

Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA  
SERGIO AROUCA  
ENSP

Laís Picinini Freitas

**Espaço, tempo e ambiente:**

A incidência de Dengue, Zika e Chikungunya em um cenário intraurbano

Rio de Janeiro

2020

Laís Picinini Freitas

**Espaço, tempo e ambiente:**

A incidência de Dengue, Zika e Chikungunya em um cenário intraurbano

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

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marília Sá Carvalho

Coorientador: Prof. Dr. Oswaldo Gonçalves  
Cruz

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Alexandra Mello  
Schmidt

Rio de Janeiro

2020

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Título do trabalho em inglês: Space, time and environment: The incidence of Dengue, Zika and Chikungunya in an intra-urban setting

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

F866e Freitas, Laís Picinini.  
Espaço, tempo e ambiente: a incidência de Dengue, Zika e Chikungunya em um cenário intraurbano. / Laís Picinini Freitas. -- 2020.  
127 f. : il. color. ; graf. ; mapas ; tab.  
  
Orientadora: Marília Sá Carvalho.  
Coorientadores: Oswaldo Gonçalves Cruz e Alexandra Mello Schmidt.  
Tese (doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2020.  
  
1. Dengue. 2. Zika virus. 3. Febre de Chikungunya. 4. Regressão Espacial. 5. Conglomerados Espaço-Temporais. 6. Dados Demográficos. I. Título.

CDD – 23.ed. – 614.571

Laís Picinini Freitas

**Espaço, tempo e ambiente:**

A incidência de Dengue, Zika e Chikungunya em um cenário intraurbano

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

Aprovada em: 23/07/2020

Banca Examinadora

Prof. Dr. Wayner Vieira de Souza

Fundação Oswaldo Cruz – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Departamento de Saúde Coletiva

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Mariane Branco Alves

Universidade Federal do Rio de Janeiro – Instituto de Matemática, Departamento de Métodos Estatísticos

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Claudia Torres Codeço

Fundação Oswaldo Cruz – Programa de Computação Científica

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Aline Araújo Nobre

Fundação Oswaldo Cruz – Programa de Computação Científica

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marília Sá Carvalho (Orientadora)

Fundação Oswaldo Cruz – Programa de Computação Científica

Rio de Janeiro

2020



À minha família.

## AGRADECIMENTOS

A minha família e meus orientadores por sempre terem me apoiado e acreditado em mim, mesmo quando eu duvidava.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por permitir o meu doutoramento através da bolsa de estudos.

À McGill University e ao *Emerging Leaders in the Americas Program*, do Governo do Canadá, pela oportunidade de realizar o doutorado sanduíche e o estágio em modelagem espacial.

Aos membros da banca, pelo cuidado na revisão e pela qualidade nos comentários, essenciais para aprimorar esta tese.

E finalmente, agradeço a todos os cientistas e profissionais de saúde que trabalham no combate à pandemia de COVID-19, e a todos os trabalhadores que mantêm a sociedade funcionando apesar da grande emergência em saúde pública, e que graças a eles pessoas como eu puderam e podem fazer isolamento social.

*É bom ter um objetivo nas jornadas que empreendemos;  
mas, no fim das contas, o que importa é a jornada em si.*

Ursula K. Le Guin

## RESUMO

Nos últimos anos, os vírus da chikungunya e da Zika começaram a circular no Brasil, endêmico para dengue, criando um cenário de tríplice epidemia e impondo um enorme ônus ao sistema público de saúde. Transmitidas pelo *Aedes aegypti*, as distribuições espaço-temporais destas doenças são influenciadas por fatores que impactam a ecologia do mosquito. Assim, o objetivo principal foi analisar a distribuição espaço-temporal da dengue, da Zika e da chikungunya, em um cenário intraurbano, buscando a relação com fatores ambientais. Para tanto, foi utilizada uma abordagem ecológica tendo como unidade de análise os 160 bairros do município do Rio de Janeiro, entre 2015 e 2016. Foram obtidos as contagens de casos por semana e bairro do Sistema de Informação de Agravos de Notificação, dados demográficos e ambientais do Instituto Pereira Passos e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística e climáticos de estações meteorológicas. No primeiro artigo foram identificados os aglomerados espaço-temporais de dengue, Zika e chikungunya, entre Agosto de 2015 e Dezembro de 2016, utilizando a estatística de varredura de Kulldorff. Analisados separadamente, cada doença apresentou um comportamento diferente no espaço e tempo. Os aglomerados de casos de dengue e Zika foram observados em toda a cidade, porém os de Zika persistiram por períodos mais longos. Já os de chikungunya se concentraram na zona Norte e Centro. No segundo artigo foram utilizados fatores associados a uma epidemia de arbovirose para modelar a distribuição espaço-temporal da primeira epidemia de chikungunya no município, em 2016. Os modelos incluíram um componente aleatório espacialmente estruturado e para estimar o efeito da temperatura foi utilizada uma função de transferência, que inclui um efeito instantâneo além de um efeito que se propaga no tempo. A associação entre as demais covariáveis e o número de casos variou no tempo. A temperatura apresentou efeito de risco na maioria dos bairros. Em alguns bairros o efeito da temperatura se propagou por várias semanas, possivelmente indicando a presença do mosquito e transmissão da chikungunya durante todo o ano nestes locais. O índice de desenvolvimento social apresentou efeito protetor, principalmente no início da epidemia. O presente trabalho reuniu, de maneira inédita, análises espaço-temporais de dengue, Zika e chikungunya, em um cenário intraurbano e de tríplice epidemia. Foram utilizados métodos estatísticos que podem ser implementados na vigilância e modelos que podem contribuir para a identificação da relação entre arboviroses e variáveis ambientais e socioeconômicas em diferentes locais e períodos de tempo.

Palavras-chave: dengue, vírus Zika, febre de chikungunya, regressão espacial, conglomerados espaço-temporais.

## ABSTRACT

In recent years, the chikungunya and Zika viruses began to circulate in Brazil, endemic for dengue, creating a scenario of a triple epidemic and imposing a huge burden on the public health system. Transmitted by *Aedes aegypti*, the spatio-temporal distributions of these diseases are influenced by factors that impact the mosquito's ecology. Thus, the main objective was to analyse the spatio-temporal distribution of dengue, Zika and chikungunya, in an intra-urban setting, looking for the relationship with environmental factors. To this end, an ecological approach was used with the 160 neighbourhoods in the municipality of Rio de Janeiro between 2015 and 2016 as the unit of analysis. Case counts per week and neighbourhood from the Brazilian National Notifiable Diseases Information System (SINAN), demographic data and environmental aspects from the Pereira Passos Institute and the Brazilian Institute of Geography and Statistics and meteorological stations data were obtained. In the first paper, the space-time clusters of dengue, Zika and chikungunya were identified between August 2015 and December 2016, using the Kulldorff scan statistic. Analysed separately, each disease showed different behaviour in space and time. Clusters of dengue and Zika cases were observed across the city, but Zika cases persisted for longer periods. Chikungunya clusters were concentrated in the North and Downtown regions. In the second paper, factors associated with an arbovirus epidemic were used to model the spatio-temporal distribution of the first chikungunya epidemic in the municipality, in 2016. The models included a spatially structured random component and a function of transfer to estimate the effect of temperature, which includes an instantaneous effect as well as an effect that propagates over time. The association between the other covariables and the number of cases varied over time. The temperature had a risk effect in most neighbourhoods. In some neighbourhoods the effect of temperature propagated for several weeks, possibly indicating the presence of the mosquito and transmission of chikungunya throughout the year in these locations. The sociodevelopment index had a protective effect, especially at the beginning of the epidemic. The present work brought together, in an unprecedented way, space-time analyses of dengue, Zika and chikungunya, in an intra-urban and triple epidemic scenario. The used statistical methods can be implemented in the surveillance and the models can contribute to the identification of the relationship between arboviral diseases and environmental and socioeconomic variables in different locations and periods.

Keywords: dengue, Zika virus, chikungunya fever, spatial regression, space-time clustering.

## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>13</b>
2.1 DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA.....	13
2.1.1 Dengue.....	13
2.1.2 Zika.....	14
2.1.3 Chikungunya.....	16
2.1.4 Arboviroses no Rio de Janeiro.....	16
2.2 ECOLOGIA DO VETOR E FATORES AMBIENTAIS.....	17
2.3 FONTES DE DADOS.....	19
2.3.1 Dados epidemiológicos.....	19
2.3.2 Dados socioeconômicos e demográficos.....	19
2.3.3 Dados ambientais.....	20
2.4 ANÁLISES ESPAÇO-TEMPORAIS.....	21
2.4.1 Detecção de aglomerado: estatística de varredura.....	22
2.4.2. Krigagem.....	23
2.4.3 Modelos estatísticos.....	24
2.4.3.1 Modelos espaciais e espaço-temporais.....	26
2.4.3.2 Função de transferência.....	28
<b>3 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>30</b>
<b>4 OBJETIVOS.....</b>	<b>31</b>
4.1 OBJETIVO GERAL.....	31
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
<b>5 METODOLOGIA.....</b>	<b>32</b>
5.1. LOCAL E POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	32
5.2. DADOS.....	33
5.2.1 Casos de dengue, Zika e chikungunya.....	33
5.2.2 Dados socioeconômicos e demográficos.....	34
5.2.4 Mapas.....	36
5.3. ANÁLISE DE DADOS.....	36
5.3.1 Detecção de aglomerados.....	36
5.3.2 Modelagem estatística.....	37
5.4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	40
<b>6 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>41</b>
6.1 ARTIGO 1.....	42
6.2 ANÁLISES PRELIMINARES.....	68
6.3 ARTIGO 2.....	75
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>104</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>109</b>
<b>APÊNDICE A – CÓDIGO STAN DO MODELO FINAL.....</b>	<b>126</b>

## APRESENTAÇÃO

Esta tese segue o modelo de coletânea proposto pela Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca.

Na introdução são abordados brevemente aspectos ambientais e epidemiológicos das arboviroses dengue, Zika e chikungunya, bem como a aplicação de análises espaço-temporais para identificação de populações em alto risco e de fatores associados e a justificativa da tese.

O capítulo 2 apresenta a revisão da literatura, com mais detalhes das três doenças estudadas, da entomologia dos mosquitos transmissores, dos fatores climáticos, socioeconômicos e ambientais que influenciam a dinâmica das arboviroses, e a revisão das fontes de dados e dos métodos utilizados para as análises espaço-temporais.

No capítulo 3 encontra-se a justificativa da tese, bem como as principais hipóteses.

No capítulo 4 e 4 são expostos os objetivos e a metodologia, respectivamente.

No capítulo 6 encontra-se a seção de resultados e discussão, incluindo as análises preliminares e os artigos: o primeiro artigo no formato que foi publicado e o segundo artigo no formato que foi encaminhado para publicação.

Finalmente, no capítulo 7 estão as considerações finais. Em seguida podem ser encontradas as referências bibliográficas.

## 1 INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença comum para a população brasileira, sendo endêmica há mais de 30 anos. A ampla dispersão do principal vetor da dengue, o *Aedes aegypti*, associada ao intenso fluxo de pessoas chegando no Brasil para eventos internacionais, permitiu a entrada e estabelecimento de duas outras arboviroses: a chikungunya e a Zika (HENNESSEY; FISCHER; STAPLES, 2016; NUNES et al., 2015). Pouco se sabe sobre a dinâmica das três doenças em um cenário de tríplice epidemia.

As doenças transmitidas por vetores apresentam comportamento dependente da ecologia do vetor. Deste modo, as arboviroses podem apresentar maior número de casos no período de calor e de chuvas, pois o *Ae. aegypti* se reproduz em locais com acúmulo de água parada e temperaturas em torno de 29°C aceleram o ciclo reprodutivo, além de aumentar a atividade do mosquito e diminuir o período de incubação dos vírus (LIU-HELMERSSON et al., 2014; LOUNIBOS; KRAMER, 2016; MORDECAI et al., 2017). Os fatores que influenciam a distribuição geográfica e a capacidade vetorial dos *Aedes*, dos quais destacam-se os fatores ambientais, estão relacionados com a distribuição espaço-temporal das doenças transmitidas por estes vetores (HONÓRIO, 2009; LOWE et al., 2011). Além dos fatores climáticos, características do meio físico (como tipo de cobertura de solo e urbanização desordenada) impactam a capacidade vetorial do mosquito.

Locais com vulnerabilidade socioeconômica podem apresentar condições sanitárias inadequadas que facilitam a proliferação do mosquito. Entretanto, a relação entre dengue e a situação socioeconômica tem sido controversa, com estudos apontando diferentes direções ou mesmo nenhuma associação (FLAUZINO; SOUZA-SANTOS; OLIVEIRA, 2009; MULLIGAN et al., 2015). Isto pode ser resultado de estudos avaliando momentos diferentes da epidemia, além de serem consideradas escalas espaciais diferentes. Na primeira epidemia de dengue em uma cidade de São Paulo, condições socioeconômicas mais precárias foram associadas a um maior risco de dengue (FARINELLI et al., 2018). Áreas próximas ou dentro de favelas no Rio de Janeiro já foram classificadas como focos para dengue (CARVALHO; MAGALHÃES; MEDRONHO, 2017). Além disso, estudos avaliando as primeiras epidemias de chikungunya na Guiana Francesa e em uma cidade da Colômbia também encontraram associação entre piores condições socioeconômicas e maior risco de chikungunya (BONIFAY et al., 2017; MCHALE et al., 2019).

Outro fator que impacta a ocorrência e a distribuição das arboviroses é a imunidade de grupo. A imunidade de grupo pode ser entendida como a redução do risco de infecção em



peças suscetíveis causada pela presença e proximidade de pessoas imunes (FINE; EAMES; HEYMANN, 2011). Após uma grande epidemia, como a de Zika, por exemplo, com elevado número de casos, a porcentagem populacional que se mantém imune tem menor probabilidade de adoecer devido ao efeito de proteção indireta causado pela alta proporção de pessoas imunes na população (LOWE et al., 2018a).

As análises espaciais têm sido amplamente utilizadas para identificação de áreas de risco para dengue (FLAUZINO; SOUZA-SANTOS; OLIVEIRA, 2009). Além disso, por meio de modelos espaciais, é possível buscar a associação entre fatores demográficos, socioeconômicos, climáticos e ambientais com a ocorrência de doenças, visando direcionar intervenções. A inclusão do componente temporal permite que as intervenções alcancem áreas estratégicas em tempo hábil.

Com a dispersão dos vírus Zika (ZIKV) e chikungunya (CHIKV), cenários de co-circulação de mais de um arbovírus se tornam mais comuns e causam impacto na saúde e na economia (CARDONA-OSPINA et al., 2015; LEE et al., 2017; LOWE et al., 2018a; PAIXÃO; TEIXEIRA; RODRIGUES, 2018). A co-circulação e a sintomatologia parecida dificulta o diagnóstico correto dos casos, de forma que o manejo clínico apropriado, e por consequência a prevenção de formas graves da doença, podem ser comprometidos. Entender como é a distribuição espaço-temporal da dengue, Zika e chikungunya quando em um cenário de tríplice epidemia tem o potencial de direcionar melhor intervenções para assistência, prevenção e controle de epidemias (BISANZIO et al., 2018). Competições dentro da população de mosquitos vetores e entre hospedeiros humanos existem, além de mudanças comportamentais entre os humanos, que podem alterar a dinâmica das três doenças quando elas interagem no mesmo espaço. Além disso, avaliar a dinâmica espaço-temporal da primeira epidemia de uma arbovirose em um cenário intraurbano ajuda a entender como é o processo de entrada, estabelecimento e dispersão de uma nova arbovirose.

Por todo o exposto, a presente tese apresenta um estudo da incidência de dengue, Zika e da chikungunya, em um contexto de tríplice epidemia em um cenário intraurbano, identificando aglomerados espaço-temporais e estimando a associação com fatores socioeconômicos e ambientais. A cidade do Rio de Janeiro foi a escolhida para este trabalho por apresentar as seguintes características: histórico de grandes epidemias de dengue, com transmissão sustentada; epidemias recentes de chikungunya e Zika em 2015 e 2016; co-circulação dos vírus da dengue (DENV), CHIKV e ZIKV; grande número de casos reportados; possuir dados georreferenciados em um contexto intraurbano; diferentes perfis

sociodemográficos e ambientais dentro da cidade; alta mobilidade humana; abundância do vetor; e profissionais de saúde com experiência em lidar com casos de dengue, como resultado do cenário epidemiológico do Rio.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA

Doenças transmitidas por vetores causam cerca de 700 mil mortes por ano no mundo e são responsáveis por cerca de 17% da carga global de todas as doenças infecciosas. Mosquitos são os principais vetores, transmitindo uma variedade de doenças como malária, dengue, febre amarela, Zika, chikungunya, encefalite japonesa e febre do nilo ocidental (WHO, 2017b). As doenças transmitidas pelos mosquitos do gênero *Aedes* são comumente chamadas de arboviroses, dentre as quais se destacam as causadas pelos vírus dengue (DENV), Zika (ZIKV) e chikungunya (CHIKV), responsáveis por grandes epidemias em países de clima tropical e subtropical em todo o mundo (GOULD et al., 2017).

#### 2.1.1 Dengue

Cerca de 4 bilhões de pessoas em mais de 128 países estão em risco de adoecer por dengue. São estimados 96 milhões de casos da doença por ano no mundo (WHO, 2018). No Brasil, a dengue é endêmica há mais de 30 anos. Existem quatro sorotipos do vírus (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), e todos circulam no país desde 2010 (NOGUEIRA; EPPINGHAUS, 2011). Em 2016 foram notificados cerca de 1,5 milhão de casos prováveis de dengue e 642 óbitos relacionados à doença no Brasil. A incidência de dengue nesse ano foi de 733,4 casos por 100 mil habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a).

O espectro da dengue varia desde infecções assintomáticas até casos graves, podendo levar a óbito. Os sintomas normalmente duram de 2 a 7 dias, e incluem febre alta acompanhada de, pelo menos, dois outros sintomas: dor de cabeça, dor retroorbital, náusea, vômitos, aumento ganglionar, dores musculares e articulares e exantema. Em alguns casos ocorrem manifestações mais graves, potencialmente fatais. Os sinais de alarme aparecem em 3 a 7 dias após os primeiros sintomas, com a diminuição da febre, e incluem: dor abdominal intensa, vômito persistente, respiração rápida, sangramento nas gengivas, sangue no vômito, fadiga e inquietação. Como não há tratamento específico para a dengue, são usadas terapias para aliviar os sintomas e para reposição de fluidos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016a).

Alguns estudos associaram casos graves de dengue a infecções heterotípicas secundárias (KATZELNICK et al., 2017). A infecção pelo DENV gera imunidade para a vida inteira, específica para o sorotipo. Se uma segunda infecção por um sorotipo diferente acontece, os anticorpos prévios podem falhar em neutralizar as partículas virais, acabando por facilitar suas entradas nas células. Além disso, poderia haver uma cascata de citocinas que causam

extravasamento de plasma. A este fenômeno se dá o nome de *antibody-dependent enhancement* (ADE) (GUZMAN; ALVAREZ; HALSTEAD, 2013). Entretanto, intervalos menores entre infecções de DENV heterotípicas foram associadas com proteção para sintomas clínicos da doença (ANDERSON et al., 2014). Portanto, parece existir um período de proteção cruzada entre os sorotipos de DENV.

### 2.1.2 Zika

Inicialmente vista como uma doença benigna, a Zika rapidamente se transformou em um grave problema de saúde pública após a descoberta da associação da doença na gravidez com um grande aumento de casos de microcefalia em neonatos, detectado pela primeira vez no Brasil (CALVET et al., 2016; JAENISCH et al., 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015a).

O ZIKV foi isolado de uma amostra humana pela primeira vez na Nigéria, em 1954. Por décadas, circulou discretamente em países da África e da Ásia, causando um número limitado de casos. Existe um sorotipo de ZIKV e duas linhagens, a Africana e a Asiática (FARIA et al., 2016b). Como o DENV, o ZIKV é um flavivírus e ambos compartilham elevada semelhança estrutural (BARBA-SPAETH et al., 2016). Os sintomas causados pela infecção também são similares (como exantema, artrite e dor de cabeça), porém a Zika se manifesta mais comumente com febres mais baixas, prurido e conjuntivite (Quadro 1) (BRAGA et al., 2017).

Quadro 1. Diagnóstico diferencial entre dengue, Zika e chikungunya.

Manifestação clínica/laboratorial	Dengue	Zika	Chikungunya
Intensidade da febre	++	+/ausente	+++
Exantema	+	+++	++
Mialgia	++	+	+
Artralgia	+/-	+	+++
Dor retrorbital	+++	++	+
Conjuntivite	+/-	+++	-
Sangramentos	++	-	+/-
Choque	+/-	-	-
Leucopenia/trombocitopenia	+++	-	++
Possível evolução após fase aguda	Fadiga	Complicações neurológicas	Artralgia crônica

Fonte: (Ministério da Saúde, 2016, adaptado)

+++ = 70-100% dos pacientes; ++ = 40-69%, + = 10-39%, +/- = <10%; - = 0%.

A primeira grande epidemia de Zika ocorreu em 2007, em Yap, na Micronésia, uma nação insular da Oceania. Estima-se que 73% dos residentes da ilha foram infectados com o ZIKV, um comportamento atípico do vírus, que era reconhecidamente responsável por apenas

16 casos no mundo até então. Posteriormente, em 2013 e 2014, outras ilhas do Pacífico reportaram epidemias de Zika: Polinésia Francesa, Ilha de Páscoa, Ilhas Cook e Nova Caledônia (KINDHAUSER et al., 2016; LOWE et al., 2018a). De acordo com análises filogenéticas e moleculares, o ZIKV foi introduzido no Brasil possivelmente entre Maio e Dezembro de 2013 (FARIA et al., 2017). Contudo, foi apenas em 2015 que se identificou um grande número de casos de Zika no país, inicialmente no Nordeste e rapidamente se espalhando para outros estados e outros países da América Latina (PAHO, 2017).

Em Outubro de 2015, o estado de Pernambuco notificou um aumento inesperado no número de casos de microcefalia em neonatos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015a). Cerca de um mês depois, o Ministério da Saúde, baseado em dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, reconheceu a associação entre a epidemia de Zika e o aumento no número de casos de microcefalia. Desde então, elucidou-se que o ZIKV estaria associado também a outras alterações congênitas, principalmente no sistema nervoso central (PAHO, 2017). De 8 de Novembro de 2015 a 31 de Dezembro de 2016 foram confirmados 2336 casos de microcefalia e/ou alterações no sistema nervoso central, dos quais 1804 (77,2%) ocorreram na região Nordeste (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b). Em anos anteriores, a média de casos de microcefalia no país era de 156 casos por ano (2010 a 2014) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015b). Como não havia vigilância para Zika, não se sabe quantos casos aconteceram em 2015. Em 2016 foram notificados 215319 casos suspeitos de Zika no Brasil, em 2306 municípios (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a). Até hoje em nenhum outro lugar do mundo foram observadas taxas de microcefalia altas como as do Nordeste durante a epidemia de Zika.

Em busca de uma explicação para a ocorrência de casos graves associados ao vírus, como a síndrome congênita do Zika em fetos e neonatos (que inclui, mas não se limita a microcefalia), questionou-se se a exposição prévia ao DENV estaria causando um aumento da patogenicidade do ZIKV, por ambos serem flavivírus com elevada semelhança estrutural (BRASIL; NIELSEN-SAINES, 2016; HALSTEAD, 2017; POSSAS et al., 2017). Na prática, estudos *in vitro* e em modelos animais possuem resultados conflitantes, com anticorpos anti-DENV atuando tanto potencializando como neutralizando a infecção pelo ZIKV (BARDINA et al., 2017; CASTANHA et al., 2017; MARTÍN-ACEBES; SAIZ; JIMÉNEZ DE OYA, 2018; ROBBIANI et al., 2017). Aparentemente, o efeito da exposição prévia ao DENV em uma infecção pelo ZIKV depende do intervalo entre as infecções (SERRANO-COLLAZO et al., 2020). Em uma coorte infantil na Nicarágua foi encontrada associação entre infecção pelo

DENV prévia e menores proporções de sintomas de Zika (GORDON et al., 2019). Além disso, em uma coorte em Pau da Lima (um bairro de Salvador, Bahia, no Nordeste brasileiro), os títulos de anticorpos anti-DENV antes da epidemia de Zika foram inversamente associados com o risco de infecção pelo ZIKV (RODRIGUEZ-BARRAQUER et al., 2019). Em um estudo ecológico, microrregiões brasileiras que tiveram grandes epidemias de dengue até seis anos antes da epidemia de Zika apresentaram menor risco de microcefalia (CARVALHO et al., 2020). Existe ainda muito debate e incertezas sobre que fatores possibilitaram que o Nordeste brasileiro tenha sido particularmente atingido pela epidemia de Zika (BRADY et al., 2019).

### **2.1.3 Chikungunya**

O CHIKV é um alfavírus que foi isolado pela primeira vez em 1952, na Tanzânia. Existem três genótipos: África Ocidental, Leste/Central/Sul da África, e Asiático. Na África, o CHIKV circula em ciclos silvestres envolvendo mosquitos *Aedes* e primatas não humanos (HONÓRIO et al., 2015; WEAVER, 2014). Até meados de 2000, o vírus foi responsável por relativamente poucos casos em humanos, quando ocorreram epidemias na África e na Ásia. O CHIKV identificado nas Américas em 2013, em 2014 foi responsável por cerca de 1 milhão de casos no continente (WHO, 2017a). No Brasil, foram notificados, em 2015, 38499 casos suspeitos de chikungunya em 704 municípios, e 14 óbitos. Já em 2016, foram 271824 casos, um aumento de aproximadamente 7 vezes, em 2829 municípios, e 196 óbitos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a).

A chikungunya pode ser confundida com a dengue pela similaridade dos sintomas, como febre alta, exantema e dores articulares. Entretanto, destaca-se a intensidade da dor muscular e articular na chikungunya. Inclusive, o nome “chikungunya” deriva de uma palavra em Kimakonde que significa “ficar contorcido”. Além disso, as fortes dores podem se prolongar por meses e até mesmo anos (Quadro 1) (WHO, 2017a).

### **2.1.4 Arboviroses no Rio de Janeiro**

O Rio de Janeiro é o principal estado no Brasil em número de casos notificados de dengue. A capital, o município do Rio de Janeiro, é a segunda maior cidade do país e importante local a partir de onde se disseminam sorotipos de DENV e outras arboviroses para o restante do país (FARES et al., 2015). A primeira grande epidemia de dengue no estado ocorreu em 1986, causada pelo DENV-1 (SCHATZMAYR; NOGUEIRA; ROSA, 1986). Em

1990, houve a segunda epidemia com a chegada do DENV-2. Os dois sorotipos causaram epidemias em 1995 e 1998. O DENV-3 foi introduzido no estado em 2001, sendo responsável por quase 300 mil casos notificados em 2002. Entre 2007 e 2008 outra epidemia grave atingiu o estado (TEIXEIRA et al., 2009). O sorotipo DENV-4 foi introduzido no Rio de Janeiro em 2011. Atualmente, circulam no estado os quatro sorotipos de dengue (NOGUEIRA; EPPINGHAUS, 2011). A primeira epidemia de Zika na cidade do Rio de Janeiro foi detectada em 2015 e a de chikungunya, em 2016 (BRASIL et al., 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a).

## 2.2 ECOLOGIA DO VETOR E FATORES AMBIENTAIS

O *Ae. aegypti* é o principal mosquito transmissor de arboviroses, sendo o *Ae. albopictus* o vetor secundário. Ambos pertencem ao subgênero *Stegomyia*, original do Velho Mundo, e se espalharam para países de clima tropical e subtropical em todos os continentes. São mosquitos que se alimentam durante o dia e depositam os ovos próximo a superfícies com acúmulo de água. Os ovos são resistentes à dessecação, podendo ainda ser viáveis por meses de seca até finalmente eclodir com o contato com a água (MARQUARDT; KONDRATIEFF, 2005). Fêmeas de ambas as espécies são descritas com uma capacidade limitada de voo. Um estudo conduzido no Brasil observou que fêmeas de *Ae. aegypti* e de *Ae. albopictus* são capazes de voar maiores distâncias, tendo sido encontradas em até 800 metros em 6 dias (HONÓRIO et al., 2003).

As duas espécies estão associadas a ambientes urbanos. Porém, o *Ae. aegypti* é encontrado principalmente em ambientes domiciliares e peridomiciliares, enquanto o *Ae. albopictus* é mais abundante em ambientes de transição, mais próximos a coberturas vegetais. O *Ae. aegypti* faz as desovas principalmente em criadouros artificiais, enquanto o *Ae. albopictus* as realiza também em criadouros naturais. Outra diferença entre as duas espécies diz respeito à competência vetorial, definida pela proporção de vetores que se alimentam de sangue infectado e que depois são capazes de transmitir a infecção. Estudos laboratoriais demonstram que, enquanto o *Ae. aegypti* é mais competente para a transmissão de dengue e de Zika, o *Ae. albopictus* o é para a transmissão de chikungunya (CHAVES et al., 2018; GÖERTZ et al., 2017). Ainda são necessários estudos que avaliem se a ocorrência de surtos de chikungunya em cenários urbanos está relacionada ao *Ae. albopictus* ou ao *Ae. aegypti*.

Fatores climáticos e ambientais influenciam na capacidade vetorial dos mosquitos *Aedes* (HONÓRIO, 2009; LOUNIBOS; KRAMER, 2016). A capacidade vetorial é um

conceito que integra fatores intrínsecos (como fatores genéticos) e extrínsecos (como a temperatura) para abordar interações do patógeno com o artrópode vetor e com o hospedeiro humano. A capacidade vetorial corresponde ao número reprodutivo básico ( $R_0$ ) de um patógeno, ou seja, ao número de infecções secundárias esperadas após a introdução de um caso infectado em uma população sem imunidade (MACDONALD, 1961). A fórmula matemática da capacidade vetorial ( $VC$ ) foi descrita por Macdonald e modificada por Black e Moore para doenças transmitidas por *Aedes*, sendo:

$$VC = [ma^2(I*T)p^n]/-\ln(p),$$

na qual  $m$  é a densidade vetorial em relação ao hospedeiro,  $a$  é a probabilidade que o vetor se alimente do hospedeiro em um dia,  $p$  é a probabilidade que o vetor sobreviva um dia,  $n$  é a duração do período de incubação extrínseca em dias,  $I$  é a taxa de infecção,  $T$  é a taxa de transmissão, e  $1/-\ln(p)$  é a duração da vida do vetor em dias após o período de incubação extrínseca. A expressão  $I*T$  corresponde à competência vetorial (BLACK; MOORE, 2004; MACDONALD, 1961). Podemos observar que as características que influenciam mais fortemente a capacidade vetorial são: alimentação do hospedeiro ( $a$ ), longevidade do vetor ( $p$ ), e período de incubação extrínseca ( $n$ ). Estes são influenciados por fatores ambientais, e, por consequência, tais fatores também vão influenciar a incidência e a distribuição espaço-temporal das arboviroses (LOUNIBOS; KRAMER, 2016; LOWE et al., 2011).

As chuvas causam acúmulo de água em recipientes artificiais e naturais localizados a céu aberto, gerando potenciais criadouros. Em um estudo conduzido no estado do Rio de Janeiro, chuvas fortes antecederam casos de Zika e chikungunya em três semanas e apresentaram potencial de uso para predição de possíveis surtos (FULLER et al., 2017). Os períodos de seca também estão relacionados ao risco de dengue, já que, pela irregularidade no abastecimento, mais pessoas passam a armazenar água em recipientes, aumentando a disponibilidade de locais para a deposição de ovos dos mosquitos vetores (LOWE et al., 2018b).

A temperatura impacta fortemente (e, portanto, também limita) a atividade do mosquito *Aedes* na proporção de picadas, na taxa de sobrevivência de ovo para adulto, na velocidade de desenvolvimento, na expectativa de vida e na fecundidade. A temperatura também influencia no período de incubação do vírus no mosquito. A transmissão de DENV, ZIKV e CHIKV pode ocorrer entre 18-34 °C, com pico entre 26-29 °C (MORDECAI et al., 2017). A umidade afeta a sobrevivência do mosquito, devendo estar em torno de 70-80% para a traqueia funcionar devidamente. O tipo de cobertura de terra também é um fator importante. A vegetação



influencia no microclima (na temperatura, umidade e ventos) e é inversamente correlacionada com o nível de urbanização. Áreas com menos vegetação e mais edificações são descritas como áreas de risco para dengue (ROSA-FREITAS et al., 2010).

A urbanização desordenada tem sido descrita como um importante fator de risco para a ocorrência de arboviroses, principalmente por propiciar a existência de criadouros ao apresentar deficiências relacionadas ao saneamento básico, condições precárias de moradias e irregularidades no abastecimento de água e na coleta de lixo. Maior risco para dengue foi identificado em locais com presença de inservíveis (detritos que não podem ser reutilizados), maior concentração de indivíduos, alta densidade domiciliar e de lotes vagos, e com deficiência no sistema de coleta de esgoto (FLAUZINO; SOUZA-SANTOS; OLIVEIRA, 2009; HEUKELBACH et al., 2001).

## 2.3 FONTES DE DADOS

### 2.3.1 Dados epidemiológicos

A principal fonte de dados secundários de casos de dengue, Zika e chikungunya no Brasil é o Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN). Esta base contém as informações de todos os casos notificados das doenças incluídas na lista nacional de notificação compulsória. A dengue está incluída nesta lista desde 1961, e a chikungunya, desde 2011. A Zika apenas foi incluída em Fevereiro de 2016. Antes disso, a Zika era monitorada através de vigilância sentinela (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016b; OLIVEIRA et al., 2017).

Ainda que todos os casos suspeitos atendidos, seja em serviços de saúde públicos ou privados, tenham que ser notificados no SINAN, profissionais de saúde que atendem no Sistema Único de Saúde (SUS) são os responsáveis pela maioria das notificações. Como uma base de dados secundários baseado em demanda espontânea, algumas limitações são inerentes, como a subnotificação e a não captação de casos assintomáticos e leves, que não necessitam ou não buscam atendimento médico. Como uma base nacional, entretanto, o número elevado de notificações recebidas no SINAN já foi descrito como representativo para a situação de dengue no Brasil (BARBOSA et al., 2015; SILVA et al., 2016).

### 2.3.2 Dados socioeconômicos e demográficos

O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) é o principal provedor de informações sociais, demográficas e econômicas do Brasil. Destacam-se os inquéritos

realizados nos domicílios, como o Censo Demográfico, realizado a cada 10 anos e o núcleo das estatísticas sociodemográficas (IBGE, [s.d.]). O primeiro censo brasileiro foi realizado em 1872 e passou a ser responsabilidade do IBGE a partir do censo de 1940. Nos censos são coletados dados de característica do domicílio e do entorno do domicílio, e informações demográficas, pessoais, sociais e econômicas do(a) chefe do domicílio e dos demais moradores (IBGE, [s.d.]; OLIVEIRA; SIMÕES, 2005).

O Instituto Pereira Passos é um órgão de pesquisa da Prefeitura do Rio de Janeiro. Sua missão é gerir informações sobre a cidade para o planejamento de políticas públicas e intervenções urbanas. O instituto disponibiliza publicamente dados em diferentes formatos sobre território e meio ambiente, uso do solo, população, economia, educação, saúde, cultura, turismo, infraestrutura e saneamento, segurança pública, etc (PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO, [s.d.]).

### **2.3.3 Dados ambientais**

Os fatores ambientais que se relacionam com a incidência de dengue, Zika e chikungunya incluem: fatores climáticos (como chuva, temperatura, umidade) e características físicas do meio (como vegetação, cobertura de terra, grau de urbanização). Diferentes fontes podem fornecer alguns conjuntos de variáveis para a caracterização ambiental, entre as quais estão as estações meteorológicas e o sensoriamento remoto.

Uma estação meteorológica é um local equipado com instrumentos (ou sensores) que coletam dados para análise do tempo meteorológico. O principal uso é a previsão do tempo. O município do Rio de Janeiro possui um sistema de alerta de chuvas e de deslizamentos em encostas, chamado Alerta Rio. O sistema foi criado em 1996 e é gerenciado pela Fundação GEO-RIO. Conta com 33 estações telemétricas espalhadas por todas as regiões do município, que enviam dados em tempo real, a cada 15 minutos. Das 33 estações, 26 são pluviométricas, 5 são meteorológicas que enviam leituras de chuva, temperatura e umidade do ar (Irajá, Jardim Botânico, Barra/Riocentro, Santa Cruz e Alto da Boa Vista), e duas são meteorológicas completas, que enviam dados de chuva, vento, temperatura, umidade do ar e pressão atmosférica (Guaratiba e São Cristóvão) (PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO, 2015). Além do Alerta Rio, o município também conta com estações meteorológicas do Instituto Nacional de Meteorologia (INMET), do Departamento de Controle do Espaço Aéreo (DECEA), do Instituto Estadual do Meio Ambiente do Rio de Janeiro (INEA) e da Secretaria Municipal de Meio Ambiente do Rio de Janeiro (SMAC). Estas estações realizam medidas a

cada hora. Todos estes institutos seguem as recomendações da Organização Meteorológica Mundial (WORLD METEOROLOGICAL ORGANIZATION, 2007).

Outras fontes de dados ambientais são os satélites, ou sensoriamento remoto. Dentre os mais utilizados estão: Terra, Aqua, LANDSAT, Ikonos e Quickbird (Quadro 2). Os satélites capturam imagens da superfície da terra em intervalos definidos que podem variar de 1 a 16 dias. As imagens são comumente utilizadas para dados de uso e cobertura de terra, além de dados climáticos como temperatura de superfície (NASA, [s.d.]; U.S. GEOLOGICAL SURVEY, 2016). Alguns satélites fornecem imagens em alta resolução que são poderosas ferramentas para estudar ambientes urbanos e que têm sido utilizadas para identificação de risco entomológico e de potenciais criadouros de vetores como o *Ae. aegypti* e o *Anopheles*, da malária (FULLER et al., 2010; MACHAULT et al., 2014; MUSHINZIMANA et al., 2006).

Quadro 2. Dados ambientais provenientes de sensoriamento remoto.

Dado ambiental	Satélite	Resolução espacial	Resolução temporal
Temperatura de superfície	MODIS	1 km	1 dia
Vegetação e corpos de água	MODIS	250 m	1 dia
Temperatura de superfície, cobertura da terra	LANDSAT	30 m	16 dias
Imagens de alta resolução	Ikonos	1 m	14 dias
Imagens de alta resolução	Quickbird	1 m	1-4 dias

## 2.4 ANÁLISES ESPAÇO-TEMPORAIS

A aplicação de análises espaciais voltadas para a saúde tiveram avanço substancial nos últimos 30 anos. A abordagem espacial permite analisar de forma integrada as condições de saúde da população, relacionando informações de agravos com potenciais fatores de risco. As arboviroses possuem uma complexa interação com as características ecológicas do ambiente, que é difícil de ser detectada em estudos nos quais o indivíduo é o nível de análise. Assim, estudos ecológicos têm importante papel para o entendimento das dinâmicas das arboviroses.

Para modelar a relação entre variáveis distribuídas espacialmente são utilizados métodos estatísticos que consideram a estrutura de dependência espacial. Caracteriza esse conjunto de técnicas o fato de que a proximidade espacial cria uma estrutura de dependência. Diferentes métodos são aplicados sobre dois tipos de dados: os dados de ponto (contendo um par de coordenadas de um evento, que pode ser um caso de uma doença), e os dados de área (como um bairro) (SANTOS; SOUZA, 2007). Os objetivos podem ser a detecção de padrões (por

exemplo, aglomerados) e a modelagem de fatores associados.

