

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

Letícia de Castro Martins Ferreira

**Efeitos da temperatura ambiente na mortalidade por Infarto Agudo do
Miocárdio**

Juiz de Fora
2019

Letícia de Castro Martins Ferreira

Efeitos da temperatura ambiente na mortalidade por Infarto Agudo do Miocárdio

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof. Doutora Maria Teresa Bustamante Teixeira

Coorientadora: Prof. Doutora Marília Sá Carvalho

Juiz de Fora

2019

Ficha Catalográfica

Ficha Catalográfica

FERREIRA, LETÍCIA DE CASTRO MARTINS .

Efeitos da temperatura ambiente na mortalidade por Infarto Agudo do Miocárdio / LETÍCIA DE CASTRO MARTINS FERREIRA. -- 2019.

146 p. : il.

Orientadora: Maria Teresa Bustamante Teixeira

Coorientadora: Marília Sá Carvalho

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2019.


1. Series temporais . 2. Mortalidade . 3. Infarto agudo do miocárdio. 4. Estratégia Saúde da Família. I. Teixeira, Maria Teresa Bustamante , orient. II. Carvalho, Marília Sá, coorient. III. Título.

LETÍCIA DE CASTRO MARTINS FERREIRA

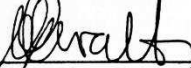
“Efeitos da Temperatura Ambiente na Mortalidade por Infarto Agudo do Miocárdio”

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva.

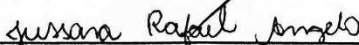
Aprovado em 03/12/2019



Maria Teresa Bustamante Teixeira – UFJF



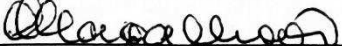
Mairilia Sá Carvalho - ENSP - Fiocruz



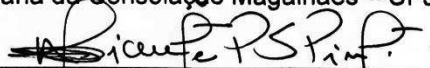
Jussara Rafael Angelo – ENSP - Fiocruz



Rita Maria Rodrigues Bastos – SUPREMA/JF



Maria da Consolação Magalhães – UFJF



Vicente Paulo dos Santos Pinto – UFJF

Dedico este trabalho....

***Com todo amor e carinho,
....para Mário, Júlia e João Vítor***

AGRADECIMENTOS

Esta tese é um fruto de um poli amor...amor pela ciência, amor pelo ensino, amor pelo trabalho...e como em todo caso de poli amor muitas pessoas lindas estão envolvidas e tenho que agradecê-las imensamente por todos estes anos de cooperação, dedicação e amor...

Aos meus pais que já não estão mais entre nós e que tiveram a grande coragem de ter dez filhos...eu sendo a nona só tenho a gratidão por esta coragem...rara nos dias de hoje. Por todo seu apoio e amor incondicional nos anos que estivemos juntos!

Ao Mário: esta tese pode-se dizer que é nosso terceiro filho. Noites em claro, fins de semana atribulados, dedicação, dores de cabeça, alegrias com o descobrimento dos caminhos enigmáticos do saber. Eu nem tenho palavras para agradecer o tanto que você me ajudou neste parto difícil! Essa conquista é NOSSA!

Aos filhos Júlia e João que estão todos os dias ao meu lado participando integralmente da gestação desta irmã que toma todos os espaços de tempo da mãe, toda a paciência e vocês com todo amor do mundo me apoiam e me dão força!

A Maria Teresa Bustamante Teixeira, que adotei como mãe já que todos que a conhecem quando me veem me falam... que eu faço lembrar uma pessoa querida... chamada Teíta ! Então para encurtar a conversa já vou falando que é minha mãe. Afinal todo orientando acaba sendo um pouco filho mesmo... e a orientadora um pouco mãe. E eu tive a sorte de ter uma ótima mãe. Uma não! Duas...

A Marília Sá Carvalho, um feliz reencontro nos uniu outra vez, depois de 20 anos do mestrado onde tive a honra de ser orientada por você! Nossos caminhos se juntaram neste tema de pesquisa e você generosamente me brindou com o privilégio de ter suas orientações e mais do que isso acreditou e me fez acreditar que conseguiria avançar tanto neste conhecimento científico tão distante da minha prática médica. E como mãe, avó, pesquisadora, professora, cientista cheia de amor e conhecimento você me ajudou muito nesta empreitada!!

A Cássia de Castro Martins Ferreira que foi pessoa que me fez pesquisar este tema... afinal irmã geógrafa com irmã médica só podia resultar nisso! Mas também por todo apoio de irmã, o ombro amigo e as caminhadas ecológicas...

A Márcia de Castro Martins Ferreira, outra irmã, que mora perto e sempre me ajudou muito com tudo!

A Virgínia, Virgílio, Jacqueline, André, Sebastião, Adriana, Ricardo irmãos muito queridos que sempre me trazem muita alegria e amor!

A Ana Lúcia de Lima Guedes, colega de doutorado e de trabalho...ouvido atento, ombro amigo e palavras calmantes nas horas precisas!

Ao Ricardo Vela de Britto Pereira por toda a sua generosidade em compartilhar sua pesquisa comigo.

Ao Willian Cossich Marcial de Farias que me ajudou muito com os dados de temperatura além da disponibilidade em esclarecer as dúvidas

Aos doutores que aceitaram participar desta defesa Jussara Rafael Angelo, Maria da Consolação Magalhães, Rita Maria Rodrigues Bastos, Vicente Paulo dos Santos Pinto por sua disponibilidade em participar e colaborar com este trabalho.

A Universidade Federal de Juiz de Fora pelo oferecimento do curso, liberação para fazer o curso e apoio financeiro da bolsa Próquali.

Ao coordenador do Programa de Pós graduação em Saúde Coletiva da UFJF Maximiliano Ribeiro Guerra por sua disponibilidade, tranquilidade e liderança.

Aos professores do Programa de Pós graduação em Saúde Coletiva da UFJF por oportunizar o aprendizado de temas importantes para Saúde Coletiva Brasileira e apoio durante o curso.

Ao professor Henrique Steinherz Hippert da Faculdade de Estatística -UFJF que me aceitou como ouvinte em sua disciplina de Séries temporais marcando as bases metodológicas da presente tese.

A Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca -RJ pelos preciosos cursos de inverno e verão que propiciaram meu reencontro com a professora Marília e que são importantes cursos de atualização e inovação científica abertos aos profissionais de outras Instituições.

Aos professores da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca -RJ (ENSP) que me aceitaram como aluna ouvinte em suas disciplinas viabilizando o aprendizado de matérias complexas e fundamentais para minha tese.

Aos colegas dos Programas de Pós graduação em Saúde Coletiva da UFJF e da ENSP que me apoiaram e ajudaram no aprendizado das matérias e nos trabalhos desenvolvidos.

A Laís Piccinini Freitas pela ajuda na confecção do mapa.

Aos funcionários do NATES/UFJF Elisangela, Patrícia e Anderson pelo apoio e prestatividade em ajudar nos momentos mais precisos.

Aos colegas da Unidade Básica de Saúde (UBS) Nossa Senhora Aparecida-Juiz de Fora: doutor Rafael, enfermeiras: Adriana, Regina, Vanessa, Rosângela, Edilaine, Claudete e Vilma, agentes comunitários de saúde: Eliane, Maria Clemilda, Cristiano, Janaína, Lione, Francislene, Samanta, Luciene, Josiane, Priscila, Evania, Inaína e Mônica, serviços gerais Angela, auxiliar de escritório Luana e toda comunidade do bairro Nossa Senhora Aparecida-Juiz de Fora que sempre me acolheram com muito respeito e carinho e me apoiaram nos momentos mais difíceis da minha vida.

Ao Sr Pedro Valério Cerqueira presidente do Conselho Local de Saúde do Bairro Nossa Senhora Aparecida que faleceu em outubro deste ano. Um grande líder comunitário que sempre lutou pelos moradores do bairro. Exemplo de homem honrado e honesto. Que me fez acreditar na participação popular, na força da comunidade e do Conselho de saúde como efetivo agente promotor da saúde.

Aos editores e revisores anônimos da revista Scientific Reports e da revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia: muito obrigada pelos preciosos e oportunos comentários que melhoraram muito as pesquisas desenvolvidas

Ao *Springer Nature waivers team* que compreenderam a situação da ciência no país e generosamente nos isentou das taxas de publicação da revista.

A Clarice e Nadir que ajudaram a manter minha casa em ordem para que eu pudesse trabalhar e estudar.

A todos ...

MUITO OBRIGADA!

Quem Sabe um Dia

Quem sabe um dia
Quem sabe um seremos
Quem sabe um viveremos
Quem sabe um morreremos!

Quem é que
Quem é macho
Quem é fêmea
Quem é humano, apenas!

Sabe amar
Sabe de mim e de si
Sabe de nós
Sabe ser um!

Um dia
Um mês
Um ano
Um(a) vida!

Mario Quintana
(NEVES, 2004)

RESUMO

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é a principal causa de morte no Brasil. Estudos dos efeitos da temperatura na mortalidade por IAM vêm sendo desenvolvidos em diversos países, mas no Brasil existem poucas investigações. Este trabalho objetiva analisar a influência da temperatura do ar na mortalidade por IAM e o efeito modificador da cobertura de estratégia de saúde da família (ESF) nesta associação no Brasil. Foram utilizados dados de mortalidade por IAM, cobertura de ESF e populacionais do DATASUS. Dados de temperatura diária foram obtidos por reanálise (ERA-Interim). Para estudo da tendência anual de mortalidade por IAM foram feitas correções nas taxas de mortalidade por causas mal definidas, códigos-lixo e subregistro. As séries temporais foram analisadas utilizando a técnica de regressão linear segmentada por *Jointpoint*. Para investigar o efeito da temperatura ambiental na mortalidade por IAM foram considerados os registros diários de óbitos por IAM e de temperatura ambiente utilizando o modelo não linear de atraso distribuído (DLNM). Para analisar o efeito modificador da Cobertura da ESF na associação entre temperatura ambiente e mortalidade por IAM foi realizada análise em duas etapas com estimação do risco relativo em cada microrregião e depois meta análise e meta regressão por região com os dados de Cobertura da ESF. Os resultados mostraram que a mortalidade diminuiu mais no sexo feminino (-2,2%;IC95%:-2,5;-1,9) do que no masculino (-1,7%;IC95%:-1,9;-1,4) e mais nas capitais (-3,8%;IC95%:-4,3;-3,3) do que no interior (-1,5%;IC95%:-1,8;-1,3). Houve aumento para homens residentes no interior do Norte (3,3;IC95%:1,3;5,4) e Nordeste (1,3%;IC95%:1,0;1,6). As regiões Norte e Nordeste não apresentaram associação entre temperatura e mortalidade por IAM. A temperatura de menor risco variou entre 22°C e 28°C, respectivamente em Porto Alegre e em Brasília. As baixas temperaturas associadas ao maior risco de mortalidade foram observadas nas mesmas áreas, variando entre 5°C e 15°C. Quanto às altas temperaturas o risco máximo foi observado na temperatura média diária 31.3°C no Rio de Janeiro. O número de óbitos atribuíveis ao frio foi 597/ano, e os atribuíveis ao calor em média de 117/ano em seis microrregiões estudadas. A região Sudeste teve associação entre temperatura e óbitos por IAM no frio extremo (RR:1,28;IC95%:1,23-1,32); frio moderado (RR:1,12; IC95%: 1,08 – 1,15); calor moderado (RR:1,07;IC95%:1,04–1,11) e calor extremo (RR:1,23;IC95%:1,13–1,35). As regiões Sul e Centro-Oeste só tiveram associação com o frio, com valores de RR

maiores para o Sul (frio extremo:1,41;IC95%:1,29–1,54; frio moderado: 1,18;IC95%1.09-1.27) do que para o Centro-Oeste (frio extremo:1,27;IC95%:1,14-1,40; frio moderado: 1,13; IC95%:1,05–1,23). Não houve modificação de efeito do nível de cobertura da ESF na associação entre temperatura e mortalidade por IAM em nenhuma grande região. O Brasil é um país marcado por desigualdades importantes entre as regiões que aparecem nestes resultados. Com as mudanças climáticas e o aquecimento global os eventos extremos de temperatura estão sendo frequentes impactando na morbimortalidade da população e demandando medidas para reduzir este impacto. Este estudo mostra os efeitos da temperatura na mortalidade por IAM e alerta para necessidade de capacitar os serviços de atenção primária para lidar com este fator de risco.

Palavras-chave: Estudo de séries temporais, Mortalidade, Infarto agudo do miocárdio, Temperatura Ambiente, Estratégia Saúde da Família

ABSTRACT

Acute myocardial infarction (AMI) is the leading cause of death in Brazil. Studies of the effects of temperature on AMI mortality have been developed in several countries, but in Brazil there are few investigations. This paper aims to analyze the influence of air temperature on AMI mortality and the modifying effect of family health strategy (FHS) coverage on this association in Brazil. Data on mortality from AMI, FHS coverage and population data provided by DATASUS were used. Daily temperature data were obtained by reanalysis (ERA-Interim). To study the time series of mortality due to AMI, corrections were made to mortality rates due to ill-defined causes, garbage codes and underreporting. Time series were analyzed using the Joint Point-segmented linear regression technique. To investigate the effect of ambient temperature on AMI mortality, daily records of AMI deaths and ambient temperature were considered using the non-linear distributed delay model (DLNM). To analyze the modifying effect of ESF Coverage on the association between room temperature and AMI mortality, a two-step analysis was performed with estimation of relative risk in each microregion and then meta-analysis and meta-regression by region with ESF Coverage data. The results showed that mortality decreased more in females (-2.2%; 95%CI:- 2.5;-1.9) than in males (-1.7%; 95%CI:-1.9;-1.4) and more in capitals (-3.8%; 95%CI:- 4.3;-3.3) than in interior (-1.5%; 95%CI -1.8;-1,3). There was an increase for men living in the interior of the North (3.3; 95%CI:1.3;5.4) and Northeast (1.3%; 95%CI:1.0;1.6). The regions North and Northeast showed no association between temperature and AMI mortality. The lowest risk ranged from 22 ° C to 28 ° C, respectively in the South and Brasilia. The low temperatures associated with the highest risk of mortality were observed in the same areas, ranging from 5 ° C to 15 ° C. Regarding the high temperatures the maximum risk was observed in the average daily temperature 31.3 ° C in Rio de Janeiro. The number of deaths attributable to cold was 597 / year, and those attributable to heat averaged 117 / year. The Southeast region had an association between temperature and deaths from acute cold AMI (RR:1.28; 95%CI: 1.23-1.32); moderate cold (RR:1.12; 95%CI:1.08 -1.15); moderate heat (RR:1.07; 95%CI:1.04–1.11) and extreme heat (RR:1.23; 95% CI: 1.13–1.35). The Southern and Midwest regions were only associated with cold, with higher RR values for the South (extreme cold:1.41; 95%CI: 1.29–1.54); moderate cold: 1.18; 95% CI:1.09-1.27) than for the Midwest (extreme cold:1.27; 95%CI:1.14-1.40; moderate cold:1.13; 95%CI:1.05–1.23). There was no change in the

effect of FHS coverage level on the association between temperature and AMI mortality in any large region. Brazil is a country marked by important inequalities between the regions that appear in these results. With climate change and global warming, extreme temperature events are being frequently impacting on population morbidity and mortality and demanding measures to reduce this impact. This study shows the effects of temperature on AMI mortality and warns of the need to enable primary care services to address this risk factor.

