

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Álvaro Bergamaschi Novaes

Determinantes sociais da COVID-19 grave na cidade do Rio de Janeiro: Uma análise espacial ecológica dos casos notificados de SRAG por COVID-19 em dois períodos entre março de 2020 e fevereiro de 2021

Rio de Janeiro

2022

Álvaro Bergamaschi Novaes

Determinantes sociais da COVID-19 grave na cidade do Rio de Janeiro: Uma análise espacial ecológica dos casos notificados de SRAG por COVID-19 em dois períodos entre março de 2020 e fevereiro de 2021

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

Orientadora: Prof.^a Dra. Mariza Miranda Theme Filha.

Coorientador: Prof. Dr. Oswaldo Gonçalves Cruz.

Rio de Janeiro

2022

Título do trabalho em inglês: Social determinants of severe covid-19 in the city of Rio de Janeiro: an ecological spatial analysis on confirmed cases of covid-19 related sars in two periods between march 2020 and february 2021.

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

B493d Bergamaschi Novaes, Álvaro.
Determinantes sociais da COVID-19 grave na cidade do Rio de Janeiro: uma análise espacial ecológica dos casos notificados de SRAG por COVID-19 em dois períodos entre março de 2020 e fevereiro de 2021 / Álvaro Bergamaschi Novaes. -- 2022.
83 f. : il. color.

Orientadora: Mariza Miranda Theme Filha.
Coorientador: Oswaldo Gonçalves Cruz.
Dissertação (Mestrado Acadêmico em Epidemiologia em Saúde Pública), Rio de Janeiro, 2022.
Bibliografia: f. 76-81.

1. COVID-19. 2. Brasil. 3. Determinantes Sociais da Saúde. 4. Estudos Ecológicos. 5. Teorema de Bayes. I. Título.

CDD 616.2

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Rede de Bibliotecas da Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário responsável pela elaboração da ficha catalográfica: Cláudia Menezes Freitas - CRB-7-5348
Biblioteca de Saúde Pública

Álvaro Bergamaschi Novaes

Determinantes sociais da COVID-19 grave na cidade do Rio de Janeiro: Uma análise espacial ecológica dos casos notificados de SRAG por COVID-19 em dois períodos entre março de 2020 e fevereiro de 2021

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

Aprovada em: 13 de setembro de 2022.

Banca Examinadora

Prof.^a Dra. Rejane Sobrinho Pinheiro
Universidade Federal do Rio de Janeiro – Instituto de Estudos em Saúde Coletiva

Prof. Dr. Paulo Nadanovsky
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dra. Mariza Miranda Theme Filha
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2022

Ao meu pai e ao Feitosa

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu amor Robertha e seus pais, minha mãe Mara e irmã Bárbara, e seu apoio emocional constante, em especial nos meses finais quando enfrentei muitas dificuldades e bloqueios.

À Mariza e Oswaldo, pela compreensão, pela orientação e pela cobrança, fundamentais para a finalização do trabalho.

Aos meus amigos que ajudaram na revisão desde o projeto inicial, em especial Anastácia sem a qual não saberia do edital de seleção emergencial, à Isabela e José Paulo pelo incentivo e preocupações e pela perspectiva do economista de João e Arthur, que muitas vezes abriu meus olhos.

Aos meus colegas de mestrado e da turma do doutorado que compartilharam essa laboriosa jornada comigo, e que representam muito bem a Fiocruz e o futuro da pesquisa epidemiológica no Brasil.

Aos professores e funcionários da ENSP que precisaram se reinventar para organizar avisos e aulas online, gravadas e ao vivo, entregando um conteúdo de qualidade e transformador, em especial Enirtes, Cosme, Cláudia e Lilian.

À CAPES por ter possibilitado a realização deste trabalho.

Também agradeço às minhas filhas de quatro patas, Lindinha e Capivara, sempre atrás de mim nas madrugadas em frente à tela do notebook e, por fim, à Maia que nos deixou nesse período de dois anos.

Os determinantes primários das doenças são principalmente econômicos e sociais, e, dessa forma, seu tratamento também precisa ser econômico e social. Medicina e política não podem ser separadas.

(ROSE, 1992, pág.129)

RESUMO

A COVID-19 é uma doença infectocontagiosa de origem zoonótica, com transmissão via aérea pessoa a pessoa, causada pelo vírus SARS-COV 2. No final de 2019, os primeiros casos foram identificados na província de Wuhan, na China. Em 3 meses chegaria, via Europa, ao Brasil, que se tornou um epicentro da doença, sendo a cidade do Rio de Janeiro uma das regiões mais afetadas. Nas primeiras semanas, os casos se concentraram em regiões de maior poder aquisitivo, associando os casos da doença ao turismo internacional; em seguida, com a transmissão autóctone, a doença se disseminou por toda a cidade. Este estudo se propôs a avaliar os determinantes sociais da COVID grave (SRAG) nas 33 Regiões Administrativas (RAs) do Rio de Janeiro, no período de março de 2020 a fevereiro de 2021, por meio do Índice de Desenvolvimento Social (IDS) e variáveis sociodemográficas como proporção de idosos (>65 anos), de homens e densidade populacional, analisando um total de 49.217 casos de forma ecológica. As análises foram feitas com dados secundários, com o desfecho de casos notificados de SRAG por COVID-19 por RA, obtidos da prefeitura do município a partir do Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe). Foi utilizada a metodologia espacial Bayesiana *Integrated Nested Laplace Approximations* (INLA) para mensurar o risco relativo (RR) e avaliar a estrutura de autocorrelação espacial, sendo realizada uma divisão temporal na 40ª semana epidemiológica de 2020, com a mudança do perfil genético viral. Demonstrou-se pouca diferença estimada nos locais de maior e menor risco nos períodos. O efeito espacial de vizinhança parecia ser importante, porém, no modelo final percebeu-se que a maior parte do risco era explicado pela proporção de idosos. O IDS não demonstrou relação estatisticamente significativa com o risco relativo de SRAG nos dois períodos (RR 0.5 ICr 95% 0.1-2.6 e RR 1.85 ICr 95% 0.2-17.3, respectivamente). A proporção de idosos se mostrou como um fator de risco importante (RR 17.5 ICr 95% 1.95-161.78 e RR 30.9 ICr 95% 1.84-514). Em contrapartida, a densidade populacional (RR 0.56 ICr 95% 0.33-0.95 e RR 0.13 ICr 95% 0.061-0.283) e a proporção de homens (RR 0.001 ICr 95% 0.0001-0.71 e RR 0.0001 ICr 95% 0.00001-0.197) demonstraram ter um efeito protetor consistente. Isso pode ser explicado pela estrutura demográfica e etária das regiões administrativas e a relação causal entre prosperidade econômica, expectativa de vida e maior longevidade do sexo feminino. Tratou-se de um estudo útil para indicar, por exemplo, onde faria sentido disponibilizar um maior número de leitos de unidades intensivas ou de ambulâncias para evitar a sobrecarga do sistema de saúde público local.

Palavras-chave: COVID-19; Brasil; Determinantes Sociais de Saúde; Estudos Ecológicos; Teorema de Bayes.

ABSTRACT

COVID-19 is an infectious zoonotic airborne communicable disease, caused by the SARS-COV2 virus. Discovered in December 2019, the first cases were described in Wuhan, China. In less than 3 months, it would arrive, through Europe, to Brazil, a country that would become one of the world's epicenters of disease. Rio de Janeiro, the country's second biggest city, was one of the most affected regions. In the first weeks, cases were restricted to high income neighborhoods, mostly associated with international tourism; eventually, with the establishment of indigenous transmission, the disease spread to all regions of the city. The ecological approach of this study sets out to evaluate social determinants of severe COVID (SARS) in Rio de Janeiro's 33 Administrative Regions (AR), from March 2020 to February 2021, through the Social Development Index (SDI) and sociodemographic variables such as the proportion of elderly individuals (65+ years), proportion of men and population density, reviewing a total of 49,217 cases. The analysis was conducted with secondary data, with the outcome defined as notified and confirmed severe cases of COVID-19 by AR, obtained from the municipal health department from the Influenza Epidemiological Surveillance Information System (SIVEP-Gripe). The spatial Bayesian methodology of Integrated Nested Laplace Approximations was used to measure the relative risk (RR) and simultaneously evaluate the spatial self-correlation structure, with a temporal division on the 40th epidemiological week of 2020, according to a shift in the viral genetic profile. Little to no difference was shown in the highest and lowest estimated local risks. The neighborhood spatial effect seemed to be relevant, but, when the initial and final models were compared it was shown that most of the risk was explained by the socioeconomic ecological variables. According to the final model, the SDI was not statistically related to the relative risk of SARS in both periods (RR 0.5 CrI 0.1-2.6 and 0.2-17.3, respectively). The proportion of elders was shown to be an important risk factor (RR 1.95-161.78 and 1.84-514). In contrast, the population density (RR 0.56 CrI 95% 0.33-0.95 e RR 0.13 CrI 95% 0.061-0.283) and the proportion of men (RR 0.001 ICr 95% 0.0001-0.71 e RR 0.0001 ICr 95% 0.00001-0.197) demonstrated a consistent protective effect. That can be explained by the demographic and aging structure of the ARs and its ecological and multi-causal relationship between economical prosperity, life expectancy and longer longevity of women. This study is a useful tool to recommend, for instance, where it would make sense to provide more intensive care hospital beds and ambulances to avoid the overloading of the local public health system.

Keywords: COVID-19; Brazil, Social Determinants of Health; Ecological Studies; Bayes Theorem.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Período de transmissibilidade e carga viral	18
Figura 2 -	Processo de transmissão heterogênea	19
Figura 3 -	Estrutura molecular do SARS-COV2	20
Figura 4 -	Evolução da letalidade da COVID-19 por país	22
Figura 5 -	Evolução das mortes por COVID-19 no Brasil até a SE 20/2020	24
Figura 6 -	Histograma da probabilidade de morte estratificada por sexo	25
Figura 7 -	Autocorrelação espacial nos primeiros 3 meses	26
Figura 8 -	Esquema da tríade ecológica	30
Figura 9 -	Modelo de DSS de Dahlgren e Whitehead	31
Figura 10 -	Limites do município do Rio de Janeiro	37
Figura 11 -	Áreas de Planejamento em Saúde do Rio de Janeiro	37
Figura 12 -	Regiões Administrativas do Rio de Janeiro	39
Figura 13 -	Evolução das linhagens dominantes da SARS-COV2 no Brasil	40
Quadro 1 -	Variáveis e fontes de dados	42
Figura 14 -	Matriz de vizinhança por conectividade	45
Figura R1 -	Distribuição da frequência dos casos de SRAG por RA. Rio de Janeiro, 2020/2021	52
Figura R2 -	Casos semanais de SRAG por RA. Rio de Janeiro, 2020/2021	53
Figura R3 -	Distribuição dos casos de SRAG. Por semana epidemiológica. Rio de Janeiro, 2020/2021	53
Figura R4 -	Densidade Populacional e População Estimada 2020	53
Figura R5 -	Distribuição espacial das variáveis de exposição	55
Figura R6 -	Correlograma das variáveis de exposição	56
Figura R7 -	Taxa de incidência padronizada(SIR) nos dois recortes temporais	58
Figura R8 -	Média da posteriori do efeito espacial total padronizado – modelo nulo	60
Figura R9 -	Distribuição posteriori do efeito fixo das covariáveis no modelo final	64
Figura R10 -	Média estimada do risco relativo por RA – modelo final	65
Figura R11 -	Média da posteriori do efeito espacial total padronizado – modelo final	67
Figura D1 -	Estrutura demográfica das regiões de maior e menor RR	72

LISTA DE TABELAS

Tabela A - Primeiros casos e óbitos por COVID-19 por sexo e idade na cidade do Rio de Janeiro	26
Tabela 1 - Distribuição absoluta da raça, sexo e AP de moradia do total de casos de SRAG com desfecho estratificado. Rio de Janeiro, 2020/2021	51
Tabela 2 - VIFs das covariáveis – modelo linear generalizado	57
Tabela 3 - Precisão e parâmetro phi – modelo nulo	59
Tabela 4 - Média, e ICr 95% dos riscos relativos associados às variáveis	62
Tabela 5 - Precisão e parâmetro phi – modelo final	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AP	Áreas Programáticas
BYM	Besag-York-Mollié
CAR	Regressão de autocorrelação condicional
COVID-19	Doença causada pelo coronavírus SARS-COV 2
DENS	Densidade habitacional
DSS	Determinantes Sociais de Saúde
ECA 2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
H1N1	Vírus da Influenza A
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICR95	Índice de Credibilidade 95%
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IDS	Índice de Desenvolvimento Social
IPP	Instituto Pereira Passos
INLA	Aproximações aninhadas e integradas de Laplace
MASC	Proporção de homens por RA
MAUP	Problema da unidade de área modificável
MCMC	Monte Carlo e Cadeias de Markov
MIDP	Problema dos dados desalinhados
OMS	Organização Mundial da Saúde
RA(S)	Região(ões) administrativa(s)
RR	Risco Relativo
RNA	Ácido Ribonucleico
SARS-COV2	Coronavírus causador da COVID-19
SE	Semana epidemiológica
SIR	Taxa de incidência padronizada
SIVEP-GRIPE	Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SUS	Sistema Único de Saúde

LISTA DE SÍMBOLOS

hab/m^2	Habitantes por metro quadrado
Y_i	Número de casos observados na área i
E_i	Número de casos esperados na área i
P_o	Distribuição de Poisson
$r^{(s)}$	Risco esperado para população padronizada
$n^{(i)}$	População da área i
θ_i	Risco na área i
η_i	Preditor linear do risco
\log	Função logarítmica
β	Coefficientes estimados
\exp	Função exponencial
d_i	Vetor de covariáveis e intercepto
u_i	Efeito estrutural de vizinhança da área i
v_i	Efeito aleatório não estruturado da área i
ϕ	Parâmetro ϕ de proporcionalidade
τ	Precisão marginal
R_0	Número de reprodução

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1	A ORIGEM DA COVID-19	17
2.2	A TRANSMISSÃO DE COVID-19	18
2.3	FISIOPATOLOGIA E APRESENTAÇÕES CLÍNICAS DA COVID-19....	19
2.4	FATORES ASSOCIADOS À LETALIDADE	21
2.5	A COVID-19 NO BRASIL	23
2.6	A COVID-19 NO RIO DE JANEIRO	25
2.7	ASPECTOS HISTÓRICOS DA REGIONALIZAÇÃO DO RIO	27
2.8	EPIDEMIOLOGIA ESPACIAL	28
2.8.1	Origens	28
2.8.2	Estatística espacial na contemporaneidade	28
2.9	DETERMINANTES SOCIAIS DE SAÚDE E MODELOS MULTICAUSAIS.....	29
2.10	A ABORDAGEM ECOLÓGICA E SUA IMPORTÂNCIA NA SAÚDE PÚBLICA.....	31
3	PERGUNTA DE PESQUISA	33
4	JUSTIFICATIVA	34
5	OBJETIVOS	35
5.1	GERAL	35
5.2	ESPECÍFICOS	35
6	METODOLOGIA	36
6.1	DESENHO DO ESTUDO	36
6.2	RECORTES GEOGRÁFICOS DO RIO DE JANEIRO.....	37
6.3	RECORTE TEMPORAL	39
6.4	FONTES DE DADOS	41
6.4.1	Desfecho	41
6.4.2	Exposições	42
6.5	ANÁLISE DE MULTICOLINEARIDADE	44
6.6	MATRIZ DE VIZINHANÇA	45
6.7	REVISÃO DO MÉTODO – MODELAGEM BAYESIANA – INLA	46
6.8	ASPECTOS ÉTICOS.....	50

7	RESULTADOS	51
7.1	ANÁLISE EXPLORATÓRIA	51
7.1.1	Desfecho	51
7.1.2	Exposições	53
7.1.3	Correlograma e multicolinearidade	55
7.1.4	Incidência padronizada	57
7.2	MODELAGEM	58
7.2.1	Modelo nulo	58
7.2.2	Modelo com covariáveis	61
7.2.2.1	Índice de Desenvolvimento Social – IDS	62
7.2.2.2	Proporção de Idosos – Idosos	63
7.2.2.3	Densidade Populacional – Dens	63
7.2.2.4	Proporção de Sexo Masculino – Masc	63
8	DISCUSSÃO	68
8.1	ANÁLISE DO DESFECHO	69
8.2	ANÁLISE DAS COVARIÁVEIS	70
8.3	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	73
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	75
	REFERÊNCIAS	76
	ANEXO A – FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE SRAG – SIVEP	82
	ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO CEP ENSP	82
	ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO CEP SMS RJ	83

1. INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença infectocontagiosa de origem zoonótica, com transmissão pessoa a pessoa, causada pelo coronavírus SARS-COV 2. No final de 2019, os primeiros casos foram identificados na província de Wuhan, na China. Em menos de três meses chegaria, pela Europa, no Brasil, que se tornaria um epicentro da doença e motivo de preocupação internacional, sendo a cidade do Rio de Janeiro, segunda maior capital do país, uma das regiões mais afetadas.

Na cidade, inicialmente, os casos se concentraram em regiões de maior poder aquisitivo, associando os casos da doença ao turismo internacional. Com a identificação de casos autóctones e a circulação viral disseminada, a doença se espalhou, afetando as áreas com menores índices socioeconômicos.

O Rio de Janeiro é uma cidade com divisão territorial fortemente influenciada por questões sociopolíticas, tendo sido capital do Brasil por quase 200 anos durante o Império e República. Além disso, a capital é caracterizada por processos de gentrificação e segregação social e racial, o que torna regiões mais homogêneas internamente e heterogêneas externamente.

Considerando esses aspectos, este trabalho se propôs a avaliar a magnitude de determinantes sociais de saúde em nível agregado nos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 notificados nas 33 Regiões Administrativas (RA) de Saúde do município do Rio de Janeiro, entre março de 2020 e fevereiro de 2021.

As análises foram feitas com dados secundários, com o desfecho definido pelos casos de graves (SRAG) por COVID-19 georreferenciados por RA obtidos da prefeitura do Rio de Janeiro a partir do Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), sem diferenciar entre óbito ou cura.

O banco foi subdividido em dois a partir dos picos de incidência e a concomitante mudança na variante genética predominante, com o primeiro período definido pela variante B.1.1.17 até a SE 40 de 2020 e o segundo período da SE 41 de 2020 até a semana 09 de 2021, dominado pela variante carioca P.2(Zeta).

As exposições de nível coletivo estão disponíveis de forma pública pelo Instituto Pereira Passos, como o Índice de Desenvolvimento Social (IDS) e a proporção de raças, de idosos, de homens e a densidade populacional por RA.

O efeito das variáveis contextuais sobre a distribuição espacial dos casos foi quantificado por um modelo de efeitos aleatórios espacial Bayesiano, construído com uma

estrutura de correlação espacial captada pela matriz de vizinhança e incluída como variáveis de efeito espacial estruturado e um efeito aleatório, a partir de um desfecho de Poisson com um valor esperado padronizado indiretamente, de forma a chegar em medidas de risco relativo por RA e por covariáveis.

Foi utilizada a abordagem *Integrated Nested Laplace Approximations* (INLA) e *prioris* de complexidade penalizada (*PC priors*) não informativas geradas pela própria matriz de vizinhança, para calcular as probabilidades marginais dos coeficientes e os efeitos fixos ajustados por RA, com a inferência sendo mantida exclusivamente para um nível coletivo, não individual.

Através de uma reparametrização dos hiperparâmetros do tradicional modelo espacial de Besag-York-Mollie (BYM), o estudo identificou a contribuição percentual do componente espacial estruturado em relação ao efeito espacial total, em uma metodologia conhecida como *BYM2*. Foram construídos 2 modelos finais, um para cada divisão temporal escolhida, e comparados os coeficientes, os efeitos espaciais e a distribuição do risco nos dois momentos.

A maioria das recomendações e intervenções contra COVID-19 se basearam principalmente em fatores de risco e indicadores do nível individual, como idade e doenças crônicas preexistentes. As variáveis explicativas possuem significado contextual agregado, não podendo ser interpretadas como fatores de risco ao nível individual.

A abordagem ecológica deste estudo se propôs a avaliar os determinantes sociais da COVID grave nas regiões administrativas, indicando, por exemplo, onde disponibilizar o maior número de leitos de unidades intensivas ou de ambulâncias para evitar a sobrecarga do sistema de saúde público local.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A ORIGEM DA COVID-19

Na última semana do ano de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi notificada a respeito de um surto de pneumonia na cidade de Wuhan. Dos 41 casos identificados inicialmente, aproximadamente 70% (HUI *et al.*, 2020b) tinham conexões com o mercado de frutos do mar de Wuhan, a maior feira popular da província de 10 milhões de habitantes.

Com o mercado fechado, rapidamente se identificou um vírus de RNA, muito semelhante a outros coronavírus responsáveis por epidemias respiratórias na Ásia (SARS-COV) e no Oriente Médio (MERS-COV) na década de 2000. Diversas nomenclaturas foram usadas nas primeiras semanas, até que em fevereiro, a OMS definiu o termo SARS-COV 2 para identificar o vírus e *Coronavirus Disease 2019* ou COVID-19 abreviado para nomear a doença causada por ele (WHO, 2020a).

O vírus possuía genoma quase idêntico ao encontrado em morcegos selvagens estudados na mesma região (GUO *et al.*, 2020). Dessa forma, surgiu a hipótese que os morcegos seriam o reservatório natural do vírus. Entretanto, a transmissão direta de morcegos para humanos não foi demonstrada, sendo necessário um terceiro animal silvestre para transmitir a doença aos humanos.

No mundo globalizado, dada a importância da China na economia global e o grande fluxo internacional de pessoas, a transmissão pessoa a pessoa levou a doença a dimensões inimagináveis, e em 11 de março de 2020 a OMS decretou estado de pandemia global (WHO, 2020b).

Ao final desse mês, os países europeus viviam sua primeira onda de casos e mortes e a situação de calamidade na saúde pública tornou-se evidente, mesmo tratando-se de países desenvolvidos, com recursos e tecnologias em saúde superiores aos de países em desenvolvimento como o Brasil.

Após mais de um ano de pandemia e repetidas investigações, as missões técnicas da OMS em Wuhan não foram capazes de definir qual seria o hospedeiro intermediário entre o ser humano e o morcego e se de fato a doença teve origem no mercado de Wuhan (WHO, 2021).