#### 2.4.1 Detecção de aglomerado: estatística de varredura

Para a detecção de aglomerados espaciais ou espaço-temporais uma das técnicas mais utilizada é a estatística de varredura de Kulldorff através do software SaTScan<sup>TM</sup>. Um aglomerado é qualquer agregado espacial de eventos que seja estatisticamente não randômico. A estatística de varredura de Kulldorff permite a detecção de aglomerados no espaço e no tempo simultaneamente e de forma contínua, além de testar a significância estatística, estimar o risco relativo para cada aglomerado e ter a possibilidade de avaliar mais de uma doença ao mesmo tempo.

A estatística de varredura se baseia em um algoritmo que percorre a área de estudo como um cilindro, com variados tamanhos, que se move no espaço (base do cilindro) e no tempo (altura do cilindro) para a identificação de aglomerados. O número de casos em cada localidade possui uma distribuição de Poisson, cujo número esperado de casos  $E[c]$  em cada cilindro é calculado por:

$$E[c] = \frac{C}{P} \times p \quad ,$$

sendo  $C$  é o número total de casos,  $P$  é a população total, e  $p$  é a população dentro do cilindro. A hipótese nula é que  $E[c]$  é proporcional ao seu contingente populacional. A hipótese alternativa é que  $E[c]$  fora do cilindro é menor do que o valor esperado dentro do cilindro.

Assumindo uma distribuição de Poisson, a função de verossimilhança para cada cilindro é proporcional a:

$$\left( \frac{c}{E[c]} \right)^c \left( \frac{C-c}{C-E[c]} \right)^{(C-c)} \quad ,$$

sendo  $c$  é o número observado de casos dentro do cilindro. Os aglomerados são detectados de forma hierárquica, sendo o mais provável aquele no qual se observa a máxima razão de verossimilhança (KULLDORFF, 1997; KULLDORFF et al., 1998). A significância estatística é obtida através de simulações de Monte Carlo. A hipótese nula é rejeitada quando menos do que 5% dos valores simulados da máxima verossimilhança são maiores do que o valor observado.

O risco relativo de cada aglomerado é calculado por meio da equação:

$$RR = \frac{c/E[c]}{(C-c)/(C-E[c])} \quad .$$

A estatística de varredura multivariada para múltiplos dados busca por aglomerados

simultâneos para mais de uma doença, que coincidem no tempo e no espaço. A principal vantagem de se utilizar o método multivariado é a detecção de aglomerados simultâneos para mais de uma doença, além de se estimar a contribuição de cada doença para o aglomerado. A razão de verossimilhança é calculada para cada doença, separadamente para cada aglomerado. A razão de verossimilhança de um aglomerado é a soma das razões de verossimilhanças de cada doença (KULLDORFF et al., 2007). O aglomerado com maior razão de verossimilhança é denominado como o mais provável (KULLDORFF, 2018).

#### 2.4.2. Krigagem

Em análises espaciais comumente é necessário interpolar dados amostrados em pontos para a unidade espacial de estudo. Por exemplo, dados climáticos mensurados em estações meteorológicas distribuídas dentro de um município podem ser interpolados para os bairros. Para tal, um método em geostatística utilizado é a krigagem, também conhecido como *kriging*. A partir de dados amostrados em pontos distribuídos em um espaço  $A$ , a krigagem permite interpolar os dados de forma contínua na superfície de  $A$ . Esta técnica parte do princípio que os dados amostrados em pontos mais próximos no espaço tendem a ter valores mais parecidos do que pontos mais afastados (BIVAND; PEBESMA; GÓMEZ-RUBIO, 2013).

A krigagem calcula o peso para os pontos de forma que os pontos com amostras próximas do local para o qual o dado vai ser interpolado têm maior peso do que os que estão mais distantes. O valor gerado pela krigagem para um local amostrado é igual ao valor observado neste ponto, e todos os valores interpolados representam o melhor preditor linear não enviesado. Existem dois passos para a krigagem: primeiro se determina a estrutura de covariância espacial dos pontos amostrados através de um variograma; depois, os pesos derivados da estrutura de covariância são usados para interpolar os valores para os locais sem amostras (DIGGLE; RIBEIRO, 2007).

O variograma é um gráfico que representa a covariância entre um par de pontos dos dados amostrados. Para cada par de pontos com dados amostrados a semi-variância é plotada contra a distância entre eles. O variograma experimental é o gráfico dos valores observados, enquanto o variograma teórico ou modelo é o modelo de distribuição que melhor se ajusta aos dados. Os modelos de variograma podem ser derivados de algumas funções, incluindo modelos lineares, esféricos e exponenciais. Busca-se a função que melhor descreve a autocorrelação espacial (DIGGLE; RIBEIRO, 2007).

Como explicado anteriormente, os pesos são calculados a partir da distância entre o local para qual o dado vai ser interpolado e os pontos amostrados, segundo a fórmula:

$$\hat{k}_0 = \sum_{i=1}^N \lambda_i k_i ,$$

sendo  $\hat{k}_0$  o valor interpolado no ponto 0,  $k_i$  o ponto amostrado no local  $i$ , de um total de  $N$  locais com pontos amostrados, e  $\lambda_i$  o peso do ponto amostrado.

Os principais pressupostos da krigagem são estacionariedade e isotropia. A estacionariedade é quando a média, a variância e a autocorrelação dos valores observados não mudam em todo o espaço estudado. A isotropia é a uniformidade do processo espacial em todas as direções (DIGGLE; RIBEIRO, 2007).

### 2.4.3 Modelos estatísticos

Modelos estatísticos são muito utilizados para identificar fatores associados a doenças. O processo de modelagem parte da ideia de que os valores observados da variável resposta  $y=(y_1, \dots, y_n)$  são realizações de uma variável aleatória que segue uma distribuição de probabilidade  $p(y; \theta)$ , onde  $\theta$  é o vetor de parâmetros que define a distribuição  $p(\cdot)$  (BAILEY, 2001).

O objetivo da modelagem, em geral, é investigar possíveis associações entre o processo sendo estudado e outros assumidos conhecidos. Como o modelo depende de quantidades desconhecidas – os parâmetros – estes precisam ser estimados. Há diferentes métodos para estimar os parâmetros de um modelo. O mais popular é o estimador de máxima verossimilhança (EMV). A função de verossimilhança é definida a partir da distribuição conjunta de  $y$  condicionada ao vetor de parâmetros. Uma vez que os dados são observados, esta função torna-se função dos parâmetros e é chamada de função de verossimilhança. O EMV, como o próprio nome sugere, fornece o valor dos parâmetros que maximiza a função de verossimilhança, isto é, o mais plausível de gerar os dados observados (DOBSON, 1983).

Uma outra abordagem de inferência dos parâmetros é a de Bayes. Na abordagem Bayesiana, a especificação do modelo está completa após a especificação de uma distribuição de probabilidade a priori do vetor de parâmetros. Esta distribuição de probabilidade a priori  $p(\theta)$  expressa o conhecimento prévio de  $\theta$  antes de observar os dados. Apesar dos parâmetros também serem fixos do ponto de vista Bayesiano, a distribuição a priori descreve a incerteza do pesquisador sobre os parâmetros antes de observar os dados. Por esta razão os parâmetros passam a ser considerados aleatórios e  $p(y; \theta)$  se torna uma distribuição de probabilidade

conjunta tanto para os dados quanto para os parâmetros. A função de verossimilhança é a função condicional de  $y$  dado os valores dos parâmetros, ou seja,  $f(y|\theta)$ . Porém, uma vez que os dados tenham sido observados, a função de verossimilhança é vista como uma função dos parâmetros (LAWSON, 2018; MIGON; GAMERMAN; LOUZADA-NETO, 2015). Utilizando teoria da probabilidade,  $p(y;\theta)$  pode ser relacionada com a verossimilhança:

$$p(y,\theta) = f(y|\theta)p(\theta).$$

De acordo com o Teorema de Bayes é possível derivar a posteriori, ou seja, a distribuição de probabilidade dos parâmetros a posteriori:

$$p(\theta|y) = \frac{f(y|\theta)p(\theta)}{f(y)} = \frac{f(y|\theta)p(\theta)}{\int_{\theta} f(y|\theta)p(\theta)d\theta} .$$

O denominador  $\int_{\theta} f(y|\theta)p(\theta)d\theta$  é independente dos valores dos parâmetros. Portanto, pode ser considerado uma constante que não altera a forma da distribuição posteriori. Assim, a distribuição posteriori pode ser expressa como:

$$p(\theta|y) \propto f(y|\theta) p(\theta) .$$

Ou seja, a distribuição a posteriori é proporcional à função de verossimilhança vezes a distribuição a priori, e representa a incerteza sobre  $\theta$  após a observação dos dados. O método Bayesiano permite obter a distribuição a posteriori de  $\theta$ , de tal forma que podemos avaliar qualquer aspecto de  $\theta$ , como média, mediana, desvio padrão, quantis, intervalos de credibilidade, etc. A vantagem de utilizar o paradigma Bayesiano no procedimento de inferência é que não é preciso recorrer a resultados de teoria assintótica para descrever a incerteza sobre as estimativas dos parâmetros. A incerteza das estimativas é naturalmente descrita pela distribuição a posteriori do vetor dos parâmetros (LAWSON, 2018; MORAGA, 2020).

Nem sempre é possível obter solução analítica para a distribuição a posteriori, sendo comum a utilização de métodos de Monte Carlo via cadeias de Markov (MCMC). O MCMC simula amostras de valores da posteriori utilizando algoritmos para a construção das cadeias, como o amostrador de Gibbs, o algoritmo de Metropolis-Hastings e o Monte Carlo Hamiltoniano (LAWSON, 2018; VRANCKX; NEYENS; FAES, 2019). Se as amostras são numerosas e representativas da posteriori, então elas podem virtualmente conter informações

sobre a própria posteriori. Para verificar se as amostras das cadeias resultaram numa distribuição estacionária, a distribuição a posteriori, são utilizados critérios de diagnóstico. Um destes critérios envolve a inspeção visual das cadeias, comparando cada valor do parâmetro para cada iteração com o número da iteração. Assumindo que as cadeias são geradas de forma independente e em paralelo, há indicativo de boa convergência quando elas apresentam sobreposição e o intervalo dos valores não muda bruscamente de acordo com as iterações. Outro critério de diagnóstico é o *R-hat*, que compara valores estimados entre e dentro das cadeias (GELMAN; RUBIN, 1992). Se não houve boa convergência, os valores de *R-hat* são maiores que 1. Recomenda-se utilizar as amostras apenas se os valores de *R-hat* não ultrapassem 1.05.

Em resumo, os métodos Bayesianos apresentam algumas vantagens. Eles permitem incorporar conhecimentos prévios no modelo, as chamadas informações a priori. Quando ausentes, se utiliza prioris vagas, pouco informativas. Outra vantagem, quando comparado aos métodos clássicos, é a capacidade de tais métodos ajustarem modelos muito complexos e com estruturas de dependência (espacial, temporal, entre observações de um mesmo indivíduo) e suas possíveis interações.

#### 2.4.3.1 Modelos espaciais e espaço-temporais

Quando consideramos o espaço ou o tempo, o pressuposto de independência dos modelos lineares não é realista, pois eventos mais próximos tendem a ser mais autocorrelacionados do que os mais distantes. As arboviroses apresentam dependência espacial, já que o vetor se desloca entre locais próximos. Além disso, a quantidade de casos em um momento, especialmente em doenças transmissíveis, afeta a quantidade de casos no momento seguinte. Assim, se faz necessário o uso de modelos que considerem a estrutura espacial e temporal dos dados.

Modelos espaciais são úteis para o estudo de doenças e têm sido amplamente utilizados nas últimas décadas para avaliar epidemias de doenças transmitidas pelo *Aedes* (CARVALHO et al., 2020; LOWE et al., 2018b; MARTÍNEZ-BELLO; LÓPEZ-QUÍLEZ; TORRES PRIETO, 2017, 2018; MCHALE et al., 2019; TEIXEIRA; CRUZ, 2011). São comumente empregados para as contagens de casos observados  $y=(y_1, \dots, y_n)$  em diferentes áreas, seguindo uma distribuição Poisson com média  $\lambda_i=e_i\mu_i$ , sendo, para cada área  $i$ ,  $e_i$  o número de casos esperados e  $\mu_i$  o risco relativo da doença:

$$y_i \sim \text{Poisson}(e_i\mu_i)$$



$$\log(\mu_i) = \beta_0 + \beta X + \phi_i ,$$

na qual  $\beta_0$  é o intercepto,  $\beta$  é o vetor das covariáveis  $X$  e  $\phi_i$  é o efeito aleatório espacial que captura o que sobra na estrutura do risco após o ajuste às covariáveis em  $X$ . Este efeito aleatório possui uma estrutura espacial, normalmente designada pela vizinhança.

De acordo com a estrutura espacial, o ajuste do efeito de regiões vizinhas apresentam maior correlação que regiões distantes. Esta correlação é incorporada em modelos espaciais chamados condicionais autorregressivos (CAR), propostos por Besag (BESAG, 1974). Dado um conjunto de observações de  $n$  áreas de uma região, as interações espaciais entre um par de áreas  $i$  e  $j$  pode ser modelada condicionalmente como um efeito aleatório espacial  $\phi = (\phi_1, \dots, \phi_n)$ . Para modelos CAR a relação espacial entre as áreas é representada pela matriz de vizinhança  $W$  com dimensões  $n \times n$ , sendo  $w_{ij}$  e  $w_{ji}$  igual a valores positivos (normalmente 1) quando  $i$  e  $j$  são áreas vizinhas ou igual a zero se não são. Tipicamente, consideram-se vizinhas áreas que dividem fronteiras, porém outras estruturas de vizinhança são possíveis. A distribuição de probabilidade de cada  $\phi_i$  é definida de forma condicional aos seus vizinhos. Mais especificamente, a distribuição de cada  $\phi_i$  é normal com média condicional à soma dos valores ponderados do seus vizinhos ( $w_{ij} \phi_j$ ). Mais especificamente, a relação de vizinhança é escrita como  $i \sim j$ , e a distribuição de probabilidade condicional de  $\phi_i$  é a seguinte:

$$p(\phi_i | \phi_j, j \neq i) = N\left(\alpha \sum_{i \sim j} w_{i,j} \phi_j, \sigma_i^2\right) .$$

O parâmetro  $\alpha$  controla a força da associação espacial. Para os modelos condicionais autorregressivos intrínsecos (ICAR) (BESAG, 1974), assume-se que  $\alpha = 1$  e a especificação da distribuição da probabilidade condicional de  $\phi_i$  depende do número de vizinhos  $d_i$ . Quando a matriz de vizinhança possui valores 1 e 0 para vizinhos e não vizinhos, respectivamente, tem-se:

$$p(\phi_i | \phi_j, j \neq i) = N\left(\frac{\sum_{i \sim j} \phi_j}{d_i}, \frac{\sigma_i^2}{d_i}\right) .$$

Além do componente espacial ICAR, pode ser incluído no modelo um componente aleatório não estruturado  $\eta_i$ , conforme proposto por Besag-York-Mollié (BESAG; YORK; MOLLIE, 1991).

$$y_i \sim \text{Poisson}(e_i \mu_i)$$

$$\log(\mu_i) = \beta_0 + \beta X + \phi_i + \eta_i$$

Uma reparametrização deste modelo foi proposta por Riebler posteriormente, permitindo estimar a contribuição de cada componente aleatório (RIEBLER et al., 2016), de forma que os componentes aleatórios  $\phi_i + \eta_i$  é reescrito como:

$$((\sqrt{\delta/s})\phi_i + (\sqrt{1-\delta})\eta_i)\sigma ,$$

na qual  $\delta$  estima quanto da variância vem do componente aleatório espacial e  $(1-\delta)$  quanto vem do componente aleatório não estruturado,  $s$  é o fator de escala computado a partir da matriz de vizinhança, e  $\sigma$  é o desvio padrão dos dois componentes aleatórios juntos.

Quando a estrutura dos dados incorpora também o tempo além do espaço podem ser utilizados modelos espaço-temporais. Uma forma de considerar a dependência temporal no modelo, por exemplo, é permitir que os coeficientes de covaráveis variem no tempo, com a distribuição seguindo um passeio aleatório, isto é:

$$\beta_t | \beta_{t-1} \sim N(\beta_{t-1}, \sigma_\beta^2) .$$

Desta forma, o valor estimado de  $\beta$  no tempo  $t$  depende do valor do  $\beta$  no tempo  $t-1$ .

#### 2.4.3.2 Função de transferência

Em algumas situações o efeito de uma covariável em uma variável resposta se propaga no tempo, decaindo e eventualmente chegando a zero. Estimar por quanto tempo perdura este *lag* (ou defasagem) do efeito é um desafio em modelagem. As funções de transferência são úteis nestes casos (BOX et al., 2016). O uso de tais funções é comum em econometria e engenharia, e já foi avaliado em modelos lineares generalizados utilizando inferência Bayesiana (ALVES; GAMERMAN; FERREIRA, 2010).

A principal vantagem no uso de funções de transferência é que não existe a necessidade de especificar o *lag* do efeito, em vez disso o *lag* é estimado a partir dos dados. Em epidemiologia, existe potencial da aplicação de funções de transferência para estimar o efeito de variáveis climáticas e ambientais no risco de doenças. Exemplos incluem o efeito da poluição nos óbitos por doenças respiratórias e da temperatura nos casos de doenças transmitidas por mosquitos.

Considerando as observações  $y=(y_t, \dots, y_t)$  pertencentes a uma distribuição da família exponencial, a função de transferência pode ser incluída no modelo através do componente  $U_t$  incorporando um efeito presente  $\zeta$  (ou seja, no mesmo tempo  $t$ ), e um efeito passado  $\rho$  de uma variável  $Z$  em  $\mu_t$ :

$$g(\mu_t) = \beta_0 + \beta X + U_t$$

$$U_t = \rho U_{t-1} + \zeta Z_t$$

Este é um caso particular da função de transferência, e diferentes estruturas são possíveis. Considerando esta estrutura, pode-se derivar a função de resposta ao impulso  $v$ . Esta função expressa a propagação no tempo do efeito do aumento de uma unidade da covariável  $Z$  na variável resposta, e para este caso particular possui a seguinte estrutura:

$$v_t = \rho^{t-1} \zeta$$

Portanto, o formato da função de resposta ao impulso vai depender de  $\zeta$  e  $\rho$ . Quando  $\zeta$  é  $> 0$ , o formato vai ter um dos seguintes padrões: se  $0 < \rho < 1$ , a função de resposta ao impulso representará um decaimento geométrico; se  $-1 < \rho < 0$ , um decaimento geométrico alternando sinais; se  $\rho > 1$ , um crescimento geométrico; e se  $\rho < -1$ , um crescimento geométrico alternando sinais. O modelo é estável quando  $|\rho| < 1$ . Assim, observa-se um declínio gradual do efeito de  $Z$ , até que eventualmente chegar a nulo. O parâmetro  $\rho$  controla a velocidade deste declínio e valores próximos de 1 significam que o efeito de  $Z$  persiste por mais tempo (ALVES; GAMERMAN; FERREIRA, 2010).

### 3 JUSTIFICATIVA

Dengue, Zika e chikungunya são doenças transmitidas por mosquitos *Aedes* e, por consequência, suas incidências são influenciadas por fatores que afetam a ecologia dos vetores, dentre os quais destacam-se os ambientais (como o clima, uso do solo e grau de urbanização) e características socioeconômicas e demográficas. Em conjunto, estes fatores vão influenciar a taxa de infecção do vetor, a taxa de picadas em humanos, a densidade do vetor e por fim a incidência da arbovirose. Pouco se sabe sobre como essas doenças se distribuem no espaço e no tempo quando causam epidemias simultâneas.

O Rio de Janeiro é uma cidade tropical com diferentes combinações de características ambientais, socioeconômicas e demográficas no seu espaço intraurbano. A cidade enfrentou suas primeiras epidemias de Zika e chikungunya em 2015 e 2016, simultaneamente a uma epidemia de Dengue, compondo um cenário de tríplice epidemia. Somado ao grande número de casos notificados e a disponibilidade de dados georreferenciados, estas características do Rio de Janeiro justificaram a escolha da cidade para o presente trabalho.

Considerando que essas doenças compartilham o mesmo vetor, seria esperado que apresentassem processos espaço-temporais parecidos. Existem, porém, outros fatores influenciando essa dinâmica, incluindo competições dentro da população de mosquitos vetores e entre hospedeiros humanos, além de mudanças comportamentais entre os humanos. Neste contexto, a principal motivação deste trabalho foi explorar como é a distribuição de dengue, Zika e chikungunya no espaço e no tempo em um cenário intraurbano e de tríplice epidemia, estimando a associação com fatores socioeconômicos e ambientais.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Estudar a incidência espaço-temporal de dengue, Zika e chikungunya em contexto intraurbano, visando identificação de áreas de maior risco e de fatores associados.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analisar a progressão espaço-temporal de dengue, Zika e chikungunya em um cenário de tríplice epidemia no Rio de Janeiro em 2015 e 2016.
2. Detectar aglomerados espaço-temporais de dengue, Zika e chikungunya separadamente e simultaneamente no Rio de Janeiro em 2015 e 2016.
3. Identificar como fatores socioeconômicos e ambientais – como cobertura de terra, estrutura urbana, tempo meteorológico – estão relacionados à progressão espaço-temporal da primeira epidemia de chikungunya no Rio de Janeiro em 2016.
4. Explorar diferentes modelos estatísticos para estimar o efeito da temperatura sobre a incidência de chikungunya.

## 5 METODOLOGIA

Este projeto de pesquisa é uma abordagem ecológica. Foram utilizadas fontes de dados secundários: SINAN, Instituto Pereira Passos, IBGE, INMET, DECEA, INEA, SMAC e Sistema Alerta Rio. Os principais resultados são apresentados e discutidos em dois artigos, dispostos na seção 6. Nesta seção encontra-se a metodologia mais detalhada utilizada nos dois artigos.

Para o artigo 1, referente ao primeiro e segundo objetivo específico, foram utilizados dados do SINAN de casos de dengue, Zika e chikungunya, agregados por bairro e semana epidemiológica, no município do Rio de Janeiro, dos anos 2015 e 2016.

Para o artigo 2, referente aos objetivos específicos 1, 3 e 4, foram utilizados dados do SINAN de casos de chikungunya agregados por bairro e semana epidemiológica, no município do Rio de Janeiro, em 2016. Além disso foram utilizados dados de uso do solo e de índice de desenvolvimento social, obtidos do Instituto Pereira Passos, e de estações meteorológicas de cinco institutos: INMET, DECEA, INEA, SMAC e Sistema Alerta Rio.

Nos dois artigos foram utilizados dados de população por bairro, disponibilizados pelo Instituto Pereira Passos, a partir dos dados do censo de 2010 (IBGE).

### 5.1. LOCAL E POPULAÇÃO DE ESTUDO

O Rio de Janeiro é a segunda maior cidade do Brasil, com aproximadamente 6,3 milhões de habitantes (censo 2010), 1204 km<sup>2</sup>. É o principal destino turístico do país. O Rio de Janeiro possui um clima tropical, com temperatura e pluviosidade variando a depender da altitude, cobertura de terra, proximidade de mata e proximidade com o oceano. A temperatura anual média é de 23,7 °C, e a precipitação anual acumulada é de 1069 mm. Durante o verão, temperaturas altas (em torno de 40 °C) e tempestades são comuns (PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO, [s.d.]).

O Rio de Janeiro é marcado por desigualdade social e possui 1018 favelas, sendo que muitas delas estão localizadas próximas às áreas com maior desenvolvimento social da cidade. A densidade demográfica tem uma média de 5556 habitantes por km<sup>2</sup>, atingindo cerca de 48258 habitantes por m<sup>2</sup> em áreas de favelas (PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO, [s.d.]).

O Rio de Janeiro possui três maciços de montanha e 84 km de extensão de praias, caracterizando uma geografia diversa que é diretamente associada com a história de ocupação e iniquidades socioeconômicas. Os 160 bairros do Rio de Janeiro são agrupados em quatro

zonas (Centro, Sul, Norte, Oeste), que por sua vez são subdivididas em 10 áreas programáticas da saúde: 1.0 (Centro); 2.1 e 2.2 (Sul); 3.1, 3.2 e 3.3 (Norte); e 4.0, 5.1, 5.2 e 5.3 (Oeste).

A zona Norte é muito urbanizada, com alta densidade populacional, poucas áreas verdes e grandes favelas. É nesta zona que estão localizados os complexos de favelas, que constituem um agrupamento de diferentes favelas que cresceram ao ponto de se encontrarem espacialmente. Cerca de 27% da população da zona Norte, o que corresponde a aproximadamente 2,4 milhões de pessoas, vivia em favelas em 2010, de acordo com o censo populacional (CAVALLIERI; VIAL, 2012). A zona Sul é o destino turístico mais popular do Rio de Janeiro, com praias famosas como Copacabana e Ipanema, parques com áreas verdes como o Jardim Botânico e Parque Lage. Os bairros com melhores condições socioeconômicas da cidade estão na zona Sul (INSTITUTO PEREIRA PASSOS, [s.d.]). O Centro é o centro histórico, comercial e financeiro da cidade, com muitos estabelecimentos culturais. A zona Oeste é a região que teve urbanização mais recente e compreende bairros que possuem características distintas entre si, incluindo bairros tanto afluentes quanto de condição socioeconômica mais baixa, com alto e baixo grau de urbanização, e com baixa e alta densidade demográficas (PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO, [s.d.]).

## 5.2. DADOS

### 5.2.1 Casos de dengue, Zika e chikungunya

Os dados do SINAN referentes aos casos de dengue, Zika e chikungunya notificados entre 1º de Janeiro de 2015 e 31 de Dezembro de 2016 foram georreferenciados para o bairro de residência pela Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro. A definição dos casos segue os protocolos do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016a, 2016b, 2017c). O banco com os casos georreferenciados para o bairro e agregados para bairro e semana epidemiológica foi obtido junto à Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro e incluía 40039, 36018 e 13627 casos de dengue, Zika e chikungunya, respectivamente, confirmados por laboratório ou por critério clínico-epidemiológico.

Para o artigo 1 foram analisados os casos notificados de dengue, Zika e chikungunya que ocorreram na cidade do Rio de Janeiro entre 2 de Agosto de 2015 a 31 de Dezembro de 2016. Os casos foram agrupados por semana epidemiológica e bairro de residência.

Para o artigo 2 foram utilizados os dados referentes aos casos de chikungunya agregados por bairro e semana epidemiológica, no município do Rio de Janeiro, de 3 de

Janeiro à 31 de Dezembro de 2016.

Os dados de arboviroses no Rio de Janeiro podem ser encontrados no site da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO; SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, [s.d.]).

### **5.2.2 Dados socioeconômicos e demográficos**

Como parte das análises do artigo 1, foram obtidos dados de população por bairro para o município do Rio de Janeiro, baseados no censo realizado em 2010 pelo IBGE, e disponibilizados pelo Instituto Pereira Passos.

Para o artigo 2, além dos dados populacionais também utilizados no artigo 1, foram considerados dados de densidade demográfica e índice de desenvolvimento social.

O índice de desenvolvimento social por bairro foi obtido do Instituto Pereira Passos (PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO, 2019a). Trata-se de índice social agregado baseado em indicadores do censo de 2010: 1) porcentagem de domicílios articulares permanentes com forma de abastecimento de água adequada, ou seja, ligados à rede geral de distribuição; 2) porcentagem de domicílios particulares permanentes com esgoto adequado, ou seja, ligados à rede geral de esgoto ou pluvial; 3) porcentagem de domicílios particulares permanentes com lixo coletado diretamente por serviço de limpeza ou colocado em caçamba de serviço de limpeza; 4) média do número de banheiros por morador; 5) porcentagem de analfabetismo de moradores de 10 a 14 anos; 6) rendimento per capita dos domicílios particulares permanentes em salários mínimos de 2010; 7) porcentagem de domicílios particulares com rendimento domiciliar per capita de até um salário mínimo; e 8) porcentagem dos domicílios particulares com rendimento domiciliar per capita superior a 5 salários mínimos. O índice de desenvolvimento social é calculado a partir da média aritmética dos indicadores normalizados (variando de 0 a 1, sendo 0 a pior condição socioeconômica e 1 a melhor) (PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO, 2019a).

A densidade demográfica urbana foi calculada para cada bairro dividindo o número de habitantes pela área em metros quadrados das áreas classificadas como urbanas no bairro. O dado de área urbana foi obtido a partir da camada de uso do solo de 2015 disponibilizada pelo Instituto Pereira Passos (PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO, 2019c). A partir deste dado, calculou-se a área urbana em metros quadrados para cada bairro através da operação espacial das áreas urbanas com os bairros. Para tal foi utilizado o pacote sf (versão 0.9) (PEBESMA et al., 2019) no R (versão 3.6.1) (R CORE TEAM, 2019).



### 5.2.3 Dados ambientais

Para o artigo 2 utilizamos dados ambientais de cobertura de área verde e de temperatura. A porcentagem de área verde foi calculada a partir de uma camada de uso do solo de 2015, obtida do Instituto Pereira Passos (PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO, 2019c). Os dados de temperatura de 2016 foram obtidos de 38 estações meteorológicas no Rio de Janeiro, de 5 diferentes institutos: INMET (INMET, [s.d.]), DECEA (DECEA, [s.d.]), INEA (INEA, [s.d.]), SMAC (SMAC, [s.d.]) e do Sistema Alerta Rio (PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO, [s.d.]). Os dados são disponibilizados publicamente nos respectivos sites incluídos nas referências.

Para obter a porcentagem de área verde por bairro primeiro foram agregadas como “áreas verdes” as seguintes categorias da camada de uso do solo: áreas agrícolas (áreas ocupadas por atividades agrícolas, incluindo horticulturas, fruticulturas etc.), áreas sujeitas à inundação (áreas ocupadas por brejos, baixios, com a vegetação característica desses ambientes), cobertura arbórea e arbustiva (floresta ombrófila; restinga e mangue; capoeira em diferentes estágios e reflorestamentos) e cobertura gramíneo lenhosa (áreas com vegetação rasteira, graminóides, situadas em planícies ou encostas, utilizadas ou não para atividades pastoris) (PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO, 2019c). Depois foi feita a interseção espacial das áreas verdes com os bairros e calculada a proporção de área verde em cada bairro. Para tal foi utilizado o pacote sf (versão 0.9) (PEBESMA et al., 2019) no R (versão 3.6.1) (THE R FOUNDATION FOR STATISTICAL COMPUTING, 2020)

Os dados obtidos das estações meteorológicas foram organizados em valores diários de temperatura máxima e mínima. Também foi calculada a porcentagem de medidas faltantes por dia, considerando que as medidas são feitas a cada hora, exceto para as estações do Alerta Rio, para as quais as medidas são a cada 15 minutos. Os registros diários com mais de 60% de dados faltantes foram excluídos. Em seguida, foram obtidas as temperaturas máximas e mínimas por semana e estação. Para obter os valores por bairro foi utilizada krigagem universal, um método que estima os valores de uma variável em um espaço contínuo utilizando uma amostra de dados pontuais (DIGGLE; RIBEIRO, 2007). Primeiro, a temperatura foi interpolada para uma grade de unidades medindo 500m x 500m. Depois foi calculada a temperatura de cada semana para cada bairro como a média dos valores de temperatura das unidades da grade cujos centroides estavam dentro do limite do bairro. Para aplicar a krigagem e visualizar e utilizar camadas foram utilizados, respectivamente, os pacotes geoR (versão 1.8) (RIBEIRO; DIGGLE, 2001) e sf (versão 0.9) (PEBESMA et al.,

2019) no R (versão 3.6.1.) (THE R FOUNDATION FOR STATISTICAL COMPUTING, 2020).

#### **5.2.4 Mapas**

A malha digital do município do Rio de Janeiro e camadas de bairro foram obtidas do IBGE e do Instituto Pereira Passos através do site <http://www.data.rio/>.

### **5.3. ANÁLISE DE DADOS**

#### **5.3.1 Detecção de aglomerados**

Para o primeiro e segundo objetivos específicos, apresentado no artigo 1, foi realizada a detecção de aglomerados espaço-temporais utilizando a estatística de varredura de Kulldorff. Foi aplicado o modelo discreto de probabilidade de Poisson para cada uma das doenças, em separado, e para as três doenças ao mesmo tempo.

A estatística de varredura no espaço e no tempo utiliza cilindros que movem no espaço (base do cilindro) e no tempo (altura do cilindro). O bairro foi considerado parte do aglomerado se o seu centroide estava contido na base do cilindro. A identificação de aglomerados é feita através da comparação do número observado dentro do cilindro com o número esperado de casos. Os aglomerados são detectados de forma hierárquica, de acordo com a razão de verossimilhança (KULLDORFF, 1997; KULLDORFF et al., 1998). O aglomerado mais provável é aquele com a máxima razão de verossimilhança.

Para cada modelo, simulações de Monte Carlo ( $n=999$ ) foram rodadas para avaliar a significância estatística. Foram considerados os aglomerados estatisticamente significantes ( $p$ -valor  $< 0,05$ ), sem sobreposição geográfica e com o máximo de 50% da população em risco (cerca de 3,1 milhões de pessoas). A janela temporal foi definida para ser no mínimo 1 semana, e no máximo 4 semanas. Apenas aglomerados com pelo menos 5 casos foram considerados.

Nos parâmetros de saída, definiu-se o máximo de 5% da população em risco dentro do aglomerado (cerca de 315 mil pessoas). Estes parâmetros foram selecionados depois de serem testadas, para cada uma das doenças, algumas combinações de parâmetros temporais e espaciais. A combinação escolhida foi aquela que resultou em um número razoável de aglomerados que agregassem locais próximos e similares, mas que também poderiam ser alvos de intervenções locais.

Para melhor visualização dos resultados nos mapas foram consideradas as fronteiras dos

bairros, ainda que o SaTScan™ busque por aglomerados de formato circular.

O software SaTScan™ (versão 9.5) (KULLDORFF, [s.d.]) foi rodado dentro do R (versão 3.4.4) (THE R FOUNDATION FOR STATISTICAL COMPUTING, 2019) através do pacote rsatscan (versão 0.3.9200) (KLEINMAN, 2015). O código em R está disponível em [https://github.com/laispfreitas/satscan\\_dzc/blob/master/script\\_satscan\\_dzc\\_rio](https://github.com/laispfreitas/satscan_dzc/blob/master/script_satscan_dzc_rio) (CRUZ; FREITAS, 2019). Os mapas e gráficos foram feitos utilizando o pacote ggplot2 (versão 3.1.0) (WICKHAM, 2016).

### 5.3.2 Modelagem estatística

Para os objetivos específicos 1, 3 e 4, apresentados no artigo 2, foram aplicados modelos estatísticos espaço-temporais para estudar a primeira epidemia de chikungunya no Rio de Janeiro e os fatores ambientais e socioeconômicos associados. A variável resposta foi a contagem de casos por bairro.

Seja  $Y_{i,t}$  a contagem de casos de chikungunya no bairro  $i = 1, 2, \dots, n = 160$ , e semana  $t = 1, 2, \dots, T$ , e  $Y_{i,t} \sim \text{Poisson}(\mu_{i,t})$ . O processo de modelagem foi feito em três etapas. Na etapa 1 estimou-se  $\mu_{i,t}$  considerando a seguinte estrutura base:

$$\log(\mu_{i,t}) = \log(e_{i,t}) + \beta_0 + X_i' \beta_t + U_{i,t} + \phi_i,$$

na qual  $e_{i,t}$  é o *offset*,  $\beta_0$  é o intercepto,  $X_i$  é o vetor das covariáveis densidade demográfica, índice de desenvolvimento social e proporção de área verde,  $\beta_t$  é o vetor dos coeficientes das covariáveis contidas no vetor  $X_i$ ,  $U_{i,t}$  é a função de transferência, que inclui a temperatura e que será explicada mais abaixo, e  $\phi_i$  é o efeito espacial latente que assume-se seguir uma distribuição ICAR, a priori.

Nesta primeira etapa foram consideradas as seguintes estruturas dispostas no quadro 3. O símbolo  $\forall$  significa “para todo”.

Quadro 3. Estruturas avaliadas na primeira etapa da modelagem.

ETAPA 1	
modelo I: $\beta$ fixo no tempo	$\beta_t = \beta \forall t$
modelo II: $e$ e $\beta$ fixos no tempo	$e_{i,t} = e_i \forall t$ $\beta_t = \beta \forall t$
modelo III: $e$ fixos no tempo	$e_{i,t} = e_i \forall t$
modelo IV: $e$ e $\beta$ fixos no tempo + efeito da semana	modelo II + $\alpha_{1,i} \times t + \alpha_{2,i} \times t^2$

Para o modelo I consideramos como *offset* o número de casos esperados variando no espaço e no tempo, calculado através da fórmula:

$$e_{i,t} = \frac{\sum_{i=1}^n Y_{i,t}}{\sum_{i=1}^n \text{população}_i} \text{população}_i$$

Nos demais modelos, o *offset*  $e_i$  variou apenas por bairro. Os motivos para a mudança na definição do *offset* são mostrados e discutidos na seção 6.2, com os resultados do modelo I. O *offset*  $e_i$  representa o número de casos esperados no bairro  $i$  se todos os bairros tivessem a mesma incidência em todas as semanas:

$$e_i = \left( \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{t=1}^T Y_{i,t}}{\sum_{i=1}^n \text{população}_i} \text{população}_i \right) / T .$$

Os coeficientes das covariáveis contidas no vetor  $X_i$  (densidade demográfica, índice de desenvolvimento urbano e proporção de área verde) são fixos no tempo nos modelos I, II e IV, enquanto que no modelo III variam no tempo através de um passeio aleatório de primeira ordem. No modelo IV foram incluídos parâmetros para estimar o efeito da semana.

Dado que a temperatura tem um efeito rápido no número de casos e um efeito mais prolongado, que decai com o tempo, foi utilizada uma função de transferência ( $U_{i,t}$ ). A função de transferência permite estimar o efeito da temperatura que é imediato, ou seja, na mesma semana, através do parâmetro  $\zeta$ , e qual a proporção deste efeito se propaga no tempo, estimado pelo parâmetro  $\rho$ . Este parâmetro  $\rho$  representa o efeito de memória e pode assumir qualquer valor entre 0 e 1. Nesta primeira etapa, para comparar os modelos I-IV, foi considerada a seguinte estrutura da função de transferência:

$$U_{i,t} = \rho_i U_{i,t-1} + \zeta_i \text{Temperatura}_{i,t} .$$

A segunda etapa consistiu em explorar diferentes estruturas para a função de transferência ( $U_1, \dots, U_4$ ), ou sem a função de transferência ( $U_0$ ) com o modelo selecionado na primeira etapa (Quadro 4).

Quadro 4. Estruturas avaliadas na segunda etapa da modelagem.

