Eduardo de Masi

Análise de intervenção em séries temporais de dengue e leptospirose da cidade de São Paulo: influência de fatores políticos, administrativos, técnicos e ambientais

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Patologia

Orientador: Prof. Dr. Alfésio Luís Ferreira Braga

**São Paulo
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Masi, Eduardo de

Análise de intervenção em séries temporais de dengue e leptospirose da cidade de São Paulo : influência de fatores políticos, administrativos, técnicos e ambientais / Eduardo de Masi. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Patologia.

Orientador: Alfésio Luís Ferreira Braga.

Descritores: 1.Estudos de séries temporais 2.Dengue/prevenção & controle
3.Dengue/epidemiologia 4.Leptospirose/prevenção & controle
5.Leptospirose/epidemiologia 6.Modelos estatísticos Vigilância em saúde pública
8.Clima 9.Brasil/epidemiologia

USP/FM/DBD-093/14

*À minha amada esposa Elisabete
e ao meu amado filho Gabriel,
sem o amor dos quais
eu jamais chegaria tão longe.*

*Que o tempo
torne nosso amor
mais forte, puro e genuíno.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus amados pais Leni e Donato, por todos os ensinamentos e apoio nos momentos de maior dificuldade e por todo o incentivo e dedicação.

Ao meu orientador Prof. Dr. Alfésio L. F. Braga pelos ensinamentos, paciência, educação e dedicação que sempre me dispensou e todo o auxílio na elaboração deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Francisco Alberto Pino, do Instituto de Economia Agrícola, pela colaboração no trabalho e pelos ensinamentos, atenção, paciência e dedicação que sempre me dispensou.

À Dra. Judith Saraiva e a Dra. Carmen Gregorut, da Coordenadoria Regional de Saúde Sul de São Paulo, pelo respeito e apoio.

Em nome da Patrícia Peixoto de Oliveira, a todos os funcionários da SUVIS Campo Limpo que me auxiliaram com as atividades diárias da rotina de trabalho e tornaram esse trabalho possível.

Em nome da Dra. Vivian Alti Cardoso, Subgerente de Agravos Transmitidos por Vetores, a todos os técnicos da COVISA, que contribuíram para a execução deste trabalho.

Ao Jeferson Bento Pereira, da Coordenadoria Regional de Saúde Sul da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo, por todo auxílio na rotina de trabalho, tornando a execução desta tese possível.

Ao Thiago Resende, da Secretaria de Pós-Graduação da Patologia, por sua presteza e educação.

Finalmente, ao Programa Pós-Graduação em Patologia pelo auxílio na impressão e encadernação deste trabalho.

Cortar o tempo

Quem teve a idéia de cortar o tempo em fatias,
a que se deu o nome de ano,
foi um indivíduo genial.

Industrializou a esperança,
fazendo-a funcionar no limite da exaustão.

Doze meses dão para qualquer ser humano se cansar e entregar os pontos.

Aí entra o milagre da renovação e tudo começa outra vez,
com outro número e outra vontade de acreditar
que daqui pra diante vai ser diferente.

Carlos Drummond de Andrade

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese segue as normas do *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. – São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação - DBD/FMUSP, 2011. 92p.

O sistema de chamadas de citações no texto e o capítulo Referências Bibliográficas seguem as recomendações do Grupo de Vancouver (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, International Committee of Medical Journal Editors*) com alguma alteração, conforme recomendação do Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

A abreviatura dos títulos dos periódicos internacionais está de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

RESUMO.....	
ABSTRACT.....	
CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO.....	1
CAPÍTULO 2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	6
2.1 – AGRAVOS DE INTERESSE	6
2.1.1 – Dengue.....	6
2.1.2 – Leptospirose.....	14
2.1.3 – Sistema de Vigilância Epidemiológica.....	20
2.2 – ANÁLISE DE SÉRIES TEMPORAIS	22
2.2.1 – Conceito de Séries Temporais.....	22
2.2.2 – Análise de Séries Temporais Aplicada à Epidemiologia...	26
2.2.3 – Análise de Séries Temporais Aplicada à Dengue.....	28
2.2.4 – Análise de Séries Temporais Aplicada à Leptospirose.....	31
CAPÍTULO 3 - OBJETIVOS	32
3.1 – OBJETIVO GERAL.....	32
3.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
CAPÍTULO 4 - MÉTODOS.....	33
4.1 – ABRANGÊNCIA DO ESTUDO.....	33
4.2 – FONTE DE DADOS.....	34
4.3 – SÉRIES TEMPORAIS ESTUDADAS.....	35
4.3.1 – Séries de Saída (Variável Dependente).....	35
4.3.2 – Séries de Entrada (Variáveis Explicativas).....	35
4.4 – DESCRIÇÃO DOS MODELOS ESTATÍSTICOS	42
4.4.1 – Modelos Aditivos Generalizados (GAM)	42

4.4.1.1 – Modelos Aditivos Generalizados de Regressão de Poisson	43
4.4.1.2 – Defasagem Distribuída por Polinômios (PDL)	44
4.4.1.3 – Estimativa do Risco	45
4.4.2 – Modelos de Função de Transferência (ARIMAX).....	46
4.4.2.1 Modelos ARIMA.....	46
4.4.2.2 – Função de Transferência.....	51
4.4.2.3 – Análise de Intervenção.....	53
4.5 – PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICOS E MODELAGEM.....	55
4.5.1 – Procedimentos: Modelos Aditivos Generalizados	55
4.5.2 – Procedimentos: Modelos de Função de Transferência.....	57
4.6 – HIPÓTESES EM ESTUDO	59
4.6.1 – Estudo da Série Casos de Dengue	59
4.6.2 – Estudo da Série Casos de Leptospirose	63
CAPÍTULO 5 - RESULTADOS	65
5.1 – ANÁLISE DESCRITIVA DAS SÉRIES TEMPORAIS	65
5.2 – ANÁLISE GRÁFICA DAS SÉRIES TEMPORAIS	67
5.2.1 – Análise Gráfica: Estudo da Dengue.....	67
5.2.2 – Análise Gráfica: Estudo da Leptospirose.....	77
5.3 – ANÁLISE DE CORRELAÇÃO CRUZADA	82
5.3.1 – Correlação Cruzada: Estudo da Dengue	82
5.3.2 – Correlação Cruzada: Estudo da Leptospirose.....	84
5.4 – MODELOS DE SÉRIES TEMPORAIS	86
5.4.1 – GAM Aplicado ao Estudo da Dengue.....	86
5.4.1.1 – Estudo da dengue: GAM Modelo 1	87
5.4.1.2 – Estudo da dengue: GAM Modelo 2	95
5.4.2 – GAM Aplicado ao Estudo da Leptospirose.....	101
5.4.3 – ARIMAX Aplicado ao Estudo da Dengue.....	110
5.4.4 – ARIMAX Aplicado ao Estudo da Leptospirose.....	115

<i>CAPÍTULO 6 - DISCUSSÃO.....</i>	<i>120</i>
6.1 – ESTUDO DA DENGUE	120
6.2 – ESTUDO DA LEPTOSPIROSE	134
6.3 ASPECTOS ESTATÍSTICOS	139
<i>CAPÍTULO 7 - CONCLUSÕES</i>	<i>146</i>
<i>CAPÍTULO 8 - CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</i>	<i>148</i>
<i>CAPÍTULO 9 - REFERREFERÊNCIAS</i>	<i>153</i>
<i>CAPÍTULO 10 - ANEXOS.....</i>	<i>150</i>

Masi E. *Análise de intervenção em séries temporais de dengue e leptospirose da cidade de São Paulo: influência de fatores políticos, administrativos, técnicos e ambientais* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

A dengue e a leptospirose estão entre as principais zoonoses de ocorrência no mundo. A primeira pelo elevado potencial epidêmico e a segunda pela alta letalidade. Na cidade de São Paulo, anualmente ocorrem dezenas de casos de leptospirose e centenas de casos de dengue, fazendo desses agravos alguns dos eventos de maior interesse da vigilância em saúde do município. Para melhor compreender o efeito de fenômenos climáticos e o impacto de medidas de prevenção e controle sobre a transmissão desses agravos ao longo do tempo, dois diferentes modelos estatísticos de estudo de séries temporais foram usados: 1) Função de Transferência, com erros dados por modelos ARIMA (ARIMAX), os quais foram modelados segundo a filosofia de Box-Jenkins e 2) Modelos Aditivos Generalizados (GAM) de regressão de Poisson, com estrutura de defasagem dada por funções polinômios PDL (*Polynomial Distributed Lags*). Os principais fatores climáticos associados ao aumento do número de casos de dengue na cidade de São Paulo foram a elevação da temperatura mínima do ar, dos níveis de precipitação pluviométrica, da densidade do vetor e a entrada de casos importados da doença, estimulada pelo feriado de carnaval. A chegada de frentes frias (temperatura $<16^{\circ}\text{C}$) e valores extremos de precipitação ($<7\text{mm}$ ou $>70\text{mm}$) reduzem o número de casos de dengue. Medidas de prevenção adotadas pelas equipes de vigilância em saúde do município também contribuem com a redução do número de casos. Os fatores associados ao aumento do número de casos de leptospirose foram o aumento da precipitação pluviométrica e da temperatura máxima do ar. O aumento das horas de brilho do sol reduz o número de casos. Os métodos adotados foram adequados aos objetivos do estudo e conseguiram captar as relações defasadas entre os fatores de interesse e a transmissão de dengue e de leptospirose na cidade de São Paulo. Tais técnicas também parecem adequadas como ferramentas a serem incorporadas à rotina da vigilância em saúde, permitindo fazer previsões do número de casos futuros e compreender as relações temporais entre as doenças e seus fatores determinantes e condicionantes.

Descritores: Estudos de séries temporais; Dengue/prevenção & controle; Dengue/epidemiologia; Leptospirose/prevenção & controle; Leptospirose/epidemiologia; Modelos estatísticos; Vigilância em saúde pública; Clima; Brasil/epidemiologia.

ABSTRACT

Masi E. *Intervention analysis in time series of dengue and leptospirosis of the city of São Paulo: political, administrative, technical and environmental factor impact* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2014.

Dengue and leptospirosis are among the major zoonosis of occurrence in the world; the first because of the epidemic potential and the second due to high lethality. In São Paulo, dozens of leptospirosis cases and hundreds of dengue fever cases are registered annually, being some of the most important events to the municipal public health surveillance system. To understand the effect of climatic conditions and the impact of measures of prevention and control over the transmission of such diseases in the time context, two time series approaches were used: 1) Transfer Functions, with ARIMA error structure (ARIMAX), modeled by Box-Jenkins methods and 2) Additive Generalized Models (GAM) of Poisson regressions, with time structure given by Polynomial Distributed Lags (PDL). The most important climatic factors that increased the number of cases of dengue fever in the city of São Paulo were the elevation in air temperature, precipitation, vector density and the number of imported cases, which increased after carnival holiday (an important calendar event). The arrival of cold fronts from the south (air temperature $<16^{\circ}\text{C}$) and extreme precipitations ($<7\text{mm}$ or $>70\text{mm}$) are factors that decrease the number of new dengue cases. The public health preventive interventions adopted by the municipality were effective in diminishing the dengue occurrence. The most important factors that increased the number of leptospirosis cases in São Paulo were elevation in maximum air temperature and precipitation. Largest amount of hours of sunshine decreased the number of new cases of leptospirosis. The methods used were adequate to the study objectives, the relations among the interest lagged factors and dengue and leptospirosis transmission in the city of São Paulo were satisfactorily modeled. Such techniques also seem appropriate as tools to be incorporated into the municipal health surveillance system, allowing the prediction of the number of future disease cases and understanding temporal relations between diseases and their determinants and conditioning factors.

Descriptors: Time series studies; Dengue/prevention & control; Dengue/epidemiology; Leptospirosis/prevention & control; Leptospirosis/epidemiology; Models, statistical; Public health surveillance; Climate; Brazil/epidemiology.

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

Dengue e leptospirose estão entre as principais zoonoses de ocorrência no mundo. A primeira pelo grande potencial epidêmico e a segunda pela alta letalidade e gravidade do quadro clínico (WHO 2013a e 2013b). Estima-se que cerca de 2,5 bilhões de pessoas, ou 40% da população da Terra, vive em áreas de risco para dengue e que o número de infectados seja da ordem de 50 a 100 milhões por ano. Atualmente a dengue é endêmica em mais de 100 países, distribuídos pela África, Américas, leste do Mediterrâneo, sudeste asiático e o oeste do pacífico, sendo o Brasil um dos mais atingidos (WHO 2013a). Segundo dados do Ministério da Saúde (SVS 2013), somente em 2010, foram registrados mais de um milhão de casos de dengue no Brasil, dos quais 656 foram a óbito. Nesse mesmo ano, na cidade de São Paulo, foram confirmados 5.820 casos autóctones de dengue, com 13 casos graves e nenhum óbito (COVISA 2013a).

Leptospirose é considerada doença negligenciada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), principalmente porque ocorre nos países de clima tropical e subtropical, em particular naqueles em que predominam as precárias condições socioeconômicas e onde há enchentes e tempestades frequentemente (WHO 2011). A dimensão da ocorrência da leptospirose humana no mundo não é totalmente compreendida, sabe-se que ela é a segunda zoonoses mais prevalente e estima-se que ocorram mais de 1.500.000 casos e mais de 100.000 mortes por ano, considerando os casos não registrados (GLEAN 2013). A taxa de mortalidade esperada pode variar de menos de 5% a mais de 30% (WHO 2013b). No Brasil, a leptospirose é uma doença endêmica, tornando-se epidêmica em períodos chuvosos, principalmente nas capitais e áreas metropolitanas. A média anual de casos registrada é superior a 3.500 e a letalidade média aos 10%. Na cidade de

São Paulo, o número médio de casos está em torno de 300 ao ano e taxa média de letalidade em torno dos 13%.

No Brasil, essas doenças são consideradas de notificação compulsória em todo o território, conforme a Portaria GM/MS Nº 104/2011 que estabelece a Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória e Imediata (SVS 2011). Portanto, todos os casos suspeitos são notificados à vigilância epidemiológica dos municípios (Brasil 2009), as quais abastecem o Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde (SINAN) com os dados constantes da investigação epidemiológica, gerando assim um banco de dados com a série histórica dos casos. Convencionalmente, esses dados são analisados segundo os métodos clássicos da epidemiologia descritiva, em que se estimam os coeficientes de incidência, estratificam-se os casos segundo as áreas geográficas de ocorrência, o sexo, a faixa etária, entre outras variáveis de interesse, sem levar em consideração o efeito do tempo e de séries exógenas sobre eles.

De base dessas informações e levando em consideração as características epidemiológicas de cada doença, dengue e leptospirose, organizam-se os programas nacionais de vigilância e controle, os quais são descentralizados aos estados e desses aos municípios, conforme as diretrizes do SUS (Sistema único de Saúde, Lei Federal 8080 de 19 de setembro de 1990). O programa de controle da dengue foca suas ações na eliminação de criadouros do vetor *Aedes aegypti*, em campanhas de orientação à população e em atendimento aos pacientes (Brasil 2013). O programa de controle da leptospirose tem como foco principal o controle das populações de roedores (principalmente *Rattus norvegicus*) em áreas consideradas de risco para a doença e no atendimento aos pacientes (SVS 2013). Todas essas ações geram custos aos cofres públicos. Recente trabalho realizado em oito países da Ásia e das Américas, dentre eles o Brasil, mostrou que os custos das epidemias de dengue foram de cerca de US\$ 1,8 bilhão, tendo sido computados apenas as despesas ambulatoriais e hospitalares, sem incluir os custos com vigilância e controle (Brasil 2009). No Brasil, somente nos anos de 2008 e 2009 os repasses de verbas federais

destinados aos estados e municípios, para vigilância e controle da dengue, foram da ordem de R\$ 702.946.637,11, sendo que deste montante, R\$ 94.218.789,00 foram para o Estado de São Paulo (Ministério da saúde 2010). Na cidade de São Paulo uma única Autorização de Internação Hospitalar (AIH), para um caso dengue custa em média R\$ 350,12 e para um caso de leptospirose R\$ 2.572,73 (São Paulo 2011).

Segundo as diretrizes desses programas, para cada caso suspeito de dengue ou leptospirose registrado na cidade de São Paulo, diversas ações de prevenção e controle são desencadeadas pela vigilância em saúde local. No entanto, pouco se sabe do efeito dessas ações sobre a série de casos dessas doenças ao longo do tempo. Corriqueiramente, o que se faz é avaliar essas ações mediante indicadores padronizados pelos próprios programas governamentais, tais como: o Índice de Bretau, que estima a densidade das formas larvárias de *Aedes aegypti* (Matos 2009), ou por meio das curvas de incidência e letalidade, ou, até mesmo, por meio de diagramas de controle (COVISA 2013a e 2013b). Apesar de serem indicadores válidos e de amplo uso em epidemiologia, eles não são, estatisticamente, poderosos o suficiente para captar mudanças no comportamento da série em estudo e tão pouco para modelar o efeito de intervenções ou de outras séries temporais sobre ela. Portanto, alterações na tendência ou no nível da série histórica em função de outras séries, podem passar despercebidas. Lattore e Cardoso (2001) argumentam que embora sejam comuns os estudos descritivos de séries temporais, esses ainda carecessem de metodologia estatística adequada. Daí decorre a necessidade de avaliação dessas séries por meio de modelos estatísticos mais adequados. Dentre esses modelos, destacam-se aqueles que são capazes de incorporar os efeitos de variáveis exógenas sobre as séries de interesse (Pino 1980), tais como os modelos de função de transferência (ARIMAX) e os Modelos Aditivos Generalizados (GAM).

Modelos de séries temporais têm sido utilizados nas mais diversas áreas da ciência (Morettin e Toloí 2006). Porém, em quase todas elas sua função primordial é prever eventos futuros, em função dos eventos

passados, como é o caso da previsão de preços em economia ou de safras em agricultura (Pino 1980, Margarido 1996, Bressan 2004). Mais recentemente esses modelos tem sido utilizados para estudar séries epidemiológicas e fazer inferências sobre a relação temporal entre determinados fatores e a ocorrência de doenças (Helfenstein 1991 e 1996). Como exemplo pode-se citar os estudos que tentam estabelecer a relação defasada entre poluição do ar e casos de doenças respiratórias e cardiovasculares (Braga *et al.* 2002). No estudo de zoonoses, esses métodos tem sido utilizados para investigar a relação entre condições climáticas e algumas arboviroses¹, como dengue e malária (Hurtado-Díaz *et al.* 2007, Hanf *et al.* 2011).

No estudo da dengue, modelos de séries temporais têm sido empregados principalmente com a finalidade de entender a influência de variáveis meteorológicas e fenômenos da natureza, como ENSO (*El Niño Southern Oscillation*²), na evolução e ciclicidade das epidemias (Hurtado-Díaz *et al.* 2007, Brunkard *et al.* 2008, Lu *et al.* 2009, Rohani 2009). No Brasil, esse também tem sido o principal uso dos modelos de séries temporais para estudo da dengue (Rosa-freitas 2006, Lima *et al.* 2008). Nos estudos de leptospirose o objetivo principal tem sido compreender a relação temporal entre condições climáticas locais e a ocorrência de casos graves ou de internações pela doença (Pacheco 2001, Coelho e Massad 2012).

Dos estudos que analisaram a relação entre clima local e global e ocorrência de dengue ou leptospirose nenhum incorporou aos seus modelos os efeitos das ações de prevenção e controle. Também não há, ainda, consenso sobre muitas coisas, como por exemplo, sobre o efeito dos eventos *El Niño* e *La Nina* sobre a ocorrência de casos novos ou epidemias de dengue (Rohani 2009). Diferentes estudos têm encontrado resultados

¹ Arboviroses, doenças transmitidas por artrópodes, do inglês *arthropod borne viruses*.

² Eventos *El Niño* ocorrem a milênios, mas só foram reconhecidos no início do século 19, no Peru. O nome *El Niño* deriva do surgimento de águas quentes que emergem na costa do Peru e Equador próximo à época de Natal e faz menção ao nascimento do menino Jesus. De tempos em tempos, essas águas apresentam temperaturas anômalas que persistem por 12 a 18 meses. A esses períodos estão associadas alterações climáticas locais que ocorrem em diferentes partes do mundo. Como por exemplo, as fortes chuvas que causam enchentes na América do Sul. Ao fenômeno contrário, o resfriamento das águas do Pacífico nessa mesma região, dá-se o nome de *La Nina* e ao fenômeno geral de ENSO *El Niño Southern Oscillation* (Hales *et al.* 1999).

divergentes quanto ao efeito de certas variáveis climáticas preditoras dos casos de dengue. Por exemplo, Luz *et al.* (2008) e Amaral *et al.* (2009) constataram que aumento na pluviosidade leva a redução da incidência de dengue. Enquanto Lu *et al.* (2009), Johansson *et al.* (2009), Hurtado Díaz *et al.* (2007) e Brunkard *et al.* (2008) observaram exatamente o contrário. Aparentemente, os mesmos fatores climáticos podem operar de modo distinto em diferentes localidades. Por isso, os estudos em escala local são importantes para compreender a dinâmica da transmissão das doenças infecciosas. Nesse sentido, este estudo visou contribuir com o conhecimento da história natural da dengue e da leptospirose, fornecendo subsídios à vigilância em saúde do município de São Paulo para melhor compreender e planejar as ações de vigilância e controle.

Neste trabalho Modelos Função de Transferência (ARIMAX) e Modelos Aditivos Generalizados (GAM) de regressão de Poisson foram utilizados para estudar a relação entre fatores climáticas locais e globais, intervenções administrativas, medidas de prevenção e controle, eventos epidemiológicos e de calendário sobre a ocorrência de casos de dengue e de leptospirose na cidade de São Paulo no período de 2000 a 2011.

Capítulo 2

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 – AGRAVOS DE INTERESSE

Neste trabalho são dois os agravos de interesse e que foram estudados no contexto de séries temporais, são eles: dengue e leptospirose. Descrevem-se os dois agravos, os programas de controle e o sistema de vigilância da cidade de São Paulo.

2.1.1 – Dengue

A dengue é uma doença febril aguda, que pode ter um espectro completo de manifestações clínicas, desde formas assintomáticas até quadros bastante graves e fatais. O agente etiológico é um RNA vírus, do gênero Flavivírus, com quatro sorotipos distintos, mas proximamente relacionados, são eles: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4. A imunidade é permanente para o mesmo sorotipo, sendo a imunidade cruzada parcial e temporária. A infecção subsequente por mais de um sorotipo aumenta o risco de desenvolvimento de casos graves da doença (São Paulo 2012a, WHO 2012).

Os mosquitos *Aedes stegomyia aegypti* são os principais vetores da dengue e a transmissão para o ser humano se dá da seguinte forma: ao realizar o repasto sanguíneo em um indivíduo já infectado, o *Aedes aegypti* ingere, junto com o sangue, os vírus. Após um período de incubação extrínseca, de 8 a 12 dias, os mosquitos tornam-se aptos a transmitir os

vírus e consequentemente a dengue. Infectado uma vez, o *Aedes aegypti* transmitirá a dengue por toda a sua vida (cerca de 40 dias). No ser humano infectado, haverá um período de incubação intrínseca de 3 a 15 dias (em média 5 a 6 dias). Após esse período, o indivíduo manifesta os sintomas da doença e torna-se apto a infectar outros mosquitos por 4 a 5 dias, durante a viremia (São Paulo 2012a, WHO 2013a).

Os vetores *Aedes aegypti* são mosquitos de hábitos diurnos, totalmente adaptados ao ambiente urbano. Procriam em recipientes artificiais, que acumulam água das chuvas ou oriunda de atividades humanas. As fêmeas fecundadas depositam seus ovos nos superfícies dos recipientes, um pouco acima da lâmina d'água. Os ovos eclodem alguns dias depois, após terem sido submersos por novo incremento de água no recipiente, dando origem às larvas, que evoluem para adultos alados através de um processo de metamorfose (Holometábolo³). O ciclo todo, em condições adequadas de umidade e temperatura, dura em média de 10 a 15 dias. Em condições ambientais desfavoráveis ou caso a água do recipiente seja eliminada, ocorrerá a diapausa, quando o desenvolvimento embrionário será interrompido e o ovo permanecerá viável por meses. Depois desse período, se vier a acumular água novamente no recipiente e submergir os ovos, o processo será reiniciado e, após três a quatro dias, ocorrerá o nascimento das larvas e o ciclo então prosseguirá normalmente. Os principais criadouros encontrados nas áreas urbanas são vasos e pratos de plantas, caixas d'água, pneus, calhas, ralos e materiais inservíveis expostos às intempéries (Forattini 2002).

Clinicamente a dengue manifesta-se com febre alta (39° a 40°C), de início abrupto, seguida de cefaleia, mialgia, prostração, artralgia, anorexia, astenia, dor retroorbital, náuseas, vômitos, exantema e prurido cutâneo. Hepatomegalia dolorosa pode ocorrer, ocasionalmente, desde o aparecimento da febre. Alguns aspectos clínicos dependem da idade do paciente. A doença tem duração de 5 a 7 dias, mas o período de

³ Holometábolo: metamorfose completa em que o inseto passa pelos estágios de ovo, larva, pupa, a qual por processo de metamorfose dá origem ao adulto alado (Forattini 2002).

convalescença pode ser acompanhado de grande debilidade física, e prolongar-se por várias semanas. Nas formas mais graves, os sintomas iniciais são semelhantes aos descritos acima, porém há um agravamento do quadro, entre o 3º ou 4º dia de evolução, com aparecimento de manifestações hemorrágicas e colapso circulatório que podem levar ao choque, entre o 3º e 7º dias de doença. O choque é decorrente do aumento de permeabilidade vascular, seguida de extravasamento plasmático e falência circulatória, sendo de curta duração e podendo levar ao óbito em 12 a 24 horas ou à recuperação rápida, após terapia antichoque apropriada (SVS 2013a).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a dengue é a doença viral com potencial pandêmico que mais rapidamente está emergindo em algumas partes do mundo. Estima-se que a incidência de dengue tenha aumentado em 30 vezes nos últimos 50 anos e que na última década de 50 a 100 milhões de pessoas tenham sido infectadas por ano em mais de 100 países, onde a doença é endêmica, colocando em risco de infecção quase a metade da população mundial, ou aproximadamente, 2,5 bilhões de pessoas que vivem em áreas tropicais e subtropicais, notadamente na África, nas Américas, no Leste do Mediterrâneo, no Sudeste Asiático e no Oeste do Pacífico. O número de casos graves de dengue que requer hospitalização é estimado em cerca de 500.000 por ano, com a maior proporção sendo de crianças. A taxa de letalidade estimada é de 2,5% (WHO 2012).

Ainda segundo a OMS, o número de casos de dengue nos países das Américas, sudeste asiático e oeste do pacífico excedeu os 1,2 milhões em 2008 e os 2,3 milhões em 2010 e mais recentemente continuaram a aumentar. Em 2010, somente nas Américas, foram registrados mais de 1,6 milhões de casos, dos quais 49 mil foram de dengue grave. Não é somente o número de casos de dengue que tem aumentado a expansão da doença para novas áreas também tem sido registrada. Alguns países europeus já são considerados em risco de epidemia de dengue, como, por exemplo, a França e a Croácia, onde casos autóctones foram registrados em 2010. Em

2012, na Ilha da Madeira (Portugal) ocorreu um surto de dengue com mais de duas mil pessoas infectadas, resultando em casos importados para mais de 10 países europeus. Em 2013, foram registrados casos na Flórida (EUA) e na Província de Yunnan (China), além de epidemias em vários países das Américas, como Honduras, Costa Rica e México. Na Ásia, foi registrado aumento do número de casos em Singapura após longo período sem epidemias, e surtos em Laos (WHO 2013a).

Segundo dados do Ministério da Saúde (SVS 2013a), no Brasil, nos últimos 12 anos, de 2000 a 2012, foram confirmados quase seis milhões de casos de dengue, dos quais 91.916 foram de formas grave da doença (Tabela 1). Nesse mesmo período, o número de óbitos foi de 3.117, com clara tendência de aumento de letalidade entre os casos graves, principalmente nos últimos anos (Figura 1). Da série histórica apresentada, a maior incidência e o maior número de óbitos foram registrados em 2010. Nesse ano, ocorreram mais de um milhão de casos confirmados de dengue (incidência de 530,3 casos/100.000 habitantes) e 656 óbitos. Já a maior quantidade de casos graves foi registrada em 2008 (24.571 casos).

No mesmo período no Estado de São Paulo foram registrados mais de 680.000 casos (SVS 2013a), dos quais cerca de 4.500 foram de dengue grave e destes, os óbitos somaram 271 casos (Tabela 1). A taxa de letalidade de casos graves de dengue é claramente mais elevada no estado em relação à média do país (Figura 1). Tanto para o estado de São Paulo quanto para o Brasil observa-se tendência ascendente, especialmente nos últimos três anos, da letalidade por formas grave de dengue. Em São Paulo, o ano de maior incidência também foi 2010, com mais de 200.000 casos de dengue registrados (coeficiente de incidência de 503,0 casos/100.000 habitantes). Nesse mesmo ano, também se registrou a maior quantidade de casos graves (2.905 casos) e de óbitos (141 casos).

Tabela 1 – Número de casos de dengue segundo classificação final no Brasil e no Estado de São Paulo, 2000 a 2012

Ano	Brasil			Estado de São Paulo		
	Casos	Casos graves	Óbitos	Casos	Casos graves	Óbitos
2000	135 228	701	4	4 186	1	0
2001	385 783	1 453	44	58 487	12	1
2002	696 472	7 353	150	44 286	54	6
2003	274 975	3 454	88	16 684	46	2
2004	70 174	780	18	3 045	3	0
2005	147 039	1 845	69	6 160	17	1
2006	258 680	2 913	142	60 369	343	14
2007	496 923	5 983	290	114 872	403	27
2008	632 680	24 571	561	12 605	61	3
2009	406 269	10 418	341	12 003	88	7
2010	1 011 548	17 474	656	207 546	2 905	141
2011	764 032	10 546	482	114 884	507	56
2012	589 591	4 425	327	29 152	88	13
Total	5 869 394	91 916	3 172	684 279	4 528	271

FONTE: SVS/MS, 2013.

FONTE: SVS/MS, 2013.

Figura 1 – Letalidade de casos graves de dengue no Brasil e no Estado de São Paulo, 2000 a 2012

Na cidade de São Paulo, após a reintrodução do vetor *Aedes Aegypti*, casos autóctones de dengue têm sido registrados desde 1999 (Matos 2009). Os primeiros surtos foram registrados entre 2001 e 2003 (Tabela 2). Inicialmente predominavam os casos importados, mas, a partir de 2007, os casos autóctones tornaram-se mais numerosos. No município, também se observa que o maior número de casos de dengue foi registrado em 2010, quando o coeficiente de incidência foi de 52,6 casos/100.000 habitantes (COVISA 2013a). Dos 96 Distritos Administrativos existentes na cidade, 95 deles já apresentaram transmissão autóctone em algum momento. Os meses que concentram o maior número de casos autóctones são: abril (aproximadamente 40% dos casos), março e maio (Figura 2). Acredita-se que a transmissão de dengue na cidade seja fortemente influenciada pela dinâmica urbana e desencadeada pela entrada de casos importados oriundos de outras regiões do país que já estão em transmissão nos meses de dezembro, janeiro e fevereiro. Tal fenômeno parece ser particularmente importante logo após o feriado de Carnaval quando se observa forte tendência ascendente do número de casos na cidade de São Paulo. No mês de junho, o número de casos declina rapidamente, com a transmissão praticamente encerrando-se. Novo incremento só virá a ocorrer ao final de novembro e início de dezembro, com o ciclo repedindo-se anualmente.