Keywords: Time series, mortality, acute myocardial infarction, temperature, Family Health Strategy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura - 1: Representação gráfica do modelo teórico	25
Quadro - 1: Critérios Diagnósticos IAM segundo <i>Third Universal Definition of Myocardial Infarction</i> ,2012.	27
Quadro - 2: Classificação do IAM.	28
Gráfico1: Letalidade Hospitalar SUS por IAM, 1998-2017.	35
Figura 2 - Tipos Climáticos brasileiros segundo Dubreuil (2018) utilizando a Classificação de Köppen .	37
Quadro 3: Códigos-lixo de doenças cardiovasculares.	50
Quadro 4: Percentagens dos códigos-lixo das doenças cardiovasculares a serem alocadas, segundo grupo etário e agrupamento de doenças cardiovasculares Brasil.	50
Figura 3: Localização Geográfica das Microrregiões do IBGE selecionadas para análise.	54
Artigo 1: Mortalidade por infarto agudo do miocárdio no brasil de 1996 a 2016: 21 anos de contrastes nas regiões brasileiras	64
Quadro 1 Correções dos números de óbitos quanto às causas mal definidas, sub-registro e uso de códigos-lixo	69
Figura 1: Tendências temporais das taxas de mortalidade por infarto agudo do miocárdio antes (linha tracejada) e após correções por causas mal definidas, subregistro e códigos lixo (linha contínua) no Brasil, regiões, capitais e interior, por sexo, de 1996 a 2016.	70
Figura 2: Série temporal após correções de mortalidade por infarto agudo do miocárdio no Brasil, regiões, capitais e interior, por sexo, de 1996 a 2016.	75
ARTIGO 2 – “ <i>Ambient temperature and mortality due to acute myocardial infarction in Brazil: an ecological study of time-series analyses</i> ”.	82
Figure 1. Distribution of data on mortality by acute myocardial infarction and average temperature, with superimposed time spline, for each region, 1996–2013.	87
Figure 2. Accumulated relative risks by temperature for each region, with indications of minimal mortality temperature -MMT (solid vertical line)	91
Figure 3. Relative risks of up to lag 14 for each region, by 2.5 th and 10 th percentiles of temperature (extreme and moderate cold).	92
Figure 4. Relative risks of up to lag 14 for each region, by 90 th and 97.5 th percentiles of temperature (moderate and extreme heat).	94
Figure S1 – Geographic locations of micro-regions included in the analysis.	141

Figure S2 – Weekly boxplots of the distribution of deaths by acute myocardial infarction and average temperatures in the regions over the course of a year.	142
Artigo 3: A cobertura da Estratégia de Saúde da Família modifica o efeito das relações entre temperatura ambiente e a mortalidade por Infarto agudo do miocárdio? Um estudo de séries temporais de 1999 a 2017	97
Figura 1 Gráfico da distribuição temporal da temperatura por regiões, Brasil, 1999-2017.	105
Figura 2 Gráfico <i>Boxplot</i> da distribuição temporal da temperatura por regiões, Brasil, 1999-2017.	105
Figura 3 Gráfico <i>Boxplot</i> da distribuição temporal da mortalidade por IAM, regiões brasileiras, 1999-2017.	106
Figura 4 Gráfico da distribuição temporal da mortalidade por IAM , regiões brasileiras, 1999-2017.	107
Figura 5 Taxa de Cobertura de Estratégia da Saúde da Família e Risco Relativo entre temperatura e mortalidade por IAM na região Norte nos percentis de temperatura 2,5;10; 90 e 97,5	109
Figura 6 Taxa de Cobertura de Estratégia da Saúde da Família e Risco Relativo entre temperatura e mortalidade por IAM na região Nordeste nos percentis de temperatura 2,5;10; 90 e 97,5.	109
Figura 7 Taxa de Cobertura de Estratégia da Saúde da Família e Risco Relativo entre temperatura e mortalidade por IAM na região Centro-Oeste nos percentis de temperatura 2,5;10; 90 e 97,5.	110
Figura 8 Taxa de Cobertura de Estratégia da Saúde da Família e Risco Relativo entre temperatura e mortalidade por IAM na região Sudeste nos percentis de temperatura 2,5;10; 90 e 97,5.	110
Figura 9 Taxa de Cobertura de Estratégia da Saúde da Família e Risco Relativo entre temperatura e mortalidade por IAM na região Sul nos percentis de temperatura 2,5;10; 90 e 97,5.	111
Figura 10 - Associação combinada de temperatura-mortalidade por cobertura de ESF na região Norte Brasil, 1999–2017	112
Figura 11 - Associação combinada de temperatura-mortalidade por cobertura de ESF na região Nordeste Brasil, 1999–2017	113
Figura 12 - Associação combinada de temperatura-mortalidade por cobertura de ESF na região Centro-Oeste, Brasil, 1999–2017	113
Figura 13 - Associação combinada de temperatura-mortalidade por cobertura de ESF na região Sudeste Brasil, 1999–2017	114
Figura 14 - Associação combinada de temperatura-mortalidade por cobertura de ESF na região Sul Brasil, 1999–2017	114

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fração (%) da mortalidade por doença isquêmica do coração atribuível aos fatores de risco, por local, ambos os sexos e padronizado por idade, 1990-2016.	30
Tabela 2- Estimativas de carga global da doença isquêmica do coração, padronizadas por idade, por sexo e local, 1990 e 2016.	34
Tabela 3: Letalidade hospitalar SUS por IAM 1998-2017	35
ARTIGO 1 – “Mortalidade por infarto agudo do miocárdio no Brasil de 1996 a 2016: 21 anos de contrastes nas regiões brasileiras	64
Tabela 1 Comparação das taxas de mortalidade por IAM nas regiões brasileiras com e sem correções por causas mal definidas, códigos-lixo e subregistro no sexo feminino.	71
Tabela 2. Comparação das taxas de mortalidade por IAM nas regiões brasileiras com e sem correções por causas mal definidas, códigos-lixo e subregistro no sexo masculino.	72
Tabela3: Frequência de óbitos classificados com códigos lixo para IAM por ano/sexo/região no Brasil de 1996 a 2016.	73
Tabela 4 Taxas de mortalidade* padronizadas pela nova população mundial de IAM nas regiões brasileiras nos anos de 1996 e 2016	74
Tabela 5 Análise da regressão segmentada da tendência da mortalidade por IAM, por sexo, capitais e interior das regiões brasileiras, 1996-2016.	75
Ambient temperature and mortality due to acute myocardial infarction in Brazil: an ecological study of time-series analyses.	82
Table 1. Distribution of daily data on mortality due to acute myocardial infarction (AMI) in the Brazilian regions included in the analysis, 1996–2013. ^a Population average in the period. ^b Rates by 100000 inhabitants	86
Table 2. Distribution of daily data on average temperature (in °C) and minimum mortality temperature (MMT) in Brazilian regions included in the analysis, 1996–2013.	88

Table 3. Relative risks (with 95% confidence intervals) of death by acute myocardial infarction due to exposure to an average temperature in some regions, with each region's minimum mortality temperature (MMT) as a reference. Extreme cold: 2.5 th percentile of average temperature. Moderate cold: 10 th percentile of average temperature. Moderate heat: 90 th percentile of average temperature. Extreme heat: 97.5 th percentile of average temperature.	89
Table 4. Fractions and numbers of deaths per year (with 95% confidence intervals) by acute myocardial infarction attributable to exposure to an average temperature in some regions, 1996–2013. Extreme cold: minimum to 2.5 th percentiles of average temperature. Moderate cold: 2.5 th to 10 th percentile of average temperature. Mild cold: 10 th percentile to minimum mortality temperature (MMT). Mild heat: MMT to 90 th percentile of average temperature. Moderate heat: 90 th to 97.5 th percentile of average temperature. Extreme heat: 97.5 th percentile to maximum of average temperature	90
Table S1: Municipalities that integrate the microregions and their populations in the year 2004.	143
Table S2 - Sensitivity analysis, varying specifications of the models, with estimation of the relative risk accumulated until the lag 14.	144
A cobertura da Estratégia de Saúde da Família modifica o efeito das relações entre temperatura ambiente e a mortalidade por Infarto agudo do miocárdio? Um estudo de séries temporais de 1999 a 2017	97
Tabela 1 Distribuição das variáveis por grandes regiões do IBGE, Brasil, 1999-2017.	104
Tabela 2: Sumário da temperatura de risco mínimo (MMT) e dos riscos relativos (RR) entre temperatura e mortalidade por IAM nos percentis (P) 2,5;19, 90, 97,5 por grandes regiões do IBGE, Brasil, 1999-2017.	108
Tabela 3: Sumário dos resultados dos modelos de meta análise e meta regressão por grandes regiões do IBGE, Brasil, 1999-2017.	108

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABS	Atenção Básica Saúde
AIC	Critério de Informação Akaike
APC	Variação percentual anual
APS	Atenção Primária à Saúde
ATP	adenosina trifosfato
CID 10	Classificação Internacional de doenças 10ª.revisão
CONEP	Comissão Nacional de ética em pesquisa
cTn	Troponina cardíaca
DALY	Disability-adjusted life year
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DCNT	Doença crônica não transmissível
DCV	Doença cardiovascular
DIC	Doença isquêmica do coração
DLNM	Distributed lag non linear model
ECA	Enzima angiotensina
ECG	eletrocardiograma
ECMWF	European Center for Medium-Range Weather Forecast
ESF	Estratégia de Saúde da Família
FC1	Fator de correção 1
GAM	Modelos aditivos generalizados
GBD	Carga Global de doenças
IAM ou AMI	Infarto agudo do miocárdio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC 95%	Intervalo de Confiança 95%
MMT	Temperature minima de risco
P	percentil
PCI ou ICP	Intervenção coronária percutânea
PNAB	Política Nacional de Atenção Básica
PNAU	Política Nacional Urgência
PSF	Programa de Saúde da Família
RA ou AR	Risco atribuível
RR	Risco Relativo
SAMU	Serviço de atendimento móvel de urgência
SIM	Sistema de Informação de mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde
TCA	Tipos Climáticos Anuais
UBS	Unidade Básica de Saúde
UF	Unidade da Federação
UPA	Unidade de Pronto atendimento
YLD	Years lived with disability
YLL	Years of life lost

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	23.
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	25.
3. JUSTIFICATIVA.....	45.
4. OBJETIVOS.....	47.
4.1. OBJETIVO GERAL.....	47
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	47.
5. MATERIAIS/MÉTODOS.....	48.
5.1. RELACIONADOS AO OBJETIVO 01: ANALISAR A TENDÊNCIA TEMPORAL DA MORTALIDADE POR INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO NO BRASIL.....	48
5.2. RELACIONADOS AO OBJETIVO 02: INVESTIGAR ASSOCIAÇÕES ENTRE TEMPERATURA DO AR E MORTALIDADE POR IAM EM MICRORREGIÕES E GRANDES REGIÕES BRASILEIRAS.....	52.
5.3. RELACIONADOS AO OBJETIVO 03: INVESTIGAR O EFEITO MODIFICADOR DA COBERTURA DA ESF NA ASSOCIAÇÃO ENTRE TEMPERATURA E MORTALIDADE POR IAM EM MICRORREGIÕES E GRANDES REGIÕES BRASILEIRAS.....	58.
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	63.
6.1. RELACIONADOS AO OBJETIVO 01: ARTIGO 1 – “Mortalidade por infarto agudo do miocárdio no Brasil de 1996 a 2016: 21 anos de contrastes nas regiões brasileiras”	64.
6.2. RELACIONADOS AO OBJETIVO 02: ARTIGO 2 – “ <i>Ambient temperature and mortality due to acute myocardial infarction in brazil: an ecological study of time-series analyses</i> ”	82.
6.3. RELACIONADOS AO OBJETIVO 03: ARTIGO 3 – “A cobertura da estratégia de saúde da família modifica o efeito das relações entre temperatura ambiente e a mortalidade por infarto agudo do miocárdio? Um estudo de séries temporais de 1999 a 2017”	97.
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	123.
REFERÊNCIAS.....	125.
ANEXO.....	133.
APÊNDICE.....	134.

1. INTRODUÇÃO

A motivação de estudar a relação entre temperatura, a cobertura por equipes de saúde da família (ESF) e a mortalidade por infarto agudo do miocárdio (IAM) vem da minha vivência como médica de família no bairro Nossa Senhora Aparecida na cidade de Juiz de Fora onde trabalho desde a conclusão do mestrado no ano 2000.

O trabalho como médica de família em um bairro carente e com uma prevalência alta de idosos traz inúmeros desafios. Dentre eles está o controle e acompanhamento das doenças crônicas e a prevenção de seus agravos fatais. Ampliar o conhecimento sobre os fatores causais, precipitantes e agravantes destas doenças além de entender o meio ambiente e o contexto social é muito importante para o trabalhador da saúde que almeja a qualidade de vida dos cidadãos que estão sob sua responsabilidade.

O meio ambiente apresenta diversos componentes, como o clima e a temperatura do ar que são de interesse mundial, tendo em vista os efeitos que as mudanças climáticas ocasionam na ecologia do nosso planeta, na vulnerabilidade e no adoecimento das pessoas.

Estudos dos efeitos do clima na saúde vêm sendo desenvolvidos em diversos países, mas no Brasil existem poucas investigações. O estudo das relações entre temperatura e IAM traz alguns desafios metodológicos pois, não são relações lineares. Além disso, há um aumento do risco de IAM em temperaturas extremas de calor e frio que depende da localização geográfica. Somando a isso existe uma defasagem de tempo entre a ocorrência do evento e o desfecho em saúde que varia de região para região, não sendo homogênea em todos os locais. Ademais existe interação entre as variáveis e a dificuldade de acesso às fontes de dados de acesso amplo.

Muitas pesquisas demonstraram a relação entre temperatura do ar e IAM em diversos países no mundo, mas poucos sobre o que poderia minorar esta situação (BOECKMANN; ROHN, 2014; MARTINEZ et al., 2018; MOGHADAMNIA et al., 2017; SUN et al., 2018). Alguns estudos evidenciaram a importância da ESF e da melhoria dos cuidados em saúde para reduzir a mortalidade cardiovascular (RASELLA et al., 2014; VICEDO-CABRERA et al., 2016). Então identificando o quanto regiões cobertas por ESF modificam ou não o risco de morte por IAM causado pelos extremos de temperatura do ar, pode-se ter mais uma proposta de intervenção para ampliar o escopo de ações preventivas deste agravo fatal.

Assim foi proposta esta tese de doutorado que estuda a influência da temperatura do ar na mortalidade por IAM em microrregiões brasileiras e o efeito modificador da cobertura da ESF nesta relação.