ETAPA 2	
U1: $\rho$ e $\zeta$ fixos	$U_{i,t} = \rho U_{i,t-1} + \zeta Temperatura_{i,t}$
U2: $\rho$ e $\zeta$ variando por bairro	$U_{i,t} = \rho_i U_{i,t-1} + \zeta_i Temperatura_{i,t}$
U3: $\rho$ variando por bairro, $\zeta$ por tempo	$U_{i,t} = \rho_i U_{i,t-1} + \zeta_t Temperatura_{i,t}$
U4: $\rho$ variando por bairro, $\zeta$ por tempo e bairro	$U_{i,t} = \rho_i U_{i,t-1} + \zeta_{i,t} Temperatura_{i,t}$
U0: sem função de transferência, com efeito da temperatura em dois tempos, estimados por $\gamma_{1,i}$ e $\gamma_{2,i}$ .	$\gamma_{1,i} Temperatura_{i,t-1} + \gamma_{2,i} Temperatura_{i,t}$

Para visualizar os efeitos da temperatura estimados pela função de transferência foi utilizada a função de resposta ao impulso. Esta função expressa a propagação no tempo do efeito do aumento de uma unidade da temperatura de uma semana (ALVES; GAMERMAN; FERREIRA, 2010). Vale ressaltar que o modelo escolhido na etapa 2 foi ajustado também utilizando a temperatura em tempos defasados  $t-1$ ,  $t-2$  e  $t-3$ . Porém, seguiu-se utilizando a temperatura no tempo  $t$  pois apresentou efeito instantâneo da temperatura maior do que utilizado os tempos defasados.

Na terceira etapa, a partir do modelo selecionado na segunda etapa, foram comparadas as estruturas apresentadas no quadro 5, todas com intercepto e  $\log$  do número de casos esperados.

Quadro 5. Estruturas avaliadas na terceira etapa da modelagem.

ETAPA 3	
modelo 0	Apenas com o efeito espacial
modelo 1	Apenas com as covariáveis contidas no vetor $X_i$
modelo 2	Apenas com as covariáveis contidas no vetor $X_i$ e o efeito espacial
modelo 3	Apenas com a função de transferência ou efeito da temperatura em dois tempos, e o efeito espacial
modelo 4	Completo: com a função de transferência ou efeito da temperatura em dois tempos, as covariáveis contidas no vetor $X_i$ e o efeito espacial.

O modelo selecionado na terceira etapa foi ajustado incluindo um efeito aleatório não estruturado, considerando a reparametrização de Besag-York-Mollié (BESAG; YORK;

MOLLIE, 1991) proposta por (RIEBLER et al., 2016).

O ajuste dos modelos foi feito utilizando inferência Bayesiana utilizando a plataforma Stan (CARPENTER et al., 2017). Para cada modelo foram rodadas quatro cadeias de 10 mil iterações cada, sendo as primeiras 5 mil iterações descartadas. Os modelos foram selecionados baseado no menor valor de Critério de Informação de Watanabe-Akaike (WAIC) (WATANABE, 2010), além da avaliação da convergência das cadeias e da consistência e plausibilidade das associações encontradas do ponto de vista biológico e epidemiológico. A convergência das cadeias foi verificada visualmente e através da estatística *R-hat*. Valores de *R-hat* desviando de 1 indicam problemas na convergência das cadeias (GELMAN; RUBIN, 1992; STAN DEVELOPMENT TEAM, [s.d.]).

O código utilizado para o modelo final, incluindo as prioris utilizadas, encontra-se no Apêndice A desta tese. Para a modelagem estatística foi utilizado R (versão 3.6.1) (THE R FOUNDATION FOR STATISTICAL COMPUTING, 2020) e os pacotes rstan (GUO et al., 2019) e loo (VEHTARI; GELMAN; GABRY, 2017). O código em R e dos demais modelos apresentados no artigo 2 estão disponíveis em [https://github.com/laispfreitas/ICAR\\_chikungunya](https://github.com/laispfreitas/ICAR_chikungunya) (FREITAS; SCHMIDT, 2020). Os mapas e gráficos foram produzidos utilizando ggplot2 (versão 3.2.0) (WICKHAM, 2016).

#### 5.4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A presente tese teve aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP), número do parecer 2.879.430. Não foi necessário obter consentimento livre e esclarecido por se tratar de um estudo utilizando dados secundários não identificados.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os principais resultados estão apresentados e discutidos em dois artigos, incluídos nos itens 6.1 e 6.3. Os resultados das análises preliminares do artigo 2 são apresentados e discutidos no item 6.2. Os artigos estão no formato que foi publicado (artigo 1) ou encaminhado para publicação (artigo 2), alterando-se apenas o formato das citações para adequar ao utilizado na tese. As referências estão incluídas no final da tese.

O artigo 1 refere-se aos objetivos específicos 1 e 2 e foi publicado em 9 de Outubro de 2019 na revista *Proceedings of the Royal Society B* (FREITAS et al., 2019).

O artigo 2 refere-se aos objetivos específicos 1, 3 e 4 e uma versão do artigo está disponível em formato *preprint* na plataforma *medrxiv* (FREITAS et al., 2020).

## 6.1 ARTIGO 1

### **Space-time dynamics of a triple epidemic: dengue, chikungunya and Zika clusters in the city of Rio de Janeiro**

Laís Picinini Freitas<sup>1</sup>, Oswaldo Gonçalves Cruz<sup>2</sup>, Rachel Lowe<sup>3,4,5</sup>, Marília Sá Carvalho<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP), Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>2</sup> Programa de Computação Científica (PROCC), Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>3</sup> Centre on Climate Change and Planetary Health, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, United Kingdom

<sup>4</sup> Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, United Kingdom

<sup>5</sup> Barcelona Institute for Global Health (ISGlobal), Barcelona, Spain

#### **Abstract**

Dengue, an arboviral disease transmitted by *Aedes* mosquitoes, has been endemic in Brazil for decades. However, vector-control strategies have not led to a significant reduction in the disease burden and have not been sufficient to prevent chikungunya and Zika entry and establishment in the country. In Rio de Janeiro city, the first Zika and chikungunya epidemics were detected between 2015 and 2016, coinciding with a dengue epidemic. Understanding the behaviour of these diseases in a triple epidemic scenario is a necessary step for devising better interventions for prevention and outbreak response. We applied scan statistics analysis to detect spatio-temporal clustering for each disease separately and for all three simultaneously. In general, clusters were not detected in the same locations and time periods, possibly owing to competition between viruses for host resources, depletion of susceptible population, different introduction times and change in behaviour of the human population (e.g. intensified vector-control activities in response to increasing cases of a particular arbovirus). Simultaneous clusters of the three diseases usually included neighbourhoods with high population density and low socioeconomic status, particularly in the North region of the city. The use of space–time cluster detection can guide intensive interventions to high-risk locations in a timely manner, to improve clinical diagnosis and management, and pinpoint



vector-control measures.

## Introduction

Dengue has been endemic in Brazil for more than 30 years. Since 2010, all four dengue virus (DENV) serotypes circulate in the country (NOGUEIRA; EPPINGHAUS, 2011). The first chikungunya and Zika outbreaks in Brazil were detected in 2014 and 2015, respectively, both in the northeast region. In 2016, 1.5 million dengue cases, 270 000 chikungunya cases and more than 200 000 Zika cases were notified in the country (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a). Initially described as a benign disease, Zika quickly became a serious public health problem after the association of the disease during pregnancy with congenital malformations, such as microcephaly, was discovered (JAENISCH et al., 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015a).

The co-circulation of DENV, chikungunya virus (CHIKV) and Zika virus (ZIKV) poses a serious public health and economic burden (CARDONA-OSPINA et al., 2015; LEE et al., 2017; LOWE et al., 2018a; PAIXÃO; TEIXEIRA; RODRIGUES, 2018). The Brazilian government has implemented dengue prevention and control measures in the form of vector-control interventions, but there is no evidence that vector-control has had a significant effect in reducing transmission in Brazil or other parts of the world (HAUG; KIENY; MURGUE, 2016). The widespread presence of the vector (mainly *Aedes aegypti* but also *Aedes albopictus*), a highly mobile population and low or lack of herd immunity resulted in simultaneous and overlapping outbreaks of all three diseases, a phenomenon that has been referred to as the ‘triple epidemic’ (SANTOS et al., 2016). In this scenario, the healthcare system needs to be prepared to account for medical interventions, which are different for each disease, and prevent severe clinical developments. Furthermore, co-infections are possible and clinical manifestations for such cases are not clear (VOGELS et al., 2019). Understanding the behaviour of dengue, Zika and chikungunya, when they coexist in time and space, is a step forward in improving the design of interventions for prevention and outbreak response (BISANZIO et al., 2018).

The Brazilian National Notifiable Diseases Information System (Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)) is the Ministry of Health's system for surveillance of diseases included in the national list of compulsory notification. Dengue has been a notifiable disease since 1961, and chikungunya since 2011. Zika was only included in February 2016, but since June 2015, Zika was monitored through sentinel surveillance (MINISTÉRIO DA

SAÚDE, 2016b). As a passive surveillance system, one of SINAN's limitations is under-reporting. However, SINAN receives a large number of notifications, and it is thought to represent the overall trend of the dengue situation in Brazil (BARBOSA et al., 2015; SILVA et al., 2016).

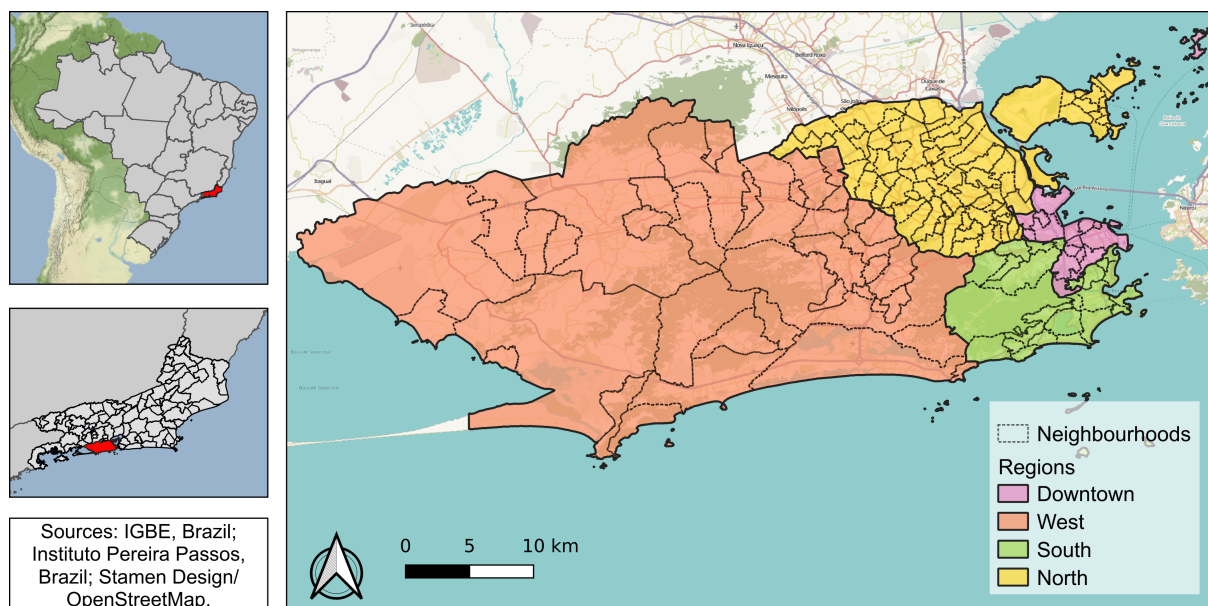
Considering DENV, CHIKV and ZIKV share the same vectors and human hosts, we conducted a spatio-temporal analysis of notified cases to identify clusters and understand the dynamics of these diseases in a 'triple epidemic' scenario. Rio de Janeiro was the chosen city for this analysis for the following reasons: a history of large dengue epidemics with sustained transmission; the recent occurrence of CHIKV and ZIKV epidemics in 2015–2016; co-circulation of DENV, CHIKV and ZIKV; a high number of reported cases; the possibility to work with georeferenced cases in an intra-urban context; multiple environmental settings within the city; high human mobility; vector abundance; and health professionals experienced in dealing with dengue as a result of the epidemiological scenario.

## **Methods**

### **(a) Study site**

Rio de Janeiro is the second largest city in Brazil, with approximately 6.3 million inhabitants (2010 census), 1204 km<sup>2</sup> and 160 neighbourhoods (figure 1). The city has the 45<sup>th</sup> highest human development index (HDI) of the country, of 0.799 (varying from 0.604 to 0.959 inside the city) (INSTITUTO PEREIRA PASSOS, [s.d.]). The population density is 5249 inhabitants km<sup>-2</sup>. Population density and green areas vary across neighbourhoods (electronic supplementary material, figure S1). Rio de Janeiro has a tropical climate, with temperature and rainfall varying depending on altitude, vegetation and ocean proximity. The average annual temperature is 23.7°C, and the annual accumulated precipitation is 1069 mm (PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO, [s.d.]).

Figure 1. Rio de Janeiro city regions and neighbourhoods, 2010.



The 160 neighbourhoods are grouped into four large regions (North, South, Downtown and West, figure 1), reflecting the geographical position and history of occupation. Almost all neighbourhoods are a mixture of very poor slums (‘favelas’) and more affluent areas of residence. The North region is very urbanized, with high population density, few green areas and very large favelas. Nearly 27% of the population of this region, almost 2.4 million people, lived in favelas in the 2010 demographic census (CAVALLIERI; VIAL, 2012). The South region is the most popular tourist destination in Rio de Janeiro, with famous beaches, green areas and neighbourhoods with the highest HDI of the city (INSTITUTO PEREIRA PASSOS, [s.d.]). The Downtown region is the historical, commercial and financial centre of the city, with many green areas and cultural establishments. Finally, the West region has undergone intense urbanization more recently, and is less densely populated (PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO, [s.d.]).

#### (b) Data

Data on dengue, chikungunya and Zika cases were obtained from SINAN via the Rio de Janeiro Municipal Secretariat of Health, and are publicly available (PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO; SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, [s.d.]). The Municipal Secretariat of Health georeferenced 91% of dengue cases, 95% of chikungunya cases and 92% of Zika cases, using the address of the patient's residence.

We analysed notified cases of dengue, Zika and chikungunya (confirmed by laboratory

or by clinical-epidemiological criteria) occurring in Rio de Janeiro municipality between 2 August 2015 and 31 December 2016 (epidemiological weeks 31, 2015 and 52, 2016), grouped by epidemiological week and neighbourhood of residence. Case definitions follow Ministry of Health protocols (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016a, 2016b, 2017c). Population data by neighbourhood and shapefiles were obtained from the Instituto Pereira Passos (PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO, [s.d.]).

### (c) Space-time analysis

To detect spatio-temporal clusters of arboviral diseases in Rio de Janeiro, we used the Kulldorff's scan statistic. This methodology was chosen as it (i) allows detection of space-time clusters for discrete Poisson probability distributions; (ii) tests the statistical significance and corrects for multiple testing; (iii) examines disease dynamics in continuous time; (iv) estimates the relative risk (RR) for each cluster (considering the underlying population); and (v) it can simultaneously evaluate more than one disease (KULLDORFF, 2018).

The scan statistic was applied for each disease individually and all three diseases simultaneously (multivariate scan statistic with multiple datasets). Through moving cylinders across space (i.e. the base of the cylinder) and time (i.e. the height of the cylinder), it identifies high-risk clusters by comparing the observed number of cases to the expected number of cases inside the cylinder (KULLDORFF, 2018). In our analysis, the neighbourhood was considered as part of the cylinder if its centroid was located within the base of the cylinder. The null hypothesis is that the risk within the cylinder is equal to the one outside. For each cylinder, its expected number of cases ( $E[c]$ ) is equal to the total number of cases in the city ( $C$ ) divided by the total city population ( $P$ ), times the population within the cylinder ( $p$ ) (KULLDORFF, 2018):

$$E[c] = \frac{C}{P} \times p \quad (2.1)$$

The detected clusters are ordered in the Results section according to the log-likelihood ratio (LLR), such that the cluster with the maximum LLR is the most likely cluster, that is, the cluster least likely to be due to chance. The LLR is calculated using the following equation (KULLDORFF, 2018):

$$LLR = \left( \frac{c}{E[c]} \right)^c \left( \frac{C-c}{C-E[c]} \right)^{C-c} I() \quad (2.2)$$

where  $c$  is the number of cases inside the cluster and  $I()$  is an indicator function that is equal to 1 when the cylinder has more cases than expected and 0 otherwise. The RR for each

cluster is calculated using the following equation (KULLDORFF, 2018):

$$RR = \frac{c/E[c]}{(C-c)/(C-E[c])} \quad (2.3)$$

The multivariate scan statistic for multiple datasets was applied to simultaneously search for clusters of dengue, Zika and chikungunya that coincided in time and space. This technique calculates for each cluster the LLR for each disease. Then, the LLR for a particular cluster is calculated as the sum of the LLR for the three diseases. As for a single disease, the maximum of the sum of the LLRs constitutes the most likely cluster (KULLDORFF, 2018; KULLDORFF et al., 2007).

For each model, Monte Carlo simulations ( $n = 999$ ) were performed to assess statistical significance. We considered statistically significant clusters ( $p < 0.05$ ) with no geographical overlap and that included a maximum of 50% of the city's population (nearly 3.1 million people). After testing several combinations of temporal and spatial parameters, we chose the combination that resulted in a reasonable number of clusters that could be targeted for local interventions (electronic supplementary material, figure S2). The temporal window was set to be at least one week and a maximum of four weeks. Clusters were restricted to have at least five cases and, in the output parameters, to include a maximum of 5% of the city's population (nearly 315 000 people).

SaTScan™ (v. 9.5) software was applied within R (v. 3.4.4), using the package `rsatscan` (v. 0.3.9200) (KLEINMAN, 2015; KULLDORFF, [s.d.]; R CORE TEAM, 2019). The R code is available at [https://github.com/laispfreitas/satscan\\_dzc/blob/master/script\\_satscan\\_dzc\\_rio](https://github.com/laispfreitas/satscan_dzc/blob/master/script_satscan_dzc_rio) (CRUZ; FREITAS, 2019). Maps were produced using QGIS (v. 3.8.1) and `ggplot2` (v. 3.1.0) package in R (QGIS DEVELOPMENT TEAM, 2020; WICKHAM, 2016).

### 3. Results

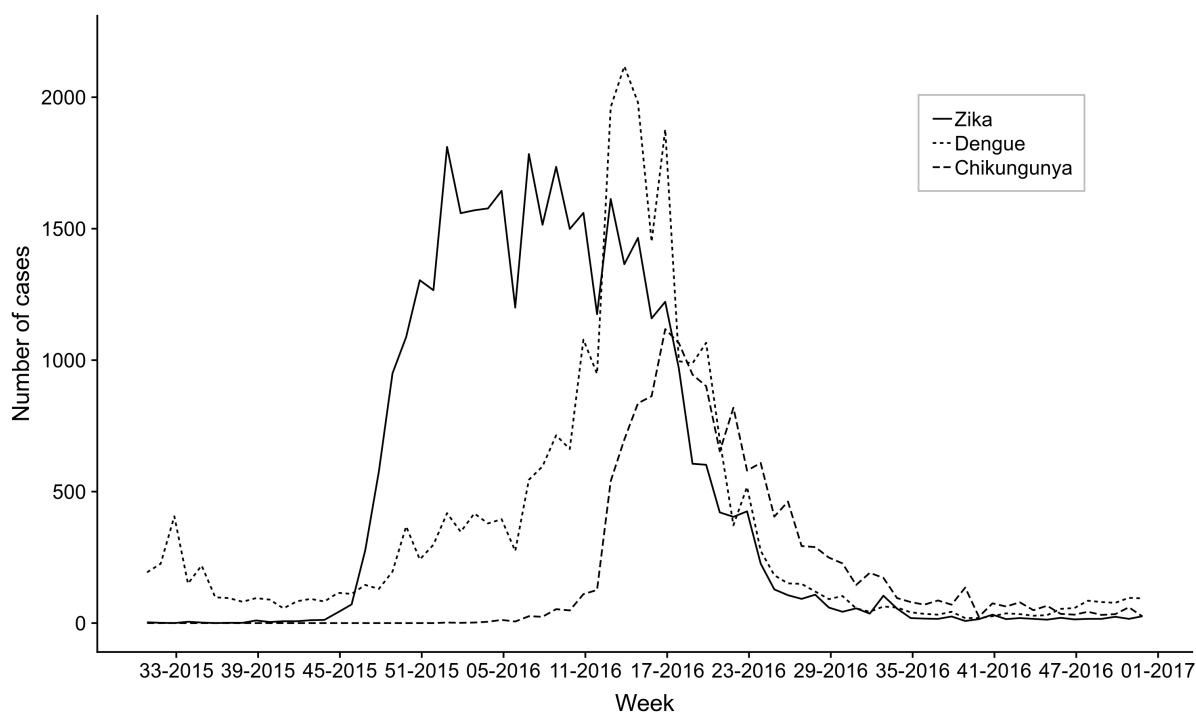
In Rio de Janeiro, between 2 August 2015 and 31 December 2016 (epidemiological weeks 31, 2015 and 52, 2016), 76 030 cases of dengue, chikungunya and Zika were reported (table 1). More than 85% of neighbourhoods had at least 10 cases of each disease. Zika presented the highest number of notifications, resulting in an incidence of 567.3 cases per 100 000 inhabitants. Most cases occurred between December 2015 and June 2016 (86.2%). The epidemic curves differed slightly in time, with high incidence of all three diseases between April and June 2016 (figure 2). In March 2016, Zika cases started to decrease, while dengue and chikungunya cases were still on the increase. While dengue and Zika were active by the

end of 2015, chikungunya cases only started to rise in March 2016. Notifications of the three diseases declined after May.

Table 1. Notified cases of dengue, chikungunya and Zika between epidemiological weeks 31, 2015 and 52, 2016 in Rio de Janeiro city, Brazil.

	<b>Dengue</b>	<b>Chikungunya</b>	<b>Zika</b>
Total number of cases	26546	13627	35857
Incidence per 100,000 inhabitants	420.0	215.6	567.3
Maximum n° of cases per week	2118	1118	1811
Week with maximum n° of cases	14-2016	17-2016	01-2016
N° of neighbourhoods with at least 1 case	157	159	160
N° of neighbourhoods with at least 10 cases	145	136	155

Figure 2. Number of reported dengue (dotted line), chikungunya (dashed line) and Zika (solid line) cases between 2 August 2015 and 31 December 2016, Rio de Janeiro city, Brazil.

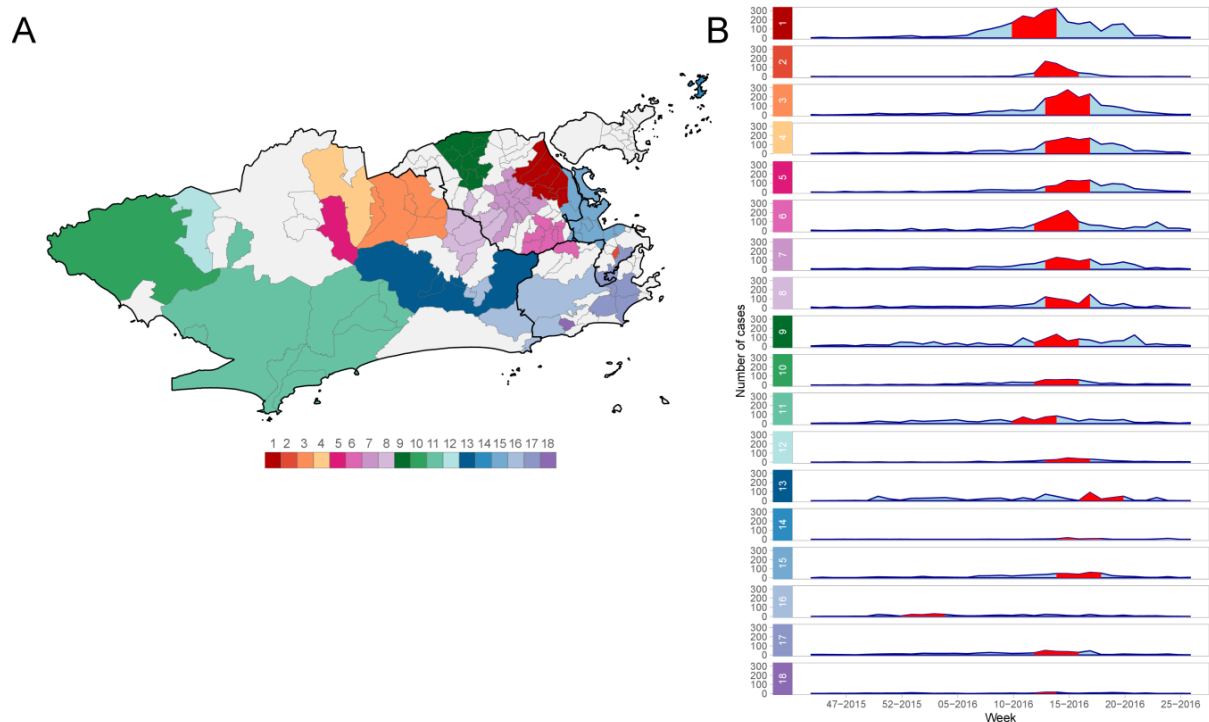


#### (a) Dengue cases clusters

Scan statistics detected 18 dengue cases clusters in different parts of the city (figure 3a). The most likely cluster was located in the North region of Rio de Janeiro city. Cluster 2 contained only one neighbourhood in the Downtown area and presented the highest RR, of

151.90 (electronic supplementary material, table S1 and figure S3A). Clusters were detected within a short time period, from March to May 2016, except for cluster 16 that started in December 2015 (figure 3b). The first dengue cluster in time included neighbourhoods located between the South and the West regions (electronic supplementary material, figure S4A).

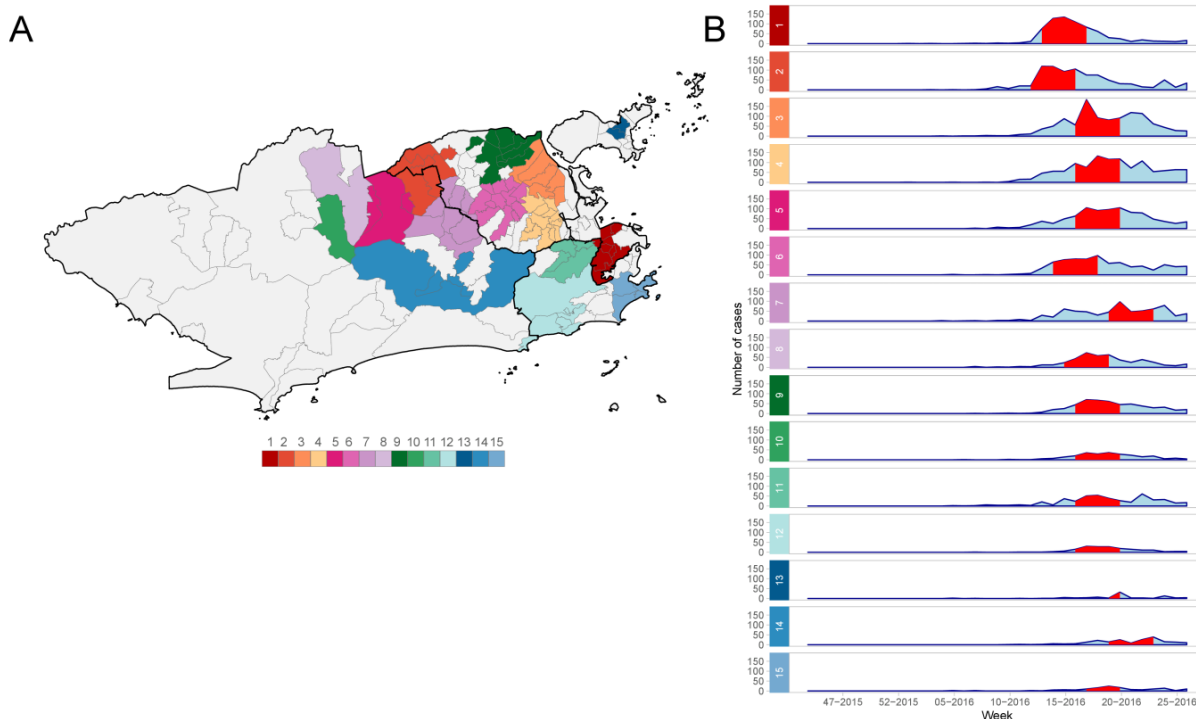
Figure 3. (a) Dengue cases clusters and (b) temporal distribution of dengue cases by cluster, between epidemiological weeks 31, 2015 and 52, 2016, Rio de Janeiro city, Brazil. Red bands represent the time period at which the cluster was detected. Clusters are ordered according to the maximum LLR, with 1 being the most likely cluster.



#### (b) Chikungunya cases clusters

For chikungunya, 15 clusters were detected (figure 4a). Unlike dengue, chikungunya clusters were seen less frequently in the West region. The most likely cluster was located in the Downtown of Rio de Janeiro city and had the highest RR, of 25.77 (electronic supplementary material, table S2 and figure S3B). Clusters were also detected within a restricted time period, between 20 March and 11 June (figure 4b). The first chikungunya cluster in time occurred in the northern border of the city (electronic supplementary material, figure S4B).

Figure 4. (a) Chikungunya cases clusters and (b) temporal distribution of chikungunya cases by cluster, between epidemiological weeks 31, 2015 and 52, 2016, Rio de Janeiro city, Brazil. Red bands represent the time period at which the cluster was detected. Clusters are ordered according to the maximum LLR, with 1 being the most likely cluster.

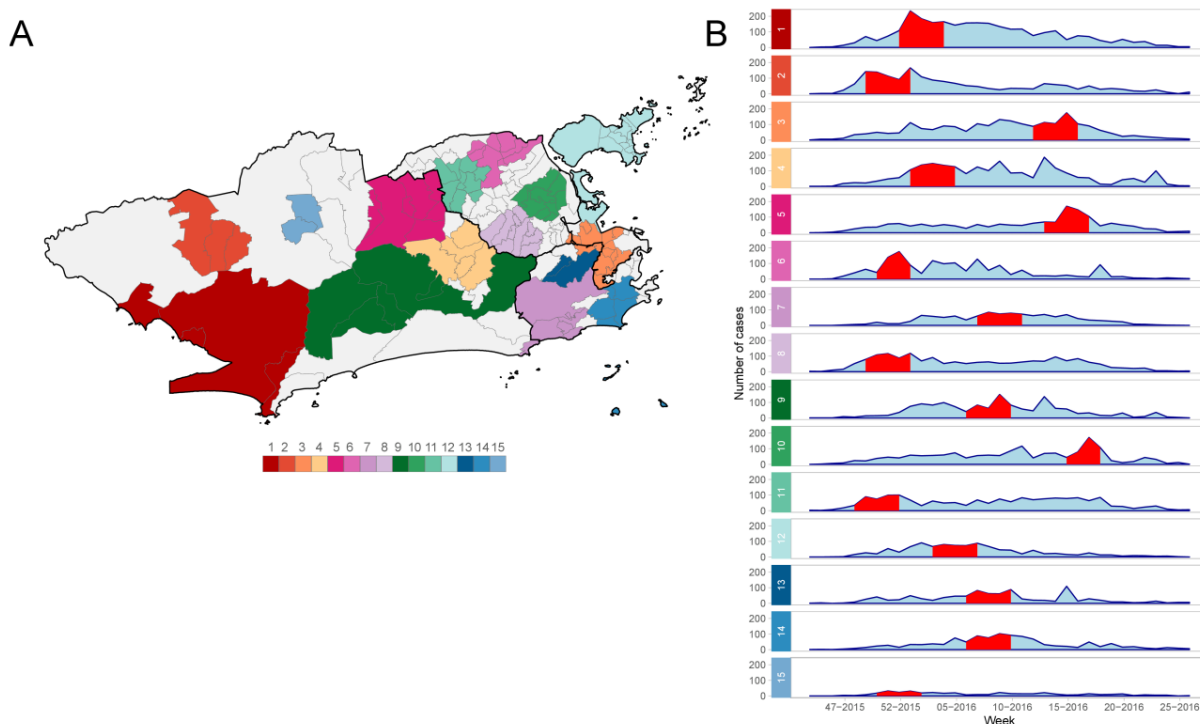


### (c) Zika cases clusters

There were 15 Zika clusters, distributed all over the city, similar to the observed pattern for dengue (figure 5a). The most likely cluster was located in the West of Rio de Janeiro city, a region where chikungunya clusters were rarely observed. This cluster also had the highest RR, of 13.57 (electronic supplementary material, table S3 and figure S3C). In contrast with dengue and chikungunya, Zika clusters occurred over a longer period of time, between the end of November 2015 and May 2016 (figure 5b). The third most likely cluster occurred eight weeks after the first one. The first Zika clusters in time emerged in the North of the city (electronic supplementary material, figure S4C).



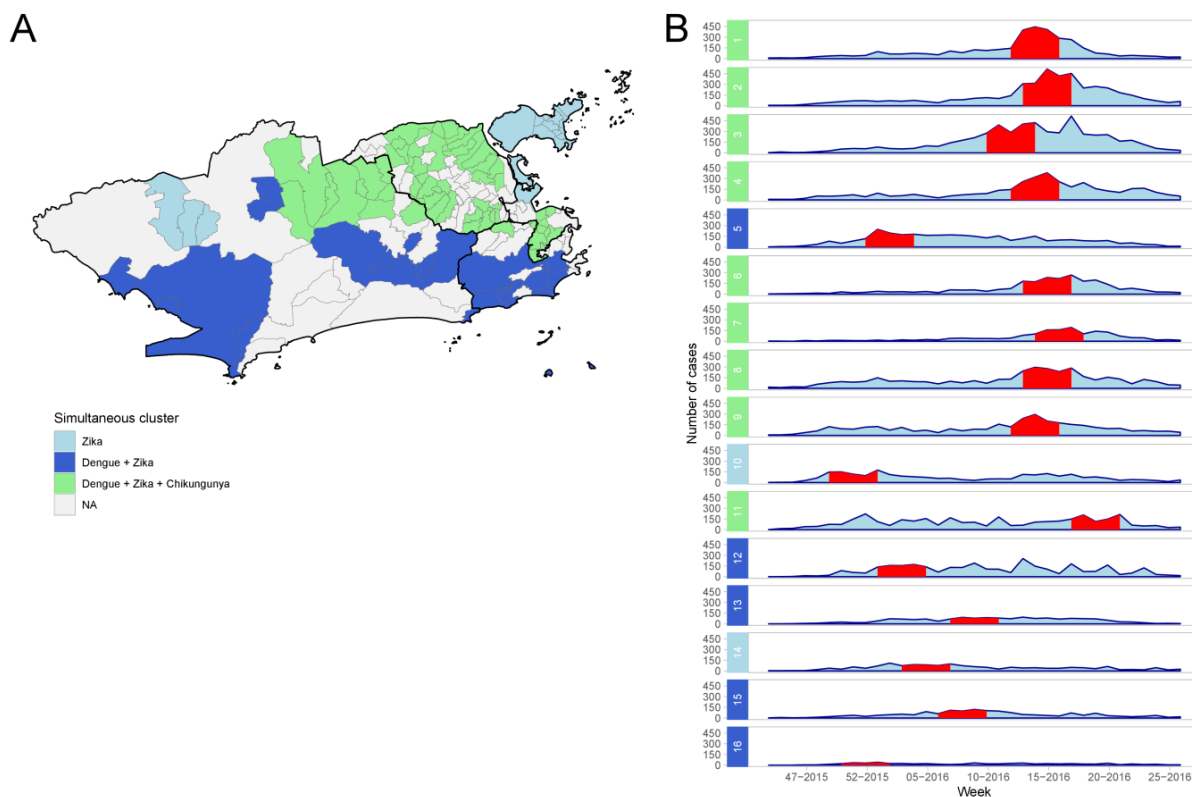
Figure 5. (a) Zika cases clusters and (b) temporal distribution of Zika cases by cluster, between epidemiological weeks 31, 2015 and 52, 2016, Rio de Janeiro city, Brazil. Red bands represent the time period at which the cluster was detected. Clusters are ordered according to the maximum LLR, with 1 being the most likely cluster.



#### (d) Dengue, chikungunya and Zika multivariate clusters

The multivariate scan statistic for multiple datasets detected 16 clusters, of which nine showed dengue, chikungunya and Zika occurring simultaneously; five showed overlapping dengue and Zika outbreaks and two showed only outbreaks of Zika (figure 6). The most likely cluster was predominantly located in the Downtown region of the city and had the highest RRs for dengue (21.16), chikungunya (25.30) and Zika (7.66) among the simultaneous clusters for the three diseases (electronic supplementary material, table S4).

Figure 6. (a) Clusters of dengue, chikungunya and Zika detected using the multivariate scan statistic and (b) temporal distribution of cases by cluster, between epidemiological weeks 31, 2015 and 52, 2016, Rio de Janeiro city, Brazil. Red bands represent the time period in which the cluster was detected. Clusters are ordered according to the maximum LLR, with 1 being the most likely cluster.



## Discussion

This is, to our knowledge, the first study exploring space-time clustering of dengue, chikungunya and Zika in an intra-urban region. The data analysed are rare and of great value, as they include triple epidemics with a large number of cases. Also, this study included the first ever epidemics of chikungunya and Zika in Rio de Janeiro city. In brief, detected clusters for each disease presented different dynamics in time and space. Dengue and Zika clusters were found across the city, with Zika clusters persisting over a longer time period. Chikungunya clusters were more concentrated in the North and Downtown regions. Simultaneous clusters of the three diseases were more likely in neighbourhoods with a combination of high population density and low socioeconomic status.

Dengue, chikungunya and Zika cases were notified across the whole city. The epidemic curves varied slightly in time, reaching maximum numbers in different weeks. The number of

cases of the three diseases declined after May, coinciding with the end of the rainy and warm season (electronic supplementary material, figure S5). This reflects the vectors ecology, as *Ae. aegypti* and *Ae. albopictus* breed in pools of water, and temperatures of around 25–30°C accelerate the reproductive cycle and increase infectivity and transmissibility (LIU-HELMERSSON et al., 2014).

The simultaneous decrease in Zika and increase in chikungunya cases was also observed in a study in Recife, northeast Brazil, and in a study analysing laboratory-confirmed cases in the state of Rio de Janeiro (FULLER et al., 2017; MAGALHAES et al., 2017). The authors from both studies interpreted this as a displacement of Zika caused by chikungunya. In Rio de Janeiro city, CHIKV was already circulating at the beginning of 2016 but did not trigger an epidemic before Zika cases started decreasing (which was possibly caused by the depletion of ZIKV susceptible hosts). We hypothesize that ZIKV circulation could be inhibiting CHIKV, rather than CHIKV introduction displacing ZIKV. When simultaneously co-infected with both viruses, *Ae. aegypti* was found to transmit ZIKV at a higher rate than CHIKV (GÖERTZ et al., 2017). The transmission rates for simultaneous co-infection were not significantly different from the rates for single infection. However, it is not clear how the viruses interact when the mosquito is infected sequentially, not simultaneously. That is, when the mosquito is infected by one virus after biting one person and later by another virus by biting another person, the most likely scenario in nature considering co-infections in humans are not common (VOGELS et al., 2019). Under specific laboratory conditions, sequential infection with CHIKV and ZIKV led to enhanced ZIKV transmission (MAGALHAES et al., 2018). It is also possible that at the beginning of 2016, the prevalence of CHIKV was too low to trigger an epidemic, and that the virus was subsequently reintroduced to the city.

Scan analysis successfully identified clusters of dengue, chikungunya and Zika. This method has been used to identify risk areas for arboviral diseases in other locations (COLEMAN et al., 2009; DESJARDINS et al., 2018; NSOESIE et al., 2015; XU et al., 2019). One of the advantages of this method over commonly used exploratory methods is that it looks for clusters in time continuously, accounting for temporal dependency, instead of fixed and arbitrary time windows. It also tests for statistical significance, corrects for multiple testing and estimates the RR. The visual and exploratory analysis depends on subjective evaluation, whereas scan statistic methodology is more statistically robust. SaTScan™ is a free and user-friendly tool, which could serve as a valuable disease surveillance tool, particularly in resource-limited settings (COSTA; ASSUNÇÃO, 2005; ROBERTSON et al.,

2010). However, the method has some limitations. Scan analysis was not designed to understand disease trajectory but can be useful in planning interventions. Also, the method detects circular clusters only, rather than clusters of irregular shapes. Therefore, if a neighbourhood with low risk of the disease is surrounded by neighbourhoods with high risk, it could be considered as part of the cluster. This can be reduced by limiting the size of the clusters.

