

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Alexandre Rodrigues Costa

**Distribuição da incidência da doença aguda pelo vírus Zika e da cobertura vacinal
contra a febre amarela no estado da Bahia, 2015 – 2017: uma análise espacial**

Rio de Janeiro

2020

Alexandre Rodrigues Costa

**Distribuição da incidência da doença aguda pelo vírus Zika e da cobertura vacinal
contra a febre amarela no estado da Bahia, 2015 – 2017: uma análise espacial**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Geral

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antonio Bastos
Camacho

Coorientador: Prof. Dr. Wagner de Souza
Tassinari

Rio de Janeiro

2020

Título do trabalho em inglês: Distribution of the incidence of acute Zika virus disease and vaccination coverage against yellow fever in the state of Bahia, 2015 - 2017: a spatial analysis

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

C837d Costa, Alexandre Rodrigues.
Distribuição da incidência da doença aguda pelo vírus Zika e da cobertura vacinal contra a febre amarela no estado da Bahia, 2015 – 2017: uma análise espacial / Alexandre Rodrigues Costa. -- 2020.
114 f. : il. color. ; graf. ; mapas ; tab.

Orientador: Luiz Antonio Bastos Camacho.
Coorientador: Wagner de Souza Tassinari.
Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2020.

1. Zika virus. 2. Cobertura Vacinal. 3. Flavivirus. 4. Febre Amarela. 5. Análise Espacial. 6. Infecção por Zika vírus - prevenção & controle. I. Título.

CDD – 23.ed. – 614.5885

Alexandre Rodrigues Costa

**Distribuição da incidência da doença aguda pelo vírus Zika e da cobertura vacinal
contra a febre amarela no estado da Bahia, 2015 – 2017: uma análise espacial**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Geral

Aprovada em: 02 de setembro de 2020

Banca Examinadora

Prof. Dr. Guilherme Loureiro Werneck

Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz

Prof. Dr. Jose Ueleres Braga

Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz

Prof. Dr. Wagner de Souza Tassinari (Coorientador)

Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz

Prof. Dr. Luiz Antonio B. Camacho (Orientador)

Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro

2020

Dedico esta pesquisa à minha mãe e minha avó (*in memoriam*), que sempre me amaram e me ensinaram a seguir o caminho correto da vida. E à minha esposa pelo apoio nos momentos difíceis do mestrado.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Luiz Antonio B. Camacho pelas suas contribuições e disponibilização de seu conhecimento.

Ao professor Dr. Wagner de Souza Tassinari pela colaboração na produção da metodologia e nas demais partes do estudo.

À Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca/Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/FIOCRUZ), pela oportunidade de realização do curso de Mestrado.

Aos meus colegas do mestrado que dividiram comigo todas as angústias, frustrações e alegrias. Por compartilharem conhecimentos que contribuíram com o meu crescimento intelectual. Agradeço às amizades realizadas nessa trajetória.

Aos membros da banca examinadora, por terem aceitado participar da avaliação desta pesquisa e pelas contribuições expostas.

Às monitoras que contribuíram de forma indispensável no meu crescimento nas disciplinas do mestrado.

Enfim, a todas as pessoas que contribuíram e me fizeram acreditar que é possível seguir adiante frente às grandes adversidades e continuar na caminhada.

Naquele tempo, vendo Jesus as multidões, subiu ao monte e sentou-se. Os discípulos aproximaram-se, e Jesus começou a ensiná-los: “Bem-aventurados os pobres em espírito, porque deles é o Reino dos Céus. Bem-aventurados os aflitos, porque serão consolados. Bem-aventurados os mansos, porque possuirão a terra. (BÍBLIA, 1950. 567 p).

RESUMO

O vírus Zika (ZIKV) pertence ao gênero *Flavivírus*, da família *Flaviviridae*, sendo filogeneticamente relacionado ao vírus da febre amarela. A presente pesquisa objetivou identificar e comparar a distribuição espacial da incidência de ZIKV no período de 2015 a 2017 em relação à cobertura vacinal contra a febre amarela (FA) no período de 2008 a 2017, no estado da Bahia. Foram utilizados dados secundários. A análise estatística foi dividida em duas etapas (1) a análise exploratória clássica e (2) análise exploratória espacial. Essas etapas consideraram fatores socioeconômicos, o Índice de Infestação Predial do LIRAA (2017), a cobertura vacinal contra a febre amarela (2008-2017), número e taxas de incidências dos casos confirmados pelos critérios laboratorial e clínico epidemiológico, tanto da doença aguda pelo ZIKV como da dengue. O índice de Moran I das incidências (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados por critérios clínico-epidemiológico ou laboratorial da doença aguda pelo ZIKV foi igual a 0,05. Posteriormente, foram produzidos os modelos com as incidências (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV por somente por critério laboratorial e também com as incidências (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV pelos critérios laboratorial e clínico epidemiológico. No modelo multivariado com regressão de Poisson inflacionada de zero teve razão de taxa de incidência entre a cobertura vacinal contra a febre amarela e as incidências de casos confirmados pelos critérios laboratorial e clínico epidemiológico igual a 0,86 (IC95%: 0,86 - 0,87) e razão de chance igual a 0,94 (IC95%: 0,91 - 0,97). No modelo de regressão de Poisson inflacionada de zero geograficamente ponderada a cobertura vacinal contra a febre amarela teve associação negativa em relação às taxas de incidência da doença aguda pelo ZIKV. A associação negativa entre cobertura vacinal contra a febre e as incidências dos casos confirmados por critérios clínico epidemiológico e laboratorial em todos os municípios da Bahia, com dados agregados, permite afirmar que municípios com maiores coberturas tiveram menores incidências (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV. Entretanto, existe a necessidade de mais estudos epidemiológicos sobre a doença aguda pela ZIKV e a melhoria no processo da vigilância para confirmação dos casos notificados.

Palavras-chave: Zika vírus, Cobertura Vacinal, Flavivírus, Febre Amarela, Análise Espacial.

ABSTRACT

The Zika virus (ZIKV) belongs to the genus *Flavivirus*, of the family *Flaviviridae*, being phylogenetically related to the yellow fever virus. This research aimed to identify and compare the spatial distribution of the incidence of ZIKV in the period from 2015 to 2017 in relation to vaccination coverage against yellow fever (AF) in the period from 2008 to 2017, in the state of Bahia. Secondary data were used. The statistical analysis was divided into two stages (1) the classical exploratory analysis and (2) exploratory spatial analysis. These steps considered socioeconomic factors, the LIRAa Building Infestation Index (2017), vaccination coverage against yellow fever (2008-2017), number and incidence rates of the cases confirmed by the laboratory and clinical epidemiological criteria, both of the acute disease by ZIKV and dengue fever. The Moran I index of incidences (per 100 thousand inhabitants) of cases confirmed by clinical-epidemiological or laboratory criteria for acute disease by ZIKV was equal to 0.05. Subsequently, models were produced with the incidences (per 100 thousand inhabitants) of the confirmed cases of acute disease by ZIKV by laboratory criteria only and also with the incidences (per 100 thousand inhabitants) of cases confirmed by acute ZIKV by laboratory criteria and epidemiological clinic. At the multivariate model with Poisson regression inflated zero had incidence rate ratio between vaccination coverage against yellow fever and the incidences of cases confirmed by laboratory and clinical epidemiological criteria equal to 0.86 (95% CI: 0.86 - 0.87) and chance ratio equal to 0.94 (95% CI: 0.91 - 0.97). In the regression model of Poisson inflated geographically weighted zero vaccination coverage against yellow fever had a negative association in relation to incidence rates of acute ZIKV disease. The negative association between vaccination coverage against fever and the incidences of cases confirmed by clinical epidemiological and laboratory criteria in all municipalities in Bahia, with aggregated data, allows to affirm that municipalities with greater coverage had lower incidences (per 100 thousand inhabitants) of confirmed cases of acute ZIKV disease. However, there is a need for further epidemiological studies on acute ZIKV disease and an improvement in the surveillance process to confirm reported cases.

Keywords: Zika virus, vaccine coverage, flavivirus, yellow fever, spatial analysis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Difusão espacial do Zika vírus (ZIKV) no Brasil de 2014 a 2016 e a área de transmissão permanente da dengue.....	17
Figura 2 - Taxa de incidência (por 100 mil hab.) de febre pelo vírus Zika por município de notificação, até a semana epidemiológica 17, Brasil, 2016.....	18
Figura 3 - Quantidade de casos prováveis e a incidência (por 100 mil habitantes) da doença aguda pelo ZIKV, segundo região e Unidade da Federação, Brasil, 2015-2017..	19
Figura 4 - Prevalência de casos confirmados de microcefalia – UFs* brasileiras (2015-2016)	20
Figura 5 - Representação estrutural do ZIKV.....	22
Figura 6 - Homologia de aminoácidos entre ZIKV e DENV, WNV, JEV e YFV. C, capsídeo; DENV, vírus da dengue; E, envelope; JEV, encefalite japonesa; NS não estrutural; PRM / M, pré-membrana / membrana; WNV, Nilo Ocidental; YFV, febre amarela; ZIKV, vírus Zika.....	23
Figura 7 - Coberturas vacinais acumuladas para a vacina da febre amarela por município, Brasil, 2005-2014	34
Figura 8 - Municípios da Bahia, segundo recomendação para vacinação contra febre amarela, 2017	36
Figura 9 - Elementos do Box plot e violin plot.....	44
Figura 10 - Distribuição das taxas de incidência (por 100 mil habitantes) nos municípios dos casos confirmados por somente critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV por anos e no total nos municípios, Bahia, 2015-2017.....	58
Figura 11 - Mapa temático da confirmação da doença aguda pelo ZIKV confirmada por somente critério laboratorial nos municípios da Bahia, 2015- 2017.....	59

Figura 12 - Distribuição das taxas de incidência (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados por critérios clínico-epidemiológico ou laboratorial da doença aguda pelo ZIKV, por anos e no total nos municípios da Bahia, 2015-2017.....	60
Figura 13 - Mapa temático das incidências dos casos confirmados por critérios clínico-epidemiológico ou laboratorial da doença aguda pelo ZIKV nos municípios, Bahia, 2015- 2017.....	61
Figura 14 - Distribuição do saneamento inadequado, da taxa de analfabetismo em ≥ 15 , do percentual da população residente em domicílio na área urbana, dos índices de infestação predial, das incidências (por 100 mil habitantes) de dengue confirmada pelos critérios laboratorial ou clínico epidemiológico, das incidências (por 100 mil habitantes) de dengue confirmada somente pelo critério laboratorial (2007-2014) por municípios, Bahia.....	64
Figura 15 - Mapas temáticos do percentual de saneamento inadequado, da taxa de analfabetismo em ≥ 15 , do percentual da população residente em domicílio na área urbana por municípios, Bahia, 2010.....	65
Figura 16 - Distribuição das coberturas vacinais por ano nos municípios da Bahia, 2008-2017.....	66
Figura 17 - Dispersão das incidências (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados somente pelo critério laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika em relação às coberturas vacinais contra a febre amarela nos municípios da Bahia.....	67
Figura 18 - Dispersão das taxas de incidência (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados pelos critérios clínico-epidemiológico ou laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika em relação às coberturas vacinais contra a febre amarela nos municípios da Bahia	68
Figura 19 - Mapas temáticos das coberturas vacinais (%) contra a febre amarela por ano nos municípios da Bahia, 2008-2017.....	69
Figura 20 - Dispersão das incidências (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados somente pelo critério laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika em relação aos fatores socioeconômicos.....	71

Figura 21 - Dispersão das taxas de incidência (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados somente pelo critério laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika (2015-2017) em relação às taxas de incidência (por 100 mil habitantes) de dengue de casos confirmados somente por critério laboratorial (2007-2014) e o Índice de Infestação Predial.....	72
Figura 22 - Dispersão das incidências (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados pelos critérios clínico-epidemiológico ou laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika em relação aos fatores socioeconômicos.....	73
Figura 23 - Dispersão das taxas de incidência (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados pelos critérios clínico-epidemiológico ou laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika (2015-2017) em relação às taxas de incidência (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados pelos critérios clínico-epidemiológico ou laboratorial de dengue (2007-2014) e do Índice de Infestação Predial.....	75
Figura 24 - Mapas temáticos dos índices de infestação predial, das incidências (por 100 mil habitantes) de dengue confirmada somente pelo critério laboratorial (2007-2014) e das incidências (por 100 mil habitantes) de dengue confirmada pelos critérios laboratorial ou clínico-epidemiológico por municípios, Bahia.....	76
Figura 25 - Razão de taxas de incidência da cobertura vacinal nos municípios da Bahia	89
Figura 26 - Razão de Taxas de incidência do percentual da população residindo em domicílio na área urbana nos municípios da Bahia.....	90
Figura 27 - Razão de Taxas de incidência do índice de infestação predial nos municípios da Bahia.....	91
Figura 28 - Mapa dos Critérios de Informação de Akaike do modelo de regressão de Poisson inflacionada de zero geograficamente ponderada nos municípios da Bahia.....	92

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Regra de ouro para interpretar o tamanho de um coeficiente de correlação.....	45
Tabela 2 - Casos confirmados pelos critérios laboratorial ou clínico-epidemiológico da doença aguda pelo ZIKV e suas proporções, Bahia, 2015-2017.....	57
Tabela 3 - Síntese estatística da de incidência (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados por somente critério laboratorial nos municípios da Bahia, 2015-2017.....	60
Tabela 4 - Síntese estatística das incidências (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados por critério clínico-epidemiológico ou laboratorial da doença aguda pelo ZIKV nos municípios da Bahia, 2015-2017.....	62
Tabela 5 - Síntese estatística dos indicadores socioeconômicos, do Índice de Infestação Predial e da taxa de incidência por 100.000 de dengue confirmada pelos critérios laboratorial ou clínico epidemiológico (2007-2014), nos municípios da Bahia.....	63
Tabela 6 - Correlação de Spearman entre as variáveis da pesquisa.....	78
Tabela 7 - Autocorrelação espacial através dos Índices de Moran I da incidência dos casos confirmados somente pelo critério laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika e da incidência dos casos confirmados da doença aguda pelo vírus Zika pelos critério clínico-epidemiológico ou laboratorial nos municípios da Bahia, 2015-2017.....	79
Tabela 8 - Razões de Taxas de incidência e razões de chance dos modelos bivariados com regressão de Poisson inflacionada de zero.....	81
Tabela 9 - Razões de Taxas de incidência e razões de chance da regressão dos modelos multivariados com regressão de Poisson inflacionada de zero e com a regressão binomial negativa inflacionada de zero com incidências dos casos confirmados por somente critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV.....	84
Tabela 10 - Razões de Taxas de incidência e razões de chance do modelo multivariado com regressão de Poisson inflacionada de zero com incidências dos casos confirmados pelos critérios clínico-epidemiológico ou laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika.....	86

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADE	Antibody-Dependent Enhancement
CDC	Center for Disease Control
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CTAI	Comitê Técnico Assessor em Imunizações
CZS	Síndrome Congênita do Zika
DENV	Vírus da Dengue
FA	Febre Amarela
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GWZIPR	Regressão de Poisson inflacionada de Zero Geograficamente Ponderada
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IRR	Incidence Rate Ratio
IgM	Imunoglobulina M
IP	Índice de Infestação Predial
ITR	Índice por Tipo de Recipiente
JEV	Vírus da Encefalite Japonesa
LIRAA	Levantamento Rápido de Índices para <i>Aedes aegypti</i>
MLG	Modelos Linearmente Generalizados
NS1	Non Structural Protein 1
OR	Odds Ration
GBS	Síndrome de Guillain-Barré
PNI	Programa Nacional de Imunização
RGP	Regressão Geograficamente Ponderada
SESAB	Secretaria de Saúde do Estado da Bahia
UF	Unidades de Federação
WNV	Vírus Nilo Ocidental
YFV	Vírus da Febre Amarela
ZIKV	Vírus Zika

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1 ZIKA VÍRUS NO BRASIL	17
2.2 ZIKA VÍRUS NA BAHIA	18
2.3 AGENTE ETIOLÓGICO	21
2.3.1 Classificação	21
2.3.2 Morfologia.....	21
2.3.3 Genoma.....	21
2.4 REATIVIDADE CRUZADA ENTRE FLAVIVÍRUS.....	22
2.5 INTERFERÊNCIA ENTRE FLAVIVÍRUS.....	25
2.6 TRANSMISSÃO.....	27
2.7 VETOR	28
2.8 MANIFESTAÇÃO CLÍNICA, COMPLICAÇÕES E DIAGNÓSTICO	29
2.9 TRATAMENTO E PREVENÇÃO	30
2.10 NOTIFICAÇÃO.....	31
2.11 HISTÓRICO DA VACINA CONTRA A FEBRE AMARELA	31
2.12 VACINA CONTRA A FEBRE AMARELA NO BRASIL	32
2.13 VACINA CONTRA A FEBRE AMARELA NA BAHIA.....	35
2.14 ZIKV E A VACINA CONTRA A FEBRE AMARELA.....	37
3 JUSTIFICATIVA	38
4 OBJETIVOS	39
4.1 OBJETIVO GERAL	39
4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	39
5 METODOLOGIA	40
5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	40
5.2 ÁREA DO ESTUDO	40
5.3 ORIGEM DOS DADOS	41
5.4 ASPECTOS ÉTICOS.....	43

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	43
5.5.1 Análise exploratória	43
5.5.2 Confundimento.....	46
5.5.3 Análise exploratória espacial.....	46
5.5.4 Análise de regressão.....	47
5.5.5 Modelos Lineares Generalizados.....	47
5.5.6 Modelo de Regressão de Poisson Inflacionado de Zero.....	49
5.5.7 Modelo de Regressão Binomial Negativa Inflacionado de Zero.....	51
5.5.8 Modelos de Regressão Espacial.....	51
5.5.9 Regressão Geograficamente Ponderada.....	52
5.5.10 Modelo de Regressão de Poisson Inflacionado de Zero Geograficamente Ponderada.....	53
5.5.11 Estratégia de Modelagem.....	54
6 RESULTADOS	56
7 DISCUSSÃO	93
8 CONCLUSÃO	100
REFERÊNCIAS	102
ANEXO	114

1 INTRODUÇÃO

O vírus Zika (ZIKV) é um Flavivírus transmitido principalmente pelos mosquitos do gênero *Aedes*. Foi identificado pela primeira vez em Uganda, em 1947, sendo a primeira infecção reportada em humanos no ano de 1952 (BROGUEIRA; MIRANDA, 2017; DICK; KITCHEN; HADDOW, 1952). A apresentação clínica da enfermidade causada pelo ZIKV é uma "síndrome semelhante à dengue". Uma elevada quantidade de casos foi identificada e alguns com complicações neurológicas e autoimunes, relatadas em um ambiente com circulação concomitante do vírus da dengue (DENV). O ZIKV tem potencial para disseminação em novas áreas onde o mosquito vetor esteja presente, sendo um risco para a saúde pública (IOOS et al., 2014).

A propagação do ZIKV, para além da Ásia e África, ocorreu posteriormente à epidemia de 2007, mais especificamente após o surto entre 2013 e 2014 na Polinésia Francesa, o que envolveu uma grande quantidade de pessoas sintomáticas e outras gravemente doentes (LANCIOTTI et al., 2008). A análise filogenética dos ZIKV presentes em indivíduos no Rio de Janeiro sustenta a hipótese de que o ZIKV foi introduzido na respectiva cidade em agosto de 2014. Possivelmente durante a corrida de canoas do Campeonato Mundial Sprint da Federação Va'a (PASSOS et al., 2017).

As análises do genoma viral da linhagem do sudeste da Ásia e do Pacífico foram utilizadas para estimar que o ZIKV já estava presente no Brasil em fevereiro de 2014. Pesquisadores também aplicaram modelos matemáticos para determinar o período mais provável da entrada do ZIKV no Brasil, a conclusão foi que o ZIKV foi introduzido no Brasil, mais provavelmente, por pessoas infectadas que vieram da Polinésia Francesa entre outubro de 2013 e março de 2014 (MASSAD et al., 2017).

Dentre as proteínas presentes nas partículas virais dos Flavivírus, a glicoproteína E é o maior determinante antigênico conhecido. Diversos episódios de reatividade cruzada foram identificados entre os vírus agrupados nesse gênero, os quais foram provocados pela resposta imune humoral à epitopos antigênicos localizados principalmente na proteína E, que são comuns a todos os vírus do gênero Flavivírus (RODRIGUES, 2010).

Anticorpos IgM contra o ZIKV, DEN e outros Flavivírus têm forte reatividade cruzada. Pessoas que receberam a vacina contra a febre amarela ou que foram infectados por

outros Flavivírus no passado podem ter produzidos anticorpos de reação cruzada (ESTADOS UNIDOS, 2016).

A vacina contra o vírus da febre amarela produz o envolvimento de todos os componentes do sistema imune na criação da imunidade contra a partícula vacinal íntegra que se multiplica no organismo da pessoa vacinada, produzindo assim uma resposta imune que permanece por longo período, reproduzindo aproximadamente a resposta da infecção natural (SCHATZMAYR, 2003).

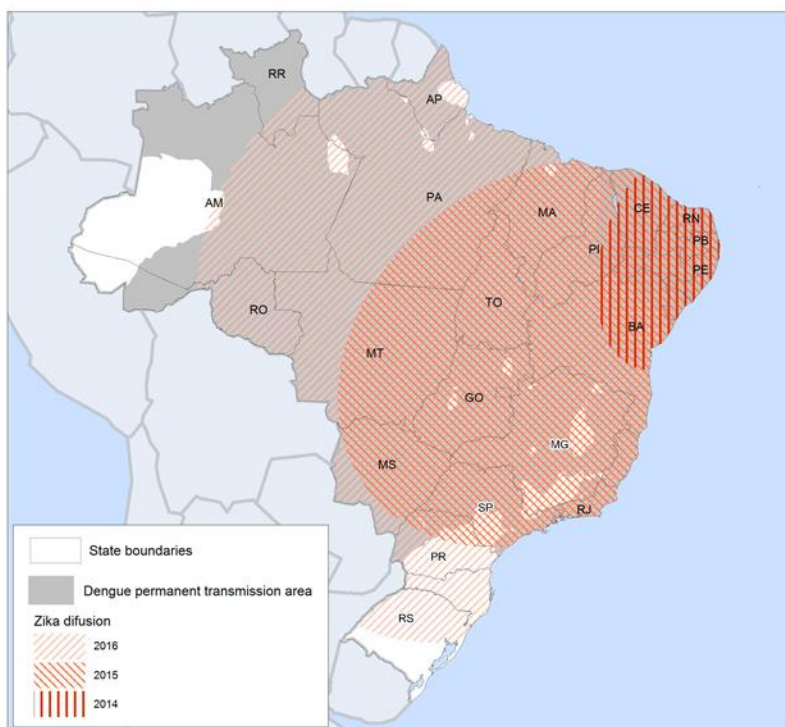
Como o vírus Zika e o da febre amarela são da mesma família, sendo os dois Flavivírus, é plausível considerar que a vacina contra a febre amarela possa fornecer alguma proteção à população contra a doença desencadeada pelo vírus Zika.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ZIKA VÍRUS NO BRASIL

A dengue já era endêmica no Brasil desde 1986 quando foi identificado laboratorialmente o Zika vírus, em 2015, no território brasileiro, conforme a figura 1.

Figura 1 - Difusão espacial do Zika vírus (ZIKV) no Brasil de 2014 a 2016 e a área de transmissão permanente da dengue.

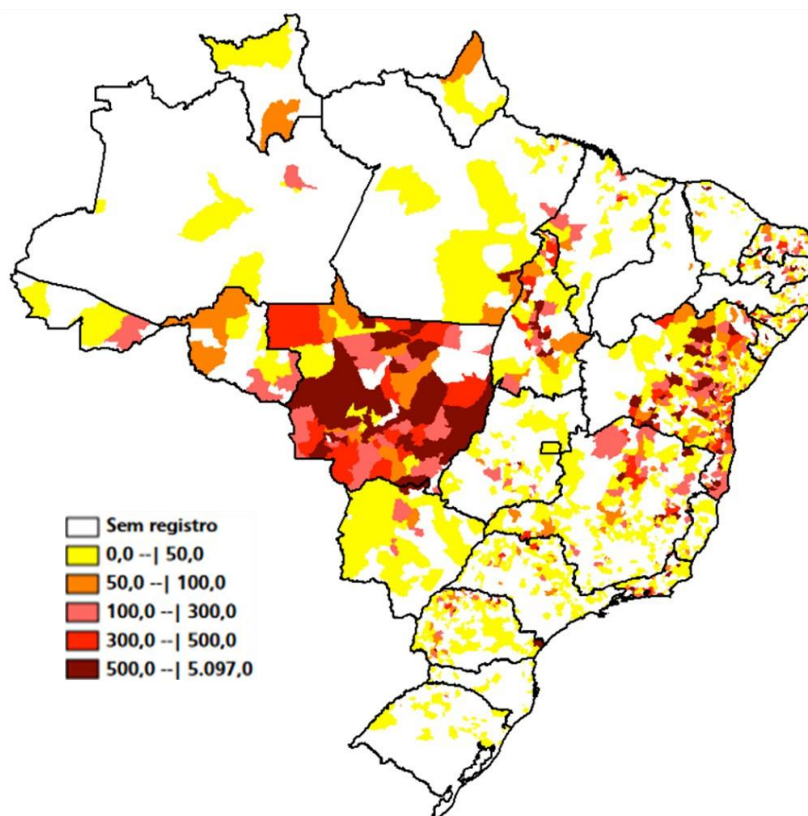


Fonte: LOWE et al., 2018.

Enquanto os sorotipos do DEN levaram décadas para se disseminarem pelo Brasil, a epidemia pelo ZIKV ultrapassou, em questão de anos, as áreas de transmissão permanente da dengue em diversos estados, podendo ser identificada sua disseminação na figura 1. Sendo limitada por uma barreira climática no Sul e pela baixa densidade populacional no Norte (LOWE et al., 2018).

Na Figura 2 é possível observar a distribuição das taxas de incidência (por 100 mil habitantes) dos casos prováveis da febre pelo ZIKV no Brasil até a semana epidemiológica 17 de 2016. Sendo possível identificar que todos os estados do país tiveram casos prováveis da febre pelo ZIKV.

Figura 2 - Taxa de incidência (por 100 mil hab.) de febre pelo vírus Zika por município de notificação, até a semana epidemiológica 17, Brasil, 2016



Fonte: BRASIL, 2016b.

2.2 ZIKA VÍRUS NA BAHIA

Em abril de 2015, foi identificado por um pesquisador da Universidade Federal da Bahia o ZIKV, obtido de amostras de pessoas atendidas em Camaçari com doença exantemática. Depois disso, os laboratórios de referência da Fundação Oswaldo Cruz, do Instituto Evandro Chagas e do Instituto Adolfo Lutz, também identificaram a circulação desse agente etiológico (SAÚDE, 2017).

A Bahia foi o estado com mais casos suspeitos no período de 2015 a 2017 e apresentou também grande diferença na quantidade dos casos em relação aos outros estados da Região Nordeste, conforme a figura 3.

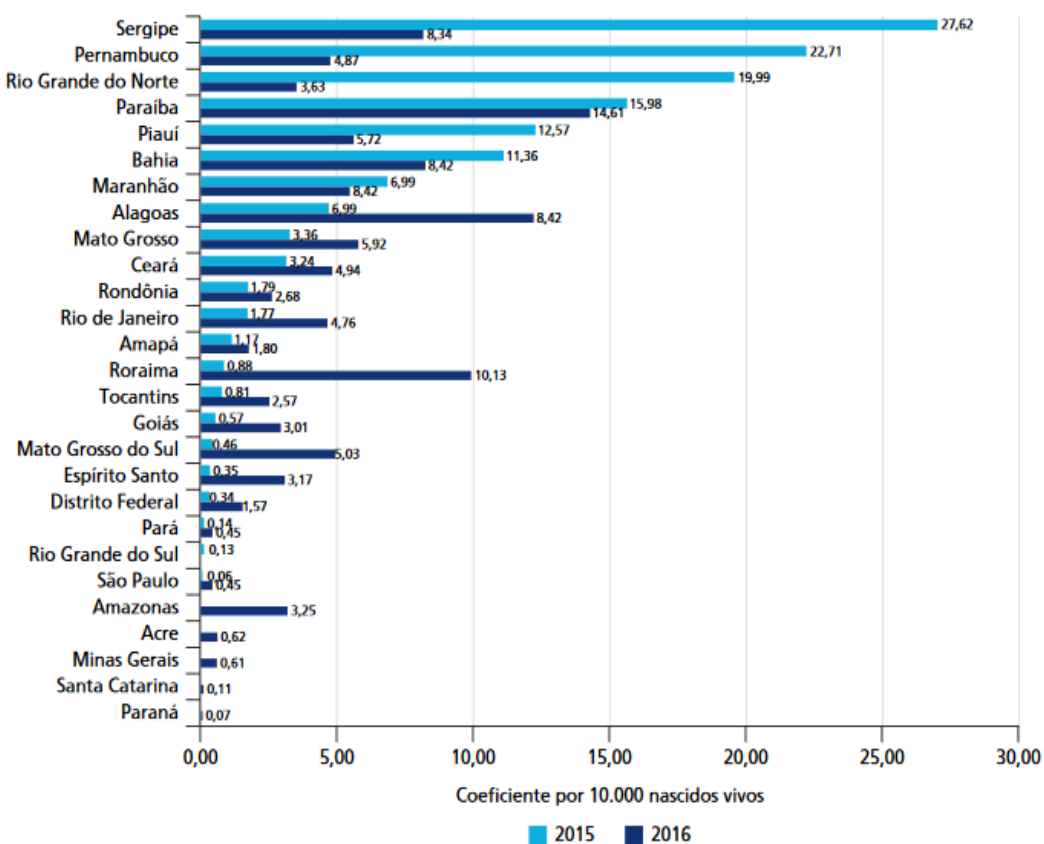
Figura 3 - Quantidade de casos prováveis e a incidência (por 100 mil habitantes) da doença aguda pelo ZIKV, segundo região e Unidade da Federação, Brasil, 2015-2017

Região/Unidade da Federação	2015 (N=37.011)		2016 (N=215.327)		2017 (N=17.452)	
	Casos (n)	Incidência/ 100 mil hab.	Casos (n)	Incidência/ 100 mil hab.	Casos (n)	Incidência/ 100 mil hab.
Norte	359	2,0	12.981	73,3	2.201	12,4
Rondônia	7	0,4	975	54,5	141	7,9
Acrea	-	-	63	7,7	40	4,9
Amazonas	76	1,9	4.484	112,0	429	10,7
Roraima	22	4,3	179	34,8	203	39,5
Pará	201	2,4	4.507	54,4	688	8,3
Amapá	1	0,1	460	58,8	11	1,4
Tocantins	52	3,4	2.313	150,8	689	44,0
Nordeste	33.571	59,0	76.029	133,5	5.270	5,4
Maranhão	71	1,0	4.505	64,7	516	7,4
Piauí	3	0,1	237	7,3	154	4,8
Ceará	319	3,6	4.301	47,9	1.503	16,8
Rio Grande do Norte	275	7,9	3.953	113,7	460	13,2
Paraíba	68	1,7	3.753	93,8	115	2,9
Pernambuco	60	0,6	380	4,0	39	0,4
Alagoas	92	2,7	6.875	204,6	249	7,4
Sergipe	139	6,1	229	10,1	17	0,8
Bahia	32.544	213,0	51.796	339,0	2.217	14,0
Sudeste	2.073	3,3	91.025	105,4	3.732	4,3
Minas Gerais	178	0,8	14.402	68,5	758	3,6
Espirito Santo	834	21,0	2.362	59,4	352	8,9
Rio de Janeiro	1.894	11,4	68.564	412,1	2.210	13,2
São Paulo	67	0,1	5.697	12,7	412	0,9
Sul	45	0,2	1.014	3,4	93	0,3
Paraná	33	0,3	720	6,4	61	0,5
Santa Catarina	-	-	98	1,4	20	0,3
Rio Grande do Sul	12	0,1	196	1,7	12	0,1
Centro-Oeste	63	0,4	34.278	218,8	6.156	38,9
Mato Grosso do Sul	14	0,5	1.711	63,7	76	2,8
Mato Grosso	17	0,5	21.945	663,8	2.348	65,0
Goiás	12	0,1	10.216	152,5	3.867	57,8
Distrito Federal	20	0,7	408	13,6	65	2,2
Brasil	37.011	1,9	215.327	104,4	17.452	8,5

Fonte: BRASIL, 2018.

