

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Thainá Castro da Silva

Estimação do número reprodutivo da dengue a partir de dados de vigilância de municípios dos estados do RJ e PR

Rio de Janeiro

2018

Thainá Castro da Silva

Estimação do número reprodutivo da dengue a partir de dados de vigilância de municípios dos estados do RJ e PR

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

Orientador: Prof. Dr. Daniel Antunes Maciel Villela.

Coorientadora: Prof^ª. Dra. Cláudia Torres Codeço.

Rio de Janeiro

2018

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

S586e Silva, Thainá Castro da.
Estimação do número reprodutivo da dengue a partir de dados de vigilância de municípios dos estados do RJ e PR / Thainá Castro da Silva. -- 2018.
102 f. : il. color. ; graf. ; mapas ; tab.

Orientador: Daniel Antunes Maciel Villela.
Coorientadora: Cláudia Torres Codeço.
Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2018.

1. Dengue - epidemiologia. 2. Dengue – transmissão. 3. Mudança Climática. 4. Doenças Transmissíveis. 5. Vigilância Epidemiológica.
I. Título.

CDD – 22.ed. – 614.571

Thainá Castro da Silva

Estimação do número reprodutivo da dengue a partir de dados de vigilância de municípios dos estados do RJ e PR

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

Aprovada em: 10 de abril de 2018.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Marcelo Ferreira da Costa Gomes
Fundação Oswaldo Cruz – Programa de Computação Científica

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

Prof. Dr. Daniel Antunes Maciel Villela (Orientador)
Fundação Oswaldo Cruz – Programa de Computação Científica

Rio de Janeiro

2018

AGRADECIMENTOS

A gratidão é um sentimento nobre, que precisa e merece ser praticado diariamente em nosso cotidiano. Na vida não construímos nada sozinhos e é por isso que eu gostaria de agradecer à algumas pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a construção dessa pesquisa.

Aos meus pais, Carlos e Regina, por cada palavra de incentivo, pela amizade, pelo amor e carinho que nunca deixaram faltar, e, principalmente, pelo colo que está sempre disponível quando eu mais preciso dele. A vocês eu serei eternamente grata.

Ao meu irmão, Caio, meu exemplo de vida e minha inspiração de todos os dias. Obrigada por sanar minhas dúvidas desse mundo que era totalmente novo pra mim, por sempre estar disposto a me ouvir e, em seguida, me dar forças pra continuar. De você eu ouço apenas palavras incentivadoras, determinantes ao longo dessa jornada. Você é minha pessoa favorita no mundo.

Ao meu outro irmão, Lupi, que embora não seja humano, me faz enxergar a vida de uma forma diferente a cada dia e me mostra que é muito simples ser feliz, nós é que complicamos.

Ao meu amor, Gustavo, por todo carinho, atenção, companheirismo e compreensão nos momentos em que precisei me ausentar. Você esteve sempre presente, me apoiando e sabendo me agradar trazendo doces e chocolates pra me ajudar a prosseguir e aumentar a autoestima. Obrigada por fazer parte da minha vida.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Daniel Antunes Maciel Villela, por compartilhar comigo, com tamanha humildade, todo seu vasto conhecimento, pela enorme paciência diante de meus questionamentos, dúvidas e e-mails, por acreditar em mim e na minha capacidade de desenvolver esse projeto diante de um assunto desconhecido por mim até então e pela confiança em mim depositada.

À minha coorientadora, Prof^a. Dra. Cláudia Torres Codeço, pelos ensinamentos, pelas diversas trocas de informação, pelas ótimas discussões dentro da sala de aula, essas que foram imprescindíveis para o meu crescimento acadêmico e por toda simplicidade e humildade, características raras de se encontrar.

Aos membros que compuseram a banca examinadora, por aceitarem participar da defesa, pelas críticas construtivas, sugestões e comentários visando sempre o melhor para o de-

envolvimento desse trabalho.

Ao destino por ter me dado a oportunidade de conhecer, conviver, e compartilhar as angústias desses dois anos com pessoas maravilhosas. Alguns nomes, como: Aline, Bruna, Laís, Marianna V., Mariana P., Natália e Vanessa, foram essenciais para que essa caminhada pudesse ser trilhada de forma mais amênea. Saber que eu não estava sozinha, mas sim muito bem acompanhada, fez toda a diferença. Obrigada também pelos momentos felizes, que foram muitos, e sempre com muitas risadas e idiotices. Ficarão sempre na memória e no coração.

Aos amigos que, embora tenham vivenciado apenas alguns momentos desses dois anos, estiveram sempre preocupados, dispostos a ajudar e, com simples gestos, me ajudaram e incentivaram na conclusão de mais uma etapa.

RESUMO

A dengue possui quatro períodos compondo todo o seu ciclo de transmissão. O período de incubação extrínseco sofre forte influência da temperatura, que age modificando todo o curso de transmissão dessa doença. Uma vez que ocorre essa intervenção externa, objetivou-se com essa pesquisa comparar dois métodos para estimação do número reprodutivo da dengue, indicador capaz de medir a velocidade de propagação da doença no tempo. Um dos métodos estudados considerou para o cálculo das estimativas desse indicador, o efeito sazonal trazido pela temperatura, enquanto no outro método essa informação adicional não foi avaliada. A partir de dados a respeito da quantidade de casos de dengue e das temperaturas mínimas de 129 municípios do Rio de Janeiro e do Paraná, ambos os métodos foram calculados com a intenção de comparar as estimativas para o determinado indicador e diagnosticar possíveis divergências entre eles. Informações sobre população e outras variáveis climáticas foram também obtidas com o intuito de serem avaliadas em outras metodologias, como análise de componentes principais e modelo aditivo generalizado, direcionadas a compreender diversos perfis de municípios e a importância dessas variáveis na quantidade de alertas encontrados. Os municípios foram divergentes entre si quando avaliados de acordo com variáveis climáticas e geográficas, sendo definidos três grupos distintos. Os municípios, embora pertencessem a grupos distintos quando avaliados de acordo com variáveis climáticas e geográficas, não apresentaram diferenças de acordo com a quantidade de alertas gerados pelos métodos. Para o estado do Rio de Janeiro dentre todas as estimativas geradas o método independente apresentou 200 valores de $R_t > 1$ a mais do que o método dependente. O Paraná apresentou 290 valores de $R_t > 1$ a mais no método independente quando comparado ao outro método. Foram selecionados municípios de cada um dos três grupos definidos e a maior média de R_t encontrada entre esses municípios no método dependente foi 1,56, enquanto no método independente foi 1,21. Embora as médias tenham sido maiores no primeiro método, o número médio de alertas gerados por esse método não foi maior do que 3, enquanto no método independente o menor valor de alerta encontrado foi 2,4. O método dependente foi capaz de capturar o efeito que a temperatura tem sob as estimativas do indicador, além de ter se mostrado mais estável diante de sua série temporal, gerando uma menor quantidade de alertas de epidemia, o que traria benefícios aos serviços de vigilância na instauração de medidas públicas eficazes.

Palavras-chaves: Dengue. Número de reprodução. Temperatura mínima. Rio de Janeiro. Paraná.

ABSTRACT

Dengue has four periods composing its entire transmission cycle. The extrinsic incubation period is strongly influenced by temperature, which act by modifying the entire course of transmission of this disease. Once this external intervention occurs, the objective of this research was to compare two methods to estimate the reproductive number of dengue, an indicator capable of measuring the rate of disease spread over time. One of the methods studied considered the seasonal effect brought by temperature in calculating the estimates of this indicator, while in the other method this additional information was not evaluated. Based on data of the number of dengue cases and the minimum temperatures of 129 cities in Rio de Janeiro and Paraná, both methods were calculated with the intention of comparing the estimates for the given indicator and diagnosing possible divergences between them. Information on population and other climatic variables were also obtained with the purpose of being evaluated in other methodologies, such as principal component analysis and generalized additive model, which were thought to understand several profiles of cities and the importance of these variables in the amount of alerts found. The cities were divergent among themselves when evaluated according to climatic and geographic variables, being defined three distinct groups. Although the cities belonged to different groups when evaluated according to climatic and geographical variables, when analyzed in relation to the number of alerts, this behavior was different, showing no differences between them. In the state of Rio de Janeiro among all the estimates generated for this state the independent method presented 200 more values of $R_t > 1$ than the dependent method. Paraná presented 290 more values of $R_t > 1$ in the independent method when compared to the other method. Cities were selected from each of the three defined groups and the highest average of R_t found among these cities in the dependent method was 1,56, while in the independent method it was 1,21. Although the averages were higher in the first method, the average number of alerts generated by this method did not exceed 3, while in the independent method the lowest alert value was 2,4. The dependent method was able to capture the effect that the temperature has under the estimates of the indicator. The method was more stable in its time series, generating fewer epidemic alerts, which would benefit the surveillance services in the implementation of effective public measures.

Keywords: Dengue. Reproduction number. Minimum temperature. Rio de Janeiro. Paraná.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ciclo de transmissão da dengue de acordo com os quatro períodos que compõem o TG.	16
Figura 2 – Classificação climática de Köppen.	21
Figura 3 – Classificação de acordo com a temperatura mínima normal anual, ano de 2012.	22
Figura 4 – Fluxo da transmissão de doença entre casos consecutivos.	28
Figura 5 – Fluxo de transmissão da dengue entre casos consecutivos.	29
Figura 6 – Comportamento da distribuição do tempo de geração (TG) de acordo com a variação da temperatura.	41
Figura 7 – Distribuição de frequência do logaritmo da contagem de casos notificados de dengue por semana epidemiológica.	46
Figura 8 – Contagem de casos (em escala logarítmica) notificados de dengue por semana epidemiológica referente a cada município estudado em ordem decrescente.	48
Figura 9 – Mapa da média da temperatura mínima (em Celsius) para os municípios do Rio de Janeiro (superior) e do Paraná (inferior).	49
Figura 10 – Porcentagem de variação explicada dos dados em cada uma das componentes principais.	50
Figura 11 – Contribuição, em porcentagem, de cada variável do conjunto de dados para as CP's 1 e 2.	51
Figura 12 – Municípios do RJ e PR distribuídos de acordo com ACP e separados em grupos.	52
Figura 13 – Municípios do RJ e PR distribuídos de acordo com ACP e separados de acordo com os valores de alerta no método independente da temperatura.	54
Figura 14 – Municípios do RJ e PR distribuídos de acordo com ACP e separados de acordo com os valores de alerta no método dependente da temperatura.	55
Figura 15 – Mapa da incidência média de dengue nos municípios do Rio de Janeiro (superior) e do Paraná (inferior), em escala logarítmica.	56
Figura 16 – Análise temporal do indicador para Rio de Janeiro e São Gonçalo.	57
Figura 17 – Análise temporal do indicador para Foz do Iguaçu e Resende.	59

Figura 18 – Análise temporal do indicador para Curitiba e Cianorte.	61
Figura 19 – Gráficos de efeito estimado para cada variável do modelo com distribuição Binomial Negativa e $y = alerta_{ind}$ para as variáveis temperatura mínima, chuva, altitude e casos por habitante, respectivamente.	63
Figura 20 – Gráficos de efeito estimado para cada variável do modelo com distribuição Binomial Negativa e $y = alerta_{dep}$ para as variáveis temperatura mínima, chuva, altitude e casos por habitante, respectivamente.	64
Figura 21 – Gráfico de efeito para a variável temperatura no modelo final $y = alerta_{ind}$	66
Figura 22 – Gráficos do grau de incerteza (em escala logarítmica) do indicador nos métodos dependente (laranja) e independente (verde) para os municípios do grupo 1: Rio de Janeiro e São Gonçalo.	67
Figura 23 – Gráficos do grau de incerteza (em escala logarítmica) do indicador nos métodos dependente (laranja) e independente (verde) para os municípios do grupo 2: Foz do Iguaçu e Resende.	68
Figura 24 – Gráficos do grau de incerteza (em escala logarítmica) do indicador nos métodos dependente (laranja) e independente (verde) para os municípios do grupo 3: Curitiba e Cianorte.	68
Figura 25 – Distribuição do número de alertas de dengue, por ano, nos métodos independente e dependente da temperatura para o estado do Rio de Janeiro.	71
Figura 26 – Distribuição do número de alertas de dengue, por ano, nos métodos independente e dependente da temperatura para o estado do Paraná.	72
Figura 27 – Análise temporal do indicador para o município de Sapucaia.	86
Figura 28 – Análise temporal do indicador para o município de Rio Bonito.	87
Figura 29 – Análise temporal do indicador para o município de Iguaba Grande.	88
Figura 30 – Análise temporal do indicador para o município de Cordeiro.	89
Figura 31 – Análise temporal do indicador para o município de Barbosa Ferraz.	90
Figura 32 – Análise temporal do indicador para o município de Cornélio Procópio.	91
Figura 33 – Análise temporal do indicador para o município de Mamborê.	92
Figura 34 – Análise temporal do indicador para o município de São Miguel do Iguaçu.	93

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tabela com autovetores de cada variável sobre cada CP	52
Tabela 2 – Tabela para comparação dos modelos em que todas as covariáveis contínuas receberam a função de suavização	62
Tabela 3 – Tabela para comparação dos modelos em que apenas a variável temperatura mínima recebe a função de suavização	65
Tabela 4 – Resultados do modelo final	65
Tabela 5 – Nível de concordância entre os métodos dado pelo número de estimações de $R_t > 1$ e $R_t < 1$ - Estado do Rio de Janeiro	70
Tabela 6 – Nível de concordância entre os métodos dado pelo número de estimações de $R_t > 1$ e $R_t < 1$ - Estado do Paraná	71
Tabela 7 – Comparação entre o número de semanas com $R_t > 1$, a quantidade média de alertas gerados e a média de R_t para cada município selecionado na ACP. . .	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACP	Análise de Componentes Principais
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CP	Componente Principal
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
MAGs	Modelos Aditivos Generalizados
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
PIE	Período de incubação extrínseco
PII	Período de incubação intrínseco
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TG	Tempo de geração
THM	Tempo de transmissão do humano para o mosquito
TMH	Tempo de transmissão do mosquito para o humano
VTD	Variação da temperatura diária

LISTA DE SÍMBOLOS

λ	Letra grega Lambda
β	Letra grega Beta
θ	Letra grega Theta
Σ	Somatório

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1	DENGUE NOS ESTADOS DO RIO DE JANEIRO E PARANÁ	19
2.2	INFLUÊNCIA DE FATORES CLIMÁTICOS NA TRANSMISSÃO DE DENGUE	22
2.3	ESTIMAÇÃO DO NÚMERO REPRODUTIVO R_t	27
2.3.1	Intervalo serial e tempo de geração	27
2.3.2	Definição R_0 e R_t	29
2.3.3	Métodos e aplicações	30
2.3.3.1	Doenças de transmissão direta	30
2.3.3.2	Zika	33
2.3.3.3	Dengue	34
3	JUSTIFICATIVA	37
4	OBJETIVOS	38
4.1	OBJETIVO GERAL	38
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
5	METODOLOGIA	39
5.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	39
5.2	FONTES DE DADOS	39
5.3	ESTIMADORES DE R_t	40
5.3.1	Método independente	40
5.3.2	Método dependente	40
5.4	IMPLEMENTAÇÃO DOS ESTIMADORES	41
5.5	ESTRATÉGIA DE COMPARAÇÃO DOS ESTIMADORES	42
5.5.1	Análise de componentes principais	42
5.5.2	Modelo de regressão	43
5.5.3	Grau de incerteza dos indicadores	44
5.5.4	Concordância dos indicadores	44
5.6	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	45
6	RESULTADOS	46
6.1	SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA DENGUE NO RJ E PR	46

6.2	ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE NÚMERO REPRODUTIVO E O PERFIL CLIMÁTICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS MUNICÍPIOS	50
6.3	INCIDÊNCIA DE DENGUE E NÚMERO REPRODUTIVO	55
6.4	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO INDICADOR	62
6.4.1	Modelo Aditivo Generalizado (MAG)	62
6.4.2	Grau de incerteza do indicador R_t	67
6.4.3	Nível de concordância entre os métodos	70
6.5	AVALIAÇÃO ESPACIAL DOS ALERTAS	71
7	DISCUSSÃO	75
8	CONCLUSÃO	81
	REFERÊNCIAS	82

1 INTRODUÇÃO

A dengue é uma preocupação global de saúde pública devido à sua alta capacidade de se disseminar rapidamente ao longo do tempo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) nos últimos 50 anos houve um aumento de trinta vezes na incidência global da doença (WHO, 2012a). A OMS estima que ocorram de 50 a 100 milhões de novas infecções por dengue a cada ano e praticamente metade da população mundial habita países onde a doença é endêmica, como em pelo menos 100 países encontrados em regiões da Ásia, Pacífico, Américas, África e Caribe (WHO, 2009a; WHO, 2012a; EDELMAN, 2007). Somente o Brasil reportou mais de 1,5 milhões de casos notificados em 2015, um número quase três vezes maior do total no ano de 2014, aproximadamente 589 mil casos (BRASIL, 2017).

A dengue é uma doença infecciosa causada por um dos quatro sorotipos do vírus dengue (DENV-1, DENV-2, DEN-3, DENV-4). Esses vírus (DENV) pertencem à família *Flaviviridae* e ao gênero *Flavivirus* e fazem parte de um grupo de vírus conhecido como arbovirus, vírus que infectam vetores e são transmitidos por meio da picada (TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999; WHO, 2009a). O *Ae. albopictus* e o *Ae. aegypti* são as espécies consideradas principais transmissoras do vírus dengue. Embora o *Ae. albopictus* possa ser encontrado em áreas urbanas sua frequência é mais elevada em áreas suburbanas e periurbanas (TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999). O diagnóstico laboratorial de casos suspeitos de dengue é importante para que seja feita uma boa vigilância da doença, para que sejam monitorados quais sorotipos circulam em determinada área e para diferenciá-la de outras doenças que causam sinais e sintomas clínicos semelhantes, como Zika e Chikungunya (WHO, 2012b; WHO, 2009b).

De acordo com Teixeira, Barreto e Guerra (1999) essa arbovirose foi considerada benigna por muito tempo, porém, devido à movimentação de tropas durante a Segunda Guerra Mundial, ocorreu a circulação de diversos sorotipos do vírus dengue na região do Sudeste Asiático, propiciando a ocorrência de surtos de febre hemorrágica que, alguns anos depois, foi associada ao vírus dengue. Nas Américas, segundo Teixeira, Barreto e Guerra (1999), o vírus circulou intensamente desde o século XIX até o início das décadas do século XX, momento em que ocorre uma estagnação, voltando com a reintrodução dos sorotipos DENV-2 e DENV-3 no início dos anos 1960, que, no período de 1968 a 1970, foram responsáveis por causar epidemias em países da América Central e do Sul.

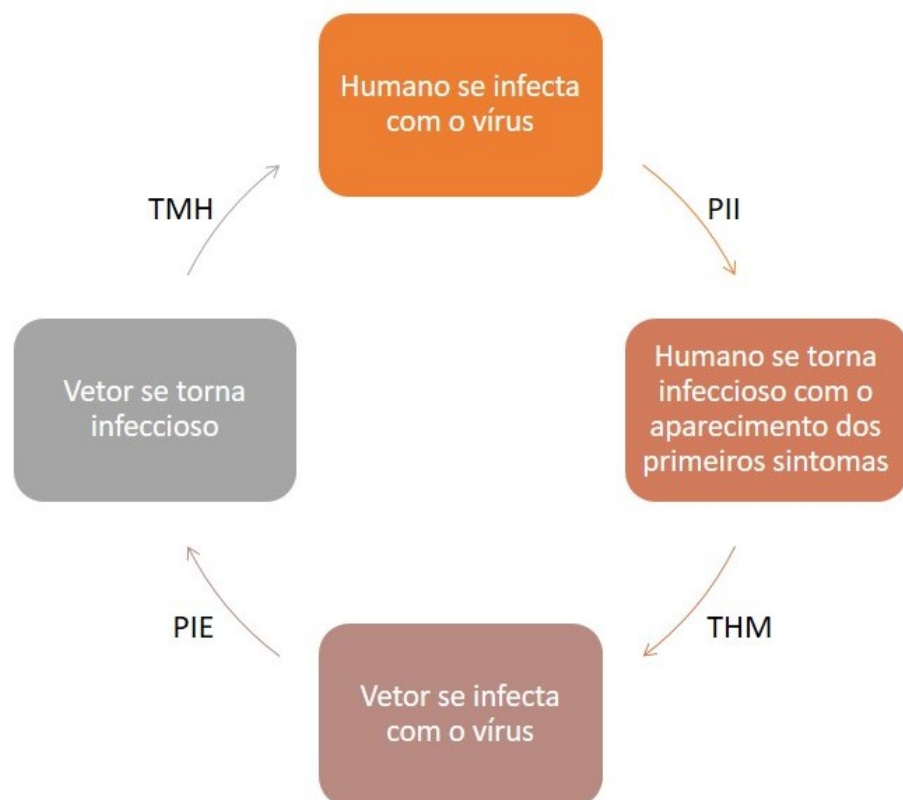
Nas regiões e cidades do Brasil, segundo Teixeira et al. (2015), essa arbovirose ocorre de

maneira heterogênea quanto à distribuição e, conseqüentemente, quanto à importância que lhe é dada. De acordo com os autores, tal heterogeneidade decorre de múltiplos fatores como, extensa dimensão territorial, tamanho populacional, diversidades climáticas e diferença nos períodos de introdução dos sorotipos do vírus em cada local. Em 1986, ano em que ocorreu a epidemia de dengue no Rio de Janeiro, o vírus DENV-1 foi isolado no município de Nova Iguaçu causando epidemias em 1986 e 1987 e assim, a doença foi decretada um claro problema de saúde no país (TEIXEIRA et al., 2015). Nesses dois anos, o estado do Rio de Janeiro registrou taxas de incidência de, aproximadamente, 276 e 491 por 100 mil habitantes, respectivamente (TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999). No início de 1990, o cenário se agravou novamente, uma vez que o DENV-2 foi isolado e uma nova epidemia se instalou no Rio de Janeiro (NOGUEIRA et al., 1990; TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999). Os sorotipos DENV-1 e DENV-2 ocorreram simultaneamente e pela primeira vez, no Brasil, foram diagnosticados casos de febre hemorrágica da dengue (TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999). O DENV-3 foi isolado em 2001, novamente no estado do Rio de Janeiro e no município de Nova Iguaçu, sendo disseminado rapidamente por quase todo o país (NOGUEIRA et al., 2001; TEIXEIRA et al., 2015). De acordo com Teixeira et al. (2015), no ano de 2010, o vírus DENV-4 foi isolado no estado de Roraima e, em 2012, já representava 59% de todos os sorotipos, sendo responsável pela maior epidemia de dengue no país que aconteceu em 2013, com incidência de 722 casos por 100 mil habitantes. Ainda segundo os autores, as taxas de incidência das epidemias de 1998 (314 por 100 mil habitantes), 2002 (400 por 100 mil habitantes), 2008 (293 por 100 mil habitantes) e 2010 (530 por 100 mil habitantes) mostram que, no Brasil, as medidas de controle estabelecidas precisam ser mais bem exploradas e pensadas, uma vez que não estão trazendo resultados satisfatórios (TEIXEIRA et al., 2015).

O ciclo da transmissão de dengue se inicia a partir do momento em que um mosquito infectado com o vírus entra em contato com um indivíduo suscetível e injeta o vírus da dengue durante o processo de repasto. O indivíduo, então, inicia seu período de incubação, conhecido como período de incubação intrínseco (PII), que representa o tempo entre o indivíduo se tornar infectado e o aparecimento dos primeiros sintomas (CHAN; JOHANSSON, 2012). Esse período pode variar de 4 a 10 dias, de acordo com a OMS (WHO, 2009a). Após o PII, existe um tempo para ocorrer a transmissão do vírus do humano para o mosquito (THM), que, segundo Nguyen et al. (2013), tem maior probabilidade de acontecer nos primeiros dias de infecciosidade. Uma vez que o mosquito se alimenta do sangue deste indivíduo durante seu período

infeccioso, o vetor pode se tornar infectado e assim se inicia o período de incubação do vírus no mosquito. De acordo com Black et al. (2002), a partir desse momento o vírus invade o intestino médio do vetor, se replica e se dissemina até atingir as glândulas salivares. Todo esse percurso que acontece no vetor é denominado período de incubação extrínseco (PIE), e, segundo a OMS pode variar de 8 a 12 dias (WHO, 2009a). Após o PIE, assim como antes, há um período para que ocorra a transmissão do vírus do mosquito para o humano (TMH) que também ocorre nos primeiros dias e faz com que o ciclo se reinicie, como mostra a Figura 1. O intervalo de tempo decorrido entre o instante em que um indivíduo se infecta e o instante da infecção de um caso secundário gerado pela infecção a partir do indivíduo inicial é chamado de tempo de geração (TG), que no caso da dengue, é composto pela soma dos quatro períodos citados acima (CO-DEÇO; VILLELA; COELHO, 2018; SIRAJ et al., 2017).

Figura 1: Ciclo de transmissão da dengue de acordo com os quatro períodos que compõem o TG.



Fonte: A autora, 2018.

Existem dois termos comumente utilizados nos estudos de doenças transmissíveis e que surgirão ao longo da dissertação se fazendo necessária a definição e diferenciação entre eles, os termos são: capacidade vetorial e competência vetorial. A capacidade vetorial de um

mosquito foi definida por Garrett-Jones (1964) como sendo o número médio de inoculações infecciosas em humanos causadas por um vetor, decorrente de um caso inicial, assumindo uma transmissão perfeita entre vetor e humano. Villela (2016) mostrou que a capacidade vetorial é a combinação de alguns parâmetros, como: a densidade do vetor em uma determinada região, a probabilidade do vetor se alimentar do sangue do hospedeiro por unidade de tempo (taxa de picada), a taxa de mortalidade do vetor e a probabilidade de se tornar infeccioso (duração do PIE). A competência do vetor, segundo Kramer e Ebel (2003), pode ser definida como a capacidade do vetor em se tornar infectado, replicar o vírus dentro do seu organismo e transmitir para um indivíduo suscetível. E, segundo Lourenço-de-Oliveira (2015), a transmissão de um vírus por um vetor depende de três fatores: a frequência com que esse vetor entra em contato com indivíduos infectados e suscetíveis; do quão vulnerável o vetor se encontra em relação a contrair o vírus; e da capacidade do vetor em sobreviver ao período de incubação do vírus dentro de seu organismo.

De acordo com Lourenço-de-Oliveira (2015) a quantidade de fêmeas das espécies transmissoras da doença capazes de sobreviver ao PIE varia entre as espécies de mosquitos e depende de alguns fatores que englobam questões ambientais. Estudos mostram que os fatores ambientais como temperatura, umidade relativa do ar, chuva e variação da temperatura diária interveem na competência vetorial do mosquito e conseqüentemente na transmissão da doença (CÂMARA et al., 2009; CODEÇO et al., 2016; LAMBRECHTS et al., 2011; CHAN; JOHANSSON, 2012; CARRINGTON et al., 2013; BRADY et al., 2014; CHOI et al., 2016; SIRAJ et al., 2017; CODEÇO; VILLELA; COELHO, 2018). De acordo com o estudo de Chan e Johansson (2012) o ciclo do vírus no mosquito e o PIE são altamente influenciados pela temperatura a qual esse mosquito é submetido. Esses, quando expostos a uma temperatura mais elevada e a uma menor variação diária da temperatura ambiente (LAMBRECHTS et al., 2011), tendem a fazer com que o vírus chegue mais rapidamente às glândulas salivares e uma vez na saliva, o vírus é potencialmente transmitido pela picada do mosquito (LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 2015).

A quantificação de transmissibilidade de doenças, a partir de modelos matemáticos, é essencial para projetar e ajustar respostas de saúde pública. Um dos parâmetros importantes para medir a transmissão de uma doença é o número reprodutivo básico, R_0 que, segundo Wallinga e Lipsitch (2007), pode ser definido como sendo o número médio de casos secundários gerados por um caso primário em uma população inteiramente suscetível. O número reprodutivo tempo-dependente, R_t , é o número médio de casos secundários gerados por um caso primário no

tempo t , e diferentemente do anterior, é medido ao longo do tempo (WALLINGA; LIPSITCH, 2007). Estes parâmetros são indicadores importantes para a vigilância em saúde pública, pois são capazes de medir a velocidade com a qual a doença se propaga e a partir de um limiar pré-estabelecido é possível saber se a região encontra-se em um estágio crítico da doença ($R_t > 1$), quando há condições para uma epidemia, ou se a transmissão da doença está equilibrada ou extinta ($R_t < 1$), significando que a epidemia estaria controlada (CAUCHEMEZ et al., 2006; CODEÇO et al., 2016; CORI et al., 2013; FRASER, 2007; WALLINGA; TEUNIS, 2004)

Baseando-se nessas informações e com o intuito de calcular estimativas de R_t para a dengue, informações a respeito do tempo de geração são necessárias. Em geral, assume-se que a distribuição do TG é invariante no tempo, porém, sabe-se que o PIE é influenciado pela temperatura, sendo assim o TG da dengue deixa de ser considerado constante e passa a ser considerado variável no tempo. Desse modo, faz-se necessário um novo método para estimação de R_t . Neste estudo, dois métodos foram testados utilizando dados do InfoDengue (INFODENGUE, 2018), um sistema de alerta desenvolvido no Rio de Janeiro, que no início de cada semana epidemiológica captura as séries climáticas e a notificação dos casos de dengue para 790 municípios dos estados do Rio de Janeiro, Paraná, Espírito Santo, Ceará e Minas Gerais (CODEÇO et al., 2016). Um dos métodos estudados considerou a distribuição do TG invariável (WALLINGA; TEUNIS, 2004; WALLINGA; LIPSITCH, 2007) e o outro método (CODEÇO; VILLELA; COELHO, 2018) considerou o TG dependente da temperatura de modo que fosse possível verificar qual retorna uma melhor estimação do número reprodutivo R_t para dengue. Ambos os métodos foram aplicados a nível municipal, o que traz uma maior precisão nos resultados, por ser um grupo mais específico, e uma vez que a ligação entre a incidência de dengue e fatores climáticos pode variar de acordo com o local a ser estudado. Foram utilizadas séries temporais de casos de dengue e de temperatura de diferentes municípios, com climas distintos e diferentes tamanhos populacionais o que permitiu a separação destes em perfis e a comparação dos resultados entre diversos municípios.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DENGUE NOS ESTADOS DO RIO DE JANEIRO E PARANÁ

Segundo o IBGE a população estimada do Estado do Rio de Janeiro para o ano de 2017 supera 16 milhões de habitantes (IBGE, 2018b). A sua capital, a cidade do Rio de Janeiro, possui uma população de aproximadamente 6 milhões e 500 mil habitantes (IBGE, 2018a) e parte dela vive em condições precárias, como as favelas. Por ser um importante polo turístico, político e econômico o município acaba favorecendo o aparecimento de novas doenças e a reintrodução de outras já erradicadas (NOGUEIRA; ARAÚJO; SCHATZMAYR, 2007; CODEÇO et al., 2016). Devido à essa circunstância, a maior parte dos estudos sobre emergência de doenças no estado encontrados na literatura relatam sobre a introdução destas doenças no município. Com o alto grau de desigualdade no município, além da elevada densidade demográfica e um desordenado processo de urbanização, o controle das doenças que adentram na cidade se torna ainda mais complexo (CODEÇO et al., 2016).