The most likely cluster for each disease occurred in a different part of the city and in a different time period (dengue: North region, epidemiological weeks (EWs) 10-14/2016; chikungunya: Downtown region, EWs 13-17/2016; Zika: West region, EWs 52/2015-4/2016). Unlike for dengue and Zika, chikungunya clusters were not widely detected in the West of Rio de Janeiro, probably because the rainy and warm season ended before the disease could reach this region with a sufficient transmission rate to form clusters.

Zika clusters were detected over a longer period of time compared to dengue and chikungunya clusters. This could be a result of the population being naive combined with the ZIKV advantage in competing for *Ae. aegypti* mosquitoes: the *Ae. aegypti* has been described as a more efficient vector for ZIKV transmission than for DENV or CHIKV, even when co-infected (CHAVES et al., 2018; GÖERTZ et al., 2017). Not only does *Ae. aegypti* transmit ZIKV at a higher rate, but it is also more easily infected by ZIKV compared to DENV and CHIKV (GÖERTZ et al., 2017).

A previous study suggested that a Zika epidemic would prevent a subsequent dengue epidemic as a consequence of cross-immunity (RIBEIRO et al., 2018). In our study, the number of dengue cases increased after the maximum number of Zika cases. Additionally, some locations with Zika clusters also experienced dengue clusters afterwards. Like DENV, ZIKV is a flavivirus, and the structural similarity between them results in cross-immunity (CULSHAW; MONGKOLSAPAYA; SCREATON, 2017). Whether this cross-immunity leads to disease enhancement, protection or neither is still under debate (MARTÍN-ACEBES; SAIZ; JIMÉNEZ DE OYA, 2018). Two recent papers showing results from cohort studies shed some light upon this matter. In a paediatric cohort in Nicaragua, prior DENV infection was associated with lower rates of symptomatic Zika (GORDON et al., 2019), and in a cohort in Pau da Lima, northeast Brazil, the titres of anti-DENV antibodies before the Zika epidemic were inversely associated with the risk of ZIKV infection (RODRIGUEZ-BARRAQUER et al., 2019). After the epidemic of congenital Zika syndrome in Brazil was detected, many researchers questioned if it was related to the mother's anti-DENV antibodies (COHEN, 2017;

DURBIN, 2016). There is insufficient evidence to understand the consequences of previous DENV exposure on Zika outcomes during pregnancy. However, considering the severe consequences of congenital Zika syndrome, disease surveillance using spatio-temporal scan statistics should be considered to identify high-risk areas for Zika in a timely manner and to direct preventive measures to the most at risk areas.

Dengue, chikungunya and Zika clusters detected in Rio de Janeiro did not usually coincide in time and space, contrasting with a study in Mexico that found strong spatio-temporal coherence in the distribution of the three diseases (BISANZIO et al., 2018). In addition to virus interactions and competition for the resources for replication inside the vector, behaviour changes among the human population may also help explain the spatio-temporal differences in the distribution of the three diseases. A rise in the number of cases of one arboviral disease may promote vector-control activities, which in turn may decrease the number of cases and hinder the establishment of another arbovirus in that location (FARIA et al., 2016a). Also, wealthier areas may have better vector-control interventions, another factor that may lead to different spatial distributions. Alternatively, the observed differences may be a result of different introduction times of the viruses across the city. In a previous study conducted in a large city of Bahia state, Brazil, the chikungunya epidemic curve showed a temporal displacement only in the first wave, synchronizing with the dengue curve in the second wave (FARIA et al., 2016a). We only analysed the first epidemic waves for chikungunya and Zika. Further investigations including subsequent years are important to elucidate if the spatio-temporal distribution of the three diseases changes after epidemic establishment.

Neighbourhoods in the North of the city were more likely to have simultaneous clusters of dengue, Zika and chikungunya, highlighting these areas as priority targets for interventions, especially the timely allocation of resources to local health services, which can become overloaded, and training of medical teams on the differential diagnosis between the diseases. The preparedness of the health service is also important considering co-infections are possible and clinical outcomes are not clear for such cases (CARRILLO-HERNÁNDEZ et al., 2018; VOGELS et al., 2019). Simultaneous clusters also suggest increased exposure to *Ae. aegypti* and, therefore, vector-control activities should also be intensified in these locations.

This study captured the first ever-reported cases of chikungunya in the city, pinpointing its source in the North of the city. Note, dengue has been endemic in Rio de Janeiro for the last three decades and notification of Zika cases was only established in the municipality in

October 2015 (after the Zika epidemic had already begun). The North of Rio de Janeiro has already been identified as a hot spot for dengue and as a key region for dengue diffusion (CARVALHO; MAGALHÃES; MEDRONHO, 2017; XAVIER et al., 2017). Such studies also identified Catumbi, a neighbourhood in the Downtown area, as a high-risk location for dengue. In our findings, Catumbi comprised the most likely chikungunya cluster, the second most likely cluster for dengue and the third most likely for Zika. Additionally, the clusters in Catumbi coincided in time (most likely cluster in the multivariate scan analysis). Further investigations should be conducted to understand why this neighbourhood in particular is a high-risk location for arboviruses.

The North of the city is marked by a combination of high population density and a lower HDI than the city average (INSTITUTO PEREIRA PASSOS, [s.d.]). The high population density facilitates the mosquito–human contact and hence the chance of becoming infected. In Rio de Janeiro, areas in or near favelas were detected as hot spots for dengue (CARVALHO; MAGALHÃES; MEDRONHO, 2017). Consistent with our findings, a study conducted in French Guiana indicated that, early in the epidemic, the poorest neighbourhoods would have a greater risk for CHIKV infection (BONIFAY et al., 2017). In the first dengue epidemic in a city of São Paulo state, Brazil, authors found a direct relationship between low socioeconomic conditions and dengue (FARINELLI et al., 2018). We did not observe this relationship for dengue possibly because dengue has already had sustained transmission in the city for decades. The link between poverty and arbovirus is controversial (MULLIGAN et al., 2015). Nonetheless, locations with social and economic vulnerability more likely have poorer sanitary conditions and less efficient vector-control interventions, which would facilitate mosquito proliferation.

Some limitations affect this study. As our study population included only notified cases (i.e. only patients who sought medical care), asymptomatic cases were not captured. Mild cases are usually poorly captured by SINAN, but considering the disease awareness around Zika, people (especially women) were expected to be more concerned about seeking medical care in the case of suspected Zika. As Zika, dengue and chikungunya share some symptoms, the disease awareness may have boosted the notification of mild cases of the three diseases. The similar clinical manifestations of dengue, Zika and chikungunya also represent a limitation. This limitation is inherent of every study using notified cases, as only a small proportion of cases are laboratory confirmed (8.5%, 30.4% and 4.1%, for dengue, chikungunya and Zika, respectively, in our dataset). Also, we did not have information on co-

infections within the disease surveillance database. However, as co-infections are rare, this should not have affected our analysis. In a national survey in Colombia, co-infections accounted for 0.14% of the arboviral diseases cases (MERCADO-REYES et al., 2019).

A small percentage of cases (8%) that were not georeferenced (and hence, not included in this study) could potentially result in a selection bias. It is possible that cases occurring in favelas, where addresses are sometimes not standardized, have a higher chance of not being georeferenced. Clustering was based on the neighbourhood of residence only, yet infection can happen at other places, such as the workplace.

Vector-control strategies have not been effective in abating dengue or in preventing the entry of Zika and chikungunya in Rio de Janeiro. The identification of clusters in space and time allows actions to be intensified in high-risk locations in a timely manner. It is essential that healthcare facilities are prepared to prevent severe clinical developments (such as haemorrhagic dengue fever, chronic pain among chikungunya cases and congenital Zika syndrome) and deaths. Special attention should be given to neighbourhoods with high population density and low socioeconomic status. As vector-control relies on community participation, it is important to enhance community engagement and build trust among all members of the community. People living in neighbourhoods with poor sanitation and a low development index may be less likely to adhere and to maintain prevention activities. Measures to reduce inequity should be accompanied by sustained community engagement (CARVALHO et al., 2017). Finally, we suggest the implementation of spatio-temporal scan statistics in the municipal surveillance routine as a tool to optimize prevention strategies.

## **Ethics**

This study was approved by the Research Ethics Committee of Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP)—Oswaldo Cruz Foundation, approval number 2.879.430. Informed consent was not required as this is a study using secondary data.

## **Data accessibility**

The data underlying the results presented in the study are from the Rio de Janeiro Municipal Secretariat of Health. The data can be downloaded at <http://www.rio.rj.gov.br/web/sms/exibeConteudo?id=6525201>. The code was made available at [https://github.com/laispfreitas/satscan\\_dzc/blob/master/script\\_satscan\\_dzc\\_rio](https://github.com/laispfreitas/satscan_dzc/blob/master/script_satscan_dzc_rio) (CRUZ; FREITAS, 2019).

**Authors' contributions**

L.P.F., O.G.C. and M.S.C. conceived the study; L.P.F. and O.G.C. carried out the statistical analysis; all authors contributed to the interpretation of the data. L.P.F. and M.S.C. drafted the manuscript; O.G.C. and R.L. critically revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Competing interests**

We declare we have no competing interests.

**Funding**

This work was supported in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior—Brasil (CAPES, <http://www.capes.gov.br/>)—Finance Code 001, to L.P.F. M.S.C. received grants from Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ, <http://www.faperj.br/>, grant no. E\_26/201.356/2014) and support from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, <http://www.cnpq.br/>, grant no. 304101/2017-6). R.L. was funded by a Royal Society Dorothy Hodgkin Fellowship (<https://royalsociety.org>). The funders did not influence the content of this manuscript nor the decision to submit it for publication.

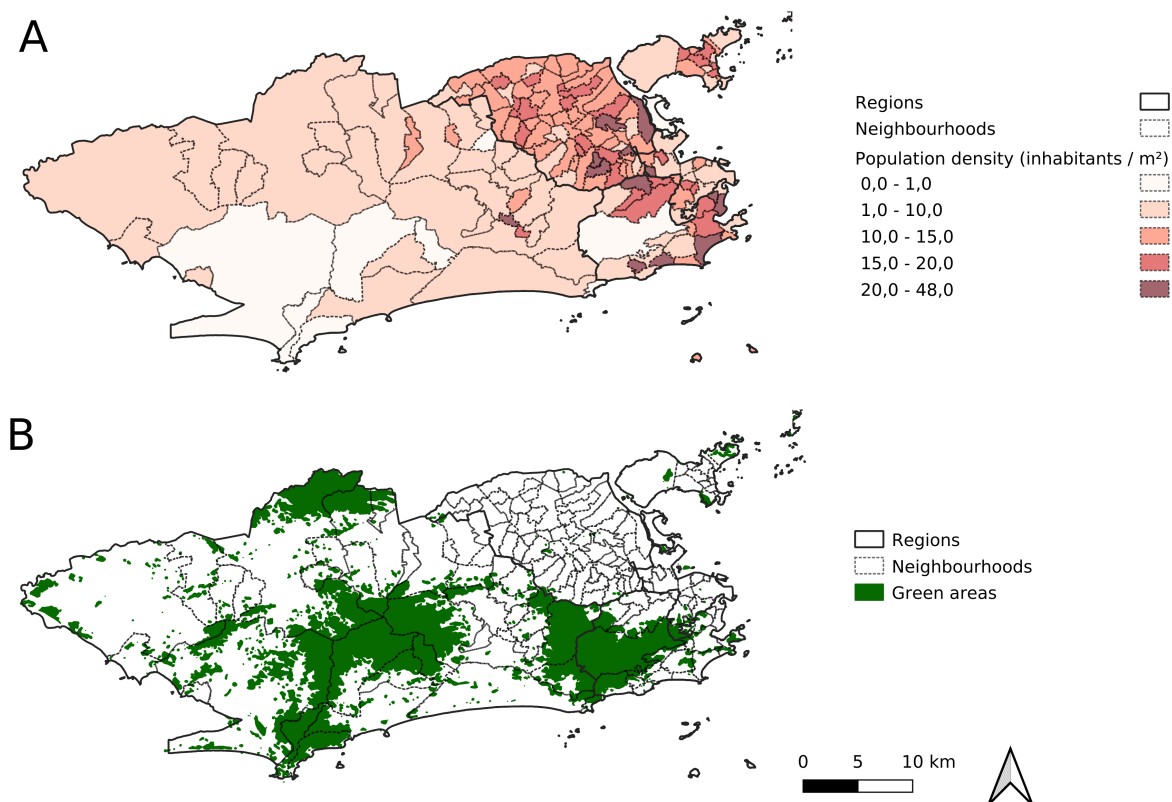
**Acknowledgements**

The authors would like to thank the Municipal Secretariat of Health for providing the data on reported cases, and Dr Reinaldo Souza dos Santos (Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca) and Dr Valéria Saraceni (Municipal Secretary of Health and Civil Defense, City Hall of Rio de Janeiro) for reviewing and providing helpful feedback.



## Supplementary Material

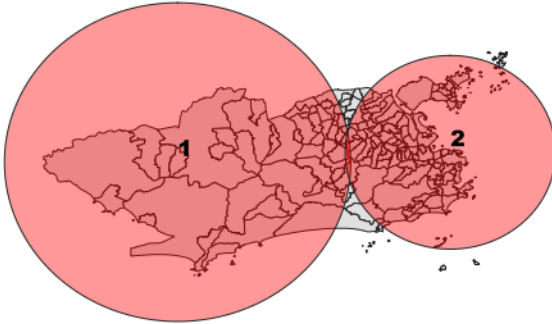
Supplementary Material Figure 1. Rio de Janeiro city population density (inhabitants/m<sup>2</sup>) (A) and green areas (B), by region and neighbourhood, 2010.



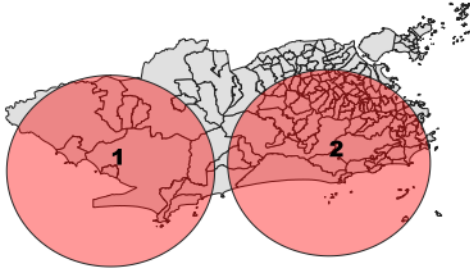
Maps were produced using QGIS (version 3.8.1). Sources: The Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) and Instituto Pereira Passos (IPP), Brazil.

Supplementary Material Figure 2. Detection of Zika cases clusters according to different temporal and spatial parameters using SaTScan™ (version 9.5). A) Default parameters. B) Maximum temporal window of 1 week. C) Maximum temporal window of 4 weeks. D) Maximum temporal window of 4 weeks and maximum of 5% of population at risk. E) Maximum temporal window of 4 weeks and maximum of 1% of population at risk.

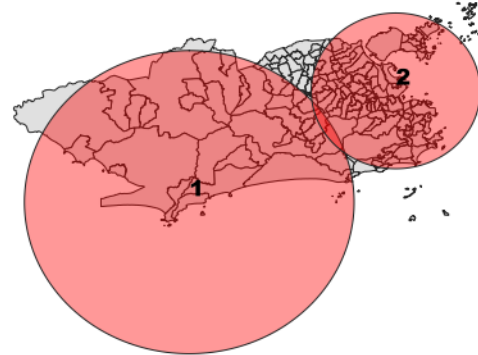
A



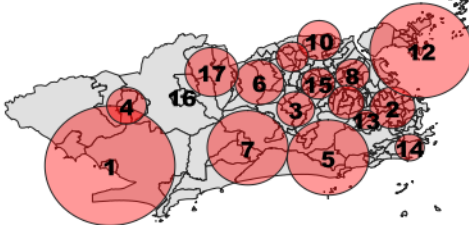
B



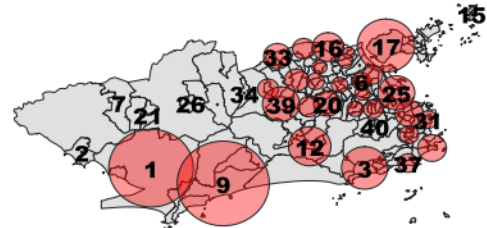
C



D



E

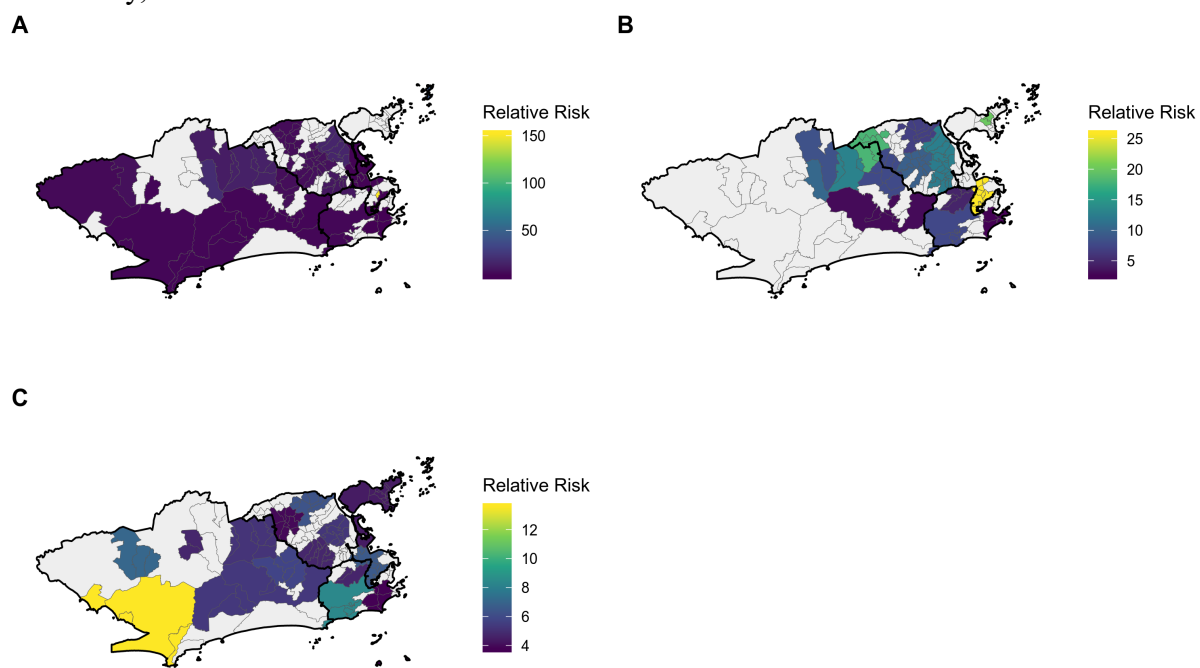


Note: This is the standard output of results from SaTScan™. A neighbourhood was considered part of a cluster if its centroid was inside the base of the cylinder (the circle, in this figure). Maps were created using R (version 3.4.4) with ggplot2 package (version 3.1.0). Sources: Sistema de Vigilância de Agravos de Notificação (SINAN) – Ministry of Health, Brazil, and Instituto Pereira Passos (IPP), Brazil.

Supplementary material Table 1. Characteristics of dengue clusters between epidemiological weeks 31-2015 and 52-2016, Rio de Janeiro city, Brazil. Clusters are ordered according to the maximum log likelihood ratio, with 1 being the most likely cluster.

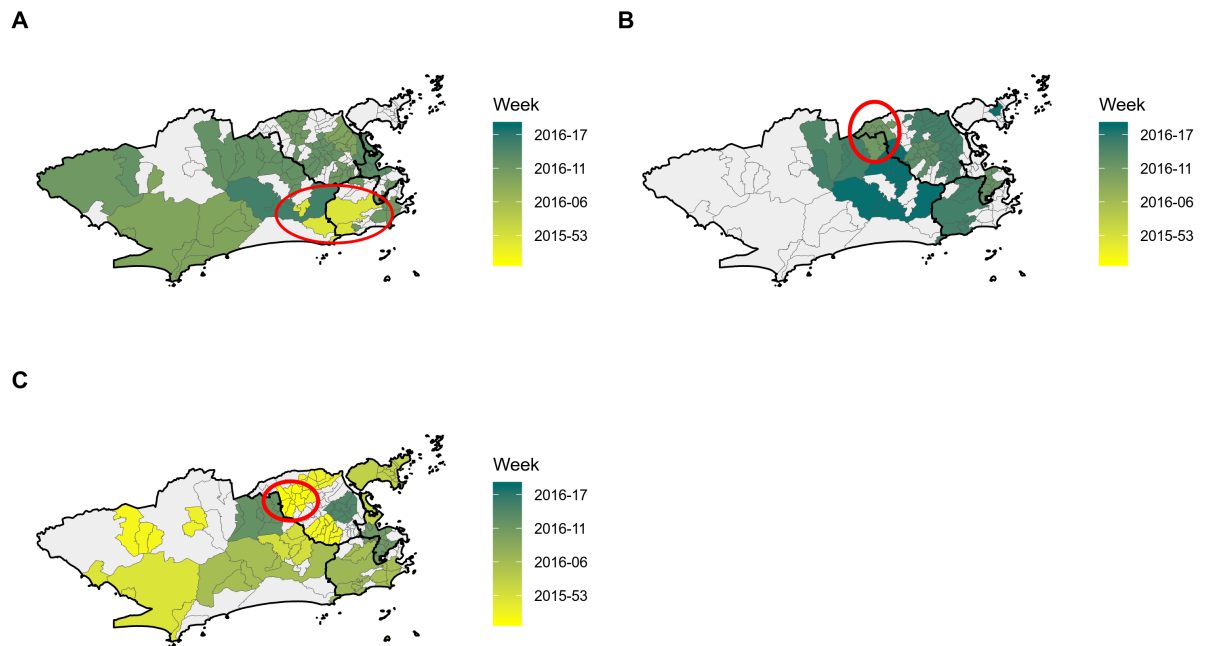
<b>Cluster</b>	<b>Time period (week)</b>	<b>Population</b>	<b>Observed cases</b>	<b>Relative risk</b>
1	10 to 14-2016	312654	1082	15.66
2	12 to 16-2016	12556	431	151.90
3	13 to 17-2016	296392	911	13.82
4	13 to 17-2016	243125	650	11.91
5	13 to 17-2016	105515	458	19.21
6	12 to 16-2016	290744	613	9.37
7	13 to 17-2016	283141	447	6.97
8	13 to 17-2016	278828	377	5.96
9	12 to 16-2016	304235	359	5.19
10	12 to 16-2016	217333	232	4.68
11	10 to 14-2016	313429	264	3.69
12	13 to 17-2016	94626	143	6.61
13	16 to 20-2016	225030	193	3.75
14	14 to 18-2016	3361	34	44.10
15	14 to 18-2016	315314	197	2.73
16	52-2015 to 4-2016	101443	89	3.83
17	12 to 16-2016	311869	151	2.11
18	12 to 14-2016	69356	29	3.64

Supplementary material Figure 3. Relative risks of clusters of (A) dengue, (B) chikungunya, and (C) Zika cases, detected between epidemiological weeks 30-2015 and 03-2017 in Rio de Janeiro city, Brazil.



Maps were created using R (version 3.4.4) with ggplot2 package (version 3.1.0). Sources: Sistema de Vigilância de Agravos de Notificação (SINAN) – Ministry of Health, Brazil, and Instituto Pereira Passos (IPP), Brazil.

Supplementary material Figure 4. Week of cluster detection for (A) dengue, (B) chikungunya, and (C) Zika cases, in Rio de Janeiro city, Brazil.



Maps were created using R (version 3.4.4) with ggplot2 package (version 3.1.0). Sources: Sistema de Vigilância de Agravos de Notificação (SINAN) – Ministry of Health, Brazil, and Instituto Pereira Passos (IPP), Brazil.

Supplementary material Table 2. Characteristics of chikungunya clusters between epidemiological weeks 31-2015 and 52-2016, Rio de Janeiro city, Brazil. Clusters are ordered according to the maximum log likelihood ratio, with 1 being the most likely cluster.

<b>Cluster</b>	<b>Time period (week)</b>	<b>Population</b>	<b>Observed cases</b>	<b>Relative risk</b>
1	13 to 17-2016	154001	453	25.77
2	12 to 16-2016	210786	434	18.00
3	16 to 20-2016	312654	448	12.53
4	16 to 20-2016	314738	442	12.28
5	16 to 20-2016	268781	397	12.87
6	14 to 18-2016	296540	332	9.71
7	19 to 23-2016	284673	256	7.75
8	15 to 19-2016	243125	237	8.40
9	16 to 20-2016	309599	243	6.76
10	16 to 20-2016	105515	128	10.38
11	16 to 20-2016	314444	171	4.66
12	16 to 20-2016	119297	105	7.52
13	19 to 20-2016	54415	32	19.99
14	19 to 23-2016	277454	98	3.01
15	17 to 20-2016	251142	57	2.57

Supplementary material Table 3. Characteristics of Zika clusters between epidemiological weeks 31-2015 and 52-2016, Rio de Janeiro city, Brazil. Clusters are ordered according to the maximum log likelihood ratio, with 1 being the most likely cluster.

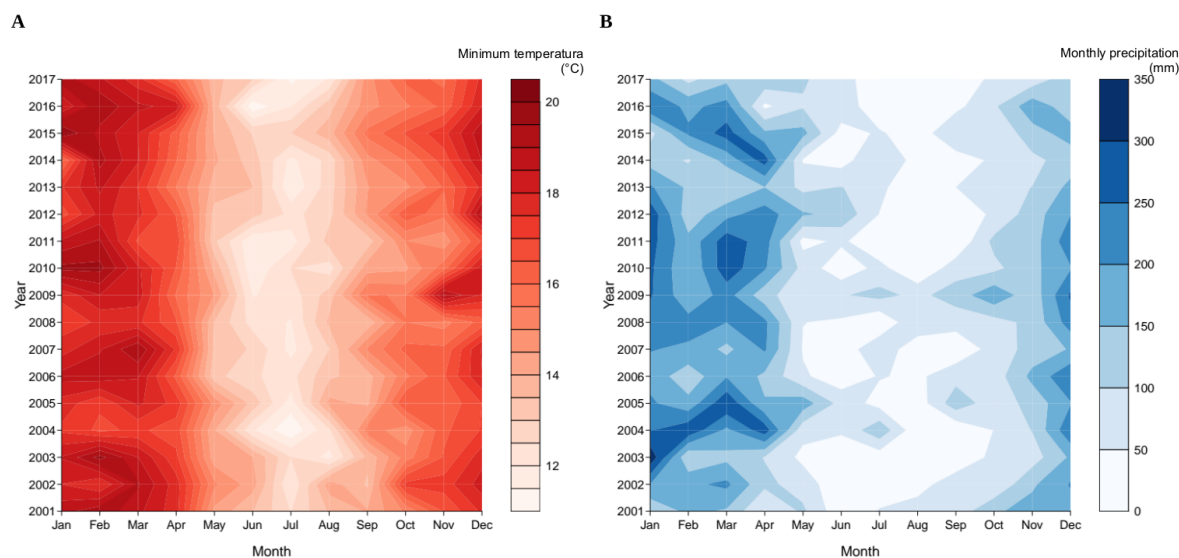
<b>Cluster</b>	<b>Time period (week)</b>	<b>Population</b>	<b>Observed cases</b>	<b>Relative risk</b>
1	52-2015 to 4-2016	179689	742	13.57
2	49-2015 to 1-2016	236282	509	7.03
3	12 to 16-2016	247427	497	6.55
4	1 to 5-2016	309349	545	5.75
5	13 to 17-2016	307234	488	5.18
6	50-2015 to 1-2016	277724	404	6.31
7	7 to 11-2016	119297	307	8.36
8	49-2015 to 1-2016	294447	429	4.74
9	6 to 10-2016	231774	379	5.32
10	15 to 18-2016	297833	359	5.22
11	48 to 52-2015	298052	362	3.94
12	3 to 7-2016	233051	315	4.39
13	6 to 10-2016	203170	293	4.68
14	6 to 10-2016	306508	357	3.78
15	50-2015 to 2-2016	72058	105	4.71

Supplementary material Table 4. Characteristics of clusters of dengue, chikungunya, and Zika detected using multivariate scan statistic, between epidemiological weeks 31-2015 and 52-2016, Rio de Janeiro city, Brazil. Clusters are ordered according to the maximum log likelihood ratio, with 1 being the most likely cluster.

<b>Cluster</b>	<b>Time period (week)</b>	<b>Population</b>	<b>Dengue relative risk</b>	<b>Chikungunya relative risk</b>	<b>Zika relative risk</b>
1	12 to 16-2016	154001	21.16	25.30	7.66
2	13 to 17-2016	307234	13.50	8.04	5.18
3	10 to 14-2016	312654	15.66	2.86	3.27
4	12 to 16-2016	290744	9.37	6.81	4.11
5	52-2015 to 4-2016	179689	1.28	NA	13.57
6	13 to 17-2016	243125	11.91	5.32	1.18
7	14 to 18-2016	105515	19.04	7.93	1.93
8	13 to 17-2016	306968	6.27	8.86	3.58
9	12 to 16-2016	285585	5.22	6.84	3.90
10	49-2015 to 1-2016	236282	NA	NA	7.03
11	17 to 21-2016	309599	4.61	6.14	1.40
12	1 to 5-2016	301626	2.38	NA	4.98
13	7 to 11-2016	119297	1.09	NA	8.36
14	3 to 7-2016	233051	NA	NA	4.39
15	6 to 10-2016	306508	1.02	NA	3.78
16	50-2015 to 2-2016	72058	1.33	NA	4.71



Supplementary material Figure 5. (A) Minimum temperature ( $^{\circ}\text{C}$ ) and (B) precipitation (mm/month) in Rio de Janeiro city, Brazil, at the monthly time scale from January 2001 to December 2017.



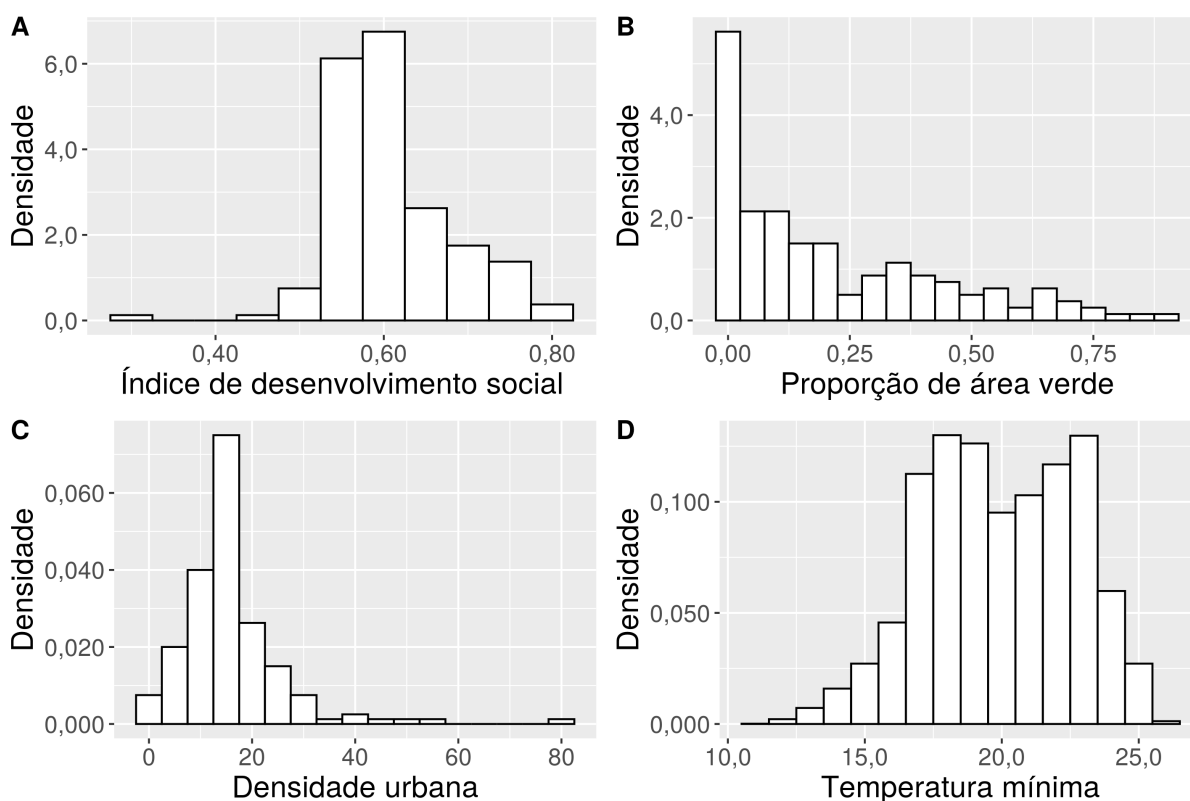
Figures created using R (version 3.5.2). Abatzoglou, J.T., S.Z. Dobrowski, S.A. Parks, K.C. Hegewisch, 2018, Terraclimate, a high-resolution global dataset of monthly climate and climatic water balance from 1958-2015, Scientific Data.

## 6.2 ANÁLISES PRELIMINARES

Aqui estão apresentados e discutidos os resultados das análises preliminares que antecederam os modelos apresentados no artigo 2.

Na figura 1 encontram-se os histogramas de densidade das distribuições das covariáveis consideradas para os modelos.

Figura 1. Distribuição do índice de desenvolvimento social (A), da proporção de área verde (B), e da densidade urbana (C) por bairro, e da temperatura mínima por bairro e semana (D).

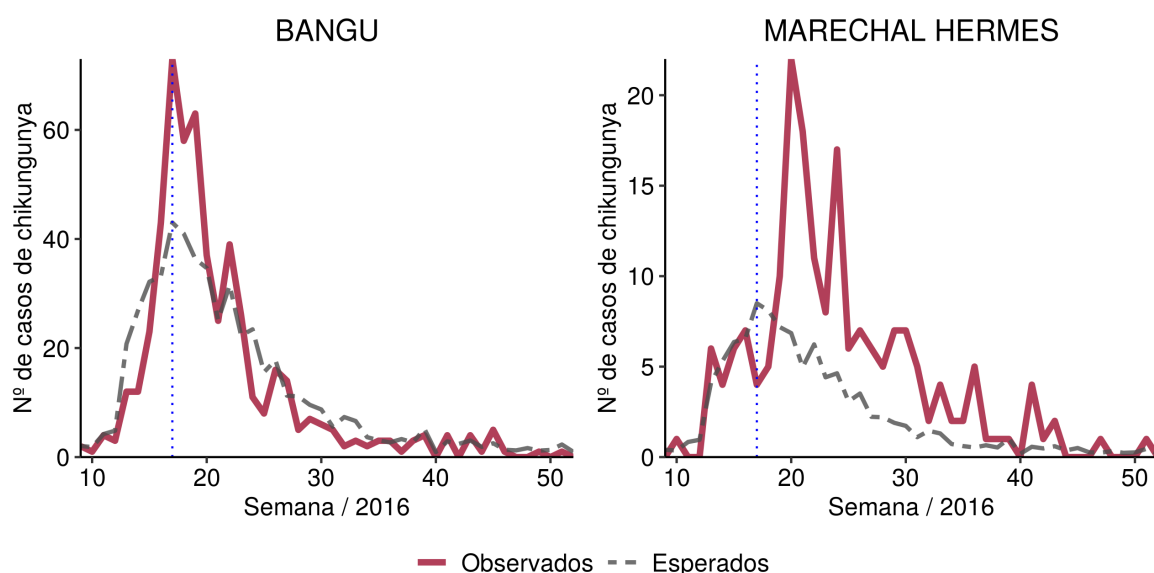


Observa-se que a distribuição da proporção de área verde (Figura 1B) é muito assimétrica. Por isso, para os modelos, a proporção de área verde foi transformada para a raiz cúbica. A densidade urbana e a temperatura mínima foram padronizadas. O índice de desenvolvimento social foi mantido na escala original por ser um índice construído com variáveis normalizadas e possuir valores entre 0 e 1.

No modelo I utilizou-se no *offset* o número de casos esperados variando por bairro e semana. Ao fazer isto, o número de casos observados de cada bairro é comparado com o que seria esperado se a epidemia ocorresse simultaneamente em todos os bairros. Ou seja, o modelo com o *offset* variando no tempo impõe uma progressão no número de casos esperados

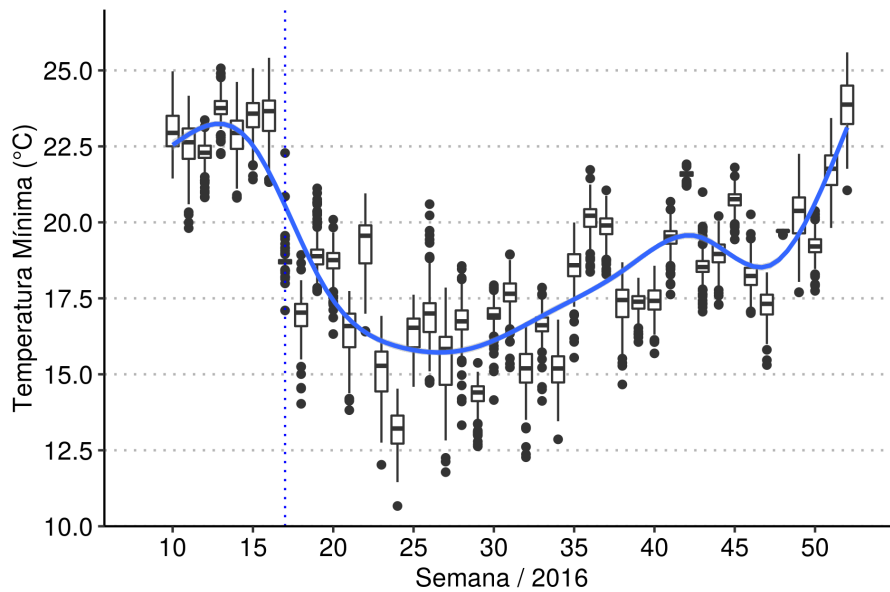
ao longo das semanas igual em todos os bairros. O modelo então estima o risco relativo baseado na diferença da progressão temporal da epidemia do bairro comparada com a progressão geral estimada pelo *offset*. Observou-se que este efeito da diferença da progressão epidêmica foi capturado pelo efeito da temperatura. Para exemplificar, na figura 2 estão apresentadas as curvas de casos observados e de casos esperados em dois bairros: em um bairro o efeito da temperatura aumentou o risco de chikungunya (Bangu) e no outro, diminuiu (Marechal Hermes).

Figura 2. Número de casos observados e esperados de chikungunya em dois bairros selecionados do município do Rio de Janeiro, semanas 9-52, 2016.



Na semana 17, destacada com uma linha vertical pontilhada azul na figura 2, houve uma queda acentuada na temperatura mínima em todos os bairros do município (figura 3). Nos bairros em que o número de casos diminuiu simultaneamente com a temperatura, o efeito estimado da temperatura foi diretamente associado ao risco de chikungunya. Enquanto que nos bairros nos quais o número de casos cresceu depois da semana 17, o efeito estimado da temperatura foi inversamente associado ao risco de chikungunya. Dado que o tempo calendário influencia tanto a temperatura quanto o número de casos, trata-se de um caso de confundimento. Portanto, o modelo I não foi selecionado e decidiu-se utilizar o *offset* fixo no tempo nas demais estruturas.

Figura 3. Distribuição da temperatura mínima nos bairros do município do Rio de Janeiro por semana, semanas 9-52, 2016.