Em 2015, os seis estados brasileiros com mais casos confirmados de microcefalia, por 10 mil nascidos vivos, foram: Sergipe (27,62), Pernambuco (22,71), Rio Grande do Norte (19,99), Paraíba (15,98), Piauí (12,57) e Bahia (11,36). No ano de 2016 as cinco Unidades da Federação com as maiores quantidades de casos confirmados foram: Paraíba (14,61), Alagoas (12,49), Roraima (10,13), Bahia (8,42) e Sergipe (8,34). A Bahia apresentou o segundo maior número de casos suspeitos da doença aguda pelo ZIKV em 2016, porém, no respectivo período teve quantidade de prevalência menor de microcefalia pelo ZIKV que outros três estados, conforme figura 4.

Figura 4 - Prevalência de casos confirmados de microcefalia – UFs* brasileiras (2015-2016)



Fonte: BRASIL, 2018.

Nota: * Unidades da Federação

2.3 AGENTE ETIOLÓGICO

2.3.1 Classificação

Pressupõe-se que existam mais de 545 espécies de Arbovírus, dentre as quais, mais de 150 relacionadas com doenças em seres humanos (LOPES; NOZAWA; LINHARES, 2014a). Os Arbovírus incluem os Alfavírus (da família *Togaviridae*), os Flavivírus (da família *Flaviviridae*), Flebovírus (*Phlebovirus*), os Orbivírus (da família *Reoviridae*), os Vesiculovírus (da família *Rhabdoviridae*) e os Thototovírus (da família *Orthomyxoviridae*) (WEAVER; REISEN, 2010).

O ZIKV é um Arbovírus pertencente à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*, tendo seu nome derivado da floresta local na qual foi identificado pela primeira vez; que na língua Luganda “zika” significa “mato”. O nome da família *Flaviviridae* (do latim flavus “amarelo”) vindo essa denominação da febre amarela (FABRI, 2018).

2.3.2 Morfologia

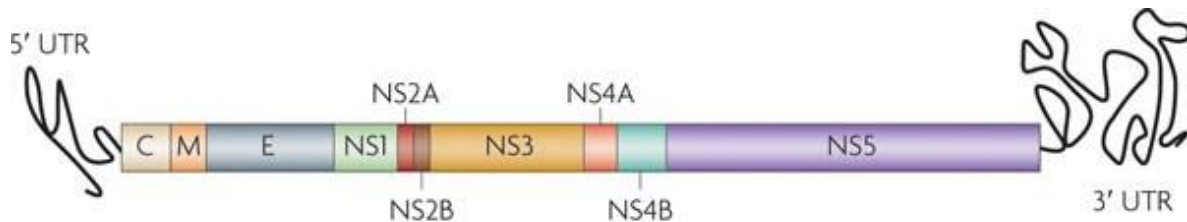
A partícula dos Flavivírus possui um capsídeo proteico (C) envolto por um envelope lipídico onde estão localizadas as proteínas de membrana (M) e espículas de natureza glicoproteica (E). O genoma dos Flavivírus é formado por RNA de fita simples de polaridade positiva, sendo capaz de codificar três proteínas estruturais: proteína C do capsídeo, proteína do envelope pré-M, precursora de M e a proteína E (LOPES; NOZAWA; LINHARES, 2014b). A estrutura do vírus Zika é semelhante às demais estruturas de outros Flavivírus, exceto 10 aminoácidos que circundam o local de glicosilação de Asn (154), em cada uma das 180 glicoproteínas do envelope (SIROHI et al., 2016).

2.3.3 Genoma

O RNA do ZIKV é traduzido em uma única poliproteína que, posteriormente, é clivada, produzindo três proteínas estruturais que formam o vírus (capsídeo, pré-membrana e envelope) e sete proteínas não estruturais: NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b e NS5, que participam da replicação, montagem, e repressão da resposta inata do hospedeiro à infecção.

(LOGAN, 2016). As proteínas dos vírus produzidas pelo seu genoma podem ser visualizadas na Figura 5

Figura 5 - Representação estrutural do ZIKV



Fonte: adaptado de GUZMAN et al., 2010.

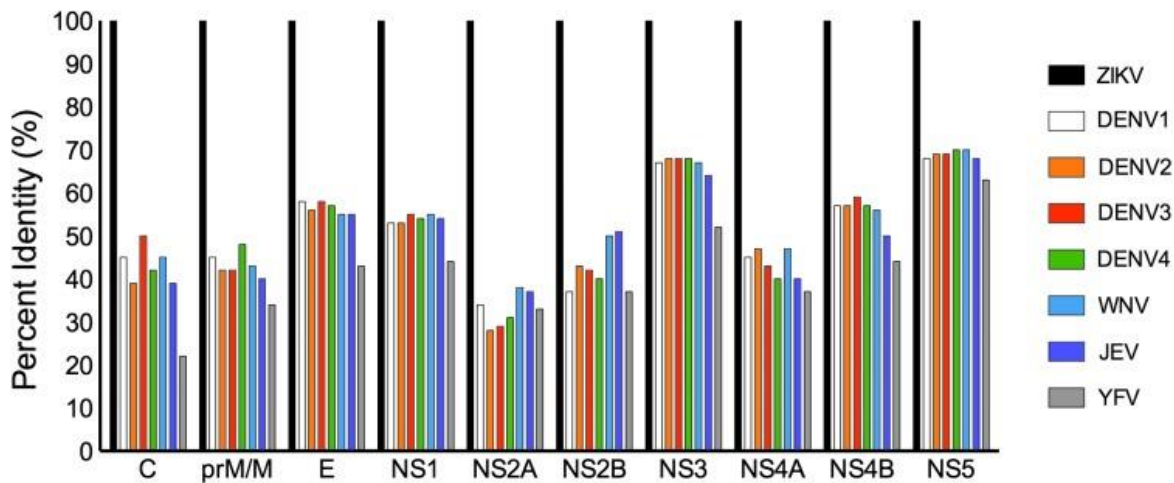
2.4 REATIVIDADE CRUZADA ENTRE FLAVIVÍRUS

Todos os Flavivírus estão relacionados por compartilhar determinantes antigênicos comuns ou semelhantes nas proteínas C e E. Anticorpos contra a glicoproteína E participam da neutralização do vírus e inibição da hemaglutinação. Testes de inibição da hemaglutinação revelaram uma gama de reações cruzadas entre os Flavivírus (SCHMALJOHN; MCCLAIN, 1996).

Os Flavivírus compartilham um ou mais sítios antigênicos comuns, porém, os vírus podem ser diferenciados por vários testes sorológicos, dentre eles os ensaios de neutralização (SCHMALJOHN; MCCLAIN, 1996).

Os vírus Zika (ZIKV) compartilham um elevado grau de homologia com os vírus da dengue (DENV), do Nilo ocidental (WNV), da encefalite japonesa (JEV) e da febre amarela (YFV), com mais de 50% de identidade de sequência de aminoácidos nas proteínas E, NS1, NS3, NS4B e NS5, sendo observada a homologia dos aminoácidos entre Flavivírus na figura 6 e sendo a NS5 o principal alvo da resposta humoral contra o Flavivírus (WEN; SHRESTA, 2017).

Figura 6 - Homologia de aminoácidos entre ZIKV e DENV, WNV, JEV e YFV. C, capsídeo; DENV, vírus da dengue; E, envelope; JEV, encefalite japonesa; NS não estrutural; PRM / M, pré-membrana / membrana; WNV, Nilo Ocidental; YFV, febre amarela; ZIKV, vírus Zika.



Fonte: WEN; SHRESTA, 2017.

A proteína NS1 (*Non Structural Protein 1*) é responsável pela replicação viral e diretamente ligada à indução do sistema imune. Algumas partes da proteína NS1 são idênticas às dos Flavivírus, o que causa a maioria das reações cruzadas nos ensaios que utilizam essa proteína como antígeno (LICÍNIO; AYRES, 2018). Tais proteínas do Flavivírus são também responsáveis pela invasão dos vírus nos linfócitos T CD4 e CD8. Além de serem geneticamente similares, induzem o reconhecimento dos epítomos nas células B. Tal fato poderia explicar o agravamento de uma infecção secundária por ZIKV em pessoas previamente infectadas por DENV (DELGADO et al., 2018).

A infecção por Flavivírus provoca a produção de anticorpos, alguns dos quais podem neutralizar a capacidade do vírus em infectar as células humanas. Os anticorpos também podem coordenar outros componentes da resposta imune do hospedeiro para destruir as células infectadas pelo vírus, mesmo quando eles não puderem inibir a infecção pelo vírus de forma direta. Alguns anticorpos são específicos para um único tipo de Flavivírus, já outros reagem contra várias espécies de Flavivírus (sendo chamada essa reação de reatividade cruzada). A reatividade cruzada contra os Flavivírus complicou o desenvolvimento dos diagnósticos laboratoriais para a identificação dos tipos de vírus individuais (WHITEHEAD; PIERSON, 2019).

Para estudar a possível proteção contra a infecção pelos Flavivírus mediada por reações sorológicas cruzadas foi realizada uma série de experimentos com cinco vírus (arbovírus do grupo B), sendo o West Nile (WN), Wesselsbron (WSL), ZIKV, Banzi (BAN) e febre amarela (YF), inoculados em macacos rhesus ou vervet. Os macacos foram posteriormente desafiados com YF (Seganga) ou YF (Asibi). A inoculação primária com qualquer um dos vírus utilizados resultou em viremia com resposta febril variável. Macacos rhesus imunizados com WN, BAN ou ZIKV que receberam determinado vírus desenvolveram resposta imune, não estavam protegidos contra o desafio com YF. Após o desafio com YF os macacos vervet que foram expostos ao ZIKV demonstraram viremia reduzida ao YF. Sugere-se que a proteção cruzada entre os arbovírus do grupo B (Flavivírus) tenha uma influência na viremia sobre a epidemiologia da FA na África (HENDERSON et al., 1970).

Em um estudo realizado em seres humanos foi analisado o efeito da vacinação prévia contra TBE e/ou YF nas respostas de anticorpos a infecções primárias pelo ZIKV e observou-se uma forte resposta anamnésica em participantes pré-vacinados, resultando em uma alta proporção de anticorpos IgG amplamente reativos. Em indivíduos ingênuos, porém, essa proporção foi muito menor (MALAFA et al., 2020).

O ZIKV surgiu e espalhou rapidamente pelas Américas, em populações que anteriormente foram expostas ao DENV. Para compreender este impacto potencial foi analisado uma grande epidemia de ZIKV de 2016 em Manágua, Nicarágua, em uma coorte pediátrico com histórias de infecção por DENV bem caracterizada. A infecção prévia por DENV foi inversamente associada ao risco de infecção sintomática por ZIKV na população total da coorte. A infecção por DENV foi significativamente associada à diminuição do risco de infecção sintomática por ZIKV quando ajustado para idade e sexo, mas não quando ajustado para infecção prévia por DENV (GORDON et al., 2019).

Elevados níveis de soroprevalência pelo DENV em populações onde o ZIKV está circulando e a reatividade cruzada entre eles levantaram preocupações sobre o risco de aumento da gravidade da enfermidade pelo ZIKV em pacientes com histórico de exposição ao DENV anterior a infecção pelo ZIKV. Partindo desta preocupação foi realizado um estudo com células mononucleares do sangue periférico de participantes em uma área endêmica na Colômbia, buscando determinar o papel da imunidade anterior ao DENV na infecção pelo

ZIKV. Foram analisadas as respostas das células T e B contra o ZIKV em indivíduos com ou sem infecção prévia por DENV. Análises das respostas de células T e B nos mesmos participantes identificaram uma resposta mais forte de células T contra peptídeos conservados entre DENV e ZIKV, com um nível maior de anticorpos neutralizantes do ZIKV em participantes imunes a DENV, em comparação com participantes sem infecção prévia ao DENV, sugerindo a parte das análises que pessoas com imunidade ao DENV apresentam respostas imunes melhoradas contra o ZIKV (DELGADO et al., 2018).

O ZIKV compartilha semelhanças na sua estrutura com outros Flavivírus e está presente em locais onde indivíduos são infectados por outros Flavivírus. Podendo, a partir da imunidade cruzada, provocar uma resposta protetora ou melhoradora da doença. Muitas questões entre Flavivírus ainda precisam ser pesquisadas, principalmente colocando os achados *in vitro* e *in vivo* em um contexto epidemiológico (CARVALHO et al., 2020).

2.5 INTERFERÊNCIA ENTRE FLAVIVÍRUS

A incapacidade de um vírus animal se replicar em uma célula ou animal previamente infectado é denominada interferência (JOHNSTON; WAN; BOSE, 1974a). Vários relatórios já mostraram que uma célula infectada com um vírus, geralmente, se torna resistente à infecção secundária por um vírus relacionado (homólogo), enquanto a infecção por um vírus não relacionado (heterólogo) frequentemente não é afetada (SCHALLER et al., 2007).

Células de vertebrados ou invertebrados infectadas por um vírus não podem ser infectadas produtivamente com o mesmo ou com um vírus estreitamente relacionado, em algum momento posterior. Esse fenômeno é chamado exclusão de superinfecção ou interferência homóloga (KARPF et al., 1997).

Alguns dos mecanismos de exclusão de superinfecção já foram identificados em vários momentos do ciclo da vida dos vírus, incluindo a ligação mediada por receptor, na penetração do núcleo viral nas células infectadas e também nas etapas de replicação viral (LEE et al., 2005).

A interferência durante uma infecção viral foi descrita pela primeira vez por Hoskins que descobriu o efeito protetor observando a infecção simultânea por uma cepa neurotrópica do vírus da febre amarela protegendo macacos contra a infecção pela cepa viscerotrópica letal (JOHNSTON; WAN; BOSE, 1974b).

Um estudo que teve como objetivo verificar a interferência viral, analisou a influência dos DEN do sorotipo 2 e da febre amarela utilizando a cepa vacinal 17D e a selvagem em uma mesma cultura de células C6/36 (células provenientes de *Aedes albopictus*) e células de mamíferos U937, analisando as replicações virais. Foi observado que células derivadas de *Aedes albopictus* cronicamente infectadas com DENV-2 não se apresentam permissivas à replicação da cepa vacinal 17D e BeH111. Entretanto, em ensaios de competição entre os dois vírus foi observada uma maior eficiência de replicação da cepa vacinal 17D e também da selvagem em relação ao DEN do sorotipo 2. Já os ensaios de interferência viral, envolvendo as linhagens de células de mamífero U937, demonstraram uma ligeira diminuição da replicação de cepa vacinal 17D em células cronicamente infectadas com DEN do sorotipo 2 (ABRÃO, 2008).

Estudos anteriores demonstraram que um Flavivírus específico para insetos, o vírus Nhumirim (NHUV), pode suprimir o crescimento do vírus do Nilo Ocidental (WNV) e diminuir as taxas de transmissão no *Culex quinquefasciatus*, co-inoculado pelo NHUV/WNV. Para avaliar se o NHUV pode interferir na transmissão de outros Flavivírus medicamente importantes, foi avaliada a capacidade do NHUV em suprimir o crescimento viral do vírus Zika (ZIKV) e do vírus da dengue-2 (DENV-2) nas células de *Aedes albopictus*. Reduções significativas em ZIKV (100.000 vezes) e DENV-2 (10.000 vezes) foram observadas em células simultaneamente inoculadas com NHUV ou pré-inoculadas com NHUV (ROMO et al., 2018). Já no estudo que buscou avaliar o potencial de transmissão simultânea nos mosquitos co-infectados com o ZIKV e o DEN concluiu que o *A. aegypti* utilizado de Manaus é altamente permissivo à monoinfecção e co-infecção com DENV e ZIKV e é capaz de co-transmitir ambos os arbovírus, como demonstrado por um modelo de transmissão por mordida em que a coinfecção influencia fortemente a competência do vetor, favorecendo a transmissão do ZIKV ao hospedeiro vertebrado.

Foram examinadas em um estudo as incidências de dengue no Brasil (1999-2017) e na Colômbia (2007-2017), antes, durante e posteriormente a epidemia do ZIKV, sendo identificada a incidência de dengue atipicamente baixa em 2017, nos dois países. Foi investigado também se a incidência do ZIKV esteve associada a alterações na incidência da dengue. Porém, com os dados utilizados sobre os casos suspeitos da doença pelo Zika vírus

não conseguiram estabelecer ligação direta entre a redução da taxa da incidência dos casos prováveis de dengue e a epidemia causada pelo ZIKV (BORCHERING et al., 2019).

No estudo ecológico publicado em 2020, que buscou analisar se a diferença de cinco vezes na taxa de neonatos microcefálicos entre a região do Nordeste e outras regiões se daria parcialmente devido a um efeito de imunidade em indivíduos da população infectados anteriormente com o DEN. Foi analisada a interação entre as epidemias de dengue (2001-2014) e a epidemia de microcefalia (2015-2016) em 400 microrregiões no Brasil, utilizando modelos de efeitos aleatórios sob uma abordagem bayesiana. O efeito estimado do intervalo de tempo entre a epidemia de dengue mais recente no estudo foi definido por > 400 casos / 100.000 habitantes e a epidemia de microcefalia variou de proteção no período anterior a 6 anos, com um risco aumentado entre 7 a 12 anos. (CARVALHO et al., 2020).

2.6 TRANSMISSÃO

O ZIKV, nas Américas, é mantido na natureza por um ciclo de transmissão que inclui hospedeiros vertebrados e mosquitos hematófagos do gênero *Aedes*, com o ser humano atuando como fonte de infecção. A principal forma de contrair a infecção pelo ZIKV é através da picada do mosquito (BRASIL, 2015).

Fatores relacionados ao ambiente do vetor transmissor do ZIKV e do hospedeiro influenciam a transmissão desse agente etiológico e seu controle. Além da transmissão realizada através do mosquito do gênero *Aedes*, outros meios de transmissão são relatados. A transmissão sexual é possível devido a presença do ZIKV no sêmen, já identificada laboratorialmente. Foi detectado ZIKV em aproximadamente 3% dos doadores de sangue assintomáticos durante o surto na Polinésia Francesa, sugerindo que a transmissão pode ser possível através da doação de sangue infectado. Existem também relatos da transmissão por transplante de órgãos e acidente de laboratório. Também ocorreu transmissão transplacentária e transmissão perinatal, com o RNA do ZIKV sendo encontrado no líquido amniótico e em amostras de sangue pareadas colhidas de neonatos e mães. Apesar do ZIKV ter sido encontrado em saliva, urina e gotículas respiratórias, não existem evidências, até o momento, para comprovar a transmissão via estes fluídos corporais (BASARAB et al., 2016).

2.7 VETOR

O ZIKV é transmitido principalmente pelos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (LUZ; SANTOS; VIEIRA, 2015). O mosquito do gênero *Aedes* também é capaz de transmitir o DEN, YFV e chikungunya. Outros mosquitos como *Aedes albopictus*, *Aedes africanus*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes vittatus*, *Aedes furcifer*, *Aedes hensilli* e *Aedes apicoargenteus* podem também transmitir o ZIKV, assim como os mosquitos dos gêneros *Anopheles*, *Eretmapodites*, *Culex* e *Mansonia* são potenciais vetores para a disseminação (RIBEIRO et al., 2017; YADAV; RAWAL; BAXI, 2016).

O *Aedes aegypti* mantém o ciclo de vida no período seco, através de criadouros artificiais permanentes, como caixas d'água e caixas de passagem do sistema hidrossanitário. O mosquito sobrevive em densidade baixa, mas o suficiente para manter a transmissão contínua, embora em declínio, ocorre a confirmação pelos municípios de casos de dengue no período seco (SOUZA; SILVA; SILVA, 2010).

Os índices mais utilizados para avaliar a situação de risco da transmissão de dengue são o índice de Infecção Predial (IP), o Índice de Breteau (IB) e o Índice por Tipo de Recipiente (ITR). Os índices de Infestação Predial e de Breteau são calculados para cada estrato, e a inspeção dos imóveis de cada quarteirão para coleta de larvas e/ou pupas, feita em 20% dos imóveis existentes em cada quarteirão (BRASIL, 2005). O Índice Predial é a relação expressa em porcentagem entre o número de imóveis positivos e o número de imóveis pesquisados, como expresso a seguir:

$$IP = \frac{\text{Imóveis positivos}}{\text{Imóveis pesquisados}} \times 100$$

(1)

Os limiares de risco para transmissão da dengue propostos pelo Programa Nacional de Controle da Dengue para o Índice de Infestação Predial é: IIP (%) < 1 = satisfatório; entre 1-3,9 = alerta; > 4 = alto risco (BRASIL, 2009).

Um estudo longitudinal de soro-incidência de infecção para o DEN, conduzido na cidade de Salvador (BA), teve como objetivo identificar os fatores referentes às pessoas, ao imóvel e à área de residência para ocorrência da infecção pelo vírus da dengue em área

urbana. O Índice de Infestação Predial acima de 1%, a presença de reservatórios de água como depósito predominante da área (mais de 25 depósitos/km²), e a densidade populacional acima de 14.810,3 habitantes por km², apresentaram forte associação com a sorologia positiva (SILVA, 2008).

Com o objetivo de mostrar a associação entre os casos de dengue, pluviosidade e o Índice de Infestação Predial foi realizada uma pesquisa nos municípios de Goiás. Utilizou-se no respectivo estudo o Índice de Infestação Predial larvário como indicador do risco de transmissão. Como resultado, foi obtida a associação positiva e significativa, ao nível de 5%, entre o IIP, a incidência de dengue e a pluviosidade (SOUZA; SILVA; SILVA, 2010).

Ao analisar a associação entre a proporção de imóveis prediais positivos para larvas de *Aedes aegypti*, por meio do Índice de Infestação Predial, e a taxa de incidência da dengue em áreas de abrangência em um estudo nos distritos sanitários de Belo Horizonte. A conclusão foi que, apesar das limitações conhecidas do Índice de Infestação Predial para estimar a infestação vetorial e prever a ocorrências de epidemias de dengue, os resultados indicaram que os maiores índices estiveram associados ao maior risco de transmissão (CORRÊA; FRANÇA; BOGUTCHI, 2005).

No estudo que teve como objetivo comparar o LIRAA de *Aedes aegypti* com metodologias entomológicas alternativas, foram utilizados dados de Gapimirim e Itaporá para comparação do LIRAA com os indicadores de positividade de ovitrampa e a proporção de *Aedes* adulto, além da densidade de ovos de *Aedes*. Na pesquisa foi identificado alta densidade de ovos em locais que o LIRAA apresentou Índice de Infestação Predial entre < 1 e $\geq 4\%$ (RIBEIRO, 2013).

2.8 MANIFESTAÇÃO CLÍNICA, COMPLICAÇÕES E DIAGNÓSTICO

Os sintomas provocados pelo ZIKV são semelhantes a outras infecções por arbovírus, incluindo a dengue. Os sintomas dessas arboviroses aparecem alguns dias após a picada do mosquito e duram de três a 12 dias (LIMA-CAMARA, 2016). Os principais sintomas clínicos da doença são: erupção macular ou maculopapular com presença de prurido, dor de cabeça, artralgia, mialgia, prostração, conjuntivite não-purulenta, e pode ou não estar associada a febre baixa. Sendo assintomáticos em 80% dos casos (LICÍNIO; AYRES, 2018). Na dengue, após o período de incubação (4 a 10 dias), a infecção por qualquer sorotipo produz um amplo

espectro de manifestações clínicas, embora mais de 50% (maioria dos casos) das infecções da dengue sejam assintomáticas ou subclínicas (SPECIAL PROGRAMME FOR RESEARCH AND TRAINING IN TROPICAL DISEASES; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

As duas principais complicações neurológicas graves relacionadas à infecção pelo ZIKV são: a Síndrome de Guillain-Barré (GBS), que é uma condição rara em que o sistema imunológico da pessoa ataca os nervos periféricos; e a microcefalia, sendo uma malformação congênita que resulta no tamanho menor da cabeça e do cérebro de um bebê, que é por vezes referido como Síndrome Congênita do Zika (CZS) (ESTADOS UNIDOS, 2019).

2.9 TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Sem uma vacina contra o ZIKV, as ferramentas à disposição para reduzir a incidência da doença se baseiam no controle dos vetores e na limitação da exposição ao ZIKV. Existem poucas evidências diretas da eficácia dessas abordagens no controle da transmissão do ZIKV, embora haja décadas de experiência na abordagem do controle do vetor do DENV ela se mostrou insustentável para evitar novas epidemias de dengue, lembrando que o *Aedes aegypti* é responsável também por transmitir o ZIKV (LESSLER et al., 2016).

A prevenção das doenças por meio do *Aedes aegypti* baseia-se atualmente nas medidas de vigilância e controle deste vetor. O Programa Nacional de Controle da Dengue, instituído em 2002, objetiva reduzir a infestação pelo *Aedes aegypti*. Este programa usa como indicadores, tanto o índice de infestação de *Aedes aegypti* como a mensuração de risco de transmissão de dengue, índices baseados em pesquisa larvária obtidos pelo LIRAA (OLIVEIRA, 2016).

Destaca-se que já se encontra estabelecido o conhecimento de que a fêmea do *Aedes aegypti* necessita de criadouros contendo água para efetuar a deposição de ovos. Dessa forma, a insuficiência de serviços básicos de saneamento, especialmente de água corrente, exige que a população reserve água nos domicílios, muitas das vezes em recipientes sem tampas. Essa ação aumenta a disponibilidade de criadouros potenciais desse mosquito. Da mesma forma, a coleta inadequada de lixo, ou limitações para a coleta adequada, podem levar à manutenção de criadouros do vetor em diversas áreas, o que potencializa a existência de “áreas quentes” para a transmissão da doença (LAURA DE SENE AMÂNCIO ZARA et al., 2016).

Não existe vacina e nenhum tratamento antiviral específico disponível para o vírus Zika. O tratamento dos sintomas pode incluir descanso, ingestão de fluídos, antipiréticos e analgésicos. (ESTADOS UNIDOS, 2014).

A vacina contra o ZIKV está em desenvolvimento. São várias linhas de estudo em andamento e a maioria focada na proteína do envelope do vírus. Recentemente, alguns pesquisadores focaram o desenvolvimento da vacina através da proteína NS1 e outros tentam desenvolver uma semelhante à vacina da febre amarela, com o vírus atenuado (KWEK et al., 2018).

O controle avançado dos vetores é potencialmente benéfico para evitar epidemias provocadas pelo ZIKV. Entretanto, existe a necessidade de pensar em expectativas realistas. O controle tradicional baseado em inseticida raramente é suficientemente eficaz para deter epidemias de dengue que, como o ZIKV, é transmitida pelo *Aedes aegypti*. A eficácia teria que ser consideravelmente maior para impedir a primeira epidemia de um novo vírus em uma população suscetível (FERGUSON et al., 2016).

2.10 NOTIFICAÇÃO

Em 17 de fevereiro de 2016 a febre pelo ZIKV entrou na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública através da Portaria nº 204, do Ministério da Saúde, com as seguintes classificações: “Doença aguda pelo vírus Zika”, “Doença aguda pelo vírus Zika em gestante” e “Óbito com suspeita de doença pelo vírus Zika”. Passando então a ser obrigatória a notificação da febre pelo ZIKV em todo o território brasileiro (BRASIL, 2016a).

2.11 HISTÓRICO DA VACINA CONTRA A FEBRE AMARELA

A vacina contra febre amarela é altamente imunogênica e tem sido utilizada para a prevenção da doença desde 1937. Em humanos, a melhor evidência da eficácia vacinal está baseada no acompanhamento da situação epidemiológica demonstrada pela redução na incidência dos casos após a introdução da vacina (BAHIA, 2017).

O controle das doenças causadas por Flavivírus é baseado em vacinas para alguns vírus e no controle de vetores. A vacina viva atenuada da febre amarela 17D é uma vacina

eficaz, segura e amplamente utilizada na América do Sul e na África (SCHMALJOHN; MCCLAIN, 1996).

A resposta imune inata tem papel crucial na proteção contra invasão de patógenos e molda o sistema imunológico adquirido na resposta *in vivo*. A vacina contra a febre amarela é utilizada para prevenir a doença nas áreas endêmicas e eventualmente em áreas não-endêmicas, quando ocorre a suspeita da presença de indivíduos que se infectaram em áreas endêmicas, podendo assim gerar um surto urbano da enfermidade (SCHATZMAYR, 2003).

A vacinação é o meio mais importante para evitar a febre amarela sendo necessária a vacinação da maioria (95% na febre amarela silvestre) da população de risco para evitar a transmissão numa região com um surto de febre amarela (WHO, 2016).

Nas vacinas com vírus vivo ocorre a participação de todos os componentes do sistema imune no desenvolvimento da imunidade contra a partícula vacinal íntegra que se multiplica no organismo do vacinado. Devido a isso, a resposta imune é completa e mantém-se por longos períodos, reproduzindo, aproximadamente, a resposta da infecção natural. Contudo, os processos de atenuação de virulência, tradicionalmente utilizados para a obtenção de vacinas vivas, se baseiam em passagens dos vírus em células de hospedeiros diversos e em diferentes condições e temperaturas, levando ao surgimento de vírus mutantes com menor virulência. Sendo difícil definir com clareza os mecanismos dessa atenuação. Um exemplo é a vacina contra a febre amarela na qual nunca foi possível repetir as mutações que geraram a vacina (SCHATZMAYR, 2003).

2.12 VACINA CONTRA A FEBRE AMARELA NO BRASIL

A vacina contra a febre amarela começou a ser produzida no Brasil no Rio de Janeiro com uma amostra do vírus 17D trazida de Nova York, em 1937. Essa amostra provinha do vírus colhido do africano Asibi, dez anos antes, e que vinha sendo modificado por culturas sucessivas em diversos meios, dentre eles os macacos, mosquitos, tecido embrionário de camundongo com soros normais e heterólogos, até chegar às passagens seriadas *in vitro* no meio de cultura, contendo tecido de embrião de galinha despojado do sistema nervoso central. A partir da subcultura 214, contada desde o Africano Asibi, iniciaram-se muitas séries paralelas, algumas por passagem direta em ovos embrionados. Essas séries conservavam-se relativamente inalteradas, ainda que se verificassem pequenas variações na velocidade e

intensidade de sua replicação na cultura em tecido ou nos ovos embrionados (BENCHIMOL, 2001).

A população alvo no Brasil a ser vacinada são as crianças de nove meses de idade até os adultos com 59 anos de idade, tendo como meta a ser atingida a cobertura vacinal de 95%, nas áreas com recomendação de vacinação. O Ministério da Saúde passou a indicar a dose única da vacina de febre amarela, sendo iniciada tal indicação a partir de abril de 2017. Então, a dose de reforço passou a não ser mais recomendada devido à conclusão de que a imunidade protetora é desenvolvida dentro de 30 dias para cerca de 99% das pessoas que recebem uma dose da vacina contra a febre amarela (BRASIL, 2018).

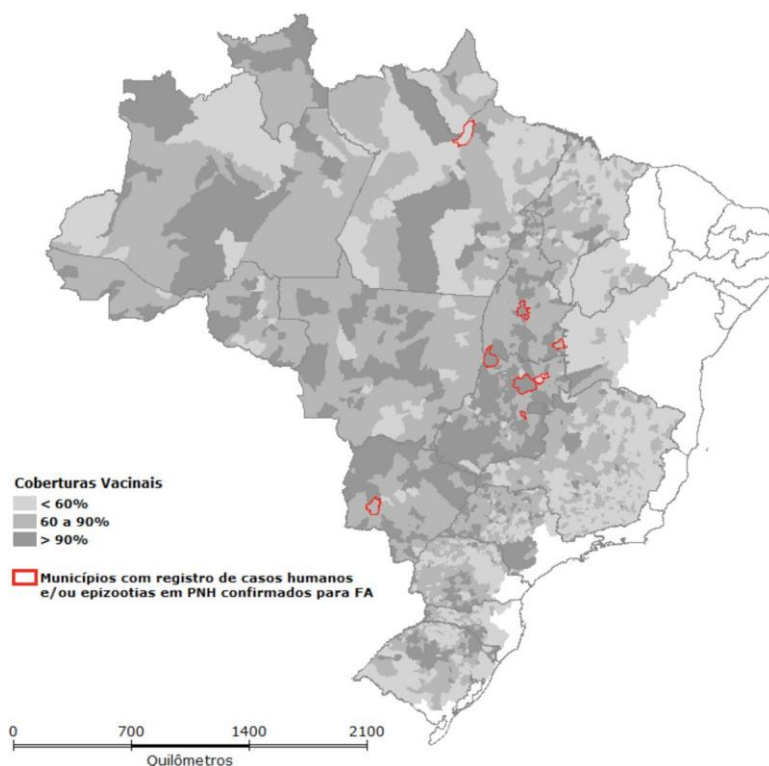
Entretanto, esta decisão de recomendação da dose única tem gerado questionamentos. Dentre eles, pode ser citado que falhas nas vacinas já foram demonstradas, níveis de anticorpos neutralizantes podem diminuir significativamente em adultos e crianças em oito e quatro anos após a vacinação primária, sendo a imunogenicidade em crianças menor. Estudos também têm mostrado que doses ainda mais baixas podem produzir níveis de anticorpos neutralizantes. Essa estratégia já foi utilizada no início da epidemia na República Democrática do Congo, como uma opção para aumentar o estoque de vacinas. Todos esses fatores podem sugerir um benefício de um reforço em circunstâncias endêmicas ou epidêmicas (ESTOFOLETE; NOGUEIRA, 2018).