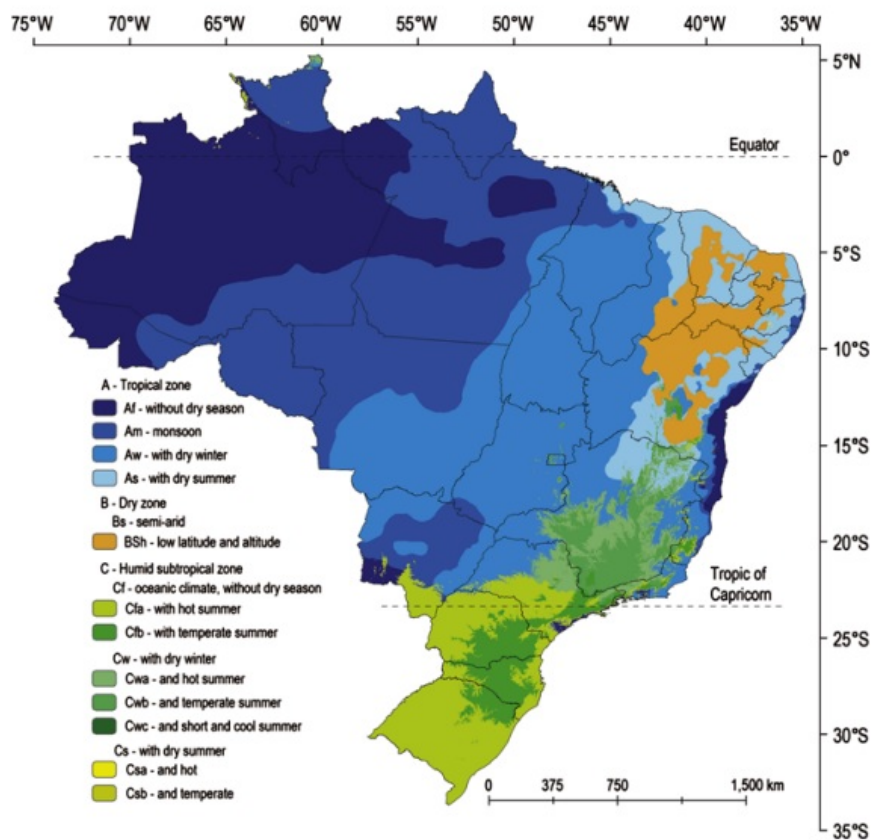
Em 1986-1987, ocorreu uma grande epidemia de dengue no Rio de Janeiro, um dos primeiros estados a apresentar a doença e uma das principais entradas para a dengue no Brasil, e a partir desse momento a dengue se tornou uma doença endêmica no estado (CODEÇO et al., 2016; TEIXEIRA et al., 2015; FARES et al., 2015). Em 1990, 2000 e 2010 foram introduzidos no Rio de Janeiro os sorotipos DENV-2, DENV-3 e DENV-4, respectivamente, sendo os sorotipos DENV- 1 e DENV- 4 os mais prevalentes atualmente no país (FARES et al., 2015). Com clima tropical, a cidade do Rio de Janeiro apresenta condições ideais para a manifestação da dengue em seu território (CÂMARA et al., 2009).

O estado do Paraná é um território marcado por dois climas, tropical e subtropical, e com isso as temperaturas encontradas tendem à uma grande variação. No norte do estado as características são tipicamente de clima tropical, assim como no Sudeste do país, enquanto o restante do estado é dominado pelo clima subtropical. Devido a isto, a presença da doença é mais prevalente no norte, noroeste e região central do estado, locais que têm como características temperaturas mais altas. As baixas temperaturas e altas altitudes, características ambientais do estado, funcionam como uma barreira que dificulta a reprodução e sobrevivência do vetor, evitando a circulação da dengue nessa região, porém, esse cenário vem se modificando ao longo do tempo (MELO et al., 2014).

Dos estados da região Sul o Paraná é o que apresenta a maior parte dos casos de dengue, e a incidência de dengue nessa região tem sido crescente desde a confirmação do primeiro caso autóctone da doença em 1993, sendo o clima um dos possíveis fatores deste comportamento (COSTA, 2014; PAULA, 2005; MELO et al., 2014). No ano de 2007, uma alta incidência de dengue, de aproximadamente 240 casos por 100 mil habitantes, foi registrada no estado e esse foi caracterizado pela primeira vez como região de média incidência de dengue, ou seja, quando a incidência ultrapassa 100 casos por 100 mil habitantes (MELO et al., 2014). Em 2013, devido à co-circulação dos vírus DENV-4 e DENV-1, sendo este último o mais prevalente no estado, ocorreu a maior epidemia de dengue no estado, com uma incidência de 513 casos por 100 mil habitantes (COSTA, 2014). Baseado em um dos últimos boletins epidemiológicos (Boletim 12) divulgado pela Secretaria de Estado da Saúde do Paraná no dia 10 de janeiro de 2018, foram notificados 9.423 casos suspeitos de dengue da semana epidemiológica 31/2017 a 01/2018. Desses casos, 5.934 foram descartados. A incidência de dengue do ano de 2017 no Paraná foi de 3,19 casos por 100 mil habitantes, classificada como baixa incidência (PARANÁ, 2018).

No estudo de Alvares et al. (2013), os autores tinham como intuito produzir um mapa do Brasil baseado na classificação climática de Köppen que, segundo os autores, é uma classificação climática que pode ser utilizada em diferentes áreas para diferentes propósitos. A determinação dos tipos climáticos é baseada em características como temperatura, precipitação e sazonalidade da temperatura (ALVARES et al., 2013). Com o intuito de observar a distribuição da classificação de Köppen e a distribuição da temperatura mínima nos estados, mais especificamente Rio de Janeiro e Paraná, encontram-se abaixo os mapas com a avaliação espacial no Brasil.

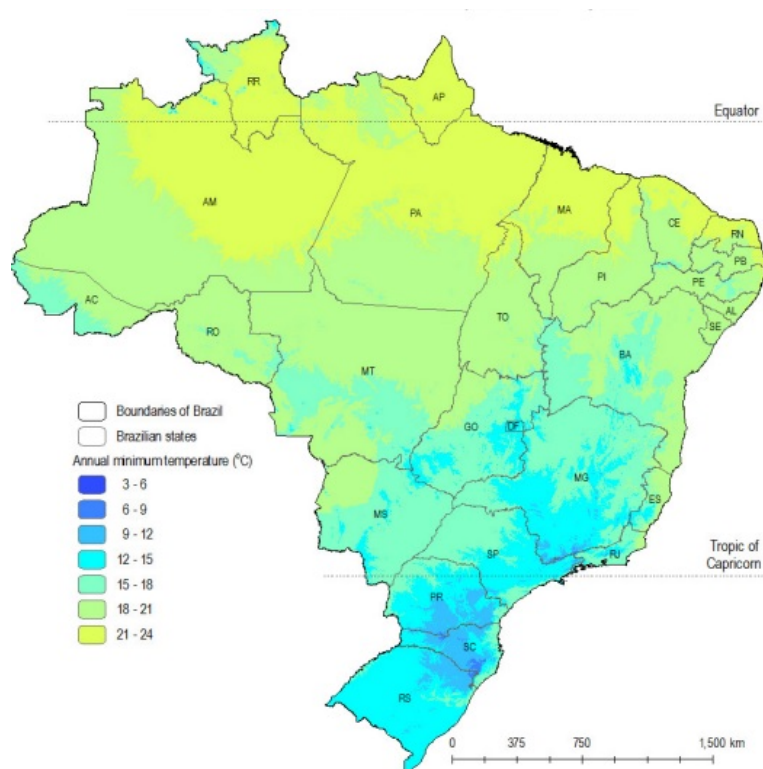
Figura 2: Classificação climática de Köppen.



Fonte: Alvares et al. (2013).

De acordo com a Figura 2 pode-se observar que o estado do Rio de Janeiro contempla duas zonas, a zona tropical (azul) e a zona subtropical (verde), enquanto o Paraná contempla apenas a zona subtropical. Por meio da Figura 3 observa-se que grande parte do Paraná apresenta temperaturas mínimas abaixo dos 15°C, com uma parte mais ao norte apresentando temperaturas mínimas entre 15°C e 18°C. O estado do Rio de Janeiro contempla em sua maior parte temperaturas entre 15°C e 18°C, porém, mais ao norte são encontradas temperaturas no intervalo de 18°C e 21°C e na parte central é possível encontrar temperaturas entre 12°C e 15°C.

Figura 3: Classificação de acordo com a temperatura mínima normal anual, ano de 2012.



Fonte: Instituto de Pesquisas e Estudos Florestais (www.ipef.br/geodatabase/mapas.asp).

2.2 INFLUÊNCIA DE FATORES CLIMÁTICOS NA TRANSMISSÃO DE DENGUE

No estudo feito por Câmara et al. (2009) analisou-se a associação de fatores climáticos como a temperatura ao começo das epidemias de dengue na cidade do Rio de Janeiro. Os autores selecionaram estações de medição de alguns bairros e destas retiraram informações a respeito da chuva e das temperaturas médias das temperaturas máximas, mínimas e médias referentes aos primeiros trimestres anuais do período de 1986 a 2003. Segundo Câmara et al. (2009), os picos de temperaturas mínimas coincidiram com o início das epidemias e as temperaturas foram maiores nos anos epidêmicos quando comparadas aos outros anos, dando destaque principalmente para as temperaturas mínimas. Os autores puderam verificar ainda que os casos mensais de dengue eram consideravelmente maiores quando a média da temperatura mínima mensal se encontrava acima de 22°C. Um outro estudo que verificou a associação entre temperatura mínima e transmissão de dengue foi o de Codeço et al. (2016). Os autores utilizaram dados de temperatura retirados de 4 estações meteorológicas e por meio da implementação de um novo método verificaram essa associação na cidade do Rio de Janeiro, a qual dividiram em 4 sub-áreas, sendo calculado em cada uma delas o valor do número reprodutivo R_t de forma

que fosse possível observar a partir de que temperatura o método seria capaz de detectar um R_t maior do que um (limiar). Os autores puderam observar que a associação entre temperatura e transmissão de dengue na região é mais intensa quando a temperatura mínima é utilizada em vez da temperatura média ou máxima.

Lambrechts et al. (2011) fizeram um estudo sobre o impacto que as variações ocorridas na temperatura durante o dia poderia trazer à transmissão de dengue, uma vez que essas variações atuam diretamente em parâmetros importantes para que esse ciclo se complete. Os autores conduziram dois experimentos independentes, realizados em laboratórios diferentes e avaliaram três parâmetros que compõem a capacidade vetorial, sendo eles: a sobrevivência do vetor, o PIE e a competência do vetor. Os mosquitos utilizados em ambos os experimentos foram capturados numa província da Tailândia e, para o primeiro experimento os autores desafiaram os mosquitos à uma cepa do sorotipo DENV-2 e no segundo experimento à uma cepa do sorotipo DENV-1. De forma a avaliar como as variações de temperatura diária (VTD) afetavam a transmissão da doença, os autores submeteram os vetores a três variações diferentes – 26°C (VTD = 0°C), constante, $26^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ (VTD = 10°C), moderada, e $26^\circ\text{C} \pm 10^\circ\text{C}$ (VTD = 20°C), alta – sendo 26°C a temperatura média em todos os casos. Por meio dos experimentos realizados os autores puderam observar que quanto maior a VTD, menor a probabilidade dos vetores se tornarem infectados pelos vírus, mas não encontraram relação entre a VTD e a redução e/ou aumento do PIE dos mosquitos, e ainda puderam verificar que a grande variação na temperatura também causou a morte precoce dos vetores, tendo sobrevivido apenas 30% desses até o final do primeiro experimento. Além dos experimentos, os autores realizaram modelos preditivos em que a temperatura era descrita por uma função que seguia uma progressão senoidal durante o dia e uma curva exponencial decrescente durante a noite e como resultado, observaram que uma maior VTD traria como consequência uma menor duração do PIE, logo, maior seria a capacidade vetorial do mosquito. Um outro resultado encontrado pelos autores foi que sob médias de temperaturas mais baixas, uma grande VTD aumentaria a probabilidade de infecção do mosquito pelo vírus, enquanto sob médias mais altas esse efeito seria inverso.

Chan e Johansson (2012) tinham como objetivo, por meio de uma detalhada revisão de outros estudos, verificar a influência da temperatura nos períodos de incubação existentes durante todo o ciclo de transmissão da dengue, PIE e PII, e ainda verificar se havia alguma diferença nesses períodos quando se levava em conta os sorotipos da doença. Os autores fizeram uma análise estatística bayesiana utilizando quatro diferentes distribuições – exponencial,

weibull, gamma e log-normal – para cada período estudado. Nos modelos para PIE os autores adicionaram a covariável temperatura (temperatura média), sobre a qual alguns dados foram obtidos de uma unidade de pesquisa climática e outros estimados para cada local devido à falta de informação. Ao todo os autores utilizaram 146 dados sobre PIE e 204 sobre PII, todos retirados de estudos anteriores, e observaram que sob temperatura de 25°C o intervalo de 95% de PIE varia de 5 a 33 dias, com uma média de 15 dias e sob temperatura de 30°C o intervalo varia de 2,4 a 15 dias, com uma média de 6.5 dias. Quanto à existência de diferença de PIE e PII entre os sorotipos, os resultados encontrados pelos autores não forneceram evidências que comprovem essa discrepância.

Carrington et al. (2013), assim como Lambrechts et al. (2011), buscaram avaliar como flutuações/variações diurnas na temperatura (VTD) influenciam na competência vetorial do mosquito *Aedes aegypti*, PIE e na sobrevivência desse vetor. Para isso os autores fizeram experimentos nos quais mosquitos capturados na Tailândia foram expostos de duas maneiras: em baixas temperaturas os pesquisadores utilizaram três temperaturas constantes diferentes entre si (16°C, 20°C, 26°C) e uma outra temperatura constante porém com ampla variação diurna da temperatura (20°C +VTD); em altas temperaturas a ideia foi a mesma, os autores testaram duas temperaturas constantes (30°C e 35°C) e uma temperatura de 30°C com baixa variação da temperatura durante o dia (30°C + VTD). Sendo assim ocorreram dois experimentos no estudo com sete diferentes exposições. Amostras dos mosquitos foram analisadas pelos autores por um período de 7, 14, 21 e 28 dias após a exposição ao vírus DENV-1, no caso daqueles expostos a baixas temperaturas e para aqueles expostos a temperaturas mais altas os autores analisaram as amostras 3, 6 e 9 dias após. Por meio do primeiro experimento (baixas temperaturas), os autores puderam observar que no dia 28 após a exposição 100% dos mosquitos que foram expostos às temperaturas 26°C e 20°C +VTD tinham uma infecção disseminada, enquanto sob 20°C constante apenas 42% foram positivos. Os pesquisadores observaram que em 18,9 dias 50% dos mosquitos sob 20°C +VTD haviam completado o PIE, uma diferença de quase 11 dias comparado à 20°C constante que apresentou um PIE de 29,6 dias. A média de sobrevivência observada pelos autores nesse experimento foi de 25 dias após a exposição sob 16°C, 26 dias sob 20°C constante e 20°C +VTD e 22 dias sob 26°C. No segundo experimento, os autores encontraram que do dia 6 ao 9 após a exposição todos os mosquitos expostos tinham entre 75 e 100% da infecção disseminada. Quanto ao PIE os autores não observaram diferença entre as diferentes temperaturas, sendo o PIE de, aproximadamente, 5 dias. A mortalidade dos mosquitos

nesse caso foi muito pequena. Os autores, portanto, mostraram que a ampla variação da temperatura em baixas temperaturas reduz em, aproximadamente, 36% o PIE e que é importante a implementação dessa informação em análises que visam avaliar a competência do vetor.

Brady et al. (2014) utilizaram um modelo de transmissão dinâmica com o intuito de analisar os efeitos da temperatura na competência e persistência dos dois vetores possíveis de causar a dengue, *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, buscando esclarecer possíveis diferenças entre eles e, além disso, verificar também o efeito que ocorre na transmissão de dengue. Nesse estudo, os autores utilizaram dados de temperatura mínima e máxima globais. Um dos resultados encontrados pelos autores foi uma pequena diferença entre o valor médio do PIE para *Aedes aegypti* e o valor médio de PIE para o *Aedes albopictus*, sendo esse, apenas, 1,03 vezes maior quando comparado ao PIE do primeiro vetor. Além disso, os autores, analisando as coortes de mosquitos estudadas detectaram que para ocorrer a infecção completa da coorte de mosquitos da espécie do *Aedes aegypti* gastaria-se um pouco mais tempo quando comparado ao tempo despendido para a infecção completa da coorte de *Aedes albopictus*. Com isso os autores concluíram que em questão de competência vetorial as espécies são bastante semelhantes. Ainda segundo Brady et al. (2014), as projeções feitas sobre as possíveis limitações que a temperatura poderia causar na persistência dos vetores e na distribuição da transmissão da doença apresentaram resultados similares aos que já se tem conhecimento. E de modo que projeções a respeito da distribuição da dengue no futuro possam se tornar mais confiáveis, os autores destacam a importância de levar em consideração outros fatores, como a umidade, que também possam trazer limitações.

Choi et al. (2016) com o objetivo de avaliar a relação existente entre a incidência de dengue e variáveis climáticas como temperatura e chuva, desenvolveram um modelo linear generalizado binomial negativo tendo como variável dependente o número de casos de dengue (mensal) e como variáveis independentes as médias mensais das temperaturas médias, mínimas e máximas e o acumulado mensal de chuva de três províncias do estado de Cambodia (Banteay Meanchey, Kampong Thom e Siem Reap), no sudeste asiático. Esses três municípios foram escolhidos pelos autores pois se destacaram devido à quantidade de casos de dengue e à qualidade dos dados de dengue e clima disponíveis, no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2012. Como uma análise inicial os autores calcularam correlações entre as variáveis e puderam encontrar que a temperatura máxima não obteve correlação significativa com os casos de dengue, nas três localidades. Os autores utilizaram uma janela de atraso de até três meses e observaram

por meio dos resultados do modelo que, embora temperatura e chuva sejam significativamente associados com os casos de dengue, o efeito da associação pode variar de acordo com a janela de atraso para cada província. Segundo Choi et al. (2016), por meio dos resultados encontrados na modelagem para uma janela de 3 meses, os autores observaram que o aumento de 1 °C na média da temperatura média gerava aumentos de 38,6%, 39,1% e 19,9% no número de casos de dengue em Siem Reap, Banteay Meanchey e Kampong Thom, respectivamente; já o aumento de 1 °C na média da temperatura máxima implicava em um aumento de 36,9% e 22,9% no número de casos de dengue das províncias de Siem Rap e Kampong Thom, respectivamente e o aumento de 1 °C na média da temperatura mínima era responsável por um aumento de 7,8% e 21,8% no número de casos de dengue em Siem Reap e Banteay Meanchey, respectivamente; com relação à variável chuva os autores encontraram que ela foi estatisticamente significativa em apenas uma província, em Siem Reap, e observaram que o aumento de 1mm na média de chuva nesse local levava a um aumento de 0,4% no número de casos de dengue. Em alguns casos, como mostrados pelos autores, temperatura e chuva foram associados de forma significativa com a incidência até com três meses de atraso, o que, segundo os pesquisadores poderia ser útil na tentativa de minimizar o impacto que a epidemia poderia causar.

Esteva e Yang (2015) em seu estudo fizeram um modelo matemático com o intuito de analisar a transmissão de dengue sob efeito da temperatura e da carga viral existente no mosquito. Os autores utilizaram parâmetros entomológicos e epidemiológicos, sendo, alguns deles, dependentes da temperatura e obtidos por meio de experimentos controlados. Os autores assumiram infecção pela doença por apenas um dos sorotipos da dengue e calcularam o número médio de fêmeas produzidas por uma única fêmea (R_m) e o número médio de casos secundários gerados por um caso primário (R_0). Os autores observaram a variação de R_m em um intervalo de temperatura de 16 °C a 36 °C, e encontraram que seu valor máximo se dava em 30 °C, sendo nessa mesma temperatura a maior densidade de mosquitos. Observando a variação de R_0 nesse mesmo intervalo de temperatura, os autores verificaram que o comportamento nas diferentes temperaturas era semelhante ao de R_m , além de apresentar o máximo de casos em 30 °C. Para temperaturas abaixo de 22 °C e acima de 36 °C o número reprodutivo básico (R_0) apresentava valores abaixo de 1. Corroborando com o exposto no estudo de Yang et al. (2007), o intervalo de temperatura de 25 °C a 30 °C foi o que apresentou maior quantidade de casos gerados. De acordo com os autores, essa semelhança entre o comportamento de R_0 e R_m mostra a importância de se considerar a variação de parâmetros entomológicos para descrever uma situação epidêmica. Os

autores mostraram que a relação entre as infecções mais graves da doença com aquelas menos graves, tanto em mosquitos como em humanos, segue o mesmo comportamento para ambas populações e a medida que a temperatura aumenta a proporção de infectados com alta carga viral também aumenta. Analisando a sensibilidade de R_0 de acordo com alguns parâmetros utilizados, os autores destacaram a importância de três deles como sendo os mais influentes sob R_0 , que são: a taxa de infecção do mosquito, a taxa de transmissão do vírus do mosquito infectado com baixa carga viral para um humano e a taxa de mortalidade do mosquito adulto. O período de incubação e a taxa de transmissão do vírus do mosquito infectado com alta carga viral para um humano foram mais influentes em temperaturas medianas, mas em uma ampla perspectiva não demonstraram forte influência sob o comportamento de R_0 .

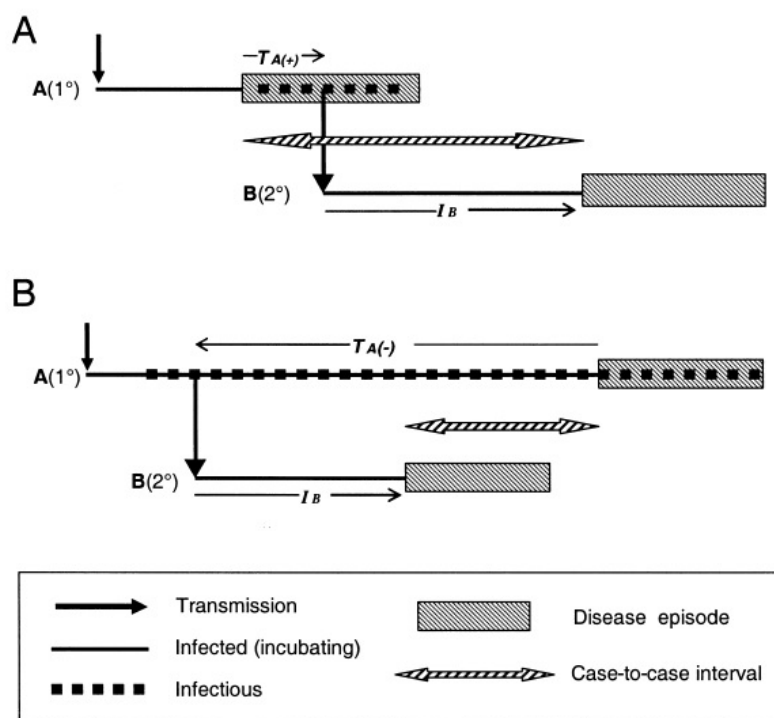
2.3 ESTIMAÇÃO DO NÚMERO REPRODUTIVO R_t

2.3.1 Tempo serial e tempo de geração

De forma a compreender com mais clareza a dinâmica de transmissão das doenças infecciosas, é necessário discriminar o significado de intervalo serial e tempo de geração. Embora os dois estejam relacionados ao intervalo de tempo entre um caso primário e um caso secundário gerado a partir do caso primário, segundo Wallinga e Lipsitch (2007), o tempo de geração consiste no intervalo de tempo decorrido entre o instante em que um indivíduo se infecta e o instante da infecção do caso secundário gerado pela infecção a partir do indivíduo inicial. E, segundo Fine (2003) e Wallinga e Teunis (2004), intervalo serial é o tempo entre o surgimento dos primeiros sintomas no caso primário e o aparecimento dos mesmos no caso secundário.

A Figura 4 abaixo mostra como funcionaria o fluxo de acordo com intervalo serial, mas de modo a exemplificar a diferença entre esses tempos, é também possível mostrar o que seria considerado tempo de geração nesses casos.

Figura 4: Fluxo da transmissão de doença entre casos consecutivos.

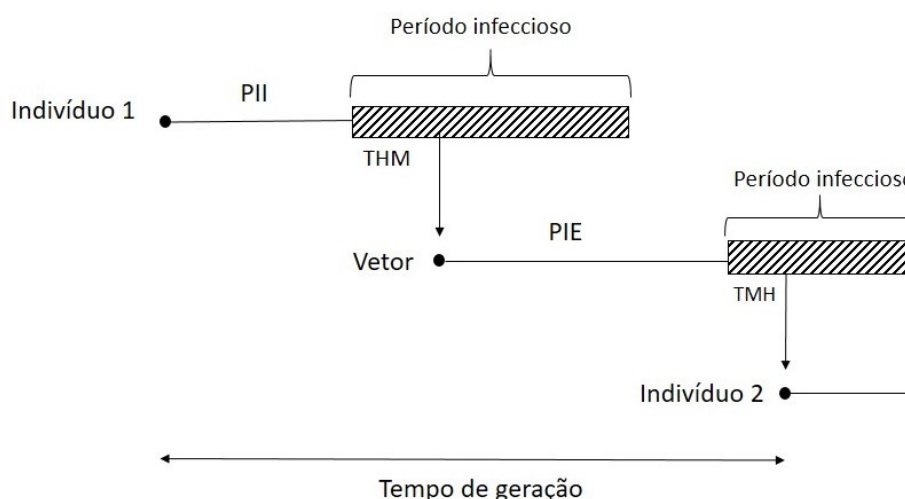


Fonte: Fine (2003).

De acordo com a Figura 4 tem-se que na situação A, o indivíduo 1 se infectou da doença na seta inicial e a partir desse momento iniciou o seu período de incubação até que ocorresse o aparecimento dos primeiros sintomas. O indivíduo só se tornou infeccioso após os primeiros sintomas terem aparecido. O tempo entre o aparecimento dos primeiros sintomas e a transmissão da doença para o indivíduo 2 é dada por T_A que, nesse caso, é positivo uma vez que a transmissão ocorreu após os sintomas. O indivíduo 2, uma vez infectado, passa pelo mesmo processo que o indivíduo 1. Logo, o intervalo serial é dado pelo tempo entre o início dos sintomas da doença no indivíduo 1 e o início dos sintomas no indivíduo 2, indicado na Figura pela seta hachurada. Na situação B, tem-se o mesmo fluxo que ocorreu na situação A, com a diferença de que, nesse caso, o indivíduo 1 se tornou infeccioso antes do aparecimento dos sintomas, fazendo com que a infecção do indivíduo 2 fosse antecipada, e o tempo entre essa infecção e o aparecimento dos primeiros sintomas em 1 (T_A) se tornasse negativo. Como o período de incubação do indivíduo 2 (I_B) foi menor do que T_A , esse indivíduo apresenta os sintomas antes mesmo do indivíduo 1, o que resulta em um intervalo serial menor do que o anterior. Nas situações exemplificadas acima, o tempo de geração entre os casos seria dado pelo intervalo de tempo entre as infecções, que, na figura, são identificados pelas setas na vertical.

No caso do tempo de geração da dengue o pensamento pode não ser tão direto devido à interferência do vetor no fluxo de transmissão. Porém, de uma forma simples e com o intuito de exemplificar como ocorreria esse fluxo na dengue, tem-se a Figura abaixo:

Figura 5: Fluxo de transmissão da dengue entre casos consecutivos.



Fonte: A autora, 2018.

De acordo com a Figura 5 tem-se que, no caso da dengue, o tempo de geração é a soma de quatro componentes desse fluxo e varia de acordo com a duração de cada um deles, tanto no indivíduo, como no vetor.

2.3.2 Definição R_0 e R_t

O número reprodutivo básico, R_0 , corresponde ao número médio de casos secundários gerados por um caso primário em uma população totalmente suscetível à doença (NISHIURA, 2010; DIEKMANN; HEESTERBEEK; METZ, 1990; HEESTERBEEK, 2002).

O número reprodutivo tempo dependente, R_t , pode ser definido de duas diferentes formas. Na primeira, esse estimador é denominado número reprodutivo de casos ou de coorte que, segundo Cori et al. (2013), é o número médio de casos secundários gerados por uma coorte infectada no tempo t . Na segunda forma de definição de R_t , esse estimador é chamado de número reprodutivo instantâneo e, segundo Fraser (2007), é o número médio de casos secundários que um indivíduo infectado no tempo t espera infectar caso as condições para essa transmissão permaneçam inalteradas, como por exemplo, nenhuma medida de ação ser implementada nesse período.

No presente estudo o R_t calculado foi o número reprodutivo de casos ou de coorte.