Quando utilizou-se a mesma estrutura do modelo I, mas com o *offset* fixo no tempo (modelo II), os valores de *R-hat* chegaram a 1,94, indicando a não convergência das cadeias, que também foi observada pela inspeção visual das cadeias. Este modelo foi então descartado e observou-se a necessidade de o componente temporal ser incluído no modelo.

No modelo III foi permitido que os coeficientes das covariáveis contidas no vetor  $X_i$  variassem ao longo das semanas. No modelo IV foram incluídos dois parâmetros para estimar o efeito da semana calendário. Os dois modelos apresentaram boa convergência das cadeias. Os coeficientes variando no tempo permitem explorar como o efeito das covariáveis contidas no vetor  $X_i$  variou conforme a progressão da epidemia. Portanto, optou-se por seguir com o modelo III, que também apresentou menor valor de WAIC (Tabela 1).

Tabela 1. Modelos avaliados na etapa 1 que apresentaram boa convergência e seus respectivos valores de Critério de Informação de Watanabe-Akaike (WAIC).

Modelo	Estrutura	WAIC
I	$\log(\mu_{i,t}) = \log(e_{i,t}) + \beta_0 + X_i' \beta + U_{i,t} + \phi_i$	17949,7
III	$\log(\mu_{i,t}) = \log(e_i) + \beta_0 + X_i' \beta_t + U_{i,t} + \phi_i$	17971,4
IV	$\log(\mu_{i,t}) = \log(e_i) + \beta_0 + X_i' \beta + U_{i,t} + \alpha_{1,i} \text{semana} + \alpha_{2,i} \text{semana}^2 + \phi_i$	18432,8

Dado que o intervalo de credibilidade de 90% dos coeficientes da densidade demográfica incluíram o 0 para a maioria dos modelos, optou-se por retirar essa covariável do modelo.

Portanto, o modelo selecionado na primeira etapa e que foi utilizado na segunda etapa foi o seguinte:

$$\begin{aligned}\log(\mu_{i,t}) &= \log(e_i) + \beta_0 + X_i' \beta_t + U_{i,t} + \phi_i \\ U_{i,t} &= \rho_i U_{i,t-1} + \xi_i \text{Temperatura}_{i,t} \\ X_i' &= (\text{índice de desenvolvimento social, proporção de área verde})\end{aligned}$$

Na etapa 2, os modelos com as funções de transferência U3 e U4 apresentaram valores de  $R\text{-hat}$  maiores que 1 (chegando a 2,46 e 1,86, respectivamente), indicando a não convergência. Estas duas estruturas foram então descartadas.

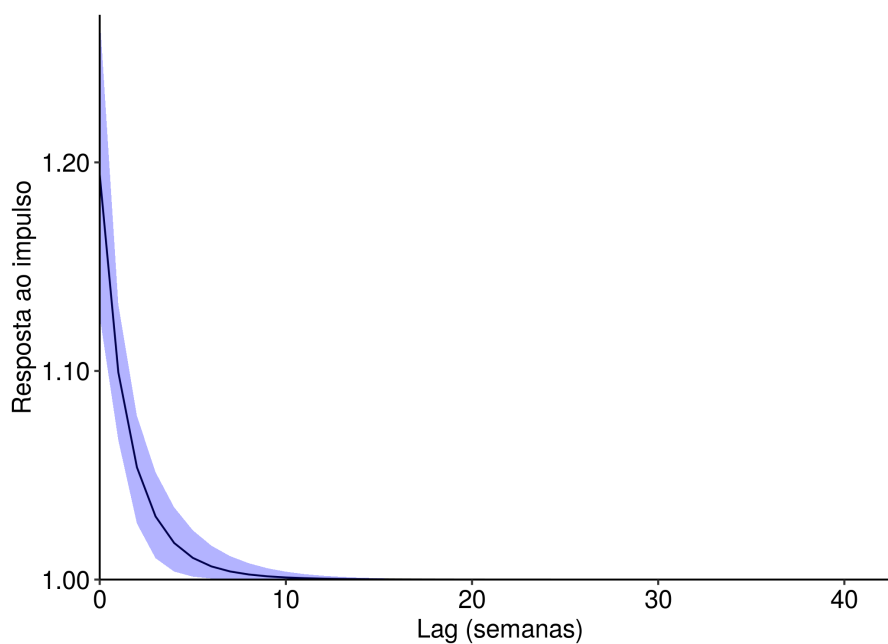
Na tabela 2 encontram-se os valores de WAIC dos modelos avaliados na segunda etapa que apresentaram boa convergência.

Tabela 2. Modelos avaliados na etapa 2 que apresentaram boa convergência e seus respectivos valores de Critério de Informação de Watanabe-Akaike (WAIC).

Modelo	Estrutura	WAIC
U1	$U_{i,t} = \rho U_{i,t-1} + \xi \text{Temperatura}_{i,t}$	19620,4
U2	$U_{i,t} = \rho_i U_{i,t-1} + \xi_i \text{Temperatura}_{i,t}$	17934,8
U0	$\gamma_{1,i} \text{Temperatura}_{i,t-1} + \gamma_{2,i} \text{Temperatura}_{i,t}$	18849,3

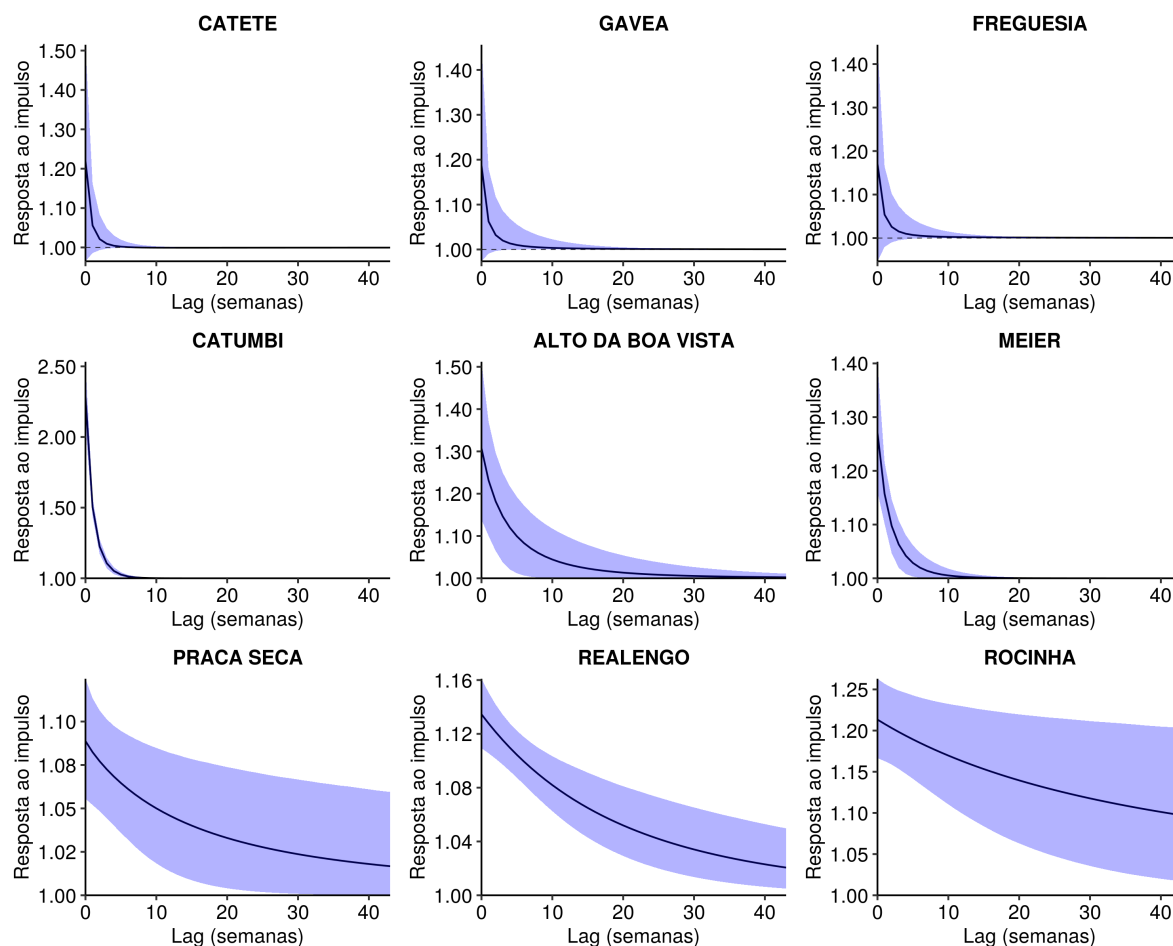
Considerando o efeito da temperatura comum para a cidade inteira (estrutura U1), a temperatura apresentou um efeito de aumento no risco de casos que persiste no tempo por aproximadamente 5 semanas (Figura 4).

Figura 4. Função de resposta ao impulso do efeito da temperatura mínima nos casos de chikungunya no município do Rio de Janeiro, semanas 9-52 2016, segundo estimado pelo modelo considerando a estrutura U1, controlado pela proporção de área verde e pelo índice de desenvolvimento social e condicionado pela estrutura de vizinhança.



A exclusão da densidade urbana reduziu o valor do WAIC, como pode ser visto comparando o modelo III (Tabela 1) com o modelo U2 (Tabela 2). Foram observados três padrões de função de resposta ao impulso da temperatura mínima considerando a estrutura U2, apresentados na figura 5: efeito nulo, risco aumentado que decai rapidamente para nulo e risco aumentado que decai de forma prolongada.

Figura 5. Função de resposta ao impulso do efeito da temperatura mínima nos casos de chikungunya em bairros selecionados do município do Rio de Janeiro, semanas 9-52 2016, segundo estimado pelo modelo considerando a estrutura U2, controlado pela proporção de área verde e pelo índice de desenvolvimento social e condicionado pela estrutura de vizinhança.



O modelo com a estrutura U2 apresentou o menor WAIC (Tabela 2) e foi selecionado. Portanto, o modelo selecionado na segunda etapa seguiu sendo o modelo:

$$\log(\mu_{i,t}) = \log(e_i) + \beta_0 + X_i' \beta_t + U_{i,t} + \phi_i$$

$$U_{i,t} = \rho_i U_{i,t-1} + \xi_i \text{ Temperatura}_{i,t}$$

$$X_i' = (\text{índice de desenvolvimento social, proporção de área verde})$$

Os valores de WAIC dos modelos ajustados na etapa 3 e que convergiram estão apresentados na tabela 3. O modelo 3 apresentou valores de  $R\text{-hat}$  maiores que 1 (chegando a 2,67), indicando a não convergência das cadeias. Os resultados da etapa 3 são apresentados

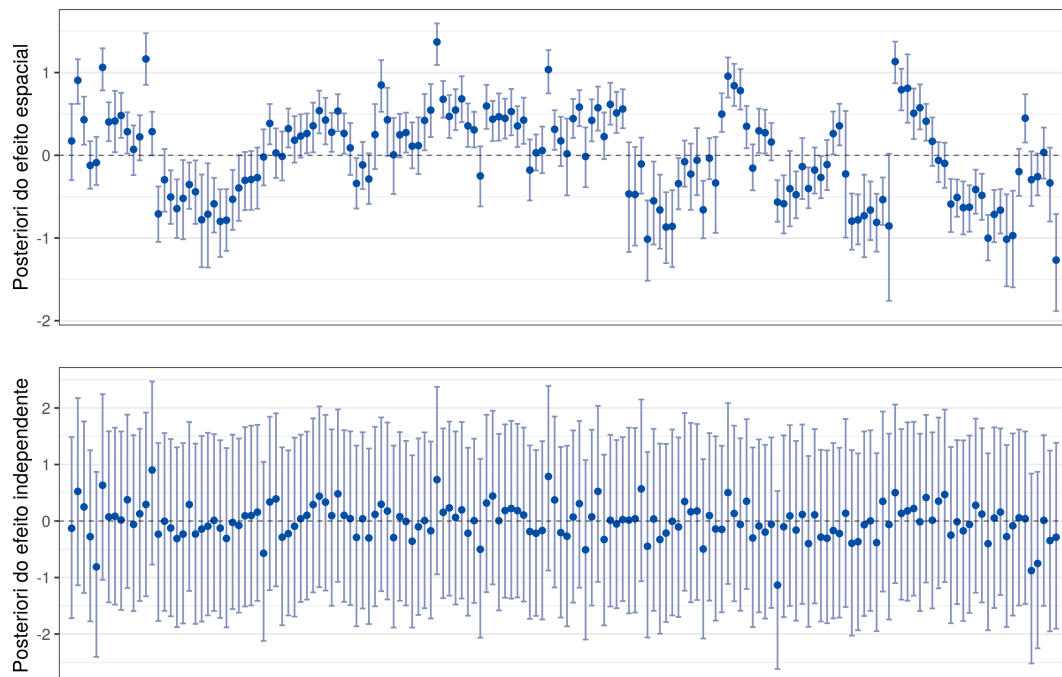
com mais detalhe no artigo 2, no item 6.3.

Tabela 3. Modelos avaliados na etapa 3 que apresentaram boa convergência e seus respectivos valores de Critério de Informação de Watanabe-Akaike (WAIC).

Modelo	Estrutura	WAIC
modelo 0	$\log(\mu_{i,t}) = \log(e_i) + \beta_0 + \phi_i$	34114,6
modelo 1	$\log(\mu_{i,t}) = \log(e_i) + \beta_0 + X_i' \beta_{k,t}$	26418,3
modelo 2	$\log(\mu_{i,t}) = \log(e_i) + \beta_0 + X_i' \beta_{k,t} + \phi_i$	19656,6
modelo 4	$\log(\mu_{i,t}) = \log(e_i) + \beta_0 + X_i' \beta_{k,t} + U_{i,t} + \phi_i$ $U_{i,t} = \rho_i U_{i,t-1} + \xi_i \text{Temperature}_{i,t}$	17934,8

O modelo 4 foi ajustado incluindo um efeito aleatório não estruturado, considerando a reparametrização de Besag-York-Mollié (BESAG; YORK; MOLLÍÉ, 1991) proposta por Riebler (RIEBLER et al., 2016). Porém, o efeito independente (não estruturado) incluiu o 0 no intervalo de credibilidade 90% em todos os bairros (Figura 6), sendo o efeito espacial (estruturado) o mais importante. Portanto, decidiu-se prosseguir com o modelo apenas com o efeito espacial.

Figura 6. Posteriores dos efeitos espacial e independente considerando o modelo 4 acrescido de um efeito aleatório não estruturado.





### 6.3 ARTIGO 2

#### **The role of socioeconomic status, environment, and temperature in the spatio-temporal distribution of the first Chikungunya epidemic in the city of Rio de Janeiro, Brazil**

Laís Picinini Freitas<sup>1</sup>, Alexandra M. Schmidt<sup>2</sup>, William Cossich<sup>3</sup>, Oswaldo Gonçalves Cruz<sup>4</sup>, Marília Sá Carvalho<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP), Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>2</sup> Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montreal, Canada

<sup>3</sup> Department of Physics and Astronomy, University of Bologna, Bologna, Italy

<sup>4</sup> Programa de Computação Científica (PROCC), Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

#### **Abstract**

Chikungunya is an *Aedes*-borne disease therefore its dynamics are impacted by the vector's ecology. We analysed the spatio-temporal distribution of the first chikungunya epidemic in Rio de Janeiro, estimating the effect of the socioeconomic and environmental factors as proxies of mosquitoes abundance. We fitted spatial models using notified cases counts by neighbourhood and week. To estimate the instantaneous and the memory effect of the temperature we used a transfer function. There were 13627 chikungunya cases in the study period. The sociodevelopment index, especially in the beginning of the epidemic, was inversely associated with the risk of cases, whereas the green area proportion effect was null for most weeks. The temperature increased the risk of chikungunya in most areas and this effect propagated for longer where the epidemic was concentrated. Factors related to the *Aedes* mosquitoes contribute to understanding the spatio-temporal dynamics of urban arboviral diseases.

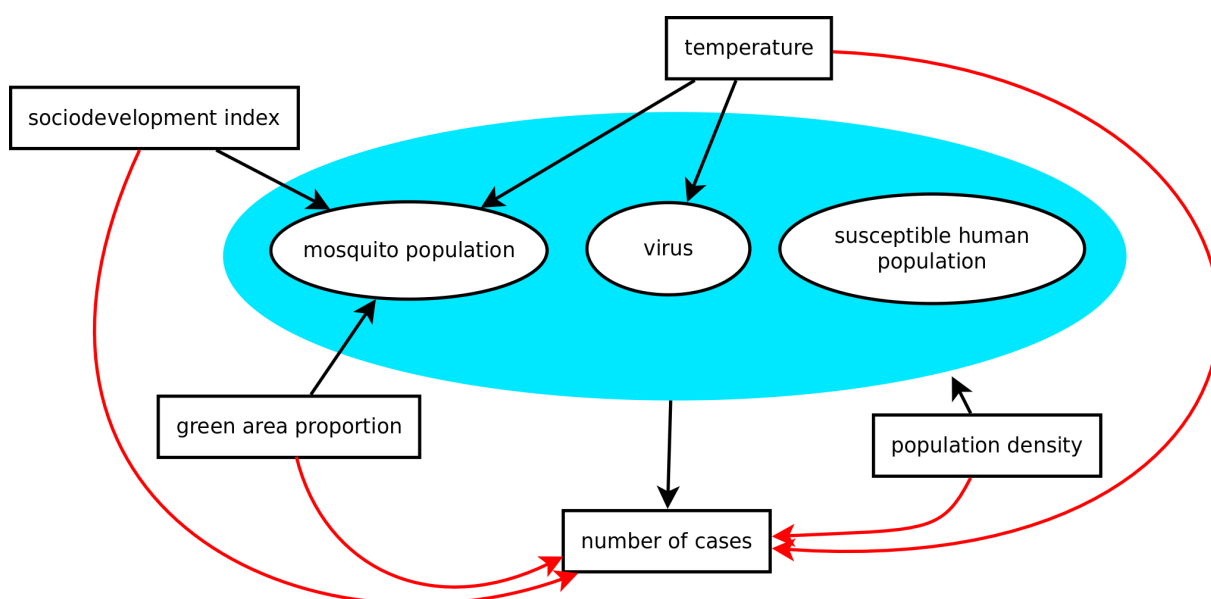
#### **Introduction**

The first chikungunya virus (CHIKV) epidemic in Rio de Janeiro city, the second most populated city in Brazil and its main tourist destination, occurred in 2016 (DE SOUZA et al.,

2018). CHIKV is transmitted to humans by the same vectors as dengue viruses (DENV), the *Aedes* mosquitoes (WHO, 2017a). Vector-control activities have not prevented Rio de Janeiro from being endemic for dengue for years, nor from having experienced large dengue epidemics, in general, every three to four years (HONÓRIO et al., 2009c; NOGUEIRA et al., 1999; SANTOS; HONÓRIO; NOBRE, 2019).

For an arbovirus epidemic to occur three main elements are necessary, represented by the blue circle in Figure 1: mosquito population, susceptible human population, and the virus circulating (KUNO, 1995; RANDOLPH; ROGERS, 2010; TEIXEIRA et al., 2009). The *Ae. aegypti* mosquito is present all over the city of Rio de Janeiro, facilitating a new arbovirus is established and spread quickly. Despite sharing the same vector, CHIKV and DENV belong to different families, which means that previous immunity to DENV does not cross-react with CHIKV and the population of Rio de Janeiro could be considered equally naïve to CHIKV before 2016. Therefore, the occurrence of local transmission was conditioned by the entry of the virus.

Figure 1. A theoretical model for a chikungunya epidemic in a given region. Direct associations are represented by black arrows and indirect associations by red arrows. The blue area includes the necessary elements for the epidemic to occur.



Reliable data on vector population, susceptible human population, and time of the entry of the virus, are not available at the intra-urban level in Rio de Janeiro city. Therefore, socioeconomic and environmental factors that have a direct effect (represented by black

arrows in Figure 1) on the unmeasured elements can be considered to understand the spatio-temporal dynamics of the chikungunya epidemic by estimating their indirect association (represented by red arrows in Figure 1) with the number of cases. The mosquito population varies within the city and with time, as the mosquito ecology is affected by environmental factors such as the level of urbanization and temperature. *Ae. aegypti* mosquitoes are highly adapted to urban settings, and the proportion of green area is inversely correlated with the level of urbanization (ROSA-FREITAS et al., 2010). The socioeconomic status impacts the mosquito population as disorderly urbanization and inadequate sanitary conditions favour the presence of the mosquito most common reproduction site: containers filled with water found inside or in the surroundings of domiciles (CARVALHO et al., 2017; HONÓRIO et al., 2009a). High population densities favours the contact between the mosquito and the human, increasing the chance of infection and transmission (FLAUZINO; SOUZA-SANTOS; OLIVEIRA, 2009). The temperature affects the life cycle and the activity of the mosquito and the incubation period of the virus, with maximal transmission occurring around 26–29°C (MORDECAI et al., 2017).

Statistical models are traditional tools to study diseases. In the last decades, models that take into account the spatial dependency structure of the cases have been applied to better understand arboviral diseases epidemics (CARVALHO et al., 2020; LOWE et al., 2011, 2018b), and the application of such models for intra-urban settings is growing more recently (MARTÍNEZ-BELLO; LÓPEZ-QUÍLEZ; TORRES PRIETO, 2017, 2018; MCHALE et al., 2019; TEIXEIRA; CRUZ, 2011). Adjacent areas supposedly share similar characteristics. The inclusion of a (latent) spatial random effect, after adjusting for available covariates, accounts for both the spatial structure and unmeasurable factors (MORRIS et al., 2019). We applied spatial models, more specifically, intrinsic conditional autoregressive (ICAR) models (BESAG, 1974), in which the the latent spatial effect in a given area depends on the spatial effects of the neighbouring areas. We aimed to study the spatio-temporal dynamics of the first chikungunya epidemic in Rio de Janeiro city, exploring the effects of temperature, green area proportion and sociodevelopment index.

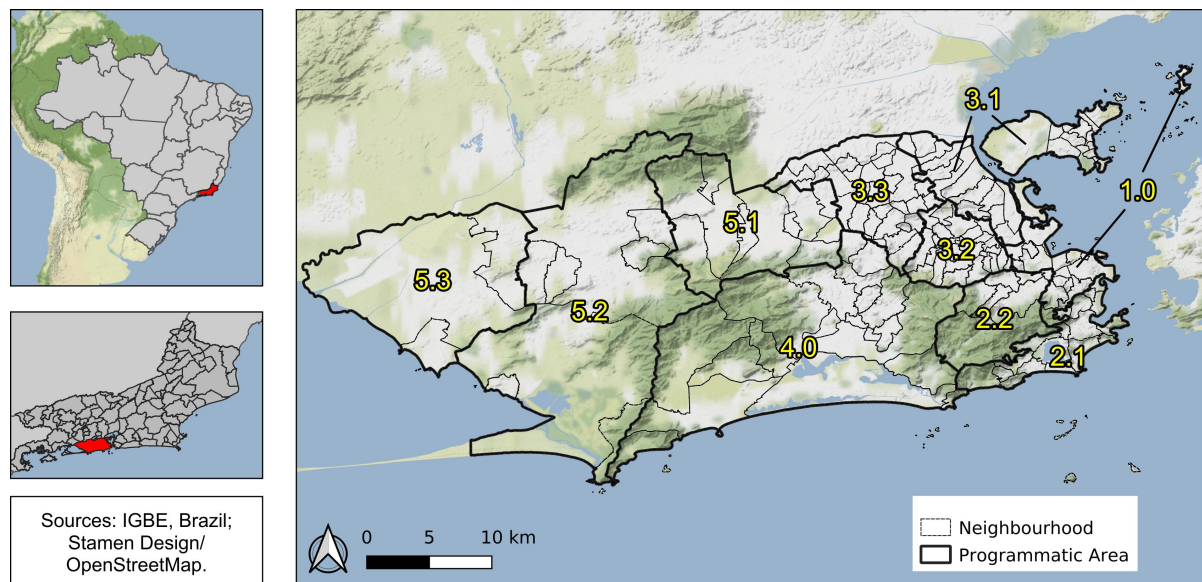
## Methods

### Study site

Rio de Janeiro is the second-largest city in Brazil with 6,3 million inhabitants (2010) and its primary tourist destination. Rio's area is of 1204 km<sup>2</sup>, with 160 neighbourhoods

grouped into four large regions (Downtown, South, North and West). These regions are subdivided in 10 health districts called programmatic areas: area 1.0 (Downtown region); areas 2.1 and 2.2 (South region); areas 3.1, 3.2, 3.3 (North region); and areas 4.0, 5.1, 5.2 and 5.3 (West region) (Figure 2).

Figure 2. Rio de Janeiro city by programmatic areas and neighbourhoods, 2010, Brazil.



With three mountain massifs and 84 km of beaches, Rio has a diverse geography that is directly associated with the history of occupation and with socioeconomic disparities (PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO, [s.d.]). The Downtown region is the historical, commercial and financial centre of the city, with many cultural establishments. The South region is the most popular tourist destination, with famous beaches and wealthy neighbourhoods, while in the North region there are very large slums (“favelas”) and nearly 27% of the population, almost 2.4 million people, living in such communities (CAVALLIERI; VIAL, 2012). The West region has more heterogeneous characteristics among its neighbourhoods, being the area 5.1 more densely populated, areas 5.2 and 5.3 less urbanized, and area 4.0 wealthier.

## Data

### *Chikungunya cases*

Data on chikungunya cases were obtained from the Notifiable Diseases Information System (SINAN) via the Rio de Janeiro Municipal Secretariat of Health and are publicly

available (PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO; SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, [s.d.]). Cases were geocoded to the neighbourhood of the patient's residence by the Municipal Secretariat of Health.

We analysed notified cases of chikungunya (confirmed by laboratory or clinical-epidemiological criteria) occurring in Rio de Janeiro municipality between January and December 2016, by week and neighbourhood.

Case definitions follow Ministry of Health protocols. A suspected case of chikungunya is defined as a patient with sudden fever of over 38.5°C and severe arthralgia or arthritis not explained by other conditions, and who either lives in endemic areas or has visited one up to two weeks before the onset of symptoms or has an epidemiological link with a confirmed case. A confirmed case is a suspected case with at least one positive specific laboratory test for CHIKV or confirmed by clinical-epidemiological criteria (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017c).

#### *Socioeconomic data*

Population and sociodevelopment index data by neighbourhood were obtained from the Instituto Pereira Passos (PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO, 2019a, 2019b). The sociodevelopment index is based on eight indicators from the 2010 Demographic Census: 1) the percentage of domiciles with adequate water supply; 2) the percentage of domiciles with adequate sewage; 3) the percentage of domiciles with garbage collection; 4) the average number of toilets per resident; 5) the percentage of illiteracy among residents between 10 and 14 years old; 6) per capita income of the domiciles, expressed as minimum wages; 7) the percentage of domiciles with per capita income up to one minimum wage, and 8) the percentage of domiciles with per capita income greater than 5 minimum wage. The sociodevelopment index is calculated as the arithmetic average of the normalized indicators (each ranging from 0 to 1, being 0 the worst socioeconomic condition and 1, the best) (PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO, 2019a).

#### *Environment and temperature data*

Land use data for the city of Rio de Janeiro were obtained from the Instituto Pereira Passos as a shapefile (PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO, 2019c). We created the category "green area" by aggregating: agricultural areas, areas with swamps and shoals, areas with tree and shrub cover, and areas with woody-grass cover. Thereafter, we calculated the

proportion of green area for each neighbourhood (Figure 4B).

Temperature information was obtained from 38 meteorological weather stations in Rio de Janeiro from 5 different meteorological and environmental institutes for 2016. The institutes are the Brazilian National Institute of Meteorology (INMET, [s.d.]), the Brazilian Airspace Control Department (DECEA, [s.d.]), the Rio de Janeiro State Environmental Institute (INEA, [s.d.]), the Rio de Janeiro Municipal Environmental Secretariat (SMAC, [s.d.]) and the Alerta Rio System (PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO, [s.d.]), and its measurements are made according to the recommendations of the World Meteorological Organization (WORLD METEOROLOGICAL ORGANIZATION, 2007). All institutes make their meteorological data publicly available, being that the frequency of measurements of the first four organizations is hourly, while the Alerta Rio System realizes measurements every 15 minutes.

From the temperature measurements, we have computed the daily maximum, minimum and mean temperature, as well as we have evaluated the availability of the daily data in terms of missing measurements. The daily records that had more than 60% of missing measurements were excluded. We decided to use the minimum temperature as in tropical climates the minimum temperature acts as a limiting factor for the *Ae. aegypti* activity and population (GOMES; NOBRE; CRUZ, 2012; LOWE et al., 2017). We then obtained the minimum temperature for each week and station, and to obtain the minimum temperature by neighbourhood we applied universal kriging. Briefly, kriging is a method that uses a sample of data points to estimate the value of a given variable over a continuous space (DIGGLE; RIBEIRO, 2007). First, we interpolated the minimum temperature to a grid with each unit measuring 500m x 500m. The grid with the meteorological weather stations is displayed in the Supplementary Material Figure 1. Then we obtained the minimum temperature of the neighbourhood by calculating the average of the minimum temperature of the grid units whose centroids were within the boundaries of the neighbourhood.

To process and organize the environmental data we used R version 3.6.1 (THE R FOUNDATION FOR STATISTICAL COMPUTING, 2020) and packages sf (PEBESMA et al., 2019), geoR (RIBEIRO; DIGGLE, 2001) and tidyverse (WICKHAM; RSTUDIO, 2017).

### Statistical analysis

We used the Stan platform to fit spatial models, more specifically ICAR models, to a dataset consisting of neighbourhoods counts of chikungunya cases, exploring the effects of

sociodevelopment index, green area proportion and minimum temperature. Let  $Y_{i,t}$  be the counts of chikungunya cases at neighbourhood  $i = 1, 2, \dots, n = 160$ , and week  $t = 1, 2, \dots, T$ , where  $Y_{i,t} \sim \text{Poisson}(\mu_{i,t})$  and we explored the following structures for  $\mu_{i,t}$ :

$$\begin{aligned}
 \text{Model 0} & \quad \log(\mu_{i,t}) = \log(e_i) + \beta_0 + \phi_i \\
 \text{Model 1} & \quad \log(\mu_{i,t}) = \log(e_i) + \beta_0 + X_i' \beta_{k,t} \\
 \text{Model 2} & \quad \log(\mu_{i,t}) = \log(e_i) + \beta_0 + X_i' \beta_{k,t} + \phi_i \\
 \text{Model 3} & \quad \log(\mu_{i,t}) = \log(e_i) + \beta_0 + U_{i,t} + \phi_i \\
 & \quad U_{i,t} = \rho_i U_{i,t-1} + \xi_i \text{Temperature}_{i,t} \\
 \text{Model 4} & \quad \log(\mu_{i,t}) = \log(e_i) + \beta_0 + X_i' \beta_{k,t} + U_{i,t} + \phi_i \\
 & \quad U_{i,t} = \rho_i U_{i,t-1} + \xi_i \text{Temperature}_{i,t}
 \end{aligned}$$

The spatial effect is represented by  $\phi$ , with each  $\phi_i$  being normally distributed with a mean equal to the average of its neighbours (the neighbour relationship is written as  $i \sim j$ ), and its variance decreases according to the number of neighbours  $d_i$ :

$$p(\phi_i | \phi_{i \sim j}) = N\left(\frac{\sum_{i \sim j} \phi_i}{d_i}, \frac{\sigma_i^2}{d_i}\right) \quad (1)$$

For all models  $e_i$  is the expected number of chikungunya cases at neighbourhood  $i$ , representing the number of cases that would have been observed if there were no differences in the incidence of cases across time and space:

$$e_i = \left( \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{t=1}^T Y_{i,t}}{\sum_{i=1}^n \text{population}_i} \text{population}_i \right) / T \quad (2)$$

Model 0 includes only the intercept ( $\beta_0$ ) and the spatial effect ( $\phi$ ). Model 1 represents the model with  $k$  covariates from vector  $X_i$  and without the spatial component, where  $\beta_{k,t}$  is the coefficient of covariate  $k$  in week  $t$ . We decided to consider time-varying coefficients for these covariates to explore if their effects in the number of cases vary as the epidemic progresses. The covariates included in the  $X_i$  vector were sociodevelopment index and proportion of green area. The temperature was included in the model with a transfer function, explained in the next paragraph. The proportion of green area showed a skewed distribution, therefore this variable was transformed to the cubic root. We also fitted models including the population density, but the 90% credible interval of its coefficient included 0 for most weeks and the

inclusion of this variable reduced the model fitting, hence, it was not considered in the final model. Model 2 includes the covariates from vector  $X_i$  and the spatial component.

The temperature influences the number of cases over different times, therefore we estimate its effect using a transfer function ( $U_{i,t}$ ) that considers that the temperature has an immediate effect ( $\zeta_i$ ) and that a proportion ( $\rho_i$ ) of this effect propagates through future times. This proportion  $\rho_i$  is called memory effect and can be any value between 0 and 1. The main advantage of using a transfer function is that there is no need to specify the lag of the effect, the lag estimation is data-driven (ALVES; GAMERMAN; FERREIRA, 2010). To combine and visualize both effects of the temperature, we obtained the impulse response function of the temperature for each neighbourhood. This function expresses the effect of a 1 unit increase in the temperature of one week propagating in time (ALVES; GAMERMAN; FERREIRA, 2010). Model 3 is model 0 adding the transfer function  $U_{i,t}$ . The temperature was standardized. Finally, model 4 is model 3 adding the covariates from vector  $X_i$ .

The models were fitted under the Bayesian framework using the Stan platform (CARPENTER et al., 2017) to run 4 chains of 10000 iterations each where the first 5000 were the warmup. We used visual inspection of the chains and R-hat statistic to check convergence (GELMAN; RUBIN, 1992; STAN DEVELOPMENT TEAM, [s.d.]). Model selection was based on the Watanabe-Akaike information criterion (WAIC) (WATANABE, 2010). It is worth mentioning that we also fitted models that considered the reparametrization of the Besag-York-Mollié (BYM2) as proposed by Riebler et al., 2016, but the random component was over 90% spatial, and the unstructured effect was not statistically important in none of the neighbourhoods.

For the statistical analysis we used R version 3.6.1 (THE R FOUNDATION FOR STATISTICAL COMPUTING, 2020) and packages rstan (GUO et al., 2019) and loo (VEHTARI; GELMAN; GABRY, 2017). Maps and graphs were created using QGIS version 3.12 (QGIS DEVELOPMENT TEAM, 2020) and ggplot2 version 3.2.0 (WICKHAM, 2016).

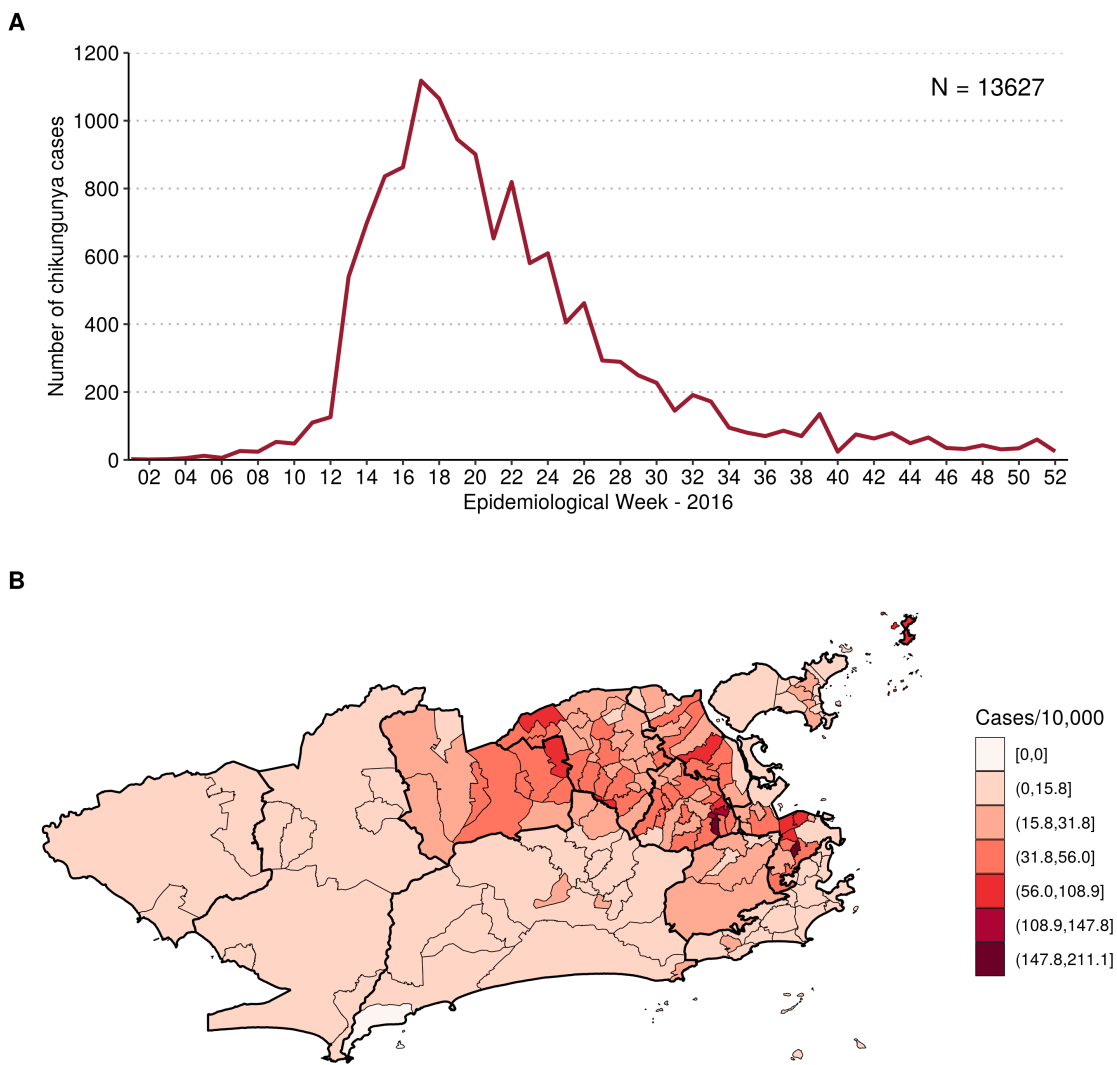
## Results

Between January and December 2016, 13,627 cases of chikungunya were notified in the city of Rio de Janeiro, corresponding to an incidence of 21.6 cases per 10,000 inhabitants. The number of cases peaked at week 17/2016, with 1118 chikungunya cases (Figure 3A). The cumulative number of cases by neighbourhood ranged from 0 (Grumari, area 4.0) to 721 (Realengo, area 5.1). The highest incidence was found in Catumbi (area 1.0), of 211.0 cases



per 10,000 inhabitants (Figure 3B).