Considerando a diminuição na imunidade com o tempo de vacinação, demonstrada em estudos, a menor imunogenicidade da vacina aplicada em lactentes, e as possíveis falhas decorrentes de eventuais limitações operacionais, a proporção de indivíduos potencialmente desprotegidos antes mesmo de completar 10 anos de vacinação pode ser substancial. Há também evidências de que há menor imunogenicidade quando a primeira vacinação contra febre amarela é simultânea à primeira dose da vacina combinada contra sarampo, caxumba e rubéola (tríplice viral) (BRASIL, 2014).

A epidemia de febre amarela em 2017 revelou que as coberturas foram insuficientes no estado de Minas Gerais, onde foram confirmados 249 casos, quase todos adultos não vacinados. A ocorrência de uma epidemia em Minas Gerais, onde a vacinação contra a febre amarela já integra o calendário básico de imunizações há quase duas décadas, expõe as dificuldades de vacinar a população adulta, especialmente em áreas rurais, fora dos períodos epidêmicos (NORONHA; CAMACHO, 2017).

No período de 2005 a 2014 vários estados brasileiros estavam com apenas uma parte dos seus territórios dentro da área de recomendação da vacinação contra a febre amarela e outros estados estavam com suas áreas totalmente dentro da área de não recomendação da vacina contra a febre amarela, conforme a figura 7.

Figura 7 - Coberturas vacinais acumuladas para a vacina da febre amarela por município, Brasil, 2005-2014



Fonte: BRASIL, 2015a.

Em consonância com as orientações da Organização Mundial da Saúde o Brasil passou a adotar uma dose única da vacina contra a FA, válida para toda vida. Diante dessa alteração no esquema vacinal foi feita a análise da cobertura da vacina contra a Febre Amarela. Após essa análise, o tema foi amplamente discutido no Comitê Técnico Assessor em Imunizações e foi verificado que com a cobertura vacinal, com doses acumuladas a partir de 1994 (todo o período com registro eletrônico das doses aplicadas contra a FA no SIPNI), a ampla maioria das Unidades da Federação apresentaram cobertura igual ou superior a 100%. Porém, diversos surtos de FA foram registrados nos últimos anos, nestas localidades.

Foi concluído que o cenário com a cobertura vacinal com doses acumuladas, a partir

de 1994, não representaria a estimativa de vacinação na maioria dos municípios devido à: base de dados da vacinação contra a FA ser composta pela consolidação das doses aplicadas; não ser possível identificar o indivíduo vacinado na base de dados; não existir a identificação da mobilidade da população vacinada entre os municípios; e não ter o dado da revacinação do mesmo indivíduo em situações de surtos. Mediante essa situação, foi deliberada a adoção do cálculo da cobertura da vacina contra FA, utilizando-se a cobertura vacinal com doses acumuladas a partir de 2008, por ser este mais representativo na análise da cobertura vacinal para FA, mesmo o Ministério da Saúde tendo clareza das limitações dessa metodologia (BRASIL, 2018).

A Coordenação Geral do PNI passou a adotar o método de cálculo da cobertura vacinal contra a febre amarela com intuito de padronizar o método e possibilitar a comparação da cobertura vacinal entre os municípios, Unidades da Federação e no nível nacional (BRASIL, 2018). Foi então utilizada a fórmula da cobertura vacinal contra a febre amarela, adotada pelo PNI descrita abaixo:

$$\frac{\text{Número de 1ª doses acumuladas, aplicadas a partir do ano de 2008}}{\text{População residente no ano em análise}} \times 100 \quad (2)$$

Infecções pelo vírus da FA em humanos e epizootias em primatas não humanos foram registradas em uma grande área do território nacional entre 2014 e 2017. Inicialmente, entre 2014 e 2015, a transmissão ocorreu na região Norte, posteriormente expandiu-se no sentido leste e sul do país, afetando principalmente a região Centro Oeste, entre 2015 e 2016. No período entre 2016 e 2017 foi registrado um surto expressivo no Brasil, que afetou principalmente os estados da região Sudeste, quando foram registrados 779 casos humanos e 262 óbitos, além de 1.659 epizootias por FA no Brasil (BRASIL, 2018).

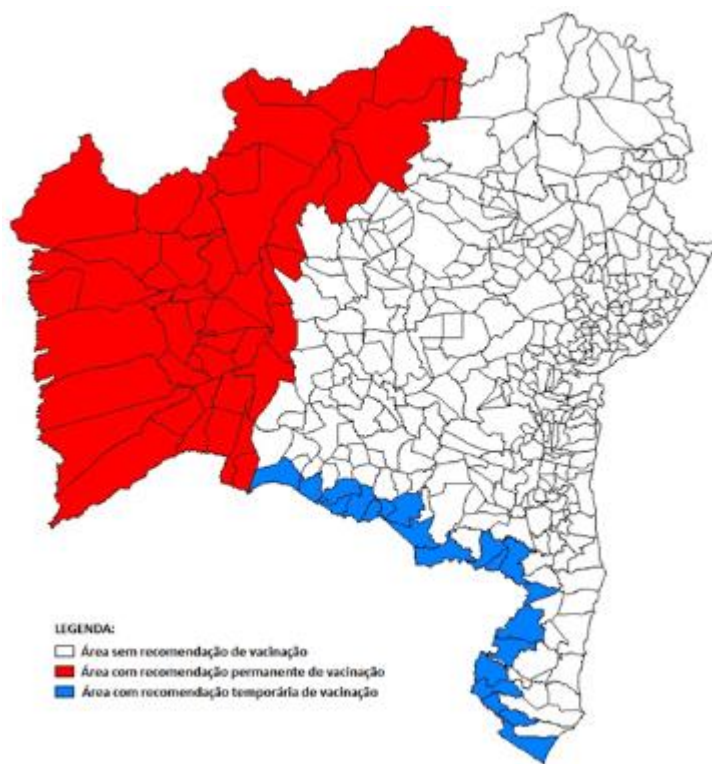
2.13 VACINA CONTRA A FEBRE AMARELA NA BAHIA

O estado da Bahia tem características importantes em relação ao tema. Seu território tem áreas com e sem recomendação para vacinação contra a febre amarela e teve 34.507

casos notificados de infecção pelo ZIKV, sendo este quantitativo apenas até a semana epidemiológica 16 (03/01/2016 a 23/04/2016) de 2016 (BRASIL, 2016c).

Dos 417 municípios da Bahia, 45 estavam localizados em áreas com recomendação permanente de vacina, pelo risco endêmico para febre amarela; outros 21 localizavam-se em áreas com recomendação temporária de vacinação, por fazerem divisa com áreas de risco, principalmente Minas Gerais, onde estava ocorrendo um surto da doença, áreas estas possíveis de serem observadas na figura 8. A área com recomendação temporária de vacinação foi criada a partir da ampliação da imunização contra a febre amarela em janeiro de 2017, criando outra área com recomendação, além da já recomendada pelo Ministério da Saúde (BAHIA, 2017). No estado da Bahia ocorreram apenas 56 casos confirmados da FA pelo critério laboratorial ou clínico-epidemiológico, no período entre 2015 e 2017, segundo dados do SINAN obtidos no site da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia.

Figura 8 - Municípios da Bahia, segundo recomendação para vacinação contra febre amarela, 2017



Fonte: BAHIA, 2017.

2.14 ZIKV E A VACINA CONTRA A FEBRE AMARELA

A proteína NS5 dos Flavivírus é multifuncional e constitui a polimerase viral. A análise das sequências de proteína NS5 da vacina viva atenuada contra a febre amarela, atualmente utilizada, quando foi comparada com a do vírus Zika, revelou que a proteína NS5 do derivado da vacina tem uma homologia de 64% com a do ZIKV. Esta similaridade levou a um estudo sobre as possíveis respostas da reação cruzada entre as células CD8 T de receptores da vacinação contra a febre amarela e antígenos específicos do ZIKV. No respectivo estudo a vacina contra o YFV (Stamaril, 0,5 ml, Sanofi Pasteur) foi administrada em voluntários saudáveis e o sangue periférico coletados antes da vacinação e 15 dias após a vacinação. Células mononucleares do sangue periférico foram estimuladas com peptídeos Zika-NS5. Diferente do dia 0, no dia 15 foi identificado IFN- γ e células T CD8 + produtoras de TNF em resposta aos peptídeos Zika-NS5 (BLOM et al., 2017).

No ano de 2019 foi apresentado um estudo que utilizou a vacina contra o vírus da febre amarela, um Flavivírus muito semelhante ao ZIKV, para evitar ou pelo menos diminuir a gravidade da doença causada pelo ZIKV por mecanismos de proteção cruzada. Foi utilizada a vacina FA 17DD atenuada, por ser um modelo de vacina muito utilizado em seres humanos com tolerabilidade bem estabelecida. Ratos vacinados apresentaram uma forte proteção contra o desafio do ZIKV, com menor mortalidade e cargas virais na região cerebral. Foi verificado também que os ratos estavam protegidos contra os sinais clínicos e neurológicos da doença, concluindo que uma vacina eficiente e certificada contra a febre amarela, disponível por várias décadas, protegeu de forma eficiente os ratos contra a infecção do ZIKV (VICENTE et al., 2019).

Em 2010 foi concluída uma pesquisa que teve como objetivo analisar as possíveis implicações para as estratégias de vacinação contra febre amarela em crianças, baseada nos dados disponíveis sobre imunogenicidade e reatogenicidade das vacinas contra febre amarela das sub-cepas 17D e 17DD, concluindo que a presença de anticorpos contra dengue, independentemente de seu título, não interfere na imunogenicidade ou no padrão de reatogenicidade das vacinas contra febre amarela aplicadas em crianças residentes em áreas endêmicas (FERNANDES, 2010).

3 JUSTIFICATIVA

Apesar da febre amarela ser um problema de saúde pública ainda não existe um consenso sobre a expansão da vacina contra a respectiva doença para todo o território do país. O deslocamento de suscetíveis pode causar casos de febre amarela esporádicos e pequenos surtos. Epidemias resultariam de epizootias em áreas sem recomendação da vacina contra a febre amarela ou em áreas de cobertura baixa, como ocorreu recentemente em MG, ES, SP e RJ.

Pouco conhecimento foi produzido na literatura científica sobre a infecção pelo ZIKV e, principalmente, sobre sua disseminação, sendo reduzido também nos aspectos clínicos e imunológicos. A inadequada vigilância dos arbovírus nas Américas e a falta de testes sorológicos para diferenciar os vírus impõem desafios substanciais. As evidências para intervenções de controle de vetores permanecem fracas (ESPINAL et al., 2019).

Necessário se faz questionar e compreender se as infecções por arbovírus com antígenos comuns (considerando que a vacinação contra a febre amarela é uma infecção atenuada) pode alterar a ocorrência e a distribuição da doença causada pela infecção do ZIKV em uma determinada população. Embora o número de casos de infectados pelo ZIKV tenha diminuído, a OMS ainda considera uma ameaça potencial com a possibilidade de reemergência do ZIKV (MARTINS et al., 2018).

A capacidade da vacinação contra a febre amarela para produzir proteção parcial contra a febre pelo ZIKV é biologicamente plausível e talvez explique a frequência relativamente mais alta do ZIKV no Nordeste, onde a vacina da febre amarela não era recomendada de rotina e as coberturas eram, em geral, baixas. Dados empíricos corroborando essa associação.

O primeiro local de detecção do vírus Zika no Brasil foi o estado da Bahia, embora simultaneamente, estivesse ocorrendo um surto com sintomas semelhantes em diversos estados da região Nordeste e no estado do Rio de Janeiro. Depois se confirmou que os surtos eram causados pelo mesmo vírus identificado na Bahia (SERVIÇO, 2017). A Bahia é um estado que apresentou bastante heterogeneidade na cobertura vacinal contra a febre amarela, mesmo em áreas com e sem a recomendação da vacinação. A Bahia foi escolhida como o local de estudos, por ter sido o estado a identificar laboratorialmente o primeiro caso de

indivíduo com ZIKV em seu território e por ter heterogeneidade nas coberturas vacinais contra a febre amarela em seus municípios.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Identificar e comparar a distribuição espacial da incidência da doença aguda pelo ZIKV no período de 2015 a 2017 em relação a cobertura vacinal contra a febre amarela no período de 2008 a 2017, nos municípios do estado da Bahia.

4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Identificar a distribuição das coberturas vacinais contra a febre amarela relacionado ao período de 2008 a 2017 nos municípios do estado da Bahia;

- Analisar a distribuição espacial da incidência da doença aguda pelo ZIKV no período de 2015 a 2017 na Bahia, por município;

- Identificar e comparar a distribuição espacial da incidência pelo ZIKV no período de 2015 a 2017 em relação aos indicadores socioeconômicos do censo de 2010 e o Índice de Infestação Predial nos municípios do estado da Bahia;

- Analisar a influência de antecedentes da infecção por dengue e das variáveis socioeconômicas na possível relação entre a incidência da doença aguda pelo ZIKV com a cobertura vacinal contra a febre amarela.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O delineamento da pesquisa é do tipo ecológico, sendo as unidades de análises os municípios do estado da Bahia (Brasil) no período de 2015 a 2017.

5.2 ÁREA DO ESTUDO

A Bahia é o estado mais extenso e mais ao sul do Nordeste. Possui um território de 564,7 mil km² e ocupa 36,3% da Região (1.554,3 mil km²). Em relação ao Brasil, responde por 6,6% da área do País (8.515,8 mil km²), sendo o quinto maior estado da Federação. Com sua grande área territorial, a Bahia possui o maior número de divisas com outros estados brasileiros. Ao norte, faz fronteira com quatro Unidades Federativas nordestinas: Sergipe, Alagoas, Pernambuco e Piauí. Em sua porção oeste, faz divisa com os estados da Região Centro-Oeste: Tocantins e Goiás. Ao sul da Bahia, estão os limites com os estados da Região Sudeste: Minas Gerais e Espírito Santo. No leste é banhado pelo Oceano Atlântico, possuindo um dos mais extensos litorais do Brasil (BEZERRA et al., 2015). O estado tem as seguintes coordenadas geográficas: 12.52° S, 41.69° O (GEOHACK - Bahia, 2020).

Em 2010 a população da Bahia tinha o quantitativo de 14.016.960 de habitantes. A Bahia tem 417 municípios, agrupados em nove macrorregiões de saúde (SOUZA; SOUZA; PINTO, 2014). Apresenta elevada pobreza e desigualdade regional. Os indicadores são ainda mais assimétricos quando se compara o meio rural com o meio urbano (DE CERQUEIRA; ORTEGA; DE JESUS, 2017).

O índice de Gini baiano em 2016 foi aferido em 0,517, apontando uma menor desigualdade na distribuição do rendimento mensal das pessoas de 15 anos ou mais de idade no estado do que na capital, Salvador (0,553). A Região Nordeste, porém, apareceu com maior desigualdade na distribuição (0,522), superada pela distribuição nacional que registrou um índice ainda superior: 0,525 (BAHIA, 2019).

Marcada nos meados do século passado por uma economia predominantemente agrário-exportadora, cresceu a taxas menores do que o conjunto da economia brasileira. A Bahia transformou-se nos últimos cinquenta anos em um estado fortemente industrializado.

Entre as décadas de 1950 e 1980 ocorreu a fixação na Bahia da estrutura industrial concentrada na produção de commodities intermediárias (CAVALCANTE, 2008).

5.3 ORIGEM DOS DADOS

Foram utilizados os dados correspondentes aos casos confirmados pelo critério clínico-epidemiológico e laboratorial da doença aguda pelo ZIKV, como variável de desfecho, durante o período compreendido entre 2015 e 2017. A escolha desse período foi devido ao início da identificação laboratorial do ZIKV na Bahia, como também pela criação e publicação da portaria, em 2016, que tornou obrigatória as notificações dos casos de doença aguda pelo ZIKV. A representação da vacinação acumulada contra a febre amarela (2008-2017) em 10 anos, escolhida neste estudo, foi iniciada antes e continuou no período da epidemia da doença aguda pelo ZIKV.

Foram identificados 31.124 casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV no período de 2015 a 2017 nos municípios da Bahia. Os casos foram confirmados pelo critério clínico-epidemiológico ou laboratorial.

Os casos suspeitos da doença aguda causada pelo ZIKV se referem aos pacientes que apresentam exantema maculopapular pruriginoso, acompanhada de dois ou mais dos seguintes sintomas: febre ou hiperemia conjuntival sem secreção ou prurido ou poliartralgia ou edema periarticular (BRASIL, 2018).

As confirmações correspondem aos casos suspeitos, confirmados por critério laboratorial (positivo para isolamento viral ou detectável por RT-PCR ou reagente pela sorologia IgM) e clínico-epidemiológico, sendo esse o caso suspeito que possuiu vínculo epidemiológico com caso confirmado laboratorialmente (BRASIL, 2018).

Foram calculadas as taxas de incidência anual dos casos confirmados (número de casos confirmados no período / populacional do período x 100.000) como também do período total do estudo, para os municípios da Bahia. Foi utilizada a média das populações residentes entre 2015 e 2017 pela estimativa do IBGE para representar a população de risco no período.

Foi utilizado para o cálculo da cobertura vacinal contra a febre amarela a estimativa populacional dos municípios da Bahia como o denominador. O cálculo levou em consideração a Nota Informativa N° 75/2019-CGPNI/DEVIT/SVS/MS considerando como numerador as primeiras doses administradas nos indivíduos dos municípios da Bahia.

Os indicadores sociais municipais são importantes instrumentos na avaliação do desenvolvimento socioeconômico dos municípios. Eles apresentam informações sobre as populações residentes nos municípios do estado da Bahia; taxas de analfabetismo em pessoas de 15 anos ou mais de idade; total de domicílios particulares permanentes; quartis do rendimento mensal total domiciliar *per capita* nominal; proporção de domicílios particulares permanentes por tipo de saneamento; e proporção de crianças de 0 a 5 anos de idade residentes em domicílios particulares permanentes, sendo estas apenas uma fração das várias informações contidas nos indicadores sociais municipais (IBGE, 2011a).

Segundo a sua área de localização, os domicílios são classificados em situação urbana ou rural. Em situação urbana consideram-se as áreas urbanizadas, integradas ao perímetro urbano das cidades ou vilas (sedes distritais), ou áreas urbanas isoladas, conforme definido por lei municipal. Para fins de coleta censitária os perímetros urbanos são estabelecidos e aprovados pelos prefeitos locais para as cidade ou vilas em que não há legislação que regulamente as áreas urbanas e rurais. A área rural ficou estabelecida em todas as áreas situadas fora desses limites definidos para a área urbana. Este critério também foi utilizado na classificação da população urbana e rural. Uma das variáveis apresentadas pelo Censo de 2010 foi a distribuição percentual da população residente em domicílio em situação urbana sendo está a utilizada no atual estudo (IBGE, 2011a).

No censo de 2010 foi construído um índice de adequabilidade do tipo de saneamento, sendo apresentado como forma de melhor dimensionar as condições de saneamento básico dos domicílios. Os “domicílios com saneamento inadequado” não apresentaram qualquer condição de saneamento básico considerado adequado, isto é, não estavam conectados à rede geral de abastecimento de água, ao esgotamento sanitário, nem tinham acesso à coleta de lixo (IBGE, 2011b).

O sistema de informação do Programa Nacional de Vacinação (SI-PNI) foi a fonte de dados das doses de vacinação contra a febre amarela no período de 2008 a 2017. As informações dos casos confirmados pelo critério clínico-epidemiológico e laboratorialmente de febre pelo ZIKV no período de 2015 a 2017, e da dengue, relacionado ao período de 2007 a 2014, a partir das fichas de notificações (ANEXO A), foram disponibilizadas de forma pública no site da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. O quantitativo populacional dos municípios, nos anos de 2015 a 2017, foram obtidos através do sistema de informação da

Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Os indicadores sociais municipais foram obtidos a partir do censo de 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

A resolução nº: 12, de 26 de janeiro de 2017 determinou a obrigatoriedade do levantamento entomológico de infestação por *Aedes aegypti* pelos municípios e o envio das informações para as Secretarias Estaduais de Saúde e, posteriormente, para o Ministério da Saúde. O Levantamento Rápido de Índice de Infestação por *Aedes aegypti* - LIRAA deve ser realizado nos municípios, com mais de 2.000 imóveis, infestados pelo vetor. O monitoramento nos municípios não infestados deve ser realizado por ovitrampa ou larvitampa ou outra metodologia validada, conforme descrito nas Diretrizes Nacionais de Prevenção e Controle da Dengue (BRASIL, 2017).

Foram utilizados na atual pesquisa os índices de Infestação Predial pelo LIRAA nos municípios da Bahia coletados no período de outubro à dezembro de 2017. O índice de Infestação Predial pelo LIRAA está no Programa Nacional de Controle da Dengue do Ministério da Saúde do Brasil e a produção do LIRAA nos municípios brasileiros é obrigatória desde 2017. A variável Índice de Infestação Predial foi obtida do Conselho Nacional de Secretários Saúde (CONASS).

5.4 ASPECTOS ÉTICOS

Os dados utilizados nesse estudo tiveram como origem os órgãos estaduais e federais de acesso público e foram acessados por via digital. Por serem de acesso público, sem identificações dos indivíduos da população estudada, não foi necessário ser submetido à aprovação de algum comitê de ética em pesquisa.

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

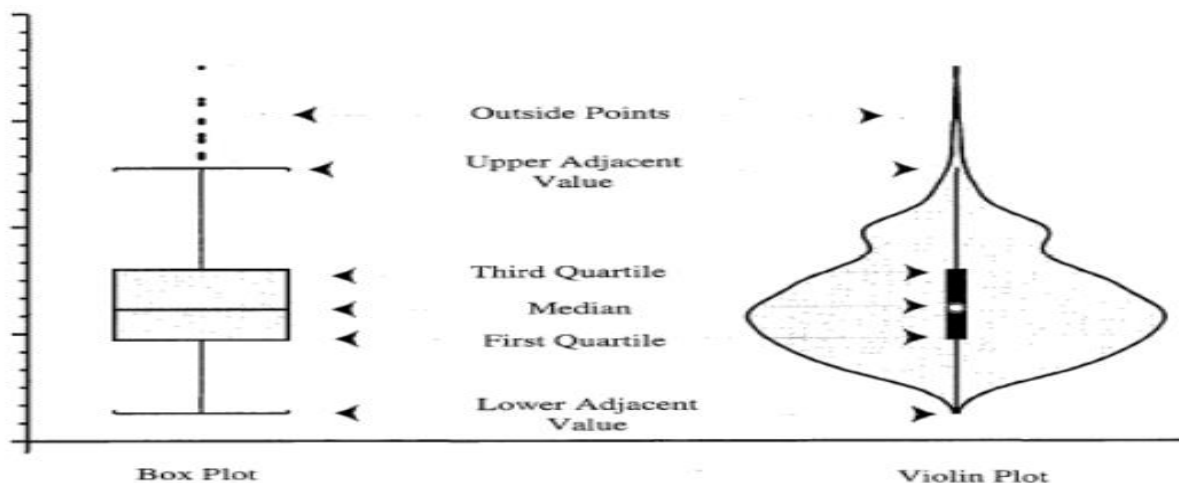
5.5.1 Análise Exploratória

A análise exploratória dos dados fornece vários métodos para a realização de uma pesquisa detalhada dos dados, tendo a finalidade de obter informações para a etapa posterior de análise de inferência. Ela é uma abordagem capaz de analisar amostras de dados de modo a resumir suas características principais, geralmente utilizando tabelas e gráficos. Tal etapa têm como maior objetivo verificar a estrutura dos dados.

O boxplot é um tipo de gráfico usado regularmente na pesquisa científica e a sua construção é possível por meio de diversos softwares estatísticos. O boxplot tradicional exibe medidas de tendência central não-paramétrica (mediana), de dispersão (quartis), forma de distribuição ou simetria da amostra (valores pontuais mínimo e máximo), valores atípicos (outliers). As aplicações incluem análise exploratória dos dados, detecção de outliers e comparação entre grupos (VALLADARES NETO et al., 2017).

Um dos tipos mais comuns de informações adicionadas ao boxplot é a descrição da distribuição dos valores dos dados. O boxplot resume a distribuição usando apenas 5 valores, mas essa visão geral pode ocultar características importantes. Neste gráfico o número de valores de dados que ocorrem com mais frequência de uma distribuição é oculta, e distribuições distintas com diferentes modalidades podem ser codificadas usando aparência semelhante. Uma solução para esses tipos de problemas é adicionar ao gráfico da caixa as indicações da densidade da distribuição subjacente (POTTER, 2006). Sendo o violin plot uma alternativa que combina o box plot com o rastreamento da densidade (HINTZE; NELSON, 1998), tendo seus elementos representados na figura abaixo.

Figura 9 - Elementos do Box plot e violin plot.



Fonte: adaptado de HINTZE; NELSON, 1998.

O coeficiente de correlação é um índice que apresenta o grau de associação entre duas ou mais variáveis. Sendo representado por um valor que varia de -1 (correlação negativa, inversa e perfeita) a + 1 (correlação positiva, direta e perfeita) (FEIJOO, 2010).

O coeficiente de correlação de classificação de Spearman é uma estatística de classificação não paramétrica indicada como uma medida da força da associação entre duas variáveis. É uma medida de associação usada quando a distribuição dos dados torna inadequado o coeficiente de correlação de Pearson. O coeficiente de Spearman não é uma medida de relação linear entre duas variáveis, como alguns declaram. Podendo descrever a relação entre duas variáveis sem fazer suposições sobre a distribuição das frequências das variáveis (HAUKE; KOSSOWSKI, 2011). A interpretação do resultado do coeficiente de Spearman pode ser realizado conforme a tabela 1, abaixo.

Tabela 1 - Regra de ouro para interpretar o tamanho de um coeficiente de correlação

Tamanho da correlação	Interpretação
0,90 a 1,00	Correlação positiva (negativa) muito alta
0,70 a 0,90	Alta correlação positiva (negativa)
0,50 a 0,70	Correlação positiva (negativa) moderada
0,30 a 0,50	Baixa correlação positiva (negativa)
0,00 a 0,30	correlação insignificante

Fonte: (adaptado de MUKAKA, 2012)

O termo multicolinearidade é usado para descrever a situação em que as variáveis em um modelo de regressão são correlacionadas entre si (RAGSDALE; POLYTECHNIC, 2008). Foi buscado analisar as possíveis correlações altas entre as variáveis independentes com o fim de evitar a multicolinearidade. Foram analisadas as correlações de Spearman das variáveis do estudo sendo elas: incidência dos casos confirmados por critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV; incidência dos casos confirmados por critérios clínico-epidemiológico ou laboratorial da doença aguda pelo ZIKV; cobertura vacinal contra a febre amarela; percentual da população residente em área urbana; Índice de Infestação Predial; taxa de analfabetos ≥ 15 anos; percentual de saneamento inadequado; incidência dos casos confirmados por critério laboratorial de dengue; e incidência dos casos confirmados de dengue.

5.5.2 Confundimento

O fator de confusão está presente quando duas variáveis são associadas e parte desta associação ou toda ela ocorre devido a uma associação independente com uma terceira variável (de confusão). O efeito de confusão pode ser controlado mediante análises estratificadas ou através de ajuste de modelos de regressão multivariados pelas variáveis confundidoras dos dados (LIMA-COSTA; BARRETO, 2003). As variáveis percentual da população residente em área urbana, Índice de Infestação Predial, taxa de analfabetos ≥ 15 anos, percentual de saneamento inadequado, incidência dos casos confirmados por critério laboratorial de dengue e incidência dos casos confirmados de dengue foram utilizadas como confundidoras para avaliação do efeito das coberturas vacinais contra a febre amarela sobre os dois desfechos estudados: incidências dos casos confirmados por somente critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV e pelas incidências dos casos confirmados pelos critérios clínico-epidemiológico ou laboratorial.

5.5.3 Análise Exploratória Espacial

Primeiramente, foram construídos os mapas temáticos para verificar a distribuição geográfica das variáveis de estudo. Para realizar a análise da correlação espacial foi construída, inicialmente, a matriz de proximidade. A dependência espacial é medida através da autocorrelação espacial podendo ser estimada por meio de estatísticas (índices) globais. O índice global de Moran é o instrumento mais utilizado para verificar essa dependência espacial e o elemento de fundamental importância no seu cálculo é a matriz de pesos espaciais (ou de vizinhança) na qual demonstra a ligação entre as unidades espaciais (CAMPOS et al., 2013).

Foi estimado medidas pelo índice de Moran I em cada ano do período do estudo e no período total (2015-2017) para verificar a autocorrelação espacial das incidências da doença aguda pelo ZIKV nos municípios da Bahia, o que viabilizou a medição da dependência espacial dos dados. Apresenta-se a seguinte expressão (ALBUQUERQUE et al., 2017) para o cálculo:

$$I = \frac{n}{\sum_i \sum_j w_{ij}} \frac{\sum_i \sum_j w_{ij} (x_i - \bar{x})(x_j - \bar{x})}{\sum_i (x_i - \bar{x})^2} \quad (3)$$

Onde:

I = Índice Global de Moran

n = número de áreas

Xi = valor do atributo considerado na área i

\bar{x} = valor médio do atributo na região de estudo

Wij = elementos de uma matriz normalizada de proximidade espacial, expressando a vizinhança espacial dos dados

5.5.4 Análise de regressão

Em diversos problemas das áreas médica, biológica, industrial, química e diversas outras, é grande o interesse em verificar se duas ou mais variáveis estão relacionadas de alguma forma (KUTNER et al., 2005). A técnica estatística que é mais utilizada para pesquisar e produzir um modelo que mensura o relacionamento existente entre duas ou mais variáveis de um processo é a análise de regressão, que pode ser utilizada com diversos objetivos como: descrição, predição, controle e estimação (DIAS, 2005). Muitos métodos para estimação das medidas de associação têm sido discutidos na literatura em epidemiologia (PAPALÉO, 2009).

Modelos estatísticos constituem ferramentas extremamente úteis para resumir e interpretar dados. Em especial, eles podem facilitar a avaliação da forma e da intensidade das associações de interesse em estudos epidemiológicos (CONCEIÇÃO; SALDIVA; SINGER, 2001).

5.5.5 Modelos Lineares Generalizados

O modelo linear normal, “criado” no início do século XIX, preponderou na modelação estatística até meados do século XX, embora diversos outros modelos não lineares ou não normais tenham, embora, sido desenvolvidos para fazer face a questões que não eram adequadamente explicadas pelo modelo linear normal (TURKMAN; SILVA, 2000).

Foi verificado que o modelo linear normal para algumas situações não é adequado como, por exemplo, quando a suposição de homogeneidade da variância dos erros é violada ou os erros são distribuídos como uma normal ou não são independentes. Devido às condições em que o modelo linear normal não foi adequado, foi criado um grupo de modelos que tiveram suas criações baseadas no modelo linear normal e o próprio modelo linear normal, sendo chamados de modelos lineares generalizados. (SOUZA, 2013).

Os modelos lineares generalizados foram apresentados no ano de 1972 (NELDER; WEDDERBURN, 1972) e englobam os modelos de regressão linear normal simples ou múltipla, regressão logística, regressão de Poisson e diversos outros, como modelos log-lineares para dados categorizados (CONCEIÇÃO; SALDIVA; SINGER, 2001).

O MLG envolve três componentes: componente aleatório, componente sistemática e a função de ligação (SANTANA, 2015). O modelo linearmente generalizado (MLG) descreve a dependência de uma variável escalar $y_i (i=1, \dots, n)$ em um vetor de regressores x_i . A distribuição condicional de $y_i | x_i$ pertence à família exponencial com probabilidade da função densidade (CARVALHO, 2019).

O modelo de regressão linear normal permite prever a relação entre uma variável dependente quantitativa contínua e uma ou mais variáveis independentes, que podem ser quantitativas ou qualitativas, caso possua apenas dois níveis; do contrário, utilizam-se variáveis dummy (SANT'ANNA; ALEGRE, 2006).

