

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Instituto Nacional de Cardiologia
Ministério da Saúde

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

MESTRADO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

MARCIO LASSANCE MARTINS DE OLIVEIRA

MORTALIDADE POR DOENÇA ARTERIAL

CORONARIANA EM EPIDEMIAS DE DENGUE

RIO DE JANEIRO

2013

MORTALIDADE POR DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA EM
EPIDEMIAS DE DENGUE

MARCIO LASSANCE MARTINS DE OLIVEIRA

Dissertação apresentada ao curso de pós-graduação *stricto sensu* de pesquisa clínica em doenças infecciosas para obtenção do grau de mestrado em cardiologia e infecções.

Orientadores: Prof. Dr. Bernardo Rangel Tura e Prof. Dr. Marco Antonio de Mattos.

Rio de Janeiro

2013

MARCIO LASSANCE MARTIN DE OLIVEIRA

Mortalidade por doença arterial coronariana em Epidemias de Dengue

Dissertação apresentada ao curso de pós-graduação *stricto sensu* de pesquisa clínica em doenças infecciosas para obtenção do grau de mestrado em cardiologia e infecções.

ORIENTADORES: Prof. Dr. Bernardo Rangel Tura

Prof. Dr. Marco Antônio de Mattos

APROVADA EM: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Vitor Manuel Pereira Azevedo (presidente)

IPEC

Prof^a. Dra. Marisa da Silva Santos

INC

Prof^a. Dra. Maria Cristina C. Kuschnir

UERJ

À Maria Teresa Coelho Saint-Martin, minha
dileta esposa, que ao meu lado perseverou;
mesmo diante das mais fortes das tormentas,
onde nascem os ímpios.

“Un peu de science éloigne de Dieu,
mais beaucoup y ramène.”

Louis Pasteur

“The mathematician, carried along on
his flood of symbols, dealing apparently
with purely formal truths, may still reach
results of endless importance for our
description of the physical universe.”

Karl Person

Agradecimentos

Aos pesquisadores e, sobretudo amigos, Bráulio dos Santos Júnior, Marisa Santos, Marcelo Goulart Correia e Helena Cramer Veiga Rey pelas inestimáveis contribuições matemáticas, gramáticas, estatísticas e epidemiológicas.

Ao meu mestre e amigo Bernardo Rangel Tura, cujo raciocínio, conhecimento e sabedoria transcendem a lógica socrática.

Agradeço a toda equipe da Divisão de Ensino e Pesquisa do INC que muito me ajudaram nesta nova fase por que passo.

Aos Prof. Dr. Miguel Chalub e Dra. Maria Vitória Campos Mamed Maia, que me acompanharam nos meus mais difíceis momentos, e me ajudaram a manter o foco e sanidade.

À Dr. Alexandre Otávio Chieppe, da Superintendência de Vigilância Epidemiológica e Ambiental da Secretaria de Estado de Saúde e Defesa Civil (SESDEC) do Rio de Janeiro que gentilmente cedeu os dados de notificação de dengue do estado de Rio de Janeiro.

Ao Dr. Marco Antonio de Mattos que me conheceu estudante, imberbe, e hoje me orienta nesse vasto horizonte porvir.

Aos meus pais que sempre caminharam ao meu lado nesta jornada.

Lassance MMO. **Mortalidade por doença arterial coronariana em epidemias de dengue.** Rio de Janeiro, 2012. Dissertação [Mestrado em Pesquisa clínica em Doenças infecciosas] - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

Fundamento: Parte-se da premissa de que a mortalidade por doença arterial coronariana (DAC) encontra-se aumentada no transcorrer de epidemias de dengue, possivelmente pela direta ação do vírus ou por desestabilização de problemas pré-existentes.

Objetivo: Será descrita a possível associação entre a mortalidade por doença coronariana e os casos notificados de infecções pelo vírus da dengue no Estado do Rio de Janeiro.

Material e métodos: Estudo ecológico, no qual duas séries temporais - a primeira de mortalidade por DAC e a segunda de casos notificados de dengue -, foram construídas, utilizando-se dados extraídos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e da secretaria de estado de saúde e defesa civil (SESDEC) do Rio de Janeiro. A série de DAC incluiu 313.503 pacientes entre janeiro de 1996 e dezembro de 2010. A série de dengue compreendeu 275.227 casos entre janeiro de 1994 e dezembro de 2010. Os códigos utilizados de mortalidade por DAC foram do I20 a I25 do CID-10. A metodologia Box-Jenkins é empregada para modelagem das séries e, para posterior comparação, correlação cruzada e análise de intervenção.

Resultados: A série de mortalidade por doença coronariana se ajusta ao modelo SARIMA $(1,1,1) \times (1,0,1)_{365}$, com sazonalidade anual refletida por aumento do número de casos nos meses de inverno.

Conclusão: Não há correlação entre a variável mortalidade por DAC e a variável número de casos de dengue no tocante à análise de séries temporais.

Palavras-chave: 1. Doença arterial coronariana. 2. Dengue. 3. Análise de séries temporais.

Lassance MMO. **Mortality from coronary artery disease during dengue epidemics**. Rio de Janeiro, 2012. Master [Science dissertation in Clinical Research in Infectious Diseases] - Instituto de Pesquisa Evandro Chagas.

ABSTRACT

Background: The possibility of increased mortality from coronary artery disease (CAD) during the course of dengue epidemics was considered, either by direct action of the virus or by destabilization of a pre-existing condition.

Aim: we describe a possible association between the mortality from coronary artery disease and the reported cases of dengue virus infections in the state of Rio de Janeiro.

Methods: This is an ecological study, in which two time series - the first one of mortality from coronary heart disease and the second one of reported cases of dengue -, were built using data from the Mortality Information System (SIM) and the secretary of health and civil defense (SESDEC) of Rio de Janeiro. The first series included 313,503 patients with CAD between January 1996 and December 2010. The number of dengue cases comprised 275,227 cases between January 1994 and December 2010. The diseases codes used were all from I20 to I25 (ICD-10). The Box-Jenkins methodology is employed for modeling the series and, in order to evaluate the theorized association, cross correlation, intervention analysis and dynamic linear models were used.

Results: The time series of coronary heart disease (CAD) mortality fits best the model SARIMA (1,1,1) x (1,0,1)₃₆₅, with annual seasonality reflected by an increase in the number of cases in the winter months.

Conclusion: There is no correlation between CAD mortality and the number of dengue cases.

Keywords: 1. Coronary artery disease. 2. Dengue. 3. Time series analysis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Acima: série temporal de morte por doença coronariana. Abaixo à esquerda, traçado das médias diárias extraídos do boxplot. Abaixo à direita: função de autocorrelação (página).

Figura 2: Função de autocorrelação e autocorrelação parcial da série de morte coronariana (página).

Figura 3: Função de autocorrelação e autocorrelação parcial da série de morte coronariana (página).

Figura 4: Decomposição da série em componentes sazonais, tendência e aleatório (página).

Figura 5: Série temporal de dengue (página).

Figura 6: Boxplot da série de notificação dos casos de dengue por dia do ano (página).

LISTA DE SIGLAS

CDC - *Center of Disease Control and Prevention*.

CID-10 - Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10ª edição.

DO – Declaração de óbito.

MS - Ministério da Saúde.

OMS – Organização mundial de saúde.

SESDEC - Secretaria de Estado de Saúde e Defesa Civil (após a realização desta dissertação, esta instituição passou a ser denominada Secretaria de Estado de Saúde - SES).

SIM - Sistema de Informações sobre Mortalidade.

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACME - *Automated Classification of Medical Entities* (Classificação automatizada de entidades médicas).

AIC - *Akaike Information Criterion*.

ARIMA - *Autoregressive Integrated Moving Averag*. (Autorregressivo, integrado de medias móveis).

ARMA - *Autoregressive Moving Average* (Autorregressivo de médias móveis).

CK-MB - *Creatine Kinase - Muscle Brain*.

DAC - Doença Arterial Coronariana.

FAC - Função de Autocorrelação.

FACP - Função de Autocorrelação Parcial.

NT-proBNP - *N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide*.

SARIMA - *Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average* (Autorregressivo, integrado de medias móveis sazonal).

SARMA - *Seasonal Autoregressive Moving Average* (Autorregressivo, de medias móveis sazonal).

SCB - Sistema de Seleção de Causa Básica.

LISTA DE SÍMBOLOS

B - *Backward shift operator.*

∇ - *Backward difference operator.*

$\phi(B)$ - Operador autorregressivo estacionário.

$\theta(B)$ - Operador de médias móveis.

$\Phi(B^s)$ - Coeficientes sazonais da autorregressão.

$\Theta(B^s)$ - Coeficientes sazonais das médias móveis.

$\psi(B)$ - Função de transferência do filtro linear.

$\varphi(B) = \phi(B) (1 - B)^d$ - Operador autorregressivo generalizado.

Γ_n - Matriz de autocovariância (gama maiúsculo).

P_n - Matriz de autocorrelação (rô maiúsculo).

LISTA DE FÓRMULAS

$\nabla z_t = z_t - z_{t-1} = (1 - B)z_t$ - *Backward difference operator*.

$\phi(B)\tilde{z}_t = a_t$ - Representação do modelo autorregressivo.

$\tilde{z}_t = \theta(B)a_t$ - Representação do modelo de médias móveis.

$\phi(B)\tilde{z}_t = \theta(B)a_t$ - Representação do modelo ARMA.

$\phi(B)\omega_t = \theta(B)a_t$ - Representação do modelo ARIMA.

$\Phi(B^s)\phi(B)(1 - B)^d(1 - B^s)^D Z_t = \Theta(B^s)\theta(B)a_t$ - Representação do modelo SARIMA.

$\psi(B) = 1 + \psi_1 B + \psi_2 B^2 + \dots$ - Função de transferência de filtro linear.

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	2
2.1. DENGUE	2
2.2. DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA	5
2.3. DENGUE E O CORAÇÃO.....	6
3. MATERIAL E MÉTODOS	8
3.1. SÉRIES TEMPORAIS.....	8
3.1.1. <i>DEFINIÇÃO</i>	<i>8</i>
3.1.2. <i>METODOLOGIA BOX-JENKINS.....</i>	<i>10</i>
3.1.3. <i>FUNÇÃO DE AUTOCORRELAÇÃO E FUNÇÃO DE AUTOCORRELAÇÃO PARCIAL.....</i>	<i>12</i>
3.1.4. <i>ANÁLISE DE INTERVENÇÃO.....</i>	<i>13</i>
3.2. DADOS DE MORTALIDADE POR DAC	13
3.3. DADOS DE CASOS NOTIFICADOS DE DENGUE	15
4. RESULTADOS	16
4.1. SÉRIE TEMPORAL DE MORTALIDADE.....	16
4.2. SÉRIE TEMPORAL DE CASOS NOTIFICADOS DE DENGUE.....	20
4.3. ANÁLISE DE INTERVENÇÃO.....	22
5. DISCUSSÃO	23
6. CONCLUSÃO.....	26
REFERÊNCIAS	27
APÊNDICE A	31
APÊNDICE B	39
APÊNDICE C	42
APÊNDICE D	44
ANEXO A	45

1. INTRODUÇÃO

Existe um preceito, quase dogmático, entretentes não baseado em estudos epidemiológicos ou de qualquer sorte, de que a mortalidade por doença coronariana encontra-se elevada de forma espúria no transcorrer de epidemias de dengue.

Tal fato justifica-se pela premissa de que todo e qualquer estado inflamatório agudo pode, em teoria, instabilizar doença coronariana estável, quer por mudanças anatômicas em placas ateroscleróticas, quer por aumento na demanda cardíaca frente a lesões fixas pré-existentes. Infere-se, pois, que a mortalidade cardiovascular encontrar-se-ia elevada nas épocas em que há significativo aumento nos casos de dengue, doença que sabidamente leva à síndrome de resposta inflamatória sistêmica¹. Para testar essa hipótese, como objetivo primário desta dissertação, um estudo ecológico foi confeccionado, com foco em modelagem de séries temporais, a partir de dados extraídos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e da Secretaria de Estado de Saúde e Defesa Civil (SESDEC) do Rio de Janeiro. Incluir-se-á, ademais, como objetivo secundário, descrição da série de morte por doença coronariana entre janeiro de 1996 a dezembro de 2010.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Pouco há, de fato, na literatura, acerca da associação entre mortalidade cardiovascular e infecção pelo vírus da dengue^{2,3}. Restringindo-se ainda essa associação à doença arterial coronariana (DAC), tais evidências se desvanecem por completo. Todavia, dada a alta prevalência da doença coronariana em nosso país e a elevada incidência de dengue no transcorrer de epidemias, há de se inferir que a emergência da segunda terá impacto na evolução da primeira. Possivelmente, a cascata inflamatória deflagrada pela dengue pode, em tese, causada pelo desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio miocárdico, suscitar desestabilização da doença coronariana assintomática ou ainda provocar ruptura de placas ateroscleróticas e síndromes coronarianas agudas, a exemplo do infarto agudo do miocárdio. Uma terceira possibilidade, talvez menos provável, é a ação direta do vírus nas artérias coronárias provocando arterite, o que poderia influenciar diretamente a mortalidade cardiovascular aferida.