Relatos novos sobre a data dos sintomas dos primeiros pacientes somados à pressão internacional sobre o governo chinês, tradicionalmente fechado à mídia ocidental, levantaram dúvidas sobre a origem do vírus, levando ao surgimento de teorias conspiratórias sobre seu

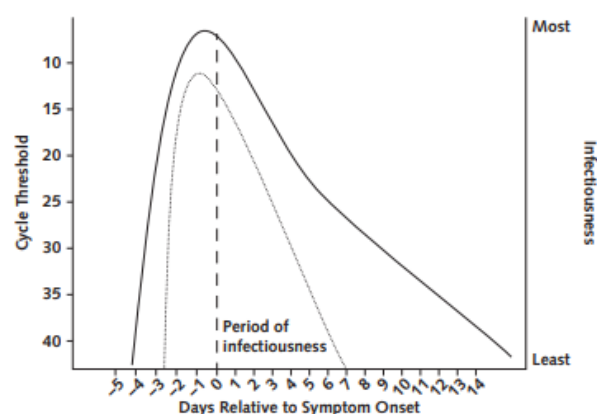
desenvolvimento em laboratório. Não obstante, o consenso internacional manteve-se: assim como outros coronavírus, esse vírus evoluiu naturalmente em animais até chegar ao ser humano (DHILLON; BREUER; HIRST, 2020).

2.2 A TRANSMISSÃO DE COVID-19

A principal forma de transmissão da COVID-19 é por via respiratória, através de partículas virais expelidas – seja em grandes gotículas ou finos aerossóis de um paciente em período de transmissibilidade. A transmissão por contato com fômites em superfícies contaminadas foi proposta com a identificação do vírus viável em superfícies, mas seus relatos de casos são circunstanciais e nunca capazes de excluir a possibilidade de transmissão por via aérea simultânea. A transmissão vertical transplacentária foi documentada, mas como uma exceção. Até setembro de 2020, não havia casos confirmados por transmissão sexual, sanguínea ou fecal-oral (MEYEROWITZ *et al.*, 2021).

Considerando um período de incubação médio de 5.2 dias, estimou-se o começo da transmissibilidade 2.3 dias antes do início dos sintomas, atingindo seu pico no dia anterior ao início dos sintomas e rapidamente declinando após o 7º dia de sintomas, conforme a Figura 1, reforçando a importância do período pré-sintomático e do rastreamento de contatos na transmissão.

Figura 1 – Período de transmissibilidade e carga viral



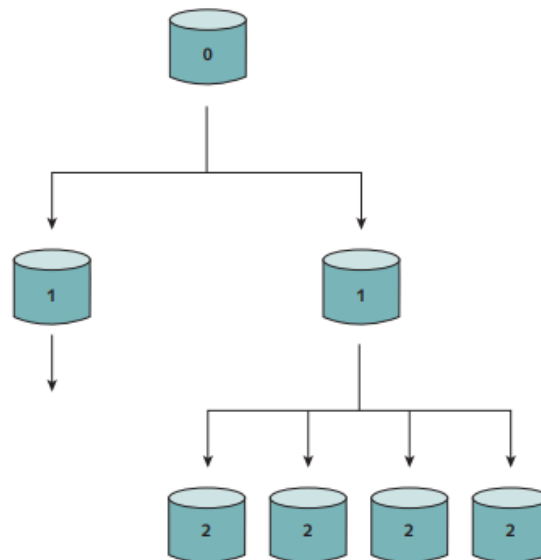
Curva contínua grossa: carga viral; Curva pontilhada fina: período de transmissibilidade; Pontilhado vertical: início dos sintomas. Fonte: MEYEROWITZ *et al.*, 2021

A estimativa do R_0 – o número de casos médios gerados por um indivíduo contaminado em uma população completamente vulnerável – do SARS-COV 2 foi feita em diversos países, colocando-se entre 2 e 3.

No entanto, existem fortes evidências de superdispersão da COVID-19. A superdispersão se refere a uma maior heterogeneidade na transmissão (Figura 2), quando a maioria dos indivíduos contaminados não gera casos secundários, e uma pequena minoria leva a muitos casos nos chamados eventos superdisseminadores (MEYEROWITZ *et al.*, 2021).

Além disso, estudos de rastreios de contactantes concluíram que a taxa de ataque – definida como o número de casos confirmados /número de indivíduos expostos – foi de 11.8% para contatos intradomiciliares e de 1% nos contatos fora deles, indicando a casa como um sítio de contaminação importante (PARK *et al.*, 2020)

Figura 2 – Processo de transmissão heterogênea



Demonstração esquemática da transmissão assimétrica entre indivíduos. Do caso índice foram gerados dois casos, mas apenas um desses transmitiu para outros quatro. Observando apenas total final, a impressão é de que cada caso gera dois casos novos, mas não foi o que aconteceu na cadeia de transmissão. Fonte: MEYEROWITZ *et al.*, 2021

2.3 FISIOPATOLOGIA E APRESENTAÇÕES CLÍNICAS DA COVID-19

O SARS-COV 2 é um vírus envelopado com material genético do tipo RNA fita simples positiva (+ssRNA). Seu envelope é composto por proteínas e membranas virais, entre elas a proteína Spike(S), a proteína mais externa, posicionada como antenas que formam uma coroa circular, característica da família filogenética (GUO *et al.*, 2020).

De forma análoga ao vírus causador do surto de SARS de 2002, o mecanismo de entrada da COVID depende da ligação entre a proteína S e a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), uma proteína de membrana celular humana com um papel essencial

na fisiologia de diversos órgãos, como pulmão, rim, o sistema nervoso central, o coração, o aparelho gastrointestinal (KRISHNAN *et al.*, 2021).

Figura 3 – Estrutura molecular do SARS-COV2

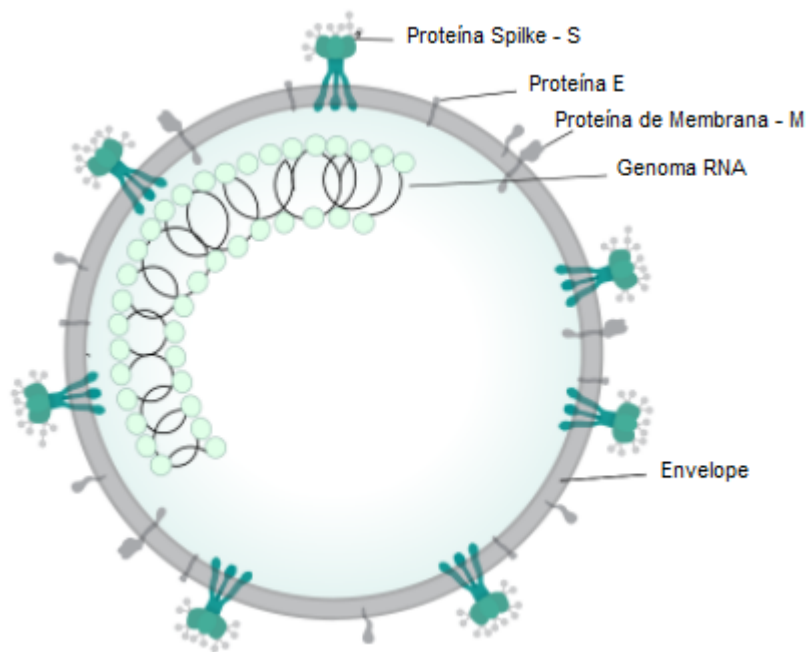


Ilustração representativa das proteínas de membrana e genoma viral. Tradução: autor

Fonte: Wikipedia – uso livre sob a CC BY-SA 4.0 acesso em:

<https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19#/media/File:Coronavirus_virion_structure.svg>

A ECA2 é expressa de forma marcante na membrana celular do epitélio respiratório, em especial nos pneumócitos tipo 2 dos alvéolos pulmonares, justificando o maior tropismo do vírus por esse sítio e seu mecanismo de transmissão. Cabe ressaltar que a COVID-19 entre crianças tem um comportamento muito mais benigno, com a susceptibilidade para a doença e evolução grave aumentando com a idade. Sabe-se que crianças expressam menos a ECA2 no epitélio respiratório, indicando uma menor importância desse grupo no processo de disseminação da doença (MEYEROWITZ *et al.*, 2021).

Ao ligar-se na ECA2, a membrana do vírus se funde à da célula hospedeira e seu genoma é liberado no citoplasma do hospedeiro. Sendo um +ssRNA, seu genoma age diretamente como RNA mensageiro, fazendo uso do mecanismo de transcrição do hospedeiro para produzir proteínas virais, responsáveis pela organização de novos envelopes virais sem nunca precisar entrar no núcleo. Progressivamente, esse processo mata a célula hospedeira, liberando novas cópias completas do vírus que buscam outros hospedeiros.

A evolução mais grave da doença leva ao conjunto de sintomas conhecido como Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Sua gênese vem de um processo inflamatório natural que se inicia contra os vírus nas células infectadas do pulmão. Essa resposta imune inicial é normal e causa febre, tosse e mal-estar típicos da forma leve da doença, uma gripe.

Ao longo dos próximos sete a dez dias, a doença pode tomar dois cursos: um benigno autolimitado e um grave. Caso o vírus continue a se replicar e espalhar pelo pulmão, a despeito da resposta imune, a hematose – a troca de CO₂ por O₂ nos alvéolos pulmonares – é comprometida. Com a diminuição da concentração de oxigênio e o aumento da concentração de gás carbônico no sangue, o sistema nervoso autônomo reage, aumentando a frequência respiratória no intuito de aumentar a troca de gás. Quando esse mecanismo não é mais capaz de compensar a hipóxia, vemos os sinais clínicos de necessidade de internação: dispneia, confusão mental, saturação de O₂ <95%, e cianose.

Além da hipóxia, a lesão pulmonar permite ao vírus acessar a corrente sanguínea levando ao aumento da viremia e a um processo inflamatório exacerbado, conhecido como “tempestade de citocinas”, com a liberação explosiva dessas moléculas pelas células imunes. Progressivamente, pela ação viral direta somada ao excesso de citocinas pró-inflamatórias, estabelece-se uma hipotensão arterial com disfunção orgânica múltipla que não melhora com reposição de volume – o choque séptico grave. As citocinas afetam a cascata de coagulação intravascular, favorecendo eventos isquêmicos vasculares como infartos e derrames, explicando os principais mecanismos de morte da COVID-19 (KRISHNAN *et al.*, 2021).

É interessante notar que apesar de o mecanismo molecular para entrada viral ser igual para todos os indivíduos se contaminarem, as apresentações clínicas da COVID-19 variam de quadros gripais leves, ou mesmo assintomáticos até a SRAG, uma doença grave potencialmente fatal, mesmo com as melhores infraestruturas e decisões médicas.

2.4 FATORES ASSOCIADOS À LETALIDADE

De acordo com a OMS, cerca de 80% dos pacientes infectados desenvolvem o curso benigno autolimitado, 15% apresentam desconforto respiratório e potencial necessidade de suporte ventilatório em um quadro moderado e 5% desenvolvem a forma grave, com instabilidade hemodinâmica e suporte intensivo. Mesmo sendo a forma menos frequente, a gravidade da SRAG, com sua explosiva taxa de incidência, foi o que levou à superlotação de hospitais e emergências e à situação pandêmica.

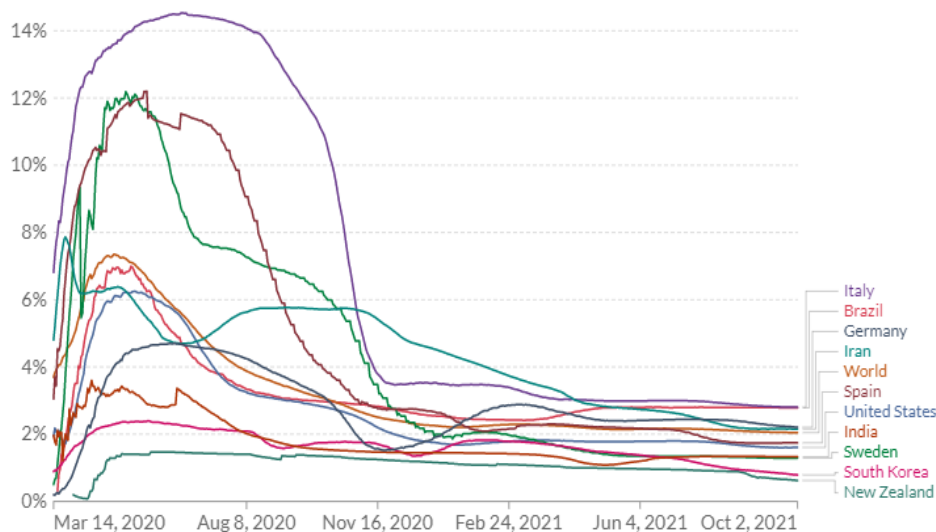
Ao avaliar a letalidade por faixa etária com dados dos primeiros meses da pandemia, foi observada 0.2% de letalidade nos menores de 60 anos e de 9.3% nos acima dos 80 anos,

estabelecendo a idade como o mais importante fator de risco para evolução grave (JORDAN; ADAB; CHENG, 2020).

Também foi possível identificar como fatores de risco para evolução grave o sexo masculino, doenças crônicas não transmissíveis como hipertensão arterial sistêmica e diabetes *mellitus* (LI *et al.*, 2021; WOLFF *et al.*, 2021). Tais condições estão altamente correlacionadas com idade > 60 anos e são fatores que aumentam a vulnerabilidade a eventos isquêmicos vasculares.

A letalidade da doença, definida como o número de óbitos dividido pelo número de casos confirmados, teve uma grande flutuação em alguns países, muito por conta da baixa disponibilidade de testes inicialmente. Além de subestimar o total de casos confirmados, reduzindo o denominador, ao priorizar a testagem de casos hospitalizados, com maiores chances de evoluírem a óbito, contribuiu-se para uma superestimação da letalidade.

Figura 4 – Evolução da letalidade (mortes / casos confirmados) da COVID-19 por país



Fonte: gráfico de Our World in Data (disponível em: <https://ourworldindata.org/mortality-risk-covid>) a partir do JHU CSSE COVID-19 Data <<https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>>

Podemos observar isso pelos dados da plataforma aberta Our World in Data (RITCHIE *et al.*, 2020) na Figura 4, com a alta letalidade nos primeiros meses chegando a superar os 14% na Itália. O município do Rio de Janeiro também manteve uma letalidade superior a 10% ao longo de 2020, devido ao baixo índice de testes.

Com o tempo as diferenças entre as letalidades foram suavizadas, em outubro de 2021 estimava-se uma letalidade média mundial de cerca de 2%, variando de 0.65% em países com pouquíssimos casos como a Nova Zelândia até 2.9% em epicentros da doença como a Itália, que apesar da redução expressiva da letalidade com aumento de testagem, manteve-se com uma das maiores letalidades, com o Brasil logo atrás com 2.8%.

O motivo da variação encontrada nesse período parece estar mais ligado a mudanças no numerador da letalidade (o total de mortes). Uma estrutura etária da pirâmide populacional com uma maior proporção de idosos pode levar a maior letalidade – como na Itália. A diferença na aplicação de medidas de contenção e rastreamento – contrapondo a alta letalidade do Brasil com a baixa da Coreia do Sul – são condições que afetam a vulnerabilidade e o nível de exposição populacional.

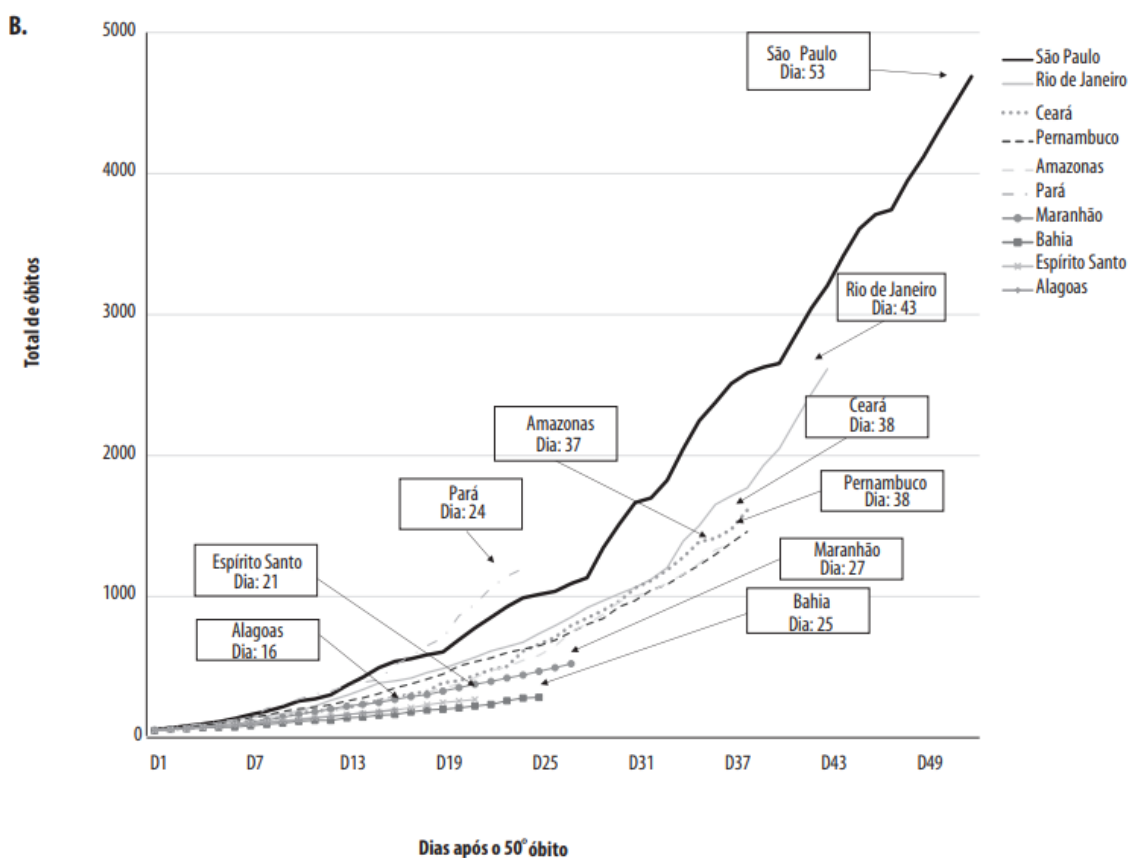
2.5 A COVID-19 NO BRASIL

O primeiro caso de COVID-19 confirmado no Brasil ocorreu no dia 26 de fevereiro de 2020 no estado mais populoso do país, São Paulo, em um homem de 61 anos vindo da Itália. A primeira morte se deu também em São Paulo no dia 17 de março, mais uma vez um homem idoso, porém, dessa vez não havia histórico de viagem internacional. Três dias depois, o país decretou transmissão comunitária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

No dia 22 de março, todas as Unidades Federativas já haviam confirmado casos da doença. Em 56 dias do milésimo caso, o número de casos aumentou mais de 230 vezes. Após o pico de óbitos em São Paulo, seguiram Rio de Janeiro, Ceará, Pernambuco e Amazonas, conforme demonstra a Figura 5.

Até a Semana Epidemiológica (SE) 20 de 2020, em números absolutos, a quantidade de casos e mortes foi maior nas capitais do Sudeste. Proporcionalmente, no entanto, as regiões Norte e Nordeste viriam a apresentar maior taxa de incidência e mortalidade por habitante (CAVALCANTE *et al.*, 2020).

Figura 5 – Evolução das mortes por COVID-19 pelos Estados brasileiros até a SE 20 de 2020



Fonte: CAVALCANTE *et al* (2020)

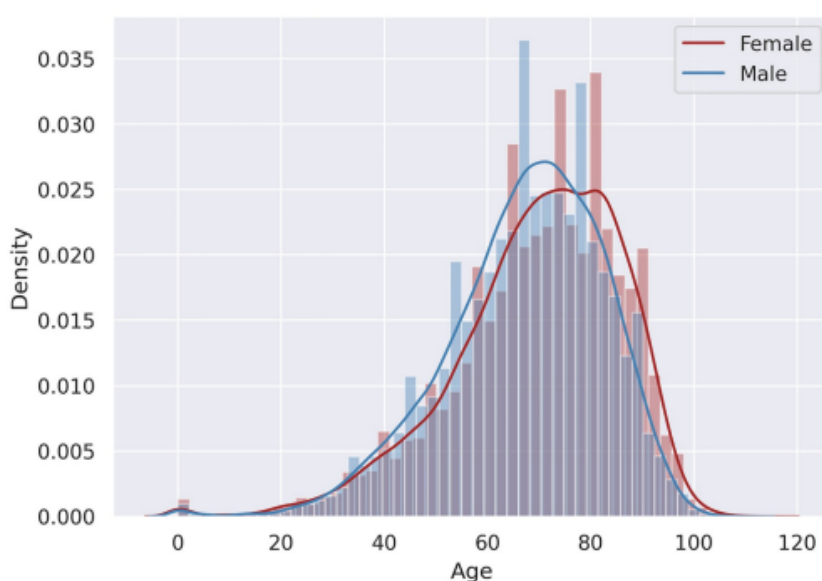
Em relação às formas graves da doença, um estudo a partir do banco de dados do SIVEP em todo o Brasil de fevereiro a agosto de 2020 (DE SOUZA *et al.*, 2021) analisou 162 mil pacientes hospitalizados com SRAG confirmado por PCR. A análise dos hospitalizados identificou uma maior prevalência de idosos (53.2%) e do sexo masculino (56.56%).

A proporção de óbitos abaixo dos 20 anos foi extremamente baixa, com mais de 70% dos óbitos ocorrendo após os 60 anos. Também se observou que a taxa de letalidade aumenta gradativamente com as faixas etárias, chegando a mais de 70% nos maiores de 90 anos.

A mortalidade aumentou conforme a idade em ambos os sexos, porém com características um pouco diferentes, conforme observamos na figura abaixo. Os homens

tiveram apresentaram um pico de mortalidade um pouco mais jovem em relação às mulheres, o que pode ser explicado pelo fato de mulheres viverem em média mais tempo.

Figura 6 – Histograma da probabilidade de morte estratificada por sexo



Fonte: (DE SOUZA *et al.*, 2021)

Além disso, na análise por regiões do Brasil, as regiões com maiores índices de pobreza, Norte e Nordeste, tiveram uma letalidade acima de 55%, indicando um potencial de maior vulnerabilidade nessas regiões, ou a influência da baixa disponibilidade de testes inicial.

2.6 A COVID-19 NO RIO DE JANEIRO

O primeiro caso registrado no estado do Rio de Janeiro ocorreu pouco antes do decreto global, no dia 05/03/2020 (SES-RJ, 2020), tratando-se de um turista que voltara da Europa na semana anterior.

Cavalcante e Abreu (2020a) realizaram uma análise espacial de 1808 casos e 92 óbitos confirmados por COVID-19 na cidade do Rio de Janeiro entre 6 de março e 10 de abril de 2020. Conforme observamos abaixo na tabela |A, apesar de ser minoria na população (47.7%)

no total de casos, os homens correspondem à maioria dos óbitos (56.5%) e a letalidade cresce conforme a idade de forma semelhante ao resto do Brasil.