O modelo de regressão logística é adequado para estudar situações em que existe um conjunto de variáveis explicativas que se correlacionam com uma variável resposta dicotômica (SOUZA, 2013). A regressão citada acima não requer uma relação linear entre as variáveis dependentes e independentes. Entretanto, exige que variáveis explicativas sejam relacionadas diretamente às probabilidades de log do desfecho (PARK, 2013).

Já o modelo de regressão Poisson é utilizado na modelagem quando a variável dependente é quantitativa discreta (uma contagem) ou uma taxa sendo as variáveis independentes quantitativas e/ou qualitativas (SANT'ANNA; ALEGRE, 2006). A variável resposta de uma regressão de Poisson deve seguir uma distribuição de Poisson e os dados devem possuir igual dispersão, ou seja, a média da variável resposta deve ser igual à variância (TADANO; UGAYA; FRANCO, 2009).

A regressão de Poisson é frequentemente usada em epidemiologia para analisar estudos longitudinais onde o desfecho é o número de episódios de um evento ocorridos em um determinado período (COUTINHO; SCAZUFCA; MENEZES, 2008). O modelo de Poisson possui como pressuposto que a média seja igual a variância, o que na prática dificilmente é alcançado. A variância geralmente é maior que a média, gerando o fenômeno conhecido como “superdispersão”. Quando não detectado e realizada a correção, ocasiona uma estimação incorreta dos erros padrão e devido a isso uma avaliação incorreta da significância dos parâmetros (MEIRA; FERREIRA; VALENTE, 2012).

É comum uma quantidade grande de contagens nulas (valores zero) em avaliações de dados de contagem, principalmente em estudo de comportamento no ambiente. O excesso de zeros em um experimento é chamado de zeros inflacionados que, no caso de serem ignorados, podem acabar fazendo com que os parâmetros estimados e os erros padrão se tornem tendenciosos, ao passo que o excesso de zeros pode levar à sobredispersão (também denominada como superdispersão) (CARVALHO, 2019).

A superdispersão pode ser causada também pela escolha errada do preditor linear, presença de outliers nos dados, escolha inadequada da função de ligação e insuficiência de dados (BATISTA, 2015).

Quando existem zeros demais, uma distribuição Poisson inflada a zero pode ser uma alternativa a distribuição de Poisson. Um teste de Score pode ser utilizado para testar se o número de zeros é tão grande que não permita um bom ajuste dos dados na distribuição de Poisson (VAN DEN BROEK, 1995). Sendo o teste utilizado para testar se um conjunto de dados tem o melhor ajuste no modelo de Poisson inflacionado de zero, quando comparado ao modelo de Poisson usual (MONTROYA, 2009).

5.5.6 Modelo de Regressão de Poisson Inflacionado de Zero

O modelo de Poisson inflacionado com zeros é uma modificação da Poisson que permite modelar os dados de contagem com muitos zeros entre os valores observados. Os dados provêm de dois estados, no primeiro os dados são sempre zero com probabilidade π e no segundo os dados seguem a distribuição de Poisson(λ) com probabilidade $1 - \pi$ (LAMBERT, 1992a; REIS, 2017).

Nos modelos inflacionados de zero a estrutura da média é alterada para permitir os zeros extras, os quais são considerados como oriundos de dois processos distintos, um inflacionado de zeros e outro não (parte inflacionada e parte não inflacionada). O modelo de Poisson inflacionada de zero (ZIP) combina dois processos latentes (PINTO et al., 2012). Com esse modelo os zeros advêm de dois processos: binomial e de contagem. Assim como nos modelos Hurdle, um MLG binomial modela a probabilidade de medida de zeros e o processo de contagem é modelado via regressão de Poisson. Para o modelo zero truncado, também chamado de modelo Hurdle, o componente de contagem não pode ter valores nulos já nos modelos inflacionados de zero o processo de contagem pode também produzir zeros (CARVALHO, 2019).

A presença de excesso de zeros geralmente ocorre em dados de contagem. Poucos métodos foram desenvolvidos para lidar com zeros extras que ocorrem em variáveis de contagem respostas. Tais métodos incluem modelos de regressão de Poisson inflacionada de zero (ZIP) e binomial negativo inflacionada de zero (ZINB) (YUSUF, BELLO, GUREJE, 2017).

A regressão de Poisson inflada a zero é um modelo para dados de contagem com zeros em excesso. Pressupõe que, com probabilidade p , a única observação possível seja 0, e com probabilidade $1 - p$, uma variável aleatória Poisson (λ) é observada (LAMBERT, 1992b). Abaixo foi demonstrada a probabilidade do modelo de regressão de Poisson inflacionado de zero (CARVALHO, 2019).

$$\begin{cases} f(y_i = 0) = \pi_i + (1 - \pi_i) \times e^{-\mu_i} \\ f(y_i | y_i > 0) = (1 - \pi_i) \times \frac{\mu^{y_i} \times e^{-\mu_i}}{y_i!} \end{cases} \quad (4)$$

Onde:

y_i = processo de contagem

e = esperança

π_i = probabilidade para o evento de contagem

μ = variância

As funções de ligações utilizadas na construção das partes não inflacionada de zeros e na inflacionada de zeros são logarítmica e logito, respectivamente (MONTROYA, 2009). A probabilidade de um excesso de zero é tipicamente modelada pela regressão logística e a parte de contagem é realizada por meio de um modelo linear logarítmico. O componente do modelo a utilizar o logito analisa a probabilidade de associação ao grupo "0" (JUNG et al., 2016).

O ZIP é uma mistura de dois processos estatísticos, com um processo sempre gerando contagem zero e o outro com contagem zero e diferente de zero. Ou seja, ele assume que cada observação provém de uma das duas distribuições potenciais, sendo que uma delas (grupo 1) é constituída por um zero constante, enquanto a outra (grupo 2) segue Poisson. Em um modelo ZIP, um modelo de logito é normalmente usado para modelar a probabilidade do zero constante ou zero estrutural, enquanto os dados da contagem são modelados pela regressão de Poisson (XIA et al., 2012).

Os resultados são apresentados por estimativa de coeficientes ou suas formas exponenciadas no modelo ZIP (PREISSER et al., 2012).

5.5.7 Modelo de Regressão Binomial Negativa Inflacionado de Zero

Na associação com covariáveis, tem-se que o modelo binomial negativo inflacionado de zeros (ZINB) é semelhante ao modelo ZIP. Apresentando o ZINB uma modelagem para contagens nulas, que leva em consideração a natureza distinta dos zeros e outra que segue um modelo binomial negativo usual (FUMES; CORRENTE, 2010),

5.5.8 Modelos de Regressão Espacial

Existem dois tipos fundamentais de modelos que permite a incorporação do efeito espacial: o que leva em conta o efeito global e o outro que leva em conta o efeito local. O modelo que considera o efeito global captura a estrutura espacial através de somente um parâmetro que é acrescentado à regressão tradicional, podendo serem citados os modelos espaciais auto-regressivo misto (SAR) e o modelo do erro espacial (CAR) (GONÇALVES, 2009). Já o modelo que utiliza a regressão geograficamente ponderada (GWR) considera o

efeito local capturando a estrutura espacial através de vários parâmetros, uma vez que existem diversos padrões (BRUNSDON; FOTHERINGHAM; CHARLTON, 2003).

O GWR tem como principal vantagem em relação ao SAR e CAR a capacidade de produzir estimativas para cada local (exemplo: município), considerando as distâncias das coordenadas geográficas, sendo importante para avaliação das diferenças dos efeitos das variáveis independentes, levando em consideração o espaço.

5.5.9 Regressão Geograficamente Ponderada

A regressão ponderada geograficamente tem sido amplamente usada para levar em conta a heterogeneidade espacial devido às características únicas do modelo. A GWR permite que os coeficientes de regressão variem para locais individuais, capturando os efeitos da não estacionariedade e revelando variações na importância das variáveis na área de estudo (SONG; KWAN; ZHU, 2017).

As observações nos estudos recebem um peso a partir de um ponto focal, em consonância com a Lei de Tobler (1970), a qual admite que quanto mais próximos os dados do ponto de regressão, maior é a probabilidade de este sofrer algum tipo de influência desses dados. Sendo então necessário utilizar uma função kernel espacial para a ponderação, esta que pode ser fixa ou adaptativa. Um kernel fixa significa utilizar uma largura de banda constante, a qual não considera a densidade dos dados, podendo levar os coeficientes a sofrer de viés. Já um kernel adaptativo contorna este problema ao definir uma função que se expanda em áreas menos densas de observações e se encolha onde elas são mais abundantes (SILVA, 2016).

O modelo de regressão linear atribui uma significância estatística para cada coeficiente no modelo, diferindo da análise de um modelo GWR que parte dos mapas temáticos que descrevem a variabilidade espacial de cada um dos coeficientes. O estimador dos parâmetros do GWR é uma extensão daquele utilizado no modelo de Regressão Linear por Mínimos Quadrados Ponderados tendo a inclusão de um peso W que é a matriz diagonal de peso (na qual se considera a largura de banda) estando abaixo a fórmula do estimador (CUNHA, 2012).

$$\hat{\beta}_p(\mathbf{s}_i) = (\mathbf{X}' \mathbf{W}(\mathbf{s}_i) \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}' \mathbf{W}(\mathbf{s}_i) \mathbf{Y} \quad (5)$$

Na fórmula do estimador \mathbf{s}_i é a localização do evento e \mathbf{X}' é a matriz peso diagonal de peso local.

5.5.10 Modelo de Regressão de Poisson Inflacionado de Zero Geograficamente Ponderada

O modelo de regressão de Poisson inflacionado de zero (ZIP) com estimativas dos parâmetros para cada local estudado é denominado como modelo de regressão de Poisson inflacionado de zero geograficamente ponderada (GWZIPR) (PURHADI; DEWI; AMALIANA, 2015).

A estimativa de parâmetros do modelo GWZIPR é realizada pela Estimativa de Máxima Verossimilhança e concluída usando o método Algoritmo de maximização de expectativa (ADELIANA, 2018). O modelo GWZIPR é uma forma espacial do modelo de regressão ZIP que resulta em diferentes estimadores locais (AMALIANA; FERNANDES; SOLIMUN, 2018).

A regressão de Poisson inflacionada zero geograficamente ponderada pode ser usada com dados de contagem que seguem uma distribuição Poisson e contendo muitos valores de zero. A respectiva regressão permite a investigação da existência de não estacionariedade espacial na relação entre um dependente e um conjunto de variáveis independentes, enquanto considera zeros em excesso (KALOGIROU, 2016). O ZIP é inadequado quando aplicado em dados com efeitos espaciais. Devido a isso, o método GWZIPR é a alternativa, tendo a probabilidade de seus eventos conforme a expressão abaixo (AMALIANA; FERNANDES; SOLIMUN, 2018).

$$P(Y_i = y_i) = \begin{cases} \pi_i + (1 - \pi_i)e^{-\mu_i} & , \text{ for } y_i = 0 \\ \frac{(1 - \pi_i)e^{-\mu_i}\mu_i^{y_i}}{y_i!} & , \text{ for } y_i > 0 \end{cases} \quad (6)$$

Onde:

$$\mu_i = e^{\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}(u_i, v_i)}$$

$$\pi_i = \frac{e^{\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\gamma}(u_i, v_i)}}{1 + e^{\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\gamma}(u_i, v_i)}}$$

No modelo expressado acima $\boldsymbol{\beta}(u_i, v_i)$ e $\boldsymbol{\gamma}(u_i, v_i)$ são os parâmetros locais em (u_i, v_i) .

5.5.11 Estratégia de Modelagem

Primeiramente foram ajustados modelos bivariados de regressão de Poisson inflacionada de zero para mensurar a associação entre a ocorrência de casos da doença aguda pelo ZIKV confirmados por somente critério laboratorial com a cobertura vacinal (2008-2017), o Índice de Infestação Predial do LIRAA (2017) e as variáveis socioeconômicas, as incidências de dengue confirmadas pelo critério clínico-epidemiológico ou laboratorial. Foi utilizada a população estimada pelo IBGE para cada município como *offset*. Foram produzidas a partir da exponenciação dos valores de beta (estimado) para a produção das razões de taxas de incidência (IRRs) no processo de contagem do modelo e razões de chances (ORs) no processo inflacionado de zeros do modelo. Foram apresentados também os intervalos de confiança (IC 95%) das IRRs e das ORs. Posteriormente, foram ajustados modelos bivariados de regressão de Poisson inflacionada de zero para mensurar a associação entre a ocorrência de casos da doença aguda pelo ZIKV confirmados, somente pelo critério laboratorial, com a cobertura vacinal (2008-2017), o Índice de Infestação Predial do LIRAA (2017), as variáveis socioeconômicas e as incidências de dengue confirmadas por somente critério laboratorial.

Foi então utilizado o AIC (Critério de Informação de Akaike) para a escolha dos modelos multivariados tendo como desfecho, primeiramente, as incidências (taxas por 100.00) dos casos confirmados somente pelo critério laboratorial e posteriormente com o desfecho sendo as incidências (taxas por 100.00) dos casos confirmados pelos critérios clínicos-epidemiológico ou laboratorial. Definindo os modelos multivariados mais adequados, aqueles que apresentassem o menor AIC no modelo com regressão de Poisson inflacionada de zero. Foi retirada uma variável independente por vez dos modelos e

verificado o modelo com menor valor de AIC, desta forma foram construídos os modelos mais adequados. Após a identificação do modelo multivariado mais adequado com regressão de Poisson inflacionada de zero foi produzido então o modelo multivariado com regressão binomial negativa inflacionada de zero com as mesmas variáveis explicativas para comparação dos modelos através do menor AIC entre os modelos e o teste de Vuong.

As variáveis utilizadas para compor o modelo multivariado espacial foram escolhidas segundo as variáveis independentes do modelo multivariado com regressão de Poisson inflacionada de zero (com menor AIC) produzido anteriormente. Foi ajustado o modelo de regressão de Poisson inflacionado de zero geograficamente ponderados (GWZIPR), analisando o comportamento das variáveis independentes e levando em consideração a estrutura espacial. O software R pode selecionar automaticamente a largura de banda (RUPPERT; MATTESON, 2015). No atual estudo foi selecionada automaticamente a largura de banda pelo software R e o Kernel Adaptive com esquema de ponderação de Bi-quadrado: $\text{peso} = (1 - (\text{ndist} / H)^2)^2$ para distâncias menores ou iguais a H (vizinho mais distante), 0 caso contrário. Foi utilizada a biblioteca Lctools para escolha da largura de banda e do Kernel (KALOGIROU, 2012). Foram exponenciadas as estimativas locais do modelo multivariado com regressão de Poisson inflacionada de zero para a produção das IRRs e ORs para cada município. Posteriormente, foram produzidos os mapas para cada um dos municípios da Bahia com as IRRs e o AICs.

No GWZIPR ocorreu o ajuste de dois submodelos para cada observação no espaço, levando em consideração as observações vizinhas ponderadas pela distância. Foi utilizado o AIC (Critério de Informação de Akaike) para avaliação da qualidade do ajuste local do modelo (KALOGIROU, 2012).

A biblioteca Lctools tem por objetivo colaborar com pesquisadores em análises espaciais tendo ferramentas poderosas e importantes para realização de cálculos estatísticos espaciais e ajuste de modelos espaciais (KALOGIROU, 2012). Foi utilizada a biblioteca Lctools e a partir da função GW.ZI o ajuste dos modelos de regressão de Poisson inflacionada de zero geograficamente ponderados (GWZIPR).

Todas as análises foram feitas no software R (R CORE TEAM, 2019) com a ferramenta RSTUDIO (KRUSCHKE, 2015).

6 RESULTADOS

Na Bahia apenas 198 municípios apresentaram pelo menos um caso confirmado pelo critério clínico-epidemiológico ou laboratorial da doença aguda pelo ZIKV no período 2015-2017, correspondendo a 47,5% dos municípios do estado. Somente 98 municípios apresentaram pelo menos um caso confirmado por critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV no período 2015-2017, correspondendo a 23,5% dos municípios do estado.

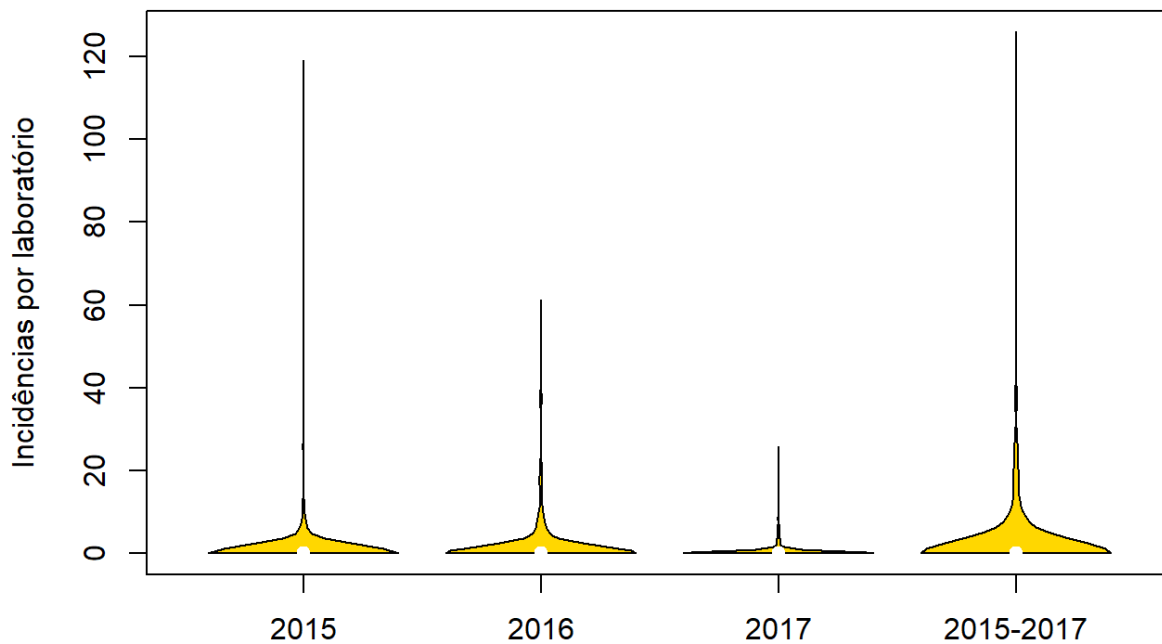
Portanto, menos da metade dos municípios Bahia tiveram pelo menos um caso confirmado pelo critério clínico-epidemiológico ou laboratorial da doença aguda pelo ZIKV entre 2015 e 2017. Tendo ocorrido em 2016 o pico da epidemia da doença aguda pelo ZIKV com o quantitativo de 24.354 do total de casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV pelo critério clínico-epidemiológico no período 2015-2017. Os casos confirmados pelo critério laboratorial tiveram em 2016 o maior quantitativo, sendo 223 casos confirmados por tal critério da doença aguda pelo ZIKV, conforme a tabela 2. A proporção dos casos foi calculada com o número específico de casos confirmados por determinado critério no numerador sobre o valor de casos confirmados no ano ou no período total. A proporção de casos confirmados laboratorialmente foi de apenas 0,9% em 2016, inferior à proporção de 2015, que foi de 1,9%. A proporção de casos confirmados pelo critério laboratorial de 20015-2017 foi igual a 1,3%, enquanto a proporção de casos confirmados pelo critério clínico-epidemiológico foi igual a 98,7%.

Tabela 2 - Casos confirmados pelos critérios laboratorial ou clínico-epidemiológico da doença aguda pelo ZIKV e suas proporções, Bahia, 2015-2017

	Laboratorial		Clínico-epidemiológico	
	N	Proporção de casos confirmados pelo critério laboratorial (%)	N	Proporção de casos confirmados pelo critério clínico-epidemiológico (%)
2015	101	1,9	5.263	98,1
2016	223	0,9	24.354	99,1
2017	66	6,9	885	93,1
2015-2017	390	1,3	30.502	98,7

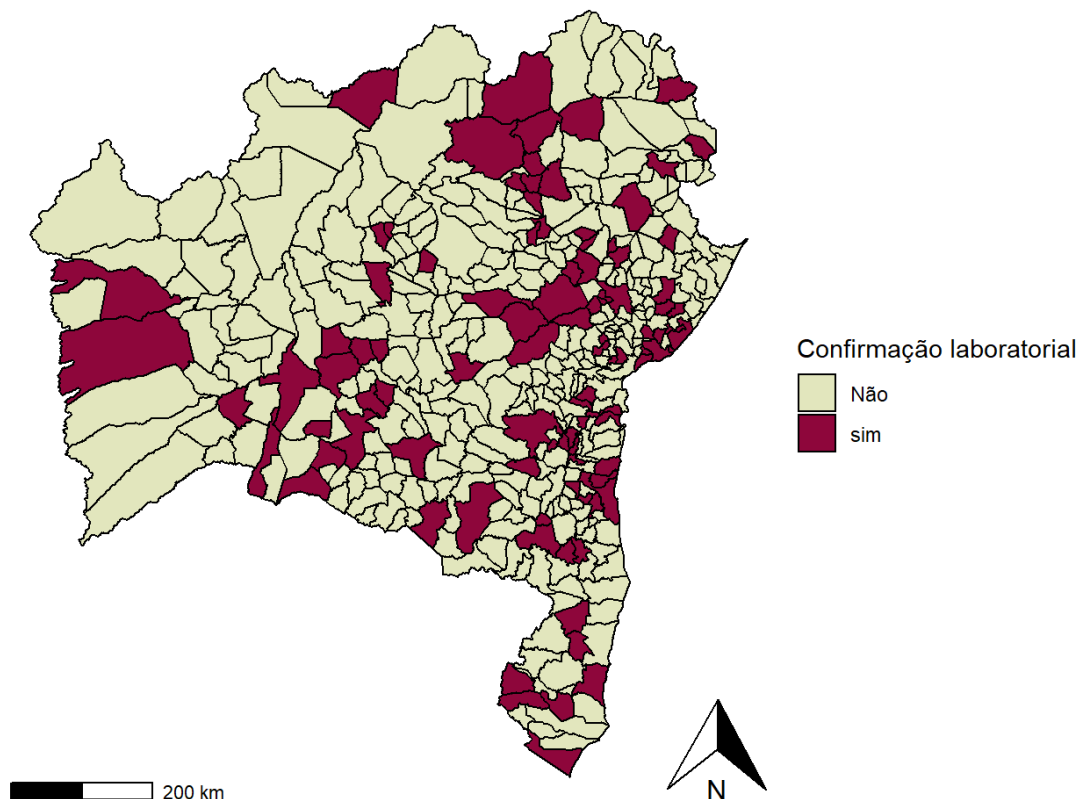
O valor de máximo da incidência dos casos confirmados pelo critério laboratorial de 2015 foi próximo do valor de máximo do período total (2015-2017). A forma de distribuição dos casos confirmados pelo critério laboratorial no ano de 2015 foi semelhante com a distribuição de 2016, conforme a figura 10.

Figura 10 - Distribuição das taxas de incidência (por 100 mil habitantes) nos municípios dos casos confirmados por somente critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV por anos e no total nos municípios, Bahia, 2015-2017



Na Figura 11 foi possível observar que tanto o norte do estado como o sul tiveram casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV pelo critério laboratorial. Já a parte litorânea da Bahia apresentou mais municípios com casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV por critério laboratorial quando comparada ao interior do estado.

Figura 11 - Mapa temático da confirmação da doença aguda pelo ZIKV confirmada por somente critério laboratorial nos municípios da Bahia, 2015- 2017



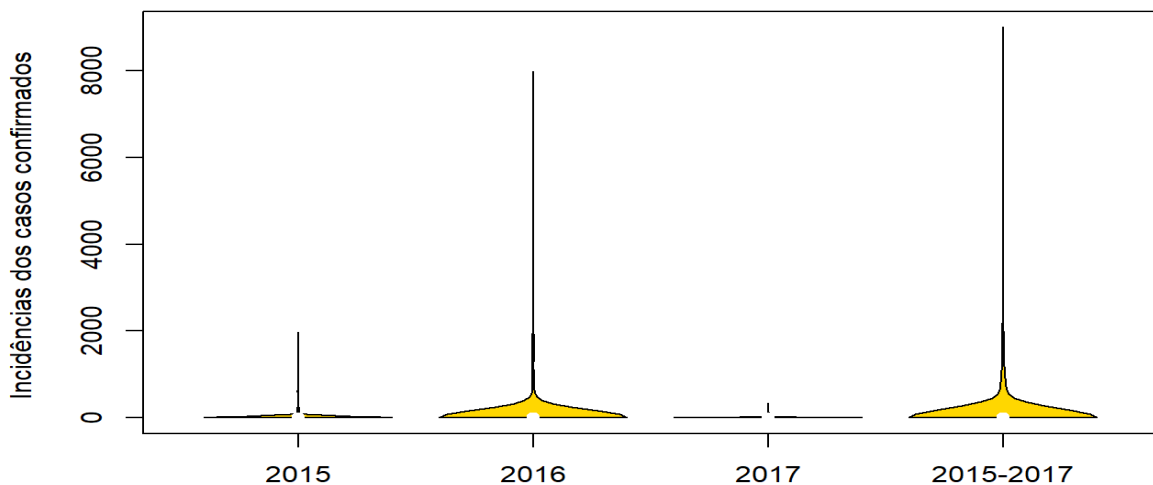
Na tabela 3 é possível verificar que tanto nos anos quanto no período total a mediana dos casos confirmados no período total foi igual a 0. O valor máximo no período total (2015-2017) da respectiva tabela foi igual a 126. O valor mínimo foi igual a 0 nos anos e no período total. A maior média apresentada nos anos ocorreu em 2016, média = 1,5. A variabilidade dos dados em relação à média dos casos confirmados por laboratório foi maior em 2015 com um coeficiente de variação igual a 848%.

Tabela 3 - Síntese estatística da de incidência (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados por somente critério laboratorial nos municípios da Bahia, 2015-2017

Ano	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão	Coefficiente de variação (%)
2015	0,7	0	0	119,1	6,2	848
2016	1,5	0	0	61,2	5,7	388
2017	0,4	0	0	25,8	1,8	529
2015-2017	2,6	0	0	125,9	8,9	348

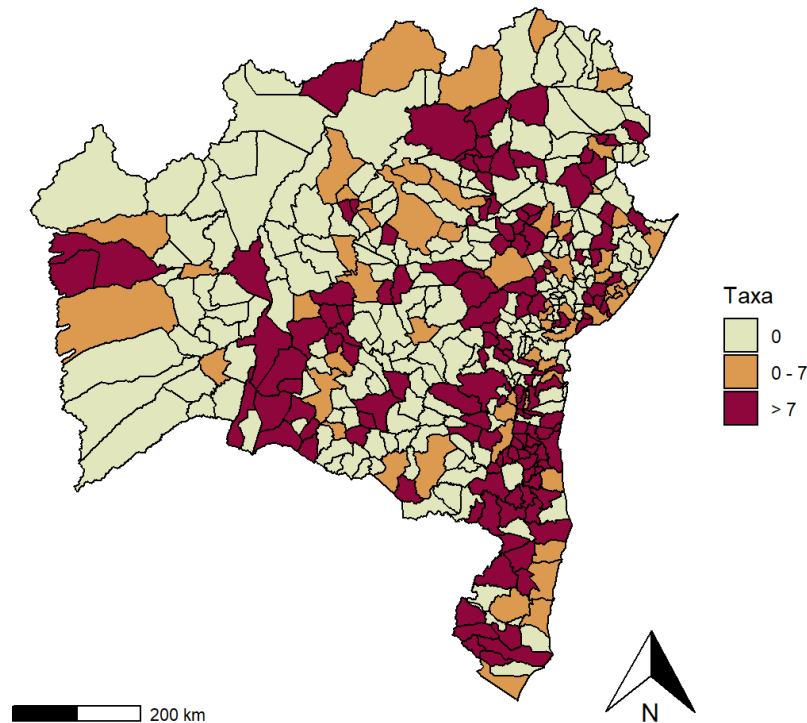
A figura 12 demonstra a forma da distribuição das incidências (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados por critérios clínico-epidemiológico ou laboratorial da doença aguda pelo ZIKV nos municípios da Bahia. Nele é possível observar que a forma de distribuição de 2016 é semelhante à forma da distribuição do total de casos no período de 2015 até 2017. Porém, o valor superior da incidência dos casos foi maior no período de 2015-2017. O valor do 1º quartil da incidência da doença pelo ZIKV no período total dos dados foi igual a 0, ou seja 25% dos municípios apresentaram ausência de casos confirmados.

Figura 12 - Distribuição das taxas de incidência (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados por critérios clínico-epidemiológico ou laboratorial da doença aguda pelo ZIKV, por anos e no total nos municípios da Bahia, 2015-2017



Na figura 13 é possível identificar que, no período total, as incidências com quantitativos superiores a 7 aconteceram em maior quantidade na região sul do estado. Somente 1 município da Bahia, com divisa com outros municípios do Nordeste, apresentou incidência acima de 7 e diversos municípios do estado não tiveram nenhuma confirmação da doença aguda pelo ZIKV. Como é possível constatar, no período total, muitos municípios não apresentaram casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV. Incidências da doença aguda pelo ZIKV nos municípios da Bahia na fronteira com o estado de Minas Gerais foram maiores quando comparadas as incidências de outros municípios da Bahia com fronteira a nordeste. Entretanto, os municípios de Minas Gerais tiveram incidências muito menores, quando comparados aos municípios da Região Nordeste do Brasil.

Figura 13 - Mapa temático das incidências (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados por critérios clínico-epidemiológico ou laboratorial da doença aguda pelo ZIKV nos municípios, Bahia, 2015- 2017



As medianas das incidências dos casos confirmados por critério clínico epidemiológico ou laboratorial na Bahia foram sempre igual a 0 em todos os anos e também

no período total do estudo, conforme tabela 4. A média apresentou variações, tendo seu maior valor no ano de 2016, sendo igual à 92,1 e no período total igual a 123,6. As médias de casos confirmados por municípios foram de 27,5 (2015); 92,1 (2016); 4,1 (2017) e 123,6 (2015-2017).

Os coeficientes de variação no ano de 2016 e no período total de 2015 a 2017 foram respectivamente iguais a 575% e 475%, demonstrando a alta variabilidade nas incidências e a grande dispersão nas distribuições das incidências da doença aguda dos casos confirmados nos municípios da Bahia, por anos e no período total (2015-2017).

Tabela 4 - Síntese estatística das incidências (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados por critério clínico-epidemiológico ou laboratorial da doença aguda pelo ZIKV nos municípios da Bahia, 2015-2017

Ano	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão	Coeficiente de variação
2015	27	0	0	1325	134	487
2016	92	0	0	7994	529	574
2017	4	0	0	342	26	628
2015-2017	123	0	0	9008	599	475

Observando os indicadores socioeconômicos e o Índice de Infestação Predial do LIRAA na tabela 5 é possível notar municípios com ausência de saneamento inadequado com mínimo = 0. A taxa de analfabetos ≥ 15 anos nos municípios teve seu valor máximo em 41%.