2.1. DENGUE

A dengue é definida como uma arbovirose causada pelo vírus de mesmo nome e transmitida pelo mosquito do gênero *Aedes*. Responsável por epidemias nos países em desenvolvimento, o vírus da dengue é um problema de saúde pública com grande impacto social e econômico. A cada ano estima-se que ocorram 50 a 100 milhões de novos casos no mundo, sendo quinhentos mil da forma grave. No Brasil há cerca de 300 mil casos novos por ano com seis mil apresentando a forma hemorrágica – considerando-se os anos de 2007⁴. Nos anos subsequentes, houve, no Brasil, cerca de 390 mil a 980 mil casos por ano no período de 2008 a 2010²⁴.

Identificam-se atualmente quatro diferentes sorotipos do vírus da dengue: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, pertencentes à família *flaviviridae*, gênero *flavivirus*.

Historicamente, os primeiros relatos de casos de dengue no Brasil datam de 1846, ocorrendo no Rio de Janeiro, São Paulo e Salvador, ao qual se segue, posteriormente, pequeno

surto na cidade de Boa Vista (Roraima), no ano de 1981 - este possivelmente advindo dos países circunvizinhos. A real história da dengue começa, em realidade, nas décadas de 1980 e 1990, quando o processo acelerado - e possivelmente atabalhado - de urbanização e migração de pessoas das áreas rurais para grandes centros, aliando-se ao favorável clima tropical brasileiro, propiciou rápida dispersão tanto do vírus quanto do vetor que o transmite. As grandes cidades que, em 1940 albergavam apenas 32% da população, tornaram-se populosas, com cerca de 80% de toda população brasileira. Decerto, o descompasso entre o afluxo de pessoas que imigravam para as grandes cidades e a urbanização acelerada foi responsável por falhas de infraestrutura, especialmente no que tange ao acesso à água de abastecimento e serviços de limpeza urbana. Criara-se, então, perfeito habitat para o mosquito vetor da doença. Em 1986 identificou-se a ocorrência da circulação do sorotipo DENV-1, inicialmente no estado do Rio de Janeiro. Desde então, epidemias de dengue têm sido registradas no estado do Rio de Janeiro. O primeiro pico epidêmico no Rio de Janeiro ocorreu em 1986 e 1987 com 32.507 e 59.355 casos registrados respectivamente. Em seguida, a introdução do sorotipo DENV-2 em 1990 e 1991 foi responsável por uma segunda epidemia. Com a crescente dispersão do vetor e introdução dos sorotipos DENV-1 e DENV-2, sucederam-se várias outras, inicialmente na região sudeste, disseminando-se posteriormente a todo território nacional. No ano 2000, detectou-se a entrada do terceiro sorotipo viral: DENV-3. Sem que houvesse tempo para medidas preventivas - na ocasião fora criado o PIACD (Plano Nacional de Controle da Dengue) - houve a grande epidemia de 2002. Diz-se daquele ano que a antecipação da época de chuva de verão, somada ao incipiente trabalho das equipes de campo, contribuiu para crítica situação vivida. A disseminação, no caso específico do sorotipo DENV-3, foi rápida, e o número de casos graves, elevado. Nova epidemia, de proporção histórica, ocorreu em 2008. Esta, em especial, foi acompanhada de alta letalidade nos indivíduos abaixo de 15 anos. No geral, experiências acumuladas ao longo destes mais de vinte e cinco anos de epidemias no estado do Rio de Janeiro permitiram-nos descrever fatores relevantes, tanto para o vetor quanto para o vírus, assim como a letalidade da doença no país^{5,6,7}.

Para que ocorra uma epidemia em determinada população é necessária introdução de sorotipo viral em uma localidade com indivíduos susceptíveis àquele sorotipo. Atrelado a isto é imperativa a existência do mosquito vetor, em altos índices de infestação predial, e de condições ambientais que propiciem o contato do vetor com aquela população.

Os determinantes ambientais e socioeconômicos da dinâmica de transmissão do vírus da dengue incluem temperatura (15 a 40 °C), latitude (35° Norte a 35° Sul), umidade relativa do ar ideal, altitude (inferior a 2200 metros), elevada densidade populacional e deficiência tanto na coleta de resíduos sólidos domiciliares quanto no abastecimento de água potável. Dentre os aspectos ligados às relações intrínsecas entre o vetor, agente e hospedeiro, encontram-se o percentual de indivíduos susceptíveis aos sorotipos circulantes, abundância de criadouros do mosquito transmissor, altos índices de infestação predial e densidade de mosquitos fêmeos⁵.

A transmissão do vírus da dengue ao homem se dá por meio da picada da fêmea hematófaga do mosquito do gênero *Aedes*. Destes, a espécie que se apresenta com maior antropofilia, caráter doméstico e ampla distribuição geográfica no Brasil e principais regiões do mundo é o *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762). Destacam-se nessa espécie tanto a elevada capacidade de adaptação ao meio ambiente urbano quanto as transformações ambientais provocadas pelo homem. Por outro lado, em determinadas regiões da Ásia, o vetor secundário de transmissão é o *Aedes albopictus* (Skuse, 1894). Tendo o repasto do sangue infectado sido feito, o mosquito encontrar-se-á apto a transmitir o vírus, seguindo-se período aproximado de oito a doze dias de incubação extrínseca⁶.

Não há, no caso da infecção pelo vírus da dengue, imunidade cruzada, de modo que a infecção confere imunidade, permanente ou duradoura, somente para sorotipo específico, ou seja, aquele causador da doença⁶.

Pode a infecção ser assintomática ou sintomática. Após a inoculação, o período de incubação costuma ser de quatro a sete dias, com variabilidade de dois a quinze dias. Quando sintomática, o espectro de doença varia desde uma síndrome febril indiferenciada, pouco específica, até formas graves, a exemplo da síndrome do choque da dengue, secundária a extravasamento plasmático. É importante aqui ressaltar que pacientes podem evoluir para o choque **sem** evidências de sangramento, reforçando que o fator determinante das formas graves da dengue é a alteração da permeabilidade do endotélio vascular, manifesta por hemoconcentração, derrames cavitários e choque hipovolêmico⁷. A “síndrome hemorrágica do dengue”, com grave hemorragia, é incomum, mas sangramentos de menor monta (gengivorragia, metrorragia, hematêmese, melena ou hematúria) podem acompanhar qualquer forma clínica da doença. A letalidade da doença se dá primariamente pelo choque secundário ao extravasamento plasmático.

O percentual de infecções assintomáticas ou pouco sintomáticas varia nas séries de casos de 29 a 56%⁷. A ocorrência de uma enfermidade febril inespecífica e de curta duração, cursando com faringite, rinite, tosse branda e febre baixa, é mais comum em lactentes e crianças pré-escolares. Ocasionalmente a presença de erupção maculopapular dificulta o diagnóstico com bases exclusivamente clínicas.

De forma geral, a dengue manifesta-se na maior parte das vezes na sua forma dita clássica. A febre alta de início subitâneo, a cefaleia retro-orbitária, a mialgia intensa, a artralgia e a prostração descrevem com rigor a síndrome da dengue clássica. As manifestações gastrointestinais, tais como náusea, vômito e diarreia, assim como linfadenopatia, podem também ser incluídas na miríade de habituais sintomas. A febre pode persistir pelo período médio de cinco a sete dias. O exantema maculopapular ou morbiliforme surge no período de defervescência da febre, normalmente no quinto dia de doença.

Apresentam-se inicialmente as formas graves da dengue de forma similar à forma clássica. No entanto, após o quarto a sétimo dia de doença, sinais proeminentes de falência circulatória, fenômenos hemorrágicos, hepatomegalia dolorosa e febre elevada insinuam-se no que se denomina a síndrome do choque da dengue. As manifestações hemorrágicas mais frequentes são hematomas, sangramentos em sítios de punção venosa e petéquias distribuídas em extremidades, face e axilas. Na síndrome do choque da dengue, manifesto no período da fase febril entre o terceiro e o sétimo dia, tem-se a aparição de fortes dores abdominais que acompanham as manifestações de choque circulatório⁷.

2.2. DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

Prevaecem as doenças cardiovasculares como uma das principais causas de mortalidade e incapacidade no mundo. Seu crescimento nos países em desenvolvimento, em oposição ao declínio descrito nos países mais desenvolvidos, representa relevante questão de saúde pública no presente momento. No Brasil, a exemplo de outros países, as síndromes coronarianas agudas possuem relevante impacto em termos de gastos com saúde⁸.

Dados extraídos do CDC (*Center of Disease Control and Prevention*) mostram que a doença arterial coronariana é o mais comum tipo de doença cardiovascular nos Estados

Unidos, sendo responsável por cerca de 365.000 mortes anualmente. Ainda, os seus custos específicos alcançam valores próximos a US\$ 108,9 bilhões por ano, valor esse que inclui custos diretos com sistema de saúde, medicações e perda de produtividade⁸.

No Brasil, o custo total (sistema único de saúde e sistema suplementar de saúde), direto e indireto, associado às síndromes coronarianas agudas, estimado no ano de 2011, chega à monta de R\$ 3,8 bilhões de reais. Na perspectiva exclusiva do SUS, os custos totais associados à síndrome coronariana aguda em 2011 somam a quantia de R\$ 872 milhões no Brasil e 56 milhões no estado do Rio de Janeiro⁹.

O estado do Rio de Janeiro tem cerca de 19.500 óbitos anuais por doença coronariana, considerando-se período compreendido entre 1996 a 2010, o que nos dá uma estimativa média de 57 mortes diárias¹⁰. Ainda, remetendo-se ao período compreendido entre 1980 a 2002, o Rio de Janeiro apresentou taxa de mortalidade por doença coronariana mais alta do que aquelas registradas nos estados de São Paulo e Rio Grande do Sul¹¹. Conclui-se que, dado apreciável impacto econômico, social e demográfico, é meritório maior entendimento da ocorrência do óbito por doenças coronarianas e seu padrão temporal, o que o presente estudo tem como objetivo analisar, em associação às epidemias de dengue, no estado do Rio de Janeiro.

2.3. DENGUE E O CORAÇÃO

Manifestações cardiovasculares em pacientes com dengue vêm historicamente sendo descritas desde a década de 1960. A síndrome do choque relacionada à dengue, com colapso cardiovascular e depressão miocárdica, já era bem conhecida e pouco estudada. No ano de 1972, Ivor Obeyesekere e Yvette Hermon descreveram dez casos de miocardite aguda causados por arbovirus na cidade de Colombo, Sri Lanka (à época, Ceilão), especificamente os vírus da dengue e o vírus da febre chikungunya. Nessa pormenorizada descrição caso a caso, pacientes com alterações clínicas, eletrocardiográficas e radiológicas que levaram ao diagnóstico de miocardite, tiveram elevada titulação de anticorpos específicos de arbovirus, afora história pregressa de síndrome aguda febril¹². Na verdade, tal relato nos sugere potencial tropismo cardíaco do vírus da dengue, em circunstâncias específicas.

Ainda no Sri Lanka, durante epidemia nos anos de 2004-2005, foi realizado estudo observacional de 133 indivíduos com dengue no *Peradeniya Teaching Hospital*, localizado em província central de mesmo nome, considerada pela saúde pública área endêmica. Em tal levantamento, o envolvimento cardíaco, definido como elevação de enzimas cardíacas, de nota a troponina e a CK-MB como marcadores de injúria miocárdica e o NT-proBNP como marcador de disfunção miocárdica, ocorreu em até 20% dos casos (troponina T elevou-se em 0,8%, CK-MB em 12,8% e NT-proBNP em 18,9%). Não houve, na série descrita, casos de choque, assim como não foi descrita história progressiva de doença cardíaca nos pacientes estudados². Releva-se, entretanto, o fato de que uma parcela dos pacientes com dengue, excluindo-se aqueles com choque ou hemorragia, tem manifestação clínica ou laboratorial de envolvimento do coração, quer seja por ação direta do vírus, quer seja por descompensação de doença pré-existente. Se considerarmos um número considerável de casos da doença em epidemias, teríamos em paralelo elevado número de pacientes com manifestações cardiovasculares com impacto teórico na mortalidade.

Descrita elevação de enzimas cardíacas, notadamente aquelas que expressam necrose miocárdica, têm-se ainda outras manifestações, consideradas atípicas, que abrangem distúrbios de ritmo (bloqueios atrioventriculares, fibrilação atrial e disfunção do nó sinusal), pericardite e miopericardite¹³.

Em oposição aos casos descritos de provável envolvimento miocárdico pelo vírus, no que se refere a manifestações específicas de DAC em pacientes com dengue, não foram encontradas referências o que reforça a importância deste estudo.

3. MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho constituiu-se de um estudo ecológico baseado em duas séries históricas, englobando período de 1996 a 2011. Fizeram parte do estudo as populações do estado do Rio de Janeiro de ambos os gêneros e com mais de quarenta anos.

Para esta pesquisa foram coletados dois conjuntos de dados. O primeiro foi extraído do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), referentes à mortalidade por DAC entre janeiro de 1996 e dezembro de 2010, perfazendo total de quinze anos. As causas de morte foram definidas segundo CID-10, vigente desde 1996, ano escolhido para início desta série (APÊNDICE D). Um segundo conjunto de dados utilizou o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e foi composto do número de notificações de dengue entre os anos de janeiro de 1994 e dezembro de 2011. A opção por este período se justifica pelo significativo aumento do número de casos registrados a partir de 1994⁶. Ressalta-se que os dados utilizados são de domínio público e não são identificados.

Seguiu-se à coleta dos dados, a modelagem e análise de duas séries temporais, uma construída com os dados de mortalidade por DAC e outra com casos notificados de dengue. Por meio dessa análise, o comportamento das séries é descrito, concernindo à tendência, ciclos e variações sazonais, assim como a influência da segunda série sobre a primeira.

Para modelagem e análise dos dados foi utilizado o programa R, versão 2.15.1¹⁴.

3.1. SÉRIES TEMPORAIS

3.1.1. DEFINIÇÃO

Uma série temporal pode ser definida como um conjunto de observações quantitativas de um determinado fenômeno, distribuídas e ordenadas cronologicamente, em um dado período de tempo. No caso dos estudos populacionais, motivo primário de nossa análise, considera-se o tempo como variável discreta.

Uma qualidade distintiva e intrínseca das séries temporais reside na **dependência serial** das observações, o que significa que cada observação é dependente das anteriores. A essência e propriedades dessa dependência são de prático interesse e, sobretudo, essenciais para sua análise, o que requer desenvolvimento de modelos estocásticos e dinâmicos aplicados aos dados da série. O processo organizado, lógico e sistemático de pesquisa construído para expor, da forma mais precisa e ao mesmo tempo parcimoniosa, os mecanismos geradores da série, assim como a influência sofrida por fatores externos a ela, são abaixo descritos e arrojados aos estatísticos George Box e Gwilym Jenkins¹⁵. De nota, os métodos utilizados para análise são apropriados apenas para sistemas de dados discretos, em que observações ocorrem de forma equidistante no tempo.

Outras características descritas nas séries temporais, passíveis de decomposição, são tendência, sazonalidade e ciclo. A **tendência** de uma série denota o comportamento das médias de seus valores progressos. Se elas variam em torno de um valor fixo, tem-se uma série estacionária; caso contrário, a série poderá ser ascendente ou descendente, conforme haja aumento ou decréscimo das médias. A **sazonalidade** indica a repetição de um padrão em intervalo fixo de tempo. Os **ciclos**, por outro lado, designam a repetição de um padrão em longos intervalos de tempo, muito superiores àqueles descritos na sazonalidade.

Se a previsão dos valores futuros de uma dada série temporal pode ser feita de forma precisa, por uma função matemática, tem-se uma série **determinística**. Neste caso particular, dado um conjunto qualquer de observações, tem-se que a observação subsequente será sempre igual (precisão), não significando, logicamente, que ela seja correta (acurada) - poderíamos encontrar sempre o mesmo valor errado! Se, por outro lado, os valores são descritos como a realização de um processo estocástico (probabilístico), caracteriza-se a série como não determinística ou **estocástica**. Será esta última o motivo desta dissertação. E desta forma, a série será expressa, conforme abaixo representada, como uma função de componentes observáveis (tendência, sazonalidade e ciclo) e de componente aleatório:

$$Z_t = f(T_t, S_t, C_t, \varepsilon_t)$$

(T_t é o componente de tendência; S_t é o componente de sazonalidade, C_t é o componente de ciclo e ε_t o componente aleatório).

A notação doravante utilizada para denotar uma série temporal Z_t de “ n ” elementos será z_1, z_2, \dots, z_n , sendo z_n a última observação disponível.

3.1.2. METODOLOGIA BOX-JENKINS

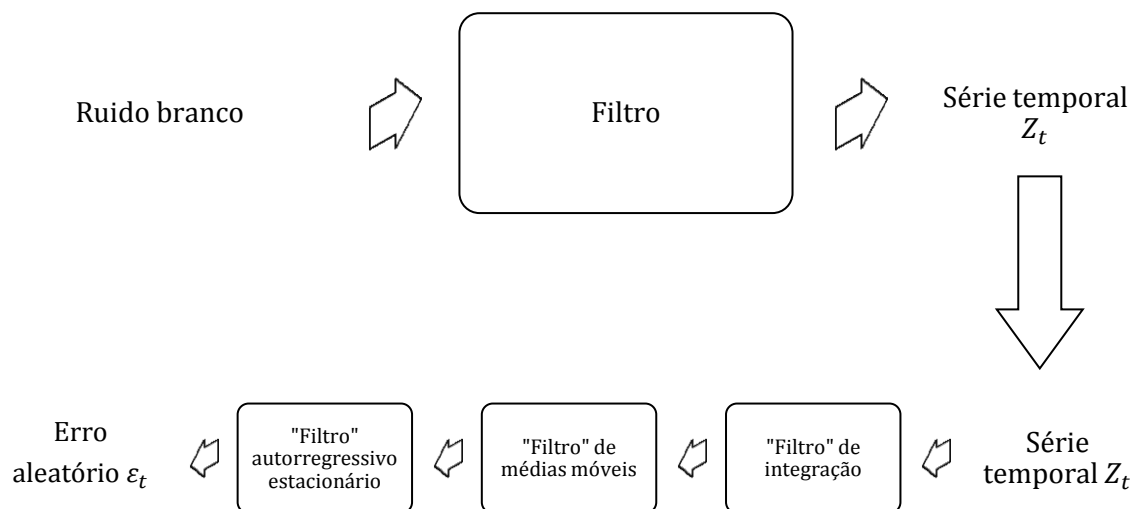
Com o propósito de se modelar os padrões de dependência temporal, a tendência e a sazonalidade da série construída, utilizou-se a técnica descrita por George Box e Gwilym Jenkins nos idos de 1970. A modelagem se fundamenta em ciclos iterativos, em cujos dados se baseiam a estrutura. O processo geral engloba quatro etapas que podem, conforme a necessidade, se repetir (ANEXO A). Os estágios do ciclo compreendem:

1. **Fase de Especificação:** uma classe geral de modelos é considerada para a análise.
2. **Fase de Identificação:** identifica-se um modelo, com base na análise das funções de autocorrelação e autocorrelação parcial.
3. **Fase de Estimação:** estimam-se os parâmetros do modelo identificado.
4. **Fase de Verificação:** verifica-se o modelo ajustado, por meio da análise de resíduos, a fim de confirmar se este é adequado para os fins propostos.

Caso o modelo não se ajuste, o ciclo é repetido, voltando-se a fase de identificação. Procura-se, em uma fase inicial - que como se viu, engloba a especificação e identificação -, enquadrar a série construída em uma classe geral de modelos que, na metodologia Box-Jenkins, se resume no acrônimo **ARIMA** (em português: autorregressivos, integrados e de médias móveis). A referida classe representa, na verdade, a união de dois diferentes modelos: o **AR** (autorregressivo) e o **MA** (médias móveis) que, por definição, são aplicáveis apenas a processos estacionários. No caso de uma série não estacionária, utiliza-se a diferenciação (representada no acrônimo por “**integração**”) a fim de torná-la estacionária. De modo genérico, baseando-se na metodologia utilizada, descreveram-se as séries utilizando, essencialmente, três informações. Por diferenciação (“**integração**”), primeiramente, entende-se o processo de subtrair dois valores vizinhos, uma ou mais vezes, como objetivo de tornar a série estacionária. A seguir, o termo **autorregressivo** denota que o valor observado num

determinado tempo “ t ” depende de valores anteriores. Por fim, o componente de **média móvel**, *grosso modo*, é a operação de se subtrair a média de um conjunto de valores indexados no tempo, baseados no componente aleatório da série (ε_t), de forma consecutiva. A notação empregada $ARIMA(p, d, q)$ para o modelo inclui, portanto, os três componentes a serem estimados: “ p ” componentes autorregressivos, “ d ” integrações e “ q ” componentes de médias móveis.

A abordagem utilizada para modelagem parte do pressuposto que uma série temporal observada z_t - que, já se viu, possui valores sucessivos temporalmente dependentes - seja gerada a partir de uma série de valores aleatórios aqui representados por a_t . Tais valores assumem distribuição normal com média zero e variância σ_a^2 . Mais, a sequência dessas variáveis independentes $a_t, a_{t-1}, a_{t-2}, \dots$, a que denominamos **ruído branco**, deve ser interpretada como uma sequência de variáveis aleatórias mutuamente independentes e identicamente distribuídas que, através de processo denominado de **filtro linear**, se transforma na série z_t . A partir da modelagem da série, percorre-se o caminho reverso, de modo a obter-se, após a “retirada” dos elementos autorregressivos, integrados e de médias móveis, reste somente o erro aleatório com características similares àquelas do ruído branco. O fluxograma abaixo resume os caminhos percorridos desde a gênese da série até sua modelagem.



Em resumo, o método Box-Jenkins consiste na busca de um modelo ARIMA (p, d, q) que melhor represente o processo estocástico gerador da série temporal.

Seguindo-se à determinação dos valores “ p ”, “ d ”, “ q ” do modelo, deve-se testá-lo. O teste do modelo ARIMA se baseia no fato de que a diferença entre os valores gerados pelos modelos e os valores observados resulte em um resíduo de comportamento aleatório (distribuição normal com média zero e variância σ^2) similar ao ruído branco que primariamente gerou a série¹⁵. Para pormenorização do modelo, consultar o APÊNDICE B.

3.1.3. FUNÇÃO DE AUTOCORRELAÇÃO E FUNÇÃO DE AUTOCORRELAÇÃO PARCIAL

Uma característica central no desenvolvimento de modelos de séries temporais, conforme acima exposto, é a assumir certo grau de equilíbrio estatístico, particularmente, a estacionaridade. Descreve-se tal propriedade por meio da média, variância e função de autocorrelação.

A função de autocorrelação (FAC) é uma operação da análise de séries temporais que tem como objetivo avaliar a estacionaridade e fornecer-nos informações sobre a ordem “ q ” de um processo MA. Caracteriza-se por medir a correlação de Pearson entre dois fragmentos da série temporal separadas por uma defasagem (*lag*) de “ k ” unidades de tempo. Exemplificando, se $k = 1$ então calcular-se-ia o coeficiente de correlação da sequência $z_t, z_{t-1}, \dots, z_{t-k}$ em relação à outra $z_{t-1}, z_{t-2}, \dots, z_{t-k+1}$. Na realidade, a FAC se refere a um gráfico da autocorrelação em relação à defasagem.

Em um modelo $AR_{(1)}$, há implícita correlação entre z_t e z_{t-2} . No entanto é possível filtrar as correlações, de forma a manter apenas a correlação “pura” entre duas observações. Tal processo de filtragem implica em gerar uma função de autocorrelação parcial (FACP), pela qual desaparece a correlação entre z_t e z_{t-2} . Detalhamento acerca deste argumento pode ser visto no APÊNDICE B.

3.1.4. ANÁLISE DE INTERVENÇÃO

A presente dissertação parte do pressuposto que um excepcional evento, aqui denominado **evento de intervenção** (casos notificados de dengue), poderia, de algum modo, afetar a série em estudo (morte por DAC). Em tais circunstâncias, utilizam-se modelos de **função de transferência**, com objetivo de se explorar de forma qualitativa e quantitativa o impacto do efeito da intervenção¹⁸. Maiores detalhes há no APÊNDICE C.

3.2. DADOS DE MORTALIDADE POR DAC

Constitui-se essa série temporal uma análise dos dados de mortes por doença coronariana englobando os anos compreendidos entre 1996 e 2011. Fizeram parte do estudo óbitos ocorridos no estado do Rio de Janeiro, de ambos os gêneros e com faixa etária a partir de 40 anos. As causas básicas de morte - definidas conforme a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID) -, seguem os códigos da 10ª edição¹⁹. Os códigos referentes às causas básicas dos óbitos selecionados no estudo englobam síndromes coronarianas - CID 10: I20 a I256 (APÊNDICE D).

Os dados extraídos do SIM de mortalidade cardiovascular são originados da declaração de óbito, preenchida pelo profissional médico que o atestou. Utilizou-se para a modelagem da série a causa básica de morte, definida conforme a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID 10ª Revisão - como “doença ou lesão que iniciou a cadeia de acontecimentos patológicos que conduziram diretamente à morte ou as circunstâncias do acidente ou violência que produziram a lesão fatal”²⁰.