2.3.3 Métodos e aplicações

2.3.3.1 Doenças de transmissão direta

Wallinga e Teunis (2004) utilizaram dados a respeito das curvas epidêmicas de SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave) – doença que se espalhou no ano de 2003 causando epidemias – de quatro países (Hong Kong, Vietnã, Singapura e Canadá) atingidos pela síndrome em Fevereiro desse mesmo ano e tinham como objetivo do estudo verificar se esses países diferiam entre si no que diz respeito ao potencial de transmissão da doença ou na eficiência das medidas de controles estabelecidas por cada um deles. Sendo assim, os autores desenvolveram um procedimento de máxima verossimilhança para obterem estimativas sobre o número reprodutivo, e, para isso bastava informações sobre o início do aparecimento dos primeiros sintomas dos casos observados. As epidemias nesses países ocorreram quase simultaneamente e foram causadas pelo mesmo caso índice, logo, a implementação das medidas de controle foram estabelecidas também no mesmo período, após o segundo alerta da OMS em Março de 2003. Os autores utilizaram o alerta gerado pela OMS como divisa para o cálculo das estimativas de R_t : antes e depois do alerta. Como resultado, os autores encontraram que antes do alerta a média do R_t dos quatro países foi de, aproximadamente, 3 casos secundários para um caso primário. Depois do alerta, quando foram implementadas as medidas de ação contra a doença, os autores encontraram que um caso primário gerava, em média, 0,7 casos secundários (com exceção do Canadá), o que, para eles, mostrava efetividade das ações. Os autores destacaram ainda que embora as curvas epidêmicas dos quatro países tenham se mostrado bem diferentes entre si, quando observados os cursos de R_t no tempo de cada um deles todos foram semelhantes. Por meio de simulação os autores puderam observar o quanto a implementação de medidas de controle interfere na duração e no tamanho de uma epidemia. Como resultado desse procedimento os autores encontraram que, se a implementação dessas medidas fosse adiada, em média, uma semana, a epidemia duraria quatro semanas a mais e o seu tamanho seria aumentado 2,6 vezes. Sendo assim, segundo Wallinga e Teunis (2004) a rápida implementação de ações de controle é de suma importância para conter uma epidemia.

Cauchemez et al. (2006) utilizaram um método de abordagem Bayesiana capaz de estimar o número reprodutivo de uma epidemia em andamento e por meio de simulação mostraram que o método também tem a capacidade de mostrar precocemente a efetividade de possíveis

medidas de controle que tenham sido implementadas no decorrer da epidemia. Os autores construíram o método por meio de 3 passos. Começaram predizendo o número de casos secundários ainda não observados gerados por casos primários que ocorreram até um tempo específico no tempo (próximo ao fim da epidemia), supondo que os casos secundários que ocorreram até o fim da epidemia eram conhecidos. Em seguida, os autores utilizaram o método de Wallinga e Teunis (2004) de modo a estimar o número de casos secundários. E, por fim, os autores combinaram essas duas informações de forma a obterem uma estimativa da distribuição preditiva do número reprodutivo (R_t). Os autores aplicaram esse método em dados a respeito da epidemia de SARS que ocorreu em Hong Kong em 2003 e para o estudo da efetividade das ações eles utilizaram simulações a respeito de surtos de doenças semelhantes ao de SARS. Os autores aplicaram o método em quatro tempos diferentes, após 2, 5, 10 e 20 dias de epidemia e observaram a distribuição preditiva de R_t em cada um deles comparando com a distribuição de R_t ao fim da epidemia, já com todos os dados disponíveis. Após 2 dias de epidemia os autores observaram intervalos de credibilidade muito amplos, possivelmente devido à falta de dados; com 5 dias, apesar dos intervalos ainda amplos em alguns momentos, os autores já puderam observar uma estimativa melhor a respeito dessa distribuição; para 10 e 20 dias os autores observaram uma distribuição bem similar entre esses tempos, assim como nos intervalos de credibilidade, além disso, os autores não detectaram nenhuma diferença entre as estimativas obtidas com 20 dias de epidemia e as estimativas obtidas ao fim da epidemia. Por meio das simulações os autores observaram que apenas 5 dias após a implementação das medidas de controle o método já era capaz de detectar um decréscimo no valor de R_t e depois de 9 dias o valor de R_t já havia ultrapassado o limiar que caracteriza uma epidemia. Segundo Cauchemez et al. (2006), a utilização desse método na vigilância de doenças aumentaria a capacidade de fornecer informações pertinentes para implementação de políticas de saúde pública eficazes.

Diferentemente dos estudos de Wallinga e Teunis (2004) e Cauchemez et al. (2006), Fraser (2007) apresentou em seu estudo um estimador para o cálculo do número reprodutivo, denominado por ele como número reprodutivo instantâneo que seria o número médio de casos secundários que um indivíduo infectado no tempo t poderia infectar em um determinado tempo específico, se as condições para transmissão permanecessem inalteradas. Além disso o autor desenvolveu um estimador para o número reprodutivo de domicílios, uma vez que, segundo Fraser (2007), o método seria útil na previsão e entendimento das medidas de controle direcionadas para estes locais. O autor definiu esse estimador como sendo o número médio de

domicílios que um domicílio pode infectar em um tempo t . De modo a validar seus métodos, o autor simulou 10 epidemias de Influenza e Sarampo dentro de um local suscetível com 2000 domicílios e observou que os resultados encontrados foram consistentes com os valores previstos anteriormente.

Cori et al. (2013) utilizaram a mesma abordagem que Fraser (2007) a respeito do cálculo das estimativas para o número reprodutivo, denominado por eles de número reprodutivo instantâneo, com o intuito de simplificar o método e facilitar a implementação do mesmo. Os autores utilizaram uma abordagem Bayesiana para o cálculo desse estimador que era baseada em calcular a transmissibilidade da doença em um tempo t específico. Janelas de tempo semanais foram consideradas pelos autores para esse cálculo e, eles assumiram que o número reprodutivo de cada janela de tempo avaliada era constante, logo, as estimativas calculadas pelos autores passaram a quantificar a transmissibilidade média da doença dentro de cada janela de tempo semanal que terminava em t . Nos estudos citados acima o cálculo do número de médio de casos secundários gerados no tempo t representava a transmissibilidade da doença com início em t e terminando após a duração de um intervalo serial, ou seja, nesses estudos os autores observavam os casos que foram gerados por uma coorte de pessoas infectada no tempo t , sendo assim era preciso esperar que todos os casos secundários ocorressem para que pudessem obter as estimativas de R_t nesse período. Os autores aplicaram esse método em cinco grandes epidemias de doenças distintas e de transmissão direta, e, apesar de algumas divergências, encontraram estimativas consistentes entre o método utilizado e o método dos outros estudos. Segundo os autores, caso no método que utiliza o número reprodutivo instantâneo para geração de estimativas opte-se por trabalhar com uma janela de tempo menor do que a média do intervalo serial usada pelo método dos estudos anteriormente citados, as estimativas, quando comparadas, serão mais suaves nesse segundo método, e por esse motivo foram detectados maiores picos na distribuição do número reprodutivo instantâneo.

Segundo Wallinga e Lipsitch (2007) para doenças infecciosas recém iniciadas o número reprodutivo só tem como ser estimado por meio da taxa de crescimento exponencial (r), uma vez que se tem informação apenas sobre a contagem diária de novos casos, que na fase inicial crescem exponencialmente devido à grande quantidade de pessoas suscetíveis. Os autores mostraram que existem diversas equações que caracterizam essa relação entre r e R e o que justifica o uso de cada uma delas para inferir R de r é a distribuição que o intervalo de geração toma em cada caso. Os autores exemplificaram as equações que poderiam ser utilizadas em alguns

casos trabalhando-se com diferentes distribuições para o intervalo de geração, como: no modelo SIR, dada a distribuição exponencial do intervalo de geração a mesma é substituída pelos autores na função geradora de momentos e uma relação linear entre r e R é encontrada; os autores mostraram também que quando todos os casos secundários são iguais à média do intervalo de geração, a relação encontrada entre r e R é exponencial e a partir dessa relação é possível obter um intervalo de valores prováveis que R pode alcançar para qualquer que seja a distribuição do intervalo de geração, dependendo apenas do valor de r e da média do intervalo de geração; e ainda, os autores mostraram que a diferença entre esses possíveis valores para R e o valor real de R é menor do 5% quando o desvio padrão do intervalo de geração é menor do que 46% do tempo de duplicação; segundo os autores também há a possibilidade de se obter o valor de R baseando-se em alguns valores de intervalos de geração que já tenham sido observados e a partir deles aplicar a relação empírica entre r e R . Os autores, além de mostrarem que as diferentes formas que o intervalo de geração toma são capazes de agir diretamente no cálculo de R , eles formalizaram a estimativa para R_t para o caso em que a distribuição do intervalo de geração é independente do tempo. De acordo com Wallinga e Lipsitch (2007), para que os sistemas de vigilância possam implementar medidas de controle eficientes é necessário que os mesmos monitorem a data dos primeiros sintomas, assim como o intervalo de geração para a doença.

2.3.3.2 Zika

Ferguson et al. (2016) utilizaram informações de 35 países da América Latina a respeito de casos (suspeitos e confirmados) semanais de Zika, que foram notificados pela Organização Panamericana de Saúde (OPAS), de modo a obter estimativas do número reprodutivo instantâneo para cada um desses locais. Para esse cálculo os autores utilizaram a soma dos dois tipos de casos notificados (suspeitos e confirmados) e, por ser uma doença infecciosa na qual a transmissão ocorre por meio de um vetor, o tempo de geração é a soma de diversas componentes, logo de forma a encontrar a distribuição desse tempo de geração os autores combinaram algumas estimativas a respeito da média e desvio padrão e encontraram que o tempo de geração da Zika tem distribuição Gamma com média 20 dias e desvio padrão de 7,4 dias. Janelas de tempo de cinco semanas foram definidas pelos autores e para cada uma delas R_t foi calculado como a mediana de R_t semanal ponderado pela incidência da mesma semana. Como resultados, os autores encontraram estimativas de R_t variando de 1,5 a 6, que, apesar das deficiências encontradas na vigilância foram consistentes com outros estudos sobre Zika feitos na Polinésia Francesa.

2.3.3.3 Dengue

A partir dos dados de epidemias de dengue que ocorreram na cidade de Salvador, Bahia, em 1995-1996 e em 2002, Pinho et al. (2010) aplicaram o método do estudo de Wallinga e Lipsitch (2007) para estimação do número reprodutivo R_t ao longo das epidemias. Os autores assumiram o tempo de geração como resultado da soma de quatro distribuições exponenciais, que representavam as quatro componentes que integram esse intervalo. Segundo Pinho et al. (2010), após analisarem a distribuição do número reprodutivo no tempo, observaram que na epidemia que ocorreu em 1995-1996 R_t apresentou valores altos ao final de 1995, o que segundo os autores estimulava o acontecimento de uma nova epidemia em 1996. Em 2002 o Programa Nacional de Controle de Dengue foi estabelecido e com isso medidas de controle para conter a epidemia de dengue desse ano foram implementadas. Detendo dessas informações, os autores analisaram a distribuição de R_t para 2002 e verificaram que, logo no início do ano, houve o primeiro decréscimo no valor estimado para R_t , cruzando o limiar $R_t < 1$ na décima sexta semana e depois disso R_t não assumiu mais valores acima de um. Os autores mostraram ainda que embora a implementação de medidas de controle tenha diminuído a intensidade da epidemia, a sua duração não foi modificada podendo haver o ressurgimento de uma nova epidemia devido aos indivíduos que ainda se encontram suscetíveis.

Siraj et al. (2017) perceberam que a relação entre a taxa de crescimento epidêmico, r , e temperatura era um ponto pouco estudado no âmbito das arboviroses, e, como r é de suma importância para descrever o início de uma epidemia numa população suscetível, os autores, analisando a relação existente entre R_0 , intervalo de geração e r mensuraram os possíveis efeitos da temperatura primeiramente em R_0 e no intervalo de geração de modo que a combinação desses resultados permitiria o cálculo de r em função da temperatura e assim uma análise mais robusta da epidemia de dengue. A temperatura utilizada pelos autores foi a temperatura média, e , além dos efeitos da temperatura os autores também buscaram observar os efeitos que a variação da temperatura diária (VTD) poderia trazer para o intervalo de geração, R_0 e r . Os autores definiram o intervalo de geração como sendo a soma de quatro fases, no qual cada uma foi submetida à uma distribuição de probabilidade (Distribuição Normal) e o PIE era dependente da temperatura. Segundo Siraj et al. (2017), a relação encontrada entre a média do intervalo de geração e a temperatura não é linear, valores mais altos de temperatura causavam maiores mudanças no intervalo de geração. No que se refere ao R_0 , os autores encontraram que com o aumento da temperatura há também um aumento em R_0 devido à diminuição que ocorre em

PIE, porém esse aumento não é indefinidamente crescente, para temperaturas acima de $32,5^{\circ}\text{C}$, há a redução desse indicador, uma vez que a mortalidade dos vetores aumenta. Os efeitos em r são similares a esses dado que é resultado da combinação de R_0 e do intervalo de geração. Sob variações na temperatura, os autores encontraram menores valores para a média do intervalo de geração e uma maior variação do mesmo; em relação ao R_0 eles observaram que havia uma diminuição nesses valores quando VTD eram consideradas, portanto a combinação desses dois resultados acarretaram, segundo os autores, em um pequeno decréscimo em r . De acordo com Siraj et al. (2017), o intervalo de geração da dengue é variável, e com isso, dependente da temperatura, o que sugere que esse efeito deva ser levado em consideração em modelos que estudem transmissão de dengue e outras doenças de transmissão indireta.

Codeço, Villela e Coelho (2018), em seu estudo, propuseram um método para estimar valores de R_t de modo que a temperatura fosse incluída nos cálculos. O método desenvolvido pelos autores foi utilizado como base para a metodologia do estudo em questão, com apenas algumas modificações. Para calcular a transmissibilidade de dengue por meio desse novo estimador, os autores reformularam o estimador de R_t utilizado por Wallinga e Teunis (2004), no qual consideravam o tempo de geração constante no tempo, uma vez que para esse novo estimador o tempo de geração apresenta sazonalidade devido à temperatura. Dado as componentes do ciclo de transmissão da doença, os autores definiram as distribuições e os parâmetros para cada uma delas. O PII e PIE foram definidos com distribuição Gamma, sendo os parâmetros retirados do estudo de Chan e Johansson (2012); para THM e TMH os autores mostraram que, em ambas, as probabilidades de transmissão são maiores nos primeiros dias (de 3 a 4 dias) e por isso são bem explicadas por uma distribuição exponencial com parâmetro um. Para a construção do TG da dengue os autores consideraram que a temperatura variava de forma discreta no tempo e determinaram um tamanho máximo de TG, definido como 5 semanas, para que eles pudessem então calcular a distribuição de TG para cada valor de temperatura de um tempo zero até esse máximo estipulado e, em seguida, criarem uma matriz com esses valores. De modo a testar e comparar esse novo estimador com o estimador que desconsidera essa variação de TG, os autores utilizaram simulação e também aplicaram os métodos aos dados das cidades do Rio de Janeiro e Foz do Iguaçu. A partir das simulações os autores puderam notar que quando ocorre variação em TG o método independente da temperatura gera uma grande quantidade de falsos alarmes, ou seja, indicam que R_t é maior do que um quando na verdade não seria. E, segundo Codeço, Villela e Coelho (2018), de acordo com os resultados encontrados por meio

dos dados das cidades citadas acima, esse mesmo método tende a superestimar ou subestimar os valores de R_t a depender da situação encontrada.

3 JUSTIFICATIVA

Para geração de alertas de epidemia os serviços de vigilância atualmente trabalham com a taxa de incidência, porém essa técnica pode apresentar resultados defasados, visto que o alerta pode ser disparado quando a situação já se encontra em estágio crítico. Os indicadores que trabalham com R_t são mais sensíveis às mudanças, logo, para os serviços de vigilância essa ferramenta permitiria que situações de emergência fossem mais rapidamente detectadas, influenciando na rapidez da implementação de medidas de controle. Além disso, a pesquisa em questão calcula a transmissibilidade da dengue a nível municipal, o que é de grande importância dado que a associação entre a quantidade de casos de dengue e os fatores climáticos pode variar de acordo com a localidade, portanto a implementação de medidas de controle baseada nesses resultados fornecerá soluções mais robustas e precisas.

Em grande parte dos estudos existentes na literatura, a distribuição do tempo de geração é considerada invariante no tempo. Tal premissa pode se aplicar a doenças transmitidas diretamente em períodos curtos de tempo. Porém, no caso de doenças transmitidas por vetores, em especial a dengue, a distribuição do tempo de geração pode ser variável ao longo do tempo, uma vez que o período de incubação do vírus no mosquito é altamente influenciado pela temperatura. Sendo assim, há a necessidade de avaliar esse pressuposto.

Além disso, é possível a incorporação do método desenvolvido nesse estudo ao sistema de vigilância da dengue no Brasil, o que acrescentaria valor ao projeto. E um destaque da pesquisa é seu ineditismo no meio acadêmico, visto que a literatura, até o presente momento, não apresenta muitos estudos abordando esse tipo de método, em que se considera a influência da temperatura na distribuição tempo de geração da dengue para o cálculo do número reprodutivo R_t .

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Comparar dois métodos para estimação do número reprodutivo (R_t), um com distribuição do tempo de geração fixa e outro com a distribuição dependente da temperatura (efeito sazonal), e verificar qual deles retorna uma melhor estimação para a transmissão da dengue.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- i. Calcular o número reprodutivo R_t da dengue em municípios dos estados do RJ e PR com alta incidência de dengue e padrões de temperatura distintos, utilizando os dois métodos descritos acima;
- ii. Comparar os indicadores gerados em termos de concordância;
- iii. Investigar se há possíveis ganhos ou perdas no grau de incerteza da estimação quando acrescenta-se dados de temperatura no modelo.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo ecológico, cujas unidades de análise foram os 491 municípios do Rio de Janeiro (92 municípios) e Paraná (399 municípios). Critérios de inclusão foram estabelecidos no estudo de forma a evitar baixa incidência de dengue e dados faltantes nos municípios selecionados. Portanto, somente adentraram ao estudo aqueles municípios que possuíam mais de 500 casos de dengue em pelo menos um dos anos observados e menos de cinco dados faltantes de temperatura em pelo menos três dos oito anos acessíveis. Sendo assim, um total de 129 municípios compuseram essa pesquisa, sendo 54 do estado do Rio de Janeiro e 75 do Paraná.

5.2 FONTES DE DADOS

Os dados dessa pesquisa consistem em um conjunto de séries temporais por semana epidemiológica, com o número de casos de dengue separados por municípios dos estados do Rio de Janeiro e Paraná, sendo estudados do período de 2010 à 43^a semana do ano de 2017. Esses dados são notificados pelos postos de saúde e, em seguida, passados para o SINAN, sistema do qual foram retirados. Estes são transmitidos ao projeto InfoDengue antes mesmo de serem tornados públicos, o que permite acesso a dados recentes, e, além disso, são obtidos já agregados por município a partir da plataforma InfoDengue.

Além da série temporal de casos, foram utilizadas as medidas de temperatura ambiente para cada município obtidas por meio das estações meteorológicas localizadas nos aeroportos. As temperaturas aplicadas foram as mínimas uma vez que estudos anteriores mostraram que o uso da mesma fornecia informações relevantes a respeito da transmissão e casos de dengue. (CODEÇO et al., 2015; CÂMARA et al., 2009). De modo a prover outras análises nesse estudo, dados a respeito da população de cada um dos municípios selecionados foram obtidos por meio do IBGE (<https://cidades.ibge.gov.br/>), e optou-se por utilizar a população estimada do ano de 2017. Dados climáticos, como altitude e chuva, foram obtidos por meio da plataforma Climate-Data (<https://pt.climate-data.org/>).

5.3 ESTIMADORES DE R_t

5.3.1 Método independente

O método utilizado nos estudos de Wallinga e Teunis (2004) e Wallinga e Lipsitch (2007) não considera para o cálculo das estimativas a variação sazonal causada pela temperatura no TG e tem R_t definido pela seguinte equação:

$$R_t = \sum_{u=t}^{\infty} \frac{b(u)g(u-t)}{\sum_{a=0}^{\infty} b(u-a)g(a)} \quad (5.1)$$

Na equação 5.1, $b(u)$ representa os casos de dengue na semana u , enquanto a parte do denominador representa a soma de casos ocorridos anteriormente à essa semana que contribuíram para a ocorrência de casos na semana u . A função $g(a)$ é a probabilidade de ocorrência de um caso da doença após um determinado número de semanas, sendo, nesse método, representada por uma distribuição Gamma discretizada uma vez que a informação obtida no estudo é semanal. Essa função representa a distribuição do tempo de geração.

5.3.2 Método dependente

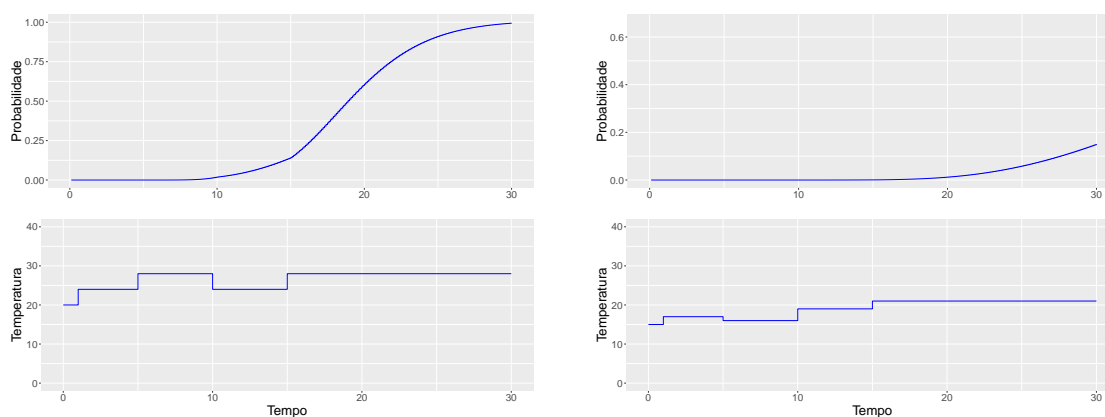
No estudo de Codeço, Villela e Coelho (2018), os autores reformularam a estimação do número reprodutivo e inseriram a informação sobre a temperatura no cálculo da distribuição do tempo de geração. Segundo os autores, em um cenário em que a temperatura varia sazonalmente, tem-se que um tempo de geração iniciado no tempo θ vai depender de todos os valores de temperatura observados a partir desse momento inicial, e a medida que a temperatura aumenta, a probabilidade de ocorrer um ciclo completo do tempo de geração aumenta paralelamente, porém com maior intensidade, até encontrar um equilíbrio, o que significaria a finalização do ciclo (CODEÇO; VILLELA; COELHO, 2018). Abaixo se encontra a nova formulação de R_t :

$$R_t = \sum_{u=t}^{\infty} \frac{b(u)g(t, u-t)}{\sum_{a=0}^{\infty} b(u-a)g(u-a, a)} \quad (5.2)$$

A equação 5.2 é similar àquela proposta anteriormente (5.1) porém, uma vez que $g(a)$ passou a variar no tempo, tem-se, nesse método, que a distribuição do tempo de geração é dada por $g(\theta, a)$, sendo esta uma composição de distribuições Gamma como será descrito na próxima

seção. A relação entre o tempo de geração e a temperatura pode ser melhor observada na Figura 6 abaixo:

Figura 6: Comportamento da distribuição do tempo de geração (TG) de acordo com a variação da temperatura.



Fonte: A autora, 2018.

Legenda: **Superior:** Distribuição do tempo de geração (TG) ao longo do tempo (dias). **Inferior:** Variação da temperatura ao longo do tempo (dias).

Como foi visto anteriormente na seção 2.2, altas temperaturas tendem a acelerar o tempo de ocorrência do período de incubação extrínseco (PIE), enquanto temperaturas mais baixas apresentam um comportamento contrário, sendo essa relação entre temperatura e PIE, inversamente proporcional. Uma vez que o PIE sofre a influência da temperatura, o tempo de geração também é afetado, fazendo com que exista uma relação diretamente proporcional entre PIE e tempo de geração e como pode ser observado na Figura 6, quando temperaturas mais baixas são consideradas, o tempo de geração leva um intervalo de tempo maior para completar seu ciclo, enquanto em temperaturas um pouco mais elevadas o ciclo se completa mais rapidamente.

5.4 IMPLEMENTAÇÃO DOS ESTIMADORES

Uma regressão pela função senoidal foi ajustada para cada município com o intuito de se trabalhar com uma série de temperatura com menos ruídos, uma vez que os valores de temperatura trabalhados seriam aqueles que foram preditos. Além disso, criou-se uma matriz do tempo de geração (TG) com um máximo estipulado de 12 semanas. Uma vez feita a regressão e a matriz necessárias, a série de número de casos foi aplicada à uma função que estima o número reprodutivo, R_t , adaptada por Codeço, Villela e Coelho (2018) e implementada no pacote R_0 do Software R, pelo qual nossas análises foram operadas. A equação e função foram adaptadas baseando-se no método descrito no artigo de Wallinga e Teunis (2004).

Nessa parte da análise, para PII foi utilizada uma distribuição Gamma com parâmetros $k = 16$ e $s = 2.7^{-1}$ e para PIE também foi atribuída uma distribuição Gamma, porém com parâmetros diferentes, sendo $k = 4.3$, $s = (\beta_0 - \beta_t \cdot T)^{-1}$, e os valores dos betas iguais a $\beta_0 = 7.9$ e $\beta_t = -0.21$. Essa equação é responsável por gerar um valor para s , verdadeiro parâmetro, em função da temperatura (T) atribuída a cada semana estudada, de modo que o valor de s nunca é constante (CHAN; JOHANSSON, 2012; CODEÇO; VILLELA; COELHO, 2018). Às outras duas componentes do TG da dengue, THM e TMH, foram atribuídas distribuições exponenciais com $\lambda = 1$, uma vez que, segundo Nguyen et al. (2013) e Codeço, Villela e Coelho (2018) a maior probabilidade de transmissão da doença do humano para o mosquito, e vice-versa, ocorre nos primeiros 3 a 4 dias após se tornar infeccioso, logo uma distribuição com tal parâmetro se ajustaria bem ao caso.

No pacote R_0 (OBADIA; HANEEF; BOËLLE, 2012) existe uma função elaborada, porém, a mesma desconsidera a série de temperatura, ou seja, considera o tempo de geração invariante. Essa função foi executada para a parte do estudo que considera a distribuição do tempo de geração invariante de modo que seja possível fazer as comparações que foram estipuladas. Para este cálculo a distribuição do tempo de geração foi dada por uma distribuição Gamma com parâmetros $k=3$ e $s=1$.

Durante o processo de gerar as estimativas para R_t por meio das funções acima citadas, foi observado que se houvesse um longo período de zero casos consecutivos de dengue (> 11 zeros seguidos) na série estudada, a função possuía restrições para fazer essa estimação, pois, os primeiros casos que ocorriam após essa sequência de zeros significariam o início de uma nova série que não era possível de ser estimada. De modo a contornar essa situação, as séries de cidades que apresentaram esse problema foram limitadas e por essa razão nem todas as cidades abordam todo o tempo de estudo, de 2010 à 43^a semana de 2017.

5.5 ESTRATÉGIA DE COMPARAÇÃO DOS ESTIMADORES

Ao final, com os resultados obtidos por meio desses métodos, foi criado um banco de dados e alguns critérios de análise foram estabelecidos.

5.5.1 Análise de componentes principais

A análise de componentes principais (ACP) é uma técnica estatística, que faz uso da análise multivariada com o intuito de reduzir a dimensão de um conjunto de variáveis, ditas

originais, em um conjunto menor de variáveis, chamadas componentes principais (CP), sem que haja muita perda de informação. Uma vez obtidas essas componentes, que são combinações lineares das variáveis originais, essas que, anteriormente, eram altamente correlacionadas, passam a ser não correlacionadas visto que cada CP é independente entre si (JACKSON, 1991). Devido à diferença entre as unidades de medida do conjunto de variáveis desse estudo, o que acarretaria grande diferença nas variâncias das mesmas e que, possivelmente, produziria uma análise tendenciosa para aquelas variáveis com maior variância, para a execução da ACP os dados foram padronizados, ou seja, houve uma transformação nas variáveis de modo que a média fosse zero e o desvio-padrão fosse um, gerando assim CP's adimensionais. Essa técnica foi utilizada nesse estudo de modo que fosse possível a separação dos municípios em diferentes perfis de acordo com determinadas variáveis, como: média da temperatura mínima total, média de chuva anual, altitude, incidência de dengue e a população estimada de 2017 para cada município.

5.5.2 Modelo de regressão

Uma outra forma de avaliar os resultados dos métodos consistiu em uma análise de regressão por meio de modelos aditivos generalizados (MAGs) que são uma extensão dos modelos lineares generalizados e usados como alternativas para quando uma ou mais variáveis contínuas não possuem uma relação linear com a variável resposta (ZUUR et al., 2009). Os MAGs não exigem que se tenha pressupostos a respeito da forma como se dá a relação entre as variáveis, ou seja, informações a priori que descrevam essa relação, até então desconhecida, não são necessárias para a formulação do modelo e com isso formas paramétricas, tais como logarítmica, quadrática, entre outras, são substituídas pelo uso de funções de suavização não lineares afim de descrever a devida relação (CRAWLEY, 2007). Com o intuito de observar a relação de variáveis pertencentes ao banco de dados com os alertas obtidos por meio do método principal, essa metodologia foi aplicada e testada com duas distribuições, Poisson e Binomial Negativa, sendo a variável resposta a contagem de alertas, para cada cidade estudada, tanto pelo método com TG variante no tempo quanto a contagem pelo método invariante. Para desenvolvimento desse método foram usadas oito variáveis que compunham o banco de dados, sendo essas: alertas de epidemia (independente e dependente), média da temperatura mínima total, média de chuva anual, altitude, soma dos casos de dengue, a população estimada de 2017 para cada município e o estado a qual o determinado município pertencia. Antes de iniciar a modelagem, foi testada

a correlação entre as variáveis e uma vez que as variáveis soma dos casos de dengue e população apresentaram alta correlação optou-se por trabalhar com uma taxa dessas duas variáveis. Embora o período de estudo dos casos de dengue tenha sido de 2010 à 43ª semana de 2017, nem todos os municípios contemplam a série temporal por inteiro, logo, como offset do modelo foi estabelecido o número de semanas em que cada cidade foi observada. Visto que haviam duas variáveis distintas para representarem a variável resposta (y) nos modelos, a quantidade de alertas pelo método independente da temperatura e a quantidade de alertas gerados pelo método dependente da temperatura, para cada distribuição de probabilidade foram feitos dois modelos diferentes, como é possível observar pela representação abaixo:

$$\text{alerta}_{ind} \sim \text{offset}(\log(\text{tempo})) + \text{temp}_{mnima} + \text{chuva} + \text{altitude} + \text{casosporhab} + \text{estado}$$

$$\text{alerta}_{dep} \sim \text{offset}(\log(\text{tempo})) + \text{temp}_{mnima} + \text{chuva} + \text{altitude} + \text{casosporhab} + \text{estado}$$

No Software R existe a função *gam* implementada e para este estudo foi utilizada aquela pertencente ao pacote *mgcv* fornecido por Wood (2006).