A variável Índice de Infestação Predial apresentou mediana igual a 2,1 e mediana de 4,1 conforme tabela 5. Três municípios tiveram o valor máximo da variável Índice de Infestação Predial do LIRAA igual a 100, sendo observado também que a respectiva variável apresentou mediana de 2,1 e média de 4,1. O Índice de Infestação Predial nestes municípios provocaram uma ampla variabilidade, elevada variabilidade dos dados em relação a sua média, sendo identificado o coeficiente de variação igual a 26%. O saneamento inadequado apresentou elevada variabilidade de seus dados em relação a sua média, com coeficiente de variação igual a 61,7%. Esse dado mostra uma ampla dispersão na variável saneamento inadequado, podendo ser observado também que o mínimo teve valor igual a 0 e o máximo

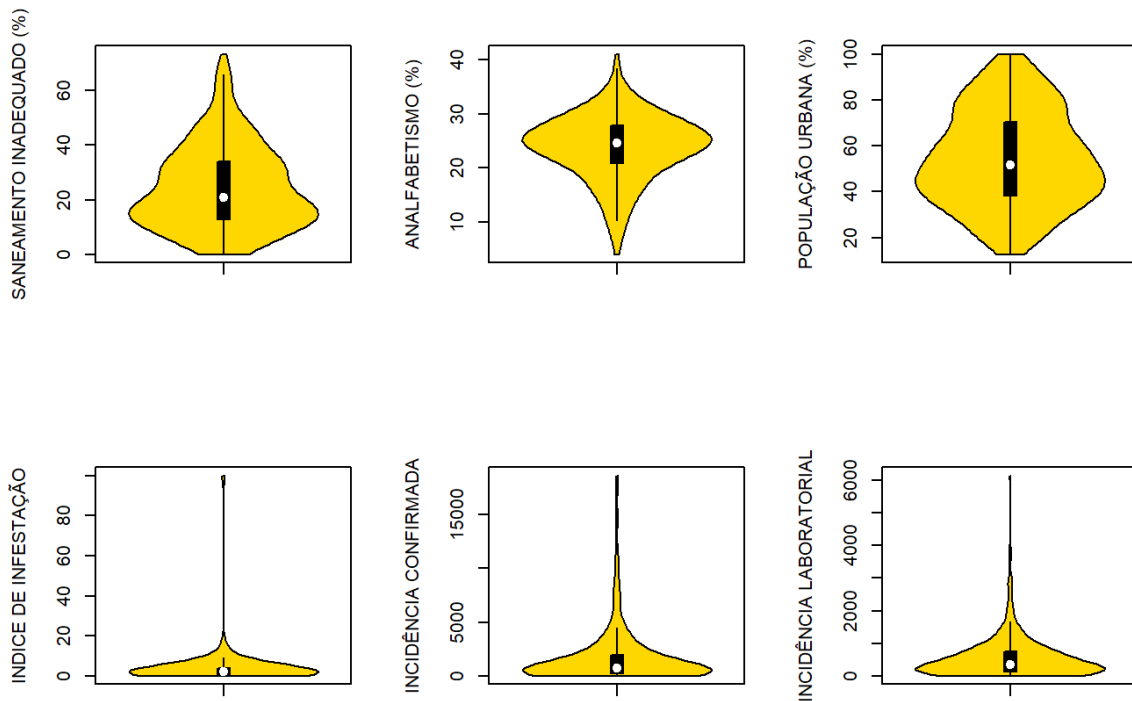
foi 73,2%, o que mostra uma possível desigualdade no direcionamento dos municípios para a adequação do saneamento em seus respectivos municípios.

Tabela 5 - Síntese estatística dos indicadores socioeconômicos, do Índice de Infestação Predial e da taxa de incidência por 100.000 de dengue confirmada pelos critérios laboratorial ou clínico epidemiológico (2007-2014), nos municípios da Bahia

Variáveis	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão	Coefficiente de variação (%)
Saneamento inadequado (%)	24,51	21,00	0,00	73,20	15,12	61,73
População residente em área urbana (%)	54,29	51,40	12,50	100,00	20,58	37,91
Taxa de analfabetos \geq 15 anos (%)	23,87	24,60	4,00	41,00	6,04	25,32
Índice de infestação predial (%)	4,13	2,10	0,00	100,00	11,01	266,74
Incidência de dengue (taxa por 100.000)	1693,70	725,20	0,00	18590,40	2628,36	155,18

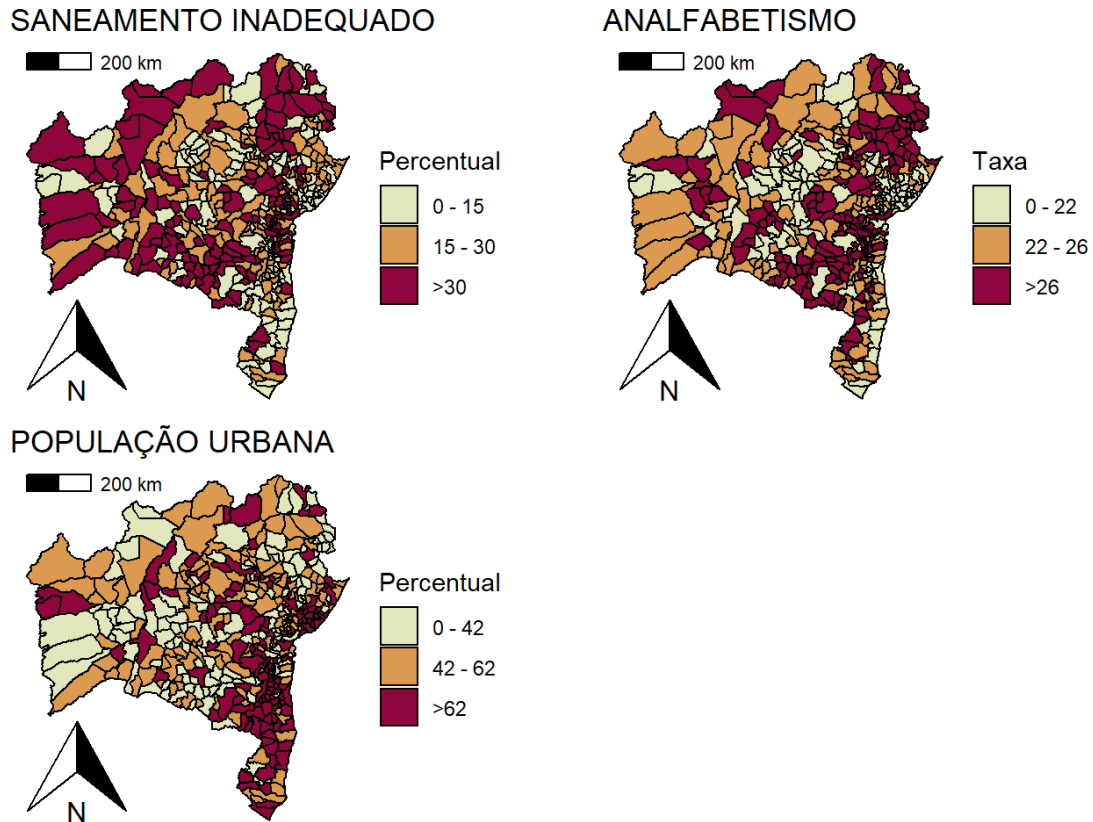
A mediana do percentual de saneamento inadequado nos municípios da Bahia ficou próxima de 20 e a maioria dos municípios tiveram percentual menor de 40%, conforme figura 14. Nenhum município apresentou taxa de analfabetismo superior a 40%. Aproximadamente um terço dos municípios da Bahia teve percentual até 40% dos seus respectivos territórios definidos como área urbana.

Figura 14 - Distribuição do saneamento inadequado, da taxa de analfabetismo em ≥ 15 , do percentual da população residente em domicílio na área urbana, dos índices de infestação predial, das incidências (por 100 mil habitantes) de dengue confirmada pelos critérios laboratorial ou clínico epidemiológico, das incidências (por 100 mil habitantes) de dengue confirmada somente pelo critério laboratorial (2007-2014) por municípios, Bahia.



Os mapas temáticos apresentados na figura 14 foram construídos com as seguintes variáveis: percentual de saneamento inadequado; taxa de analfabetismo em ≥ 15 anos de idade, população residente domicílio em área urbana, incidência por 100.000 de dengue de casos confirmados somente por critério laboratorial (2007-2014) e o Índice de Infestação Predial. Na respectiva figura identifica-se que o sul da Bahia teve mais municípios com percentual menor que 30 de saneamento inadequado, quando comparado aos municípios da região norte. Muitos municípios na região litorânea do estado apresentaram as menores taxas de analfabetismo. A região sul da Bahia apresentou maiores percentuais de área urbana, quando comparada ao norte do estado.

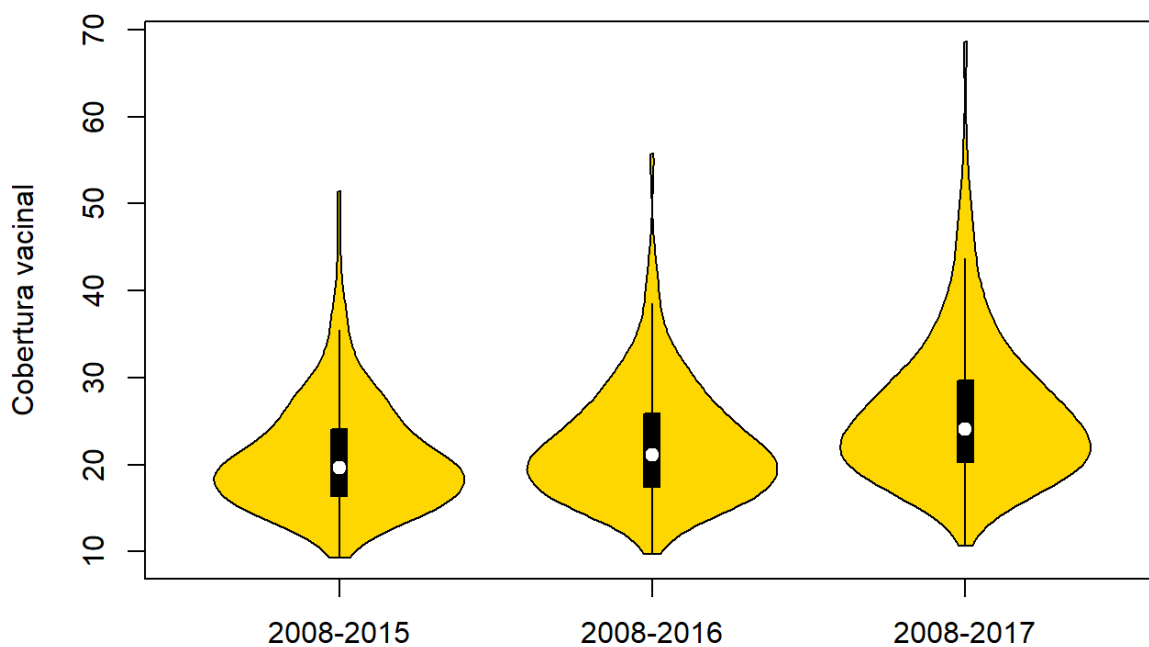
Figura 15 - Mapas temáticos do percentual de saneamento inadequado, da taxa de analfabetismo em ≥ 15 , e do percentual da população residente em domicílio na área urbana por municípios, Bahia, 2010



Na figura 16 é possível identificar que, mesmo ocorrendo o crescimento das coberturas vacinais municipais ao longo dos anos, o primeiro, o segundo (mediana) e o terceiro quartis ficaram muito próximos. Outro fato observado na respectiva figura é que a forma de distribuição das coberturas em relação aos municípios se manteve semelhante mesmo com o crescimento das coberturas ao longo dos anos. A maioria das coberturas vacinais municipais demonstraram que a vacinação no período de 2008 a 2017 atingiu apenas 30% da população dos seus respectivos municípios.

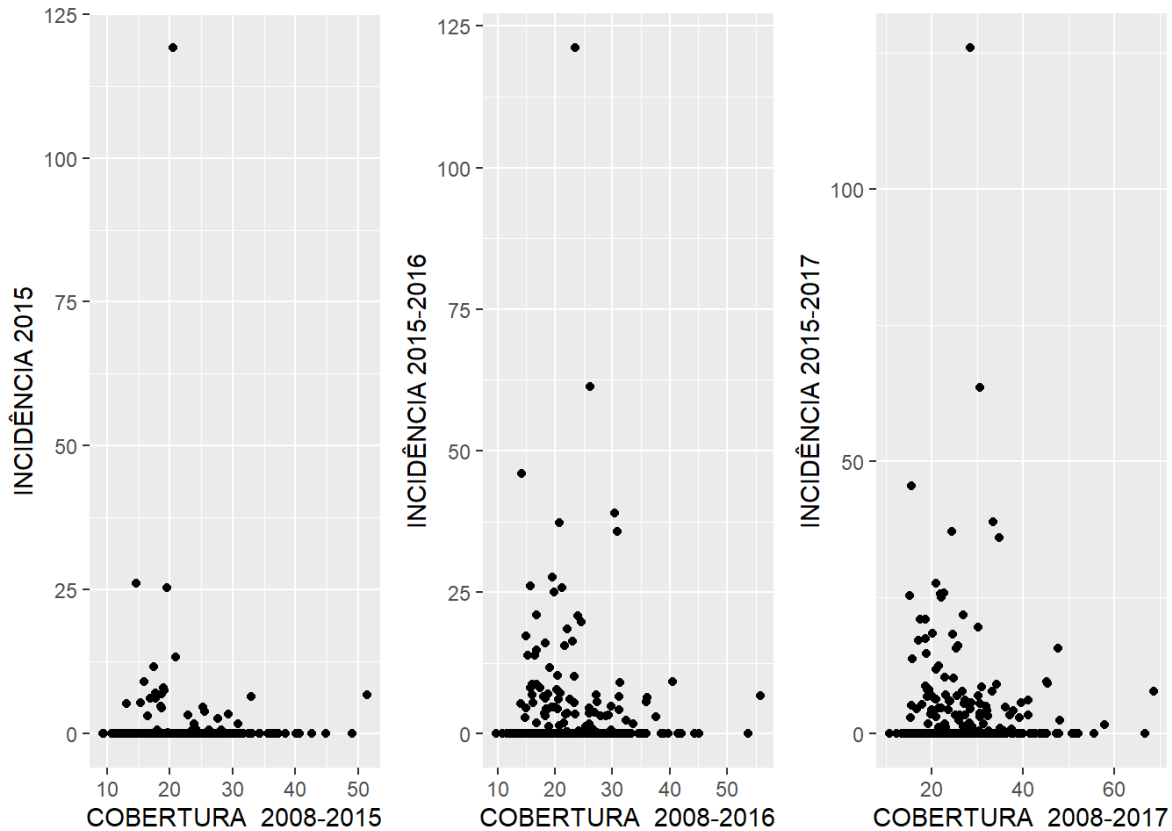
O mínimo da cobertura vacinal contra a febre amarela em todos os períodos descritos na figura 16 foi de aproximadamente 10% da população total, nos respectivos municípios. A maior cobertura foi abaixo de 70%. O que possibilita afirmar que nenhum município atingiu 100% de cobertura vacinal contra a febre amarela nas populações municipais, no período estudado nesta pesquisa.

Figura 16 - Distribuição das coberturas vacinais por ano nos municípios da Bahia, 2008-2017



Na figura 17 foram identificadas as maiores incidências de casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV nas coberturas vacinais abaixo de 40%. A maior incidência dos casos confirmados por somente critério laboratorial ocorreu em municípios com cobertura vacinal próxima a 20%. Mesmo municípios com coberturas baixas apresentaram incidências iguais a 0 pelo critério laboratorial.

Figura 17 - Dispersão das incidências (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados somente pelo critério laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika em relação às coberturas vacinais contra a febre amarela nos municípios da Bahia



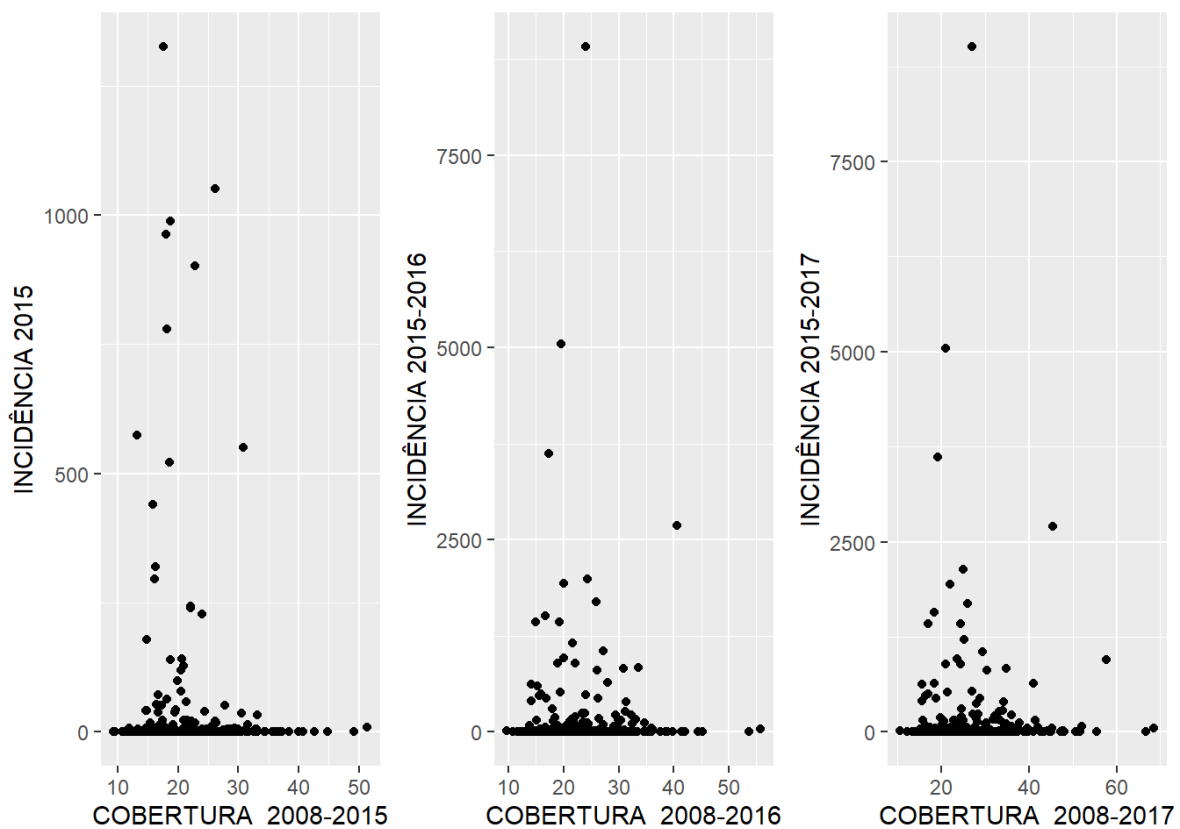
Foi verificada a dispersão das incidências dos casos confirmados da doença aguda somente pelo critério laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika, tendo o valor máximo em 2015 e nos períodos de 2015-2016 e 2015-2017, no município com cobertura vacinal contra a febre amarela inferior a 30%, conforme figura 17.

A maioria dos municípios da Bahia apresentou cobertura vacinal menor que 40% e mesmo os municípios com cobertura vacinal menor que 20% tiveram ausência de casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV ou incidências próximas de 0. A correlação de Spearman entre as incidências dos casos confirmados somente pelo critério laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika e as coberturas vacinais contra a febre amarela (2008-2017) foi de -0,05 com p-valor de 0,05.

Quatros municípios apresentaram taxas de incidências de casos confirmados pelos critérios clínico-epidemiológico e laboratorial da doença aguda pelo ZIKV por 100.000

acima de 2.500 no período de 2015 a 2017, sendo eles: Itabuna com incidência de 9.008 (com população média entre 2015-2017 = 220.370,7 e casos confirmados = 19.851); Uibaí com incidência de 5045,26 (com população média entre 2015-2017 = 14.469 e casos confirmados = 730); Matina com incidência de 3.611,93 (com população média entre 2015-2017 = 12.403,33 e casos confirmados = 448); Pau-Brasil com incidência de 2.697,10 (com população média entre 2015-2017 = 10.789,33 e casos confirmados = 291). Todas essas incidências ocorreram em municípios com cobertura vaciniais menores que 50%, conforme figura 18.

Figura 18 - Dispersão das taxas de incidência (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados pelos critérios clínico-epidemiológico ou laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika em relação às coberturas vacinais contra a febre amarela nos municípios da Bahia

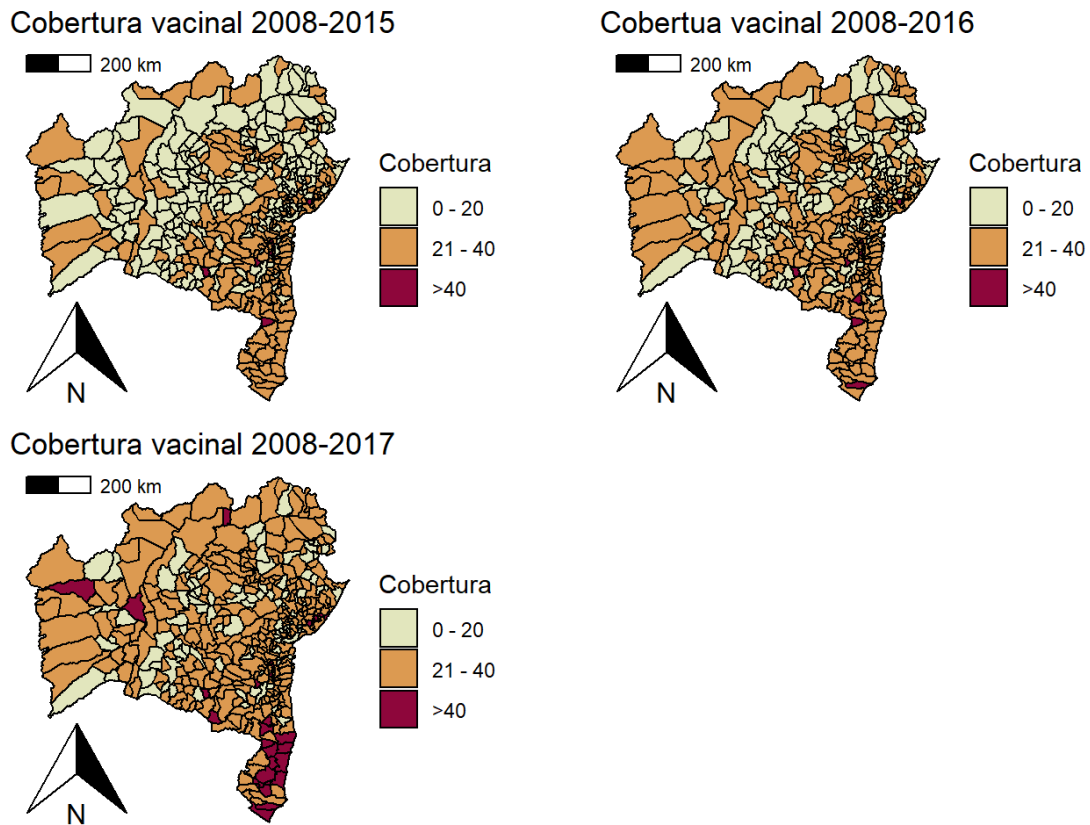


A maioria dos municípios apresentaram coberturas vacinais entre 20 – 40 (%) tanto no período de 2008-2015 quanto no período de 2008-2017, conforme a figura 19. Entretanto, tanto no período de 2008-2015 quanto no período de 2008-2017 as coberturas vacinais acima

de 40% foram em poucos municípios da Bahia. Entretanto, as coberturas vacinais acima de 40% ocorreram em poucos municípios nos dois períodos. O que demonstra que as mudanças ocorridas entre os anos de 2015 até 2017 não foram capazes de modificar, de forma relevante, a cobertura vacinal contra a febre amarela nas primeiras doses administradas nos municípios.

A correlação de Spearman, entre as incidências dos casos confirmados pelos critérios clínico-epidemiológico ou laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika e as coberturas vacinais contra a febre amarela (2008-2017), foi de 0,10 com p-valor <0,01.

Figura 19 - Mapas temáticos das coberturas vacinais (%) contra a febre amarela por ano nos municípios da Bahia, 2008-2017



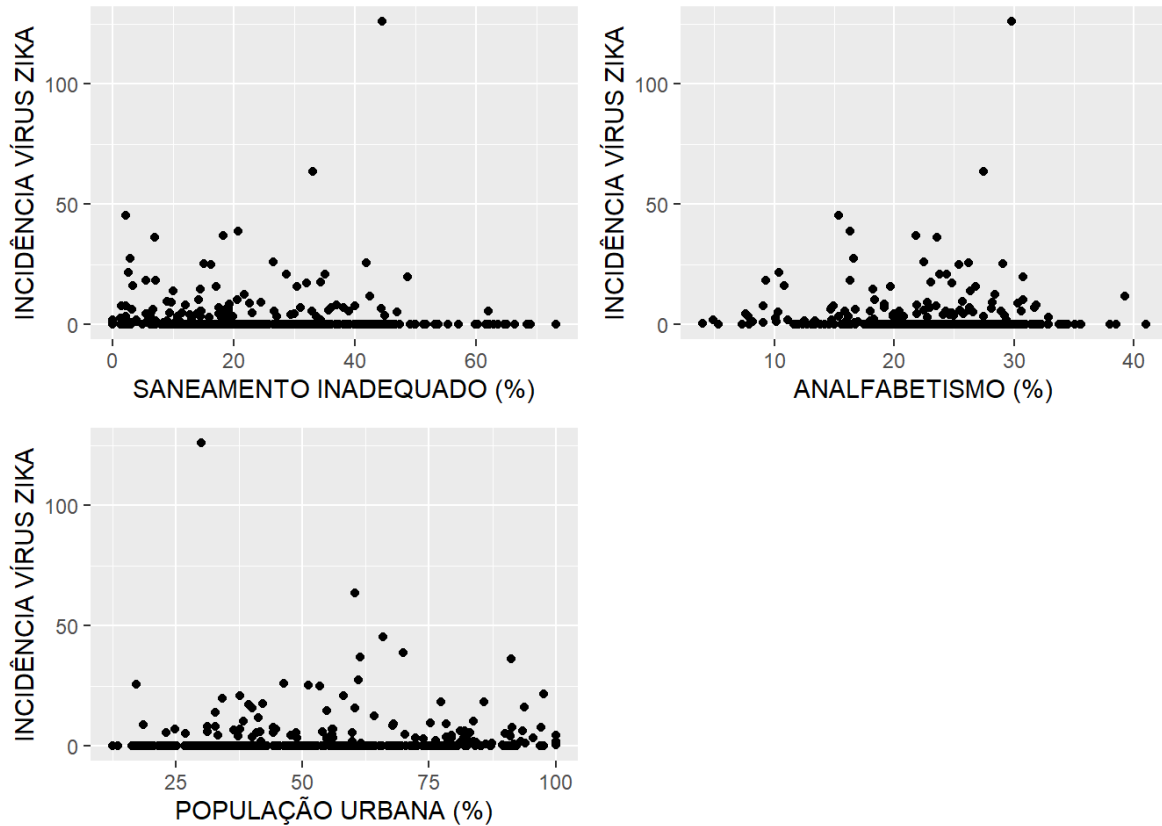
As dispersões dos casos confirmados por somente critério laboratorial por variáveis socioeconômicas foram demonstradas na figura 20. Com a variável percentual de saneamento inadequado (%) foi possível identificar que o município que apresentou o máximo de incidência confirmado por laboratório teve percentual de saneamento inadequado acima de

40%. A maioria dos municípios que tiveram casos confirmados da doença pelo critério laboratorial apresentou percentual de saneamento inadequado abaixo de 40%. A correlação de Spearman entre as incidências dos casos confirmados somente pelo critério laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika e o percentual de saneamento inadequado (%) foi de -0,19 com p-valor de 0,01.

A variável taxa de analfabetos ≥ 15 anos (%) no intervalo entre 20 a 30 teve a maioria de casos confirmados por somente critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV, tendo o máximo da incidência ocorrido em valor $\cong 30\%$ da taxa de analfabetismo. A correlação de Spearman entre as incidências dos casos confirmados somente pelo critério laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika e taxa de analfabetos ≥ 15 anos (%) foi de -0,22 com p-valor $< 0,01$.

A variável população residente em domicílio na área urbana (%) teve nos valores superiores a 50% a maioria das taxas de incidências por 100.000 superiores a 0, de acordo com a figura 20. A correlação de Spearman entre as taxas de incidências por 100.000 dos casos confirmados somente pelo critério laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika e população residente em domicílio na área urbana (%) foi de 0,20 com p-valor $< 0,01$.

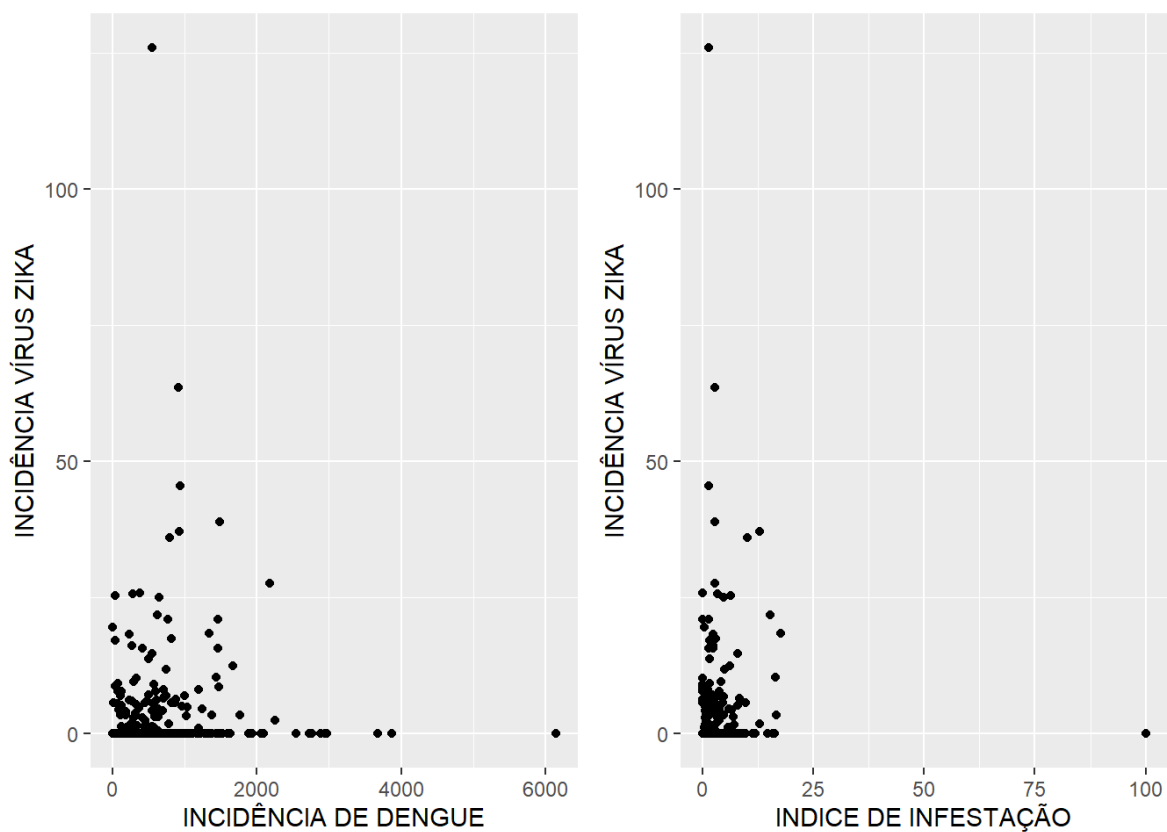
Figura 20 - Dispersão das incidências (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados somente pelo critério laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika em relação aos fatores socioeconômicos



Na figura 21 são apresentados os três maiores valores de incidência confirmada por somente critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV e incidência confirmada por somente critério laboratorial da dengue. A correlação de Spearman entre a incidência dos casos confirmados somente pelo critério laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika e a incidência confirmada por somente critério laboratorial da dengue foi de 0,23 com p-valor < 0,01.

Já na variável no Índice de Infestação Predial os três maiores valores das incidências dos casos confirmados pela doença aguda pelo ZIKV ocorreram em índices próximos de 0. A correlação de Spearman entre as incidências dos casos confirmados somente pelo critério laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika e o índice de infestação predial foi de 0,06 com p-valor < 0,09.