Tabela 2 – Número de casos de dengue segundo classificação final município de São Paulo, 2000 a 2012*

Ano	Casos autóctones	Casos importados	Casos Graves	Óbitos	Total de casos
2000	5	186	0	0	191
2001	302	465	0	0	767
2002	575	2 706	0	0	3 281
2003	814	1 390	0	0	2 204
2004	11	111	0	0	122
2005	39	249	0	0	288
2006	493	1 177	4	0	1 670
2007	2 687	1 128	18	3	3 815
2008	244	370	10	0	614
2009	325	300	4	0	625
2010	5 820	2 168	13	0	7 988
2011	3 916	1 030	15	2	4 946
2012	1 096	462	3	0	1 558
Total	16 327	11 742	67	5	28 069

* Dados até 31/08/12

Fonte: SINAN/MS

FORNTE: SINAN, 2013.

Figura 2 – Distribuição acumulada por mês dos casos de dengue na cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Atribui-se o crescente número de casos de dengue no mundo, no Brasil e na cidade de São Paulo a urbanização acelerada, sem a correspondente infraestrutura e saneamento ambiental, a intensa utilização de materiais não biodegradáveis, principalmente recipientes descartáveis de plástico e vidro e as mudanças climáticas que fazem com que o mosquito vetor encontre condições favoráveis para proliferação (Brasil 2010). Diante desse cenário o município de São Paulo, desde 2002, segue as diretrizes do Ministério da Saúde e tem implantado em seu território o Programa Municipal de Controle da Dengue (PMCD) (Taliberti e Zuchi 2010). De acordo com o PMCD, diversas atividades são preconizadas para prevenir e controlar a doença, dentre elas destacam-se as atividades de prevenção e controle do vetor, que foram motivo de análise sob o contexto de séries temporais neste estudo. Essas ações consistem em atividades de campo realizadas por agentes de controle de zoonoses e coordenadas por técnicos de nível superior (biólogos, veterinários, enfermeiros, engenheiros, agrônomos, médicos, etc.) lotados nas 26 Supervisões de Vigilância em Saúde (SUVIS) da cidade. O PMCD é gerenciado e coordenado pela Coordenação de Vigilância em Saúde (COVISA), por meio das Gerências de Vigilância em Saúde Ambiental (GVISAM) e Centro de Controle de Zoonoses (GCCZ).

Taliberti e Zuchi (2010) estimaram que os custos diretos das atividades de controle da dengue para o ano de 2005, considerando gastos com recursos humanos, uniformes, material de campo, equipamentos de proteção individual (EPI), equipamentos de pulverização, insumos estratégicos, veículos, materiais de laboratório, sistema de informação e publicidade, foram da ordem de R\$ 21.774.282,81 ou o equivalente a US\$ 12.486.941,34, segundo a taxa de câmbio de dezembro de 2009 (US\$ 1,00 = R\$ 1,74). Eles estimaram ainda, que para o ano de 2008, os custos seriam superiores aos R\$ 39 milhões (US\$ 22,414), destinados somente ao combate à dengue, sem considerar gastos relacionados ao tratamento dos doentes, diagnóstico, hospitalizações, etc.

Do exposto, conclui-se que é fundamental compreender quais os fenômenos que controlam a transmissão da dengue na cidade de São Paulo e entender até que ponto a adoção de medidas de prevenção e controle estão cumprindo seu papel de reduzir a ocorrência da doença. Daí decorre a importância deste estudo, que por meio de técnicas de análise de séries temporais estudou os fatores climáticos, administrativos, políticos e as ações de prevenção e controle que impactam na transmissão da dengue.

2.1.2 – Leptospirose

Leptospirose é uma doença infecciosa febril aguda de início abrupto, cujo quadro clínico pode variar de quadros assintomáticos ou oligossintomáticos, leves e de evolução benigna até formas graves, com alta letalidade. Adolf Weil descreveu a doença em 1886 e a forma grave é denominada de doença de Weil. O agente etiológico é uma bactéria helicoidal aeróbica obrigatória da Ordem *Spirochaetales*, Família *Leptospiraceae* e Gênero *Leptospira*, do qual se conhecem atualmente 14 espécies patogênicas, sendo a mais importante *Leptospira interrogans*, com mais de 240 sorovares já identificados. Cada sorovar tem um hospedeiro preferencial, ainda que uma espécie animal possa albergar um ou mais sorovares. No homem, vários sorovares podem causar as diferentes formas clínicas da doença. No Brasil, são particularmente importantes, por estarem mais frequentemente relacionados aos casos graves e fatais, os sorovares *Icterohaemorrhagiae* e *Copenhageni*. No meio ambiente, em condições adequadas de temperatura (28 a 30°), as leptospirosas podem sobreviver em solo úmido ou água estagnada por até 180 dias. Nessas condições, a sensibilidade à radiação solar é o principal fator limitante (São Paulo 2012b, COVISA 2013c, WHO 2013b, SVS 2013b).

Leptospirose é considerada doença negligenciada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) porque ocorre principalmente nos países de clima

tropical e subtropical, em particular naqueles em que predominam as precárias condições socioeconômicas e onde há enchentes e tempestades frequentemente. De fato, a leptospirose é uma doença relacionada à pobreza e os surtos epidêmicos prevalecem nas áreas com alta densidade populacional e precariedade dos serviços de saneamento ambiental, tais como favelas e aglomerados suburbanos. Também é doença relacionada ao trabalho, já que várias categorias profissionais estão sujeitas a adquiri-la, como bombeiros, veterinários, trabalhadores rurais, entre outros (GLEAN 2013).

Os seres humanos são considerados susceptíveis e a infecção, normalmente, ocorre quando direta ou indiretamente as pessoas entram em contato com a urina de animais infectados. Nas áreas urbanas, a forma mais comum de infecção é o contato com água ou lama de enchente contaminada pela urina de animais infectados. A penetração da bactéria ocorre através das mucosas e da pele com lesões ou da pele íntegra macerada, quando imersa em água por longo tempo. A transmissão entre humanos é muito rara e de pouca relevância epidemiológica (WHO 2013b). Os roedores sinantrópicos, em especial as ratazanas (*Rattus norvegicus*), são considerados os mais importantes e amplamente distribuídos reservatórios da doença. Esses animais são portadores sãos e adquirem a infecção ainda na fase juvenil de suas vidas. Após a infecção, as leptospirosas albergam-se e multiplicam-se nos rins dos roedores e passam a ser excretadas pela urina para o meio ambiente (Bharthi *et al.* 2003).

No homem, o período de incubação pode variar de 1 a 30 dias, sendo em média de 15 dias. Os principais quadros clínicos incluem a síndrome de Weil, que é a forma mais grave da doença, caracterizada pela presença de febre alta, icterícia, diátese hemorrágica, insuficiência renal, disfunção hepática e pulmonar, associadas às eventuais alterações neurológicas e até colapso cardiovascular. A mortalidade decorre principalmente da insuficiência renal, falência miocárdica irreversível e das alterações pulmonares, como as hemorragias maciças e a síndrome do desconforto

respiratório agudo (SDRA) (Levett 2001, Bharthi *et al.* 2003, São Paulo, 2012b, WHO 2013b).

Segundo o *Global Leptospirosis Environmental Action Network* (GLEAN), a magnitude da ocorrência da leptospirose humana no mundo não é totalmente compreendida, sabe-se que ela é a segunda zoonoses mais prevalente e que os esforços para combatê-la tem sido negligenciados. Estima-se que ocorram mais de 1.500.000 casos e mais de 100.000 mortes por ano, levando-se em consideração os casos não registrados (GLEAN 2013). A OMS estima que a incidência anual esteja entre 0,1 casos/100.000 habitantes a mais de 100 casos/100.000 habitantes, com os maiores coeficientes ocorrendo nas áreas tropicais e subtropicais, notadamente nos países da Ásia meridional, como Índia, na África subsaariana, Oeste do Pacífico e nas Américas (WHO 2011 e 2013b). Surtos são comumente associados a eventos climáticos como chuvas de monções, furacões, maremotos, terremotos, deslizamentos e enchentes e as populações mais atingidas são aquelas que vivem em aglomerados suburbanos e favelas (GLEAN 2013). Nessas circunstâncias os coeficientes de incidência podem ser superiores a mais de 100 casos/100.000 habitantes. A taxa de mortalidade esperada da leptospirose pode variar de menos de 5% a mais de 30% e as maiores taxas decorrem principalmente da dificuldade de diagnóstico clínico e da ausência de testes confirmatórios (WHO 2013b).

De acordo com o Ministério da Saúde (SVS 2013b), no Brasil, a leptospirose é uma doença endêmica, tornando-se epidêmica em períodos chuvosos, principalmente nas capitais e áreas metropolitanas, devido às enchentes associadas à aglomeração populacional de baixa renda, às condições inadequadas de saneamento ambiental e à alta infestação por roedores infectados. A maior parte dos casos ocorre entre pessoas que habitam ou trabalham em locais com infraestrutura sanitária inadequada e expostas à água ou lama contaminada pela urina de roedores. No período de 2000 a 2012 (Figura 3), foram confirmados 47.518 casos (média anual de 3.655 casos) e a letalidade média para o mesmo período foi de 10,2%. Entre

os casos confirmados o sexo masculino é o mais acometido (79,95% dos casos). Na área urbana é onde se concentra o maior número de casos confirmados (55% dos casos), sendo o ambiente domiciliar o local mais frequente de infecção (39,4% dos casos).

FONTE: SVS/MS, 2013.

Figura 3 – Número de casos, número de óbitos e taxa de letalidade de leptospirose humana, Brasil, 2000 a 2011

Em estudo de revisão sobre os fatores associados à leptospirose no Brasil, concluiu-se que a leptospirose em área urbana está relacionada a baixos níveis socioeconômicos e que o aumento da precipitação pluviométrica precede surtos epidêmicos (Pelissari *et al.* 2011). Outros estudos apoiam a hipótese de que as precárias condições do ambiente familiar serem um determinante importante na transmissão. No cenário das favelas urbanas, provavelmente em consequência das precárias condições ambientais existentes no domicílio e peridomicílio, aliadas à alta infestação por roedores, o risco de exposição humana é aumentado (Maciel *et al.* 2008). Ocorrem epidemias urbanas anuais, principalmente em comunidades

carentes, após enchentes e inundações. Surtos relacionados à ocorrência de desastres naturais de grande magnitude ocorreram após inundações em Rio Branco (AC) em 2006 (470 casos), em Santa Catarina, em 2008 (496 casos), em Pacoti (CE), em 2009, e na região serrana do Estado do Rio de Janeiro em 2011 (COVISA 2013c).

O cenário na cidade de São Paulo é similar aquele traçado para o país, a doença é endêmica, com maior ocorrência nos meses de verão (novembro a maio). A exposição ao agente etiológico é decorrente das inundações e enchentes que afetam populações residentes em áreas de precárias condições de habitação e alta densidade populacional que ocupam fundos de vale e as proximidades de córregos, onde há deficiência nos serviços de saneamento ambiental e coleta e destinação de resíduos sólidos (COVISA 2013c). Durante o período de 2000 a 2011, foi registrado o total de 3.689 casos de leptospirose na cidade de São Paulo, sendo o coeficiente médio de incidência de 2,7 casos/100.000habitantes (Tabela 3).

Tabela 3 - Casos de leptospirose humana, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Ano	Casos notificados	Casos confirmados	Coeficiente de incidência ^a	Número de óbitos	Taxa de letalidade (%)
2000	718	302	2,7	34	11,3
2001	913	362	3,1	36	9,9
2002	963	306	2,7	44	14,4
2003	927	259	2,3	32	12,4
2004	1 270	342	3,0	42	12,3
2005	1 122	311	2,7	30	9,6
2006	1 449	366	3,2	56	15,3
2007	1 560	312	2,7	60	19,2
2008	1 141	212	1,8	41	19,3
2009	1 403	322	2,8	47	14,6
2010	1 934	300	2,6	41	13,7
2011	1 617	295	2,6	33	11,2
Total	15 017	3 689	2,7 ^b	496	13,6 ^b

FONTE: SINAN/MS, 2012.

^a Coeficiente de incidência por 100.000 habitantes.

^b Média do período

Nesse mesmo período, os óbitos somaram 496 casos, sendo a taxa de letalidade de 13,6% (COVISA 2013b). Na capital paulista, a leptospirose também acomete principalmente indivíduos adultos do sexo masculino e as principais formas de contágio são: contato com água de enchente, local com presença de roedores e presença ou manipulação de lixo (Figura 4).

FONTE: SINAN/MS, 2013.

Figura 4 – Frequência relativa das situações de risco para contágio por leptospirose, cidade de São Paulo, 2007 a 2012

Na cidade de São Paulo o controle da leptospirose, por meio de ações programadas de controle de roedores, é realizado desde 1987. Dentre as atividades executadas estão: a) busca ativa de casos novos a partir dos casos notificados; b) georreferenciamento dos casos confirmados; c) definição, por meio de critérios epidemiológicos, de áreas prioritárias para

controle de roedores; d) Adoção de medidas sistemáticas de controle de roedores; e) monitoramento do grau de infestação por roedores; f) orientação de medidas preventivas à população. Todas essas ações são norteadas pelo Programa de Vigilância e Controle de Leptospirose e Roedores do Município de São Paulo, que atualmente encontra-se em sua 3ª versão (COVISA 2013c).

2.1.3 – Sistema de Vigilância Epidemiológica

A dengue e a leptospirose estão entre as doenças infecciosas de maior importância na cidade de São Paulo. A primeira por seu potencial epidêmico e a segunda pela alta letalidade e gravidade. Segundo Portaria da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS), essas doenças são de notificação compulsória na suspeita em todo o território nacional. Sendo assim, Todos os casos devem ser notificados à vigilância epidemiológica dos municípios (Brasil 2009).

Na cidade de São Paulo, a vigilância e controle desses agravos são coordenados pela COVISA (Coordenadoria de Vigilância em Saúde), órgão ligado à Secretaria Municipal da Saúde (SMS), por meio da GVISAM (Gerência de Vigilância em Saúde Ambiental) e do GCCZ (Gerência do Centro de Controle de Zoonoses) e executada pelas SUVIS (Supervisões de Vigilância em Saúde). No município há 26 SUVIS e cada uma delas atua na área de abrangência de uma Subprefeitura, exceto quatro delas que atuam na área de duas Subprefeituras cada.

Segundo a Secretaria Municipal da Saúde (SMS) todos os serviços de saúde, públicos ou privados, devem notificar os casos suspeitos de dengue e leptospirose à SUVIS de referência em sua área ou à COVISA. Ao receber as notificações, a vigilância epidemiológica de cada SUVIS digita os dados das fichas de notificação no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde (MS). Posteriormente, essas

informações são complementadas com os dados obtidos pela investigação epidemiológica de cada caso, gerando um banco de dados com a série histórica (ou série temporal) de todos os casos ocorridos ao longo do tempo. Além da investigação dos casos, as SUVIS, assim que recebem cada notificação desencadeiam ações específicas de controle para cada doença. Ações de prevenção também são realizadas durante todo o ano, independentemente das notificações dos casos suspeitos. Os dados obtidos nessas ações também são lançados em bancos de dados específicos e geram outras séries históricas. O uso das informações desses bancos de dados possibilita a avaliação das ações de prevenção e controle adotadas em cada região e em toda cidade.

Convencionalmente, esses dados são analisados segundo os métodos clássicos da epidemiologia descritiva, em que se estimam os coeficientes de incidência, estratifica-se os casos segundo as áreas geográficas de interesse, o sexo, a faixa etária, etc. Mais recentemente, técnicas de geoprocessamento, associadas às análises epidemiológicas, tem sido utilizadas para o estudo da distribuição espacial e dos fatores geográficos associados a essas doenças (Vilaça 2007). Sob a perspectiva temporal o estudo ainda tem sido feito de forma modesta, por meio de diagramas de controle e análise gráfica da própria série. Também há o Painel de Monitoramento da Cidade, gerenciado pelo CEINFO (Coordenação de Epidemiologia e Informação), que trata do estudo univariado das séries de tempo de algumas doenças com a finalidade de previsão. Esse painel usa modelos de alisamento exponencial e não analisa a relação com as séries de prevenção e controle e nem o efeito de intervenções. Diante da lacuna existente, torna-se claro que novas técnicas de análise de séries temporais podem ser incorporadas a rotina da vigilância em saúde e que a avaliação das ações de prevenção, controle e intervenções é extremamente pertinente, podendo agregar conhecimento e direcionar as estratégias adotadas no enfrentamento da dengue e da leptospirose.

2.2 – ANÁLISE DE SÉRIES TEMPORAIS

A análise de séries temporais é um ramo da estatística que se destina ao estudo de observações ordenadas no tempo e, portanto, possivelmente correlacionadas entre si. Para dar conta dessa estrutura de autocorrelações vários métodos de análise foram desenvolvidos. Nesta seção, será discorrido sobre o conceito de séries temporais e sua aplicação em epidemiologia.

2.2.1 – Conceito de Séries Temporais

Os conceitos teóricos desta seção são baseados Morettim e Tolo (2006), Ehlers (2007) e Yanovitzky e Van Lear (2008).

Uma série temporal é uma coleção de observações feitas sequencialmente ao longo do tempo. Diz-se que a série é contínua quando as observações são feitas continuamente sem interrupção ao longo do tempo. Por exemplo, os batimentos cardíacos medidos por um eletrocardiograma. Quando as medidas são feitas espaçadamente no tempo, usualmente a intervalos regulares, por exemplo, em intervalos diários, diz-se que a série é discreta. Séries contínuas, quando agregadas a intervalo de tempo regular, tornam-se discretas. Para efeito de análise em séries temporais, é comum a agregação das observações em séries discretas, embora isso leve a alguma imprecisão nas previsões (Pino *et al.* 1987). Em epidemiologia é comum à agregação em dados diários ou semanais.

A maior parte das séries temporais apresenta uma ou mais das seguintes propriedades básicas, nas quais, para efeito de estudo, podem ser decompostas:

- a) **Tendência** – expressa a variação no sentido da inclinação da série ao longo do tempo. As séries podem apresentar tendência ascendente

ou descendente, ou ainda, uma mescla das duas, quando se diz que houve alteração do nível da série.

- b) Ciclos** – São movimentos ondulatórios que se repetem ao longo do tempo, indo e voltando sobre um ponto referencial, tendendo a ser periódicos.
- c) Sazonalidade** – composta por movimentos cíclicos de curta duração. Em geral, inferiores a um ano, muitas vezes são decorrentes dos fenômenos climáticos, como as estações do ano, por exemplo
- d) Ruído branco ou erro** – compreende a variabilidade intrínseca aos dados, a qual não pode ser modelada, ou seja, é a parte não explicada, a qual se espera que seja puramente aleatória.

Essas propriedades podem ser expressas como:

$$Z_t = T_t + S_t + a_t; a_t \approx N(0,1) \quad (2.1)$$

onde T_t é a componente de tendência, S_t é a componente cíclica ou sazonal, a qual se repete a cada intervalo fixo de tempo, e a_t é o ruído branco ou erro aleatório, que tem média zero e variância constante.

Outra característica das séries temporais é a dependência temporal das observações, o que torna inviável, muitas vezes, o uso dos métodos estatísticos tradicionais de análise, que partem da suposição que as observações são independentes e, portanto, os erros são não correlacionados. Assim, no estudo de séries temporais, assume-se que há autocorrelação (correlação serial) de alguma ordem entre uma dada observação e ela mesma em algum intervalo de tempo e que essas observações poderiam ser úteis para prever valores futuros da mesma série, com base em seus valores passados. Geralmente valores próximos são mais fortemente correlacionados, com as observações presentes

dependendo das passadas. Nesse caso, a série é dita determinística e pode ser expressa como segue:

$$Z_{t+h} = f(Z_t, Z_{t-1}, Z_{t-2}, Z_{t-3} \dots Z_{t-n}). \quad (2.2)$$

Onde Z_{t+h} são os valores previstos para algum momento à frente, Z_t são os valores presentes e $Z_{t-1}, Z_{t-2}, \dots$, são os valores passados do evento de interesse.

Disso decorre que um dos objetivos do estudo de séries temporais é analisar e modelar essa dependência (Cordeiro 2002, Ehlers 2007). Conforme Morettin e Tolo (2006) há, basicamente, dois enfoques usados na análise de séries temporais. No primeiro, a análise é feita no domínio do tempo e os modelos propostos são paramétricos, com um número finito de parâmetros. Essa é a abordagem usada neste estudo. No segundo enfoque, a análise é conduzida no domínio de frequências e os modelos são não paramétricos. Esses tem sua aplicação mais comum nas ciências físicas e na engenharia. Algumas formas de utilização são a análise espectral e de Fourier.

Segundo Ehlers (2007), no domínio de tempo, os principais objetivos em se estudar séries temporais são:

- a) Previsão** – prever valores futuros com base em valores passados. Aqui se assume que o futuro envolve incerteza, ou seja, as previsões não são perfeitas.
- b) Descrição** – Descrever propriedades da série, como o padrão de tendência, existência de variação sazonal ou cíclica, observações discrepantes, alterações estruturais, tais como mudanças no padrão da tendência ou da sazonalidade, etc.
- c) Controle** – Os valores da série temporal medem a “qualidade” de um processo de manufatura e o objetivo é o controle do processo.
- d) Explicação** – Usar as variações em outras séries para explicar variações na série de interesse.

Para os três primeiros objetivos, a abordagem pode ser a análise univariada da série e para o último a abordagem é multivariada, ou seja, se está interessado na dependência ou na relação que a série de interesse tem com outras séries. Um exemplo seria a relação entre poluição atmosférica e doenças cardiovasculares ou respiratórias (Braga *et al.* 2001a e 2001b). No processo de estudo das séries temporais diferentes abordagens são adotadas, como técnicas descritivas e gráficas, identificação de padrões e estimação de modelos estatísticos.

Dentre os modelos estatístico destacam-se: a) os métodos de alisamento exponencial, que consistem em suavizar as irregularidades da série de tempo até se obter padrões regulares que permitam prever os valores futuros com base nos valores passados e b) os modelos baseados na metodologia de Box-Jenkins (1976), que estabelece uma sequência de passos (identificação, estimação e verificação) para o ajuste do modelo mais adequado aos objetivos do estudo, dos quais se destacam os modelos ARIMA (Autorregressivos, Integrados e de Médias Móveis).

Em muitos casos o interesse de estudo recai na relação entre duas ou mais séries, ou seja, além de medir o efeito da própria série sobre ela mesma, se está interessado no efeito de variáveis explicativas, chamadas séries de entrada, sobre uma variável resposta, chamada série de saída e definir as relações entre elas em diferentes momentos do tempo.

Matematicamente pode-se representar como:

$$Y_t = f(Y_{t-1}, Y_{t-2}, \dots, Y_{t-n}, X_{t-1}, X_{t-2}, \dots, X_{t-n}) \quad (2.3)$$

Onde, o processo de interesse, ou série de saída, no tempo t (Y_t) não é impactado apenas pelo valor concomitante das variáveis regressoras, séries de entrada (X_t), mas também por seus valores passados.

Para esse tipo de estudo os modelos de função de transferência estão entre os métodos mais indicados. Se o interesse for estudar o impacto de intervenções, ou seja, ações políticas, administrativas, técnicas, que ocorreram ou não em determinado momento do tempo, os modelos de intervenção são os mais adequados. Tais modelos são um caso particular de

função de transferência (Sarmiento 2007). O conceito de função de transferência e análise de intervenção é apresentado no Capítulo 4 – Métodos, Seção 4.4.

2.2.2 – Análise de Séries Temporais Aplicada à Epidemiologia

Em epidemiologia frequentemente os dados são compostos de séries temporais, como por exemplo: notificações de doenças, entrada de pacientes em hospitais, coeficientes morbidade, mortalidade, taxas de natalidade, letalidade etc. Apesar disso, por muitos anos as técnicas de análise em séries temporais foram de domínio exclusivo dos estatísticos teóricos e quase não foram utilizadas pelos epidemiologistas (Helfenstein 1991). Nas últimas três décadas, esse cenário tem mudado. Com o advento das novas tecnologias em informático, com computadores com processadores cada vez mais poderosos, e a incorporação de técnicas estatísticas aos já tradicionais métodos da epidemiologia, muitos eventos em saúde passaram a ser analisados sob a perspectiva de análises de séries temporais.

Na epidemiologia ambiental diversos estudos de séries temporais tem sido publicados envolvendo a utilização de várias técnicas de análise para o estudo de diferentes fenômenos em saúde. Especial destaque é dado aos que utilizam a metodologia de Box-Jenkins (ARIMA) e os Modelos Aditivos Generalizados (GAM) de regressão de Poisson. O modelo de Box-Jenkins, publicado pela primeira vez em 1970 (Box e Jenkins 1976) é um método que prima pela simplicidade e praticidade de construir a análise em uma sequência de etapas que envolvem a identificação, estimação e checagem do modelo. Atualmente, esse procedimento é conhecido como Método de Box-Jenkins, do qual os modelos ARIMA (Autorregressivos, Integrados e de Médias Móveis) e de Função de Transferência (ARIMAX) fazem parte (Helfenstein 1991 e 1996).

O método de Box-Jenkins foi utilizado por Antunes (1998) para estudar o desenvolvimento social, natalidade e transição demográfica no município de São Paulo, por Otero *et al.* (2001) para o estudo de óbitos por desnutrição nas cidades de São Paulo e do Rio de Janeiro, por Tobías *et al.* (2001) que também utilizou regressão de Poisson para avaliar os efeitos de curto prazo dos ruídos ambientais sobre as admissões em emergência hospitalar, em Madri, Espanha e por Ferrand *et al.* (2011) que utilizaram tal método na forma de modelos de intervenção para entender evolução das despesas com medicamentos antidepressivos nos Estados Unidos. No estudo de arboviroses (doenças transmitidas por artrópodes) os modelos de Box-Jenkins tem sido utilizados com mais frequência para compreensão e previsão dos surtos de malária (Tian *et al.* 2008, Wangdi *et al.* 2010, Hanf *et al.* 2011), influenza e dengue (Promporou *et al.* 2006, Wongkoon *et al.* 2007, Wu *et al.* 2007, Brunkard *et al.* 2008, Silawan *et al.* 2008). No Brasil, poucos estudos foram feitos usando essa metodologia. Destacam-se os de Luz *et al.* (2008), Amaral *et al.* (2009) e Martinez *et al.* (2011), todos usados para estudo da dengue, mas nenhum deles na cidade de São Paulo.

Modelos aditivos generalizados (GAM) são uma classe de modelos de regressão em que se está interessado na relação não linear entre uma variável resposta (dependente) e seus regressores (variáveis independentes ou explicativas). Essa classe de modelos tem sido usada com bastante frequência em estudos epidemiológicos, como os de Schwartz *et al.* (2000) que sou GAM para avaliar a relação entre a qualidade da água ingerida e doenças gastrointestinais na Filadélfia, USA. GAM também foram utilizados para estudar a relação entre temperatura do ar e mortalidade por suicídio, na Coreia do Sul, Japão e em Taiwan (Kim *et al.* 2011, Likhvar *et al.* 2011 e Tsai e Cho 2012). O uso mais comum dos GAM é nos estudos que relacionam poluição do ar aos eventos adversos à saúde, como as doenças respiratórias e cardiovasculares (Zanobetti *et al.* 2000, Zanobetti e Schwartz 2001, Braga *et al.* 2001a e 2001b, Conceição *et al.* 2001, Latorre *et al.* 2001, Zanobetti e Schwartz 2002, Zanobetti *et al.* 2003, Daumas *et al.* 2004;

Goodman *et al.* 2004). Para o estudo da dengue e leptospirose esses métodos foram pouco utilizados.

2.2.3 – Análise de Séries Temporais Aplicada à Dengue

A despeito da metodologia de análise de séries temporais adotada, diversos estudos avaliaram o impacto de inúmeros fatores sobre a ocorrência de casos de dengue em diversas partes do mundo, notadamente na Ásia. Dentre os fatores mais estudados estão a influência do clima local e o impacto dos eventos El Niño. Apesar de resultados similares serem encontrados na maior parte dos estudos, ainda há muitos pontos divergentes, com especial destaque para a real importância dos eventos climáticos de escala global. Sabe-se que a dengue é uma doença multifatorial e supõe-se que um dos principais fatores responsáveis pelo crescimento do número de casos nas últimas duas décadas é o aquecimento global (Hopp e Foley 2001, Hales *et al.* 2002, Mills *et al.* 2010, Thai e Anders 2011). Outra suposição é que os picos epidêmicos cíclicos característicos da dengue sejam decorrentes de fenômenos ENSO (*El Niño Southern Oscillation*) (Kovats *et al.* 2003), apesar de ainda haver muita controvérsia a esse respeito (Cazelles *et al.* 2005, Rohani 2009).

A importância do clima local sobre a transmissão de dengue tem sido comprovada por vários estudos (Cazelles *et al.* 2005, Hurtado Díaz *et al.* 2007, Wu *et al.* 2007, Brunkard *et al.* 2008, Johansson *et al.* 2009, Hii *et al.* 2009, Lu *et al.* 2009, Morin *et al.* 2013). Mesmo havendo discordância entre alguns resultados, principalmente em relação ao tempo de defasagem e a direção do efeito de algumas variáveis, parece ser consenso entre eles que os principais fatores climáticos que regem a transmissão da dengue em escala local são as variações da temperatura do ar e dos índices pluviométricos. Umidade relativa do ar e o regime de ventos também parecem ser fatores importantes.

No Brasil, modelos de função de transferência foram utilizados por Amaral *et al.* (2009) para avaliar a relação entre fatores climáticos e incidência mensal de dengue na cidade do Rio de Janeiro (RJ). De acordo com os resultados apresentados por eles, temperatura do ar não foi associada à incidência de dengue, enquanto a pluviosidade foi negativamente associada. Luz *et al.* (2008) encontraram efeitos significativos da temperatura máxima do ar e do número de dias com chuvas sobre a ocorrência de dengue no Rio de Janeiro (RJ). Apesar do efeito significativo das séries climáticas, os autores concluíram que elas não providenciaram nenhuma informação adicional àquela conseguida pelo modelo univariado e que o uso de tais modelos é uma ferramenta útil para o monitoramento e previsão da ocorrência de dengue.

Alguns estudos também tem se atentado a estudar o efeito dos eventos El Niño sobre a ocorrência de dengue (Gagnon *et al.* 2001, Hurtado Díaz *et al.* 2007, Brunkard *et al.* 2008, Rohani 2009, Fuller *et al.* 2009, Tipayamongkhogul *et al.* 2009) e os resultados tem mostrado haver associação positiva entre os períodos El Niño e aumento do número de casos de dengue algum tempo depois. Bangs *et al.* (2006) argumentam que há evidências que sugerem que os eventos El Niño levam ao aumento da temperatura do ambiente e que esta tem marcada influência sobre o aumento da transmissão da dengue. Wu *et al.* (2008) discordam. Em seus estudos não foi encontrada associação entre El Niño e transmissão da dengue em Taiwan. Tipayamongkhogul *et al.* (2009) consideram que ENSO e clima local juntos, explicam de 33 a 69% da variação da incidência de dengue em algumas regiões da Tailândia. Depradine e Lovell (2004) e Halide e Ridd (2008) concordam que os modelos estatísticos usados para estudar a relação entre ENSO e dengue têm encontrado associação tanto dos fenômenos El Niño com o aumento dos casos de dengue, quanto dos fenômenos La Nina, sem haver consenso sobre o real impacto desses eventos.