Tabela A – Primeiros casos e óbitos por COVID-19 por sexo e idade na cidade do Rio de Janeiro

Variáveis		Casos (n)	Casos (%)	Óbitos (n)	Óbitos (%)
Sexo	Feminino	929	51,4	35	38,0
	Masculino	862	47,7	52	56,5
	Sem informação	17	0,9	5	5,5
Idade (em anos)	0 a 9	15	0,8	-	-
	10 a 19	12	0,7	-	-
	20 a 29	141	7,8	2	2,2
	30 a 39	404	22,3	1	1,1
	40 a 49	400	22,1	7	7,6
	50 a 59	294	16,3	10	10,9
	60 a 69	231	12,8	24	26,1
	70 a 79	141	7,8	23	25,0
	80 a 89	88	4,9	20	21,7
	90 a 100	6	0,3	1	1,1
	Sem informação	76	4,2	4	4,3

Fonte: (CAVALCANTE e ABREU, 2020).

Além disso, o estudo também avaliou a presença de autocorrelação espacial, usando os bairros como unidade de análise e calculando os índices de Moran global e local para investigar a presença de regiões sob maior risco.

Figura 7 – Autocorrelação espacial nos primeiros 3 meses



Fonte: (CAVALCANTE e ABREU, 2020)

As regiões classificadas como alto/alto para aglomeração de casos foram Alto da Boa Vista, Barra da Tijuca, Joá, Botafogo, Copacabana, Gávea, Humaitá, Ipanema, Jardim Botânico, Lagoa, Leblon, Rocinha e São Conrado, a maioria sendo na região da Zona Sul.

Passado um mês, a doença evoluiu para transmissão autóctone e se espalhou para regiões da cidade com mais vulnerabilidade socioeconômica, onde foi apontada uma aparente maior letalidade (MIRANDA *et al.*, 2020).

Durante o ano de 2020, a transmissão da doença manteve-se alta, alcançando a média móvel de mais de 200 mortos por dia entre maio e junho. No mês de agosto, a média se estabilizou em um platô elevado de um pouco menos de 100 óbitos por dia.

No final de 2020 foi observado uma rápida aceleração nas taxas de incidência e mortalidade, mas a expectativa era de que o uso das vacinas, com eficácia comprovada por ensaios clínicos e finalmente autorizadas por agências regulatórias internacionais, levariam a uma redução gradual e contínua do número de casos, o que não se observou.

2.7 ASPECTOS HISTÓRICOS DA REGIONALIZAÇÃO DO RIO

O Rio de Janeiro é uma cidade caracterizada por contrastes. Apesar de ser conhecida como uma referência mundial para turismo por sua paisagem, um aspecto marcante da cidade é a evidente desigualdade social e o grande número de pessoas que vivem em condições de pobreza aglomeradas e marginalizadas, ainda que por vezes próximas a bairros de elite.

Com o curto intervalo de tempo entre a abolição e o final do império imposto pelo regime republicano militar e um processo abolicionista, sem participação direta dos escravizados, e resultado de pressões internacionais externas maiores do que internas, o Rio de Janeiro se viu no centro de um processo intenso de migração de ex-escravos das lavouras de café do Vale do Paraíba, sem nenhum plano de reinserção do Estado (SILVA, 2018).

A visão aristocrática do final do século XIX, sustentada em pseudociências como a eugenia e o darwinismo social, defendidas por estatísticos renomados como Galton e Pearson (GILLHAM, 2001), tentou racionalizar matematicamente a exploração e exclusão social dos não-europeus durante séculos de colonialismo e imperialismo.

Tais pensamentos eram profundamente influentes na ciência europeia na primeira metade do século XX, chegando também ao Rio de Janeiro. Mesmo após o fim da escravidão, houve um importante processo de segregação espacial racial além de social, exemplificado na tentativa de uma política de embranquecimento da população (MAIA; ZAMORA, 2018).

Ainda como capital do Brasil, a cidade foi o centro de um projeto de urbanização baseado na metrópole europeia de referência: Paris. A reforma do prefeito Pereira Passos em si também tinha objetivos sanitários, uma preocupação com a contenção de epidemias, ainda que influenciada pela teoria miasmática das doenças

Dessa forma, ao analisar a segregação histórica racial e social do Rio de Janeiro é justo concluir que a existência de um grande número de favelas, comunidades pobres com grande densidade populacional e falta de infraestrutura adequada, empurradas para periferias e para os morros da cidade não foi consequência de eventos aleatórios. O que se vê hoje em dia é um resultado de políticas públicas e interesses privados implementados ao longo de diferentes gerações (ALVARO FERREIRA, 2009).

2.8 EPIDEMIOLOGIA ESPACIAL

2.8.1 Origens

Um dos estudos considerados inaugurais da epidemiologia moderna (FINE *et al.*, 2013) trata-se de um exemplo de estatística espacial para uma doença infecciosa. John Snow (1857) analisou o surto de cólera de 1854 nos distritos de Londres, e associou mortes pela doença a uma fonte específica de água, supondo que micro-organismos invisíveis na água e não o miasma do ar seriam responsáveis pela transmissão da doença.

Sua conclusão veio de uma análise espacial detalhada da proximidade entre o local de moradia e de trabalho de cada uma das vítimas com diferentes fontes de água, observando que o número de casos em torno da bomba de água da rua Broad estava muito acima da média calculada por ele para todo o distrito.

Apesar de seu trabalho minucioso, a teoria microbiana somente substituiria a teoria miasmática no consenso científico para transmissão da cólera 30 anos após sua morte, com a identificação do *Vibrio cholerae* por Robert Koch na Alemanha (SHEPHARD, 1995).

2.8.2 Estatística espacial na contemporaneidade

Com a padronização da coleta de dados demográficos e censitários pelos Estados e o avanço da computação científica, métodos estatísticos cada vez mais robustos foram surgindo para analisar processos estocásticos com estruturas de correlação espacial, seguindo um princípio ficaria conhecido como 1ª Lei da Geografia: “todas as coisas têm relação com todas

as outras, mas coisas próximas estão mais relacionadas do que coisas distantes” (TOBLER, 1970, p. 4)

Dentre eles, destacaram-se os métodos de análise da heterogeneidade e *clusters* espaciais com indicadores de associação espacial como o índice global de Moran (1950) e sua versão localizada (ANSELIN, 1995). No entanto, tais métodos se limitam a analisar a distribuição espacial de um desfecho, sem discutir a relação causal com outras variáveis explicativas.

Para esse objetivo existem diferentes modelos espaciais, em que se destacam os trabalhos de Whittle (1954) e Besag (1974) para áreas (ou “treliças” do inglês *lattices*) que incorporam grafos representativos das estruturas de vizinhança para inferir sobre a causalidade da distribuição espacial com outras covariáveis.

Tais modelos ficaram conhecidos como regressão de autocorrelação condicional (CAR) e regressão de autocorrelação espacial (SAR), conforme formalizado por Cressie (1991). Essas metodologias foram compatíveis com a expansão do uso da abordagem Bayesiana no final da década de 90, pela generalização dos Modelos Gaussianos Latentes.

2.9 DETERMINANTES SOCIAIS DE SAÚDE E MODELOS MULTICAUSAIS

O processo histórico moderno da causa de doenças infecciosas na saúde pública foi marcado pela contraposição entre a teoria miasmática e a teoria microbiana biomédica, que dominou a ciência da primeira metade do século XX, conforme descrito no caso da cólera.

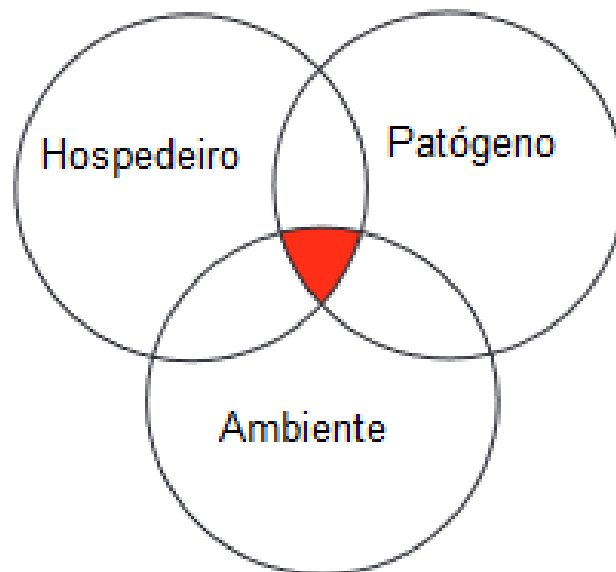
Mais contemporaneamente, o conceito de determinantes sociais de saúde (DSS) se consolidou a partir dos anos 60, com a OMS passando a valorizar a ideia de equidade social para melhorar a saúde pública (BUSS; PELLEGRINI FILHO, 2007). Tal conceito foi fortalecido pelas ideias de Leavell e Clark (1953), que defendiam um modelo explicativo multicausal até mesmo para doenças infecciosas, chamado de tríade ecológica, esquematizado na Figura 8.

Os três componentes que se associam para que um indivíduo desenvolva uma doença são o patógeno em si – quão virulento ele é – a vulnerabilidade individual do hospedeiro – seja genética ou a presença de comorbidades – e o ambiente onde ocorre a exposição, às condições de vida em torno daquele indivíduo.

Existe um equilíbrio dinâmico entre esses 3 fatores que determina se uma pessoa desenvolverá uma doença, se o patógeno coexistirá de forma quiescente no indivíduo, podendo ou não se reativar, ou se ele irá se recuperar espontaneamente e eliminar a doença.

É interessante observar que apenas a presença de um patógeno no hospedeiro não é suficiente para causar doença, sendo isso uma explicação para as formas assintomáticas, que não são de fato doenças, e para as formas leves. Isso torna mais complexo o entendimento de todo o processo de adoecimento, mas ajuda a entender a heterogeneidade de apresentações da COVID-19.

Figura 8 – Esquema da tríade ecológica



Apenas quando condições ligadas ao hospedeiro, patógeno e o ambiente se alinham que observamos o desenvolvimento de uma doença (região avermelhada. Patógeno e hospedeiro podem coexistir sem gerar repercussão clínica. Fonte: imagem original em HUEFFER; O'HARA; FOLLMANN (2011), disponível pela CC BY 2.0 em: <https://www.researchgate.net/figure/The-epidemiological-triad-Interaction-of-host-environment-and-pathogen-determine_fig1_50362777>. Traduzido pelo autor.

Uma forma de entender os DSS é através do modelo de Dahlgren e Whitehead (1992), demonstrado na Figura 9. Ao estratificar os determinantes em níveis de influência proximais e progressivamente distais, o modelo demonstra a influência que variáveis de um nível macro,

fora do controle individual, exercem sobre os desfechos em saúde, sem ignorar a existência dos níveis menores. Este modelo, no entanto, não se propõe a discutir a mediação e a relação entre os níveis, mas deixa clara a importância de se discutir o contexto macro que gera a saúde.

Figura 9 – Modelo de DSS de Dahlgren e Whitehead



A escolha da principal variável de exposição deste estudo representa as camadas mais distais, ligadas a condições de vida e trabalho e condições socioeconômicas gerais.

Fonte: Buss e Pellegrini Filho (2007), adaptado e traduzido de Dahlgren e Whitehead (1992)

A OMS, reconhecendo a importância de se entender os DSS, enfatiza que agir sobre eles é um dever dos Estados. Em especial, destaca o conceito de “gradiente social”, o fato de que, dentro de uma mesma sociedade, a expectativa de vida é menor e a maioria das doenças são mais comuns quanto mais descemos a escada social (WILKINSON; MARMOT, 2003).

2.10 A ABORDAGEM ECOLÓGICA E SUA IMPORTÂNCIA NA SAÚDE PÚBLICA

A principal justificativa da abordagem ecológica é estudar a saúde em um contexto ambiental e entender como ele afeta a saúde de um coletivo de indivíduos, agrupado no espaço, no tempo ou em ambos. Tal efeito não é captado nas medidas de características

individuais (SUSSER, 1994). Dessa forma, para o contexto de políticas de intervenção na saúde pública, o uso da abordagem de prevenção “populacional” é preferível.

Rose (2001) aponta que a estratégia tradicional de prevenção individual de “alto risco”, que procura identificar as características individuais de vulnerabilidade, é incapaz de perceber um risco que é distribuído homoganeamente na população. Ressalta-se que “um grande número de pessoas sob um pequeno risco pode levar a mais casos de uma doença do que um pequeno número de pessoas que estão sob um alto risco” (ROSE, 2001, p. 5).

Essa percepção remete à situação vivida na pandemia, ainda mais quando se entende que a COVID-19 é uma doença altamente contagiosa, onde toda a população era inicialmente vulnerável e estava sob risco de contrair e transmitir a doença.

Por fim, um estudo ecológico traz como vantagem a capacidade de levantar hipóteses para se chegar à raiz do problema. A investigação de um estudo ecológico não se encerra com as medidas de associação, já que é necessário refletir o motivo daqueles resultados no contexto da sociedade, no intuito de evitar o viés ecológico.

3. PERGUNTA DE PESQUISA

Considerando dois recortes temporais e uma estrutura de vizinhança, como se deu a evolução espacial dos casos de SRAG por COVID-19 por RA entre 2020 e 2021 no Rio de Janeiro e qual o risco relativo associado a variáveis socioeconômicas agregadas por RA?

4. JUSTIFICATIVA

Muitos estudos buscaram entender a gravidade da COVID-19 por meio de aspectos individuais como alterações laboratoriais, sintomas e a presença de comorbidades dos casos, além identificar o caminho molecular de sua fisiopatologia.

A produção de *guidelines* para orientar profissionais de saúde na linha de frente e o desenvolvimento de testes diagnósticos, fármacos e vacinas estão diretamente ligados à identificação desses fatores, demonstrando a importância vital desse tipo de abordagem para o conhecimento científico.

No entanto, além da aplicação desses conhecimentos contra uma doença infecciosa e de transmissão aérea, deve-se considerar uma abordagem ecológica, coletiva, do risco de desenvolver a doença, podendo levar a novas perspectivas à saúde pública.

Ao avaliar exposições socioeconômicas, busca-se encontrar as regiões de maior risco para casos de SRAG, supondo que regiões com maior proporção de idosos tendem a ter maior mortalidade. E que regiões de maior vulnerabilidade socioeconômica têm maior probabilidade de exposição à doença devido à maior dificuldade em realizar isolamento social e à alta densidade habitacional.

O intuito nesse tipo de estudo é mensurar o fardo da doença em cada área, identificar zonas de risco, orientar e avaliar o impacto intervenções de saúde no nível coletivo. No contexto do SUS, isso deve ser feito respeitando seu princípio doutrinário de equidade e seus princípios operacionais de regionalização e descentralização.

5. OBJETIVOS

5.1 GERAL

Analisar a relação entre a incidência de SRAG por COVID-19 e o efeito de variáveis sociodemográficas de nível ecológico no risco relativo de desenvolver SRAG por RA, considerando a estrutura de autocorrelação espacial em 2 recortes temporais.

5.2 ESPECÍFICOS

- 1 – Efetuar uma análise espacial exploratória das incidências bruta e padronizada de SRAG, das variáveis de exposição e suas correlações;
- 2 – Comparar efeitos fixos das covariáveis e efeitos espaciais dos diferentes modelos nos dois períodos.
- 3 – Avaliar a distribuição espacial da SRAG por COVID 19 nos dois períodos;

6. METODOLOGIA

6.1 DESENHO DO ESTUDO

Este trabalho trata-se de um estudo retrospectivo ecológico realizado com dados secundários e anonimizados, com desfecho e covariáveis agregados por área. Além de trabalhar com diferentes variáveis explicativas, o modelo misto utilizado permite a análise de um efeito espacial de vizinhança e um efeito aleatório com distribuição independente e idêntica(i.i.d).

Para avaliar potenciais mudanças no perfil das regiões de maior e menor risco durante o ano, o banco de dados foi dividido em dois períodos após a análise exploratória, sendo sempre analisados duas versões dos modelos. Tratando-se de um desenho ecológico, a inferência se manterá para o grupo residente das regiões e não para os indivíduos.

6.2 RECORTES GEOGRÁFICOS DO RIO DE JANEIRO

Devido à presença de maciços geográficos, existe uma marcante influência do relevo na divisão do Rio de Janeiro. Colados ao leste do Parque do Maciço da Tijuca temos o antigo Centro – local de fundação original da cidade – e a Zona Sul – a atual elite socioeconômica da cidade – regiões consolidadas na reforma Pereira Passos, próximas do porto e da Baía de Guanabara.

Ao norte do mesmo Maciço, temos a região Norte, caracterizada pela ocupação de trabalhadores e imigrantes mais pobres, formando comunidades como Bonsucesso e a Maré, em contraste com a Zona Sul. A oeste do Maciço da Tijuca, estendendo-se até depois do Maciço da Pedra Branca, temos os bairros da Zona Oeste, a mais extensa e heterogênea região da cidade, conectada a Zona Sul pela Barra da Tijuca/Recreio e à Norte pela Avenida Brasil/Linha Amarela, definindo o limite Noroeste Campo Grande e Santa Cruz.

Figura 10 – Limites do município do Rio de Janeiro



Fonte: Google Maps

Para fins de planejamento de saúde, a Secretaria Municipal de Saúde trabalha com a subdivisão de Áreas de Planejamento (AP) desde 1993. As APs foram divididas de acordo com atividades econômicas, circulação, mobilidade e a distribuição dos equipamentos públicos e privados de saúde, educação e lazer que determinam as características e as formas de adoecimento dentro de cada região (SMS-RJ, 2013).

Figura 11 – Áreas de Planejamento em Saúde do Rio de Janeiro



Fonte: Plano Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (2013)

Dentro das APs temos a subdivisão de Regiões Administrativas (RA), unidades geopolíticas menores e com maior homogeneidade socioeconômica, para as quais temos disponíveis as variáveis socioeconômicas. As RAs são codificadas por algarismos romanos na classificação da prefeitura.

A AP 1.0 não possui subdivisões e contempla as RAs I, II, III, VII, XXI e XXIII, respectivamente as regiões Portuária, Centro, Rio Comprido, São Cristóvão, Paquetá e Santa Teresa, correspondendo a zona central e de fundação original da cidade.

A AP 2 é subdividida em 2.1 e 2.2, sendo as áreas que correspondem a uma elite econômica tradicional da cidade, em especial a AP 2.1.:

-A AP 2.1 Zona Sul é composta pelas RAs IV, V, VI e XXVII, Botafogo, Copacabana, Lagoa e Rocinha respectivamente.

1 -A AP 2.2 Tijuca é composta pelas RAs VIII e XIX, Tijuca e Vila Isabel.

A AP 3 é subdividida em 7 subáreas e abriga bairros tradicionalmente mais marginalizados na Zona Norte do Rio de Janeiro, definindo os limites Norte do município, com alguns bairros já em processo de conurbação com outras cidades da região metropolitana como Duque de Caxias e São João de Meriti:

-A AP 3.1 Ramos é formada pelas regiões X Ramos e XXX Complexo da Maré.

-A AP 3.2 Méier é composta pelas RAs XIII Méier e XXVIII Jacarezinho, a AP 3.3 Madureira composta por XIV Irajá e XV Madureira.

-A AP 3.4 Inhaúma é composto por XII Inhaúma e XXIX Complexo do Alemão

-A AP 3.5 Penha é composta pelas RAs XI Penha e XXXI Vigário Geral

-A AP 3.6 Pavuna é composta por XXII Anchieta e XXV Pavuna.

-A AP 3.7 Ilha do Governador é composta pela RA XX Ilha do Governador

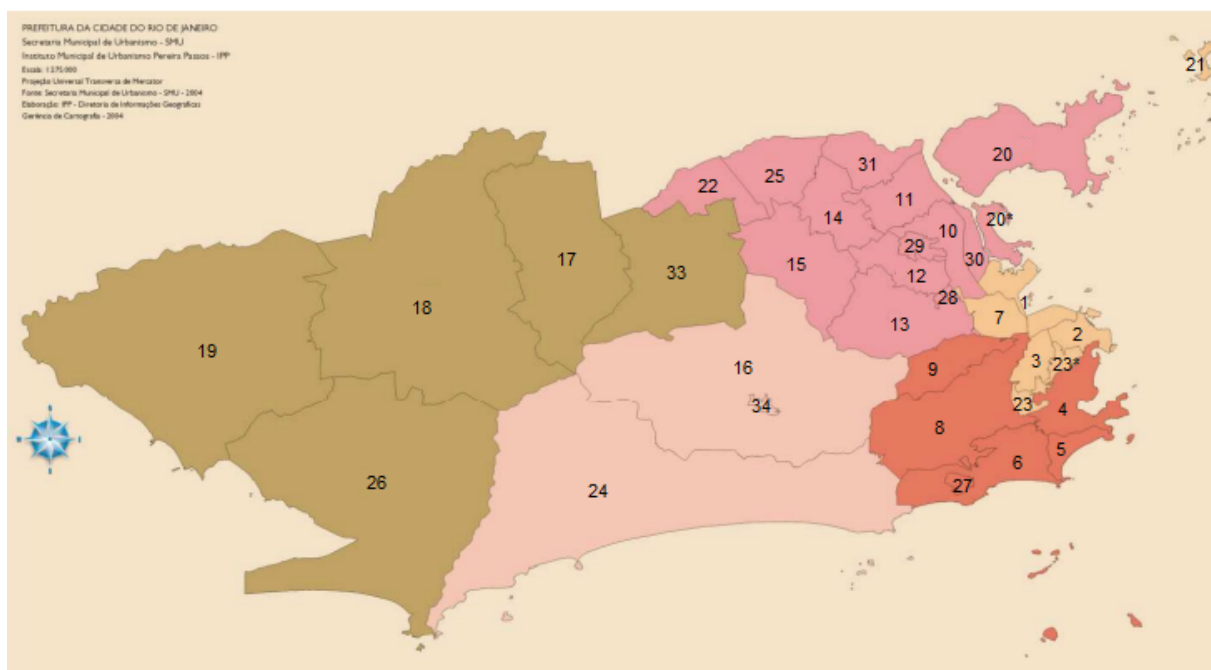
A AP 4.0 corresponde ao trecho da Zona Oeste mais próxima da região central, tendo as RAs XVI Jacarepaguá, a de maior população, XXIV Barra da Tijuca, a mais rica e de maior extensão em área e XXXIV Cidade de Deus, a mais marginalizada e última a ser definida pela prefeitura, totalmente circundada por Jacarepaguá. Destacaram-se processos de gentrificação na última década nesta região.

A AP 5 é dividida em 4 e contém as regiões que definem o extremo Oeste da capital, com regiões marginalizadas e isoladas.

-A AP 5.1 Bangu é composta pelas RAs XVII Bangu e XXXIII Realengo

-A APs 5.2, 5.3 e 5.4 chamadas Campo Grande, Santa Cruz e Guaratiba contemplam RAs com o mesmo nome e a respectiva numeração XVIII, XIX e XVI

Figura 12 – Regiões Administrativas do Rio de Janeiro – números decimais (SMS – RJ)



As regiões 20 e 23 se estendem por trechos que aparentam estar separados, por isso foram numeradas duas vezes com um asterisco para ajudar a delimitar suas fronteiras. Fonte: SMS-RJ(2013), modificado pelo autor.