Cabe, neste particular momento, pequena esclarecimento das etapas determinantes envolvidas no processamento da informação dos óbitos no Brasil. O modelo de declaração do óbito (DO) tal qual o conhecemos foi implementado como documento base do SIM, para utilização em todo território nacional, pelo MS, no ano de 1972. Em concomitância ao caráter jurídico do documento, posto que indispensável à lavratura da certidão de óbito pelos cartórios de registro

civil exibe a DO sua importância na utilização para a coleta das informações sobre mortalidade, servindo de base para o cálculo das estatísticas epidemiológicas vitais do país.

O trabalho de identificação e seleção de um código específico à causa básica de cada óbito, gerado a partir das declarações preenchidas e enviadas, é atribuído a um codificador treinado. São eles técnicos especializados em cursos ministrados pelo MS, segundo padronização da OMS, que visam interpretar as informações médicas da DO e aplicar regras de seleção sobre mortalidade.

Dificuldades inerentes ao trabalho realizado pelos codificadores e limitações no processamento das estatísticas de mortalidade motivaram o desenvolvimento de programas de computação desenhados para identificar as causas de morte. Um dos primeiros utilizados, desenvolvido nos Estados Unidos pelo *National Center for Health Statistics*, recebeu a designação de ACME (*Automated Classification of Medical Entities*). Esse sistema proporcionou maior precisão na identificação e codificação das causas básicas de morte, aplicando tabelas de decisão que contemplam a estrutura do código de doenças e suas relações etiológicas, em concordância com as regras vigentes de codificação de mortalidade. Introduzido em 1983 no estado de São Paulo, o sistema foi utilizado até 1995. Posteriormente, a partir de 1996, com a introdução no Brasil da décima revisão da classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde, a versão do ACME se tornou incompatível com os códigos alfanuméricos das afecções. Desenvolveu-se, então, um algoritmo especial, denominado programa de seleção de causa básica (SCB), adaptado para o novo sistema de classificação. O sistema SCB, desenvolvido em cooperação com o Centro Brasileiro de Classificação de Doenças da Universidade de São Paulo, é atualmente utilizado para a seleção automática das causas básicas de morte. A utilização sistemática do programa SCB pelos codificadores permite a correção das eventuais falhas de preenchimento em todos os campos da DO. Logo, a ocorrência de sub-registro dependerá primariamente da eficiência do fluxo utilizado na coleta de documentos, variando conforme o estado^{21,22,23}.

Os dados extraídos do SIM para série temporal de morte por doença coronariana consistem do número diário de óbitos previamente selecionados. Foram posteriormente subtraídos os óbitos ocorridos no dia vinte e nove de fevereiro, uma vez que esse dia ocorre apenas em anos bissextos.

3.3. DADOS DE CASOS NOTIFICADOS DE DENGUE

O banco de dados do SINAM é alimentado principalmente pela notificação e investigação de casos de doenças e agravos que constam da lista nacional de doenças de notificação compulsória (Portaria GM/MS Nº 104, de 25 de janeiro de 2011), sendo facultada aos estados e municípios a inclusão de outros problemas de saúde específicos de determinada região. Sua efetiva utilização permite um diagnóstico dinâmico da ocorrência de um dado evento na população. O estudo e elucidação dos mecanismos associados aos agravos de notificação compulsória conduzem à identificação dos riscos aos quais as pessoas podem estar sujeitas, o que, em última análise, contribui para a identificação da “realidade epidemiológica” de uma determinada área geográfica.

A série temporal de dengue foi construída a partir dos dados cedidos pelo SESDEC que contemplam número de casos notificados de dengue ao SINAN, por dia, no estado do Rio de Janeiro. Como parte da metodologia utilizada na sua análise, aquelas notificações ocorridas em vinte e nove de fevereiro foram removidas. Todavia, a série de dengue, conforme descrição por vir, é de difícil modelagem - a concentração dos casos nos meses quentes do ano acrescidos à irregularidade na ocorrência de epidemias a tornaria deveras laboriosa. Por outro lado, sendo o foco deste estudo a influência das epidemias de dengue na morte por doença coronariana empregando análise de intervenção, a modelagem da série de dengue torna-se desnecessária²⁴.

4. RESULTADOS

4.1. SÉRIE TEMPORAL DE MORTALIDADE

A série de mortalidade por doença coronariana englobou 5475 dias, iniciando-se em 01 de janeiro de 1996 e terminando em 31 de dezembro de 2010. O número total de óbitos ocorridos neste período foi 313.503, perfazendo uma média de 57,3 óbitos por dia e desvio padrão de 11,9.

Para modelagem da série, houve necessidade de se realizar uma integração (diferenciação) de modo a torna-la estacionária. Os gráficos da série bruta, da mediana extraída do *boxplot* do número diário de óbitos e o gráfico da função de autocorrelação encontram-se na **figura 1**. Seguindo-se a diferenciação, os gráficos da FAC e FACP apontam para modelo ARIMA(1,1,1), conforme **figura 2**. Para análise da sazonalidade, empregam-se a FAC e FACP com *lag* de 365 dias (**figura 3**). O modelo sugerido pela análise dos correlogramas é um SARMA(1,1) com sazonalidade anual. Em resumo, o modelo que melhor se adequou, de forma parcimoniosa, aos dados de morte por DAC foi um SARIMA(1,1,1) x (1,0,1)₃₆₅.

Uma forma de visualização gráfica da sazonalidade consiste na construção de gráficos *boxplot* em que se unem todos os pontos da série correspondentes a cada um dos 365 dias do ano. O gráfico da **figura 1** (abaixo e a esquerda) apresenta apenas a mediana do número total de casos do primeiro ao 365º dia, durante os quinze anos da série, extraídos do *boxplot* diário. A série exhibe sazonalidade anual, com maior número de mortes ocorrendo nos meses de inverno. O pico de mortalidade se dá em torno do 180º ao 190º dia do ano, o que representa o início do inverno. De nota, no Brasil, o inverno austral tem início com o solstício de inverno - que ocorre por volta de 21 de junho -, e termina em 23 de setembro com o equinócio de primavera, ou seja, do 171º ao 263º dia do ano.

Decompondo-se a série, visualiza-se tendência na diminuição do número de mortes por DAC até o ano 2000, a partir do qual se percebe desaceleração e posterior aumento da taxa anual de mortalidade (**figura 4**).

Aplicando-se o teste de Ljung-Box ao resíduo da série decomposta, obtém-se valor de $p=0,9216$, o que nos mostra que o modelo é adequado, excluindo-se a hipótese de dependência temporal - o resíduo se assemelha ao ruído branco.

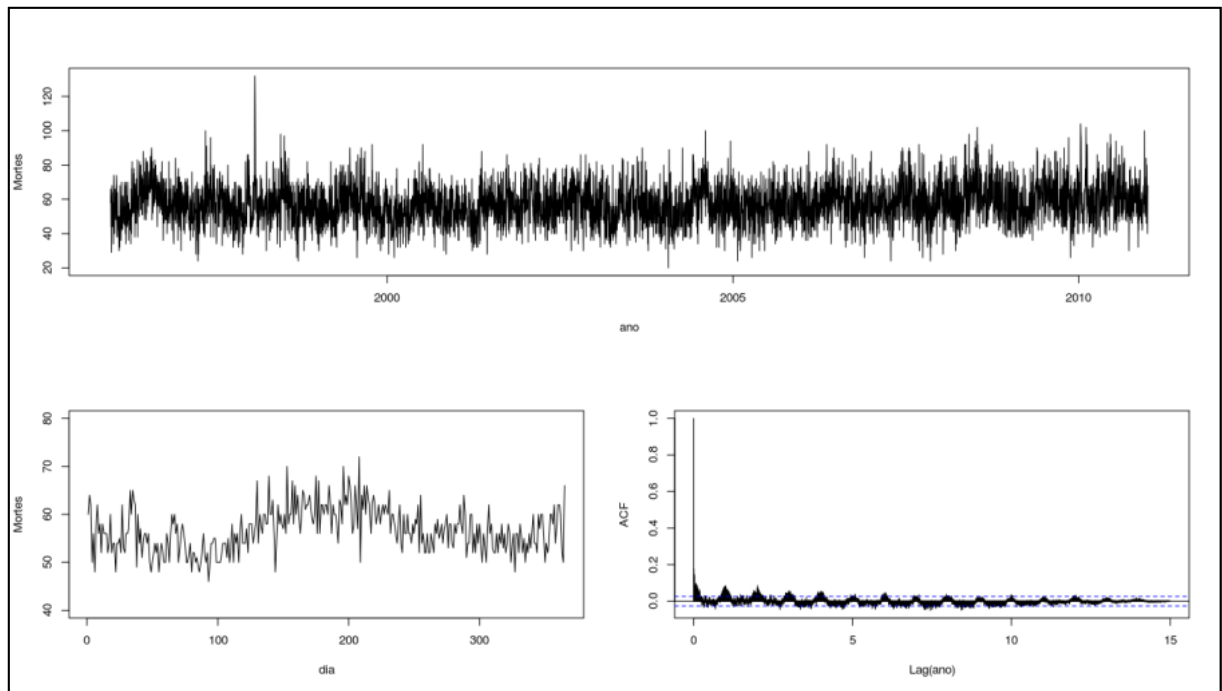


Figura 1 Acima: série temporal de morte por doença coronariana. Abaixo à esquerda: traçado das médias diárias extraídos do boxplot. Abaixo à direita: função de autocorrelação.

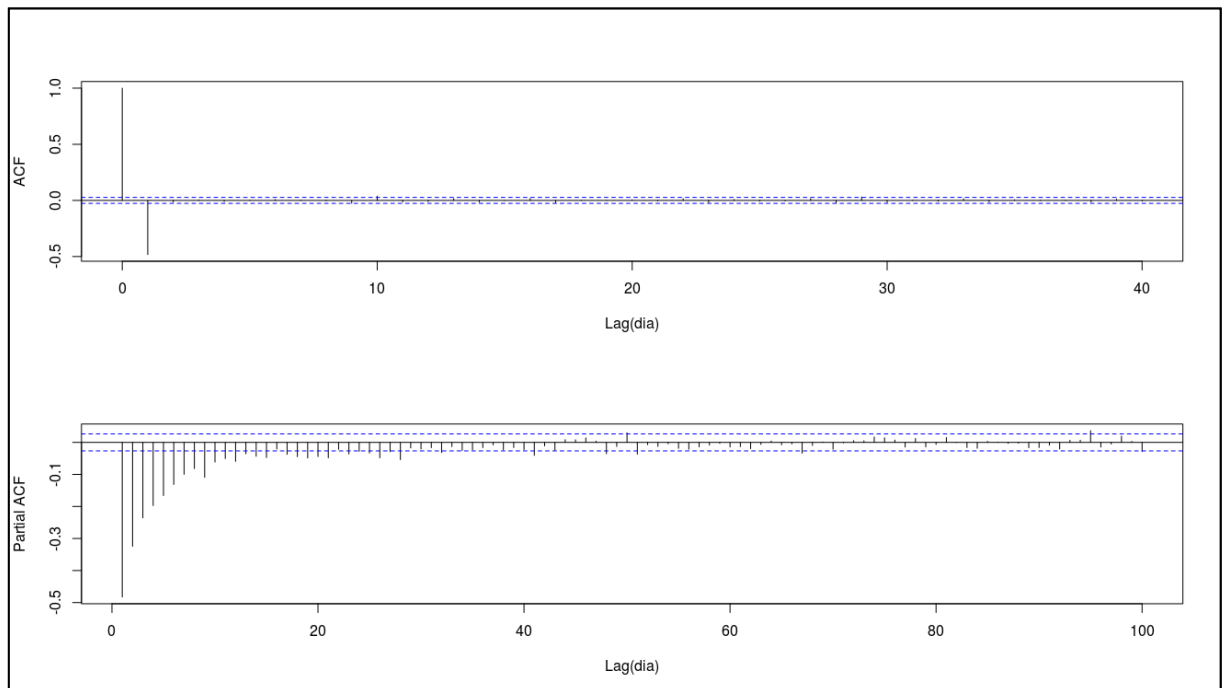


Figura 2: Função de autocorrelação e autocorrelação parcial da série de morte coronariana.