Há ainda os estudos que usaram apenas modelos ARIMA univariados para estudar as séries de casos de dengue. Nesses estudos, a série é sua

própria preditora. Esses modelos foram usados para prever casos de dengue na Tailândia e seus resultados, segundo os autores, tem se mostrado bastante satisfatórios para fins de previsão (Promporou *et al.* 2006, Wongkoon *et al.* 2007, Silawan *et al.* 2008). No Brasil, alguns trabalhos também usaram modelos ARIMA univariados para estudar a transmissão da dengue e, nesses casos, os objetivos principais foram descrever as propriedades das séries e fazer previsões (Martinez e Silva 2011, Martinez *et al.* 2011).

Quanto ao efeito das medidas de prevenção e controle da dengue, adotadas por todos os municípios prioritários do país (Brasil 2009), nenhum estudo contemplou-as em seus métodos de modelagem. Algumas vezes pela falta de bancos de dados de qualidade, com informações consistentes (Wu *et al.* 2007, Souza *et al.* 2007) e outras porque essas ações foram representadas por parâmetros de médias móveis ou pelos próprios resíduos do modelo (Martinez e Silva 2011). Portanto, a incorporação dessas variáveis neste estudo constituiu em iniciativa original e em importante meio de avaliação da efetividade do programa de controle da dengue na cidade de São Paulo. Além disso, ao avaliar o efeito conjunto das séries climáticas, de prevenção e controle pode-se medir o efeito controlado de cada uma delas.

Halide e Ridd (2008) consideram que bons modelos para prever a dengue devem levar em conta fatores climáticos e não climáticos além dos fenômenos ENSO. Tentando contemplar todas essas variáveis, esta tese tratou de analisar por dois métodos distintos os efeitos de fatores climáticos local e global, de ações de prevenção e controle e de medidas administrativas sobre a ocorrência de dengue na cidade de São Paulo.

2.2.4 – Análise de Séries Temporais Aplicada à Leptospirose

O uso de análise de séries temporais para estudo da leptospirose é escasso na literatura. Pelissari *et al.* (2011) fizeram uma revisão sistemática dos fatores de risco para a ocorrência de leptospirose no Brasil, de 2000 a 2009, e encontraram que na área urbana o aumento do número de casos está associado às chuvas e enchentes. Pacheco (2001) usando modelos de função de transferência avaliou a influência de fatores meteorológicos no aparecimento de casos graves de leptospirose em Salvador (BA) e constatou que o aumento da pluviosidade é o principal fator que antecede o aparecimento dos casos. Desvars *et al.* (2011), também usando modelos de função de transferência, encontraram correlação positiva defasada do número de casos de leptospirose com pluviosidade, temperatura e radiação solar nas Ilhas Reunion (França). Usando o mesmo método estatístico, Chadsuthi *et al.* (2012) constataram que os fatores meteorológicos correlacionados à ocorrência de leptospirose na Tailândia também foram pluviosidade e temperatura.

Capítulo 3

OBJETIVOS

3.1 – OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste trabalho foi avaliar, sob uma perspectiva estatística de estudo de séries temporais, o efeito de ações políticos, administrativas e técnicas, dos eventos de calendário e das condições climáticas sobre a ocorrência de casos de dengue e leptospirose na cidade de São Paulo, no período de 2000 a 2011.

3.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Identificar e descrever as propriedades das séries temporais de dengue e leptospirose, quanto ao padrão de tendência, existência de variação cíclica e sazonal ou a presença de estruturas discrepantes;
- b) Ajustar modelos estatísticos adequados à compreensão da relação temporal de causa-efeito entre as séries casos de dengue ou casos de leptospirose e as demais séries em estudo;
- c) Utilizar os modelos estatísticos estudados para fazer previsões de valores futuros do número de casos de dengue e leptospirose, com base nos seus valores passados e nas demais séries, e propor o uso desses métodos na rotina da vigilância em saúde da cidade de São Paulo.
- d) Usar os resultados deste estudo para propor melhorias nos métodos de vigilância e controle da dengue e da leptospirose.

Capítulo 4

MÉTODOS

Este capítulo encontra-se dividido em quatro seções. A primeira discorre sobre a abrangência do estudo. Na segunda, apresentam-se as séries temporais que foram estudadas, suas características e as fontes de dados de cada uma delas. Na terceira, apresentam-se as duas classes de modelos estatísticos utilizados para descrever e analisar as relações temporais das séries de dengue e leptospirose com as demais séries de interesse. Finalmente, na quarta seção, apresentam-se os desenhos de estudo para cada uma das doenças de interesse, dengue e leptospirose, com descrição das hipóteses estudadas e dos efeitos esperados das demais séries sobre elas.

4.1 – ABRANGÊNCIA DO ESTUDO

Esta tese trata-se de estudo ecológico de séries temporais, baseado em dados secundários com as seguintes características:

- a) Unidade geográfica de abrangência: cidade de São Paulo;
- b) Intervalo de tempo: período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de agosto de 2012;
- c) Unidade temporal: Semanas epidemiológicas¹;

¹ No caso deste trabalho, as séries eram originalmente compostas por dados diários. Mas para efeito de análises, eles foram agregados a intervalos regulares de sete dias, segundo composição de semanas epidemiológicas. Por convenção internacional as semanas epidemiológicas são contadas de domingo a sábado. A primeira semana do ano é aquela que contém o maior número de dias de janeiro e a última a que contém o maior número de dias de dezembro e sua finalidade é estabelecer critério uniforme de identificação das semanas do ano para efeito de registro, tabulação e apresentação de dados estatísticos, técnicos ou administrativos. Portaria CVE nº 4, 20/12/2012 (São Paulo, 2013).

- d) Eventos de interesse: número de casos autóctones de dengue e número de casos autóctones de leptospirose;
- e) Fatores de intervenção: Clima local, clima global, medidas administrativas, medidas técnicas de controle e prevenção, fatores epidemiológicos e eventos de calendário.

4.2 – FONTE DE DADOS

As principais fontes de dados para este estudo foram:

- a) Banco de dados do SINAN WINDOWS (Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde), com dados dos casos de dengue e leptospirose de 1998 a 2007;
- b) Banco de dados do SINAN NET (Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde), com dados dos casos de dengue e leptospirose de 2008 a 2010;
- c) Sistema CUBOS, sistema de informação da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo que compila os dados referentes às ações de controle e prevenção à dengue. Disponível até 28/02/2013 na intranet da Coordenação de Vigilância em Saúde (COVISA) em: [HTTP://web4.prodam/cubos/](http://web4.prodam/cubos/).
- d) Dados meteorológicos da cidade de São Paulo, referentes ao período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de agosto de 2012, obtidos da Seção Técnica de Serviços Meteorológicos do Instituto de Astronomia, Geofísica e Ciências Atmosféricas da Universidade de São Paulo (IAG-USP).
- e) Dados climáticos globais indicadores de fenômeno ENSO, obtidos do *National Ocean and Atmospheric Administration* (NOAA/EUA).

4.3 – SÉRIES TEMPORAIS ESTUDADAS

Nesta seção apresentam-se todas as séries temporais que foram estudadas, sua descrição, e fonte de dados.

4.3.1 – Séries de Saída (Variável Dependente)

Neste estudo foram duas as séries de saída estudadas, a série casos de dengue e série casos de leptospirose (Tabela 4).

Tabela 4 – Séries de saída, cidade de São Paulo, 2000 a 2012

Série	Descrição	Unidade de medida
Casos de dengue	Número de casos autóctones de dengue da cidade de São Paulo	Número de casos
Casos de leptospirose	Número de casos confirmados de leptospirose da cidade de São Paulo	Número de casos

4.3.2 – Séries de Entrada (Variáveis Explicativas)

Por questões didáticas essa seção apresenta as séries de entrada (variáveis explicativas) divididas em cinco conjuntos: séries climáticas locais, séries climáticas globais, séries administrativas, séries que foram usadas exclusivamente para o estudo da dengue e séries que foram usadas exclusivamente para o estudo da leptospirose. Há ainda as séries que foram redefinidas, categorizadas ou que receberam algum outro tratamento para melhor representar os fenômenos em estudo (Tabelas 5 a 11).

Tabela 5 – Séries climáticas, cidade de São Paulo, 2000 a 2012

Série	Descrição	Unidade de medida
Pluviosidade	Precipitação total da semana	Milímetros (mm)
Temperatura média	Média das médias diárias da semana	Graus Celsius (°C)
Temperatura mínima	Média das mínimas diárias da semana	Graus Celsius (°C)
Temperatura máxima	Média das máximas diárias da semana	Graus Celsius (°C)
Velocidade do vento	Média das médias diárias da semana	Quilômetros por hora (Km/h)
Velocidade máxima do vento	Média das máximas da semana	Quilômetros por hora (Km/h)
Horas de brilho solar	Total da semana	Horas (h)
Irradiação solar global	Total da semana	Megajoule por metro quadrado (MJ/m²)
Umidade relativa do ar média	Média das médias diárias da semana	Porcentagem (%)
Umidade relativa do ar mínima	Média das mínimas diárias da semana	Porcentagem (%)
Umidade relativa do ar máxima	Média das máximas diárias da semana	Porcentagem (%)
Evaporação ao abrigo	Total da semana	Milímetros (mm)
Evaporação ao ar livre	Total da semana	Milímetros (mm)
Pressão atmosférica média	Média das médias diárias da semana	Hecto Pascal (hPa)
Pressão atmosférica mínima	Média das mínimas diárias da semana	Hecto Pascal (hPa)
Pressão atmosférica máxima	Média das máximas diárias da semana	Hecto Pascal (hPa)

Fonte: Seção Técnica de Serviços Meteorológicos (IAG-USP).

Tabela 6 – Séries climáticas globais, 2000 a 2012

Série	Descrição	Unidade de medida
Temperatura da superfície do oceano Pacífico (SST)	Média da semana da temperatura da superfície do oceano Pacífico na posição Niño 1+2 (0-10°S, 80-90°W), costa da América do Sul	Graus Celsius (°C)
Multivariate ENSO Index (MEI)	Indicador multivariado formado por seis variáveis indicadoras do ENSO	Adimensional

Fonte: *National Ocean and Atmospheric Administration (NOAA/EUA)*.

Tabela 7 – Séries administrativas, cidade de São Paulo, 2000 a 2012

Série	Descrição	Unidade de medida
Municipalização do SUS	Retomada da política nacional de saúde (SUS) no município de São Paulo a partir de 2001	1=adesão ao SUS 0=caso contrário
Programa Saúde da Família (PSF)	Consolidação do Programa Saúde da Família (PSF) a partir de 2003	1=PSF consolidado 0=caso contrário
Coordenadorias Regionais de Saúde	Gestão regional da saúde realizada por 5 Coordenadorias (CRS) a partir de 2005	1=Gestão pelas CRS 0=caso contrário
AMA	Criação das AMA (Atenção Médica Ambulatorial) a partir de 2006	1=AMA implantada 0=caso contrário
OS	Terceirização dos serviços primários de atenção à saúde, na qual a gestão e execução competem as Organizações Sociais, a partir de 2008	1=Gestão das OS 0=caso contrário
Prestação de serviço de transporte	Prestação de serviços de transporte dos agentes de zoonoses por empresa terceirizada	1=serviço prestado 0=Caso contrário
PROESA	Programa de Reestruturação da Vigilância Ambiental que preconiza o trabalho descentralizado dos agentes de controle de zoonoses, a partir de 2010	1=PROESA implantado 0=caso contrário

Tabela 8 – Séries do estudo da dengue, cidade de São Paulo, 2000 a 2012

Tipo	Série	Descrição	Unidade de medida
Administrativas	Contratação de ACZ	Número de agentes de controle de zoonoses (ACZ) trabalhando no município ao longo do tempo	Número de ACZ
	Vedação de caixas d'água	Programa de vedação de caixas d'água a partir de 2005	1=Programa implantado 0=caso contrário
Medidas de prevenção	Atividade casa-a-casa	Imóveis inspecionados pelos agentes de controle de zoonoses para prevenção da dengue. Durante a inspeção são eliminados os criadouros e os moradores são orientados sobre como manter os locais livres de criadouros. A periodicidade pode variar de 3 a 6 meses ou ter picos de intensificação da atividade em determinada época do ano	Número de imóveis
	Inspeção em imóveis especiais (IE)	Visitas periódicas realizadas pelos agentes de controle de zoonoses a imóveis com grande capacidade de disseminação da dengue, tais como escolas, hospitais, postos de saúde, estações de metrô, terminais de ônibus, supermercados, etc. A periodicidade pode variar de 1 a 6 meses	Número de imóveis
	Inspeção em pontos estratégicos (PE)	Visitas quinzenais realizadas pelos agentes de controle de zoonoses a imóveis com grande quantidade de criadouros para <i>Aedes aegypti</i> , tais como borracharias, ferros de ferro, cemitérios, recicladoras, etc.	Número de imóveis
	Visitas de vedação de caixas d'água	Visitas de prevenção realizadas pelos agentes de controle de zoonoses para vedação, com tela mosquiteira, das caixas d'água destampadas	Número de imóveis com caixa da água tampada

continua

Tabela 8 – Séries do estudo da dengue, cidade de São Paulo, 2000 a 2012

conclusão

Tipo	Série	Descrição	Unidade de medida
Medidas de controle	Arrastão contra a dengue	Imóveis inspecionados em um curto intervalo de tempo para a eliminação de criadouros de <i>Aedes aegypti</i> em regiões de difícil interrupção da transmissão	Número de imóveis
	Bloqueio de criadouros	Imóveis inspecionados pelos agentes de controle de zoonoses para controle da dengue após a confirmação laboratorial de um ou mais casos	Número de imóveis
	Bloqueio de nebulização	Imóveis visitados pelos agentes de controle de zoonoses para aplicação espacial de inseticida para controle do <i>Aedes aegypti</i> após a confirmação laboratorial de um ou mais casos e a realização do bloqueio de criadouros	Número de imóveis
	Pulverização de pontos estratégicos	Pontos estratégicos pulverizados com inseticida após a confirmação da presença de foco de <i>Aedes aegypti</i>	Número de imóveis
Epidemiológicas	%PE com foco de <i>Aedes aegypti</i>	Percentual de pontos estratégicos com foco larvário de <i>Aedes Aegypti</i> . Número de pontos estratégicos com foco larvário, dividido pelo total de pontos estratégicos inspecionados, multiplicado por 100	Porcentagem de imóveis (%)
	Casos importados	Casos de dengue com infecção ocorrida fora da cidade de São Paulo	Número de casos
Calendário	Carnaval	Semana epidemiológica da ocorrência do feriado de Carnaval (terça-feira)	1=Semana do carnaval 0=caso contrário
	Semana Santa	Semana epidemiológica da ocorrência do feriado da Semana Santa	1=Semana santa 0=caso contrário

Tabela 9 – Séries temporais redefinidas, estudo da dengue, cidade de São Paulo, 2000 a 2012

Série	Descrição	Modelo
Frente fria	1 = Temperatura mínima do ar $<16^{\circ}\text{C}$	GAM ¹ e
	0 = Caso contrário	ARIMAX ²
Frente quente	1 = Temperatura máxima do ar $>27^{\circ}\text{C}$	GAM
	0 = Caso contrário	
Frente quente	1 = Temperatura máxima do ar $>28^{\circ}\text{C}$	ARIMAX
	0 = Caso contrário	
Pluviosidade	1 = Precipitação na semana $<7\text{mm}$	GAM
	2 = Precipitação na semana $>70\text{mm}$	
	0 = Precipitação na semana $\geq 7\text{mm}$ e $\leq 70\text{mm}$	
Pluviosidade	1 = Precipitação na semana $>70\text{mm}$	ARIMAX
	0 = Precipitação na semana $\leq 70\text{mm}$	
Pluviosidade	1 = Precipitação na semana $<7\text{mm}$	ARIMAX
	0 = Precipitação na semana $\geq 7\text{mm}$	
Prevenção	Soma do número de imóveis visitados em todas as atividades de prevenção à dengue, inclui: visitas casa-a-casa, inspeção em pontos estratégicos, inspeção em imóveis especiais e visitas para telar de caixas d'água. Expressa como número de imóveis	GAM e ARIMAX

¹ Modelos Aditivos Generalizados (GAM) de regressão de Poisson

² Modelos de Função de Transferência (ARIMAX).

Tabela 10 – Séries do estudo da leptospirose, cidade de São Paulo, 2000 a 2012

Série	Descrição	Unidade de medida
Programa de controle de roedores	Revisão do programa de controle de roedores a partir de janeiro de 2006	1 = Em execução 0 = caso contrário
Programa Rato-Fora	Campanha publicitária de ações de controle e prevenção às infestações por roedores de setembro de 2005 a dezembro de 2005	1 = Em execução 0 = Caso contrário
Áreas programa	Seleção e atuação das equipes de controle de roedores em áreas programas (AP) selecionadas segundo critérios epidemiológicos e usando técnicas de geoprocessamento, a partir de outubro de 2007 até junho de 2009	1 = Atuação em AP 0 = Caso contrário

Tabela 11 – Séries temporais redefinidas, estudo da leptospirose, cidade de São Paulo, 2000 a 2012

Série	Descrição	Modelo
Frente quente	1 = Temperatura máxima do ar superior a 28°C 0 = Caso contrário	ARIMAX ¹
Brilho do sol	1 = Horas de brilho do sol na semana > 46 horas 0 = Caso contrário	ARIMAX

¹ Modelos de Função de Transferência (ARIMAX).

4.4 – DESCRIÇÃO DOS MODELOS ESTATÍSTICOS

Neste estudo dois casos particulares de modelos estatísticos foram utilizados: i) Modelos Aditivos Generalizados (GAM) de regressão de Poisson, com a função de alisamento exponencial dada por equações polinomiais PDL (*Polynomial Distributed Lag*) e ii) Modelos de Funções de Transferência, com erros dados por modelos ARIMA, e estimados segundo o método de Box-Jenkins (ARIMAX). No caso dos GAM, assumiu-se que a variável resposta (número de casos de dengue ou número de casos de leptospirose) tem distribuição de Poisson e que a relação com as variáveis explicativas pode ser não linear nos parâmetros. No caso dos modelos de função de transferência, assumiu-se que a variável resposta tem distribuição normal e que a relação com os parâmetros é linear para as variáveis contínuas e para os termos autorregressivos e não linear para as variáveis tratadas como intervenção (variáveis binárias, assumindo valores 1, intervenção presente, e 0 intervenção ausente) e para os termos de médias móveis.

4.4.1 – Modelos Aditivos Generalizados (GAM)

Nesta seção descreve-se o Modelo Aditivo Generalizado (GAM) de regressão de Poisson e a função de alisamento dada pela defasagem distribuída por polinômios (PDL). A descrição dos métodos foi baseada em Schwartz (2000), Zanobetti *et al.* (2000), Braga *et al.* (2001a, 2001b, 2001c, 2001d), Braga *et al.* (2002), Everitt (2003), Wood (2006 e 2007), Welty *et al.* (2008), Kim *et al.* (2011) e Likhvar *et al.* (2011).

4.4.1.1 – Modelos Aditivos Generalizados de Regressão de Poisson

GAM é o acrônimo de *Generalized additive Model* ou, em português, Modelos Aditivos Generalizados. GAM constitui uma classe de modelos estatísticos que podem acomodar funções não lineares de variáveis explicativas. Esses modelos podem ajustar funções quadráticas, cúbicas ou polinomiais. O uso desses modelos permite ajustar funções de alisamento para estudar a relação entre variáveis explicativas e uma variável resposta.

Em um modelo de regressão linear há uma variável dependente y , e um conjunto de variáveis explicativas, $x_1, \dots, x_q$, então o modelo assumido é:

$$y = \beta_0 + \sum \beta x + \varepsilon, \quad (4.1)$$

onde $\sum \beta x$ é a função linear.

No GAM a função linear $\sum \beta x$ é substituída por uma função não paramétrica de alisamento $\sum g(x)$, tornando-o mais flexível e permitindo estimar relações desconhecidas entre as variáveis. Assim, a equação torna-se:

$$y = \beta_0 + \sum g(x) + \varepsilon, \quad (4.2)$$

onde $\sum g(x)$ pode ser uma função de alisamento ou uma função linear.

Quando escrito dessa forma, o modelo pode contemplar um conjunto de funções lineares e não lineares se necessário.

Esses modelos são particularmente úteis quando a variável dependente segue alguma distribuição exponencial como a Poisson, por exemplo. Em epidemiologia, muitos eventos seguem essa distribuição (Wood 2007). Nesse caso, o modelo pode ser representado por:

$$g(\mu_i) = X_i^* \theta + f_1(x_{1i}) + f_2(x_{2i}) + f_3(x_{3i}, x_{4i}) + \dots, \quad (4.3)$$

onde $\mu_i \equiv E(Y_i)$ sendo que $Y_i \sim$ alguma distribuição da família exponencial. Y_i é a variável resposta, X_i^* é uma coluna da matriz do modelo para os componentes paramétricos, θ o vetor de parâmetros, e f_i são funções suaves das covariáveis x_k .

O modelo permite flexibilidade na especificação da dependência da resposta com as covariáveis. Usar modelos com especificações suaves das covariáveis pode trazer mais informação do que apenas o modelo paramétrico (Wood 2006 e 2007). Além disso, a curva alisada permite descrever a forma e revelar possíveis não linearidades nas relações estudadas, uma vez que não apresenta a estrutura rígida de uma função paramétrica, como nos modelos lineares (Barbosa 2009).

4.4.1.2 – Defasagem Distribuída por Polinômios (PDL)

Defasagem Distribuída por Polinômios ou *Polynomial Distributed Lag* (PDL) tem sido utilizada por décadas nas ciências sociais e mais recentemente foi introduzida em epidemiologia (Braga *et al.* 2001d). A PDL é uma técnica de estimação que força o coeficiente de cada variável defasada de uma equação a cair em um determinado grau p do polinômio. Mesmo na presença de alto grau de multicolinearidade, a estimativa dos mínimos quadrados ordinários não é necessária. Então, o uso da técnica PDL aumenta a precisão das estimativas.

A principal motivação para o uso desta técnica é que os eventos presentes de uma variável de interesse podem estar relacionados aos eventos presentes e/ou passados de variáveis explicativas ou preditoras. Portanto, sua utilização está de acordo ao estudo de séries temporais, além de permitir fazer isso de maneira parcimoniosa (Zanobetti *et al.* 2000). Em um GAM a estrutura temporal é dada por:

$$\log[E(Y_t)] = \alpha + \beta_0 X_t + \dots + \beta_q X_{t-q} + \varepsilon_t, \quad (4.4)$$

Onde β são os parâmetros dados por um GAM, X é a variável explicativa, X_{t-q} é a mesma variável defasada em q unidades de tempo antes da ocorrência do evento Y e ε os erros ou resíduos.

No entanto, muitas vezes, o efeito esperado da variável explicativa é não linear, mas em curva, tomando a forma de J , U ou V , e, por isso, para modelá-la usam-se, além dos termos lineares, termos quadráticos, cúbicos, ou de qualquer outra ordem, com as defasagens sendo dadas pela técnica PDL. Nesse caso, a equação 2.7 toma a seguinte forma:

$$\log[E(Y)] = \alpha + \omega_0 X_t + \dots + \omega_q X_{t-q} + \omega_{q+1} X_t^2 + \dots + \omega_{q+q} X_{t-q}^2 + \varepsilon_t, \quad (4.5)$$

onde ω são os parâmetros dados pela equação polinomial PDL.

Estimados usando a PDL, os parâmetros ω seguem um padrão polinomial no número de defasagens, dado por:

$$\omega_j = \sum_{k=0}^d \eta_k j^k, \text{ para } j = 0 \dots q, \quad (4.6)$$

onde j é o número de defasagens e d é o grau do polinômio (Zanobetti *et al.* 2003). Para ajustar um polinômio de terceira-ordem com 19 semanas epidemiológicas de defasagem, conforme foi feito neste trabalho para as variáveis climáticas (ver Seção 4.5.1), ter-se-ia $d = 3$ $j = 0, \dots, 19$.

4.4.1.3 – Estimativa do Risco

O Risco Relativo (RR) para cada unidade de tempo defasada foi obtido calculando-se a exponencial de cada coeficiente dado pelo GAM, ajustado por uma PDL.

$$RR = e^{(\hat{\omega}_t)} \quad (4.7)$$

e o intervalo de confinção de 95% de cada estimativa foi calculado, conforme segue:

$$IC95\% = e^{(\hat{\omega}_t)} \pm (ep * 1,96), \quad (4.8)$$

onde ep é o erro padrão da estimativa e 1,96 corresponde ao valor de Z na curva normal padronizada.

A variação percentual na ocorrência do evento (casos de dengue ou casos de leptospirose) foi obtida pela equação:

$$A\% = (RR - 1) \times 100 \quad (4.9)$$

4.4.2 – Modelos de Função de Transferência (ARIMAX)

Nesta seção descreve-se o modelo de função de transferência com os erros dados por modelo ARIMA. Por questões didáticas e para seguir o padrão da literatura sobre o assunto (Pino 1980, Helfenstein 1991 e 1996, Morettim e Toloi 2006, Ehlers 2007, Yanovitzky e Van Lear 2008) iniciar-se-á apresentando o modelo ARIMA, em seguida descrever-se-á os processos autorregressivo, de médias móveis e o processo misto ARIMA. Por fim, será apresentado o conceito de função de transferência e de análise de intervenção.

4.4.2.1 Modelos ARIMA

ARIMA é o acrônimo para *Autorregressive, Integrated, Moving Average* ou, em português, Autoregressivos, Integrados e de Médias Móveis. Segundo Werner & Ribeiro (2003), tais modelos são métodos estatísticos que tem por objetivo captar o comportamento das autocorrelações entre as observações da série temporal em estudo e, com base nesse comportamento, realizar previsões ou inferências. Se a estrutura de correlação for bem modelada, fornecerá boas previsões. Os modelos ARIMA são resultado da combinação de três componentes matemáticas que geram

o processo estacionário: autorregressiva (AR), integração (I) e médias móveis (MA). Uma série pode ser modelada pelas três, neste caso ter-se-ia um ARIMA (p,d,q) ou apenas um subconjunto delas. A escolha do modelo mais adequado depende da correta identificação das ordens de cada componente. A componente autorregressiva modela a dependência linear dos valores vizinhos. A componente integração serve para eliminar a tendência na série e torná-la estacionária, normalmente isso é feito por meio de diferenciação. A componente média móveis trata da parte não explicada da série por seus valores passados, ou seja, são choques aleatórios² que não podem ser adequadamente modelados por um AR puro. A seguir descrevem-se os processos autorregressivos (AR), de médias móveis (MA), autorregressivos e de médias móveis (ARMA) e o modelo ARIMA.

a) Processo Autorregressivo (AR)

Considerando que a série temporal em estudo é um processo estacionário, ou seja, que a série se desenvolve no tempo aleatoriamente através de média e variância constantes e sem mudança na sua estrutura de autocorrelações, um processo autorregressivo é definido como a dependência linear dos valores presentes dos valores passados, mais um termo de erro (a_t) ou ruído branco. Um AR(p) é dado por:

$$\tilde{Z}_t = \phi_1 \tilde{Z}_{t-1} + \phi_2 \tilde{Z}_{t-2} + \dots + \phi_p \tilde{Z}_{t-p} + a_t \quad (4.10)$$

Aplicando-se o operador de atraso B , onde:

$$BZ_t = BZ_{t-1} \Rightarrow B^m Z_t = Z_{t-m}, \quad (4.11)$$

e definindo-se o operador autorregressivo de ordem p por:

$$\phi(B) = 1 - \phi_1 B - \phi_2 B^2 \dots - \phi_p B^p \quad (4.12)$$

o modelo pode ser re-escrito para:

$$\phi(B) \tilde{Z}_t = a_t. \quad (4.13)$$

² Um choque podendo ser definido como um evento externo que impacta em dado ponto da série, que não necessariamente o mesmo onde ele ocorreu.

b) Processo de Médias Móveis (MA)

Um modelo de médias móveis é aquele em que a série Z_t consiste da combinação do efeito de choques aleatórios, ou ruídos brancos (a_t), do presente com aqueles do passado. Um modelo de médias móveis de ordem q , MA(q), pode ser escrito como:

$$\tilde{Z}_t = a_t - \theta_1 a_{t-1} - \theta_2 a_{t-2} - \dots - \theta_q a_{t-q} . \quad (4.14)$$

Definindo-se o operador de médias móveis de ordem q por

$$\theta(B) = 1 - \theta_1 B - \theta_2 B^2 - \dots - \theta_q B^q , \quad (4.15)$$

pode-se re-escrever o modelo para:

$$\tilde{Z}_t = \theta(B) a_t . \quad (4.16)$$

c) Processo Autoregressivos e de Médias Móveis (ARMA)

A combinação dos processos autorregressivos e de médias móveis formam um conjunto de modelos mistos (ARMA) que são mais parcimoniosos que os AR ou MA puros, pois envolvem menor número de parâmetros. Esses modelos podem ser escritos na forma:

$$\tilde{Z}_t = \phi_1 \tilde{Z}_{t-1} + \dots + \phi_p \tilde{Z}_{t-p} + a_t - \theta_1 a_{t-1} - \dots - \theta_q a_{t-q} , \quad (4.17)$$

ou na forma compacta como:

$$\phi(B) \tilde{Z}_t = \theta(B) a_t , \text{ ou} \quad (4.18)$$

$$\tilde{Z}_t = \frac{\theta(B) a_t}{\phi(B)} . \quad (4.19)$$

d) Modelos Autorregressivos Integrados e de Médias Móveis (ARIMA)

Em séries temporais, um importante conceito é o de estacionaridade, que implica que a estrutura probabilística da série não sofre mudanças ao longo do tempo. Como, na prática, muitas séries são não estacionárias, uma

das abordagens para torná-las estacionárias é tomar diferenças. Nesse caso, a série original Z_t é chamada integrada, e o modelo ARIMA. Este mesmo princípio pode ser aplicado para controlar a sazonalidade.

Se W_t for uma série estacionária gerada pela diferenciação da série original Z_t , isto é,

$$W_t = Z_t - Z_{t-1} = (1 - B)Z_t \Rightarrow W_t = \nabla Z_t, \quad (4.20)$$

um modelo ARIMA pode ser escrito na forma de um ARMA:

$$W_t = \phi_1 W_{t-1} + \dots + \phi_p W_{t-p} + a_t - \theta_1 a_{t-1} - \dots - \theta_q a_{t-q}, \quad (4.21)$$

e Z_t , nesse caso, é uma integral de W_t , daí o modelo ser um autorregressivo, *integrado* e de médias móveis.

Equivalentemente, se a série Z_t é não estacionária, um modelo ARIMA pode ser escrito na forma:

$$\phi(B)(1 - B)^d Z_t = \theta(B)a_t, \quad (4.22)$$

em que d representa a ordem de diferenciação da série Z_t .

Em geral, tomar uma ou duas diferenças é o suficiente para tornar a série estacionária. Convencionalmente, escreve-se $ARIMA(p, d, q)$, sendo p a componente de ordem autorregressiva, ou $\phi(B)$, d a ordem da integração, ou $(1 - B)^d Z_t$, e q a ordem de médias móveis, ou $\theta(B)$. a_t é o termo de erro ou ruído branco.

A estrutura de dependência de uma série temporal estacionária Z_t é descrita pelas funções de autocorrelação (ACF) e autocorrelação parcial (PACF). Essas funções determinam a correlação entre o valor presente e seus valores passados por um determinado intervalo de tempo. Na prática essas funções são úteis para identificar as ordens das componentes p, d, q do modelo.