Algo importante a se perceber na contagem e descrição das RAs é que existe uma discrepância entre o número total de regiões – 33 – e o código romano das RAs, que chega até o algarismo de 34 (XXXIV – Cidade de Deus, RA de criação mais recente). Do número 1 até o número 31 existe uma correspondência perfeita, no entanto, sem uma justificativa encontrada na literatura, não existe a RA de número 32, passando diretamente da RA 31 (XXXI) Vigário Geral para a RA 33 (XXXIII) Realengo.

Como a codificação em algarismos romanos dificulta a leitura e diferenciação de números, na apresentação e discussão dos resultados, as RAs serão referenciadas pelo sistema numérico decimal equivalente, mantendo-se a nomenclatura original até o número 34, excluindo o número 32, dado que essa RA não existe formalmente.

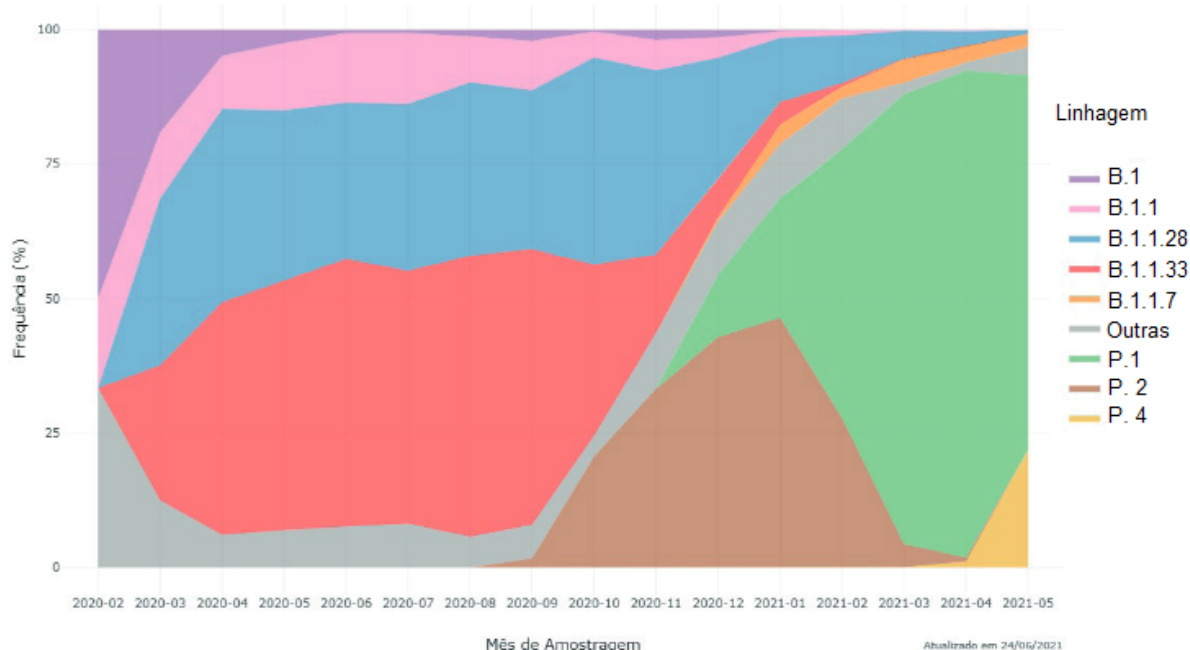
6.3 RECORTE TEMPORAL

Segundo dados da Rede Genômica Fiocruz, a epidemia foi inicialmente impulsionada principalmente pelas linhagens B.1.1.28 e B.1.1.33, subvariantes da linhagem B.1 responsável

pelo surto no início de 2020 do Norte da Itália, que foram as mais prevalentes até outubro de 2020 (CANDIDO *et al.*, 2020).

Após esse período, duas variantes originadas no Brasil passaram a predominar na cadeia de transmissão, a P.2, identificada no Rio de Janeiro em Abril de 2020 (VOLOCH *et al.*, 2021), que entraria na lista de variantes de interesse da ONU com o nome “Zeta” e a P.1, identificada no Japão em Dezembro de 2020, e viria a se tornar uma variante de preocupação mundial pela ONU com o nome “Gama” – sendo inclusive responsável pelo surto de Manaus. (MICHELON, 2021).

Figura 13 – Evolução das linhagens dominantes da SARS-COV2 no Brasil



Fonte: (MICHELON, 2021)

Usando a semana epidemiológica 40 de 2020 como ponto de corte (início de outubro), o banco de dados foi dividido em 2 e as análises subsequentes foram feitas nesses dois períodos separadamente. O primeiro banco ficou com 27449 casos, ao passo que o segundo ficou com os 21352 casos restantes.

O objetivo é avaliar se a doença teve um comportamento espacial diferente, se a estrutura de correlação de vizinhança foi importante e como é o efeito das covariáveis na incidência de SRAG por COVID-19 nos dois períodos referentes às duas ondas.

6.4 FONTES DE DADOS

6.4.1 Desfecho

O Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP – Gripe) surgiu no ano de 2000 para o monitoramento do vírus influenza no país, a partir de uma rede de vigilância sentinela da síndrome gripal. Em 2009, com a pandemia pelo H1N1, foi implantada a vigilância da SRAG.

Um caso de SRAG é definido na ficha de notificação pelo Ministério da Saúde como “Indivíduo com síndrome gripal(SG*) que apresente: dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada dos lábios ou rosto. (*SG: Indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por pelo menos dois (2) dos seguintes sinais e sintomas: febre (mesmo que referida), calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou gustativos). Para efeito de notificação no SIVEP-Gripe, devem ser considerados os casos de SRAG hospitalizados ou os óbitos por SRAG independente de hospitalização.”

A classificação final do caso como SRAG por COVID-19 se dá por critérios de encerramento “laboratoriais” (incluindo testes sorológicos, antigênicos ou moleculares), “clínico epidemiológico”, “clínico” ou “clínico-imagem”. No anexo A pode ser encontrado um exemplo da ficha de notificação completa.

Com a pandemia de COVID-19, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde reformulou o SIVEP, visando orientá-lo para a circulação do novo coronavírus (SES-BA, 2021).

O agrupamento por área dos casos de SRAG captados pelo SIVEP foram disponibilizados através de parceria com a Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, que processou e refinou o preenchimento da ficha. A análise será limitada até 02/2021 devido ao início das campanhas de vacinação para o público geral, no intuito de avaliar a exposição a uma população não imunizada e vulnerável.

6.4.2 Exposições

Os dados socioeconômicos do nível coletivo têm sua origem no banco público do Instituto Pereira Passos (IPP), um órgão que tem sua origem no desmembramento da Empresa Municipal de Informática e Planejamento em 1999.

Do IPP, foram selecionados os percentuais de idosos (definido como população maior de 65 anos), de homens e de indivíduos brancos como variáveis de exposição. Para essas 3 variáveis, a interpretação do coeficiente é que um aumento de 1% no percentual de uma região, leva à alterações no risco relativo conforme demonstrado pelos modelos.

Quadro 1 – Variáveis e Fontes de dados

	Variáveis	Fontes de dados
Desfecho principal	Incidência de SRAG por RA	SIVEP+ SMS/RJ
Exposições(por RA)	IDS * Proporção de brancos Proporção de homens Proporção de idosos Densidade Populacional *exposição principal	Instituto Pereira Passos

Além disso, foi calculada a densidade populacional, dividindo a população estimada em 2020 pela área em metros quadrados, chegando à unidade **habitantes por metro quadrado** (hab/m²). A interpretação do coeficiente indica que o aumento 01 hab/m² na RA representaria uma alteração no risco relativo de acordo com os modelos.

Além das medidas de proporções socioeconômicas por RA, o IPP desenvolveu o Índice de Desenvolvimento Social (IDS), inspirado no Índice de Desenvolvimento Humano da ONU(IDH).

O IDH busca a comparação entre países, ao passo que o IDS busca gerar um índice que permita uma comparação no nível intramunicipal, usando bairros, RA e favelas como divisões do territorial para construção do índice normalizado (CAVALLIERI; PERES LOPES, 2008).

Originalmente eram utilizados dez índices socioeconômicos disponíveis no IBGE 2000, no entanto, com a indisponibilidade de algumas variáveis no censo de 2010, precisou ser reduzido a oito indicadores. O índice final normalizado, no entanto, continua a ser calculado da mesma forma, conforme descrito:

“Para a elaboração do IDS, a exemplo do cálculo do IDH e de muitos outros índices sintéticos, procede-se, em primeiro lugar, à ‘normalização’ dos valores de cada um dos indicadores. Isso é feito para que todos sejam compatibilizados e tenham o mesmo intervalo de variação numa escala de 0 a 1 (0= menor valor; 1 = maior valor). Para tanto, aplica-se a fórmula abaixo para cada um dos indicadores.

$VN_{ij} = 1 - (MV_i - V_{ij}) / (MV_i - mV_i)$, onde:

VN_{ij} = valor normalizado na escala de 0 a 1 do indicador i no lugar j

MV_i = maior valor obtido pelo indicador i entre todos os recortes geográficos pesquisados;

mV_i = menor valor obtido pelo indicador i entre todos os recortes geográficos pesquisados;

V_{ij} = valor obtido pelo indicador i no lugar j

Em seguida, somamos os valores obtidos para cada lugar nos dez índices utilizados e calculamos sua média aritmética, dividindo a soma obtida por dez. Essa média corresponde ao valor do IDS.” (CAVALLIERI; PERES LOPES, 2008, p. 3 e 4);

O IDS é, portanto, um indicador composto pela média aritmética de múltiplos indicadores relacionados à educação, renda, saneamento e habitabilidade, cada qual passou por uma normalização usando dos valores máximos e mínimos para trazer os valores para uma escala entre 0 e 1.

Quando tratamos de variáveis normalizadas dessa forma, interpreta-se no coeficiente que para cada aumento unitário da dispersão (a subtração do valor máximo pelo valor mínimo do parâmetro encontrado em todas as regiões) observaríamos uma alteração na variável resposta correspondente, neste caso o risco relativo de SRAG por COVID-19 da seguinte forma:

A parte mais importante para a escolha desse índice está em normalizar entre **todos** os recortes geográficos do município do Rio de Janeiro, incluindo os setores censitários do IBGE pertinentes, as favelas, os bairros e as regiões administrativas. Com isso, chegam-se a aproximadamente 9000 unidades integrantes em um nível intramunicipal, garantindo maior comparabilidade entre elas e aplicabilidade do indicador nesse nível.

Sua versão mais atualizada foi feita com dados do IBGE de 2010 e para sua formulação, de acordo com o site do IPP (2021): Foram utilizados 8 indicadores, construídos a partir do Censo Demográfico de 2010 do IBGE, para a composição do Índice de Desenvolvimento Social. Buscou-se caracterizar situações relativas tanto ao domicílio quanto às pessoas que o habitam, disponíveis no questionário do universo, apresentados a seguir:

1. Percentagem de domicílios particulares permanentes com forma de abastecimento de água adequada;
2. Percentagem de domicílios particulares permanentes com esgoto adequado;
3. Percentagem de domicílios particulares permanentes com lixo coletado diretamente por serviço de limpeza ou colocado em caçamba de serviço de limpeza;
4. Número médio de banheiros por morador;
5. Percentagem de analfabetismo de moradores de 10 a 14 anos em relação a todos os moradores de 10 a 14 anos;
6. Rendimento médio do responsável pelo domicílio em salário-mínimo (SM de 2010);
7. Percentagem de domicílios particulares, com rendimento do responsável até 2 salários-mínimos;
8. Percentagem de domicílios particulares, com rendimento do responsável igual ou maior que 10 salários-mínimos;

6.5 ANÁLISE DE MULTICOLINEARIDADE

No intuito de entender a relação entre as variáveis socioeconômicas escolhidas e as variações regionais de incidência, procedeu-se a avaliação as diferentes variáveis de exposição de forma exploratória no espaço e a análise de correlação entre elas.

Antes de iniciar a modelagem Bayesiana propriamente dita, foi construído um modelo linear generalizado de desfecho Poisson, com as 5 covariáveis de interesse selecionadas pela relevância teórica e ajustado pelo método tradicional euclidiano de mínimos quadrados ordinários.

Com esse modelo, foi calculado o valor do fator de inflação da variância (VIF em inglês). Esse fator nada mais é que uma razão entre a variância de uma estimativa no modelo com todas as covariáveis presentes sobre a variância dessa estimativa em um modelo com apenas a própria covariável ao que o VIF está se referindo.

O índice quantifica a colinearidade entre as diversas variáveis, indicando se existe

influência muito grande de um parâmetro sobre a variância, e portanto sobre a precisão da estimativa. A raiz quadrada do valor encontrado de VIF representa quantas vezes o erro padrão é maior com a presença de todas as variáveis. Como exemplo: Um VIF de 9 indica que as estimativas têm um desvio padrão 3 vezes maior por conta da colinearidade.

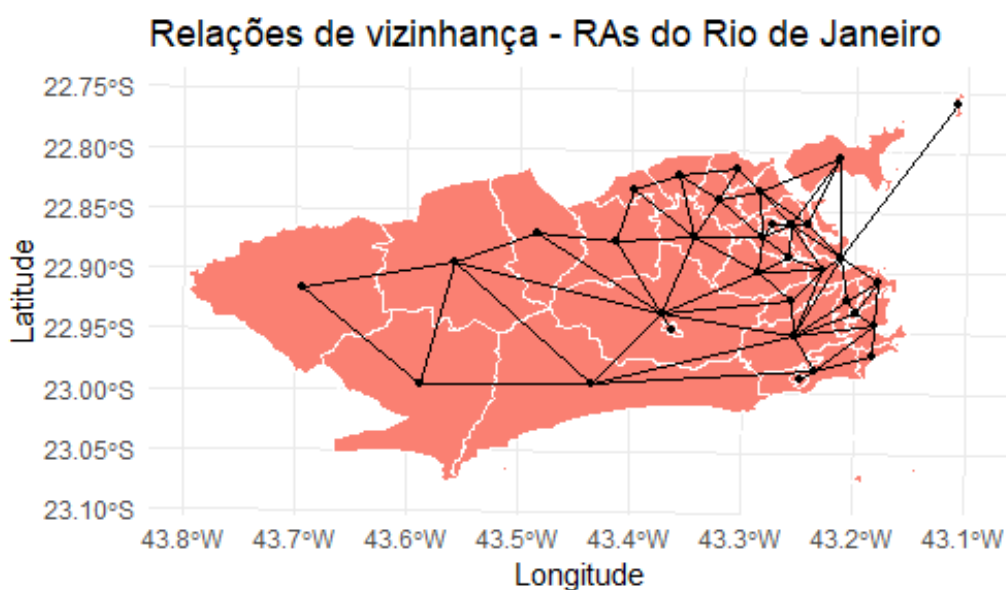
Um VIF é considerado de grande magnitude e portanto, uma influência grande na amplitude do intervalo de confiança, quando está acima de 10 (MONTGOMERY; PECK; VINING, 2020). Outro autor (SHEATHER, 2009) define $VIF > 5$ como o ponto de corte, sendo esse o limite escolhido neste trabalho.

6.6 MATRIZ DE VIZINHANÇA

A forma mais simples de se construir uma relação de vizinhança é utilizando apenas regiões diretamente contíguas como vizinhas, através da identificação dos pontos centrais, ou centroides, dos polígonos de cada RA. No entanto, a capital carioca possui dentro da sua divisão administrativa duas ilhas, não cercadas por nenhum vizinho.

A **Ilha de Paquetá** (RA 21) é a mais isolada e menos populosa do município, tendo acesso exclusivo através de transporte hidroviário, particular ou através do sistema de barcas do município, a partir do porto da Praça XV, na RA **1. Portuária**. Dessa forma, foi manualmente construída uma relação não contígua entre a RA **21** e a RA **1**

Figura 14 – Representação gráfica da matriz de vizinhança por conectividade



Elaborado pelo autor

O mesmo foi realizado para a RA **20. Ilha do Governador**, com população muitas vezes maior que Paquetá, e interligada a região central e a zona norte do Rio de Janeiro por vias expressas e pontes. De forma análoga a Paquetá, a Ilha do Governador foi ligada às regiões **1, 10, 11 e 30**, correspondentes a região do Centro, Ramos, Penha e Maré e assim chegamos a matriz de vizinhança representada abaixo.

6.7 REVISÃO DO MÉTODO: MODELAGEM BAYESIANA – INLA

A modelagem dos dados foi feita na linguagem estatística R (versão 4.0.3) pelo software editor de texto Rstudio (versão 1.4.1103), com auxílio de diversos pacotes, com destaque para R-INLA, ggplot2, tidyverse e SpatialEpi.

Quando consideramos a distribuição espacial de um agravo em saúde, imaginamos que locais próximos são semelhantes. Isso rompe o princípio de independência entre as observações, pré-requisito para metodologia frequentista tradicional.

Uma forma simples de mensurar o risco de forma ponderada é utilizando taxas de incidência padronizada (*standardized incidence ratios* – SIRs em inglês). Para cada área i , a SIR é definida como a razão entre o número de casos observados Y_i dividido pelo número de casos esperados E_i .

$$SIR_i = Y_i / E_i. \quad (1)$$

$$E_i = r^{(s)} n^{(i)}, \quad (2)$$

O número E_i é calculado por padronização indireta, onde $r^{(s)}$ representa o risco na população padronizada (total de casos / pela população total somada de todas as áreas) e $n^{(i)}$ é a população na área i . A SIR_i indica que se área i tem um risco maior ($SIR > 1$), menor ($SIR < 1$) ou igual ($SIR = 1$) que o esperado na população padronizada (MORAGA, 2019).

Apesar de útil em muitos cenários, a SIR encontra limitações quando existem regiões com populações muito pequenas ou com poucos casos da doença, levando a taxas deturpadas. Nesses casos é preferível estimar o risco utilizando modelos que utilizem informações da vizinhança, e permitem incorporar covariáveis que suavizam os valores extremos encontrados em pequenas amostras (LAWSON, 2009).

Para contornar essa limitação, foram utilizados modelos mistos Bayesianos, com efeitos fixos determinados por variáveis ecológicas e efeitos aleatórios. Os efeitos aleatórios são semelhantes em teoria aos resíduos dos modelos lineares generalizados, com a diferença de que podem possuir uma estrutura de dependência que afeta a inferência dos efeitos fixos

tradicionais.

A modelagem Bayesiana foi preferida a uma abordagem frequentista tradicional, devido a maior flexibilidade do método. A adequação desses modelos não é feita pelos métodos dos quadrados ordinários (OLS) dos modelos lineares simples nem pela função de máxima verossimilhança tradicional dos modelos lineares generalizados.

Em vez disso, uma *priori*, uma distribuição de probabilidade, para atualizar e ponderar as observações, utilizando o teorema de Bayes para chegar numa distribuição de verossimilhança *posteriori*, cuja interpretação dos parâmetros pode ser feita de forma mais intuitiva do que àquela feita a partir dos testes de hipóteses frequentistas, sem precisar avaliar um p-valor.

A escolha do formato e parâmetros da *priori* depende do conhecimento prévio a respeito da doença. Quando o conhecimento sobre uma doença é limitado, como é o caso da COVID-19, utilizam-se *prioris* pouco informativas, que permitem o uso da metodologia sem que haja influência na *posteriori*.

A modelagem proposta para este trabalho é uma abordagem Bayesiana espacial, utilizando a técnica Integrated Nested Laplace Approximations (INLA), desenvolvida para a linguagem R por Rue et al (2009). Em suma, esta técnica chega em uma aproximação das distribuições à *posteriori*, sem demandar tanto computacionalmente quanto o método tradicional de amostragem e simulações de Monte Carlo e Cadeias de Markov (MCMC).

Conforme brevemente mencionado, as técnicas Bayesianas são apropriadas para qualquer desfecho com distribuição de probabilidade da família exponencial, nos chamados Modelos Gaussianos Latentes. Na prática, a maioria dos modelos tradicionais frequentistas podem ser representados dessa forma. Todos os coeficientes e riscos locais estimados são também distribuições de probabilidade, com intervalo de credibilidade 95%(ICr 95%), calculadas pela aproximação das probabilidades marginais pelo método INLA.

Para desfecho (total de casos de SRAG) será considerado uma distribuição de Poisson com média (λ_i) definida pelo produto do valor esperado E_i – obtido por padronização indireta pela população estimada – multiplicado pelo risco em cada área (θ_i). A função de ligação usada para chegar no preditor linear (η_i) será $\log(\theta_i)$. Ao exponenciar η_i chegaremos ao risco relativo de cada área.

$$Y_i \sim Po(E_i \theta_i), \quad i = 1, \dots, 33, \quad (3)$$

$$\log(\theta_i) = \eta_i \quad (4)$$

O mapeamento de doenças e os estudos ecológicos espaciais por abordagem Bayesiana é popularmente feito usando a metodologia conhecida como modelo BYM (BESAG; YORK; MOLLIE, 1991), representado na equação 5 abaixo. O efeito espacial total é dividido entre um efeito espacial estruturado que incorpora uma distribuição condicional autoregressiva (CAR) espacial de vizinhança e um efeito aleatório não estruturado para captar o ruído residual.

$$\eta_i = \mathbf{d}_i\boldsymbol{\beta} + u_i + v_i, \quad (5)$$

onde, \mathbf{d}_i é representa um vetor do intercepto e das diferentes covariáveis para cada área i , e $\boldsymbol{\beta}$ é o vetor dos coeficientes das variáveis de exposição por área i , em que um aumento unitário em \mathbf{d}_x representa um aumento no risco relativo por um fator de $\exp(\boldsymbol{\beta}_x)$, quando fixadas todas as outras covariáveis exceto x (MORAGA, 2019). O efeito espacial u_i representa a variável com estrutura de correlação definida pela matriz de vizinhança, de forma semelhante ao modelo CAR, e v_i é o efeito aleatório não estruturado no espaço.

Entretanto, tais modelos apresentam um problema intrínseco de escala na precisão dos hiperparâmetros (FRENI-STERRANTINO; VENTRUCCI; RUE, 2018) e uma dificuldade na interpretação independente dos efeitos aleatórios. Como o intuito de resolver ambos os problemas, Simpson et al (2017) propuseram uma reparametrização do modelo BYM, introduzida no pacote R-INLA com o nome “*bym2*”, que garante que os componentes estruturados e não estruturados do efeito aleatório não se influenciem, e permite a interpretação intuitiva e independente do efeito espacial estruturado do efeito aleatório, sendo o modelo representado pela seguinte equação:

$$\eta_i = \mathbf{d}_i\boldsymbol{\beta} + \frac{1}{\sqrt{\tau_b}}(\sqrt{1-\phi}\mathbf{v}_* + \sqrt{\phi}\mathbf{u}_*). \quad (6)$$

Usando o método “*bym2*”, podemos avaliar a distribuição à posteriori dos dois hiperparâmetros: a precisão marginal reparametrizada τ que representa o efeito aleatório espacial ponderado total(estruturado + não estruturado) e o parâmetro de combinação ϕ ($\mathbf{\Phi}$) $0 \leq \phi \leq 1$, representando a proporção da variância explicada do efeito estruturado de vizinhança(\mathbf{v}_i) sobre o efeito aleatório total($\mathbf{v}_i + \mathbf{u}_i$) em um modelo sem covariáveis. Dessa forma, o modelo “*bym2*” ajusta-se de acordo com iguala a um modelo puramente espacial quando $\phi = 1$ e um apenas a ruídos não estruturados quando $\phi = 0$ (RIEBLER *et al.*, 2016).