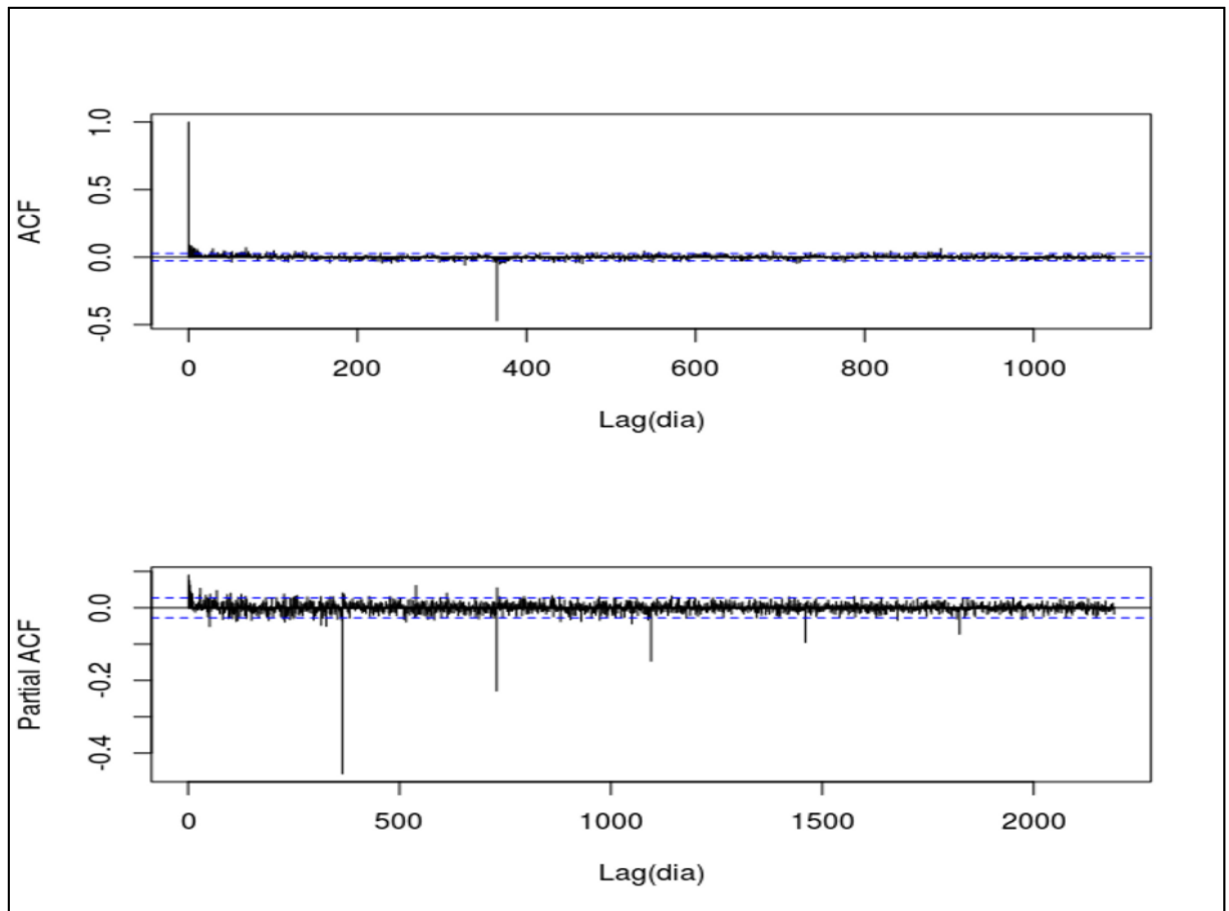


Figura 3: Função de autocorrelação e autocorrelação parcial da série de morte coronariana.

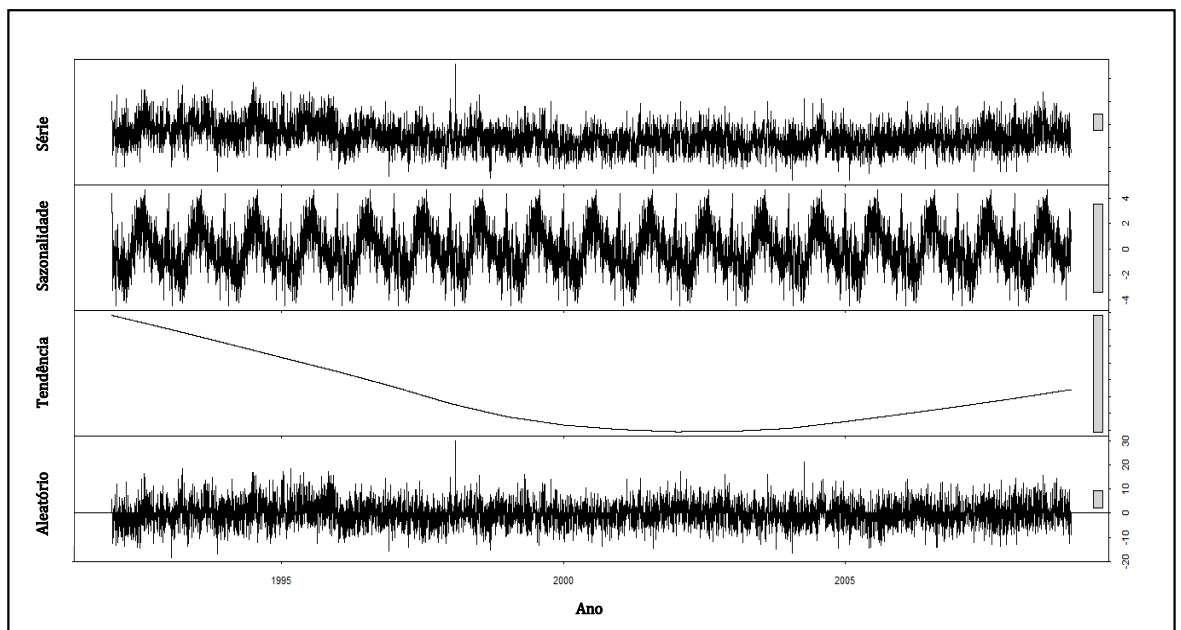


Figura 4: Decomposição da série em componentes sazonais, tendência e aleatório.

4.2. SÉRIE TEMPORAL DE CASOS NOTIFICADOS DE DENGUE

A série de dengue foi construída a partir de 6205 casos distribuídos de primeiro de janeiro de 1994 a trinta e um de dezembro de 2010. Observando-se a **figura 5** percebe-se que, dentro do período de tempo estudado, surgem em 1995 os primeiros casos notificados de dengue. A primeira grande epidemia registrada, com cerca de novecentos casos notificados, ocorre em 1998 - nesse mesmo ano descreve-se a grande expansão da doença em nível mundial.

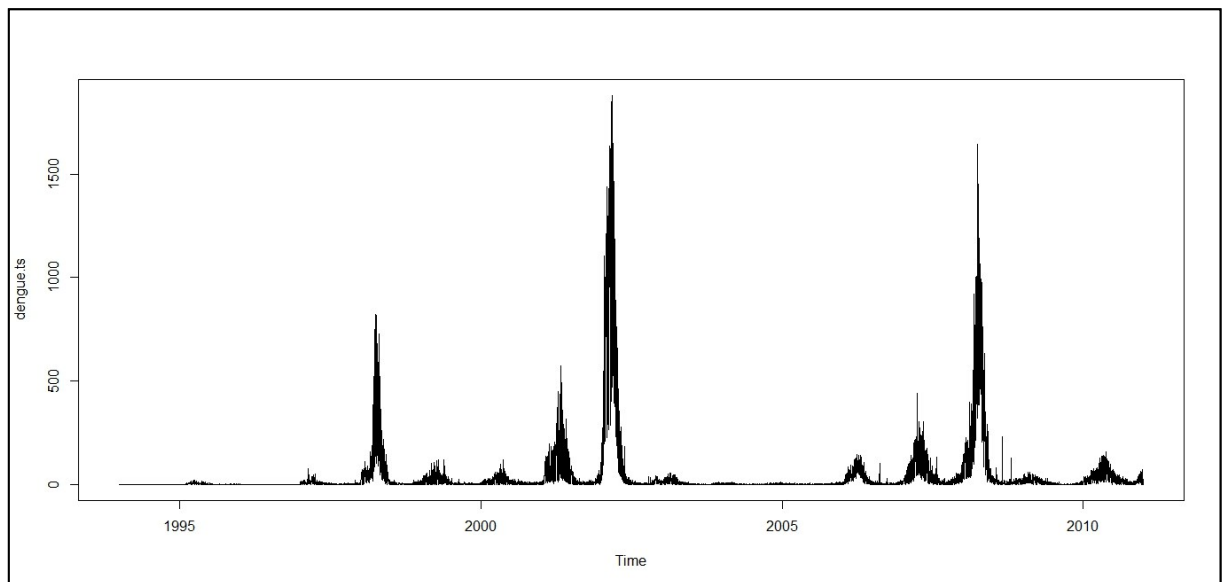


Figura 5: Série temporal de dengue.

Posteriormente picos de incidência são claramente observados nos anos 2002, 2006, 2007 e 2008, sendo os mais proeminentes aqueles ocorridos em 2002 e 2008. Historicamente, descreve-se a pior epidemia de dengue no estado do Rio de Janeiro no ano de 2008, com incidência de 2.543,7 casos para cada 100 mil habitantes apenas nos quatro primeiros meses do ano²⁵.

No boxplot, construído com o número de casos de cada dia do ano, contempla-se o comportamento da doença: a quase totalidade dos casos ocorre nos meses mais quentes do ano, de janeiro a maio, com pico no final de fevereiro e início de março (**figura 6**). Desta

forma, há determinados meses do ano em que não se tem notificação da doença, de forma que a série atinge a linha de base.

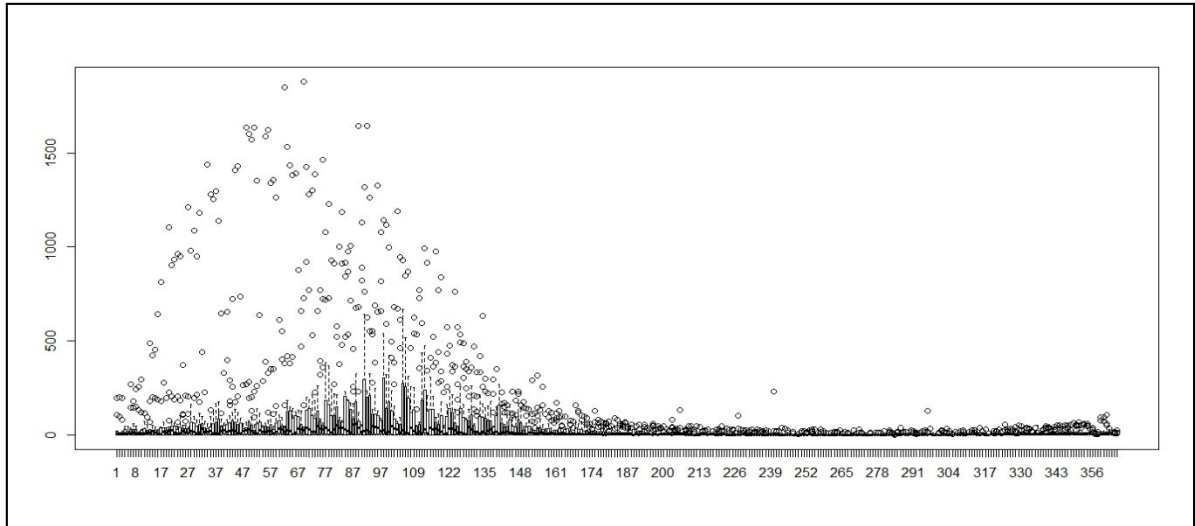


Figura 6: Boxplot da série de notificação dos casos de dengue por dia do ano.

4.3. ANÁLISE DE INTERVENÇÃO

Revela-nos a análise de intervenção, o que é apreciado na **tabela 1**, a ausência de influência dos casos de dengue na série de morte por DAC. Ao se considerar os valores de ajuste da série de morte por DAC com e sem a influência da série de notificação de casos de dengue, percebe-se pífia variação.

	AR	MA	SAR	SMA	σ^2	log <i>likelihood</i>	AIC
Série DAC (Sem influência da dengue)	0,0558	-0,9423	-0,0980	0,0944	129,6	-21081,58	42171,16
Erro Padrão	0,0150	0,0064	0,2812	0,2722			
	AR	MA	SAR	SMA	σ^2	log <i>likelihood</i>	AIC
Série DAC (Com influência da dengue)	0,0553	-0,9415	-0,0995	0,0959	129,5	-21081,08	42172,17
Erro Padrão	0,0151	0,0065	0,2502	0,2421			

Tabela 1: Ajuste da série de DAC, SARIMA (1, 1, 1) X (1, 0, 1)₃₆₅, e o resultado da análise de intervenção. Coeficiente dengue: 0,0018. AR: autorregressivos; MA: médias móveis; SAR: autorregressivo sazonal; SMA: médias móveis sazonais.

5. DISCUSSÃO

Para testar a hipótese de que as epidemias de dengue associam-se ao aumento na mortalidade cardiovascular foi realizado um estudo ecológico com modelagem de séries temporais (estudo exploratório). Para tal foram analisados dados outrora coletados, uns disponíveis nos sites do DATASUS, outros gentilmente cedidos pela Secretaria Estadual de Vigilância Sanitária.

