



REDE DE BIODIVERSIDADE E BIOTECNOLOGIA DA AMAZÔNIA
LEGAL UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS
COORDENAÇÃO ESTADUAL DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM BIODIVERSIDADE E BIOTECNOLOGIA - PPG-BIONORTE
UFT – UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS



JOÃO PEDRO PEREIRA PASSOS

**ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE A COVID-19: HIPÓTESE ENTERAL,
AUMENTO DE MORTES SÚBITAS CARDÍACAS, EFEITOS DO ISOLAMENTO E
DA IMUNIZAÇÃO E ESTUDO DE CORRELAÇÃO ESPACIAL COM ANÁLISE DE
SÉRIES TEMPORAIS COM RUPTURA DE BAYES E IMPACTO CAUSAL PARA
CONCLUSÕES CONTRAFATUAIS**

PALMAS- TO, 2024

JOÃO PEDRO PEREIRA PASSOS

ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE A COVID-19: HIPÓTESE ENTERAL, AUMENTO DE MORTES SÚBITAS CARDÍACAS, EFEITOS DO ISOLAMENTO E DA IMUNIZAÇÃO E ESTUDO DE CORRELAÇÃO ESPACIAL COM ANÁLISE DE SÉRIES TEMPORAIS COM RUPTURA DE BAYES E IMPACTO CAUSAL PARA CONCLUSÕES CONTRAFATUAIS

Tese de doutorado apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e Biotecnologia - Rede BIONORTE, na Universidade Federal do Tocantins, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Biodiversidade e Biotecnologia.

Orientador(a): Prof. Dr. Sérgio Donizeti Ascêncio

PALMAS – TO MAIO/2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Tocantins

P436e Pereira Passos, João Pedro.

Estudos epidemiológicos sobre a COVID-19:: hipótese enteral, aumento de mortes súbitas cardíacas, efeitos do isolamento e da imunização e estudo de correlação espacial com análise de séries temporais com ruptura de Bayes e impacto causal para conclusões co. / João Pedro Pereira Passos. – Palmas, TO, 2024.

123 f.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Tocantins – Câmpus Universitário de Palmas - Curso de Pós-Graduação (Doutorado) em Biodiversidade e Biotecnologia, 2024.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Donizeti Ascêncio

1. COVID-19. 2. Doenças cardiovasculares. 3. Vacinação. 4. Série temporal.
I. Título

CDD 660.6

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS – A reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por qualquer meio deste documento é autorizado desde que citada a fonte. A violação dos direitos do autor (Lei nº 9.610/98) é crime estabelecido pelo artigo 184 do Código Penal.

Elaborado pelo sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFT com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

JOÃO PEDRO PEREIRA PASSOS

ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE A COVID-19: HIPÓTESE ENTERAL, AUMENTO DE MORTES SÚBITAS CARDÍACAS, EFEITOS DO ISOLAMENTO E DA IMUNIZAÇÃO E ESTUDO DE CORRELAÇÃO ESPACIAL COM ANÁLISE DE SÉRIES TEMPORAIS COM RUPTURA DE BAYES E IMPACTO CAUSAL PARA CONCLUSÕES CONTRAFATUAIS

Tese de doutorado apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e Biotecnologia - Rede BIONORTE, na UFT, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Biodiversidade e Biotecnologia.

Aprovada em 07/04/2024

Banca examinadora

Documento assinado digitalmente
 SERGIO DONIZETI ASCENCIO
Data: 08/05/2024 04:00:04-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr Sergio Donizeti Ascencio (Orientador)
UFT

Documento assinado digitalmente
 RAIMUNDO WAGNER DE SOUZA AGUIAR
Data: 08/05/2024 14:47:46-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Raimundo Wagner de Souza Aguiar
BIONORTE

Documento assinado digitalmente
 VICTOR HUGO GOMES SALES
Data: 09/05/2024 18:33:09-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Victor Hugo Gomes Sales
BIONORTE

Documento assinado digitalmente
 JOENES MUCCI PELUZIO
Data: 09/05/2024 13:55:04-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Joenes Mucci Peluzio
BIONORTE

Ao meu irmão e ao meu pai.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter me dado vida, saúde, oportunidades e pela força para alcançar mais esta vitória.

Ao Professor Prof. Dr. Sérgio Donizeti Ascêncio que abriu as portas para meu ingresso no programa de pós-graduação, pelo crédito em mim depositado, pelas orientações concedidas guiando meu caminho acadêmico, e que diante dos percalços do caminho proporcionou soluções e alternativas para que eu pudesse concluir o doutoramento.

À minha esposa e companheira, Nayara Silva do Vale, pelo apoio, paciência, dedicação e amor.

À Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e Biotecnologia da Rede BIONORTE, em especial a coordenação estadual do Tocantins.

À minha mãe, Dona Célia, que mesmo a distância guardo sempre em meus pensamentos e orações.

A todos os professores e mestres que fizeram parte da minha formação acadêmica e pessoal.

A todos que direta ou indiretamente colaboraram e torceram pela realização desse projeto.

EPÍGRAFE

“Quem alcança seu ideal vai além” - Nietzsche

RESUMO

Introdução: A pandemia de COVID-19 teve um impacto profundo na saúde pública global, afetando múltiplos aspectos da vida social e sanitária. Este trabalho investiga esses impactos sob quatro perspectivas principais: mortes súbitas cardíacas, saneamento básico, isolamento social e vacinação. **Métodos:** Foram realizados quatro estudos distintos utilizando abordagens epidemiológicas e estatísticas avançadas: Um estudo epidemiológico, observacional e descritivo, utilizando modelos bayesianos e análise contrafactual para avaliar o impacto da pandemia nas mortes súbitas cardíacas (MSC) no Brasil. Uma análise de correlação espacial para explorar a relação entre a qualidade do saneamento básico e as taxas de mortalidade por COVID-19 em todos os municípios brasileiros. Uma avaliação dos efeitos do isolamento social no Estado de São Paulo, empregando testes t-pareados, pontos de ruptura bayesianos e análise de impacto causal. Um estudo transversal em 18 países, utilizando o modelo AMOC e o pacote changepoint em R para estimar a quantidade de mortes evitadas pela vacinação contra a COVID-19. **Resultados:** Observou-se um aumento significativo na média mensal de MSC durante a pandemia, de 176,6 para 555,03 casos por mês, resultando em um acréscimo de 12.522 casos no período pandêmico. Nos municípios com saneamento básico precário apresentaram taxas mais altas de incidência e mortalidade por COVID-19, com clusters de alta mortalidade identificados principalmente nas regiões Norte e Nordeste. A análise do isolamento social em São Paulo indicou que as medidas de isolamento, inicialmente aparentes como ineficazes, foram influenciadas por variáveis latentes como a vacinação, alterando significativamente os resultados. A vacinação foi altamente eficaz nos 18 países estudados, reduzindo a média de mortes diárias por COVID-19 de 2,53 para 0,54 por milhão, evitando aproximadamente 2.886.869 mortes. **Conclusões:** Os resultados evidenciam a influência direta da COVID-19 na mortalidade cardiovascular, a importância do saneamento básico na gestão da pandemia, a complexidade dos efeitos do isolamento social e a eficácia das campanhas de vacinação. As implicações são claras: políticas públicas devem focar em melhorias de infraestrutura sanitária e na continuidade dos esforços de vacinação. Pesquisas futuras devem considerar variáveis latentes e avaliar políticas em contextos regionais distintos.

Palavras-chave: COVID-19, Doenças cardiovasculares, Vacinação, Pandemia, Série temporal

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic has had a profound impact on global public health, affecting multiple aspects of social and healthcare systems. This study investigates these impacts from four main perspectives: sudden cardiac deaths, basic sanitation, social isolation, and vaccination. **Methods:** Four distinct studies were conducted using advanced epidemiological and statistical approaches: An epidemiological, observational, and descriptive study, utilizing Bayesian models and counterfactual analysis to assess the pandemic's impact on sudden cardiac deaths (SCD) in Brazil. A spatial correlation analysis explored the relationship between the quality of basic sanitation and COVID-19 mortality rates across all Brazilian municipalities. An assessment of the effects of social isolation in the state of São Paulo was conducted using paired t-tests, Bayesian breakpoint analysis, and causal impact analysis. A cross-sectional study in 18 countries employed the AMOC model and the "changeoint" package in R to estimate the number of deaths prevented by COVID-19 vaccination. **Results:** A significant increase in the monthly average of SCDs was observed during the pandemic, rising from 176.6 to 555.03 cases per month, resulting in an additional 12,522 cases over the pandemic period. Municipalities with poor basic sanitation showed higher rates of COVID-19 incidence and mortality, with high-mortality clusters identified mainly in the North and Northeast regions. The analysis of social isolation in São Paulo indicated that isolation measures, initially appearing ineffective, were influenced by latent variables such as vaccination, which significantly altered the outcomes. Vaccination proved highly effective in the 18 countries studied, reducing the average daily COVID-19 deaths from 2.53 to 0.54 per million, preventing approximately 2,886,869 deaths. **Conclusions:** The results highlight the direct influence of COVID-19 on cardiovascular mortality, the importance of basic sanitation in pandemic management, the complexity of social isolation effects, and the efficacy of vaccination campaigns. The implications are clear: public policies should focus on improving sanitation infrastructure and continuing vaccination efforts. Future research should consider latent variables and evaluate policies within distinct regional contexts.

Keywords: COVID-19, Cardiovascular diseases, Vaccination, Pandemic, Time series

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Taxas de incidência (Txcasos), 2A; taxas de mortalidade <i>Txmortes</i> 2B, Índice sem coleta e sem tratamento (Insem_esg_trat) 2C; Taxas de incidência (Txcasos) de acordo com a média e desvio padrão (2D); taxas de mortalidade <i>Txmortes</i> de acordo com a média e desvio padrão (2E) e Índice sem coleta e sem tratamento (Insem_esg_trat) de acordo com a média e o desvio padrão (2E).	51
Figura 2 - 3A : Análise de cluster LISA das taxas de mortalidade por 100 mil hab. <i>Txmortes</i> ; 3B: Análise de cluster LISA das taxas casos por 10 mil hab. (Txcasos); 3E: Análise de cluster LISA do índice da população sem coleta e tratamento de esgoto (Insem_esg_trat); 3C: Moran bivariada taxas de mortalidade <i>Txmortes</i> e população sem coleta e tratamento de esgoto (Insem_esg_trat); 3D: Moran bivariada casos por 10 mil hab. (Txcasos).....	52
Figura 3 - Mapa de significância cluster I Moran local bivariado índice da população sem coleta e tratamento de esgoto (Insem_esg_trat) versus taxas casos por 10 mil hab. (Txcasos); 3B: Mapa de significância cluster I Moran local bivariado índice da população sem coleta e tratamento de esgoto (Insem_esg_trat) versus taxas de mortalidade por 100 mil hab. <i>Txmortes</i> ;	53
Figura 4 - CART Isolamento e Casos por dia	79
Figura 5 - CART Isolamento e óbitos por dia	79
Figura 6 - Isolamento e óbitos por dia de acordo com dia da semana.....	81

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1-Óbitos e casos diários de COViD-19 e Isolamento Social no Estado de São Paulo entre 17 de março de 2020 e 31/12/2021 (n=655).....	71
- Gráfico 2 - Casos de COVID e óbitos no estado de São Paulo entre março de 2020 e dezembro de 2021(n=650).....	72
Gráfico 3 - Impacto e relação causal do isolamento sobre os casos de COVID-19 em São Paulo (n=650)	74
Gráfico 4 –(a): Análise do ponto de mudança casos de COVID-19 referente óbitos (n=650); (b):Análise do ponto de mudança casos de COVID-19 referente casos por dia no Estado de São Paulo. (n=650); (c):Análise do ponto de mudança casos de COVID-19 referente isolamento.....	76
Gráfico 5 - Impacto da eficácia da vacina e duração da proteção sobre qual porcentagem da população deve ser vacinada no primeiro ano (A)	78

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 - Média pré e pós ruptura entre jan. de 2010 e dez de 2022 na quantidade de mortes súbitas no Brasil (n=156) e excesso de mortes por faixa etária (teste <i>t student</i> $p < 0,001$).....	30
Tabela 2 - Estatísticas descritivas e Teste t para 2 Amostras nos municípios do Brasil referente a ESGOTO (Insem_esg_trat), MORTES Txmortes e CASOS(Txcasos)	50
Tabela 3 - Estatísticas Descritivas e testes de hipóteses para os CART's.....	73
Tabela 4 - Estatísticas Descritivas e testes de hipóteses para os CART's.....	80
Quadro 1 - Aplicação das diretrizes revisadas de Bradford Hill	33

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1 - Índice de isolamento.....	67
Equação 2 - Variáveis da análise temporal.....	68
Equação 3 - Modelo de ponto de mudança único.....	90
Equação 4 - Magnitude de deslocamento de tempo	90
Equação 5 - Potencial de mortes.....	90
Equação 6 - quantidade mortes evitadas.....	90

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MSC	Morte Súbita Cardíaca
SARCOV2	Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
ACE2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
RNA	Ácido Ribonucleico
CD4	Grupamento de diferenciação 4
DATASUS.	Departamento de Informática do Sistema Único de Saú
CID-10	Código Internacional de Doenças
AMOC	máximo de um ponto de mudança
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
ABR	Associação Brasileira de Recursos em Telecomunicações
AA	alto-alto
ARIMA	Auto Regressive Integrated Moving Average
BB	baixo-baixo
CART	Classification and Regression Trees
EUA,	Estados Unidos
FIOCRUZ	Fundação Osvaldo Cruz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
Insem_esg_trat	Índice sem coleta e sem tratamento
MBIC	função de penalidade padrão
	Instituto de Pesquisas Tecnológicas
RND	linha de base aleatória
MCMC	Monte Carlo em Cadeia de Markov
Mrna	RNA Mensageiro
PIB	Produto Interno Bruto
SIMI	Sistema de Monitoramento Inteligente de São Paulo
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
S	Spike

SUMÁRIO

FICHA CATALOGRÁFICA	3
FOLHA DE APROVAÇÃO.....	4
DEDICATORIA.....	5
AGRADECIMENTOS.....	6
EPÍGRAFE.....	7
RESUMO.....	8
ABSTRACT.....	9
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE GRÁFICOS.....	11
LISTA DE TABELAS E QUADROS.....	12
LISTA DE EQUAÇÕES.....	13
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	14
INTRODUÇÃO.....	17
CAPÍTULO 1.....	19
COVID-19 PROVOCOU MAIS DE 12 MIL MORTES SÚBITAS NO BRASIL NOS PRIMEIROS TRÊS ANOS DE PANDEMIA: ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO, OBSERVACIONAL E DESCRITIVO... ..	19
1 INTRODUÇÃO.....	22
2 MÉTODOS.....	24
2.1 LOCAL DA PESQUISA.....	24
2.2 COLETA DE DADOS.....	24
2.3 ANÁLISE DOS DADOS.....	25
3 RESULTADOS.....	27
4 DISCUSSÃO.....	31
5 CONCLUSÃO.....	37
CAPÍTULO 2.....	42
SARS-COV-2 NO BRASIL: ALTAS TAXAS DE MORTALIDADE EM MUNICÍPIOS COM PRECARIIDADE DE SANEAMENTO	42
1 INTRODUÇÃO.....	45
2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	46
2.1 TIPO DE ESTUDO E DESCRIÇÃO DA ÁREA.....	46
2.2 VARIÁVEIS E MEDIDAS.....	46
2.3 ANÁLISE DE AGRUPAMENTO ESPACIAL.....	47
2.4 TESTE DE HIPÓTESE.....	47
2.5 PROGRAMAS.....	48
2.6 QUESTÕES ÉTICAS.....	48
2.7 DISPONIBILIDADE DE DADOS :.....	48
3 RESULTADOS.....	49
4 DISCUSSÃO.....	55
5 CONCLUSÃO.....	58
REFERÊNCIAS.....	58
CAPÍTULO 3.....	61
PERCEPÇÃO DOS EFEITOS DA VACINAÇÃO E ANÁLISE DA EFICÁCIA DE LONGO PRAZO DO ISOLAMENTO NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL	61
1 INTRODUÇÃO.....	64
2 METODOLOGIA.....	66
2.1 LOCAL.....	66
2.2 DADOS.....	66
2.2.1 ISOLAMENTO.....	66
2.2.2 CASOS E ÓBITOS DIÁRIOS POR COVID-19.....	67
2.2.3 SÉRIES TEMPORAIS.....	67
2.2.4 TESTE T PAREADO.....	68
2.2.5 PONTO DE RUPTURA BAYESIANO.....	68
2.2.6 IMPACTO CAUSAL.....	68
2.2.7 REGRESSÃO CART.....	69
2.3 QUESTÕES ÉTICAS.....	69
2.4 DECLARAÇÃO DE DISPONIBILIDADE DE DADOS.....	69
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	71
3.1 TESTE DE HIPÓTESES DE SÉRIES TEMPORAIS.....	72

3.2	ANÁLISE DE IMPACTO CAUSAL.....	74
3.3	PONTO DE MUDANÇA BAYESIANO.....	75
3.4	REGRESSÃO CART.....	78
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	82
	REFERÊNCIAS.....	83
	CAPÍTULO 4.....	85
	ESTIMANDO A QUANTIDADE DE MORTES EVITADAS PELA VACINAÇÃO POR COVID-19: UM ESTUDO TRANSVERSAL EM 18 PAÍSES ENTRE 2020 E 2023 UTILIZANDO O PONTO DE RUPTURA DE BAYES.....	85
	RESUMO.....	86
	ABSTRACT.....	87
1	INTRODUÇÃO.....	88
2	MÉTODOS.....	89
3	FONTES DE DADOS.....	91
4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	92
4.1	RESULTADOS PRIMÁRIOS.....	92
4.2	RESULTADOS SECUNDARIOS.....	93
5	DISCUSSÃO.....	96
6	CONCLUSÃO.....	98
7	DECLARAÇÃO DE COMPARTILHAMENTO DE DADOS.....	99
	REFERÊNCIAS.....	100
	CONCLUSÃO GERAL.....	102
	ANEXO A – PUBLICAÇÕES.....	105
	ANEXO B - ARTIGOS NO PRELO.....	107
	APÊNDICE 1 - MATERIAL COMPLEMENTAR - MSC.....	108
	APÊNDICE 2 - DADOS DO ESTADO DE SÃO PAULO REFERENTE AO ISOLAMENTO, CASOS E ÓBITOS DIARIOS DE COVID (N=655).....	109
	APÊNDICE 3 – PROGRAMAÇÃO EM R UTILIZADA.....	122

INTRODUÇÃO

A doença de coronavírus (COVID-19) causou uma pandemia global entre os anos de 2020 e 2022, contaminando quase um décimo da população global [691.228.421 casos] e matando cerca de 7 milhões de pessoas, mesmo no ano de 2023 longe do pico da emergência de saúde global morreram mais pessoas até o mês maio de 2023 de Covid que de Dengue [334] e cólera [68], permanecendo como a 4º causas de morte não natural em média móvel semanal com média de 119 mortes por semana, sendo superado somente pela violência [164], infecções respiratórias inferiores [218] e doenças isquêmicas do coração [310] (1).

Apesar do amplo surto da infecção, observa-se uma assimetria notável no número de casos e na distribuição da gravidade dos sintomas da COVID-19 em pacientes em relação aos países/regiões (2).

No Brasil, somente 43% da população possui esgoto coletado e tratado e ainda temos 12% da população utilizando de fossa séptica (solução individual), ou seja, cerca de 55% da população não possuem tratamento e coleta de esgoto, sendo que do esgoto coletado 18% não é tratado, o que pode ser considerado como um atendimento precário (3).

O manejo do COVID-19 e a prevenção de sua disseminação rápida e perigosa continuam sendo um desafio global. Águas residuais monitoramento poderia ser um potencial indicador da propagação do COVID-19 e, neste contexto, os padrões de espaço-tempo são ferramentas importantes com qual para elucidar a propagação de doenças e identificar fatores de risco(4).

Portanto pretendemos desenvolver uma tese a partir de diversas análises que se completam dentro de um único objetivo que seria defluir de forma latente a importância da hipótese enteral como fator de incidência do COVID-19 nos períodos iniciais da pandemia (CAPÍTULO 2), as consequências a longo prazo da pandemia (CAPÍTULO 1), a ruptura

epidemiológica da vacinação (CAPÍTULO 4) e as limitações do isolamento social (CAPÍTULO 3).

Creemos que a noção exata destas hipóteses pode levar a ações efetivas de prevenção e controle de novos surtos reduzindo os impactos socioeconômicos de medidas que em um primeiro momento podem parecer eficazes, mas o tempo demonstra ter um custo elevado ou mesmo inócuas.

Em um primeiro momento vamos nos debruçar sobre o fato de que o COVID-19 provocou mais de 12 mil mortes súbitas no Brasil nos primeiros três anos de pandemia, a partir de um estudo epidemiológico, observacional e descritivo de análise contrafactual a partir dos pontos de ruptura observados.

Dando seguimento vamos observar como o COVID-19 possui uma correlação espaço-temporal nos períodos iniciais da pandemia no Brasil com altas taxas de mortalidade em municípios com precariedade de saneamento, estudo realizado a partir da análise de correção espacial dos dados de casos de COVID-19 registrados no Brasil a partir de 28 de fevereiro até 01 de julho de 2020 associado com saneamento básico em todos os mais de 5 mil e 700 municípios do Brasil.

Após em um estudo eminentemente autoral analisamos a percepção dos efeitos da vacinação e análise da eficácia de longo prazo do isolamento no estado de São Paulo, Brasil, durante a pandemia de covid-19, propondo de método de testar hipóteses referente a séries temporais.

Por fim consolidamos todas estas análises com um estudo estimamos a quantidade de mortes evitadas pela vacinação por covid-19, em um estudo transversal em 18 países entre 2020 e 2023 a concepção construída nesta tese de ruptura de series dados (não retorno) assomando estudo de impacto causal baseada em análise de *bayes* para gerar conclusões contrafactuais.

CAPÍTULO 1

COVID-19 PROVOCOU MAIS DE 12 MIL MORTES SÚBITAS NO BRASIL NOS PRIMEIROS TRÊS ANOS DE PANDEMIA: ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO, OBSERVACIONAL E DESCRITIVO

COVID-19 CAUSED MORE THAN 12 THOUSAND SUDDEN DEATHS IN BRAZIL IN THE FIRST THREE YEARS OF THE PANDEMIC: *EPIDEMIOLOGICAL, OBSERVATIONAL AND DESCRIPTIVE STUDY*

João Pedro Pereira Passos¹ (autor correspondente)
joaopedro.passos@mail.uft.edu.br | <https://orcid.org/0000-0001-7181-4587>

Sergio Donizeti Ascencio²
sergioda@uft.edu.br | <https://orcid.org/0000-0002-5495-1392>

Artigo publicado:

PASSOS, J. P. P.; VALE, N. S. do; AGUIAR, R. W. de S.; SOARES, I. M.; SOUSA, A. R. de; ASCENCIO, S. D. Covid-19 provocou mais de 12 mil mortes súbitas no Brasil nos primeiros três anos de pandemia: estudo epidemiológico, observacional e descritivo. **Cuadernos de Educación y Desarrollo**, [S. l.], v. 16, n. 3, p. e3643, 2024. DOI: 10.55905/cuadv16n3-059. Disponível em: <https://ojs.europublications.com/ojs/index.php/ced/article/view/3643> . Acesso em: 24 mar. 2024.

**COVID-19 PROVOCOU MAIS DE 12 MIL MORTES SÚBITAS NO BRASIL NOS PRIMEIROS TRÊS ANOS DE PANDEMIA:
ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO, OBSERVACIONAL E DESCRITIVO
COVID-19 CAUSED MORE THAN 12 THOUSAND SUDDEN DEATHS IN BRAZIL
IN THE FIRST THREE YEARS OF THE PANDEMIC:
EPIDEMIOLOGICAL, OBSERVATIONAL AND DESCRIPTIVE STUDY**

João Pedro Pereira Passos (autor correspondente)

joaopedro.passos@mail.uft.edu.br | <https://orcid.org/0000-0001-7181-4587>

Nayara Silva do Vale

nayaradovale@outlook.com | <https://orcid.org/0000-0002-5495-1391>

Raimundo Wagner de Souza Aguiar

<http://lattes.cnpq.br/0364342047724767> / <https://orcid.org/0000-0002-5169-4968>

Ilsamar Mendes Soares

ilsamar.soares@ifto.edu.br | <http://lattes.cnpq.br/2670464322161455>

Andressa Ribeiro de Sousa

andressinhacde10@gmail.com | <http://lattes.cnpq.br/2670464322161404>

Sergio Donizeti Ascencio

sergioda@uft.edu.br | <https://orcid.org/0000-0002-5495-1392>

RESUMO

Objetivo. A pandemia originou vários problemas de saúde, com elevada morbidade e mortalidade e, em alguns casos, condições graves com possível impacto na quantidade de mortes súbitas cardíacas (MSC) no Brasil. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da pandemia de COVID-19 na quantidade de mortes súbitas cardíacas (MSC) no Brasil entre 2020 e 2022. **Métodos.** Efetuamos um estudo epidemiológico, observacional, descritivo, de série temporal e análise contrafactual, utilizando uma abordagem bayesiana de modelo estrutural para séries temporais, com base em uma regressão difusa de espaço-estado calculando o ponto de ruptura (*changepoint*) e o impacto causal referente ao ponto de mudança com a aplicação das diretrizes revisadas de Bradford Hill para determinar a causalidade. **Resultados.** Ao longo dos 13 anos de estudados (2010-2022) foram registrados 40.416 casos de MSC no Brasil, observamos um aumento significativo na média mensal de MSC durante o período de pandemia em relação ao período de pré-pandemia, de em média 176,6 casos mensais (DP: 38,78; IC95% 169,65-183,55) para em média 555,03 casos por mês (DP:75,4; IC95% 528,7-581,3) a partir da pandemia. Seguindo a tendência registrada antes da pandemia, seriam esperados uma resposta média predita de 186,74 (IC95%: 170-204) casos por mês. Em termos absolutos, houve um acréscimo de 12.522 (IC95%: 11926-13098) casos de MSC no período de pandemia. **Conclusão.** Percebemos que o aumento de casos de MSC ocorreu após o início da pandemia no Brasil, com significância estatística sendo plausível dado os mecanismos de ação do vírus não contradizendo estudos semelhantes que tangenciaram o tema, sendo razoável concluir que há um genuíno efeito do COVID-19 sobre a quantidade de mortes súbitas cardíacas. **Palavras-chave:** COVID-19, Doenças cardiovasculares, vacinação, pandemia, série temporal

ABSTRACT

Objective. The COVID-19 (COVID-19) pandemic has led to several health problems, with high morbidity and mortality and, in some cases, serious conditions with a possible impact on the number of sudden cardiac deaths (SCD) in Brazil. The aim of this study was to evaluate the impact of the COVID-19 pandemic on the number of sudden cardiac deaths (SCD) in Brazil between 2020 and 2022. **Methods.** We performed an epidemiological, observational, descriptive, time-series study and counterfactual analysis, using a Bayesian structural model approach for time series, based on a diffuse state-space regression calculating the *changepoint* and the causal impact of the change point with the application of the revised Bradford Hill guidelines to determine causality. **Results.** Over the 13 years studied (2010-2022), 40,416 cases of SCD were registered in Brazil, and we observed a significant increase in the monthly average of SCD during the pandemic period compared to the pre-pandemic period, with an average of 176.6 monthly cases (SD: 38.78; 95%CI 169.65-183.55) to an average of 555.03 cases per month (SD:75.4; CI95%: 528.7-581.3) from the pandemic. Following the trend recorded before the pandemic, a predicted average response of 186.74 (95%CI: 170-204) cases per month would be expected. In absolute terms, there was an increase of 12,522 (95%CI: 11926-13098) cases of SCD during the pandemic period. **Conclusion.** We noticed that the increase in SCD cases occurred after the beginning of the pandemic in Brazil, with statistical significance being plausible given the mechanisms of action of the virus and not contradicting similar studies that touched on the subject, and it is reasonable to conclude that there is a genuine effect of COVID-19 on the number of sudden cardiac deaths.

Keywords: COVID-19, cardiovascular diseases, vaccination, pandemic, time series

1 INTRODUÇÃO

Muito se tem ouvido falar na imprensa não especializada sobre o aumento na quantidade das chamadas “mortes súbitas” após o período pandêmico de COVID-19(UOL, 2023), mas será que realmente existe algo com que se preocupar? Ou mesmo algum indício de causalidade que poderia ser observada sob prisma de uma análise epidemiológica aprofundada, algo inédito até o momento.

Embora a mortalidade devido à COVID-19 seja, em sua maioria, fortemente rastreada, seu efeito indireto em nível populacional por meio de *lockdown*, mudanças de estilo de vida e reorganização dos sistemas de saúde não foi devidamente avaliado.

Nosso objetivo foi avaliar a incidência e os desfechos de mortes súbitas cardíacas (MSC) no Brasil registrados no DATASUS durante a pandemia, em comparação com períodos não pandêmicos.

A morte súbita cardíaca (MSC) é definida como: uma morte natural e inesperada como resultado de causas cardíacas que ocorrem dentro de 1 hora após o início de novos sintomas (EYMAN MORTADA; AKHTAR, 2010). Em geral esta definição ocorre quando um indivíduo morre sem nenhum histórico anterior de qualquer cardiopatia (ZANIN *et al.*, 2022).

A elucidação do mecanismo molecular pelo qual o estresse causa MSC foi efetuada recentemente por pesquisadores da Universidade de Hokkaido no Japão e dentre as conclusões deste trabalho podemos ressaltar que é possível induzir doenças relacionadas ao estresse e morte súbita a partir do excesso de “células T CD4+” patogênicas que causam inflamação no cérebro (ARIMA *et al.*, 2017).

Neste trabalho procuramos traçar um método para verificar se de fato ocorreu um aumento na quantidade de mortes súbitas cardíacas no Brasil e se este aumento caso tenha ocorrido pode ser correlacionado (ou mesmo verificado uma relação causal inicial) com a

pandemia de COVID-19, fato que poderia embasar estudos posteriores aprofundados sobre o tema.

2 MÉTODOS

Além da pesquisa bibliográfica a respeito da hipótese formulada efetuamos um estudo epidemiológico, observacional, descritivo, de série temporal e análise contrafactual, com objetivo de evidenciar com dados observacionais o aumento significativo de MSC no Brasil.

2.1 LOCAL DA PESQUISA

Os dados sobre óbitos por morte súbita cardíaca no Brasil foram obtidos por meio do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Análise da Informação de Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, utilizando o banco de dados do DATASUS/SIM e mortes por COVID-19 no site <https://ourworldindata.org> da Universidade de Oxford (COVID-19 TESTING POLICIES, MAY 11, 2020, [s. d.]; SUS, 2024).