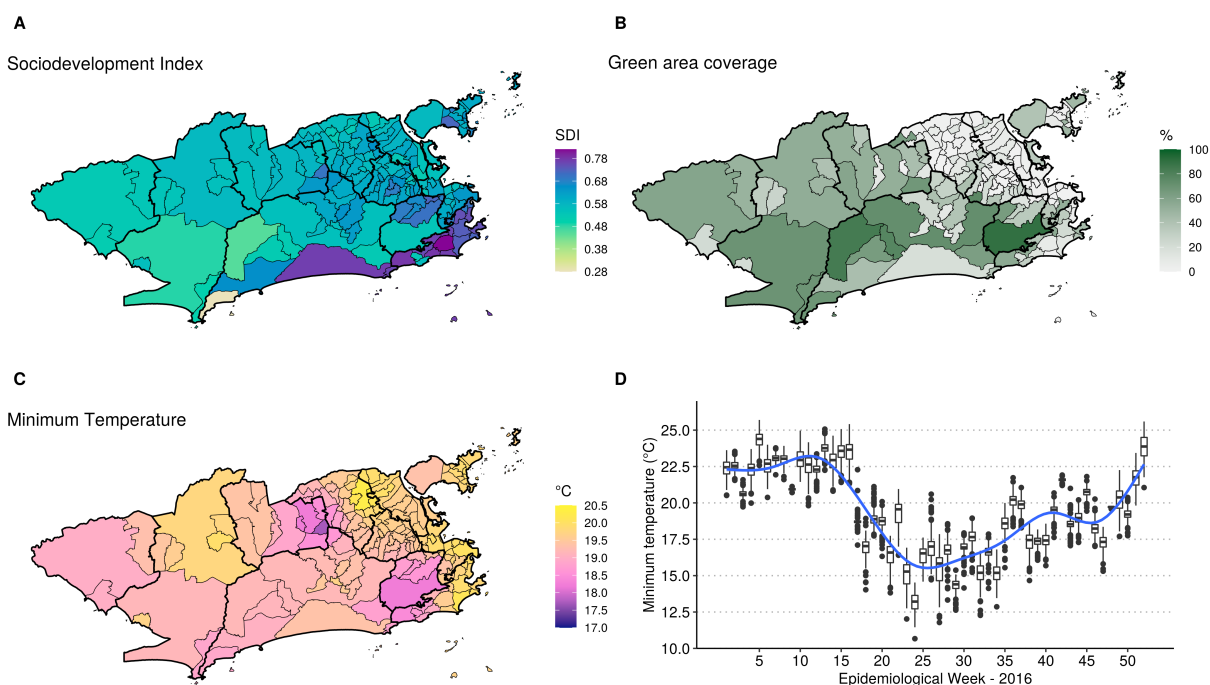
Figure 3. Notified chikungunya cases by week (A) and chikungunya cases cumulative incidence per 10,000 inhabitants by neighbourhood (B), January to December 2016, Rio de Janeiro city, Brazil.



The mean sociodevelopment index was 0.6080, ranging from 0.282 in Grumari (area 4.0) to 0.819 in Lagoa (area 2.1). Higher sociodevelopment indexes were observed in the areas 2.1 and 4.0 (Figure 4A). Fifteen neighbourhoods did not have any green area, mostly located in areas 1.0, 3.1, 3.2 and 3.3 (Figure 4B). Alto da Boa Vista (area 2.2) presented the highest percentage of green area, of 90.4%. The average minimum temperature was 19.9 °C, ranging from 10.7 °C in Campo dos Afonsos (area 5.1) to 26.1 °C in Cidade Nova (area 1.0).

Neighbourhoods located in the east coastal region of Rio had higher temperatures on average (Figure 4C). Around week 17 the temperature decreased in the city, starting to increase again around week 35 (Figure 4D).

Figure 4. Sociodevelopment index in 2010 (A), percentage of green area coverage in 2015 (B), and minimum temperature ( $^{\circ}\text{C}$ ) in 2016 average by neighbourhood (C) and boxplot by neighbourhood and week (D), Rio de Janeiro city, Brazil.

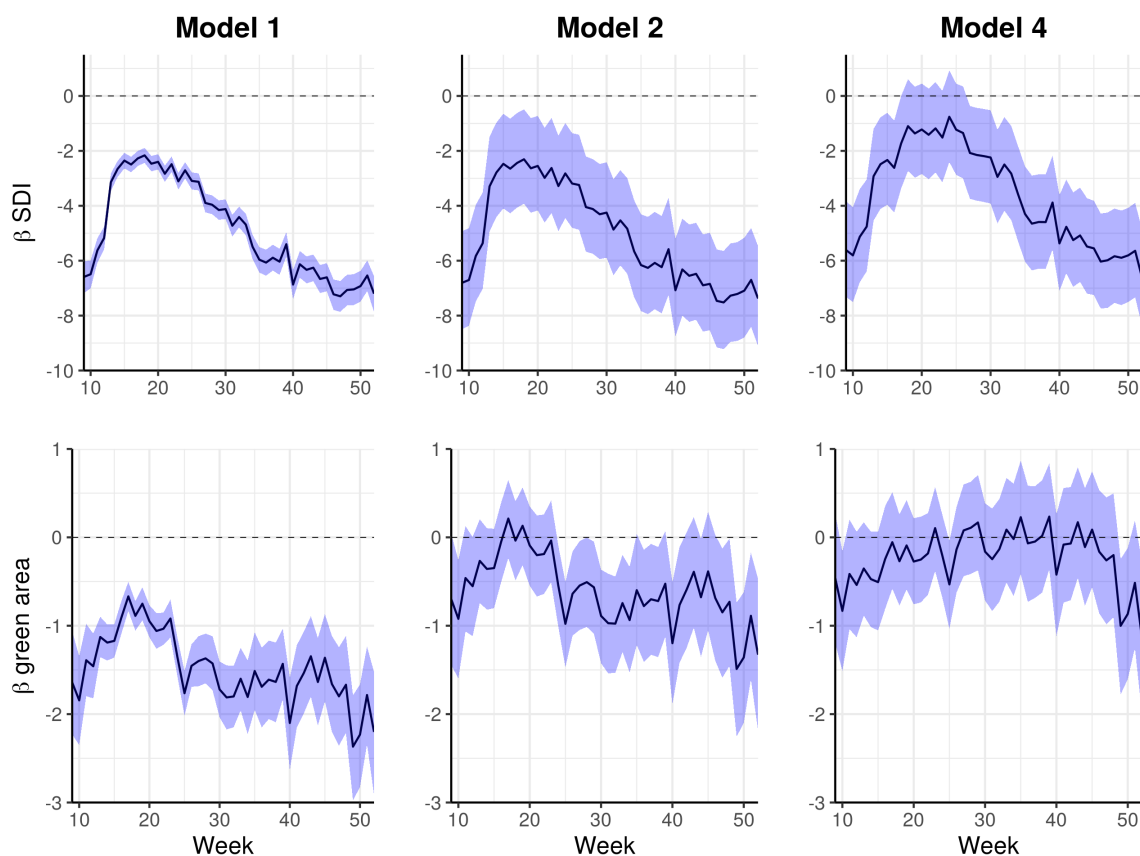


Due to the small numbers of chikungunya cases at the beginning of 2016, we decided to model the cases starting at week 9, when the number of cases in the city exceeded 50 for the first time. Model 4 had the best fit (WAIC = 17934.8) followed by Model 2 (WAIC = 19656.6), Model 1 (WAIC = 26418.3) and finally Model 0 (WAIC = 34114.6). Model 3 presented largest R-hat was 2.67, indicating chains have not mixed.

The posterior summary of the time-varying coefficients for sociodevelopment index and proportion of green area for each model are presented in Figure 5. The sociodevelopment index consistently presented a protective effect, inversely associated with the epidemic curve. As the number of cases increased, the protective effect of the sociodevelopment index decreased, remaining almost constant during the peak of the epidemic, and increased again once the number of cases started decreasing. Actually, for Model 4 the effect of this variable was null during the peak of the epidemic (around week 17). The proportion of green area

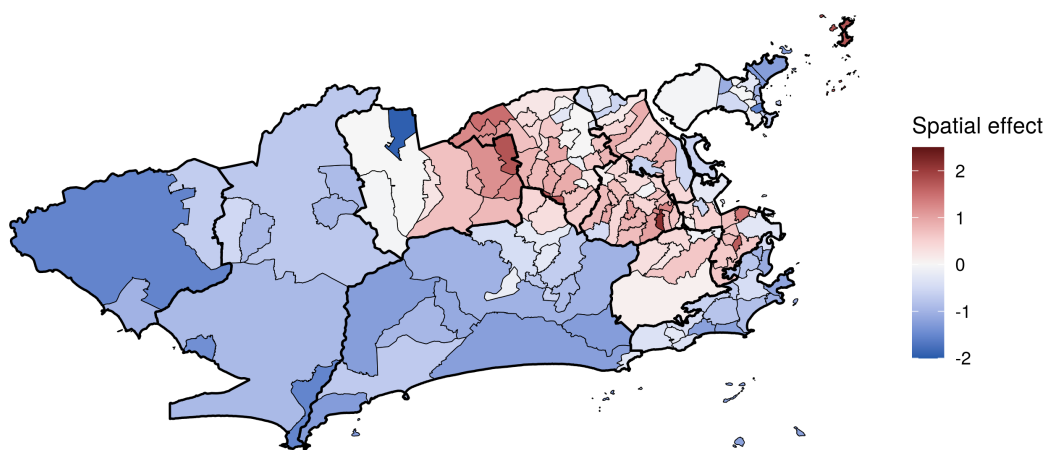
presented a protective effect in Model 1. However, once we included the spatial component in the model, its effect moved towards the null.

Figure 5. Time-varying coefficients (in the log scale) for sociodevelopment index (SDI) and green area proportion for spatial models for chikungunya cases from weeks 9 to 52 2016, Rio de Janeiro city, Brazil.



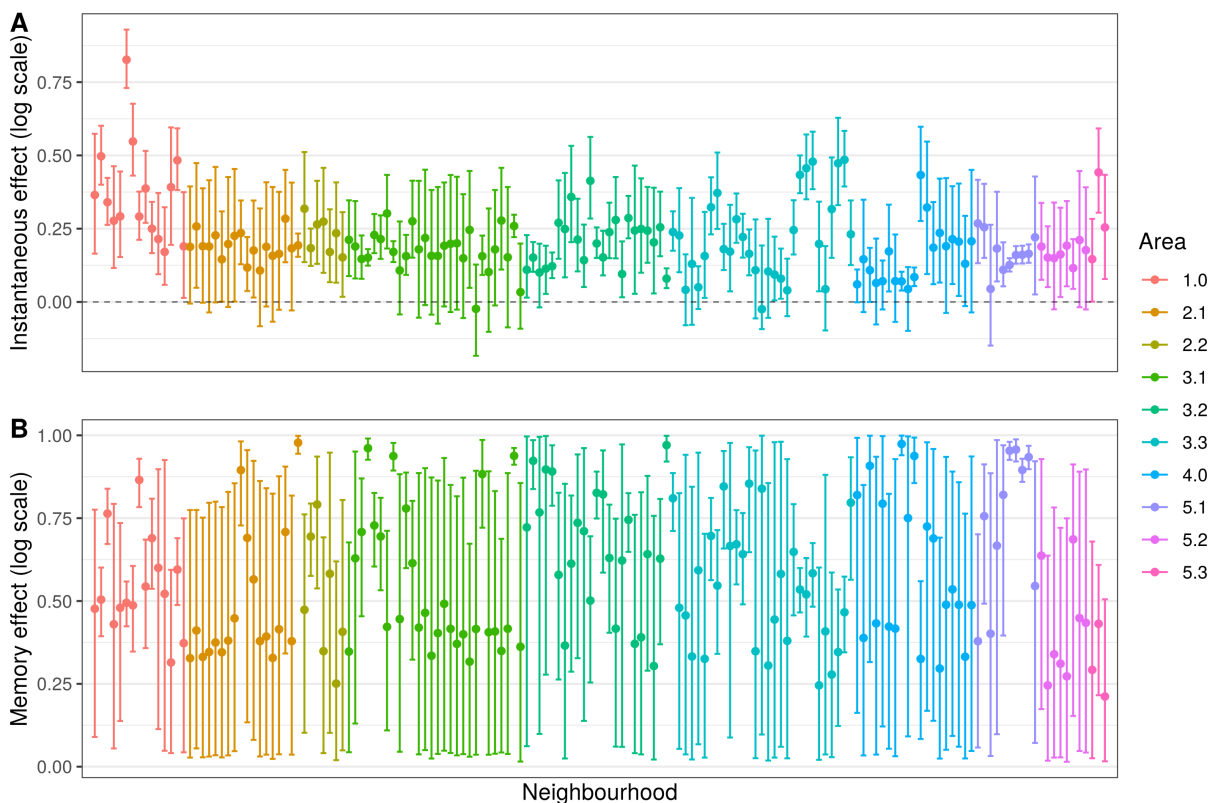
The inclusion of the covariates sociodevelopment index and proportion of green area and of the transfer function in Model 4 decreased the spatial effects compared to Model 0 in 102 of the 160 neighbourhoods (Supplementary Material Figure 2). Overall, all models presented similar spatial effects structure, with a clear trend of positive spatial effects in areas where the epidemic was concentrated (areas 1.0, 2.2, the mainland part of 3.1, 3.2, 3.3 and 5.1) and negative spatial effects in less affected areas (Figure 6).

Figure 6. Chikungunya cases spatial effects (in the log scale) for Model 4, weeks 9 to 52 2016, Rio de Janeiro city, Brazil.



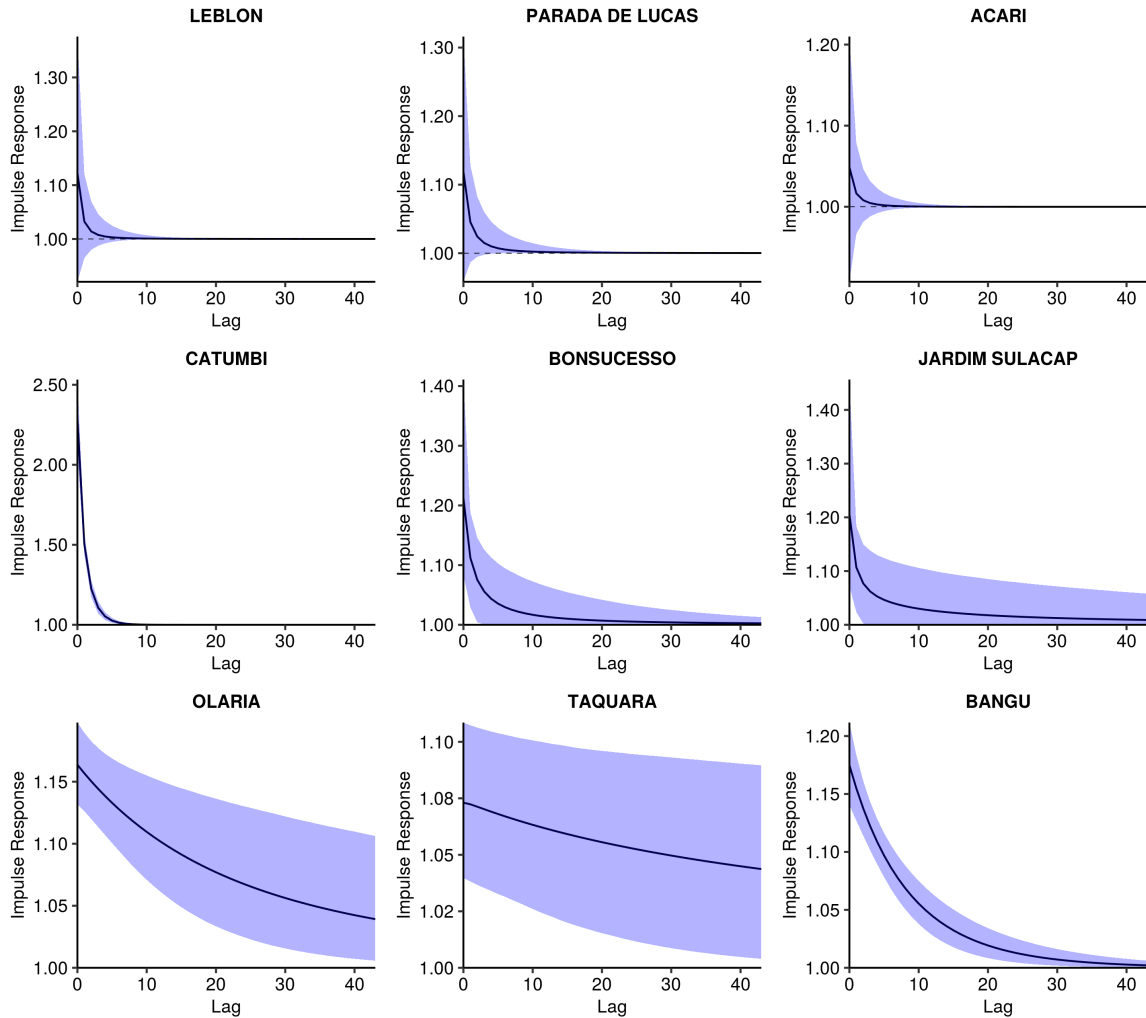
The posterior distributions of the instantaneous and memory effects of the minimum temperature are displayed in Figure 7. For most neighbourhoods (113/160, or 70.6%) the instantaneous effect of the temperature increased the risk of chikungunya cases (Figure 7A). The temperature instantaneous effect, however, was in general small, reaching its maximum in Catumbi (area 1.0), where the temperature relative risk was 2.28 (90%CI 2.07-2.53). The memory effect represents the proportion of the instantaneous effect that propagates in time. Therefore, for neighbourhoods where the temperature effect was null, the memory effect is irrelevant.

Figure 7. Minimum temperature instantaneous effect (in the same week) (A) and memory effect (B) on chikungunya cases (in the log scale) by neighbourhood, mean and 90% credible interval, weeks 9 to 52 2016, Rio de Janeiro city, Brazil.



When we combine the instantaneous and the memory effects in the impulse response function, we observed three patterns, exemplified with 9 selected neighbourhoods in Figure 8: null effect (Figure 8 first row), rapid decay of the effect (second row), and slow decay of the effect (third row). The impulse response functions for all neighbourhoods are available in the Supplementary Material Figure 3.

Figure 8. Impulse response function of the minimum temperature effect on chikungunya cases over time, posterior mean and 90% credible interval, in selected neighbourhoods, Rio de Janeiro city, Brazil.

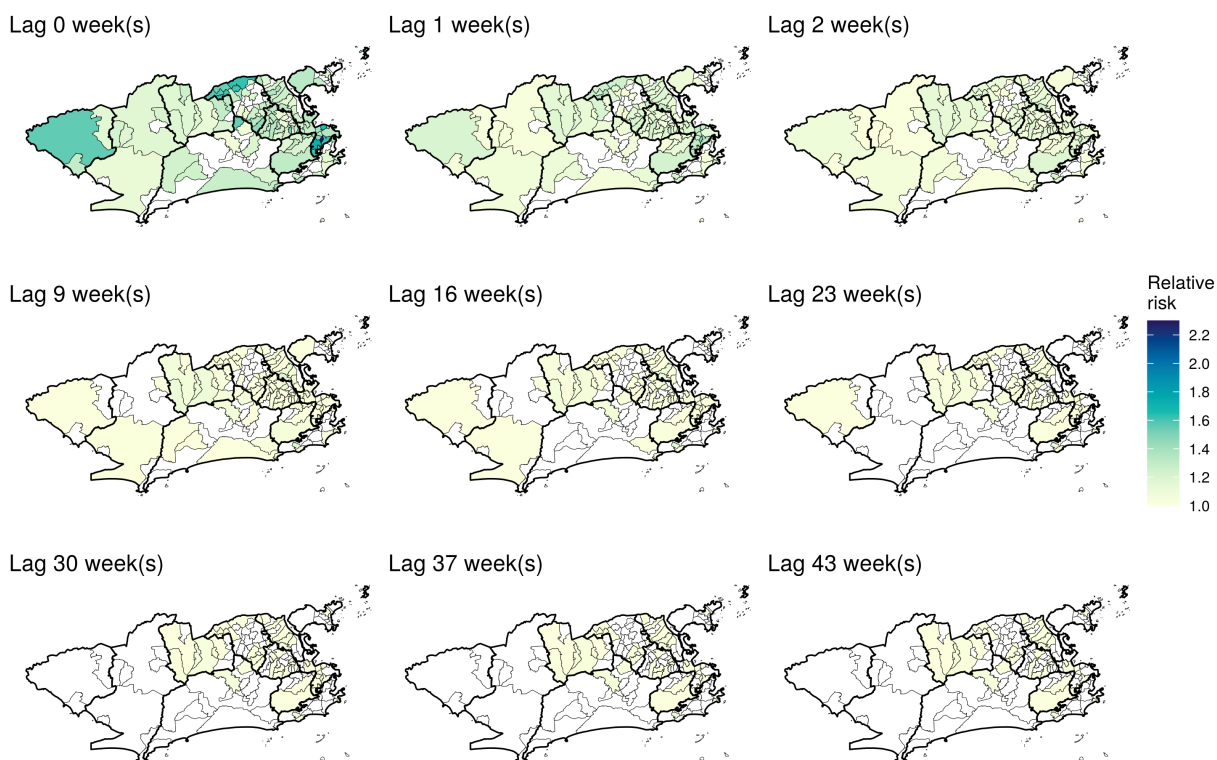


The impulse response function is represented in time and space in Video 1. The first frame represents the mean temperature instantaneous relative risk, the impulse, and the following frames represent the propagation of this impulse on subsequent weeks. When the temperature relative risk is null (90% credible interval includes the 1), the neighbourhood is depicted blank. The strong memory effect in some neighbourhoods (Figure 7B) is observed in Video 1 by the persistence of the temperature effect for several weeks after the impulse, although such effect declines to values very close to 1. These neighbourhoods were concentrated in areas 1.0, 2.2, mainland 3.1, 3.2, 3.3 and 5.1. A selection of frames from video 1 is presented in Figure 9.

Video 1. Minimum temperature instantaneous effect on chikungunya cases and its propagation in time by neighbourhood, Rio de Janeiro city, Brazil.

< Disponível em <https://laispfreitas.github.io/video1> >

Figure 9. Minimum temperature instantaneous effect on chikungunya cases and its propagation in time by neighbourhood in selected weeks, Rio de Janeiro city, Brazil.

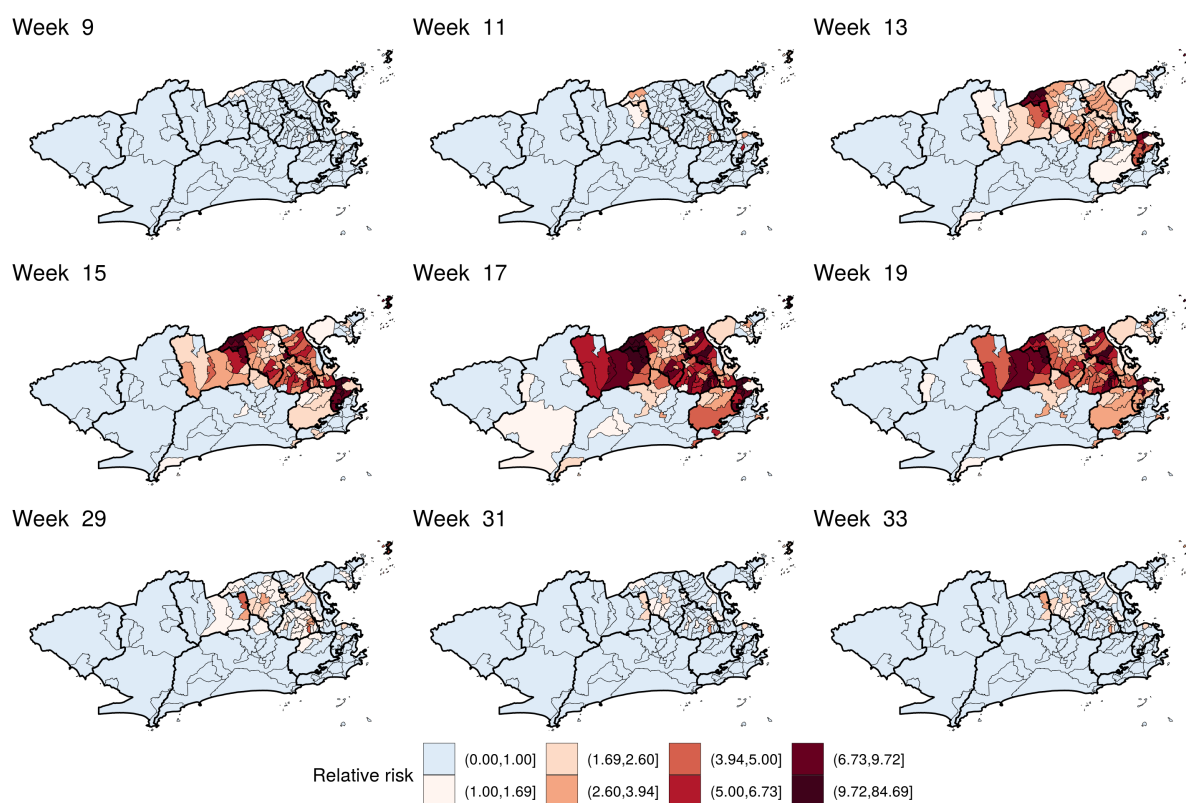


The estimated relative risk for chikungunya increased rapidly in the first weeks, peaking at week 17 and then decaying progressively (Video 2 and Figure 10). The decrease in the relative risk coincided with the decrease in the minimum temperature in the city (Figure 4D). High relative risks for chikungunya were mostly observed in areas 1.0, 2.2, 3.1, 3.2, 3.3 and 5.1. The neighbourhoods of the remaining areas presented relative risks below 1 for almost the entire study period. The relative risks with the credible interval are available in the Supplementary Material Figure 4.

Video 2. Posterior chikungunya relative risk by neighbourhood, weeks 9 to 52 2016, Rio de Janeiro city, Brazil.

< Disponível em: <https://laispfreitas.github.io/video2> >

Figure 10. Posterior chikungunya relative risk by neighbourhood in selected weeks, Rio de Janeiro city, Brazil.



## Discussion

In this study, we present spatio-temporal models fitted to estimate the distribution of the first chikungunya epidemic in Rio de Janeiro city using as covariates factors that are indirectly related to the main necessary elements of an arboviral epidemic (Figure 1). The sociodevelopment index and the proportion of green area were included in the model with time-varying coefficients, which allowed us to explore how the effects of these factors changed with the progression of the epidemic. The temperature was included in the model using a transfer function, allowing for a memory effect that propagates in time, in addition to the instantaneous effect. To our knowledge, this is the first time a transfer function is applied for temperature when modelling arboviral diseases.

We consistently found the sociodevelopment index inversely associated with the risk of chikungunya in all models (Figure 5A). This index is composed of sanitary conditions indicators, among others, and poor sanitary conditions are known to favour the reproduction of the *Ae. aegypti* mosquitoes. The association of low socioeconomic locations with increased risk of chikungunya was also found in a study in French Guiana (BONIFAY et al., 2017) and



in a study in Barraquilla, a Colombian city (MCHALE et al., 2019). Our results indicate that poor neighbourhoods were the first ones to be affected by the chikungunya epidemic. In the event that another new arbovirus enters the city, this could also be the case, highlighting the importance of vector control activities in these locations.

When the spatial dependency was not considered (Model 1), the green area proportion had a negative association with the number of chikungunya cases (Figure 5). Such association was observed for dengue in São Paulo, where low vegetation cover areas presented higher dengue incidence rates (TEIXEIRA; CRUZ, 2011). However, with the inclusion of the spatial component (Models 2 and 4) the effect of the green area proportion moved towards null. This is possible due to spatial confounding, which happens when covariates that are spatially smooth are collinear with spatial random effects (CLAYTON; BERNARDINELLI; MONTOMOLI, 1993).

The temperature was important for most neighbourhoods, increasing the risk of chikungunya. In our models, we assumed that the temperature has an instantaneous effect and that a proportion of this effect propagates in time (the memory effect). The instantaneous one represents the effect of the temperature on the activity of the mosquito and human behaviour. The biting rate of the *Ae. aegypti* increases with the temperature until around 35 °C (MORDECAI et al., 2017), while people become more exposed to mosquitoes in warm temperatures. The temperature also accelerates the extrinsic incubation period of the virus in the mosquito, and transmission was estimated to peak around 28.5 °C (MORDECAI et al., 2017). On the other hand, the temperature effect on the population of mosquitoes by increasing fecundity, egg-to-adult-survival, development rate and lifespan, is not only on the same week but also accumulates in time, which is captured by the memory effect. It is important to note that for each of these elements of the mosquito ecology the temperature effect is not linear, but reaches a peak and then starts decreasing. For example, the biting rate decreases in temperatures above 35 °C (MORDECAI et al., 2017).

Interestingly, the CHIKV epidemic in Rio de Janeiro in 2016 did not reach the whole city, with high-risk areas mostly concentrated in the North and Downtown regions. The decrease in the number of cases coincided with the decrease in the minimum temperature, around week 17 (Figures 3A and 4D). These two observations combined suggest that the epidemic was interrupted not because of the depletion of the susceptible human population in the municipality, but because the decrease in the temperature caused a reduction in the transmission in such a way that the epidemic was not sustained. It is important to note that

although the number of cases diminished substantially, there were still chikungunya cases being reported until the end of the year. Rio de Janeiro is a tropical city and the minimum temperature rarely is below the minimum temperature needed for transmission to occur, of 13.5 °C (MORDECAI et al., 2017). A previous study conducted in the city showed that the *Ae. aegypti* population varies seasonally, but the mosquito is present all over the year (HONÓRIO et al., 2009b). This could explain the long persistence of the temperature effect in time in some neighbourhoods (Figure 9 and Video 1).

Spatial models are important and useful to identify high-risk areas for diseases. The application of such models considering intra-urban scenarios is still growing for arboviral diseases. Our study identified high-risk neighbourhoods for chikungunya first epidemic in Rio de Janeiro city, which concentrated mostly in the North and Downtown regions (Figure 10 and Video 2). Such regions were already identified as high-risk locations for dengue (XAVIER et al., 2017). In our previous study, neighbourhoods from these regions were more likely to constitute simultaneous clusters for dengue, Zika and chikungunya (FREITAS et al., 2019). These regions have a combination of factors that favours the *Ae. aegypti* ecology and the transmission of arboviral diseases: low vegetation, low socioeconomic status and increased temperature (Figure 4). Vector control activities should be prioritized and intensified in the identified high-risk areas, as they appear to be the first ones affected by the epidemic. Also, the long-term persistence of the temperature effect (Figure 9 and Video 1) and of a small number of cases even after the decline of the epidemic indicate that the mosquito continues to circulate and transmit the disease throughout the year, meaning interventions should be continuous in these locations.

Our study has some limitations. As for any study using secondary data on arboviral diseases, there is an uncertainty on the diagnosis of the reported cases as well as underreporting. It is important to consider that in the same year the city was also experiencing dengue and Zika epidemics (FREITAS et al., 2019). Because of the association between Zika and severe congenital manifestations, the disease awareness around Zika may have improved the reporting rates (LOWE et al., 2018a). However, the simultaneous occurrence of three arbovirus epidemics may have impaired the differential diagnosis, as they cause similar symptoms. We analysed the data aggregated at the neighbourhood level as the data are more reliable at this spatial unit, but smaller areas inside the same neighbourhood can present different socioeconomic and environmental characteristics. Finer scales such as census tracts should be considered in future studies. Finally, an important limitation is the assumption that

the chikungunya risk is related to the neighbourhood of residence, while some people may get infected in other locations.

The model here presented has the potential to be applied to other cities and other urban arboviral diseases. However, this may depend on the climate of the city. If the temperature presents a wide range of variation and reaches values that can either boost or impair transmission, a time-varying instantaneous effect for the temperature should be explored (ALVES; GAMERMAN; FERREIRA, 2010). Mosquito population information is expensive to collect and often unreliable. Therefore not depending on such data is a strength of our model. By using temperature, socioeconomic and green area data as proxies of the key elements of arboviruses transmission, our model contributed to better understand the spatio-temporal dynamics of the first chikungunya epidemic in a tropical metropolitan city.

### **Acknowledgements**

The authors would like to thank the Municipal Secretariat of Health for providing the data on reported cases, and the meteorological and environmental institutes – INMET, DECEA, INEA, SMAC and Alerta Rio, for making their meteorological data publicly available.

### **Competing interests**

We declare we have no competing interests.

### **Funding**

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001, to LPF. LPF received funds from the Emerging Leaders in the Americas Program (ELAP), Government of Canada. AMS acknowledges the support of the Natural Sciences and Engineering Research Council (NSERC) of Canada (RGPIN-2017-04999). MSC received grants from Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ, grant nº E\_26/201.356/2014) and support from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, grant nº 304101/2017-6). The funders did not influence the content of this manuscript nor the decision to submit it for publication.

### Supplementary Material

Figure 1. Meteorological weather stations (red dots) in the 500m X 500m grid and neighbourhoods, Rio de Janeiro city, Brazil.

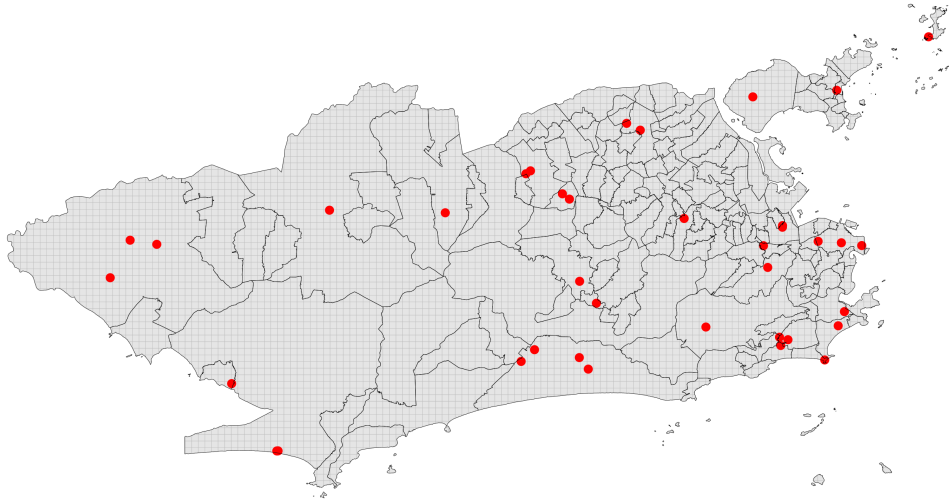


Figure 2. Correlation between the spatial effects (in the log scale) of Model 0 versus Model 4, by neighbourhood, weeks 9 to 52 2016, Rio de Janeiro city, Brazil.