O constructo teórico a ser testado baseou-se na possibilidade da dengue provocar síndrome coronariana aguda, quer por ação direta nos sistema imunológico-hemostático, quer por desestabilização de doença pré-existente - associação que, até o presente momento, não foi testada. Duas formas de resposta imune, que de certa forma caminham por vias distintas, são passíveis de advir à infecção pelo vírus da dengue. A primeira forma previne a infecção e propicia a sua recuperação. A segunda, relacionada à síndrome hemorrágica e à síndrome do choque da dengue, é geralmente observada em indivíduos com infecção secundária. Nesse caso, os anticorpos desenvolvidos na infecção de um sorotipo podem não neutralizar a infecção causada por um segundo vírus, de diferente sorotipo, paradoxalmente, amplificando a infecção. Indivíduos com síndrome hemorrágica e síndrome do choque da dengue possuem macrófagos maciçamente infectados, causando elevada viremia. Por sua vez, os macrófagos ativados e destruídos por células citotóxicas liberam tromboplastina e proteases ativadoras do complemento, desencadeando fenômenos de coagulação e lise celular⁶. Seria possível que tal cenário propiciasse eventos que, em última análise, culminariam com trombose coronariana ou ruptura de placa aterosclerótica. A análise de intervenção aplicada às séries temporais não confirmou associação entre epidemias de dengue e mortalidade por doença coronariana. Os parâmetros da série de mortalidade por DAC, com ou sem influência da série de dengue, são similares.

No entanto, ainda que não fosse objetivo primário da presente dissertação, a modelagem da série temporal da mortalidade por DAC no estado do Rio de Janeiro descreveu-nos peculiar comportamento no período estudado. Certamente, a compreensão dos parâmetros descritores ajudar-nos-ia a compreender seus mecanismos geradores e, em última análise, a planejar ações concretas e coordenadas de saúde pública.

O primeiro comportamento digno de nota, a sazonalidade anual, nos mostra um pico de mortalidade nos meses de inverno, a exemplo do que já fora descrito em outros países. Na realidade, tais variações sazonais foram associadas tanto à mortalidade de doença arterial coronariana quanto à de doença cerebrovascular - na Inglaterra e País de Gales, o pico hibernal de mortalidade das doenças cardiovasculares é responsável por duas mil mortes adicionais por ano²⁷. De fato, a possibilidade de relação entre temperatura e mortalidade por DAC é também suportada por dados que associam aumento de mortalidade a maior distância do equador, o que ocorre na Inglaterra, Estados Unidos, Canadá e Austrália^{28,29}. Seguindo-se na mesma direção, dados analisados de 1.474 hospitais americanos no *National Registry of Myocardial Infarction*, englobando anos de 1994 a 1996, revelaram aumento de 53% na incidência de infarto agudo do miocárdio nos meses de inverno em relação aos meses de verão³⁰.

Um segundo comportamento não antecipado da série, de maior relevância epidemiológica, se deve à ausência, dentro do período analisado entre 1996 e 2011, de aumento da tendência de mortalidade. Por um lado, se poderia explica-lo simplesmente pelo crescimento populacional, especialmente de indivíduos com idade superior a quarenta anos. Por outro lado, comportamento similar já havia sido descrito nos Estados Unidos. Dados apresentados por instituições governamentais e publicados pelo comitê de estatística da *American Heart Association* (AHA) apontam para desaceleração na taxa de decréscimo da mortalidade por DAC que, a princípio, parecia estar em consonância ao próprio desenvolvimento socioeconômico do país nas últimas três décadas. Este efeito que, ao que parece, está ocorrendo em diversos países desenvolvidos, tem levado a gastos com ações de saúde direcionadas à prevenção primária, sobretudo no controle dos fatores de risco já conhecidos³¹. No Brasil, em regiões com maior crescimento econômico como São Paulo e Rio de Janeiro, um aumento da taxa de mortalidade ocorreu posteriormente à década de 2000, em paralelo à melhoria das condições de vida da população³². Novas análises epidemiológicas serão necessárias no intuito de descrever associações com as prevalências de fatores de risco, notadamente tabagismo, diabetes e dislipidemia.

Nesse âmbito, a aplicação de métodos epidemiológicos de estudo podem nortear ações do Sistema Único de Saúde, tornando-as mais efetivas e eficazes. Tentar-se-ia entender, por exemplo, a piora nas taxas de mortalidade por cardiopatia isquêmica nos países desenvolvidos

como jogo de forças entre o desenvolvimento social e tecnológico de um lado e do maciço recrutamento de novos fumantes entre as mulheres e jovens aliados à prevalência de diabéticos, dislipidêmicos e “novos” sedentários.

Uma limitação que poderia ser sugerida, inerente à coleta dos dados analisados, refere-se à qualidade na notificação da dengue ao SINAN. Os casos não complicados de dengue, pertencentes ao grupo de doenças do anexo I (lista de notificação compulsória - LNC) da **Portaria nº 104, de 25 e janeiro de 2011**, são notificados e registrados no SINAN obedecendo às normas e rotinas estabelecidas pela Secretaria de Vigilância em Saúde do MS. Por outro lado, as doenças de anexo II da referida portaria (lista de notificação compulsória imediata - LNCI) contemplam os casos de dengue com complicações, síndrome do choque da dengue, febre hemorrágica da dengue, óbito por dengue e casos de infecção por DENV-4 ocorrido em regiões sem transmissão endêmica por esse sorotipo, o que implica na imediata notificação²⁶. Olhando-se com minúcia tal informação, infere-se que os casos não notificados de dengue incluiriam, na sua maioria, aqueles não diagnosticados, possivelmente por serem pouco sintomáticos ou assintomáticos. Seriam, pois, ocorrências com menor potencial teórico de causar morte por causa cardiovascular. Por outro lado, doenças que eventualmente podem ser diagnosticadas e notificadas como dengue, a citar leptospirose, febre amarela, leucemia, têm, teoricamente, o potencial de desencadear doença coronariana instável.

A metodologia aqui empregada testa a hipótese em nível abrangente, pois os dados advêm de observações realizadas de fenômenos determinados em uma população pertencente a uma área geograficamente definida. Conhece-se o número total de indivíduos expostos e o número total de casos dentro de cada grupo, mas não se tem conhecimento do número de casos expostos. O desenho de séries temporais, amplamente utilizado na econometria e na meteorologia, é aqui utilizado na análise da evolução da taxa de mortalidade por DAC, ao longo de uma linha temporal, avaliando o impacto de uma intervenção - casos notificados de dengue. Uma limitação atribuída aos estudos desta sorte se traduz na impossibilidade de se transferir a estimativa de efeito ecológico, a associação das variáveis quando existente, no nível individual.

6. CONCLUSÃO

A análise das séries temporais não demonstrou associação entre notificação de casos de dengue e morte por doença coronariana. Entretanto, a análise da série de morte por doença arterial coronariana nos mostra, de forma similar a outros países do mundo, sazonalidade anual com maior número de casos nos meses de inverno. Há ainda uma tendência ao aumento no número de óbitos por doença coronariana, inesperada para o padrão socioeconômico do Estado do Rio de Janeiro.

REFERÊNCIAS

1. Verdeal JC, Costa Filho R, Vanzillotta C, Macedo LF, Bozza FA, Toscano L. Recomendações para o manejo de pacientes com formas graves de dengue. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011; 23(2):125-133.
2. Wichmann D, Kularatne S, Ehrhardt S, Wijesinghe S, Brattig NW, Abel W, Burchard GD. Cardiac involvement in dengue virus infections during the 2004/2005 dengue fever season in Sri Lanka. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, July 2009; Vol. 40, No. 4.
3. Gupta VK, Gadpayle AK. Subclinical Cardiac Involvement in Dengue Haemorrhagic Fever. *JACM* 2010; 11(2): 107-11.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão do trabalho e da Educação na Saúde. “Dengue: decifra-me ou devoro-te” / Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde, Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2007.
5. Beserra EB, Freitas EM, Souza JT, Fernandes CRM, Santos KD. Ciclo de vida de *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Diptera, Culicidae) em águas com diferentes características. *Iheringia, Sér. Zool.*, Porto Alegre, 99(3):281-285, 30 de setembro de 2009.
6. Souza LJ. Dengue - diagnóstico, tratamento e prevenção. Segunda edição. Brasil: Editora Rubio; 2008. ISBN: 8577710254.

7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. Dengue: diagnóstico e manejo clínico - adulto e criança / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão. - 4ª edição - Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
8. Site do CDC (Center of disease control and prevention - heart diseases facts) <http://www.cdc.gov/heartdisease/facts.htm>, acessado em 06 de novembro de 2012.
9. Teich V, Araújo DV. Estimativa de Custo da Síndrome Coronariana Aguda no Brasil. Rev Bras Cardiol. 2011;24(2):85-94 março/abril.
10. Site do DATASUS (departamento de informática do SUS), Ministério da Saúde, <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>, acessado em 13 de novembro de 2012.
11. Oliveira GMM, Klein CH, Souza e Silva NA. Mortalidade por doenças cardiovasculares em três estados do Brasil de 1980 a 2002. Rev Panam Salud Publica. 2006;19(2):85-93.
12. Obeyesekere I, Hermon Y. Myocarditis and cardiomyopathy after arbovirus infections (dengue and chikungunya fever). British Heart Journal. 1972; 34:821-827.
13. Gulati S, Maheshwari A. Atypical manifestations of dengue. Tropical Medicine and International Health. 2007 Sep;12(9):1087-1095. doi:10.1111/j.1365-3156.2007.01891.x.
14. R Core Team, 2012 - "R: A language and environment for statistical computing" - R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.
15. Box GEP, Jenkins GC, Reisel GC. Time series analysis - Wiley series in probability and statistics. 4th edition, New Jersey: John Wiley & Sons, 2008.

16. Ljung MG, Box GEP. On a measure of lack of fit in time series models. *Biometrika* 1978; 65(2):297-303
17. Pierce, DA. Data Revisions with Moving Average Seasonal Adjustment Procedures. 1980; *Journal of Econometrics*, 14:95-114.
18. Box GEP, Tiao GC. Intervention Analysis with Applications to Economic and Environmental Problems. *Journal of American Statistical Association*. Mar 1975, 70(349):70-79p.
19. Ministério da Saúde. A Declaração de Óbito: Documento Necessário e Importante. 2009; Brasília, Ministério da Saúde / Conselho Federal de Medicina; 3ª edição.
20. Organização Mundial de Saúde. CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. Décima revisão, atualização de 2007, volume 2; São Paulo: Editora da EDUSP, 2012.
21. Medronho RA, Carvalho DM, Bloch KV, Werneck GL. *Epidemiologia*. Sanches, KR. Brasil: Editora Atheneu; 2002,337p.
22. Santo AH, Pinheiro CE, Rodrigues EM. Avaliação comparativa das causas básicas de morte processadas pelos Sistemas “Automated Classification of Medical Entities” e de Seleção de Causa Básica. *Revista de Saúde Pública*, 32:1-6, 1998.
23. Pinheiro CE, Santo AH. Processamento de causas de morte em lote pelo sistema de seleção de causa básica. *Revista de Saúde Pública*, 32: 72-3,1998.
24. Site do Ministério da Saúde: Portal da saúde. <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb> acessado em 23 de dezembro de 2012.

25. Teixeira MG, Costa MC, Barreto F, Barreto ML. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 2009; 25 Sup 1:S7-S18.
26. Ministério da saúde, Gabinete do Ministro. Portaria N° 104, de 25 de janeiro de 2011. *Diário Oficial da União*; nº 18, quarta-feira, 26 de janeiro de 2011.
27. Pell JP, Cobbe SM. Seasonal variations in coronary heart disease. *Q J Med* 1999; 92:689-696.
28. Flec A. Latitude and ischemic heart disease. *The Lancet*. 1989; 333(8638):613–613. 21.
29. Weerasinghe DP, MacIntyre CR, Rubin GL. Seasonality of coronary artery deaths in New South Wales, Australia. *Heart* 2002;88:30–34.
30. Spenser FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal Distribution of Acute Myocardial Infarction in the Second National Registry of Myocardial. *JACC*. May 1998; Volume 31, No.6:1226–33.
31. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics - 2012 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:e2-e220; originally published online December 15, 2011; doi: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046.
32. Tura BR, Souza e Silva NA, Pereira BB. Associação entre Renda Per Capita e Mortalidade por Doença Cardiovascular. *Revista da SOCERJ*; volume 19, número 3; maio/junho 2006.

APÊNDICE A - MODELO ARIMA SAZONAL

Com o propósito de se modelar os padrões de dependência temporal, tendência e sazonalidade da série construída, utilizou-se a técnica descrita por George Box e Gwilym Jenkins nos idos de 1970. A modelagem se fundamenta em ciclos iterativos, em cujos dados se baseiam a estrutura. O processo geral engloba quatro etapas que podem, conforme a necessidade, se repetir (ANEXO A). Em uma fase inicial procura-se enquadrar a série construída em uma classe geral de modelos que, na metodologia Box-Jenkins, se resume no acrônimo ARIMA (em português: autorregressivos integrados de médias móveis). A referida classe representa, na verdade, a união de dois diferentes modelos: o AR (autorregressivo) e o MA (médias móveis) que, por definição, são aplicáveis apenas a processos estacionários. No caso de uma série não estacionária, utiliza-se a diferenciação (“**integração**”) a fim de torná-la estacionária. A diferenciação consiste na sucessiva subtração de valores adjacentes ($z_t - z_{t-1}$) no intuito de se construir uma nova série “integrada”. Realizam-se “ d ” integrações quantas forem necessárias para tornar a série estacionária.