5.5.3 Grau de incerteza do indicador

Espera-se que a medida que a quantidade de casos de dengue aumente, menor seja o grau de incerteza trazido pela estimativa gerada por meio método. Sendo assim, por meio do cálculo da amplitude entre os intervalos de confiança superior e inferior para o estimador calculado, comparou-se os métodos com o intuito de identificar aquele que proporcionava uma melhor estimação para o indicador baseado no grau de incerteza. Se o resultado da diferença entre esses intervalos fosse pequeno isso indicaria um baixo grau de incerteza naquele método, caso contrário, haveria indícios de alto grau de incerteza.

5.5.4 Concordância dos indicadores

Com a análise de concordância dos indicadores buscou-se verificar, para ambos os estados, o número de semanas com discrepância no valor do número reprodutivo R_t , no sentido de verificar em quantas semanas o método independente obteve $R_t > 1$ e $R_t < 1$ e o mesmo para o método dependente de modo que essas informações pudessem ser combinadas e trazer um panorama a respeito da estabilidade dos métodos.

5.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os dados agregados foram obtidos através do projeto InfoDengue que tem uma autorização pelo CEP/CONEP em 26/03/2016 pelo projeto “Desenvolvimento de um sistema de alerta de surtos de Dengue utilizando Dados Híbridos de Redes Sociais, Monitoramento Entomológico, Epidemiológico e Climático”, coordenado pela Dra. Claudia Codeço.

Apesar de os dados serem agregados, mas ainda não estarem disponíveis a público completamente, foi solicitada uma autorização para esta pesquisa ao Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, referindo-se ao projeto InfoDengue, estando o parecer de aprovação de número 2.232.810 no Anexo 8.

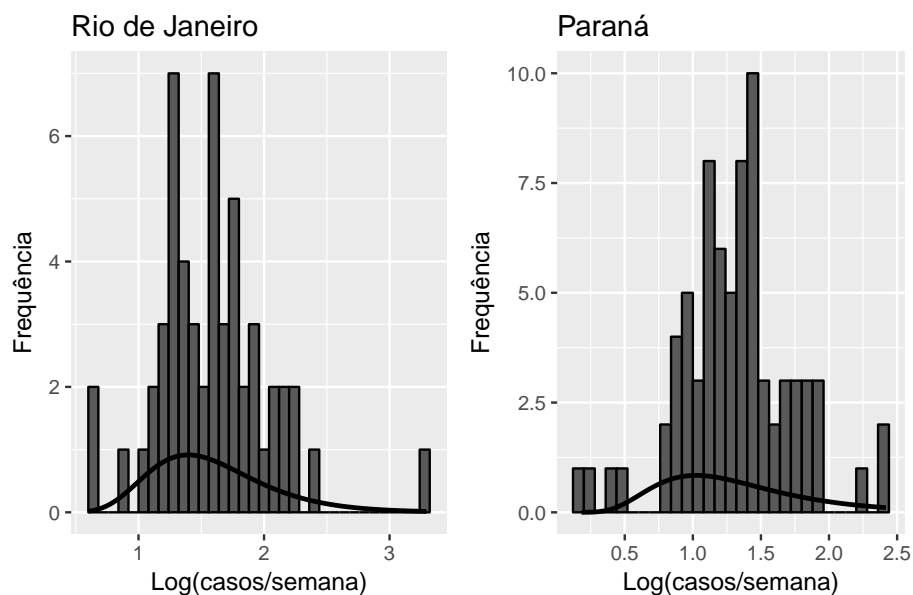
6 RESULTADOS

6.1 SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA DENGUE NO RJ E PR

No estado do Rio de Janeiro, o município do Rio foi o responsável pelo maior número de casos notificados de dengue, aproximadamente 800 mil casos, no período de 2010 a 2017. Seguido pelo município de São Gonçalo, com aproximadamente 106 mil casos, e Niterói, com aproximadamente 72 mil casos, ambos no período de 2010 a 2017. Quanto à temperatura mínima, obtida de estações meteorológicas e utilizada para o cálculo do número reprodutivo, tem-se que, no estado do Rio de Janeiro, o município que obteve maior média de temperatura mínima foi Arraial do Cabo com $22,7^{\circ}\text{C}$.

Para o estado do Paraná, o município de Foz do Iguaçu obteve o maior número de casos notificados de dengue, aproximadamente 106 mil casos, no período de 2010 a 2017. Em seguida aparece o município de Maringá, com aproximadamente 94 mil casos, no período de 2010 a 2017 e Paranaguá, com aproximadamente 59 mil casos, no período de 2011 a 2017. O município de São João do Caiuá apresentou a maior média de temperatura mínima no estado do Paraná, sendo esta 19°C .

Figura 7: Distribuição de frequência do logaritmo da contagem de casos notificados de dengue por semana epidemiológica.



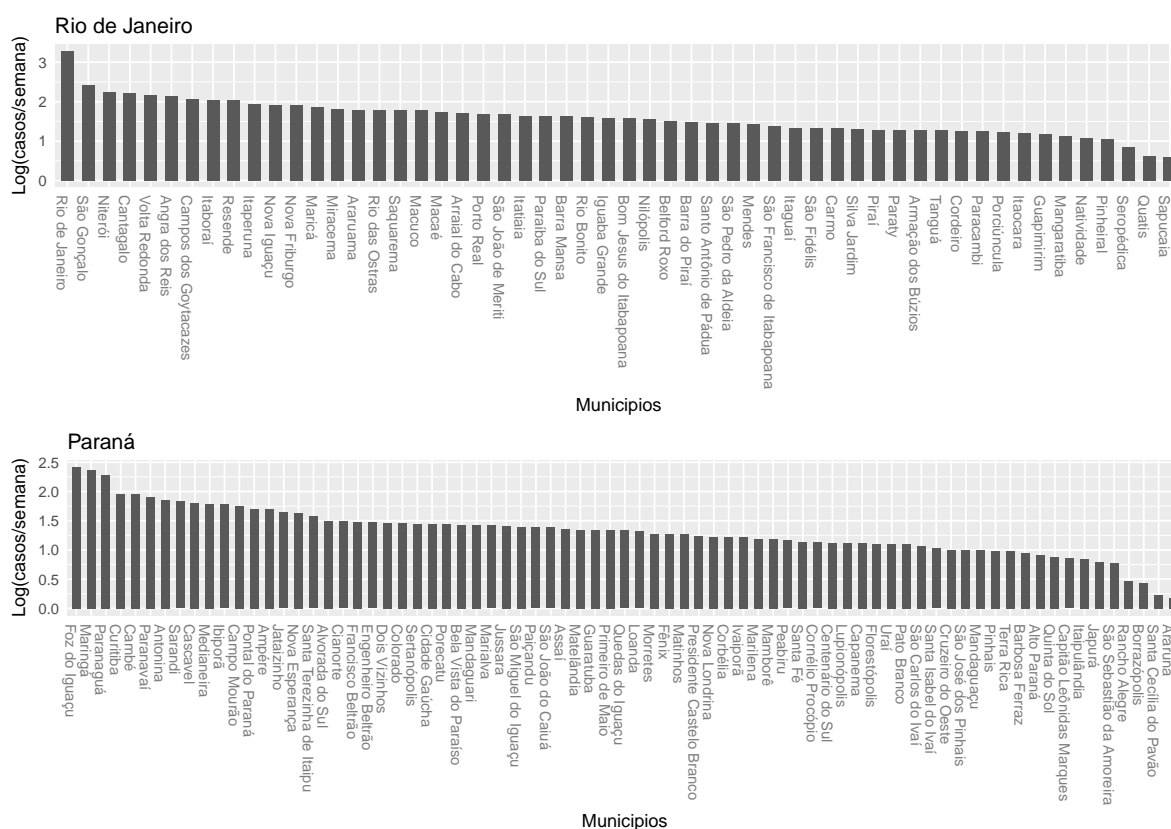
Fonte: A autora, 2018.

Pela Figura 7, tem-se a distribuição de frequência dos municípios em cada resultado da contagem de casos de dengue por semana epidemiológica. A curva demonstrada em cada

figura representa a curva dada pela distribuição Log-normal e pode-se verificar que em ambos os estados, Rio de Janeiro e Paraná, a distribuição de casos por semana é assimétrica à direita ou assimétrica positiva, indicando que há uma maior concentração dos dados em valores menores dessa razão calculada, enquanto a ocorrência de valores mais altos acontece com menor frequência.

Com o intuito de observar essa contagem de casos por semana epidemiológica não mais de modo agregado, como na Figura 7, mas de forma individual evidenciando cada município e a heterogeneidade entre eles, foi feito um gráfico que expõe o logaritmo da contagem de casos por semana de cada município selecionado para compor o estudo, como mostra a Figura 8, pela qual é possível observar que no estado do Rio de Janeiro os três municípios que compreenderam os maiores valores foram Rio de Janeiro, São Gonçalo e Niterói, como dito no início desta seção. Os municípios com valores mais baixos foram Seropédica, Quatis e Sapucaia. No estado do Paraná essas mesmas posições foram ocupadas pelos municípios de Foz do Iguaçu, Maringá e Paranaguá, com os maiores valores, e pelos municípios de Borrazópolis, Santa Cecília do Pavão e Araruna, com os menores valores desse estado.

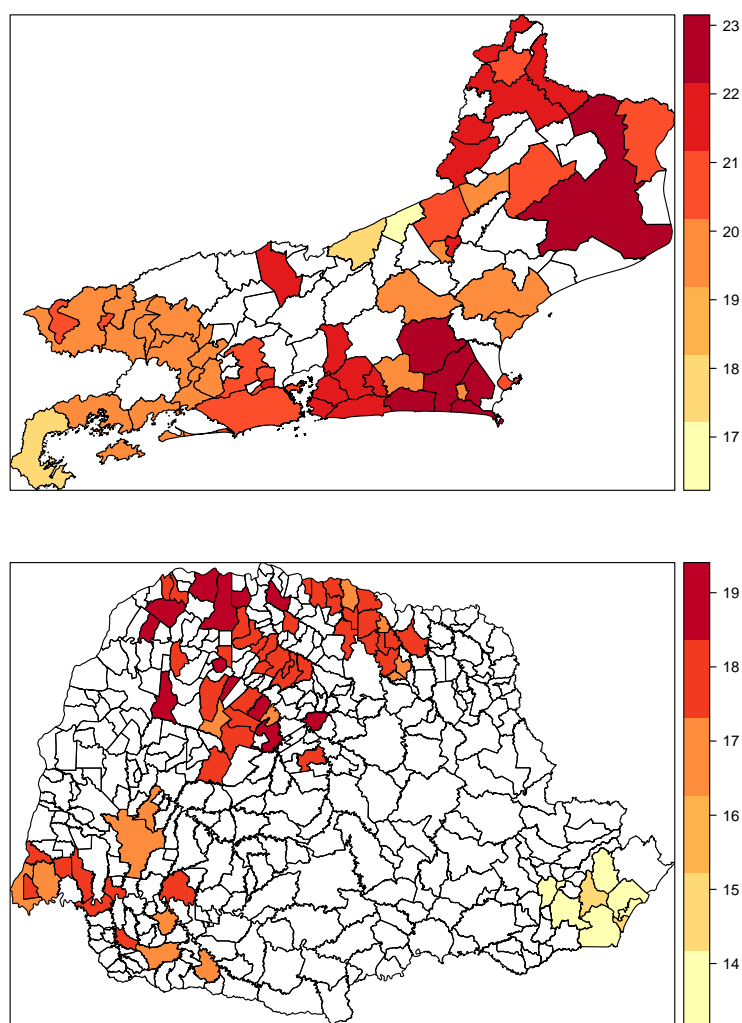
Figura 8: Contagem de casos (em escala logarítmica) notificados de dengue por semana epidemiológica referente a cada município estudado em ordem decrescente.



Fonte: A autora, 2018.

Por meio da Figura 9, na qual tem-se o mapeamento das médias das temperaturas mínimas para cada município estudado, é possível verificar que no estado do Rio de Janeiro as maiores temperaturas encontram-se nas regiões Norte/Noroeste Fluminense e Baixadas Litorâneas. Enquanto as regiões Sul e Centro Fluminense contemplam as menores temperaturas. No estado do Paraná, há uma distinção mais explícita entre os municípios. As maiores temperaturas encontram-se nas regiões Noroeste e Centro Ocidental Paranaense, e em contraste, as menores temperaturas destacam-se na região Metropolitana de Curitiba.

Figura 9: Mapa da média da temperatura mínima (em Celsius) para os municípios do Rio de Janeiro (superior) e do Paraná (inferior).



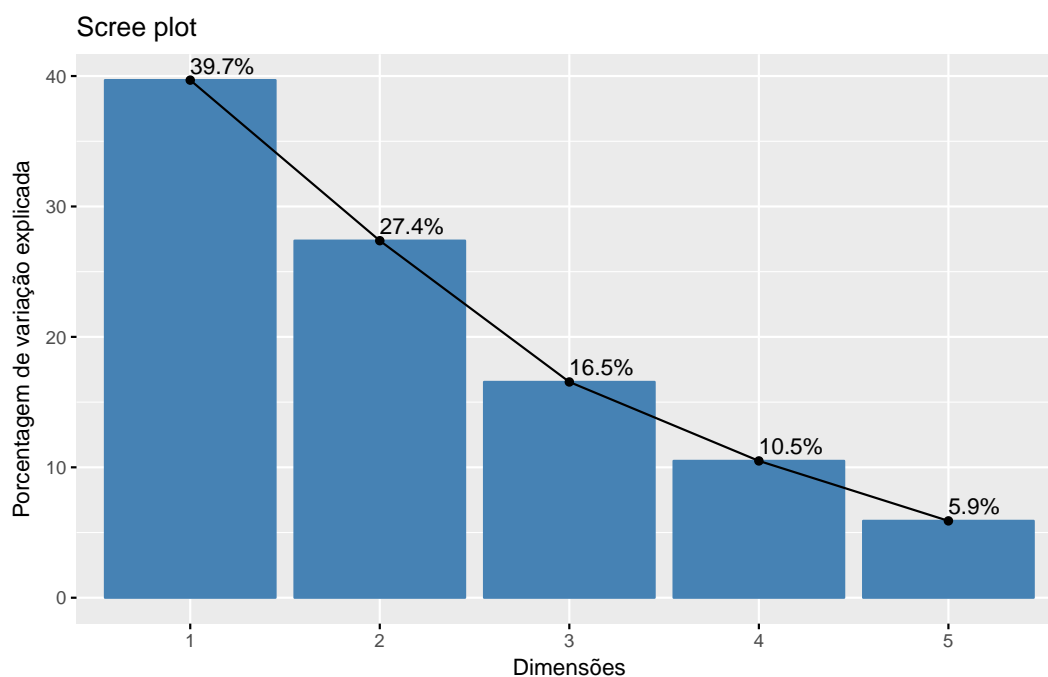
Fonte: A autora, 2018.

Legenda: Escala em gradiente, na qual a cor mais clara representa a menor temperatura e a mais escura a maior temperatura. Os municípios em branco são aqueles que não fizeram parte das análises.

6.2 ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE NÚMERO REPRODUTIVO E O PERFIL CLIMÁTICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS MUNICÍPIOS

Nesse estudo, a ACP foi introduzida com o objetivo de identificar similaridades entre os municípios estudados em termos de clima e incidência de dengue.

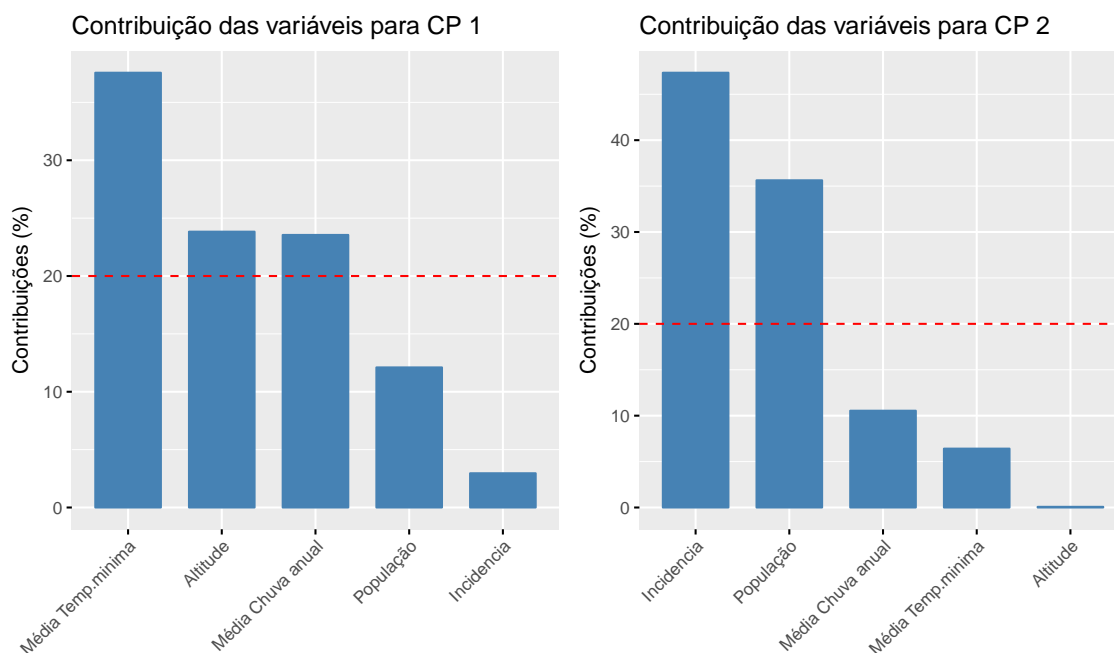
Figura 10: Porcentagem de variação explicada dos dados em cada uma das componentes principais.



Fonte: A autora, 2018.

Conforme mostra a Figura 10, as duas primeiras componentes principais são responsáveis por mais de 65% da variação total dos dados, e portanto, foram definidas para estudar o determinado conjunto de dados.

Figura 11: Contribuição, em porcentagem, de cada variável do conjunto de dados para as CP's 1 e 2.



Fonte: A autora, 2018.

Com base nos resultados obtidos pela ACP, na Figura 11 tem-se a contribuição de cada variável do conjunto de dados dentro das duas CP's selecionadas para o estudo. Na CP 1 as variáveis que mais se destacaram foram a média da temperatura mínima, seguida da altitude e da chuva. Logo, nessa primeira componente as variáveis climáticas e geográficas predominaram. Na CP 2, ao contrário do que ocorreu na CP 1, prevaleceram as variáveis populacionais como incidência de dengue e o tamanho populacional (em escala logarítmica). Em ambos os gráficos, a linha tracejada em vermelho indica qual seria o valor da contribuição de cada variável caso as contribuições fossem uniformes.

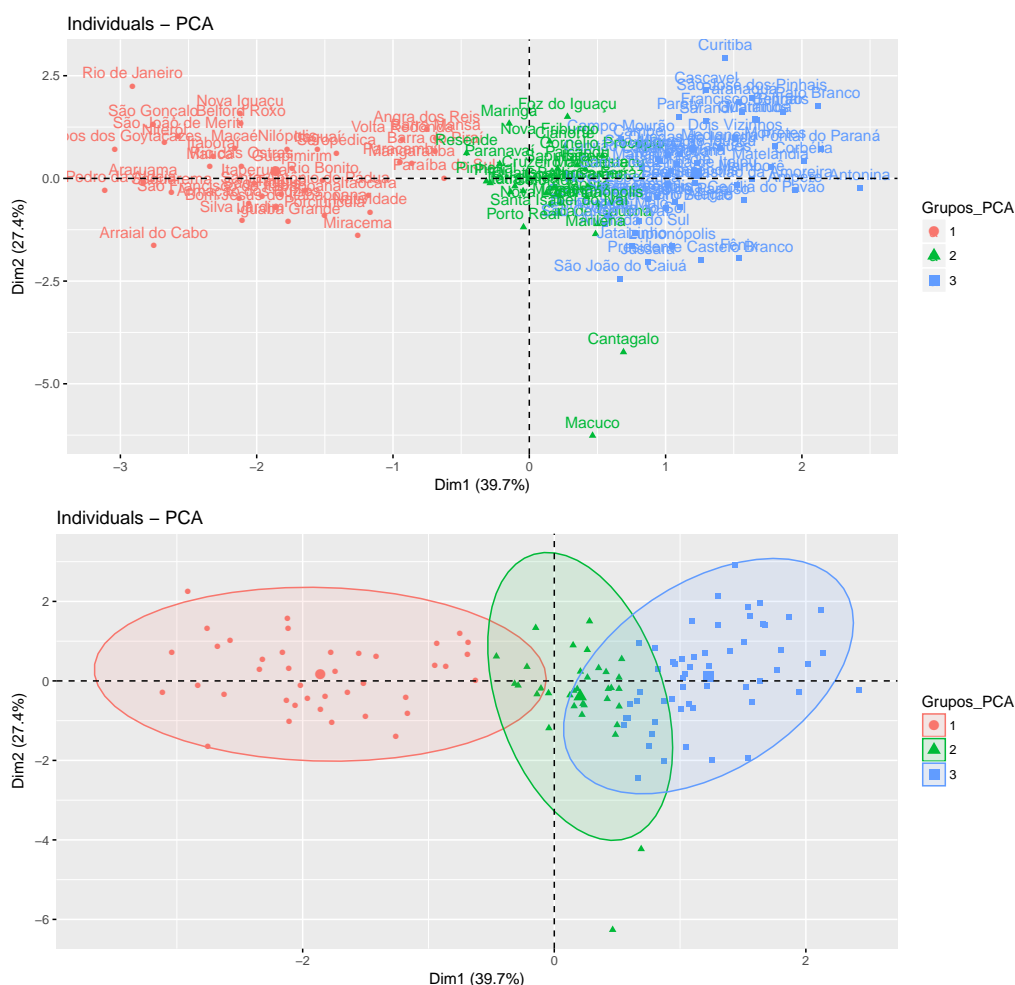
Uma outra forma de verificar quais variáveis mais se destacaram em cada CP é exposta na Tabela 1 abaixo, por meio da qual observa-se os autovetores, valores que correspondem ao peso de cada uma das variáveis originais em cada CP. Esses autovetores variam de -1 a 1, assim como um coeficiente de correlação, e quanto mais perto desses extremos mais importante é a variável para aquela respectiva componente.

Tabela 1: Tabela com autovetores de cada variável sobre cada CP

Variáveis	Autovetor	
	CP 1	CP 2
X_1 = média da temperatura mínima	-0,8633	-0,2962
X_2 = média de chuva anual	0,6835	0,3798
X_3 = altitude	0,6876	0,0318
X_4 = incidência de dengue	0,2422	-0,8050
X_5 = população (log)	-0,4900	0,6983

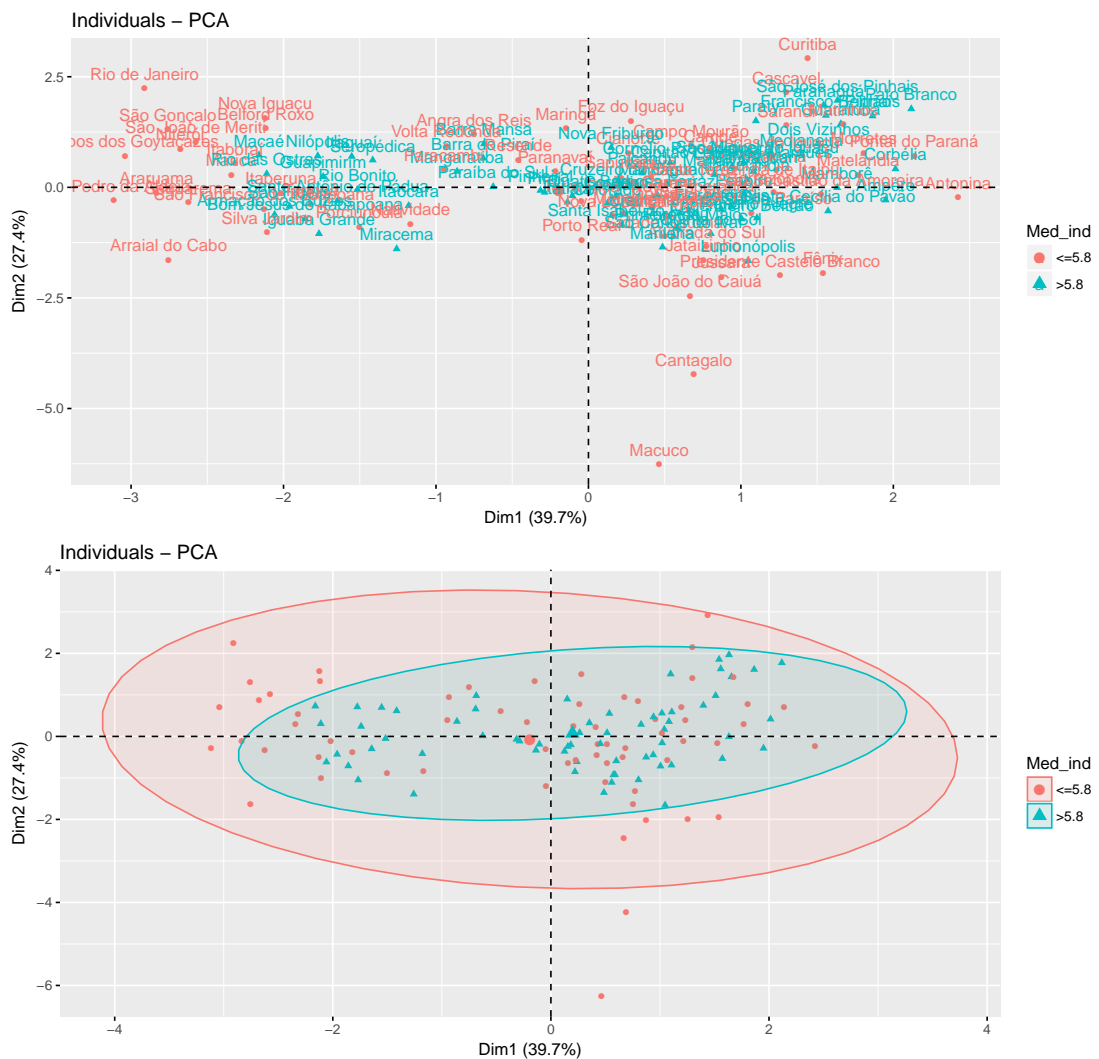
De acordo com a Tabela 1, as variáveis X_1 , X_2 e X_3 foram as mais importantes para CP 1, respectivamente, havendo um contraste entre elas devido ao sinal que cada uma carrega no autovetor. Nota-se que X_1 apresentou um coeficiente negativo, fazendo referência, portanto, aos menores valores de temperatura mínima. Na CP 2, as variáveis mais importantes foram X_4 , que devido ao sinal negativo tem como referência as menores incidências de dengue, e X_5 . Assim como ocorreu em CP 1, também há um contraste entre as variáveis devido aos sinais.

Figura 12: Municípios do RJ e PR distribuídos de acordo com ACP e separados em grupos.



Combinando as informações dadas pela Tabela 1 com a visualização da Figura 12 tem-se que, da perspectiva da CP 1, os municípios que se encontram a direita do gráfico são aqueles com menores temperaturas, maior quantidade de chuva e maiores altitudes, tendo destaque os municípios do Paraná; os municípios a esquerda do gráfico são aqueles com maiores temperaturas, menor quantidade de chuva e menores altitudes, evidenciando os municípios do Rio de Janeiro. Da perspectiva da CP 2, municípios localizados na parte superior do gráfico são aqueles com menor incidência de dengue e maior tamanho populacional; aqueles que se encontram na parte inferior do gráfico destacam-se por possuir alta incidência de dengue e menor tamanho populacional. Desta forma, os municípios foram divididos em três grupos distintos, sendo eles: grupo 1 (laranja): composto apenas por municípios do estado do Rio de Janeiro; grupo 2 (verde): composto por municípios do Rio de Janeiro e do Paraná que possuem características em comum dadas essas variáveis; grupo 3 (azul): composto por municípios do Paraná, com exceção de Paraty que faz parte desse grupo devido às semelhanças.

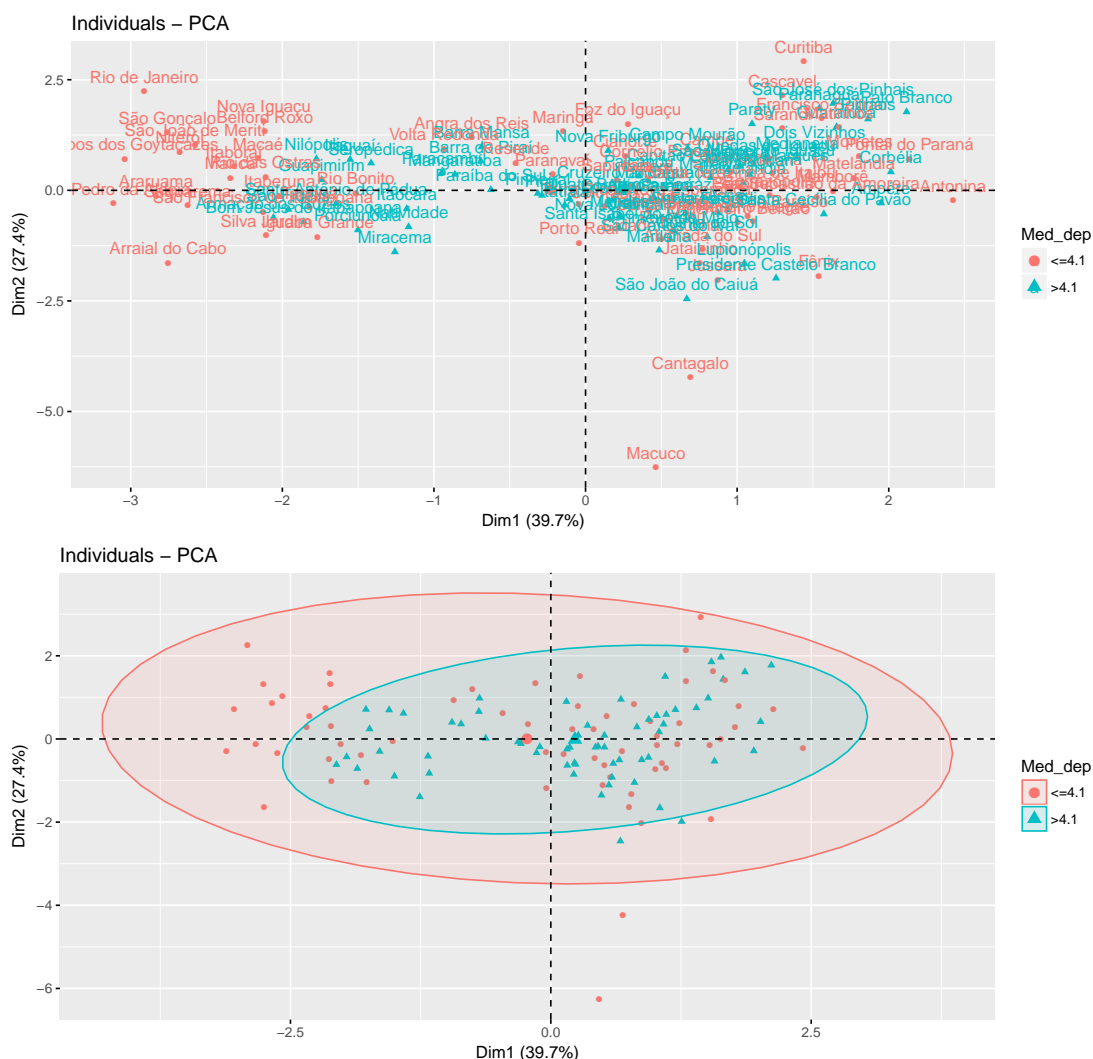
Figura 13: Municípios do RJ e PR distribuídos de acordo com ACP e separados de acordo com os valores de alerta no método independente da temperatura.