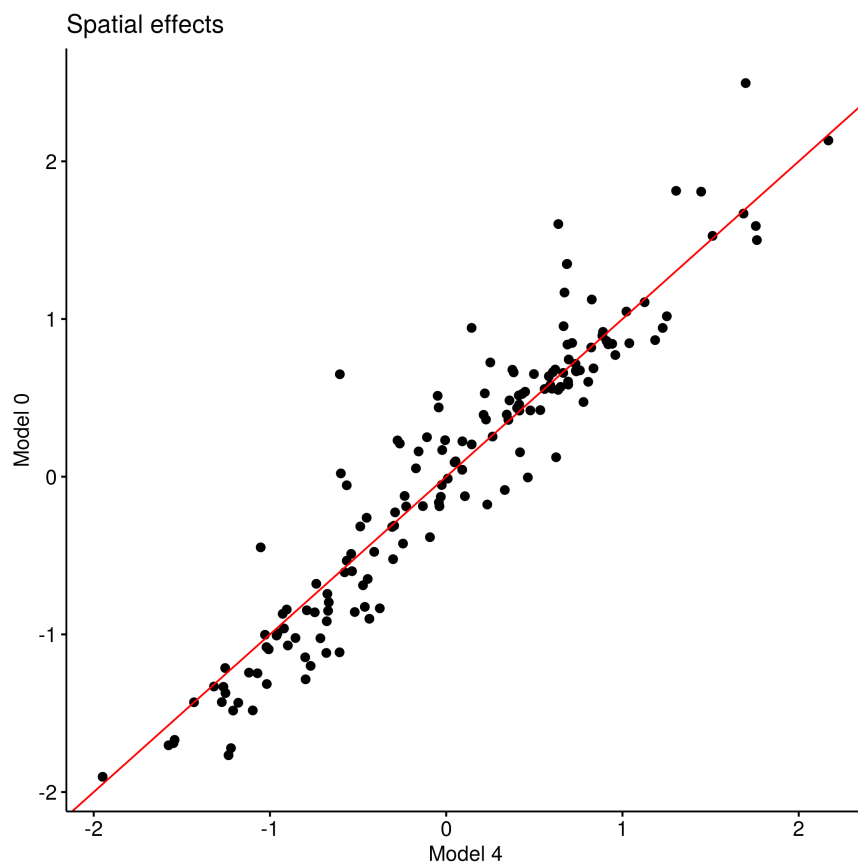
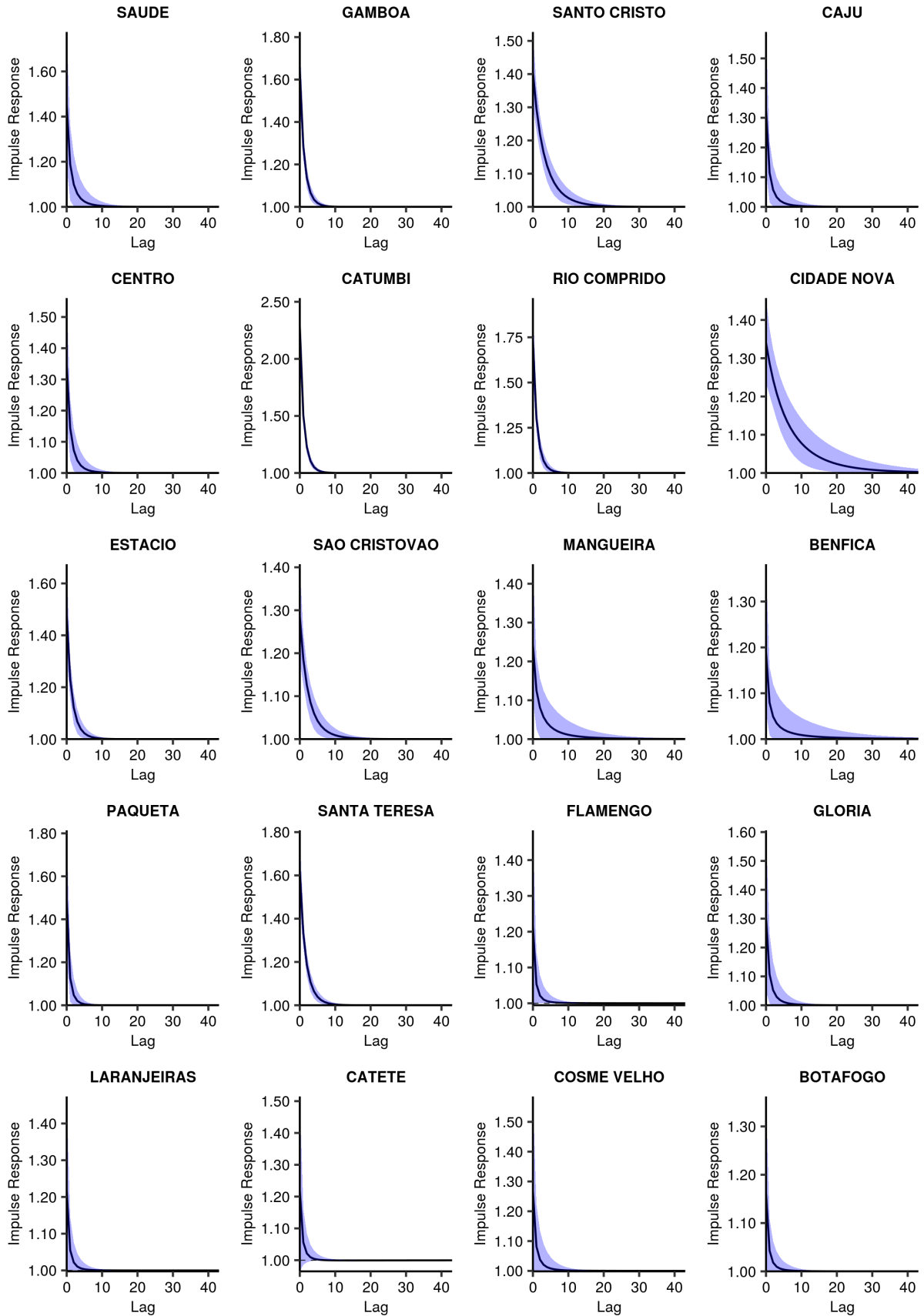
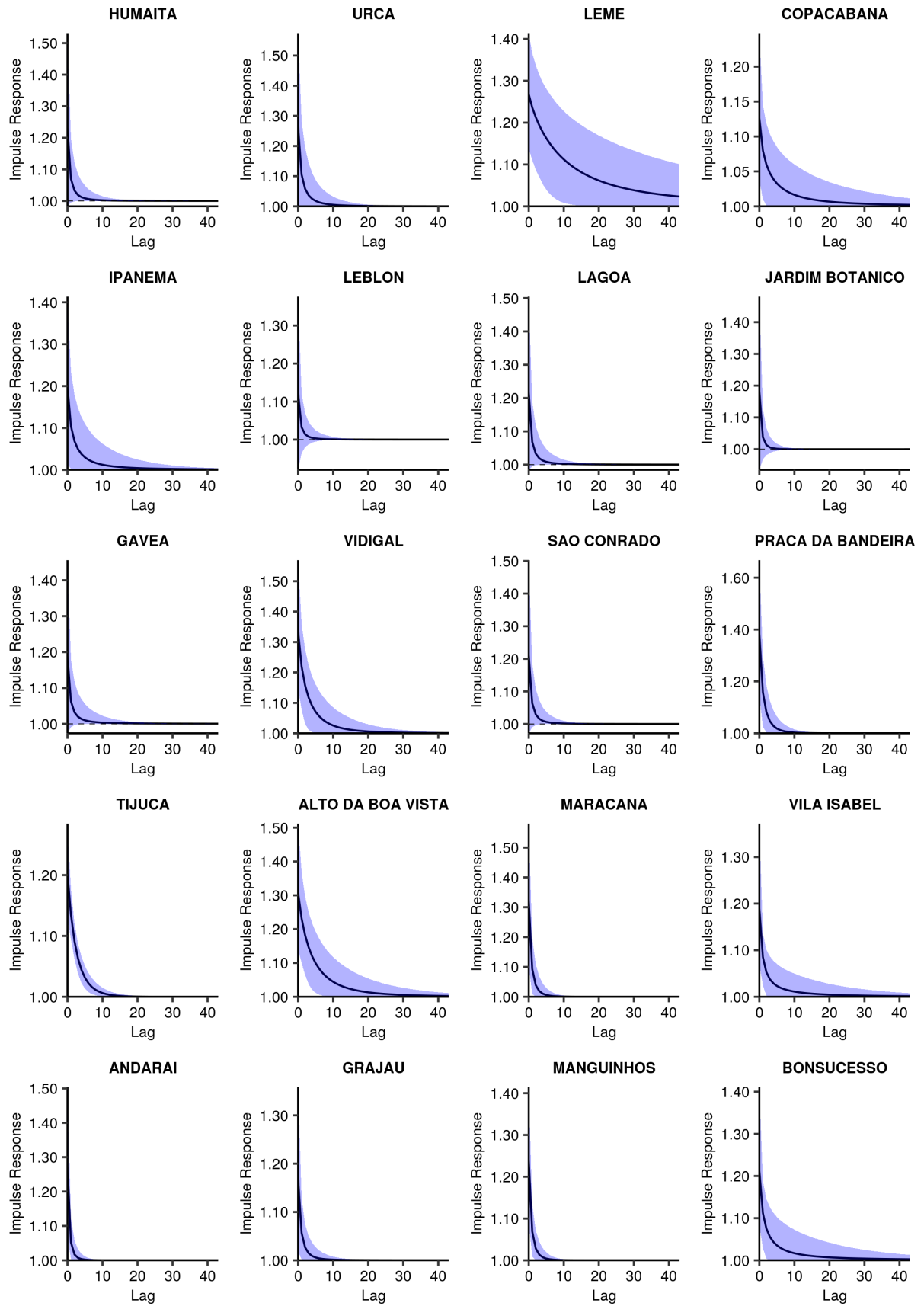
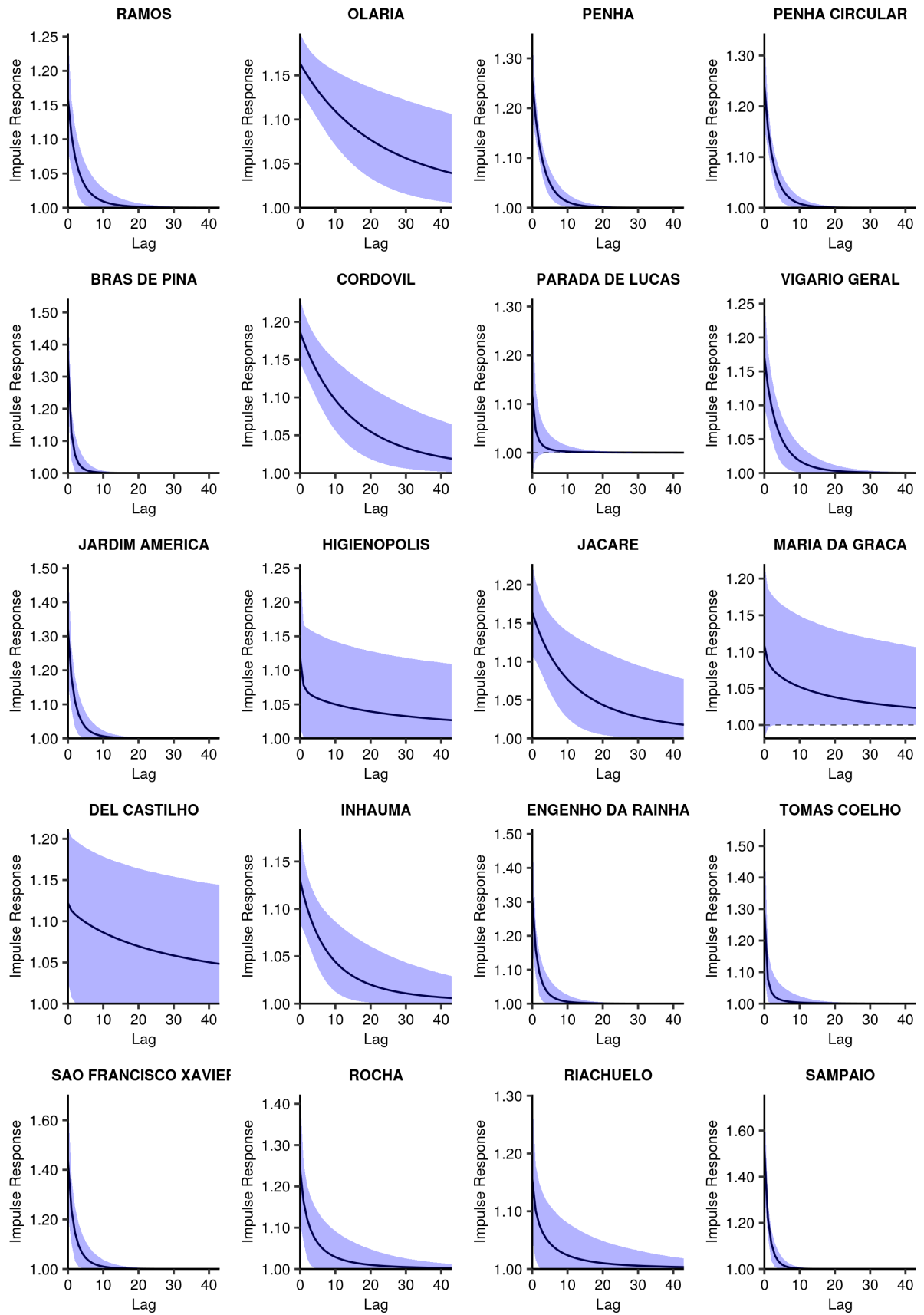
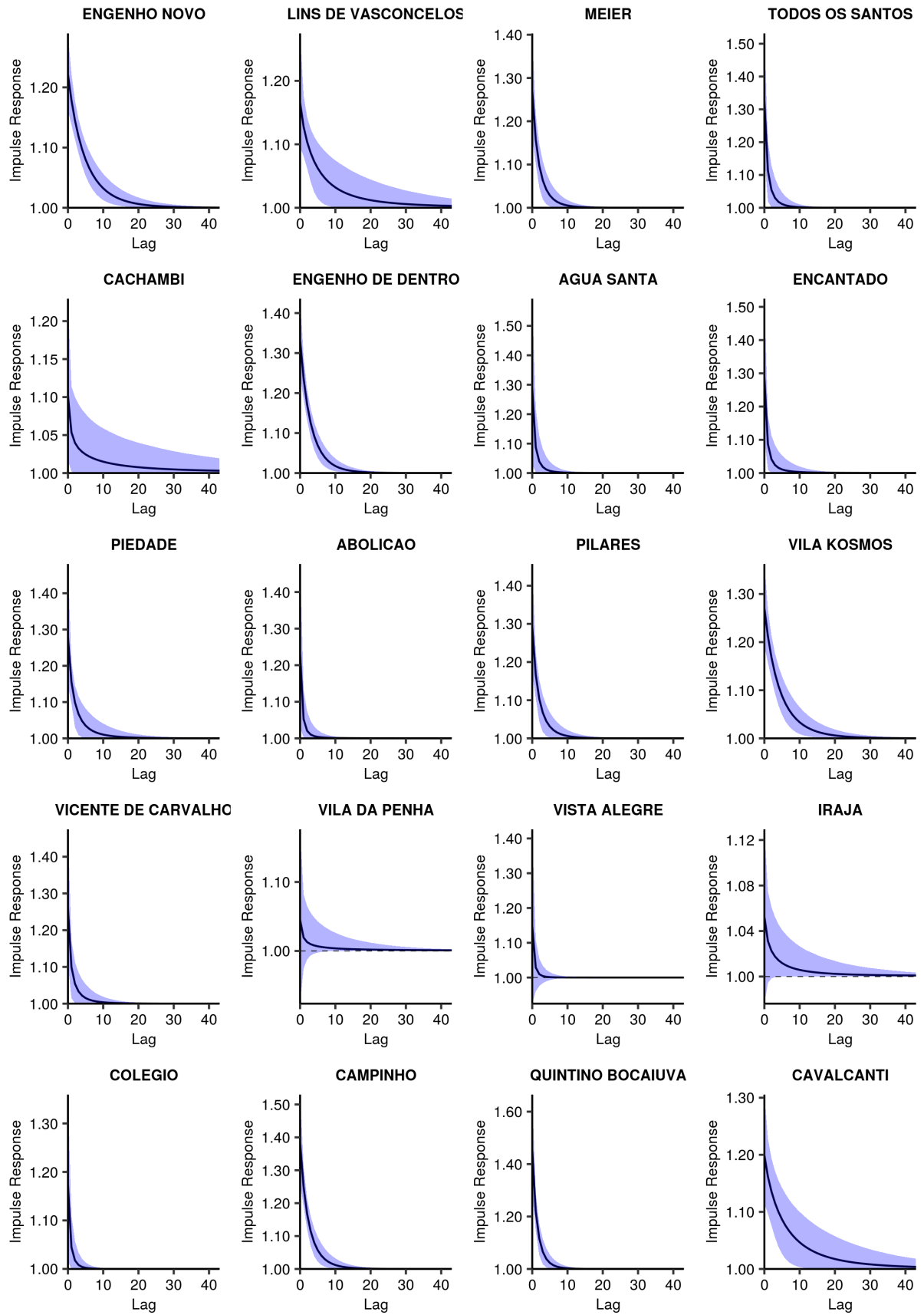


Figure 3. Impulse response of the minimum temperature, posterior mean and 90% credible interval, by neighbourhood, Rio de Janeiro city, Brazil.

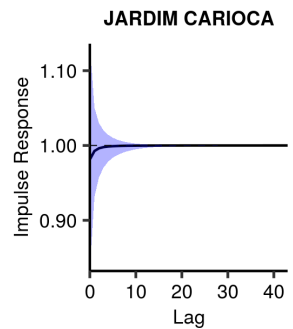
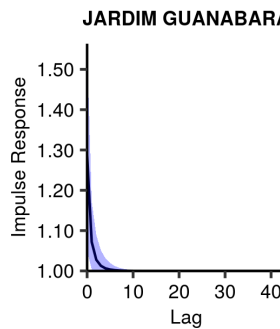
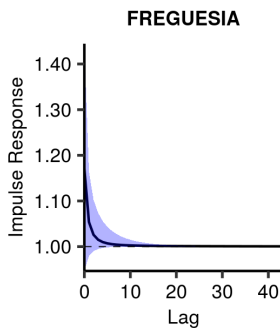
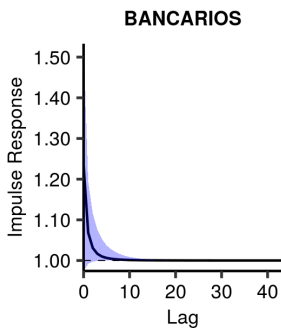
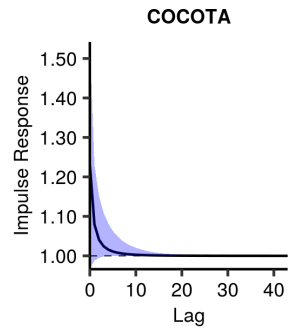
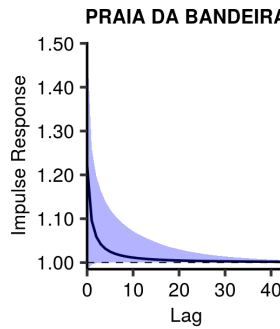
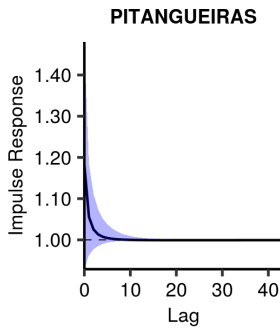
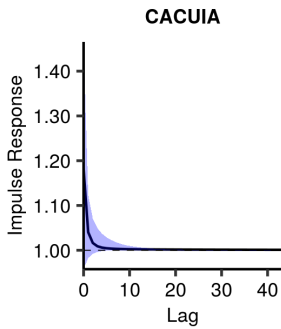
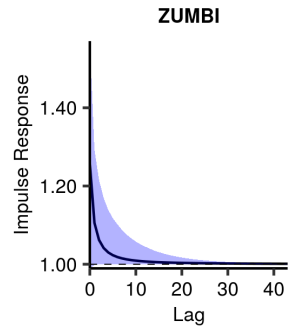
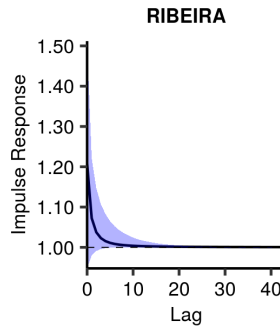
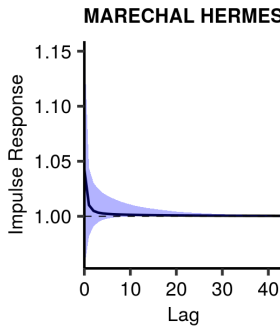
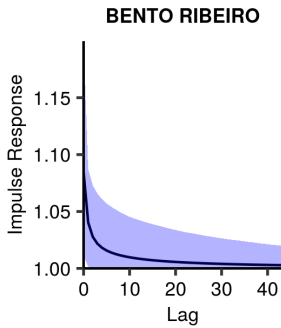
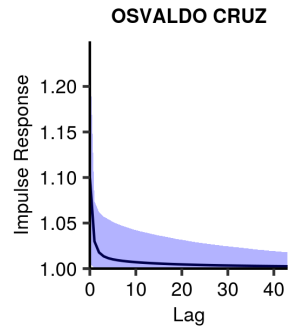
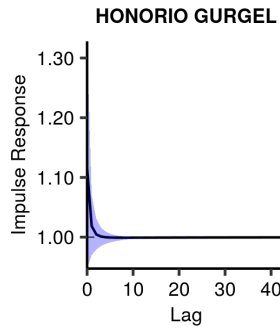
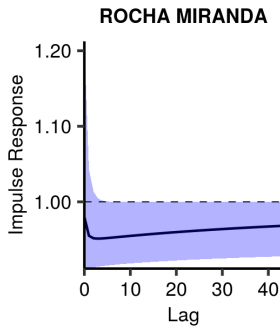
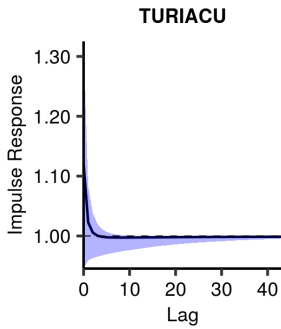
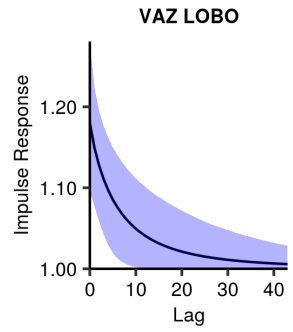
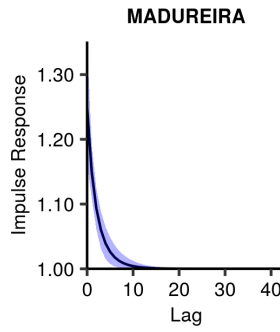
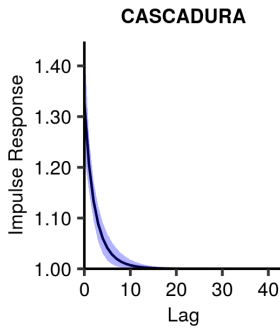
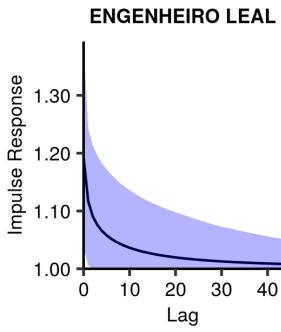


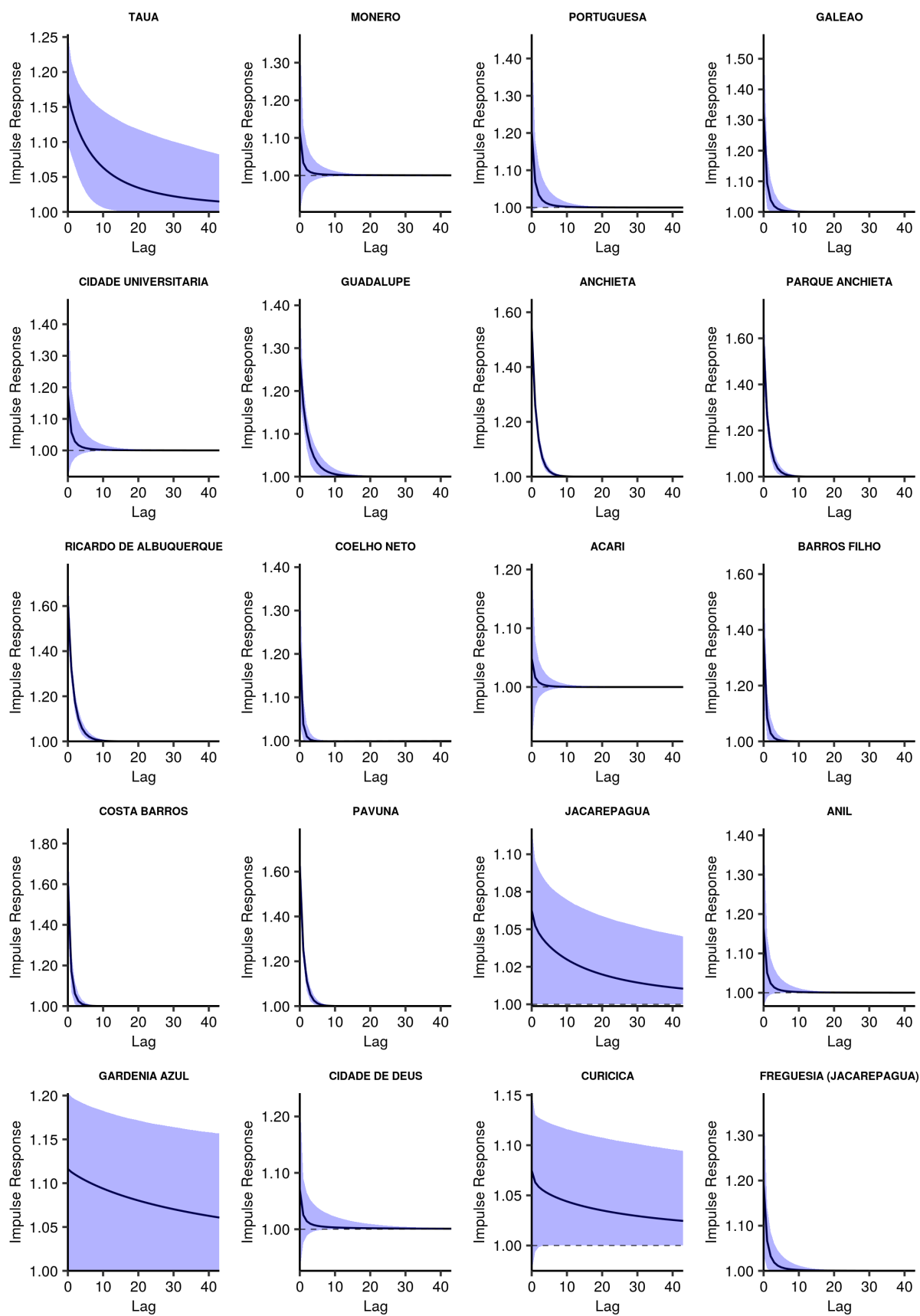


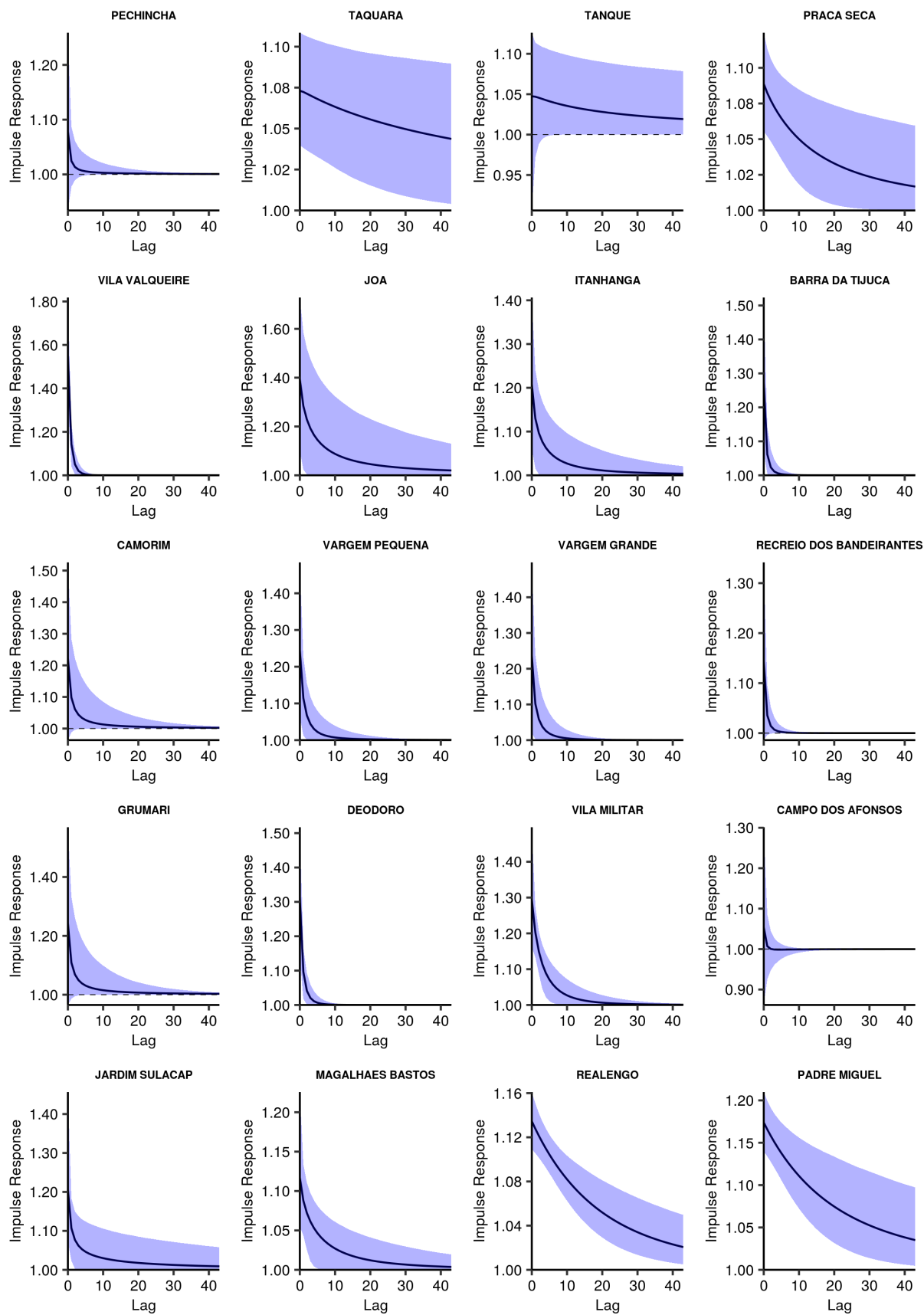












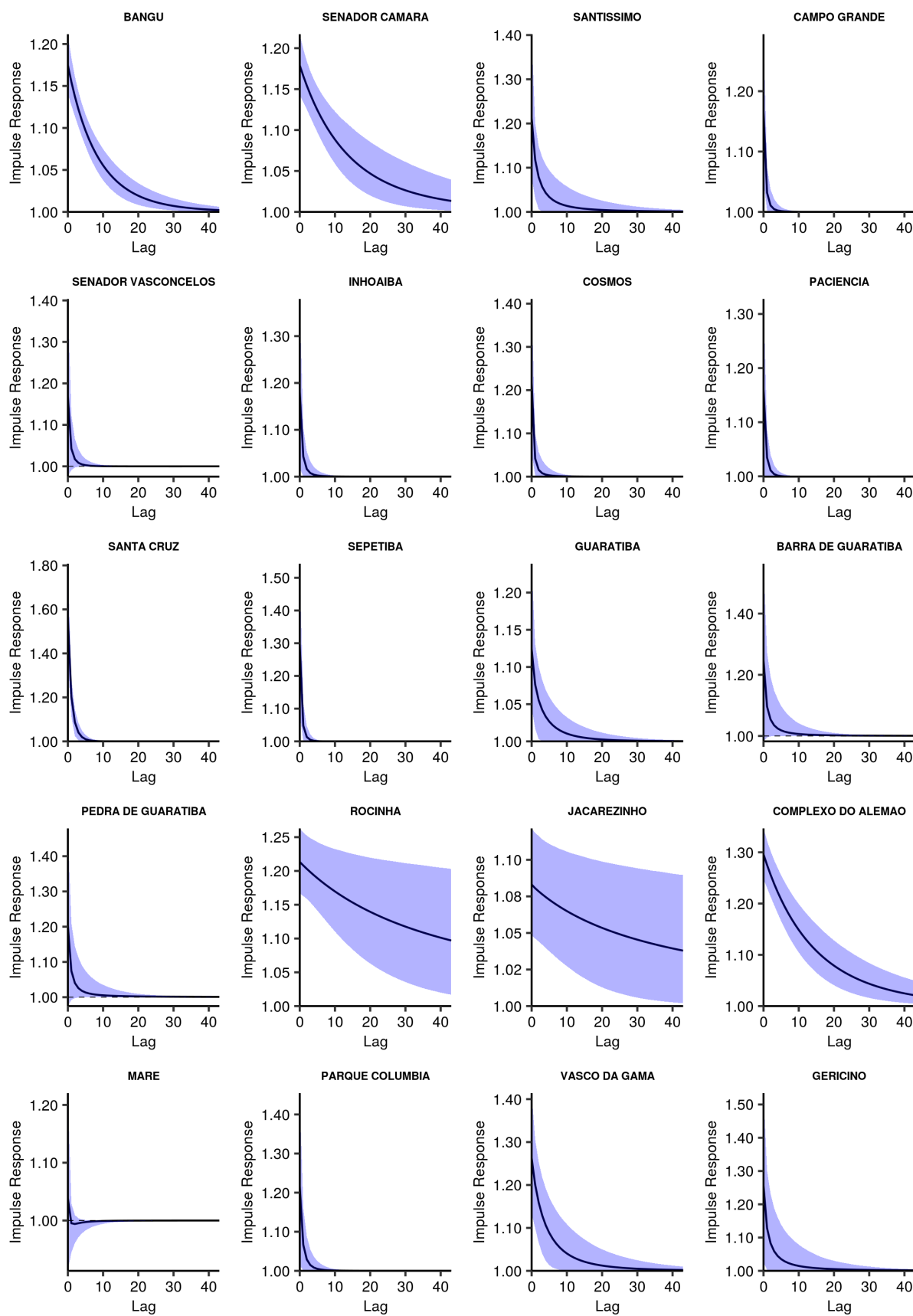
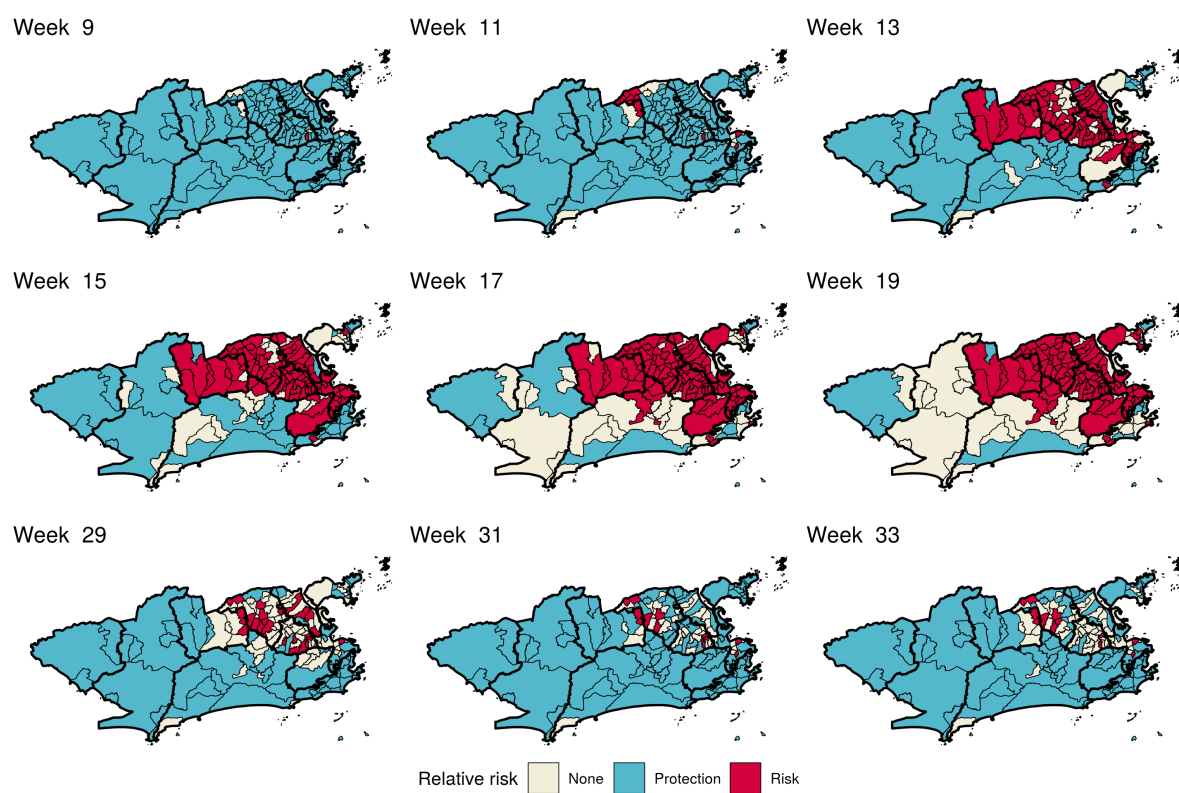


Figure 4. Classification of the chikungunya relative risk by neighbourhood based on the 90% credible interval, selected weeks, Rio de Janeiro city, Brazil.



## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente tese compreende um estudo espaço-temporal dos casos de dengue, Zika e chikungunya no município do Rio de Janeiro, entre 2015 e 2016. Neste período ocorreram as primeiras epidemias de Zika e chikungunya no município, simultaneamente a uma epidemia de dengue, compondo um cenário de tríplice epidemia.

Inicialmente buscamos uma forma de identificar áreas de risco para as três doenças, separada e simultaneamente. Optamos por utilizar a estatística de varredura de Kulldorff, uma vez que este método permite buscar aglomerados no tempo e no espaço de forma contínua. O software para aplicar este método, o SaTScan<sup>TM</sup>, é disponível de forma livre e possui uma interface simples de ser utilizada, além de ter vários tutoriais disponíveis *online* em [www.satscan.org](http://www.satscan.org) (KULLDORFF, [s.d.]). Também é possível rodar o SaTScan<sup>TM</sup> de dentro do R através do pacote *rsatscan* (KLEINMAN, 2015), o que é uma vantagem para o seu uso na pesquisa por permitir a transparência e reprodutibilidade das análises.

A estatística de varredura de Kulldorff é sensível à definição dos parâmetros de saída, especialmente em relação ao tamanho máximo e mínimo do aglomerado, tanto em quilômetros quanto em termos de tamanho da população em risco dentro do aglomerado. Por isso, foram testadas diferentes combinações de definições para que os aglomerados identificados fossem em número e tamanho razoáveis. E, principalmente, para avaliar se algum aglomerado deixou de ser identificado com a mudança dos parâmetros. Portanto, é importante ressaltar que para aplicar a estatística de varredura de Kulldorff estes cuidados devem ser tomados e as definições devem ser ajustadas de acordo com o local a ser estudado e com a distribuição da população em risco entre as áreas. Se esta distribuição for muito desigual com, por exemplo, uma área concentrando metade da população do local, limitar pelo tamanho da população pode resultar em aglomerados incluindo muitas áreas e outro apenas com uma área, a mais populosa. Nestes casos, pode ser mais interessante limitar os aglomerados pelo tamanho em quilômetros.

Com os devidos ajustes, foram identificados os aglomerados espaço-temporais de dengue, Zika e chikungunya, entre Agosto de 2015 e Dezembro de 2016, no município do Rio de Janeiro. Devido a ferramenta SaTScan<sup>TM</sup> ser livre, simples e produzir resultados que tem o potencial de direcionar intervenções de forma mais localizada e oportuna, sugerimos que seja implementada na rotina da vigilância municipal para arboviroses, podendo também ser facilmente aplicada para outras doenças. No cenário atual, o SaTScan<sup>TM</sup> poderia estar sendo utilizado de forma ativa para detectar aglomerados de COVID-19 e identificar focos de maior

transmissão, por exemplo.

Quando analisadas separadamente, cada doença apresentou um comportamento, em geral não coincidindo no espaço e tempo. Este foi um resultado não muito esperado. Uma vez que os elementos para a ocorrência de uma epidemia de arbovirose (população de mosquito, vírus circulando, e população humana suscetível) estão presentes em toda a cidade, o que poderia explicar esta diferença? No artigo 1 discutimos que tal diferença poderia ser resultado de competição dos vírus pelos recursos dos hospedeiros, diminuição da população suscetível, diferentes momentos de introdução dos vírus e mudanças no comportamento humano em relação a prevenção. Além dessas possíveis explicações, existe uma certa aleatoriedade no espalhamento das doenças que acompanha o movimento das pessoas. Sejam estes movimentos mais uniformes e previsíveis por fazerem parte da rotina, como ir para o trabalho, ou movimentos mais inconstantes e aleatórios, como visitar um amigo ou ir a um restaurante. A importância dos dados de mobilidade tem sido muito destacada recentemente por serem essenciais no estudo e combate à pandemia de COVID-19, e, passado este momento, não deve ser esquecida. Tais dados devem ser explorados também para as arboviroses.

Para identificar como fatores socioeconômicos e ambientais se relacionam à progressão espaço-temporal de uma epidemia de arbovirose, decidimos utilizar os dados da epidemia de chikungunya. A dengue já é endêmica no Rio de Janeiro há décadas, de forma que a população possui diferentes níveis de imunidade que influenciam a distribuição espaço-temporal da doença. Não existem dados a nível intraurbano de seroprevalência de dengue para se considerar no modelo e ajustar as estimativas pelo nível de imunidade populacional. Portanto, optamos por considerar os casos de Zika ou chikungunya, por serem as primeiras epidemias destas doenças na cidade, e a população poderia ser considerada igualmente suscetível. Porém os casos de Zika só começaram a ser notificados depois que a epidemia já estava em curso, de forma que o início da epidemia não foi captado com suficiente informação nos dados da vigilância. Já para a chikungunya, existia a notificação compulsória antes do início da epidemia, o que justificou a escolha desta doença.

Inicialmente consideramos utilizar como fonte para os dados de temperatura o sensoriamento remoto. De forma geral, os satélites apresentavam boa resolução espacial ou boa resolução temporal. Quando a resolução espacial era boa, a temporal não era adequada, havendo uma única medida a cada 16 dias por exemplo, ou o contrário, medidas diárias mas com resolução espacial muito pequena. Portanto decidimos utilizar os dados das estações

meteorológicas por apresentaram a melhor combinação de resolução espacial e temporal.

Durante o processo de análises para o artigo 2 foi evidente a importância de se estruturar o conhecimento prévio do processo epidêmico para que a modelagem fizesse sentido. Ainda que isto pareça óbvio, muitas vezes o processo de modelagem é muito focado apenas na estatística, e não na lógica por trás das escolhas das variáveis e da estrutura do modelo. Neste sentido, este trabalho ter sido orientado por pesquisadores focados na estatística e outros na epidemiologia foi muito benéfico, pois forçou um diálogo entre essas duas áreas que nem sempre acontece ou é feito de forma eficiente. A figura 1 apresentada no artigo 2 partiu de um esforço para entender a lógica por trás do modelo estatístico, e ao final acabou sendo considerada importante e incorporada no artigo por ajudar a compreender e discutir as escolhas para o modelo. O modelo apresentado no artigo 2 incorpora fatores que influenciam a população de mosquito, o vírus, e a relação destes com a população suscetível para estimar o risco relativo espaço-temporal da chikungunya. A aplicação deste modelo também para Zika e dengue pode gerar resultados interessantes para discutir se a relação com tais fatores é diferente entre as arboviroses. Também seria interessante avaliar o modelo utilizando os dados da epidemia de chikungunya de 2019, que atingiu mais intensamente a município do Rio de Janeiro, com cerca de 38 mil casos (PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO; SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2020).

Comparado com o artigo 1, os dois métodos (estatística de varredura de Kulldorff e modelagem espacial) apontaram para a mesma observação de que a epidemia de chikungunya não alcançou toda a cidade, se concentrando principalmente nas zona Norte e Centro. No artigo 1 avaliamos de forma exploratória o perfil dos bairros que fizeram partes de aglomerados de alto risco. Já no artigo 2, investigamos de fato como se dá a associação de fatores socioeconômicos e ambientais com a incidência de chikungunya e confirmamos o que havia sido discutido antes. Os bairros identificados com alto risco apresentavam uma combinação de características que favorece a ecologia do *Ae. aegypti* e a transmissão das arboviroses: baixa vegetação (um *proxy* de alta urbanização), piores condições socioeconômicas, temperatura mais elevada e alta densidade demográfica.