A tese se encontra organizada da seguinte forma. No capítulo 2 apresentamos uma revisão teórico-conceitual sobre os temas mais importantes em seu desenvolvimento: (2.1) o problema, (2.2) Modelo teórico, (2.3) Infarto Agudo do Miocárdio, (2.4) Temperatura do ar e mortalidade por infarto agudo do miocárdio (IAM); (2.5) Cobertura da Saúde da Família. No capítulo 3 apresentamos a justificativa. O capítulo 4 traz os objetivos. O capítulo 5 trata dos materiais e métodos. No capítulo 6 apresentamos os três artigos como resultados e discussões. O primeiro artigo submetido e aprovado para publicação na revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia faz uma análise da tendência anual da mortalidade por IAM no Brasil por regiões. O segundo artigo publicado na Scientific Reports aborda a relação entre temperatura e mortalidade por IAM em seis microrregiões brasileiras. O terceiro artigo amplia o estudo da relação entre temperatura e mortalidade por IAM para 97 microrregiões brasileiras e mostra um estudo sobre o efeito modificador da cobertura da ESF na relação entre temperatura e mortalidade por IAM. O Capítulo 7 apresenta as considerações finais e as referências bibliográficas estão logo a seguir.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. O PROBLEMA:

Quais os efeitos da temperatura ambiente sobre a mortalidade por infarto agudo do miocárdio no Brasil? O grau de cobertura da Estratégia de Saúde da Família modifica estes efeitos?

2.2. MODELO TEÓRICO

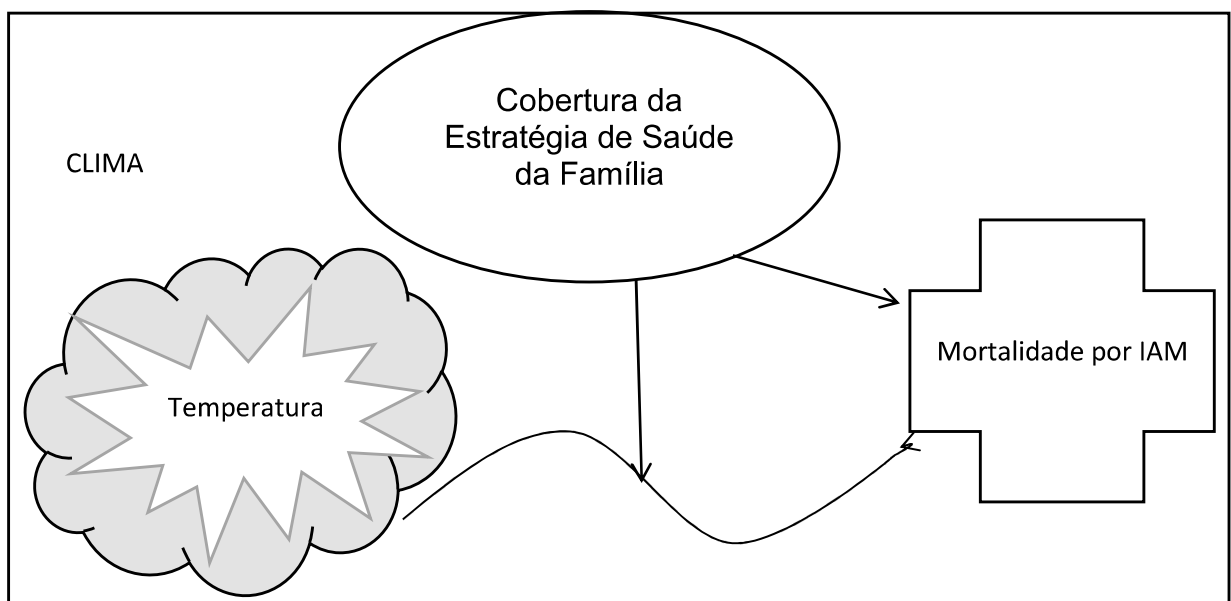
O modelo teórico deste projeto está representado na Figura 1.

As figuras geométricas representam algumas variáveis selecionadas que postulamos que estão relacionados à mortalidade por IAM (a temperatura do ar e a cobertura da Estratégia de Saúde da Família).

As setas indicam as relações existentes entre os elementos em estudo. Estas relações podem ou não ser causais e podem representar efeitos de modificação entre os elementos.

Proponho estudar o efeito modificador desempenhado pela Cobertura de ESF na relação entre os elementos climáticos e a mortalidade por IAM.

FIGURA 1: Representação gráfica do Modelo Teórico.



Fonte: Elaborado pelo autor (2019)

2.3. DESFECHO: ÓBITO POR INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO (IAM)

2.3.1. Definição de IAM

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é uma patologia causada pela morte da célula do músculo cardíaco por isquemia prolongada. Esta se inicia devido a um desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio intracelular. A oxigenação do coração está intimamente relacionada ao fluxo sanguíneo coronariano. Uma cessação repentina da perfusão regional, após uma oclusão coronária trombótica, conduz rapidamente à cessação do metabolismo e aparecimento de glicólise anaeróbica. Isto é seguido pelo acúmulo de lactato tecidual, redução progressiva dos níveis teciduais de ATP e acúmulo de catabólitos. Como a isquemia continua, desenvolve-se uma acidose tecidual e há um efluxo de potássio no espaço extracelular. Subsequentemente, os níveis de ATP caem abaixo daqueles necessários para manter a função crítica da membrana, resultando no início da morte do miócito (BRAUNWALD et al., 2019; DUNCKER; CANTY JR, 2018).

A evolução temporal e extensão da lesão tecidual irreversível após a oclusão coronariana são variáveis e dependem da localização transmural, do fluxo coronariano residual e dos determinantes hemodinâmicos do consumo de oxigênio. A lesão miocárdica irreversível começa após 20 minutos de oclusão coronariana na ausência de fluxo sanguíneo de artérias colaterais significativas (DUNCKER; CANTY JR, 2018).

A isquemia miocárdica pode ser identificada através da história clínica, do Eletrocardiograma (ECG), de valores elevados de marcadores bioquímicos (biomarcadores) de necrose do miocárdio, por imagem, ou pode ser definido por patologia (Quadro-1).

Quadro-1: Critérios Diagnósticos IAM segundo *Third Universal Definition of Myocardial Infarction*,2012.

<p>O termo infarto agudo do miocárdio (IAM) deve ser usado quando existe evidência de necrose miocárdica com cenário clínico consistente com isquemia miocárdica. Sob estas condições quaisquer dos seguintes critérios possibilita o diagnóstico para IAM:</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Detecção de subida ou descida de valores de biomarcadores (preferencialmente troponina cardíaca(cTn)) com pelo menos um valor acima de 99th percentil acima do limite de referência (URL) e com pelo menos um dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sintomas de isquemia. ○ Novas ou presumivelmente novas mudanças significantes no segmento ST e onda T ou novo Bloqueio de ramo esquerdo. ○ Desenvolvimento de ondas Q patológicas no ECG. ○ Imagens evidentes de novas perdas de miocárdio viável ou novas anomalias no movimento de regiões da parede cardíaca. ○ Identificação de um trombo intracoronário por angiografia ou necropsia.
<ul style="list-style-type: none"> • Morte cardíaca com sintomas sugestivos de isquemia miocárdica e presumivelmente novas mudanças isquêmicas no ECG ou novo bloqueio de ramo esquerdo, mas a morte ocorreu antes da obtenção de biomarcadores ou antes do aumento dos níveis dos biomarcadores
<ul style="list-style-type: none"> • Intervenção percutânea coronária relacionado IAM é arbitrariamente definida por elevação dos valores da cTn (>5 x 99th percentil URL) em pacientes com valores basais normais (≤ 99th percentil URL). Em adição, qualquer dos critérios a seguir:(i) Sintomas de isquemia; ou (ii) Novas mudanças de isquemia no ECG; ou (iii) encontros na angiografia consistentes com complicações no procedimento ou (iv) Imagens evidentes de novas perdas de partes do miocárdio viável ou novas anomalias no movimento de regiões da parede cardíaca.
<ul style="list-style-type: none"> • Trombose do <i>Stent</i> associada com IAM quando detectado por angiografia coronária ou autópsia no local da isquemia do miocárdio e com aumento ou queda dos valores dos biomarcadores cardíacos com pelo menos um valor acima 99th percentil URL.
<ul style="list-style-type: none"> • Enxerto de desvio de artéria coronária relacionado a IAM é definido arbitrariamente por elevação de valores dos biomarcadores (>10 x 99th percentil URL) em pacientes com valores cTn basais normais (≤ 99th percentil URL). Em adição qualquer dos critérios a seguir: (i) Novas ondas Q patológicas ou novo bloqueio de ramo esquerdo; ou (ii) angiografia documentando nova oclusão arterial, ou (iii) imagem evidenciando novas perdas de miocárdios viáveis ou novas anormalidades no movimento das paredes cardíacas.

Fonte: (THYGESEN et al., 2012).

Os sintomas isquêmicos são variados e podem incluir dor na extremidade superior do tórax, desconforto em região mandibular ou epigástrica, durante o esforço ou em repouso, dispneia, fadiga. O desconforto associado ao IAM geralmente dura mais do que vinte minutos e muitas vezes é difuso, não localizado, nem posicional, não afetado pelo movimento e pode estar acompanhado de diaforese, náusea ou síncope. Contudo, esses sintomas não são específicos para isquemia miocárdica. Assim, eles podem ser diagnosticados erroneamente e atribuídos a distúrbios gastrointestinais, neurológicos, pulmonares ou musculoesqueléticos. O IAM pode ocorrer com sintomas atípicos como palpitações ou parada cardíaca ou mesmo sem

sintomas em mulheres, idosos, diabéticos, em pós-operatórios e pacientes graves (THYGESEN et al., 2012).

O IAM é classificado em vários tipos, com base em diferenças patológicas, clínicas e prognósticas, que permite viabilizar diferentes estratégias de tratamento (Quadro 2).

Quadro 2: Classificação do IAM

Tipo1: Infarto Miocárdio espontâneo
Infarto do miocárdio espontâneo relacionado a ruptura de placa aterosclerótica, ulceração, fissura, erosão ou dissecação resultando em trombos intraluminais em uma ou mais das artérias coronárias levando a diminuição do fluxo sanguíneo ou embolia plaquetária distal assegurando a necrose do miócito. O paciente pode ter uma doença coronariana severa limítrofe, mas na ocasião não obstruída ou sem doença arterial coronariana.
Tipo 2: Infarto do miocárdio secundário a um desequilíbrio isquêmico
Há situações em que o miocárdio sofre necrose favorecendo o desequilíbrio entre o suprimento de oxigênio para o miocárdio e/ou demanda. Como por exemplo: disfunções do endotélio das coronárias, espasmos das artérias coronárias, embolismos coronarianos, taqui-bradiarritmias, anemias, falências respiratórias, hipotensão e hipertensão com ou sem hipertrofia ventricular esquerda.
Tipo 3: Infarto do miocárdio resultando em morte quando o valor do biomarcador é indisponível.
Morte cardíaca com sintomas sugestivos de isquemia miocárdica e presumida alterações isquêmicas novas no ECG ou novo bloqueio de ramo esquerdo, mas a morte ocorrendo antes das amostras de sangue serem obtidas ou antes dos biomarcadores aumentarem ou não coleta dos biomarcadores cardíacos.
Tipo 4a: Infarto do Miocárdio relacionado a Intervenção coronária percutânea (PCI)
Infarto do Miocárdio associado com PCI é arbitrariamente definido por elevação do cTn valores $> 5 \times 99^{\text{th}}$ percentil URL em pacientes com valores basais normais ($\leq 99^{\text{th}}$ percentil URL) ou aumento dos valores de cTn $> 20\%$ se os valores basais são elevados, estáveis ou em queda. Em adição, qualquer dos critérios a seguir:(i) Sintomas sugestivos de isquemia miocárdica; ou (ii)Novas mudanças de isquemia no ECG ou novo bloqueio de ramo esquerdo; ou (iii) angiografia perda da obstrução da maior artéria coronárias (iv) Imagens evidentes de novas perdas de partes do miocárdio viáveis ou novas anomalias no movimento de regiões da parede cardíaca são requeridos.
Tipo 4 b: Infarto do Miocárdio relacionado com a trombose do <i>stent</i>
Infarto do miocárdio associado com a trombose do <i>stent</i> é detectado por angiografia coronária ou autópsia no local da isquemia miocárdica com aumento ou queda dos valores dos biomarcadores com pelo menos um valor acima do 99 th percentil URL
Tipo 5: Infarto do Miocárdio relacionado ao desvio enxertado da artéria coronária (CABG)
Enxerto de desvio de artéria coronária relacionado a IAM é definido arbitrariamente por elevação de valores dos biomarcadores ($>10 \times 99^{\text{th}}$ percentil URL) em pacientes com valores cTn basais normais ($\leq 99^{\text{th}}$ percentil URL). Em adição qualquer dos critérios a seguir: (i) Novas ondas Q patológicas ou novo bloqueio de ramo esquerdo; ou (ii) angiografia documentando nova oclusão arterial, ou (iii) imagem evidenciando novas perdas de miocárdios viáveis ou novas anormalidades no movimento das paredes cardíacas.

Fonte: THYGESEN K, et al. (2012).

O diagnóstico do IAM e sua classificação são importantes para instituição do tratamento e da definição de causa morte. O acesso ao serviço de saúde, a disponibilidade de recursos humanos capacitados e de recursos materiais para uma condução adequada desta doença ajudam no diagnóstico certo, no tratamento eficaz e no preenchimento correto dos formulários médicos como atestados e prontuários. Contudo nem sempre estes recursos estão disponíveis em todos os municípios brasileiros levando a erros no diagnóstico, no tratamento e no preenchimento dos formulários e atestados (DUNCAN BB et al., 2011a).

O Infarto agudo do miocárdio é uma doença desencadeada por múltiplos fatores de risco individuais e ambientais que agem sinergicamente para o desenvolvimento das manifestações clínicas da doença coronariana. Dentre eles destacam-se: o tabagismo, sedentarismo, dietas ricas em gordura e sal, hipertensão, hipercolesterolemia, hiperglicemia, obesidade, diabetes e *stress* (MATHIONI MERTINS et al., 2016).

A fração da mortalidade por doença isquêmica do coração atribuível aos fatores de risco, por local, sexo e padronizada por idade no período de 1990-2016 no Brasil, América Latina e Caribe, Europa ocidental e no mundo é mostrada na Tabela 2. Observa-se que os fatores de risco analisados corresponderam a maior fração da mortalidade, sendo no Brasil, na Europa ocidental e na América Latina e Caribe de aproximadamente 92% e no mundo foi de 93%. Os fatores de risco individuais são os principais contribuintes para a mortalidade por doença isquêmica cardíaca e representaram para o Brasil em 2016, respectivamente: riscos metabólicos, 83%; riscos dietéticos, 57% Hipertensão, 56%; hipercolesterolemia, 43%; sobrepeso e obesidade, 22%; e fumar, 14%. Os fatores de risco ambientais, ocupacionais e a poluição do ar são também importantes riscos para a mortalidade. Embora no Brasil esteja reduzindo, no mundo a contribuição destes fatores está estável (Tabela 1) (GBD, 2017).

Tabela 1 - Fração (%) da mortalidade por doença isquêmica do coração atribuível aos fatores de risco, por local, ambos os sexos e padronizado por idade, 1990-2016.