Fonte: A autora, 2018.

A mediana de alertas gerados, ou seja, momento em que a curva ultrapassa de forma ascendente o limiar estabelecido, no método independente da temperatura foi calculada de modo que houvesse um marco para destacar os municípios em grupos de acordo com esse indicador. Encontrou-se uma mediana de 5,8 alertas por ano nesse método e então os municípios foram classificados de duas maneiras: número de alertas menor ou igual à mediana e número de alertas maior do que a mediana encontrada. Embora na Figura 12 tenham sido encontradas distinções entre os municípios no que se refere às variáveis climáticas, geográficas e populacionais utilizadas para a ACP, quando classificados de acordo com os alertas gerados no método independente não foram observadas diferenças entre os municípios do estado do Rio de Janeiro e Paraná.

Figura 14: Municípios do RJ e PR distribuídos de acordo com ACP e separados de acordo com os valores de alerta no método dependente da temperatura.



Fonte: A autora, 2018.

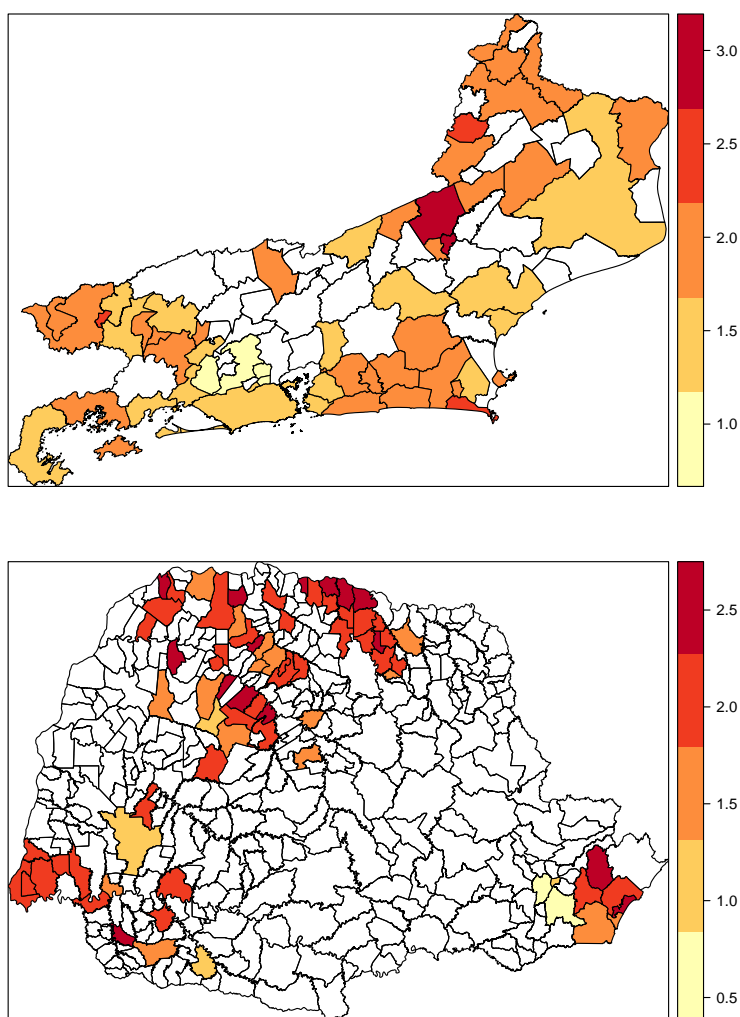
Do mesmo modo que feito para o método independente da temperatura, calculou-se a mediana da quantidade de alertas gerados no método dependente da temperatura e obteve-se uma mediana de 4,1 alertas por ano. Assim como na Figura 13, a Figura 14 mostra que, independentemente da classificação pela mediana, e assim como no método anterior, os municípios não demonstram diferença entre si de acordo com o indicador de alertas no método dependente.

6.3 INCIDÊNCIA DE DENGUE E NÚMERO REPRODUTIVO

Com o objetivo de analisar o primeiro objetivo específico proposto na seção 4.2, uma parte dessa seção se destina a observar as séries do número reprodutivo para alguns municípios selecionados.

A maior incidência de dengue identificada no estado do Rio de Janeiro, aproximadamente 1.100 casos por 100 mil habitantes, foi evidenciada pelo município de Macuco, localizado no Centro Fluminense, portador da menor população dentre os municípios estudados do Rio de Janeiro. No estado do Paraná, o município de São João do Caiuá, localizado na região Noroeste Paranaense, apresentou a maior incidência de dengue no meio dos outros 74 municípios observados, aproximadamente 400 casos por 100 mil habitantes. Pela Figura 15 abaixo observa-se que, pela escala, as incidências não variaram muito de um estado para outro. Embora o estado do Paraná possua mais municípios com incidências mais altas.

Figura 15: Mapa da incidência média de dengue nos municípios do Rio de Janeiro (superior) e do Paraná (inferior), em escala logarítmica.

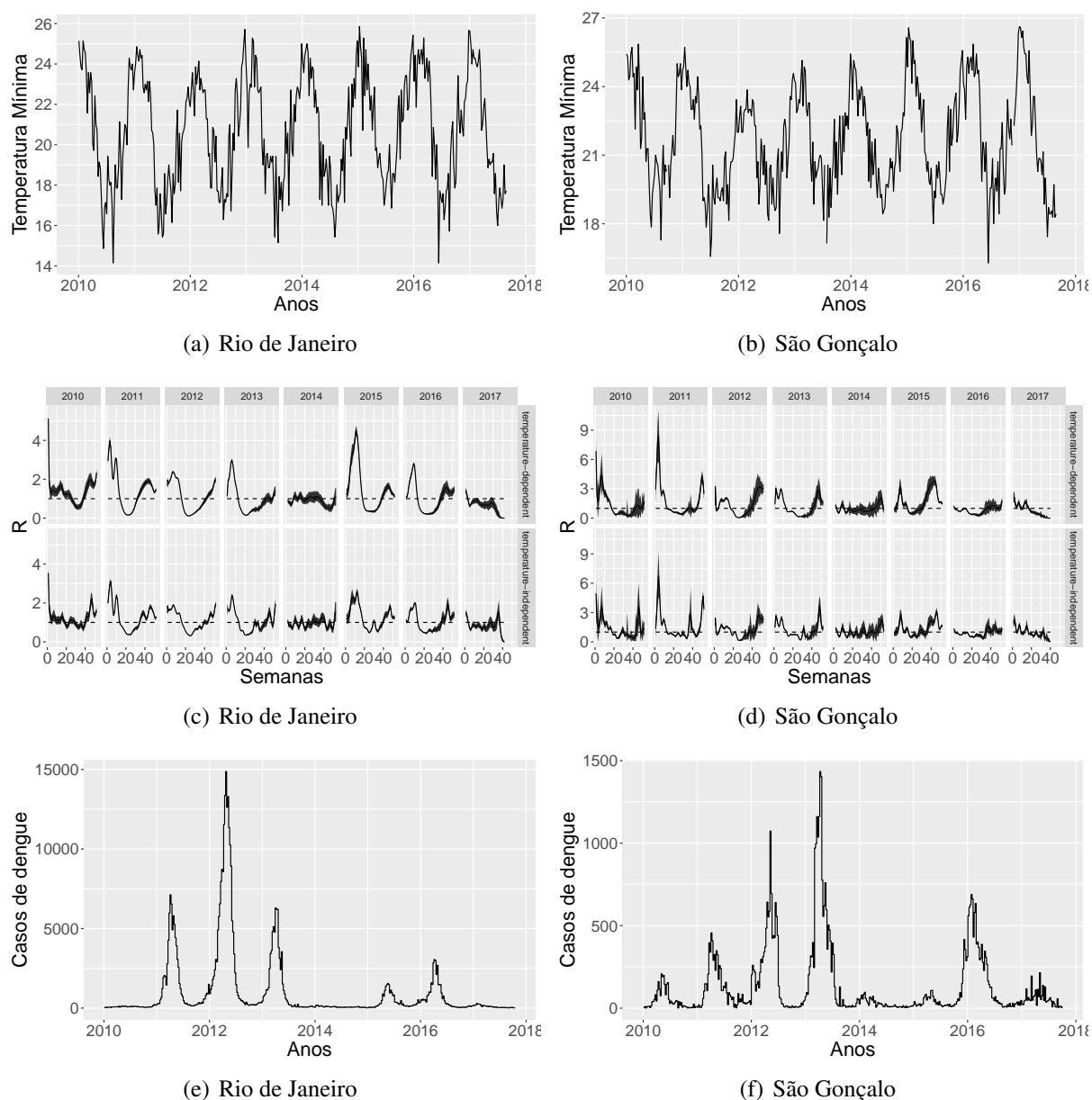


Fonte: A autora, 2018.

Legenda: Escala em gradiente, na qual a cor mais clara representa a menor incidência e a mais escura a maior incidência. Os municípios em branco são aqueles que não fizeram parte das análises.

Os resultados produzidos pelos métodos principais descritos na seção 5.3 permitiram que gráficos a respeito do indicador R_t - que estima o número de casos secundários de dengue gerados a partir de um caso inicial - fossem elaborados de modo a analisar o comportamento do mesmo ao longo dos anos estudados para diferentes municípios, sendo selecionados dois de cada grupo definido pela ACP, como mostram as figuras abaixo.

Figura 16: Análise temporal do indicador para Rio de Janeiro e São Gonçalo.

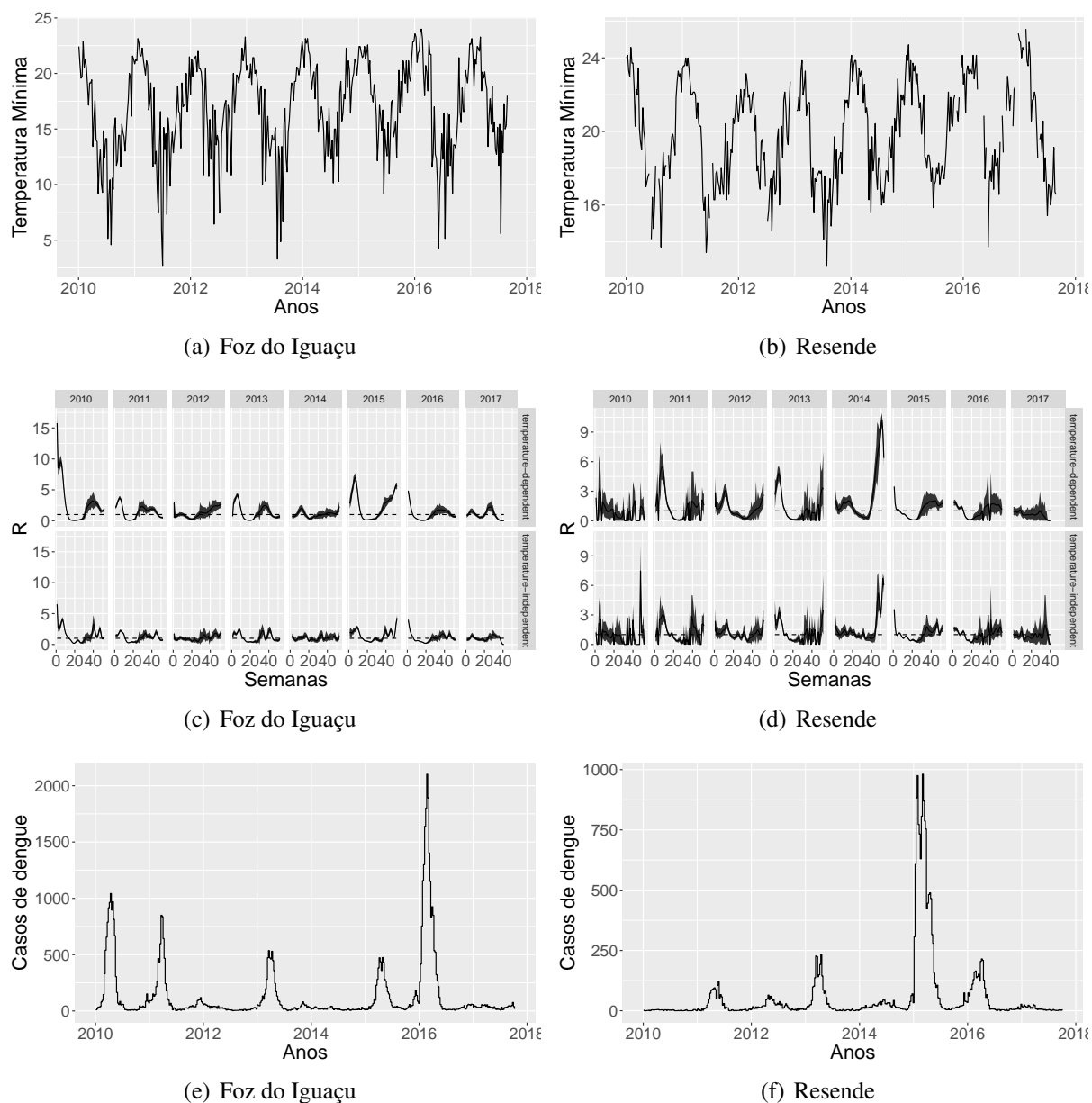


Fonte: A autora, 2018.

Legenda: Séries temporais da temperatura mínima para Rio de Janeiro (a) e São Gonçalo (b). Estimação do número reprodutivo para o Rio de Janeiro (c) e São Gonçalo (d), na qual os gráficos superior e inferior representam a estimativa de R_t dependente da temperatura e independente da temperatura, respectivamente, no período de 2010 a 2017. Número de casos notificados de dengue por semana na cidade do Rio de Janeiro (e) e São Gonçalo (f).

A Figura 16 acima traz, graficamente, a informação a respeito da estimação do indicador para duas cidades do estado do Rio de Janeiro. Foram contabilizadas, para ambos os municípios, a quantidade de mudanças significativas no valor de R_t , ou seja, foram somados todos os movimentos de declínio e ascensão que cruzasse o limiar que caracteriza uma possível epidemia da doença. Para o município do Rio de Janeiro essa soma resultou em 39 vezes na estimação pelo método independente e 23 vezes pelo método dependente, sendo a mediana de R_t em cada método igual a 1,01 e 0,99, respectivamente. O mesmo foi executado para a cidade de São Gonçalo e foram encontrados os seguintes valores: 55 vezes no método independente e 23 vezes no método dependente, e com medianas para R_t iguais a 0,97 e 0,92, respectivamente. Por meio desses resultados é possível observar que o método que utiliza a temperatura como parte de seu cálculo é mais estável quando comparado ao outro método de estimação. Essa instabilidade do método independente também pode ser constatada ao se observar as subfiguras (c) e (d) da Figura 16. A título de exemplo tem-se o ano de 2014 no período entre as semanas 20 e 40 no Rio de Janeiro, no qual o método independente apresenta mais oscilações na série temporal do que o método dependente. O mesmo pode ser visto no ano de 2016 entre as semanas 20 e 52 para o município de São Gonçalo. Por meio das incidências anuais encontradas para esses municípios observou-se que dentro do período estudado – 2010 a 2017 – ocorreram cinco epidemias de dengue em ambos os municípios, sendo essas nos anos de 2011, 2012, 2013, 2015 e 2016. Pelas subfiguras (e) e (f), verifica-se que esses anos epidêmicos correspondem aos maiores picos observados, com exceção do ano de 2015, que, embora tenha sido ano epidêmico, quando comparado aos outros parece não ter ocorrido em larga escala.

Figura 17: Análise temporal do indicador para Foz do Iguaçu e Resende.



Fonte: A autora, 2018.

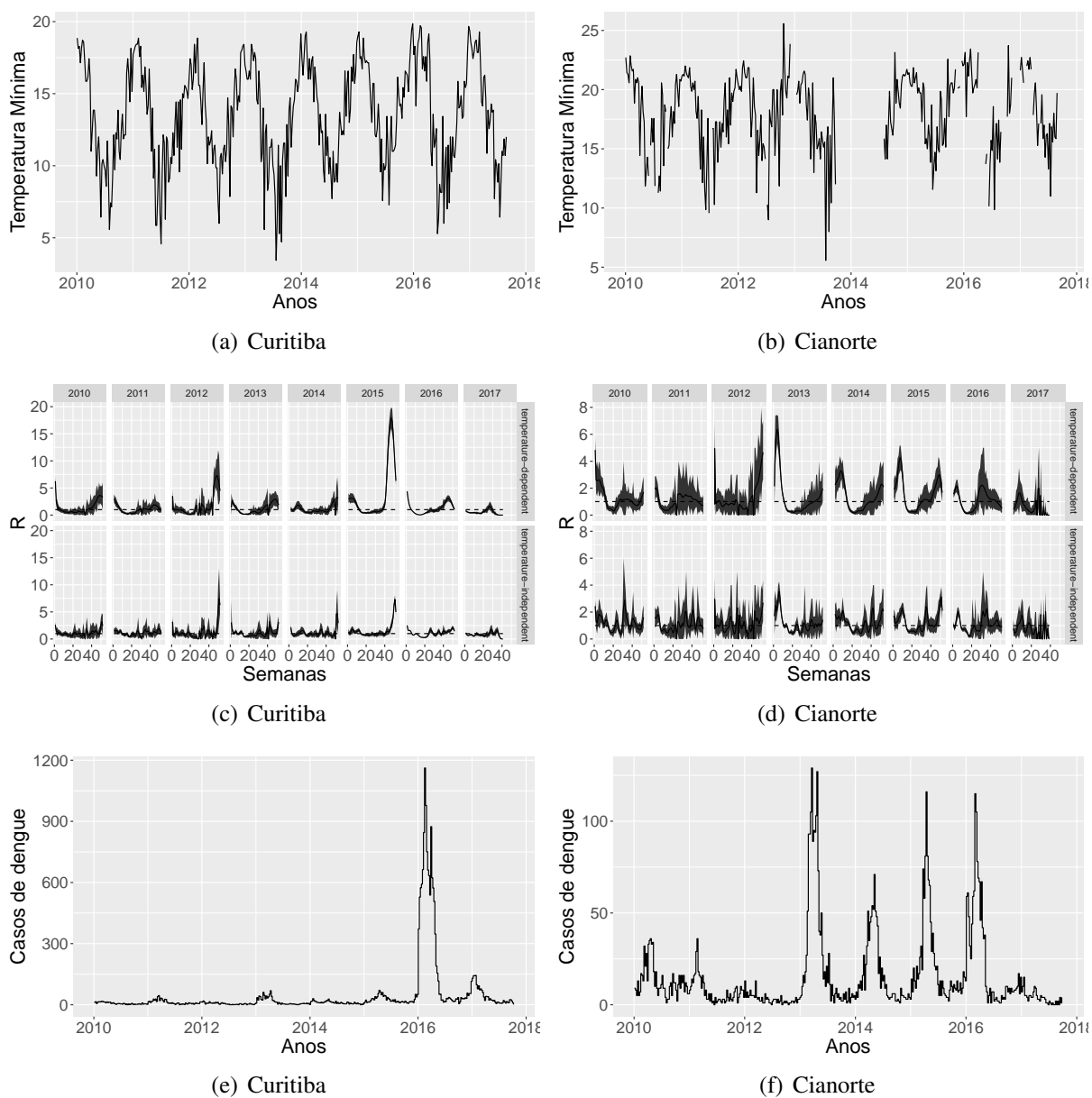
Legenda: Séries temporais da temperatura mínima para Foz do Iguaçu (a) e Resende (b). Estimação do número reprodutivo para Foz do Iguaçu (c) e Resende (d), na qual os gráficos superior e inferior representam a estimacão de R_t dependente da temperatura e independente da temperatura, respectivamente, no período de 2010 a 2017. Número de casos notificados de dengue por semana na cidade do Foz do Iguaçu (e) e Resende (f).

No estado do Paraná, o município de Foz do Iguaçu, representado na Figura 17 contabilizou 43 oscilações referentes ao método que não leva em consideração a sazonalidade da temperatura e 23 oscilações no método dependente da temperatura, e R_t com as seguintes medianas 1,03 e 1,11, na devida ordem. Resende, município do estado do Rio de Janeiro, com características semelhantes aos municípios que compõem o estado analisado da região Sul, apresentou 83

oscilações relativas ao método independente e 47 flutuações no método dependente, sendo as medianas para R_t iguais a 0,99 em ambos os métodos. Mediante às subfiguras (c) e (d) observa-se que o município de Resende apresentou intervalos de confiança, consideravelmente, mais amplos quando comparado à cidade de Foz do Iguaçu, o que pode ser explicado pela menor quantidade de casos de dengue nessa região específica. Embora pela subfigura (e) não ocorram picos epidêmicos em alguns anos, o município de Foz do Iguaçu foi marcado por epidemias de dengue em todos os anos do período estudado, até mesmo no ano de 2017, ano sobre o qual as informações a respeito do número de casos é limitada nessa pesquisa, compreendendo apenas até a semana 43. Em Resende os anos epidêmicos foram 2011, 2012, 2013 e 2015, alguns dos anos com as maiores quantidades de casos como visto na subfigura (f)

Analisando a Figura 18, que considera a estimação de R_t para os municípios de Curitiba e Cianorte, ambos pertencentes ao estado do Paraná, nota-se que em alguns casos o método independente apresenta menores valores de R_t em comparação ao método dependente, ou seja, ele subestima a quantidade de casos secundários gerados. Esses episódios podem ser observados nos dois municípios apresentados, como por exemplo, no ano de 2015 em Curitiba e no ano de 2013 em Cianorte. Como realizado para os municípios anteriores, tem-se que para Curitiba o método independente gerou 75 oscilações, enquanto o método dependente gerou apenas 37, e R_t tendo medianas iguais a 0,97 e 0,86, respectivamente. E para o município de Cianorte, obteve-se um total de 77 oscilações no método independente da temperatura e somente 31 oscilações no método dependente, com medianas para esse estimador iguais a 0,99 e 0,95, na devida ordem. Esses resultados corroboram assim com o que foi dito anteriormente a respeito de uma maior estabilidade encontrada no método que leva em consideração a influência da temperatura para a estimação deste indicador. O município de Curitiba apresentou apenas um ano epidêmico, ano de 2016, durante todo o período de oito anos, que pode ser visivelmente notado na subfigura (e). Em contrapartida, no município de Cianorte foram identificadas epidemias em praticamente todos os anos, com exceção de 2017, um dos anos com menores números de casos de acordo com a subfigura (f).

Figura 18: Análise temporal do indicador para Curitiba e Cianorte.



Fonte: A autora, 2018.

Legenda: Séries temporais da temperatura mínima para Curitiba (a) e Cianorte (b). Estimação do número reprodutivo para Curitiba (c) e Cianorte (d), na qual os gráficos superior e inferior representam a estimacão de R_t dependente da temperatura e independente da temperatura, respectivamente, no período de 2010 a 2017. Número de casos notificados de dengue por semana na cidade do Curitiba (e) e Cianorte (f).

6.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO INDICADOR

6.4.1 Modelo Aditivo Generalizado (MAG)

Dado que foram avaliados dois métodos para estimação de R_t , um novo indicador foi elaborado com o propósito de contabilizar o número de alertas gerados para cada município presente no estudo em cada um desses métodos, ou seja, contabilizar a quantidade de vezes em que a curva da estimação desloca-se da parte inferior à linha que marca o limiar para a parte superior, de forma ascendente. Esse movimento traz consigo indícios de uma possível origem de epidemia da doença e, por isso, é considerado um movimento de alerta. Uma vez criado esse indicador pretende-se, nessa seção, avaliar a sua qualidade diante da comparação entre os métodos.

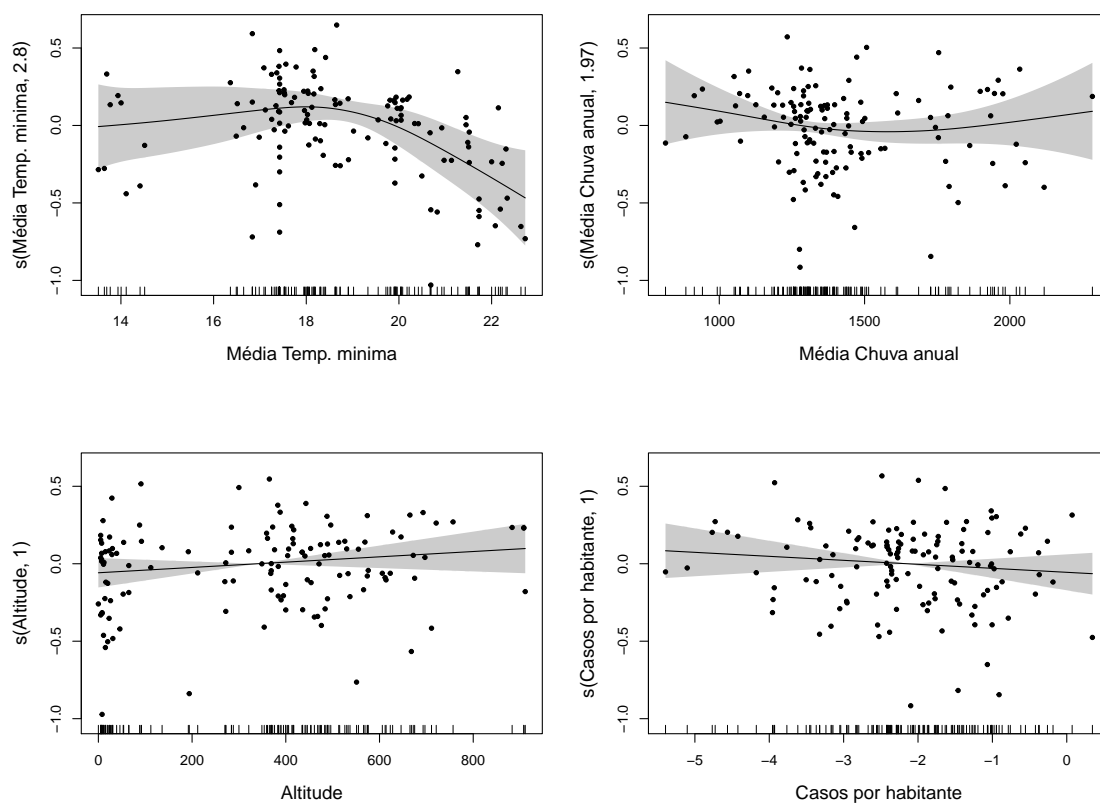
Como descrito na Metodologia, para cada distribuição foram feitos dois modelos diferentes, devido às duas variáveis de alerta existentes. Primeiramente todas as variáveis contínuas selecionadas entraram no modelo como não-lineares, ou seja, em todas elas havia uma função de suavização. E, de modo a comparar os modelos foram estabelecidos alguns critérios, como: coeficiente de determinação (R^2), anova e critério de informação de Akaike (AIC). Na tabela abaixo pode-se observar os valores obtidos para esses critérios nos quatro primeiros modelos.

Tabela 2: Tabela para comparação dos modelos em que todas as covariáveis contínuas receberam a função de suavização

	R^2	AIC	anova
$y = alerta_{ind}$ (Poisson)	0,8267	787,58	166,52
$y = alerta_{ind}$ (Bin.Negativa)	0,8135	784,51	116,37
$y = alerta_{dep}$ (Poisson)	0,6037	817,16	232,40
$y = alerta_{dep}$ (Bin.Negativa)	0,5582	781,53	119,16

Conforme mostra a tabela 2 nessa primeira etapa, os modelos com distribuição Poisson apresentaram um melhor ajuste no que se refere ao coeficiente de determinação (R^2), enquanto os modelos com distribuição Binomial Negativa apresentaram um melhor ajuste quanto ao AIC. Uma vez que a diferença entre os ajustes dos modelos com distribuição de Poisson e Binomial Negativa foi maior quando observado o AIC, decidiu-se por escolher aqueles com distribuição Binomial Negativa para trabalhar. Tendo como melhores modelos aqueles com distribuição Binomial Negativa, foram observados alguns gráficos de efeito resultantes desses modelos.