2.2 COLETA DE DADOS

A coleta de dados ocorreu em janeiro de 2024, coletamos dados referente a todas as MSC registradas no DATASUS entre janeiro de 2010 e dezembro de 2022 no Brasil (n=156), ressaltando que de acordo com a 10ª Revisão do Código Internacional de Doenças (CID-10) identificou-se no banco de dados do SIM os óbitos relacionados à morte súbita: R96 - Outras Mortes súbitas de causa desconhecida; R960 - Morte instantânea; R961 - Morte que ocorre em menos de 24 horas após o início dos sintomas, que não pode ser explicada (DATASUS, 2024).

Obtivemos a incidência diária de óbitos de COVID classificados pela data de início do registro no Brasil, qual seja dia 07 de janeiro de 2020 até as datas das últimas atualização, no mês de setembro de 2023 proveniente no site <https://ourworldindata.org/> da Universidade de Oxford (OXFORD, 2024).

Os dados foram estratificados segundo a faixa etária: [1] menos de 1 ano; [2] entre 1 e 4 anos; [3] entre 5 e 14 anos; [4] entre 15 e 24 anos; [5] entre 25 e 34 anos; [6] entre 35 e 44

anos; [7] entre 45 e 54 anos; [8] entre 55 e 64 anos; [9] entre 65 e 74 anos e [10] mais de 75 anos.

2.3 ANÁLISE DOS DADOS

Concluimos todas as análises no pacote *changuepoint* e *impactcausal* em R (BRODERSEN, Kay H *et al.*, 2015), desenvolvemos um modelo estatístico, baseado no algoritmo de máximo de um ponto de mudança (AMOC) criado usando o *changuepoint* versão 2.2.4, com ponto de alteração na média entre jan./2010 e dez/2022 (n=156), com método de análise de no máximo um ponto de ruptura (AMOC) com estatística de teste *t-student* com função de penalidade padrão (MBIC) onde inferimos as quantidades de mortes potenciais caso não ocorresse a ruptura e extraímos posteriormente com base nos dados oficiais de mortes (KILLICK *et al.*, 2022).

Para determinar a associação entre a quantidade mensal de óbitos por COVID-19 no Brasil e as quantidade de MSC entre janeiro de 2020 e dezembro de 2022, foi utilizado o teste *qui-quadrado* (FIELD, 2009).

Para o cálculo do excesso de mortes (eM) após a detecção do ponto de ruptura com o algoritmo AMOC utilizamos o pacote R *impactcausal* baseado no trabalho de Brodersen et al (BRODERSEN, Kay H *et al.*, 2015). Nessa abordagem, a série temporal original e outra série temporal de controle são usadas para construir um modelo. O modelo preverá a observação da situação hipotética (BRODERSEN, Kay H *et al.*, 2015).

O processo é em linguagem R e realiza medição do impacto da decisão real subtraindo a observação real com a previsão, neste caso realizamos um teste, para verificar a significância do impacto do pré e pós o ponto de ruptura detectado.

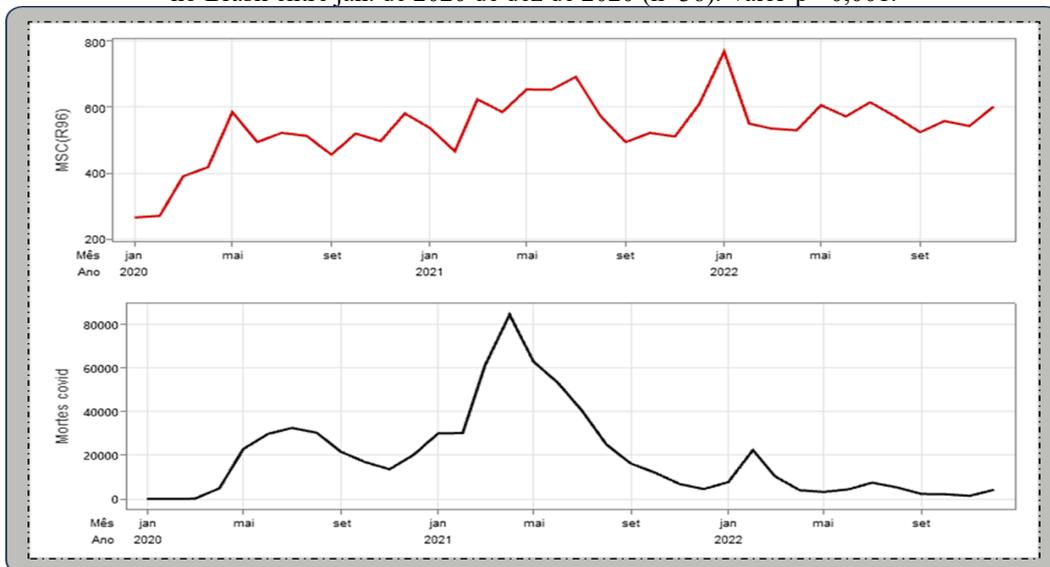
Para confirmar que as médias pré-ruptura são significativamente menores do que as pós-ruptura efetuamos o teste *t-student* com nível de significância de 0,001 e IC de 95% para

todas as rupturas observadas, os resultados completos poderão ser consultados no material complementar disponível em plataforma aberta (<https://zenodo.org/records/10480492>).

Por último utilizamos os critérios de Bradford Hill (HILL, 1965) revisados por Jeremy Howick et al (HOWICK *et al.*, 2009) como método para determinar a existência da causalidade, observando as evidências diretas relacionadas ao tamanho do efeito e proximidade temporal entre a causa e o efeito, efeito dose-resposta. Evidências mecanicistas, ou seja, existência de um mecanismo biológico plausível e evidência paralelas relacionadas a existências de estudos com resultados próximos.

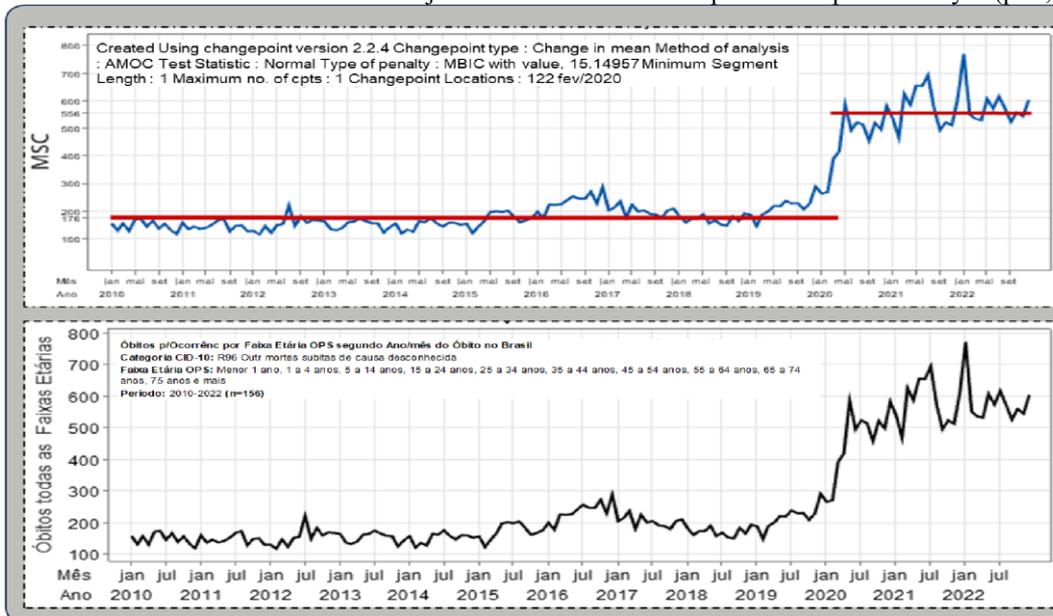
3 RESULTADOS

Figura 1 - Quantidade de mortes mensais por COVID-19, Novos casos de COVID-19 e Morte Súbitas (R96) no Brasil entre jan. de 2020 de dez de 2020 (n=36). Valor-p <0,001.



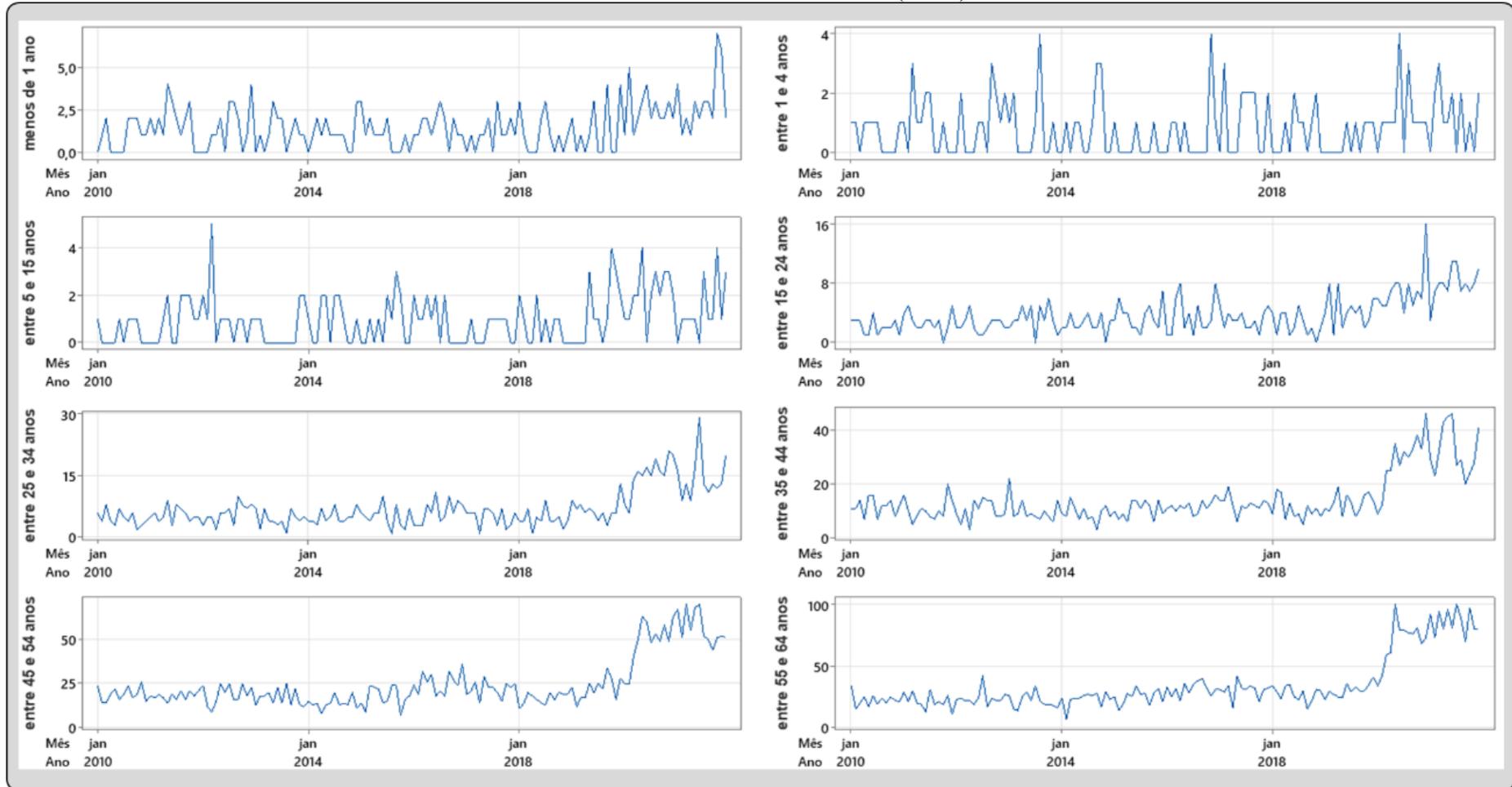
Fonte: autores adaptado de COVID-19 Data Explorer e DATASUS (10,11)

Figura 2- Óbitos totais por residência segundo Ano/mês do Óbito Categoria CID-10: R96 Outras mortes súbitas de causa desconhecida no Período: jan./2020 a dez/2022 com ponto de ruptura de bayes (p<0,001).



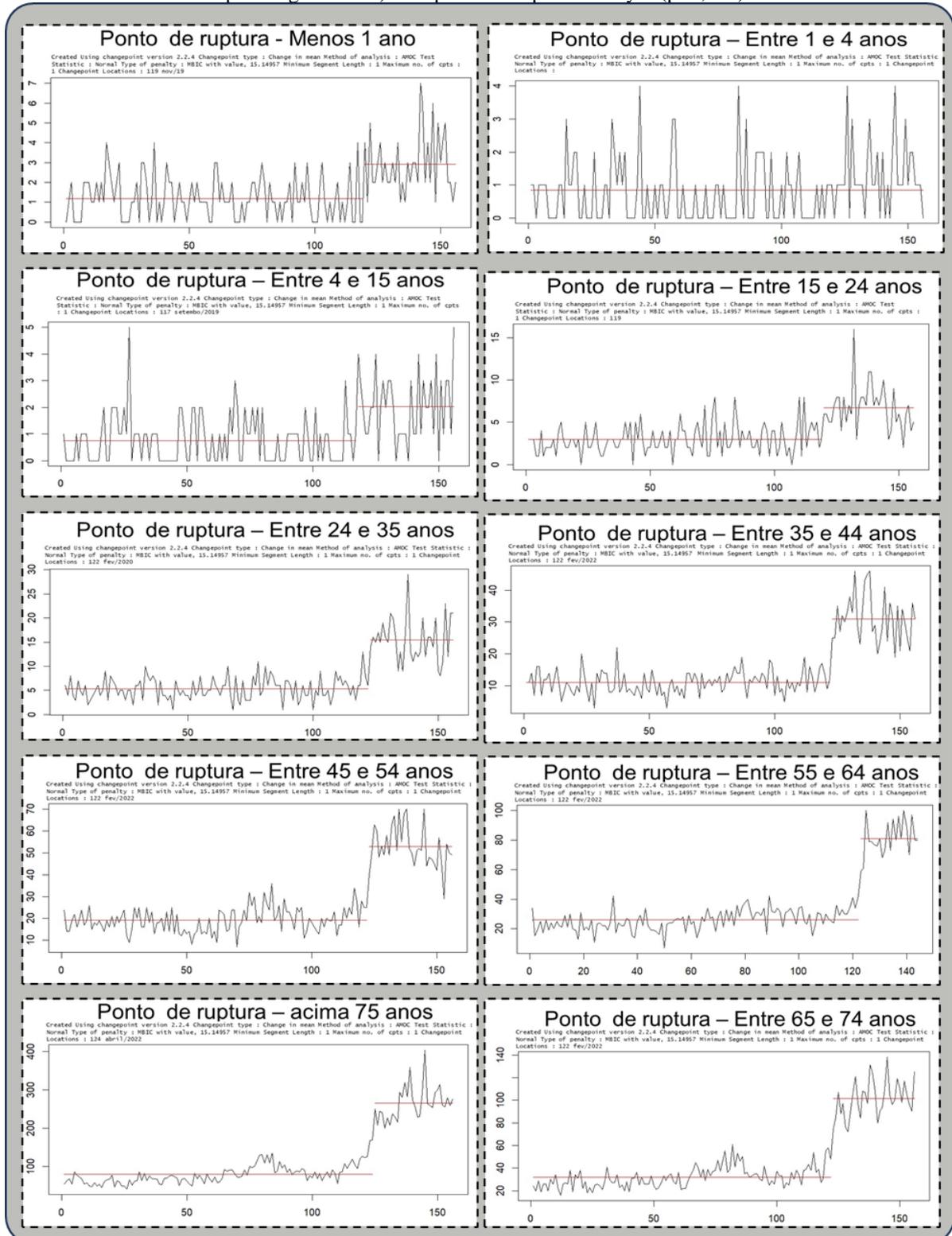
Fonte: Autores adaptado de DATASUS (2024)

Figura 3- Série temporal de mortes por residência segundo Ano/mês do Óbito Categoria CID-10: R96 Outras mortes súbitas de causa desconhecida no Período: jan./2020 a dez/2022 de acordo com a faixa etária (n=156).



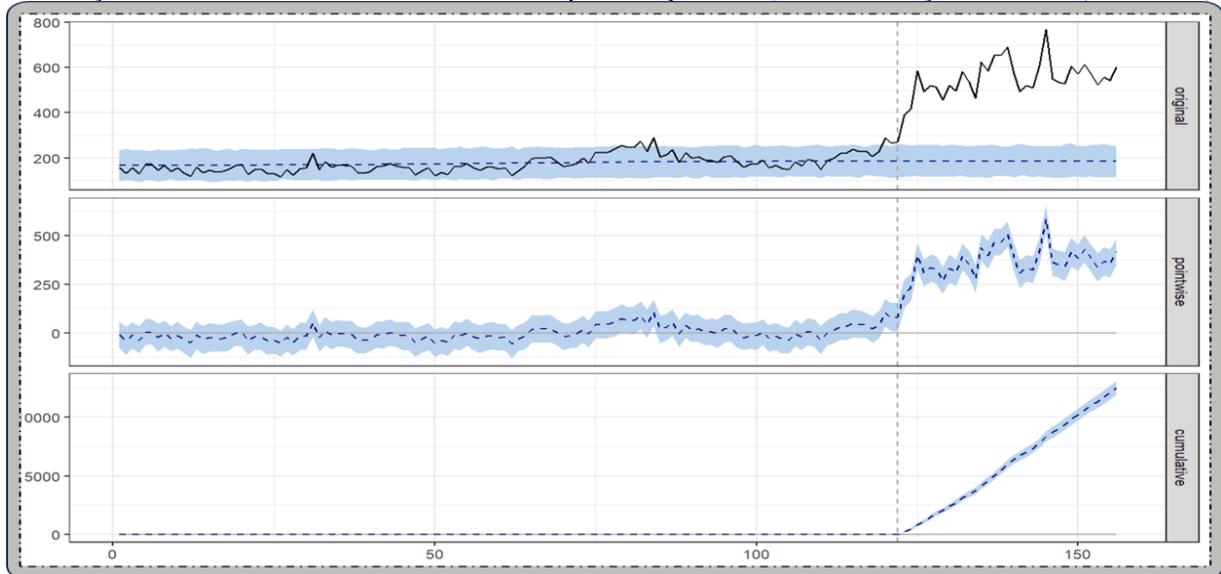
Fonte: Autores adaptado de DATASUS (2024)

Figura 4 - Óbitos totais por residência segundo Ano/mês do Óbito Categoria CID-10: R96 Outras mortes súbitas de causa desconhecida no Período: jan./2020 a dez/2022 (n=156) de acordo com a faixa etária (entre 1 e 4 anos não ocorreu ruptura significativa) com ponto de ruptura de bayes ($p<0,001$). Fonte: autores



Fonte: Autores adaptado de DATASUS (2024)

Figura 5 - Série temporal de mortes por residência segundo Ano/mês do Óbito Categoria CID-10: R96 Outras mortes súbitas de causa desconhecida no Período: jan./2020 a dez/2022 plotando os dados reais (*original*), diferença entre o resultado observado e o resultado previsto (*pointwise*) e o a diferença cumulativa (*cumulative*)



Fonte: Autores adaptado de DATASUS (2024)

Tabela 1 - Média pré e pós ruptura entre jan. de 2010 e dez de 2022 na quantidade de mortes súbitas no Brasil (n=156) e excesso de mortes por faixa etária (teste *t student* $p < 0,001$)

Amostra	Média	DesvPad	IC de 95%	Total	Excesso de mortes (<i>pMe</i>)	IC de 95% para μ
< 1 ano pré ruptura	1,193	1,06	(1,0009; 1,3857)	250	55,7	(39,6;71,1)
< 1 ano pós ruptura	2,919	1,534	(2,407; 3,431)			
1 a 4 anos*	0,853	0,996	(0,6951; 1,0100)	133	0	-
5 a 14 anos pré ruptura	0,752	0,89	(0,5892; 0,9150)	167	39,8	(26,15;53,1)
5 a 14 anos pós ruptura	2	1,281	(1,590; 2,410)			
15 a 24 anos pré ruptura	3	1,712	(2,689; 3,311)	606	124,6	(99,5;148,7)
15 a 24 anos pós ruptura	6,73	2,6	(5,863; 7,597)			
25 a 34 anos pré ruptura	5,352	2,234	(4,952; 5,753)	1179	342	(311,5;372)
25 a 34 anos pós ruptura	15,471	4,601	(13,865; 17,076)			
35 a 44 anos pré ruptura	10,984	3,53	(10,351; 11,616)	2395	677	(628, 725)
35 a 44 anos pós ruptura	31,03	7,44	(28,43; 33,63)			
45 a 54 anos pré ruptura	19,213	5,545	(18,219; 20,207)	4139	1130	(1051, 1206)
45 a 54 anos pós ruptura	52,79	9,37	(49,52; 56,06)			
55 a 64 anos pré ruptura	25,934	6,903	(24,697; 27,172)	5959	1182	(1796;1976)
55 a 64 anos pós ruptura	82,21	11,08	(78,34; 86,07)			
65 a 74 anos pré ruptura	31,926	9,058	(30,303; 33,550)	7339	2317	(2191; 2442)
65 a 74 anos pós ruptura	101,29	16,11	(95,67; 106,91)			
>75 anos pré ruptura	78,82	24,29	(74,51; 83,14)	18249	5943	(5593;6287)
>75 anos pós ruptura	264,84	43,57	(249,14; 280,55)			
Total pré ruptura	176,6	38,78	(169,65; 183,55)	40416	12522	(11926;13098)
Total pós ruptura	555	75,4	(528,7; 581,3)			

*não houve mudança significativa.

Fonte: Autores adaptado de DATASUS (2024)

4 DISCUSSÃO

Nos 13 anos de dados estudados, entre 01 janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2022 (n=156) foram registrados no Brasil 40.416 Mortes Súbitas Cardíacas (MSC) de causa desconhecida (R96) (SUS, 2024).

No primeiro ano da pandemia muitos estudos em áreas duramente atingidas pela pandemia como Nova York nos EUA (MOUNTANTONAKIS *et al.*, 2020), a região da Lombardia na Itália (BALDI *et al.*, 2020) e em Paris na França (MARIJON *et al.*, 2020) relataram aumento acentuado de mortes súbitas, estes estudos sugeriam uma possível ligação causal entre o COVID-19 e as mortes cardíacas.

No entanto, estes estudos eram relatórios iniciais, que detalharam uma associação temporal convincente, mas justamente por estarem em pleno ápice da pandemia falharam em estabelecer qualquer tipo de ligação causal entre a carga das infecções COVID-19 e o aumento vertiginoso nas MSC observadas.

Portanto, este estudo é superior a uma mera correlação a medida em implica demonstrar também uma robusta relação causal, ou seja, ao confirmamos a ruptura na série de dados e conseguimos inferir uma relação causal com a pandemia dando subsídios para futuros estudos sobre os mecanismos subjacentes deste fato (BÜHLMANN, 2020; NAGIN; SAMPSON, 2019).

A partir da análise dos dados efetuamos a confirmação da existência de ruptura positiva nas séries por faixa etária e na totalidade dos registros, Figuras 2 e 4, podemos também inferir que tais pontos coincidem com o início da pandemia e a circulação do vírus pelo país de acordo com estudo da Fundação Oswaldo Cruz (LEMOS, 2020).

Durante o período pós-pandemia, a quantidade de MSC por mês apresentou valor médio de aproximadamente 555,03. Por outro lado, na inexistência da pandemia, teríamos esperado uma resposta média de 186,74. O intervalo de 95% dessa previsão contrafactual é entre 169,78

e 204,27, os resultados pormenorizados estão disponibilizados no material complementar e sumarizados na tabela 1.

Ressaltamos que dada a característica da curva AMOC, uma vez que ela calcula a média sobre todos os pontos de mudança, podendo ter no máximo um, observamos uma tendência geral nos dados estudados onde à medida que a mudança diminui, todas as curvas se aproximam da linha de base aleatória (RND) que em nosso caso a linha 122, fevereiro de 2020 (KILLICK; ECKLEY, 2014).

Ao subtrairmos da predição de MSC caso não ocorresse a pandemia, obtém-se uma estimativa do efeito causal da pandemia sobre a quantidade de MSC Brasil. Este efeito é de 368,29 mortes por mês (IC95%: 350,76, 385,25) totalizando um excesso de 12.522 (IC95%: 11926-13098) casos MSC relacionadas a pandemia, tabela 1.

Determinados os pontos de ruptura com significância efetuamos uma análise contrafactual de Brodersen (2015) para estimar o impacto da pandemia na quantidade de MSC no Brasil, nos três gráficos temos: Original, mostra a observação real (linha sólida) e a previsão (linha tracejada), observando que o total da amostra de óbitos por MSC no é de 156 meses e o ponto definimos o período pré-ruptura entre $n=1$ e $n=122$ e o pós-ruptura entre $n=122$ e $n=156$; *Pointwise*, mostra a diferença entre o valor previsto e o valor real por ponto de dados; *Cumulative*: mostra a diferença cumulativa entre o valor previsto e o valor real, , Figura 5.

Ao compararmos o perfil etário das rupturas e ao mesmo tempo o perfil demográfico das morte e hospitalizações por COVID-19 no Brasil onde faixa etária com mais óbitos cerca de 70% foi de pessoas acima de 60 anos(ORELLANA *et al.*, 2022), temos justamente esta faixa etária onde ocorreram 79% do excesso de mortalidade ($n=10.224$), tabela 1.

Quadro 1 - Aplicação das diretrizes revisadas de Bradford Hill

Aumento de casos de MSC no Brasil e pandemia COVID-19		
Evidência direta	1. Tamanho do efeito não atribuível a confusão plausível	Sim (a média de MSC saltou de 176,6 casos mensais (DP: 38,78; IC95% 169,65-183,55) para em média 555,03 casos por mês (DP:75,4; IC95% 528,7-581,3).
	2. Proximidade temporal e/ou espacial adequada	Sim (o aumento segue imediatamente ao início da pandemia)
	3. Responsividade e reversibilidade da dose	Sim (a quantidade de mortes aumentou na medida em que aumentou a transmissão do COVID-19 na população)
Evidência Mecanicista	4. Mecanismo de ação plausível	Sim (enzima conversora de angiotensina (ECA) desempenha um papel importante na regulação da pressão arterial e ao mesmo tempo é a principal via de entrada do vírus do COVID-19)
	5. Coerência	Sim (nada contradiz a hipótese causal)
Evidência Paralela	6. Replicabilidade	Não testado.
	7. Semelhança	Sim (no primeiro ano da pandemia muitos estudos em áreas duramente atingidas pela pandemia como Nova York nos EUA (MOUNTANTONAKIS <i>et al.</i> , 2020), a região da Lombardia na Itália (BALDI <i>et al.</i> , 2020) e em Paris na França (MARIJON <i>et al.</i> , 2020) relataram aumento acentuado de mortes súbitas, estes estudos sugeriam uma possível ligação causal entre o COVID-19 e as Mortes cardíacas)
Total VEREDICTO	7 «sim» (1, 2, 2,4, 5,7) 0 «não relevante» ou «não testado» (1)	6 de 7 orientações satisfeitas

Fonte: autores adaptado de Jeremy Howick et al (2009, p. 192)

O aumento de MSC é sua relação causal com a pandemia é bem robusta, portanto, sobre isto podemos atribuir que foi devido a pandemia de COVID-19. Todavia quanto à forma como ocorreu podemos teorizar que poderia se relacionar a resposta imune contra o vírus estimulações de leucócitos relacionados ao *stress* cardíaco que levam a MSC (MELENOTTE *et al.*, 2020; WANG; HAO, 2023), a redução dos atendimentos e exames preventivos no período ou mesmo a imunização.

Podemos então tirar conclusões sobre causalidade entre a pandemia e o aumento de MSC a partir desses dados observacionais? o britânico Austin Bradford Hill não foi só o responsável pelo delineamento dos primeiros estudos randomizados controlados, sendo o responsável ainda por conduzir a pesquisa que acabou confirmando o elo entre o câncer de pulmão e o tabagismo, em 1959 Bradford estabeleceu uma lista de critérios que devemos considerar antes que se possa concluir pela relação de causalidade, com base na versão de Jeremy Howick et al (HILL, 1965; HOWICK *et al.*, 2009) e no que foi discutido apresentamos um resumo da aplicação das diretrizes de Bradford Hill revisadas, quadro 2.

Sabe-se que a ECA2 age como um receptor para a proteína estrutural S (espícula) do COVID-19, através da qual o vírus ganha acesso à célula hospedeira. Esse mecanismo envolve a interação da proteína S viral com o domínio extracelular da ECA2 (TAVARES *et al.*, 2020).

O periódico *Science Advances* publicou em setembro de 2022 estudo demonstrando que pacientes infectados com a síndrome respiratória aguda grave podem apresentar desconforto respiratório com risco de vida, desregulação da pressão arterial (BRIQUEZ *et al.*, 2022).

Este trabalho afirma que isto ocorre por uma atividade prejudicada da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2), que é o receptor de entrada principal do SARSCoV-2 nas células e que igualmente regula firmemente a pressão arterial, convertendo o peptídeo vasoconstritor angiotensina II (AngII) a um peptídeo vasopressor (BRIQUEZ *et al.*, 2022; HENRIQUES *et al.*, 2023; TAVARES *et al.*, 2020).

A enzima conversora de angiotensina (ECA) — uma dicarboxipeptidase zinco-dependente com dois domínios catalíticos — desempenha um papel importante na regulação da pressão arterial e ao mesmo tempo é a principal via de entrada do vírus do COVID-19 no organismo em termos simples podemos inferir que se as células que precisam de tal enzima para controle da pressão arterial não a receber devido ao bloqueio destes receptores ficariam disfuncionais, e que uma eventual disfunção deste mecanismo levaria a uma desregulação do sistema controle da pressão arterial do organismo - sistema renina-angiotensina-aldosterona (MSD, [s. d.]).

Alguns daqueles que se recuperaram da COVID-19 desenvolvem sintomas persistentes ou novos que duram semanas ou meses; isso é chamado de "COVID-19 longo", "*Long Haulers*" ou "Síndrome pós-COVID-19", dentre os sintomas da Síndrome pós-COVID-19 está a dor torácica (GARG *et al.*, 2021; NABAVI, 2020).

O COVID-19 tem impactos diretos e indiretos na saúde cardiovascular, o vírus ataca frequentemente o sistema circulatório do corpo, causando nova coagulação e inflamação existindo uma relação latente e carente de ser desvendada entre o MSC, as células T CD4+, expressão da enzima conversora de angiotensina (ECA), a proteína *Spike* (S) e as Respostas imunes adaptativas ao COVID-19 que aumentam a susceptibilidade da população a ocorrência de mortes súbitas e outras mortes com causa cardiovascular (ARIMA *et al.*, 2017; TAVARES *et al.*, 2020).