Figura 21 - Dispersão das taxas de incidência (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados somente pelo critério laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika (2015-2017) em relação às taxas de incidência por 100.000 de dengue de casos confirmados somente por critério laboratorial (2007-2014) e o Índice de Infestação Predial



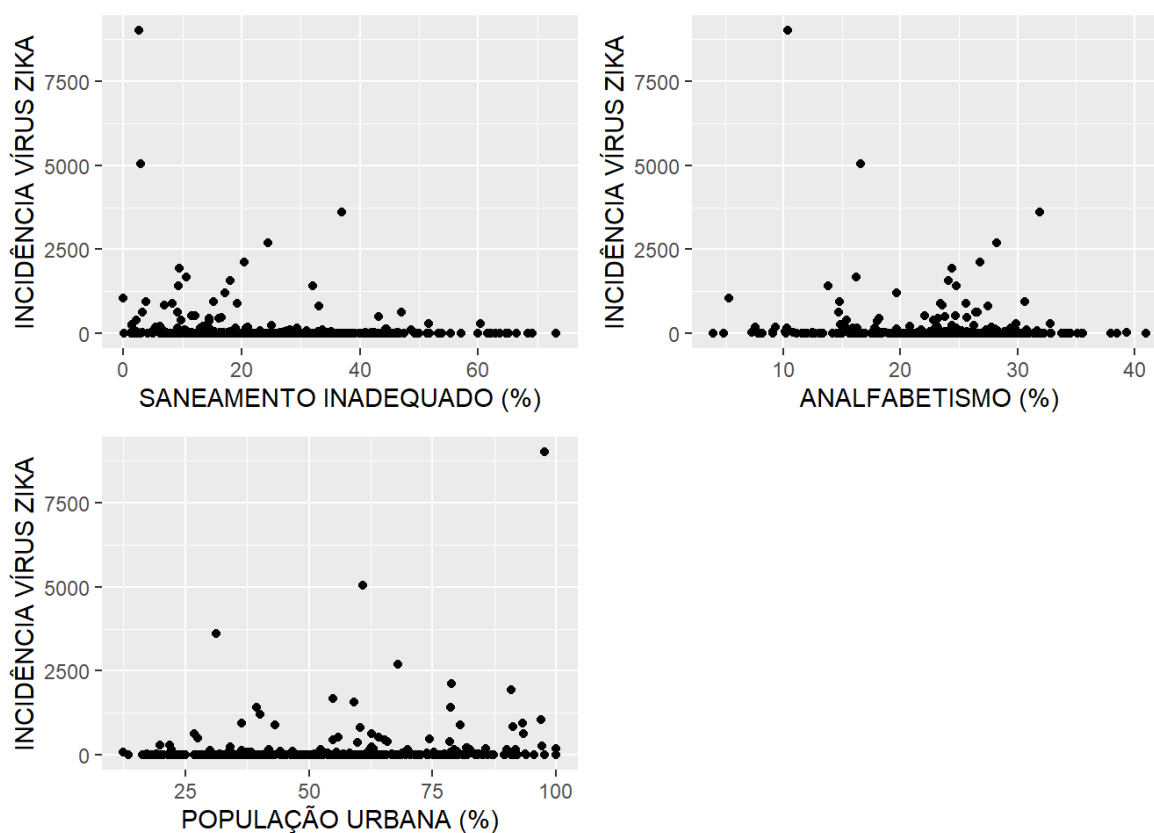
Na figura 22 é possível identificar que os municípios que apresentaram as mais elevadas incidências dos casos confirmados tiveram percentuais de saneamento inadequado inferior a 40%. A correlação de Spearman entre as incidências dos casos confirmados da doença aguda pelo vírus Zika e os percentuais de saneamentos inadequados foi de 0,00 com p-valor de 0,86.

Já na variável taxa de analfabetismo os dois maiores valores da incidência dos casos confirmados estiveram nos valores abaixo de 20% da taxa de analfabetismo. A correlação de

Spearman entre as incidências dos casos confirmados da doença aguda pelo vírus Zika e as taxas de analfabetismo foi de -0,04 com p-valor de 0,86.

O valor máximo na incidência dos casos confirmados ocorreu em um município com população residente em domicílio na área urbana próxima dos 100% e um outro município, com incidência elevada acima de 2.500, com percentual da população residente em área urbana inferior a 40%. A correlação de Spearman entre as incidências dos casos confirmados da doença aguda pelo vírus Zika e a população residente em domicílio na área urbana foi de 0,03 com p-valor de 0,70.

Figura 22 - Dispersão das incidências (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados pelos critérios clínico-epidemiológico ou laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika em relação aos fatores socioeconômicos

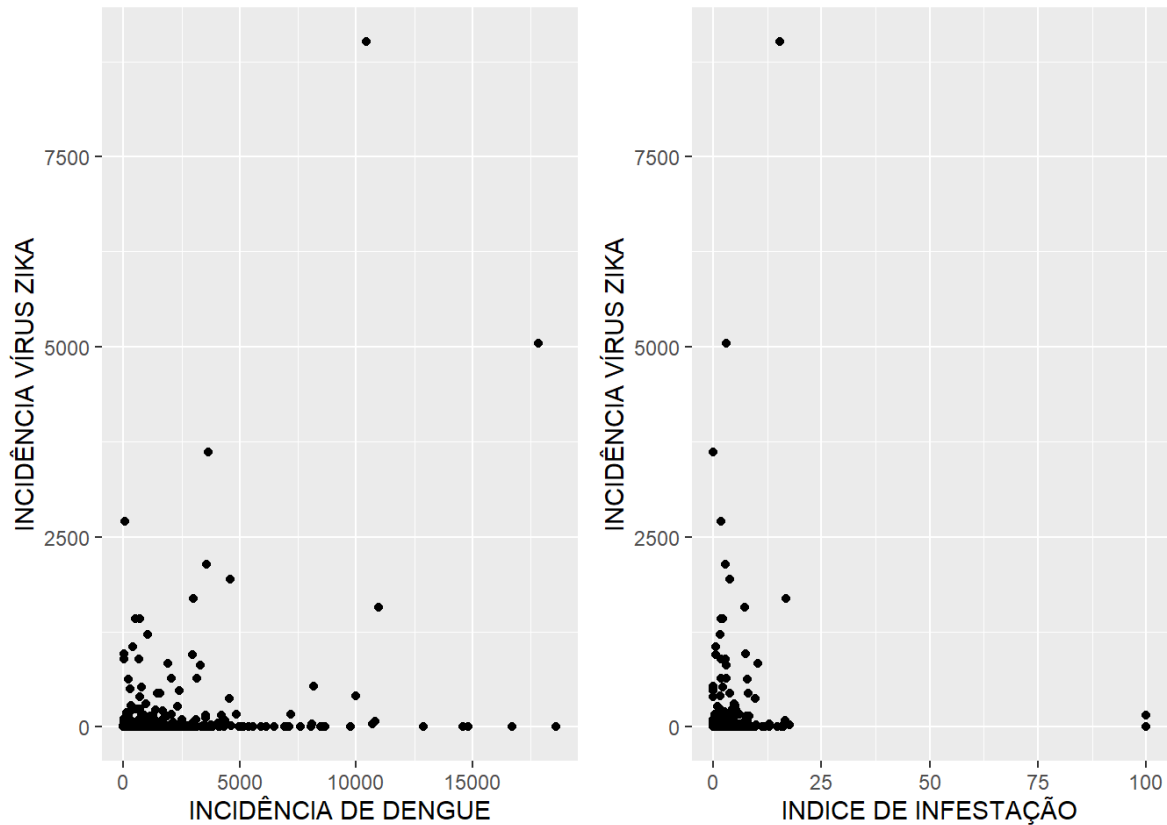


As três maiores incidências (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV ocorreram em municípios que apresentaram incidência de casos

confirmados pelos critérios clínico-epidemiológico ou laboratorial de dengue (2007-2014) acima de 1.000. Porém, a maior incidência dos casos confirmados pelo ZIKV ocorreu em municípios com incidência abaixo dos 1.000 casos confirmados da dengue. Já na variável Índice de Infestação Predial, o município que apresentou a terceira maior incidência dos casos confirmados da dengue teve o valor igual a 0, de acordo com a figura 23. A correlação de Spearman entre a incidência dos casos confirmados da doença aguda pelo vírus Zika e a incidência dos casos confirmados pelos critérios clínico-epidemiológico ou laboratorial da dengue foi de -0,03 com p-valor de 0,57.

Outros municípios também apresentaram casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV, porém tiveram Índice de Infestação Predial zero. E dois municípios com valor de 100 para o índice da respectiva variável apresentaram baixos valores de incidência da doença aguda pelo ZIKV, de acordo com a figura 23. A correlação de Spearman entre a incidência dos casos confirmados da doença aguda pelo vírus Zika e o Índice de Infestação Predial foi de 0,07 com p-valor de 0,79.

Figura 23 - Dispersão das taxas de incidência (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados pelos critérios clínico-epidemiológico ou laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika (2015-2017) em relação às taxas de incidência por 100.000 dos casos confirmados pelos critérios clínico-epidemiológico ou laboratorial de dengue (2007-2014) e do Índice de Infestação Predial (2017)

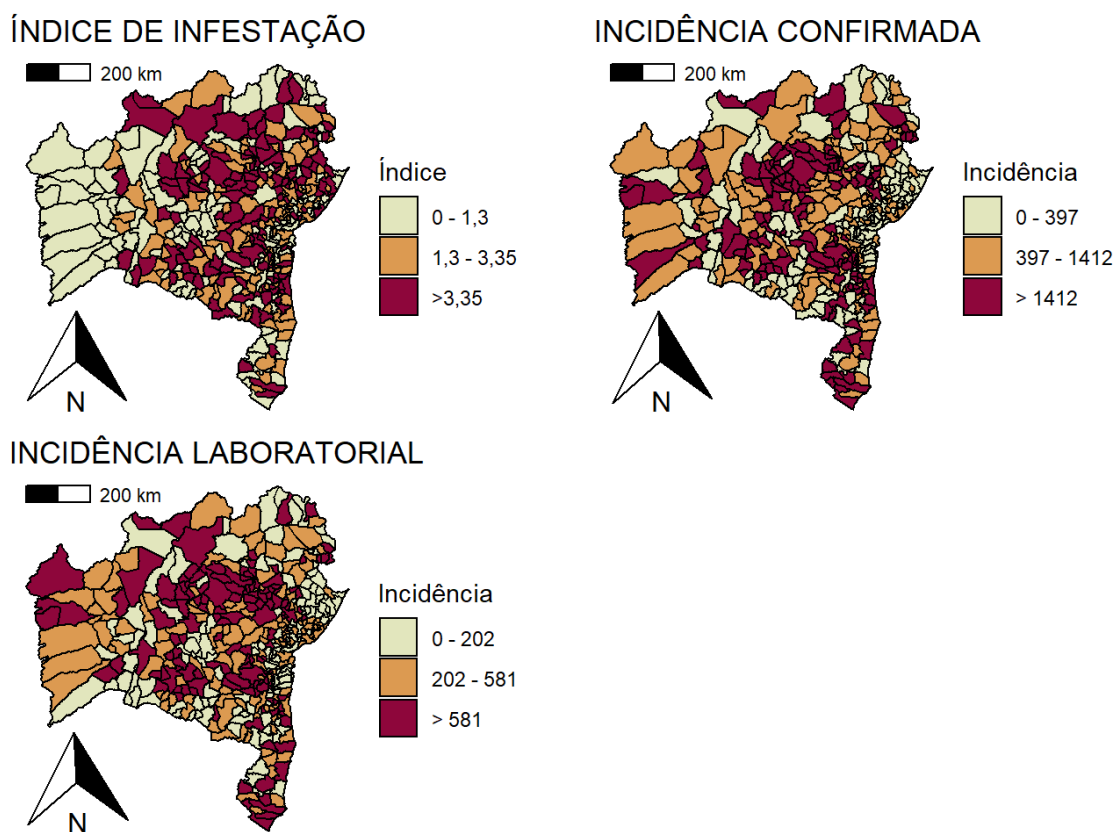


A parte oeste da Bahia teve Índices de Infestação Predial mais baixos quando comparados a região litorânea do estado, conforme figura 24. Alguns municípios que fazem fronteira com o nordeste do estado apresentaram Índices de Infestação Predial no intervalo de 0-1,3, sendo intervalos inferiores aos mais elevados índices da Bahia. Tanto o norte quanto o sul da Bahia tiveram índices no intervalo $> 3,35$, sendo este o intervalo de maior infestação do mapa da atual pesquisa.

A distribuição das incidências de dengue com casos confirmados pelos critérios laboratorial ou clínico-epidemiológico nos municípios da Bahia foram demonstradas na figura 24, com vários municípios da região litorânea com incidências inferiores quando comparadas ao interior do estado. Muitos municípios na fronteira com Minas Gerais

apresentaram incidências de casos confirmados por somente critério laboratorial inferiores à região central do estado da Bahia.

Figura 24 - Mapas temáticos dos índices de infestação predial, das incidências (por 100 mil habitantes) de dengue confirmada somente pelo critério laboratorial (2007-2014) e das incidências (por 100 mil habitantes) de dengue confirmada pelos critérios laboratorial ou clínico-epidemiológico por municípios, Bahia



Na tabela 6 foi possível identificar a correlação de Spearman entre as variáveis da atual pesquisa. A correlação foi negativa e moderada de $-0,51$ entre o percentual da população residente em área urbana e a taxa de analfabetismo ≥ 15 anos, conforme a regra de ouro para interpretar o tamanho do coeficiente de correlação (MUKAKA, 2012). A correlação foi também negativa e moderada de $-0,67$ entre o percentual da população residente em área urbana e o percentual com saneamento inadequado. A correlação entre a taxa de analfabetismo e o percentual de saneamento inadequado foi negativa e moderada com valor

de 0,53. A correlação entre a cobertura vacinal contra a febre amarela (2008-2017) e as demais variáveis do estudo foram insignificantes.

Todas as correlações encontradas entre as incidências dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV (ZIK A) e demais variáveis do estudo foram insignificantes, conforme tabela 6. As correlações foram insignificantes também entre a incidência dos casos confirmados somente pelo critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV (ZIK A) e as outras variáveis do estudo. A correlação entre a incidência dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV e a incidência dos casos confirmados somente pelo critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV foi de 0,01.

A correlação entre a incidência dos casos confirmados de dengue pelos critérios laboratorial e clínico-epidemiológico (DEN B) e a incidência dos casos confirmados de dengue somente pelo critério laboratorial (DEN A) foi de 0,86 (alta e positiva). Entretanto, todas as correlações identificadas neste estudo entre as incidências de dengue e demais variáveis foram insignificantes, independentes de serem confirmadas por somente critério laboratorial ou do total de casos confirmados do atual estudo.

Tabela 6 - Correlação de Spearman entre as variáveis da pesquisa

	ZIK A.	ZIK B.	COB	URB	IND	ANA	SAN	DEN A.	DEN B.
ZIK A	1,00	0,01	-0,05	0,20	0,06	-0,22	-0,19	0,23	0,20
ZIK B	0,01	1,00	0,10	0,03	0,07	-0,04	0,00	-0,05	-0,03
COB	-0,05	0,10	1,00	-0,01	0,00	-0,02	0,02	-0,13	-0,12
URB	0,20	0,03	-0,01	1,00	0,04	-0,51	-0,67	0,28	0,27
IND	0,06	0,07	0,00	0,04	1,00	0,03	0,02	0,19	0,19
ANA	-0,22	-0,04	-0,02	-0,51	0,03	1,00	0,53	-0,28	-0,24
SAN	-0,19	0,00	0,02	-0,67	0,02	0,53	1,00	-0,20	-0,24
DEN A	0,23	-0,05	-0,13	0,28	0,19	-0,28	-0,20	1,00	0,86
DEN B	0,20	-0,03	-0,12	0,27	0,19	-0,24	-0,24	0,86	1,00

Nota:

ZIK A: Incidência dos casos confirmados por critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV

ZIK B: Incidência dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV

COB: Cobertura vacinal contra a febre amarela

URB: Percentual da população residente em área urbana

IND: Índice de infestação predial

ANA: Taxa de analfabetos \geq 15 anos

SAN: Percentual de saneamento inadequado

DEN A: Incidência dos casos confirmados por critério laboratorial de dengue

DEN B: Incidência dos casos confirmados de dengue

Os casos de 2015 tiveram potencial para influenciar as distribuições futuras da epidemia da doença aguda pelo ZIKV nos municípios da Bahia, sendo identificado no respectivo ano o primeiro caso confirmado laboratorialmente. Em 2016 ocorreu o pico da epidemia como também a entrada da doença aguda pelo ZIKV na lista de notificação obrigatória e em 2017 foi observada a queda no número de casos.

Tabela 7 - Autocorrelação espacial através dos Índices de Moran I da incidência dos casos confirmados somente pelo critério laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika e da incidência dos casos confirmados da doença aguda pelo vírus Zika pelos critério clínico-epidemiológico ou laboratorial nos municípios da Bahia, 2015-2017

Incidência dos casos confirmados somente pelo critério laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika		
Ano	Índices de Moran I	p-valor
2015	0,00	0,41
2016	-0,01	0,70
2017	0,14	<0,001
2015-2017	0,00	0,49
Incidência dos casos confirmados da doença aguda pelo vírus Zika pelos critério clínico-epidemiológico ou laboratorial		
Ano	Índices de Moran I	p-valor
2015	0,00	0,56
2016	0,05	0,01
2017	0,05	0,01
2015-2017	0,03	0,05

Os valores estimados dos índices de Moran I, produzidos a partir da incidência dos casos confirmados por somente critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV foram apresentados na tabela 7, sendo possível identificar que nos anos de 2015 e 2016 tais índices não foram significativos, ao nível de 5%. A medida calculada pelo índice de Moran I do período total da tabela acima foi de 0,00 com p-valor = 0,49. Não tendo assim a autocorrelação entre os casos confirmados por critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV.

O resultado estimado pelo índice de Moran I da tabela acima demonstrou a correlação das incidências dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV dos municípios da Bahia, sendo possível identificar que nos anos de 2016 e 2017 o índice foi positivo e significativo,

ao nível de 5%. A medida estimada pelo índice de Moran I no período total de estudo foi de 0,03 com p-valor = 0,05, conforme tabela 7. O Moran I foi pequeno nos anos e no período total, porém com significância.

Foi produzido o teste de Score de Broek para testar se o modelo de Poisson inflacionado de zero, com o desfecho sendo os casos confirmados por critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV, se ajustaram melhor a um conjunto de dados que um modelo de Poisson usual, tendo o resultado de Qui-quadrado= 3.549,60 (sobre um grau de liberdade) e p-valor <0,001. Sendo assim, o ZIP é o modelo que melhor se ajusta em comparação ao Poisson tradicional.

O teste de Score de Broek foi utilizado também para testar se o modelo de Poisson inflacionado de zero, com o desfecho sendo os casos confirmados pelos critério clínico-epidemiológico ou laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika, se ajustaria melhor a um conjunto de dados que um modelo de Poisson usual, tendo o resultado de Qui-quadrado= 5,92 e+55 (sobre um grau de liberdade) e p-valor <0,001. Sendo assim, o ZIP é o modelo que melhor se ajusta em comparação ao Poisson tradicional.

Tabela 8 - Razões de Taxas de incidência e razões de chance dos modelos bivariados com regressão de Poisson inflacionada de zero

Parte não inflacionada de zeros				
Variáveis	Incidência da doença aguda pelo vírus Zika por somente critério laboratorial		Incidência doença aguda pelo vírus Zika pelos critério clínico-epidemiológico ou laboratorial	
	IRR	IC95%	IRR	IC95%
Cobertura vacinal	0,93	0,92 - 0,94	0,94	0,94 - 0,95
Saneamento inadequado	1,04	1,04 - 1,05	0,97	0,96 - 0,97
População Urbana	0,97	0,96 - 0,97	1,01	1,01 - 1,02
Taxa de analfabetos \geq 15 anos	1,09	1,07 - 1,10	1,00	0,99 - 1,00
Índice de infestação predial	1,13	1,11 - 1,15	1,04	1,04 - 1,04
Parte inflacionada de zeros				
Variáveis	Incidência da doença aguda pelo vírus Zika por somente critério laboratorial		Incidência da doença aguda pelo vírus Zika pelos critério clínico-epidemiológico ou laboratorial	
	OR	IC95%	OR	IC95%
Cobertura vacinal	0,82	0,76 - 0,88	0,94	0,91 - 0,96
Saneamento inadequado	1,10	1,08 - 1,13	1,06	1,04 - 1,08
População urbana	0,92	0,91 - 0,94	0,95	0,94 - 0,96
Taxa de analfabetos \geq 15 anos	1,27	1,20 - 1,34	1,16	1,12 - 1,20
Índice de infestação predial	1,06	0,98 - 1,14	1,00	0,98 - 1,02

Na tabela 9 são apresentadas as IRRs e ORs com seus respectivos IC95% dos modelos bivariados com regressões de Poisson inflacionada de zero. Foram utilizados como desfechos as incidências dos casos confirmados somente por critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV e, na mesma tabela, também, as IRRs e ORs segundo o desfecho da incidência dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV.

A cobertura vacinal contra a febre amarela apresentou associação negativa com IRR= 0,93 (IC 95%: 0,92 - 0,94) nos modelos bivariados com regressão de Poisson inflacionada de zero com o desfecho da incidência dos casos confirmados somente por critério laboratorial e

teve IRR= 0,94 (IC95%: 0,94 - 0,95). Já na parte não inflacionada de zero dos modelos a cobertura vacinal teve OR= 0,82 (IC95%: 0,76 - 0,88). Portanto, quanto maior for a cobertura vacinal menor a chance de ter “nenhum” caso confirmado pelo critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV.

A variável percentual de saneamento inadequado teve IRR= 1,04 (IC95%: 1,04 - 1,05), com o desfecho sendo a incidência de casos confirmado por critério laboratorial, o que indica que o aumento do percentual de saneamento inadequado produziria o aumento da incidência de casos confirmados por critério laboratorial. Já no desfecho com a incidência dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV a variável percentual de saneamento inadequado teve associação negativa com IRR= 0,97 (IC95%: 0,96 - 0,97). Na parte não inflacionada de zeros a variável percentual de saneamento inadequado teve OR=1,10 (IC95%: 1,08 - 1,13) no modelo com desfecho sendo a incidência dos casos confirmados por critério laboratorial e OR= 1,06 (IC95%: 1,04 - 1,08), com o desfecho sendo a incidência de casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV.

O percentual de população urbana obteve IRR= 0,97 (IC 95%: 0,91 - 0,94), indicando associação negativa em relação ao desfecho sendo a incidência de casos confirmado por critério laboratorial. Entretanto, no modelo bivariado com regressão de Poisson inflacionada de zero, com desfecho sendo a incidência com casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV, a variável percentual de população urbana obteve IRR= 1,01 (IC 95%: 0,94 - 0,96). Na parte não inflacionada de zeros o percentual de população urbana teve OR=0,92 (IC 95%: 0,91 - 0,94) no modelo com desfecho sendo a incidência dos casos confirmado por critério laboratorial e no modelo com desfecho sendo a incidência de casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV teve OR= 0,95 (IC95%: 0,94 - 0,96).

A taxa de analfabetos ≥ 15 anos teve IRR= 1,09 (IC95%: 1,07 - 1,10), indicando que o aumento da taxa de analfabetismo ≥ 15 anos provocaria o aumento na incidência de casos confirmados por critério laboratorial. Já no desfecho sendo a incidência com casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV o resultado foi IRR= 1,00 (IC 95%: 0,99 - 1,00), demonstrando ausência de efeito sobre o respectivo desfecho. Na parte não inflacionada de zeros a taxa de analfabetos ≥ 15 anos obteve OR= 1,27 (IC95%: 1,20 - 1,34), com o desfecho sendo a incidência dos casos confirmado por critério laboratorial e OR= 1,16 (IC95%: 1,12

- 1,20), com o desfecho sendo a incidência com casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV.

A variável Índice de Infestação Predial teve IRR= 1,13 (IC95%: 1,11 - 1,15), indicando que o aumento do Índice de Infestação Predial, por si só, provocaria o aumento do desfecho com incidência dos casos confirmado por critério laboratorial. Com o desfecho sendo a incidência com casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV, o Índice de Infestação Predial teve IRR= 1,04 (IC95%: 1,04 - 1,04). Na parte não inflacionada de zeros o índice de infestação predial obteve OR= 1,06 (IC95%: 0,98 - 1,14), com o desfecho sendo incidências com casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV, e OR= 1,00 (IC95%: 0,98 - 1,02), com o desfecho sendo a incidência com casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV.

Foi construído um modelo bivariado com regressão de Poisson inflacionada de zero com a variável incidência de casos confirmados por somente critério laboratorial da dengue e com o desfecho sendo a incidência de casos confirmados por somente critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV, tendo como resultado a IRR= 1,00 (IC95%: 1,00 - 1,00) e OR= 1,00 (IC95%: 1,00 - 1,00). Demonstrando a ausência de efeito da incidência de casos confirmados por somente critério laboratorial da dengue sobre a incidência de casos confirmados por somente critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV. Não foi possível produzir o modelo bivariado com regressão de Poisson inflacionada de zero com a variável incidências de casos confirmados da dengue, com o desfecho sendo a incidência de casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV, devido a complexidade do modelo.

Na tabela 9 foram apresentadas as IRRs e ORs com seus respectivos IC95% dos modelos multivariados ZIP e ZINB, com o desfecho sendo a incidência dos casos confirmados por somente critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV. Foi escolhido o ZIP multivariado através do AIC retirando uma variável por vez e estimando o menor valor. O menor valor encontrado foi com todas as variáveis do estudo, com AIC= 1.163,51. Para efeito de comparação foram utilizadas as mesmas variáveis independentes do modelo ZIP multivariado para a construção do ZINB, tendo sido verificado que este último modelo teve AIC=799,07. Foi aplicado também o teste de Vuong, indicando que o ZINB seria o modelo mais adequado. Sendo definindo então pelo menor AIC e o teste de Vuong que o modelo ZINB multivariado é mais adequado quando comparado ao ZIP.

Tabela 9 - Razões de Taxas de incidência e razões de chance da regressão dos modelos multivariados com regressão de Poisson inflacionada de zero e com a regressão binomial negativa inflacionada de zero com incidências dos casos confirmados por somente critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV

Parte não inflacionada de zeros				
Variáveis	ZIP		ZINB	
	IRR	IC95%	IRR	IC95%
Cobertura vacinal	0,99	0,98 - 1,01	0,97	0,95 - 1,00
Saneamento inadequado	1,02	1,00 - 1,04	1,02	0,99 - 1,05
População Urbana	1,00	0,99 - 1,02	1,00	0,98 - 1,02
Taxa de analfabetos \geq 15 anos	1,07	1,04 - 1,10	0,96	0,90 - 1,01
Índice de infestação predial	1,12	1,09 - 1,14	1,11	1,02 - 1,20
Parte inflacionada de zeros				
Variáveis	ZIP		ZINB	
	OR	IC95%	OR	IC95%
Cobertura vacinal	0,91	0,87 - 0,96	1,03	0,80 - 1,33
Saneamento inadequado	1,02	0,99 - 1,06	1,52	0,86 - 2,68
População urbana	0,99	0,97 - 1,01	1,22	0,76 - 1,95
Taxa de analfabetos \geq 15 anos	1,08	1,01 - 1,15	0,99	0,68 - 1,43
Índice de infestação predial	1,02	0,98 - 1,05	1,12	0,90 - 1,39

Nos modelos multivariados descritos na tabela acima a variável cobertura vacinal contra a febre amarela, tendo como desfecho a incidência dos casos confirmados por somente critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV, apresentou no ZIP a IRR = 0,99 (IC95%: 0,98 - 1,01), já no ZINB teve IRR= 0,97 (IC95%: 0,95 - 1,00), não sendo possível, portanto, constatar a associação negativa analisando os intervalos de confiança nos modelos ZIP e ZINB. Na parte não inflacionada de zeros o ZIP teve como resultado a OR= 0,91 (IC95%: 0,87 - 0,96) e no ZINB a OR= 1,03 (IC95%: 0,99 - 1,05). De acordo com o ZIP em sua parte inflacionada de zero, quanto maior fosse a cobertura vacinal menor a chance de ter “nenhum” caso confirmado por somente o critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV.

O percentual de saneamento inadequado teve como resultado do ZIP a IRR = 1,02 (IC95%: 1,00 - 1,04) e OR= 1,02 (IC95%: 0,99 - 1,06) e no ZINB a IRR= 1,02 (IC95%: 0,99 - 1,07) com OR= 1,52 (IC95%: 0,86 - 2,68). De acordo com o ZIP para cada ponto aumentado do percentual de saneamento inadequado o risco da doença aguda pelo vírus Zika somente por critério laboratorial aumenta 2%.

A variável população residente em área urbana produziu no ZIP a IRR= 1,00 (IC95%: 0,99 - 1,02) com OR= 0,99 (IC95%: 0,97 - 1,01) e no ZINB teve IRR=1,00 (IC95%: 0,98 - 1,02) e OR= 1,22 (IC95%: 0,76 - 1,95). Pelos modelos multivariados citados acima ocorreu ausência de efeito da respectiva variável independente sobre a incidência de casos confirmados somente pelo critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV. A taxa de analfabetos ≥ 15 anos produziu no ZIP a IRR= 1,07 (IC95%: 1,04 - 1,10) com OR= 1,08 (1,01 - 1,15) e no ZINB teve o resultado de IRR=0,96 (IC95%: 0,90 - 1,01) e OR= 0,99 (0,68 - 1,43).

Na variável índice de infestação predial o resultado no ZIP foi IRR= 1,12 (IC95%: 1,09 - 1,14) com OR= 1,02 (IC95%: 0,98 - 1,05) no ZINB teve IRR= 1,11 (IC95%: 1,02 - 1,20) e OR=1,12 (IC95%: 0,90 - 1,39).

Na tabela 10 foram apresentadas as IRRs e ORs com seus respectivos IC95% dos modelos multivariados ZIP e ZINB, com o desfecho sendo a incidência dos casos da doença aguda pelo ZIKV. Não foi possível produzir o ZIP com todas as variáveis independentes deste estudo devido à complexidade do modelo. O ZIP com todas as variáveis independentes seria produzido para utilizar o AIC para avaliação do modelo mais adequado retirando uma variável por vez e estimando o menor valor de AIC. Entretanto, foi possível gerar o modelo com três variáveis sendo elas: cobertura vacinal contra a febre amarela, população residente em área urbana e Índice de Infestação Predial.

Para efeito de comparação foram utilizadas as mesmas variáveis independentes do modelo ZIP multivariado, que teve AIC= 12.282 para a construção do ZINB ,tendo sido verificado que este último modelo teve AIC= 6.987,13. Foi aplicado também o teste de Vuong indicando que o ZINB seria o modelo mais adequado. Sendo definindo então pelo menor AIC e pelo teste de Vuong que o modelo ZINB multivariado é mais adequado quando comparado ao ZIP.

Tabela 10 - Razões de Taxas de incidência e razões de chance do modelo multivariado com regressão de Poisson inflacionada de zero com incidências dos casos confirmados pelos critérios clínico-epidemiológico ou laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika

Parte não inflacionada de zeros				
Variáveis	ZIP		ZINB	
	IRR	IC95%	IRR	IC95%
Cobertura vacinal	0,86	0,86 - 0,87	0,98	0,95 - 1,00
População Urbana	1,06	1,05 - 1,06	1,01	0,99 - 1,02
Índice de Infestação Predial	1,03	1,03 - 1,04	1,05	0,99 - 1,12

Parte inflacionada de zeros				
Variáveis	ZIP		ZINB	
	OR	IC95%	OR	IC95%
Cobertura vacinal	0,94	0,91 - 0,97	0,98	0,95 - 1,00
População urbana	0,96	0,94 - 0,97	0,95	0,94 - 0,96
Índice de Infestação Predial	1,00	0,98 - 1,02	1,00	0,98 - 1,02

Nos modelos multivariados descritos acima a variável cobertura vacinal contra a febre amarela, com desfecho sendo a incidência dos casos confirmados aguda pelo ZIKV, no ZIP, apresentou IRR= 0,86 (IC95%: 0,86 - 0,87), com OR= 0,94 (IC95%: 0,91 - 0,97) e no ZINB o resultado foi IRR= 0,98 (IC95%: 0,95 - 1,00), com OR= 0,98 (IC95%: 0,95 - 1,00). Sendo então observado a associação negativa da cobertura vacinal sobre as incidências dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV no ZIP e ausente no ZINB.

A variável percentual da população residente em área urbana teve no ZIP a IRR= 1,06 (IC95%: 1,05 - 1,06) com OR= 0,96 (IC95%: 0,94 - 0,97) e no ZINB teve IRR= 1,01 (IC95%: 0,99 - 1,02) e OR= 0,95 (IC95%: 0,94 - 0,96). O Índice de Infestação Predial teve no modelo ZIP a IRR= 1,03 (IC95%: 1,03 - 1,04) com OR=1,00 (IC95%: 0,98 - 1,02) e no ZINB teve IRR= 1,05 (IC95%: 0,99 - 1,12) com OR= 1,00 (IC95%: 0,98 - 1,02).

Foi constatada a ausência de autocorrelação espacial pela medida estimada pelo índice de Moran I da incidência dos casos confirmados por somente critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV. Entretanto, a incidência dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV apresentaram pela medida calculada pelo índice de Moran I uma pequena, porém

significativa, autocorrelação espacial. Sendo então utilizada a incidência dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV como desfecho para a produção do modelo de regressão de Poisson inflacionada de zero geograficamente ponderada, tendo como resultado as estimativas para cada local (município), tanto para a parte não inflacionada de zeros quanto para a parte inflacionada de zero. Foram então exponenciadas as estimativas para obtenção das IRR para cada município na parte não inflacionada de zeros. Buscou-se, também, produzir o modelo de regressão binomial negativo inflacionada de zero geograficamente ponderada, porém não foi possível devido à não convergência do modelo.

A tabela 11 traz a mediana, a média, e os percentis 2,5 e 97,5 das seguintes medidas de associação: IRRs da parte não inflacionada de zero e as ORs da parte inflacionada de zero. Na parte do modelo não inflacionada de zeros a cobertura vacinal contra a febre amarela teve associação negativa, conforme o modelo com regressão de Poisson inflacionada de zero geograficamente ponderada. Tendo maiores incidências da doença aguda pelo ZIKV em municípios com menores coberturas vacinais. As incidências maiores da doença aguda pelo ZIKV estiveram presentes nos municípios com maiores percentuais de populações residentes em domicílios na área urbana.