Fator de Risco	Brasil		Mundo		Países de renda alta		América Latina e Caribe		Europa Ocidental	
	1990	2016	1990	2016	1990	2016	1990	2016	1990	2016
Todos os fatores de risco	91,8	91,4	94,0	93,0	94,2	91,9	91,8	91,5	94,6	92,3
Fatores metabólicos	79,4	82,5	82,3	81,6	85,0	82,3	79,8	82,5	85,9	82,4
Hipertensão	53,5	56,4	57,2	55,2	59,4	52,0	51,5	54,2	61,5	54,6
Índice de massa corporal	14,0	22,0	13,7	16,1	17,2	21,8	14,7	21,0	17,2	19,6
Hiperglicemia	13,8	15,7	16,8	19,8	17,1	20,0	18,8	21,2	15,8	16,4
Hipercolesterolemia	40,8	42,7	42,6	40,0	46,4	42,3	39,9	40,9	49,0	44,4
Fatores comportamentais	68,3	65,2	76,5	72,5	75,6	70,4	69,3	65,1	75,4	71,0
Tabagismo	22,2	13,9	18,5	16,6	17,8	12,6	18,8	12,9	17,7	12,1
Sedentarismo	13,5	13,5	11,1	10,8	12,5	12,5	11,8	11,8	12,3	12,5
Fatores dietéticos	58,9	57,2	71,2	67,0	69,9	66,3	61,7	57,8	68,3	66,5
Fatores ocupacionais e ambientais	22,4	17,0	24,5	24,9	14,9	13,3	24,1	19,7	15,0	12,8
Poluição do ar	18,7	12,0	21,9	21,6	11,6	10,1	20,3	14,8	12,5	10,2
Material Particulado no ambiente poluído	11,9	11,0	14,5	15,9	11,1	10,0	13,2	12,2	11,6	10,1
Poluição domiciliar por queima de combustíveis fósil	7,7	1,2	9,3	7,3	0,7	0,1	8,3	3,1	1,0	0,2
Outros riscos ambientais	3,4	3,2	2,2	2,9	1,9	1,6	3,6	3,8	1,3	1,4
Fatores ocupacionais	1,4	2,7	1,4	1,6	1,9	2,0	1,5	2,2	1,7	1,6

Fonte: GBD, 2018. OBS: A soma das frações atribuíveis supera 100% porque cada óbito pode ser atribuído a mais de um fator

2.3.2. Como as intervenções mudaram a história natural da doença:

Intervenções eficazes na promoção da saúde, prevenção primária e secundária da doença cardiovascular reduzem o número de mortes por IAM.

Na promoção da saúde, destaca-se a educação em saúde e políticas públicas. A educação e os esforços políticos dirigidos à diminuição do consumo de tabaco contribuíram substancialmente para as reduções nas doenças cardiovasculares (DCV) e no IAM. No controle do tabagismo, as estratégias que reduzem a oferta ou a demanda por tabaco contribuem para diminuir seu consumo. A redução da demanda por meio de desincentivos (aumento nos impostos), esforços de mídia e embalagem mostrando os efeitos do tabagismo na saúde das pessoas, o acesso restrito (à propaganda de tabaco), locais livre de cigarro, proibição de fumar em locais

públicos dificultam o acesso ao cigarro e o fumar. Além disso, redução no consumo de sal e do colesterol também são estratégias custo-efetivas para reduzir o IAM. Campanhas de alimentação saudável e de redução do consumo de gordura saturada e de alimentos ricos em colesterol promoveram a redução dos níveis de colesterol minimizaram os impactos destes fatores de risco e conseqüentemente diminuíram os óbitos por doenças cardiovasculares (THOMAS A. GAZIANO; PRABHAKARAN; GAZIANO, 2018).

A prevenção primária de doenças cardiovasculares é fundamental para pessoas que têm alto risco de adquirir DCV. Compreende a identificação destas pessoas e manejo dos fatores de risco através da assistência clínica. Usar ferramentas de risco, ou seja, regras de previsão ou pontuações de risco para identificar pessoas com maior risco para direcionar intervenções comportamentais é eficaz em termos de custos. Estes sistemas de previsão incluem idade, sexo, hipertensão, tabagismo, diabetes mellitus e valores lipídicos; alguns também incluem a história familiar. A assistência clínica no manejo dos fatores de risco cardiovascular inclui ações para cessação do tabagismo, diminuição da hipercolesterolemia, controle da hipertensão arterial, orientação de dieta com menos sal e gordura, redução do consumo de álcool e diminuição do sedentarismo (RIDKE; LIBBY,; BURING, 2018).

A prevenção secundária depende de vários fatores, incluindo acesso a terapias hospitalares apropriadas, prescrição de medicamentos adequados e cuidados médicos continuados. Tratamentos antes considerados avançados - incluindo o estabelecimento de sistemas médicos de emergência, unidades de tratamento coronário, e o uso generalizado de novas tecnologias diagnósticas e terapêuticas, como ecocardiografia, cateterismo cardíaco, intervenção coronária percutânea (ICP), cirurgia de *bypass* e implantação de marcapassos e desfibriladores - tornaram-se agora o padrão de atendimento. Avanços no desenvolvimento de novas drogas também gerou grandes benefícios tanto nos desfechos agudos quanto nos crônicos. Esforços para melhorar o manejo agudo do infarto do miocárdio (IAM) levou à aplicação de intervenções como agentes bloqueadores beta-adrenérgicos (beta-bloqueadores), intervenção coronária percutânea (ICP), trombolíticos, estatinas e agentes de conversão da angiotensina inibidores da enzima (ECA). O uso generalizado da aspirina, tem também reduzido o risco de morte por eventos coronarianos agudos ou secundários. Tratamento farmacológico de baixo custo para a hipertensão e o desenvolvimento de fármacos redutores do colesterol altamente

eficazes, como as estatinas, também contribuíram significativamente para a prevenção primária e secundária, reduzindo mortes por DCV (BOHULA e MORROW, 2018).

Avaliação do custo efetividade destas intervenções em países de alta renda constatou uma grande variabilidade entre os países. Enquanto nos Estados Unidos da América a redução da mortalidade por DCV foi em 44% relativo ao manejo de fatores de risco e 47% atribuídos a prevenção secundária, nos outros países esta proporção variou entre 40-75% na diminuição dos fatores de risco e ênfase na promoção da saúde e 25-50% para a prevenção secundária (DUGANI; GAZIANO, 2016; O'FLAHERTY; BUCHAN; CAPEWELL, 2013).

2.3.3. Epidemiologia da Morbimortalidade do IAM

Nas últimas décadas, as doenças cardiovasculares (DCV) tornaram-se as principais causas de morte em todo o mundo. Em 2016, as DCV causaram cerca de 17,6 milhões de mortes em todo o mundo e levaram a cerca de 2563 milhões anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY: *disability-adjusted life years*). Entre 2006 e 2016, as mortes por DCV aumentaram 14,5% em todo o mundo, embora as taxas de mortalidade padronizadas por idade tenham diminuído em 14,5% (GBD, 2017).

Em 2016, as DCV e especificamente a doença isquêmica do coração lideraram as causas de óbitos e de anos de vida perdidos por morte prematura (YLL: *years of life lost*) em ambos os sexos. A doença isquêmica do coração foi responsável por 17,4% do total de óbitos mundiais sendo 17,0% do total de óbitos em mulheres e 17,7% em homens. Foram 319 milhões de anos perdidos no mundo por DCV e 167 milhões por doenças isquêmicas do coração. O total de mortes por doenças isquêmicas do coração cresceu em 19,0%, aumentando de 7,96 milhões de mortes em 2006 para 9,48 milhões de mortes em 2016, o que explica em grande parte o aumento global do total de mortes por doenças cardiovasculares (GBD, 2017).

Nos últimos dezesseis anos a doença cardíaca isquêmica tem sido a principal causa de morte em países de alta e média renda. Nos países de baixa renda que possuem muita heterogeneidade em relação à fase da evolução transição epidemiológica a doença cardíaca isquêmica ocupa a terceira posição de causas de morte (WHO, 2018).

Observa-se uma queda nas taxas padronizadas por idade de mortalidade e de incidência por doença isquêmica do coração no Brasil e no mundo no período de 1990 a 2016 para ambos os sexos. Apesar das taxas de mortalidade no Brasil possuírem menor valor que no mundo e na América Latina e Caribe ainda permanecem maiores do que nos países de alta renda e da Europa ocidental. Já a incidência no Brasil é maior do que na América Latina e Caribe e Europa ocidental. As taxas de incidência e mortalidade são maiores no sexo masculino em comparação com sexo feminino em todo mundo (Tabela2) (GBD, 2017).

No Brasil, em 2016 a doença cardíaca isquêmica liderou as causas de anos potenciais de vida perdidos (MARINHO et al., 2018).

O indicador de morbidade de anos vividos com incapacidade (YLD: *years lived with disability*) mostra que no Brasil e na América Latina e Caribe houve um aumento de casos entre os anos de 1990 e 2016 o que não acompanhou o decréscimo ocorrido no mundo e em países de alta renda (Tabela 1) (GBD, 2017).

A letalidade por infarto agudo do miocárdio vem decrescendo ao longo das últimas décadas. No Brasil, no período de 1998 a 2017, houve decréscimo de aproximadamente 6% na letalidade hospitalar do Sistema Único de Saúde (SUS) (Tabela 3). Esta queda ocorreu desigualmente entre as regiões brasileiras. As regiões Sudeste e Sul tiveram queda maior que nas regiões Norte e Nordeste (Gráfico1). As mudanças verificadas na letalidade do IAM são explicadas pela mudança do perfil de risco dos pacientes, melhora da monitorização, do tratamento farmacológico e intervencionista e alteração da taxa de hospitalização por IAM. Estudo realizado por Mattos e colaboradores (2004) demonstrou que os principais determinantes de letalidade hospitalar por IAM foram acesso, instituição de terapia de reperfusão miocárdica, da utilização de ácido acetilsalicílico e de betabloqueador nas primeiras 24 horas do IAM (MATTOS et al., 2005). A letalidade estimada ao redor do mundo é estimada em aproximadamente 10%. Contudo esta percentagem nem sempre reflete a realidade em grande parte dos municípios brasileiros pois o acesso ao serviço de urgência para pronto atendimento pode demorar e nem sempre há a disponibilidade de recursos humanos e materiais capazes de oferecer o melhor tratamento protocolado para o atendimento desta urgência médica (FERREIRA et al., 2009).

Tabela 2- Estimativas de carga global da doença isquêmica do coração, padronizadas por idade, por sexo e local, 1990 e 2016.

Estimativas*	Local	Sexo					
		Ambos		Masculino		Feminino	
		1990	2016	1990	2016	1990	2016
Mortalidade							
	Brasil	226,9	108,6	276,7	141,3	188,2	84,4
	Mundo	202,8	149,7	239,3	182,8	173,4	121,7
	Países de renda alta	183,3	78,6	245,7	105,2	139,8	58,0
	América Latina e Caribe	188,9	111,6	223,0	140,0	160,8	89,1
	Europa Ocidental	185,4	77,5	252,8	104,9	139,1	56,4
Incidência							
	Brasil	334,6	283,6	476,7	413,2	218,9	176,2
	Mundo	376,4	311,2	455,3	369,8	309,3	257,7
	Países de renda alta	392,1	245,4	539,6	324,1	278,4	176,6
	América Latina e Caribe	272,8	236,0	352,8	309,0	203,3	172,6
	Europa Ocidental	416,2	257,6	570,7	346,7	298,3	179,5
YLL							
	Brasil	3604,8	1811,2	4683,4	2448,1	2698,5	1280,1
	Mundo	3234,7	2461,1	4052,8	3186,4	2508,0	1789,5
	Países de renda alta	2705,4	1135,1	3888,1	1621,6	1757,2	706,2
	América Latina e Caribe	3011,3	1767,8	3755,6	2325,8	2357,3	1283,9
	Europa Ocidental	2728,6	1024,4	4000,1	1500,6	1716,5	607,5
YLD							
	Brasil	110,7	116,0	157,6	165,2	71,5	74,5
	Mundo	109,4	101,7	125,6	114,6	95,5	89,9
	Países de renda alta	119,4	80,8	150,4	100,7	95,8	63,8
	América Latina e Caribe	102,8	105,4	129,2	133,7	79,6	80,7
	Europa Ocidental	151,5	98,2	194,2	126,1	119,6	74,2
DALY							
	Brasil	3715,5	1927,1	4841,0	2613,3	2769,9	1354,7
	Mundo	3344,1	2562,8	4178,4	3301,0	2603,5	1879,4
	Países de renda alta	2824,8	1215,9	4038,5	1722,2	1853,1	770,0
	América Latina e Caribe	3114,1	1873,2	3884,8	2459,5	2436,8	1364,6
	Europa Ocidental	2880,1	1122,6	4194,3	1626,7	1836,1	681,7

Fonte: GBD,2017 .

YLL: *years of life lost*: anos de vida perdidos devido à mortalidade prematura.YLD: *years lived with disability*: anos vividos com incapacidade.DALY: *disability-adjusted life years*: anos de vida perdidos ajustados por incapacidade.

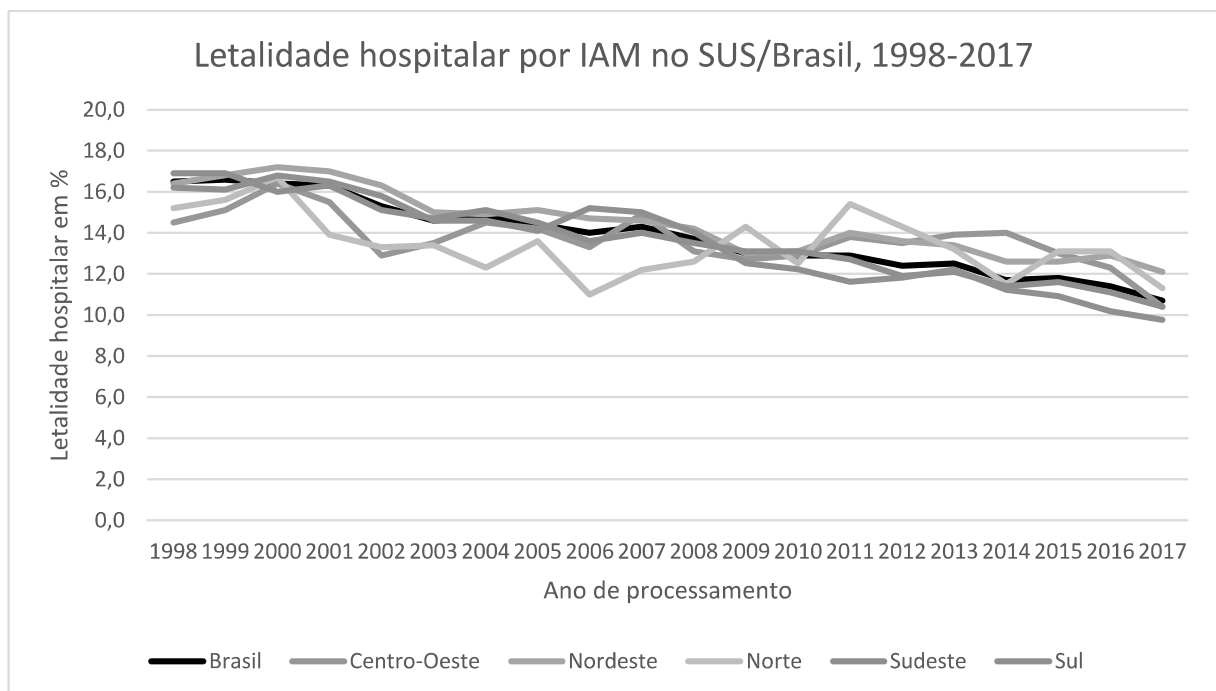
*Taxas por 100 mil habitantes.