O método também permite o uso de *priors* com complexidade penalizada (*PC priors*), redimensionados para cada matriz de vizinhança especificada e definidos por declarações de probabilidade para a precisão marginal τ e para o parâmetro Φ .

Para certificar que a *priori* não influenciou nas estimativas, foram testadas diferentes distribuições de probabilidade e a sensibilidade das estimativas e precisões a tais mudanças, como a prior *PC default*, a prior conservadora sugerida por Simpson et al (SIMPSON, Daniel *et al.*, 2017), a prior LogGamma sugerida no livro de Blangiardo e Cappelletti (BLANGIARDO; CAMELETTI, 2015)

Como os modelos demonstraram pouca ou nenhuma sensibilidade a escolha dos priors, optou-se pela *PC prior default* do modelo “bym2”, que assume de forma não informativa que ambos os componentes aleatórios compõem metade do efeito espacial total no modelo base, segundo a afirmação $P(\Phi = 0.5) < 0.5$, e o prior da precisão marginal é definida pela afirmação $P((1/\sqrt{\tau}) > 1) = 0.01$.

A modelagem de efeitos mistos com INLA já foi utilizada em análises semelhantes de determinantes sociais de doenças infecciosas no Brasil, como por exemplo, para dengue em Campinas (COSTA; DONALISIO; SILVEIRA, 2013), para tuberculose em todo o país (HARLING; CASTRO, 2014) e leptospirose em Salvador (HAGAN *et al.*, 2016).

6.8 ASPECTOS ÉTICOS

A classificação dos casos por RA foi feita em parceria com a SMS-RJ, instituição coparticipante. Como os dados não eram públicos de acesso irrestrito, foi necessária aprovação prévia à análise dos resultados nos comitês de ética e pesquisa da ENSP e da Prefeitura do Rio de Janeiro, ambos encontram-se nos anexos B e C.

7. RESULTADOS

7.1 ANÁLISE EXPLORATÓRIA

7.1.1 Desfecho

No total foram extraídos 49217 casos de SRAG notificados no SIVEP no período de 04 de março de 2020 até 28 de fevereiro de 2021. Destes, 416(0.85%) casos não possuíam registro de Região Administrativa, sendo excluídos da divisão temporal e do processo de modelagem

Tabela 1 – Distribuição absoluta da raça, sexo e AP de moradia do total de casos de SRAG com desfecho estratificado. Rio de Janeiro, 2020/2021

COD_AP_SMS	SRAG (% do total)	Cura(% da AP)	Óbitos (% da AP)	IGN(% da AP)
AP 1.0	2232 (4.5)	923 (41.3)	1017 (45.6)	292 (13.1)
AP 2.1	5648 (11.4)	1810 (38.1)	2288 (40.5)	1550 (27.4)
AP 2.2	3484 (7.1)	1665 (47.8)	1481 (42.5)	338 (9.7)
AP 3.1	5705 (11.5)	2132 (37.3)	2633 (46.2)	940 (16.5)
AP 3.2	4742 (9.6)	1910 (40.3)	2140 (45.1)	692 (14.6)
AP 3.3	7037 (14.2)	2895 (41.1)	3251 (46.2)	891 (12.7)
AP 4.0	7989 (16.2)	3111 (39)	3149 (39.4)	1729 (21.6)
AP 5.1	4842 (9.8)	2347 (48.5)	2268 (46.8)	227 (4.7)
AP 5.2	4778 (9.7)	2469 (51.7)	2136 (44.7)	173 (3.6)
AP 5.3	2344 (4.7)	1222 (52.1)	1057 (45.1)	65 (2.8)
NA	416 (0.8)	195 (46.9)	121 (29.0)	100 (24.1)

SEXO	SRAG (% do total)	Cura(% do sexo)	Óbitos(% do sexo)	IGN(% do sexo)
F	22619 (46)	9494 (41.9)	9904 (43.8)	3221 (14.3)
M	26598 (54)	11185 (42.1)	11637 (43.7)	3776 (14.2)

RACA	SRAG (% do total)	Cura (% da raça)	Óbitos (% da raça)	IGN(% da raça)
Branca	14873 (30.2)	4311 (29)	8923 (60)	1639 (11)
Preto/Pardo	17065 (34.7)	7176 (42)	8311 (48.7)	1578 (9.3)
Outras	239 (0.05)	119 (49.8)	72 (30.1)	48 (20.1)
IGN	17040 (34.6)	9073 (53.2)	4235 (24.8)	3732 (22)
Total (%)	49217 (100)	20679 (42.1)	21541 (43.7)	6997 (14.2)

Avaliando a estratificação do desfecho, percebe-se um número importante de casos com desfecho ignorado (IGN), cerca de 14% do total de casos. Além disso, percebe-se que as APs 2.1(27%) e 4.0(21.6%) apresentaram uma proporção de IGN muito acima da média(14.2%). Ao analisar as RAs dentro dessas regiões não se observou uma distribuição desproporcional desse desfecho para nenhuma região específica.

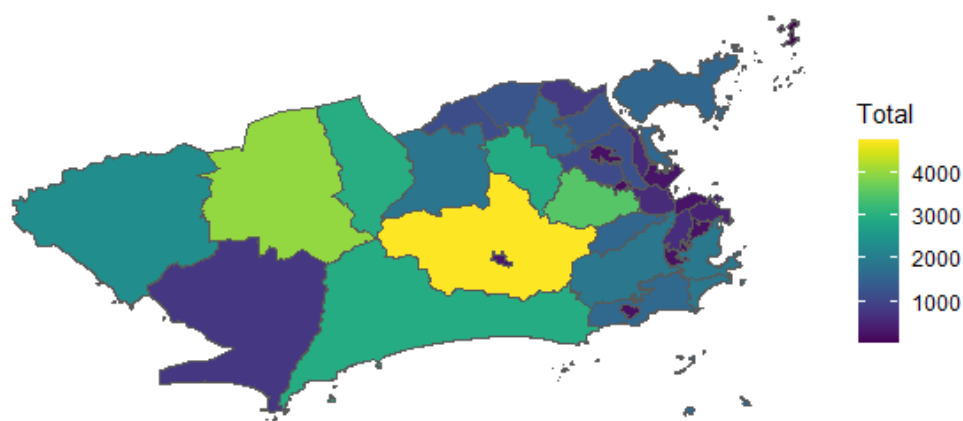
Aproximadamente 54% dos casos notificados eram de indivíduos do sexo masculino,

com a mesma proporção preservada para óbitos e cura, e conseqüentemente também nos desfechos ignorados, nos dois sexos. Isso indica que, apesar da maioria dos casos ser em indivíduos do sexo masculino, não parece que, quando já estabelecido um quadro de SRAG, o sexo determine o desfecho para morte ou cura.

Do total de casos, 34.6% dos indivíduos foram classificados pelo notificador como pretos ou pardos, 30.2% como brancos, apenas 0.6% como outros. Um percentual importante de 34.6% casos não teve a raça classificada. Na estratificação do desfecho, a raça branca apresentou uma proporção de óbitos de 60%, bem acima da média e de outras raças.

Figura R1 – Distribuição de frequência dos casos de SRAG por Região Administrativa. Rio de Janeiro, 2020/2021

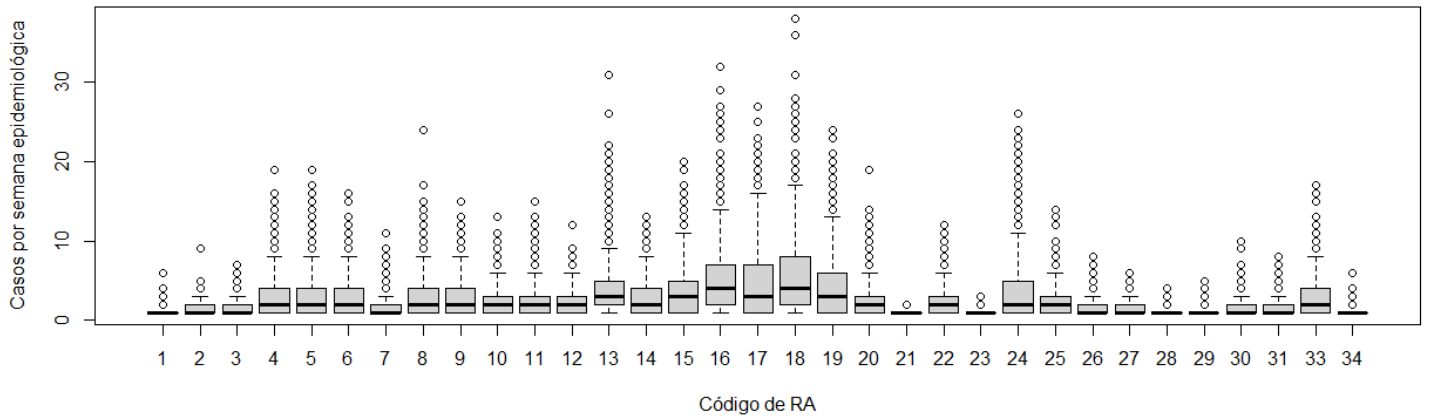
Frequencia absoluta de casos por RA



O maior número absoluto de casos e de óbitos se deu na RA **16. Jacarepaguá** com 4772 casos notificados, sendo 2025 óbitos, 1721 curados e 1026 sem o desfecho relatado. Ela é seguida de perto pela **RA 18. Campo Grande**, com 4011 casos, 1796 óbitos, 2085 curados e apenas 130 desfechos ignorados.

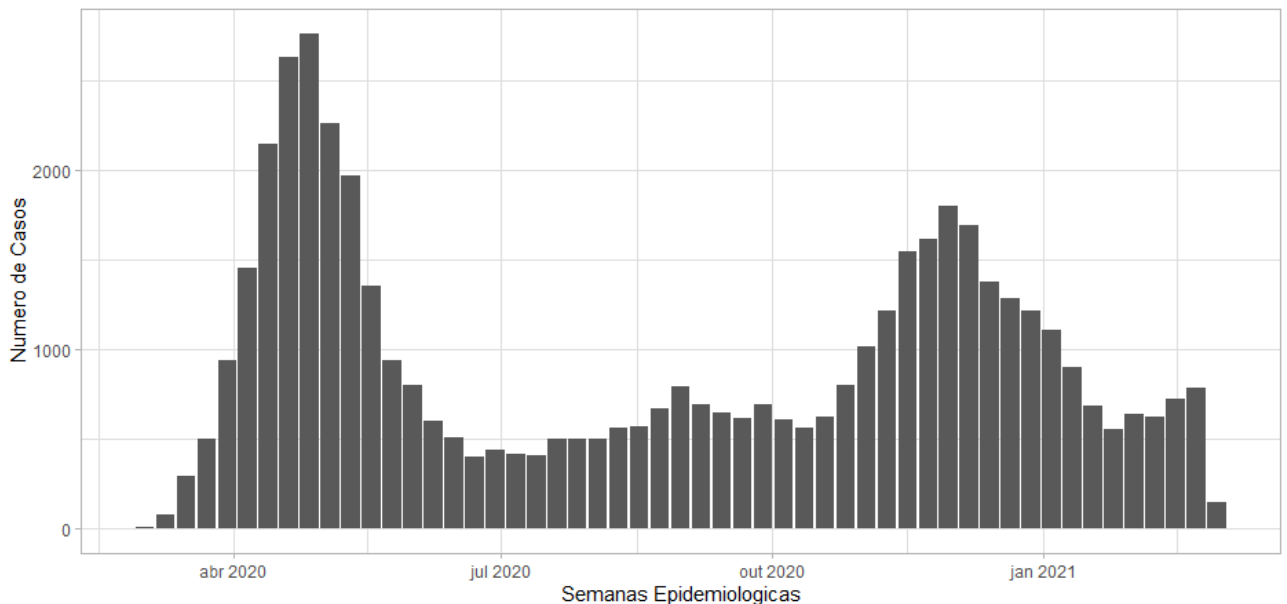
Ao avaliar a variação na frequência de casos semanais, observamos novamente destaque nas regiões 16 e 18, porém na figura R2 observamos que todas as RA's apresentaram grande variação na frequência semanal de casos ao longo de todo o período estudado, com muitos *outliers* superiores.

Figura R2 – Boxplot de casos semanais de SRAG por RA. Rio de Janeiro, 2020/2021



Avaliando a série temporal de casos de SRAG no período compreende-se que houve dois períodos de picos distintos. Os períodos de pico representam os *outliers* observados na figura anterior. Esses momentos coincidem com a mudança no perfil genético do SARS-COV 2 no Brasil descrito na metodologia.

Figura R3 – Distribuição dos casos de SRAG. Por semana epidemiológica. Rio de Janeiro, 2020/2021.

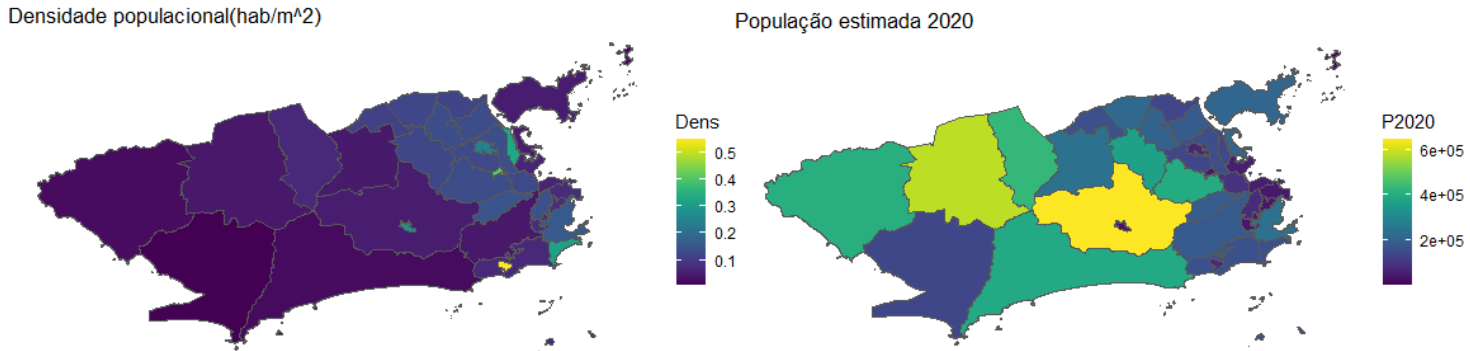


7.1.2 Exposições

Na figura 3, observamos lado a lado a diferença entre a densidade populacional, calculada pela população estimada dividida pela área da região em metros quadrados, e a

população estimada em si de cada região.

Figura R4 – Densidade Popacional e População Estimada 2020



As regiões mais povoadas são **27, 28 e 30**, correspondendo às comunidades da **Rocinha** com 0.54 hab/m², **Jacarezinho** com 0.41 hab/m² e **Maré** com 0.33 hab/m², com alta densidade também em **5. Copacabana**(0.31 hab/m²) e **34. Cidade de Deus**(0.27 hab/m²).

As RAs mais populosas são **16. Jacarepaguá**, com população estimada em 2020 em torno de 685 mil habitantes e **18. Campo Grande** com aproximadamente 585 mil habitantes, com destaque também para outras regiões da Zona Oeste como **17. Bangu** com 435 mil e **19. Santa Cruz** com 410 mil habitantes.

A figura R5 é uma composição de mapas descrevendo a distribuição espacial de 4 variáveis em nível ecológico, com dados provenientes do Instituto Pereira Passos. Descreveremos a imagem em sentido horário a partir da variável de gênero.

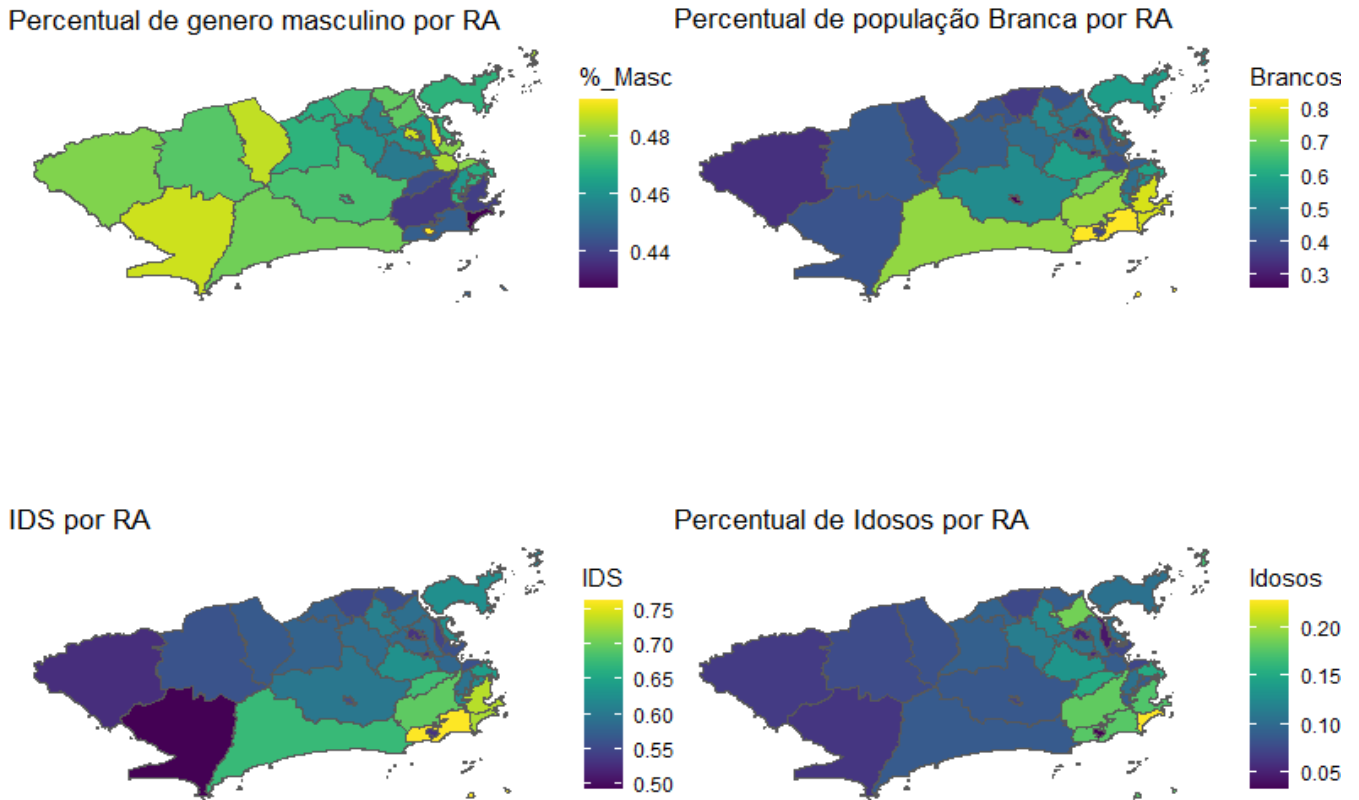
Os bairros com maior percentual de população masculina são **27. Rocinha** (49%), **30. Maré**, ambos com 49% homens e **29. Complexo do Alemão, 26. Guaratiba e 17. Bangu**, os três com 48% homens. Em contrapartida a **5. Copacabana** (43%) e **8. Tijuca** (44%) são os com menor proporção de homens.

As regiões com maior proporção de brancos são **6. Lagoa** com 83% da população se autodeclarando branca, próximo de **4. Botafogo e 5. Copacabana** com 79%, ao passo que **34. Cidade de Deus** (26%), **29. Complexo do Alemão** (32%) e **28. Jacarezinho** (33%) são os bairros com menor percentual de brancos.

O Índice de Desenvolvimento Social teve seus maiores valores na região **6. Lagoa**, chegando 0.764, seguida de **4. Botafogo** com 0,735 e **5. Copacabana** com 0.730. O menor

IDS registrado foi o da região **26. Guaratiba**(0.493), seguido por **19. Santa Cruz** (0.528), e **29. Complexo do Alemão**(0.532)

Figura R5 – Distribuição espacial das variáveis de exposição



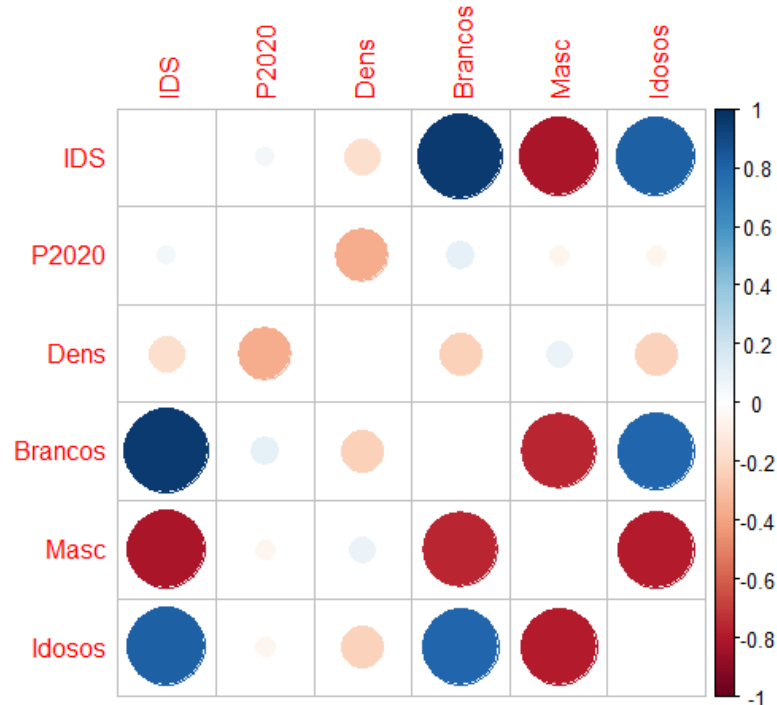
O percentual de idosos foi maior em **5. Copacabana**, em que 23% da população está acima dos 65 anos, seguido pela região da **11. Penha** e **8. Tijuca**, ambos com 18%. As regiões com menor percentual de Idosos são **27. Rocinha**, **30. Maré**, **29. Complexo do Alemão** com respectivamente 3.3, 4.4 e 5.1 de percentual de idosos.

Considerando a análise da figura acima, percebe-se que muitas das mesmas regiões se repetiam como destaques das variáveis, como Copacabana, Lagoa, Tijuca, Complexo do Alemão, Rocinha e Santa Cruz. Somado a isso a impressão de repetição no contraste visual dos mapas, é possível que exista um alto grau de correlação entre algumas das variáveis.