Segundo a metodologia de Box-Jenkins (1976), a identificação do melhor modelo estatístico envolve um processo que consiste em ajustar as três componentes do modelo (p, d, q) a um conjunto de dados por meio de um

ciclo iterativo, na qual a escolha de sua estrutura envolve as seguintes etapas:

1. **Identificação:** consiste em identificar qual o processo gerador da série, quais os filtros e suas ordens. Em outras palavras é quando se define as componentes p (autorregressiva), d (diferenciação da série para torná-la estacionária) e q (médias móveis). Nesta etapa, a observação da função de autocorreção e autocorrelação parcial auxilia na tomada de decisão.
2. **Estimação:** após a identificação de p, d, q estimam-se os parâmetros do modelo, que pode ser por mínimos quadrados condicionais ou máxima verossimilhança, de acordo com a rotina dos programas estatísticos.
3. **Verificação:** verifica-se por meio da análise dos resíduos e de outras estatísticas se o modelo identificado e estimado é adequado para descrever os dados. Os resíduos devem ser resíduos brancos. Caso o modelo não seja adequado, retorna-se à identificação e reinicia-se o processo.
4. **Previsão:** consiste em realizar a previsão n passos à frente, atentando-se para o valor do erro quadrático médio de previsão (EQMP) e do desvio padrão residual.

Outro importante conceito da filosofia de Box e Jenkins é o da parcimônia. Entre diferentes modelos que representem adequadamente o conjunto de dados em estudo, deve-se optar por aquele mais simples, ou seja, o que tiver o menor número de parâmetros (Box e Jenkins 1976).

Quando os dados apresentam importantes flutuações sazonais, eles podem ser ajustados adicionando-se componentes multiplicativas ao modelo. Nesse caso, o modelo pode ser chamado de ARIMA multiplicativo ou SARIMA (Sazonais, Autorregressivos, Integrados e de Médias Móveis). Essas componentes consistem na identificação das ordens autorregressivas, de integração e de médias móveis que descrevem adequadamente a sazonalidade da série e são representadas pelas letras P, D, Q ,

respectivamente. O modelo pode ser representado por ARIMA $(p,d,q) \times (P,D,Q)_s$ ou SARIMA $(p,d,q) \times (P,D,Q)_s$, sendo s o período correspondente à sazonalidade.

Segundo Helfenstein (1991), os modelos ARIMA são úteis em epidemiologia por várias razões: eles providenciam meios para identificar as funções de transferência (descrita a seguir) e fornecem critérios, por meio da variância residual, para comparar modelos. Também se destaca a facilidade de fazer previsões usando esses modelos, graças ao pequeno número de parâmetros.

4.4.2.2 – Função de Transferência

A diferença dos modelos de função de transferência em relação aos modelos ARIMA é que estes incluem variáveis quantitativas explicativas, além dos termos autorregressivos e de médias móveis. Parte-se do princípio que valores passados da variável dependente não têm nenhuma influência nos valores das variáveis independentes, mas que os valores das variáveis independentes podem influenciar a variável dependente (Sarmiento *et al.* 2007).

Em epidemiologia é sempre interessante avaliar a relação entre um determinado desfecho (doença), ou série de saída, no caso de estudos de séries temporais, e uma ou mais variáveis explicativas (fatores determinantes ou condicionantes), ou séries de entrada (Helfenstein 1991). Nesse caso, o modelo considera a série temporal Z_t como sendo gerada a partir de outras séries temporais X_t através de um filtro, ou função de transferência (Figura 5). Nesse tipo de modelo, se está interessado em captar o quanto do evento de interesse é causado pelos valores presentes e/ou passados da própria série de saída e também pelos valores presentes e/ou passados das séries de entrada.

Figura 5 – Representação esquemática de uma função de transferência com duas séries de entrada (Adaptado de Helfenstein 1991)

Do esquema apresentado (Figura 5), observa-se que a série de saída y_t é composta de duas partes u_t e n_t , onde u_t é a parte explicada pelas variáveis de entrada e n_t é a parte não explicada, ou seja, é o ruído. Portanto,

$$y_t = u_t + n_t \quad (4.23)$$

Assume-se que a parte explicada u_t é dada pela soma ponderada de valores presentes e passados das séries de entrada x_t :

$$u_t = v_0 x_t + v_1 x_{t-1} + \dots \text{ OU} \quad (4.24)$$

$$u_t = v(B) x_t, \quad (4.25)$$

$$\text{onde } v(B) = v_0 + v_1 B^1 + v_2 B^2 + \dots \quad (4.26)$$

$v(B)$ é chamada de função de transferência ou função de impulso e v_0 e v_1 são chamados pesos da função de transferência.

A parte não explicada n_t é um processo ARIMA, conforme descrito acima. Então, o modelo de função de transferência, pode ser visto como um caso mais geral do que um modelo ARIMA, porque além dos termos de erro (ruído branco), tem como séries de entrada, variáveis exógenas (Alves

2006). Em função disso, atualmente esses modelos tem recebido a denominação de ARIMAX (Wangdi *et al.* 2010, Chadsuthi *et al.* 2012).

A relação entre a série de entrada e a série de saída é dada pela função de correlação cruzada, que determina a correlação entre as duas séries como uma função do tempo. Muitas vezes, a função de correlação cruzada pode fornecer resultados imprecisos, devido a correlações espúrias ou a variações aleatórias similares entre as duas séries. Por isso, há outro método proposto por Box e Jenkins (1976) para estudar a relação entre as séries de entrada e de saída, o pré-branqueamento. Esse método basicamente consiste em aplicar um modelo ARIMA à série de entrada e obter uma série independente “branqueada”³. Em seguida, aplica-se o mesmo modelo à série de saída e obtém-se outra série branqueada. Depois, se estima a função de correlação cruzada entre essas duas séries para observar as correlações defasadas entre elas. Tendo-se conhecimento das estruturas de correlação entre as séries, parte-se para a estimação do modelo de função de transferência.

4.4.2.3 – Análise de Intervenção

A análise de intervenção é um caso particular da função de transferência em que a variável de entrada é binária (*dummy*), assumindo valor 1 para a ocorrência da intervenção e 0 para a ausência. Intervenção é a ocorrência de algum tipo de evento em um dado instante de tempo, conhecido a priori que pode alterar a trajetória ou inclinação da série de saída. Em epidemiologia, um exemplo de intervenção é a adoção de um programa de prevenção para uma determinada doença, adoção de vacina contra a gripe H1N1, por exemplo.

Há muitas formas pelas quais uma intervenção pode afetar uma série temporal. As alterações mais comuns são as mudanças no nível e as

³ Diz-se que a série é branqueada quando os resíduos resultantes do modelo são ruído branco, ou seja, não correlacionados e com distribuição normal.

mudanças na inclinação da série. Essas mudanças podem ainda ser abruptas (ou imediata) ou então, defasada, isto é, ocorrer algum tempo depois de iniciada a intervenção. Pode ainda ser temporária ou permanente. Ambas as formas podem ocorrer simultaneamente e alterar tanto o nível quanto a inclinação da série. Segundo Pino (1980) para identificar adequadamente qual o tipo de função de transferência, o conhecimento apriorístico do problema é essencial, enquanto os dados fornecem novas informações sobre efeitos desconhecidos a priori.

Basicamente há duas formas de representar o efeito das intervenções, função passo (*step function*) ou função pulso (*pulse function*). A primeira representa uma intervenção que ocorreu a partir de um determinado instante no tempo e se estendeu pelo restante de tempo da série. O resultado esperado normalmente é a alteração do nível da série, que pode ser abrupta ou gradual. A segunda refere-se a uma intervenção que ocorreu em um instante pontual no tempo, podendo ser uma única vez ou por um período determinado de tempo, alguns dias, algumas semanas ou alguns meses. Intervenções pontuais podem ocorrer diversas vezes ao longo de uma série de tempo e cada uma delas pode interferir com o nível e/ou inclinação da série. Intervenções tipo pulso geralmente tem efeito apenas por um curto intervalo de tempo, levando a alterações principalmente na inclinação da série. Em séries epidemiológicas, normalmente as intervenções manifestam-se na forma de função pulso, com efeito pontual e gradual, ou seja, a série sofre um aumento gradual na inclinação da trajetória, a qual após algum tempo retorna a sua trajetória normal.

4.5 – PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICOS E MODELAGEM

Apresentam-se os métodos e programas estatísticos utilizados na modelagem das séries temporais de dengue e leptospirose.

4.5.1 – Procedimentos: Modelos Aditivos Generalizados

Os modelos GAM foram estimados usando a função *gam* do pacote MGCV do software R, versão 2.15.2.

Na rotina de programação do modelo, sazonalidade e tendência de longo prazo foram controladas aplicando-se a função *Spline*⁴(*natural cubic spline*) à variável indicadora de tempo. No caso deste estudo, à variável semanas epidemiológicas. O número de *knots*⁵ que melhor se ajustou à série temporal de interesse foi encontrado por meio da função *plot* e pela análise dos parâmetros de ajuste do modelo (GCV score, k-index e dos graus de liberdade). Conhecimento prévio do evento de interesse e análise visual da série temporal também contribuiu na escolha.

Para modelar o efeito defasado das séries explicativas sobre o evento de interesse (dengue ou leptospirose) foi utilizada a técnica PDL. Para as séries representativas do clima local, epidemiológicas e de medidas de controle foi aplicada a defasagem de dezenove semanas epidemiológicas. Para a série representativa do clima global (SST) e as séries de medidas de prevenção a defasagem de 52 semanas. Variáveis explicativas que aparentavam ter efeito bimodal foram redefinidas como categóricas ou *dummy* (conforme apresentado na Seção 4.3.1). O efeito defasado das

⁴ Função *Spline* é uma técnica de aproximação que consiste em se dividir o intervalo de interesse em vários subintervalos (nós ou *knots*) e interpolar, da forma mais suave possível, esses subintervalos com polinômios de grau pequeno (Wood 2006).

⁵ *Knots* ou nós são os pontos de interpolação entre os subintervalos de um intervalo de interesse que servem para modelar uma curva de maneira mais suave possível.

variáveis categóricas foi estimado diretamente, sem o uso da técnica PDL. Multicolinearidade entre as séries explicativas foi tratada agregando-se as séries que representavam eventos ou fenômenos similares. Quando a agregação não foi possível, optou-se pela série que melhor representava os dados em estudo.

Superdispersão (*overdispersion*), que é um problema quando se trabalha com distribuição de Poisson, porque a variância pode exceder a média, foi controlada usando um *quasi-likelihood* método. O software R tem uma família chamada *quasipoisson* na função *gam* que serve para lidar com essa situação (Likhvar *et al.* 2011). Correlação serial dos resíduos, quando existente, foi eliminada adicionando-se termos autorregressivos aos modelos (Zanobetti *et al.* 2003).

A checagem da acurácia do modelo foi feita usando o comando *gam.check* e a autocorrelação dos resíduos foi verificada usando as funções de autocorrelação (*acf*) e autocorrelação parcial (*pacf*). A distribuição dos resíduos foi testada usando o teste de Shapiro-Wilk (*Shapiro.test*) para normalidade. A definição do melhor modelo levou em consideração o valor do parâmetro de dispersão (*Scale est.*), a variância explicada, o GCV score, o número de graus de liberdade e o erro quadrático médio de previsão (EQMP).

Em todas as análises adotou-se o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

4.5.2 – Procedimentos: Modelos de Função de Transferência

Os modelos de função de transferência (ARIMAX) foram estimados usando o comando *arima* do *Data Analysis and Statistical Software Stata/LP*, StataCorp®, versão 10.1. Os procedimentos de estimação seguiram as recomendações de McDowell (2002).

Conforme a metodologia de Box-Jenkins, primeiro procedeu-se a identificação do modelo. A estacionaridade da série de saída foi testada com o teste aumentado de Dickey-Fuller (*dfuller*) e com o teste de Phillips-Perron (*pperron*) para raízes unitárias. As ordens autorregressivas p , de médias móveis q , assim como suas correspondentes ordens sazonais P e Q foram identificadas pela observação das funções de autocorrelação (*ac*) e autocorrelação parcial (*pac*). Para auxiliar na identificação da maior ordem autorregressiva foi utilizado o teste modificado de Dickey-Fuller (*dfgls*) e o comando *varsoc* (*vector autoregressions select order criterion*), os quais usam o critério de informação de Akaike (AIC) para determiná-la.

A correlação temporal entre as séries de entrada e a série de saída foi estimada usando-se a função de correlação cruzada (comando *xcorr*). Quando correlações espúrias ou sem plausibilidade biológica foram encontradas, partiu-se para o pré-branqueamento da série (conforme descrito na Seção 4.4.2.2) e nova estimativa da função de correlação cruzada. Identificadas às estruturas de correlação entre as séries de entrada e de saída, partiu-se para a construção do modelo de função de transferência.

O modelo foi construído primeiro introduzindo as séries indicadoras do clima local. Depois, entraram as séries contínuas de prevenção e, em seguida, as séries epidemiológicas. Após ajustado o modelo, entraram as séries de intervenção (*dummy*) e, por último, a série indicadora do ENSO. Durante todo o processo o modelo foi sendo ajustado para encontrar as séries que melhor explicavam o evento de interesse. Durante esse processo, séries com aparente efeito bimodal ou com coeficientes sem plausibilidade

biológica foram redefinidas como binárias (*dummy*) e entraram no modelo como séries de intervenção (ver Seções 3.3.1 e 3.4.2.3). Após cada ajuste o modelo era re-estimado.

Multicolinearidade entre as séries de entrada foi tratada agregando-se aquelas que representavam eventos ou fenômenos similares. Quando a agregação não foi possível, optou-se pela série que melhor representava o fenômeno em estudo. Séries de entrada sem efeito estatisticamente significativo ou sem plausibilidade biológica foram descartadas. Nesse contexto, sem efeito significativo menciona as séries de entrada cujo comportamento não contribui para a previsão da série de saída, ou presença de multicolinearidade ou, ainda, um efeito de confundimento, ou seja, uma dada série de entrada é correlacionada à série de saída e a outra série de entrada.

O correlograma dos coeficientes estimados pelo modelo também foi analisado e quando altas correlações foram encontradas uma das séries foi eliminada ou redefinida, conforme a contribuição esperada dela para explicação do fenômeno de interesse, casos de dengue ou leptospirose.

A checagem da acurácia do modelo foi verificada pela análise do correlograma dos resíduos (comando *corrgram*), que fornece as funções de autocorrelação (*acf*) e autocorrelação parcial (*pacf*) e pela estatística Q, do teste Q de Ljung-Box, que checa se os resíduos são ruído branco. O melhor modelo foi escolhido baseando-se no critério de informação de Akaike (AIC), no erro quadrático médio de previsão (EQMP) e no desvio padrão residual, conforme estabelecido por Christopher (2000) e Morettin e Toloí (2006). Além disso, seguindo a filosofia de Box-Jenkins, sempre se optou pelos modelos mais parcimoniosos, ou seja, aqueles com o menor número de parâmetros.

Os modelos foram estimados e ajustados para o período de 2000 a 2011 e a partir deles foram obtidas previsões para o ano de 2012. Em todas as análises adotou-se o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

4.6 – HIPÓTESES EM ESTUDO

A seguir descreve-se como foram conduzidos os estudos sobre dengue e leptospirose e o efeito esperado das séries de entrada sobre as séries de saída.

4.6.1 – Estudo da Série Casos de Dengue

As seguintes hipóteses foram consideradas no estudo da série casos de dengue.

1. Séries climáticas: desde que a transmissão da dengue para o ser humano ocorre pela picada do mosquito *Aedes aegypti*, as condições climáticas que interferem com a biologia do vetor são também fatores que podem influenciar o número de casos da doença. Das séries climáticas, é esperado efeito de curto prazo da:

a) Temperatura do ar: quanto maior a temperatura, mais casos de dengue são esperados algumas semanas depois. Devido à multicolinearidade entre as variáveis de temperatura, modelou-se usando a média semanal das temperaturas mínimas. Efeito bimodal era esperado da temperatura sobre a ocorrência de dengue, por isso a série também foi modelada como categórica ou binária (Tabela 9). Nos modelos ajustados, optou-se pela forma que melhor previa os casos de dengue.

b) Pluviosidade: quanto maior a pluviosidade acumulada na semana epidemiológica, mais casos de dengue são esperados algumas semanas depois. Efeito bimodal era esperado, por isso a série também foi modelada como categórica ou binária (Tabela 9).

- c) **Insolação:** quanto maior a quantidade de horas de brilho do sol e/ou a irradiação solar acumulada na semana epidemiológica, mais casos de dengue são esperados algumas semanas depois.
- d) **Umidade relativa do ar:** quanto maior a umidade do ar, mais casos de dengue são esperados algumas semanas depois. Devido à multicolinearidade entre as variáveis de umidade, modelou-se usando a média semanal das mínimas.
- e) **Velocidade do vento:** quanto maior a velocidade do vento, menos casos de dengue são esperados algumas semanas depois. Devido à multicolinearidade entre as duas variáveis que representam a velocidade do vento, modelou-se usando velocidade máxima do vento.
- f) **Evaporação:** quanto maior a evaporação, menos casos de dengue são esperados algumas semanas depois. Modelou-se usando evaporação ao ar livre por melhor representar a situação ambiental a que o vetor está sujeito.
- g) **Pressão atmosférica:** alterações da pressão atmosférica podem influenciar o número de casos de dengue. Devido à multicolinearidade entre as variáveis pressão atmosférica, modelou-se usando a média semanal das mínimas.

Efeito de longo prazo é esperado:

- h) **Dos fenômenos ENSO.** Efeito de longo prazo é esperado dos fenômenos meteorológicos globais que afetam as condições climáticas no Brasil, principalmente as alterações da temperatura do oceano pacífico que levam aos eventos El Niño.

2. . Efeito do trabalho dos profissionais de saúde:

- a) **Prevenção à dengue.** quanto maior o número de imóveis visitados em atividades de prevenção, menor o número de casos de dengue algum tempo depois. Devido à multicolinearidade (Anexo 2), agregou-se as séries visita casa-a-casa, inspeção em

pontos estratégicos, inspeção em imóveis especiais e visitas para telar caixas d'água destampadas em uma única série chamada "prevenção".

b) Controle da dengue: Os métodos de modelagem estatística usados neste estudo assumem o princípio da unidirecionalidade, ou seja, que os valores passados da variável dependente não têm nenhuma influência nos valores das variáveis independentes (Sarmiento *et al.* 2007). Para não violar esse princípio, as séries de controle não foram modeladas neste estudo, já que as ações de controle são desencadeadas após a confirmação laboratorial dos casos de dengue. Então, a ocorrência dos casos leva a adoção das medidas de controle. Logo, o controle depende dos casos.

c) Vedação de caixas d'água: é esperado que com a implantação do programa de vedação de caixas d'água tenha havido redução no número de casos de dengue, porque essa estratégia elimina um dos principais criadouros do vetor.

3. Séries epidemiológicas. Para estudar os efeitos epidemiológicos, a séries de casos importados de dengue e a série porcentagem de pontos estratégicos com foco larvário de *Aedes aegypti* foram consideradas.

a) Casos importados: é esperado que o aumento do número de casos importados leve ao aumento do número de casos autóctones de dengue algumas semanas depois.

b) Porcentagem de pontos estratégicos com foco de *Aedes aegypti*: O aumento percentual de pontos estratégicos com foco de *Aedes Aegypti* antecede a ocorrência dos casos de dengue em algumas semanas.

4. Medidas administrativas: Durante o período de estudo algumas medidas foram adotadas para organizar os serviços de saúde pública

em São Paulo e essas medidas podem de alguma maneira ter interferido com a série casos de dengue.

- a) **Contratação de Agentes de controle de zoonoses:** é esperado que o aumento do número de profissionais trabalhando na prevenção e controle da dengue leve a redução do número de casos algum tempo depois. Efeito de médio prazo.
 - b) **AMA:** É esperado que com a criação das unidades de Assistência Médica Ambulatorial (AMA) tenha havido aumento do número de casos de dengue, pois a implantação desse serviço facilita o acesso do paciente com dengue ao sistema de saúde.
 - c) **Viaturas:** interrupção na prestação dos serviços de transporte das equipes de controle de zoonoses pode levar ao aumento do número de casos de dengue pela não execução de atividades de prevenção e controle.
 - d) **PROESA.** Atuação descentralizada das equipes de controle de zoonoses, priorizando as áreas de maior risco ambiental para a dengue pode ter levado a redução do número de casos da doença.
5. **Eventos de calendário:** é esperado que os feriados de Carnaval e Semana Santa contribuam com o aumento do número de casos de dengue algumas semanas depois. Durante esse período milhares de pessoas saem da cidade de São Paulo para outras cidades do estado e do país e ao retornarem podem estar infectadas com o vírus da dengue e contribuir com a disseminação da doença na cidade.

4.6.2 – Estudo da Série Casos de Leptospirose

No estudo da série casos de leptospirose as seguintes hipóteses foram testadas.

1. **Séries climáticas:** A transmissão da leptospirose para o ser humano ocorre principalmente através do contato com as águas de enchente. Então, as condições climáticas são fatores importantes que podem levar ao aumento do número de casos da doença. É esperado efeito de curto prazo da:

- a) **Temperatura do ar:** quanto maior a temperatura, mais casos de leptospirose são esperados algumas semanas depois. Devido à multicolinearidade entre as variáveis de temperatura, modelou-se usando a média semanal das temperaturas máximas. É esperado que acima dos 27°C ou 28°C o risco de transmissão da leptospirose seja mais elevado (COVISA 2013). Para lidar com essa situação a variável temperatura também foi modelada como variável binária (Tabela 11).

- b) **Pluviosidade:** quanto maior a pluviosidade acumulada na semana, mais casos de leptospirose são esperados algumas semanas depois.

- c) **Insolação:** quanto maior a quantidade de horas de brilho do sol e/ou a irradiação solar acumulada na semana, menos casos de leptospirose são esperados algumas semanas depois.

- d) **Umidade relativa do ar:** quanto maior a umidade do ar, mais casos de leptospirose são esperados algumas semanas depois. Devido à multicolinearidade entre as variáveis de umidade, modelou-se usando a média semanal das mínimas.

- e) **Pressão atmosférica:** também é esperado efeito da pressão atmosférica sobre a leptospirose. Devido à multicolinearidade

entre três variáveis de pressão atmosférica, modelou-se usando a média semanal das mínimas.

Efeito de longo prazo é esperado:

- e) **Dos fenômenos ENSO.** Efeito de longo prazo é esperado dos fenômenos meteorológicos globais que afetam as condições climáticas no Brasil, principalmente as alterações da temperatura do oceano pacífico que levam aos eventos El Niño.

2. Efeito do trabalho dos profissionais de saúde:

- a) **Ações de controle de roedores:** é esperada redução do número de casos de leptospirose após a implantação e execução das ações de controle de roedores em área programa para controle da leptospirose.

3. Medidas administrativas:

- a) **Contratação de Agentes de controle de zoonoses:** é esperado que o aumento do número de profissionais trabalhando na prevenção e controle da leptospirose leve a redução do número de casos algum tempo depois. Efeito de médio prazo.
- b) **AMA:** É esperado que com a criação das unidades de Assistência Médica Ambulatorial (AMA) tenha havido aumento do número de casos de leptospirose, pois a implantação desse serviço facilita o acesso do paciente ao sistema de saúde.
- c) **Viaturas:** interrupção na prestação dos serviços de transporte das equipes de controle de zoonoses pode levar ao aumento do número de casos de leptospirose pela não execução de atividades de prevenção e controle.

Capítulo 5

RESULTADOS

Apresenta-se a análise descritiva e gráfica das séries e os melhores modelos estatísticos ajustados para cada um dos agravos de interesse.

5.1 – ANÁLISE DESCRITIVA DAS SÉRIES TEMPORAIS

A análise descritiva das séries é apresentada na Tabela 12. Todas as séries foram agregadas em semanas epidemiológicas, perfazendo o total de 626 semanas.

Em média foram registrados seis casos de leptospirose por semana e 24 casos de dengue, com estes últimos apresentando maior coeficiente de variação e baixa frequência na maior parte do período em estudo (2000 a 2011). A grande variação observada do número de casos de dengue se deve a sazonalidade e ciclicidade da doença.

Também há grande variação do número de imóveis inspecionados e em atividades de controle e prevenção à dengue, o que se deve a sazonalidade da doença.

Quanto às condições climáticas, observa-se que a temperatura média por semana epidemiológica da cidade de São Paulo foi de 19,5°C, estando a maior parte do tempo abaixo dos 22°C (percentil 75%). A pluviosidade média acumulada por semana foi de 29,8 mm, alcançando o valor máximo de 235 mm na terceira semana epidemiológica de 2010. Em média, cada semana teve 36,7 horas de brilho do sol e umidade relativa mínima do ar de 55,4%. As variações climáticas observadas são decorrentes das estações do ano, as quais seguem regime sazonal.

Tabela 12 – Análise descritiva das séries temporais, cidade de São Paulo 2000 a 2011

Série	$\bar{X}$ ^a	Max ^b	Min ^c	P25% ^d	P50% ^e	P75% ^f	CV ^g
Casos de leptospirose	5,9	37	0	2	4	8	1,0
Casos autóctones de dengue	24,3	667	0	0	1	8	3,2
Casos importados de dengue	18,0	285	0	1	4	15	1,9
% de pontos estratégicos com foco de <i>Ae aegypti</i>	3,5	50	0	0	2	6	1,2
Nº agentes de zoonoses	2 201	3 572	0	2 030	2 030	3 030	0,3
Imóveis inspecionados em bloqueio de criadouro	13 256	84 775	0	1 540	5 163	19 799	1,3
Imóveis nebulizados	1 313	15 035	0	0	184	1 511	1,8
Imóveis inspecionados no casa-a-casa	37 778	195 139	0	13 172	36 365	51 265	0,8
Imóveis especiais inspecionados	104	719	0	0	31	176	1,3
Pontos estratégicos inspecionados	695	1 402	0	426	805	982	0,6
Imóveis com caixa d'água telada	192	2 404	0	0	10	259	1,8
Total de imóveis inspecionados em atividade de prevenção	38 769	198 196	0	14 247	3 7321	52 968	0,8
Pluviosidade acumulada	29,8	235	0	2	17	44	1,2
Temperatura média	19,5	25	11	17	20	22	0,1
Temperatura máxima	25,5	34	16	23	26	28	0,1
Temperatura mínima	15,2	21	4	13	16	18	0,2
Velocidade média do vento	5,9	11	1	5	6	7	0,2
Velocidade máxima do vento	11,3	17	5	10	11	12	0,1
Horas de brilho do sol	36,7	70	0	26	37	47	0,4
Irradiação solar	110,1	187	23	89	108	130	0,3
Umidade relativa média	80,1	94	59	77	81	83	0,1
Umidade relativa máxima	94,4	98	83	94	95	96	0,0
Umidade relativa mínima	55,4	85	22	49	56	62	0,2
Evaporação ao abrigo	15,4	50	4	12	15	18	0,3
Evaporação ao ar livre	25,6	61	6	20	25	31	0,3
Pressão atmosférica média	926,0	934	919	924	926	928	0,0
Pressão atmosférica máxima	927,8	936	921	926	928	930	0,0
Pressão atmosférica mínima	924,2	933	917	922	924	926	0,0
SST_Niño1+2 ^h	22,8	28	18	21	23	25	0,1

^a Média. ^b Valor máximo. ^c Valor mínimo.

^d Percentil 25%. ^e Percentil 50%. ^f Percentil 75%.

^g Coeficiente de Variação.

^h Temperatura da superfície do oceano Pacífico na posição Niño 1+2.

5.2 – ANÁLISE GRÁFICA DAS SÉRIES TEMPORAIS

Nesta seção apresentam-se os gráficos das séries em estudo e lançam-se algumas suposições quanto aos efeitos esperados. A análise gráfica e análise de correlações cruzadas das séries subsidiaram a construção dos modelos estatísticos de séries temporais.

5.2.1 – Análise Gráfica: Estudo da Dengue

A análise gráfica da série de casos autóctones e importados de dengue da cidade de São Paulo mostra que a transmissão da doença concentra-se no primeiro semestre do ano e que a ocorrência dos casos importados antecede em algumas poucas semanas os casos autóctones (Figura 6).

Figura 6 – Séries temporais de casos autóctones e importados de dengue por ano e semana epidemiológica, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

A sazonalidade da doença acompanha a sazonalidade das condições climáticas (Figuras 7 a 13), notadamente das variações de temperatura, pluviosidade, umidade relativa do ar e pressão atmosférica. Em todos esses casos parece haver efeito defasado de algumas semanas em relação ao aparecimento dos casos de dengue. Aparentemente, o aumento do número de casos de dengue também acompanha as variações sazonais da temperatura do oceano Pacífico na posição Niño 1+2, com umas poucas semanas de defasagem (Figuras 14 e 15).

Figura 7 – Séries temporais de casos autóctones de dengue e temperatura mínima do ar por ano e semana epidemiológica, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Figura 8 – Séries temporais de casos autóctones de dengue e pluviosidade por ano e semana epidemiológica, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Figura 9 – Séries temporais de casos autóctones de dengue e horas de brilho do sol por ano e semana epidemiológica, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Figura 10 – Séries temporais de casos autóctones de dengue e velocidade máxima do vento por ano e semana epidemiológica, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Figura 11 – Séries temporais de casos autóctones de dengue e evaporação ao ar livre por ano e semana epidemiológica, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Figura 12 – Séries temporais de casos autóctones de dengue e umidade relativa do ar por ano e semana epidemiológica, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Figura 13 – Séries temporais de casos autóctones de dengue e pressão atmosférica por ano e semana epidemiológica, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Figura 14 – Séries temporais de casos autóctones de dengue e temperatura da superfície do oceano Pacífico na posição Niño 1+2 por ano e semana epidemiológica, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Figura 15 – Séries temporais de casos autóctones de dengue e anomalias da temperatura da superfície do oceano Pacífico na posição Niño 1+2 por ano e semana epidemiológica, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Parece haver relação entre o aumento do número de imóveis inspecionados durante as atividades de prevenção à dengue e a redução do número de casos de dengue várias semanas depois, cerca de seis meses depois. Essa relação está mais clara no período entre 2007 e 2009 (Figura 16).

Figura 16 – Séries temporais de casos autóctones de dengue e imóveis inspecionados em atividades de prevenção por ano e semana epidemiológica, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Já em relação às atividades de controle observa-se que essas sempre são desencadeadas após a constatação dos casos, ou seja, quanto mais casos há, mais imóveis são inspecionados em atividades de controle algum tempo depois (Figuras 17 a 20).

Figura 17 – Séries temporais de casos autóctones de dengue e arrastões contra a dengue por ano e semana epidemiológica, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Figura 18 – Séries temporais de casos autóctones de dengue e bloqueios de criadouros por ano e semana epidemiológica, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Figura 19 – Séries temporais de casos autóctones de dengue e imóveis nebulizados para controle da dengue por ano e semana epidemiológica, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Quanto às séries epidemiológicas, o aumento percentual de pontos estratégicos com foco larvário de *Aedes Aegypti* parece antecipar a ocorrência dos casos de dengue em algumas semanas (Figura 20). Também parece haver relação entre o feriado de Carnaval e a transmissão da dengue em São Paulo algumas semanas depois (Figura 21).

Figura 20 – Séries temporais de casos autóctones de dengue e percentual de pontos estratégicos com foco de *Aedes aegypti* por ano e semana epidemiológica, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Figura 21 – Séries temporais de casos autóctones de dengue e semana de ocorrência do feriado de Carnaval por ano e semana epidemiológica, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

5.2.2 – Análise Gráfica: Estudo da Leptospirose

A transmissão da leptospirose na cidade de São Paulo ocorre durante todo o ano, mas com clara concentração do maior número de casos no primeiro semestre e, assim como ocorre com a transmissão da dengue, a ocorrência da leptospirose acompanha a sazonalidade das condições climáticas (Figuras 22 a 26). Aparentemente, as flutuações do número de casos de leptospirose acompanham as variações dos índices pluviométricos, da temperatura do ar e da pressão atmosférica, com efeito defasado de algumas semanas. A ocorrência de leptospirose também parece acompanhar as variações sazonais da temperatura do oceano Pacífico na posição Niño 1+2, com umas poucas semanas de defasagem (Figuras 27 e 28).