Tabela 3: Letalidade hospitalar SUS por IAM 1998-2017.

Ano	Brasil	Centro-Oeste	Nordeste	Norte	Sudeste	Sul
1998	16,5	14,5	16,4	15,2	16,9	16,2
1999	16,6	15,1	16,8	15,6	16,9	16,1
2000	16,4	16,4	17,2	16,7	16,0	16,8
2001	16,3	15,5	17,0	13,9	16,3	16,5
2002	15,3	12,9	16,3	13,3	15,1	15,8
2003	14,6	13,5	15,0	13,4	14,7	14,6
2004	14,8	14,5	14,9	12,3	15,1	14,6
2005	14,4	14,2	15,1	13,6	14,5	14,1
2006	14,0	13,3	14,7	11,0	13,6	15,2
2007	14,3	14,9	14,6	12,2	14,0	15,0
2008	13,7	13,1	14,2	12,6	13,5	14,0
2009	13,0	12,7	13,0	14,3	13,1	12,5
2010	12,9	12,9	13,1	12,5	13,1	12,2
2011	12,9	13,8	14,0	15,4	12,7	11,6
2012	12,4	13,5	13,6	14,3	11,9	11,8
2013	12,5	13,9	13,4	13,2	12,1	12,2
2014	11,7	14,0	12,6	11,5	11,4	11,2
2015	11,8	13,0	12,6	13,1	11,6	10,9
2016	11,4	12,3	12,9	13,1	11,1	10,2
2017	10,7	10,4	12,1	11,3	10,4	9,8

Fonte: Indicadores elaborados pela autora, a partir dos dados do DATASUS, 2018.

Gráfico1: Letalidade Hospitalar SUS por IAM, 1998-2017.



Fonte: Elaborado pela autora a partir dos dados do DATASUS (2018).

Os custos relacionados ao manejo da síndrome coronariana aguda são altos. Alguns estudos estimam que o gasto com internações por síndrome coronariana seja o maior gasto do SUS e chegam a 19% dos custos totais com internações. Um tratamento padrão em 2008 custava em torno de 7.017,00 dólares por pessoa e se for usado o *Stent* no tratamento, os custos sobem para 12.789,00 dólares. Deve-se considerar os custos diretos com o atendimento médico hospitalar e os custos indiretos associados a perda do recurso humano envolvido no adoecimento ou morte por esta doença o que impacta na perda da produtividade e de função social gerada por esta pessoa. Ou seja, os custos para sociedade superam os custos médicos e ampliam a repercussão da doença (MARQUES et al., 2012; TEICH; ARAUJO, 2011).

2.4. EXPOSIÇÃO: TEMPERATURA AMBIENTE

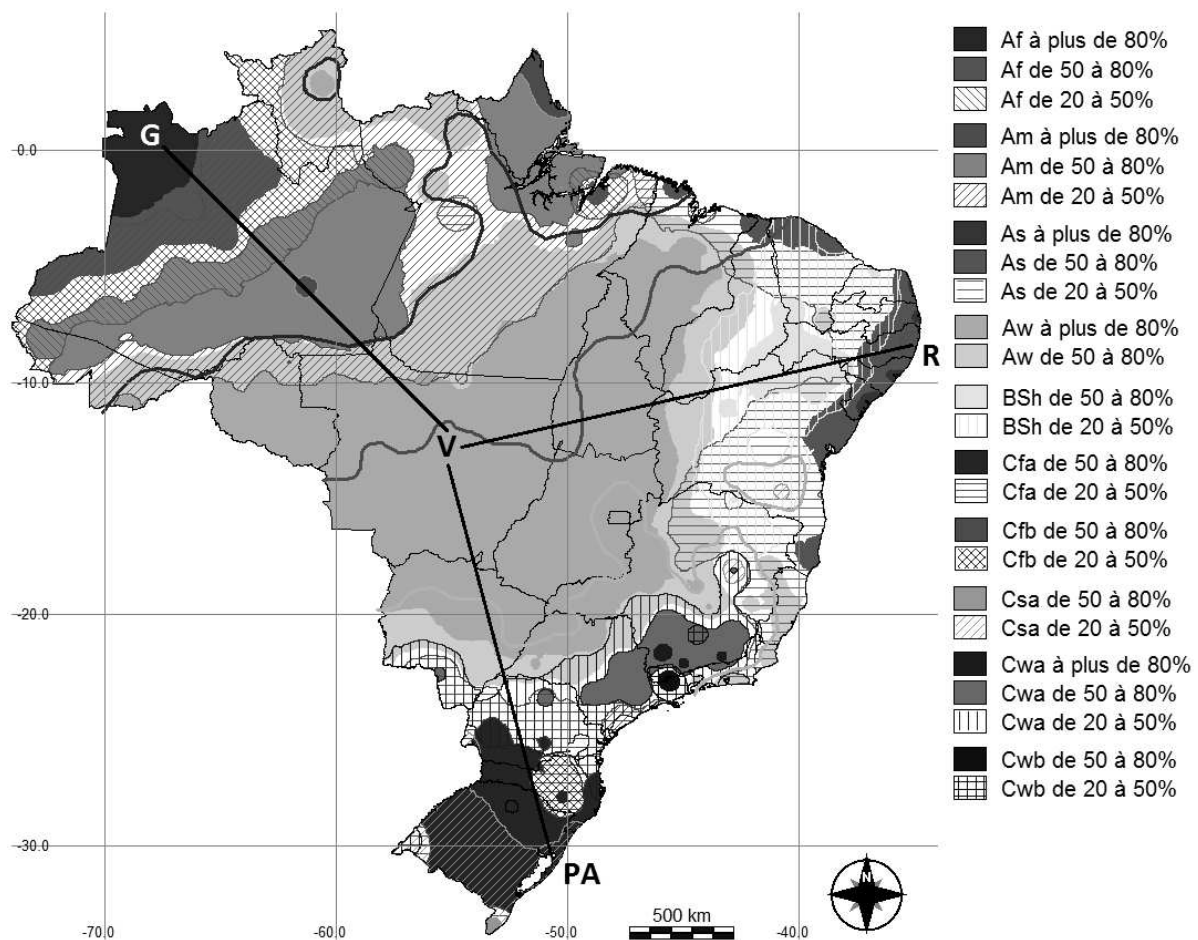
2.4.1 Introdução:

O Brasil tem dimensões continentais (8,5 milhões de km²) com a linha do Equador ao Norte e o trópico de Capricórnio ao Sul, o que propicia uma grande variedade de climas (NIMER, 1989). Apenas uma pequena parte do país (7%) está no Hemisfério Norte e 93% no Hemisfério Sul. O país é majoritariamente tropical, mas apresenta diferentes tipos climáticos desde o semiárido ao temperado. As estações de verão são em dezembro, janeiro e fevereiro e as de inverno são em junho, julho e agosto. Para as regiões próximas a linha do Equador, a sazonalidade das estações é relativa (ALVARES et al., 2013; DUBREUIL et al., 2018; NIMER, 1989).

Segundo Dubreil, (2018) os principais tipos climáticos brasileiros utilizando a Classificação de Köppen feita a partir de dados de temperatura e dados pluviométricos de uma série temporal de 55 anos são: **Af**, clima quente, sem estação seca; **Am**, clima quente de monção; **As**, clima quente com chuva de inverno; **Aw**, clima quente com chuva de verão; **BWh**, clima árido e quente; **BSh**, semi-árido e quente; **Cfa**, clima temperado, sem estação seca e verão quente; **Cfb**, clima temperado, sem estação seca e verão fresco; **Cwa**, clima temperado com verão quente e úmido; **Cwb**, clima temperado com verão fresco e úmido; **Csa**, clima temperado com verão quente e seco; **Csb**, clima temperado com verão seco e fresco. O tipo Aw é o principal tipo climático pois aparece em uma extensa região dos cerrados do interior do Brasil. O tipo Am está ao sul e a leste da Amazônia, do litoral de Recife-PE à Vitória-ES, em

Ivinhema-MS e Maringá-PR; o tipo Af, representa os climas que durante todo o ano são quentes e chuvosos. Situam-se a partir do oeste da Amazônia (foz do rio Amazonas), em Salvador-BA, em Iguape-SP e em Guaíra-PR. O tipo "As" é encontrado no litoral nordestino, do Piauí-PI a Aracajú-SE. Do norte de Minas Gerais ao interior do Ceará, o tipo semi-árido "BSh". No Sudeste e no Sul do Brasil predominam os climas do tipo "C". O tipo "Cfa" que se estende do Rio Grande do Sul-RS à São Paulo-SP é o mais representado; em regiões de altitude, como em Santa Catarina e em Campos do Jordão-SP, temos o tipo "Cfb". Os climas do tipo Cwa aparecem no interior meridional de Minas Gerais, e em Barbacena-MG o tipo "Cwb" (DUBREUIL et al., 2018).

Figura 2 Tipos Climáticos brasileiros segundo Dubreuil (2018) utilizando a Classificação de Köppen



Fonte: DUBREUIL, et al, 2018

Linha vermelha escura: limite meridional dos Tipos Climáticos Anuais (TCA) "Af"; linha vermelha: limite meridional dos TCA "Am"; linha azul, limite setentrional dos TCA do tipo "C". Transectos: G = São Gabriel da Cachoeira; V = Vera; R = Recife; PA = Porto Alegre.

2.4.2. Mudanças climáticas, temperatura ambiente e condições de saúde

As mudanças climáticas advindas do processo de aquecimento global induzido pela ação antrópica, começaram a ser identificadas na década de 1950 e desde então este processo de mudança do clima vem se agravando gerando consequências sobre as condições de saúde (BARCELLOS et al., 2008; WHO, 2015).

Os efeitos documentados sobre a saúde são amplos e diversos. Podem ser diretos incluindo morbimortalidade por calor e frio extremos, secas ou tempestades, por mudanças na qualidade do ar e da água, ou indiretos por meio de alterações na ecologia de doenças infecciosas ou impactos na qualidade do ar e paisagens que afetam o bem-estar humano (HAMBLING; WEINSTEIN; SLANEY, 2011).

Estes efeitos são paulatinos e pouco percebíveis em estudos de curto prazo, com exceção de eventos agudos como desastres e enchentes, mas podem ser identificados em análises de longo prazo com séries históricas (BARCELLOS et al., 2008; WHO, 2015).

O estudo das relações entre fatores climáticos e saúde das populações foi estruturado como conhecimento específico no final do século XVIII e início do século XIX (BESANCENOT, 1986) e cresceram com o maior interesse pelas mudanças climáticas e seus efeitos na saúde, contudo as pesquisas de associações e medidas de risco com doenças crônicas é mais recente (WATTS et al., 2017).

A relação entre clima e doenças infectoparasitárias, respiratórias e cardiovasculares tem sido pesquisada de forma desigual. Observa-se que a produção científica sobre o efeito das mudanças climáticas nas doenças cardiovasculares (DCV), que são a principal causa de morte em todo mundo, é menos expressiva do que as doenças infectoparasitárias principalmente dengue e malária em países de pequena e média renda (WATTS et al., 2017). Além disso, em que pese a importância para a saúde coletiva das DCV nestes países, há poucos estudos avaliando a variabilidade climática e o impacto sobre essas doenças (HOSKING; CAMPBELL-LENDRUM, 2012). Ademais, esses efeitos são influenciados pela capacidade de adaptação, condições socioeconômicas e acesso a serviços de saúde, podendo ampliar as desigualdades e vulnerabilidades na saúde (GUO et al., 2013; LEE et al., 2018).

A temperatura média, máxima e mínima do ar e a amplitude térmica (diferença entre a temperatura máxima e a temperatura mínima) são os elementos climáticos mais utilizados como indicadores para estudos dos efeitos da mudança climática na saúde devido à fácil obtenção e análise dos dados (LEE et al., 2018). Somando-se a isso existem pesquisas que mostraram que os efeitos da temperatura na mortalidade foram mais robustos do que os de outros elementos climáticos como umidade e poluição do ar. Além disso o ajuste para poluição do ar em pesquisas que estudam os efeitos da temperatura na mortalidade devem ter uma razão e uma racionalidade clara para ser incluídos (ANDERSON; BELL, 2010; BUCKLEY; SAMET; RICHARDSON, 2014; GUO et al., 2017)

Os efeitos da temperatura na saúde humana foram relatados em pesquisas multicêntricas, onde se verificou aumento da mortalidade geral relacionado com a temperatura e observou-se que a mortalidade por doença cardiovascular esteve associada a extremos de temperatura, tanto altas quanto baixas (SOUSA et al., 2018; GASPARRINI et al., 2017; LEE et al., 2018; MOGHADAMNIA et al., 2017).

Revisão sistemática e metanálise realizada com pesquisas de regiões da Ásia, Europa e Oceania evidenciou que a mortalidade por doença cardiovascular na exposição ao frio aumentou em 5,5% (RR, 1,055; IC95%: 1,050-1,060) e para exposição ao calor aumentou em 1,3% (RR, 1,013; IC95%: 1,011 1,015). O efeito da temperatura sobre a mortalidade persiste por um período de tempo variável conforme a região. O período de maior influência da temperatura sobre eventos cardíacos foi de 14 dias (RR, 1,09; IC95% :1,07; 1,010) para temperaturas frias e de 7 dias (RR, 1,14; IC 95%:1,09; 1,17) para temperaturas quentes. Esta associação variou conforme a latitude sendo de maior intensidade nas regiões de latitudes maiores. Detectou-se que quanto maior o grau de latitude, maior o risco de morte por doença cardiovascular em temperaturas frias e também para extremos de temperaturas quentes. A cada aumento no grau de latitude correspondeu a uma elevação no risco de 0,2% (IC 95%: 0,006; 0,035) e a cada aumento no grau de longitude correspondeu a uma elevação de 0,07% (IC 95%:0,0003; 0,014) no risco de mortalidade por DCV em temperaturas frias. Nas temperaturas quentes, a mortalidade por DCV aumentou de acordo com o aumento no grau de latitude (MOGHADAMNIA et al., 2017).

As variações de temperatura do ar e os extremos de calor e frio propiciam descompensação de doenças cardiovasculares e renais, diminuição da qualidade de vida e podem ocasionar óbitos (WATTS et al., 2017). Estes efeitos foram relatados

em pesquisas realizadas em muitas partes do mundo, onde se verificou aumento da mortalidade geral relacionado com a temperatura do ar e observou-se que a mortalidade por doença cardiovascular esteve associada a extremos de temperatura, tanto altas quanto baixas (LEE et al., 2018; MOGHADAMNIA et al., 2017; PHUNG et al., 2016; SUN et al., 2018).

Algumas pesquisas multicêntricas, que incluíram o Brasil na análise de mortalidade geral e temperatura ambiente, mostraram aumento do risco relativo em relação às baixas temperaturas e ondas de calor em todas as regiões do Brasil com exceção da região Norte (GASPARRINI et al., 2015; GASPARRINI ANTONIO et al., 2015; GUO et al., 2016, 2017; LEE et al., 2018). O mesmo ocorreu em pesquisas que utilizaram como desfecho as internações hospitalares por todas as causas (ZHAO et al., 2019a, 2019b).