7.1.3 Correlograma e multicolinearidade

Para avaliar melhor essas correlações e compreender o impacto da escolha de variáveis muito correlacionadas no modelo foi feito o correlograma apresentando na figura a seguir.

Figura R6 – Correlograma das variáveis de exposição



Em relação à variável de exposição principal, o **IDS**, vemos uma forte correlação positiva entre os valores altos de **IDS** e maior **proporção de brancos** (0.95), de **idosos** (0.87). Em contrapartida, há forte correlação negativa entre alto **IDS** e a **proporção de homens** (-0.81)

Há forte correlação positiva entre a **raça branca** e o **percentual de idosos** (0.79), com correlações negativas moderadas entre a **raça branca** com o **sexo masculino** (-0.75). O **sexo masculino** se correlaciona negativamente também com a **proporção de Idosos** (-0.78).

Procedeu-se a realização de um modelo com todas as variáveis sem o componente espacial para realização do VIF, conforme descrito na metodologia.

Tabela 2 – VIFs das covariáveis – modelo linear generalizado

Modelo cheio		Modelo final	
	VIF		VIF
IDS	15.70	IDS	3.83
Idosos	4.58	Idosos	4.48
Masc	4.13	Masc	4.06
Branços	13.77	Dens	1.09
Dens	1.24		

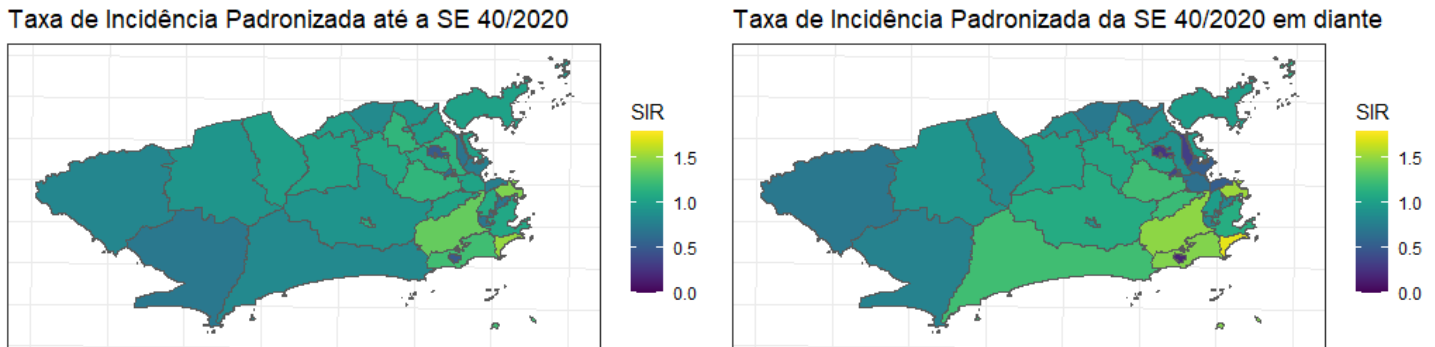
Dessa forma, na tabela 2 podemos observar alta colinearidade entre a variável IDS e a proporção de brancos por RA, com um VIF de 15.7 e de 13.7 respectivamente quando ambas estão presentes.

Como o IDS foi considerado uma variável ecológica principal de interesse do estudo durante o planejamento do estudo, foi retirada a variável proporção de brancos e novamente aferido o VIF, como visto ao lado, demonstrando um valor de VIF abaixo de 5 em todas as variáveis e satisfatório para a progressão da modelagem.

7.1.4 Incidência padronizada

Nos dois períodos, foi calculado separadamente um valor E_i para cada região i , através de padronização indireta descrita na revisão do método, usando a população estimada para cada RA em 2020, a partir dos dados do censo de 2010. Na figura abaixo observamos o mapeamento da **SIR**, calculada pela razão do total encontrado sobre o número esperado de casos.

Figura R7 – Taxa de incidência padronizada(SIR) nos dois recortes temporais



No período até a SE 40/2020, os bairros com maior SIR foram as RAs **5.Copacabana**, apresentando um número de casos 52% maior que o esperado, **2.Centro** com 45% a mais, **8.Tijuca** com 37% e **6. Lagoa** com 24%. No segundo período, os mesmos bairros repetiram-se com as maiores taxas, porém com maior magnitude. **Copacabana** apresentou um número de casos 73% maior do que o esperado, a região do **Centro** com 53% a mais, **Tijuca** com 49% e **Lagoa** com 46%. Destacou-se dessa vez a região **24. Barra da Tijuca** com 25% mais casos acima do esperado.

As regiões com menor SIR no período 1 foram **27. Rocinha** e **29. Complexo do Alemão** com 50% menos casos que o esperado, seguido de **28. Jacarezinho** com 36% menos casos que o esperado. No período 2, os mesmos bairros apresentaram as menores taxas, com 83% menos casos que o esperado para **Rocinha**, 73% menos para **Complexo do Alemão** e 68% para **30. Complexo da Maré**

7.2 MODELAGEM

Foram realizados dois modelos, um para cada divisão temporal de acordo com os picos da doença e com a mudança para predomínio da variante P.2. A ideia é avaliar se a doença teve um comportamento espacial diferente, se a estrutura de correlação de vizinhança foi importante e como é o efeito das covariáveis na incidência de SRAG por COVID-19 nos dois períodos.

7.2.1 Modelo nulo – $\eta_i = \beta_0 + v_i + u_i$

Seguindo a divisão temporal proposta, sempre foram avaliadas duas versões de todos os modelos apresentados. O modelo ou período 1 são relacionados aos casos até a semana 41 de 2020 ou 4/10/2020 e o período 2 se relaciona aos casos da semana 41 de 2020 até a semana 08 de 2021 ou 27/02/2021

Inicialmente construiu-se um modelo sem nenhuma variável, apenas para avaliar o efeito espacial total e os componentes estruturados e realizar um mapeamento da doença.

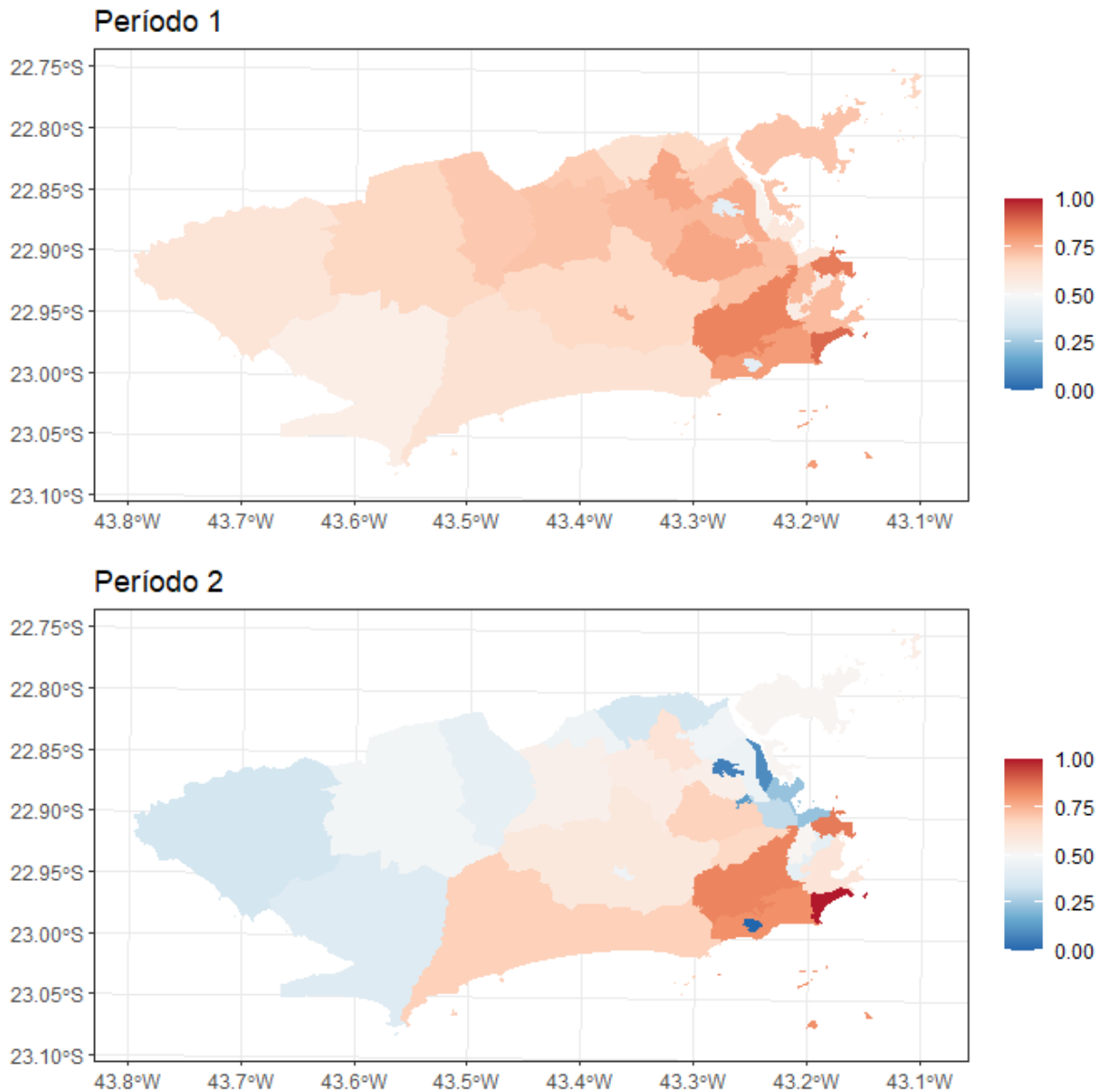
No modelo nulo referente ao período 1, vemos um efeito aleatório relevante, porém nota-se que o efeito espacial de vizinhança u_i explicou em média 36% da variância do efeito espacial, os outros 64% sendo explicados a um componente espacial independente(v_i).

Tabela 3 – Precisão e parâmetro phi – modelo nulo

Período 1				Período 2			
	Média	Quant 0.025 IC	Quant 0.975 IC		Média	Quant 0.025 IC	Quant 0.975 IC
Precisão	16.72	9.43	26.88	Precisão	4.85	2.78	7.71
Phi	0.36	0.04	0.83	Phi	0.60	0.14	0.95

Já no modelo referente ao segundo período, apesar de possuir uma precisão menor (portanto um desvio padrão maior nas estimativas), o componente espacial estruturado u_i explica em média 60% da variância do efeito aleatório, deixando 40% para o componente i.i.d.

Figura R8 – Média da posteriori do efeito espacial total padronizado - modelo nulo



Na figura acima, observamos o efeito aleatório espacial total por região administrativa, com ambos os períodos tendo maiores riscos nas mesmas regiões: **2. Centro, 5. Copacabana, 6. Lagoa e 8. Tijuca**

Destacam-se também as regiões com menor efeito espacial associado ao desfecho, repetindo-se nos dois períodos: **27. Rocinha, 28. Jacarezinho, 29. Complexo do Alemão e 30. Complexo da Maré.**

Na escala padronizada pelos valores máximos e mínimos nos dois períodos fica claro um contraste entre a magnitude do efeito espacial nos diferentes modelo sem covariáveis, com o período 2 demonstrando maior concentração do efeito espacial e um aparente efeito de vizinhança.

7.2.2 Modelos com covariáveis

Procedeu-se a análise com a inclusão sequencial e individual das 4 covariáveis ecológicas por RA na seguinte ordem: **IDS, Proporção de Idosos, Percentual de Homens e Densidade Populacional**. Foram checados os efeitos fixos das covariáveis e como a inserção de uma variável influenciava na outra, nos dois períodos e, por fim, a comparação dos resíduos do modelo final com o modelo sem covariáveis.

$$\text{Modelo 1} - \eta_i = \beta_0 + \beta_1 \text{IDS}_i + v_i + u_i$$

$$\text{Modelo 2} - \eta_i = \beta_0 + \beta_1 \text{IDS}_i + \beta_2 \text{IDOSOS}_i + v_i + u_i$$

$$\text{Modelo 3} - \eta_i = \beta_0 + \beta_1 \text{IDS}_i + \beta_2 \text{IDOSOS}_i + \beta_3 \text{DENS}_i + v_i + u_i$$

$$\text{Modelo final} - \eta_i = \beta_0 + \beta_1 \text{IDS}_i + \beta_2 \text{IDOSOS}_i + \beta_3 \text{DENS}_i + \beta_4 \text{MASC}_i + v_i + u_i$$

A tabela 4 compila todos os modelos com os estimadores dos efeitos exponenciados de cada variável e a consequência da inclusão de novas covariáveis sobre os efeitos ajustados de forma sequencial.

Tabela 4 – Média, e ICr 95% dos riscos relativos associados às variáveis

Período 1 - Modelo 1				Período 2 - Modelo 1			
	Média	Quant 0.025 IC	Quant 0.975 IC		Média	Quant 0.025 IC	Quant 0.975 IC
IDS	15.85	4.7	56.24	IDS	557.35	74.28	4351.55
Período 1 - Modelo 2				Período 2 - Modelo 2			
	Média	Quant 0.025 IC	Quant 0.975 IC		Média	Quant 0.025 IC	Quant 0.975 IC
IDS	1.37	0.27	7.05	IDS	25.52	1.81	349.93
Idosos	59.75	7.20	507.21	Idosos	166.11	7.13	4292.61
Período 1 - Modelo 3				Período 2 - Modelo 3			
	Média	Quant 0.025 IC	Quant 0.975 IC		Média	Quant 0.025 IC	Quant 0.975 IC
IDS	1.10	0.23	5.29	IDS	6.83	0.81	58.19
Idosos	54.55	7.03	425.00	Idosos	141.33	10.17	2124.97
Dens	0.61	0.35	1.07	Dens	0.16	0.07	0.37
Período 1 - Modelo final				Período 2 - Modelo final			
	Média	Quant 0.025 IC	Quant 0.975 IC		Média	Quant 0.025 IC	Quant 0.975 IC
IDS	0.50	0.10	2.60	IDS	1.850	0.202	17.333
Idosos	17.65	1.95	161.78	Idosos	30.319	1.840	514.472
Dens	0.56	0.33	0.95	Dens	0.129	0.061	0.283
Masc	0.00	0.00	0.71	Masc	0.000	0.000	0.197

7.2.2.1 Índice de Desenvolvimento Social – IDS

No modelo 1, com apenas **IDS**, tivemos RR pontual de 15, com limites de credibilidade entre 4.7 e 56 para o primeiro período, e um RR amplo e de grande magnitude para o segundo período, estimado entre 74.4 e 4359, com 555 de média pontual

No modelo 2, ao introduzir a variável **Idosos**, representando a proporção de população >65 anos por RA, observamos que a maior parte do efeito associado ao **IDS** é captado pela nova variável. O **IDS** deixa de ser estatisticamente significativo no período 1, passando a ter um risco relativo entre 0.27 e 7,0 No período 2, o RR do **IDS** mantém sua significância estatística, mas perde grande parte de sua magnitude, variando de 1.8 a 350.

A partir do modelo 3, com a inserção da variável **Dens** referente a densidade populacional, o **IDS** deixa de ter um efeito significativo em ambos os períodos, variando de 0,23 a 5.3 no período 1, com risco médio de 1.1 indicando pouca influência. No período 2, o risco variou 0.8 a 58, com RR médio mantendo-se importante em 6.82.

No modelo final, com a inserção da variável **Masc**, observa-se que o **IDS** perde sua

significância nos 2 modelos, tendo valor pontual de 0.5 e intervalo entre 0.1 e 2.6 no período 1, e valor pontual de 1.85, com intervalo entre 0.2 e 17.34 no período 2.

7.2.2.2 Proporção de Idosos – Idosos

Introduzida a partir do modelo 2, a variável **Idosos** apresenta no período 1 uma estimativa ampla porém significativa, com risco relativo médio 164x maior, e um intervalo definido pelos riscos 7 e 4272. No período 2, o risco associado à proporção de Idosos demonstrou-se no intervalo entre 7.2 e 507.8

No modelo 3, a proporção de **Idosos** apresentou intervalos e estimativas pontuais muito semelhantes ao modelo anterior, sendo pouco influenciado pela densidade populacional em ambos períodos.

A proporção de **Idosos** manteve seu forte efeito positivo mesmo quando controlada pelas 3 outras covariáveis no modelo final, apresentando estimativa pontual de risco relativo significativa de 17.65 no período 1 e de 30.3 no período 2, apesar de manter um intervalo de credibilidade amplo.

7.2.2.3 Densidade Populacional – Dens

Para o modelo 3, no período inicial a **Dens** causou uma redução média de 39%(RR 0.61) no risco de SRAG por COVID-19, não apresentando, no entanto, significância por ter um valor de 95%IC indicando um aumento de 7% no risco. No período 2, representou uma redução média de 84%(RR 0.16) como limite superior de 0.37 indicando significância estatística

No modelo final, estabeleceu-se como fator de proteção estatisticamente significativo e de magnitude moderada nos 2 períodos, com redução média no risco de 45%(RR 0.55) no período 1 e de 87% (RR 0.13) no período 2.

7.2.2.4 Proporção de Sexo Masculino – Masc

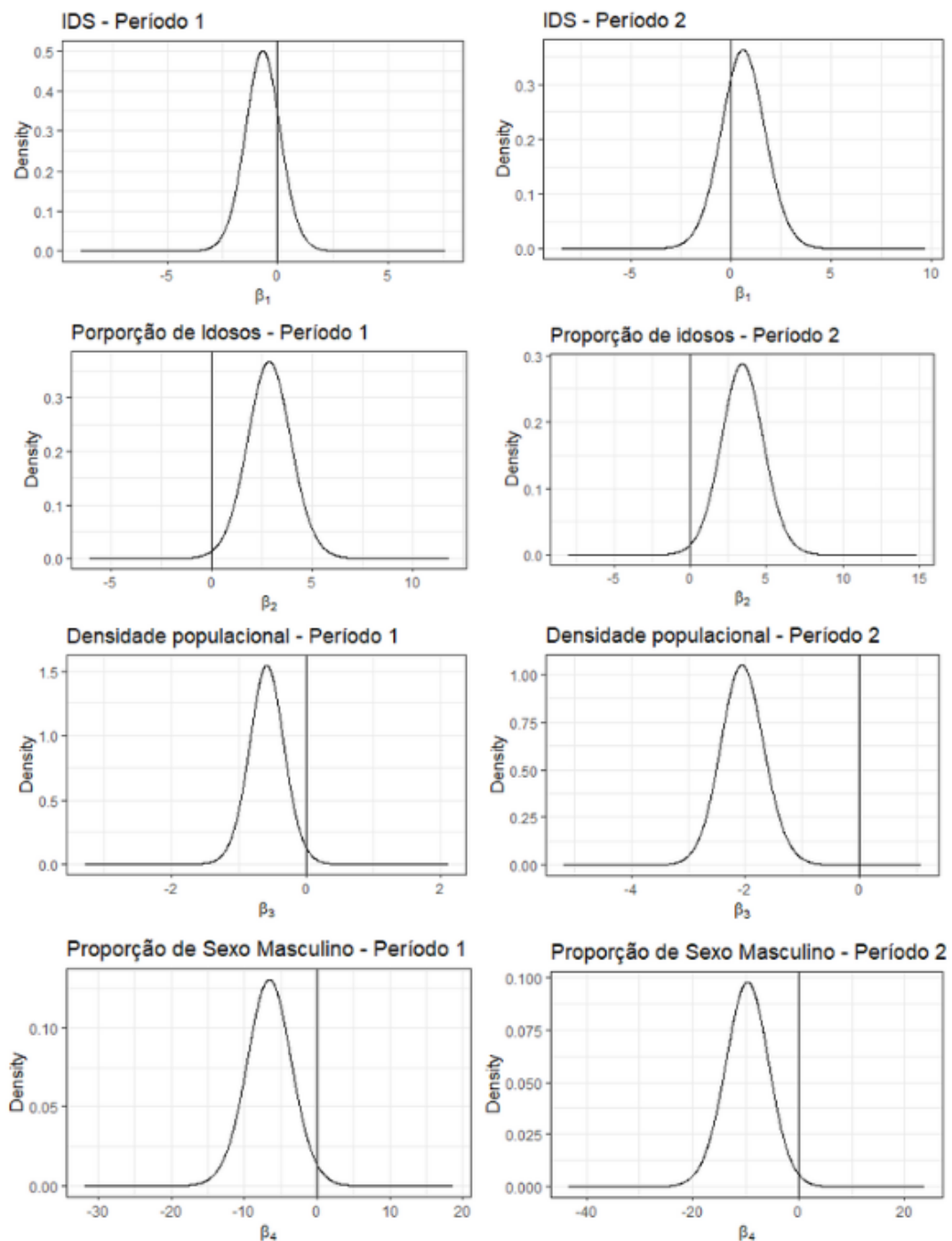
A última variável, incluída apenas no modelo final, a proporção de homens por RA apresentou-se como um fator de proteção com medida altamente imprecisa e de alta magnitude, ainda que significativa, chegando a estimativa pontual de RR de 0.0001 para o período 1, com variação com limite inferior muito próximo de 0 e superior de 0.70 no período 1.

A variável **Masc** no período 2 apresentou um risco pontual extremamente baixo, com limite inferior e estimativa pontual muito próximos a 0 e difícil de avaliar fora da escala log, e

limite superior de 0.19.