Outro ponto, que se pode atribuir é que durante a pandemia ocorreu procrastinação da população que tinha doenças cardíacas novas ou existentes e estavam relutantes em procurar

cuidados médicos, este argumento poderia se aplicar nos primeiros anos, todavia nos dois últimos anos analisados a imunização já estava bem avançada e praticamente todas as restrições sanitárias de deslocamento já não existiam e a flexibilização iniciou ainda no mês de junho de 2020 (MARTINS; GUIMARÃES, 2022).

Sobre isto o estudo de Almeida et al (2023) et al sobre o impacto da pandemia nos exames cardiológicos no Brasil no primeiro ano da pandemia observou uma queda de 21,9% em relação ao ano anterior (2019) no número de exames cardiológico.

Tal situação poderia explicar em parte esta ruptura, especificamente referente ao primeiro ano, todavia nos anos posteriores estes exames recrudesceram para a média histórica, como parâmetro levantamos o principal exame cardiológico realizado o teste ergométrico (SUS, 2024).

Foram efetuados na rede pública do Brasil entre 2008 e 2023 um total de 7.586.210 testes ergométricos na população, uma média de 39.718 exames por mês (DP: 8.044; IC95%: 38.570-40.866), sendo que o ano de 2020 registrou uma queda na média mensal para 29.160 (DP:11.272; IC95% 21.998-36.322), porquanto esta queda na verdade se concentrou nos meses de abril (10.446), maio (12.548) e junho (17.395) claramente *outlier*, não ruptura de dados (ARANHA; ZAMBALDI, 2005).

A segurança cardiovascular da vacinação é indiscutível na medida que os riscos cardiovasculares da não vacinação e eventual infecção por COVID-19 são superiores, isto não implica necessariamente que a vacina não possui riscos, somente que estes são em tese inferiores aos da infecção viral (MOREIRA *et al.*, 2022).

Henriques et al (2023, p. 2300) publicou um estudo no *Brazilian Journal of Health Review* afirmando que após a vacinação surgiram “sintomas que podem estar associados a vacina do COVID-19, um deles é a miocardite”.

Já quanto ao um risco aumentado de complicações cardíacas após a infecção COVID-19 e a vacinação do mRNA COVID-19, um estudo publicado *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos EUA ao analisar as complicações cardíacas após a infecção COVID-19 e as comparar com as decorrentes da vacinação mRNA para COVID-19 nos Estados Unidos de janeiro de 2021 a janeiro de 2022, apesar de concluir que o risco de complicações cardíacas era significativamente maior após a infecção SARSCoV-2 do que após a vacinação do mRNA COVID-19 para homens e mulheres em todas as faixas etárias, o estudo detectou um aumento

incidência de resultados cardíacos após a vacinação COVID-19 do mRNA todavia este aumento não foi tão acentuado (CDC, 2022) .

Neste ponto ressaltamos que ao final de 2022 o Brasil já havia aplicado 480 milhões de doses de vacina em 188.553.932 habitantes, ou seja, 90% da população brasileira havia tomado ao menos uma dose de vacina até o final de 2022 (OXFORD, 2024).

5 CONCLUSÃO

De acordo com dados de 13 anos (156 meses) no Brasil entre 2010 e o final do ano 2022 referente a morte súbitas cardíacas (IC96 DATASUS) observamos um aumento significativo na média de MSC mensais durante o período pós-pandemia, a quantidade média mensal de MSC apresentou valor médio de aproximadamente 555,03 (DP:75,4; IC95% 528,7-581,3). Por outro lado, na ausência de uma intervenção, teríamos esperado uma resposta média predita de 186,74 (IC95%: 170-204) totalizando 12.522 mortes por MSC relacionadas a pandemia (IC95%: 11926-13098).

Por fim, fazendo um resumo dos critérios de causalidade de Bradford Hill, que teve 6 de 7 orientações satisfeitas, percebemos que o aumento de casos de MSC ocorreu após o início da pandemia no Brasil, com significância estatística sendo plausível dado os mecanismos de ação do vírus no aumento dos riscos cardiovasculares, ao mesmo tempo os resultados não contradizem a ciência corrente havendo estudos semelhantes que tangenciaram o tema, logo é razoável concluir que há um genuíno efeito do COVID-19 sobre a quantidade de mortes súbitas cardíacas.

Esses resultados sugerem relacionamento com as infecções por COVID-19, sendo improváveis relação com os efeitos indiretos associados ao isolamento social e ao ajuste dos serviços de saúde à pandemia. Quanto a vacinação seriam necessários estudos aprofundados sobre o tema.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, F. P.; SENZAKI, G.; UEMOTO, Vinicius Luis; COSTA, L. **Impacto da pandemia de Covid-19 nos exames cardiológicos no Brasil: uma análise do SUS e da medicina complementar**. [S. l.: s. n.], 2023. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1437997>. Acesso em: 10 jan. 2024.
- ARANHA, F.; ZAMBALDI, F. Estatística multivariada. **Revista de Administração de Empresas**, [s. l.], v. 45, n. 4, p. 128–128, 2005.
- ARIMA, Y.; OHKI, T.; NISHIKAWA, N.; HIGUCHI, K.; OTA, M.; TANAKA, Y.; NIO-KOBAYASHI, J.; ELFEKY, M.; SAKAI, R.; MORI, Y.; KAWAMOTO, T.; STOFKOVA, A.; SAKASHITA, Y.; MORIMOTO, Y.; KUWATANI, M.; IWANAGA, T.; YOSHIOKA, Y.; SAKAMOTO, N.; YOSHIMURA, A.; TAKIGUCHI, M.; SAKODA, S.; PRINZ, M.; KAMIMURA, D.; MURAKAMI, M. Brain Micro-Inflammation at specific vessels dysregulates organ-homeostasis via the activation of a new neural circuit. **eLife**, [s. l.], v. 6, 2017.
- BALDI, E.; SECHI, G. M.; MARE, C.; CANEVARI, F.; BRANCAGLIONE, A.; PRIMI, R.; KLERSY, C.; PALO, A.; CONTRI, E.; RONCHI, V.; BERETTA, G.; REALI, F.; PAROGNI, P.; FACCHIN, F.; BUA, D.; RIZZI, U.; BUSSI, D.; RUGGERI, S.; OLTRONA VISCONTI, L.; SAVASTANO, S. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 383, n. 5, p. 496–498, 2020.
- BRIQUEZ, P. S.; ROUHANI, S. J.; YU, J.; PYZER, A. R.; TRUJILLO, J.; DUGAN, H. L.; STAMPER, C. T.; CHANGROB, S.; SPERLING, A. I.; WILSON, P. C.; GAJEWSKI, T. F.; HUBBELL, J. A.; SWARTZ, M. A. Severe COVID-19 induces autoantibodies against angiotensin II that correlate with blood pressure dysregulation and disease severity. **Science Advances**, [s. l.], v. 8, n. 40, p. 1–11, 2022.
- BRODERSEN, Kay H; GALLUSSER, F.; KOEHLER, J.; REMY, N.; SCOTT, S. L. Inferring causal impact using bayesian structural time-series models. **Annals of Applied Statistics**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 247–274, 2015. Disponível em: <https://projecteuclid.org/journals/annals-of-applied-statistics/volume-9/issue-1/Inferring-causal-impact-using-Bayesian-structural-time-series-models/10.1214/14-AOAS788.short>. Acesso em: 12 jan. 2024.
- BRODERSEN, Kay H.; GALLUSSER, F.; KOEHLER, J.; REMY, N.; SCOTT, S. L. Inferring causal impact using bayesian structural time-series models. **Annals of Applied Statistics**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 247–274, 2015. Disponível em: <https://research.google/pubs/inferring-causal-impact-using-bayesian-structural-time-series-models/>. Acesso em: 11 jan. 2024.
- BÜHLMANN, P. Toward causality and improving external validity. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 117, n. 42, p. 25963–25965, 2020.
- CDC. Complicações cardíacas após a infecção por SARS-CoV-2 e vacinação mRNA COVID-19 — PCORnet, Estados Unidos, janeiro de 2021 a janeiro de 2022 | MMWR. [S. l.: s. n.], 2022. Disponível em: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7114e1.htm?s_cid=mm7114e1_x. Acesso em: 7 jan. 2024.

COVID-19 TESTING POLICIES, MAY 11, 2020. [S. l.: s. n.], [s. d.]. Disponível em: <https://ourworldindata.org/grapher/covid-19-testing-policy?year=2020-05-11>. Acesso em: 25 maio 2020.

DATASUS. **R95-R99 Causas mal definidas e desconhecidas de mortalidade**. [S. l.: s. n.], 2024. Disponível em: http://www2.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/r95_r99.htm. Acesso em: 17 jan. 2024.

EYMAN MORTADA, M.; AKHTAR, M. Sudden cardiac death. **Cardiac Intensive Care: Expert Consult**, [s. l.], p. 293–309, 2010.

FIELD, A. **Descobrimo a estatística usando o SPSS-2**. 2. ed. –ed. Porto Alegre: [s. n.], 2009. 2009.

GARG, P.; ARORA, U.; KUMAR, A.; WIG, N. The “post-COVID” syndrome: How deep is the damage? **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 93, n. 2, p. 673–674, 2021.

HENRIQUES, F. M. Q.; COUCEIRO, K. do N.; HENRIQUES JUNIOR, J. A. B. Vacina contra Covid-19 e miocardite. Existe correlação?. **Brazilian Journal of Health Review**, [s. l.], v. 6, n. 5, p. 23000–23010, 2023. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/63422/45633>. Acesso em: 7 jan. 2024.

HILL, A. B. The Environment and Disease: Association or Causation?. **Proceedings of the Royal Society of Medicine**, [s. l.], v. 58, n. 5, p. 295–300, 1965. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/003591576505800503>.

HOWICK, J.; GLASZIOU, P.; ARONSON, J. K. The evolution of evidence hierarchies: what can Bradford Hill’s “guidelines for causation” contribute? **Journal of the Royal Society of Medicine**, [s. l.], v. 102, n. 5, p. 186–194, 2009. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1258/jrsm.2009.090020>. Acesso em: 16 fev. 2024.

KILLICK, R.; ECKLEY, I. A. Changepoint. **Journal of Statistical Software**, [s. l.], v. 58, n. 3, p. 1–19, 2014. Disponível em: <https://www.jstatsoft.org/index.php/jss/article/view/v058i03>. Acesso em: 12 jan. 2024.

KILLICK, R.; HAYNES, K.; ECKLEY, I. **CRAN - Package changepoint**. [S. l.: s. n.], 2022. Disponível em: <https://cran.r-project.org/web/packages/changepoint/index.html>. Acesso em: 12 jan. 2024.

LEMONS, V. **Coronavírus: os indícios que apontam que o Sars-Cov-2 circulava no Brasil antes do primeiro diagnóstico oficial**. [S. l.: s. n.], 2020. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/brasil-52742802>. Acesso em: 12 jan. 2024.

MARIJON, E.; KARAM, N.; JOST, D.; PERROT, D.; FRATTINI, B.; DERKENNE, C.; SHARIFZADEHGAN, A.; WALDMANN, V.; BEGANTON, F.; NARAYANAN, K.; LAFONT, A.; BOUGOUIN, W.; JOUVEN, X. Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 pandemic in Paris, France: a population-based, observational study. **The Lancet Public Health**, [s. l.], v. 5, n. 8, p. e437–e443, 2020.

MARTINS, T. C. de F.; GUIMARÃES, R. M. Distanciamento social durante a pandemia da Covid-19 e a crise do Estado federativo: um ensaio do contexto brasileiro. **Saúde em Debate**, [s. l.], v. 46, n. spe1, p. 265–280, 2022.

MELENOTTE, C.; SILVIN, A.; GOUBET, A. G.; LAHMAR, I.; DUBUISSON, A.; ZUMLA, A.; RAOULT, D.; MERAD, M.; GACHOT, B.; HÉNON, C.; SOLARY, E.; FONTENAY, M.; ANDRÉ, F.; MAEURER, M.; IPPOLITO, G.; PIACENTINI, M.; WANG, F. S.; GINHOUX, F.; MARABELLE, A.; KROEMER, G.; DEROSA, L.; ZITVOGEL, L. Immune responses during COVID-19 infection. **OncoImmunology**, [s. l.], v. 9, n. 1, 2020. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/2162402X.2020.1807836>. Acesso em: 17 jan. 2024.

MOREIRA, H. G.; TAVARES DE OLIVEIRA JÚNIOR, M.; PEREIRA VALDIGEM, B.; MARTINS, C. N. Posicionamento sobre Segurança Cardiovascular das Vacinas contra COVID-19-2022 Position Statement on Cardiovascular Safety of Vaccines Against COVID-19-2022 Realização: Grupo de Trabalho sobre Segurança Cardiovascular das Vacinas contra a COVID-19-Comitê. **Arq Bras Cardiol**, [s. l.], v. 118, n. 4, p. 789–796, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20220179>. Acesso em: 8 jan. 2024.

MOUNTANTONAKIS, S. E.; SALEH, M.; COLEMAN, K.; KUVIN, J.; SINGH, V.; JAUHAR, R.; ONG, L.; QIU, M.; EPSTEIN, L. M. **Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Acute Coronary Syndrome Hospitalizations During the COVID-19 Surge**. [S. l.: s. n.], 2020.

MSD. **Figure: Regulação da pressão arterial: O sistema renina-angiotensina-aldosterona - Manual MSD Versão Saúde para a Família**. [S. l.: s. n.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/multimedia/figure/regulação-da-pressão-arterial-o-sistema-renina-angiotensina-aldosterona>. Acesso em: 21 dez. 2023.

NABAVI, N. Long covid: How to define it and how to manage it. **BMJ (Clinical research ed.)**, [s. l.], v. 370, p. m3489, 2020.

NAGIN, D. S.; SAMPSON, R. J. The Real Gold Standard: Measuring Counterfactual Worlds That Matter Most to Social Science and Policy. **Annual Review of Criminology**, [s. l.], v. 2, p. 123–145, 2019.

ORELLANA, J. D. Y.; MARRERO, L.; HORTA, B. L. Mortalidade por COVID-19 no Brasil em distintos grupos etários: diferenciais entre taxas extremas de 2021 e 2022. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 38, n. 7, p. e00041922, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/5wM3t9x3ZwsM8WDGxfQJ9zC/>. Acesso em: 18 jan. 2024.

OXFORD. **COVID-19 Data Explorer - Nosso mundo em dados**. [S. l.: s. n.], 2024. Disponível em: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>. Acesso em: 8 out. 2023.

SUS. **TabNet Win32 3.0: DATASUS**. [S. l.: s. n.], 2024. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acesso em: 9 jan. 2024.

TAVARES, C. de A. M.; AVELINO-SILVA, T. J.; BENARD, G.; CARDOZO, F. A. M.; FERNANDES, J. R.; GIRARDI, A. C. C.; FILHO, W. J. Alterações da ECA2 e Fatores de Risco para Gravidade da COVID-19 em Pacientes com Idade Avançada. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 115, n. 4, p. 701–707, 2020. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/abc/a/JshSftLkXZVJ5PKLCJ7SQdP/>. Acesso em: 21 dez. 2023.

UOL. **Sequelas da covid-19 podem ser responsáveis por aumento de morte súbita**. [S. l.: s. n.], 2023. Disponível em: <https://natelinha.uol.com.br/super-viral/2023/11/25/sequelas-da-covid-19-podem-ser-responsaveis-por-aumento-de-morte-subita-204340.php>. Acesso em: 18 jan. 2024.

WANG, C.; HAO, W. Cardiac arrhythmia and immune response in COVID-19 patients. **Allergologia et Immunopathologia**, [s. l.], v. 51, n. 4, p. 63–70, 2023. Disponível em: <https://www.all-imm.com/index.php/aei/article/view/883/1353>. Acesso em: 17 jan. 2024.

ZANIN, M.; DUARTE¹, M.; SILVEIRA¹, P. H.; ANTÔNIO, T.; SOARES¹, Y.; ALVES², M. G.; TÚLIO, M.; CARVALHO³, M.; OLIVEIRA, V.; PEREIRA³, S. MORTE SÚBITA CARDÍACA EM JOVENS: UM EVENTO (IM) PREVISÍVEL. **atenas.edu.br**, [s. l.], v. 4, n. 2, 2022. Disponível em: <http://www.atenas.edu.br/revista/index.php/resic/article/download/320/291>. Acesso em: 18 dez. 2023.

CAPÍTULO 2
SARS-COV-2 NO BRASIL: ALTAS TAXAS DE MORTALIDADE EM MUNICIPIOS
COM PRECARIIDADE DE SANEAMENTO

SARS-COV-2 IN BRAZIL: HIGH MORTALITY RATES IN MUNICIPALITIES
WITH POOR SANITATION

João Pedro Pereira Passos¹ (autor correspondente)
joaopedro.passos@mail.uft.edu.br | <https://orcid.org/0000-0001-7181-4587>

Sergio Donizeti Ascencio²
sergioda@uft.edu.br | <https://orcid.org/0000-0002-5495-1392>

Artigo aceito para publicação pela revista *Cuadernos de Educación y Desarrollo (CED)*, (ISSN: 1989-4145) avaliada pelo sistema de *ranqueamento* de revistas brasileiras Qualis CAPES 2017-2020 como A4. Mais informações podem ser obtidas em: <https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/veiculoPublicacaoQualis/listaConsultaGeralPeriodicos.jsf>

SARS-COV-2 NO BRASIL: ALTAS TAXAS DE MORTALIDADE EM MUNICIPIOS COM PRECARIIDADE DE SANEAMENTO

SARS-COV-2 IN BRAZIL: HIGH MORTALITY RATES IN MUNICIPALITIES WITH POOR SANITATION

João Pedro Pereira Passos¹ (autor correspondente)

joapedro.passos@mail.uft.edu.br | <https://orcid.org/0000-0001-7181-4587>

Sergio Donizeti Ascencio²

sergioda@uft.edu.br | <https://orcid.org/0000-0002-5495-1392>

¹ Doutorando da Rede de Biotecnologia e Biodiversidade da Amazônia Legal – **BIONORTE**. Palmas, TO, Brasil.

² Doutor em Ciências (Bioquímica) pela Universidade Federal do Paraná (2006). Atualmente é Professor Associado I do curso de Medicina da Universidade Federal do Tocantins, Coordenador do LPPN (Laboratório de Pesquisa de Produtos Naturais da UFT) e Professor Permanente nas Linhas de Pesquisa em Bioprospecção e Desenvolvimento de Bioprocessos e Bioprodutos. **BIONORTE**. Palmas, TO, Brasil

RESUMO

Objetivo: O saneamento básico é um potencial indicador da propagação do COVID-19, neste contexto, os padrões analíticos espaço-temporais são ferramentas importantes para elucidar a propagação de doenças e identificar os potenciais fatores de risco. **Objetivo:** Estudar a distribuição espacial dos casos e mortes por COVID no Brasil nos meses iniciais da pandemia e avaliar uma possível associação entre os índices saneamento básico e taxas de COVID-19 em todos os 5.565 municípios brasileiros. **Métodos:** Análise de correção espacial dos dados de casos de COVID-19 registrados no Brasil a partir de 28 de fevereiro até 01 de julho de 2020 associado com saneamento básico. **Resultados:** altas taxas de incidência e mortalidade por COVID-19 nos municípios com mais baixos índices de coleta e tratamento de esgoto, (<50%, média±DP 5,43±8,3289 e 1,22±1,94; p<0,0001) do que naqueles com maiores índices de coleta e tratamento de esgoto (>50%), houve clusters com significativo autocorrelação espacial identificados principalmente no Norte e Nordeste regiões para taxas de mortalidade e incidência (alto-alto). **Conclusão:** Uma situação precária saneamento básico está associado com a altas taxas de transmissão e mortes por COVID-19 no Brasil .

Palavras-chave: Brasil, COVID-19 , SARS-CoV-2, esgoto serviço

ABSTRACT

Introduction: Basic sanitation is a potential indicator of the spread of COVID-19 disease, in this context, space-time patterns are important tools to elucidate disease spread and identify risk factors. The objective of this work is to study the spatial distribution of COVID cases and deaths in Brazil in the early months of the pandemic and to evaluate a possible association between basic sanitation indices and COVID-19 rates in all 5,565 municipalities in Brazil. **Methods:** Data on COVID-19 cases recorded in Brazil from February 28 to July 1, 2020 associated with basic sanitation. **ReSults:** high incidence and mortality rates from COVID-19 in the municipalities with the lowest rates of sewage collection and treatment, ($<50\%$, $\text{mean}\pm\text{SD}$ 5.43 ± 8.3289 and 1.22 ± 1.94 , respectively; $p<0.0001$) than in those with higher rates of collection and treatment and treatment of sewage ($>50\%$), In addition, clusters with significant spatial autocorrelation identified mainly in the north and northeast regions for mortality rates and incidence (high-high). **Conclusions:** A poor sanitation situation is associated with high rates of transmission and deaths from COVID-19 in Brazil.

Keywords: Brazil , COVID-19 , SARS-CoV-2, sewage servisse

1 INTRODUÇÃO

A doença de coronavírus (COVID-19) causou uma pandemia global entre os anos de 2020 e 2022, contaminando quase um décimo da população global (691.228.421 casos) e matando cerca de 7 milhões de pessoas(34), mesmo no ano de 2023 longe do pico da emergência de saúde global morreram mais pessoas até o mês maio de 2023 no Brasil de COVID-19 que de Dengue [334] e Cólera [68], permanecendo como a 4^o causas de morte não natural em média móvel semanal com média de 119 mortes por semana, sendo superado somente pela violência [164], infecções respiratórias inferiores [218] e doenças isquêmicas do coração [310](35).

No Brasil, somente 43% da população possui esgoto coletado e tratado e ainda temos 12% da população utilizando fossa séptica (solução individual), ou seja, cerca de 55% da população não possui tratamento e coleta de esgoto, sendo que do esgoto coletado 18% não é tratado, o que pode ser considerado como um atendimento precário(36).

O manejo do COVID-19 e a prevenção de sua disseminação rápida e perigosa continuam sendo um desafio global. O monitoramento águas residuais poderia ser um potencial indicador da propagação do COVID-19 e neste contexto os padrões de análise espaço-temporal são ferramentas importantes para elucidar a propagação de doenças e identificar fatores de risco (37).

Portanto, o objetivo deste artigo é avaliar uma possível associação estatística entre os índices de saneamento básico (coleta e tratamento de esgoto) e o COVID-19 (incidência e mortalidade) em todos os municípios do Brasil (n=5565) e sua distribuição, para identificar possível alto risco de agrupamentos de transmissão.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 TIPO DE ESTUDO E DESCRIÇÃO DA ÁREA

Realizamos um estudo epidemiológico e ecológico utilizando análise de correlação com ferramentas de análise espacial. Onde incluímos todos os casos confirmados de COVID-19 e mortes no Brasil a partir de 28 de fevereiro a 01 de julho de 2020 (38) e dados de saneamento básico de todos os 5570 municípios do Brasil com base na pesquisa nacional de saneamento realizada pelo IBGE no ano de 2017(39).

O Brasil ocupa uma área de 8,51 milhões de km², quase 50% da América do Sul com uma população total de 210,1 milhões de habitantes, sendo o quinto maior país do mundo em território e o sexto maior em população(40).

Os dados foram coletados do site covid.saude.gov.br(38), um site de domínio público atualizado diariamente pelo Ministério da Saúde, considerando o município de residência e excluindo aqueles casos que não se fez presente a localização registros, os dados sobre saneamento também foram obtidos do Sistema Nacional de Informação sobre o Saneamento(41).

2.2 VARIÁVEIS E MEDIDAS

As taxas de incidência de casos por municípios (Tx_{casos}), calculado como o total número de casos de COVID-19 (N^o_{casos}) (em 01 de julho de 2020) dividido pela população(Pop_{total}), expressa por 10 000 habitantes:

$$Tx_{casos} = \frac{N^o_{casos}}{Pop_{total}} \times 10.000$$

As taxas de mortalidade do municípios (Tx_{mortes}), foram calculadas como o total número de mortes por COVID-19 (N^o_{mortes}), até 01 de julho de 2020 dividido pela população do município (Pop_{total}), expressa por 100 mil habitantes:

$$Tx_{mortes} = \frac{N^o_{mortes}}{Pop_{total}} \times 100.000$$

Já o saneamento básico foi coletado no sistema do IBGE, sendo utilizado no estudo o Índice sem coleta e sem tratamento ($In_{sem_esg_trat}$) definido como o número total das populações urbanas e rurais servido do município sem coleta e tratamento de esgoto, expresso em porcentagem (%).

2.3 ANÁLISE DE AGRUPAMENTO ESPACIAL

No cálculo para este estudo utilizamos o produto das diferenças da média global para todos os pares de observações Z_i e Z_j após soma-se estes produtos e se normaliza pela variância(42):

$$Indice\ de\ Moran = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij} (Z_i - \bar{Z}) \times (Z_j - \bar{Z})}{\sum^n (Z_i - \bar{Z})^2}$$

A autocorrelação espacial de todas as variáveis foi calculado por o índice de Moran univariado local de Moran para todas a variáveis, para verificar se a distribuição espacial ocorre aleatoriamente no espaço.

Também foi aplicada a correlação de moran bivariada comparando a proporção da população sem acesso a esgoto e tratamento ($In_{sem_esg_trat}$), solução individual (In_{sol_ind}) e as taxas de incidência de casos por municípios (Tx_{casos}) e taxas de mortalidade dos municípios (Tx_{mortes}).

2.4 TESTE DE HIPÓTESE

Para determinar se a quantidade de casos de COVID-19 e os níveis de acesso da população ao esgotamento sanitário estão associados, realizamos um teste qui-quadrado para associação (43)utilizando o software estatístico *Minitab* 18 (44) para definir a existência de alguma relação entre a prevalência de casos (TI_{Covid}) e óbitos (TM_{Covid}) COVID-19 por municípios da federação nos períodos iniciais da pandemia e as proporção da população bivariada (alto acesso a esgotamento >50% e baixo acesso <50%) sem

esgoto por unidade da federação de 2017 (TI_{Esgoto}) com nível de significância de $p < 0,05$.

2.5 PROGRAMAS

Foi utilizado o *Microsoft Office Excel 2016* (45) e para análise e tabulação e o software *GEODA* (46) foi utilizado para executar a análise espacial e para criar os mapas e *MINITAB* para o teste de hipótese (44).

2.6 QUESTÕES ÉTICAS

Como esta pesquisa analisou dados de domínio públicos disponíveis *online* sem qualquer tipo de identificação, não havendo a necessidade de aprovação do CEP para seu uso científico (47).

2.7 DISPONIBILIDADE DE DADOS :

os conjuntos de dados eram derivado de fontes no _ público domínio : Coronavírus Brasil: <https://COVID-19.saude.gov.br> e Nacional Sistema de Informação de Saneamento : <http://www.snis.gov.br/diagnostico-anualagua-e-esgotos/diagnostico-dosservicos-de-agua-e-esgotos-2018>

.

3 RESULTADOS

As taxas de incidência (Tx_{casos}) foram representadas em mapas temáticos estratificados em cinco categorias iguais de acordo com a média (4,2 casos por 10 mil hab.) até dois desvios padrão em relação à média ($DP=\pm 6,71$ casos por 10 mil hab), figura 1D, e também estratificados em 5 grupos com quantidade de casos por 10 mil hab $< 0,47$ (n=1104), entre 0,48 e 1,360 (n=1117), entre 1,37 e 2,98 (n=1121), 2,99 e 6,43 (n=1112) e acima de 6,44 casos por 10 mil hab (n=1111), figura 2A.

Da mesma forma, as taxas de mortalidade (Tx_{mortes}), também foram representadas em mapas temáticos estratificados em cinco categorias de acordo com a média (1,06 casos por 10 mil hab.) até dois desvios padrão em relação a média ($DP=\pm 1,79$ mortes por 100 mil hab), figura 1B. Também estratificados em 3 grupos com quantidade de mortes por 100 mil hab $< 0,599$ (n=3340), entre 0,6 e 1,8 (n=1112) e acima de 1,852 (n=1113), figura 2E.

O Índice sem coleta e sem tratamento ($In_{\text{sem_esg_trat}}$) foi estratificado em 5 categorias iguais (n=1114) de municípios com menos de 7,6% da população sem esgoto, municípios entre 7,6% e 27% da população sem saneamento, entre 27 e 61%, entre 61% e 88,2% e acima de 88,2% da população sem coleta e tratamento de esgoto, figura 1C, além disso foi estratificado de acordo com a média (46,6%) e até dois desvios padrão ($DP=\pm 35,55\%$), figura 2F.

Como teorizado, observou-se mais altas taxas de incidência e mortalidade por COVID-19 nos municípios com mais baixos índices de coleta e tratamento de esgoto ($< 50\%$, média $\pm DP$ 5,43 $\pm 8,3289$ e 1,22 $\pm 1,94$, respectivamente; $p < 0,0001$; tabela 1) do que naqueles com maiores índices de coleta e tratamento e tratamento de esgoto ($> 50\%$), Tabela 2.