Pesquisas, que investigaram a associação entre temperatura média, máxima e mínima do ar e desfechos em saúde, analisaram as relações entre os valores diários de temperatura do ar extrema e estes desfechos tanto de maneira sincrônica como incluindo defasagens temporais (*lag*) entre exposição e desfecho. Observaram que a maior carga de mortalidade relacionada às temperaturas não ótimas foi devida a temperaturas frias e o efeito destas temperaturas permanece por dias e até semanas. (GASPARRINI, 2011; GASPARRINI et al., 2015, 2017).

2.4.3. Temperatura e IAM

Um possível mecanismo, que explica a influência das baixas temperaturas do ar no aumento do risco de morte por IAM, seria a diminuição do aporte sanguíneo ao coração propiciado por vasoconstrição das artérias e por trombogênese. A vasoconstrição ocorre pela estimulação de receptores de frio na pele, que estimulam o sistema nervoso simpático a liberar catecolaminas no sangue, promovendo vasoconstrição, aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial (ALPÉROVITCH et al., 2009). O aumento da demanda cardíaca por oxigênio e a falta deste pela diminuição do fluxo sanguíneo pode levar à isquemia miocárdica. A trombogênese está relacionada ao aumento das concentrações plasmáticas de fatores da coagulação e de atividade inflamatória como fibrinogênio, proteína C-reativa e número de plaquetas, propiciando a coagulação e formação de trombos nas artérias coronarianas. Além disso, o volume plasmático reduzido e o aumento da

viscosidade do sangue durante a exposição ao frio também tendem a promover a trombose. Portanto, fatores de risco cardiovasculares conhecidos são agravados durante períodos mais frios, podendo desencadear eventos coronários agudos (MCMURRAY; PFEFFER, 2005).

Em relação às altas temperaturas do ar, um mecanismo que aumenta as mortes por IAM seria a exposição ao calor extremo levar a uma disfunção complexa em múltiplos sistemas de órgãos, devido ao efeito direto do calor, da resposta inflamatória do corpo, da diminuição do líquido intracelular por desidratação, do aumento da viscosidade do plasma sanguíneo e dos níveis de colesterol, causando alteração do estado mental, insuficiência renal, coagulopatia e colapso cardiovascular (BOBB et al., 2014).

Estudos que avaliaram a influência da temperatura na morbimortalidade por IAM verificaram que os extremos de temperatura estão relacionados ao aumento de hospitalização e de morte por IAM (GUO et al., 2012, 2013, 2014; THU DANG et al., 2019; ZHAO; CHENG, 2018).

No Brasil, pesquisas desenvolvidas por Levin (2018) em São Paulo e Zhao (2019) em todo o país mostraram aumento de hospitalizações por IAM nos períodos de inverno e de temperatura mais baixas. O estudo de Zhao (2019) observou maior associação entre temperatura e internação por IAM nas regiões Sul e Sudeste em pessoas do sexo masculino e idosas. Nas demais regiões, não foi encontrada associação (LEVIN et al., 2018; ZHAO et al., 2019b).

2.5. MODIFICADOR DE EFEITO: COBERTURA DA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA (ESF).

2.5.1. Definição e histórico

A Atenção Básica à Saúde (ABS), também chamada atenção primária à saúde (APS), é uma das principais portas de entrada para o sistema de saúde brasileiro. Ela desenvolve uma série de ações individuais e coletivas destinadas à promoção e proteção da saúde, prevenção de agravos, diagnóstico, tratamento e reabilitação, resolvendo 80% dos problemas de saúde da população quando funciona em condições adequadas. A APS é focada na família e na participação ativa dos profissionais de saúde e da comunidade (FIGUEIREDO, 2016). Pesquisas

desenvolvidas por Starfield (2002) mostraram resultados positivos como redução nos custos, melhoras na efetividade, na qualidade de vida e nos indicadores de saúde em países desenvolvidos onde a APS era a base de seus sistemas de saúde e era forte (STARFIELD, 2002).

Em 1994, o Ministério da Saúde brasileiro propôs reorientar o modelo assistencial do Sistema Único de Saúde (SUS) a partir da atenção básica instituindo o Programa da Saúde da Família (PSF) (SILVA et al., 2002). A expansão e consolidação do PSF como estratégia prioritária para a reorganização da Atenção Básica no Brasil, levou o governo a emitir a Portaria Nº 648, de 28 de março de 2006, que estabeleceu o PSF como estratégia prioritária do Ministério da Saúde para reorientar o sistema de saúde. Tendo em vista que o programa é uma atividade com início, desenvolvimento e fim, o termo PSF foi substituído por ESF (Estratégia de Saúde da Família) para melhor expressão da forma como foi instituída a reorientação da atenção básica brasileira (BRASIL., 2014; “Ministério da Saúde”, [s.d.]). Esta estratégia visa uma nova organização dos serviços de saúde e das práticas profissionais promovendo a saúde, prevenindo doenças, reabilitando as sequelas e criando vínculo entre profissionais e a comunidade assistida, buscando melhorar a qualidade de vida da população (FIGUEIREDO, 2016; ROSA; LABATE, 2005).

No Brasil, coexistem duas formas de Atenção Básica. A atenção básica tradicional e a estratégia da saúde da família. A tradicional existia antes da implantação da ESF e é constituída por profissionais médicos das clínicas básicas (ginecologista, pediatra e clínico geral), enfermeira e auxiliar de enfermagem. Enquanto na ESF a equipe é formada por médico generalista ou especializado em Medicina da Família e Comunidade, enfermeira, técnico de enfermagem, e agentes comunitários de saúde. Pesquisas demonstram que a Estratégia Saúde da Família tem agregado maior qualidade à Atenção Primária à Saúde com melhores indicadores de saúde e melhor desempenho das UBS com ESF em relação aos atributos longitudinalidade, integralidade e orientação comunitária (ELIAS et al., 2006; MARTINS et al., 2017)

O indicador de cobertura populacional pelas equipes de Atenção Básica atualmente é utilizado para o monitoramento do acesso aos serviços de Atenção Básica, com vistas ao fortalecimento do planejamento do SUS (BRASIL., 2014). Este é considerado um indicador universal, porque sua pactuação é comum e obrigatória nacionalmente e demonstra a organização em redes e do acesso pois inclui a

cobertura da ESF e de outras formas de atenção básica. Este indicador possui algumas limitações por ser quantitativo e não mostrar a qualidade, continuidade e eficiência dos serviços prestados, além disso as diferenças regionais e entre municípios que impactam na qualidade dos serviços prestados não são contempladas por este indicador. (RASELLA et al., 2014; RASELLA; AQUINO; BARRETO, 2010).

Atualmente o Brasil tornou-se o país com maior programa de atenção primária à saúde (APS) do mundo, presente em 95% dos municípios e abrangendo 74,63% da população brasileira (155.607.475 pessoas) em setembro de 2019. Com 43.508 equipes de ESF e uma estimativa de cobertura de população de 133.890.701 pessoas pela ESF. A cobertura pela ESF estimada em setembro de 2019 no Brasil é de 64,2% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

2.5.2. ESF e redução da mortalidade por Doença Cardiovascular (DCV) e IAM

O relatório da Organização Mundial da Saúde, realizado na comemoração dos 30 anos de Alma-Ata, baseado em pesquisas de bom padrão científico e desenvolvidas em várias regiões do mundo, demonstra que atributos da ESF tem repercussões importantes na saúde e qualidade de vida das pessoas. Produz resultados positivos nas ações de promoção e prevenção; aumenta confiança e adesão ao tratamento, diminui a internação por complicações evitáveis de doenças crônicas, reduz a mortalidade por todas as causas; amplia o acesso à atenção, reduz a utilização dos serviços de urgência e emergência. Diminui os custos e aumenta a efetividade e também o grau de satisfação da população (VILAÇA MENDES, 2018).

O controle, manejo e prevenção de doenças cardiovasculares e outras doenças não transmissíveis desenvolvido dentro de um sistema de atenção primária à saúde forte é uma estratégia eficaz para reduzir a carga de doenças cardiovasculares em países de baixa e média renda (BEAGLEHOLE et al., 2008; LIM et al., 2007).

Estudo realizado entre 2000 e 2009, que avaliou o impacto da cobertura pela ESF na mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil, mostrou que houve diminuição nas taxas de mortalidade nos municípios com maior cobertura da ESF nos anos anteriores. O efeito chegou a uma redução máxima de 31% nas doenças cerebrovasculares e 36% para formas isquêmicas e outras formas de doença cardíaca

e mantiveram significância estatística em todos os níveis de cobertura (RASELLA et al., 2014).

Uma pesquisa realizada no Brasil que comparou mortalidade por acidente vascular cerebral secundário e infarto do miocárdio em pacientes pertencentes à ESF e pacientes não pertencentes à ESF evidenciou que pacientes acompanhados pela ESF tiveram maior sobrevivência do que os que não pertenciam à ESF. O cuidado do ESF foi mais eficaz do que o cuidado não-ESF na prevenção da morte por acidente vascular cerebral secundário e infarto do miocárdio (CABRAL et al., 2012).

3. JUSTIFICATIVA

Considerando os impactos do clima, da temperatura do ar e da cobertura da ESF na mortalidade por IAM, esta pesquisa visa ampliar o conhecimento destes impactos na população brasileira para fundamentar ações de prevenção e verificar se a cobertura pela ESF contribui para o aumento da resiliência da população frente a este agravo.

As mudanças climáticas e o aumento de ocorrência de extremos de temperaturas são assunto de pesquisa e investigação em todo mundo pois promovem alterações no ambiente, nos ecossistemas, na biodiversidade e impactam na saúde humana de formas e intensidades diferenciadas de acordo com a resiliência e capacidade de adaptação de cada população.

Populações diferentes, vivendo em regiões geográficas distintas, são afetadas de forma heterogênea. Para uma melhor compreensão da relação entre ocorrência de extremos de temperatura, contexto social e a mortalidade em países em desenvolvimento tropicais ou subtropicais são necessárias pesquisas desenvolvidas com estas populações.

O conhecimento desta relação é importante para o estabelecimento de estratégias de intervenção local contra efeitos deletérios destes fatores. Estas estratégias incluem políticas de saúde pública com intervenções para fortalecer a resiliência e a capacidade de adaptação às mudanças climáticas. Dentre as intervenções possíveis de serem aplicadas estão a criação de sistemas de alerta e monitoramento, a preparação do sistema de saúde e os programas de educação em saúde.

A criação de sistemas de alerta, mostrou ser eficaz em vários países. Neste sistema, a informação e alerta da população susceptível e dos serviços de saúde para valores de temperatura do ar, que causariam maior mortalidade por IAM, permitiria promover a prevenção, tratamento e reabilitação destes agravos e evitar a morte. Esse tipo de sistema é conhecido como *heat warning systems* (HWSs) (TOLOO et al., 2013).

A preparação dos serviços de saúde para ação preventiva, curativa e reabilitadora dos principais agravos à saúde da população evita mortes, diminui as incapacidades provocadas pela doença e melhora a qualidade de vida e força de trabalho dos indivíduos (WHO, 2017). Um local de excelência para atuar na prevenção

de mortes por doenças cardiovasculares é a atenção primária devido a acessibilidade, longitudinalidade e vínculo com a comunidade adscrita ao serviço o que possibilita o reconhecimento de pessoas vulneráveis, seu acompanhamento, detecção precoce de patologias, educação em saúde, tratamento e reabilitação (WHO, 2003).

Os programas educacionais em saúde possibilitam a reflexão e almejam a mudança de atitudes em relação a como cada um de nós como pessoas, comunidade, cidade, estado e país podemos agir para minorar os efeitos das mudanças climáticas (WATTS et al., 2017).

O Brasil, com dimensões continentais abrange climas variados. Clima equatorial/tropical ao norte e nordeste, tropical ao sudeste e centro-oeste e subtropical ao sul, determinando uma média de temperaturas do ar nas cidades localizadas nas regiões norte e nordeste superior a das encontradas nas outras regiões. Esta diferença climática nas cinco regiões do país caracteriza distintas exposições ao calor e frio e ao risco de adoecer. Os serviços de saúde deveriam ter uma atuação para minorar estes efeitos e objetiva-se observar o quanto locais onde o acesso à atenção primária está implantada tem diminuído os efeitos dos riscos que os elementos climáticos ocasionam.

Uma vez que não se espera que a associação entre temperatura e mortalidade seja linear propomos uma abordagem que permita modelar associações não lineares de risco. Pretendo desta forma contribuir no desenvolvimento de sistemas de alerta de eventos climáticos com repercussão na saúde a fim de orientar, prevenir os eventos fatais e reduzir óbitos por essas causas bem como contribuir para a ampliar o conhecimento das influências da temperatura em regiões tropicais e subtropicais do planeta para estudos de projeção em escala global e de como a ESF pode ser um possível modificador na mitigação destes efeitos deletérios à saúde humana.

4. OBJETIVOS

4.1.OBJETIVO GERAL

Analisar a influência da temperatura do ar na mortalidade por infarto agudo do miocárdio e o efeito modificador da cobertura de estratégia de saúde da família nesta associação.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 01.Analisar a tendência temporal da mortalidade por infarto agudo do miocárdio no Brasil.
- 02.Investigar associações entre temperatura do ar e mortalidade por IAM em microrregiões e grandes regiões brasileiras.
- 03.Investigar o efeito modificador da cobertura da ESF na associação entre temperatura e mortalidade por IAM em microrregiões e grandes regiões brasileiras.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

Esta parte da tese foi estruturada de modo a considerar os materiais e métodos aplicados no desenvolvimento de cada um dos objetivos.

5.1. RELACIONADOS AO OBJETIVO 01: ANALISAR A TENDÊNCIA TEMPORAL DA MORTALIDADE POR INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO NO BRASIL

5.1.1. Delineamento do estudo

Estudo de séries temporais de 21 anos (1996-2016) de mortalidade por IAM nas capitais e interior (demais municípios) das grandes regiões brasileiras.

5.1.2. Cenário de estudo:

Todas as cidades brasileiras foram selecionadas para o estudo e divididas em dois grupos. Um com todas as capitais dos estados e outro com todas as outras cidades dos estados. Estas cidades foram agrupadas por grandes regiões às quais pertencem: Norte, Sul, Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste.

5.1.3. Dados

Os dados anuais de óbitos por IAM (código I21 CID 10) por sexo, faixa etária em maiores de 20 anos foram obtidos no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) disponível no DATASUS (DATASUS, 2018) e as estimativas populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Sendo dados secundários disponíveis publicamente, a pesquisa foi dispensada de aprovação por comitê de ética em pesquisa conforme resolução do CONEP No.510 de 7/4/2016.

O Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) é um sistema de cobertura nacional informatizado desde 1979 (DATASUS, 2018). Houve grande melhora na sua qualidade, mas possui algumas limitações que variam nas diferentes regiões do país, principalmente em relação à proporção de óbitos por causas mal definidas, uso de

códigos lixo, sub-registro e idade e sexo ignorados. A proporção de óbitos com sintomas, sinais e condições de saúde mal definidas e o uso de certos códigos da Classificação Internacional das Doenças 10^a Revisão (CID-10) que são inespecíficos e não caracterizam precisamente a causa de óbito sendo, portanto, denominados de códigos-lixo são indicadores indiretos da qualidade padrão dos dados. Estes indicadores são significativos em algumas cidades brasileiras, principalmente naquelas que não são capitais dos estados. Isto reflete dificuldades de diagnóstico das doenças que causaram o óbito, acesso a serviços de saúde, preenchimento do Atestado de óbito e/ou digitação dos dados no sistema (MALTA et al., 2014). Uma forma de minorar este problema e estimar mais corretamente as taxas de mortalidade, seria efetuar correções para causas mal definidas, para o sub-registro de óbitos informados e para o uso de códigos lixo, a fim de permitir maior comparabilidade entre as regiões e ao longo dos anos (DUNCAN BB et al., 2011a; GBD, 2017).