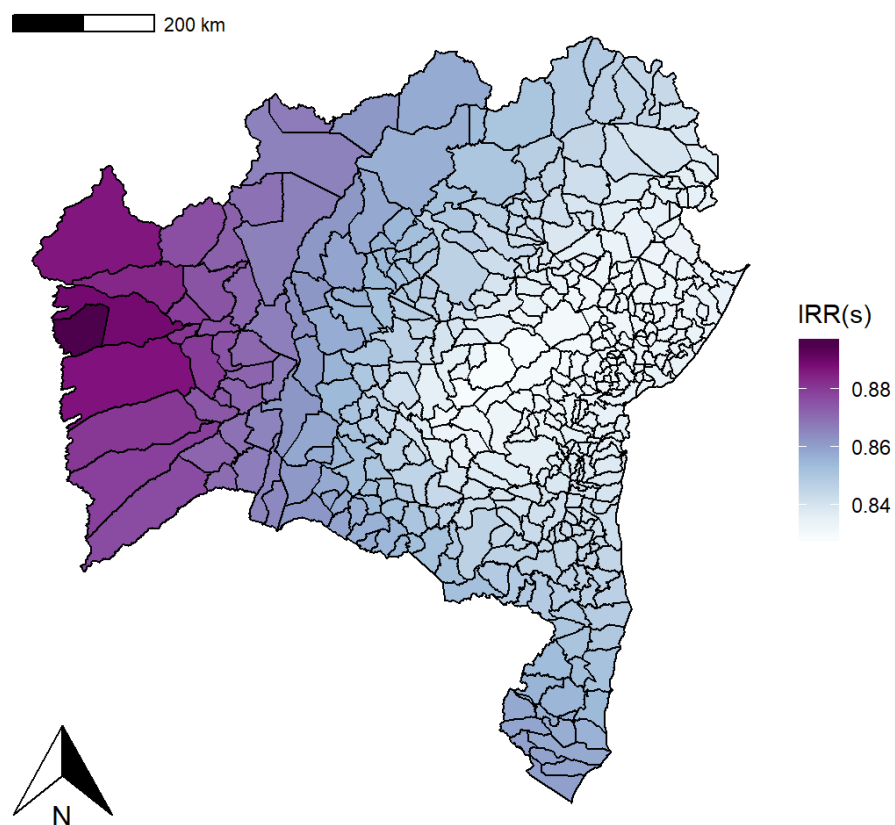
Os municípios que tiveram maiores incidência da doença aguda pelo ZIKV também tiveram os maiores Índices de Infestação Predial, indicando que esta variável possivelmente poderia aumentar o número das incidências da doença aguda pelo ZIKV, conforme seu crescimento.

Tabela 11 - Medidas relacionadas a Razões de Taxas de Incidência e razões de chance do modelo de regressão de Poisson inflacionada de zero geograficamente ponderada com incidência dos casos confirmados da doença aguda pelo vírus Zika pelos critério clínico-epidemiológico ou laboratorial

Parte não inflacionada de zeros				
Variáveis	Mediana das IRRs	Média das IRRs	Percentil 2,5	Percentil 97,5
Cobertura vacinal 2008-2017	0,84	0,84	0,83	0,87
População residente em área urbana	1,06	1,06	1,04	1,08
Índice de infestação predial	1,03	1,03	1,02	1,03
Parte inflacionada de zeros				
Variáveis	Mediana das ORs	Média da ORs	Percentil 2,5	Percentil 97,5
Cobertura vacinal 2008-2017	0,93	0,93	0,92	0,96
População residente em área urbana	0,96	0,96	0,96	0,97
Índice de infestação predial	1,00	1,00	1,00	1,00

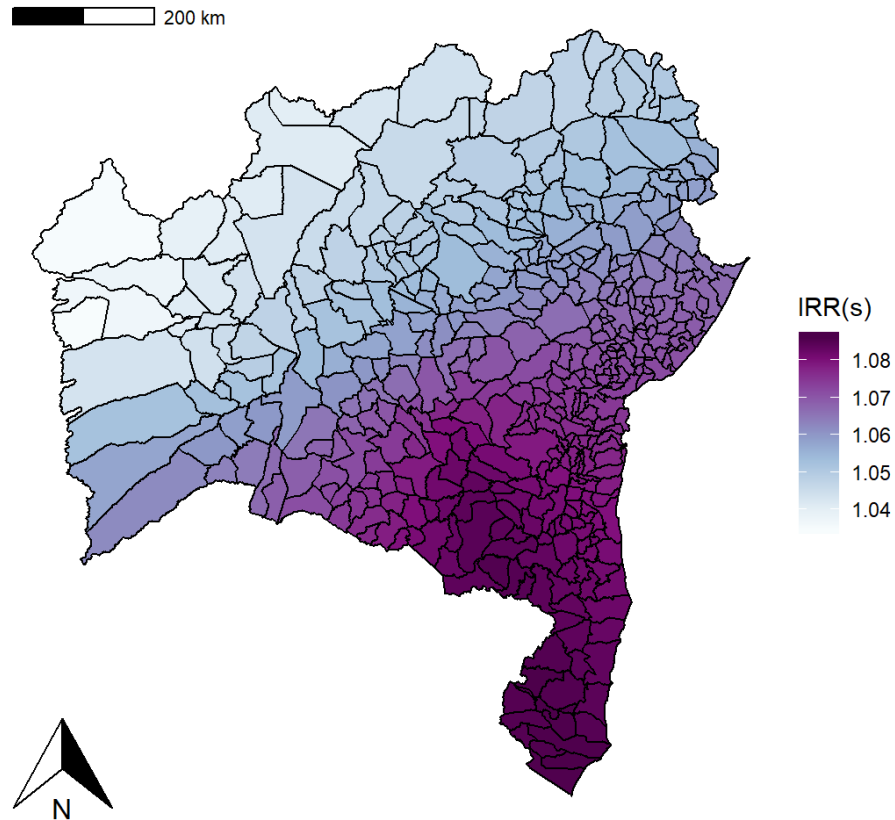
Na figura 25 apresenta-se o mapa com as IRRs da cobertura vacinal contra a febre amarela resultantes do modelo de regressão de Poisson inflacionada de zero geograficamente ponderada, com o desfecho sendo a incidência dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV.

Figura 25 - Razão de taxas de incidência da cobertura vacinal nos municípios da Bahia



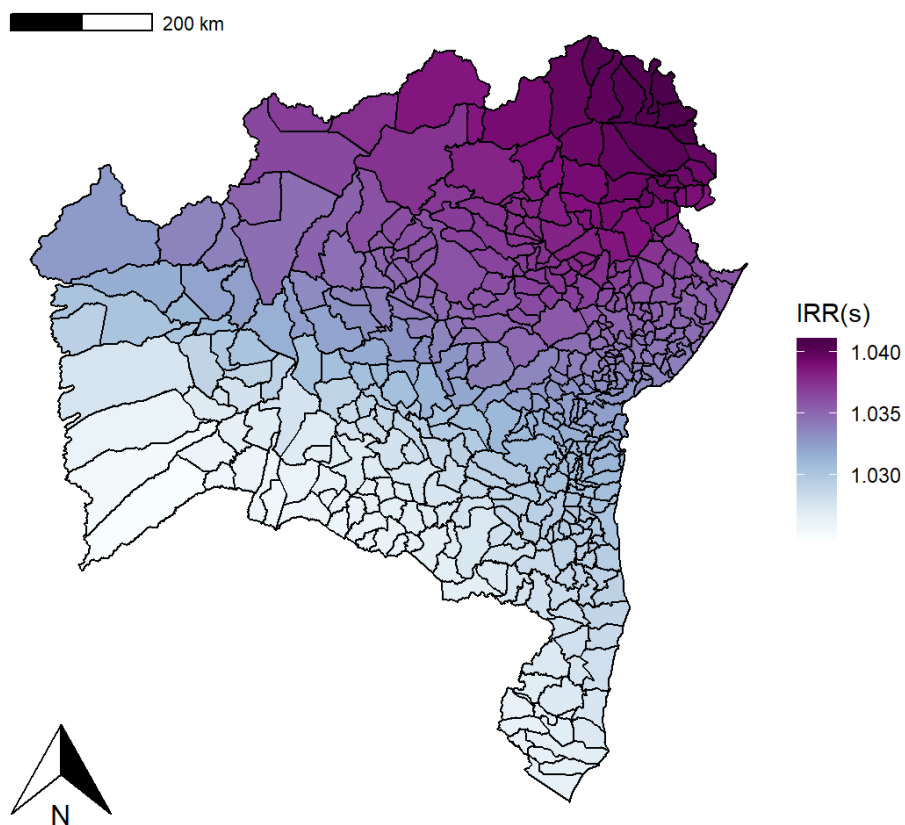
Conforme a figura 25 a associação negativa da cobertura vacinal foi maior nos municípios da região litorânea do norte da Bahia quando comparados aos municípios do interior do estado. Os municípios da região central da Bahia tiveram as associações negativas com maiores efeitos da cobertura vacinal contra a febre amarela em relação a doença aguda pelo ZIKV. As associações negativas com menores efeitos da cobertura vacinal contra a febre amarela em relação a doença aguda pelo ZIKV ocorreram no interior do estado como observado no mapa e as maiores ocorreram na região central da Bahia. Foi obtido também o maior valor (máximo) e o menor valor (mínimo) das IRRs das coberturas vacinais produzidas em todo o estado da Bahia. Sendo o maior valor de $IRR = 0,89$ e o menor valor de $IRR = 0,82$.

Figura 26 - Razão de Taxas de incidência do percentual da população residindo em domicílio na área urbana nos municípios da Bahia



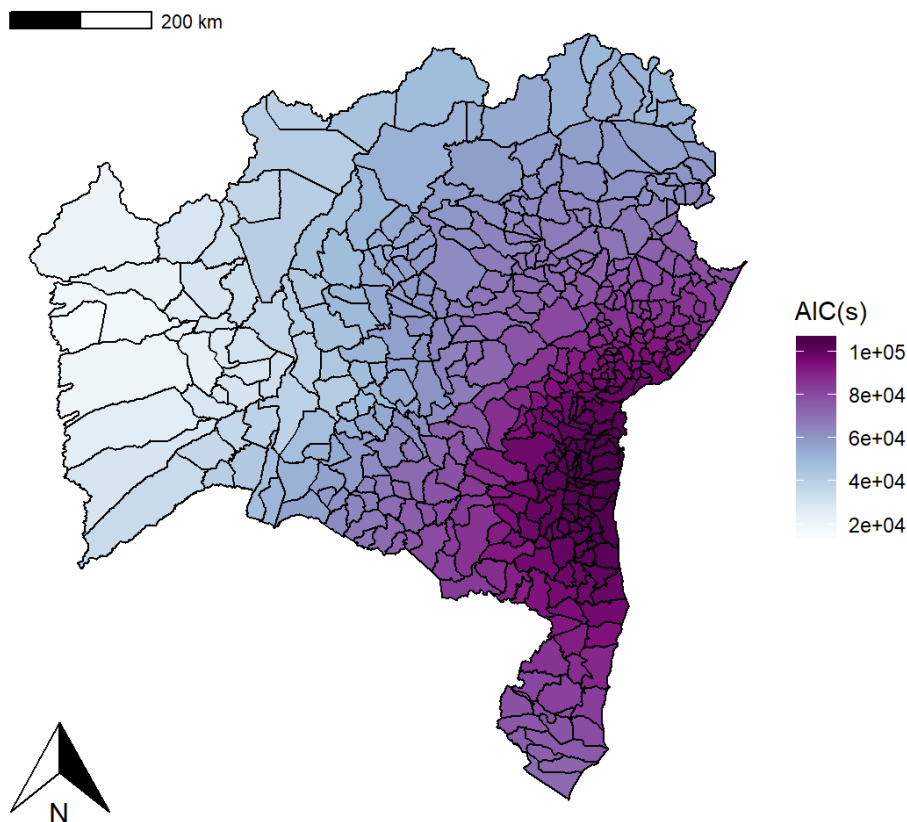
O aumento do percentual da população residindo em domicílio na área urbana em qualquer município da Bahia possivelmente poderia provocar, em alguns municípios, o aumento também na incidência da doença aguda pelo ZIKV, como indica no mapa dos coeficientes da área urbana do modelo de regressão de Poisson inflacionada de zero geograficamente ponderada da figura 26. Um possível efeito da área urbana sobre a incidência da doença aguda pelo ZIKV foi maior nos municípios da região sul, quando comparados aos municípios da norte do estado. Foi calculado o máximo das IRRs= 1,04 e o mínimo das IRRs= 0,82, da variável percentual da população residindo em domicílio na área urbana.

Figura 27 - Razão de Taxas de incidência do Índice de Infestação Predial nos municípios da Bahia



O Índice de Infestação Predial possivelmente poderia aumentar a taxa de incidência da doença aguda pelo ZIKV, caso tivesse crescimento em qualquer dos municípios da Bahia. O efeito da respectiva variável teve maior capacidade de alterar as taxas de incidências dos casos confirmados no norte do estado, quando comparado aos municípios do sul ou na fronteira com o estado de Minas Gerais. O maior valor foi IRR= 1,04 e o menor valor foi IRR= 1,02, da variável índice de infestação predial.

Figura 28 - Mapa dos Critérios de Informação de Akaike do modelo de regressão de Poisson inflacionada de zero geograficamente ponderada nos municípios da Bahia



É possível identificar que os menores AICs estiveram presentes nos municípios do interior da Bahia, principalmente na área com recomendação da vacinação contra a febre amarela, conforme observado na figura 28. Pode ser observado que na área ao sul do estado e na parte litorânea os AICs foram maiores, quando comparados os AICs da região norte.

Foi obtido o índice global de Moran I do resíduo do modelo de regressão de Poisson inflacionada de zero geograficamente ponderada, sendo de 0,0008 com p-valor de 0,433. Não excluindo, assim, a hipótese de independência espacial dos resíduos, concluindo que as variáveis do modelo foram suficientes para explicar o fenômeno estudado da incidência dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV nos municípios da Bahia.

7 DISCUSSÃO

A pesquisa atual utilizou os casos confirmados da doença aguda somente pelo critério laboratorial pelo ZIKV e os casos confirmados por dois critérios sendo o clínico-epidemiológico e o laboratorial. Foi identificada uma quantidade extremamente pequena de casos confirmados por exame laboratorial, devido, possivelmente, à pequena disponibilidade de exames laboratoriais para doença aguda pelo ZIKV.

O vírus da dengue já havia acometido indivíduos em praticamente todo o território da Bahia no período de 2007 - 2014 através da transmissão pelo *Aedes aegypti*, sendo este o mesmo vetor responsável pela transmissão do ZIKV. Do ponto de vista epidemiológico, o aumento dos casos da doença aguda pelo ZIKV era esperado no período entre 2015 - 2017. A doença causada pelo ZIKV é recente em território brasileiro (identificada laboratorialmente pela primeira vez no Brasil em abril de 2015) e tendo potencial de disseminação presente através do vetor *Aedes aegypti*.

O ZIKV é neurotrópico sendo capaz de causar diversos distúrbios neurológicos dentre eles a síndrome de Guillain-Barré (SGB) e as anormalidades em fetos e recém nascidos, o que gerou preocupações no Ministério da Saúde e na Organização Mundial de Saúde.

O Ministério da Saúde em novembro de 2015 decretou Emergência em Saúde Pública. Em fevereiro de 2016, a Organização Mundial da Saúde constatou a situação emergencial de importância internacional, facilitando as ações de investigação e de controle da doença no Brasil (COMISSÃO DE EPIDEMIOLOGIA DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE SAÚDE COLETIVA, 2016).

Os fatores socioeconômicos podem criar condições favoráveis para a proliferação do mosquito *Aedes aegypti* facilitando assim a transmissão da doença aguda pelo ZIKV. Famílias pobres já passam por situações de dificuldade no acesso a serviços de saúde, saneamento básico e renda. Sendo estas mesmas famílias as mais carentes e susceptíveis aos impactos negativos causados pelo ZIKV.

A associação negativa entre a cobertura vacinal contra a febre amarela (vacina que utiliza o vírus atenuado da febre amarela) e a incidência da doença aguda pelo ZIKV poderia ter relação possivelmente com um efeito de interferência e reações cruzadas entre flavivírus.

O atual estudo permitiu identificar associações em nível populacional e espacial nos municípios da Bahia com relação à doença aguda pelo ZIKV. Foi realizado estudo anteriormente para analisar a possível associação da vacina contra febre amarela com a microcefalia relacionada ao ZIKV sendo produzidas análises espaciais. Sendo identificado na respectiva pesquisa sete grupos de municípios para alto risco de microcefalia, com quatro deles na região nordeste onde as taxas de vacinação contra a febre amarela eram mais baixas (DE GÓES CAVALCANTI *et al.*, 2016). Entretanto, nenhum estudo foi identificado que buscasse analisar uma possível associação entre a cobertura vacinal contra a febre amarela e a doença aguda pelo ZIKV em nível espacial.

A estatística clássica considera pressupostos como a aleatoriedade das amostras com o objetivo de garantir a independência estatística. Podendo então, utilizar a média amostral, como também outras medidas, para compor um resumo descritivo dos dados (ROSA, 2017). A estatística clássica, neste estudo, demonstrou a distribuição dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV ao longo do período do estudo, tanto casos confirmados por critério clínico-epidemiológico como também laboratorial, com pico da epidemia da doença aguda pelo ZIKV ocorrendo em 2016.

Os dados utilizados na atual pesquisa possuem referência espacial, sendo utilizada tal referência para análise dos dados. Os municípios da Bahia, visualmente, tiveram baixas coberturas vacinais contra a febre amarela tendo como resultado a maioria das respectivas coberturas valores menores que 40%.

Em alguns casos, foi possível verificar a presença de excesso de zeros na amostra. Nestes casos, não levar em consideração os modelos voltados para tal inflação de zeros pode levar ao viés os resultados. Devido a essa questão foi sugerido o uso de modelos inflacionados (REIS, 2017). Nesse estudo, o excesso de zeros foi constatado já na estatística clássica, quando foi verificado que a maioria dos municípios apresentaram incidência da doença aguda pelo ZIKV igual a 0.

Os dados utilizados na atual pesquisa apresentaram no modelo de regressão de Poisson inflacionada de zero bivariado associação negativa da cobertura vacinal contra a febre amarela sobre incidência dos casos confirmados somente pelo critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV, com IRR= 0,93 (IC95% = 0,92 - 0,94). No modelo de regressão de Poisson inflacionada de zero bivariado, com o desfecho sendo a incidência dos casos

confirmados da doença aguda pelo ZIKV, a cobertura vacinal contra a febre amarela teve uma IRR= 0,94 (IC95% = 0,94 - 0,95). O efeito da cobertura vacinal, possivelmente, produz resposta imunológica capaz de proteger, parcialmente, a população da doença aguda pelo ZIKV. Dado que a vacinação contra a febre amarela já era administrada antes e durante a epidemia da ZIKV, ela pode ter fornecido proteção dupla contra o vírus da ZIKV e da YFV.

O ZIKV provocou maior impacto no Nordeste, principalmente nos estados da Bahia, Pernambuco e Rio Grande do Norte. Local onde uma percentagem maior da população é pobre e onde as condições climáticas são mais favoráveis à proliferação dos vírus transmitidos por mosquitos, comparando-se com a Região Sul do Brasil, mais rica e menos tropical.

Piores condições de saneamento provocam o aumento das condições ideais para a proliferação do *Aedes aegypti* e, assim, a facilitação de transmissão da dengue e da doença aguda pelo ZIKV, por tal vetor. No modelo de regressão de Poisson inflacionada de zero bivariado, com o desfecho sendo a incidência dos casos confirmados por somente critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV, a variável percentual de saneamento inadequado teve IRR = 1,04 (IC95%= 1,04 - 1,05). Então, caso ocorresse um aumento no percentual de saneamento inadequado, possivelmente poderia provocar o aumento da incidência da doença aguda pelo ZIKV. Entretanto, com o desfecho sendo a incidência dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV, a variável percentual de saneamento inadequado teve IRR = 0,97 (IC95% = 0,96 - 0,97), produzindo assim uma associação negativa entre a variável percentual de saneamento inadequado e a incidência dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV.

O vetor do ZIKV utiliza o interior das casas, prédios e demais construções para se abrigar e obter o sangue humano. O encontro de *Aedes aegypti* ocorre, principalmente, em ambientes urbanos e suburbanos, onde há elevada concentração populacional humana e de residências (TAUIL, 2001). Entretanto, vale ressaltar que a área urbana possui maior capacidade de tratamento de esgoto e coleta de lixo. A variável percentual da população residente em domicílio na área urbana (%), neste estudo, teve como resultado no modelo de regressão de Poisson inflacionada de zero bivariado a IRR = 0,97 (IC95%=0,96 - 0,97), com desfecho sendo a incidência dos casos confirmados pelo critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV. No modelo de regressão de Poisson inflacionada de zero bivariado, com o

desfecho sendo a incidência dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV, a variável percentual da população residente em domicílio na área urbana (%) teve IRR = 1,01 (IC95%=1,01 - 1,02), o que demonstra, neste caso, que o aumento da área urbana nos municípios da Bahia, por si só, possivelmente poderia provocar o aumento da incidência dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV.

A falta ou dificuldade de acesso à informação, por pessoas analfabetas ou de baixa escolaridade, pode levar à redução de medidas preventivas de controle à reprodução do mosquito-vetor (SILVA et al., 2018). No modelo de regressão de Poisson inflacionada de zero bivariado, com o desfecho sendo a incidência dos casos confirmados pelo critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV, a taxa de analfabetos ≥ 15 teve IRR = 1,09 (IC95% = 1,07 - 1,10), o que demonstra que, caso a taxa de analfabetos ≥ 15 sofresse um aumento poderia possivelmente aumentar a incidência de casos confirmados por critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV. Com o desfecho sendo a incidência dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV, a taxa de analfabetos ≥ 15 teve IRR = 1,00 (IC95% = 0,99 - 1,00), indicando não existir efeito da taxa de analfabetos ≥ 15 sobre a incidência dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV.

Foi identificada associação positiva entre a variável Índice de Infestação Predial do LIRAA e as incidências de casos confirmados por critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV no modelo de regressão de Poisson inflacionada de zero bivariado, apesar das limitações desta variável.

O modelo de regressão Poisson inflacionada de zero bivariado entre incidências de casos confirmados por critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV e as incidências de casos confirmados por critério laboratorial da dengue apresentou IRR = 0,99 (IC95% = 0,99 - 1,00). Não foi possível a construção do modelo bivariado entre as incidências dos casos confirmados pelos critérios clínico-epidemiológico ou laboratorial da doença aguda pelo vírus Zika e as incidências dos casos confirmados pelos critérios clínico-epidemiológico ou laboratorial da dengue devido a não convergência do modelo.

Foram produzidos modelos multivariados, sendo eles, o ZIP e o ZINB. Sendo o desfecho destes modelos a incidência dos casos confirmados pelo critério laboratorial da doença aguda pelo ZIKV. No modelo ZIP, as coberturas vacinais contra a febre amarela apresentaram IRR = 0,99 (IC95% = 0,98 - 1,01) e no ZINB o resultado foi IRR = 0,97

(IC95%= 0,95 - 1,00), indicando ausência de efeito da cobertura vacinal. No ZIP, na parte do modelo não inflacionada de zeros, as duas variáveis independentes que apresentaram associação foram: taxa de analfabetos ≥ 15 anos com IRR = 1,07 (IC95%= 1,04 - 1,10) e o Índice de infestação predial IRR = 1,12 (IC95%=1,09 - 1,14). No ZINB, a única variável que apresentou associação na parte do modelo não inflacionada de zeros foi o Índice de Infestação Predial com IRR = 1,11 (IC95%= 1,02 - 1,20).

Modelos multivariados ZIP e ZINB foram produzidos com o desfecho sendo a incidência dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV. No ZIP, a cobertura vacinal contra a febre amarela teve como resultado a IRR = 0,86 (IC95%= 0,86 - 0,87), indicando possivelmente que o aumento na cobertura vacinal contra a febre amarela poderia diminuir a incidência de casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV. Porém o ZINB teve IRR = 0,98 (IC95%= 0,95 - 1,00), resultando então na ausência de efeito da cobertura sobre a incidência de casos confirmados. No ZIP, as três variáveis independentes apresentaram associações na parte não inflacionada de zero. Já no ZINB, nenhuma variável apresentou associação com a incidência dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV.

O modelo ZIP multivariado teve associação negativa entre a cobertura vacinal contra a febre amarela em relação com a incidência dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV. As semelhanças estruturais entre os Flavivírus são bem estabelecidas, como também, pelo efeito da interferência entre diversos Flavivírus já foi bem documentada. O que possivelmente poderia ser responsável pela associação negativa entre a cobertura vacinal contra a febre amarela e a incidência dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV.

O modelo de regressão de Poisson inflacionada de zero geograficamente ponderada teve como uma das variáveis independentes a cobertura vacinal contra a febre amarela, que teve o intervalo de suas IRRs entre 0,82 e 0,89. Isso demonstra que todas as IRRs da indicaram a associação negativa da cobertura vacinal contra a febre amarela sobre a incidência dos casos confirmados pelo ZIKV. O percentual da população residente em área urbana teve o intervalo de suas IRRs entre 0,82 e 1,04. Não podendo ser confirmado neste momento um efeito da associação na mesma direção das IRRs do percentual de população residente em área urbana. A variável Índice de Infestação Predial teve o intervalo de suas IRRs entre 1,02 e 1,04. O que demonstra que todas as IRRs desta variável, caso sofressem

aumento, possivelmente poderia produzir um aumento na incidência dos casos confirmados pela doença aguda pelo ZIKV do respectivo município da Bahia.

Uma das limitações na análise espacial deste estudo foi a superdispersão, pois a distribuição de Poisson tem como característica a variância = média. Neste estudo, foi identificada a variância \neq média da incidência da doença aguda pelo ZIKV. O modelo de regressão inflacionada de zero geograficamente ponderado tem na estrutura uma família de contagem, tendo a família Poisson como opção já testada na biblioteca Lctools. Quando foi utilizada a família binomial negativa, em alternativa a família Poisson, com a intenção de obter maior flexibilização do modelo, não foi possível, devido à grande complexidade do modelo e, conseqüentemente, a difícil convergência. Devido a isto, no futuro será utilizada a modelagem bayesiana e INLA.

A medida estimada pelo Índice de Moran I produzido, tanto nos anos como no período total, foi pequeno. Sendo essa pequena magnitude uma possível consequência produzida pelos métodos estatísticos.

Existe a estimativa de que a maioria dos casos em que ocorra a infecção pelo ZIKV seja assintomática, podendo atingir até 80% dos acometidos pelo ZIKV (PLOURDE; BLOCH, 2016). Já estudos recentes indicam que mais de 50% dos pacientes infectados pelo ZIKV tornaram-se sintomáticos (BRASIL, 2019b).

Já na maioria das infecções pelo vírus da dengue, por qualquer sorotipo, o quadro clínico é assintomático ou subclínico (SPECIAL PROGRAMME FOR RESEARCH AND TRAINING IN TROPICAL DISEASES; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009). Não foi identificado estudo que comprove que não exista diferença na quantidade percentual dos assintomáticos entre os municípios e que tal diferença não altera a avaliação das associações.

A incidência de casos confirmados de dengue pode apresentar subnotificação devido às dificuldades para identificar as formas clínicas leves e moderadas, que constituem a maioria dos casos de dengue. A capacidade de detecção, notificação e confirmação laboratorial dos casos de dengue está sujeita às condições técnico-operacionais do sistema de vigilância epidemiológica de cada município (REDE INTERAGENCIAL DE INFORMAÇÕES PARA A SAÚDE, 2008).

O excesso de zeros poderia ter ocorrido, também, devido à falta de disponibilidade de exames laboratoriais para confirmação da doença aguda pelo ZIKV no período da epidemia ou pela deficiência de captação, como também de notificação dos casos.

A variável Índice de Infestação Predial não leva em conta o número de recipientes positivos por casa, nem a produtividade de cada recipiente, o que prejudica na previsão da transmissão das doenças arbovirose transmitidas principalmente pelo *Aedes aegypti*.

A Nota Informativa nº 75/2019 da Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações altera o método de cálculo da cobertura da vacina contra a febre amarela previsto na Nota Informativa nº: 23/2018, que adota a cobertura vacinal com doses acumuladas, a partir de 1994 (todo o período com registro eletrônico das doses aplicadas de FA, no SIPNI). Adotando o cálculo da Nota Informativa nº: 23/2018, observou-se que a maioria das Unidades Federadas tiveram coberturas iguais ou superiores a 100%, apesar dos diversos surtos de FA registrados nos últimos anos, nestes respectivos municípios.

A base de dados que contém os registros de vacinação contra a febre amarela consolida doses aplicadas não sendo possível identificar: o indivíduo vacinado, a mobilidade da população entre os municípios e a revacinação do mesmo indivíduo em situações de surtos, avaliando-se que o cenário com cobertura vacinal com doses acumuladas desde 1994 não apresenta a estimativa de vacinação na maioria dos municípios. Mediante essa situação, foi apresentado na Nota Informativa nº 75/2019 a decisão pela adoção do cálculo da cobertura da vacina contra a FA, utilizando a cobertura vacinal com doses acumuladas a partir de 2008, por ser este mais representativo da análise da cobertura vacinal contra a FA, apesar do Ministério da Saúde ter clareza das limitações dessa metodologia (BRASIL, 2019).

Não foi adotada a cobertura com doses acumuladas do período completo com registro eletrônico das doses aplicadas contra a FA, dada a limitação da utilização da cobertura vacinal somente com dados de doses acumuladas aplicadas a partir de 2008. Sendo utilizada a fórmula definida pela Nota Informativa nº: 75/2019, da Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações, sendo utilizadas doses de 1 (D1) e dose inicial (DI) acumuladas.

8 CONCLUSÃO

Identificar as características no cenário da epidemia da doença aguda pelo ZIKV e as suas associações se faz necessário para a prática das corretas intervenções por parte dos órgãos públicos de saúde do Estado brasileiro. No modelo multivariado com regressão binomial negativa, com desfecho sendo a incidência dos casos confirmados por somente critério laboratorial, foi possível verificar a associação positiva, em nível populacional, com o Índice de Infestação Predial do LIRAA. O que reforça a necessidade de mais investimentos e planejamento para obtenção de tal índice para cada município e, também, o direcionamento de ações em municípios com elevados índices para prevenir a transmissão do ZIKV. O Programa Nacional de Controle da Dengue, instituído em 2002, prevê como um de seus indicadores o Índice de Infestação Predial a fim de direcionar medidas de combate à dengue. Sendo a dengue transmitida pelo mesmo vetor do ZIKV, medidas direcionadas à obtenção dos Índices de Infestação Predial e ações para diminuir tais índices poderiam gerar benefícios, tanto na diminuição das incidências da dengue quanto da doença aguda pelo ZIKV.

A associação negativa entre cobertura vacinal contra a febre amarela no modelo de regressão de Poisson inflada de zero geograficamente ponderada e as incidências dos casos confirmados por critérios clínico-epidemiológico e laboratorial em todos os municípios da Bahia, com dados agregados, permite afirmar que municípios com maiores coberturas tiveram menores incidências (por 100 mil habitantes) dos casos confirmados da doença aguda pelo ZIKV.

A utilização da família binomial negativa em alternativa a família Poisson, com a intenção de obter maior flexibilização da regressão inflada de zero geograficamente ponderada, não foi possível devido a grande complexidade do modelo e, conseqüentemente, sua difícil convergência. Uma das alternativas para estudos posteriores seria a utilização da abordagem bayesiana e Integrated Nested Laplace Approximations (INLA), sendo assim capaz de lidar melhor com superdispersão apresentada no espaço. Com os desdobramentos futuros serão realizadas as modelagens bayesianas e INLA.

Produção de variáveis socioeconômicas que traduzam de forma mais fidedigna a real condição da população é necessária. Melhorias na identificação da população coberta pela

vacinação contra a febre amarela é fundamental na busca de proteger a população contra o vírus da febre amarela.

Existe a necessidade de mais estudos epidemiológicos espaciais sobre a doença aguda pela ZIKV e a melhoria no processo da vigilância para confirmação dos casos notificados. Considerando as limitações dos estudos de agregados, haveria a necessidade de pesquisas tendo os indivíduos como unidade de análise para se obter evidências mais robustas de proteção contra o ZIKV pela vacina contra a febre amarela.