Tabela 2 - Estatísticas descritivas e Teste t para 2 Amostras nos municípios do Brasil referente a ESGOTO ($In_{sem_esg_trat}$), MORTES (Tx_{mortes}) e CASOS(Tx_{casos})

	N	3009	2559
		ALTO	BAIXO
ESGOTO ($In_{sem_esg_trat}$)	MÉDIA	17%	82%
	DESVIO PADRÃO	14,64%	14,70%
	IC de 95% para a diferença	-65	(-65,738; -64,262)
	VALOR -P		<0,0001
MORTES (Tx_{mortes})	MÉDIA	0,93	1,22
	DESVIO PADRÃO	1,63	1,94
	IC de 95% para a diferença	-0,29	(-0,3851; -0,1949)
	VALOR-P		<0,0001
CASOS (Tx_{casos})	MÉDIA	3,31	5,43
	DESVIO PADRÃO	4,77	8,3
	IC de 95% para a diferença	-2,12	(-2,484; -1,756)
	valor-p		<0,0001

Fonte: Elaboração Própria com dados (48,49)

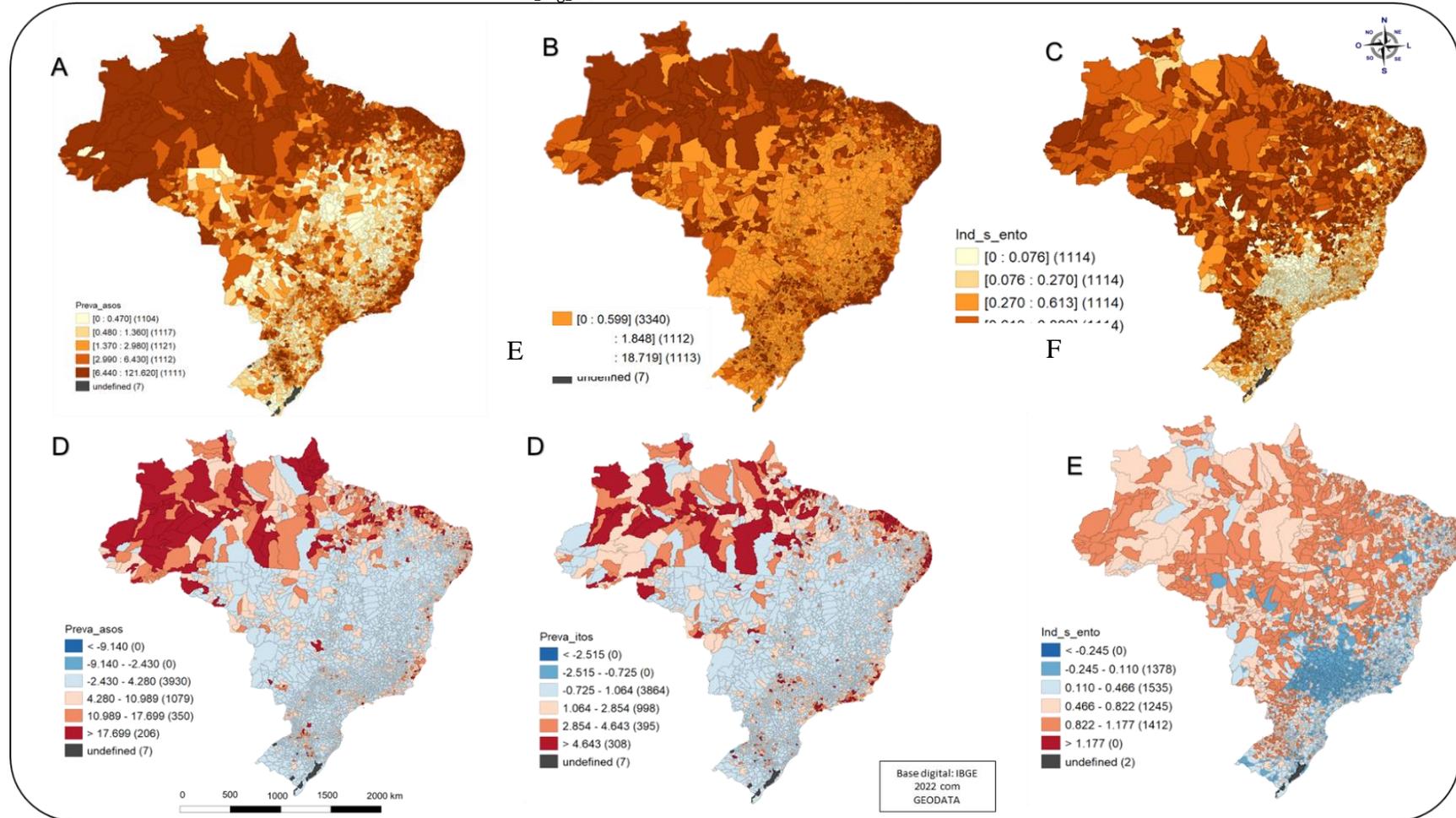
A distribuição e o espaço de análise das taxas de incidência e mortalidade por COVID-19 em todo o território brasileiro são mostrados na Figura 1, os casos foram largamente distribuídos por todo o país e um total de 1.442.814 casos foram registrados até o período de corte deste estudo em 92% dos 5.566 municípios estudados.

Altíssimas taxas de incidência (Tx_{casos}) acima de dois desvios da média geral (>17,6 casos por 10 mil habitantes) foram detectados em 206 municípios, sendo 43,2% (n=89) localizados na região Norte e 48,5% (n=100) na região Nordeste (Figura 2 D).

Além disso, elevadas taxas de mortalidade ($\geq 46/100\ 000$ habitantes) foram cadastrados em 307 municípios, sendo que destes 30% (n=93) localizados na região Norte e 44% (n=134) na região Nordeste (Figura 2 E).

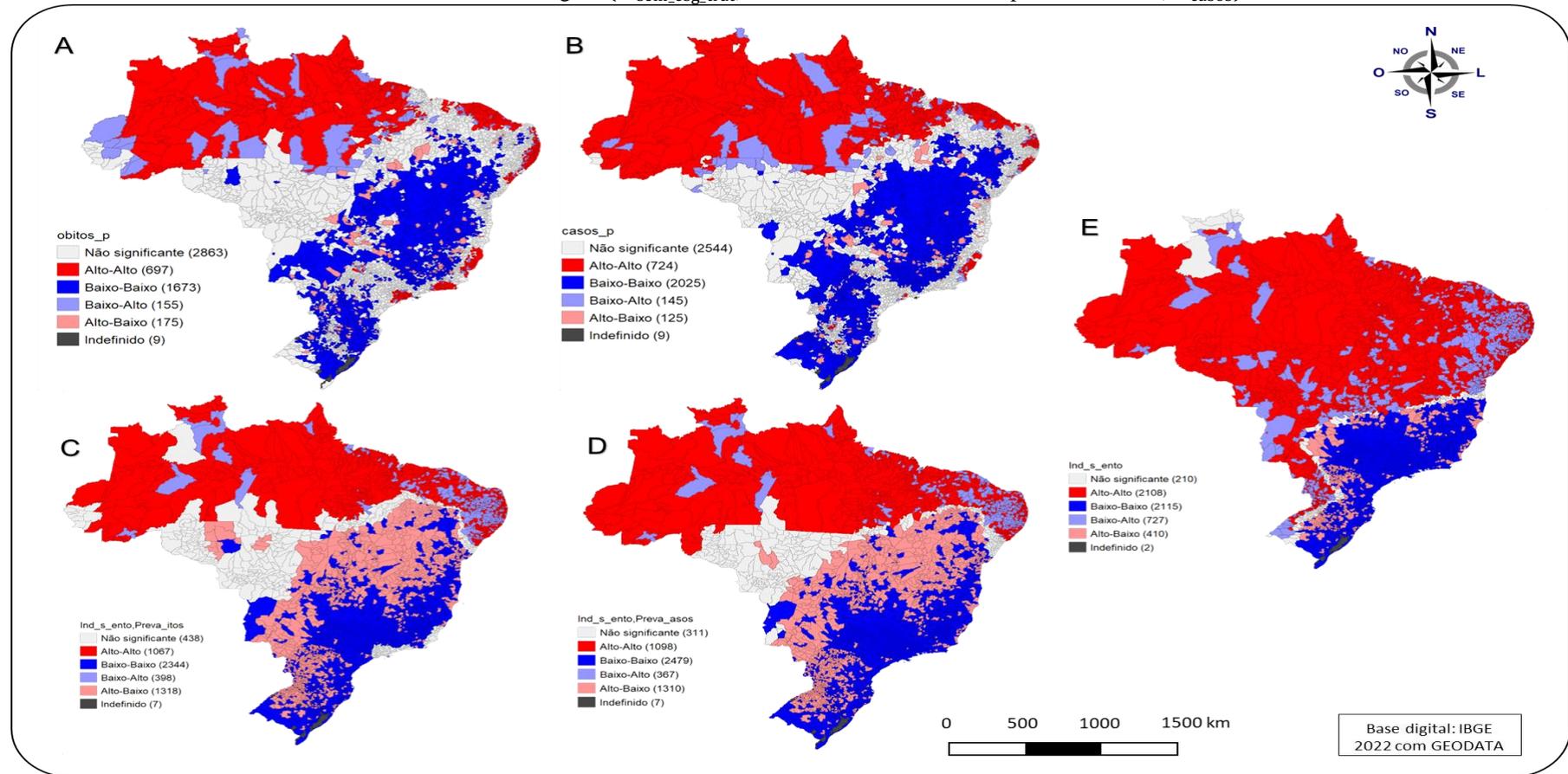
O prospectivo espacial da análise identificou uma significativa autocorrelação espacial ($I=0,350$; $p<0,001$) para a taxa de incidência de COVID-19 (Tx_{casos}) sendo que 937 municípios foram categorizados como áreas de alto risco para a doença (alta/alta).

Figura 1 - Taxas de incidência (Tx_{casos}), 2A; taxas de mortalidade (Tx_{mortes}) 2B, Índice sem coleta e sem tratamento ($In_{sem_esg_trat}$) 2C; Taxas de incidência (Tx_{casos}) de acordo com a média é desvio padrão (2D); taxas de mortalidade (Tx_{mortes}) de acordo com a média é desvio padrão (2E) e Índice sem coleta e sem tratamento ($In_{sem_esg_trat}$) de acordo co a média e o desvio padrão (2E).



Fonte: Elaboração Própria com dados (BRASIL, 2023; SAÚDE, 2023) e utilização do Software Geoda

Figura 2 -3A : Análise de cluster LISA das taxas de mortalidade por 100 mil hab. (Tx_{mortes}); 3B: Análise de cluster LISA das taxas casos por 10 mil hab. (Tx_{casos}); 3E: Análise de cluster LISA do índice da população sem coleta e tratamento de esgoto ($In_{sem_esg_trat}$); 3C: Moran bivariada taxas de mortalidade (Tx_{mortes}) e população sem coleta e tratamento de esgoto ($In_{sem_esg_trat}$); 3D: Moran bivariada casos por 10 mil hab. (Tx_{casos}).



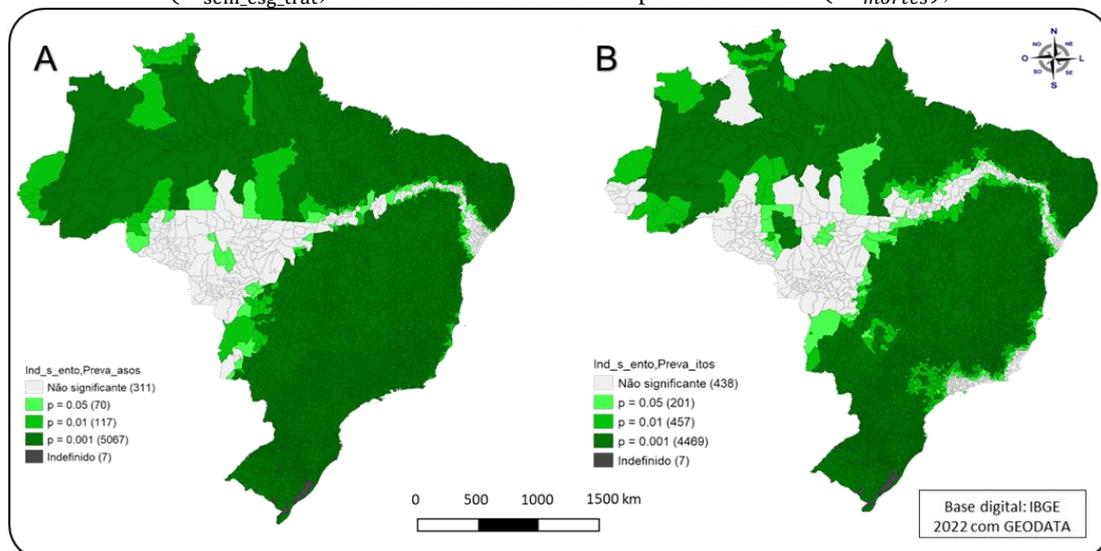
Fonte: Elaboração Própria com dados (BRASIL, 2023; SAÚDE, 2023) e utilização do Software Geoda

Os maiores aglomerados foram observados nos municípios de o Regiões Nordeste e Norte (Figura 3 B).

Da mesma forma, significativa autocorrelação espacial ($I=0,219$; $p<0,001$) foram notificados de óbitos por COVID-19 (Tx_{mortes}), coma a identificação de 892 municípios podem ser consideramos de alto risco para mortalidade por COVID-19 com clusters altos/altos distribuídos principalmente nos municípios localizado nas regiões Nordeste e Norte (Figura 3 A).

Observamos significativa autocorrelação espacial ($I=0,419$; $p<0,001$) quanto a distribuição espacial dos municípios com baixo grau de coleta e saneamento ($In_{sem_esg_trat}$) . Além do mais, foi identificado que 2.108 municípios com clusters altos/altos distribuídos principalmente nos municípios localizado nas Regiões Nordeste e Norte (Figura 3 E).

Figura 3 - Mapa de significância *cluster* I Moran local bivariado índice da população sem coleta e tratamento de esgoto ($In_{sem_esg_trat}$) versus taxas casos por 10 mil hab. (Tx_{casos}); 3B: Mapa de significância *cluster* I Moran local bivariado índice da população sem coleta e tratamento de esgoto ($In_{sem_esg_trat}$) versus taxas de mortalidade por 100 mil hab. (Tx_{mortes});



Fonte: Elaboração Própria com dados (BRASIL, 2023a; SAÚDE, 2023) e utilização do Software Geoda

Foi utilizada uma matriz de pesos espaciais do tipo Rainha (Queen), o resultado indica a existência de autocorrelação espacial positiva entre as variáveis a um nível de significância de 5% (0,05), 1%(0,01) e 0,1% (0,0010 correlação espacial bivariada significativa na maioria

dos municípios com I Moran significativo em 99,94% dos municípios quanto a $In_{sem_esg_trat}$ versus Tx_{casos} ; e , figura 3A e 99,92% dos municípios quanto a correlação espacial entre a Tx_{mortes} e $In_{sem_esg_trat}$, figura 4B.

Na figura 2 também é possível observar o valor do I de Moran bivariado para as variáveis Índice da população sem coleta e tratamento de esgoto ($In_{sem_esg_trat}$) com a incidência de casos por 10 mil hab (Tx_{casos}) e quantidade de morte por 100 mil habitantes (Tx_{mortes}) no período analisado.

No mapa de cluster do índice da proporção da população por município sem coleta e tratamento de esgoto ($In_{sem_esg_trat}$) correlacionado espacialmente com a incidência de casos por 10 mil hab (Tx_{casos}), ficou evidente a formação de agrupamentos espaciais alto-alto (AA) concentradas principalmente nas regiões Norte e Nordeste (n=1104), ou seja, nos locais onde existe grande proporção da população sem saneamento básico também ocorreram elevadas taxas de casos por 10 mil habitantes de COVID-19.

Enquanto o regime espacial baixo-baixo (BB) demonstra aglomerações de municípios que apresentaram baixo percentual da população sem saneamento, ocorreram poucos casos da doença (n= 3071).

As mesmas relações se mantiveram quando criamos os cluster espaciais de relacionando os esgotamento esgoto ($In_{sem_esg_trat}$) com a quantidade de óbitos por COVID-19 (Tx_{mortes}), com aglomerações elevadas de cidades onde ocorre a alta proporção da população sem acesso a coleta e tratamento com altas taxas de mortes por COVID-19 (n=1.067) novamente concentrados no Nordeste do país.

4 DISCUSSÃO

Uma das formas de proliferação do agente viral responsável pela COVID-19 é no sistema gastrointestinal humano. De acordo dados iniciais do ponto zero em Wuhan cerca de 79% dos pacientes apresentaram sintomas gastrointestinais como diarreia, diminuição do apetite, náuseas, vômitos, dor abdominal e sangramento gastrointestinal durante o início e subsequente hospitalização (50–53).

Em estudo realizado com pacientes contaminados, foi confirmada a presença do RNA viral SARS-CoV-2 em amostras fecais e esfregaços anais e cerca de 48% do pacientes com COVID-19 em Hong Kong tinha o SARS-COV-2 detectável em amostras de fezes, mesmo após testes negativos de amostras respiratórias, ainda por meio de análises estatísticas, sugerem a possibilidade da duração da excreção viral nas fezes ocorrer por até 5 semanas após as amostras respiratórias apresentarem resultados negativos. (54,55).

Não é surpreendente que o SARS-CoV-2 possa infectar através do trato gastrointestinal, afinal como muitos outros coronavírus, incluindo alguns Beta coronavírus, são conhecidos por causar sintomas gastrointestinais (54,55).

O receptor de SARS-CoV-2, enzima conversora de angiotensina 2, é expresso abundantemente nos tecidos pulmonares, sendo que existem várias partes do corpo humano que expressam receptores ACE-2, como pulmões (células epiteliais alveolares, sistema cardiovascular, testículo, nasal, mucosa oral, nasofaringe, camada basal do epitélio escamoso não queratinizado) e células musculares lisas. Sendo os enterócitos um portador de receptores ACE-2. Isso torna o vírus capaz de se reproduzir no trato gastrointestinal (56).

A sobrevivência dos vírus na água depende de uma série de fatores ambientais, como luz solar, presença de matéria orgânica ou microrganismos, mas o principal deles é a temperatura. Wu et al (57) concluíram que os coronavírus permanecem em abastecimento

público de água por até 10 dias em temperatura ambiente (23°C) e até 100 dias em baixas temperaturas (4°C).

O estudo de Guerrero-Latorre et al. (58) foi o primeiro a registrar o RNA do vírus SARS-CoV-2 em águas de rios urbanos em Quito, Equador. Foram quantificados altos níveis de carga viral, o que pode ser explicado pelo fato de esse corpo hídrico receber esgoto sem tratamento de mais de 3 milhões de pessoas.

Apesar da implementação de prevenção medidas como distanciamento social práticas e uso de máscara facial com eficácia comprovada quanto a transmissão via aerossol pulmonar de cerca de 95%, milhares de brasileiros foram infectados pelo COVID-19 (59,60).

Neste trabalho observamos que a maioria dos casos de COVID-19 (Tx_{casos}) e mortes (Tx_{mortes}) foram distribuídos entre municípios com baixa cobertura de coleta e tratamento de esgoto

Historicamente, o Brasil sempre teve dificuldades em controlar surtos infeccioso doenças com estabelecida transmissão hídricas, como ascaridíase, giardíase e amebíase (61). Observamos uma distribuição espacial no Brasil dos casos e mortes em relação a população do COVID-19 com os mesmos padrões das demais doenças de transmissão hídrica, cujo veículo de transmissão se relacionadas aos índices de saneamento como a hepatite A ou mesmo a já esquecida cólera (61,62).

A heterogênea distribuição dos índices de tratamento de esgoto não pode ser dissociada de outros fatores que sem dúvida tornam estas regiões que são mais pobres suscetíveis a um impacto maior da doença que regiões mais ricas, o que só aumenta a urgência de medidas tais como implantação de programas voltados a epidemiologia de águas residuais concomitante a melhorias no sistema de coleta e tratamento de esgoto.

O potencial transmissão fecal-oral pode representar um maior risco em locais fechados, grandes aglomerações como condomínios e áreas densamente povoadas, como albergues, instalações de *camping*, casas de repouso e cruzeiros navios, explicando inclusive a enorme rapidez com que o vírus se espalha nestes, mesmo com as pessoas confinadas de em seus quartos, pois o aerossol sanitário se espalha pelas redes de esgotamento.

Sobre isto temos o caso emblemático do navio cruzeiro *Princess Diamond*, onde no caso estudos posteriores demonstraram que a transmissão não poderia ser somente pelo aerossol pulmonar caso tivessem embarcado doentes 320 dos 700 passageiros, observando que deveriam estar assintomáticos, pois somente o fato de apresentar sintomas já impediria o embarque (63).

5 CONCLUSÃO

Neste ponto é importante ressaltar que conduzimos este estudo usando dados secundários relatados após a pandemia, portanto supomos estarem já consolidados. Além disso, outros estudo que relacionem o acesso a água potável e índices de perca na distribuição poderiam auxiliar a corroborar as ideias deste trabalho.

Por fim, apesar das limitações, estes achados sem dúvida fornecem dados relevantes para a tomada de decisão e o planejamento de novas políticas públicas para enfrentar a epidemia no Brasil, considerando as condições de vida da população.

REFERÊNCIAS

1. OMS. Coronavirus Disease. 2022 [cited 2024 Jan 25]. Coronavirus Disease. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Brasil M da S do. Datasus. 2023 [cited 2023 Jul 9]. DATASUS - Ministério da Saúde. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/>
3. Brasil AN de Á (ANA). Atlas Esgotos - Despoluição de Bacias Hidrográficas. *Angew Chemie Int Ed* 6(11), 951–952. 2017;1–92.
4. Núñez-Delgado A. What do we know about the SARS-CoV-2 coronavirus in the environment? Vol. 727, *Science of the Total Environment*. Elsevier B.V.; 2020.
5. SAÚDE M DA. Coronavírus Brasil [Internet]. 2023 [cited 2021 Mar 2]. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>
6. IBGE. Pesquisa Nacional de Saneamento Básico - 2017. Ministério da Economia. 2020. 128.
7. IBGE. Portal do IBGE. 2023 [cited 2021 Mar 2]. Brasil | Cidades e Estados | IBGE. Available from: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados.html?view=municipio>
8. BRASIL. PAINEL SNIS [Internet]. 2023. Available from: <https://www.gov.br/mdr/pt-br/assuntos/saneamento/snis/painel>
9. Luzardo AJR, Castañeda Filho RM, Rubim IB. Análise espacial exploratória com o emprego do Índice de Moran [Exploratory spatial analysis using the Moran Index]. *GEOgraphia*. 2017;19(40):161–79.

10. Larson R, Farber B. Estatística Aplicada [4a Ed][Larson & Farber][2010].pdf. 2010. p. 640.
11. MINITAB. Empresa | Minitab [Internet]. 2020 [cited 2019 Oct 19]. Available from: <https://www.minitab.com/pt-br/company/>
12. Microsoft. Software de planilha Microsoft Excel | Microsoft 365 [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 6]. Available from: <https://www.microsoft.com/pt-br/microsoft-365/excel>
13. University of Chicago. Chicago University. 2023 [cited 2023 Jul 6]. Download | GeoDa on Github. Available from: <https://geodacenter.github.io/download.html>
14. CONEP. RESOLUÇÃO No 510, DE 07 DE ABRIL DE 2016 [Internet]. Brasília 2016 p. 2071–9. Available from: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf>
15. ANA. RELATÓRIO DE ESGOTAMENTO SANITÁRIO MUNICIPAL [Internet]. 2017. Available from: https://portal1.snirh.gov.br/arquivos/Atlas_Esgoto/Pará/Relatorio_Geral/Belém.pdf
16. IBGE. 2020. 2020 [cited 2020 Sep 18]. Tabela 1773: Volume de água tratada distribuída por dia, total e com existência de tratamento, por tipo de tratamento. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/1773#resultado>
17. Liu J, Cui M, Yang T, Yao P. Correlation between gastrointestinal symptoms and disease severity in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Vol. 7, BMJ Open Gastroenterology. BMJ Publishing Group; 2020.
18. Zhou J, Li C, Liu X, Chiu MC, Zhao X, Wang D, et al. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020 Jul 1;26(7):1077–83.
19. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 Mar 12;579(7798):265–9.
20. McDermott C V., Alicic RZ, Harden N, Cox EJ, Scanlan JM. Put a lid on it: are faecal bio-aerosols a route of transmission for SARS-CoV-2? Vol. 105, *Journal of Hospital Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2020. p. 397–8.
21. Meng XJ, Liang TJ. SARS-CoV-2 Infection in the Gastrointestinal Tract: Fecal–Oral Route of Transmission for COVID-19? *Gastroenterology* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2021 Sep 20];160(5):1467. Available from: [/pmc/articles/PMC7790455/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34111111/)
22. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020 Jul 1;159(1):81–95.
23. Wu FQ, Xiao A, Zhang JB, Gu XQ, Lee WL, Kauffman K, et al. SARS-CoV-2 titers in wastewater are higher than expected from clinically confirmed cases. *medRxiv*. medRxiv; 2020.

24. Ma Y, Zhao Y, Liu J, He X, Wang B, Fu S, et al. Effects of temperature variation and humidity on the death of COVID-19 in Wuhan, China. *Sci Total Environ.* 2020 Mar 1;724:138226.
25. Guerrero-Latorre L, Ballesteros I, Villacrés-Granda I, Granda MG, Freire-Paspuel B, Ríos-Touma B. SARS-CoV-2 in river water: Implications in low sanitation countries. 2020 [cited 2023 Jul 9]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140832>
26. Daniel Leal Bayerlein. IPT - Instituto de Pesquisas Tecnológicas [Internet]. seminário do MCTIC e Ministério das Minas e Energia. 2019 [cited 2023 Jun 2]. p. 1. Available from: https://www.ipt.br/noticia/1623-_perguntas_sobre_isolamento_social.htm
27. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):514–23.
28. Carvalho LS de, Agle CG, Rocha LMT, Marques BR das NS, Pedreira TN. Análise dos aspectos epidemiológicos da cólera no Brasil: Um estudo da última década / Analysis of the epidemiological aspects of Cholera in Brazil: A study of the last decade. *Brazilian J Heal Rev.* 2020;3(5):13996–4007.
29. Bastos TV de A, Libonati NSCB, Nascimento KF de LN, Paiva LN, Figueiredo AP, Silva MPF da, et al. Avaliação do perfil epidemiológico da Hepatite A nas regiões do Brasil entre 2012 e 2021. *Res Soc Dev.* 2022;11(11):e401111133719.
30. Mizumoto K, Chowell G. Transmission potential of the novel coronavirus (COVID-19) onboard the diamond Princess Cruises Ship, 2020. *Infect Dis Model.* 2020 Jan 1;5:264–70.

CAPÍTULO 3

PERCEPÇÃO DOS EFEITOS DA VACINAÇÃO E ANÁLISE DA EFICÁCIA DE LONGO PRAZO DO ISOLAMENTO NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

PERCEPTION OF THE EFFECTS OF VACCINATION AND ANALYSIS OF THE LONG-TERM EFFICACY OF ISOLATION IN THE STATE OF SÃO PAULO, BRAZIL, DURING THE COVID-19 PANDEMIC

João Pedro Pereira Passos¹ (autor correspondente)

joaopedro.passos@mail.uft.edu.br | <https://orcid.org/0000-0001-7181-4587>

Sergio Donizeti Ascencio²

sergioda@uft.edu.br | <https://orcid.org/0000-0002-5495-1392>

Artigo em fase de revisão por pares na revista Hygeia - Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde (ISSN: 1980-1926), avaliada pelo sistema de *ranqueamento* de revistas brasileiras Qualis CAPES 2017-2020 como A1. Mais informações podem ser obtidas em: <https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/veiculoPublicacaoQualis/listaConsultaGeralPeriodicos.jsf>

PERCEPÇÃO DOS EFEITOS DA VACINAÇÃO E ANÁLISE DA EFICÁCIA DE LONGO PRAZO DO ISOLAMENTO NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

PERCEPTION OF THE EFFECTS OF VACCINATION AND ANALYSIS OF THE LONG-TERM EFFICACY OF ISOLATION IN THE STATE OF SÃO PAULO, BRAZIL, DURING THE COVID-19 PANDEMIC

João Pedro Pereira Passos¹ (autor correspondente)

joaopedro.passos@mail.uft.edu.br | <https://orcid.org/0000-0001-7181-4587>

Sergio Donizeti Ascencio²

sergioda@uft.edu.br | <https://orcid.org/0000-0002-5495-1392>

¹ Doutorando da Rede de Biotecnologia e Biodiversidade da Amazônia Legal – **BIONORTE**. Palmas, TO, Brasil.

² Doutor em Ciências (Bioquímica) pela Universidade Federal do Paraná (2006). Atualmente é Professor Associado I do curso de Medicina da Universidade Federal do Tocantins, Coordenador do LPPN (Laboratório de Pesquisa de Produtos Naturais da UFT) e Professor Permanente nas Linhas de Pesquisa em Bioprospecção e Desenvolvimento de Bioprocessos e Bioprodutos. **BIONORTE**. Palmas, TO, Brasil

RESUMO

O presente estudo analisou os impactos do isolamento social no Estado de São Paulo utilizando o Índice de isolamento Estado de São Paulo (2020a), novos casos e óbitos diários no estado de São Paulo entre 17 de março 2020 e 31 de dezembro 2021 (n=655) e entre 17 de março de 2020 e 06 de junho de 2023 (n=1177) “Coronavírus - Dados Completos” (). Metodologia: Foi utilizado o teste de T-pareado em relação as medias de casos no período pré e pós isolamento, Ponto de ruptura bayesiano Talts et al. (2018), arvore de correlação e regressão Breiman et al. (2017a) e análise de impacto causal (KAY H. BRODERSEN, 2022a). Resultados: O teste t-pareado foi significativo, sendo Valor-p<0.05 para todas as médias, assim mesmo podendo inferir que há efeito significativo das ações de isolamento social sobre os casos de COVID no Estado de São Paulo, este efeito parece nesta primeira análise inversa ao que se esperaria uma vez que as quantidades casos e óbitos sem isolamento são significativamente menores, ao mesmo tempo o ponto de impacto causal não detectaram efeitos significativos do isolamento, porquanto já a ruptura de bayes referente a casos e óbitos diários no período detectou um variável latente que acreditamos se tratar do impacto da eficácia da vacina e duração da proteção sobre a porcentagem da população vacinada. Conclusão: No presente estudo demonstramos que existem fatores externos aos indicadores de casos e mortes por COVID-19 que mesmo latentes influenciam os dados, e ao mesmo existem ações que ao que parecem foram insipidas sob o aspecto de impacto nos resultados.

Palavras-chave: COVID-19, isolamento social, Estado de São Paulo, ponto de ruptura de bayes e impacto causal

ABSTRACT

The present study analyzed the impacts of social isolation in the State of São Paulo using the Isolation Index (ESTADO DE SÃO PAULO, 2020b), new cases and daily deaths in the state of São Paulo between March 17, 2020 and December 31, 2021 (n= 655) and between March 17, 2020 and June 6, 2023 (n=1177) (“Coronavirus - Complete Data”, [S.d.]). Methodology: The paired T test was used in relation to the averages of cases in the pre- and post-isolation period, Bayesian breaking point (TALTS et al., 2018), correlation and regression tree (BREIMAN et al., 2017a) and causal impact analysis (KAY H. BRODERSEN, 2022a). Results: The paired t-test was significant, with p-value <0.05 for all means, even though it can be inferred that there is a significant effect of social isolation actions on COVID cases in the State of São Paulo, this effect appears at first analysis inverse to what would be expected since the numbers of cases and deaths without isolation are significantly lower, at the same time the point of causal impact did not detect significant effects of isolation, as the Bayes rupture referring to daily cases and deaths in the period detected a latent variable that we believe is the impact of vaccine efficacy and duration of protection on the percentage of the population vaccinated. Conclusion: In the present study we demonstrated that there are factors external to the indicators of cases and deaths due to COVID-19 that, even latent, influence the data, and at the same time there are actions that apparently were insipid in terms of impact on the results.

Keywords: COVID-19, social isolation, State of São Paulo, Bayes breaking point and causal impact

1 INTRODUÇÃO

Este estudo objetiva avaliar o efeito real da sua decisão de ficar em casa durante a pandemia de COVID-19? Às vezes queremos saber o efeito de nossa decisão, mas infelizmente não podemos observar o universo alternativo - condição quando não tomamos tal decisão.

