA. Geogr Anal. 1995;27:93-115.
51. Kulldorff M, Heffernan R, Hartman J, Assuncao R, Mostashari F. A space-time permutation scan statistic for disease outbreak detection. PLoS Med. 2005;2:e59.

52. Lawson AB, 1993. On the analysis of mortality events associated with a prespecified fixed point. *JRSS Series A* 156:363-77.
53. Waller LA, Turnbull BW, Clark LC, Nasca P. Chronic disease surveillance and testing of clustering of disease and exposure: application to leukemia incidence and TCE-contaminated dumpsites in upstate New York. *Environmetrics*. 1992;3:281-300.
54. Diggle PJ, Rowlingson BS. A conditional approach to point process modelling of elevated risk. *JRSS Series A*. 1994;157:433-40.
55. Jacquez GM. Statistical software for the clustering of health events. *Stat Med*. 1996;15:951-2.
56. Jacquez GM. A k nearest neighbour test for space-time interaction. *Stat Med*. 1996;15:1935-49.