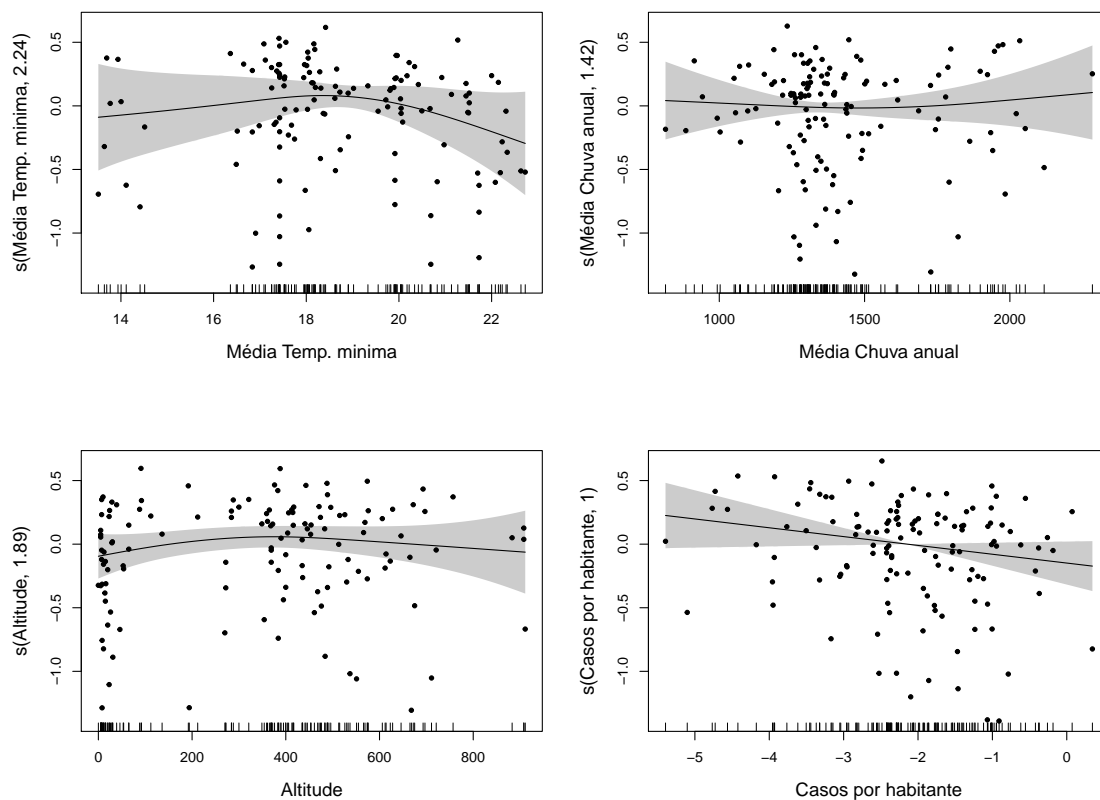
Figura 19: Gráficos de efeito estimado para cada variável do modelo com distribuição Binomial Negativa e $y = alerta_{ind}$ para as variáveis temperatura mínima, chuva, altitude e casos por habitante, respectivamente.



Fonte: A autora, 2018.

Legenda: O eixo X representa os dados da determinada covariável, o eixo Y representa os dados da variável resposta, a linha em preto é a reta estimada e a área em cinza representa o intervalo de confiança.

Figura 20: Gráficos de efeito estimado para cada variável do modelo com distribuição Binomial Negativa e $y = alerta_{dep}$ para as variáveis temperatura mínima, chuva, altitude e casos por habitante, respectivamente.



Fonte: A autora, 2018.

Legenda: O eixo X representa os dados da determinada covariável, o eixo Y representa os dados da variável resposta, a linha em preto é a reta estimada e a área em cinza representa o intervalo de confiança.

Por meio dos gráficos apresentados nas Figuras 19 e 20, em especial os gráficos das variáveis chuva, altitude e casos por habitante, observou-se que algumas delas têm um comportamento linear com a variável resposta, embora estejam sendo suavizadas e, em alguns casos, a acusação de não linearidade é resultado de uma pequena quantidade de dados que, para esse estudo, pode não possuir relevância a ponto de necessitar da função de suavização. Consequente a esta inspeção meramente visual, decidiu-se avaliar mais quatro modelos aditivos generalizados, sendo que desta vez apenas a variável temperatura mínima receberia a função suavizadora. Os resultados para comparação encontram-se na tabela 3 abaixo:

Tabela 3: Tabela para comparação dos modelos em que apenas a variável temperatura mínima recebe a função de suavização

	R^2	AIC	anova
$y = alerta_{ind}$ (Poisson)	0,8093	794,83	181,11
$y = alerta_{ind}$ (Bin.Negativa)	0,8042	784,72	116,58
$y = alerta_{dep}$ (Poisson)	0,5658	833,03	267,04
$y = alerta_{dep}$ (Bin.Negativa)	0,5426	780,92	120

Por meio da tabela 3, quando comparados os modelos de distribuição Poisson com aqueles de distribuição Binomial Negativa, os últimos tiveram novamente um melhor ajuste. E, comparando os modelos com distribuição Binomial Negativa da tabela 3 com os da tabela 2 por meio dos resíduos deviance dados pela anova, observou-se que a diferença entre eles de acordo com o critério estabelecido era ínfima, logo, por questão de parcimônia, o modelo final escolhido foi aquele com distribuição Binomial Negativa em que somente a temperatura recebeu a função de suavização. Abaixo encontram-se os resultados desse modelo.

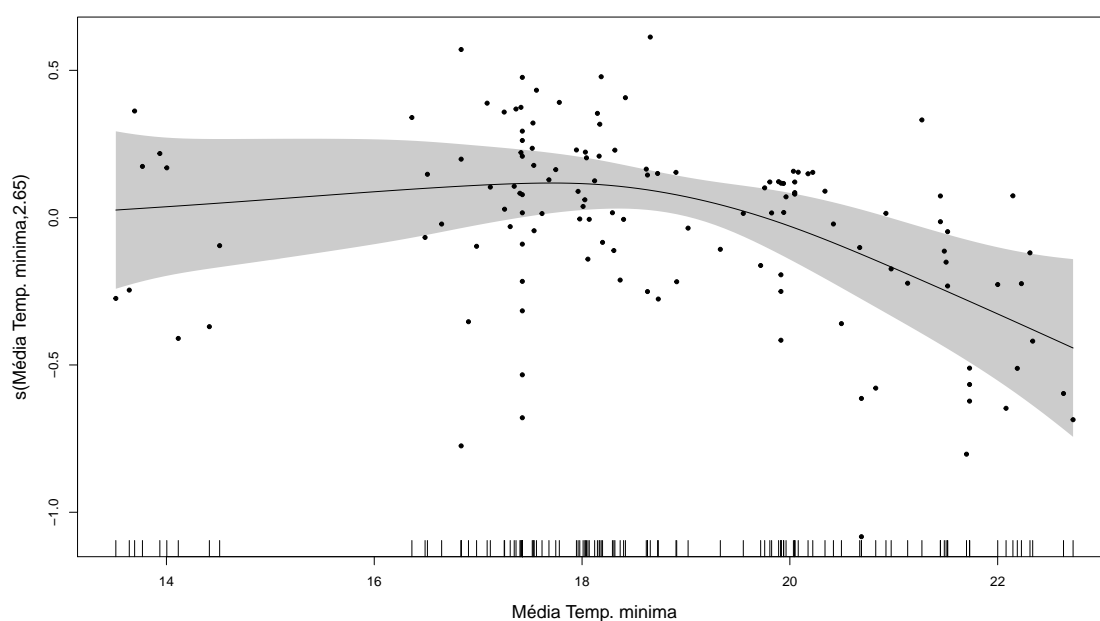
Tabela 4: Resultados do modelo final

$y = alerta_{ind}$		
Coeficientes com efeito fixo		
Variáveis	Estimativa	P-valor
Média Chuva anual	-0,00003	0,746
Altitude	0,0001	0,408
Casos por habitante	-0,0233	0,392
Estado Paraná	-0,1821	0,119
Termos suavizados		
	edf	P-valor
s(temperatura minima)	2,654	0,0105
$y = alerta_{dep}$		
Coeficientes com efeito fixo		
Variáveis	Estimativa	P-valor
Média Chuva anual	-0,00004	0,769
Altitude	0,00003	0,868
Casos por habitante	-0,0561	0,147
Estado Paraná	-0,0239	0,883
Termos suavizados		
	edf	P-valor
s(temperatura minima)	2,413	0,0989

Por meio das estimativas expostas na tabela 4 verifica-se que nenhuma variável com efeito fixo foi significativa nos modelos, indicando desta forma a não relação das mesmas com a quantidade de alertas gerados. A variável estado não foi significativa e esse episódio corrobora com o que foi encontrado na análise de ACP, em que os estados não se diferenciaram em

relação à quantidade de alertas gerados em cada método. Em relação ao termo suavizado, no caso, a temperatura mínima, observa-se que esta foi significativa no modelo em que a variável resposta é representada pela quantidade de alertas no método independente e com isso mostra a importância em se considerar essa variável nesse tipo de problema. De forma positiva o termo suavizado aparece não significativo no modelo em que tem-se como variável resposta os alertas do método dependente, mostrando que essa variável não é relevante para o modelo.

Figura 21: Gráfico de efeito para a variável temperatura no modelo final $y = alerta_{ind}$.



Fonte: A autora, 2018.

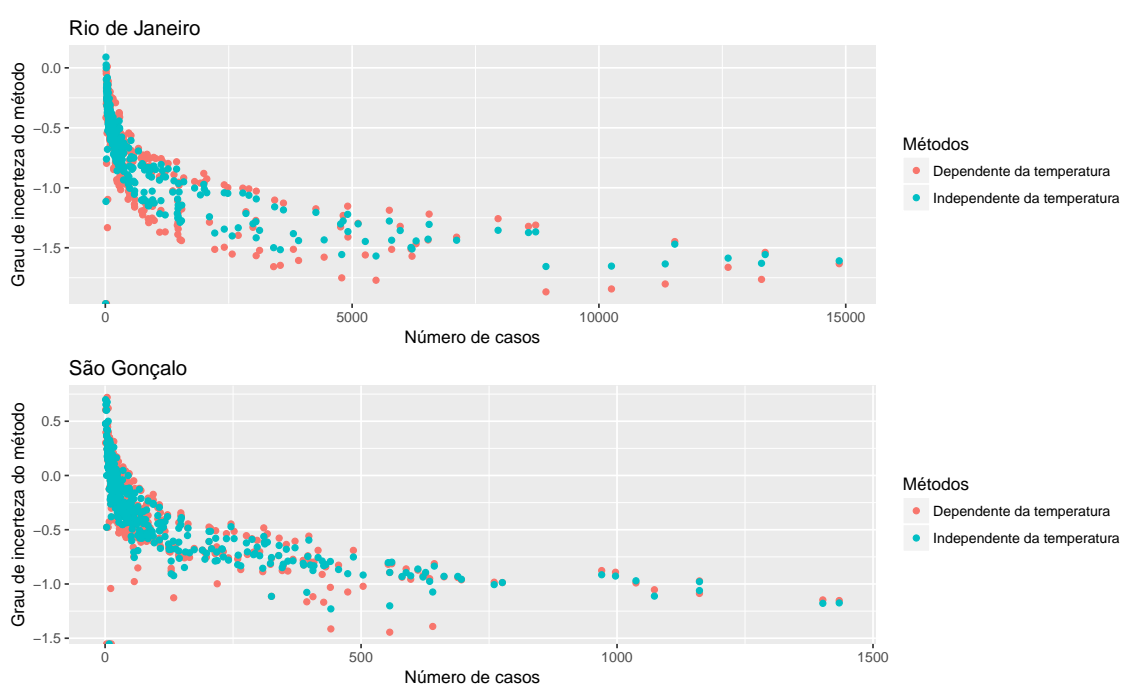
Para o modelo em que o termo suavizado foi significativo, observa-se pelo gráfico da Figura 21 que a temperatura aparenta ter um efeito positivo até certo ponto, decaindo a medida que essa atinge valores mais altos.

6.4.2 Grau de incerteza do indicador R_t

Com o intuito de cumprir o terceiro objetivo específico definido na seção 4.2, essa subseção se destina a analisar o grau de incerteza dos métodos estudados.

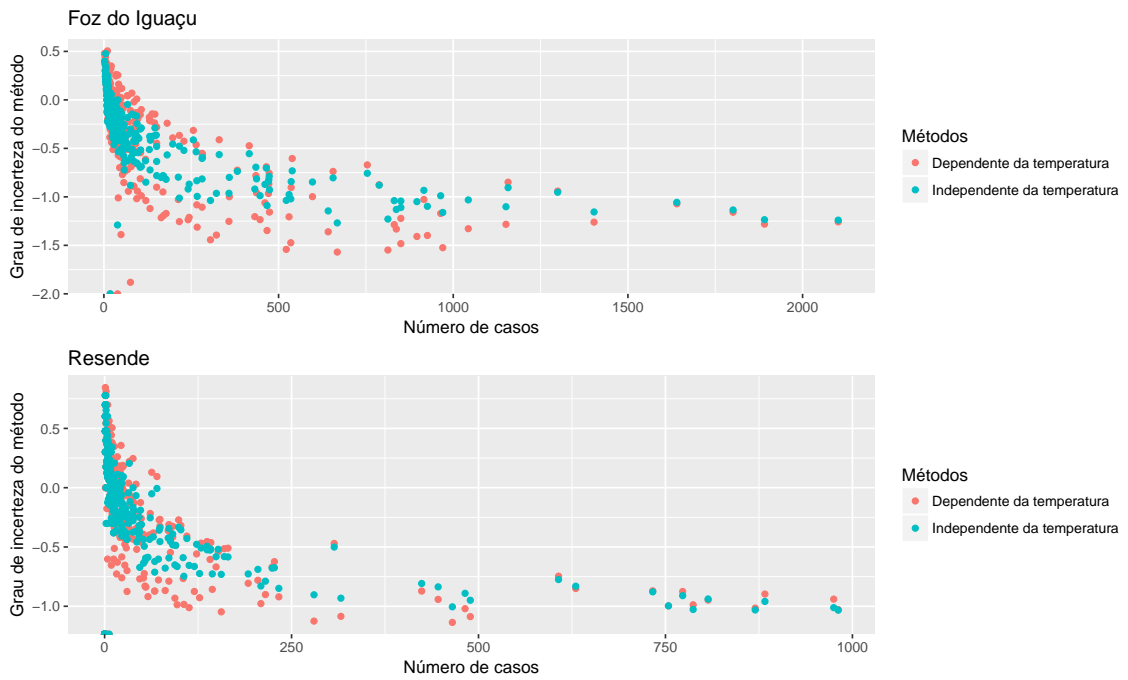
Assim como na seção 6.3, dois municípios de cada grupo definido na seção 6.2 sobre ACP foram escolhidos para analisar a precisão do indicador de R_t entre as duas metodologias principais utilizadas.

Figura 22: Gráficos do grau de incerteza (em escala logarítmica) do indicador nos métodos dependente (laranja) e independente (verde) para os municípios do grupo 1: Rio de Janeiro e São Gonçalo.



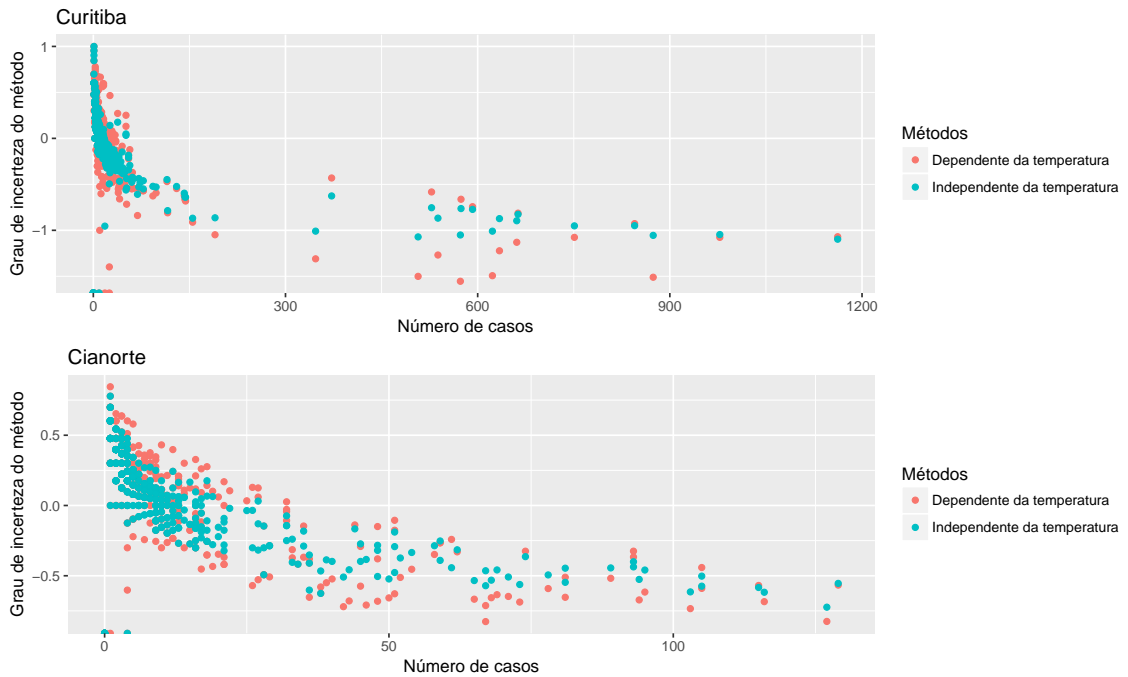
Fonte: A autora, 2018.

Figura 23: Gráficos do grau de incerteza (em escala logarítmica) do indicador nos métodos dependente (laranja) e independente (verde) para os municípios do grupo 2: Foz do Iguaçu e Resende.



Fonte: A autora, 2018.

Figura 24: Gráficos do grau de incerteza (em escala logarítmica) do indicador nos métodos dependente (laranja) e independente (verde) para os municípios do grupo 3: Curitiba e Cianorte.



Fonte: A autora, 2018.

Como mostram as Figuras 22, 23 e 24 acima, no eixo das abscissas tem-se o número de casos de dengue, enquanto o eixo das ordenadas representa a o grau de incerteza dos mé-

todos, em escala logarítmica. Em ambos os métodos e para todos os municípios selecionados ocorreram casos em que R_t apresentou valores muito baixos na série temporal (próximos a zero ou até mesmo zero casos secundários), o que causou, como consequência, valores muito baixos para os intervalos de confiança. Quando a diferença entre esses intervalos superior e inferior é calculada tem-se como resultado um número ainda menor, que tende a menos infinito quando aplicada a função logarítmica e é por esse motivo que nos gráficos apresentados acima existem pontos que estão alocados como se tivessem um baixo grau de incerteza, mas com nenhum caso da doença. Pode-se observar que os municípios têm, praticamente, o mesmo comportamento no que diz respeito à precisão dos métodos. O grau de incerteza é inversamente proporcional à quantidade de casos da doença, logo, quando existem poucos casos de dengue o grau de incerteza é alto e a medida que essa quantidade aumenta o grau de incerteza se torna baixo, ou seja, menor a diferença entre os intervalos de confiança para o indicador estimado.

De modo a identificar o método que gerava estimativas com menor grau de incerteza do indicador, o cálculo se baseou na diferença entre os intervalos de confiança superior e inferior de cada estimativa. Sendo assim, amplitudes maiores indicavam alto grau de incerteza e amplitudes menores indicavam baixo grau de incerteza. O que foi dito no parágrafo acima é referente a um comportamento geral dos municípios, sem distinguir pelos métodos estudados. Quando observa-se as figuras com o intuito de diagnosticar diferenças entre os métodos é possível ver que para o método independente a distribuição dos pontos no plano é mais agregada, os pontos se encontram mais próximos uns dos outros, indicando que a diferença entre os valores que indicam alto grau de incerteza e aqueles que indicam baixo grau de incerteza não é ampla. Além disso, parece existir uma espécie de “barreira” que impede o método de atingir valores que retratem baixo grau de incerteza. O método dependente é responsável tanto pela maior parte dos valores com baixo grau de incerteza quanto pela maior parte dos valores com alto grau de incerteza. Isso pode ser melhor observado nas figuras acima, principalmente para os municípios do Rio de Janeiro e Foz do Iguaçu, em que os pontos que representam esses extremos de incerteza, referentes a esse método, se encontram muito mais dispersos uns dos outros no plano, diferente do que ocorre com o método independente. Embora esse método represente a maior parte dos valores com baixo grau de incerteza, devido à diferença encontrada entre os altos e baixos valores de incerteza, não foi possível classificar qual dos métodos retorna estimativas com menor grau de incerteza.

6.4.3 Nível de concordância entre os métodos

De modo a comparar como foi distribuída a quantidade de valores acima e abaixo de 1 ($R_t > 1$ e $R_t < 1$) que foram estimados em cada método e cumprir o segundo objetivo específico definido na seção 4.2, uma tabela de contingência, de acordo com o estado, foi gerada e integrada pela soma de vezes em que o valor do estimador foi maior e menor do que 1 em ambos os métodos.

No Rio de Janeiro, como mostra a Tabela 5 abaixo, houve um total de 11.351 estimativas para o indicador, sendo 4.681 valores acima de 1 gerados pelo método independente e 4.483 gerados pelo método dependente. A partir dessa informação, tem-se que, aproximadamente, 200 valores de $R_t > 1$ foram gerados a mais pelo método que não leva em conta a temperatura. Essa quantidade representa, aproximadamente, 1,7% do total ocorrido no estado do Rio de Janeiro.

Tabela 5: Nível de concordância entre os métodos dado pelo número de estimações de $R_t > 1$ e $R_t < 1$ - Estado do Rio de Janeiro

	Método independente			
	$R_t > 1$	$R_t < 1$	Total	
Método dependente	$R_t > 1$	3.711	772	4.483
	$R_t < 1$	970	5.898	6.868
	Total	4.681	6.670	11.351

Para o estado do Paraná foi construída a Tabela 6 abaixo com todos os valores referentes às estimativas de R_t . Por meio da mesma é possível destacar que foram gerados 6.417 valores acima de 1 referentes ao método independente e 6.127 pelo método dependente, parte de um total de 16.287 estimativas produzidas por todos os municípios estudados. A diferença entre os métodos é de 290 valores em que $R_t > 1$, sendo esses produzidos pelo método independente da temperatura e que representam, aproximadamente, 1,8% do total obtido por esse estado. Além disso, comparando os resultados encontrados no Rio de Janeiro com aqueles encontrados no Paraná, observa-se que a porcentagem de valores de $R_t > 1$ a mais é semelhante entre um estado e outro, mostrando que, nesse caso, os resultados gerados pelos métodos não se modificam mesmo sendo aplicado em diferentes locais. Esses resultados reforçam o argumento de que o método que depende da temperatura é mais estável quando comparado ao método independente.

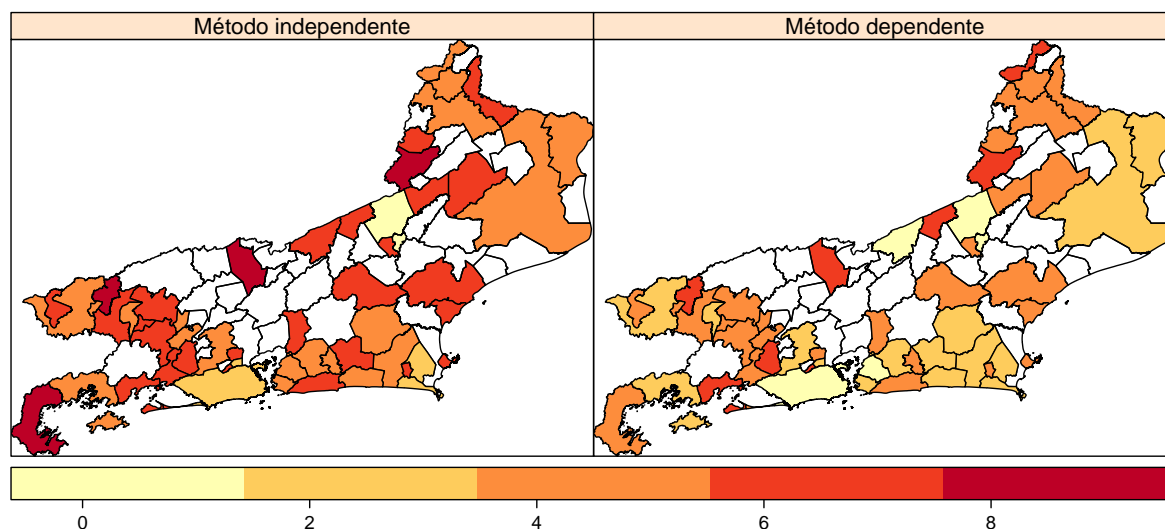
Tabela 6: Nível de concordância entre os métodos dado pelo número de estimações de $R_t > 1$ e $R_t < 1$ - Estado do Paraná

	Método independente			
	$R_t > 1$	$R_t < 1$	Total	
Método dependente	$R_t > 1$	4.727	1.400	6.127
	$R_t < 1$	1.690	8.470	10.160
	Total	6.417	9.870	16.287

6.5 AVALIAÇÃO ESPACIAL DOS ALERTAS

Com o foco direcionado à quantidade de alertas de epidemia em cada município, buscou-se avaliar como se distribuía, espacialmente, esse indicador pelo território de cada estado. A Figura 25 abaixo mostra a distribuição para o Rio de Janeiro.

Figura 25: Distribuição do número de alertas de dengue, por ano, nos métodos independente e dependente da temperatura para o estado do Rio de Janeiro.



Fonte: A autora, 2018.

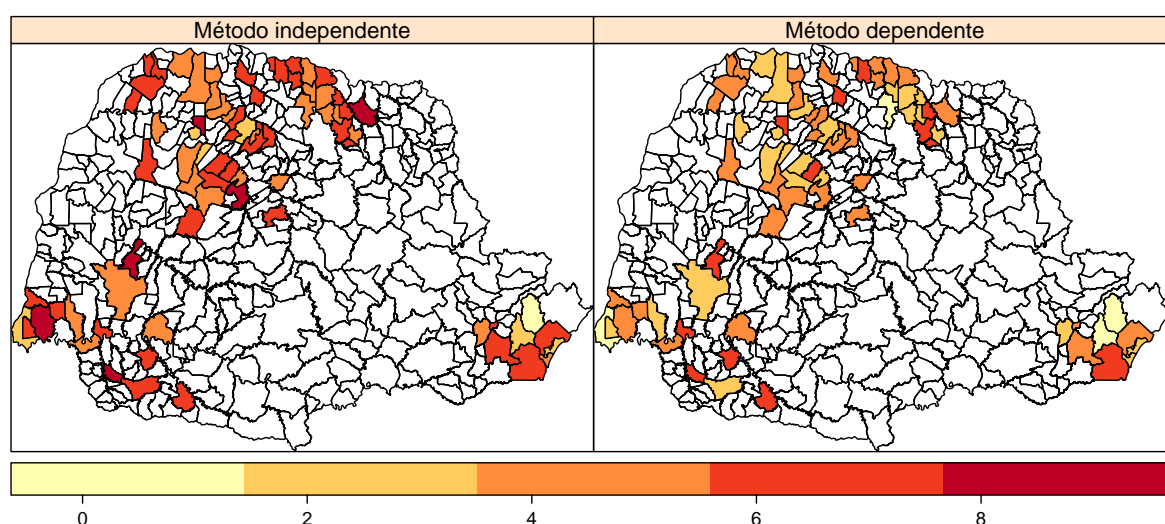
Legenda: Escala em gradiente, na qual a cor mais clara representa menor quantidade de alertas e a mais escura maior quantidade de alertas. Os municípios em branco são aqueles que não fizeram parte das análises.

O estado do Rio de Janeiro gerou, em média, 5 alertas por ano no método independente e 4 alertas por ano no método dependente e pela Figura 25 observa-se que o número de alertas diminui de forma considerável quando se trata do método dependente. O município que obteve o maior número de alertas, em ambos os métodos, no Rio de Janeiro foi Quatis, que apresentou,

em média, 9 alertas por ano no método independente e, aproximadamente, 7 alertas por ano no método dependente. Vale ressaltar alguns municípios desse estado que apresentaram as maiores discrepâncias em relação à quantidade de alertas entre um método e outro, como: Sapucaia (5,8 alertas), Rio Bonito (3,6 alertas), Iguaba Grande (3,4 alertas) e Cordeiro (3,1 alertas).

Para o Paraná as médias de alerta não foram muito diferentes, o estado apresentou uma média de 6 alertas por ano no método que independe da temperatura e 4 alertas por ano no método dependente da mesma. Assim como para o estado do Rio de Janeiro, a Figura 26, mostra que houve um número substancialmente menor de alertas no método que tem a temperatura como peça inovadora. No Paraná, dois municípios diferentes foram responsáveis pelo maior número de alertas, foram eles: Barbosa Ferraz, no método independente, que gerou, em média, 9 alertas por ano e Ampére, no método dependente, que gerou, em média, 7 alertas por ano. Alguns municípios se destacaram por possuir uma diferença maior entre o número de alertas gerados pelos métodos, sendo eles: Barbosa Ferraz (3,9 alertas), Cornélio Procópio (3,8 alertas), Mamborê (3,5 alertas) e São Miguel do Iguazu (3,4 alertas).

Figura 26: Distribuição do número de alertas de dengue, por ano, nos métodos independente e dependente da temperatura para o estado do Paraná.



Fonte: A autora, 2018.

Legenda: Escala em gradiente, na qual a cor mais clara representa menor quantidade de alertas e a mais escura maior quantidade de alertas. Os municípios em branco são aqueles que não fizeram parte das análises.

A tabela 7 abaixo traz, para os municípios selecionados anteriormente, informações a respeito do número de semanas em que o valor do estimador R_t foi maior do que 1 nos métodos independente e dependente, sobre a quantidade média de alertas anuais que foram gerados por cada método proposto no capítulo 5 e resultados em relação à média dos valores assumidos pelo indicador em cada um dos métodos estudados.

Tabela 7: Comparação entre o número de semanas com $R_t > 1$, a quantidade média de alertas gerados e a média de R_t para cada município selecionado na ACP.