Assim, como poderíamos saber se tomamos a decisão de isolamento social foi correta ou não?

Propormos algo relativamente novo, pois em geral a análise de séries temporais foge do campo das análises inferenciais usuais, mas tentaremos, pois cremos ser possível fazer testes de hipóteses de séries temporais, para isto precisamos entender que:

- Séries temporais: conjunto de dados que são obtidos em ordem sequencial, compostos por componentes como tendência e sazonalidade (64). Por exemplo: quantidade de chuvas por dia, valores gastos por dia em uma família, número de pessoas doentes em uma pandemia...
- Teste de hipótese: examinar se os dados observados suportam nosso palpite inicial, por exemplo, o time A joga melhor do que o time B(65).

Em resumo, os testes de hipóteses de séries temporais falam sobre como identificamos se diferentes períodos têm observações significativamente diferentes (64) Qual a diferença para a realização do teste t? Bem, nós realmente comparamos a diferença entre dois ou mais grupos.

Mas o desafio é que cada observação em dados de séries temporais tem **dependência serial** de outras observações, também contém **tendência** e **sazonalidade** (por exemplo, as transações crescem 1,5x nos últimos 3 anos, mais transações ocorrem nos fins de semana), então não podemos simplesmente separar a observação em alguns grupos, logo vamos executar além de um teste T pareado comparando a quantidade de casos de COVID antes e depois da implementação do isolamento vamos apresentar mais três análises que podem ser úteis quanto a análise da eficácia do isolamento, quais sejam: Ponto de ruptura bayesiano(66,67), árvore de correlação e regressão (68) e análise de impacto causal (69).

Ressaltamos que estas análises, referente ao ponto de ruptura de *bayes* e de impacto para verificar se ocorreu alguma influência das variáveis analisadas ou mesmo a existência de uma variável latente que poderia ser detectada são raras devido a sua complexidade de execução e quanto ao mesmo tempo que referente aos efeitos do isolamento há pouquíssima literatura sendo que não foi encontrado nenhum estudo análogo sobre o mesmo tema.

Por outro lado, o tema é constantemente tangenciado em diversos estudos sobre seus efeitos nas mais diversas situações desde o sofrimento psicológico (70) até mesmo maus tratos infantil (60) chegando até mesmo à religiosidade (71), todavia sobre seus reais efeitos ou mesmo aplicabilidade no período da pandemia pouco foi escrito, ao ponto que mero questionamento de sua eficácia beirar a heresia sendo praticamente um tabu, juntamente sobre este tema que este estudo se debruça.

Veja bem, quando falamos de eficácia não estamos debatendo a eficiência do isolamento para mitigar o problema de forma momentânea, mas seus malefícios e perda da eficiência ao ser aplicado por longos períodos, como é o caso do Estado de São Paulo, no Brasil.

Neste estudo trabalhamos com três séries temporais de dados do Estado de São Paulo relacionados a dados e novos casos e óbitos por COVID-19 (72) e isolamento social todos dados diários entre dias 17 de março 2020 e 31 de dezembro 2021 (73) onde efetuamos algumas análises com o objetivo de responder a pergunta inicial, que podemos reelaborar da seguinte forma: ocorreu um efeito real nos casos e óbitos de COVID-19 em decorrência das ações de isolamento social durante a pandemia de COVID-19, no Estado de São Paulo?

2 METODOLOGIA

2.1 LOCAL

O estado de São Paulo é o maior estado do Brasil em termos populacionais e econômico, com uma população de 44.420.459 habitantes e uma PIB (Produto Interno Bruto) na casa dos US\$ 603,4 bilhões, maior que países como Polônia, Suécia, Bélgica, Argentina, Áustria, Noruega, Irlanda, Singapura e Dinamarca(74).

Neste cenário uma ação governamental que parou a terceira maior economia e o terceiro maior mercado consumidor da América Latina, como a determinação da população “não sair de casa” deve ser muito bem analisada e tomada de forma cirúrgica objetivando ao invés de resolver um problema de saúde crie um cenário de desolação econômica e social.

2.2 DADOS

2.2.1 Isolamento

O SIMI-SP (Sistema de Monitoramento Inteligente de São Paulo) é viabilizado por meio de acordo com as operadoras de telefonia Vivo, Claro, Oi e TIM, através da ABR (Associação Brasileira de Recursos em Telecomunicações) e do IPT (Instituto de Pesquisas Tecnológicas), para que o Estado possa consultar informações agregadas e anônimas sobre deslocamento nos municípios paulistas mapeados (59).

Em respeito à proteção de dados, as informações são aglutinadas e anonimizadas, respeitando a privacidade dos usuários. Apresentando dessa forma, dados georreferenciados agrupados para elaborar políticas públicas que aprimorem as medidas de isolamento social para o enfrentamento ao coronavírus.

O índice de isolamento é um dos recursos incluídos no SIMI-SP. Ele é disponibilizado pelas prestadoras de serviços de telecomunicação (Vivo, Claro, Tim, Oi) por meio de uma plataforma *Big Data* que é gerida pela Associação Brasileira de Recursos em Telecomunicações (59).

Segundo as prestadoras de serviços de telecomunicação, o índice de isolamento é baseado na localização obtida pelas antenas de celulares (Estações Rádio Base – ERBs), as quais “marcam” uma referência para o lugar onde o celular “dormiu” entre as 22h00 e 2h00. Durante o dia, um celular que tenha se afastado desta referência (que é variável, mas, para dar uma ideia, chega a aproximadamente 200 metros na cidade de São Paulo), é considerado fora do isolamento. Todo este processamento é feito pela operadora.

O índice é atualizado diariamente, sempre mostrando os valores referentes ao do dia anterior:

$$\text{Equação 1 - Índice de isolamento}$$

$$I_{Dia} = D - 1 \text{ onde } D = \frac{N^{\circ} \text{ de hab. total}}{N^{\circ} \text{ de hab. isolados}}$$

Fonte: autor adaptado de Bayerlein 2019)

Este espaço de tempo das informações ocorre em função do trabalho das operadoras para agregar e anonimizar os dados, antes da geração dos índices que são repassados ao SIMI-SP, em respeito à privacidade de cada usuário.

2.2.2 Casos e óbitos diários por COVID-19

Já os dados referentes aos novos casos diários e óbitos foram obtidos no sítio eletrônico do Centro de Contingência do Estado de São Paulo SÃO PAULO (2021) para monitorar e coordenar ações contra a propagação do novo coronavírus no período referente a 17 de fevereiro de 2020 a 31 de dezembro de 2021 (n=655) e 31 de dezembro 2021 (n=655) e entre 17 de março de 2020 e 06 de junho de 2023 (n=1177).

2.2.3 Series temporais

Podemos definir uma “Série Temporal é um conjunto de observações sobre uma variável, ordenado no tempo” a principal diferença entre uma análise de série temporal e uma simples regressão de dados é as series temporais procuram criar modelos para prever o

comportamento futuro de uma variável, ou seja, extrapolam os dados existentes, já os modelos regressivos não são construtos adequados para previsões além ou aquém do conjunto de dados analisado Temporais (64).

Neste estudo trabalhamos com três séries temporais de dados do Estado de São Paulo relacionados a dados e novos casos e óbitos por COVID-19 e isolamento social todos dados diários entre dias 17 de março 2020 e 31 de dezembro 2021 (n=655), conforme tabela abaixo:

Equação 2 - Variáveis da análise temporal

Ordem	Variável	Tipo	Codificação
1	Número de novos óbitos diários	$F_{Acum(n^{\circ} dia)}$	C ₁
2	Número de novos casos diários	$F_{Acum(n^{\circ} dia)}$	C ₂
3	Índice de isolamento Estado de São Paulo (2020b)	$\frac{N^{\circ} de hab. total}{N^{\circ} de hab. isolados}$	I ₃

Fonte: autores

2.2.4 Teste T pareado

Somente para explorar e extrair o máximo de informações dos dados efetuamos ainda Teste de hipóteses (Teste t pareado) comparando a medias de casos de covid antes e depois da determinação estatal de isolamento social obrigatório entre 17 de março de 2020 e 06 de junho de 2023 (n=1177).

2.2.5 Ponto de ruptura bayesiano

Por efetuamos uma Análise de ruptura bayes tendo como desafio na análise e detecção de eventuais mudanças das séries ou sequência temporal (67,75).

2.2.6 Impacto causal

Ainda dentro deste pressuposto realizamos uma análise de impacto causal considerando em linguagem R que realizou a medição do impacto da decisão real subtraindo (isolamento) e a observação real com a previsão, neste caso realizamos um teste, para verificar a significância do impacto do pré e pós isolamento (69).

2.2.7 Regressão CART

Por fim utilizamos uma regressão CART (*Classification and Regression Trees*) para produzir uma árvore de decisão com uma resposta contínua (óbitos por dia) tendo como variáveis preditoras o dia da semana - sábado (0), domingo (1), segunda (2), terça (3), quarta (4), quinta (5), sexta (6).

Esta regressão de ilustrou padrões e relações importantes entre a quantidade de óbitos e os dias da semana que não seriam possíveis somente com métodos paramétricos de Breiman et al (68).

O algoritmo CART começa na raiz da árvore e efetua uma divisão, criando dois nós no próximo nível da árvore. Depois disso, descemos para o primeiro nível da árvore e repetimos o procedimento para os dois nós que foram criados.

Continuamos da mesma maneira nos níveis seguintes. Em cada etapa, escolhemos a divisão que produz a maior queda no erro de classificação.

O algoritmo CART cresce uma árvore alta e poda alguns dos seus ramos no final do processo. Onde formalmente, o algoritmo CART começa na raiz da árvore e define as regiões disjuntas: $R_1 = \{ X \in \mathbb{R}^P : X_j \leq t \}$ e $R_2 = \{ X \in \mathbb{R}^P : X_j > t \}$, sendo disponibilizado no material suplementar o método de cálculo e nas referências a parte conceitual Breiman et al. (68).

2.3 QUESTOES ÉTICAS

Como esta pesquisa analisou dados de domínio públicos disponível online sem qualquer tipo de autorização, não a necessidade de aprovação do CEP para seu uso científico CONEP (47).

2.4 DECLARAÇÃO DE DISPONIBILIDADE DE DADOS

Os conjuntos de dados apresentados neste estudo podem ser encontrados em repositórios online, referente ao isolamento diário no Estado de São Paulo:

<https://www.saopaulo.sp.gov.br/coronavirus/isolamento>. Já referente aos casos e óbitos diários por COVID-19 no Estado de São Paulo, os dados podem ser encontrados: <https://www.seade.gov.br/coronavirus>. A compilação de ambos em uma única planilha de dados foi disponibilizada no material complementar.

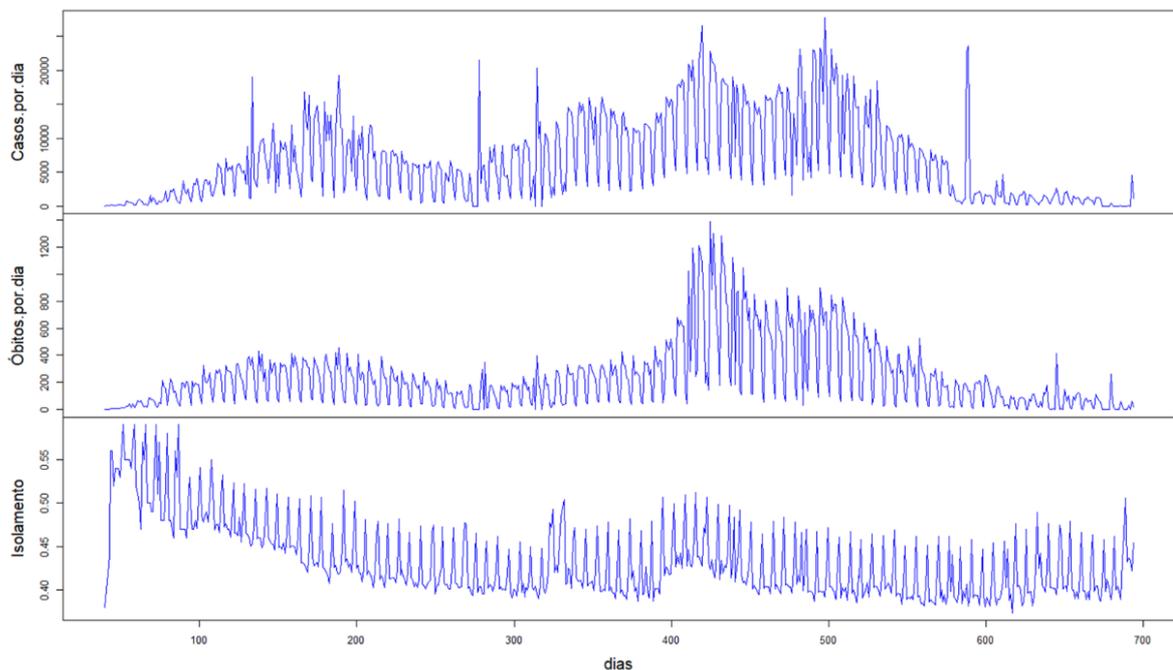
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apresentamos o gráfico temporal dos dados analisados, tendo as observações plotadas na ordem de observação, com observações consecutivas unidas por linhas retas, gráfico 3.

A trama do tempo revela imediatamente algumas características interessantes. Quais sejam, houve referente ao isolamento um aumento no início após um decréscimo e estabilização.

Houve um período de elevação de casos e óbitos entre o n=400 (19/abr/21) e 500 (28/jul/21). Isso ocorreu devido a algum fator exógeno que aparentemente não se relaciona com os índices de isolamento no período.

Gráfico 1-Óbitos e casos diários de COVID-19 e Isolamento Social no Estado de São Paulo entre 17 de março de 2020 e 31/12/2021 (n=655)



Fonte: autores

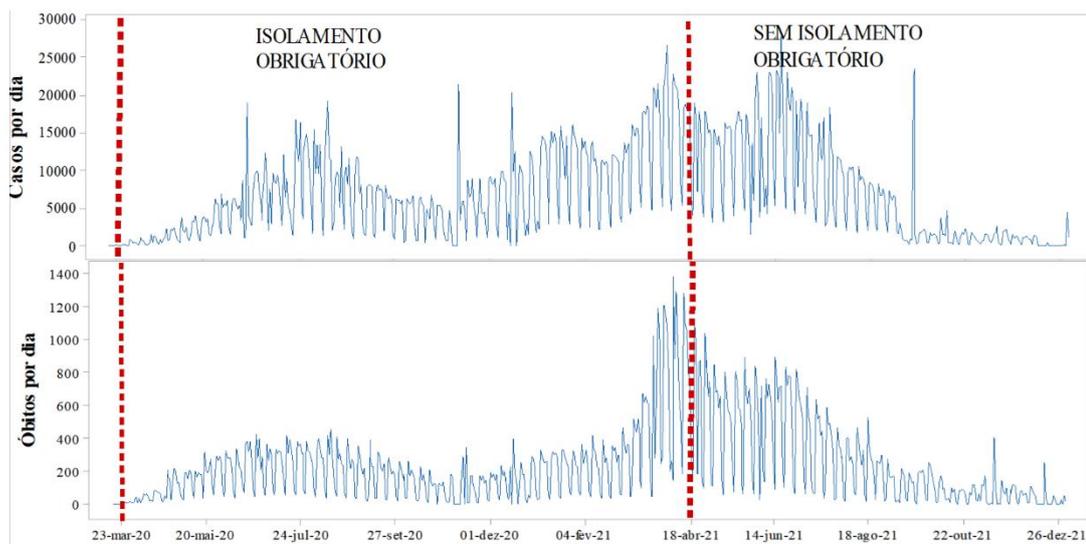
3.1 TESTE DE HIPÓTESES DE SÉRIES TEMPORAIS

Como dito anteriormente, os dados de séries temporais têm autocorrelação - dependência serial com pontos de dados anteriores; o que significa que não poderíamos dividir diretamente os dados em dois grupos e compará-los.

Ao remover componentes de tendência e sazonais dos dados, temos resíduos da série. Se os resíduos cumprem o pressuposto de normalidade (ou seja, os resíduos são normalmente distribuídos), podemos proceder ao teste de hipótese. Inicialmente, devemos definir a hipótese nula - a única hipótese que tentamos rejeitar.

Para obter mais compreensão, usamos os dados da quantidade de óbitos por dia por COVID no estado de São Paulo como o estudo de caso em que queremos verificar se o número de óbitos é significativamente diferente após o início do isolamento obrigatório dia 22 de março de 2020 Estado de São Paulo em relação ao período posterior de reabertura e fim da quarentena (76).

- Gráfico 2 - Casos de COVID e óbitos no estado de São Paulo entre março de 2020 e dezembro de 2021 (n=650)



Fonte: autores

Realizamos o seguinte teste de hipótese:

- H0: não há diferença entre o número de **casos de COVID-19** antes e depois do **isolamento social**;
- H1: o número de caso de covid antes do **isolamento obrigatório** é menor que o número depois do **isolamento obrigatório**

Utilizamos o teste t para duas amostras; queremos saber se a média de cada grupo (período) é significativamente diferente com o outro grupo. A ideia principal do teste t é tentar verificar se o valor observado (sinal) é mais forte do que a variação dos dados (ruído), tabela 11.

Tabela 3 - Estatísticas Descritivas e testes de hipóteses para os CART's

Análise	N	Média	DesvPad	EP	Média Diferença	DesvPad Combinado	IC de 95% para a Diferença	Valor-T	Valor-p
Casos por dia antes e depois do isolamento									
Isolamento - com	654	6803	6177	242	2655	5409	(2032; 3278)	8,36	0,000
Isolamento - sem	521	4148	4252	186					
Óbitos por dia antes e depois do isolamento									
Isolamento - com	654	237	247	9,7	189,0	190,6	(167,0; 211,0)	16,89	0,000
Isolamento - sem	521	48,0	73,0	3,2					

Fonte: Autores

Neste caso utilizamos um conjunto maior de dados entre 17 de março de 2020 e 06 de junho de 2023 (n=1177), sendo que referente ao isolamento utilizamos todo o período disponível de que finalizou em 31 de dezembro de 2021 (n=655).

De acordo com os testes, **podemos rejeitar a hipóteses nula (H0)** com p-valor no teste sendo Valor-p<0.05 para todas as medias, assim mesmo podendo inferir que há efeito significativo das ações de isolamento social sobre os casos de COVID no Estado de São Paulo, este efeito parece nesta primeira análise inversa ao que se esperaria uma vez que as quantidades casos e óbitos sem isolamento são significativamente menores, ou seja, ou o isolamento fez foi com que se aumentasse o número de casos e mortes ou temos que fazer uma análise diferente dos dados.

3.2 ANÁLISE DE IMPACTO CAUSAL

Embora o teste *t* possa ser usado em dados de séries temporais, **podemos obter inferências excessivamente pessimistas**, uma vez que os resíduos ainda podem ter **autocorrelação** entre si, violando assim a suposição de independência.

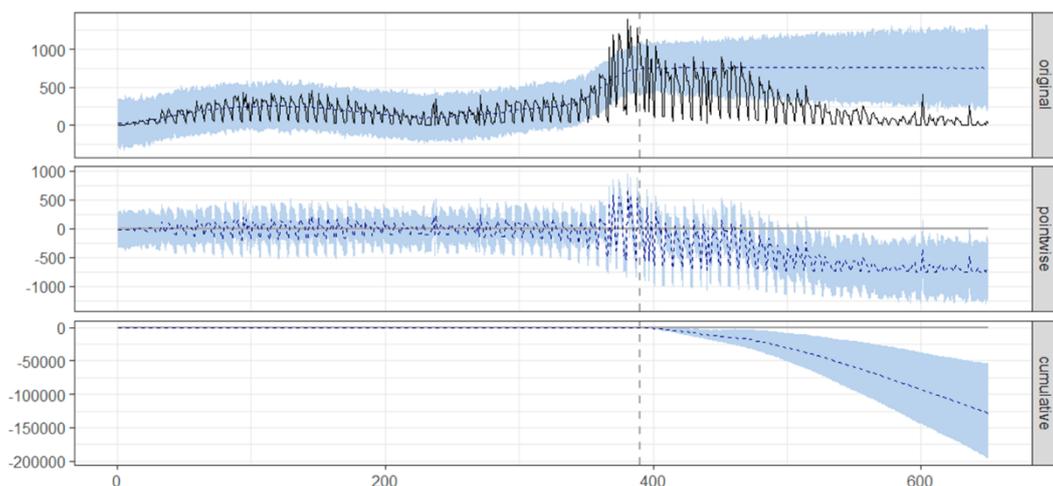
Portanto é mais adequado usar a análise de impacto causal. Nessa abordagem, a série temporal original e outra série temporal de controle são usadas para construir um modelo. O modelo preverá a observação da situação hipotética Kay H. Brodersen(9).

O processo é em linguagem R e realiza medição do impacto da decisão real subtraindo a observação real com a previsão, neste caso realizamos um teste, para verificar a significância do impacto do pré e pós isolamento.

Há três gráficos:

1. *original*: mostra a observação real (linha sólida) e a previsão (linha tracejada), observando que o total da amostra de óbitos por e $n=650$ e o ponto definimos o período de isolamento ente de intervenção entre $n=1$ e $n=390$ e o pós-intervenção entre $n=391$ e $n=650$, que representam as datas de determinação estatal de isolamento obrigatório (22/03/2020) e finalização (18/04/2021).
2. *Pointwise*: mostra a diferença entre o valor previsto e o valor real por ponto de dados
3. *cumulativo*: mostra a diferença cumulativa entre o valor previsto e o valor real

Gráfico 3 - Impacto e relação causal do isolamento sobre os casos de COVID-19 em São Paulo ($n=650$)



Fonte: autores

Durante o período de intervenção (anterior a 18 de abril de 2021), a variável resposta (quantidade de óbitos) teve um valor médio de aprox. 264,12. Por outro se fosse mantido o isolamento, teríamos esperado uma resposta média de 757,13.

A probabilidade de obter esse efeito de queda dos óbitos após o fim do isolamento ao pôr acaso é muito pequena (probabilidade Bayesiana de área de cauda unilateral $p = 0,003$). Isso significa que o efeito causal pode ser considerado estatisticamente significativo.

Durante o período sem isolamento (sem isolamento), a variável resposta teve um valor médio de aproximadamente 264 casos por dia, por outro lado, no caso da manutenção do isolamento, teríamos esperado uma resposta média de 757 casos por dia!

É claro que ao observarmos somente a quantidade de óbitos é as determinações estatais de isolamento conceitualmente esperaríamos um aumento de óbitos após o fim do isolamento, não o contrário, ou seja, uma queda estatística significativa, portanto cremos que esta análise capturou o efeito causal de uma variável latente, qual seja a vacinação, todavia não deixa corroborar o aparente resultado ineficaz do isolamento.

Como o resultado de duas amostras de teste t e impacto causal não diferem, todavia se houver alguma dúvida quanto ao pouco impacto das ações de isolamento, mas para corroborar a hipótese da vacinação também foi utilizado o fator ruptura vamos utilizar a análise bayesiana do ponto de mudança.

3.3 PONTO DE MUDANÇA BAYESIANO

Nesta última análise tivemos uma ideia simples, porém de extrema dificuldade sob o prisma matemático e estatístico: baseado na amostra que temos de casos e óbitos por dia por COVID-19 no Estado de São Paulo (n=650), e considerando o pouco impacto nos índices observado pelo isolamento, porquanto o impacto causal demonstrou uma ruptura ao plotarmos

os períodos específicos do você tem uma amostra de observações de um processo de Poisson (contagem) (onde os eventos ocorrem aleatoriamente durante um período de tempo).

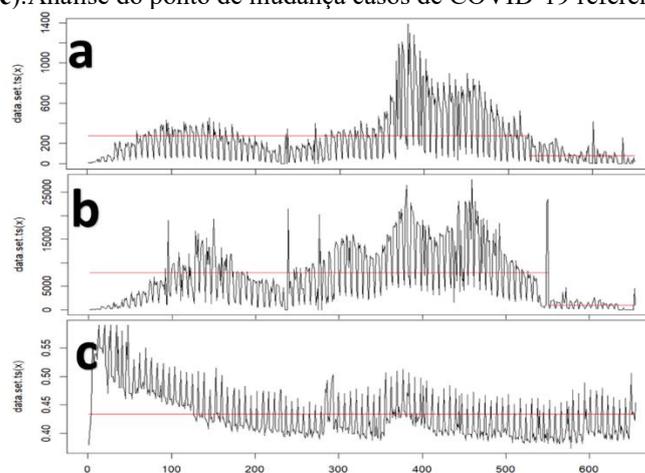
Como observamos que as taxas de óbitos e casos de COVID, mudaram em algum lugar ao longo do intervalo de tempo, e que não ocorreu impacto causal do isolamento, porquanto as frequências desaceleraram após o seu fim, algo contraintuitivo, portanto, ocorreu um outro fator, neste caso conjecturamos ser a vacinação.

Neste ponto grosso modo estimamos a taxa na qual os eventos ocorrem ANTES do deslocamento (que chamaremos de μ), a taxa na qual os eventos ocorrem DEPOIS do deslocamento (λ) e o momento em que o deslocamento acontece (k).

Para fazer isso, utilizamos um pacote em R que aplica uma abordagem de amostragem de Monte Carlo em Cadeia de Markov (MCMC) para estimar os parâmetros populacionais em cada k possível, desde o início do conjunto de dados até o final dele Killick; Eckley (2014).

Com base nos dados tentamos estimar em que momento os dados mudaram, tendo por parâmetro a data de início da vacinação no estado de São Paulo dia 17 de janeiro de 2021 e fim do isolamento social obrigatório no estado (18/04/21).

Gráfico 4 –(a): Análise do ponto de mudança casos de COVID-19 referente óbitos (n=650); (b):Análise do ponto de mudança casos de COVID-19 referente casos por dia no Estado de São Paulo. (n=650); (c):Análise do ponto de mudança casos de COVID-19 referente isolamento.



Fonte: Autores

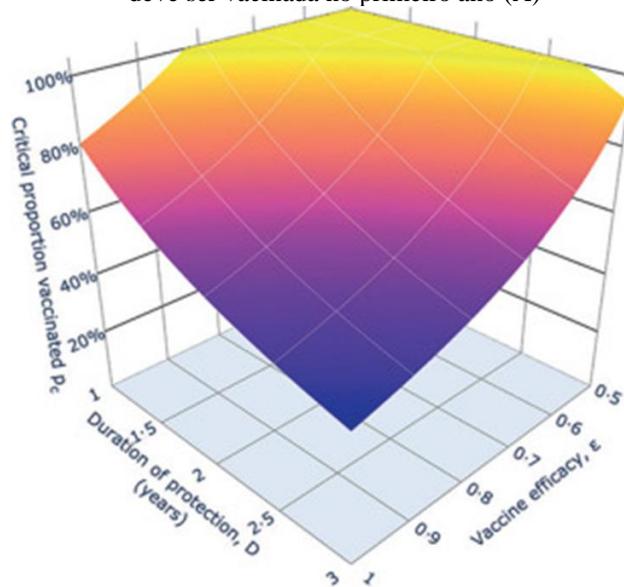
O ponto de mudança referente aos óbitos ocorreu no dia 525 da série, ou seja, dia 22 de agosto de 2021, este ponto de mudança detectado em agosto de 2021 apoia os resultados da análise de impacto causal que mostrou ainda que esta diferença é estatisticamente significativa, Gráfico 10 (a).

Já o ponto de mudança referente aos casos por dia ocorreu no dia 550 da série, ou seja, dia 16 de setembro de 2021, novamente apoiando os resultados da análise de impacto causal que mostrou ainda que esta diferença é estatisticamente significativa, e cerca 25 após o ponto de ruptura dos óbitos, o que se justifica pelo sabido efeito da vacina em reduzir a mortalidade porquanto não evita a transmissão Gráfico 10(b).

Também podemos analisar o ponto de ruptura dos índices de isolamento que em tese seriam relacionados a determinação estatal, portanto as datas devem se aproximar das de publicação das referidas normas, todavia o algoritmo utilizado não detectou nenhum ponto de ruptura, ou seja, a população não foi influenciada de forma significativa pela “fique em casa”, logo não podemos nem afirmar que ocorreu um isolamento de fato no Brasil, gráfico 10(c).

Referente ao ponto de ruptura nos óbitos diários de COVID-19, 22 de agosto de 2021 (n=525), a data coincide com o início da vacinação de jovens de 12 a 17 anos e ao mesmo momento em que 69,62% da população do estado se vacinou com ao menos uma dose, índice que se aproxima da imunidade de rebanho precocida na literatura sobre o COVID-19 considerando uma eficácia de >80% das vacinas, gráfico 11.

Gráfico 5 - Impacto da eficácia da vacina e duração da proteção sobre qual porcentagem da população deve ser vacinada no primeiro ano (A)



Fonte: Anderson et al (77)

Quanto a predominância da variante delta no momento da ruptura de casos, revisões abrangentes sobre esta cepa demonstraram sua alta infecciosidade em relação as variantes anteriores, as fabricantes de vacinas à época AstraZeneca, Pfizer/BioNTech e Moderna, relataram que suas vacinas forneciam proteção contra essa variante Shiehzadegan et al (78).

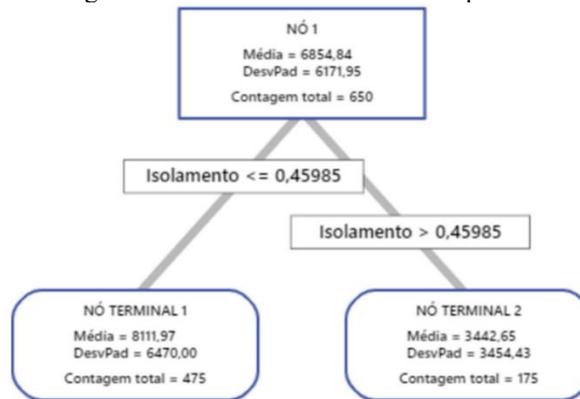
3.4 REGRESSÃO CART

A regressão CART (*Classification and Regression Trees*) para produzir uma árvore de decisão com uma resposta contínua (óbitos por dia e casos por dia) tendo como variáveis preditoras o dia da semana - sábado (0), domingo (1), segunda (2), terça (3), quarta (4), quinta (5), sexta (6) a ainda o isolamento ilustrou padrões e relações importantes entre a quantidade de óbitos e os dias da semana que não seriam possíveis somente com métodos paramétricos de Breiman et al (68).

A variável preditora mais importante é o dia da semana em que os dias de domingo e segunda já o isolamento possui 57% de importância relativa em relação ao dia da semana.