REFERÊNCIAS

- ABRÃO, E. P. **Estudo da detecção da Interferência viral entre os vírus dengue-2 e febre amarela.** p. 146, 2008. p. 125. Tese. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 2008
- ADELIANA, A. Estimasi parameter Geographically Weighted Zero Inflated Poisson Regression (GWZIPR) dengan pembobot fixed bisquare kernel. 2018.
- ALBUQUERQUE, P. H. M. et al. Regressão Logística Geograficamente Ponderada Aplicada a Modelos de Credit Scoring. **Revista Contabilidade & Finanças**, v. 28, n. 73, p. 93–112, abr. 2017.
- ALVARENGA, A. M. T. Modelos lineares generalizados: aplicação a dados de acidentes rodoviários. p. 101, 2015.
- AMALIANA, L.; FERNANDES, A. A. R.; SOLIMUN. Comparison of Two Weighting Functions in Geographically Weighted Zero-Inflated Poisson Regression on Filariasis Data. **Journal of Physics: Conference Series**, v. 1097, p. 012070, set. 2018.
- BAHIA, SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA. Boletim epidemiológico da febre amarela. n. 1, P.1-2, 2017. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2017/11/2017-Boletim-epidemiol%C3%B3gico-da-Febre-Amarela-n.-01.pdf>. Acesso em: 15 de maio de 2020
- BÍBLIA, N. T. Mateus. Português. Bíblia Sagrada. Reed. Versão de Antonio Pereira de Figueiredo. São Paulo: Ed. das Américas, 1950. Cap. 5, vers. 1-5.
- _____. SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA. **Sobre a vacina.** Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/temasdesaude/febreamarela/vacinacao>. Acesso em: 13 de maio de 2019.
- BAHIA. SUPERINTENDÊNCIA DE ESTUDOS ECONÔMICOS E SOCIAIS DA BAHIA. **SEI analisa dados do IBGE sobre indicadores sociais na Bahia. Salvador, BA.** Disponível em: https://www.sei.ba.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=2579:sei-analisa-dados-da-pnad-continua-sobre-indicadores-sociais-na-bahia&catid=10&Itemid=565. Acesso em: 29 abr. 2020.
- BARDINA, S. V. et al. Enhancement of Zika virus pathogenesis by preexisting antinflavivirus immunity. **Science (New York, N.Y.)**, v. 356, n. 6334, p. 175–180, 14 abr. 2017.
- BASARAB, M. et al. Zika virus. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 352, p. i1049, 26 fev. 2016.
- BATISTA, D. T. **Modelos para dados de contagem com superdispersão: uma aplicação em um experimento agrônomico.** Mestrado em Estatística e Experimentação Agrônomico—Piracicaba: Universidade de São Paulo, 26 jun. 2015.

BENCHIMOL, J. L. **Febre amarela: a doença e a vacina, uma história inacabada**. Editora FIOCRUZ, 2001.

BEZERRA, F. J. A. et al. (EDS.). Perfil socioeconômico dos estados do nordeste. **Edição revista, atualizada e ampliada ed.** Fortaleza: Banco do Nordeste do Brasil, 2015.

BLOM, K. et al. Prospects for induction of CD8 T cell-mediated immunity to Zika virus infection by yellow fever virus vaccination. **Journal of Internal Medicine**, v. 282, n. 3, p. 206-208, 2017a.

BORCHERING, R. K. et al. Impacts of Zika emergence in Latin America on endemic dengue transmission. **Nature Communications**, v. 10, 16 dez. 2019.

BRASIL, IPEA. **EPIDEMIA DO VÍRUS ZIKA E MICROCEFALIA NO BRASIL: EMERGÊNCIA, EVOLUÇÃO E ENFRENTAMENTO**. Brasília. 2018. p. 62.

_____. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. V. 47, n. 23, p. 1–10, 2016b. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/junho/13/2016-017---Dengue-SE17-publica--o.pdf>>. Acesso em: 9 jun. 2016

_____. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. V. 47, n. 33, p. 1–10, 2016a. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/setembro/16/2016-028---Dengue-SE32.pdf>>. Acesso em: 9 jun. 2016

_____. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. V. 47, n. 20, p. 1–10, 2016c. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/17/2016-016---Dengue-SE16-publica--o.pdf>>. Acesso em: 9 jun. 2016

_____. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. V. 46, n. 29, p. 1–10, 2015a. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/outubro/19/2015-032---FA-ok.pdf>>. Acesso em: 9 jun. 2019

_____. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. V. 47, n. 49, p. 1–10, 2018. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/novembro/12/2018-034.pdf>. Acesso em: 25 de janeiro de 2020

_____. MINISTÉRIO DA SAÚDE. NOTA INFORMATIVA Nº 143/CGPNI/DEVIT/SVS/MS, 2014. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/14/Nota-Informativa-143-Febre-Amarela-Site-A-a-Z.pdf>>. Acesso em: 16 jun. 2019

_____. MINISTÉRIO DA SAÚDE. NOTA INFORMATIVA Nº42/CGPNI/DEVIT/SVS/MS, 2018. Disponível em: <<http://www.cosemsrj.org.br/wp-content/uploads/2018/04/nota-informativa-n42.pdf>>. Acesso em: 9 jun. 2019

_____. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **uma análise da situação de saúde no Brasil**. 2015, p. 462. Brasília.

_____. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue. Brasília, DF, 2009. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_nacionais_prevencao_controle_dengue.pdf. Acesso em: 20 de março de 2020

_____. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. Volume Único. Brasília: MS; 2019. Disponível em: http://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/04/1087260/guia_vigilancia_saude_4ed.pdf. Acesso em: 24 de agosto de 2020

BROGUEIRA, P.; MIRANDA, A. C. Vírus Zika: Emergência de um Velho Conhecido. **Medicina Interna**, v. 24, n. 2, p. 146–153, jun. 2017.

CAMPOS, et al. Identificação da existência de padrão espacial aleatório na distribuição dos pacientes portadores de deficiência física decorrente de doença genética da AACD de Pernambuco. *Revista Brasileira de Biometria*, v. 31, p. 598-616, 2013

CARVALHO, F. J. **Modelos lineares generalizados na agronomia: análise de dados binomiais e de contagem, zeros inflacionados e enfoque bayesiano**. Doutorado em Agronomia—Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia, 14 maio 2019.

CARVALHO, M. S. et al. Association of past dengue fever epidemics with the risk of Zika microcephaly at the population level in Brazil. **Scientific Reports**, v. 10, 4 fev. 2020.

CAVALCANTE, L. R. A era da indústria: a economia baiana na segunda metade do século XX. Salvador r: FIEB, 2008

COMISSÃO DE EPIDEMIOLOGIA DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE SAÚDE COLETIVA. Zika vírus: desafios da saúde pública no Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 19(2), 225-228, 2016

CONCEIÇÃO, G. M. DE S.; SALDIVA, P. H. N.; SINGER, J. DA M. Modelos MLG e MAG para análise da associação entre poluição atmosférica e marcadores de morbi-mortalidade: uma introdução baseada em dados da cidade de São Paulo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 4, n. 3, p. 206–219, nov. 2001.

CORRÊA, P. R. L.; FRANÇA, E.; BOGUTCHI, T. F. Infestação pelo *Aedes aegypti* e ocorrência da dengue em Belo Horizonte, Minas Gerais. **Revista de Saúde Pública**, v. 39, n. 1, p. 33–40, jan. 2005.

COUTINHO, L. M. S.; SCAZUFCA, M.; MENEZES, P. R. Métodos para estimar razão de prevalência em estudos de corte transversal. **Revista de Saúde Pública**, v. 42, p. 992–998, dez. 2008.

CUNHA, M. D. DA. **Estatística espacial na investigação epidemiológica de fatores associados à detecção de casos de hanseníase no Rio de Janeiro.** [s.l.] Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, 2012.

DE CERQUEIRA, C. A.; ORTEGA, A. C.; DE JESUS, C. M. políticas públicas para o desenvolvimento territorial rural: uma análise da evolução das características demográficas e socioeconômicas dos municípios do território litoral sul (BA). p. 42, 2017.

DE GÓES CAVALCANTI, Luciano Pamplona *et al.* Zika virus infection, associated microcephaly, and low yellow fever vaccination coverage in Brazil: is there any causal link? **Journal of Infection in Developing Countries**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. 563–566, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3855/jidc.8575>

DELGADO, F. G. et al. Improved Immune Responses Against Zika Virus After Sequential Dengue and Zika Virus Infection in Humans. **Viruses**, v. 10, n. 9, set. 2018.

DIAS, A. B. **Estimação dos parâmetros do modelo de regressão linear simples pelo método não-paramétrico.** 2005. p. 49, Monografia. Universidade Federal de Santa Maria.Santa Maria, RS. 2005

DICK, G. W. A.; KITCHEN, S. F.; HADDOW, A. J. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 46, n. 5, p. 509–520, 1 set. 1952.

ESPINAL, M. A. et al. Emerging and Reemerging Aedes-Transmitted Arbovirus Infections in the Region of the Americas: Implications for Health Policy. **American Journal of Public Health**, v. 109, n. 3, p. 387–392, 2019.

ESPÍRITO SANTO. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. NOTA INFORMATIVA 05/2017 - - SESA/SSAROAS/GEVS/IMUNI. 2017. Disponível em: [https://mosquito.saude.es.gov.br/Media/dengue/Febre%20Amarela/Informes%20T%C3%A9cnicos/Nota%20informativa%2005-2017%20-%20Vacina%C3%A7%C3%A3o%20Febre%20Amarela%20-%20atualizado%20em%2012-04-2017%20\(1\).pdf](https://mosquito.saude.es.gov.br/Media/dengue/Febre%20Amarela/Informes%20T%C3%A9cnicos/Nota%20informativa%2005-2017%20-%20Vacina%C3%A7%C3%A3o%20Febre%20Amarela%20-%20atualizado%20em%2012-04-2017%20(1).pdf). Acesso em: 9 jun. 2019

ESTADOS UNIDOS, THE CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, DIVISION OF VECTOR-BORNE DISEASES. **Assunto: Testes de diagnóstico revistos para os vírus que causam zika, chikungunya e dengue em laboratórios de saúde pública dos EUA.** 2016. P.6.

ESTADOS UNIDOS, THE CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. DIVISION OF VECTOR-BORNE DISEASES **Congenital Zika Syndrome & Other Birth Defects** | CDC. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/pregnancy/zika/testing-follow-up/zika-syndrome-birth-defects.html>>. Acesso em: 24 mar. 2019.

ESTADOS UNIDOS, THE CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. DIVISION OF VECTOR-BORNE DISEASES. **Zika vírus.** Disponível em:

<https://www.cdc.gov/zika/hc-providers/preparing-for-zika/clinicalevaluationdisease.html>. Acesso em: 26 mar. 2019.

ESTOFOLETE, C. F.; NOGUEIRA, M. L. Is a dose of 17D vaccine in the current context of Yellow Fever enough? **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 49, n. 3, p. 683–684, 1 jul. 2018.

FABRI, A. DE A. **Introdução e análise filogenética do Vírus Zika no estado do Rio de Janeiro**. 2018 p. 123. Dissertação. FIOCRUZ. Rio de Janeiro. 2018.

FERGUSON, N. M. et al. Countering the Zika epidemic in Latin America. **Science**, v. 353, n. 6297, p. 353–354, 22 jul. 2016.

FERNANDES, G. C. **Imunogenicidade e reatogenicidade das vacinas contra febre amarela: implicações para o Programa Nacional de Imunizações**. 2010. p. 127. Tese. FIOCRUZ. Rio de Janeiro. 2010

FERREIRA, A. C. M. Análise das taxas de mortalidade por atropelamento em municípios paulistas. XXII CONGRESSO DE PESQUISA E ENSINO EM TRANSPORTES. p. 12, 2008. **Anais**. Fortaleza. 2008. Disponível em: <http://redpgv.coppe.ufrj.br/index.php/pt-BR/producao-da-rede/artigos-cientificos/2008-1/366-ferreira-raia-jr-cc/file>

FOTHERINGHAM S.; BRUNSDON C.; CHARLTON M. **Geographically Weighted Regression: The Analysis of Spatially Varying Relationships**, New York, John Wiley & Sons, 2003. 269 pp. 2009

Freund, R. J., Wilson, W. J., & Sa, P. (2006). *Regression analysis – Statistical Modeling of a response variable*. San Diego: Elsevier, Inc., 459

FUMES, G.; CORRENTE, J. E. Modelos inflacionados de zeros: aplicações na análise de um questionário de frequência alimentar. **Revista Brasileira de Biometria**, p. 24–38, 2010

GEOHACK. Geohack – Brasileira (bahia). Disponível em: <https://geohack.toolforge.org/geohack.php?pagename=Bahia¶ms=12.52_0_0_S_41.69_0_0_W_type:adm1st_scale:100000>. Acessado em: 15/07/2020

GONÇALVES, O. **Análise Espacial e Temporal da Dengue no Contexto Sócio-Ambiental do Município do Rio de Janeiro, 1996-2006**. 2009. P.129. Dissertação. FIOCRUZ.

GORDON, A. et al. Prior dengue virus infection and risk of Zika: A pediatric cohort in Nicaragua. **PLoS medicine**, v. 16, n. 1, p. e1002726, 2019.

GUZMAN, M. G. et al. Dengue: a continuing global threat. **Nature Reviews. Microbiology**, v. 8, n. 12 Suppl, p. S7-16, dez. 2010.

HENDERSON, B. E. et al. Immunologic Studies with Yellow Fever and Selected African Group B Arboviruses in Rhesus and Vervet Monkeys. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 19, n. 1, p. 110–118, 1 jan. 1970.

- HINTZE, J. L.; NELSON, R. D. Violin Plots: A Box Plot-Density Trace Synergism. **The American Statistician**, v. 52, n. 2, p. 181, maio 1998.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (ED.). **Indicadores sociais municipais: uma análise dos resultados do universo do censo demográfico 2010**. Rio de Janeiro: IBGE, 2011a.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (ED.). **Indicadores sociais municipais: uma análise dos resultados do universo do censo demográfico 2010**. Rio de Janeiro: IBGE, 2011b.
- IOOS, S. et al. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. **Medecine Et Maladies Infectieuses**, v. 44, n. 7, p. 302–307, jul. 2014.
- JOHNSTON, R. E.; WAN, K.; BOSE, H. R. Homologous Interference Induced by Sindbis Virus. **Journal of Virology**, v. 14, n. 5, p. 1076–1082, nov. 1974a.
- JUNG, D. et al. Modelagem de Poisson com Inflação Zero de Fatores de Risco de Queda em Idosos que Vivem na Comunidade. **Western Journal of Nursing Research**, v. 38, n. 2, p. 231–247, 1 fev. 2016.
- KALOGIROU, S. Testing local versions of correlation coefficients. **Jahrbuch für Regionalwissenschaft**, v. 32, n. 1, p. 45–61, mar. 2012.
- KALOGIROU, S. Destination Choice of Athenians: An Application of Geographically Weighted Versions of Standard and Zero Inflated Poisson Spatial Interaction Models. **Geographical Analysis**, v. 48, n. 2, p. 191–230, 2016.
- KARPF, A. R. et al. Superinfection exclusion of alphaviruses in three mosquito cell lines persistently infected with Sindbis virus. **Journal of Virology**, v. 71, n. 9, p. 7119–7123, set. 1997.
- KHANDIA, R. et al. Modulation of Dengue/Zika Virus Pathogenicity by Antibody-Dependent Enhancement and Strategies to Protect Against Enhancement in Zika Virus Infection. **Frontiers in Immunology**, v. 9, 23 abr. 2018.
- KRUSCHKE, J. K. Chapter 3 - The R Programming Language. In: KRUSCHKE, J. K. (Ed.). **Doing Bayesian Data Analysis (Second Edition)**. Boston: Academic Press, 2015. p. 33–70.
- KUTNER, M. H. et al. **Applied linear statistical models**. [s.l.: s.n.].
- KWEK, S. S. et al. A systematic approach to the development of a safe live attenuated Zika vaccine. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, p. 1031, 12 mar. 2018.
- LAMBERT, D. Zero-Inflated Poisson Regression, With an Application to Defects in Manufacturing. **Technometrics**, v. 34, n. 1, p. 1–14, 1 fev. 1992a.
- LAMBERT, D. Zero-Inflated Poisson Regression, With an Application to Defects in Manufacturing. **Technometrics**, v. 34, n. 1, p. 1–14, 1 fev. 1992b.

LANCIOTTI, R. S. et al. Genetic and Serologic Properties of Zika Virus Associated with an Epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. **Emerging Infectious Diseases**, v. 14, n. 8, p. 1232–1239, ago. 2008.

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

LEE, Y.-M. et al. Dual Mechanisms of Pestiviral Superinfection Exclusion at Entry and RNA Replication. **Journal of Virology**, v. 79, n. 6, p. 3231–3242, mar. 2005.

LESSLER, J. et al. Assessing the global threat from Zika virus. **Science (New York, N.Y.)**, v. 353, n. 6300, p. aaf8160, 12 ago. 2016.

LICÍNIO, C.; AYRES, F. ASPECTOS RELEVANTES SOBRE O DIAGNÓSTICO DO ZIKA VÍRUS. **Enciclopédia Biosfera**, v. 15, n. 28, p. 1163–1177, 3 dez. 2018.

LIMA-CAMARA, T. N. Arboviroses emergentes e novos desafios para a saúde pública no Brasil. **Rev Saude Publica**. p.1-7. 2016;

LOGAN, I. S. ZIKA--How fast does this virus mutate? **Dong Wu Xue Yan Jiu = Zoological Research**, v. 37, n. 2, p. 110–115, 18 mar. 2016.

LOPES, N.; NOZAWA, C.; LINHARES, R. E. C. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 5, n. 3, p. 55–64, set. 2014a.

LOPES, N.; NOZAWA, C.; LINHARES, R. E. C. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 5, n. 3, p. 55–64, set. 2014b.

LOWE, R. et al. The Zika Virus Epidemic in Brazil: From Discovery to Future Implications. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 1, p. 96, jan. 2018.

LUZ, K. G.; SANTOS, G. I. V. DOS; VIEIRA, R. DE M. Febre pelo vírus Zika. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 4, p. 785–788, dez. 2015.

MALAFA, S. et al. Impact of flavivirus vaccine-induced immunity on primary Zika virus antibody response in humans. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 2, 4 fev. 2020.

MARTINS, R. S. et al. Descrição dos casos de síndrome congênita associada à infecção pelo ZIKV no estado de São Paulo, no período 2015 a 2017. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, p. e2017382, 22 out. 2018.

MASSAD, E. et al. On the origin and timing of Zika virus introduction in Brazil. **Epidemiology & Infection**, v. 145, n. 11, p. 2303–2312, ago. 2017.

MEIRA, K. C.; FERREIRA, A. A.; VALENTE, J. G. Mortalidade por câncer do colo do útero no estado de Minas Gerais, análise do efeito da idade-período-coorte de nascimento. **Cadernos de Saúde Coletiva**. p. 8, 2012.

- MONTOYA, A. G. M. **Inferência e diagnóstico em modelos para dados de contagem com excesso de zeros**. 2009. p. 95. Dissertação. Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP. 2009.
- MUKAKA, M. A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. **Malawi Medical Journal : The Journal of Medical Association of Malawi**, v. 24, n. 3, p. 69–71, set. 2012.
- NATIONAL CENTER FOR EMERGING AND ZONOTIC INFECTIOUS DISEASES (U.S.). DIVISION OF VECTOR-BORNE DISEASES. (ED.). Testes de diagnóstico revistos para os vírus que causam zika, chikungunya e dengue em laboratórios de saúde pública dos EUA. 7 fev. 2016.
- NELDER, J. A.; WEDDERBURN, R. W. M. Generalized Linear Models. **Journal of the Royal Statistical Society: Series A (General)**, v. 135, n. 3, p. 370–384, 1972.
- NORONHA, T. G. DE; CAMACHO, L. A. B. Controvérsias sobre a ampliação das áreas com vacinação de rotina contra a febre amarela no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 10, 2017.
- OB, Y.; T, B.; O, G. Zero Inflated Poisson and Zero Inflated Negative Binomial Models with Application to Number of Falls in the Elderly. **Biostatistics and Biometrics Open Access Journal**, v. 1, n. 4, p. 69–75, 2017.
- YUSUF, O.B; BELLO, T., GUREJE, O. Modelos de Poisson inflado zero e binomial negativo inflado zero com aplicação ao número de quedas em idosos, "**Bioestatística e Biometria Open Access Journal** , Juniper Publishers Inc., vol. 1 (4), páginas 69-75, 2017
- OLIVEIRA, S. DE S. **Análise espacial e temporal da infestação por Aedes aegypti mensurada por ovitampas para geração de alerta precoce de dengue no município do Rio de Janeiro**. 2016. p. 138. Dissertação. FIOCRUZ. Rio de Janeiro, RJ. 2016
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Yellow fever. Fact Sheet nº 100, revised december 2001. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/en/>. Acessado em: 03/01/2019
- PAPALÉO, C. DE L. M. Estimacão de risco relativo e razão de prevalência com desfecho binário. 2009.
- PARK, H.-A. An Introduction to Logistic Regression: From Basic Concepts to Interpretation with Particular Attention to Nursing Domain. **Journal of Korean Academy of Nursing**, v. 43, n. 2, p. 154, 2013.
- PASSOS, S. R. L. et al. Detection of Zika Virus in April 2013 Patient Samples, Rio de Janeiro, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 12, p. 2120–2121, dez. 2017.
- PINTO, L. W. et al. Fatores associados com a mortalidade por suicídio de idosos nos municípios brasileiros no período de 2005-2007. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 8, p. 2003–2009, ago. 2012.

- PLOURDE, A. R.; BLOCH, E. M. A Literature Review of Zika Virus. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 7, p. 1185–1192, jul. 2016.
- POTTER, K. Methods for Presenting Statistical Information: The Box Plot. p. 10, 2006.
- PREISSER, J. S. et al. Review and Recommendations for Zero-inflated Count Regression Modeling of Dental Caries Indices in Epidemiological Studies. **Caries research**, v. 46, n. 4, p. 413–423, 2012.
- PURHADI; DEWI, Y. S.; AMALIANA, L. Zero Inflated Poisson and Geographically Weighted Zero- Inflated Poisson Regression Model: Application to Elephantiasis (Filariasis) Counts Data. **Journal of Mathematics and Statistics**, v. 11, n. 2, p. 52–60, 1 fev. 2015a.
- PURHADI; DEWI, Y. S.; AMALIANA, L. Zero Inflated Poisson and Geographically Weighted Zero- Inflated Poisson Regression Model: Application to Elephantiasis (Filariasis) Counts Data. **Journal of Mathematics and Statistics**, v. 11, n. 2, p. 52–60, 1 fev. 2015b.
- RAGSDALE, C.; POLYTECHNIC, V. **Spreadsheet Modeling and Decision Analysis, Fifth Edition**. p. 842, 2008.
- REGLA-NAVA, J. A. et al. Cross-reactive Dengue virus-specific CD8+ T cells protect against Zika virus during pregnancy. **Nature Communications**, v. 9, 2 ago. 2018.
- REIS, R. C. **REDES DE COPATENTEAMENTO NO BRASIL: DETERMINANTES REGIONAIS E ESTRUTURAIS DAS LIGAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS**. 2017. P. 102. Dissertação. Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora, MG. 2017
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. COMISSÃO INTERGESTORES TRIPARTITE. RESOLUÇÃO No - 12, DE 26 DE JANEIRO DE 2017. 2017. Disponível em: http://www.saude.gov.br/images/pdf/2017/janeiro/33/Resolucao12_2701.pdf>. Acesso em: 22 maio. 2020
- RIBEIRO, B. N. DE F. et al. Congenital Zika syndrome and neuroimaging findings: what do we know so far? **Radiologia Brasileira**, v. 50, n. 5, p. 314–322, out. 2017.
- RIBEIRO, M. S. **Análise comparativa entre as metodologias de monitoramento da infestação do Aedes aegypti, associadas à transmissão de dengue nos municípios de Itaboraí e Guapimirim, Rio de Janeiro**. 2013. p. 93. Dissertação. FIOCRUZ. Rio de Janeiro. 2013
- RODRIGUES, G. O. L. **Reatividade cruzada entre Dengue virus e outros vírus do gênero Flavivirus**. 2010. p. 42. Monografia. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte. 2010.
- ROMO, H. et al. Restriction of Zika virus infection and transmission in Aedes aegypti mediated by an insect-specific flavivirus. **Emerging Microbes & Infections**, v. 7, n. 1, p. 181, 15 nov. 2018.
- ROSA, L. M. F. **ESTUDOS SOBRE A INFLUÊNCIA DE AFIRMAÇÕES POPULARES NA GEOESTATÍSTICA CLÁSSICA**. 2017 p. 88. Tese. Universidade Federal de Viçosa, MG. 2017

RUPPERT, D.; MATTESON, D. S. **Statistics and Data Analysis for Financial Engineering: with R examples**. 2. ed. New York: Springer-Verlag, 2015.

SANTANA, E. Z. S. **PROPOSTA DE PREVISÃO DA PRODUÇÃO E EXPORTAÇÃO DA SOJA NA REGIÃO NORDESTE DO BRASIL, ATRAVÉS DE MODELOS LINEARES GENERALIZADOS**. 2015, p. 48. Universidade Federal de Sergipe. São Cristóvão, SE. 2015

SANT'ANNA, Â. M. O.; ALEGRE, P. **MÉTODO DE ORIENTAÇÃO À MODELAGEM DE DADOS MENSURADOS EM PROPORÇÃO**. 2006, p. 104. Dissertação. Universidade Federal do Rio Grande do SUL. 2006

SAÚDE, B. M. DA S. S. DE V. EM. Vírus zika no Brasil: a resposta do SUS. **Vírus zika no Brasil: a resposta do SUS**, p. 135–135, 2017.

SCHALLER, T. et al. Analysis of Hepatitis C Virus Superinfection Exclusion by Using Novel Fluorochrome Gene-Tagged Viral Genomes. **Journal of Virology**, v. 81, n. 9, p. 4591–4603, 1 maio 2007.

SCHATZMAYR, H. G. New perspectives in viral vaccines. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 10, p. 655–669, 2003.

SCHMALJOHN, A. L.; MCCLAIN, D. Alphaviruses (Togaviridae) and Flaviviruses (Flaviviridae). In: BARON, S. (Ed.). **Medical Microbiology**. 4th. ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996.

SERVIÇO, B. M. DA S. S. DE V. EM S. C.-G. DE D. DA E. EM. Guia de Vigilância em Saúde: volume 2. **Guia de Vigilância em Saúde: volume 2**, p. 257–468, 2017.

SILVA, E. R. H. DA. Esforço tributário e interação estratégica dos governos municipais : uma análise com modelos geograficamente ponderados. 2016.

SILVA, V. C. G. M. E. Fatores ambientais que condicionam a infecção pelo vírus da dengue. 2008.

SIROHI, D. et al. The 3.8 Å resolution cryo-EM structure of Zika virus. **Science (New York, N.Y.)**, v. 352, n. 6284, p. 467–470, 22 abr. 2016.

SONG, C.; KWAN, M.-P.; ZHU, J. Modeling Fire Occurrence at the City Scale: A Comparison between Geographically Weighted Regression and Global Linear Regression. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 14, n. 4, abr. 2017.

SOUZA, S. S. DE; SILVA, I. G. DA; SILVA, H. H. G. DA. Association between dengue incidence, rainfall and larval density of *Aedes aegypti*, in the State of Goiás. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 2, p. 152–155, abr. 2010.

SOUZA, T. O. DE; SOUZA, E. R. DE; PINTO, L. W. Evolução da mortalidade por homicídio no Estado da Bahia, Brasil, no período de 1996 a 2010. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, p. 1889–1900, jun. 2014.

SOUZA, et al. **Uso de Regressão Logística para Identificar os Fatores de Risco associados à Ocorrência de Anomalias Congênitas em Recém-nascidos**. Monografia. p.38. UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA. 2013

SPECIAL PROGRAMME FOR RESEARCH AND TRAINING IN TROPICAL DISEASES; WORLD HEALTH ORGANIZATION (EDS.). **Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control**. New ed ed. Geneva: TDR : World Health Organization, 2009.

TADANO, Y. DE S.; UGAYA, C. M. L.; FRANCO, A. T. Método de regressão de Poisson: metodologia para avaliação do impacto da poluição atmosférica na saúde populacional. **Ambiente & Sociedade**, v. 12, n. 2, p. 241–255, dez. 2009.

TAUIL, P. L. Urbanização e ecologia do dengue. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 17, p. S99–S102, 2001.

TIRADO, S. M. C.; YOON, K.-J. Antibody-Dependent Enhancement of Virus Infection and Disease. *Viral Immunology*, v. 16, n. 1, p. 69–86, 1 abr. 2003.

TURKMAN, M. A. A.; SILVA, G. L. **Modelos Lineares Generalizados - da teoria à prática**. Universidade de Lisboa. Lisboa, p. 151. 2000

UBOL, S. et al. Mechanisms of Immune Evasion Induced by a Complex of Dengue Virus and Preexisting Enhancing Antibodies. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 201, n. 6, p. 923–935, 15 mar. 2010.

VALLADARES NETO, J. et al. Boxplot: um recurso gráfico para a análise e interpretação de dados quantitativos. **ROBRAC**, p. 1–6, 2017.

VAN DEN BROEK, J. A score test for zero inflation in a Poisson distribution. **Biometrics**, v. 51, n. 2, p. 738–743, jun. 1995.

VICENTE, A. C. et al. Yellow Fever Vaccine Protects Resistant and Susceptible Mice Against Zika Virus Infection. **bioRxiv**, p. 587444, 25 mar. 2019.

WANG, W.-H. et al. An epidemiological survey of the current status of Zika and the immune interaction between dengue and Zika infection in Southern Taiwan. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 93, p. 151–159, 23 jan. 2020.

WEAVER, S. C.; REISEN, W. K. Present and Future Arboviral Threats. **Antiviral research**, v. 85, n. 2, p. 328, fev. 2010.

WEN, J.; SHRESTA, S. T Cell Immunity to Zika and Dengue Viral Infections. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, v. 37, n. 11, p. 475–479, 1 nov. 2017.

WHITEHEAD, S. S.; PIERSON, T. C. Effects of dengue immunity on Zika virus infection. **Nature**, v. 567, n. 7749, p. 467, mar. 2019.

XIA, Y. et al. Modeling Count Outcomes from HIV Risk Reduction Interventions: A Comparison of Competing Statistical Models for Count Responses. **AIDS Research and Treatment**, v. 2012, 2012.

YADAV, S.; RAWAL, G.; BAXI, M. Zika Virus: An Emergence of a New Arbovirus. **Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR**, v. 10, n. 7, p. DM01–DM03, jul. 2016.

ANEXO

FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE ZIKA – SINAN NET

GOVERNO DO ESTADO DA BAHIA
Secretaria da Saúde do Estado da Bahia – SESAB
Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde – SUVISA
Diretoria de Vigilância Epidemiológica – DIVEP
Laboratório Central de Saúde Pública - LACEN

ANEXO C – Ficha de notificação de Zika – Sinan Net

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº
FICHA DE NOTIFICAÇÃO/CONCLUSÃO				
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação		2 - Individual	
	2 Agravado/doença		Código (CID 10) 3	Data da Notificação
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)	
	6 Unidade de Saúde (ou outro fonte notificadora)		Código	7 Data dos Primeiros Sintomas
Notificação Individual	8 Nome do Paciente			9 Data de Nascimento
	10 (ou) Idade	11 Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	12 Gestante	13 Raça/Cor
	14 Escolaridade			
	15 Número do Cartão SUS			
	16 Nome da mãe			
Dados de Residência	17 UF	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito
	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida, ...)	
	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)		24 Geo campo 1
	25 Geo campo 2		26 Ponto de Referência	27 CEP
	28 (DDD) Telefone		29 Zona	30 País (se residente fora do Brasil)
	31 Data da Investigação			
	32 Classificação Final			
33 Critério de Confirmação/Descarte				
Conclusão	Local Provável da Fonte de Infecção			
	34 O caso é autóctone do município de residência?			
	37 Município		Código (IBGE)	38 Distrito
	39 Bairro		35 UF 36 País	
	40 Doença Relacionada ao Trabalho			
	41 Evolução do Caso			
	42 Data do Óbito			
43 Data do Encerramento				
Informações complementares e observações				
Observações adicionais				
Investigador	Município/Unidade de Saúde			Cód. da Unid. de Saúde
	Nome		Função	Assinatura
	Notificação/conclusão		Sinan NET	S/V/S 27/09/2005