Município (número de semanas analisadas)	Número de semanas em que $R_t > 1$		Quantidade média de alertas por ano		Média R_t	
	MI ¹	MD ²	Alertas (MI)	Alertas (MD)	MI	MD
Rio de Janeiro (407)	206	202	2,4	1,4	1,09	1,13
São Gonçalo (405)	195	183	3,0	2,5	1,21	1,26
Foz do Iguaçu (406)	217	223	2,7	1,4	1,18	1,56
Resende (405)	196	199	5,3	3,0	1,13	1,28
Curitiba (406)	195	172	4,7	2,3	1,15	1,51
Cianorte (404)	197	191	4,9	1,9	1,10	1,19

Analisando a tabela 7, pode-se verificar que dos seis municípios expostos, em quatro deles o método independente foi responsável por uma quantidade maior de semanas com valores de R_t maiores do que um. Apenas os municípios de Foz do Iguaçu e Resende se comportaram de maneira oposta. Quanto à quantidade de alertas gerados pelos métodos, para todos os municípios, o método independente apresentou um número de alertas relativamente maior quando comparado ao método dependente. Esses resultados mostram que, embora Foz do Iguaçu e Resende tenham apresentado mais semanas com $R_t > 1$ isso não significa que a quantidade de alertas nessas localidades também será superior nesse método, pelo contrário, uma vez que na seção 6.3 foi visto que nesses municípios houve mais oscilações no método independente do que no método dependente, esse comportamento indica que o método dependente permaneceu por mais tempo com valores mais altos nesses municípios, gerando menos flutuações na série e consequentemente diminuindo a chance de gerar falsos alertas. Corroborando com o que foi dito, tem-se as médias dos valores que R_t assume e que são sempre mais altas no método dependente, indicando que o método apresenta maiores valores pra esse indicador. Concatenando essas informações com aquelas a respeito dos alertas, verifica-se que o método dependente é capaz de ser mais estável e de retratar a real da situação da doença, ao contrário do método in-

¹ MI = Método Independente

² MD = Método Dependente

dependente que, além de subestimar essas estimativas, obtendo menores médias, é responsável por uma maior instabilidade causando uma maior quantidade de alertas.

7 DISCUSSÃO

A pesquisa em questão buscou estudar um novo método (CODEÇO; VILLELA; COELHO, 2018) para a estimação do número reprodutivo tempo dependente da dengue (R_t) em 129 municípios dos estados do Rio de Janeiro e Paraná. Esse método consistiu em calcular estimativas para R_t com o tempo de geração (TG) variando em função da temperatura, uma vez que essa variável climática é capaz de modificar o comportamento de um dos componentes da capacidade vetorial, o período de incubação extrínseco (PIE). O intuito a partir disso era estudar o comportamento desse método diante de diferentes perfis de municípios e diversas séries temporais de temperatura.

Estudos mostram que outras variáveis climáticas e geográficas, além da temperatura – como chuva, altitude, umidade e VTD – são capazes de modificar o efeito do estimador e são relevantes para estudos de arboviroses, mesmo essa relevância podendo ser distinta dependendo da localidade estudada (CÂMARA et al., 2009; LAMBRECHTS et al., 2011; CARRINGTON et al., 2013; CHOI et al., 2016; LOURENCO et al., 2017; RIOU; POLETTO; BOËLLE, 2017). Embora para esse estudo essas variáveis não tenham sido consideradas no método principal para geração das estimativas do R_t , outros resultados foram gerados utilizando informações a respeito de algumas delas. Como no caso das análises de componentes principais, na qual, pelos resultados encontrados observou-se que, embora os municípios se diferenciem por conta das variáveis que compõem a análise, quando é feita uma comparação por meio da quantidade de alertas gerados em cada um dos métodos, os municípios não se mostram distintos uns dos outros, uma vez que os grupos criados se sobrepõem, mostrando que independente da relação que existe entre eles de acordo com as variáveis chuva, altitude e temperatura, de acordo com os alertas eles são bastante semelhantes. Além disso, os resultados encontrados pela análise dos gráficos da série de R_t e das séries de casos para os municípios selecionados corroboram com o que foi dito acima. Por meio dos valores das medianas de R_t desses municípios verificou-se que todos eles são bem próximos e não destoam de acordo com a localidade, resultado que também pode ser observado na Tabela 7, dando destaque para a semelhança dos valores dos alertas no método dependente. Essas variáveis fizeram parte também dos modelos aditivos generalizados, desenvolvidos para uma melhor compreensão dos fatores que ajudam a explicar a quantidade de alertas gerados por ambos os métodos, e, nos resultados produzidos pelos modelos nenhuma dessas variáveis foi significativa, mostrando que essas não foram relevantes para explicar o

comportamento da variável resposta. O único termo suavizado que compunha os modelos se mostrou significativo apenas no modelo em que a variável resposta era o número de alertas no método independente, não sendo significativo no modelo com a variável resposta sendo a quantidade de alertas gerados no método dependente. Esse resultado comprova que o método principal do nosso estudo foi capaz de capturar todo o efeito que a temperatura tem sob as estimativas do número reprodutivo, de modo que essa variável não foi relevante para o modelo que compreende a quantidade de alertas no método dependente.

Na seção 6.3, a respeito das séries com as estimativas do número reprodutivo, verificou-se a ocorrência de diversas epidemias de dengue nos municípios observados. A presença de períodos de surto na série de casos não significam, obrigatoriamente, a ocorrência de epidemia naquele determinado ano, como, por exemplo, os anos de 2010, 2014 e 2017 em São Gonçalo, o ano de 2016 em Resende e o ano de 2017 em Cianorte. Embora não sejam considerados anos epidêmicos, ainda assim, esses anos e surtos são importantes para o estudo de modo que ajudam a compreender melhor o comportamento das estimativas para R_t . Um exemplo de um comportamento inesperado pôde ser visto quando comparando os gráficos das séries de casos com os gráficos das séries de R_t , a partir dessa comparação foi possível observar que não necessariamente o ano que é responsável pelos maiores números de casos também é o ano responsável pelo maior pico na estimativa de R_t . Além disso, com esse estudo verificou-se que os picos das temperaturas mínimas ocorriam concomitantemente ao pico das estimativas geradas para R_t , corroborando assim com o artigo de Câmara et al. (2009), no qual verificaram que os picos das temperaturas mínimas ocorriam ao mesmo tempo em que as epidemias tinham início, e em anos epidêmicos essas mesmas temperaturas eram mais altas. Codeço, Villela e Coelho (2018), verificaram que o método independente da temperatura costuma subestimar ou superestimar as estimativas de R_t em alguns casos, e esse estudo foi capaz de verificar tal afirmação, pois quando comparadas as séries de R_t para os municípios selecionados observou-se que, na maioria, existem momentos que enquanto o método dependente retorna estimativas bem elevadas para R_t , o método independente retorna estimativas consideravelmente mais baixas.

Quando, a partir dos resultados da ACP, decidiu-se segregar os municípios em grupos distintos de acordo com os perfis, haviam dois grupos bem definidos e, de modo, a definir um terceiro grupo foi definido um intervalo de -0.5 a 0.5 no eixo x e observou-se quais municípios pertenciam a esse período. Uma vez atribuído esse limite foi possível encontrar quais municípios iriam compor o terceiro grupo. Porém, o município de Cantagalo não se enquadrava nesse

intervalo, mas, devido à uma certa proximidade desse município com o município de Macuco, pertencente ao terceiro grupo, decidiu-se por adicioná-lo ao mesmo, o que, de certa forma, se torna arbitrário.

Na subseção 6.4.1, a respeito dos modelos aditivos, embora os dados não sejam bem comportados e apresentem uma alta variabilidade, trazendo um pouco de incertza no diagnóstico de um possível efeito das variáveis testadas na quantidade de alertas gerados, por um critério visual optou-se por retirar a função suavizadora de três das quatro variáveis avaliadas e refazer o modelo, utilizando, desta vez, a função de suavização apenas na variável temperatura. Sendo assim, de modo a observar e comparar os resultados, o modelo foi refeito e quando comparado ao anterior pelo critério de resíduos deviance da anova observou-se que a diferença entre esses modelos era muito pequena e, uma vez que, por teoria, o modelo não-linear apresenta mais parâmetros “escondidos” a serem estimados, trazendo um possível aumento na estimativa do erro, escolheu-se utilizar como modelo final aquele em que apenas a variável temperatura recebia essa função.

Por meio da subseção 6.4.2 havia o intuito de diagnosticar o método com menor grau de incerteza na geração das estimativas de R_t a partir do cálculo da diferença entre os intervalos de confiança superior e inferior para cada um dos valores estimados. Quando a amplitude encontrada entre esses intervalos é pequena, um baixo grau de incerteza é diagnosticado. Porém, quando a amplitude entre eles é elevada, pode-se concluir que o grau de incerteza é alto. Com o aumento do número de casos de dengue, a amplitude entre os intervalos diminui e resultados com menor grau de incerteza são encontrados. Com os resultados gerados foi possível observar que, quando há poucos casos da doença, no método independente a diferença entre os valores que diagnosticavam alto grau de incerteza e baixo grau de incerteza era relativamente pequena, o que poderia ser entendido como um dos atributos para classificá-lo como o método com menor grau de incerteza. Porém, ao observar o comportamento do método dependente pôde-se perceber que esse método permitia encontrar mais valores diagnosticando baixo grau de incerteza quando comparado ao método anterior e era responsável pela maior parte desses valores. Mas, ao contrário do método independente, a diferença entre os valores que indicavam alto grau de incerteza e baixo grau de incerteza era ampla. Embora o método dependente tenha apresentado a maior parte dos casos com baixo grau de incerteza, não foi possível estabelecer qual dos métodos retorna estimativas com menor grau de incerteza para o indicador. Nesse estudo a forma encontrada de comparar os métodos quanto à incerteza na geração de estimativas foi por

meio do cálculo da amplitude do intervalo de confiança, porém a forma ideal e mais acurada de diagnosticar o método que traz o menor grau de incerteza é comparar os resultados de cada um dos métodos com o real valor de R_t em cada instante. Entretanto, devido à ausência do dado que representaria o padrão ouro, optou-se por comparar os métodos desse modo para tentar extrair alguma compreensão a respeito da incerteza trazida por eles.

Na seção 6.5, sobre análise espacial dos alertas, alguns municípios, de ambos os estados, foram destacados pois apresentaram as maiores diferenças no quesito quantidade de alertas quando comparados os dois métodos. O que esses municípios têm em comum, além dessa discrepância, é que são municípios relativamente pequenos nos quais ocorreram poucos casos de dengue, sendo, aproximadamente, 10 mil casos a maior incidência da doença dentre todos os oito municípios, encontrada em Rio Bonito que também possui o maior contingente populacional, aproximadamente 58 mil habitantes. Municípios com essas características costumam apresentar uma maior quantidade de ruídos em suas séries, o que pode desencadear um maior número de falsos alertas pelos métodos e, como visto anteriormente e como exposto por Codeço, Villela e Coelho (2018), o método independente da temperatura está mais propício a esse tipo de comportamento e, portanto, essa é uma possível razão para tamanha discrepância entre os métodos nesses municípios.

Segundo Melo et al. (2014), no estado do Paraná a dengue é mais prevalente nas regiões Norte, Noroeste e Central e de acordo com os resultados encontrados no estudo em questão foi possível verificar que nessas regiões predominaram as altas incidências de dengue, assim como uma maior quantidade de alertas nos municípios que compõem essas regiões. E é na região Noroeste do estado que se encontra o município com maior incidência de dengue e maior média de temperatura, São João do Caiuá.

Em Codeço, Villela e Coelho (2018), estudo do qual foram extraídas informações a respeito desse novo método, os autores optaram por utilizar dados de temperatura média, diferentemente do que ocorreu nesse estudo, em que a opção foi fazer uso da temperatura mínima uma vez que estudos encontrados na literatura mostraram que há uma associação importante entre essa variável e os casos de dengue. Um outro diferencial encontrado entre os estudos foi o período máximo escolhido para considerar a distribuição do TG, no primeiro estudo esse tempo foi de 5 semanas, enquanto no presente estudo o tempo considerado foi de 12 semanas. Comparando, para alguns municípios, os gráficos da série temporal de temperatura mínima com aqueles que retratam o comportamento da temperatura média foi possível observar que o

desempenho de ambas ao longo do tempo é bastante semelhante, em geral, possuem o mesmo momento de ascensão e a mesma variação sazonal. Segundo Codeço, Villela e Coelho (2018), o ciclo para TG se completa somente se os vetores tiverem capacidade suficiente de espalhar o vírus entre os humanos, o que acima dessas cinco semanas estabelecidas como limite se torna biologicamente mais difícil. A distribuição do TG costuma se concentrar nas primeiras semanas e a probabilidade de surgimento de novos casos de infecção após cinco semanas se torna pequena. Levando em consideração a temperatura mínima, a distribuição do TG se torna mais espalhada devido ao PIE mais longo e como consequência há o possível aparecimento de casos a mais no futuro, diferentemente do que ocorreria se temperaturas mais altas fossem usadas. Embora tenham sido encontradas essas divergências entre um estudo e outro, os resultados foram consistentes no sentido de mostrar que a possibilidade de falsos alarmes pelo método independente da temperatura é maior devido às diversas flutuações que são encontradas nessa série; no estudo de Codeço, Villela e Coelho (2018) os dados foram estudados de 2010 a 2016, mas as medianas de R_t encontradas pelo método dependente nos municípios de Foz do Iguaçu e Rio de Janeiro quando comparadas àquelas encontradas neste estudo, foram bastante semelhantes, sendo para Foz do Iguaçu 1,05 e 1,11, respectivamente e para o Rio de Janeiro 1,02 e 0,99, respectivamente.

No estudo de Siraj et al. (2017), os autores verificaram o efeito da sazonalidade imposta pela temperatura no TG e, em consequência, no número reprodutivo básico R_0 , ou seja, observaram de uma perspectiva de início de epidemia em um local onde todos seriam suscetíveis, diferentemente do que ocorreu no nosso estudo que observou o efeito sob R_t . Além disso, embora a construção da distribuição de TG tenha sido bastante semelhante, nesse artigo os autores optaram por atribuir distribuições Normais a todos os componentes de TG, enquanto nesse estudo optou-se por utilizar as distribuições Gamma e Exponencial, um caso particular da Gamma.

No estudo em questão, embora tenha sido estudada a influência de outras variáveis climáticas e geográficas em alguns dos resultados, essas não fizeram parte do cálculo no método principal do estudo, o que pode ser considerado uma limitação uma vez que existem pesquisas na literatura que mostram a importância dessas variáveis. A variação da temperatura diária traz efeitos importantes para o estudo da transmissão de dengue (LAMBRECHTS et al., 2011; CARRINGTON et al., 2013) e como mostrou o estudo de Siraj et al. (2017) a mesma pode afetar a distribuição do TG. Essa variável não foi utilizada nesse estudo nem no método principal nem

para avaliação de outras metodologias, porém, assim como as outras, poderia ser implementada ao método. Devido à falta de informação a respeito de casos importados que tenham contraído a doença estudada, dados em relação à essa variável não foram incluídos no estudo em questão.

No processo de geração das estimativas de R_t , por meio de ambos os métodos, detectou-se uma limitação causada devido à sequência de zeros casos ocorridos e foi necessário restringir as séries dos municípios que tivessem apresentado tal limitação. Ao reduzir essas séries focou-se em observar apenas a quantidade de casos que haviam ocorrido em determinado período, de modo que fosse possível sanar a restrição do método. Porém, como consequência, para alguns municípios, os períodos que não apresentavam um longo intervalo de zeros consecutivos coincidiam em ser os períodos com ausência de dados referentes à temperatura. Nesse estudo os valores de temperatura utilizados nos métodos foram aqueles preditos por meio da regressão e uma desvantagem de trabalhar com esses dados é que não são os dados reais de temperatura. Porém, ao mesmo tempo, utilizar esse recurso forneceu uma vantagem para os municípios em que havia ausência dos dados reais na série de temperatura, uma vez que quando feita a regressão esses dados faltantes foram imputados, permitindo assim que o método pudesse gerar estimativas do indicador estudado.

8 CONCLUSÃO

Na presente dissertação, foram comparados dois métodos para estimação do número reprodutivo da dengue e foi possível concluir que, ao inserir a temperatura no método os resultados obtidos foram mais realistas, pois trabalha-se com um estimador sem muita perda de sensibilidade, além de fornecer dinâmica menos ruidosa, características que são extremamente relevantes quando nos referimos à geração de alertas de epidemias para doenças transmissíveis.

Um dos aspectos que justificou essa pesquisa foi o uso, pelos serviços de vigilância, da informação sobre a taxa de incidência para geração dos alertas de epidemia. Uma vez que essa prática é um pouco defasada, devido à demora que pode ocorrer em detectar uma situação epidêmica para que o alerta seja então gerado, podemos concluir que tem-se por meio da metodologia utilizada nessa pesquisa a oportunidade de inserção do método como um instrumento de trabalho para monitoramento de doenças, dado que, como foi visto, as estimativas geradas do número reprodutivo permitem medir a velocidade de propagação da doença e, por meio do método dependente, séries mais estáveis seriam capazes de fornecer visões mais coerentes da situação. Visto que o cálculo de estimativas de R_t leva em consideração geração de casos anteriores, um monitoramento contínuo das séries desse indicador no tempo em conjunto com uma visão espacial da distribuição dessas estimativas entre os municípios, como visto nesse estudo, permitiria a comparação entre essas gerações e, ainda, devido ao claro crescimento gradual dos valores desse indicador, o serviço de vigilância seria capaz de inserir políticas públicas no momento adequado, com tempo suficiente para que essas ações fossem incorporadas pela população e trouxessem de maneira rápida o retorno desejado, sem que a situação precisasse alcançar os níveis mais graves da doença.

Sendo assim, pode-se concluir que a inclusão do efeito da temperatura no estimador é capaz de trazer ganhos relevantes para um monitoramento eficiente da doença. E, como dito anteriormente, o ideal é que todas as informações a respeito da doença sejam observadas em conjunto e não isoladamente, de modo que uma possa dar suporte à outra na tomada de decisão.

REFERÊNCIAS

- ALVARES, C. A. et al. Köppen's climate classification map for Brazil. *Meteorologische Zeitschrift*, E. Schweizerbart'sche Verlagsbuchhandlung, v. 22, n. 6, p. 711–728, 2013.
- BLACK, W. C. et al. Flavivirus susceptibility in *Aedes aegypti*. *Archives of medical research*, Elsevier, v. 33, n. 4, p. 379–388, 2002.
- BRADY, O. J. et al. Global temperature constraints on *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* persistence and competence for dengue virus transmission. *Parasites & vectors*, BioMed Central, v. 7, n. 1, p. 338, 2014.
- BRASIL, M. d. S. S. d. V. e. S. Monitoramento dos casos de Dengue, febre de Chikungunya e febre pelo vírus Zika até a semana epidemiológica 52, 2016. *Bol Epidemiol*, v. 48, p. 1–11, 2017.
- CÂMARA, F. P. et al. Clima e epidemias de dengue no Estado do Rio de Janeiro. *Rev Soc Bras Med Trop*, SciELO Brasil, v. 42, n. 2, p. 137–40, 2009.
- CARRINGTON, L. B. et al. Fluctuations at a low mean temperature accelerate dengue virus transmission by *Aedes aegypti*. *PLoS neglected tropical diseases*, Public Library of Science, v. 7, n. 4, p. e2190, 2013.
- CAUCHEMEZ, S. et al. Real-time estimates in early detection of SARS. *Emerging infectious diseases*, Centers for Disease Control and Prevention, v. 12, n. 1, p. 110, 2006.
- CHAN, M.; JOHANSSON, M. A. The incubation periods of dengue viruses. *PloS one*, Public Library of Science, v. 7, n. 11, p. e50972, 2012.
- CHOI, Y. et al. Effects of weather factors on dengue fever incidence and implications for interventions in Cambodia. *BMC public health*, BioMed Central, v. 16, n. 1, p. 241, 2016.
- CODEÇO, C. et al. Infodengue: a nowcasting system for the surveillance of dengue fever transmission. *bioRxiv*, Cold Spring Harbor Labs Journals, p. 046193, 2016.
- CODEÇO, C. T. et al. Surveillance of *Aedes aegypti*: comparison of house index with four alternative traps. *PLoS neglected tropical diseases*, Public Library of Science, v. 9, n. 2, p. e0003475, 2015.
- CODEÇO, C. T.; VILLELA, D. A.; COELHO, F. C. Estimating the effective reproduction number of dengue considering temperature-dependent generation intervals. *Epidemics*, Elsevier, 2018.
- CORI, A. et al. A new framework and software to estimate time-varying reproduction numbers during epidemics. *American journal of epidemiology*, Oxford University Press, v. 178, n. 9, p. 1505–1512, 2013.
- COSTA, T. P. *Associação entre incidência de dengue e o estatuto socioeconômico do lugar de residência – um estudo ecológico no Estado do Paraná*. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) — Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 2014.
- CRAWLEY, M. J. Generalized additive models. In: *The R book*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2007.

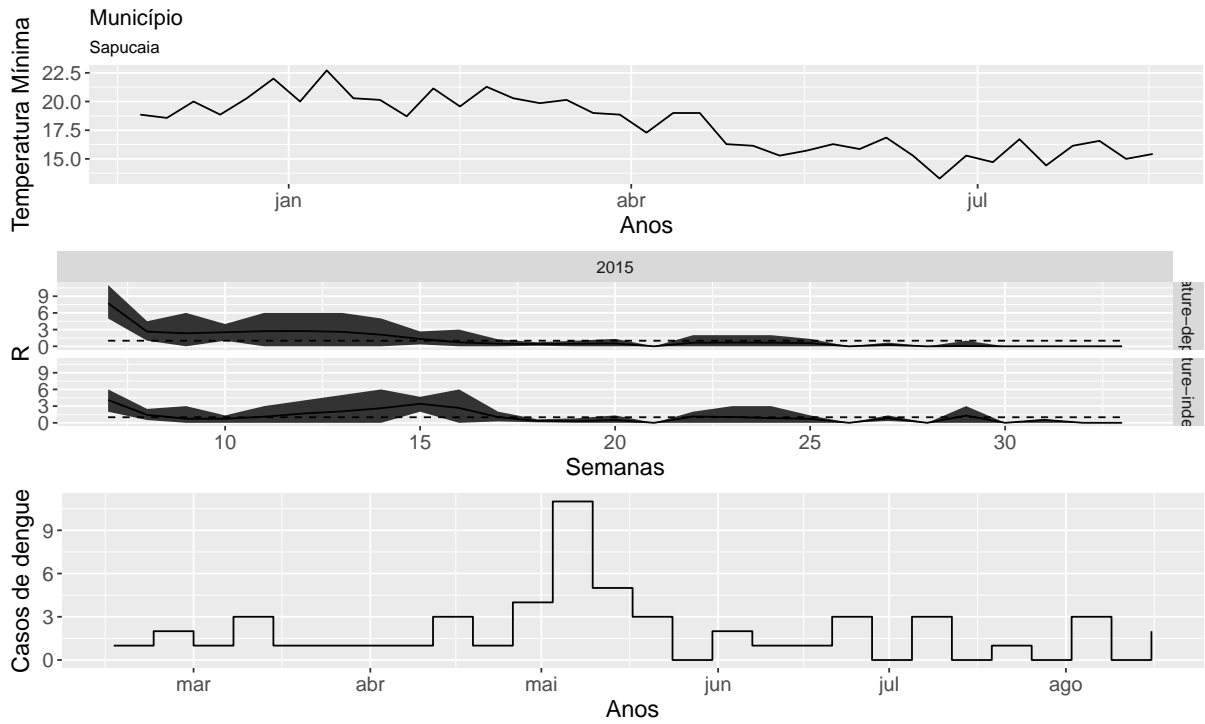
- DIEKMANN, O.; HEESTERBEEK, J. A. P.; METZ, J. A. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *Journal of mathematical biology*, Springer, v. 28, n. 4, p. 365–382, 1990.
- EDELMAN, R. Dengue vaccines approach the finish line. *Clinical Infectious Diseases*, The University of Chicago Press, v. 45, n. Supplement_1, p. S56–S60, 2007.
- ESTEVA, L.; YANG, H. M. Assessing the effects of temperature and dengue virus load on dengue transmission. *Journal of Biological Systems*, World Scientific, v. 23, n. 04, p. 1550027, 2015.
- FARES, R. C. et al. Epidemiological scenario of dengue in Brazil. *BioMed research international*, Hindawi Publishing Corporation, v. 2015, 2015.
- FERGUSON, N. M. et al. Countering the Zika epidemic in Latin America. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 353, n. 6297, p. 353–354, 2016.
- FINE, P. E. The interval between successive cases of an infectious disease. *American journal of epidemiology*, Oxford University Press, v. 158, n. 11, p. 1039–1047, 2003.
- FRASER, C. Estimating individual and household reproduction numbers in an emerging epidemic. *PLoS One*, Public Library of Science, v. 2, n. 8, p. e758, 2007.
- GARRETT-JONES, C. Prognosis for interruption of malaria transmission through assessment of the mosquito's vectorial capacity. *Nature*, Springer, v. 204, n. 4964, p. 1173–1175, 1964.
- HEESTERBEEK, J. A. P. A brief history of R_0 and a recipe for its calculation. *Acta biotheoretica*, Springer, v. 50, n. 3, p. 189–204, 2002.
- IBGE. *Panorama da Cidade*. 2018. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rj/rio-de-janeiro/panorama>>. Acesso em: 12 de Janeiro de 2018.
- IBGE. *Panorama do Estado*. 2018. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rj-/panorama>>. Acesso em: 12 de Janeiro de 2018.
- INFODENGUE, S. de A. 2018. Disponível em: <<https://info.dengue.mat.br>>. Acesso em: Janeiro 2018.
- JACKSON, J. E. *A user's guide to principal components*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 1991.
- KRAMER, L. D.; EBEL, G. D. Dynamics of flavivirus infection in mosquitoes. *Adv Virus Res*, v. 60, p. 187–232, 2003.
- LAMBRECHTS, L. et al. Impact of daily temperature fluctuations on dengue virus transmission by *Aedes aegypti*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 108, n. 18, p. 7460–7465, 2011.
- LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R. Transmissão vetorial. In: *Dengue: Teorias e Práticas*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2015.
- LOURENCO, J. et al. Epidemiological and ecological determinants of Zika virus transmission in an urban setting. *bioRxiv*, Cold Spring Harbor Labs Journals, p. 101972, 2017.

- MELO, A. L. de A. et al. Distribuição espacial da dengue no estado do Paraná, Brasil, em 2009-2012. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, v. 4, n. 4, p. 223–228, 2014.
- NGUYEN, N. M. et al. Host and viral features of human dengue cases shape the population of infected and infectious *Aedes aegypti* mosquitoes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 110, n. 22, p. 9072–9077, 2013.
- NISHIURA, H. Time variations in the generation time of an infectious disease: implications for sampling to appropriately quantify transmission potential. *Mathematical Biosciences & Engineering*, v. 7, n. 4, p. 851–869, 2010.
- NOGUEIRA, R. M. R.; ARAÚJO, J. M. G. d.; SCHATZMAYR, H. G. Dengue viruses in Brazil, 1986-2006. *Revista Panamericana de Salud Publica*, SciELO Public Health, v. 22, n. 5, p. 358–363, 2007.
- NOGUEIRA, R. M. R. et al. Isolation of dengue virus type 2 in Rio de Janeiro. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 85, n. 2, 1990.
- NOGUEIRA, R. M. R. et al. Dengue virus type 3 in Rio de Janeiro, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, SciELO Brasil, v. 96, n. 7, p. 925–926, 2001.
- OBADIA, T.; HANEEF, R.; BOËLLE, P.-Y. The R0 package: a toolbox to estimate reproduction numbers for epidemic outbreaks. *BMC medical informatics and decision making*, BioMed Central, v. 12, n. 1, p. 147, 2012.
- PARANÁ, S. de Estado da S. Situação da Dengue, Chikungunya e Zika – 2017/2018. *Informe Técnico 12*, 2018.
- PAULA, E. V. de. Evolução espaço-temporal da dengue e variação termo pluviométrica no Paraná: Uma abordagem geográfica. *Raega-O Espaço Geográfico em Análise*, v. 10, 2005.
- PINHO, S. T. R. d. et al. Modelling the dynamics of dengue real epidemics. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, The Royal Society, v. 368, n. 1933, p. 5679–5693, 2010.
- RIOU, J.; POLETTO, C.; BOËLLE, P.-Y. A comparative analysis of Chikungunya and Zika transmission. *Epidemics*, Elsevier, 2017.
- SIRAJ, A. S. et al. Temperature modulates dengue virus epidemic growth rates through its effects on reproduction numbers and generation intervals. *PLoS neglected tropical diseases*, Public Library of Science, v. 11, n. 7, p. e0005797, 2017.
- TEIXEIRA, M. et al. Epidemiologia da dengue. In: *Dengue: Teorias e Práticas*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2015.
- TEIXEIRA, M. d. G.; BARRETO, M. L.; GUERRA, Z. Epidemiologia e medidas de prevenção do dengue. *Informe epidemiológico do SUS*, Centro Nacional de Epidemiologia/Fundação Nacional de Saúde/Ministério da Saúde, v. 8, n. 4, p. 5–33, 1999.
- VILLELA, D. A. Analysis of the vectorial capacity of vector-borne diseases using moment-generating functions. *Applied Mathematics and Computation*, Elsevier, v. 290, p. 1–8, 2016.

- WALLINGA, J.; LIPSITCH, M. How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, The Royal Society, v. 274, n. 1609, p. 599–604, 2007.
- WALLINGA, J.; TEUNIS, P. Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *American Journal of epidemiology*, Oxford University Press, v. 160, n. 6, p. 509–516, 2004.
- WHO. Epidemiology, burden of disease and transmission. In: *Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control*. [S.l.]: World Health Organization, 2009.
- WHO. Laboratory diagnosis and diagnostic tests. In: *Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control*. [S.l.]: World Health Organization, 2009.
- WHO. Dengue: a global threat - global answers. In: *Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020*. [S.l.]: Geneva: World Health Organization, 2012.
- WHO. Technical elements. In: *Global strategy for dengue prevention and control*. [S.l.]: Geneva: World Health Organization, 2012.
- WOOD, S. N. Introducing GAMs. In: *Generalized additive models: an introduction with R*. [S.l.]: Chapman & Hall/CRC, 2006.
- YANG, H. et al. Dinâmica da transmissão da dengue com dados entomológicos temperatura-dependentes. *Trends in Applied and Computational Mathematics*, v. 8, n. 1, p. 159–168, 2007.
- ZUUR, A. F. et al. Things are not always linear; Additive Modelling. In: *Mixed Effects Models and Extensions in Ecology with R*. [S.l.]: Springer, 2009. v. 1.