A regressão CART de Casos e isolamento (n=650) novamente leva a uma conclusão no mínimo interessante, notamos que em 475 dias que o isolamento esteve abaixo de 45% a média de casos de COVID foi de cerca de 8 mil por dia, enquanto em 175 dias que o isolamento esteve acima de 45% a média de casos foi de cerca de 3,5 mil por dia, Figura 4.

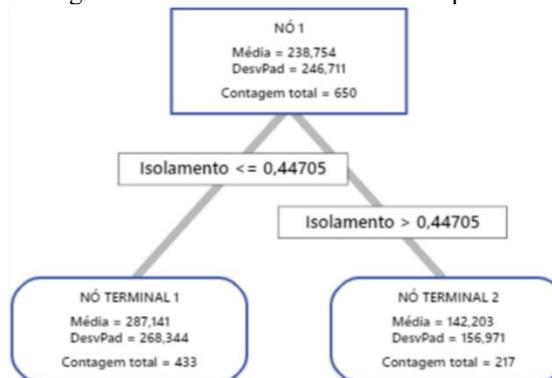
Figura 4 - CART Isolamento e Casos por dia



Fonte: autores

De forma análoga a regressão CART de mortes diárias e isolamento (n=650), notamos que em 433 dias que o isolamento esteve abaixo de 44% a média de mortes por COVID foi de cerca de 280 por dia, enquanto em 217 dias que o isolamento esteve acima de 44% a média de mortes caiu 50% para cerca de 142 por dia, Figura 5.

Figura 5 - CART Isolamento e óbitos por dia



Fonte: autores

Nos resultados referentes a todos os nós foi efetuado teste T pareado (IC de 95%) onde assumiu-se igualdade de variâncias com teste de hipótese ($H_0: \mu_1 - \mu_2 = 0$ ou $H_1: \mu_1 - \mu_2 > 0$), tabela 3.

Tabela 4 - Estatísticas Descritivas e testes de hipóteses para os CART's

Análise	N	Média	DesvPad	EP Média	Diferença	DesvPad Combinado	IC de 95% para a Diferença	Valor-T	Valor-p
CART Isolamento e Casos por dia									
Isolamento < 44%	475	8111	6470	297	4669	5816	(3659; 5679)	9,08	0,000
Isolamento > 45%	175	3442	3454	261					
CART Isolamento e Óbitos por dia									
Isolamento 1 < 45%	433	287	268	13	145,0	236,6	112,6	7,37	0,000
Isolamento 2 > 45%	217	142	156	11					
CART Óbitos por dia, Isolamento e dia semana									
Dom e Seg	186	61,0	65,0	4,8	-248,0	219,2	-279,3	-13,04	0,000
Ter, qua, qui, sex e sab e Isolamento < 48%	464	309	256	12					
Ter, qua, qui, sex e sab e Isolamento < 48%	432	326	257	12	238,0	249,0	162,8	5,22	0,000
Ter, qua, qui, sex e sab e Isolamento < 48%	32	88,0	78,0	14					
CART casos por dia, Isolamento e dia da semana									
Dom e Seg	186	2713	2427	178	-5802	5589	-6601	-11,96	0,000
Ter, qua, qui, sex e sab e Isolamento < 48%	464	8515	6431	299					
Ter, qua, qui, sex e sab e Isolamento < 48%	404	9350	6367	317	6459	6059	(4812; 8106)	7,70	0,000
Ter, qua, qui, sex e sab e Isolamento < 48%	60	2891	3254	420					

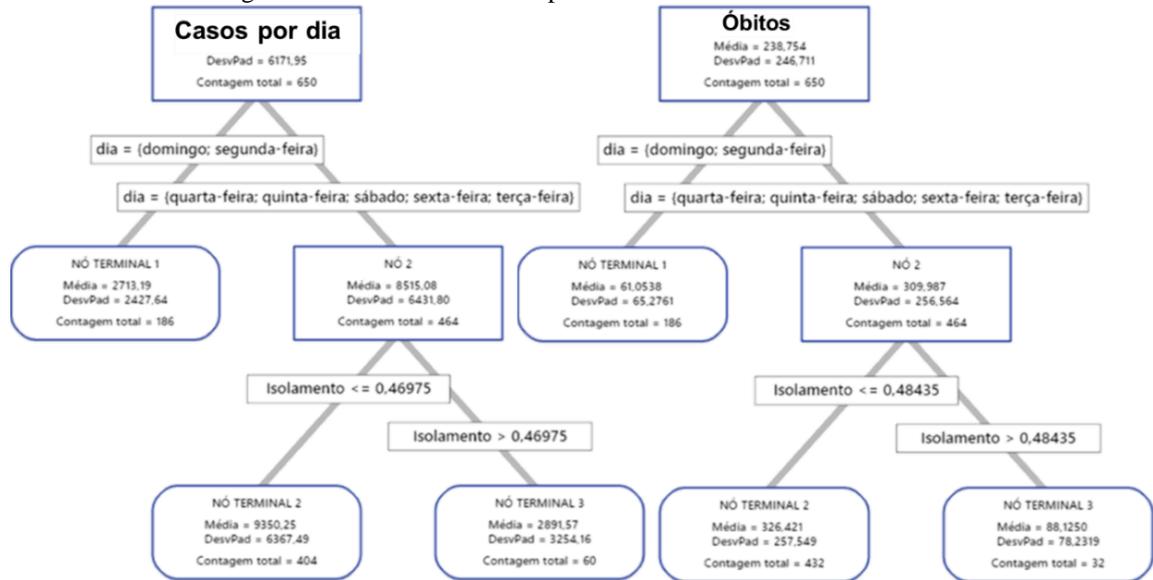
Fonte: Autores

Como o valor-p é menor do que 0,005, que é menor que o nível de significância de 0,05, a decisão é pela rejeição da hipótese nula e conclui-se que as situações em que o isolamento foi acima de 45% para casos e de 44% para óbitos ocorreu redução significativa na quantidade de óbitos e casos de COVID-19.

Bem assim quando incluído a variável dia da semana observamos a predominância dos domingos e segundas-feiras dias em que a quantidade de óbitos e casos caiu com significância estatística de 309 em média para 61 óbitos e de cerca de 8 mil casos por dia em média para cerca de 2,7 mil em média.

Nesta segunda análise da árvore de regressão CART incluindo a variável dia da semana a importância relativa do isolamento caiu quando se trata de óbitos (57%) todavia se manteve predominante quando se tratou do número de casos diários (100% ante 91,1% do dia da semana), ao mesmo tempo o impacto do isolamento ocorreu entre terça e sábado somente quando acima de 48% nos casos dos óbitos e 46 em se tratando de casos por dia.

Figura 6 - Isolamento e óbitos por dia de acordo com dia da semana



Fonte: autores

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Enquanto tivermos dados, não é impossível avaliar o efeito das nossas decisões, observamos a importância do uso da análise de impacto causal em vez do teste t, uma vez que o teste t pode nos dar uma abordagem excessivamente otimista.

A análise bayesiana do ponto de mudança também pode ajudar a encontrar o(s) ponto(s) onde a observação começou a mudar e verifica informação latentes que poderiam auxiliar na análise de um problema e neste trabalho detectou variáveis latentes interessantes tais como a imunidade de rebanho e as novas etapas de vacinação.

Ainda quanto ao impacto das medidas de isolamento apesar do teste para medias de os períodos não ter dados o resultado significativo e não terem sido observadas efeito causal entre as medidas estatais de isolamento nos indicadores de óbitos e casos diários, observou-se por meio da *Classification and Regression Trees* que quando os índices de isolamento aumentam acima de um ponto crítico entre acima de 45% observam-se efeitos palpáveis nos indicadores de mortalidade e casos de COVID.

Sobre a análise é predição ARIMA aplicada, apesar de boa não podemos no momento afirmar que uma ferramenta confiável, devido à alta ciclicidade dos dados e a pouca eficácia do processo de diferenciação.

No presente estudo demonstramos que existem fatores externos aos indicadores de casos e mortes por COVID-19 que mesmo latentes influenciam os dados, e ao mesmo existem ações que ao que parecem foram insipidas sob o aspecto de impacto nos resultados.

REFERÊNCIAS

1. Antunes JLF, Cardoso MRA. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2015;24(3):565–76.
2. Bonita R, Beaglehole R, Kjellstrom T. *Epidemiologia básica*. 2010. 230 p.
3. Talts S, Betancourt M, Simpson D, Vehtari A, Gelman A. Validating Bayesian Inference Algorithms with Simulation-Based Calibration. 2018 Apr 18 [cited 2022 Oct 21]; Available from: <http://arxiv.org/abs/1804.06788>
4. Gel YR, Noguchi K. Introduction to Change Point Analysis. *Science* (80-). 2009;1–56.
5. Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ. Classification and regression trees. *Classif Regres Trees*. 2017;2(October):1–358.
6. Kay H, Brodersen AH. CausalImpacto [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 4]. Available from: <http://google.github.io/CausalImpact/>
7. Kim H, Gerontologista JJO, 2021 undefined. Isolamento social e sofrimento psicológico durante a pandemia de COVID - 19 : uma análise transnacional. *academic.oup.com* [Internet]. [cited 2023 Sep 8]; Available from: <https://academic.oup.com/gerontologist/article-abstract/61/1/103/5943999>
8. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):514–23.
9. Buecker S, Europeu KHP, 2022 undefined. Solidão e isolamento social durante a pandemia de COVID - 19. *econtent.hogrefe.com* [Internet]. [cited 2023 Sep 8]; Available from: <https://econtent.hogrefe.com/doi/full/10.1027/1016-9040/a000453>
10. SÃO PAULO GDE DE. Seade - Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados. 2021 [cited 2023 Jun 9]. *Coronavírus - Dados Completos*. Available from: <https://www.seade.gov.br/coronavirus/>
11. Estado de São Paulo. 2020. 2020 [cited 2020 Apr 30]. p. 2020 Índice de Isolamento do Estado de São Paulo. Available from: <https://www.saopaulo.sp.gov.br/coronavirus/isolamento>
12. São Paulo é a 21a maior economia do mundo - Casa Civil do Estado de São Paulo [Internet]. [cited 2023 Sep 7]. Available from: <https://www.casacivil.sp.gov.br/sao-paulo-e-a-21a-maior-economia-do-mundo/>
13. Daniel Leal Bayerlein. IPT - Instituto de Pesquisas Tecnológicas [Internet]. seminário do MCTIC e Ministério das Minas e Energia. 2019 [cited 2023 Jun 2]. p. 1. Available from: https://www.ipt.br/noticia/1623-_perguntas_sobre_isolamento_social.htm

14. Liu S, Wright A, Hauskrecht M. Change-point detection method for clinical decision support system rule monitoring. *Artif Intell Med* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Dec 21];91:49–56. Available from: [/pmc/articles/PMC7416776/](#)
15. CONEP. RESOLUÇÃO No 510, DE 07 DE ABRIL DE 2016 [Internet]. Brasília 2016 p. 2071–9. Available from: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf>
16. G1. Há um ano, SP vacinava 1a pessoa contra Covid no Brasil; veja o que mudou e projeções para o futuro | São Paulo | G1 [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 9]. Available from: <https://g1.globo.com/sp/sao-paulo/noticia/2022/01/17/ha-um-ano-sp-vacinava-1a-pessoa-contracovid-no-brasil-veja-o-que-mudou-e-projecoes-para-o-futuro.ghtml>
17. Brodersen KH, Gallusser F, Koehler J, Remy N, Scott SL. Inferring causal impact using bayesian structural time-series models. *Ann Appl Stat* [Internet]. 2015 [cited 2024 Jan 12];9(1):247–74. Available from: <https://projecteuclid.org/journals/annals-of-applied-statistics/volume-9/issue-1/Inferring-causal-impact-using-Bayesian-structural-time-series-models/10.1214/14-AOAS788.short>
18. Anderson RM, Vegvari C, Truscott J, Collyer BS. Challenges in creating herd immunity to SARS-CoV-2 infection by mass vaccination. *Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 6];396:1614–6. Available from: <https://www.imperial.ac>
19. Shiehzadegan S, Alaghemand N, Fox M, Venketaraman V. Analysis of the delta variant b.1.617.2 covid-19. *Clin Pract*. 2021;11(4):778–84.

CAPÍTULO 4
ESTIMANDO A QUANTIDADE DE MORTES EVITADAS PELA
VACINAÇÃO POR COVID-19: UM ESTUDO TRANSVERSAL EM 18 PAÍSES
ENTRE 2020 E 2023 UTILIZANDO O PONTO DE RUPTURA DE BAYES

ESTIMATING THE AMOUNT OF DEATHS PREVENTED BY COVID-19
VACCINATION: A CROSS-SECTIONAL STUDY IN 18 COUNTRIES BETWEEN
2020 AND 2023 USING BAYES' TIPPING POINT

João Pedro Pereira Passos¹ (autor correspondente)
joaopedro.passos@mail.uft.edu.br | <https://orcid.org/0000-0001-7181-4587>

Sergio Donizeti Ascencio²
sergioda@uft.edu.br | <https://orcid.org/0000-0002-5495-1392>

Artigo [VERSÃO TRADUZIDA] em fase de revisão por pares na revista (1932-6203) *PLOS ONE* avaliada pelo sistema de *ranqueamento* de revistas brasileiras Qualis CAPES 2017-2020 como A1. Mais informações podem ser obtidas em: <https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/veiculoPublicacaoQualis/ListaConsultaGeralPeriodicos.jsf>

ESTIMANDO A QUANTIDADE DE MORTES EVITADAS PELA VACINAÇÃO POR COVID-19: UM ESTUDO TRANSVERSAL EM 18 PAÍSES ENTRE 2020 E 2023 UTILIZANDO O PONTO DE RUPTURA DE BAYES

ESTIMATING THE AMOUNT OF DEATHS PREVENTED BY COVID-19 VACCINATION: A CROSS-SECTIONAL STUDY IN 18 COUNTRIES BETWEEN 2020 AND 2023 USING BAYES' TIPPING POINT

João Pedro Pereira Passos¹ (autor correspondente)
joapedro.passos@mail.uft.edu.br | <https://orcid.org/0000-0001-7181-4587>

Sergio Donizeti Ascencio²
sergioda@uft.edu.br | <https://orcid.org/0000-0002-5495-1392>

¹ Doutorando da Rede de Biotecnologia e Biodiversidade da Amazônia Legal – **BIONORTE**. Palmas, TO, Brasil.

² Doutor em Ciências (Bioquímica) pela Universidade Federal do Paraná (2006). Atualmente é Professor Associado I do curso de Medicina da Universidade Federal do Tocantins, Coordenador do LPPN (Laboratório de Pesquisa de Produtos Naturais da UFT) e Professor Permanente nas Linhas de Pesquisa em Bioprospecção e Desenvolvimento de Bioprocessos e Bioprodutos. **BIONORTE**. Palmas, TO, Brasil

RESUMO

Introdução. Este estudo apresenta uma análise sobre o impacto da vacinação em 19 países desde o início da pandemia reunindo dados sobre a quantidade de mortes diárias por covid e proporção da população vacinada, além de efetuar cálculo contrafactual da quantidade de mortes evitadas pela vacinação nestes países. **Métodos.** Desenvolvemos um modelo estatístico, baseado no algoritmo AMOC com linguagem R utilizando o pacote *changepoint*, para detectar o ponto de ruptura referente as mortes após a vacinação, com base nas medias inferimos as quantidade de mortes potenciais caso não ocorresse a ruptura e extraímos posteriormente com base nos dados oficiais de mortes **Resultados:** As taxas de vacinação da população média no ponto de ruptura foi de 54% (DP \pm 20) enquanto a média de mortes por 1 milhão caiu de 2,53 (DP \pm 1,6) para 0,54 (DP \pm 0,46) após a ruptura dos dados, a análise de t-pareada sendo significativa para a diferença das média (p<0,001), sendo em geral a 1ªdose de vacinação de acordo com a análise contrafactual mais conservadora evitou cerca de 2.886.869 mortes por COVID-19 nos 18 países analisados (fig. 2 e 3). **Conclusão.** O *changepoint* pacote em R foi utilizado para detectar pontos de mudança, onde demonstramos que a vacinação foi bem-sucedida, identificamos nas series temporais modificações significativas nas médias de óbitos diários em todos os 18 países estudados, ou seja, a série temporal mostrou uma diminuição repentina (ruptura) na quantidade de mortes entre as primeiras e as últimas datas de intervenção.

Palavras-chave: Epidemiologia, COVID-19, Vacina e Series Temporais

ABSTRACT

Introduction. This study presents an analysis of the impact of vaccination in 19 countries since the beginning of the pandemic, gathering data on the number of daily deaths from Covid and the proportion of the population vaccinated, in addition to making a counterfactual calculation of the number of deaths prevented by vaccination in these countries. **Methods.** We developed a statistical model, based on the AMOC algorithm with R language using the changuepoint package, to detect the breaking point regarding deaths after vaccination, based on the averages we inferred the number of potential deaths if the break did not occur and later extracted them based on in official death data **Results:** Average population vaccination rates at breakpoint were 54% (SD \pm 20) while average deaths per 1 million fell from 2.53 (SD \pm 1.6) to 0.54 (SD \pm 0.46) after data breakdown, the paired t-analysis being significant for the difference in means ($p < 0.001$), and in general the 1st dose of vaccination according to the most conservative counterfactual analysis avoided approximately of 2,886,869 deaths from COVID-19 in the 18 countries analyzed (fig. 2 and 3). **Conclusion.** The changuepoint package in R was used to detect change points, where we demonstrated that vaccination was successful, we identified in the time series significant changes in the average daily deaths in all 18 countries studied, that is, the time series showed a decrease sudden (break) in the number of deaths between the first and last intervention dates.

Keywords: Epidemiology, COVID-19, Vaccine and Time Series

1 INTRODUÇÃO

Apesar do elevado número de estudos sobre modelagem utilizando métodos estatísticos de modelagem complexas, poucos estudos avaliaram a cobertura vacinal e o ponto de ruptura do número de mortes relacionados a ela, para com isto construir um modelo contrafactual de relativa simplicidade com elevado grau de precisão quando comparado a estudos análogos.

Um ponto de mudança é um momento em que o padrão estrutural de uma série temporal muda pela primeira vez¹. Os pontos de mudança de mudança média são características extremamente importantes a serem consideradas ao analisar séries temporais sendo seu uso comum na área de meteorologia em estudo sobre o mudanças climáticas¹ e até finanças².

changeoint pacote em R foi utilizado para detectar pontos de mudança, onde demonstramos que a vacinação foi bem-sucedida, identificamos nas series temporais modificações significativas nas médias de óbitos diários em todos os 19 países estudados, ou seja, a série temporal mostrou uma diminuição repentina (ruptura) na quantidade de mortes entre as primeiras e as últimas datas de intervenção.

A partir daí inferimos um ponto de ruptura epidemiológico, um único ponto de mudança único (ou a ausência dele) relacionada a vacinação e ao mesmo tempo com base nas médias dos períodos pré-ruptura podemos efetuar a inferência contrafactual da quantidade de mortes que a vacina evitou no respectivo país.

2 MÉTODOS

O modelo que utilizado não é um modelo preditivo é apenas contrafactual, ou seja, ele analisa cenários que não ocorreram, sua vantagem reside na simplicidade de aplicação ante os modelos que utilizam complexas modelagens. Para explorar as evidências anteriores a este estudo, pesquisamos

PubMed, Google Scholar com os termos “covid” e “chanuepoint” ou “vacinação/vaccination” ou “modelagem/modelling”.

Este estudo foi determinado como não constituindo pesquisa com seres humanos por ser um estudo estudo transversal. Concluímos todas as análises no Microsoft Excel³ e no pacote changuepoint em R versão 2.4⁴

Desenvolvemos um modelo estatístico, baseado no algoritmo AMOC com linguagem R utilizando o pacote changuepoint, para detectar o ponto de ruptura referente as mortes após a vacinação, com base nas medias inferimos as quantidade de mortes potenciais caso não ocorresse a ruptura e extraímos posteriormente com base nos dados oficiais de mortes.

A técnica utilizada foi a de ponto de mudança único que genericamente descrevemos da seguinte forma onde sugerimos que o aprofundamento possa ser feito consultado os trabalhos de Killick Eckley⁵.

Deixemos $\{pR_t\}_{t=1}^n$ ser a nosso serie temporal estudada e $\gamma = Cov(X_{t+h}, X_t)$ será nossa auto covariância defasada da série, nosso objetivo e testas se existe uma mudança na estrutura média dos dados, assumindo que a estrutura de segunda ordem é constante ao longo tempo, nosso modelo de ponto de mudança Único terá seu ponto de mudança ocorrendo no tempo desconhecido k é:

Equação 3 - Modelo de ponto de mudança único

$$X_t = \begin{cases} \mu + \epsilon_t & \text{para } 1 < t < k \\ \mu + \Delta + \epsilon_t & \text{para } k + 1 < t < n \end{cases}$$

Onde μ é um parâmetro de localização (n_{pR}) e Δ é a magnitude do deslocamento do tempo k e ϵ_t é a serie temporal com média zero e atraso h .

Onde μ é um parâmetro de localização (n_{pR}) e Δ é a magnitude do deslocamento do tempo k e ϵ_t é a serie temporal com média zero e atraso h .

Para o cálculo do μPR :

Equação 4 - Magnitude de deslocamento de tempo

$$\mu PR = \frac{\sum X_{pR}}{n_{pR}}$$

Onde X_{pR} é dado contido no ponto de ruptura da amostra e n_{pR} e a posição dele no conjunto de dados.

Para o cálculo do potencial de mortes (pM):

Equação 5 - Potencial de mortes

$$pM = \mu PR \times n_{total}$$

Já para cálculo da quantidade mortes evitadas (pMe):

Equação 6 - quantidade mortes evitadas

$$pMe = pM - \text{Obitos total}$$

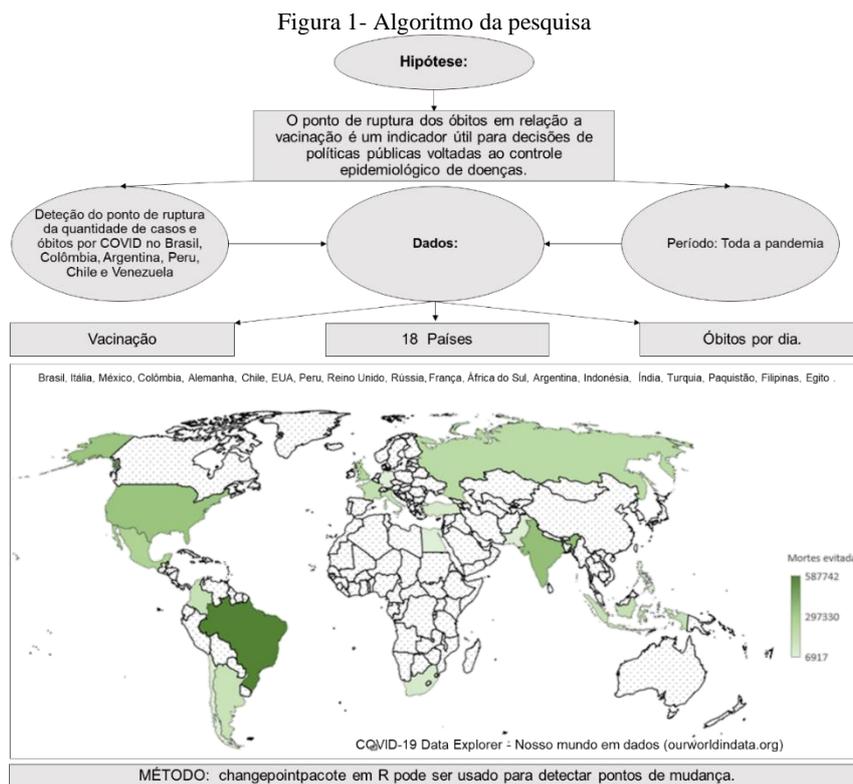
3 FONTES DE DADOS

Derivamos todos os dados do estudo de fontes disponíveis publicamente. Obtivemos a incidência diária de óbitos de COVID classificados pela data de início em todos os 18 países analisados, qual seja dia 07 de janeiro de 2020 até as datas das últimas atualização de cada país, que por volta do mês de setembro de 2023 sendo um número de observações por nação de 1316 (DP ± 165) proveniente do COVID-19 Data Explorer ⁶.

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.1 RESULTADOS PRIMÁRIOS

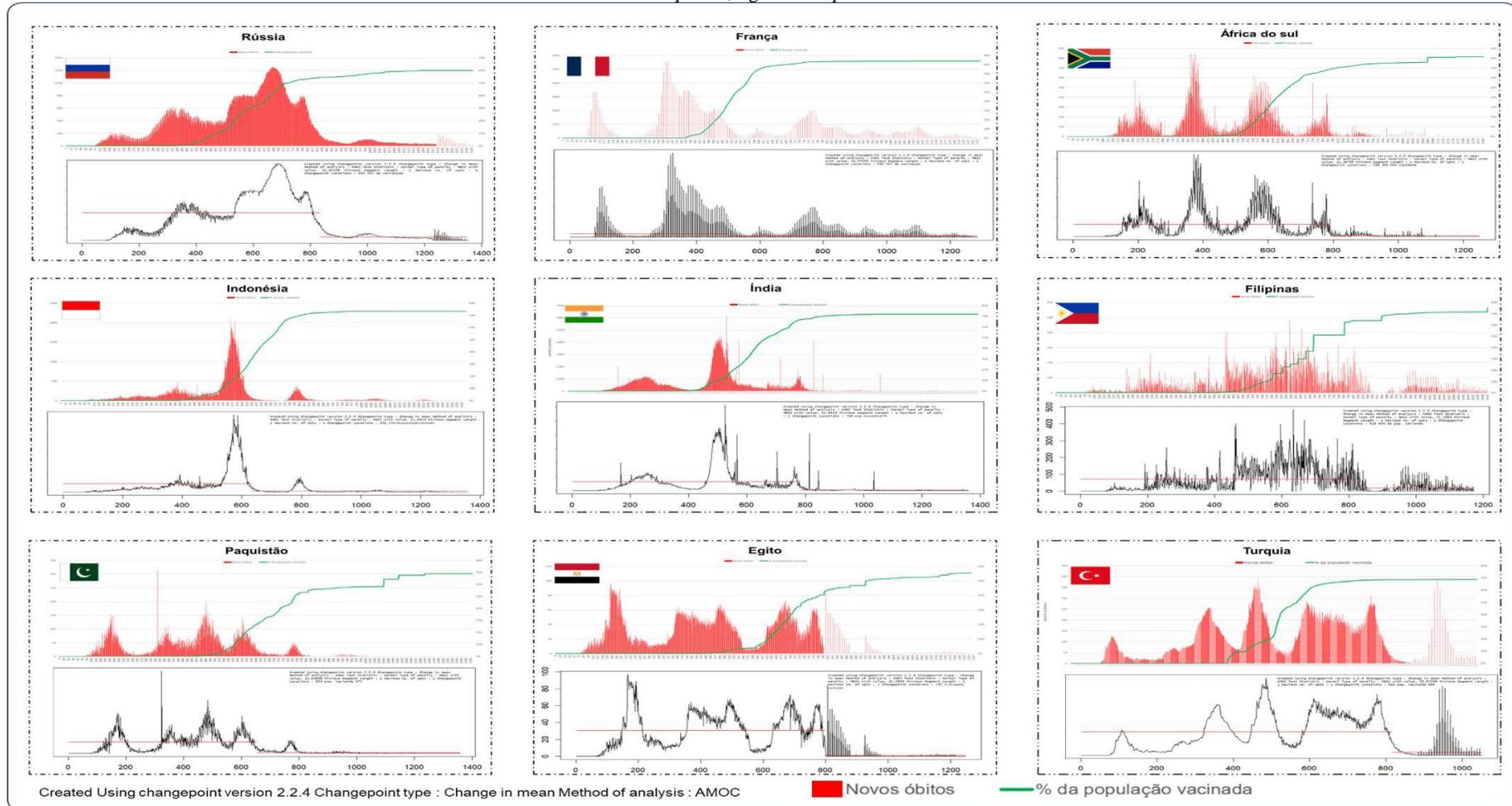
Usamos nosso modelo de *changepoint* para estimar o ponto de ruptura em relação a vacinação e o cenário contrafactual da quantidade de óbitos evitados pela vacinação no países analisados, fig. 1.