Figura 22 – Séries temporais de casos de leptospirose e pluviosidade por ano e semana epidemiológica, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Figura 23 – Séries temporais de casos de leptospirose e temperatura máxima do ar por ano e semana epidemiológica, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Figura 24 – Séries temporais de casos de leptospirose e umidade relativa mínima do ar por ano e semana epidemiológica, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Figura 25 – Séries temporais de casos de leptospirose e horas de brilho do sol por ano e semana epidemiológica, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Figura 26 – Séries temporais de casos de leptospirose e pressão atmosférica mínima por ano e semana epidemiológica, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Figura 27 – Séries temporais de casos de leptospirose e temperatura da superfície do oceano Pacífico na posição Niño 1+2 por ano e semana epidemiológica, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Figura 28 – Séries temporais de casos de leptospirose e anomalia da temperatura da superfície do oceano Pacífico na posição Niño 1+2 por ano e semana epidemiológica, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Quando às ações de controle de roedores em áreas programa para controle da leptospirose, a análise gráfica da série não permite fazer muitas inferências a respeito do impacto dessa intervenção (Figura 29). Aparentemente, houve redução no pico de casos em 2008, quando comparado aos anos anteriores e posteriores.

Figura 29 – Séries temporais de casos de leptospirose e delimitação do período de ações em áreas programa para controle da leptospirose por ano e semana epidemiológica, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

5.3 – ANÁLISE DE CORRELAÇÃO CRUZADA

Análises de correlações cruzadas foram conduzidas para identificar as relações defasadas entre as séries de entrada e as séries de saída. As análises subsidiaram a construção dos modelos de séries temporais, principalmente os de função de transferência.

5.3.1 – Correlação Cruzada: Estudo da Dengue

A Tabela 13 apresenta as correlações cruzadas entre as séries de entrada e a série de saída casos de dengue. Séries omitidas referem-se àquelas em que não houve correlações significativas ou, ainda, às séries que não foram usadas no estudo, por não serem relevantes ou por serem altamente correlacionadas a outras séries de entrada.

As séries meteorológicas pluviosidade, temperatura mínima do ar, irradiação solar, temperatura da superfície do oceano Pacífico, frentes frias, frentes de calor e pluviosidade >70mm foram positivamente correlacionadas ao número de casos de dengue e as séries velocidade máxima do vento, pressão atmosférica e pluviosidade <7mm foram negativamente correlacionadas. As séries epidemiológicas, percentual de pontos estratégicos com foco de *Aedes aegypti* e casos importados de dengue, também foram correlacionadas positivamente à série casos de dengue.

Nenhuma das séries administrativas foi significativamente correlacionada à série casos de dengue. As séries de controle, arrastão, bloqueio de criadouros e nebulização foram correlacionadas antecipada (*leads*) e defasadamente (*lags*) com a série casos de dengue, o que sugere efeito em *feedback*, ou seja, o aumento do número de casos antecede as ações de controle e essas impactam sobre o número de casos.

Tabela 13 – Correlação cruzada entre as séries de entrada e a série de saída casos de dengue, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Séries de entrada	Coeficiente de correlação																				
	lead5	lead4	lead3	lead2	lead1	lag0	lag1	lag2	lag3	lag4	lag5	lag6	lag7	lag8	lag9	lag10	lag11	lag12	lag13	lag14	lag15
Casos importados	ns	ns	ns	ns	ns	0,56	0,56	0,57	0,56	0,55	0,52	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
%PE positivo	ns	ns	ns	ns	ns	0,33	0,37	0,39	0,40	0,43	0,44	0,45	0,47	0,48	0,47	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Arrastão	0,16	0,19	0,20	0,19	0,18	0,16	0,16	0,14	0,13	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Bloqueio ^a	0,57	0,60	0,60	0,60	0,60	0,58	0,57	0,54	0,49	0,44	0,40	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Nebulizações	0,67	0,73	0,73	0,74	0,75	0,72	0,72	0,67	0,60	0,54	0,48	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Pluviosidade	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,16	0,19	0,24	0,27	0,31	0,35	0,38	0,38	0,36	0,36	0,37	0,34
Temperatura mínima	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,17	0,20	0,23	0,26	0,29	0,31	0,32	0,33	0,34	0,35	0,35	0,35	0,34	0,32	0,30
Velocidade do vento ^b	ns	ns	ns	ns	ns	-0,17	-0,16	-0,14	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Irradiação solar	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,14	0,14	0,16	0,17	0,18	0,19	0,18	0,17	0,17
Pressão atmosférica ^c	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	-0,14	-0,17	-0,19	-0,21	-0,23	-0,24	-0,26	-0,28	-0,30	-0,31	-0,32
SST Niño 1+2 ^d	ns	ns	ns	ns	ns	0,34	0,36	0,37	0,38	0,38	0,38	0,37	0,35	0,32	0,30	0,26	0,22	0,18	0,13	ns	ns
SST Niño 1+2 Anom.	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,13	0,13	0,13	ns	ns	ns	ns	ns
Frentes frias	ns	ns	ns	ns	ns	ns	-0,17	-0,20	-0,23	-0,26	-0,29	-0,30	-0,31	-0,31	-0,31	-0,31	-0,31	-0,30	-0,29	-0,28	-0,26
Frentes quentes	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,13	0,15	0,17	0,20	0,25	0,27	0,27	0,26	0,28	0,28	0,27	0,23	0,20	0,18
Carnaval	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,13	0,14	0,18	0,19	0,14	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Pluviosidade >70mm	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,15	0,20	0,23	0,27	0,30	0,33	0,31	0,29	0,28	0,27	0,25
Pluviosidade <7mm	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	-0,15	-0,16	-0,18	-0,18	-0,19	-0,19	-0,19	-0,19	-0,19	-0,19	-0,19	-0,19

a Bloqueio de criadouros. b Velocidade máxima do vento. c Pressão atmosférica mínima. d Temperatura da superfície do oceano Pacífico. ns Correlação não significativa.

5.3.2 – Correlação Cruzada: Estudo da Leptospirose

A Tabela 14 apresenta as correlações cruzadas entre as séries de entrada e a série de saída casos de leptospirose. Séries omitidas referem-se àquelas em que não houve correlações significativas ou, ainda, a séries que não foram usadas no estudo, por não serem relevantes ou por serem altamente correlacionadas a outras séries de entrada.

As séries meteorológicas pluviosidade, temperatura máxima do ar, horas de brilho do sol, umidade relativa mínima do ar e temperatura da superfície do oceano Pacífico foram positivamente correlacionadas ao número de casos de leptospirose e a série pressão atmosférica mínima foi negativamente correlacionada. Não houve correlação significativa entre as ações de controle de roedores em áreas programa e a série casos de leptospirose.

Tabela 14 – Correlação cruzada entre as séries de entrada e a série de saída casos de leptospirose, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Série de Entrada	Coeficiente de correlação															
	<i>lag0</i>	<i>lag1</i>	<i>lag2</i>	<i>lag3</i>	<i>lag4</i>	<i>lag5</i>	<i>lag6</i>	<i>lag7</i>	<i>lag8</i>	<i>lag9</i>	<i>lag10</i>	<i>lag11</i>	<i>lag12</i>	<i>lag13</i>	<i>lag14</i>	<i>lag15</i>
Pluviosidade	0,37	0,52	0,55	0,37	0,33	0,28	0,27	0,29	0,31	0,23	0,23	0,18	0,16	0,13	ns	ns
Temperatura máxima	0,40	0,38	0,37	0,40	0,40	0,36	0,32	0,32	0,27	0,22	0,20	0,16	0,14	ns	ns	ns
Horas de brilho do sol	ns	-0,13	-0,16	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Umidade relativa mínima	0,13	0,21	0,21	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Pressão atmosférica mínima	-0,35	-0,41	-0,47	-0,48	-0,48	-0,45	-0,46	-0,46	-0,46	-0,47	-0,43	-0,38	-0,37	-0,34	-0,26	-0,22
SST Niño 1+2 ^a	0,51	0,46	0,41	0,35	0,27	0,20	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
SST Niño 1+2 Anomalia	0,17	0,17	0,17	0,15	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

^a SST Temperatura da superfície do oceano Pacífico.

ns Correlação não significativa.

5.4 – MODELOS DE SÉRIES TEMPORAIS

Apresentam-se os resultados dos modelos de séries temporais estimados para cada agravo de interesse. Dentre os diversos modelos estimados e que representavam adequadamente os dados em análise, optou-se por aqueles mais parcimoniosos e que forneciam as melhores previsões.

5.4.1 – GAM Aplicado ao Estudo da Dengue

Dois foram os modelos aditivos generalizados que melhor se ajustaram à série casos de dengue. No Modelo 1, a série temperatura foi representada por duas variáveis do tipo categóricas: frentes frias, que refere-se a média da temperatura mínima da semana epidemiológica inferior a 16°C e frentes quentes que refere-se a média da temperatura máxima da semana epidemiológica superior a 27°C. A série pluviosidade também foi modelada como categórica, representando valores extremos: pouca chuva, pluviosidade <7mm, ou muita chuva, pluviosidade >70mm. As séries percentual de pontos estratégicos com foco de *Aedes Aegypti* e horas de brilho sol entraram no modelo como variáveis contínuas. A série carnaval entrou no modelo como intervenção (*dummy*).

No Modelo 2, a série temperatura mínima do ar entrou como variável contínua e as séries pluviosidade e carnaval entraram conforme descrito acima para o Modelo 1. A inclusão de um termo autorregressivo de segunda ordem foi necessária para melhor ajustar o modelo. Logo, percebe-se que o modelo 2 é mais parcimonioso que o modelo 1, embora não forneça melhores previsões. As séries administrativas e prevenção à dengue não tiveram efeito significativos sobre o número de casos de dengue em nenhum dos dois modelos.

5.4.1.1 – Estudo da dengue: GAM Modelo 1

O efeito ajustado das horas de brilho do sol sobre o número de casos de dengue é observado com uma semana de defasagem e permanece positivo e crescente pela defasagem de mais 12 semanas, quando, então, declina, mas permanece positivo pelas 19 semanas seguintes (Tabela 15 e Figura 30).

Tabela 15 – Efeito defasado das horas de brilho do sol sobre a ocorrência de casos de dengue, cidade de São Paulo, 2000 a 2011 (GAM Modelo 1)

Lag ^a	Horas de brilho do sol					
	Coeficiente	Erro Padrão	Delta (h) ^b	A% ^c	Intervalo de confiança 95%	
0	0,00160	0,00113	14	2,3	-0,9	5,5
1	0,00489	0,00120	14	7,1	3,6	10,7
2	0,00786	0,00140	14	11,6	7,4	16,0
3	0,01052	0,00161	14	15,9	10,9	21,1
4	0,01286	0,00178	14	19,7	14,0	25,7
5	0,01487	0,00190	14	23,1	16,9	29,7
6	0,01654	0,00198	14	26,1	19,4	33,1
7	0,01788	0,00202	14	28,4	21,5	35,8
8	0,01886	0,00204	14	30,2	23,1	37,7
9	0,01950	0,00203	14	31,4	24,3	38,9
10	0,01978	0,00200	14	31,9	24,9	39,3
11	0,01970	0,00195	14	31,8	24,9	39,0
12	0,01925	0,00189	14	30,9	24,3	37,9
13	0,01842	0,00181	14	29,4	23,2	36,0
14	0,01722	0,00170	14	27,3	21,5	33,3
15	0,01563	0,00156	14	24,5	19,2	29,9
16	0,01364	0,00140	14	21,0	16,5	25,8
17	0,01126	0,00122	14	17,1	13,2	21,1
18	0,00848	0,00108	14	12,6	9,3	16,0
19	0,00528	0,00109	14	7,7	4,5	10,9

^a Defasagem em Semanas Epidemiológicas..

^b Variação da unidade de medida da variável explicativa.

^c Variação percentual do número de casos.

Figura 30 – Risco Relativo defasado da ocorrência de casos de dengue para o aumento de 14 horas por semana nas horas de brilho do sol, cidade de São Paulo, 2000 a 2011 (GAM Modelo 1)

Para cada 14 horas a mais de brilho do sol em uma dada semana é esperado o acréscimo percentual acumulado de 428% de casos novos de dengue, de uma a dezenove semanas depois (Tabela 15). O risco relativo do aumento das horas de brilho do sol sobre o número de casos de dengue variou de 1,1 a 1,3, conforme a defasagem (Figura 30). O maior efeito observado foi na semana dez, quando o acréscimo percentual do número de casos foi de quase 32%.

O efeito ajustado do percentual de pontos estratégicos com foco de *Aedes aegypti* sobre o número de casos de dengue é positivo e crescente a partir da terceira semana de defasagem até 12 depois. A partir daí, declina, mas mantém-se positivo até 17 semanas depois (Tabela 16 e Figura 31). O maior efeito é observado 12 semanas depois, quando é esperado um acréscimo percentual de quase 40% do número de casos, para cada aumento de 10% da taxa de positividade. O acréscimo percentual acumulado de casos para todo o período (3 a 18 semanas depois) foi de quase 412% (Tabela 16), com o risco relativo variando de 1,1 a 1,4 (Figura 31).

Tabela 16 – Efeito defasado do percentual de pontos estratégicos com foco de *Aedes aegypti* sobre a ocorrência de casos de dengue, cidade de São Paulo, 2000 a 2011 (GAM Modelo 1)

Porcentagem de Pontos Estratégicos com foco larvário de <i>Ae aegypti</i>						
<i>Lag</i> ^a	Coefficiente	Erro Padrão	Delta (%) ^b	A% ^c	Intervalo de confiança 95%	
0	0,00633	0,00353	10	6,5	-0,6	14,2
1	0,00647	0,00340	10	6,7	-0,2	14,0
2	0,00767	0,00372	10	8,0	0,4	16,1
3	0,00973	0,00414	10	10,2	1,6	19,5
4	0,01245	0,00450	10	13,3	3,7	23,7
5	0,01561	0,00475	10	16,9	6,5	28,3
6	0,01902	0,00489	10	21,0	9,9	33,1
7	0,02247	0,00493	10	25,2	13,7	37,9
8	0,02576	0,00491	10	29,4	17,5	42,5
9	0,02867	0,00486	10	33,2	21,1	46,5
10	0,03101	0,00477	10	36,4	24,2	49,7
11	0,03257	0,00468	10	38,5	26,4	51,8
12	0,03314	0,00457	10	39,3	27,4	52,4
13	0,03253	0,00445	10	38,4	26,9	51,1
14	0,03052	0,00431	10	35,7	24,7	47,6
15	0,02691	0,00417	10	30,9	20,6	42,0
16	0,02149	0,00408	10	24,0	14,5	34,3
17	0,01407	0,00416	10	15,1	6,1	24,9
18	0,00443	0,00458	10	4,5	-4,4	14,3
19	-0,00763	0,00550	10	-7,3	-16,8	3,2

^a Defasagem em Semanas Epidemiológicas..

^b Variação da unidade de medida da variável explicativa.

^c Variação percentual do número de casos.

Figura 31 – Risco Relativo defasado da ocorrência de casos de dengue para o aumento de 10% por semana no percentual de pontos estratégicos com foco larvário de *Aedes aegypti*, cidade de São Paulo, 2000 a 2011 (GAM Modelo 1)

O efeito ajustado das variáveis categorizadas é apresentado na Tabela 17. Observa-se que a temperatura tem efeito importante sobre a dengue, sendo a entrada de frias, modelada como temperatura mínima inferior a 16°C, o principal fator que leva a redução do número de casos. A redução percentual acumulada do número de casos causada pela entrada de frentes frias é de aproximadamente 28% e o efeito é observado uma e duas semanas depois da queda da temperatura. Por outro lado, as frentes quentes, modeladas como temperatura máxima do ar superior a 27°C, levam ao aumento do número de casos de dengue de uma a três semanas depois. O aumento percentual acumulado do número de casos causado pelas temperaturas superiores a 27°C é pouco superior aos 44%. (Tabela 17).

Tabela 17 – Efeito defasado das séries categorizadas sobre a ocorrência de casos de dengue, cidade de São Paulo, 2000 a 2011 (GAM Modelo 1)

Série	Lag ^a	Coefficiente	Erro Padrão	A% ^b	Intervalo de confiança 95%	
Frente fria ($T_{\min} < 16^{\circ}\text{C}$)	1	-0,14940	0,0500	-13,9	-23,7	-4,1
	2	-0,15400	0,0495	-14,3	-24,0	-4,6
Calor ($T_{\max} > 27^{\circ}\text{C}$)	1	0,16930	0,0365	18,4	11,3	25,6
	2	0,11200	0,0316	11,9	5,7	18,0
	3	0,13150	0,0340	14,1	7,4	20,7
Pluviosidade < 7mm	1	0,00680	0,0336	0,7	-5,9	7,3
	4	-0,19480	0,0444	-17,7	-26,4	-9,0
Pluviosidade > 70mm	1	-0,09832	0,0438	-9,4	-18,0	-0,8
	4	0,05301	0,0343	5,4	-1,3	12,2
Feriado de Carnaval	4	0,14120	0,0506	15,2	5,2	25,1

^a Defasagem em Semanas Epidemiológicas..

^b Variação percentual do número de casos.

A série pluviosidade foi categorizada de maneira a captar o efeito dos seus valores extremos, quais sejam: escassez de chuvas ou excesso de chuvas na semana epidemiológica. Quando há pouca precipitação pluviométrica em uma dada semana, menos de 7mm, o efeito observado é a redução do número de casos dengue quatro semanas depois (Tabela 17), redução percentual de quase 18%. Já quando há excesso de chuvas na semana, mais de 70mm de precipitação, o efeito inicial é a redução do número de casos de dengue uma semana depois (redução percentual pouco superior aos 9%) e, depois de 4 semanas, aumento do número de casos (aumento percentual de mais de 5%).

A série feriado de Carnaval entrou no modelo como série de intervenção e mostrou ser esse evento de calendário importante para o incremento do número de casos de dengue na cidade de São Paulo. O efeito observado foi o aumento percentual de mais de 15% do número de casos, quatro semanas depois (Tabela 17).

O modelo estimado ajustou-se adequadamente aos dados em estudo, com os resíduos sendo normalmente distribuídos e não correlacionados. Portanto, ruído branco (Figuras 32 e 33).

Q-Q Plot, Gráfico Quantil-Quantil.

Resids, Resíduos.

Pred, Predição.

Figura 32 – Diagnóstico do modelo aditivo generalizado ajustado à série casos de dengue, cidade de São Paulo, 2000 a 2011 (GAM Modelo 1)

Figura 33 – Funções de autocorrelação e autocorrelação parcial dos resíduos modelo aditivo generalizado ajustado à série casos de dengue, cidade de São Paulo, 2000 a 2011 (GAM Modelo 1)

Observa-se que a linha plotada no gráfico Q-Q plot (Figura 32, canto superior esquerdo) é bem próxima a uma linha reta, sugerindo razoável normalidade dos resíduos. O histograma dos resíduos (Figura 32, canto inferior esquerdo) parece consistente com a normalidade. O desvio para a esquerda (excesso de valores -1) deve-se a grande quantidade de zeros na série casos de dengue. O ajuste da série casos de dengue previstos com a série casos observados mostra relação linear positiva (Figura 32, canto

inferior direito). O modelo estimado teve ótimo ajuste, já que 98,2% da variância da série casos de dengue é explicada (Tabela 20).

O bom ajuste do modelo é reforçado pela qualidade das previsões um passo a frente dentro da série (Figura 34). O número de casos previstos praticamente coincide com os casos observados e os intervalos de confiança 95% são bem estreitos. O modelo também foi capaz de prever adequadamente os períodos de pico de ocorrência da doença.

Figura 34 – Previsão um passo a frente *versus* número de casos de dengue observados, modelo aditivo generalizado, cidade de São Paulo, 2000 a 2011 (GAM Modelo 1)

5.4.1.2 – Estudo da dengue: GAM Modelo 2

No Modelo 2, a série temperatura mínima foi modelada como variável contínua (Tabela 18 e Figura 35). A série pluviosidade entrou como categórica, reforçando o efeito dos valores extremos, excesso ou falta de chuvas. A série carnaval permaneceu no modelo, dada a importância do feriado como preditor dos casos de dengue e um termo autorregressivo de segunda ordem foi adicionado para ajustar o modelo.

Tabela 18 – Efeito defasado da temperatura mínima do ar sobre a ocorrência de casos de dengue, cidade de São Paulo, 2000 a 2011 (GAM Modelo 2)

Temperatura Mínima do ar						
Lag ^a	Coeficiente	Erro Padrão	Delta (°C) ^b	A% ^c	Intervalo de confiança de 95%	
0	0,07756	0,00802	3	26,2	20,4	32,3
1	0,08908	0,00625	3	30,6	25,9	35,5
2	0,09641	0,00603	3	33,5	28,9	38,4
3	0,09996	0,00652	3	35,0	29,9	40,2
4	0,10012	0,00706	3	35,0	29,5	40,8
5	0,09732	0,00739	3	33,9	28,2	39,8
6	0,09195	0,00747	3	31,8	26,1	37,7
7	0,08443	0,00738	3	28,8	23,4	34,5
8	0,07515	0,00721	3	25,3	20,1	30,7
9	0,06454	0,00706	3	21,4	16,4	26,5
10	0,05298	0,00700	3	17,2	12,5	22,1
11	0,04090	0,00705	3	13,1	8,5	17,8
12	0,02869	0,00717	3	9,0	4,5	13,7
13	0,01676	0,00728	3	5,2	0,8	9,8
14	0,00553	0,00728	3	1,7	-2,6	6,1
15	-0,00461	0,00710	3	-1,4	-5,4	2,8
16	-0,01324	0,00676	3	-3,9	-7,6	0,0
17	-0,01996	0,00641	3	-5,8	-9,3	-2,2
18	-0,02437	0,00656	3	-7,0	-10,6	-3,4
19	-0,02605	0,00791	3	-7,5	-11,7	-3,1

^a Defasagem em Semanas Epidemiológicas..

^b Variação da unidade de medida da variável explicativa. ^c Variação percentual do número de casos.

Figura 35 – Risco Relativo defasado da ocorrência de casos de dengue para o aumento de 3°C por semana na temperatura mínima do ar, cidade de São Paulo, 2000 a 2011 (GAM Modelo 2)

O efeito ajustado da temperatura mínima do ar sobre a ocorrência de casos de dengue é inicialmente positivo, contribuindo com o acréscimo de casos desde a semana que ocorre a variação térmica até quatro semanas depois (Figura 35). Durante esse período o acréscimo percentual acumulado do número de casos de dengue foi de aproximadamente 160%, para cada aumento de 3°C da temperatura (Tabela 18). Depois disso, o efeito ainda permanece positivo, mas vai decaindo até a décima terceira semana, quando deixa de ser significativo. O acréscimo percentual acumulado do número de casos de dengue, causado pela variação de 3°C da temperatura, pelo período de treze semanas, foi de aproximadamente 346%.

Quando ajustado somente para temperatura, o efeito da escassez de chuvas (pluviosidade <7mm) perdeu um pouco do efeito quando comparado ao Modelo 1 (redução percentual do número de casos de dengue de 8,8% no Modelo 2 contra 17,7% do Modelo 1), embora tenha permanecido com valor negativo e com a mesma defasagem de 4 semanas (Tabela 19). Por outro lado, o excesso de chuvas (pluviosidade >70mm) teve o efeito aumentado na defasagem de uma semana (redução percentual de 14,7% no Modelo 2 contra 9,4% do Modelo 1), além de passar a ter efeito negativo

significativo na defasagem de duas semanas. Somando-se o efeito nas defasagens de uma e duas semanas, a redução percentual acumulada do número de casos de dengue causada pelo excesso de chuvas observada no Modelo 2 foi de 25,5%.

Tabela 19 – Efeito defasado das séries categorizadas sobre a ocorrência de casos de dengue, cidade de São Paulo, 2000 a 2011 (GAM Modelo 2)

Série	Lag ^a	Coeficiente	Erro Padrão	A% ^b	Intervalo de confiança 95%	
Pluviosidade<7mm	1	0,00680	0,0343	3,5	-2,8	9,8
	2	0,06064	0,0330	6,3	-0,2	12,7
	4	-0,09247	0,0414	-8,8	-17,0	-0,7
Pluviosidade>70mm	1	-0,01589	0,0427	-14,7	-23,1	-6,3
	2	-0,09247	0,0403	-8,8	-16,7	-0,9
	4	0,05434	0,0314	5,6	-0,6	11,7
Feriado de carnaval	4	0,15040	0,0488	16,2	6,7	25,8
Termo Autorregressivo	2	-0,00063	0,0003	-	-	-

^a Defasagem em Semanas Epidemiológicas.

^b Aumento ou redução percentual do número de casos, conforme indicação do sinal.

No Modelo 2, o efeito do feriado de carnaval permaneceu praticamente o mesmo observado no Modelo 1. O aumento percentual do número de casos decorrentes do carnaval foi pouco superior aos 16% no Modelo 2, contra pouco mais de 15% do Modelo 1.

O Modelo 2 também foi adequado para descrever a série de casos de dengue (Figuras 36 e 37), com a vantagem ainda de ter menor número de parâmetros. As mesmas considerações feitas em relação ao ajuste do Modelo 1, se aplicam ao Modelo 2.

Q-Q Plot, Gráfico Quantil-Quantil.

Resids, Resíduos.

Pred, Predição.

Figura 36 – Diagnóstico do modelo aditivo generalizado ajustado à série casos de dengue, cidade de São Paulo, 2000 a 2011. Q-Q (GAM Modelo 2)

Figura 37 – Funções de autocorrelação e autocorrelação parcial dos resíduos do modelo aditivo generalizado ajustado à série casos de dengue, cidade de São Paulo, 2000 a 2011 (GAM Modelo 2)

Em termos de previsão (Figura 38), o Modelo 2 também ajustou-se adequadamente a série observada casos de dengue, apesar de ter sido um pouco menos preciso que o Modelo 1, uma vez que o erro quadrático médio de previsão foi superior, 139 contra 85 (Tabela 20).

Figura 38 – Previsão um passo a frente *versus* número de casos de dengue observados, modelo aditivo generalizado, cidade de São Paulo, 2000 a 2011 (GAM Modelo 2)

Tabela 20 – Comparação entre os parâmetros de ajuste dos modelos aditivos generalizados (GAM) utilizados para o estudo da série casos de dengue

Modelo	Variância explicada%	k-index ^a	GCV	Dispersão	EQMP ^b
Modelo 1	98,2	0,81	2,05	1,87	85
Modelo 2	98,2	0,83	2,08	1,90	139

^a k-index, refere-se a adequação do número de knots, quando mais próximo de 1, mais adequado.

^b EQMP: Erro Quadrático Médio de Previsão.

5.4.2 – GAM Aplicado ao Estudo da Leptospirose

O modelo aditivo generalizado ajustado à série casos de leptospirose é apresentado nas Tabelas 21 a 23. Os principais fatores climáticos preditores dos casos de leptospirose na cidade de São Paulo foram: pluviosidade, temperatura máxima do ar e horas de brilho do sol. As ações de controle de roedores em área programa não tiveram efeito significativo sobre a ocorrência dos casos, assim como as medidas administrativas.

A ocorrência dos casos de leptospirose está associada mais fortemente a ocorrência de chuvas na mesma semana epidemiológica (Figura 39). Para cada 20mm de chuvas a mais na semana é esperado o aumento percentual de pouco mais que 8% do número de casos de leptospirose (Tabela 21). Nas semanas seguintes o efeito permanece só que vai decaindo, até não ter mais efeito cinco semanas depois (Figura 39). O acréscimo percentual acumulado de casos durante esse período foi superior aos 26%.

Figura 39 – Risco Relativo defasado da ocorrência de casos de leptospirose para o aumento de 20mm por semana na pluviosidade acumulada, GAM, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Tabela 21 – Efeito defasado da pluviosidade acumulada sobre a ocorrência de casos de leptospirose, GAM, cidade de São Paulo, 2000 a 2011.

Pluviosidade						
Lag ^a	Coefficiente	Erro Padrão	Delta (mm) ^b	A% ^c	Intervalo de confiança 95%	
0	0,00404	0,00048	20	8,4	6,4	10,5
1	0,00309	0,00034	20	6,4	5,0	7,8
2	0,00229	0,00028	20	4,7	3,5	5,8
3	0,00163	0,00027	20	3,3	2,2	4,4
4	0,00111	0,00028	20	2,2	1,1	3,4
5	0,00071	0,00029	20	1,4	0,3	2,6
6	0,00040	0,00028	20	0,8	-0,3	1,9
7	0,00019	0,00027	20	0,4	-0,7	1,5
8	0,00006	0,00026	20	0,1	-0,9	1,1
9	-0,00001	0,00025	20	0,0	-1,0	1,0
10	-0,00003	0,00026	20	-0,1	-1,1	1,0
11	-0,00001	0,00028	20	0,0	-1,1	1,1
12	0,00004	0,00030	20	0,1	-1,1	1,3
13	0,00009	0,00032	20	0,2	-1,0	1,4
14	0,00014	0,00032	20	0,3	-1,0	1,6
15	0,00018	0,00032	20	0,4	-0,9	1,6
16	0,00019	0,00032	20	0,4	-0,9	1,7
17	0,00015	0,00036	20	0,3	-1,1	1,7
18	0,00006	0,00047	20	0,1	-1,7	2,0
19	-0,00011	0,00066	20	-0,2	-2,8	2,4

^a Defasagem em Semanas Epidemiológicas. ^b Variação da unidade de medida da variável explicativa. ^c Variação percentual do número de casos.

O efeito ajustado da temperatura máxima do ar sobre o número de casos de leptospirose também é observado a partir da mesma semana das variações térmicas (Tabela 22). Para cada acréscimo de 3°C da temperatura é esperado o aumento percentual de 9% do número de casos na mesma semana. O efeito ainda permanece praticamente constante até uma semana depois. Em seguida, decai lentamente até perder a significância estatística, oito semanas depois (Figura 40). Durante esse período o aumento

percentual acumulado do número de casos causado pelo aumento de 3°C da temperatura máxima do ar foi de aproximadamente 51%.

Tabela 22 – Efeito defasado da temperatura máxima do ar sobre a ocorrência de casos de leptospirose, GAM, cidade de São Paulo, 2000 a 2011.

Temperatura máxima do ar						
<i>Lag</i> ^a	Coeficiente	Erro Padrão	Delta (°C) ^b	A% ^c	Intervalo de confiança de 95%	
0	0,02863	0,00884	3	9,0	3,5	14,8
1	0,02776	0,00556	3	8,7	5,2	12,3
2	0,02597	0,00372	3	8,1	5,8	10,5
3	0,02344	0,00334	3	7,3	5,2	9,4
4	0,02034	0,00364	3	6,3	4,0	8,6
5	0,01684	0,00390	3	5,2	2,8	7,6
6	0,01312	0,00392	3	4,0	1,6	6,4
7	0,00936	0,00371	3	2,8	0,6	5,1
8	0,00573	0,00338	3	1,7	-0,3	3,8
9	0,00240	0,00309	3	0,7	-1,1	2,6
10	-0,00045	0,00299	3	-0,1	-1,9	1,6
11	-0,00264	0,00314	3	-0,8	-2,6	1,1
12	-0,00400	0,00343	3	-1,2	-3,2	0,8
13	-0,00435	0,00370	3	-1,3	-3,4	0,9
14	-0,00352	0,00381	3	-1,1	-3,2	1,2
15	-0,00134	0,00369	3	-0,4	-2,5	1,8
16	0,00237	0,00345	3	0,7	-1,3	2,8
17	0,00779	0,00356	3	2,4	0,2	4,5
18	0,01510	0,00481	3	4,6	1,7	7,6
19	0,02446	0,00749	3	7,6	3,0	12,5

^a Defasagem em Semanas Epidemiológicas..