ANEXO A – MUNICÍPIOS COM AS MAIORES DISCREPÂNCIAS NOS ALERTAS ENTRE OS MÉTODOS

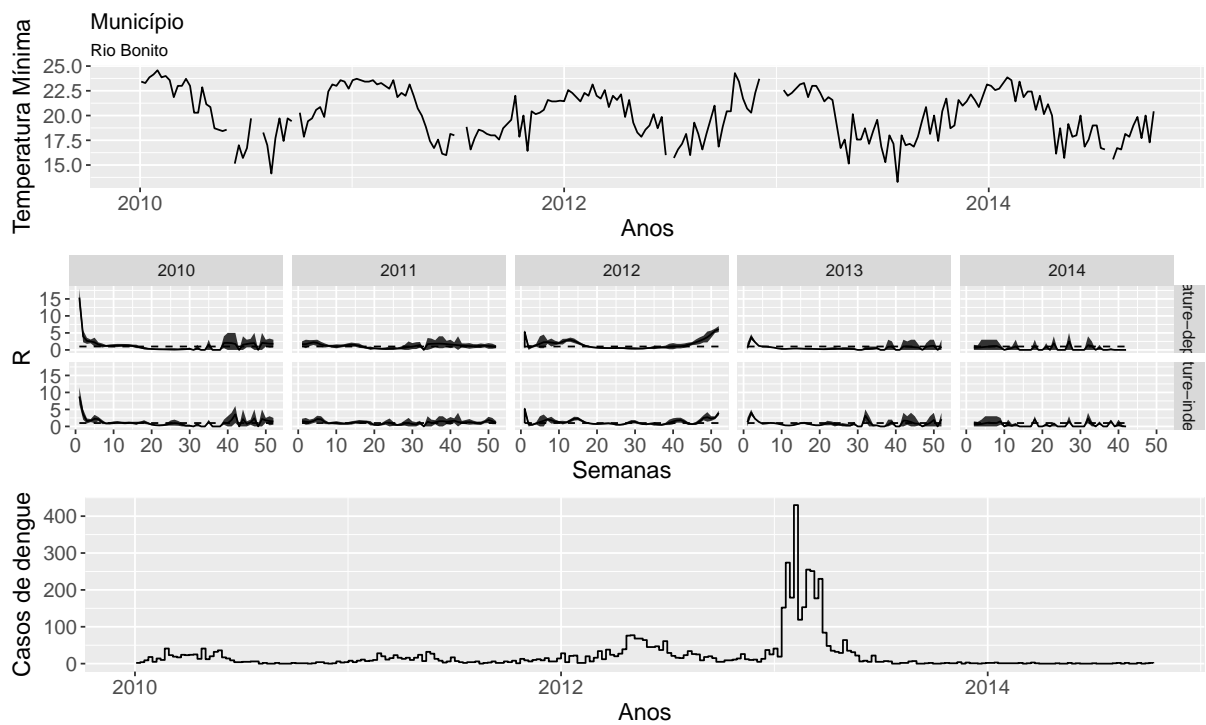
Figura 27: Análise temporal do indicador para o município de Sapucaia.



Fonte: A autora, 2018.

Legenda: **Superior:** Série da temperatura mínima para o ano de 2015. **Intermediário:** Série temporal de R_t para o ano de 2015 (Superior: método dependente; Inferior: método independente.). **Inferior:** Série de casos para o ano de 2015.

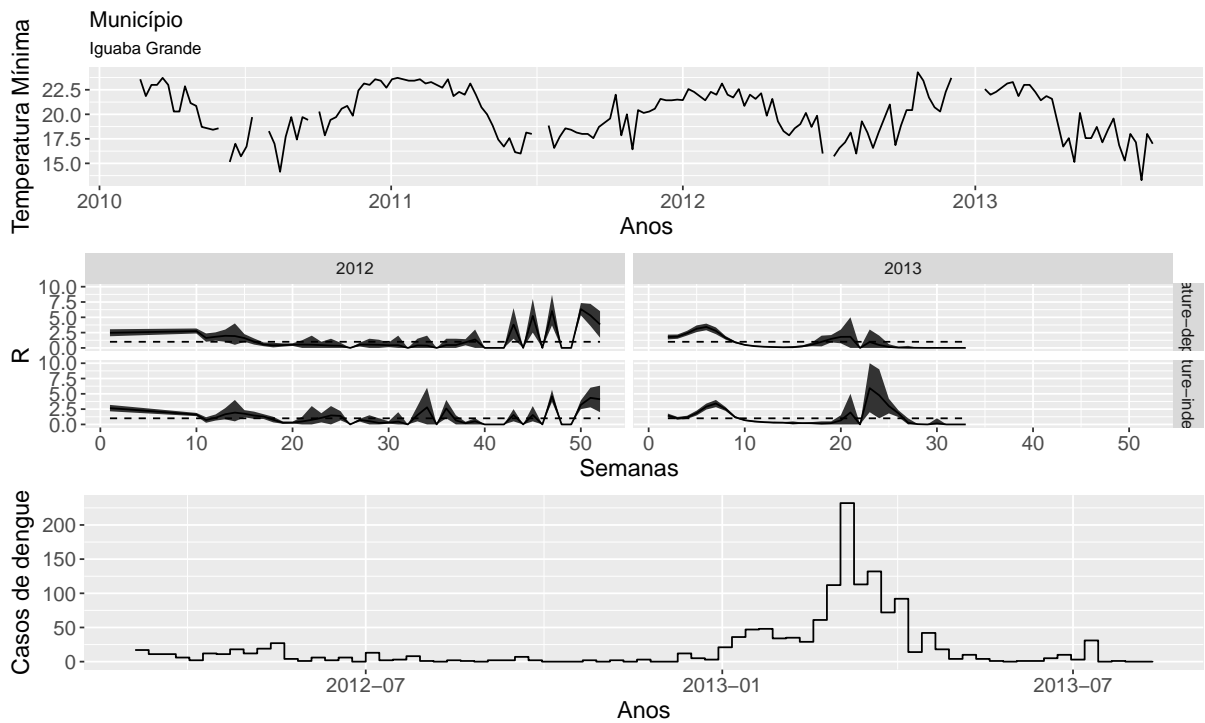
Figura 28: Análise temporal do indicador para o município de Rio Bonito.



Fonte: A autora, 2018.

Legenda: **Superior:** Série da temperatura mínima. **Intermediário:** Série temporal de R_t (Superior: método dependente; Inferior: método independente.). **Inferior:** Série de casos.

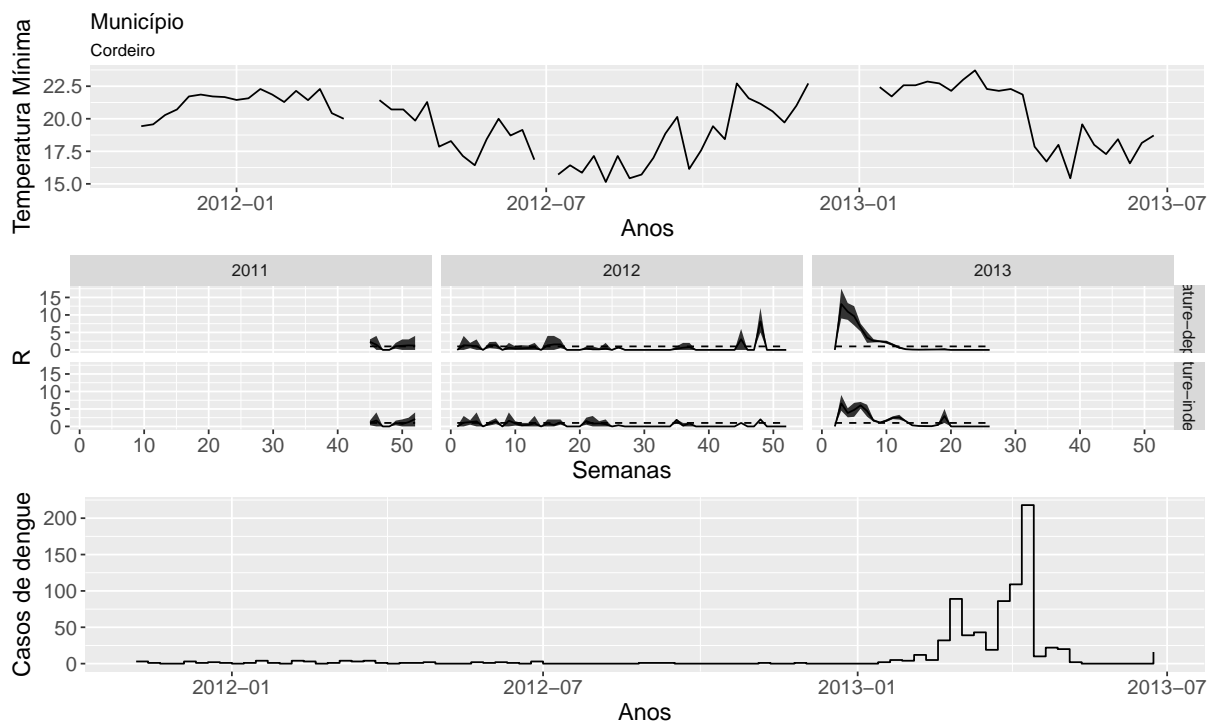
Figura 29: Análise temporal do indicador para o município de Iguaba Grande.



Fonte: A autora, 2018.

Legenda: **Superior:** Série da temperatura mínima. **Intermediário:** Série temporal de R_t (Superior: método dependente; Inferior: método independente.). **Inferior:** Série de casos.

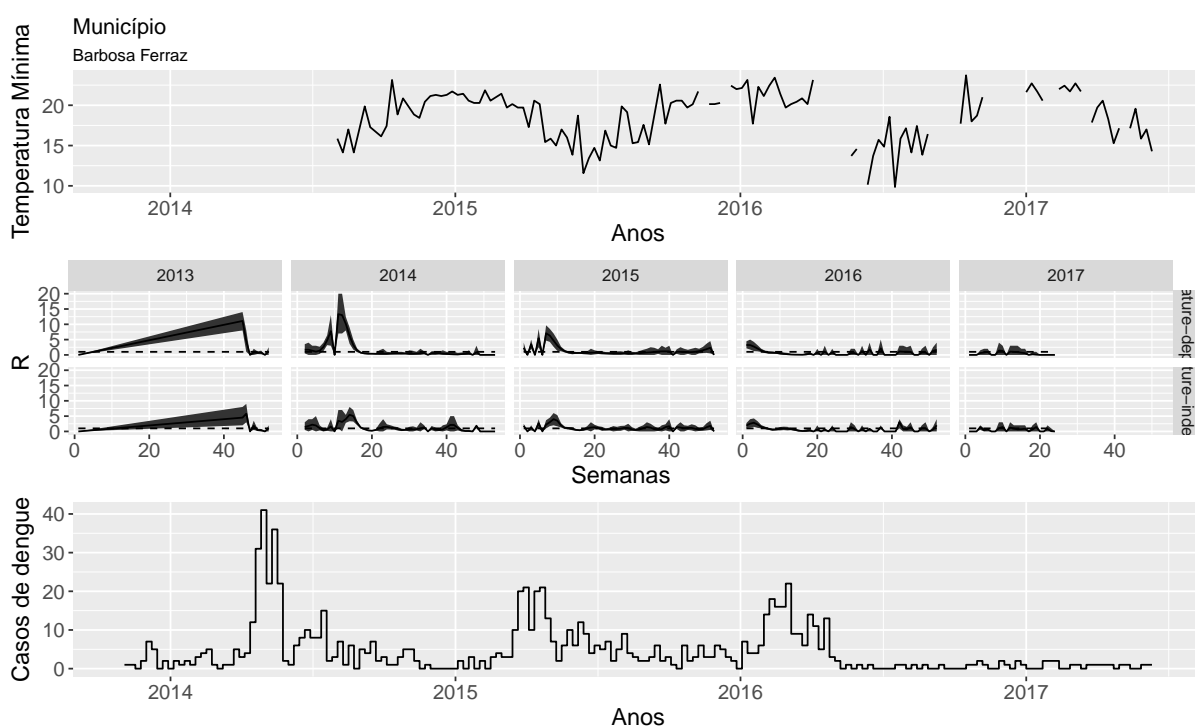
Figura 30: Análise temporal do indicador para o município de Cordeiro.



Fonte: A autora, 2018.

Legenda: **Superior:** Série da temperatura mínima. **Intermediário:** Série temporal de R_t (Superior: método dependente; Inferior: método independente.). **Inferior:** Série de casos.

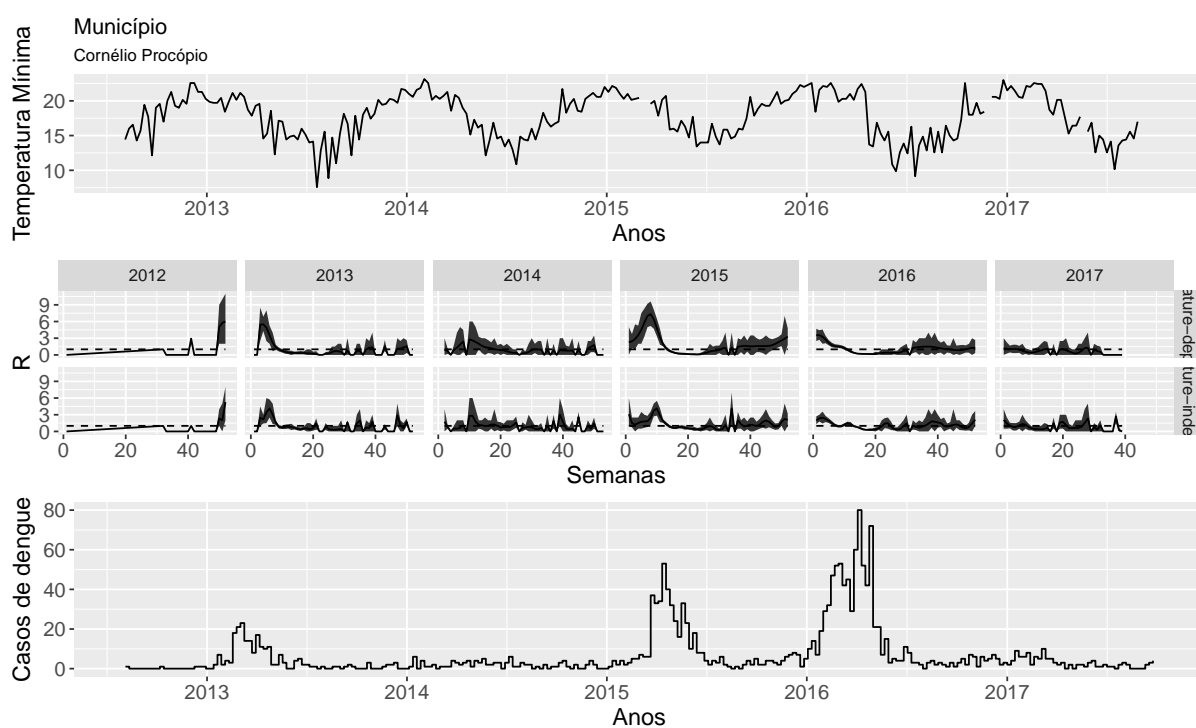
Figura 31: Análise temporal do indicador para o município de Barbosa Ferraz.



Fonte: A autora, 2018.

Legenda: **Superior:** Série da temperatura mínima. **Intermediário:** Série temporal de R_t (Superior: método dependente; Inferior: método independente.). **Inferior:** Série de casos.

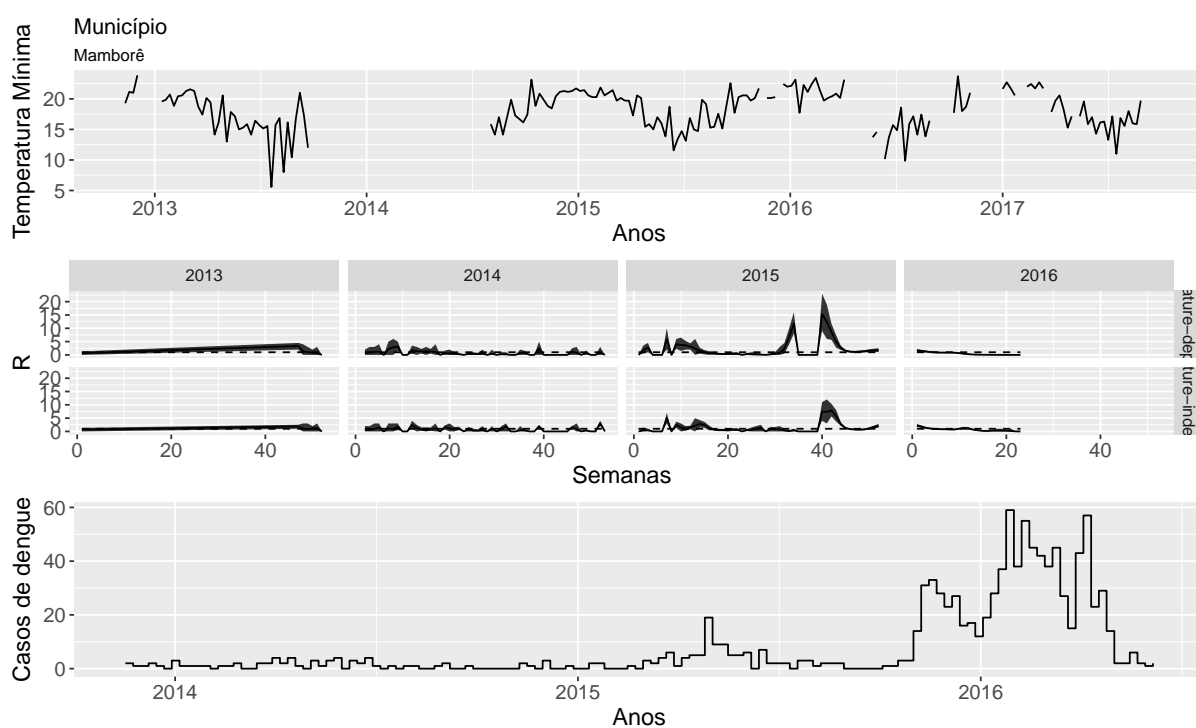
Figura 32: Análise temporal do indicador para o município de Cornélio Procópio.



Fonte: A autora, 2018.

Legenda: **Superior:** Série da temperatura mínima. **Intermediário:** Série temporal de R_t (Superior: método dependente; Inferior: método independente.). **Inferior:** Série de casos.

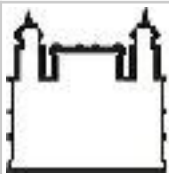
Figura 33: Análise temporal do indicador para o município de Mamborê.



Fonte: A autora, 2018.

Legenda: **Superior:** Série da temperatura mínima. **Intermediário:** Série temporal de R_t (Superior: método dependente; Inferior: método independente.). **Inferior:** Série de casos.

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Desenvolvimento de um sistema de alerta de surtos de Dengue utilizando Dados Híbridos de Redes Sociais, Monitoramento Entomológico, Epidemiológico e Climático

Pesquisador: Claudia Torres Codeço

Área Temática:

Versão: 8

CAAE: 26910214.7.0000.5240

Instituição Proponente: FUNDACAO OSWALDO CRUZ

Patrocinador Principal: FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ
Secretaria de Vigilância em Saúde

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.232.810

Apresentação do Projeto:

Este parecer refere-se a análise de resposta às pendências, emitidas pelo CEP/ENSP no parecer consubstanciado número 2.153.888, em 03 de Julho de 2017. Trata-se de solicitação de emenda para atualização da equipe e inclusão do projeto de mestrado da aluna Thainá Castro da Silva, do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, como subprojeto do projeto original, em tela.

O projeto da aluna tem como título: "Estimação do número reprodutivo da dengue a partir de dados de vigilância de municípios dos estados do RJ e PR".

A apresentação do projeto original foi descrita no parecer consubstanciado de aprovação de número 659.062, emitido em 23 de Maio de 2014. O projeto também recebeu os seguintes pareceres consubstanciados:

- 578.218, de 02 de Abril de 2014 (Pendente);
- 1.324.495, de 16 de Novembro de 2015 (Emenda de número 1);

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.041-210

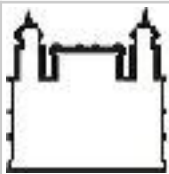
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2598-2863

Fax: (21)2598-2863

E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 2.232.810

- 1.465.562, de 26 de Março de 2016 (Emenda de número 2);
- 1.994.041, de 31 de Março de 2017 (Emenda de número 3);
- 2.153.888, em 03 de Julho de 2017 (Emenda de número 4 - pendente).

Constam na equipe de pesquisa: Gustavo da Silva Ferreira, Oswaldo Gonçalves Cruz, Sara de Souza Oliveira, Nildimar Honorio Rocha, Paula Mendes Luz, Claudia Brandelero Rizzi, Flávio Codeço Coelho, Marcelo Ferreira da Costa Gomes, Daniel Antunes Maciel Villela, Jean Carlos dos Santos Barrado, Aline Araujo Nobre, Mauro Martins Teixeira, Leonardo Soares Bastos, Thaina Castro da Silva, Carolin Marlen Degener, Magda Clara Vieira da Costa Ribeiro.

Objetivo da Pesquisa:

1) Os objetivos do projeto original são:

"Objetivo Geral:

Este projeto visa o desenvolvimento, implementação e teste de um sistema de alerta para dengue multicitdades, a nível de bairro ou região administrativa, baseado na análise integrada de dados minerados a partir da Web social, dados gerados pelas Prefeituras (dados de infestação de *Aedes aegypti* (ovitrampas e/ou LIRAA), dados climáticos e dados epidemiológicos – taxa de incidência de dengue). Atualmente o projeto já está em funcionamento para a cidade do Rio de Janeiro (<http://alerta.dengue.mat.br/>).

Objetivos Específicos:

- Expandir o indicador de alerta híbrido para dengue baseado em dados entomológicos, epidemiológicos, de redes sociais e climáticos para monitoramento em tempo real em municípios do país com transmissão de dengue.
- Incorporar no sistema, o monitoramento e os alertas para Chikungunya e Zika, considerando as especific.
- Analisar o uso de indicadores de infestação gerados por armadilhas de oviposição de *Aedes aegypti* para geração de alerta precoce para casos de dengue no município do Rio de Janeiro e outros que tenham interesse. No caso da participação de novas cidades que não realizam inquérito entomológico através da utilização de ovitrampas mas com interesse na implementação, a equipe do presente projeto poderá fornecer consultoria quanto a implementação, rotina de trabalho e realização do desenho amostral caso seja solicitado, porém é de responsabilidade da nova cidade

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.041-210

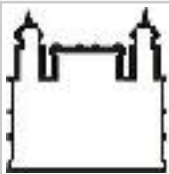
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2598-2863

Fax: (21)2598-2863

E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.232.810

participante realizar os trâmites legais junto ao seu comitê de ética, necessários à implementação e manutenção do monitoramento através de ovitrampas."

2) Os objetivos do projeto da aluna ora apresentado são:

"Objetivo Geral:

Comparar dois métodos para estimação do número reprodutivo (R_t), um com distribuição do tempo de geração fixa e outro com a distribuição dependente da temperatura (efeito sazonal), e verificar qual deles retorna uma melhor estimação para a Dengue.

Objetivos Específicos

- i. Calcular o número reprodutivo R_t da Dengue em alguns municípios dos estados do RJ e PR com alta incidência de Dengue e padrões de temperatura distintos, utilizando os dois métodos descritos acima;
- ii. Comparar os indicadores gerados em termos de concordância;
- iii. Investigar se há possíveis ganhos ou perdas na precisão da estimação quando acrescenta-se dados de temperatura no modelo".

Segundo a pesquisadora, os objetivos específicos do projeto original que caracterizam o projeto da aluna como subprojeto são:

"Expandir o indicador de alerta híbrido para dengue baseado em dados entomológicos, epidemiológicos, de redes sociais e climáticos para monitoramento em tempo real em municípios do país com transmissão de dengue. O indicador de alerta híbrido para dengue é composto dentre vários critérios pelo número reprodutivo estimado a partir de dados epidemiológicos. Como o subprojeto pretende obter uma melhor estimativa para o número reprodutivo a partir de dados epidemiológicos e séries de temperatura, iremos avançar no objetivo específico relacionado a expandir o indicador de alerta híbrido".

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme descrito no parecer consubstanciado de aprovação de número 659.062, emitido em 23 de Maio de 2014.

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.041-210

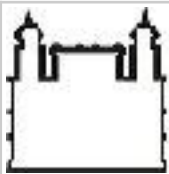
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2598-2863

Fax: (21)2598-2863

E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.232.810

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O CEP/ENSP referenda o projeto da aluna como um subprojeto ao projeto em tela, aprovado no parecer consubstanciado de número 659.062, emitido em 23 de Maio de 2014.

Aluna faz parte da equipe do projeto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Para responder às pendências apresentou os seguintes documentos:

- Formulário de respostas às pendências (arquivo "Formulario_resp_pend_parecer.pdf", postado em 24/07/2017);
- Formulário de subprojeto modificado (arquivo "FormulariodeSubprojetoThainaCastro.pdf", postado em 24/07/2017);
- Subprojeto Thaina modificado (arquivo "subprojeto_na_integra_modificado_ThainaCastro.pdf", postado em 24/07/2017);
- TCUD modificado (arquivo "TCUD_modificado_ThainaCastro.jpg", postado em 24/07/2017).

Recomendações:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1) Esclarecer e compatibilizar em todos os documentos (subprojeto, TCUD e formulário de subprojeto) o período de coleta de dados da pesquisa, devido às divergências de datas nesses documentos.

Resposta da pendência 1: "Os dados utilizados serão dados retrospectivos de 2010 até o presente momento já coletados no âmbito do projeto original e dados prospectivos até o ano de 2018, deste modo fica estabelecido um período de utilização de dados de 2010 a 2018. As datas foram alinhadas de forma consistente entre os documentos. As modificações realizadas em cada um dos documentos abaixo foram destacadas no texto na cor amarelo."

ANÁLISE DO CEP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2) Apresentar novo TCUD, uma vez que o enviado está sem data. Incluir as modificações, caso necessárias, ao documento.

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.041-210

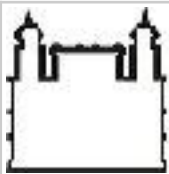
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2598-2863

Fax: (21)2598-2863

E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.232.810

Resposta da pendência 2: "Novo TCUD enviado com Local, Data e novas modificações referentes à pendência anterior. As modificações realizadas no documento abaixo foram destacadas no texto na cor amarelo."

ANÁLISE DO CEP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério do CEP:

ATENÇÃO: ***CASO OCORRA ALGUMA ALTERAÇÃO NO FINANCIAMENTO DO PROJETO ORA APRESENTADO (ALTERAÇÃO DE PATROCINADOR, COPATROCÍNIO, MODIFICAÇÃO NO ORÇAMENTO), O PESQUISADOR TEM A RESPONSABILIDADE DE SUBMETTER UMA EMENDA AO CEP SOLICITANDO AS ALTERAÇÕES NECESSÁRIAS. A NOVA FOLHA DE ROSTO A SER GERADA DEVERÁ SER ASSINADA NOS CAMPOS PERTINENTES E A VIA ORIGINAL DEVERÁ SER ENTREGUE NO CEP. ATENTAR PARA A NECESSIDADE DE ATUALIZAÇÃO DO CRONOGRAMA DA PESQUISA. CASO O PROJETO SEJA CONCORRENTE DE EDITAL, SOLICITA-SE ENCAMINHAR AO CEP, PELA PLATAFORMA BRASIL, COMO NOTIFICAÇÃO, O COMPROVANTE DE APROVAÇÃO. PARA ESTES CASOS, A LIBERAÇÃO PARA O INÍCIO DO TRABALHO DE CAMPO (COLETA DE DADOS, ABORDAGEM DE POSSÍVEIS PARTICIPANTES ETC.) ESTÁ CONDICIONADA À APRESENTAÇÃO DA FOLHA DE ROSTO, ASSINADA PELO PATROCINADOR, EM ATÉ 15 (QUINZE) DIAS APÓS A DIVULGAÇÃO DO RESULTADO DO EDITAL AO QUAL O PROJETO FOI SUBMETIDO.***

Verifique o cumprimento das observações a seguir:

1* Em atendimento a Resolução CNS nº 466/2012, cabe ao pesquisador responsável pelo presente estudo elaborar e apresentar ao CEP RELATÓRIOS PARCIAIS (semestrais) e FINAL. Os relatórios compreendem meio de acompanhamento pelos CEP, assim como outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa. O relatório deve ser enviado pela Plataforma Brasil em forma de "notificação". Os modelos de relatórios (parciais e final) que devem ser utilizados encontram-se disponíveis na homepage do CEP/ENSP (www.ensp.fiocruz.br/etica).

2* Qualquer necessidade de modificação no curso do projeto deverá ser submetida à apreciação do CEP, como EMENDA. Deve-se aguardar parecer favorável do CEP antes de efetuar a/s modificação/ões.

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.041-210

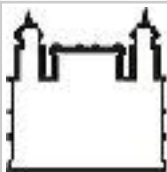
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2598-2863

Fax: (21)2598-2863

E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 2.232.810

3* Justificar fundamentadamente, caso haja necessidade de interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

4* O Comitê de Ética em Pesquisa não analisa aspectos referentes a direitos de propriedade intelectual e ao uso de criações protegidas por esses direitos. Recomenda-se que qualquer consulta que envolva matéria de propriedade intelectual seja encaminhada diretamente pelo pesquisador ao Núcleo de Inovação Tecnológica da Unidade.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_905825_E4.pdf	03/08/2017 08:45:42		Aceito
Declaração de Pesquisadores	TCUD_modificado_ThainaCastro.jpg	24/07/2017 12:32:02	Claudia Torres Codeço	Aceito
Outros	Formulario_resp_pend_parecer.pdf	24/07/2017 12:31:05	Claudia Torres Codeço	Aceito
Outros	FormulariodeSubprojetoThainaCastro.pdf	24/07/2017 12:28:52	Claudia Torres Codeço	Aceito
Outros	subprojeto_na_integra_modificado_ThainaCastro.pdf	24/07/2017 12:23:31	Claudia Torres Codeço	Aceito
Outros	Formulario_encaminhamento.jpg	06/06/2017 08:56:29	Claudia Torres Codeço	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoCONEPv2.pdf	09/11/2015 13:45:52	Claudia Torres Codeço	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto Claudia Codeço.pdf	21/02/2014 17:18:39		Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	21/02/2014 16:06:34		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.041-210

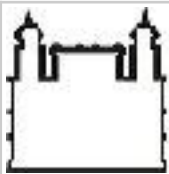
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2598-2863

Fax: (21)2598-2863

E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 2.232.810

RIO DE JANEIRO, 22 de Agosto de 2017

Assinado por:
Jennifer Braathen Salgueiro
(Coordenador)

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.041-210

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2598-2863

Fax: (21)2598-2863

E-mail: cep@ensp.fiocruz.br