Fonte: autores

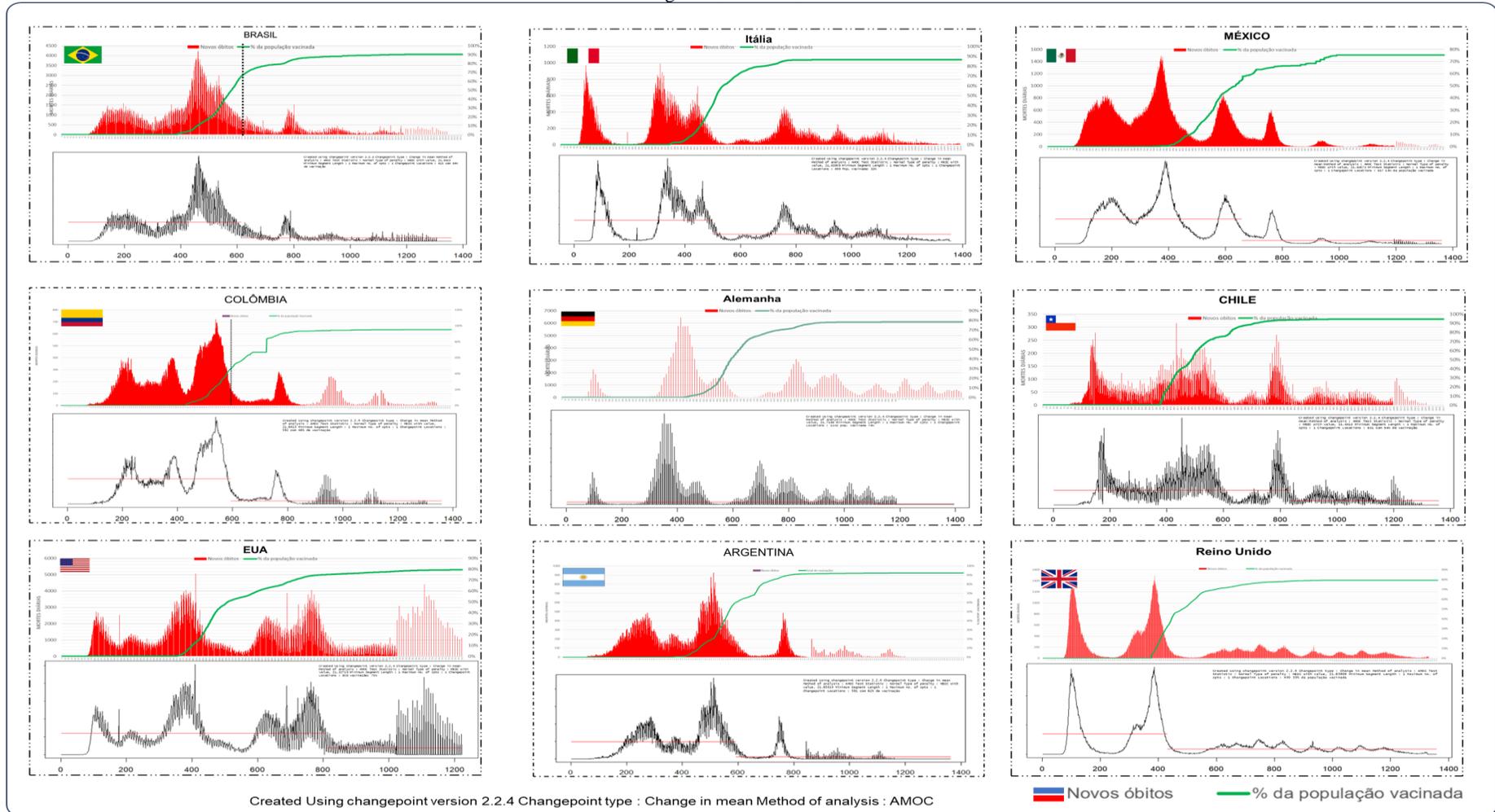
4.2 RESULTADOS SECUNDARIOS

Figura 2 -Detecção do ponto de ruptura epidemiológico da quantidade de casos e óbitos por COVID-19: Esquerda para a direita: Rússia, França, África do Sul, Indonésia, Índia, Filipinas, Paquistão, Egito e Turquia



Fonte: Elaborado pelos autores com dados de <https://ourworldindata.org/>

Figura 3 -Deteção do ponto de ruptura epidemiológico da quantidade de casos e óbitos por COVID-19: Esquerda para a direita: Brasil, Italia, México, Colombia, Alemanha, Chile, EUA, Argentina e Reino Unido



Fonte: Elaborado pelos autores com dados de <https://ourworldindata.org/>

Tabela 1 - Dados dos países estudados, população e ponto de ruptura, teste de t-pareado para medias de óbitos por milhão antes a após a ruptura
($p=0,0000333$)

País	Pop	<i>n</i>	Ponto De ruptura (<i>n_{pR}</i>)	Média préruptura (μ_{PV})	Média pósruptura (μ_{PR})	% da pop. <i>pR em n</i>	Total de óbitos	Potencial de mortes (<i>pM</i>)	Mortes evitadas	por 10 mil hab.
Índia	1429921746	1357	730	659,57	80,48	67	532.030	895.696	363.666	2,5
Estados Unidos	339987103	1222	808	1202,34	380,23	75	1127646	1.471.670	344.024	10,1
Indonésia	277184719	1357	631	223,86	28,58	31	161.918	303.783	141.865	5,1
Paquistão	240215932	1356	654	42,51	3,45	27	30.656	57.641	26.985	1,1
Brasil	203062512	1357	613	952,4	164,32	64	704.659	1.292.401	587.742	28,9
Rússia	148221749	1348	834	447,27	52,8	54	400.009	602.926	202.917	13,7
México	134127189	1357	657	445,89	59,13	54	334.518	605.079	270.561	20,2
Filipinas	109581078	1171	828	72,14	19,02	64	66.272	84.473	18.201	1,7
Egito	102334404	1248	797	30,4	1,27	25	24.830	37.936	13.106	1,3
Turquia	84339067	1357	816	119,83	6,83	69	101.419	162.609	61.190	7,3
Alemanha	83783942	1190	1102	151,55	73,88	74	173.431	180.348	6.917	0,8
Reino Unido	67886011	1356	430	347,54	86,43	63	229.307	471.270	241.963	35,6
França	65273511	1284	500	221,71	72,78	32	167.985	284.676	116.691	17,9
Itália	60461826	1356	499	248,35	78,72	32	191.469	336.764	145.295	24
África do Sul	59308690	1247	789	126,04	7,47	34	102.595	157.168	54.573	9,2
Colômbia	50882891	1357	592	208,37	25,57	46	142.942	282.760	139.818	27,5
Argentina	45195774	1357	591	192,99	24,72	61	130.472	261.885	131.413	29,1
Chile	19116201	1357	831	53,2	15,47	94	52.257	72.199	19.942	10,4
Total							4.674.415	7.561.284	2.886.869	

5 DISCUSSÃO

Neste estudo efetuamos a análise dos casos de óbitos em comparação com as taxas de vacinação da população em geral (1ºdose) as 18 nações analisadas constituem mais de 4 bilhões e 674 milhões de habitantes de onde de acordo com a análise contrafactual mais conservadora como ocorreram 4.674.415 de óbitos com potencial de cerca de 7.561.284 a vacinação portanto evitou cerca de 2.886.869 mortes por COVID-19 nos 19 países analisados (fig. 2 e 3).

O ponto de ruptura ocorreu quando a vacinação estava em 53,67% (IC 95% 43,80-63,53) enquanto a média de mortes por 1 milhão caiu de 76,2 (IC95% 158,4-480,1) para 20,9 (IC95% 21,5-109,5) e análise de t-pareada sendo significativa para a diferença das média ($p < 0,001$).

Ao compararmos os resultados alcançados com os outros trabalhos na área que também estimaram os efeitos diretos da campanha de vacinação no número de mortes devido à COVID-19, temos um estudo da FIOCRUZ ⁷ com dados referente ao primeiro de vacinação no brasil, entre janeiro 17 de janeiro de 2021 e 31 de janeiro de 2022, que concluiu que no programa de vacinação COVID-19 no Brasil salvou a vida de pelo menos 303.129 adultos, enquanto encontramos com o método da ruptura de bayes aplicado aos dados o valor de 264.857 vidas salvas pela vacinação no primeiro ano de vacinação⁷.

Ainda sobre o Brasil o estudo de Barbosa et. al ⁸ estimou que, se o início da vacinação tivesse sido 30 dias antes, combinado com os esforços para aumentar as taxas de vacinação, cerca de 31.657 mortes poderiam ter sido evitadas, no modelo que empregamos ao calcular o mesmo período chegamos ao valor de 28.571 mortes.

Ainda procuramos reproduzir com o mesmo método um estudo sobre a quantidade de óbitos que poderiam quantas mortes poderiam ter sido evitadas pela vacinação nos EUA, mas não o foram devido a uma falha na vacinação, onde chegamos a um resultado muito próximo

do estimado no estudo, onde no referido estudo estimaram que pelo menos 232.000 mortes poderiam ter sido evitadas entre adultos não vacinados durante o período de 15 meses se tivessem sido vacinados com pelo menos uma série primária⁹, em nossa análise utilizando as médias de óbitos dos pontos de ruptura com dados do mesmo período do estudo e considerando que cerca de 90% dos óbitos do período seria de pessoas não vacinadas chegamos a o resultado de cerca de 230 mil mortes evitáveis no período pela vacinação (exatamente 230.193).

Ao mesmo tempo nosso trabalho detectou cerca de 150 mil óbitos evitados pela vacina na Itália, valor análogo ao de outro estudo de setembro de 2023 onde o *Istituto Superiore di Sanità* estimou, através de uma metodologia diferente, que a introdução da vacinação em Itália permitiu evitar 518 mil hospitalizações, 57 mil internamentos em cuidados intensivos e 150 mil mortes, algo bem próximo dos dados deste estudo ¹⁰.

Referente a França reproduzimos o método geral em uma inferência feita em 2021, início da vacinação no país que preconizava que a vacinação evitaria cerca de 47 mil mortes até o final no ano de 2021 ¹¹, porquanto a aplicação do método de ruptura chegou ao valor de 45.050 analisando os dados referente ao mesmo período.

Em nosso trabalho detectamos que o Reino Unido deixou de ter cerca 240 mil mortes devido ao processo de vacinação, dado que se coaduna com diversos estudo efetuados com métodos diferentes, com os valores médios por volta das 200 mil mortes evitada pela vacinação ¹².

Outro ponto que mesmo apesar das limitações do estudo de não abordar as diferentes vacinas empregadas, observamos que a porcentagem da população vacinada em relação ao ponto de ruptura de 53,67% (IC 95% 43,80- 63,53) é um valor crucial para que uma nação possa ver resultados reais na queda de mortes.

6 CONCLUSÃO

No nosso esforço para fornecer estimativas de 18 países possuiu a vantagem em relação a outros modelos que não introduzimos nenhum pressuposto que não estivesse contido nos dados.

As nossas estimativas de impacto também foram limitadas pela incerteza inerente às estimativas baseadas em um modelo matemático e apesar das medias serem relativamente precisas em relação a outros estudos e provável que devido a grande variabilidade dos dados estas estimativas tenham subestimado ou sobrestimado o número de mortes por COVID-19 em muitos países.

7 DECLARAÇÃO DE COMPARTILHAMENTO DE DADOS

Este estudo utilizou dados públicos agregados e desidentificados compartilhados no Material Suplementar e disponível na plataforma aberta (<https://zenodo.org/records/10001435>).

REFERÊNCIAS

- [1] Li S, Lund R. Multiple Changepoint Detection via Genetic Algorithms. *J Clim* 2012;25:674–86. <https://doi.org/10.1175/2011JCLI4055.1>.
- [2] Habibi R. Bayesian online change point detection in finance. *Financial Internet Quarterly* 2021;17:27–33. <https://doi.org/10.2478/FIQF-2021-0025>.
- [3] Microsoft. Software de planilha Microsoft Excel | Microsoft 365 2023. <https://www.microsoft.com/pt-br/microsoft-365/excel> (accessed July 5, 2023).
- [4] R: O Projeto R para Computação Estatística n.d. <https://www.r-project.org/> (accessed October 7, 2023).
- [5] Killick R, Eckley IA. changepoint: An R Package for Changepoint Analysis. *J Stat Softw* 2014;58:1–19. <https://doi.org/10.18637/jss.v058.i03>.
- [6] Oxford. COVID-19 Data Explorer - Nosso mundo em dados n.d. <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?zoomToSelection=true&time=2020-03-01..latest&facet=none&country=USA~BRA~JPN~DEU&pickerSort=asc&pickerMetric=location&Metric=Confirmed+cases&Interval=7-day+rolling+average&Relative+to+Population=true&Color+by+test+positivity=false> (accessed October 7, 2023).
- [7] Santos CVB dos, Noronha TG de, Werneck GL, Struchiner CJ, Villela DAM. Estimated COVID-19 severe cases and deaths averted in the first year of the vaccination campaign in Brazil: A retrospective observational study. *Lancet Regional Health - Americas* 2023;17. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100418>.
- [8] Barbosa Libotte G, Dos Anjos L, Célia Cerqueira De Almeida R, Mara Cardoso Malta S, De Andrade Medronho R. Impacts of a delayed and slow-paced vaccination on cases and deaths

during the COVID-19 pandemic: a modelling study. *J R Soc Interface* 2022;19:821–6.
<https://doi.org/10.1098/RSIF.2022.0275>.

- [9] Jia KM, Hanage WP, Lipsitch M, Johnson AG, Amin S10654AB, Ali AR, et al. Estimated preventable COVID-19-associated deaths due to non-vaccination in the United States. *Eur J Epidemiol* 2023. <https://doi.org/10.1007/s10654-023-01006-3>.
- [10] Tecnica N, Bella A, Boros S, Bressi M, Del Manso M. Infezioni da SARS-CoV-2, ricoveri e decessi associati a COVID-19 direttamente evitati dalla vaccinazione Italia, 27 dicembre 2020-31 gennaio 2022 Gruppo di lavoro ISS e Ministero della Salute “Sorveglianza vaccini COVID-19” ISS. n.d.
- [11] Sofonea MT, Boennec C, Fontalirant A, Regnat M, Lefrant J-Y, Alizon S, et al. Quantifying the real-life impacts of vaccination on critical COVID-19 n.d.
<https://doi.org/10.31219/OSF.IO/6EBXU>.
- [12] Sem as vacinas contra a Covid, o Reino Unido poderia ter tido mais 200 mil mortes n.d.
<https://www.thetimes.co.uk/article/without-covid-vaccines-the-uk-could-have-had-another-200-000-deaths-fh78sntc8> (accessed October 7, 2023).

CONCLUSÃO GERAL

A presente tese realizou uma investigação detalhada e rigorosa dos impactos da pandemia de COVID-19 no Brasil, adotando uma abordagem epidemiológica abrangente que incluiu análises de mortes súbitas cardíacas, a relação entre saneamento básico e mortalidade, os efeitos do isolamento social e a eficácia da vacinação em nível internacional.

Com o uso de técnicas avançadas de modelagem estatística, como modelos *bayesianos* e análise de séries temporais com ruptura de *bayes*, o estudo apresentou uma visão integrada dos múltiplos efeitos da pandemia, oferecendo *insights* valiosos para a formulação de políticas públicas e a melhoria das práticas de saúde pública.

O primeiro foco da tese foi o aumento das Mortes Súbitas Cardíacas (MSC) durante e após a pandemia. A análise dos dados ao longo de 13 anos (2010-2022) evidenciou um aumento significativo na média mensal de MSC no período pandêmico, saltando de 176,6 casos mensais antes da pandemia para 555,03 casos durante a pandemia. Esse incremento foi observado em todas as faixas etárias, especialmente entre os mais idosos, sugerindo uma forte correlação entre a infecção por COVID-19 e o aumento das MSC.

A robustez dessa correlação foi sustentada por uma análise contrafactual e pela aplicação dos critérios revisados de Bradford Hill, que apontaram uma relação causal plausível entre a pandemia e o aumento das MSC, considerando os mecanismos biológicos envolvidos, como a ação da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), principal receptor do vírus SARS-CoV-2 nas células.

O segundo aspecto explorado foi a relação entre a qualidade do saneamento básico e as taxas de mortalidade por COVID-19 nos períodos iniciais da pandemia nos municípios brasileiros. A análise de correlação espacial revelou que municípios com infraestrutura de saneamento deficiente apresentaram taxas mais elevadas de mortalidade, ou seja, transmissão

mais rápida da doença na população, destacando-se principalmente nas regiões Norte e Nordeste do Brasil. Esses achados reforçam a importância crítica de investimentos em infraestrutura de saneamento como uma estratégia fundamental para mitigar os impactos de futuras crises sanitárias. A falta de saneamento adequado não apenas exacerba a propagação de doenças infecciosas como a COVID-19, mas também contribui para desigualdades sociais e de saúde que se tornaram ainda mais evidentes durante a pandemia.

O estudo também avaliou os efeitos do isolamento social no Estado de São Paulo, utilizando técnicas como a análise de impacto causal e a detecção de pontos de ruptura *bayesianos*. Inicialmente, as medidas de isolamento mostraram-se menos eficazes do que o esperado, mas a análise mais aprofundada revelou que variáveis latentes, como a vacinação, desempenharam um papel crucial na alteração dos resultados ao longo do tempo. Esses resultados indicam que as medidas de isolamento, embora essenciais, precisam ser acompanhadas de outras intervenções, como a vacinação em massa, para que seu impacto seja maximizado. A complexidade dos dados analisados e as interações entre diferentes variáveis sublinham a necessidade de uma abordagem multidimensional na gestão de crises sanitárias.

Por fim, a análise da eficácia da vacinação contra a COVID-19 em 18 países mostrou resultados contundentes: a vacinação reduziu significativamente a mortalidade, prevenindo aproximadamente 2,9 milhões de mortes. Este estudo transversal, utilizando o modelo de ponto de ruptura de *Bayes*, não só confirmou a eficácia da vacinação em termos estatísticos, mas também destacou a importância de manter e expandir os esforços de vacinação globalmente. Em um cenário onde variantes do vírus continuam a surgir, a vacinação permanece como a principal ferramenta para controlar a pandemia e salvar vidas.

Por fim, podemos concluir que a pandemia de COVID-19, além de seus efeitos diretos na saúde pública, trouxe à tona a necessidade urgente de aprimorar as infraestruturas de saúde

e saneamento, adotar políticas públicas baseadas em evidências e promover a colaboração internacional para enfrentar desafios globais. O estudo também abre caminho para futuras pesquisas que possam explorar mais a fundo as interações complexas entre diferentes fatores que influenciam a saúde pública durante uma pandemia. Além disso, sugere que futuras políticas públicas devem ser multifacetadas, considerando não apenas os aspectos médicos e sanitários, mas também os impactos sociais e econômicos, para uma resposta mais eficaz a crises futuras.

Em síntese, com este trabalho esperamos ter contribuído significativamente para o campo da epidemiologia, oferecendo uma análise detalhada dos impactos da COVID-19 no Brasil e em outros contextos globais. As recomendações para políticas públicas que emergem deste trabalho têm o potencial de influenciar positivamente a preparação e resposta a futuras pandemias, com um foco especial na importância do saneamento básico, da vacinação e da integração de medidas de saúde pública com estratégias sociais e econômicas. A continuidade dessas investigações será crucial para entender e mitigar os efeitos a longo prazo da COVID-19 e de outras possíveis crises sanitárias globais.

ANEXO A – PUBLICAÇÕES



DECLARAÇÃO

A Revista Cuadernos de Educación y Desarrollo, ISSN 1989-4155, declara para os devidos fins, que o artigo intitulado **“Covid-19 provocou mais de 12 mil mortes súbitas no Brasil nos primeiros três anos de pandemia: estudo epidemiológico, observacional e descritivo”** de autoria de *João Pedro Pereira Passos, Nayara Silva do Vale, Raimundo Wagner de Souza Aguiar, Ilamar Mendes Soares, Andressa Ribeiro de Sousa, Sergio Donizeti Ascencio*, foi publicado no v.16, n.3,p. 01-23, 2024.

A revista é on-line, e os artigos estão disponíveis ao acessar o link: <https://ojs.europubpublications.com/ojs/index.php/ced/issue/view/96>

DOI: <https://doi.org/10.55905/cuadv16n3-059>

Por ser a expressão da verdade, firmamos a presente declaração.

Castelo de Paiva, 12 de Março de 2024.

Equipe Editorial



QR de validação da publicação



DECLARAÇÃO

A Revista Cuadernos de Educación y Desarrollo, ISSN 1989-4155, declara para os devidos fins, que o artigo intitulado "**SARS-CoV-2 no Brasil: altas taxas de mortalidade em municípios com precariedade de saneamento**" de autoria de *João Pedro Pereira Passos, Nayara Silva do Vale, Raimundo Wagner de Souza Aguiar, Ilamar Mendes Soares, Andressa Ribeiro de Sousa, Félkerson Marinho Ferreira, Sergio Donizeti Ascencio*, foi publicado no v.16, n.4,p. 01-19, 2024.

A revista é on-line, e os artigos estão disponíveis ao acessar o link: <https://ojs.europubpublications.com/ojs/index.php/ced/issue/view/97>

DOI: <https://doi.org/10.55905/cuadv16n4-029>

Por ser a expressão da verdade, firmamos a presente declaração.

Castelo de Paiva, 05 de Abril de 2024.

Equipe Editorial



QR de validação da publicação

ANEXO B - ARTIGOS NO PRELO

ARTIGO 3 – HYGEIA

Hygeia - Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde

Submissões

Fila 1 Arquivos 2 [Ajuda](#)

Minhas Submissões Designadas [Filtros](#) [Nova Submissão](#)

70786 **Passos et al.**
 PERCEPÇÃO DOS EFEITOS DA VACINAÇÃO E ANÁLISE DA EFICÁCIA DE LONGO P... 2/3 1 [Avaliação](#) [Visualizar](#)

2/3	Avaliações completadas
0	Revisões enviadas
1	Discussões abertas

Última atividade registrada em segunda-feira, 22 de janeiro de 2024.

ARTIGO 4 – PLO ONE

em PLOS UM João Passos

Casa Menu Principal Submeta um Manuscrito Sobre Ajuda

← **Submissions Being Processed for Author**

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Results per page: 10

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Current Status
View Submission View Publication Fee Send E-mail	PONE-D-23-34296	Modeling the estimated impact of vaccination against COVID-19 and the change point of daily cases in 18 countries : a cross-sectional study between 2020 and 2023 using the Bayes inference criterion	Oct 28 2023 7:16AM	Under Review

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Results per page: 10

APÊNDICE 1 - MATERIAL COMPLEMENTAR - MSC
MATERIAL COMPLEMENTAR – COVID E MSC
DADOS

mês	Mortes_covid(8)	MSC(R96)(5)
jan/20	0	265
fev/20	0	270
mar/20	136	390
abr/20	4881	418
mai/20	22861	585
jun/20	29744	494
jul/20	32512	522
ago/20	30328	513
set/20	21596	456
out/20	16911	520
nov/20	13592	497
dez/20	20120	581
jan/21	29985	537
fev/21	30169	466
mar/21	61031	624
abr/21	84319	585
mai/21	62872	654
jun/21	53035	653
jul/21	40405	692
ago/21	24811	572
set/21	16138	494
out/21	12016	522
nov/21	6816	511
dez/21	4539	609
jan/22	7707	769
fev/22	22389	550
mar/22	10328	535
abr/22	3984	530
mai/22	3228	606
jun/22	4395	572
jul/22	7465	615
ago/22	5309	572
set/22	2305	524
out/22	2164	558
nov/22	1445	543
dez/22	4198	602

**APÊNDICE 2 - DADOS DO ESTADO DE SÃO PAULO
REFERENTE AO ISOLAMENTO, CASOS E ÓBITOS
DIÁRIOS DE COVID (N=655)(CORONAVÍRUS - DADOS
COMPLETOS, N.D.; SÃO PAULO, 2021)**

Data	Casos	Casos por dia	Óbitos por dia	Isolamento
17/mar/20	164	12	1	38,00%
18/mar/20	240	76	3	40,00%
19/mar/20	286	46	1	42,00%
20/mar/20	396	110	4	44,00%
21/mar/20	459	63	6	56,00%
22/mar/20	631	172	7	56,00%
23/mar/20	745	114	8	52,00%
24/mar/20	810	65	10	54,00%
25/mar/20	862	52	8	54,00%
26/mar/20	1052	190	10	54,00%
27/mar/20	1223	171	10	53,00%
28/mar/20	1406	183	16	56,00%
29/mar/20	1451	45	14	59,00%
30/mar/20	1517	66	15	55,00%
31/mar/20	2339	822	23	55,00%
01/abr/20	2981	642	28	55,00%
02/abr/20	3506	525	44	55,00%
03/abr/20	4048	542	11	54,00%
04/abr/20	4466	418	41	57,00%
05/abr/20	4620	154	15	59,00%
06/abr/20	4861	241	29	52,00%
07/abr/20	5682	821	67	51,00%
08/abr/20	6708	1026	57	50,00%
09/abr/20	7480	772	68	47,00%
10/abr/20	8216	736	44	57,00%
11/abr/20	8419	203	20	55,00%
12/abr/20	8755	336	28	59,00%
13/abr/20	8895	140	20	50,00%
14/abr/20	9371	476	87	50,00%
15/abr/20	11043	1672	83	50,00%
16/abr/20	11568	525	75	49,00%
17/abr/20	12841	1273	75	49,00%
18/abr/20	13894	1053	63	54,00%
19/abr/20	14267	373	24	59,00%
20/abr/20	14580	313	22	51,00%
21/abr/20	15385	805	56	57,00%
22/abr/20	15914	529	41	48,00%
23/abr/20	16740	826	211	48,00%
24/abr/20	17826	1086	167	48,00%
25/abr/20	20004	2178	155	52,00%
26/abr/20	20715	711	33	58,00%
27/abr/20	21696	981	125	48,00%
28/abr/20	24041	2345	224	48,00%
29/abr/20	26158	2117	198	47,00%
30/abr/20	28698	2540	128	46,00%
01/mai/20	30374	1676	136	56,00%
02/mai/20	31174	800	75	53,00%
03/mai/20	31772	598	41	59,00%
04/mai/20	32187	415	27	47,00%
05/mai/20	34053	1866	197	47,00%
06/mai/20	37853	3800	194	47,00%
07/mai/20	39928	2075	161	47,00%

08/mai/20	41830	1902	210	46,00%	06/jun/20	140549	5984	216	49,20%
09/mai/20	44411	2581	192	50,00%	07/jun/20	143073	2524	87	52,33%
10/mai/20	45444	1033	101	53,00%	08/jun/20	144593	1520	43	46,55%
11/mai/20	46131	687	34	48,00%	09/jun/20	150138	5545	334	46,57%
12/mai/20	47719	1588	206	47,00%	10/jun/20	156316	6178	340	46,23%
13/mai/20	51097	3378	169	47,00%	11/jun/20	162520	6204	283	48,41%
14/mai/20	54286	3189	197	48,00%	12/jun/20	167900	5380	223	45,54%
15/mai/20	58378	4092	186	47,10%	13/jun/20	172875	4975	213	47,99%
16/mai/20	61183	2805	187	50,44%	14/jun/20	178202	5327	113	52,26%
17/mai/20	62345	1162	94	54,10%	15/jun/20	181460	3258	73	46,51%
18/mai/20	63066	721	41	48,56%	16/jun/20	190285	8825	365	46,48%
19/mai/20	65995	2929	324	47,79%	17/jun/20	191517	1232	389	46,11%
20/mai/20	69859	3864	216	48,58%	18/jun/20	192628	1111	325	45,12%
21/mai/20	73739	3880	195	49,00%	19/jun/20	211658	19030	386	45,22%
22/mai/20	76871	3132	215	47,79%	20/jun/20	215793	4135	262	47,31%
23/mai/20	80558	3687	272	50,76%	21/jun/20	219185	3392	94	51,57%
24/mai/20	82161	1603	118	54,96%	22/jun/20	221973	2788	46	45,90%
25/mai/20	83625	1464	57	51,48%	23/jun/20	229475	7502	434	46,11%
26/mai/20	86017	2392	203	46,88%	24/jun/20	238822	9347	284	46,00%
27/mai/20	89483	3466	289	47,58%	25/jun/20	248587	9765	407	44,91%
28/mai/20	95865	6382	268	47,58%	26/jun/20	258508	9921	207	45,34%
29/mai/20	101556	5691	295	46,65%	27/jun/20	265581	7073	297	48,03%
30/mai/20	107142	5586	257	50,81%	28/jun/20	271737	6156	75	51,73%
31/mai/20	109698	2556	83	53,28%	29/jun/20	275145	3408	60	46,01%
01/jun/20	111296	1598	52	47,28%	30/jun/20	281380	6235	365	45,75%
02/jun/20	118295	6999	327	47,61%	01/jul/20	289935	8555	267	45,39%
03/jun/20	123483	5188	282	47,00%	02/jul/20	302179	12244	321	45,24%
04/jun/20	129200	5717	285	47,00%	03/jul/20	310517	8338	343	44,64%
05/jun/20	134565	5365	281	46,13%	04/jul/20	312530	2013	302	46,85%

05/jul/20	320179	7649	82	51,00%	03/ago/20	560218	1533	48	42,63%
06/jul/20	323070	2891	56	44,90%	04/ago/20	575589	15371	337	42,52%
07/jul/20	332708	9638	341	44,96%	05/ago/20	585265	9676	407	42,11%
08/jul/20	341365	8657	313	44,72%	06/ago/20	598670	13405	339	41,80%
09/jul/20	349715	8350	330	45,42%	07/ago/20	608379	9709	287	40,80%
10/jul/20	359110	9395	324	44,30%	08/ago/20	621731	13352	281	43,21%
11/jul/20	366890	7780	260	46,43%	09/ago/20	627126	5395	98	47,65%
12/jul/20	371997	5107	146	50,70%	10/ago/20	628415	1289	37	42,57%
13/jul/20	374607	2610	59	44,89%	11/ago/20	639562	11147	420	42,88%
14/jul/20	386607	12000	417	45,11%	12/ago/20	655181	15619	298	41,96%
15/jul/20	393176	6569	316	45,05%	13/ago/20	674455	19274	455	41,90%
16/jul/20	402048	8872	398	45,02%	14/ago/20	686122	11667	289	42,14%
17/jul/20	407415	5367	339	44,03%	15/ago/20	697530	11408	167	44,84%
18/jul/20	412027	4612	270	46,18%	16/ago/20	699493	1963	72	51,54%
19/jul/20	415049	3022	85	50,46%	17/ago/20	702665	3172	47	43,28%
20/jul/20	416434	1385	56	43,19%	18/ago/20	711530	8865	416	43,60%
21/jul/20	422669	6235	383	43,13%	19/ago/20	721377	9847	276	42,60%
22/jul/20	439446	16777	361	42,94%	20/ago/20	730828	9451	314	43,10%
23/jul/20	452007	12561	362	42,51%	21/ago/20	735960	5132	250	42,03%
24/jul/20	463218	11211	312	42,08%	22/ago/20	749244	13284	237	45,64%
25/jul/20	479481	16263	311	44,99%	23/ago/20	754129	4885	75	50,23%
26/jul/20	483982	4501	89	50,90%	24/ago/20	756480	2351	38	42,51%
27/jul/20	487654	3672	70	43,79%	25/ago/20	765670	9190	407	42,88%
28/jul/20	500301	12647	383	42,76%	26/ago/20	776135	10465	282	42,07%
29/jul/20	514197	13896	330	43,05%	27/ago/20	784453	8318	221	41,95%
30/jul/20	529006	14809	321	43,14%	28/ago/20	796209	11756	279	40,96%
31/jul/20	542304	13298	287	42,66%	29/ago/20	801422	5213	250	42,50%
01/ago/20	552318	10014	239	44,69%	30/ago/20	803404	1982	34	48,14%
02/ago/20	558685	6367	81	50,68%	31/ago/20	804342	938	36	41,82%