O termo **autorregressivo** reflete a dependência de uma observação z_t às “ p ” observações pregressas $z_{t-1}, z_{t-2}, \dots, z_{t-p}$. Exemplificando: em uma série que possua um componente autorregressivo, representado por $MA_{(1)}$, teremos que um valor z_t observado no instante “ t ”, depende do valor z_{t-1} do instante $t - 1$. Se, por outro lado, o modelo tiver dois componentes autorregressivos, denominado de $MA_{(2)}$, o mesmo valor z_t dependeria dos valores z_{t-1} e z_{t-2} , obtidos nos momentos $t - 1$ e $t - 2$ respectivamente. Por fim, a **média móvel** é a operação de subtrair a influência de um conjunto de “ q ” valores indexados da componente estocástica ($\varepsilon_{t-1}, \varepsilon_{t-2}, \dots, \varepsilon_{t-q}$), de forma consecutiva. Assim, se “ z ” depende do componente estocástico ε_t e ε_{t-1} , teremos um modelo $MA_{(1)}$; se “ z ” depender de $\varepsilon_t, \varepsilon_{t-1}$ e ε_{t-2} , teremos um processo $MA_{(2)}$ e assim sucessivamente. Dessa forma, os parâmetros a serem definidos em um modelo ARIMA serão “ p ”, “ d ”, “ q ”, que representam respectivamente processos autorregressivos, número de diferenciações (integração) e processo de médias móveis.

MODELOS AUTORREGRESSIVOS

No modelo estocástico autorregressivo, o valor corrente de um dado processo é expresso como agregado linear finito dos valores pregressos do processo, acrescidos de um erro aleatório a_t .

Denotemos, para melhor exemplificação de tal modelo, os valores de um determinado processo igualmente espaçados no tempo $t, t-1, t-2, \dots$ por $z_t, z_{t-1}, z_{t-2}, \dots$; ainda, seja $\tilde{z} = z_t - \mu$ - a série de desvios à média μ . Temos desta forma que a expressão

$$\tilde{z} = \phi_1 \tilde{z}_{t-1} + \phi_2 \tilde{z}_{t-2} + \dots + \phi_p \tilde{z}_{t-p} + a_t$$

é denominada processo autorregressivo de ordem “p” - $AR_{(p)}$. Observando-se a expressão acima, percebe-se que o modelo autorregressivo pode ser descrito como uma soma ponderada finita de “p” desvios prévios $\tilde{z}_{t-1}, \tilde{z}_{t-2}, \dots, \tilde{z}_{t-p}$ mais um erro aleatório a_t .

Se o operador autorregressivo de ordem “p” for definido nos moldes de *backward shift operator* “B”

$$\phi(B) = 1 - \phi_1 B - \phi_2 B^2 - \dots - \phi_p B^p$$

O modelo autorregressivo será, pois, escrito de forma econômica como:

$$\phi(B)\tilde{z}_t = a_t$$

MODELOS DE MÉDIAS MÓVEIS

O processo de médias móveis de grau “q” - $MA_{(q)}$ - é aquele no qual valores atuais da série \tilde{z}_t dos desvios dependem linearmente de um número finito “q” de choques prévios. Desta forma designa-se

$$\tilde{z} = a_t - \theta_1 a_{t-1} - \theta_2 a_{t-2} - \dots - \theta_q a_{t-q}$$

como processo de média móvel de ordem “q”.

Se for o operador de médias móveis de ordem “q” definido nos moldes de *backward shift operator* “B”

$$\theta(B) = 1 - \theta_1 B - \theta_2 B^2 - \dots - \theta_q B^q$$

então o modelo de médias móveis será escrito, de forma econômica, como:

$$\tilde{z}_t = \theta(B)a_t$$

MODELOS MISTOS

No propósito de prover flexibilidade no ajuste de determinadas séries, combinam-se, nos modelos, de modo concomitante, os termos de médias móveis e autorregressivos. Tal combinação conduz ao modelo ARMA (p, q) (*autoregressive-moving average*)

$$\tilde{z}_t = \phi_1 \tilde{z}_{t-1} + \phi_2 \tilde{z}_{t-2} + \dots + \phi_p \tilde{z}_{t-p} + a_t - \theta_1 a_{t-1} - \theta_2 a_{t-2} - \dots - \theta_q a_{t-q}$$

que pode ser resumido em

$$\phi(B)\tilde{z}_t = \theta(B)a_t$$

MODELO ARIMA

A modelagem de séries descrita por Box e Jenkins assume que seu comportamento seja estacionário, ou seja, seu processo reflita um “equilíbrio estatístico”, de forma que suas propriedades probabilísticas permaneçam inalteradas ao longo do tempo. Com isso a série varia em torno de uma média fixa e variância constante. Em oposição a tal comportamento, a maioria das séries estudadas, na prática, exibe uma tendência, o que faz com que sua média aumente ou diminua com o transcorrer do tempo. Para se aplicar o descrito modelo ARMA, torna-se imprescindível a transformação da série de não estacionária em estacionária, por processo de integração. Entretanto tenha-se em mente que somente um comportamento homogêneo de não estacionalidade permite a transformação da série. Considerando-se como exemplo uma integração de primeira ordem ($d = 1$) da série $Z_t = \{z_1, z_2, z_3, \dots, z_t\}$, a série derivada seria composta por um grau de diferenciação: cada termo seria representado pelo operador de diferença $\nabla^1 z_t = z_t - z_{t-1} = (1 - B)z_t$. No caso de integração de segunda ordem ($d=2$), teríamos como termos da série integrada composta por:

$$\nabla^2 z_t = \nabla(z_t - z_{t-1}) = \nabla z_t - B(\nabla z_t) = (z_t - z_{t-1}) - B(z_t - z_{t-1})$$

$$\nabla^2 z_t = z_t - 2B(z_t) + B^2(z_t)$$

$$\nabla^2 z_t = (1 - 2B + B^2)z_t.$$

Na sentença acima, a expressão $(1 - 2B + B^2)z_t$ pode ser denominada *lag operator polynomials*, indispensável para construção da série integrada.

Retrata-se o comportamento de integração resumido acima por meio de operador autorregressivo generalizado $\varphi(B) = \phi(B)(1 - B)^d$ onde $\phi(B)$ é o **operador autorregressivo estacionário** e “ d ” o número de integrações necessárias para tornar o modelo estacionário - de nota, “ d ” equivale ao número de raízes unitárias da equação $\varphi(B) = 0$.

Sintetizando o modelo que representa comportamento homogêneo e não estacionário:

$$\varphi(B)z_t = \phi(B)(1 - B)^d z_t = \theta(B)a_t$$

ou ainda

$$\phi(B)\omega_t = \theta(B)a_t$$

onde

$$\omega_t = (1 - B)^d z_t = \nabla^d z_t$$

Há, dessa forma, conforme acima descrito, um modo de representação do comportamento não estacionário homogêneo, que aufero proveito da “ d^a ” diferença, de modo a transforma-lo em estacionário.

O processo descrito pelas expressões acima denominado ARIMA (*autoregressive integrated moving average*) de ordem (p, d, q), descreve séries temporais estacionárias e não estacionárias com comportamento homogêneo. O processo pode ser definido como

$$\omega_t = (1 - B)^d z_t = \phi_1 \omega_{t-1} + \dots + \phi_p \omega_{t-p} + a_t - \theta_1 a_{t-1} - \dots - \theta_q a_{t-q}$$

, onde $\omega_t = \nabla^d z_t$.

Percebe-se, ao contemplar a expressão acima, que um processo ARIMA é gerado a partir da integração (ou soma ponderada) de processo estacionário ARMA ω_t , “ d ” vezes.

SAZONALIDADE

“Tem havido no passado um interesse em se ter dados disponíveis sobre fenômenos importantes, sociais e econômicos, para os quais a variação sazonal foi removida. As razões relacionam-se, geralmente, com a ideia que nossa habilidade em reconhecer, interpretar ou reagir a movimentos importantes não sazonais numa série é perturbada pela presença dos movimentos sazonais.”

Pierce, 1980

Cito algumas palavras proferidas por Pierce em 1980 na revista “*The American Statistician*” e “*Journal of Econometrics*”¹⁷ para tentar definir, no mínimo, a importância de se modelar a sazonalidade da série, uma vez que, do ponto de vista conceitual, é difícil defini-la. Empiricamente, consideram-se sazonais os fenômenos que ocorrem regularmente ao longo do tempo, e em nosso caso, anualmente. Dessa forma, descreve-se como periódico o comportamento da série, com semelhanças a cada “s” períodos (a cada doze meses ou a cada trezentos e sessenta e cinco dias, por exemplo). Conclui-se então que cada observação z_t de um dado fenômeno com sazonalidade anual se relacionará tanto com as observações anteriores - conforme propriedade intrínseca de dependência temporal -, quanto com as observações ocorridas no mesmo dia em anos diferentes. Em suma, z_t relaciona-se com z_{t-1} , z_{t-2}, \dots , e também com z_{t-s} , z_{t-2s}, \dots , ou ainda, diz-se das séries sazonais que apresentam alta correlação em “lags sazonais”, isto é, múltiplos do período “s”. Na modelagem do ajustamento sazonal, necessária para obtenção de modelo fidedigno, destrói-se tal correlação. Representa-se de modo didático uma série temporal com duração de “p” anos e sazonalidade mensal (período “s” de 12 meses) da seguinte forma:

$$Z_{i,j} = T_{i,j} + S_{i,j} + a_{i,j}, i = 1, 2, \dots, p \text{ e } j = 1, 2, \dots, 12$$

na qual $Z_{i,j}$ a observação Z no mês j e no ano i , $T_{i,j}$ a tendência T no mês j e no ano i , e $a_{i,j}$ o componente aleatório “a” no mês j e no ano i .

O enfoque utilizado neste trabalho para ajuste das séries que apresentam variação sazonal consiste na sua incorporação aos modelos ARIMA, de modo a criar um modelo denominado SARIMA $(p, d, q) \times (P, D, Q)_s$, sendo o termo “s” o período correspondente à sazonalidade. A inclusão do componente sazonal se dá de maneira multiplicativa, e a representação de um modelo SARIMA pode ser escrita, de forma compacta, como:

$$\Phi(B^s)\phi(B)(1 - B)^d(1 - B^s)^D Z_t = \Theta(B^s)\theta(B)a_t$$

onde $\Phi(B^s)$ representam os coeficientes sazonais da autorregressão, $\Theta(B^s)$ representam os coeficientes sazonais das médias móveis e $(1 - B^s)^D$ é o operador diferença de ordem “D”, para a diferenciação sazonal da série.

APÊNDICE B - FUNÇÃO DE AUTOCORRELAÇÃO E FUNÇÃO DE AUTOCORRELAÇÃO PARCIAL

Uma característica central no desenvolvimento de modelos de séries temporais, conforme acima exposto, é a assunção de que há certo grau de equilíbrio estatístico, particularmente, a estacionariedade. Descreve-se tal propriedade por meio da média, variância e função de autocorrelação.

Baseando-se no enfoque aqui utilizado na própria definição de processo estocástico como padrão definidor (gerador) da série, assume-se que o equilíbrio estatístico implicará na igual distribuição conjunta de probabilidade $p(z_{t_1}, z_{t_2})$, para todo t_1, t_2 equidistantes. Particularmente, a covariância entre valores z_t e z_{t+k} , separados por “ k ” intervalos de tempo (ou com lag k) deve ser a mesma, qualquer que seja o valor de “ t ”, em processos estacionários. No caso, reproduz-se a covariância dos valores z_t e z_{t+k} , aqui denominada autocovariância com lag k , da seguinte forma:

$$\gamma_k = cov[z_t, z_{t+k}] = E[(z_t - \mu)(z_{t+k} - \mu)]$$

Similarmente, a autocorrelação com lag k será:

$$\rho_k = \frac{E[(z_t - \mu)(z_{t+k} - \mu)]}{\sqrt{E[(z_t - \mu)^2]E[(z_{t+k} - \mu)^2]}}$$

Como, para um processo estacionário, a variância $\sigma_z^2 = \gamma_0$ é a mesma tanto no tempo $t + k$ quanto no tempo t , podemos escrever:

$$\rho_k = \frac{E[(z_t - \mu)(z_{t+k} - \mu)]}{\sigma_z^2} = \frac{\gamma_k}{\gamma_0}$$

o que implica em $\rho_0 = 1$.