^b Variação da unidade de medida da variável explicativa.

^c Variação percentual do número de casos.

Figura 40 – Risco Relativo defasado da ocorrência de casos de leptospirose para o aumento de 3°C por semana na temperatura máxima do ar, GAM, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

O efeito ajustado das horas de brilho do sol sobre a ocorrência de casos de leptospirose é negativo. Segundo o modelo estimado, quanto mais horas de brilho do sol, menos casos de leptospirose são esperados até seis semanas depois (Tabela 23). Similarmente ao observado para pluviosidade e temperatura, o efeito do aumento das horas de brilho do sol é mais forte na mesma semana, com a associação perdendo força nas semanas seguintes, até não ter mais significância estatística sete semanas depois (Figura 41). Para cada acréscimo de 14 horas de brilho do sol em uma dada semana é esperada a redução percentual acumulada de cerca de 35% do número de casos de leptospirose sete semanas depois.

Tabela 23 – Efeito defasado das horas de brilho do sol sobre a ocorrência de casos de leptospirose, GAM, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Horas de brilho de sol					
<i>Lag</i> ^a	Coeficiente	Erro Padrão	Delta (h) ^b	A% ^c	Intervalo de Confiança de 95%
0	-0,00472	0,00161	14	-6,4	-10,4 -2,2
1	-0,00432	0,00111	14	-5,9	-8,7 -3,0
2	-0,00389	0,00083	14	-5,3	-7,4 -3,1
3	-0,00344	0,00075	14	-4,7	-6,6 -2,7
4	-0,00298	0,00077	14	-4,1	-6,1 -2,0
5	-0,00253	0,00079	14	-3,5	-5,6 -1,4
6	-0,00210	0,00080	14	-2,9	-5,0 -0,8
7	-0,00171	0,00078	14	-2,4	-4,4 -0,3
8	-0,00136	0,00075	14	-1,9	-3,9 0,2
9	-0,00106	0,00073	14	-1,5	-3,4 0,5
10	-0,00084	0,00074	14	-1,2	-3,2 0,9
11	-0,00070	0,00077	14	-1,0	-3,0 1,1
12	-0,00065	0,00081	14	-0,9	-3,1 1,3
13	-0,00071	0,00085	14	-1,0	-3,3 1,3
14	-0,00089	0,00087	14	-1,2	-3,6 1,1
15	-0,00121	0,00086	14	-1,7	-4,0 0,7
16	-0,00167	0,00084	14	-2,3	-4,5 0,0
17	-0,00228	0,00087	14	-3,1	-5,4 -0,8
18	-0,00307	0,00105	14	-4,2	-6,9 -1,4
19	-0,00403	0,00146	14	-5,5	-9,2 -1,6

^a Defasagem em Semanas Epidemiológicas..

^b Variação da unidade de medida da variável explicativa.

^c Variação percentual do número de casos.

Figura 41 – Risco Relativo defasado das horas de brilho do sol (14 horas a mais por semana) sobre a ocorrência de casos de leptospirose, GAM, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

O modelo ajustado foi adequado para descrever a série casos de leptospirose (Figuras 42 e 43). Os resíduos foram normalmente distribuídos e não correlacionados, compatíveis com o comportamento de ruído branco.

Q Plot: Gráfico Quantil-Quantil.

Resids: Resido.

Pred: Predição.

Figura 42 – Diagnóstico do modelo aditivo generalizado (GAM) ajustado à série casos de leptospirose, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Figura 43 – Funções de autocorrelação e autocorrelação parcial dos resíduos do modelo aditivo generalizado (GAM) ajustado à série de casos de leptospirose, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

As previsões um passo a frente dentro da série foram até certo ponto bastante acuradas (Figura 44), com o número de casos de leptospirose previstos ajustando-se bem aos observados. Houve certa imprecisão ao prever os picos da doença, com o número de casos sendo subestimados logo no início da série. A partir da metade da série (2005 em diante), a precisão das previsões melhorou bastante e quase sempre os valores

observados estiveram dentro do intervalo de confiança estimado. O erro quadrático médio de previsão (EQMP) foi de 12,3.

Figura 44 – Previsão um passo a frente *versus* número de casos de leptospirose observados, modelo aditivo generalizado (GAM), cidade de São Paulo, 2000 a 2011

5.4.3 – ARIMAX Aplicados ao Estudo da Dengue

Seguindo a metodologia de Box-Jenkins (1976), modelo de função de transferência (ARIMAX) foi ajustado a série casos de dengue. Durante a etapa de identificação, não foram encontradas raízes unitárias na série de saída, não havendo necessidade de diferenciação e de cointegração com as séries de entrada. Portanto, a série casos de dengue foi considerada estacionária. A análise das funções de autocorrelação e autocorrelação parcial revelou autocorrelações significativas nas defasagens de 1 a 8 semanas epidemiológicas e nas imediações de 52 semanas (Figura 45). Para dar conta disso, no modelo ajustado foram incluídos termos autorregressivos de ordem um e sete, termos de médias móveis de ordem um, três e cinco e um termo autorregressivo sazonal de ordem 52.

Figura 45 – Funções de autocorrelação e autocorrelação parcial do modelo de função de transferência (ARIMAX) ajustado à série casos de dengue, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Segundo o modelo estimado, as melhores preditoras da série casos de dengue foram as séries climáticas pluviosidade acumulada, temperatura mínima do ar e a série de intervenção frente frias (Tabela 24). Além da série epidemiológica casos importados de dengue e da série de imóveis visitados em atividades de prevenção à dengue.

Tabela 24 – Modelo de função de transferência (ARIAMAX) ajustado à série casos de dengue, cidade São Paulo, 2000 a 2011

Série de entrada	Lag ^a	Coefficiente	Erro Padrão	Valor de p	Delta ^b	Casos esperados ^c
Pluviosidade acumulada (mm)	10	0,03872	0,0182	0,033	25	1
Temperatura mínima ar (°C)	10	0,97380	0,4049	0,016	5	5
Frente fria ($T_{\min} < 16^{\circ}\text{C}$) ^d	1	-6,73086	2,2049	0,002	1	-7
Casos importados (n)	3	0,15331	0,0621	0,014	20	3
Visitas de Prevenção (n)	40	-0,00012	$5 \cdot 10^{-5}$	0,008	50.000	-6
Termos da estrutura ARMA						
Autorregressivo	1	0,92730	0,0212	<0,001	-	-
	7	-0,08891	0,0191	<0,001	-	-
Médias móveis	1	0,19527	0,0421	<0,001	-	-
	3	0,11408	0,0431	0,008	-	-
	5	0,24969	0,0414	<0,001	-	-
Autorregressivo sazonal	52	0,24462	0,0435	<0,001	-	-

^a Defasagem em Semanas Epidemiológicas.

^b Variação na medida da variável de entrada.

^c Número de casos novos esperados conforme a variação da série de entrada.

^d Temperatura mínima do ar inferior a 16°C.

Os resíduos do modelo ajustado à série casos de dengue seguiram a distribuição normal, foram não correlacionados e, portanto, mostraram estrutura compatível com um processo ruído branco (Figuras 46).

Figura 46 – Funções de autocorrelação e autocorrelação parcial dos resíduos do modelo de função de transferência (ARIMAX) ajustado à série casos de dengue, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

O modelo estimado ajustou-se bem a série observada, mostrando-se adequado à previsão. O modelo conseguiu captar o comportamento cíclico da série casos de dengue e prever os períodos de pico de transmissão da doença (Figura 47). As previsões para os primeiros anos da série foram um tanto quanto subestimadas, mas da metade da série em diante as previsões tornaram-se bastante acuradas, exceto pelo ano de 2010, onde ainda persiste alguma subestimação mais séria.

Figura 47 – Previsão um passo a frente *versus* número de casos de dengue observados, modelo de função de transferência (ARIMAX), cidade de São Paulo, 2000 a 2011

As previsões um passo a frente fora da série (da 1^o a 34^o semana epidemiológica de 2012) conseguiram captar o pico de transmissão da dengue que ocorre por volta da semana epidemiológica 16 e também conseguiu acompanhar as curvas de subida e descida abrupta da série (Figura 48). Os intervalos de confiança de 95% não foram muito amplos e incluíram todos os casos da série observada. Em suma o modelo forneceu boas previsões, com o número de casos previstos ajustando-se bem aos observados.

Figura 48 – Previsão um passo a frente *versus* número de casos de dengue observados, modelo de função de transferência (ARIMAX), cidade de São Paulo, semana epidemiológica 1 a 34 de 2012

5.4.4 – ARIMAX Aplicado ao Estudo da Leptospirose

Modelos de função de transferência (ARIMAX) foram ajustados a série casos de leptospirose. Seguindo a metodologia de Box-Jenkins (1976), no estágio de identificação, não foram encontradas raízes unitárias na série de saída casos de leptospirose. Portanto, a série foi considerada estacionária e não houve necessidade de diferenciação e de cointegração com as séries de entrada. A análise das funções de autocorrelação e autocorrelação parcial revelou autocorrelações significativas nas defasagens 1 e 52 semanas epidemiológicas (Figura 49), apontando a necessidade de inclusão de um termo autorregressivo de primeira ordem (AR1) e de um termo autorregressivo sazonal de ordem 52 no modelo ajustado.

Figura 49 – Funções de autocorrelação e autocorrelação parcial do modelo de função de transferência (ARIMAX) ajustado à série casos de leptospirose, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

Para melhor ajuste do modelo, também foi incluído mais um termo autorregressivo de ordem três (AR3) e um termo de médias móveis de ordem sete (MA7). As melhores preditoras da série casos de leptospirose foram pluviosidade acumulada e temperatura máxima do ar. (Tabela 25).

Tabela 25 – Modelo de função de transferência (ARIAMAX) ajustado à série casos de leptospirose, cidade São Paulo, 2000 a 2011

Série de entrada	Lag ^a	Estimativa	Erro Padrão	Valor de p	Delta ^b	Casos Esperados ^c
Pluviosidade acumulada (mm)	1	0,03951	0,00428	<0,001	20	0,8
	2	0,04895	0,00438	<0,001	20	1
	3	0,01219	0,00430	<0,005	20	0,2
Temperatura máxima do ar (°C)	1	0,11379	0,01720	<0,001	5	0,6
Termos da estrutura ARMA						
Autorregressivo	1	0,33908	0,03909	<0,001	-	-
	3	0,13889	0,03876	<0,001	-	-
Autorregressivo sazonal	52	0,22421	0,04194	<0,001	-	-
Médias móveis	7	0,11294	0,04213	<0,007	-	-

^a Defasagem em Semanas Epidemiológicas.

^b Variação na medida da variável de entrada

^c Número de casos novos esperados segundo a variação da série de entrada.

O efeito da pluviosidade sobre a ocorrência da leptospirose é positivo e ocorre de uma a três semanas depois. O efeito da temperatura também é positivo e ocorre uma semana depois (Tabela 25). Diferentemente dos resultados do GAM, no modelo de função de transferência não foi encontrado efeito significativo das horas de brilho do sol sobre a série casos de leptospirose.

Não foram encontrados efeitos estatisticamente significativos das intervenções, séries administrativas e controle de roedores em área programa. Por isso, essas séries não entraram no modelo.

O modelo ajustado para a série casos de leptospirose foi adequado, com os resíduos sendo normalmente distribuídos e não correlacionados, tendo comportamento compatível com ruído branco (Figuras 50).

Figura 50 – Funções de autocorrelação e autocorrelação parcial dos resíduos do modelo de função de transferência (ARIMAX) ajustado à série de casos de leptospirose, cidade de São Paulo, 2000 a 2011

O modelo foi adequado à previsão, acompanhado as variações da série observada casos de leptospirose e fornecendo valores preditos um passo a frente próximos aos observados (Figura 51). Houve subestimação dos picos de casos no início da série, mas similarmente ao GAM, a partir da metade da série em diante esse problema é atenuada e as previsões tornam-se mais acuradas. O erro quadrático médio de previsão (EQMP) foi igual a 13,0.

Figura 51 – Previsão um passo a frente *versus* número de casos de leptospirose observados, modelo de função de transferência (ARIMAX), cidade de São Paulo, 2000 a 2011

As previsões um passo a frente fora da série (da 1^o a 35^o semana epidemiológica de 2012) tiveram intervalos de confiança de 95% um tanto quanto amplos, mas foram capazes de acompanhar o comportamento de sobe e desce da série casos de leptospirose causado pela sazonalidade (Figura 52). Os valores previstos ajustaram-se razoavelmente bem aos observados.

Figura 52 – Previsão um passo a frente *versus* número de casos de leptospirose observados, modelo de função de transferência (ARIMAX), cidade de São Paulo, semana epidemiológica 1 a 35 de 2012

DISCUSSÃO

Neste capítulo discutem-se os resultados encontrados nesta pesquisa sob o ponto de vista da plausibilidade biológica e de suas implicações em epidemiologia e saúde pública. Comparam-se os dois modelos estatísticos usados para o estudo das séries temporais e a aplicabilidade dos resultados e dos métodos na rotina da vigilância em saúde da cidade de São Paulo.

6.1 – ESTUDO DA DENGUE

Descrição da Série de Saída

A transmissão da dengue na cidade de São Paulo mostra padrão bastante característico da doença, dominado por ciclos epidêmicos: um ano epidêmico seguido por dois anos não epidêmicos (Figura 6). Padrões similares são observados em outras partes do mundo, como na Tailândia (Silawan *et al.* 2008). A série casos de dengue é dominada por ciclo sazonal, que segue as variações climáticas das estações do ano da região sudeste do Brasil, com os casos concentrando-se no primeiro semestre de cada ano. Esse comportamento foi modelado no ARIMAX pelo parâmetro autorregressivo sazonal de ordem 52 e controlado no GAM por uma função *spline* (*natural cubic spline*).

Na cidade de São Paulo, os casos novos de dengue dependem do número passado de casos importados e autóctones da doença, conforme indicam os parâmetros significativos da série casos importados e dos termos autorregressivos. A transmissão de dengue na cidade depende também de

fatores climáticos: temperatura do ar, horas de brilho do sol e precipitação pluviométrica e da densidade do vetor, representada pela série percentual de pontos estratégicos com foco de *Aedes aegypti*. Os eventos de calendário como feriado de Carnaval são também importantes porque intensificam a entrada de casos importados. A entrada de frentes frias e os valores extremos de pluviosidade são intervenções importantes que impactam no nível e inclinação da série casos de dengue.

Efeitos do Clima Local

Os fatores meteorológicos que influenciam a ocorrência de dengue na cidade de São Paulo são praticamente os mesmos detectados em outras partes do mundo (Brunkard *et al.* 2008, Hii *et al.* 2009, Wu 2008, Wu *et al.* 2009), com alguma variação do tempo de defasagem e/ou da magnitude do efeito. Devido à multicolinearidade, alguns fatores climáticos encontrados em outros estudos, como umidade relativa do ar, velocidade do vento e pressão atmosférica, não entraram nos modelos estimados neste estudo. De acordo com a matriz de correlação das variáveis climáticas (Anexo 1), umidade relativa do ar e horas de brilho do sol são fortemente correlacionadas ($r = -0,80$), assim como pressão atmosférica e temperatura mínima ($r = -0,70$) e pressão atmosférica e temperatura máxima do ar ($r = -0,49$). Logo, essas variáveis não poderiam entrar juntas nos modelos estimados. Nesses casos, optou-se pelas variáveis que forneciam as melhores previsões e que se explicavam mais facilmente pela plausibilidade biológica.

Os resultados encontrados nos dois modelos aditivos generalizados (GAM) mostraram que valores extremos de pluviosidade (excesso ou falta de chuvas na semana epidemiológica) levam a redução do número de casos de dengue de uma a quatro semanas depois (Tabelas 17 e 19). Se houver estiagem em uma dada semana (pluviosidade $<7\text{mm}$) é esperado que o número de casos de dengue seja reduzido, entre 9% e 18%, conforme o GAM estimado, quatro semanas depois. Durante a estiagem não há

reposição de água nos criadouros e há evaporação da água anteriormente presente. Também não haverá o incremento de novos criadouros. Disso decore que a quantidade de criadouros presente no ambiente diminui, levando a redução da taxa reprodutiva de *Aedes Aegypti*. As larvas e pupas morrem por dessecação ou por não conseguirem chegar ao estágio adulto. Os ovos recém-depositados não entram em processo de desenvolvimento embrionário, permanecendo em diapausa¹ (Forattini 2002). Isso, conseqüentemente, leva a redução na densidade de vetor nas próximas três semanas, culminando com a redução dos casos de dengue, quatro semanas depois.

Chuvas em excesso em uma dada semana epidemiológica (>70mm) também levam a redução do número de casos de dengue, uma a duas semanas a depois. A redução do número de casos pode variar de 9% a 23%, conforme o GAM estimado. Chuvas excessivas, principalmente as que ocorrem no período de verão, “lavam” os criadouros, removendo larvas e ovos (Tian *et al.* 2008, Lu *et al.* 2009). As chuvas mais fortes também matam os mosquitos adultos que acabaram de emergir e aqueles que estão abrigados no ambiente peridomiciliar, como as fêmeas que estão em período de oviposição (Morrison *et al.* 1998). A consequência esperada é a redução da densidade de vetores na mesma semana das chuvas e conseqüentemente a redução do número de casos novos de dengue de uma a duas semanas depois. Pode-se observar nas series de casos de dengue de 2010 e 2011 (Figura 6), que na semana epidemiológica número 10, o número de casos de dengue diminuiu e poucas semanas depois aumentou novamente. A redução foi devido às fortes chuvas que ocorreram duas a três semanas antes (116,5mm na semana oito de 2010 e 96,7mm e 94,4mm nas semanas oito e sete de 2011, respectivamente).

Em outro sentido, o modelo ARIMAX captou correlação positiva entre pluviosidade e número de casos de dengue, dez semanas depois (Tabela

¹ Diapausa é um estado de suspensão, ou pelo menos de redução, do desenvolvimento de um organismo em resposta a condições ambientais adversas de natureza periódica ou recorrente. Chapman RF. *The Insects; Structure and Function. 4th Edition. Cambridge University Press 1998. 403p.*

24). Provavelmente, as chuvas afetam o ciclo do *Aedes Aegypti* de duas formas distintas:

- a) **com efeito de curto prazo**, que foi modelada pelo GAM e refere-se aos valores extremos de precipitação, excesso ou falta de chuva.
- b) **com efeito de médio e longo prazo**, em que aumento do volume precipitado terá efeito positivo sobre a proliferação do vetor e a transmissão da dengue várias semanas depois. Nesse caso, quanto maior for a precipitação pluviométrica, maior será o volume de água e o número de criadouros propícios à proliferação de *Aedes Aegypti* no ambiente por um dado período de tempo (Lu *et al.* 2009). Mantendo-se mais criadouros e em condições favoráveis ao desenvolvimento embrionário do mosquito por mais tempo, haverá maior possibilidade do vetor alcançar mais altas densidades algumas semanas depois (Wu *et al.* 2007), dez semanas, conforme o modelo ARIMAX e até 13, segundo o GAM 2, aqui apresentados. Segundo a FIOCRUZ (2013), quanto maior a longevidade média de uma população de mosquitos, maior a chance de que ela possua indivíduos que consigam se tornar infectivos. Ao mesmo tempo, quanto menor o esforço que as fêmeas fazem para colocar seus ovos, maior a garantia de longevidade da população. Assim, fica fácil entender que quanto maior a disponibilidade de locais para que as fêmeas depositem seus ovos, maior a chance de ter uma população longa de mosquitos e maior a chance de encontrar mosquitos infectivos, capazes de transmitir a dengue. Resultados similares foram encontrados por Depradine e Lovell (2004), Brunkard *et al.* (2008) e Hii *et al.* (2009).

Em escala temporal, na cidade de São Paulo, parece que as chuvas mais intensas de dezembro, janeiro e fevereiro são as responsáveis por abastecer os criadouros com água, após um longo período de estiagem, e permitir o aumento gradual da densidade do vetor, a partir de ovos que se encontravam em diapausa e da população de mosquitos remanescente do período sazonal anterior. De março em diante, as chuvas mais fracas devem

ser responsáveis pela manutenção dos criadouros com água e, conseqüentemente, das altas densidades do vetor. Chuvas fortes nos meses de março a maio teriam efeito negativo sobre o vetor, conforme modelado pelo GAM. Esta hipótese é corroborada pelos achados de Nagao *et al.* (2003), que observaram que os maiores índices de infestação por *Aedes aegypti* nas áreas rurais da Tailândia não coincidem com o pico das chuvas, mas ocorrem de um a dois meses depois. Eles atribuem o período de proliferação do *Aedes aegypti* a primeira metade da estação das chuvas e não a segunda. Depradine e Lovell (2004) observaram que o maior número de casos de dengue não ocorre nas áreas mais chuvosas de Barbados e que esses casos só aparecem nessas áreas algumas semanas depois da ocorrência dos casos nas áreas de chuvas menos intensas.

As baixas temperaturas (temperatura mínima do ar inferior a 16°C) é um fator limitante à sobrevivência do *Aedes aegypti*. Sabe-se que sob essas condições a taxa de sobrevivência, tanto das formas imaturas, quanto dos adultos, reduz-se drasticamente (Forattini 2002, Monteiro *et al.* 2007, Lu *et al.* 2009, Beserra *et al.* 2010). A esses níveis térmicos, o tempo de desenvolvimento das formas larvárias é estendido, as pupas não iniciam o processo de metamorfose e adultos alados cessem suas atividades alimentares (Beserra *et al.* 2006, Beserra *et al.* 2010).

Na cidade de São Paulo, as temperaturas abaixo dos 16°C normalmente estão relacionadas à entrada de frentes frias² vindas do sul. De acordo com os resultados encontrados neste trabalho, o efeito da entrada dessas frentes é a redução do número de casos novos de dengue de uma a duas semanas depois (Tabelas 17 e 24). Durante o período que prevalecem as baixas temperaturas (<16°C) o nível de atividade hematofágica do *Aedes Aegypti* é reduzido (Forattini 2002, Monteiro *et al.* 2007, Beserra *et al.* 2010) e a taxa de replicação viral no vetor é cessada (Wu *et al.* 2009). Wu *et al.* (2007) citam que a temperatura inferior a 17°C, *Aedes aegypti* para de se

² Segundo o glossário do Instituto Nacional de Meteorologia (INMET): Frente fria é a extremidade principal de uma massa de ar fria que avança deslocando o ar quente de seu caminho. Geralmente, com a passagem de uma frente fria, a temperatura e a umidade diminuem, a pressão sobe e o vento muda de direção. Precipitação geralmente antecede ou sucede a frente fria e, de forma muito rápida, uma linha de tempestade pode antecipar a frente.

alimentar. Em decorrência disso, a transmissão do vírus da dengue é reduzida ou, até mesmo, interrompida nas semanas que se seguem. Os resultados encontrados nesta tese mostram que o efeito da redução da temperatura ocorre de uma a duas semanas depois (Tabelas 17 e 24). Esse intervalo de tempo corresponde exatamente ao período de incubação intrínseca da doença, 3 a 15 dias (São Paulo 2012a, WHO 2013a).

Em um dos modelos aditivos generalizados (modelo GAM 2) a série temperatura mínima foi modelada como variável contínua e o efeito observado foi o aumento do número de casos de dengue até treze semanas depois em função do aumento da temperatura. Resultado similar foi encontrado no modelo ARIMAX, em que o efeito do aumento da temperatura mínima do ar foi captado com dez semanas de defasagem. De modo similar ao que ocorre com a pluviosidade, parece haver efeito bimodal da temperatura sobre a ocorrência de casos novos de dengue. Em níveis extremos, temperatura abaixo dos 16°C, há impacto sobre a biologia do vetor, levando a redução dos casos da doença até duas semanas depois. Mas acima desse limiar de temperatura o ritmo de transmissão da dengue é acelerado diretamente por vários caminhos. O ciclo reprodutivo do *Aedes aegypti* encurta-se, com mais adultos emergindo em menor unidade de tempo, levando ao aumento da densidade do vetor, algum tempo depois (Beserra *et al.* 2010). O período de incubação extrínseca do patógeno é encurtado em alguns dias, tornando os vetores transmissores por mais tempo. O nível de atividade alimentar do vetor é aumentado, consequentemente as fêmeas fazem mais repastos sanguíneos e a taxa de contato com o ser humano é aumentada (Morrison *et al.* 1998, Hay *et al.* 2000, Forattini 2002, Altizer *et al.* 2006, Monteiro *et al.* 2007, Brunkard *et al.* 2008). Tudo isso, segundo os modelos estimados, leva ao aumento do número de casos de dengue, por até treze semanas depois. Depradine e Lovell (2004) encontraram correlação positiva entre temperatura mínima do ar e incidência de dengue com defasagens de até doze semanas e Hii *et al.* (2009) encontraram efeito da temperatura média do ar sobre a incidência de dengue com defasagens de 5 a 16 semanas. Wu *et al.* (2007) também

encontraram associação positiva defasada de dois meses entre temperatura mínima do ar e incidência de dengue em Kaohsiung (Taiwan).

Aparentemente, a temperatura mínima influencia direta e continuamente a ocorrência da doença. Por outro lado, a frente fria representa um choque, uma mexida brusca na ocorrência da doença, algo que vai além da influência contínua da temperatura mínima.

Nagao *et al.* (2003) observaram que as populações de *Aedes aegypti* são favorecidas pelo aumento da temperatura mínima do ar, desde que ela não exceda o limite de tolerância do vetor (temperatura do ar $>34,2^{\circ}\text{C}$), o que não aconteceu nenhuma vez durante o período deste estudo. Brunkard *et al.* (2008) argumentam que provavelmente o efeito mais crítico do aumento da temperatura sobre a transmissão da dengue seja a redução do período de incubação extrínseca. Eles citam que a 30°C o período de incubação do vírus DEN 2 seria de 12 dias, mas a temperaturas entre 32 e 35°C seria de apenas 7 dias e que essa redução de 5 dias teria potencial para aumentar a velocidade de transmissão da dengue em três vezes. Em citação feita por eles ainda, em elevadas temperaturas as larvas de *Aedes aegypti* tem o tamanho reduzido, dando origem a fêmeas menores que precisam se alimentar mais frequentemente para desenvolver seus ovos. Além disso, a digestão do sangue ingerido é mais rápida, obrigando-as a alimentarem-se mais vezes (Brunkard *et al.* 2008). Wu *et al.* (2007) argumentaram que a temperatura mínima do ar parece ser o fator mais crítico ao limiar de sobrevivência de *Aedes aegypti* em muitas partes do mundo e o responsável por desenvolver e sustentar a densidade populacional do vetor.

Na tentativa de captar o maior nível de atividade dos vetores nas mais altas temperaturas, a série temperatura máxima do ar foi modelada como categórica (temperatura $>27^{\circ}\text{C}$, modelo GAM 2) e o resultado observado foi o acréscimo do número de casos novos de dengue de uma a três semanas depois. Novamente observa-se efeito de curto prazo dos valores extremos de temperatura. Pelos mesmos motivos que as baixas temperaturas

reduzem o número de casos novos de dengue, as altas temperaturas os aumentam, conforme discutido acima. A defasagem de tempo encontrada equivale à soma entre os períodos de incubação extrínseca (8 a 12 dias) e incubação intrínseca (3 a 15 dias). Brunkard *et al.* 2008, usando modelos ARIMAX, encontraram resultados similares na cidade de Matamoros (México), divisa com Texas (EUA). Segundo eles, para cada acréscimo de 1°C na temperatura máxima do ar, houve o aumento 2,6% na incidência de dengue, uma semana depois.

O aumento das horas de brilho do sol em uma dada semana também contribui para o aumento do número de casos novos de dengue várias semanas depois, conforme os resultados encontrados no modelo GAM 1. Nos demais modelos não foi observado efeito dessa variável climática sobre a ocorrência da dengue em São Paulo. Possivelmente no modelo ARIMAX, o efeito foi modelado pela série temperatura ou não foi captado porque ele não é linear, conforme se observa na Figura 30. No modelo GAM 2, o efeito também pode ter sido representado pela série temperatura. Os dias mais longos, com mais horas de sol, ocorrem no verão e a maior quantidade de casos de dengue ocorre no outono. Então, o efeito do aumento das horas de sol manifesta-se similarmente ao efeito da pluviosidade e da temperatura, com as alterações ocorridas no verão levando ao aumento da densidade do vetor e culminando com o aumento do número de casos novos de dengue nos meses de outono. Wang *et al.* (2013) observaram fenômeno similar em Guangzhou (China).

No caso das horas de brilho do sol o maior efeito é observado de oito a onze semanas depois, aproximadamente dois meses. A partir daí há redução gradual do efeito. Em escala temporal, o aumento das horas de brilho do sol em janeiro e fevereiro teria maior contribuição com o acréscimo do número de casos de dengue em abril e maio. Biologicamente, *Aedes aegypti* é mosquito de hábitos diurnos, com picos de atividade ao início da manhã e ao final da tarde (Forattini, 2002). Dias mais longos significam maior período de atividade do vetor, principalmente, ao final da tarde. Tendo mais tempo de atividade, as fêmeas visitam mais criadouros, depositam

mais ovos e deixam mais descendentes, os quais, dadas as condições climáticas da época, se desenvolvem mais rápido, se reproduziram mais eficientemente e também deixam mais descendentes (Forattini 2002, Monteiro *et al.* 2007, Beserra *et. al.* 2010). Esse processo levará ao aumento da densidade de vetor várias semanas depois, de 8 a 12, segundo o modelo estimado.

Efeitos do Clima Global

Acredita-se que o padrão cíclico dos picos epidêmicos de dengue se deva aos fenômenos ENSO (*El Nino Southern Oscillation*), particularmente a oscilação entre eventos El Niño e La Nina (Promporou *et al* 2006, Tipayamongkholgul *et al.* 2009). Neste estudo, tentou-se, sem sucesso, porque não foi encontrado efeito significativo plausível em nenhum dos modelos estimados, captar o efeito desses fenômenos usando a série de entrada temperatura da superfície do oceano Pacífico na posição Niño 1+2 (SST Nino 1.2).

O efeito do ENSO sobre a transmissão de dengue é assunto controverso. Hii *et al* (2009) consideram que os eventos El Niño contribuem para o aumento dos casos de dengue em Singapura. Enquanto, Fuller *et al* (2009), estudando a relação entre ENSO, cobertura vegetal e dengue na Costa Rica, consideram que os eventos La Nina são mais importantes preditores da dengue que os El Niño e Halide e Ridd (2008) não encontraram associação significativa entre ENSO e casos de dengue em Makassar (Indonésia). É sabido que esses eventos influenciam o clima local e que o clima, como demonstrado aqui e em outros estudos (Depradine e Lovell 2004, Cazelles *et al.* 2005, Bangs *et al.* 2006, Ribeiro *et al.* 2006, Brunkard *et al.* 2008, Hii *et al.* 2009, Johansson *et al.* 2009, Wu *et al.* 2009, Wang *et al.* 2013), influencia o número de casos de dengue em uma dada região (WHO 2000).