01/set/20	814375	10033	361	42,24%	30/set/20	985628	6109	231	40,44%
02/set/20	826331	11956	298	41,83%	01/out/20	991725	6097	182	40,84%
03/set/20	837978	11647	232	41,30%	02/out/20	997333	5608	152	40,30%
04/set/20	845016	7038	186	40,31%	03/out/20	1003429	6096	180	41,19%
05/set/20	853085	8069	222	42,23%	04/out/20	1003902	473	42	47,39%
06/set/20	855722	2637	40	46,46%	05/out/20	1004579	677	42	40,67%
07/set/20	857330	1608	24	47,97%	06/out/20	1010839	6260	270	40,57%
08/set/20	858783	1453	53	41,24%	07/out/20	1016755	5916	179	40,12%
09/set/20	866576	7793	391	41,73%	08/out/20	1022404	5649	215	40,69%
10/set/20	874754	8178	283	41,19%	09/out/20	1028190	5786	184	40,91%
11/set/20	882809	8055	234	40,29%	10/out/20	1034816	6626	155	41,12%
12/set/20	890690	7881	229	42,37%	11/out/20	1037660	2844	33	46,68%
13/set/20	892257	1567	39	47,65%	12/out/20	1038344	684	23	47,49%
14/set/20	893349	1092	36	41,29%	13/out/20	1039029	685	35	39,58%
15/set/20	901271	7922	321	41,29%	14/out/20	1045060	6031	227	40,50%
16/set/20	909428	8157	290	41,37%	15/out/20	1051613	6553	149	40,61%
17/set/20	916821	7393	219	41,37%	16/out/20	1057240	5627	180	41,83%
18/set/20	924532	7711	206	40,82%	17/out/20	1062634	5394	122	42,50%
19/set/20	931673	7141	249	42,36%	18/out/20	1063602	968	28	47,32%
20/set/20	935300	3627	25	48,23%	19/out/20	1064039	437	15	40,95%
21/set/20	937332	2032	32	41,82%	20/out/20	1068962	4923	211	40,54%
22/set/20	945422	8090	282	42,43%	21/out/20	1073261	4299	125	40,72%
23/set/20	951973	6551	226	41,61%	22/out/20	1076939	3678	111	40,17%
24/set/20	958240	6267	185	41,29%	23/out/20	1083641	6702	126	40,14%
25/set/20	964921	6681	200	40,57%	24/out/20	1089255	5614	118	42,53%
26/set/20	970888	5967	186	42,01%	25/out/20	1091980	2725	21	47,16%
27/set/20	972237	1349	45	46,62%	26/out/20	1092843	863	6	40,83%
28/set/20	973142	905	17	41,37%	27/out/20	1098207	5364	132	40,74%
29/set/20	979519	6377	266	41,22%	28/out/20	1103582	5375	122	40,31%

29/out/20	1108860	5278	112	40,29%	27/nov/20	1233587	4320	129	40,02%
30/out/20	1113788	4928	136	40,39%	28/nov/20	1238094	4507	146	42,00%
31/out/20	1116127	2339	56	44,96%	29/nov/20	1240473	2379	28	44,72%
01/nov/20	1117147	1020	20	47,71%	30/nov/20	1241653	1180	19	39,70%
02/nov/20	1117795	648	15	47,59%	01/dez/20	1250590	8937	195	39,12%
03/nov/20	1118544	749	18	40,19%	02/dez/20	1259704	9114	166	40,11%
04/nov/20	1123299	4755	185	40,37%	03/dez/20	1267912	8208	181	39,95%
05/nov/20	1125936	2637	168	39,53%	04/dez/20	1276149	8237	151	39,34%
06/nov/20	1125936	0	0	39,38%	05/dez/20	1285087	8938	181	41,09%
07/nov/20	1125936	0	0	42,01%	06/dez/20	1287762	2675	46	45,54%
08/nov/20	1125936	0	0	46,59%	07/dez/20	1288878	1116	25	39,79%
09/nov/20	1125936	0	0	39,78%	08/dez/20	1296801	7923	242	40,75%
10/nov/20	1147451	21515	0	40,40%	09/dez/20	1306585	9784	179	39,21%
11/nov/20	1150872	3421	190	40,36%	10/dez/20	1316371	9786	200	40,33%
12/nov/20	1156652	5780	295	39,53%	11/dez/20	1325162	8791	141	40,00%
13/nov/20	1162782	6130	0	39,55%	12/dez/20	1333763	8601	169	41,03%
14/nov/20	1167422	4640	347	42,31%	13/dez/20	1334703	940	47	44,99%
15/nov/20	1168640	1218	15	45,66%	14/dez/20	1337016	2313	32	40,36%
16/nov/20	1169377	737	12	40,20%	15/dez/20	1341428	4412	232	40,06%
17/nov/20	1178075	8698	173	40,70%	16/dez/20	1341428	0	0	40,47%
18/nov/20	1184496	6421	178	40,46%	17/dez/20	1361731	20303	399	39,56%
19/nov/20	1191290	6794	147	39,84%	18/dez/20	1371653	9922	197	38,98%
20/nov/20	1200348	9058	105	40,63%	19/dez/20	1384100	12447	151	40,62%
21/nov/20	1205435	5087	77	42,22%	20/dez/20	1384100	0	0	44,77%
22/nov/20	1209588	4153	11	46,20%	21/dez/20	1388043	3943	107	40,38%
23/nov/20	1210625	1037	9	40,17%	22/dez/20	1398757	10714	259	39,71%
24/nov/20	1215844	5219	179	40,42%	23/dez/20	1409140	10383	181	40,31%
25/nov/20	1224744	8900	146	40,04%	24/dez/20	1418491	9351	182	41,99%
26/nov/20	1229267	4523	172	40,12%	25/dez/20	1422087	3596	37	47,77%

26/dez/20	1423340	1253	13	47,18%	24/jan/21	1699427	5072	79	47,40%
27/dez/20	1426176	2836	55	49,34%	25/jan/21	1702294	2867	54	42,76%
28/dez/20	1427752	1576	39	42,07%	26/jan/21	1715253	12959	282	39,89%
29/dez/20	1440229	12477	293	42,91%	27/jan/21	1731294	16041	332	39,82%
30/dez/20	1452078	11849	282	42,03%	28/jan/21	1746070	14776	311	40,09%
31/dez/20	1462297	10219	240	45,49%	29/jan/21	1759957	13887	241	39,94%
01/jan/21	1466191	3894	58	48,46%	30/jan/21	1773024	13067	232	43,14%
02/jan/21	1467953	1762	33	49,45%	31/jan/21	1777368	4344	80	47,79%
03/jan/21	1471422	3469	37	50,38%	01/fev/21	1779722	2354	56	39,92%
04/jan/21	1473670	2248	43	40,72%	02/fev/21	1794019	14297	365	40,41%
05/jan/21	1486551	12881	334	40,83%	03/fev/21	1807009	12990	249	39,80%
06/jan/21	1501085	14534	289	42,47%	04/fev/21	1820941	13932	293	39,66%
07/jan/21	1515158	14073	257	42,35%	05/fev/21	1833163	12222	327	38,99%
08/jan/21	1528952	13794	261	40,18%	06/fev/21	1845086	11923	221	42,12%
09/jan/21	1540513	11561	269	45,81%	07/fev/21	1849334	4248	69	46,94%
10/jan/21	1546132	5619	53	47,18%	08/fev/21	1851776	2442	49	39,70%
11/jan/21	1549142	3010	28	41,48%	09/fev/21	1864977	13201	424	40,01%
12/jan/21	1561844	12702	283	41,03%	10/fev/21	1878802	13825	332	39,39%
13/jan/21	1577119	15275	323	41,04%	11/fev/21	1889969	11167	323	39,41%
14/jan/21	1590829	13710	304	41,17%	12/fev/21	1901574	11605	229	38,97%
15/jan/21	1605845	15016	311	40,24%	13/fev/21	1911411	9837	220	42,24%
16/jan/21	1619619	13774	285	42,69%	14/fev/21	1913598	2187	75	48,21%
17/jan/21	1625339	5720	60	47,04%	15/fev/21	1915914	2316	38	41,21%
18/jan/21	1628272	2933	42	40,51%	16/fev/21	1927410	11496	398	42,23%
19/jan/21	1644225	15953	331	40,75%	17/fev/21	1938712	11302	258	39,88%
20/jan/21	1658636	14411	334	40,86%	18/fev/21	1949459	10747	280	40,35%
21/jan/21	1670754	12118	286	41,06%	19/fev/21	1960564	11105	259	38,76%
22/jan/21	1679759	9005	254	39,98%	20/fev/21	1971423	10859	244	41,57%
23/jan/21	1694355	14596	231	42,27%	21/fev/21	1975927	4504	56	46,81%

22/fev/21	1978477	2550	43	39,48%	23/mar/21	2332043	20942	1021	44,64%
23/fev/21	1990554	12077	357	39,72%	24/mar/21	2352438	20395	281	43,04%
24/fev/21	2002640	12086	329	42,67%	25/mar/21	2370885	18447	599	42,71%
25/fev/21	2014529	11889	345	39,79%	26/mar/21	2392374	21489	1193	43,23%
26/fev/21	2026125	11596	256	39,13%	27/mar/21	2410498	18124	1051	45,90%
27/fev/21	2037267	11142	299	42,40%	28/mar/21	2420100	9602	244	51,26%
28/fev/21	2041628	4361	65	47,90%	29/mar/21	2425320	5220	292	43,83%
01/mar/21	2044699	3071	53	38,77%	30/mar/21	2446680	21360	1209	43,90%
02/mar/21	2054867	10168	468	40,20%	31/mar/21	2469849	23169	1160	43,32%
03/mar/21	2068616	13749	367	40,11%	01/abr/21	2496416	26567	1082	42,82%
04/mar/21	2080852	12236	313	40,19%	02/abr/21	2513178	16762	818	47,21%
05/mar/21	2093924	13072	370	39,53%	03/abr/21	2520204	7026	198	46,52%
06/mar/21	2107687	13763	353	45,69%	04/abr/21	2527400	7196	270	50,66%
07/mar/21	2113738	6051	46	50,65%	05/abr/21	2532047	4647	145	43,24%
08/mar/21	2117962	4224	121	41,66%	06/abr/21	2554841	22794	1389	42,43%
09/mar/21	2134020	16058	517	42,71%	07/abr/21	2576362	21521	889	43,54%
10/mar/21	2149561	15541	469	42,39%	08/abr/21	2597366	21004	1299	42,05%
11/mar/21	2164066	14505	440	41,81%	09/abr/21	2618067	20701	1008	41,40%
12/mar/21	2179786	15720	521	41,84%	10/abr/21	2635378	17311	657	44,27%
13/mar/21	2195130	15344	434	45,97%	11/abr/21	2643534	8156	510	49,88%
14/mar/21	2202983	7853	158	49,93%	12/abr/21	2648844	5310	181	41,26%
15/mar/21	2208242	5259	100	42,71%	13/abr/21	2667241	18397	1282	43,45%
16/mar/21	2225926	17684	679	43,99%	14/abr/21	2686031	18790	1095	42,00%
17/mar/21	2243868	17942	617	43,08%	15/abr/21	2704098	18067	1060	42,79%
18/mar/21	2261360	17492	659	44,22%	16/abr/21	2722077	17979	791	42,59%
19/mar/21	2280033	18673	620	42,51%	17/abr/21	2739823	17746	771	44,28%
20/mar/21	2298061	18028	616	46,95%	18/abr/21	2746217	6394	253	49,75%
21/mar/21	2306326	8265	144	50,98%	19/abr/21	2750300	4083	178	41,37%
22/mar/21	2311101	4775	44	42,75%	20/abr/21	2769360	19060	1122	42,83%

21/abr/21	2786483	17123	977	48,40%	20/mai/21	3147348	17936	585	40,07%
22/abr/21	2793750	7267	183	40,91%	21/mai/21	3163859	16511	580	39,61%
23/abr/21	2811562	17812	863	42,51%	22/mai/21	3180595	16736	480	43,12%
24/abr/21	2827833	16271	875	44,15%	23/mai/21	3188105	7510	117	48,41%
25/abr/21	2834321	6488	145	49,25%	24/mai/21	3192727	4622	63	40,58%
26/abr/21	2838233	3912	105	41,77%	25/mai/21	3210204	17477	898	40,70%
27/abr/21	2856225	17992	1044	40,86%	26/mai/21	3226875	16671	666	40,38%
28/abr/21	2873238	17013	814	41,07%	27/mai/21	3239657	12782	609	40,37%
29/abr/21	2888158	14920	876	40,61%	28/mai/21	3241240	1583	703	39,64%
30/abr/21	2903709	15551	659	41,67%	29/mai/21	3254893	13653	570	42,42%
01/mai/21	2918044	14335	750	43,75%	30/mai/21	3265930	11037	181	47,87%
02/mai/21	2923367	5323	117	47,87%	31/mai/21	3272043	6113	70	40,64%
03/mai/21	2926516	3149	114	40,12%	01/jun/21	3291509	19466	836	41,67%
04/mai/21	2941980	15464	849	40,59%	02/jun/21	3314631	23122	717	40,95%
05/mai/21	2956210	14230	689	40,24%	03/jun/21	3334364	19733	514	46,61%
06/mai/21	2969680	13470	696	39,80%	04/jun/21	3338262	3898	33	39,97%
07/mai/21	2984182	14502	583	39,50%	05/jun/21	3355201	16939	718	42,10%
08/mai/21	2997282	13100	660	41,94%	06/jun/21	3365160	9959	212	47,03%
09/mai/21	3003067	5785	150	46,49%	07/jun/21	3370234	5074	138	39,80%
10/mai/21	3006250	3183	55	40,22%	08/jun/21	3378256	8022	767	39,96%
11/mai/21	3022568	16318	806	40,50%	09/jun/21	3382448	4192	651	39,82%
12/mai/21	3038240	15672	696	40,40%	10/jun/21	3405481	23033	733	39,69%
13/mai/21	3053889	15649	578	40,42%	11/jun/21	3428356	22875	651	38,79%
14/mai/21	3069804	15915	559	39,58%	12/jun/21	3449577	21221	543	41,72%
15/mai/21	3085290	15486	502	42,55%	13/jun/21	3458849	9272	234	46,76%
16/mai/21	3092844	7554	224	47,88%	14/jun/21	3464158	5309	92	39,77%
17/mai/21	3096845	4001	76	40,14%	15/jun/21	3487385	23227	897	39,92%
18/mai/21	3112624	15779	810	40,69%	16/jun/21	3509967	22582	795	39,80%
19/mai/21	3129412	16788	747	40,39%	17/jun/21	3525021	15054	619	39,83%

18/jun/21	3552727	27706	714	39,22%	17/jul/21	3936849	17095	448	42,00%
19/jun/21	3573210	20483	722	42,12%	18/jul/21	3939632	2783	35	46,47%
20/jun/21	3582792	9582	200	47,23%	19/jul/21	3942776	3144	97	40,31%
21/jun/21	3587646	4854	98	40,39%	20/jul/21	3947574	4798	590	40,53%
22/jun/21	3610743	23097	843	40,44%	21/jul/21	3966009	18435	483	40,37%
23/jun/21	3630251	19508	724	40,08%	22/jul/21	3979102	13093	493	39,93%
24/jun/21	3648202	17951	781	39,65%	23/jul/21	3991188	12086	418	39,28%
25/jun/21	3669196	20994	772	38,96%	24/jul/21	3997084	5896	327	41,47%
26/jun/21	3688128	18932	538	43,02%	25/jul/21	4001078	3994	25	46,24%
27/jun/21	3696093	7965	134	46,10%	26/jul/21	4003549	2471	37	40,13%
28/jun/21	3700378	4285	62	39,15%	27/jul/21	4015426	11877	467	40,36%
29/jun/21	3719586	19208	825	40,35%	28/jul/21	4027062	11636	361	40,90%
30/jun/21	3727348	7762	744	39,85%	29/jul/21	4038375	11313	335	40,44%
01/jul/21	3743291	15943	641	40,31%	30/jul/21	4048478	10103	266	39,71%
02/jul/21	3762758	19467	599	38,86%	31/jul/21	4057868	9390	294	42,66%
03/jul/21	3779408	16650	532	41,37%	01/ago/21	4061741	3873	43	46,87%
04/jul/21	3785859	6451	156	46,71%	02/ago/21	4063680	1939	20	39,31%
05/jul/21	3790090	4231	66	39,71%	03/ago/21	4073622	9942	405	39,64%
06/jul/21	3809222	19132	714	40,00%	04/ago/21	4084112	10490	406	39,54%
07/jul/21	3824111	14889	546	39,17%	05/ago/21	4094211	10099	265	39,55%
08/jul/21	3838564	14453	543	38,57%	06/ago/21	4104768	10557	293	38,40%
09/jul/21	3853276	14712	482	41,65%	07/ago/21	4113741	8973	249	40,85%
10/jul/21	3860960	7684	105	41,43%	08/ago/21	4117467	3726	78	45,06%
11/jul/21	3866178	5218	75	45,81%	09/ago/21	4119265	1798	54	38,93%
12/jul/21	3869300	3122	65	39,12%	10/ago/21	4129720	10455	468	39,20%
13/jul/21	3879846	10546	640	39,60%	11/ago/21	4138421	8701	387	39,07%
14/jul/21	3896083	16237	519	40,03%	12/ago/21	4147665	9244	294	39,28%
15/jul/21	3908279	12196	537	40,86%	13/ago/21	4156563	8898	241	38,94%
16/jul/21	3919754	11475	419	39,25%	14/ago/21	4164587	8024	329	41,32%

15/ago/21	4168493	3906	60	46,14%	13/set/21	4300644	337	22	38,48%
16/ago/21	4170541	2048	21	39,25%	14/set/21	4301525	881	186	39,83%
17/ago/21	4179148	8607	526	39,42%	15/set/21	4302511	986	197	39,09%
18/ago/21	4187465	8317	336	38,46%	16/set/21	4325189	22678	170	40,69%
19/ago/21	4195466	8001	281	38,51%	17/set/21	4348775	23586	133	38,20%
20/ago/21	4202577	7111	261	38,22%	18/set/21	4350223	1448	135	39,48%
21/ago/21	4209421	6844	172	40,36%	19/set/21	4350530	307	20	45,85%
22/ago/21	4212611	3190	31	45,18%	20/set/21	4351001	471	5	39,13%
23/ago/21	4214553	1942	27	38,65%	21/set/21	4352832	1831	191	39,47%
24/ago/21	4222902	8349	267	38,96%	22/set/21	4354658	1826	200	39,40%
25/ago/21	4229600	6698	257	38,67%	23/set/21	4356590	1932	193	39,36%
26/ago/21	4236436	6836	245	38,54%	24/set/21	4358788	2198	215	38,33%
27/ago/21	4244071	7635	304	38,33%	25/set/21	4360548	1760	175	41,32%
28/ago/21	4250474	6403	183	42,40%	26/set/21	4360931	383	31	44,73%
29/ago/21	4253516	3042	23	46,14%	27/set/21	4361331	400	18	39,40%
30/ago/21	4255324	1808	36	39,16%	28/set/21	4363122	1791	253	38,10%
31/ago/21	4262684	7360	278	40,03%	29/set/21	4364582	1460	241	39,19%
01/set/21	4269138	6454	179	38,64%	30/set/21	4366132	1550	189	38,62%
02/set/21	4275258	6120	164	39,45%	01/out/21	4367748	1616	143	38,16%
03/set/21	4281972	6714	169	38,38%	02/out/21	4369061	1313	97	41,16%
04/set/21	4288443	6471	178	39,26%	03/out/21	4369538	477	14	45,41%
05/set/21	4290459	2016	23	46,14%	04/out/21	4369743	205	22	39,55%
06/set/21	4291993	1534	18	39,83%	05/out/21	4373508	3765	143	38,33%
07/set/21	4295149	3156	28	44,04%	06/out/21	4375187	1679	172	39,07%
08/set/21	4297229	2080	15	39,20%	07/out/21	4376700	1513	139	38,91%
09/set/21	4298180	951	218	39,03%	08/out/21	4378139	1439	90	39,56%
10/set/21	4298851	671	192	38,60%	09/out/21	4382863	4724	98	41,14%
11/set/21	4299629	778	178	39,64%	10/out/21	4383381	518	28	45,66%
12/set/21	4300307	678	38	44,98%	11/out/21	4383780	399	33	40,35%

12/out/21	4384190	410	37	44,72%	10/nov/21	4415745	1558	9	40,21%
13/out/21	4384416	226	9	38,87%	11/nov/21	4417592	1847	1	40,19%
14/out/21	4386346	1930	103	39,55%	12/nov/21	4420263	2671	414	39,46%
15/out/21	4388031	1685	79	37,37%	13/nov/21	4421955	1692	105	42,05%
16/out/21	4389479	1448	90	41,79%	14/nov/21	4422424	469	1	47,51%
17/out/21	4389848	369	19	47,66%	15/nov/21	4422590	166	7	46,18%
18/out/21	4390006	158	3	40,41%	16/nov/21	4422923	333	1	40,09%
19/out/21	4391302	1296	81	40,57%	17/nov/21	4424893	1970	147	40,37%
20/out/21	4393050	1748	87	40,02%	18/nov/21	4426828	1935	85	40,50%
21/out/21	4394675	1625	89	38,23%	19/nov/21	4429036	2208	62	39,88%
22/out/21	4396904	2229	85	38,52%	20/nov/21	4430190	1154	99	42,47%
23/out/21	4398737	1833	69	41,11%	21/nov/21	4430977	787	12	47,93%
24/out/21	4399007	270	4	47,05%	22/nov/21	4431196	219	5	40,13%
25/out/21	4399216	209	1	39,66%	23/nov/21	4432720	1524	94	40,00%
26/out/21	4400932	1716	78	39,78%	24/nov/21	4433915	1195	68	39,05%
27/out/21	4402566	1634	59	39,81%	25/nov/21	4435125	1210	116	39,89%
28/out/21	4403856	1290	116	38,24%	26/nov/21	4436451	1326	124	38,99%
29/out/21	4404843	987	116	39,26%	27/nov/21	4437386	935	114	41,66%
30/out/21	4405527	684	61	42,51%	28/nov/21	4437843	457	9	46,62%
31/out/21	4406077	550	27	48,89%	29/nov/21	4438012	169	4	39,92%
01/nov/21	4406252	175	17	42,53%	30/nov/21	4439105	1093	71	39,93%
02/nov/21	4406990	738	62	44,26%	01/dez/21	4440191	1086	82	38,91%
03/nov/21	4407756	766	17	40,59%	02/dez/21	4441578	1387	54	39,75%
04/nov/21	4409404	1648	124	40,34%	03/dez/21	4442612	1034	66	38,89%
05/nov/21	4410875	1471	115	39,77%	04/dez/21	4443589	977	69	43,13%
06/nov/21	4412182	1307	179	42,37%	05/dez/21	4444413	824	14	46,34%
07/nov/21	4412882	700	11	47,63%	06/dez/21	4444626	213	7	39,86%
08/nov/21	4413241	359	0	40,27%	07/dez/21	4445942	1316	111	40,49%
09/nov/21	4414187	946	2	40,28%	08/dez/21	4447229	1287	91	40,51%

09/dez/21	4448466	1237	67	39,14%
10/dez/21	4449552	1086	53	38,71%
11/dez/21	4449552	0	0	40,73%
12/dez/21	4449552	0	0	45,84%
13/dez/21	4449552	0	0	39,88%
14/dez/21	4449552	0	0	41,21%
15/dez/21	4449552	0	0	40,50%
16/dez/21	4449552	0	0	40,03%
17/dez/21	4450042	490	259	38,94%
18/dez/21	4450144	102	51	40,93%
19/dez/21	4450142	-2	6	46,15%
20/dez/21	4450142	0	0	40,01%
21/dez/21	4450142	0	0	40,47%
22/dez/21	4450142	0	0	39,87%
23/dez/21	4450265	123	61	38,97%
24/dez/21	4450302	37	27	43,33%
25/dez/21	4450315	13	1	46,44%
26/dez/21	4450312	-3	-1	50,57%
27/dez/21	4450312	0	0	43,22%
28/dez/21	4450438	126	32	43,75%
29/dez/21	4450438	0	0	43,41%
30/dez/21	4455011	4573	59	42,22%
31/dez/21	4456108	1097	19	45,41%

APENDICE B – CORRELAÇÃO ÍNDICES

Casos por dia		Óbitos por dia		Isolamento	
Casos por dia	Óbitos por dia	Casos por dia	Óbitos por dia	Casos por dia	Óbitos por dia
1.000 (0)	0.828 (0)	0.828 (0)	1.000 (0)	-0.271 (0)	-0.215 (0)
	-0.271 (0)		-0.215 (0)		1.000 (0)
0.668 (1)	0.525 (-1)	0.630 (1)	0.623 (1)	-0.376 (1)	-0.306 (1)
	-0.117 (-1)		-0.053 (-1)		0.658 (1)
0.455 (2)	0.351 (-2)	0.436 (2)	0.406 (2)	-0.114 (2)	0.029 (2)
	-0.079 (-2)		-0.018 (-2)		0.525 (2)
0.425 (3)	0.371 (-3)	0.383 (3)	0.412 (3)	-0.031 (3)	0.078 (3)
	-0.058 (-3)		0.007 (-3)		0.487 (3)
0.433 (4)	0.400 (-4)	0.366 (4)	0.417 (4)	-0.034 (4)	0.045 (4)
	-0.063 (-4)		0.030 (-4)		0.475 (4)
0.456 (5)	0.434 (-5)	0.360 (5)	0.407 (5)	-0.051 (5)	0.019 (5)
	-0.147 (-5)		-0.010 (-5)		0.490 (5)
0.611 (6)	0.623 (-6)	0.512 (6)	0.607 (6)	-0.085 (6)	-0.005 (6)
	-0.381 (-6)		-0.300 (-6)		0.601 (6)
0.795 (7)	0.789 (-7)	0.742 (7)	0.872 (7)	-0.231 (7)	0.167 (7)
	-0.285 (-7)		-0.229 (-7)		0.857 (7)
0.614 (8)	0.517 (-8)	0.586 (8)	0.591 (8)	-0.309 (8)	-0.238 (8)
	-0.130 (-8)		-0.072 (-8)		0.585 (8)
0.442 (9)	0.349 (-9)	0.405 (9)	0.392 (9)	-0.075 (9)	0.062 (9)
	-0.097 (-9)		-0.043 (-9)		0.452 (9)
0.414 (10)	0.361 (-10)	0.366 (10)	0.397 (10)	0.014 (10)	0.114 (10)
	-0.072 (-10)		-0.017 (-10)		0.434 (10)
0.405 (11)	0.374 (-11)	0.328 (11)	0.384 (11)	0.004 (11)	0.075 (11)
	-0.073 (-11)		0.015 (-11)		0.421 (11)
0.433 (12)	0.423 (-12)	0.311 (12)	0.384 (12)	-0.009 (12)	0.059 (12)
	-0.150 (-12)		-0.021 (-12)		0.423 (12)
0.598 (13)	0.603 (-13)	0.474 (13)	0.578 (13)	-0.047 (13)	0.026 (13)
	-0.378 (-13)		-0.312 (-13)		0.535 (13)
0.747 (14)	0.751 (-14)	0.708 (14)	0.833 (14)	-0.204 (14)	-0.142 (14)
	-0.281 (-14)		-0.246 (-14)		0.785 (14)
0.572 (15)	0.478 (-15)	0.551 (15)	0.557 (15)	-0.291 (15)	-0.219 (15)
	-0.131 (-15)		-0.080 (-15)		0.521 (15)
0.413 (16)	0.317 (-16)	0.370 (16)	0.344 (16)	-0.063 (16)	0.083 (16)
	-0.093 (-16)		-0.053 (-16)		0.394 (16)
0.378 (17)	0.336 (-17)	0.337 (17)	0.353 (17)	0.022 (17)	0.129 (17)
	-0.081 (-17)		-0.028 (-17)		0.372 (17)
0.363 (18)	0.354 (-18)	0.300 (18)	0.353 (18)	0.022 (18)	0.095 (18)
	-0.077 (-18)		0.002 (-18)		0.366 (18)
0.392 (19)	0.395 (-19)	0.281 (19)	0.352 (19)	0.006 (19)	0.070 (19)
	-0.145 (-19)		-0.024 (-19)		0.381 (19)
0.560 (20)	0.568 (-20)	0.431 (20)	0.521 (20)	-0.031 (20)	0.033 (20)
	-0.374 (-20)		-0.319 (-20)		0.491 (20)
0.713 (21)	0.699 (-21)	0.675 (21)	0.772 (21)	-0.189 (21)	-0.124 (21)
	-0.279 (-21)		-0.250 (-21)		0.747 (21)
0.546 (22)	0.448 (-22)	0.514 (22)	0.506 (22)	-0.279 (22)	-0.203 (22)
	-0.135 (-22)		-0.098 (-22)		0.479 (22)
0.373 (23)	0.293 (-23)	0.336 (23)	0.307 (23)	-0.050 (23)	0.093 (23)
	-0.093 (-23)		-0.066 (-23)		0.351 (23)

APÊNDICE 3 – PROGRAMAÇÃO EM R UTILIZADA CONFIGURAÇÃO E CARREGAMENTO DOS PACOTES

Primeiro, foram carregados os pacotes necessários para a análise, incluindo *changepoint*, *zoo*, *forecast*, *ggplot2*, e *CausalImpact*. Esses pacotes auxiliam na análise de séries temporais e visualizações gráficas.

```
R
Copiar código
# Carregar pacotes
library(changepoint)
library(zoo)
library(forecast)
library(ggplot2)
library(CausalImpact)
```

a) Criação da Série Temporal

A série temporal foi criada a partir dos dados de entrada (*data_r_jp_csv*), que são estruturados para iniciar em 17 de março de 2020 com uma frequência semanal (52 períodos por ano).

```
R
Copiar código
# Criar série temporal para os dados
y <- ts(data_r_jp_csv$Casos.por.dia, frequency = 52)
x <- ts(data_r_jp_csv$Isolamento, frequency = 52)
z <- ts(data_r_jp_csv$Óbitos.por.dia, frequency = 52)
```

b) Visualização dos Dados

Foram usadas as funções *autoplot* e *ggseasonplot* para visualizações temporais e sazonais dos dados de *Casos.por.dia*, *Índice de Isolamento (%)* e *Óbitos.por.dia*.

```
R
Copiar código
# Visualizar dados com ggplot2
autoplot(y, xlab = "Dias", ylab = "Casos por Dia")
ggseasonplot(x, ylab = "Índice de Isolamento (%)", polar =
TRUE)
ggseasonplot(z, ylab = "Óbitos por Dia", polar = TRUE)
```

c) Análise de Impacto Causal

Para estimar o impacto causal, foi definido o período de pré-intervenção e pós-intervenção para treinar o modelo e prever um cenário contrafactual.

```

R
Copiar código
# Definir períodos de pré e pós-intervenção
pre.period <- c(1, 201)
post.period <- c(202, 650)

# Realizar a análise de impacto causal
impact <- CausalImpact(data, pre.period, post.period)

# Visualizar os resultados
plot(impact)

```

d) Detecção de Ruptura de Bayes

Para a detecção de mudanças na média dos dados (Isolamento e Óbitos por dia), foi usada a função `cpt.mean` do pacote `changepoint`.

```

R
Copiar código
# Detectar rupturas na média de Isolamento e Óbitos por Dia
p.cpt <- changepoint::cpt.mean(data_r_jp_csv$Isolamento,
method = "AMOC")
changepoint::plot(p.cpt)
p.cpt <-
changepoint::cpt.mean(data_r_jp_csv$Óbitos.por.dia, method =
"AMOC")
changepoint::plot(p.cpt)

```

e) Regressão com CART

Foi utilizado o modelo de árvore de regressão (CART) para classificar as variáveis de interesse. As equações e cálculos do modelo foram baseados na literatura referenciada, com `cj` representando a média das respostas em cada nó terminal da árvore.