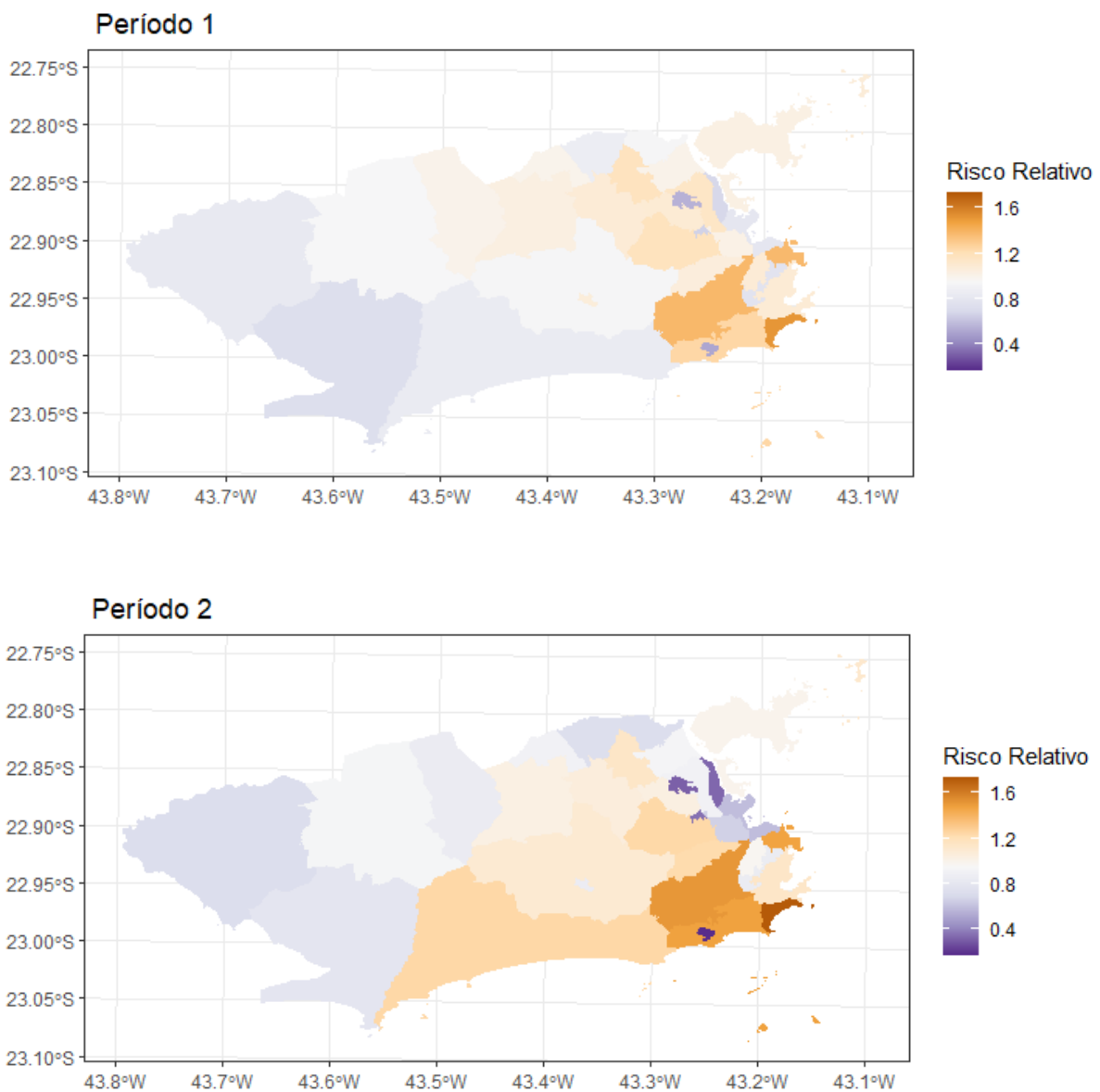
A seguir, para facilitar a visualização das estimativas extremas, em especial a variável **Masc**, foram plotadas as distribuições *a posteriori* dos efeitos das 4 covariáveis do modelo final, a partir da distribuição marginal pelo método INLA, sendo colocados lado a lado os dois períodos, como pode ser visto abaixo.

Figura R9 – Distribuição *a posteriori* do efeito fixo das covariáveis no modelo final



O risco relativo médio do modelo final encontrado no período 1 foi de 0.99, com a maior estimativa pontual de 1.51 encontrado em **5.Copacabana**, seguido por **8.Tijuca**, **2.Centro** e **6.Lagoa** com riscos relativos pontuais de 1.38, 1.37 e 1.24. No período 2, encontramos também **Copacabana** e **Tijuca** com maiores riscos relativos pontuais de 1.72 e 1.51, com **Lagoa** em terceiro com 1.57 e **Centro** com 1.46

Figura R10 – Média estimada do risco relativo por RA – modelo final



O menor risco estimado no primeiro período foi na RA **27.Rocinha**, com RR de 0.51, seguido por **29. Complexo do Alemão** com RR de 0.55, seguido por **28. Jacarezinho** com 0.66. No segundo período, **Rocinha** foi novamente a região com menor

risco relativo, estimado em 0.18, seguida por **Complexo do Alemão** com RR 0.31 e **30.Complexo da Maré** com 0.33.

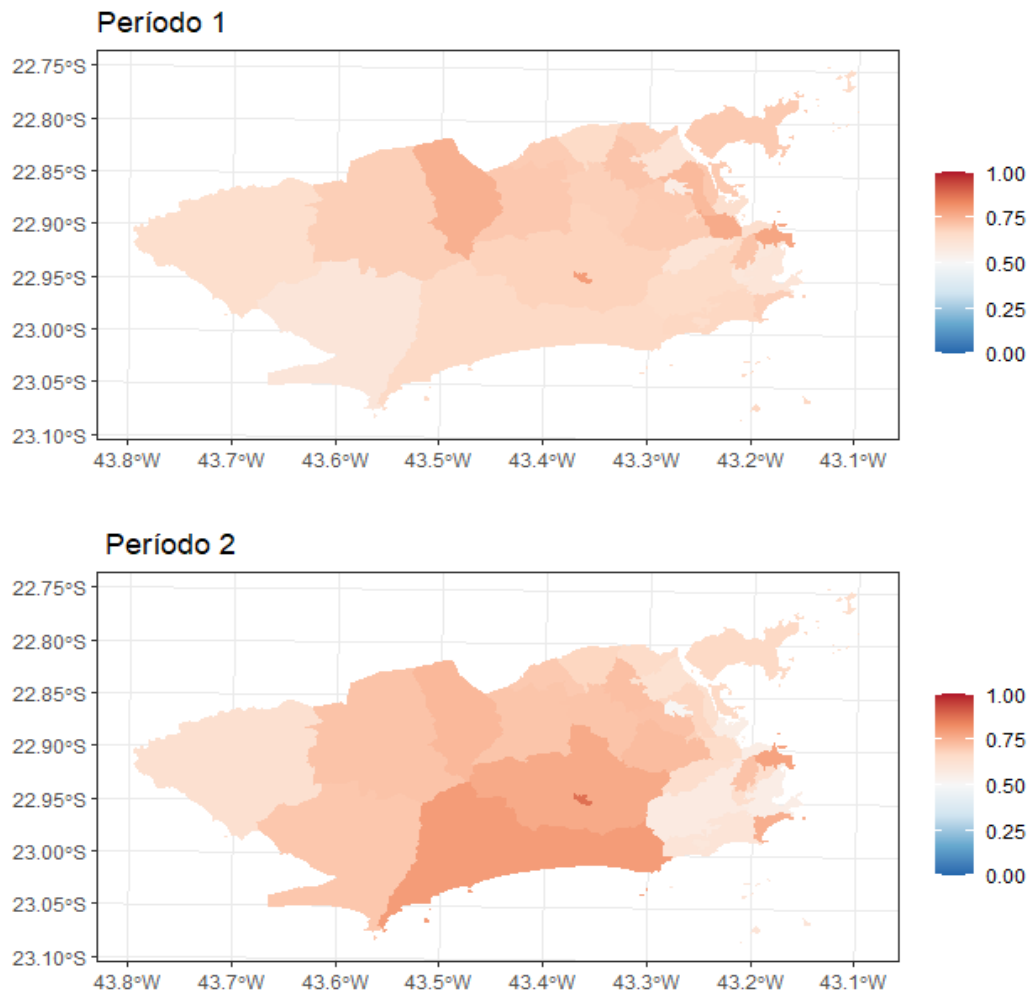
Tabela 5 – Precisão e parâmetro phi do modelo final

Período 1 - Modelo Final				Período 2 - Modelo Final			
	Média	Quant 0.025 IC	Quant 0.975 IC		Média	Quant 0.025 IC	Quant 0.975 IC
Precisão	56.77	27.96	101.65	Precisão	30.97	15.85	53.62
Phi	0.29	0.02	0.79	Phi	0.43	0.05	0.90

A tabela 5 explicita a precisão e a proporção do efeito aleatório explicada pelo efeito estruturado do modelo final nos dois períodos. O primeiro período subiu sua precisão para o valor pontual de 56.8 e houve uma redução na proporção da variância explicada pelo efeito estruturado, passando para 29%.

Já no período 2, a precisão pontual subiu para 31, e o efeito estruturado de vizinhança reduziu consideravelmente, passando a explicar apenas 43% da variância atrelada ao efeito espacial total.

Figura R11 – Média da posteriori do efeito espacial total padronizado – modelo final



O efeito espacial total do modelo final, mais influenciado pelo componente aleatório não estruturado conforme demonstra tabela 6, foi padronizado pelos valores máximos e mínimos encontrados tanto no modelo final quanto no modelo nulo, facilitando a comparação entre o modelo nulo e o modelo final.

A região com maior efeito espacial total nos dois períodos foi **34. Cidade de Deus**, seguido de **2. Centro** no período 1 e **24. Barra da Tijuca** no período 2. A região com menor efeito espacial total foi **29. Complexo do Alemão** nos dois períodos, seguido de **23. Santa Teresa** no período 1 e **4. Botafogo** no período 2.

Nota-se uma perda evidente do contraste entre as regiões, com uma homogeneidade muito maior do efeito espacial após o controle pelas variáveis ecológicas, ainda mais se compararmos o período 2 do modelo nulo.

8. DISCUSSÃO

A hipótese inicial que instigou a realização desse trabalho era de que existiria uma mudança no perfil espacial dos casos graves, com a primeira onda de casos se concentrando nas regiões da elite carioca por onde a doença chegou através da Europa (subvariantes da B.1, verificada no norte da Itália), e na segunda onda, com uma nova variante com origem no Rio de Janeiro(P.2), veríamos uma alteração na distribuição espacial dos casos. Tal premissa também foi inspiração para outros estudos como na análise da mortalidade por COVID-19 em São Paulo (BERMUDI *et al.*, 2021) e da letalidade da doença no estado do Rio de Janeiro (RIBEIRO; BRAGA; TEIXEIRA, 2021)

No entanto, o encontrado pelos modelos foi diferente desta hipótese, tendo o segundo período apresentado alta e baixa concentração de casos nas mesmas regiões. Existem diversas ponderações a serem feitas sobre este achado.

De acordo com o modelo final, os bairros com maior risco de SRAG foram Copacabana, Lagoa, Centro e Tijuca, com a Barra da Tijuca se destacando apenas no período 2, e os de menor risco nos dois períodos foram Rocinha, Complexo da Maré, Cidade de Deus e Complexo do Alemão.

Isso indica uma concentração dos casos de SRAG por COVID-19 em bairros de elite do Rio de Janeiro no período entre a semana epidemiológica 10 de 2020 e a semana 09 de 2021. No entanto, isso não significa dizer que isso se repetiria nas ondas seguintes da pandemia, com novas variantes e o efeito da vacinação preferencial por faixa etária podendo influenciar a vulnerabilidade regional. Estudos realizados no começo da pandemia (SANTOS *et al.*, 2020) apresentavam preocupações quanto à chegada da doença em regiões mais vulneráveis e marginalizadas, de alta densidade populacional.

Ressalta-se que o número de casos graves aumentaria de forma explosiva, tendo alcançado picos ainda maiores, após o período estudado, quando a variante P.1(Gama) se tornou dominante. Essa variante foi responsável pela crise do sistema sanitário de Manaus, no Amazonas, um dos estados mais pobres e socialmente vulneráveis do Brasil, onde relatou-se falta de insumos básicos como oxigênio.

Além disso, considerando o avanço da vacinação primeiramente nas populações mais idosas, gerando aumento da imunidade exatamente nas regiões com maior proporção de idosos, é possível que a incidência de SRAG apresente uma distribuição espacial diferente nos picos após fevereiro de 2021, limite desta análise.

É importante ressaltar que o presente estudo avaliou apenas os casos graves e óbitos notificados por COVID-19, e existe uma carga importante de morbidade associada a COVID-19 leve e moderada, que simplesmente não foi avaliada no estudo por conta da grande subnotificação e superestimação da letalidade por região (PRADO *et al.*, 2020) quando ainda não existiam testes rápidos confiáveis e disponíveis para o grande público.

Estudos com metodologias espaciais semelhantes à apresentada neste trabalho realizados em Nova York (DIMAGGIO *et al.*, 2020; WHITTLE, Richard S.; DIAZ-ARTILES, 2020) - onde a testagem esteve amplamente disponível desde abril de 2020 – avaliaram a taxa de positividade (desfecho de testes positivos com *offset* de total de testes por bairro), apontando que bairros mais densos, rendas mais baixas e ,menor proporção de brancos foram associados a uma maior positividade.

8.1 ANÁLISE DO DESFECHO

As primeiras figuras dos resultados referem-se a uma análise bruta do total de casos. A frequência absoluta de casos foi maior onde a população é maior. Era esperado que existisse uma maior concentração de casos de SRAG nas regiões com maior população, afinal a epidemia grassou em todas as regiões da cidade.

A análise bruta, no entanto, não revela a verdadeira região de maior risco – que começa a se tornar visível com a padronização indireta e o cálculo da taxa de incidência padronizada. Em uma análise do contraste visual, percebe-se como a SIR das regiões de Jacarepaguá e Campo Grande, maiores frequências absolutas, não é alta, ficando próxima ou abaixo do número de casos esperados nos dois períodos. O modelo final com todas as covariáveis estimou um risco relativo por região muito parecido com o estimado pela SIR, mantendo as mesmas 4 regiões como maior e menor risco.

É importante ressaltar que os dois recortes temporais escolhidos pelo trabalho podem refletir um momento ainda inicial da pandemia em que a concentração dos casos graves estava nas regiões mais ricas, onde a doença chegou e onde existe a maior proporção de população idosa imunologicamente mais vulnerável.

Estudos sobre excesso de mortalidade na primeira onda (23 de fevereiro a 13 de junho de 2020) apontaram que houve uma subnotificação importante de mortes (ORELLANA *et al.*, 2021), em especial em situações extra-hospitalares, ainda que a captação desses casos seja uma situação teoricamente prevista pela ficha de notificação de SRAG.

Além disso, existe um potencial problema de classificação importante nos desfechos, onde indivíduos moradores de regiões estigmatizadas pela violência e marginalizadas podem ter receio de serem identificados como moradores de comunidades e tratados diferentes por conta disso, efetivamente mentindo sobre seu local de moradia. Por exemplo, moradores da Rocinha podem se referir aos bairros próximos da Gávea e São Conrado e moradores da Maré podem usar o bairro de Bonsucesso para evitar o preconceito.

8.2 ANÁLISE DAS COVARIÁVEIS

Neste estudo, abordamos apenas variáveis explicativas ecológicas, e o que se observou foi um padrão de distribuição espacial semelhante em ambos os períodos, com o efeito espacial estruturado sendo capturado pelas covariáveis sociodemográficas.

Na análise de correlações, vemos que a variável de densidade populacional não parece se correlacionar de forma importante com nenhuma outra variável, enquanto todas as outras são altamente correlacionadas.

Usando o IDS, um índice composto pela normalização de diversos indicadores de saneamento básico, condições de habitabilidade, educação e renda do IBGE, procurou-se avaliar a relação dos determinantes sociais de saúde com o risco de desenvolver SRAG por COVID-19.

Conforme já demonstrado, entretanto, o IDS não apresentou significância estatística no modelo final, quando controlado por proporção de idosos, sexo masculino e densidade. A introdução da variável **Idosos** captou a maior parte do efeito positivo associado ao IDS no modelo 1 e manteve-se como o fator de risco mais importante em todos os modelos subsequentes.

Com a adição das variáveis **Dens** e **Masc**, nos modelos 3 e final, reiterou-se a insignificância do IDS. Todas as variáveis, exceto o IDS, mantiveram o sentido e magnitude das medidas de associação semelhantes em seus modelos univariáveis isolados.

No entanto, cabe uma ressalva: o IDS é um indicador composto pela média aritmética de múltiplos indicadores relacionados à educação, renda, saneamento e habitabilidade. Dessa forma, traduzir de fato o que o aumento de 1 unidade na dispersão do IDS significa é muito abstrato, ainda mais sem avaliar quais são esses valores máximos e médios.

Enfatizou-se que a proporção de idosos demonstrou uma forte associação significativa com os casos graves, o que também é observado no nível individual. No entanto, a interpretação desse parâmetro não pode ser feita da mesma forma que os dados do nível individual. É preciso pensar qual a causa daquela maior concentração de idosos naquela

região. Nesse sentido, é plausível sugerir que lugares onde mais pessoas são mais velhas, há melhores condições socioeconômicas que garantem maior longevidade.

A proporção de homens por RA demonstrou um efeito ecológico de proteção importante. Quando observamos a tabela 1 e vemos que a maioria dos casos graves foram em homens, mesmo quando as mulheres são maioria da população em todas as áreas, isso pode parecer paradoxal.

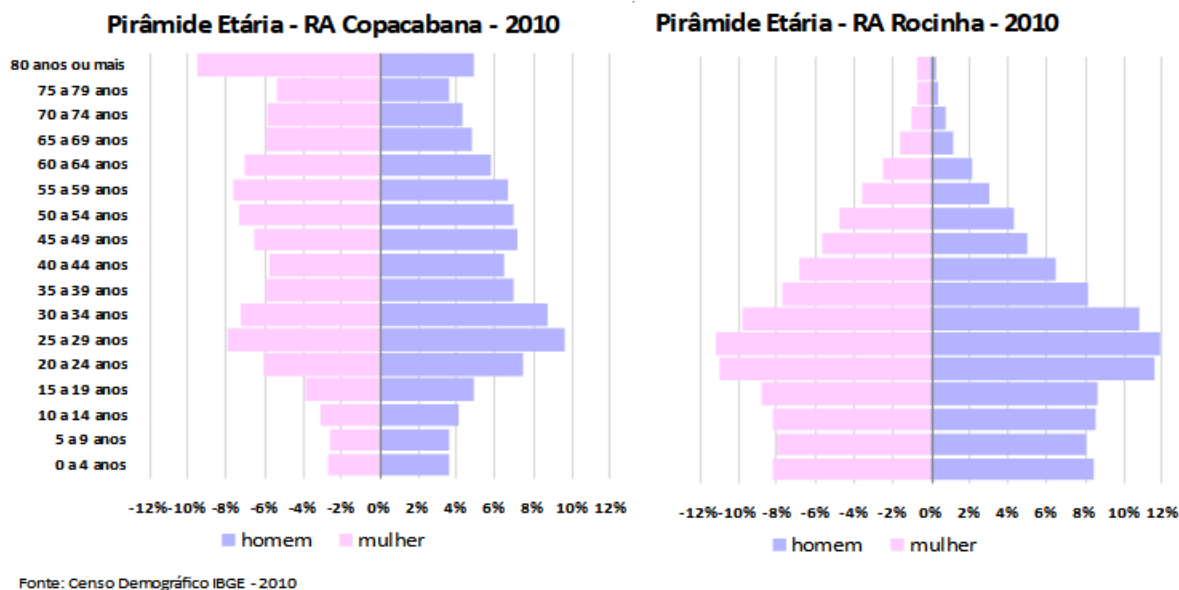
A densidade populacional demonstrou-se como um forte fator de proteção. Isso também pode parecer paradoxal considerando que a COVID-19 é uma doença contagiosa e de transmissão aérea, sendo regiões densas tipicamente vulneráveis a condições similares, como por exemplo, Tuberculose.

Mas como todas as outras variáveis, lida-se neste estudo com o nível agregado das regiões administrativas. Qual o significado ecológico das variáveis com efeito protetor? Para tentar elucidar essa dúvida, foi avaliado outro correlograma, que utilizou a proporção de homens e a densidade com dois componentes específicos do IDS (banheiros por morador e renda menor que 1 salário-mínimo) e com a raça branca.

Observou-se uma correlação positiva entre as variáveis que apresentaram efeito protetor e a renda menor que 1 salário-mínimo e correlação negativa com a proporção de brancos e o número de banheiros por morador, ainda que a magnitude para a proporção de homens tenha sido muito maior em todos os casos, a direção das correlações foi a mesma. Isso indica que ambas se correlacionam positivamente com indicadores de pobreza e negativamente com marcadores de alto nível socioeconômico, revelando o potencial significado contextual dessas variáveis.

Ademais nessa análise, nota-se que as regiões de maior e menor riscos relativos estimados pelo modelo final nos dois períodos foram Copacabana e Rocinha, respectivamente. É curioso notar, no entanto, que ambas são da mesma AP 2.1, sendo geograficamente muito próximas.

Figura D1 – Estrutura demográfica das regiões de maior e menor RR



Torna-se, assim, evidente que determinantes sociais de saúde não seguiram a Lei de Tobler (1970), ainda mais em uma cidade que sofre tantos processos de segregação social. Podemos observar como existem praticamente dois países diferentes dentro de uma mesma região, pela diferença na estrutura demográfica destes bairros, visualizada nas pirâmides etárias acima.

Copacabana apresenta uma população muito mais envelhecida, com uma base estreita, e percebemos o aumento na proporção de mulheres conforme aumentam as faixas etárias. No caso da Rocinha, há uma base ampla, mas em transição, com a maior parte da população em adultos jovens e poucos idosos e a razão entre os sexos não é tão aumentada para as mulheres. Resta elucidar o motivo de mulheres viverem mais tempo.

A proporção de homens por mulheres, ou razão de sexos, nas diferentes culturas e épocas é um assunto de extremo interesse e com muitas questões ainda debatidas pela comunidade científica. Em condições naturais observa-se que a razão de nascimentos de homens por mulheres é de 1.05 a 1.06 (GRECH; SAVONA-VENTURA; VASSALLO-AGIUS, 2002) indicando que nascem mais homens do que mulheres, ainda que de forma discreta.

Ainda assim, hoje em dia, observamos que as mulheres vivem mais que os homens em todos os países e em todas as faixas etárias (ORTIZ-OSPINA; BELTEKIAN, 2018), tendo isso começado a se estabelecer a partir de meados do século XX. Há muitos potenciais motivos da maior longevidade das mulheres, passando por explicações biológicas e culturais.

Entre eles, estão fatores genéticos ligados a proteção imune e cardiovascular dos hormônios estrogênicos (AUSTAD, 2006), fatores contextuais como a redução da mortalidade materna perinatal com novas técnicas obstétricas a partir do século XIX e o desenvolvimento de antibióticos, em especial no tratamento da febre reumática, que afetava desproporcionalmente mais mulheres do que homens (GOLDIN, 2018). Além disso, fatores comportamentais prevalentes no sexo masculino como o tabagismo – que aumenta a mortalidade a causas cardiovasculares – e maiores taxas de mortalidade por causas externas violentas (BELTRÁN-SÁNCHEZ; FINCH; CRIMMINS, 2015) impactam a expectativa de vida dos homens.

No caso do Rio de Janeiro especificamente, diversos estudos apontaram uma grande mortalidade em homens jovens e negros, moradores de comunidades, como o Mapa da Violência iniciado pela UNESCO em 1998 (WAISELFISZ, 2011) e o Atlas da Violência do IPEA (CERQUEIRA *et al.*, 2021), destacando múltiplos episódios de potenciais execuções de jovens, envolvidos ou não com o crime organizado.

8.3 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

É importante ressaltar dois problemas frequentes de estudos espaciais, conhecidos como problema de dados desalinhados (MIDP em inglês) e o problema da unidade de área modificável (MAUP em inglês).