Neste estudo, nem os períodos El Niño e nem os La Nina foram diretamente modelados, permitindo apenas conjecturar a respeito de seus efeitos com base nas variações da temperatura da superfície do oceano Pacífico, série SST 1+2. Segundo dados do NOAA (2012), foram considerados períodos El Niño os meses de dezembro de 2006 a fevereiro de 2007 e de março a maio de 2010, coincidentemente observou-se nos anos de 2007 e 2010, os maiores picos epidêmicos de dengue na cidade de São Paulo (Figura 6). Também foi período El Nino de fevereiro a abril de 2003 e de janeiro a março de 2005. Nesses anos também ocorreram picos epidêmicos de menor intensidade de dengue na cidade de São Paulo. Estudos futuros, usando outras variáveis indicadoras de ENSO e outros métodos estatísticos, são necessários para melhor entender os efeitos do clima global sobre a transmissão da dengue em São Paulo.

Efeitos Epidemiológicos

Das séries epidemiológicas foi observado efeito do número de casos importados de dengue, captado pelo modelo ARIMAX, e do percentual de pontos estratégicos com foco larvário de *Aedes Aegypti*, captado pelo modelo GAM 1, sobre o número de casos autóctones de dengue da cidade de São Paulo.

Segundo o modelo ARIMAX estimado, a entrada de casos importados de dengue antecede a ocorrência dos casos autóctones em três semanas. Essa defasagem de tempo refere-se à soma do período de incubação extrínseca (8 a 12 dias) mais a incubação intrínseca (3 a 15 dias) do vírus. O período de maior entrada de casos importados na cidade de São Paulo é logo após o feriado de Carnaval (Figura 21). Portanto, conforme o modelo estimado optou-se pela série casos importados ou pela série carnaval, já que ambas referem-se praticamente ao mesmo fenômeno. Durante o feriado de Carnaval milhares de pessoas deixam a cidade de São Paulo com destino ao litoral paulista, tendo como destino principal a baixada santista, e

outras regiões do Brasil, principalmente a Nordeste. Nessa época, essas localidades, já estão em franca transmissão da dengue (SVS 2013) e muitos paulistanos ao permanecerem por lá se infectam com o vírus. Sendo o feriado de Carnaval curto, cerca de 5 dias, não há tempo dos infectados manifestarem a doença, ou quando a manifestam tratam de retornar à São Paulo em busca de atendimento médico. Findado o Carnaval, uma fração significativa das pessoas que viajaram retorna a cidade de São Paulo infectada com o vírus da dengue. Esse contingente de infectados contribuirá com a carga viral necessária para desencadear a transmissão autóctone da dengue na cidade.

Conforme já discutido neste trabalho, logo após o feriado de Carnaval, o cenário propício à transmissão da dengue na cidade de São Paulo já está montado. Já há alta densidade vetorial, determinada pela sazonalidade das condições climáticas (Altizer *et al.* 2006), notadamente pelo aumento da temperatura e pluviosidade algumas semanas antes. O nível de atividade alimentar dos vetores também já está elevado, estimulado pelas altas temperaturas da época. A partir daí, o nível de infectividade vetorial se eleva e após três a quatro semanas, tempo da incubação extrínseca e intrínseca, o número de casos de dengue aumenta exponencialmente (conforme observado na Figura 21), atingindo o pico de transmissão aproximadamente quatro a sete semanas depois. Portanto, a entrada do vírus da dengue, trazido pelos casos importados, é o gatilho que dispara a transmissão autóctone em São Paulo. Efeito similar é causado pelo feriado da Semana Santa. Nos modelos, o efeito desse feriado foi captado pelas séries casos importados de dengue e feriado de Carnaval.

O percentual de pontos estratégicos com foco larvário de *Aedes aegypti* parece ser um importante indicador do aumento de densidade do vetor e útil como preditor do aumento do número de casos novos de dengue na cidade de São Paulo. Pontos estratégicos são estabelecimentos comerciais que acumulam e recebem grande quantidade de recipientes que servem de criadouros ao *Aedes aegypti*. Esses estabelecimentos são ferros velhos, garrafarias, recicladoras, cemitérios, borracharias, entre outros, os

quais segundo as diretrizes da SUCEN (Superintendência de Controle de Endemias) devem ser visitados quinzenalmente pelas equipes de controle de vetores (São Paulo 2002). Durante as vistas, são coletadas larvas de mosquito e realizada eliminação da água ou aplicação de larvicidas nos criadouros. Na cidade de São Paulo, todas as larvas coletadas são posteriormente identificadas por entomólogos do Centro de Controle de Zoonoses, o que permite calcular o percentual de pontos estratégicos com foco de *Aedes Aegypti* ao longo do tempo (taxa de positividade). Sabendo que essa variável é uma importante preditora dos casos novos de dengue e um indicador do aumento da densidade do vetor, isso permitiria que medidas de prevenção pudessem ser tomadas com várias semanas de antecedência, até doze segundo o modelo estimado.

Medidas de Prevenção

Devido à multicolinearidade (Anexo 2), todas as séries de atividades de prevenção à dengue foram agregadas em uma única série, denominada prevenção. Essa série compreende as seguintes atividades: inspeções em pontos estratégicos, inspeções em imóveis especiais, visitas casa-a-casa e visitas para a vedação de caixas d'água. De maneira geral, essas atividades compreendem visitas cíclicas realizadas pelas equipes de controle de zoonoses aos imóveis de uma dada área para eliminar criadouros e orientar os moradores e proprietários sobre a dengue.

Nos modelos aditivos generalizados estimados não foi encontrado efeito significativo das atividades de prevenção sobre a série casos de dengue. No modelo ARIMAX foi encontrado efeito defasado de 40 semanas, ou aproximadamente nove a dez meses. Ao que parece, as medidas de prevenção adotadas em um ano, surtem efeito na redução do número de casos novos de dengue no ano seguinte. O efeito aparentemente pequeno das medidas de prevenção pode ser enganoso (coeficiente = -0,00012), porque se multiplicarmos o valor do coeficiente pelo número total de imóveis

que podem ser visitados pelas equipes de controle de zoonoses em um ano, o impacto passa a ser relevante. Por exemplo, se forem visitados 10.000 imóveis por dia útil (50.000 por semana), 6 casos novos de dengue serão evitado por semana, 40 semanas depois. Mantendo-se esse ritmo de visitas, ao final de um mês de trabalho, com vinte dias úteis e quatro semanas de trabalho, seriam evitados aproximadamente 24 casos novos. Se as atividades forem mantidas constantes ao longo de um ano, 317 casos novos de dengue podem ser evitados no ano seguinte. Sabendo-se que na cidade de São Paulo trabalham diariamente na prevenção à dengue aproximadamente 1.071 agentes de controle de zoonoses (Taliberti e Zucchi, 2010) e que cada agente deve visitar 25 imóveis por dia (São Paulo 2002), o número esperado de visitas de prevenção por semana é de 133.875 imóveis, o que, segundo o modelo estimado, significa 16 casos novos de dengue evitados por semana ou 848 casos novos evitados por ano. Dado que a dengue ocorre em São Paulo com maior intensidade apenas no primeiro semestre do ano e que as ações de prevenção são intensificadas no segundo semestre, seria esperado que o número de casos evitados fosse metade do calculado acima, ou seja, seriam evitados anualmente, pelas ações de prevenção adotadas no ano anterior, ao menos 424 casos novos de dengue no ano seguinte. Isso significa redução no coeficiente de incidência acumulado por ano de 3,8 casos por 100.000 habitantes.

Medidas de Controle

Por violar o princípio da unidirecionalidade dos modelos de séries temporais usados neste estudo, o efeito das medidas de controle da dengue não puderam ser estimados. Isso não quer dizer que essas ações não impactem na redução do número de casos novos de dengue, mas que talvez para modelá-las seja mais adequado outro tipo de procedimento que não os aqui usados.

Medidas Administrativas

Nenhuma das medidas administrativas estudadas teve efeito significativo sobre a série casos de dengue, porque elas foram ações gerais de organização dos serviços públicos de saúde, que não foram adotadas especificamente para o controle da dengue. As únicas exceções foram: i) a série contratação de agentes de controle de zoonoses, a qual foi representada nos modelos pela série visitas de prevenção, já que mais agentes de zoonoses trabalhando, significa maior número de visitas, e ii) a série prestação no serviço de viaturas. A intermitência na prestação desses serviços foi compensada pela estratégia PROESA, que determinou que os agentes de controle de zoonoses trabalhassem descentralizados com pontos de apoio fixos em sua área de trabalho, sem necessitar de deslocamento com viaturas.

Efeito de Calendário

O feriado de carnaval é importante em desencadear os surtos epidêmicos de dengue na cidade de São Paulo porque contribui com a entrada de casos importados da doença. O efeito do carnaval foi captado pelos GAM e manifesta-se com defasagem de quatro semanas. Esse lapso de tempo refere-se ao intervalo necessário para que o processo de transmissão autóctone da doença seja disparado a partir dos casos importados, conforme discutido acima na seção Efeitos Epidemiológicos. Nos dois GAM estimados, o aumento percentual de casos ocasionados pelo feriado de carnaval é similar, 15,2% no modelo GAM 1 e 16,2% no GAM 2, mostrando haver consistência entre os dados.

Aspectos Gerais

Em resumo, as condições climáticas dos meses de dezembro, janeiro e fevereiro criam às condições favoráveis a proliferação do vetor *Aedes aegypti* no verão e permitem que ele alcance altas densidades e maior nível de infectividade, favorecida pela entrada de casos importados no carnaval, durante o período de maior transmissão da doença, o outono. A partir de junho, com o início da estiagem e a entrada de frentes frias a densidade do vetor diminui e com isso o número de casos novos de dengue reduz-se rapidamente.

6.2 – ESTUDO DA LEPTOSPIROSE

As duas classes de modelos estatísticos de séries temporais ajustados à série de casos de leptospirose mostram-se adequados a prever os casos futuros da doença. O melhor modelo aditivo generalizado (GAM) ajustado incluiu como preditoras dos casos de leptospirose as séries pluviosidade, temperatura máxima do ar e horas de brilho do sol, com as duas primeiras tendo efeito positivo e a segunda negativo sobre o número de casos. Similarmente, o melhor modelo de função de transferência (ARIMAX) ajustado mostrou que as melhores preditoras dos casos de leptospirose são pluviosidade e temperatura máxima do ar, ambas também com efeito positivo.

Descrição da Série de Saída

A transmissão da leptospirose na cidade de São Paulo é determinada pelas condições climáticas, notadamente pela temperatura máxima do ar e pluviosidade, as quais são regidas pelas variações do clima típicas das

estações do ano do sudeste brasileiro. Sazonalidade foi tratada no modelo ARIMAX pela inclusão de um termo autorregressivo sazonal de ordem 52 e no GAM controlada por meio de uma função *spline* (*natural cubic spline*). O número de casos de leptospirose na cidade de São Paulo também está relacionado à ocorrência da doença no passado, conforme indicam os parâmetros autorregressivos do modelo ARIMAX e a eventos não modelados, conforme indica o parâmetro de médias móveis.

Efeitos do Clima Local

A ocorrência de casos de leptospirose na cidade de São Paulo está associada às alterações climáticas locais. Segundo os modelos estatísticos estimados, são temperatura máxima do ar, pluviosidade e quantidade de horas de brilho do sol os fatores climáticos que influenciam a transmissão da leptospirose na cidade. Resultados similares foram encontrados por Pacheco (2001) em Salvador (Bahia) e por Chadsuthi *et al.* (2012) na Tailândia. Nesses dois estudos também foi constatado que os casos de leptospirose são dependentes da precipitação pluviométrica e da temperatura do ar com algum tempo de defasagem. Coelho e Massad (2012), usando modelos binomiais negativos, também constataram que o número de admissões hospitalares de casos graves de leptospirose está associado aos fatores climáticos pluviosidade e temperatura máxima do ar. Eles observaram que para cada aumento de 20mm do volume de chuvas precipitado há o acréscimo de 31,5% das internações hospitalares por leptospirose. No caso deste estudo, as estimativas usando modelo GAM, indicam um acréscimo de pouco mais que 26% do número de casos de leptospirose atribuídos a um aumento de 20mm da precipitação pluviométrica (Tabela 21). Para o mesmo aumento de precipitação, foi estimado, pelo modelo de função de transferência, um acréscimo de dois casos novos de leptospirose, após três semanas (Tabela 24).

Os efeitos defasados encontrados nos modelos estatísticos estimados são consistentes e plausíveis biologicamente. Sabe-se que a principal situação de risco para leptospirose na cidade de São Paulo é o contato com água ou lama de enchente (Figura 4) e que o período de incubação da doença é de 1 a 30 dias (São Paulo 2012b). Então, é esperado, que após as chuvas, novos casos de leptospirose apareçam por um período de até 30 dias. No caso do GAM estimado, é esperado que casos novos ocorram por até 35 dias depois das chuvas e no modelo ARIMAX é esperado que casos novos ocorram por até 21 dias após as chuvas. Corroboram esses achados o fato de a *Leptospira interrogans*, agente etiológica da leptospirose, poder sobreviver e multiplicar-se em solo úmido e protegido da radiação ultravioleta (UV) por semanas ou até meses (Dutta e Christopher 2005, COVISA 2013c, Tilahun *et al.* 2013). Portanto, é totalmente plausível que a infecção possa ocorrer até 35 dias após as chuvas.

No modelo de função de transferência (ARIMAX), o efeito da temperatura máxima do ar sobre o número de casos de leptospirose ocorre com defasagem de apenas uma semana, enquanto que no modelo aditivo generalizado (GAM), o efeito estende-se por até sete semanas. Em Salvador (Bahia), Pacheco (2001) observou que o efeito da temperatura pode ocorrer com atraso de uma a duas semanas. Aparentemente, o modelo ARIMAX capta apenas o efeito de curto prazo ou o instante de tempo em que a associação entre temperatura e leptospirose é mais forte (defasagem de uma semana). Pode-se observar na matriz de correlação cruzada, que a correlação entre temperatura máxima do ar e casos de leptospirose é significativa com a defasagem de até doze semanas (Tabela 14). Logo, o efeito pode estender-se por mais tempo do que o captado no ARIMAX. Por outro lado, o efeito da temperatura sobre a ocorrência de casos novos de leptospirose pode ocorrer somente por uma a duas semanas depois das variações térmicas, porque, mesmo no GAM, após esse período, há perda gradativa do efeito, até ele não ser mais significativo, oito semanas depois (Tabela 22).

Presumivelmente, o aumento dos casos de leptospirose associado às elevações da temperatura máxima do ar se deve a maior exposição das pessoas aos ambientes contaminados por urina de ratazanas infectadas. Durante o período de primavera e verão, quando se registram as mais altas temperaturas, é comum, após os dias mais quentes, ocorrerem fortes chuvas que causam enchentes e alagamentos. Na ânsia de salvar suas vidas e seus pertences as pessoas adentram as áreas alagadas ou enlameadas, expondo-se, muitas vezes por períodos prolongados, à *Leptospira*. Em temperaturas entre 28 e 30°C, *Leptospira* tem as mais altas taxas de crescimento (Adler e De La Peña Moctezuma 2010, Khan *et al.* 2011). Então, em períodos que prevaleçam essas temperaturas, é de se esperar que haja mais bactérias no ambiente. Consequentemente, maior tempo de exposição e maior quantidade de agente infectante, elevam o maior risco de infecção, ocasionando aumento do número de casos novos, algum tempo depois. Além do mais, durante os dias mais quentes, as pessoas tendem a usar menos roupas, andar descalças ou de sandálias, a não evitar o contato com águas empoçadas e a ter mais atividades de lazer dentro da água, como nadar e pescar em rios e córregos, e tomar banhos de chuva (Chadsuthi *et al.* 2012). Tudo isso pode aumentar o contato homem-*Leptospira* e levar ao aumento do número de casos de leptospirose algumas semanas depois.

No modelo ARIMAX não foi observado efeito das horas de brilho do sol sobre a ocorrência de leptospirose, enquanto que no GAM foi observado efeito negativo significativo, com até sete semanas de defasagem. Sabendo-se que muitos sorovares de *Leptospira Interrogans* são sensíveis à radiação ultravioleta (UVA) (Chadsuthi *et al.* 2010), é de se esperar que quanto mais horas o sol brilhar, menos leptospiros sobrevivam no ambiente e, consequentemente, menos casos novos de leptospirose apareçam algum tempo depois. Portanto, os resultados encontrados no GAM estão dentro do contexto de plausibilidade biológica.

O fato da série horas de brilho do sol não ter entrado no modelo ARIMAX pode ser porque o efeito esperado dessa variável foi representado

pela série temperatura máximo do ar, já que maiores temperaturas indicam maior insolação naquele hemisfério, ou porque essa variável não contribuiu para as previsões de valores futuros da doença.

Efeitos do Clima Global

Quanto aos efeitos do clima global, não foi encontrado efeito significativo das alterações da temperatura da superfície do oceano Pacífico na posição Niño 1+2 (SST 1.2), indicador dos fenômenos ENSO, sobre a ocorrência da leptospirose em São Paulo. É sabido que o ENSO é um fenômeno climático global que afeta o clima local em várias regiões da América do Sul (NOAA 2012). Eventos El Niño podem causar fortes chuvas e inundações no sudeste do Brasil (Kovats *et al.* 2003) e isso pode levar ao aumento do número de casos de leptospirose em São Paulo. Provavelmente outros métodos estatísticos sejam necessários para estudar a relação desses fenômenos com a transmissão da leptospirose.

Efeito das Intervenções

Não foi observado efeito das ações de controle de roedores em área programa de prevenção e controle de leptospirose sobre o número de casos novos da doença. Aparentemente, a adoção de tais ações não impactou na ocorrência natural da leptospirose na cidade de São Paulo. Por outro lado, como essas ações foram realizadas sistematicamente por um curto intervalo de tempo, de 2007 a 2009, e sem sincronismo entre as diferentes unidades executoras, as SUVIS, o efeito pode ter sido diluído no tempo e no espaço e não captado pelos modelos.

As demais intervenções administrativas também não tiveram efeito significativo sobre a série casos de leptospirose. A implantação das AMA não ocorreu em um único momento no tempo, foi um processo que iniciou

em 2006 e prosseguiu até 2010, com umas poucas unidades sendo instaladas a cada ano. Apesar da implantação das AMA, as outras portas de entrada aos serviços de saúde, como unidades básicas de saúde e prontos socorros, permaneceram abertas. Portanto, o acréscimo de mais esse serviço de saúde parece não ter influenciado na detecção de casos novos de leptospirose. Nem a contratação de agentes de zoonoses e nem a interrupção dos serviços de transporte dos agentes para realizarem as ações de controle de roedores parecem ter afetado a ocorrência de leptospirose na cidade de São Paulo. Era esperado que o aumento do número de agentes de zoonoses levasse a diminuição do número de casos de leptospirose, mas isso não ocorreu. Provavelmente, porque os agentes de controle de zoonoses são contratados para executar diversas atividades e não somente o controle de roedores. Então, a contratação de agentes não necessariamente significa acréscimo no contingente de profissionais no controle da leptospirose.

6.3 ASPECTOS ESTATÍSTICOS

Os modelos de séries temporais estimados foram adequados aos objetivos do estudo, pois captaram o efeito das séries exógenas sobre o número de casos de dengue e de leptospirose, fornecendo informações a respeito de como os diferentes fatores estudados interferem na história natural dessas doenças na cidade de São Paulo. Os resultados dos modelos estatísticos estimados foram coerentes entre eles e os efeitos observados foram consistentes com aqueles descritos na literatura. As associações encontradas foram significativas, com as defasagens dos efeitos sendo suportadas pela plausibilidade biológica. Portanto, os resultados encontrados sugerem que antes que associações espúrias há relação de causa efeito, defasadas no tempo, entre as séries de entrada e as séries de saída (casos de dengue e casos de leptospirose).

As previsões dentro da série ajustaram-se bem aos dados observados, mostrando que as duas categorias de modelos de séries temporais aqui estudados podem ser usadas para previsões futuras do número de casos de dengue ou de leptospirose. Os modelos estimados foram acurados e não viesados, conforme se constata pela análise dos resíduos e de suas autocorrelações. Os modelos foram hábeis em captar as tendências de flutuações da ocorrência da doença ao longo do tempo, mas não acomodaram satisfatoriamente os valores extremos, que caracterizam os momentos de pico de transmissão das doenças. Por outro lado, nos dois tipos de modelos, as previsões mais recentes foi mais acurada que as mais antigas, tornando o problema de subestimação menos relevante. Brunkard *et al.* (2008) trabalhando com modelos ARIMAX também enfrentaram problemas de subestimação dos picos epidêmicos de dengue. Eles atribuíram isso ao pouco poder explicativo das séries climáticas sozinhas.

Algumas limitações no estudo da dengue podem ter levado às imprecisões nas previsões. Primeiro, a falta de variáveis que tratem da variante viral circulante em cada ano epidêmico. Supõe-se que a imunidade cruzada para os quatro vírus da dengue possa interferir com os ciclos multi-anuais da doença (Tipayamongkhogul *et al.* 2009). Segundo, carência de informações sobre a densidade do vetor. Neste estudo, inferiu-se indiretamente a densidade de vetor pelo percentual de pontos estratégicos com larvas de *Aedes aegypti*. No entanto, essa variável não informa número ou abundância de vetor, mas sim presença ou ausência de larvas em determinada proporção de imóveis classificados como pontos estratégicos.

As previsões futuras um passo a frente, previsão fora da série, feitas apenas com o modelo de função de transferência (ARIMAX) conseguiram captar e seguir aproximadamente a tendência de aumentar e diminuir das séries observadas, mas não foi capaz de prever os valores exatos, além de terem fornecido intervalos de confiança um pouco amplos (Figuras 48 e 52), principalmente no modelo estimado para a série casos de leptospirose (Figura 52). Apesar disso, as previsões são adequadas à vigilância dessas doenças, porque mesmo os modelos não conseguindo estimar exatamente

os valores dos picos, eles conseguiram modelar as tendências e os momentos de aumento do número de casos com bastante acurácia, fornecendo previsões do número de casos novos com antecedência suficiente para justificar a adoção de medidas de prevenção e controle. Provavelmente, o principal problema em prever os casos novos de dengue e leptospirose seja que essas doenças são de ocorrência multifatorial, e que, além do clima, outras variáveis não contempladas nos modelos, e de difícil incorporação neles, sejam importantes preditoras associadas a essas doenças, tais como as condições socioeconômicas e a quantidade de susceptíveis (WHO 2013b). A inclusão de tais variáveis certamente contribuiria para melhorar a qualidade dos modelos estimados e consequentemente das previsões.

As duas classes de modelos estatísticos utilizados para o estudo da série casos de leptospirose forneceram boas previsões e ajustaram-se bem à série observada (Figuras 44 e 51). Em termos de precisão, os dois modelos foram bastante similares, sendo a diferença do EQMP entre eles inferior a uma unidade (12,3 no GAM contra 13,0 no ARIMAX). No caso dos modelos estimados para o estudo das séries casos de dengue os GAM foram bem mais precisos, o EQMP do modelo GAM 1 foi de 85, do GAM 2 foi de 139 e do do ARIMAX foi de 305, ou seja, bastante acima dos valores encontrados usando GAM.

Não foi encontrado efeito significativo dos fenômenos ENSO em nenhuma das duas doenças estudadas e nem com nenhuma das classes de modelos estatísticos utilizados. Durante o processo de modelagem encontrou-se associação espúria entre SST 1.2 e as séries casos de dengue e casos de leptospirose. Problemas de multicolinearidade entre SST 1.2 e as séries climáticas locais também foi encontrado. Em decorrência dessas dificuldades, optou-se por estimar os modelos usando apenas as séries climáticas locais. Talvez para analisar o real efeito desses eventos climáticos de magnitude global, outros métodos de estudo sejam necessários, como análise multinível ou análise hierárquica aplicada às séries temporais.

Dificuldades de modelagem foram encontradas com as duas classes de modelos de séries temporais utilizados. Nos modelos GAM, a dificuldade se deveu a ausência de referências sobre o uso desses modelos para o estudo da dengue e da leptospirose. Todos os métodos tiveram que ser desenvolvidos a partir de modelos construídos para estudar a associação entre clima e doenças respiratórias e cardiovasculares (Braga *et al.* 2001a, 2001b) e toda a programação teve que ser adaptada do software *S plus* para o *R*. O tipo de relação defasada entre as variáveis explicativas e a variável dependente era desconhecida. Para lidar com essa situação, partiu-se da premissa que a relação poderia ser linear ou ajustar-se a um polinômio de terceiro grau. Optou-se pelo uso dos polinômios, por meio da técnica PDL, a qual modelaria adequadamente relações curvilíneas de ordem variável e relações lineares (Zanobetti *et al.* 2000). Aparentemente, a técnica adotada foi capaz de modelar adequadamente a relação entre as variáveis e fornecer bons modelos para previsão.

Apesar dos GAM terem acusado superdispersão (parâmetros de dispersão $\phi^2=1,87$ para o modelo GAM 1 e $\phi^2=1,90$ para o modelo GAM 2 estimados para o estudo da dengue, e $\phi^2=1,84$ para o estudo da leptospirose), os resíduos dos modelos não apresentaram autocorrelação serial e foram compatíveis com a estrutura de ruído branco. Situação similar a essa foi encontrada por Tobías *et al.* (2001), em estudo do efeito do ruído ambiental sobre admissões em emergências hospitalares em Madri (Espanha), e eles não consideraram isso um problema. Considera-se adequado parâmetro de dispersão próximo a unidade, quanto mais próximo, melhor o modelo ajustado. Algumas alternativas para controlar a superdispersão são a inclusão de mais variáveis explicativas ou a redefinição do número de *knots*. Neste trabalho, durante a construção dos polinômios (PDL) o erro padrão foi ajustado para superdispersão.

No caso dos modelos de função de transferência (ARIMAX) a maior dificuldade foi em encontrar as ordens autorregressivas e de médias móveis que modelassem adequadamente os resíduos do modelo. Os parâmetros

autorregressivos foram necessários porque indicam a dependência da série em relação a ela mesma no passado e os parâmetros de médias móveis podem ter sido necessários devido a uma componente autorregressiva de longo tempo (invertibilidade entre um processo AR e um MA, para detalhes ver Morettin e Toloí 2006), ou pela ausência de alguma variável explicativa não incluída no modelo (variáveis socioeconômicas, por exemplo) ou, ainda, devido ao intervalo de tempo considerado, já que semanas epidemiológicas são agregações de dias. Nesse último caso, isso ocorre por razões matemáticas, conforme estabelecido por Pino *et al.* (1987).

Quanto à modelagem das variáveis explicativas os dois métodos estatísticos parecem divergir na forma que o comportamento delas é captado. O GAM, em conjunto com a função PDL, capta a contribuição de cada variável ao longo do tempo, modelando o comportamento e a forma do efeito (Schwartz 2000). Esse método parece ser o mais adequado quando se está interessado em estudar o tipo de relação de determinado fator sobre uma dada doença. Nesse caso, a magnitude e duração do efeito podem ser modeladas e comparadas usando as medidas do risco relativo e variação percentual atribuída a variável explicativa. Essas medidas são calculadas a partir dos parâmetros estimados pelo GAM, conforme estabelecido na Seção 4.4.1.3.

Os modelos de função de transferência são mais adequados às previsões, já que os efeitos defasados das variáveis exógenas captados são aqueles que mais contribuem à previsão dos valores futuros da série de saída em estudo. Desde que essa classe de modelo prima pela parcimônia, modelando o menor número parâmetros necessários para representar e prever o evento de interesse, eles parecem não ser adequados a captar o efeito defasado acumulado de séries exógenas, mas apenas o momento do tempo em que o efeito é mais importante para fins de previsão. Além disso, muito do poder preditivo dessa classe de modelos é derivado dos termos autorregressivos, não necessitando de largas defasagens das séries de entrada (Hurtado-Díaz *et al.* 2007).

Outra diferença entre as duas classes de modelos é que a função de transferência é hábil em lidar apenas com as relações lineares entre as séries de entrada e de saída, enquanto o GAM pode dar conta de relações lineares e não lineares (Zanobetti *et al.* 2001). Segundo Tóbias *et al.* (2001), outra vantagem do GAM sobre o ARIMAX é que os primeiros são mais flexíveis em lidar com as variáveis que seguem outro tipo de distribuição que não a normal, além de o GAM ser mais familiar aos epidemiologistas, pois permite elaborar curvas de dose-resposta, medir interação e efeitos cumulativos, com os resultados sendo expresso em termos de risco relativo e variação percentual. Como desvantagem do GAM, esses autores citam o grande número de parâmetros que devem ser estimados para dar conta de tendência e sazonalidade. Também há a maior dificuldade em encontrar softwares estatísticos capazes de estimá-los. Atualmente o *R* é um dos poucos que faz isso (Wood 2006).

Em suma, parece que quando se sabe a priori qual a distribuição e o tipo de relação existente entre as variáveis pode-se optar por uma ou outra classe de modelo. Mas, quando as relações são desconhecidas, o GAM pode ser mais adequado. Neste estudo, os dois métodos foram adequados e forneceram resultados coerentes às hipóteses de estudo levantadas. Segundo Tóbias *et al.* (2001), outros estudos também tem encontrado resultados similares usando esses dois diferentes métodos.

Apesar das dificuldades e limitações, parece que as duas classes de modelos estatísticos usados para estudar as séries temporais de dengue e leptospirose foram adequadas aos objetivos do estudo, pois foram capazes de captar, com bastante similaridade, os efeitos das variáveis explicativas sobre as variáveis dependentes, fornecendo informações a respeito de como os diferentes fatores estudados interferem na história natural da dengue e da leptospirose na cidade de São Paulo. Os modelos também parecem ser ferramentas úteis à rotina vigilância em saúde, pois possibilitam fazer previsões futuras do número de casos das doenças de interesse e estimar qual a contribuição em número de casos novos é esperada de cada fator estudado, possibilitando que medidas de prevenção possam ser tomadas

com certa antecedência e que os serviços de saúde se organizem para acolhimento e tratamento dos casos que vierem a ocorrer ao longo do tempo.

CONCLUSÕES

Dos métodos adotados concluiu-se que:

1. A metodologia de estudo e as duas classes de modelos de séries temporais usadas, Modelos Aditivos Generalizados (GAM) e Função de Transferência (ARIMAX), foram adequadas aos objetivos propostos e conseguiram captar as relações entre as séries explicativas e as séries dependentes.
2. As previsões obtidas foram capazes de modelar o comportamento das séries observadas, acompanhando os movimentos de subida e descida do número de casos em cada momento epidêmico e modelar as variações sazonais.
3. Os modelos estimados e os métodos usados prestam-se tanto à avaliação do efeito de variáveis exógenas sobre a série de casos dengue e a série casos de leptospirose, quanto à previsão de valores futuros dessas séries. Portanto, os modelos podem ser usados para previsão na rotina da vigilância em saúde da cidade de São Paulo.

Do estudo da série casos de dengue concluiu-se que:

1. A transmissão da dengue na cidade de São Paulo é cíclica e governada por fatores climáticos sazonais.
2. São fatores que contribuem com o aumento do número de casos de dengue na cidade de São Paulo, a entrada dos casos importados de dengue estimulados pelo feriado de carnaval, a pluviosidade acumulada, o aumento, ou as mais altas ($>27^{\circ}\text{C}$), temperatura do ar e o aumento das horas de brilho do sol, todas com algum tempo de defasagem.