A densidade demográfica não foi incluída nos modelos finais de chikungunya por não ter aumentado o poder explicativo do modelo. É possível que isto tenha ocorrido devido a uma interação entre densidade demográfica e condição socioeconômica. Na zona Sul, que foi pouco atingida pela epidemia, existe alta densidade demográfica, e os índices de desenvolvimento social também são altos. Já na zona Norte, muito atingida e também com



alta densidade demográfica, os índices de desenvolvimento social são piores. Também existe uma questão da verticalização que precisa ser considerada. A alta densidade demográfica de Copacabana, muito verticalizada, não significa a mesma coisa que a alta densidade de uma favela como a Rocinha, por exemplo.

O uso da função de transferência permitiu estimar o efeito da temperatura de forma diferente da habitual utilizada na epidemiologia. Normalmente a temperatura é incluída nos modelos com um *lag*, mas isto implica a necessidade de especificar o tamanho deste *lag*. Usando a função de transferência, o tamanho do *lag* é estimado a partir dos dados, e não definido pelo pesquisador, e assume-se que há um efeito imediato, além do efeito que se propaga no tempo. Foram observadas diferenças entre os bairros no que diz respeito à duração do efeito da temperatura. Em alguns bairros este efeito persistiu durante longos períodos, indicando que o mosquito continua circulando e transmitindo a doença durante todo o ano. Assim, as intervenções de controle vetorial devem ser reavaliadas quanto ao intervalo e duração das ações no decorrer do ano.

Observamos que no início da epidemia de chikungunya os bairros com menores índices de desenvolvimento social foram os mais afetados. É possível que o mesmo ocorra no advento da entrada de uma nova arbovirose, destacando que intervenções em locais de vulnerabilidade social são essenciais para evitar a propagação espacial e controlar o número de casos de doenças transmissíveis por mosquitos.

As principais limitações do presente estudo são discutidas nos artigos, além das quais destaca-se que os dados de 2016 foram georreferenciados pela Secretaria de Saúde utilizando recursos de um projeto externo, de forma que possuem melhor qualidade do que os dados de 2015.

Como futuros desdobramentos, pretende-se avaliar o uso do SaTScan<sup>TM</sup> e a aplicação do modelo em outras escalas, como setor censitário. Além disso é de interesse avaliar alguns componentes do índice de desenvolvimento social separadamente no modelo, como por exemplo porcentagem de domicílios com coleta de lixo, que são passíveis de intervenção do poder público a curto prazo para o combate de arboviroses. Pode-se também buscar o impacto do deslocamento das pessoas ao longo de vias de transporte ocasionando aglomerados que caracterizam corredores de transmissão.

Por fim, o presente trabalho reuniu, de maneira inédita, evidências da distribuição espaço-temporal de dengue, Zika e chikungunya em um cenário intraurbano e de tríplice epidemia, utilizando métodos estatísticos que podem ser implementados na vigilância de

arboviroses, e até mesmo outras doenças – o SaTScan<sup>TM</sup> –, e modelos que podem ser explorados para outros locais e períodos de tempo e para outras doenças transmitidas por mosquitos. Esperamos que os resultados sejam úteis para pensar em estratégias de intervenção mais eficazes, e impulsionem a aplicação dos métodos empregados.

## REFERÊNCIAS

- ALVES, M. B.; GAMERMAN, D.; FERREIRA, M. A. Transfer functions in dynamic generalized linear models. **Statistical Modelling: An International Journal**, v. 10, n. 1, p. 03–40, abr. 2010.
- ANDERSON, K. B. et al. A Shorter Time Interval Between First and Second Dengue Infections Is Associated With Protection From Clinical Illness in a School-based Cohort in Thailand. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 209, n. 3, p. 360–368, 2014.
- BAILEY, T. C. Spatial statistical methods in health. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 17, n. 5, p. 1083–1098, out. 2001.
- BARBA-SPAETH, G. et al. Structural basis of potent Zika–dengue virus antibody cross-neutralization. **Nature**, v. 536, n. 7614, p. 48–53, ago. 2016.
- BARBOSA, J. R. et al. Avaliação da qualidade dos dados, valor preditivo positivo, oportunidade e representatividade do sistema de vigilância epidemiológica da dengue no Brasil, 2005 a 2009. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 1, p. 49–58, mar. 2015.
- BARDINA, S. V. et al. Enhancement of Zika virus pathogenesis by preexisting ant flavivirus immunity. **Science**, v. 356, n. 6334, p. 175–180, 2017.
- BESAG, J. Spatial Interaction and the Statistical Analysis of Lattice Systems. **Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)**, v. 36, n. 2, p. 192–236, 1974.
- BESAG, J.; YORK, J.; MOLLIE, A. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. **Annals of the Institute of Statistical Mathematics**, v. 43, n. 1, p. 1–20, mar. 1991.
- BISANZIO, D. et al. Spatio-temporal coherence of dengue, chikungunya and Zika outbreaks in Merida, Mexico. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 3, p. e0006298, 15 mar. 2018.
- BIVAND, R.; PEBESMA, E. J.; GÓMEZ-RUBIO, V. **Applied spatial data analysis with R**. Second edition ed. New York: Springer, 2013.

BLACK, W. C.; MOORE, C. G. Population biology as a tool for studying vector-borne diseases. In: MARQUARDT, W. C. (Ed.). . **The biology of disease vectors**. 2. ed. [s.l.] Elsevier Academic Press, 2004. p. 187–206.

BONIFAY, T. et al. Poverty and Arbovirus Outbreaks: When Chikungunya Virus Hits More Precarious Populations Than Dengue Virus in French Guiana. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 4, n. 4, 1 out. 2017.

BOX, G. E. P. et al. **Time series analysis: forecasting and control**. Fifth edition ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc, 2016.

BRADY, O. J. et al. The association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil 2015–2017: An observational analysis of over 4 million births. **PLOS Medicine**, v. 16, n. 3, p. e1002755, 5 mar. 2019.

BRAGA, J. U. et al. Accuracy of Zika virus disease case definition during simultaneous Dengue and Chikungunya epidemics. **PLoS ONE**, v. 12, n. 6, 26 jun. 2017.

BRASIL, P. et al. Zika Virus Outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: Clinical Characterization, Epidemiological and Virological Aspects. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 4, p. e0004636, 2016.

BRASIL, P.; NIELSEN-SAINES, K. More pieces to the microcephaly–Zika virus puzzle in Brazil. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 12, p. 1307–1309, 2016.

CALVET, G. et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. **The Lancet Infectious Diseases**, fev. 2016.

CARDONA-OSPINA, J. A. et al. Estimating the burden of disease and the economic cost attributable to chikungunya, Colombia, 2014. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 109, n. 12, p. 793–802, dez. 2015.

CARPENTER, B. et al. *Stan* : A Probabilistic Programming Language. **Journal of Statistical Software**, v. 76, n. 1, 2017.

CARRILLO-HERNÁNDEZ, M. Y. et al. Co-circulation and simultaneous co-infection of dengue, chikungunya, and zika viruses in patients with febrile syndrome at the Colombian-Venezuelan border. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, dez. 2018.

CARVALHO, M. S. et al. *Aedes aegypti* control in urban areas: A systemic approach to a complex dynamic. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 7, p. e0005632, 27 jul. 2017.

CARVALHO, M. S. et al. Association of past dengue fever epidemics with the risk of Zika microcephaly at the population level in Brazil. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, dez. 2020.

CARVALHO, S.; MAGALHÃES, M. D. A. F. M.; MEDRONHO, R. D. A. Analysis of the spatial distribution of dengue cases in the city of Rio de Janeiro, 2011 and 2012. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, 1 jan. 2017.

CASTANHA, P. et al. Dengue Virus-Specific Antibodies Enhance Brazilian Zika Virus Infection. **The Journal of infectious diseases**, v. 215, n. 5, p. 781–785, 2017.

CAVALLIERI, F.; VIAL, A. **Favelas na cidade do Rio de Janeiro: o quadro populacional com base no Censo 2010**: Coleção Estudos Cariocas. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Pereira Passos, 2012. Disponível em: <[http://portalgeo.rio.rj.gov.br/estudoscariocas/download/%5C3190\\_FavelasnacidadedoRiodeJaneiro\\_Censo\\_2010.PDF](http://portalgeo.rio.rj.gov.br/estudoscariocas/download/%5C3190_FavelasnacidadedoRiodeJaneiro_Censo_2010.PDF)>. Acesso em: 10 nov. 2018.

CHAVES, B. A. et al. Coinfection with Zika Virus (ZIKV) and Dengue Virus Results in Preferential ZIKV Transmission by Vector Bite to Vertebrate Host. **The Journal of Infectious Diseases**, 6 abr. 2018.

CLAYTON, D. G.; BERNARDINELLI, L.; MONTOMOLI, C. Spatial Correlation in Ecological Analysis. **International Journal of Epidemiology**, v. 22, n. 6, p. 1193–1202, 1993.

COHEN, J. Dengue may bring out the worst in Zika. **Science**, v. 355, p. 1362, 2017.

COLEMAN, M. et al. Using the SaTScan method to detect local malaria clusters for guiding malaria control programmes. **Malaria Journal**, v. 8, n. 1, dez. 2009.

COSTA, M. A.; ASSUNÇÃO, R. M. A fair comparison between the spatial scan and the Besag–Newell Disease clustering tests. **Environmental and Ecological Statistics**, v. 12, n. 3, p. 301–319, set. 2005.

CRUZ, O. C.; FREITAS, L. P. **laispfreitas/satscan\_dzc: Space-time dynamics of a triple epidemic: dengue, chikungunya, and Zika clusters in the city of Rio de Janeiro** Zenodo, , 7 ago. 2019. Disponível em: <<https://zenodo.org/record/3362527>>. Acesso em: 9 ago. 2019

CULSHAW, A.; MONGKOLSAPAYA, J.; SCREATON, G. R. The immunopathology of dengue and Zika virus infections. **Current Opinion in Immunology**, v. 48, p. 1–6, out. 2017.

DE SOUZA, T. et al. Following in the Footsteps of the Chikungunya Virus in Brazil: The First Autochthonous Cases in Amapá in 2014 and Its Emergence in Rio de Janeiro during 2016. **Viruses**, v. 10, n. 11, p. 623, 12 nov. 2018.

DECEA. **REDEMET - Painel de consulta**. Disponível em: <<https://www.redemet.aer.mil.br/?i=produtos&p=consulta-de-mensagens-opmet>>. Acesso em: 25 maio. 2020.

DESJARDINS, M. R. et al. Space-time clusters and co-occurrence of chikungunya and dengue fever in Colombia from 2015 to 2016. **Acta Tropica**, v. 185, p. 77–85, set. 2018.

DIGGLE, P.; RIBEIRO, P. J. **Model-based Geostatistics**. New York: Springer-Verlag, 2007.

DOBSON, A. J. **Introduction to statistical modelling**. London ; New York: Chapman and Hall, 1983.

DURBIN, A. P. Dengue Antibody and Zika: Friend or Foe? **Trends in Immunology**, v. 37, n. 10, p. 635–636, out. 2016.

FARES, R. C. G. et al. Epidemiological Scenario of Dengue in Brazil. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1–13, 2015.

FARIA, N. R. et al. Epidemiology of Chikungunya Virus in Bahia, Brazil, 2014-2015. **PLoS Currents**, 1 fev. 2016a.

FARIA, N. R. et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. **Science**, v. 352, n. 6283, p. 345–349, 15 abr. 2016b.

FARIA, N. R. et al. Establishment and cryptic transmission of Zika virus in Brazil and the Americas. **Nature**, v. 546, n. 7658, p. 406–410, 2017.

FARINELLI, E. C. et al. Low socioeconomic condition and the risk of dengue fever: A direct relationship. **Acta Tropica**, v. 180, p. 47–57, abr. 2018.

FINE, P.; EAMES, K.; HEYMANN, D. L. “Herd Immunity”: A Rough Guide. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 7, p. 911–916, 1 abr. 2011.

FLAUZINO, R. F.; SOUZA-SANTOS, R.; OLIVEIRA, R. M. Dengue, geoprocessamento e indicadores socioeconômicos e ambientais: um estudo de revisão. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 25, n. 5, p. 456–461, maio 2009.

FREITAS, L. P. et al. Space–time dynamics of a triple epidemic: dengue, chikungunya and Zika clusters in the city of Rio de Janeiro. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 286, n. 1912, p. 20191867, 9 out. 2019.

FREITAS, L. P. et al. The role of socioeconomic status, environment, and temperature in the spatio-temporal distribution of the first Chikungunya epidemic in the city of Rio de Janeiro, Brazil. **medRxiv**, p. 2020.06.08.20125757, 9 jun. 2020.

FREITAS, L. P.; SCHMIDT, A. M. **laispfreitas/ICAR\_chikungunya: The role of socioeconomic status, environment, and temperature in the spatio-temporal distribution of the first Chikungunya epidemic in the city of Rio de Janeiro, Brazil**. [s.l.] Zenodo, 2020.

FULLER, D. O. et al. Dengue vector (*Aedes aegypti*) larval habitats in an urban environment of Costa Rica analysed with ASTER and QuickBird imagery. **International Journal of Remote Sensing**, v. 31, n. 1, p. 3–11, 5 jan. 2010.

FULLER, T. L. et al. Behavioral, climatic, and environmental risk factors for Zika and Chikungunya virus infections in Rio de Janeiro, Brazil, 2015-16. **PLOS ONE**, v. 12, n. 11, p. e0188002, 16 nov. 2017.

GELMAN, A.; RUBIN, D. B. Inference from Iterative Simulation Using Multiple Sequences. **Statistical Science**, v. 7, n. 4, p. 457–472, nov. 1992.

GÖERTZ, G. P. et al. Mosquito co-infection with Zika and chikungunya virus allows simultaneous transmission without affecting vector competence of *Aedes aegypti*. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 6, p. e0005654, 1 jun. 2017.

GOMES, A. F.; NOBRE, A. A.; CRUZ, O. G. Temporal analysis of the relationship between dengue and meteorological variables in the city of Rio de Janeiro, Brazil, 2001-2009. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 11, p. 2189–2197, nov. 2012.

GORDON, A. et al. Prior dengue virus infection and risk of Zika: A pediatric cohort in Nicaragua. **PLOS Medicine**, v. 16, n. 1, p. e1002726, 22 jan. 2019.

GOULD, E. et al. Emerging arboviruses: Why today? **One Health**, v. 4, p. 1–13, dez. 2017.

GUO, J. et al. **rstan: R Interface to Stan**. [s.l.: s.n.].

GUZMAN, M. G.; ALVAREZ, M.; HALSTEAD, S. B. Secondary infection as a risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: an historical perspective and role of antibody-dependent enhancement of infection. **Archives of Virology**, v. 158, n. 7, p. 1445–1459, jul. 2013.

HALSTEAD, S. B. Biologic Evidence Required for Zika Disease Enhancement by Dengue Antibodies. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 4, p. 569–573, 2017.

HAUG, C. J.; KIENY, M. P.; MURGUE, B. The Zika Challenge. **New England Journal of Medicine**, v. 374, p. 1801–03, 2016.

HENNESSEY, M.; FISCHER, M.; STAPLES, J. E. Zika Virus Spreads to New Areas — Region of the Americas, May 2015–January 2016. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 3, p. 55–58, 29 jan. 2016.

HEUKELBACH, J. et al. Risk factors associated with an outbreak of dengue fever in a favela in Fortaleza, north-east Brazil. **Tropical Medicine and International Health**, v. 6, n. 8, p. 635–642, ago. 2001.

HONÓRIO, N. A. et al. Dispersal of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in an urban endemic dengue area in the State of Rio de Janeiro, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 98, n. 2, p. 191–198, mar. 2003.



HONÓRIO, N. A. **Indicadores da distribuição espacial e temporal de Aedes (Stegomyia) aegypti (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae) associados às variáveis climáticas, ambientais e transmissão de dengue.** Tese—Rio de Janeiro, RJ: Instituto Oswaldo Cruz, 2009.

HONÓRIO, N. A. et al. The spatial distribution of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in a transition zone, Rio de Janeiro, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 6, p. 1203–1214, jun. 2009a.

HONÓRIO, N. A. et al. Temporal Distribution of *Aedes aegypti* in Different Districts of Rio De Janeiro, Brazil, Measured by Two Types of Traps. **Journal of Medical Entomology**, v. 46, n. 5, p. 1001–1014, 1 set. 2009b.

HONÓRIO, N. A. et al. Spatial Evaluation and Modeling of Dengue Seroprevalence and Vector Density in Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, n. 11, p. e545, 10 nov. 2009c.

HONÓRIO, N. A. et al. Chikungunya: uma arbovirose em estabelecimento e expansão no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 5, p. 906–908, maio 2015.

IBGE. **IBGE - Atuação.** Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/institucional/atuacao-ibge.html>>. Acesso em: 29 jul. 2018a.

IBGE. **Censo 2010.** Disponível em: <<https://censo2010.ibge.gov.br/sobre-censo.html>>. Acesso em: 25 jun. 2020b.

INEA. **Dados do Monitoramento da Qualidade do Ar e Meteorologia.** Disponível em: <<http://200.20.53.25/qualiar/home/index>>. Acesso em: 24 maio. 2020.

INMET. **Estações Automáticas.** Disponível em: <<http://www.inmet.gov.br/portal/index.php?r=estacoes/estacoesAutomaticas>>. Acesso em: 24 maio. 2020.

INSTITUTO PEREIRA PASSOS. **IDH-M: Uma análise do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal para a Cidade do Rio de Janeiro.** Disponível em: <[http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/6165511/4162028/analise\\_idhm\\_rio\\_v4\\_compur.pdf](http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/6165511/4162028/analise_idhm_rio_v4_compur.pdf)>. Acesso em: 1 jul. 2018.

JAENISCH, T. et al. Risk of microcephaly after Zika virus infection in Brazil, 2015 to 2016. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 95, n. 3, p. 191–198, 1 mar. 2017.

KATZELNICK, L. C. et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. **Science**, v. 358, n. 6365, p. 929–932, 17 nov. 2017.

KINDHAUSER, M. K. et al. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 9, p. 675- 686C, 1 set. 2016.

KLEINMAN, K. **rsatscan: Tools, Classes, and Methods for Interfacing with SaTScan Stand-Alone Software**. [s.l: s.n.].

KULLDORFF, M. A spatial scan statistic. **Communications in Statistics - Theory and Methods**, v. 26, n. 6, p. 1481–1496, jan. 1997.

KULLDORFF, M. et al. Evaluating cluster alarms: a space-time scan statistic and brain cancer in Los Alamos, New Mexico. **American Journal of Public Health**, v. 88, n. 9, p. 1377–1380, set. 1998.

KULLDORFF, M. et al. Multivariate scan statistics for disease surveillance. **Statistics in Medicine**, v. 26, n. 8, p. 1824–1833, 15 abr. 2007.

KULLDORFF, M. **SaTScan™ User Guide for version 9.6**, mar. 2018. Disponível em: <[https://www.satscan.org/cgi-bin/satscan/register.pl/SaTScan\\_Users\\_Guide.pdf?todo=process\\_userguide\\_download](https://www.satscan.org/cgi-bin/satscan/register.pl/SaTScan_Users_Guide.pdf?todo=process_userguide_download)>. Acesso em: 19 jun. 2018

KULLDORFF, M. **SaTScan**. [s.l: s.n.].

KUNO, G. Review of the Factors Modulating Dengue Transmission. **Epidemiologic Reviews**, v. 17, n. 2, p. 321–335, 1995.

LAWSON, A. **Bayesian disease mapping: hierarchical modeling in spatial epidemiology**. Third edition ed. Boca Raton, Florida: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2018.

LEE, B. Y. et al. The potential economic burden of Zika in the continental United States. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 4, p. e0005531, 27 abr. 2017.

LIU-HELMERSSON, J. et al. Vectorial Capacity of *Aedes aegypti*: Effects of Temperature and Implications for Global Dengue Epidemic Potential. **PLoS ONE**, v. 9, n. 3, p. e89783, 6 mar. 2014.

LOUNIBOS, L. P.; KRAMER, L. D. Invasiveness of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* and Vectorial Capacity for Chikungunya Virus. **Journal of Infectious Diseases**, v. 214, n. suppl 5, p. S453–S458, 15 dez. 2016.

LOWE, R. et al. Spatio-temporal modelling of climate-sensitive disease risk: Towards an early warning system for dengue in Brazil. **Computers & Geosciences**, v. 37, n. 3, p. 371–381, mar. 2011.

LOWE, R. et al. Climate services for health: predicting the evolution of the 2016 dengue season in Machala, Ecuador. **The Lancet Planetary Health**, v. 1, n. 4, p. e142–e151, jul. 2017.

LOWE, R. et al. The Zika Virus Epidemic in Brazil: From Discovery to Future Implications. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 1, p. 96, 9 jan. 2018a.

LOWE, R. et al. Nonlinear and delayed impacts of climate on dengue risk in Barbados: A modelling study. **PLOS Medicine**, v. 15, n. 7, p. e1002613, 17 jul. 2018b.

MACDONALD, G. Epidemiologic models in studies of vector-borne diseases. **Public Health Reports**, v. 76, n. 9, p. 753–64, 1961.

MACHAULT, V. et al. Mapping Entomological Dengue Risk Levels in Martinique Using High-Resolution Remote-Sensing Environmental Data. **ISPRS International Journal of Geo-Information**, v. 3, n. 4, p. 1352–1371, 10 dez. 2014.

MAGALHAES, T. et al. Zika virus displacement by a chikungunya outbreak in Recife, Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 11, p. e0006055, 2017.

MAGALHAES, T. et al. Sequential Infection of *Aedes aegypti* Mosquitoes with Chikungunya Virus and Zika Virus Enhances Early Zika Virus Transmission. **Insects**, v. 9, n. 4, p. 177, 2018.

MARQUARDT, W. C.; KONDRATIEFF, B. C. (EDS.). **Biology of disease vectors**. 2nd ed ed. Burlington, MA: Elsevier Academic Press, 2005.

MARTÍN-ACEBES, M. A.; SAIZ, J.-C.; JIMÉNEZ DE OYA, N. Antibody-Dependent Enhancement and Zika: Real Threat or Phantom Menace? **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 8, 15 fev. 2018.

MARTÍNEZ-BELLO, D. A.; LÓPEZ-QUÍLEZ, A.; TORRES PRIETO, A. Relative risk estimation of dengue disease at small spatial scale. **International Journal of Health Geographics**, v. 16, n. 1, dez. 2017.

MARTÍNEZ-BELLO, D.; LÓPEZ-QUÍLEZ, A.; TORRES PRIETO, A. Spatio-Temporal Modeling of Zika and Dengue Infections within Colombia. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 7, p. 1376, 30 jun. 2018.

MCHALE, T. C. et al. Spatiotemporal Heterogeneity in the Distribution of Chikungunya and Zika Virus Case Incidences during their 2014 to 2016 Epidemics in Barranquilla, Colombia. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 10, p. 1759, 18 maio 2019.

MERCADO-REYES, M. et al. Dengue, chikungunya and zika virus coinfection: results of the national surveillance during the zika epidemic in Colombia. **Epidemiology and Infection**, v. 147, 2019.

MIGON, H. DOS S.; GAMERMAN, D.; LOUZADA-NETO, F. **Statistical inference: an integrated approach**. Second edition ed. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Situação epidemiológica de ocorrência de microcefalias no Brasil, 2015. **Boletim Epidemiológico**, v. 46, n. 34, 2015a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Ministério da Saúde divulga boletim epidemiológico**. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/20805-ministerio-da-saude-divulga-boletim-epidemiologico>>. Acesso em: 2 dez. 2017b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança**. 5. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Nota informativa - SVS/MS. Assunto: Procedimentos a serem adotados para a vigilância da Febre do vírus Zika no Brasil.**, mar. 2016b. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/07/Nota-Informativa-zika.pdf>>.

Acesso em: 18 jun. 2018

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2016. **Boletim Epidemiológico**, v. 48, n. 3, 2017a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Informe Epidemiológico nº 57 - Semana epidemiológica (SE) 52/2016 (25 a 31/12/2016). Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil.** Brasília/DF: [s.n.]. Disponível em: <[http://combateaedes.saude.gov.br/images/pdf/Informe-Epidemiologico-n57-SE-52\\_2016-09jan2017.pdf](http://combateaedes.saude.gov.br/images/pdf/Informe-Epidemiologico-n57-SE-52_2016-09jan2017.pdf)>. Acesso em: 1 ago. 2017b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Chikungunya: manejo clínico.** Brasília, DF: [s.n.].

MORAGA, P. **Geospatial health data: modeling and visualization with R-INLA and Shiny.** Boca Raton: CRC Press, 2020.

MORDECAI, E. A. et al. Detecting the impact of temperature on transmission of Zika, dengue, and chikungunya using mechanistic models. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 4, p. e0005568, 27 abr. 2017.

MORRIS, M. et al. Bayesian hierarchical spatial models: Implementing the Besag York Mollié model in stan. **Spatial and Spatio-temporal Epidemiology**, v. 31, p. 100301, nov. 2019.

MULLIGAN, K. et al. Is dengue a disease of poverty? A systematic review. **Pathogens and Global Health**, v. 109, n. 1, p. 10–18, fev. 2015.

MUSHINZIMANA, E. et al. Landscape determinants and remote sensing of anopheline mosquito larval habitats in the western Kenya highlands. **Malaria Journal**, p. 11, 2006.

NASA. **MODIS.** Disponível em: <<https://modis.gsfc.nasa.gov/data/dataproduct/mod13.php>>. Acesso em: 29 jul. 2018.

NOGUEIRA, R. M.; EPPINGHAUS, A. L. Dengue virus type 4 arrives in the state of Rio de Janeiro: a challenge for epidemiological surveillance and control. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 106, n. 3, p. 255–256, maio 2011.

NOGUEIRA, R. M. R. et al. Dengue in the State of Rio de Janeiro, Brazil, 1986-1998. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 94, n. 3, p. 297–304, maio 1999.

NSOESIE, E. O. et al. Spatial and Temporal Clustering of Chikungunya Virus Transmission in Dominica. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 8, p. e0003977, 14 ago. 2015.

NUNES, M. R. T. et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. **BMC Medicine**, v. 13, n. 1, dez. 2015.

OLIVEIRA, L. A. P. DE; SIMÕES, C. C. DA S. O IBGE e as pesquisas populacionais. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 22, n. 2, p. 291–302, dez. 2005.

OLIVEIRA, W. K. DE et al. Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. **The Lancet**, v. 390, n. 10097, p. 861–870, 26 ago. 2017.

PAHO. **Timeline of Emergence of Zika virus in the Americas**. Disponível em: <[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11959%3Atimeline-of-emergence-of-zika-virus-in-the-americas&catid=8424%3Acontents&Itemid=41711&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11959%3Atimeline-of-emergence-of-zika-virus-in-the-americas&catid=8424%3Acontents&Itemid=41711&lang=en)>. Acesso em: 22 nov. 2017.

PAIXÃO, E. S.; TEIXEIRA, M. G.; RODRIGUES, L. C. Zika, chikungunya and dengue: the causes and threats of new and re-emerging arboviral diseases. **BMJ Global Health**, v. 3, n. Suppl 1, p. e000530, jan. 2018.

PEBESMA, E. et al. **sf: Simple Features for R**. [s.l: s.n.].

POSSAS, C. et al. Zika puzzle in Brazil: peculiar conditions of viral introduction and dissemination - A Review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 5, p. 319–327, maio 2017.

PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO. **Informações sobre o Sistema de Alerta de chuvas da Prefeitura do Rio de Janeiro.** Disponível em: <<http://www.sistema-alerta-rio.com.br/institucional/quem-somos/>>. Acesso em: 29 jul. 2018.

PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO. **Índice de Desenvolvimento Social (IDS) por Áreas de Planejamento (AP), Regiões de Planejamento (RP), Regiões Administrativas (RA), Bairros e Favelas do Município do Rio de Janeiro - 2010.** Disponível em: <<http://www.data.rio/datasets/fa85ddc76a524380ad7fc60e3006ee97>>. Acesso em: 10 set. 2019a.

PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO. **População residente, por idade e por grupos de idade, segundo as Áreas de Planejamento (AP), Regiões Administrativas (RA) e Bairros em 2000/2010.** Disponível em: <<http://www.data.rio/datasets/e68e54eaa6bb484dbb40828acf2b3e7e>>. Acesso em: 10 set. 2019b.

PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO. **Uso do Solo 2015.** Disponível em: <[http://www.data.rio/datasets/e74a94ac95d440d19b3e18c23bc485de\\_6](http://www.data.rio/datasets/e74a94ac95d440d19b3e18c23bc485de_6)>. Acesso em: 10 set. 2019c.

PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO. **Data Rio.** Disponível em: <<http://www.data.rio/>>. Acesso em: 7 ago. 2019a.

PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO. **Rio em Síntese.** Disponível em: <<http://www.data.rio/pages/rio-em-sntese-2>>. Acesso em: 11 jun. 2018b.

PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO. **Dados Meteorológicos.** Disponível em: <<http://alertario.rio.rj.gov.br/download/dados-meteorologicos/>>. Acesso em: 24 maio. 2020c.

PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO; SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE. **Número de Casos de Chikungunya por mês, Áreas de Planejamento, Regiões Administrativas e Bairros, Município do Rio de Janeiro - 2019.** Disponível em: <<http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/10829614/4267228/Chikmes2019.pdf>>. Acesso em: 25 jun. 2020.

PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO; SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE. **Arboviroses**. Disponível em: <<http://www.rio.rj.gov.br/web/sms/exibeConteudo?id=6525201>>. Acesso em: 7 ago. 2019a.

PREFEITURA DO RIO DE JANEIRO; SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE. **Chikungunya**. Disponível em: <<http://www.rio.rj.gov.br/web/sms/exibeConteudo?id=4769664>>.

QGIS DEVELOPMENT TEAM. **QGIS Geographic Information System**. [s.l.] Open Source Geospatial Foundation Project, 2020.

R CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. [s.l.] R Foundation for Statistical Computing, 2019.

RANDOLPH, S. E.; ROGERS, D. J. The arrival, establishment and spread of exotic diseases: patterns and predictions. **Nature Reviews Microbiology**, v. 8, n. 5, p. 361–371, maio 2010.

RIBEIRO, G. S. et al. Does immunity after Zika virus infection cross-protect against dengue? **The Lancet Global Health**, v. 6, n. 2, p. e140–e141, fev. 2018.

RIBEIRO, P. J.; DIGGLE, P. J. geoR: A Package for Geostatistical Analysis. **R-NEWS**, v. 1, n. 2, p. 15–18, 2001.

RIEBLER, A. et al. An intuitive Bayesian spatial model for disease mapping that accounts for scaling: **Statistical Methods in Medical Research**, 26 ago. 2016.

ROBBIANI, D. F. et al. Recurrent Potent Human Neutralizing Antibodies to Zika Virus in Brazil and Mexico. **Cell**, v. 169, n. 4, p. 597- 609.e11, maio 2017.

ROBERTSON, C. et al. Review of methods for space–time disease surveillance. **Spatial and Spatio-temporal Epidemiology**, v. 1, n. 2–3, p. 105–116, jul. 2010.

RODRIGUEZ-BARRAQUER, I. et al. Impact of preexisting dengue immunity on Zika virus emergence in a dengue endemic region. p. 5, 2019.

ROSA-FREITAS, M. G. et al. Dengue land cover heterogeneity in Rio de Janeiro. **Oecologia Australis**, v. 14, n. 03, p. 641–667, set. 2010.



SANTOS, D. N. et al. **Documento de posição sobre a tríplice epidemia de Zika-Dengue-Chikungunya**, 12 abr. 2016. Disponível em: <<http://www.analisepoliticaemsaude.org/up/oaps/noticias/pdf/1460471915570d086b9f2be.pdf>>. Acesso em: 31 maio. 2019

SANTOS, J. P. C. DOS; HONÓRIO, N. A.; NOBRE, A. A. Definition of persistent areas with increased dengue risk by detecting clusters in populations with differing mobility and immunity in Rio de Janeiro, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n. 12, 2019.

SANTOS, S. M.; SOUZA, W. V. DE (EDS.). **Introdução à Estatística Espacial para a Saúde Pública**. [s.l.] Ministério da Saúde, 2007. v. 3

SCHATZMAYR, H. G.; NOGUEIRA, R. M. R.; ROSA, A. P. A. T. DA. An outbreak of dengue virus at Rio de Janeiro - 1986. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 81, n. 2, p. 245–246, jun. 1986.

SERRANO-COLLAZO, C. et al. Effective control of early Zika virus replication by Dengue immunity is associated to the length of time between the 2 infections but not mediated by antibodies. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 5, p. e0008285, 28 maio 2020.

SILVA, M. M. O. et al. Accuracy of Dengue Reporting by National Surveillance System, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 2, p. 336–339, fev. 2016.

SMAC. **Dados horários do monitoramento da qualidade do ar - MonitorAr**. Disponível em: <<http://www.data.rio/datasets/dados-hor%C3%A1rios-do-monitoramento-da-qualidade-do-ar-monitorar?orderBy=Data>>. Acesso em: 25 maio. 2020.

STAN DEVELOPMENT TEAM. **Stan Reference Manual**. Version 2.23 ed. [s.l: s.n.].

TEIXEIRA, M. G. et al. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. suppl 1, p. S7–S18, 2009.

TEIXEIRA, T. R. DE A.; CRUZ, O. G. Spatial modeling of dengue and socio-environmental indicators in the city of Rio de Janeiro, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 3, p. 591–602, mar. 2011.

THE R FOUNDATION FOR STATISTICAL COMPUTING. **R**. [s.l.] The R Foundation, 2019.

THE R FOUNDATION FOR STATISTICAL COMPUTING. **R**. [s.l.] The R Foundation, 2020.

U.S. GEOLOGICAL SURVEY. **LANDSAT 8 (L8) data users handbook**, 29 mar. 2016. Disponível em: <[https://landsat.usgs.gov/sites/default/files/documents/LSDS-1574\\_L8\\_Data\\_Users\\_Handbook.pdf](https://landsat.usgs.gov/sites/default/files/documents/LSDS-1574_L8_Data_Users_Handbook.pdf)>. Acesso em: 29 jul. 2018

VEHTARI, A.; GELMAN, A.; GABRY, J. Practical Bayesian model evaluation using leave-one-out cross-validation and WAIC. **Statistics and Computing**, v. 27, n. 5, p. 1413–1432, set. 2017.

VOGELS, C. B. F. et al. Arbovirus coinfection and co-transmission: A neglected public health concern? **PLOS Biology**, v. 17, n. 1, p. e3000130, 22 jan. 2019.

VRANCKX, M.; NEYENS, T.; FAES, C. Comparison of different software implementations for spatial disease mapping. **Spatial and Spatio-temporal Epidemiology**, p. 100302, ago. 2019.

WATANABE, S. Asymptotic Equivalence of Bayes Cross Validation and Widely Applicable Information Criterion in Singular Learning Theory. p. 24, 2010.

WEAVER, S. C. Arrival of Chikungunya Virus in the New World: Prospects for Spread and Impact on Public Health. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 6, p. e2921, 26 jun. 2014.

WHO. **Chikungunya**. Disponível em: <<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>>. Acesso em: 16 jul. 2018a.

WHO. **Vector-borne diseases**. Disponível em: <<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>>. Acesso em: 15 jul. 2018b.

WHO. **Dengue and severe dengue**. Disponível em: <<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>>. Acesso em: 15 jul. 2018.

- WICKHAM, H. **ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis**. Springer-Verlag. [s.l: s.n.].
- WICKHAM, H.; RSTUDIO. **tidyverse: Easily Install and Load the “Tidyverse”**. [s.l: s.n.].
- WORLD METEOROLOGICAL ORGANIZATION (ED.). **Guide to the global observing system**. 3rd ed ed. Geneva: World Meteorological Organization, 2007.
- XAVIER, D. R. et al. Difusão espaço-tempo do dengue no Município do Rio de Janeiro, Brasil, no período de 2000-2013. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 2, 2017.
- XU, Z. et al. Spatiotemporal patterns and climatic drivers of severe dengue in Thailand. **Science of The Total Environment**, v. 656, p. 889–901, mar. 2019.

## APÊNDICE A – CÓDIGO STAN DO MODELO FINAL

```

data {
  int<lower=0> N;           // number of areas
  int<lower=1> T;           // number of times
  int<lower=0> N_edges;     // number of edges
  int<lower=1, upper=N> node1[N_edges]; // node1[i] adjacent to node2[i]
  int<lower=1, upper=N> node2[N_edges]; // and node1[i] < node2[i]
  int<lower=0> y[N,T];      // count outcomes of chikungunya
  vector<lower=0>[N] E;     // expected number of cases
  int<lower=1> K;           // num covariates
  matrix[N, K] x;          // design matrix
  matrix[N, T] tmincenter; // standardized max temperature
  real m0;
  real<lower=0> C0;
}

transformed data {
  vector[N] log_E = log(E);
}

parameters {
  real beta0;              // intercept
  matrix[K,T] betas;       // covariates' coefficients
  real<lower=0> W;          // standard deviation of the coefficients' random walk
  vector[N] zeta;          // instantaneous effect of the temperature by neighbourhood
  real zetacent;           // centered instantaneous effect of the temperature
  real <lower=0> sigmacent; // standard deviation of the centered zeta
  vector<lower=0,upper=1> [N] rho; // memory effect of the temperature
  real<lower=0> sigma;      // standard deviation of the spatial random effect
  vector[N] phi;           // spatial effects
}

transformed parameters{
  matrix<lower=0> [N,T] mu; // poisson parameter
  matrix[N,T] U;           // transfer function

  U[,1]=tmincenter[,1].*zeta;
  for(i in 1:N){
    mu[i,1]=exp(log_E[i]+beta0+x[i,]*betas[,1]+U[i,1]+sigma*phi[i]);
    for(t in 2:T){
      U[i,t]=U[i,(t-1)]*rho[i]+tmincenter[i,t]*zeta[i];
      mu[i,t]=exp(log_E[i]+beta0+x[i,]*betas[,t]+U[i,t]+sigma*phi[i]);
    }
  }
}

```

```

}

model {

  matrix[N,T] lps;

  beta0~normal(m0,C0);          // prior for beta0

  // likelihood function:
  for(i in 1:N){
    for(t in 1:T){
      y[i,t] ~ poisson(mu[i,t]);
    }
  }

  // This is the prior for phi! (up to proportionality)
  target += -0.5 * dot_self(phi[node1] - phi[node2]);

  // Priors:
  rho~uniform(0,1);
  betas[,1]~normal(0.0,5);
  for(t in 2:T){                // random walk
    betas[,t]~normal(betas[,t-1],W);
  }
  W~normal(0,1);
  sigma~gamma(1,1);
  zeta~normal(zetacent,sigmacent);
  zetacent~normal(0,5);
  sigmacent~normal(0,1);

  // soft sum-to-zero constraint on phi
  sum(phi) ~ normal(0, 0.001 * N); // equivalent to mean(phi) ~ normal(0,0.001)
}

generated quantities {

  int<lower=0> yfit[N,T];
  matrix[N,T] log_lik;

  for(i in 1:N){
    for(t in 1:T){
      yfit[i,t]=poisson_rng(mu[i,t]);
      log_lik[i,t]=poisson_lpmf(y[i,t] | mu[i,t]);
    }
  }
}

```