O MIDP ocorre quando variáveis espaciais são analisadas em uma escala distinta daquelas em que foram coletadas (BANERJEE; CARLIN; GELFAND, 2015). No caso do estudo, isso ocorre em todas as covariáveis, já que os dados que compõe o IDS, a proporção de sexos, raças e idosos foram coletados a partir de dados desatualizados dos mais de 8000 setores censitários do Censo 2010, agregados posteriormente em regiões administrativas pelo IPP.

O MAUP, apesar de semelhante ao MIDP, ocorre quando a agregação arbitrária de dados envia as associações que seriam encontradas em outro nível de agregação (OPENSHAW, 1984). Isso remete também ao paradoxo de Simpson (1951) e ao viés ecológico, quando a inferência está sendo feita para um nível diferente das variáveis utilizadas.

É preciso reconhecer que as variáveis escolhidas apresentaram alta correlação entre si, o que é ainda mais impactante para a precisão em um modelo ecológico espacial

(MORGENSTERN, 1995). Além disso, contamos com apenas 33 unidades de análise, um número pequeno, quase limítrofe, de observações para gerar estimativas precisas.

Existem autores mais conservadores que defendem o corte de $VIF > 3$, especialmente em estudos ecológicos (ZUUR; IENO; ELPHICK, 2010), indicando que apenas a exclusão da variável proporção de brancos pode não ser suficiente para corrigir este potencial contratempo estatístico.

A aplicação de um estudo ecológico contextual como esse é mais apropriada para direcionar intervenções dos gestores de saúde para regiões mais afetadas pela COVID grave, como a construção de hospitais de campanha, a regularização de vagas e o sistema de ambulâncias para tais hospitais – mas, de forma alguma, serve para direcionar condutas no nível individual, como vacinas ou fármacos.

Ademais, no caso deste modelo, especificamente, o interesse era mapear o risco de SRAG por COVID-19 nos dois períodos, explicar o efeito contextual das variáveis de interesse durante os referidos períodos e avaliar os efeitos aleatórios espaciais estruturados e não estruturados, que foi realizado a contento.

A estrutura de correlação de vizinhança foi importante no segundo período no modelo nulo, mas perdeu seu efeito quando inseridas as covariáveis ecológicas do modelo final, indicando que, no caso da SRAG por COVID-19 durante o período analisado, não existiu grande heterogeneidade espacial, sendo a concentração de casos mais explicadas pelo contexto socioeconômico do que por proximidade geográfica.

Destaca-se a imprecisão das medidas e o grande ICr 95% encontrado, mesmo quando os efeitos eram significativos. Isso indica potencialmente um modelo excessivamente sensível, em especial em regiões contidas totalmente dentro de outras como Cidade de Deus e Rocinha.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de diferentes abordagens, é um fato que o interesse da maioria dos estudos epidemiológicos é a explicação causal biológica de uma doença e suas aplicações para o nível individual. Dessa forma, é necessário ter cautela ao interpretar dados em nível ecológico.

Seria uma distorção concluir, a partir dos dados expostos, que pessoas que morem em bairros mais densos e com maior proporção de homens tenham uma proteção individual contra a COVID-19 grave.

Ao mesmo tempo, pode parecer natural concordar com a associação encontrada em que bairros com maior proporção de idosos tenham risco aumentado – mas isso não significa que morar neste bairro aumentaria, por exemplo, o risco individual de um jovem apresentar a forma grave.

Em referência ao tripé de causalidade ecológico de Leavell e Clark, essa análise se limitou a falar de dois componentes: o patógeno – através da divisão temporal coincidente com a mudança no perfil genético dominante – e o ambiente – através das variáveis em nível ecológico.

Caso fosse o objetivo incluir informações sobre o indivíduo na nossa análise, poderíamos calcular um outro tipo de incidência padronizada, calculando o número de casos esperados caso todas as regiões tivessem a mesma distribuição etária e de gênero, mas para isso seria necessário que o banco original e os dados de incidência estivessem estratificados por faixas etárias, presenças de comorbidades e outras características individuais, o que pode ser realizado em futuras pesquisas.

Além disso, a análise espaço-temporal, o uso de outras matrizes de vizinhança, desfecho com padrões de pontos ou outras formas de agregação por área, a análise por equações diferenciais parciais estocásticas são apenas alguns exemplos de outras formas de se analisar a distribuição da COVID-19 que o INLA também consegue realizar, mostrando a flexibilidade e a vantagem de ter debruçado-me de tal forma sobre esta metodologia.

REFERÊNCIAS

- ALVARO FERREIRA. Favelas no Rio de Janeiro: nascimento, expansão, remoção e, agora, exclusão através de muros. **Revista bibliográfica de geografia y ciencias sociales**, Rio de Janeiro, v. 14, nº 828, 25 jun. 2009. Disponível em: <http://www.ub.edu/geocrit/b3w-828.htm>. Acesso em: 20 jun. 2021.
- ANSELIN, L. Local Indicators of Spatial Association—LISA. **Geographical Analysis**, Ohio – EUA, v. 27, n. 2, p. 93–115, 1995.
- AUSTAD, S. N. Why women live longer than men: Sex differences in longevity. **Gender Medicine**, Georgetown – EUA, v. 3, n. 2, p. 79–92, 1 jun. 2006.
- BELTRÁN-SÁNCHEZ, H.; FINCH, C. E.; CRIMMINS, E. M. Twentieth century surge of excess adult male mortality. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Los Angeles, v. 112, n. 29, p. 8993–8998, 21 jul. 2015.
- BERMUDI, P. M. M. *et al.* Spatiotemporal ecological study of COVID-19 mortality in the city of São Paulo, Brazil: Shifting of the high mortality risk from areas with the best to those with the worst socio-economic conditions. **Travel Medicine and Infectious Disease**, Reino Unido, v. 39, p. 101945, 2021.
- BESAG, J. Spatial Interaction and the Statistical Analysis of Lattice Systems. **Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)**, Liverpool, 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**, Japão, v. 43, n. 1, p. 1–20, 1 mar. 1991.
- BLANGIARDO, M.; CAMELETTI, M. **Spatial and spatio-temporal Bayesian models with R-INLA**. Chichester, West Sussex: John Wiley and Sons, Inc, 2015.
- BUSS, P. M.; PELLEGRINI FILHO, A. A saúde e seus determinantes sociais. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 1, p. 77–93, abr. 2007.
- CAVALCANTE, J. R. *et al.* COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 29, n. 4, set. 2020. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1679-49742020000400016&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 22 out. 2021.
- CAVALCANTE, J. R.; ABREU, A. de J. L. de. COVID-19 no município do Rio de Janeiro: análise espacial da ocorrência dos primeiros casos e óbitos confirmados. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 3, jun. 2020. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222020000300302&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 1 ago. 2022.
- CAVALLIERI, F.; PERES LOPES, G. Índice de Desenvolvimento Social – IDS: comparando as realidades microurbanas da cidade do Rio de Janeiro. **Coleção Estudos Carioca**, Rio de Janeiro, , p. 14, abr. 2008.

- CERQUEIRA, D. *et al.* **Atlas da Violência 2021**. São Paulo, FBSP, 2021.
- COSTA, J. V.; DONALISIO, M. R.; SILVEIRA, L. V. de A. Spatial distribution of dengue incidence and socio-environmental conditions in Campinas, São Paulo State, Brazil, 2007. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 29, p. 1522–1532, ago. 2013.
- CRESSIE, N. A. C. **Statistics for spatial data**. Nova York: Wiley, 1991.
- DAHLGREN, G.; WHITEHEAD, M. **Policies and strategies to promote social equity in health**. Estocolmo, p. 69, 1992.
- DE SOUZA, F. S. H. *et al.* On the analysis of mortality risk factors for hospitalized COVID-19 patients: A data-driven study using the major Brazilian database. **PLOS ONE**, Internacional, v. 16, n. 3, 18 mar. 2021.
- DHILLON, P.; BREUER, M.; HIRST, N. COVID-19 breakthroughs: separating fact from fiction. **The FEBS journal**, Reino Unido, v. 287, n. 17, p. 3612–3632, set. 2020.
- DIMAGGIO, C. *et al.* Black/African American Communities are at highest risk of COVID-19: spatial modeling of New York City ZIP Code-level testing results. **Annals of Epidemiology**, Holanda, v. 51, p. 7–13, 1 nov. 2020.
- FINE, P. *et al.* John Snow’s legacy: epidemiology without borders. **Lancet**, Londres, v. 381, n. 9874, p. 1302–1311, 13 abr. 2013.
- FRENI-STERRANTINO, A.; VENTRUCCI, M.; RUE, H. A note on intrinsic conditional autoregressive models for disconnected graphs. **Spatial and Spatio-temporal Epidemiology**, Reino Unido, v. 26, p. 25–34, 1 ago. 2018.
- GILLHAM, N. W. Sir Francis Galton and the Birth of Eugenics. **Annual Review of Genetics**, EUA, v. 35, n. 1, p. 83–101, 1 dez. 2001.
- GOLDIN, C.; LLERAS-MUNEY, A. XX>XY?: The Changing Female Advantage in Life Expectancy. **National Bureau of Economic Research**, Cambridge – EUA, Working Paper Series 24716. jun. 2018.
- GRECH, V.; SAVONA-VENTURA, C.; VASSALLO-AGIUS, P. Unexplained differences in sex ratios at birth in Europe and North America. **BMJ : British Medical Journal**, Reino Unido, v. 324, n. 7344, p. 1010–1011, 27 abr. 2002.
- GUO, Y.-R. *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. **Military Medical Research**, China, v. 7, p. 11, 13 mar. 2020.
- HAGAN, J. E. *et al.* Spatiotemporal Determinants of Urban Leptospirosis Transmission: Four-Year Prospective Cohort Study of Slum Residents in Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, Internacional, v. 10, n. 1, p. e0004275, 15 jan. 2016.
- HARLING, G.; CASTRO, M. C. A spatial analysis of social and economic determinants of tuberculosis in Brazil. **Health & Place**, Holanda, v. 25, p. 56–67, jan. 2014.

HUEFFER, K.; O'HARA, T. M.; FOLLMANN, E. H. Adaptation of mammalian host-pathogen interactions in a changing arctic environment. **Acta Veterinaria Scandinavica**, Reino Unido, v. 53, n. 1, p. 17, dez. 2011.

HUI, D. S. *et al.* The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. **International Journal of Infectious Diseases**, EUA, v. 91, p. 264–266, fev. 2020a.

IPP. Data Rio : 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. 2021. **Data.Rio**. Disponível em: <https://www.data.rio/>. Acesso em: 20 jun. 2021.

JORDAN, R. E.; ADAB, P.; CHENG, K. K. Covid-19: risk factors for severe disease and death. **BMJ**, Reino Unido, p. m1198, 26 mar. 2020.

KRISHNAN, A. *et al.* A narrative review of coronavirus disease 2019 (COVID-19): clinical, epidemiological characteristics, and systemic manifestations. **Internal and Emergency Medicine**, Itália, p. 1–16, 16 jan. 2021.

LAWSON, A. **Bayesian disease mapping: hierarchical modeling in spatial epidemiology**. EUA, vol. 1, 2009.

LEAVELL, H. R.; CLARK, E. G. **Textbook of Preventive Medicine**. New York: Toronto: McGraw-Hill Book Co., Inc. London: McGraw-Hill Publishing Co., Ltd. Disponível em: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19552700314>. Acesso em: 7 ago. 2022.

LI, J. *et al.* Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. **Journal of Medical Virology**, China, v. 93, n. 3, p. 1449–1458, 2021.

MAIA, K. S.; ZAMORA, M. H. N. O Brasil E a Lógica Racial: Do Branqueamento À Produção De Subjetividade Do Racismo. **Psicologia Clínica**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 2, p. 265–286, 2018.

MEYEROWITZ, E. A. *et al.* Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. **Annals of Internal Medicine**, EUA, v. 174, n. 1, p. 69–79, jan. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA Nº 454, DE 20 DE MARÇO DE 2020. Portaria 454/20. Declara, em todo o território nacional, o estado de transmissão comunitária do coronavírus (covid-19). **Diário Oficial da União**: seção 1 – Extra, Brasília, DF, v. 55-F, p. 1, 20 mar. 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou>. Acesso em: 22 out. 2021.

MIRANDA, P. *et al.* **Aspectos socioeconômicos da covid-19: o que dizem os dados do município do rio de janeiro?** Nota Técnica. Rio de Janeiro: IPEA, jun. 2020.

MONTGOMERY, D. C.; PECK, E. A.; VINING, G. G. **Introduction to linear regression analysis**. Fifth edition. Hoboken, New Jersey: Wiley, 2020 (Wiley series in probability and statistics).

MORAGA, P. **Geospatial Health Data: Modeling and Visualization with R-INLA and Shiny**. 1. ed. EUA: Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series, 2019. Disponível em: <https://www.paulamoraga.com/book-geospatial/index.html>. Acesso em: 29 set. 2021.

MORAN, P. A. P. Notes on Continuous Stochastic Phenomena. **Biometrika**, Reino Unido, v. 37, n. 1/2, p. 17–23, 1950.

MORGENSTERN, H. Ecologic Studies in Epidemiology: Concepts, Principles, and Methods. **Annu. Rev. Public Health**, EUA, , p. 21, 1995.

OPENSHAW, S. **The Modifiable Areal Unit Problem**. Newcastle – Reino Unido: Geo Books, 1984(Concepts and techniques in modern geography, no. 37).

ORELLANA, J. D. Y. *et al.* Excesso de mortes durante a pandemia de COVID-19: subnotificação e desigualdades regionais no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Brasil, v. 37, n. 1, p. e00259120, 2021.

ORTIZ-OSPINA, E.; BELTEKIAN, D. Why do women live longer than men? 14 ago. 2018. **Our World in Data**. Disponível em: <https://ourworldindata.org/why-do-women-live-longer-than-men>. Acesso em: 8 ago. 2022. (United Kingdom).

PARK, Y. J. *et al.* Contact Tracing during Coronavirus Disease Outbreak, South Korea, 2020. **Emerging Infectious Diseases**, EUA, v. 26, n. 10, p. 2465–2468, out. 2020.

PRADO, M. F. do *et al.* Analysis of COVID-19 under-reporting in Brazil. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, Brasil, v. 32, n. 2, 2020. Disponível em: <http://rbti.org.br/artigo/detalhes/0103507X-32-2-7>. Acesso em: 31 jul. 2022.

RIBEIRO, D. de A.; BRAGA, A. F. D.; TEIXEIRA, L. Desigualdade socioespacial e o impacto da Covid-19 na população do Rio de Janeiro: análises e reflexões. **Cadernos Metr pole**, São Paulo, v. 23, n. 52, p. 949–970, dez. 2021.

RIEBLER, A. *et al.* An intuitive Bayesian spatial model for disease mapping that accounts for scaling. **Statistical Methods in Medical Research**, Reino Unido, v. 25, n. 4, p. 1145–1165, 1 ago. 2016.

RITCHIE, H. *et al.* Coronavirus Pandemic (COVID-19). **Our World in Data**, EUA, 5 mar. 2020. Disponível em: <https://ourworldindata.org/mortality-risk-covid>. Acesso em: 5 out. 2021.

ROSE, G. Sick individuals and sick populations. **International Journal of Epidemiology**, Reino Unido, v. 30, p. 6, 2001.

RUE, H.; MARTINO, S.; CHOPIN, N. Approximate Bayesian inference for latent Gaussian models by using integrated nested Laplace approximations. **Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)**, Reino Unido, v. 71, n. 2, p. 319–392, 2009.

SANTOS, J. P. C. dos *et al.* Vulnerabilidade a formas graves de COVID-19: uma análise intramunicipal na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 5, p. e00075720, 2020.

SES-BA. **Guia Rápido SIVEP GRIPE**. Guia de Vigilância. Brasil, SES-BA, maio 2021. Disponível em: http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2021/05/GUIA-RAPIDO-SIVEP-GRIPE-atualizado-em-maio_2021.pdf. Acesso em: 12 out. 2021.

SES-RJ. Primeiro caso do Novo Coronavírus é confirmado no Estado do Rio. 5 mar. 2020. **Secretaria de Saúde - Governo do Estado do Rio de Janeiro**. Disponível em: <https://www.saude.rj.gov.br:443/noticias/2020/03/primeiro-caso-do-novo-coronavirus-e-confirmado-no-estado-do-rio>. Acesso em: 20 jun. 2021. (Rio de Janeiro).

SHEATHER, S. **A Modern Approach to Regression with R**. New York, NY: Springer New York, 2009(Springer Texts in Statistics). Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-09608-7>. Acesso em: 1 ago. 2022.

SHEPHARD, D. A. E. **John Snow: anaesthetist to a queen and epidemiologist to a nation : a biography**. Cornwall, Prince Edward Island, Canada: York Point Pub., 1995.

SILVA, M. P. da. O processo de urbanização carioca na 1ª República do Brasil no século XX: uma análise do processo de segregação social. **Estação Científica (UNIFAP)**, Macapá, v. 8, n. 1, p. 47, 22 jan. 2018.

SIMPSON, D. *et al.* Penalising Model Component Complexity: A Principled, Practical Approach to Constructing Priors. **Statistical Science**, EUA, v. 32, n. 1, 1 fev. 2017. Disponível em: <https://projecteuclid.org/journals/statistical-science/volume-32/issue-1/Penalising-Model-Component-Complexity--A-Principled-Practical-Approach-to/10.1214/16-STS576.full>. Acesso em: 1 ago. 2022.

SIMPSON, E. H. The Interpretation of Interaction in Contingency Tables. **Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)**, Reino Unido, v. 13, n. 2, p. 238–241, 1951.

SMS-RJ, Plano Municipal de Saúde do Rio de Janeiro PMS-RJ 2014-2017. **Secretaria Municipal de Saúde**. Rio de Janeiro. Disponível em: http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/3700816/4128745/PMS_20142017.pdf. Acesso em 05 de setembro de 2021.

SNOW, J. Cholera, and the Water Supply in the South Districts of London. **British Medical Journal**, Reino Unido, v. 1, n. 42, p. 864–865, 17 out. 1857.

SUSSER, M. The logic in ecological: I. The logic of analysis. **American Journal of Public Health**, EUA, v. 84, n. 5, p. 825–829, maio 1994.

TOBLER, W. R. A Computer Movie Simulating Urban Growth in the Detroit Region. **Economic Geography**, EUA, v. 46, p. 234, jun. 1970.

WASELFISZ, J. J. **Mapa da violência 2011 : os jovens no Brasil**. São Paulo: Instituto Sangari, 2011.

WHITTLE, P. On Stationary Processes in the Plane. **Biometrika**, Reino Unido, v. 41, n. 3/4, p. 434–449, 1954.

WHITTLE, R. S.; DIAZ-ARTILES, A. An ecological study of socioeconomic predictors in detection of COVID-19 cases across neighborhoods in New York City. **BMC Medicine**, Reino Unido, v. 18, n. 1, p. 271, 4 set. 2020.

WHO. COVID-19 origins report inconclusive: We must ‘leave no stone unturned’ – WHO chief. 30 mar. 2021. **UN News**. EUA. Disponível em: <https://news.un.org/en/story/2021/03/1088702>. Acesso em: 7 ago. 2021.

WHO. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. fev. 2020a. **World Health Organization**. EUA. Disponível em: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it). Acesso em: 13 out. 2021.


WHO. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. 11 mar. 2020b. **World Health Organization**. EUA. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Acesso em: 21 out. 2021.

WILKINSON, R. G.; MARMOT, M. G. (Org.). **Social determinants of health: the solid facts**. 2nd. ed. Copenhagen: Centre for Urban Health, 2003.

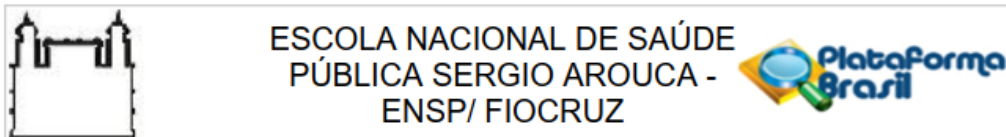
WOLFF, D. *et al.* Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. **Infection**, Alemanha, v. 49, n. 1, p. 15–28, fev. 2021.

ZUUR, A. F.; IENO, E. N.; ELPHICK, C. S. A protocol for data exploration to avoid common statistical problems: *Data exploration*. **Methods in Ecology and Evolution**, Reino Unido, v. 1, n. 1, p. 3–14, mar. 2010.

ANEXO A – FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE SRAG – SIVEP

		Nº	
 MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE		SIVEP-Gripe - SISTEMA DE INFORMAÇÃO DA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA GRIPE FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE HOSPITALIZADO - 21/02/2022	
CASO DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG-HOSPITALIZADO): Indivíduo com *SG que apresente: dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de O ₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada dos lábios ou rosto. (*SG: Indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por pelo menos dois (2) dos seguintes sinais e sintomas: febre (mesmo que referida), calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou gustativos). Para efeito de notificação no SIVEP-Gripe, devem ser considerados os casos de SRAG hospitalizados ou os óbitos por SRAG independente de hospitalização.			
1	Data do preenchimento da ficha de notificação:	2	Data de 1ºs sintomas
3	UF: __ __ __	4	Município: _____
		Código (IBGE): __ __ __ __ __ __	
5	Unidade de Saúde: _____	Código (CNES): __ __ __ __ __ __	
6	Tem CPF? __ 1-Sim 2-Não	7	CPF: __
8	Estrangeiro __ 1-Sim 2-Não		
9	Cartão Nacional de Saúde (CNS): __		
10	Nome: _____	11	Sexo: __ 1- Masc. 2- Fem. 9- Ign

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO ENSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Determinantes Sociais do SARS-COV 2 no Rio de Janeiro - Um estudo ecológico espaço-temporal dos casos graves de COVID-19 de março de 2020 a fevereiro de 2021.

Pesquisador: Alvaro Bergamaschi Novaes

Área Temática:

Versão: 1

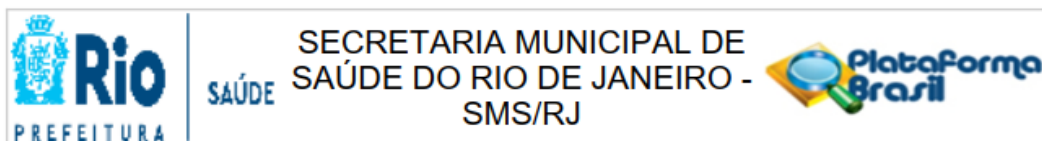
CAAE: 54149921.1.0000.5240

Instituição Proponente: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.175.920

ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO SMS-RJ**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Determinantes Sociais do SARS-COV 2 no Rio de Janeiro - Um estudo ecológico espaço-temporal dos casos graves de COVID-19 de março de 2020 a fevereiro de 2021.

Pesquisador: Alvaro Bergamaschi Novaes

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 54149921.1.3001.5279

Instituição Proponente: RIO DE JANEIRO SEC MUNICIPAL DE SAUDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.284.199