Óbitos por causas mal definidas são aqueles em que a causa morte não foi estabelecida e que são, portanto, classificados nos códigos R00-R99 do Capítulo XVIII da CID-10: "Sintomas, Sinais e Achados Anormais de Exames Clínicos e de Laboratório Não Classificados em Outra Parte" (DATASUS, 2018; GADELHA; et al., 2002; MALTA et al., 2014). A redistribuição das causas mal definidas de óbito é realizada da seguinte maneira: para cada ano e região, são calculados fatores de correção (FC1) através da equação (1), para cada sexo e faixas etárias de cinco anos. Para a redistribuição dos óbitos multiplicou-se o número de óbitos pelo FC1 (DUNCAN BB et al., 2011b; MARINHO et al., 2018b; SZWARCOWALD, et al., 2011).

$$(FC1) = \frac{\text{Total de óbitos} - \text{óbitos por causas externas}}{(\text{total de óbitos} - \text{óbitos por causas externas}) - \text{óbitos por causas mal definidas}}$$

(1)

Óbitos com códigos-lixo são aqueles em que são usados códigos da CID 10 que são inespecíficos e não caracterizam precisamente a causa básica de óbito. Em cardiologia, são considerados os seguintes códigos lixo: I50, I46, I47.0, I47.1, I47.2, I47.9, I48, I49.0, I49.9, I51.4, I51.5, I51.6, I51.9, I70.0 (Quadro 3). A redistribuição dos óbitos com códigos lixo para o desfecho estudado é feita somando-se os óbitos de código-lixo cardiológicos com os óbitos registrados como IAM na seguinte proporção: 70% dos óbitos por I50 em pessoas entre 30-60anos e 80% para pessoas acima de

80 anos e as demais causas 75% (30-60 anos) e 60% (maiores de 60 anos). O percentual das doenças cardiovasculares a serem alocadas, segundo grupo etário e agrupamento de doenças cardiovasculares estão apresentados no quadro 4. O infarto agudo do miocárdio representa 80% das doenças isquêmicas do coração (MARINHO et al., 2018a).

Quadro 3: Códigos-lixo de doenças cardiovasculares

Doença/Sintoma	Código CID10	Doença/Sintoma	Código CID10
Parada cardíaca	I 46	Arritmia cardíaca não especificada	I 49.9
Arritmia ventricular por reentrada	I 47.0	Insuficiência cardíaca	I 50
Taquicardia supraventricular	I 47.1	Miocardite não especificada	I 51.4
Taquicardia ventricular	I 47.2	Degeneração do miocárdio	I 51.5
Taquicardia paroxística não especificada	I 47.9	Doença cardiovascular não especificada	I 51.6
Flutter e fibrilação atrial	I 48	Doença não especificada do coração	I 51.9
Flutter e fibrilação ventricular	I 49.0	Aterosclerose generalizada e não especificada	I 70.9

Fonte: Who 2001, Estudo de Carga de doença no Brasil, 1998.

Quadro 4: Percentagens dos códigos-lixo das doenças cardiovasculares a serem alocadas, segundo grupo etário e agrupamento de doenças cardiovasculares Brasil.

Códigos lixo	Grupos etários	Doenças isquêmicas	Doenças hipertensivas	Outras doenças cardíacas
I 50	0-4	-	-	100%
	5-29	-	-	25%
	30-44	70%	5%	-
	45-59	70%	20%	-
	60 +	60%	30%	-
Demais códigos lixo				
	0-4	-	-	100%
	5-29	-	-	100%
	30-44	75%	-	25%
	45-59	75%	-	25%
60+	80%	-	20%	

Fonte: Carga Global de doenças, 1998

O sub-registro de óbitos são os óbitos que não foram registrados no Sistema de Registro Civil e nem no SIM. Para correção deste é necessário utilizar técnicas

indiretas para corrigir tanto a mortalidade infantil, quanto a mortalidade adulta. Há diferenças regionais importantes em relação ao sub-registro de óbitos. Devido a isso fatores de correção foram calculados para cada Unidade da Federação (UF), região e país como um todo (SZWARCOWALD, C. L., et al, 2011). Estes fatores foram disponibilizados no DATASUS e compilados para o presente trabalho. Para os anos em que não havia os fatores de correção de sub-registros foram repetidos os valores dos anos mais próximos. Desta forma, para os anos 1996, 1997, 1998 e 1999 usou-se os fatores de correção de 2000 e para os anos 2014, 2015 e 2016 usou-se os fatores de correção de 2013. A correção foi feita multiplicando-se o fator de correção de sub-registro aos óbitos do interior. Para capitais essa correção não foi realizada, pois estudos mostraram qualidade adequada do registro de óbitos nestas cidades. As faixas etárias foram adaptadas às faixas etárias disponibilizadas para o fator de correção existente.

Os dados populacionais foram extraídos dos censos demográficos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e das estimativas feitas pela rede RIPSAs disponíveis no DATASUS. Para o ano de 2016 fez-se uma extrapolação da população tendo como base os anos anteriores.

As correções por sexo e idade ignoradas não foram realizadas nesta pesquisa devido ao pequeno percentual existente, o que influenciaria muito pouco na análise dos dados. Para o período de 1996 a 2016, no Brasil, a idade foi ignorada para 0,2% e o sexo para 0,02% do total de óbitos, indicando bom padrão de preenchimento no período estudado (DATASUS, 2018).

As taxas de mortalidade foram calculadas e padronizadas por grupos etários de 5 em 5 anos, para os adultos (20 ou mais anos), usando como referência a nova população padrão mundial (AHMAD et al., 2001). A nova população padrão mundial foi proposta pela OMS para comparação das taxas de mortalidade entre populações com composições etárias distintas. As estimativas são preparadas para cada ano quinquenal de 1950 a 2025, com base em censos populacionais e outras fontes demográficas, ajustada para erros de enumeração. A partir dessas estimativas foi construída uma estrutura etária média da população mundial. Nessa pesquisa, as taxas de mortalidade específicas por faixas etárias foram aplicadas sobre os respectivos contingentes populacionais da população-padrão. Conseqüentemente obteve-se o número de óbitos esperados para ocorrer em cada faixa etária, caso a população estudada tivesse a mesma composição etária da população-padrão.

Dividindo-se o total de óbitos esperados pela população-padrão, obteve-se a taxa de mortalidade padronizada que pode ser comparada a outras populações e as diferenças encontradas não são devidas às variações da estrutura etária (AHMAD et al., 2001; MEDRONHO et al., 2009).

Para análise de tendência temporal das taxas de mortalidade, por idade, foram selecionados os óbitos anuais ocorridos em maiores de 20 anos por sexo e faixa etária, com as correções por causas mal definidas, códigos lixo e sub-registro e padronizadas pela nova população mundial.

5.1.4. Análise dos dados

A análise de tendência temporal das taxas corrigidas de mortalidade padronizadas por região, sexo, capitais e interior (todos os municípios que não são capitais) foi realizada por regressão linear segmentada utilizando o programa Joinpoint v. 4.6.0.0 (“Joinpoint Regression Program - Surveillance Research Program”, [s.d.]; KIM et al., 2000) método utilizado em outros estudos de tendência temporal em IAM (LIU et al., 2016; VUJCIC et al., 2013). Tendo como variável independente o ano do óbito e as taxas como variável dependente. Os modelos foram ajustados com pontos de mudança na evolução temporal das taxas (*joint points*) variando de zero (tendência representada por um único segmento de reta) até três. As variações percentuais anuais (APC) foram calculadas para o período estudado nas capitais e nos demais municípios (interior). O nível de significância estatística adotado foi de 5%.

5.2. RELACIONADOS AO OBJETIVO 02: INVESTIGAR ASSOCIAÇÕES ENTRE TEMPERATURA DO AR E MORTALIDADE POR IAM EM MICRORREGIÕES E GRANDES REGIÕES BRASILEIRAS

5.2.1. Delineamento do estudo

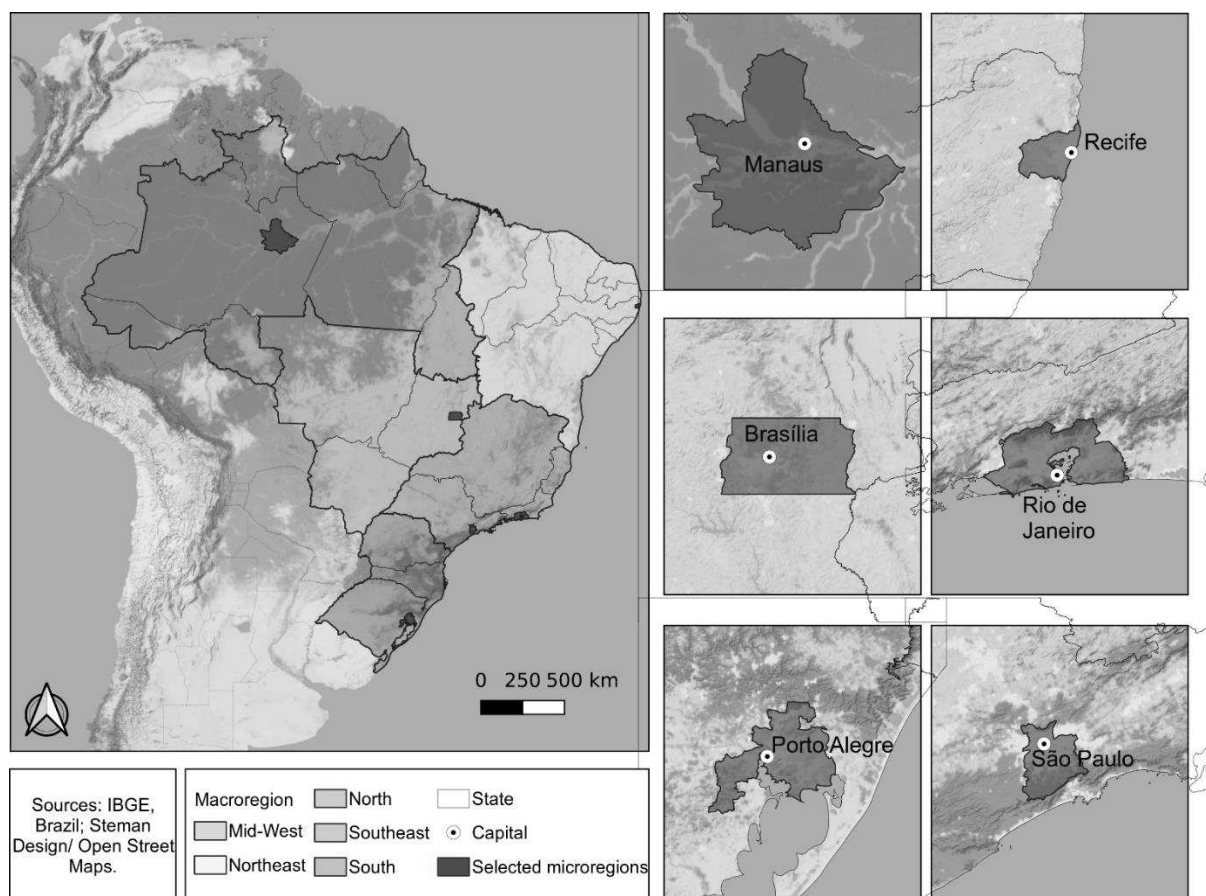
Estudo ecológico de séries temporais diárias de mortalidade por IAM e de temperatura média do ar ambiente.

5.2.2. Cenário de estudo

Selecionamos seis microrregiões do IBGE localizadas nas cinco grandes regiões do Brasil: Manaus (Norte), Recife (Nordeste), Rio de Janeiro (Sudeste), São Paulo (Sudeste), Distrito Federal (Centro-Oeste) e Porto Alegre (Sul) (Figura 2). Essas áreas englobam 64 municípios e uma população total no meio do período (2004) de 35.478.625 pessoas. Representam diferentes zonas climáticas brasileiras e possuem número de óbitos expressivo. O período de análise foi de janeiro de 1996 a dezembro de 2013.

O Brasil tem dimensões continentais (8,5 milhões de km²) e corta a linha do Equador ao norte e o trópico de Capricórnio ao sul, o que propicia uma grande variedade de climas (NIMER, 1989). Manaus, situada na região Norte, possui clima equatorial/tropical. A linha do Equador cruza esta região Amazônica, que possui a maior área de floresta do mundo. É uma área de clima quente e úmido, homogênea em relação à temperatura com pequena variabilidade térmica. A microrregião de Recife situa-se no Nordeste do país e não possui muita variabilidade térmica, mas apresenta uma complexidade climática considerável. A região Sul do Brasil, onde se localiza a microrregião de Porto Alegre, possui clima subtropical. Posiciona-se entre as latitudes médias da Zona Subtropical. Apresenta variações térmicas diárias e ao longo do ano considerável. Possui clima super úmido, sem estação seca, com invernos frios e verões quentes. A região Sudeste, onde se situam as microrregiões do Rio de Janeiro e São Paulo, é uma região de grande diversidade climática, pois está localizada entre os paralelos de 14° a 25° sul na zona tropical. É uma região de transição entre os climas quentes das latitudes baixas e os climas mesotérmicos das latitudes médias. Apresenta invernos frios e secos e verões quentes e úmidos. A microrregião do Distrito Federal situa-se na região Centro-Oeste, entre os paralelos 5 e 22° latitude Sul. Esta região apresenta diversificação térmica influenciada por relevo e latitude, determinando verões úmidos e quentes e invernos frios e secos. Predomina o clima quente com variações da temperatura, de amenas a elevadas (Alvares et al. 2013; Nimer 1989).

Figura 3 Localização Geográfica das Microrregiões do IBGE selecionadas para análise.



Fonte: Mapa por Stamen Design (<http://stamen.com/>), sob CC BY 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0>). Data por OpenStreetMap (<http://openstreetmap.org/>), under ODbL (<http://www.openstreetmap.org/copyright>).

5.2.3. Dados

Os dados diários de óbitos por IAM (código I21, CID 10) e as estimativas de população foram obtidos do DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde acessíveis na internet (DATASUS, 2018). Sendo dados secundários disponíveis publicamente, a pesquisa foi dispensada de aprovação por comitê de ética em pesquisa conforme resolução do CONEP No.510 de 7/4/2016.