A função de autocorrelação é a representação gráfica da matriz de autocorrelação contra a defasagem (lag) “ k ”. Para visualização do processo de construção gráfica da função de autocorrelação considera-se inicialmente a matriz de autocovariância de um processo estacionário de observações (z_1, z_2, \dots, z_n) , feito em “ n ” sucessivos momentos:

$$\Gamma_n = \begin{bmatrix} \gamma_0 & \gamma_1 & \gamma_2 & \cdots & \gamma_{n-1} \\ \gamma_1 & \gamma_0 & \gamma_1 & \cdots & \gamma_{n-2} \\ \gamma_2 & \gamma_1 & \gamma_0 & \cdots & \gamma_{n-3} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ \gamma_{n-1} & \gamma_{n-2} & \gamma_{n-3} & \cdots & \gamma_0 \end{bmatrix}$$

ou ainda

$$\Gamma_n = \sigma_z^2 \begin{bmatrix} 1 & \rho_1 & \rho_2 & \cdots & \rho_{n-1} \\ \rho_1 & 1 & \rho_1 & \cdots & \rho_{n-2} \\ \rho_2 & \rho_1 & 1 & \cdots & \rho_{n-3} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ \rho_{n-1} & \rho_{n-2} & \rho_{n-3} & \cdots & 1 \end{bmatrix} = \sigma_z^2 P_n$$

A matriz de autocovariância Γ_n é simétrica e tem elementos constantes em qualquer diagonal, assim como a matriz de autocorrelação P_n . São ambas as matrizes positivas, em se tratando de processo estacionário.

O coeficiente de autocovariância γ_k no lag “ k ” estima a covariância entre os valores z_t e z_{t+k} , separados por intervalo de tempo k . Denomina-se o traçado de γ_k versus “ k ” função de autocovariância $\{\gamma_k\}$ do processo estocástico. De modo análogo, constrói-se gráfico da função

de autocorrelação $\{\rho_k\}$ no lag k (ρ_k versus “ k ”). A função de autocorrelação é uma função adimensional, independentemente, portanto, da escala de medida da série.

Como $\rho_k = \rho_{-k}$, a FAC é simétrica no valor de k igual à zero, quando a autocorrelação assume o valor de um (ρ_0). Plotar-se então apenas a metade positiva da função. Por *default*, toda vez que for referida FAC, também denominada por alguns autores de correlograma, considera-se apenas a porção positiva da função.

Partindo-se para o próximo item, temos que, em um modelo AR (1), há implícita correlação entre z_t e z_{t-2} - percebe-se o fenômeno pelo decaimento exponencial. No entanto é possível filtrar as correlações, de forma que apenas a manter apenas a correlação “pura” entre duas observações. Tal processo de filtragem implica em gerar uma função de autocorrelação parcial (FACP), pela qual desaparece a correlação entre z_t e z_{t-2} .

APÊNDICE C - ANÁLISE DE INTERVENÇÃO

Há determinadas situações, como a que motivou esta dissertação, em que se suspeita que um excepcional evento, aqui denominado **evento de intervenção**, poderia, de algum modo, afetar uma série temporal Y_t . Em tais circunstâncias, utilizam-se modelos de **função de transferência**, com objetivo de se explorar os efeitos da intervenção, e neste caso, a série de entrada será representada como variável indicadora simples, tomando valor “1” e “0” para, respectivamente, indicar de forma qualitativa presença ou ausência do evento. A partir da representação qualitativa, realizam-se medidas quantitativas do impacto do efeito da intervenção, de modo que a estrutura e os parâmetros do modelo ajustado não sejam distorcidos pela influência de valores deslocados. Maiores detalhes há no apêndice C.

Os modelos de função de transferência, aqui utilizados para análise de intervenção, descrevem a relação dinâmica entre um conjunto de dados de entrada (*input*) e um conjunto de dados de saída (*output*). Tal operação, a exemplo dos filtros lineares, é derivada de equações diferenciais lineares. Este tipo de processo é chamado de modelo de função de transferência de ordem (r, s, b) , onde “ r ” é a ordem do numerador, “ s ” do denominador e “ b ” o atraso da entrada em relação ao efeito na série de saída.

Assume-se, na análise da série temporal estudada, que o evento de intervenção tenha ocorrido em um dado momento “ T ” do tempo. Procura-se saber, em termos práticos, se existe evidência de mudança no comportamento da série, creditada ao efeito da intervenção, e neste contexto estimar sua magnitude, de forma a descrever e modelar tal interação. E para alcançar tal objetivo, utiliza-se na prática o modelo descrito por Box e Tiao, onde:

$$Y_t = \frac{\omega(B)B^b}{\delta(B)} \xi_t + N_t = \mathcal{Y}_t + N_t$$

ou

$$Y_t = \mathcal{Y}_t + N_t$$

O termo $y_t = \omega(B) B^b \delta^{-1}(B) \xi_t$ representa o efeito da intervenção em termos de uma série determinística de entrada ξ_t , e N_t é o ruído da série, o que no modelo representa a série Y_t desprovida de dos efeitos da intervenção. Aqui, assume-se que a série N_t enquadra-se no modelo ARIMA (p, d, q). Indo mais longe, podemos incluir em N_t modelos sazonais multiplicativos SARIMA (p, d, q) (P, D, Q).

O impacto da intervenção nas variáveis determinísticas de entrada ξ_t é representado de duas formas distintas que descrevem o modo de resposta à intervenção. Ambas assumem valores de “1” ou “0”, denotando sua ocorrência ou não. A primeira forma é a “função degrau” (*step function*), resumida como:

$$S_t^{(T)} = \begin{cases} 0 & \text{se } t < T \\ 1 & \text{se } t \geq T \end{cases}$$

Esta forma denota a permanência dos efeitos por certo período de tempo. A segunda forma de entrada das variáveis é a “função pulso” (*pulse function*),

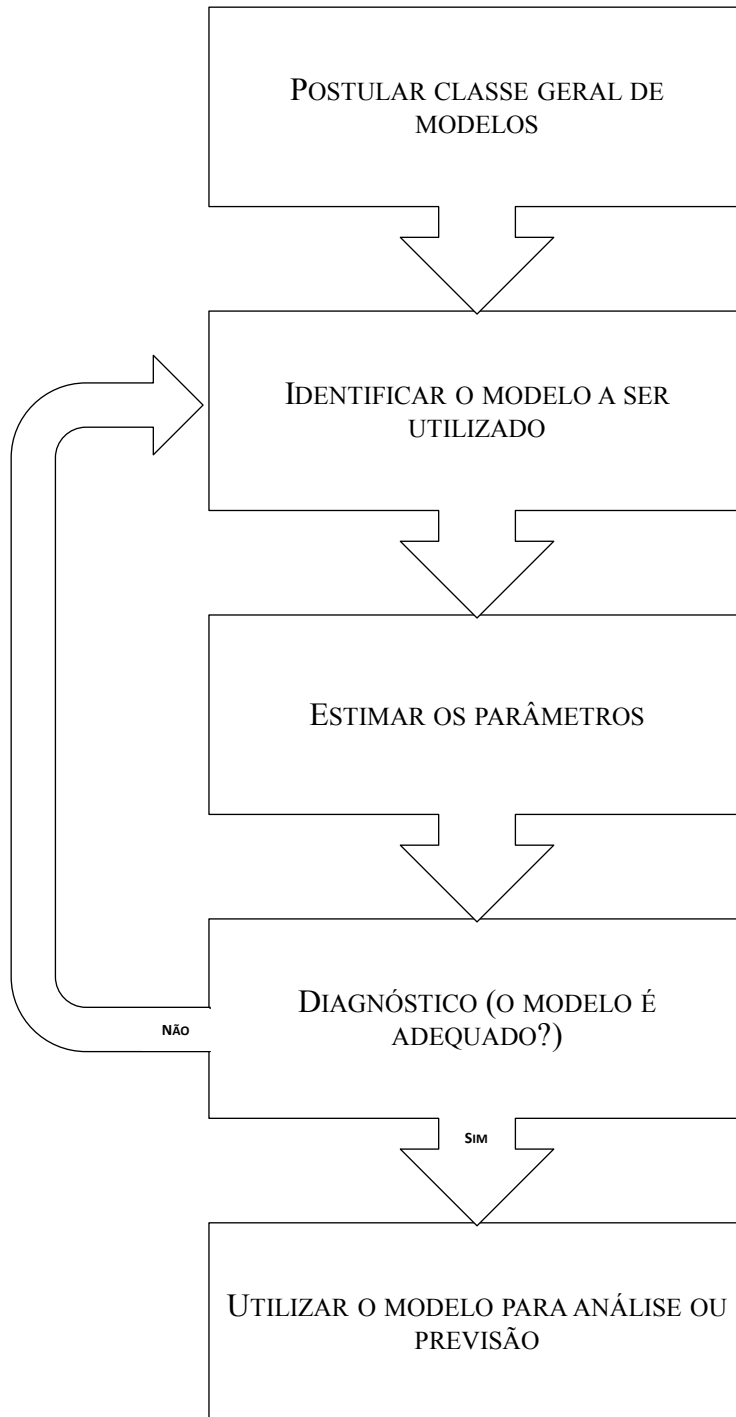
$$P_t^{(T)} = \begin{cases} 0 & \text{se } t \neq T \\ 1 & \text{se } t = T \end{cases}$$

O que representa um efeito temporário, transitório, e que perece ao longo do tempo. Essas representações são de grande utilidade em situações em que os efeitos de intervenções não podem ser representados de forma qualitativa, dada complexidade ou impossibilidade de obtenção de variáveis ou medidas¹⁸

APÊNDICE D - TABELA DO CID-10

APÊNDICE A: Lista dos CID-10 selecionados como causa básica de morte por doença coronariana

.Descrição	CID-10
Angina pectoris	I20 - Angina pectoris I20.0 - Angina instável I20.1 - Angina pectoris com espasmo documentado I20.8 - Outras formas de angina pectoris I20.9 - Angina pectoris não identificada
Infarto do miocárdio	I21 - Infarto agudo do miocárdio I21.0 - Infarto agudo transmural da parede anterior do miocárdio I21.1 - Infarto agudo transmural da parede inferior do miocárdio I21.2 - Infarto agudo transmural do miocárdio de outras localizações I21.3 - Infarto agudo transmural do miocárdio de localização não especificada. I21.4 - Infarto agudo transmural do miocárdio I21.9 - Infarto agudo do miocárdio não especificado I22 - Infarto do miocárdio recorrente I22.0 - Infarto do miocárdio recorrente da parede anterior I22.1 - Infarto do miocárdio recorrente da parede inferior I22.8 - Infarto do miocárdio recorrente de outras localizações I22.9 - Infarto do miocárdio recorrente de localização não especificada I23 - Complicações subsequentes ao infarto agudo do miocárdio I23.0 - Hemopericárdio como complicação atual subsequente ao infarto agudo do miocárdio I23.1 - Comunicação interatrial como complicação atual subsequente ao infarto agudo do miocárdio I23.2 - Comunicação interventricular como complicação atual subsequente ao infarto agudo do miocárdio I23.3 - Ruptura da parede do coração sem ocorrência de hemopericárdio como complicação atual subsequente ao infarto agudo do miocárdio I23.4 - Ruptura de cordoalhas tendíneas como complicação atual subsequente ao infarto agudo do miocárdio I23.5 - Ruptura de músculos papilares como complicação atual subsequente ao infarto agudo do miocárdio I23.6 - Trombose de átrio, aurícula e ventrículo como complicação atual subsequente ao infarto agudo do miocárdio I23.8 - Outras complicações atuais subsequentes ao infarto agudo do miocárdio
Outras doenças isquêmicas do coração	I24 - Outras doenças isquêmicas agudas do coração I24.0 - Trombose coronária que não resulta em IAM I24.8 - Outras formas de doença isquêmica aguda do coração I24.9 - Doença isquêmica aguda do coração não especificada I25 - Doença isquêmica crônica do coração I25.0 - Doença cardiovascular aterosclerótica I25.1 - Doença aterosclerótica do coração I25.2 - Infarto antigo do miocárdio I25.3 - Aneurisma cardíaco I25.4 - Aneurisma de artéria coronária I25.5 - Miocardiopatia isquêmica I25.6 - Isquemia miocárdica silenciosa I25.8 - Outras formas de doença isquêmica crônica do coração I25.9 - Doença isquêmica crônica do coração não especificada

ANEXO A

Anexo A: Metodologia Box-Jenkins - diagrama retirado da referência 15.

A estratégia para a construção de modelos utilizando esta metodologia, conforme diagrama acima, baseia-se na construção em ciclos iterativos, em cujos dados se baseiam a escolha da estrutura do modelo da série. Os estágios do ciclo interativo compreendem:

Fase de Especificação: uma classe geral de modelos é considerada para a análise.

Fase de Identificação: identifica-se um modelo, com base na análise das funções de autocorrelação e autocorrelação parcial.

Fase de Estimação: estimam-se os parâmetros do modelo identificado.

Fase de Verificação: verifica-se o modelo ajustado, por meio da análise de resíduos, a fim de confirmar se este é adequado para os fins propostos.

Caso o modelo não se ajuste, o ciclo é repetido, voltando-se a fase de identificação.