3. São fatores que contribuem com a redução número de casos de dengue na cidade de São Paulo, a entrada de frentes frias, que baixam a temperatura do ar para menos de 16°C, os valores extremos de pluviosidade, excesso (>70mm) ou falta (<7mm) de chuvas, e as medidas de prevenção adotadas pelo governo municipal, todas também tendo efeito com algum tempo de defasagem.
4. O percentual de pontos estratégicos com foco larvário de *Aedes aegypti* é um importante preditor dos casos de dengue e pode ser usado pela vigilância como um indicador do aumento da densidade vetorial.

Do estudo da série casos de leptospirose concluiu-se que:

1. A transmissão da leptospirose na cidade de São Paulo é governada por fatores climáticos sazonais.
2. São fatores que contribuem com o aumento do número de casos de leptospirose na cidade de São Paulo, a pluviosidade acumulada e o aumento da temperatura máxima do ar, com algum tempo de defasagem.
3. São fatores que contribuem com a redução número de casos de leptospirose na cidade de São Paulo, o aumento das horas de brilho do sol, também com algum tempo de defasagem.
4. As medidas de controle de roedores em área programa para controle e prevenção de leptospirose não impactaram na série casos de leptospirose.

Capítulo 8

CONSIDERAÇÕES FINAIS

São a dengue e a leptospirose doenças determinadas pelas condições climáticas e que seguem claro padrão sazonal, com o maior número de casos concentrando-se no primeiro semestre de cada ano. O controle dessas doenças além da melhoria das condições socioeconômicas está relacionado à adoção de ações do poder público na forma de programas. Atualmente há na cidade de São Paulo programa específico para o controle da dengue (Programa Municipal de Controle da Dengue) e da Leptospirose (Programa Municipal de Vigilância e Controle da Leptospirose e roedores). Segundo esses programas as ações devem ser coordenadas pela COVISA e CCZ e executadas pelas SUVIS.

Dos resultados encontrados neste estudo, observa-se que as ações de prevenção à dengue são importantes para evitar o surgimento de casos novos, nove a dez meses depois. Talvez melhores resultados sejam conseguidos se no futuro as ações de prevenção, principalmente as ações casa-a-casa e de vedação de caixas d'água forem concentradas em determinada época do ano. Por exemplo, nos meses de agosto, setembro, outubro e novembro e executadas simultaneamente por todas as SUVIS. Do ponto de vista estatístico, o efeito dessas ações seria mais facilmente captado do que as ações esparsas ao longo do tempo, como nas séries estudada aqui.

O programa de controle da leptospirose foi revisado em 2012 e, segundo a metodologia atual, as ações de controle de roedores devem ser executadas em batelada pelas SUVIS, com três ciclos de controle bem definidos ao longo do ano (COVISA 2013c). Provavelmente, essa estratégia facilitará no futuro o estudo do efeito dessas intervenções sobre a série casos de leptospirose.

Até agora, no gerenciamento dos programas de controle da dengue e da leptospirose, as técnicas de análises de séries temporais não tem sido usadas para acompanhamento das ações de intervenção e nem para previsão dos casos futuros. O uso desses procedimentos parece importante porque pode auxiliar no planejamento e acompanhamento das ações de controle e prevenção e permitir que medidas que antecedam o aparecimento do maior número de casos novos possam ser tomadas.

Por fim, espera-se que os resultados encontrados neste trabalho sejam úteis aos programas de saúde pública que tratam do controle e prevenção da dengue e da leptospirose e que os métodos aqui usados possam ser incorporados à rotina da vigilância em saúde do município de São Paulo, e de outras cidades do país, e que os profissionais que fazem a vigilância de tais doenças sejam treinados para usá-los e aperfeiçoá-los. Também se espera que os resultados encontrados neste trabalho tenham contribuído com o conhecimento da história natural da dengue e da leptospirose.

Capítulo 9

ANEXOS

Anexo 1 – Matriz de correlação, variáveis climáticas, cidade de São Paulo, 2000 a 2011.

Variável	Pluv	T _{max} ^b	T _{min} ^c	T _{amp} ^d	V _{vent} ^e	V _{maxVent} ^f	H _{brilhoSol} ^g	Irra _{solar} ^h	UR _{min} ⁱ	Evap _{abrigo} ^j	Evap _{arLivre} ^k	ATM _{min} ^l	SST _{Niño1+2} ^m
Pluv ^a	1												
T _{max} ^b	0,19	1											
T _{min} ^c	0,44	0,75	1										
T _{amp} ^d	-0,32	0,45	-0,26	1									
V _{vent} ^e	0,13	-0,03	0,19	-0,29	1								
V _{maxVent} ^f	0,16	0,18	0,18	0,02	0,80	1							
H _{brilhoSol} ^g	-0,34	0,36	-0,14	0,72	-0,21	0,04	1						
Irra _{solar} ^h	0,04	0,68	0,44	0,40	0,20	0,29	0,47	1					
UR _{min} ⁱ	0,35	-0,41	0,20	-0,87	0,27	-0,09	-0,80	-0,46	1				
Evap _{abrigo} ^j	-0,18	0,57	0,14	0,63	0,05	0,28	0,59	0,63	-0,74	1			
Evap _{arLivre} ^k	-0,23	0,53	0,08	0,65	0,05	0,30	0,59	0,60	-0,77	0,84	1		
ATM _{min} ^l	-0,49	-0,49	-0,70	0,22	-0,27	-0,28	0,24	-0,44	-0,22	-0,14	-0,10	1	
SST _{Niño1+2} ^m	0,21	0,33	0,50	-0,18	-0,17	-0,10	0,09	0,08	0,11	-0,07	-0,13	-0,24	1
SST _{Niño3.4} ^m	-0,17	-0,17	-0,19	0,02	-0,08	-0,02	0,16	-0,25	-0,07	-0,10	-0,17	0,34	0,20

* Células em destaque na cor cinza indicam o que foi considerado altas correlações.

^a Pluviosidade

^b Temperatura máxima do ar

^c Temperatura mínima do ar

^d Amplitude da temperatura

^e Velocidade média do vento

^f Velocidade máxima do vento

^g Horas de brilho do sol

^h Irradiação solar

ⁱ Umidade Relativa mínima

^j Evaporação ao abrigo

^k Evaporação ao ar livre

^l Pressão Atmosférica mínima

^m Temperatura da superfície do oceano pacífico

Anexo 2 – Matriz de correlação, variáveis de controle e prevenção à dengues, cidade de São Paulo, 2000 a 2011.

Variáveis	Casa a Casa	Pontos Estratégicos	Caixa d'água	Imóveis Especiais	Nebulização	Bloqueios	Arrastão
Casa a Casa	1,00						
Pontos Estratégicos	0,56	1,00					
Caixa d'água	0,48	0,31	1,00				
Imóveis Especiais	0,57	0,31	0,58	1,00			
Nebulização	0,09	0,07	0,24	0,33	1,00		
Bloqueios	0,20	0,18	0,28	0,50	0,82	1,00	
Arrastão	0,16	0,09	0,19	0,27	0,20	0,27	1,00
Armadilhas	0,00	0,54	-0,22	-0,40	-0,15	-0,25	-0,13

* Células em destaque na cor cinza indicam o que foi considerado altas correlações.

Capítulo 10

REFERÊNCIAS¹¹

Adler B, De La Peña Moctezuma A. Leptospira and leptospirosis. *Vet Microbiol* 2010; 140(3-4):287-96.

Altizer S, Dobson A, Hosseini P, Hudson P, Pascual M, Rohani P. Seasonality and dynamics infectious diseases. *Ecol Lett* 2006; 9:467-84.

Alves MB. *Funções de transferência em modelos dinâmicos lineares generalizados* [tese]. Rio de Janeiro: Instituto de Matemática, Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2006.

Amaral MRS, Vaughon AP, Duarte KS. Modelo econométrico para a previsão da incidência de dengue no município do Rio de Janeiro. *Pesquisa Operacional na Gestão do Conhecimento* 2009; XLI SBPO: 1435-47.

Antunes JLF. "Grow and multiply": social development, birth rates and demographic transition in the Municipality of São Paulo, Brazil, time-series for 1901-94. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 1998; 1(1):61-78.

Bangs MJ, Larasati RP, Corwin AL, Wuryadi S. Climatic factors associated with epidemic dengue in Palembang, Indonesia: implications of short-term meteorological events on virus transmission. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006; 37(6):1103-16.

Barbosa GC. *O Modelo Aditivo Generalizado e a técnica de bootstrap: um estudo entre o número de atendimento hospitalar por causas respiratórias e a qualidade do ar* [dissertação]. Espírito Santo: Universidade Federal do Espírito Santo, Centro Tecnológico; 2009

¹¹ Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)* e de acordo com: Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011. Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Beserra EB, Castro Jr. FP. Compared biology of populations of *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* (L.) (*Diptera: Culicidae*) of Paraíba state, Brazil. *Neotrop Entomol* 2010; 7(1):81-5.

Beserra EB, Castro Jr., FP, Santos JW, Santos TS. Fernandes CRM. Biology and thermal exigency of *Aedes aegypti* (L.) (*Diptera: Culicidae*) from four bioclimatic localities of Paraíba state, Brazil. *Neotrop Entomol* 2006; 35(6):853-60.

Bharthi AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, Levett P N, Gilman RH, Willig MR, Gotuzzao E, Vinetz JM. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *The Lancet Infect Dis* 2003; 3(12):757-71.

Box GEP; Jenkins, GM. *Time series analysis: forecasting and control*. San Francisco: Holden-Day; 1976.

Braga AL, Saldiva PH, Pereira LA, Menezes JJ, Conceição GM, Lin CA, Zanobetti A, Schwartz J, Dockery DW. Health Effects of Air Pollution Exposure on Children and Adolescents in São Paulo, Brazil. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31:106-113.

Braga ALF, Zanobetti A, Schwartz J. The effect of weather on respiratory and cardiovascular deaths in 12 U.S. cities. *Environ Health Perspect* 2002; 110(9):859-63.

Braga ALF, Zanobetti A, Schwartz J. The lag structure between particulate air pollution and respiratory and cardiovascular deaths in ten US cities. *J Occup Environ Med* 2001; 43:927-33.

Braga ALF, Zanobetti A, Schwartz J. The lag structure between particulate air pollution and respiratory and cardiovascular deaths in 10 US cities. *JOEM* 2001; 43(11):927-33.

Braga ALF, Zanobetti A, Schwartz J. The time course of weather-related deaths. *Epidemiology* 2001; 12(6):662-67.

Brasil. Ministério da Saúde. *Diretrizes nacionais para prevenção e controle da dengue*. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de vigilância epidemiológica: Brasília; 2009.

Brasil. Ministério da Saúde. *Diretrizes para a organização dos serviços de atenção à saúde em situação de aumento de casos ou de epidemia de dengue*. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. 1ª. Edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.

Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Leptospirose*. In: Guia de vigilância epidemiológica. 7. Edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.

Bressan AA. Tomada de decisão em futuros agropecuários com modelos de previsão de série temporais. *RAE-eletrônica* 2004; 3(1):1-20.

Brunkard JM, Cifuentes E, Rothemberg SJ. Assessing the roles of temperature precipitation and ENSO in dengue re-emergence on the Texas-Mexico border region. *Salud Publica de Mex* 2008; 50(3):227-34.

Cazelles B, Chavez M, McMichael AJ, Hales S. Nonstationary influence of El Niño on the synchronous dengue epidemics in Thailand. *PLoS Med* 2005; 2(4):303-18.

Chadsuthi S, Modchang C, Lenbury Y, Lamsirithaworn S, Triampo W. Modeling seasonal leptospirosis transmission and its association with rainfall and temperature in Thailand using time-series and ARIMAX analyses. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2012; 539-46.

Chadsuthi S, Wong-Ekkabut J, Triampo W, Doungchawee G, Triampo D. Comparison of the effects of UV-A radiation on *Leptospira interrogans* serovar *Bataviae*, *Canicola* e *Pomona*. *Afr J Biotechnol* 2010; 9(21):3196-206.

Christopher C. Time-series forecasting. New York: Chapman & Hall/CRC; 2000.

Coelho MSZS, Massad E. The impact of climate on leptospirosis in São Paulo, Brazil. *Int J Biometeorol* 2012; 56:233–41.

Conceição GMS, Saldiva PHN, Singer JM. Modelos MLG e MAG para análise da associação entre poluição atmosférica e marcadores de morbi-mortalidades: uma introdução baseada em dados da cidade de São Paulo. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2001; 4(3):206-19.

Cordeiro SM. *Séries Temporais: análise quantitativa, teoria e aplicações*. Recife: EDUPE; 2002.

Morin CW, Comrie AC, Ernst K. Climate and Dengue Transmission: Evidence and Implications. *Environ Health Perspect* 2013; 121(11-12):1264-72

COVISA. Gerência de Vigilância em Saúde Ambiental. *Relatório mensal de Casos de dengue*. Secretaria Municipal da Saúde: São Paulo; 2013a.

COVISA. Gerência de Vigilância em Saúde Ambiental. *Relatório mensal de Casos de leptospirose*. Secretaria Municipal da Saúde: São Paulo; 2013b.

COVISA. Coordenação de Vigilância em Saúde. *Programa de vigilância e controle de leptospirose e roedores do município de São Paulo*. Prefeitura de São Paulo. Secretaria Municipal da Saúde: São Paulo; 2013c.

Daumas RP, Mendonça GASM, León AP. Poluição do ar e mortalidade em idosos no Município do Rio de Janeiro: análise de série temporal. *Cad Saude Publica* 2004; 20(1):311-19.

Depradine CA, Lovell EH. Climatological variables and incidence of Dengue fever in Barbados. *Int J Environ Health Res* 2004; 14(6):429-41.

Desvars A, Jégo S, Chiroleu F, Bourhy P, Cardinale E, Michault A. Seasonality of Human Leptospirosis in Reunion Island (Indian Ocean) and Its association with meteorological. *PLoS ONE* 2011; 6(5): e20377.
doi:10.1371/journal.pone.0020377.

Dutta TK , Christopher M. Leptospirosis: an overview. *JAPI* 2005; 53:545-51.

Ehlers RS. *Análise de séries temporais*. 4ª Ed. Ricardo Sandes Ehlers; 2007.

Ferrand Y, Kelton CML, Guo JJ, Levy MS, Yu Y. Using time-series intervention analysis to understand U.S Medicaid expenditures on antidepressant agents. *Research in Social and Administrative Pharmacy* 2011; 7:64-80.

FIOCRUZ. Instituto Oswaldo Cruz. *Dengue: vírus e vetor* [Internet]. 2013 [cited 2013 dez 02]. Available from:
<http://www.ioc.fiocruz.br/dengue/textos/aedesvetoredoenca.html>.

Forattini OP. *Culicidologia médica: identificação, biologia, epidemiologia*. Volume 2. São Paulo: Editora Universidade de São Paulo; 2002.

Fuller DO, Troyo A, Beier JC. El Niño Southern Oscillation and vegetation dynamics as predictors of dengue fever cases in Costa Rica. *Environ Res Lett* 2009; 4:1-8.

Gagnon AS, Bush ABG, Smoyer-Tomic KE. Dengue epidemics and El Niño Southern Oscillation. *Clim Res* 2001;19:35-43.

GLEAN. Global Leptospirosis Environmental Action Network. *Meeting Report*. In: 3rd Meeting, Mar 12-14. Brasília, Brasil; 2013.

Goodman PG, Dockery DW, Clancy L. Cause-specific mortality and the extended effects of particulate pollution and temperature exposure. *Environ Health Perspect* 2004; 112(2):179-85.

Hales S, Weinstein P, Souares Y, Woodward A. El Niño and the dynamics of vectorborne disease transmission. *Environ Health Perspect* 1999; 107(2):99-102.

Hales S, Wet N, Maindonald J, Woodward A. Potential effect of population and climate changes on global distribution of dengue fever: an empirical model. *The Lancet* [online] [cited 2002 Aug 6]. Available from: <http://image.thelancet.com/extras/01art11175web.pdf>.

Halide H, Ridd P. A predictive model for dengue hemorrhagic fever epidemics. *Int J Environ Health Res* 2008; 18(4):253-65.

Hanf M, Adenis A, Nacher M, Carme B. The role of El Niño southern oscillation (ENSO) on variations of monthly *Plasmodium falciparum* malaria cases at the cayenne general hospital, 1996-2009, French Guiana. *Malar J* 2011; 10:100.

Hay SI, Myers MF, Burke DS, Vaughn DW, Endy T, Ananda N, Shanks GD, Snow RW, Rogers DJ. Etiology of interepidemic periods of mosquito-borne disease. *PNAS* 2000; 97(16):9335-39.

Helfenstein U. The use of transfer function models, intervention analysis and related time series methods in epidemiology. *Int J of Epidemiol* 1991; 20(3):808-15.

Helfenstein U. Box-Jenkins modelling in medical research. *Stat Methods Med Res March* 1996 5: 3-22,

Hii YL, Roclov J, Ng N, Tang CS, Pang FY, Sauerborn R. Climate variability and increase in intensity and magnitude of dengue incidence in Singapore. *Global Health Action* 2009 [on line]. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2799326/>.

Hopp MJ, Foley JA. Global-scale relationships between climate and the dengue fever vector, *Aedes aegypti*. *Climatic Change* 2001; 48:441-63.

Hurtado-Díaz M, Riojas-Rodríguez H, Rothenberg SJ, Gomez-Dantés H, Cifuentes E. Impact of climate variability on the incidence of dengue in México. *Tropical Medicine and International Health* 2007; 12(11):1327-37.

Johansson MA, Dominici F, Glass GE,. Local and global effects of climate on dengue transmission in Puerto Rico. *PLoS Negl Trop Dis* 2009; 3(2):e382.

Khan AS, Dutta P, Borah J, Chowdhury P, Topno R, Baishya M, *et al*. Leptospirosis presenting as acute encephalitis syndrome (AES) in Assam, India. *Asian Pac J Trop Dis* 2011; 2(2):151-53.

Kim Y, Kim H, Kim DK. Association between daily environmental temperature and suicide mortality in Korea (2001-2005). *Psychiatry Res* 2011; 186:390-6.

Kovats RS, Bouma MJ, Hajat S, Worrall E, Haines A. El Niño and health. *The Lancet* 2003; 20:1-9 [on line]. Available from:
<http://image.thelancet.com/extras/02art5336web.pdf>.

Latorre MRDO, Cardoso MRA. Análise de Séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2001; 4(3):145-52.

Levett PN. Leptospirosis. *Clinical Microbiology. Reviews* 2001; 14(2):296–326.

- Likhvar V, Honda Y, Ono M. Relation between temperature and suicide mortality in Japan in the presence of other confounding factors using time-series analysis with a semiparametric approach. *Environ Health Prev Med* 2011; 16(1): 36-43.
- Lima EA, Firmino JLN, Gomes Filho MF. A relação da previsão da precipitação pluviométrica e casos de dengue nos Estados de Alagoas e Paraíba nordeste do Brasil. *Revista Brasileira de Meteorologia* 2008; 23(3): 264-69.
- Lu L, Lin H, Tian L, Yang W, Sun J, Liu Q. Time series analysis of dengue fever and weather in Guangzhou, China. *BMC Public Health* 2009; 9:395-9
- Luz PM, Mendes BVM, Codeço CT, Struchiner CJ, Galvani AP. Time series analysis of dengue incidence in Rio de Janeiro, Brazil. *Am J Trop med Hyg* 2008; 79(6):933-39.
- Maciel EAP, Carvalho ALF, Nascimento SF, Matos RB, Gouveia E L, Reis MG, Ko AI. Household transmission of *Leptospira* infection in urban slum communities. *PLoS Negl Trop Dis* 2008; 2(1): e154.
doi:10.1371/journal.pntd.0000154.
- Margarido MA. Análise da transmissão de preços internacionais de suco de laranja para preços ao nível de produtor de laranja no Estado de São Paulo. *Revista de Economia Política* 1996; 16(3): 73-90.
- Martinez EZ, Silva EAS, Fabbro AL. A SARIMA forecasting model to predict the number of cases of dengue in Campinas, State of São Paulo, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011; 44(4):436-40.
- Martinez EZ, Silva EAS. Predicting the number of cases of dengue infection in Ribeirão Preto, São Paulo State, Brazil, using SARIMA model. *Cad. Saude Publica* 2011; 27(9):1809-18.
- Matos MR. *Os ciclos do dengue em São Paulo e os modelos de intervenção* [tese]. Universidade Federal de São Paulo; 2009.
- McDowell A. From the help desk: transfer functions. *The Stata Journal* 2002; 2(1):71-85.

Mills JN, Gage KL, Khan AS. Potential influence of climate change on vector-borne and zoonotic diseases: a review and proposed research plan. *Environ Health Perspect.* 2010; 118(11):1507-14.

Morettin PA, Toloi CMC. *Análise de séries temporais*. 2ª Ed. Editora Edgard Blücher: São Paulo; 2006.

Morrison AC, Getis A, Santiago M, Rigau-Perez JG, Reiter P. Exploratory space-time analysis of reported dengue cases during an outbreak in Florida, Puerto Rico, 1991-1992. *Am J Trop Hyg* 1998; 58(3):287-98.

Nagao Y, Thavara U, Chitnumsup P, Tawatsin A, Chansang C, Campbell-Lendrum D. Climatic and social risk factor for *Aedes* infestation in rural Thailand. *Tropical Medicine and International Health* 2003; 8(7):650-9.

NOAA. National Oceanic and Atmospheric Administration. *What is an El Niño?*. [Internet]. 2012. [cited 2013 Jun 02]. Available from: <http://www.pmel.noaa.gov/tao/elnino/el-nino-story.html>.

Otero UB, Rozenfeld S, Gadelha AJ. Óbitos por desnutrição em idosos, São Paulo e Rio de Janeiro. Análise de séries temporais. 1980-1996. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2001; 4(3):191-205.

Pacheco AGF. *Estudo da influência de variáveis meteorológicas no aparecimento de casos graves de leptospirose em salvador – BA via modelos de séries temporais* [dissertação]. Salvador: Fundação Osvaldo Cruz; 2001.

Pelissari DM, Elkhoury ANSM, Arsky MLNS, Nunes ML. Revisão sistemática dos fatores associados à leptospirose no Brasil, 2000-2009. *Epidemiol Serv Saúde* 2011; 20(4):565-74.

Pino FA. *Análise de intervenção em séries temporais: aplicações em economia agrícola* [dissertação]. São Paulo: Instituto de Matemática e Estatística, Universidade de São Paulo; 1980.

Pino FA, Morettin, PA, Mentz RP. Modelling and forecasting linear combinations of time series. *International Statistical Review* 1987; 55: 295-313.

Promporou S, Jaroensutasinee M, Jaroensutasinee K. Forecasting dengue hemorrhagic fever cases in Southern Thailand using ARIMA Models. *Dengue Bulletin* 2006; 30:99-106.

Ribeiro A, Marques GRAM, Voltolini JC, Condino MLF. Associação entre incidência de dengue e variáveis climáticas. *Rev Saude Publica* 2006; 40(4):671-6.

Rohani P. The Link between dengue incidence and El Niño Southern Oscillation. *PLoS Med* 2009; 6(11):e1000185.

Rosa-Freitas MG, Schreiber KV, Tsouris P, Weimann ETS, Luitgards-Moura JF. Associations between dengue and combinations of weather factors in a city in the Brazilian Amazon. *Pan American Journal of Public Health* 2006; 20(4):256-67.

São Paulo (Estado). Superintendência de Controle de Endemias. *Normas e recomendações técnicas para vigilância e controle do Aedes aegypti*. Governo do Estado de São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde: São Paulo; 2002.

São Paulo (Cidade). Informações em saúde TABNET [Internet]. 2011 Jun 27 [cited 2011 Jun 28]. Available from: <http://ww2.prefeitura.sp.gov.br/cgi/tabcgi.exe?secretarias/saude/TABNET/AIHRD/AIHRDNET.def>.

São Paulo (Estado). Secretaria da Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. *Guia de Vigilância Epidemiológica*. Caderno 1 – Divisão de zoonoses: dengue. CVE: São Paulo; 2012a.

São Paulo (Estado). Secretaria da Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. *Guia de Vigilância Epidemiológica*. Caderno 1 – Divisão de zoonoses: leptospirose. CVE: São Paulo; 2012b.

São Paulo (Estado). Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo. *Portaria CVE nº 4, 20/12/2012*. Dispõe sobre a adoção, em todo âmbito do Sistema de Saúde do Estado de São Paulo, de critério uniforme de

identificação das semanas epidemiológicas do ano para efeito de registro, tabulação e apresentação de dados estatísticos quer técnicos, quer administrativos [Internet]. 2013 [cited 2013 nov 12]. Available from: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/nive/se_2013.htm

Sarmiento PHL; Beduschi g, Zen S. Função de transferência para previsão de preço do leite nos principais estados produtores. In: XLV Congresso do Sober "Conhecimentos para Agricultura do Futuro". Jul 22-25, 2007. Piracicaba: ESALQ/USP; 2007.

Schwartz J. The Distributed Lag between air pollution and daily deaths. *Epidemiology* 2000; 11(3):320-26.

Schwartz J, Levin R, Goldstein R. Drinking water turbidity and gastrointestinal illness in the elderly of Philadelphia. *Journal of Epidemiology Community* 2000; 54:45-51.

Silawan T, Singhasivanon P, Kaewkungwal JJ, Nimmanitya S, Suwonkerd W. Temporal patterns and forecast of dengue infection in northeastern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2008, 39(1):90-8.

Souza ICA, Vianna RPT, Moraes RM. Modelagem da incidência do dengue na Paraíba, Brasil, por modelos de defasagem distribuída. *Cad Saude Publica* 2007; 23(11):2623-30.

SVS. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS Nº 104, de 25/01/2011 - Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória e Imediata. Diário Oficial da União, Brasília, 26 jan. 2011, p. 37.

SVS. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. *Dengue: informações gerais* [Internet]. 2013a. [cited 2013 jun 27]. Available from: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/>.

SVS. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. *Leptospirose: informações gerais* [Internet]. 2013b. [cited 2013 jun 27]. Available from: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/>.

Taliberti H, Zucchi P. Custos diretos do programa de prevenção e controle da dengue no Município de São Paulo em 2005. *Rev Panam Salud Publica* 2010; 27(3):175–80.

Thai KT, Anders KL. The role of climate variability and change in the transmission dynamics and geographic distribution of dengue. *Exp Biol Med* 2011; 236:944-954.

Tian L, Bi Y, Ho SC, Liu W, Liang S, Goggins WB, Chan EYY, Zhou S, Sung JJY. One-year delayed effect of fog on malaria transmission: a time-series analysis in the rain forest area of Mengla County, south-west China. *Malar J* 2008; 7:110. doi:10.1186/1475-2875-7-110.

Tilahun Z, Reta D, Simenew K. Global Epidemiological Overview of Leptospirosis. *International Journal of Microbiological Research* 2013; 4 (1):09-15.

Tipayamongkhogul M, Fang CT, Klinchan S, Liu CM, King CC. Effects of the El Niño-Southern Oscillation in dengue epidemics in Thailand, 1996-2005. *BMC Public Health* 2009; 9:422. doi:10.1186/1471-2458-9-422.

Tobías A, Díaz J, Saez M, Alberdi JC. Use Poison regression and Box-Jenkins models to evaluate the short-term effects of environmental noise levels on daily emergency admissions in Madrid, Spain. *Eur J Epidemiol* 2001; 17:765-71.

Tsai JF, Cho WC. Temperature change dominates the suicidal seasonality in Taiwan: a time series analysis. *Journal Affect Disord* 2012; 136:412-8.

Vilaça PJ. *Dengue no município de São Paulo: uma análise por geoprocessamento* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 2007.

Wang C, Jiang B, Fan J, Wang F, Liu Q. A study of the dengue epidemic and meteorological factors in Guangzhou, China, by using a zero-inflated Poisson regression model. *Asia Pac J Public Health* 2013; XX(X):2-10.

Wangdi K, Singhasivanon P, Silawan T, Lawpoolsri S, White NJ, Kaewkungwall J. Development of temporal modeling for forecasting and prediction of malaria infections using time series and ARIMAX analyses: a case study in endemic

districts of Bhutan. *Malar J* 2010; 9:25 [on line]. Available from:
<http://www.malariajournal.com/content/9/1/251>.

Welty LJ, Peng RD, Zeger SL, Dominici F. Bayesian distributed lag models: estimating effects of particulate matter air pollution on daily mortality. *Biometrics* 2008; doi: 10.1111/j.1541-0420.2007.01039.x.

Werner L, Ribeiro JLD. Previsão de demanda: uma aplicação dos modelos Box-Jenkins na área de assistência técnica de computadores pessoais. *Gestão & Produção* 2003; 10(1):47-67.

WHO. World Health Organization. *El Niño and its health impact*. Fact sheet N°192 [Internet]. 2000. [cited 2013 jun 27]. Available from:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs192/en/>.

WHO. World Health Organization. *Report of the second meeting of the leptospirosis burden epidemiology reference group 2011*. ISBN 978 92 4 150152 1.

WHO. World Health Organization. *Dengue and severe dengue*. Fact sheet N°117 [Internet]. 2012. [cited 2013 jun 27]. Available from:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/index.html>.

WHO. World Health Organization. *Health topics: Dengue*. [Internet]. 2013a. [cited 2013 jun 27]. Available from: <http://www.who.int/topics/dengue/en/>.

WHO. World Health Organization. *Health topics: leptospirosis*. [Internet]. 2013b. [cited 2013 jun 27]. Available from: <http://www.who.int/topics/leptospirosis/en/>.

Wongkoon S, Pollar M, Jaroensutasinee M, Jaroensutasinee K. Predicting DHF incidence in Northern Thailand using time series analysis technique. *World Academy of Science, Engineering and Technology* 2007; 32:216-20.

Wood SN. *Gams with gcv smoothness estimation and gamms by reml/pql*. R package version 1.3-23; 2007.

Wood SN. *Generalized additive models: an introduction with R*. Chapman & Hall/CRC. Boca Raton; 2006.

Wu PC, Guo HR, Lung SC, Lin CY, Su HJ. Weather as an effective predictor for occurrence of dengue fever in Taiwan. *Acta Trop* 2007; 103:50-7.

Wu PC, Lay JG, Guo HR, Lin CY, Lung SC, Su HJ. Higher temperature and urbanization affect the spatial patterns of dengue fever transmission in subtropical Taiwan. *Sci Total Environ* 2009; (407):2224-33.

Wu Y, Lee G, Fu X, Hung T. Detect climatic factors contributing to dengue outbreak based on Wavelet, support vector machines and genetic algorithm. London: In: Proceeding of the World Congress on Engineering Vol.1. London, U.K. [Internet]. 2008. [cited 2013 feb 10]. Available from: http://iaeng.org/publication/WCE2008/WCE2008_pp303-307.pdf.

Yanovitzky I, VanLear A. *Time series analysis: traditional and contemporary approaches*. In: Hayes AF, Slater MD, Snyder LB. The sage sourcebook of advanced data analysis methods for communication research. California. Sage Publishing, Inc: 2008.

Zanobetti A, Wand MP, Schartz J, Ryan LM. Generalized additive distributed lag models: quantifying mortality displacing. *Biostatistics* 2000; 1(3):279-292.

Zanobetti A, Schwartz J. Are diabetics more susceptible to the health effects airborne particles? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:831-33.

Zanobetti A, Schwartz J. Cardiovascular damage by airborne particles: are diabetics more suscetible? *Epidemiology* 2002; 13(5):588-92.

Zanobetti A, Schwartz J, Samoli E, Gryparis A, Toulomi G, Peacock J, Anderson RH, Tertre AL, Bobros J, Celko M, Goren A, Forsberg B, Michelozzi P, Rabczenko D, Hoyos SP, Wichmann HE, Katsouyanni K. The temporal pattern of respiratory and heart disease mortality in response to air pollution. *Environ Health Perspect* 2003; 111(9):1189-93.