Os dados de temperatura usados neste estudo são da Reanálise ERA-Interim, desenvolvido pelo ECMWF (*European Centre for Medium-Range Weather Forecast*) disponível desde 1979 até o presente (DEE et al., 2011). Embora os dados fornecidos pelas estações climatológicas sejam o padrão ouro para análise, frequentemente não estão disponíveis em todas as regiões estudadas. A Reanálise é um método para estimar parâmetros geofísicos das observações. Consiste num sistema que combina

um modelo de previsão e um sistema de assimilação de dados com a combinação e geração de novos dados por várias fontes coletadas sobre a superfície e sobre oceanos através de navios, aviões, radiossondas e satélites. Como as observações possuem uma distribuição irregular no espaço e no tempo, a assimilação combina essas informações disponíveis com o modelo de previsão para gerar uma nova análise (QUADRO et al., 2012; ROCHA; ARAVÉQUIA; RIBEIRO, 2016). Esse modelo incorpora ainda condicionantes básicos do ar atmosférico (temperatura, vento, umidade, ozônio, pressão superficial), seguido de análises separadas dos parâmetros da superfície próxima, umidade e temperatura do solo, neve e ondas oceânicas. Essas análises do background são então usadas para inicializar um modelo de previsão de curto alcance, que fornece o próximo ciclo de análise. O uso das equações do modelo possibilita extrapolar informações de parâmetros localmente observadas para parâmetros não observados de forma fisicamente significativa viabilizando a disposição de dados para regiões onde não há estação meteorológica ou não se tem observação do dado no período de tempo desejado para estudo (DEE et al., 2011), e possuem correlação igual ou superior a 96% com os dados das estações meteorológicas, onde e quando estas existiam (MOREIRA et al., 2017). As estimativas apresentam resolução horizontal em grade uniforme, espaçadas a cada 13 Km.

Para cada microrregião, foi calculada a média diária dos valores dos pontos da grade ali localizados. A média diária dos dados de temperatura são os mais frequentemente utilizados nos estudos sobre clima e saúde (SUN et al., 2018). Foram feitas análises de sensibilidade usando as temperaturas mínimas e máximas, no lugar da temperatura média e a que melhor ajustou ao modelo foi a temperatura média.

5.2.4. Análise dos dados

Na análise exploratória foram utilizadas as taxas médias de mortalidade por IAM diárias e anuais para descrever os dados. Gráficos com suavização (*spline*) da distribuição diária e gráficos *boxplot* da distribuição semanal de óbitos e temperatura média ao longo do ano foram feitos para visualizar a tendência, sazonalidade e variabilidade nos dados de óbitos e de temperatura em cada região.

5.2.4.1 Modelagem estatística

O estudo das relações entre desfechos em saúde e elementos climáticos como a temperatura do ar foi realizado através da modelagem estatística dos dados que permite a análise conjunta destas diversas variáveis.

Estas relações não são lineares e existe uma distância de tempo entre a ocorrência do evento e o desfecho em saúde com variação de região para região, não sendo homogênea em todos os locais. Além disso existe dependência entre as observações.

A modelagem estatística utilizando a regressão é a mais comumente usada nas pesquisas, porém os modelos usuais de regressão não contemplam estas peculiaridades. Para isso foram desenvolvidos os modelos aditivos generalizados (GAM: *Generalized additive model*) e o modelo não-linear de defasagem distribuída (DLNM: *distributed lag non-linear models*), que permitem estimar mais adequadamente relações não lineares entre variáveis.

Os modelos aditivos generalizados (GAM) são modelos de regressão utilizados para o estudo da relação entre variável resposta e variáveis independentes que não sejam lineares (HASTIE; TIBSHIRANI, 1990). Os modelos GAM permitem analisar a relação entre desfechos em saúde e temperaturas do ar altas e baixas no mesmo local (GASPARRINI; ARMSTRONG; KENWARD, 2010).

O DLNM foi desenvolvido para estimar simultaneamente os efeitos não-lineares e defasados da temperatura do ar sobre o desfecho de saúde. A escolha deste modelo parte do pressuposto que os efeitos de temperatura do ar duram por vários dias e os desfechos em saúde aparecem com atraso após as alterações nas temperaturas do ar. Este modelo permite capturar, de forma flexível, as dependências complexas não-lineares e retardadas ou defasadas (*lag*) das relações exposição-resposta através de duas funções que modelam as relações exposição-resposta e resposta defasada respectivamente (GASPARRINI; ARMSTRONG; KENWARD, 2010).

A maioria das pesquisas que procuram identificar relações entre desfechos em saúde relacionadas com temperatura do ar e outros elementos climáticos utilizam este tipo de modelagem (ABRIGNANI et al., 2009; CHEN et al., 2017; MOGHADAMNIA et al., 2017; YANG et al., 2017).

A fim de estudar a associação entre óbitos por IAM e temperatura média foram aplicados modelos aditivos generalizados, com distribuição binomial negativa. Para

ajustar para a tendência de longo prazo e para a sazonalidade, o tempo foi modelado por meio de uma *spline* natural cúbica com oito graus de liberdade. A covariável dia da semana foi utilizada para ajustar por dias da semana em que há maior mortalidade por IAM, como os finais de semana.

Com o objetivo de estimar efeitos não lineares e defasados no tempo, que ocorrem com frequência relacionados a variáveis ambientais como a temperatura, as predições de risco foram feitas usando modelos não-lineares de atraso distribuído (DLNM). Estes modelos permitem capturar, de forma flexível, as dependências complexas não-lineares e defasadas das relações exposição-resposta através de duas funções que modelam as relações exposição-resposta e *lag*-resposta, respectivamente ((GASPARRINI; ARMSTRONG; KENWARD, 2010). Foi selecionada uma *natural-spline* com cinco graus de liberdade para a função de exposição-resposta e uma função polinomial com um intercepto e quatro graus de liberdade para a função *lag*-resposta, com a finalidade de permitir maior flexibilidade ao modelo. Os modelos incluíram estimativas até os *lag* um, sete e 14, para permitir estimar efeitos imediatos (primeiras 48 horas) e efeitos defasados até uma e duas semanas, respectivamente. As escolhas de modelagem foram testadas em uma análise de sensibilidade, alterando os graus de liberdade e usando outros limites máximos de *lag*.

Para cada região foram estimados os riscos relativos acumulados (RR) de óbito por IAM em determinados percentis (P) de distribuição da temperatura em relação à temperatura ótima, entre os *lag* zero e um, zero e sete e zero e 14, este último correspondendo ao risco acumulado total. Os percentis foram escolhidos para representar o frio extremo (P2,5), frio moderado (P10), calor moderado (P90) e calor extremo (P97,5).

As frações e números atribuíveis às temperaturas não ótimas foram estimados, acumulados até os *lag* um, sete e 14 (GASPARRINI; LEONE, 2014). Os seguintes componentes foram calculados:

- (a) risco atribuível (RA) ao frio extremo (entre a menor temperatura e o percentil 2,5);
- (b) RA ao frio moderado (entre os percentis 2,5 e 10);
- (c) RA ao calor moderado (entre os percentis 90 e 97,5);
- (d) RA ao calor extremo (entre o percentil 97,5 e a maior temperatura).

Os resíduos dos modelos foram analisados para detecção de auto correlação serial e análises de sensibilidade foram feitas, alterando as especificações dos modelos, para testar a robustez dos resultados.

A temperatura de referência usada (temperatura ótima) foi uma estimativa da temperatura de risco mínimo de mortalidade para cada região nos *lag* acumulados um, sete e 14 (TOBÍAS; ARMSTRONG; GASPARRINI, 2017).

As análises foram realizadas no aplicativo R versão 3.4.0, utilizando principalmente a biblioteca *dlnm* (GASPARRINI, 2011)

5.3. RELACIONADOS AO OBJETIVO 3: INVESTIGAR O EFEITO MODIFICADOR DA COBERTURA DA ESF NA ASSOCIAÇÃO ENTRE TEMPERATURA E MORTALIDADE POR IAM EM MICRORREGIÕES E GRANDES REGIÕES BRASILEIRAS.

5.3.1. Delineamento do estudo

Estudo de séries temporais diárias no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2017.

5.3.2. Cenário de análise

Foram selecionadas 97 microrregiões do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) localizadas nas cinco grandes regiões do Brasil: Norte, Nordeste, Sudeste, Centro-Oeste e Sul. Foram incluídas todas microrregiões referentes às capitais dos Estados e todas aquelas do interior com mais de 400.000 habitantes no ano de 2012, que representam diferentes zonas climáticas brasileiras e possuem número de óbitos expressivo.

A seleção das microrregiões com mais de 400.000 habitantes foi realizada após vários testes com microrregiões de diferentes números populacionais, verificando-se que esse foi o montante que se ajustou à modelagem matemática adotada. Microrregiões com população menor não tiveram número de óbitos expressivo para modelagem adequada dos dados.

O Brasil tem dimensões continentais (8,5 milhões de km²) com a linha do Equador ao Norte e o trópico de Capricórnio ao Sul, o que propicia uma grande variedade de climas (NIMER, 1989). Apenas uma pequena parte do país (7%) está no Hemisfério Norte e 93% no Hemisfério Sul. O país é majoritariamente tropical, mas

apresenta diferentes tipos climáticos desde o semiárido ao temperado. As estações de verão são em dezembro, janeiro e fevereiro e as de inverno são em junho, julho e agosto. Para as regiões próximas a linha do Equador, a sazonalidade das estações é relativa (ALVARES et al., 2013; DUBREUIL et al., 2018; NIMER, 1989).

5.3.3. Dados

Os dados diários de óbitos por IAM (código I21, CID 10), e as estimativas de população foram obtidos do DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde acessíveis na internet (DATASUS, 2018). O histórico de cobertura mensal da ESF por município foi obtido da página do Departamento de Atenção Básica (atualmente Secretaria de Atenção Primária à Saúde) do Ministério da Saúde e agregado por microrregiões do IBGE (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Para análise do acesso à ESF foi utilizado o indicador de cobertura da Estratégia de Saúde da família disponibilizado pelo Ministério da Saúde na Internet através da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019)

O método de cálculo do indicador cobertura de ESF é mostrado na equação (2)

$$(2) \text{ Cobertura da ESF} = \frac{\text{n}^\circ \text{ eSf} * 3.450}{\text{Estimativa populacional}}$$

nº eSf: número de equipes de Saúde da Família

Estimativa populacional: será considerada sempre a estimativa do ano anterior, e atualizada no mês de janeiro, para fins de cálculo do indicador.

Os dados de temperatura usados neste estudo são da Reanálise ERA-Interim, desenvolvido pelo *European Centre for Medium-Range Weather Forecast* (ECMWF) O banco de dados foi preparado com dados diários de temperatura média ambiental.

Sendo dados secundários disponíveis publicamente, a pesquisa foi dispensada de aprovação por comitê de ética em pesquisa conforme resolução do CONEP No.510 de 7/4/2016.

5.3.4. Análise dos dados

Na análise exploratória a distribuição dos óbitos e temperatura média diários por região foi apresentada por meio de tabela com percentis e médias e por gráficos de linha com curva suavizada (*spline*) sobreposta, para evidenciar tendências e variabilidade. Foram feitos gráficos boxplot da distribuição mensal de óbitos e temperatura média ao longo do ano por microrregião, para visualizar a sazonalidade.

Uma abordagem em duas etapas foi aplicada para estimar associações entre temperatura e mortalidade por IAM no período do estudo. A estratégia foi descrita em detalhes por Gasparrini e colaboradores (2012) (GASPARRINI; ARMSTRONG; KENWARD, 2012) e já foi utilizada para estimar a associação entre temperatura e IAM em algumas regiões do Brasil (FERREIRA et al., 2019). Na primeira etapa, as associações entre temperatura e mortalidade por IAM nas microrregiões selecionadas foram estimadas por modelos aditivos generalizados com distribuição binomial negativa e os riscos relativos (RR) estimados por meio do modelo de atraso distribuído não linear (*Distributed Lag Nonlinear model-DLNM*). Para ajustar para a tendência de longo prazo e para a sazonalidade, o tempo foi modelado por meio de uma *spline* natural cúbica com oito graus de liberdade por ano do estudo. A covariável dia da semana foi utilizada para ajustar para a sazonalidade semanal na mortalidade por IAM, com maior risco nos finais de semana.

Os modelos DLNM são flexíveis e possibilitam estudar relações complexas entre variáveis que incluem associações não lineares e defasadas temporalmente por meio de duas funções que modelam as relações exposição-resposta e *lag*-resposta, respectivamente (GASPARRINI; ARMSTRONG; KENWARD, 2010). Foi selecionada uma *natural-spline* com cinco graus de liberdade para a função de exposição-resposta e uma função polinomial com um intercepto e quatro graus de liberdade para a função *lag*-resposta, a fim de possibilitar maior flexibilidade ao modelo, conforme estudo anterior feito no Brasil (FERREIRA et al., 2019). Os modelos incluíram estimativas até o *lag* 14, para estimar efeitos defasados até duas semanas.

Para cada região estimamos os riscos relativos acumulados (RR) de óbito por IAM em determinados percentis (P) de distribuição da temperatura em relação à temperatura de risco mínimo (MMT) correspondendo ao risco acumulado total. Os percentis foram escolhidos para representar o frio extremo (P2,5), frio moderado (P10), calor moderado (P90) e calor extremo (P97,5). A temperatura de referência usada (MMT) foi uma estimativa da temperatura de risco mínimo de mortalidade para cada região no *lag* 14 (TOBIAS; ARMSTRONG; GASPARRINI, 2017).

Na segunda etapa, as estimativas específicas de cada microrregião foram combinadas por grandes regiões (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste) usando meta análise multivariada (GASPARRINI; ARMSTRONG; KENWARD, 2012). Além da estimativa de associação, os resultados da meta análise também trazem medidas de heterogeneidade da associação temperatura-mortalidade entre as microrregiões, o teste Q de *Cochran*, que avalia se as diferenças observadas nos resultados são compatíveis apenas com o acaso, e o I^2 , que descreve a porcentagem da variabilidade nas estimativas de associação devida à heterogeneidade, e não ao erro de amostragem (chance). Um valor de I^2 acima de 30% pode representar heterogeneidade moderada e acima de 50% substancial (HIGGINS; GREEN, 2011).

Foram feitos gráficos de dispersão entre a cobertura de ESF e os RR (com IC 95%) nos percentis 2,5, 10, 90 e 97,5, por grande região, para evidenciar a existência de relação entre as duas variáveis.

Como uma extensão da segunda etapa, foi feita uma meta-regressão para avaliar se a heterogeneidade pode ser parcialmente explicada por características das microrregiões, especificamente neste estudo a cobertura média da ESF no período. Para isto, foram comparados os valores de AIC (Critério de Informação de Akaike) entre os modelos de meta análise sem e com a cobertura de ESF, e foi feita uma extensão multivariada do teste de *Wald* comparando os dois modelos (GASPARRINI; ARMSTRONG; KENWARD, 2012).

A meta análise é um procedimento estatístico padrão e bem fundamentado para combinar as evidências de estudos que abordam a mesma hipótese de pesquisa (GALVÃO; PEREIRA, 2014; NORMAND, 1999). Essa metodologia foi desenvolvida originalmente para reunir os resultados de estudos observacionais ou experimentais publicados, para os quais dados não estavam disponíveis. Atualmente, a meta análise foi descrita de maneira mais ampla como um método de síntese de pesquisa, com o objetivo de estimar uma associação média entre os estudos e/ou estimativas específicas do estudo da associação de interesse derivados de dados individuais, controlados pelas covariáveis em nível individual e explorar o grau e fontes de heterogeneidade (HIGGINS; THOMPSON, 2002; NORMAND, 1999; PEREIRA; GALVÃO, 2014). A heterogeneidade considera em que medida os resultados dos estudos são consistentes. Se os intervalos de confiança para os resultados de estudos individuais apresentam sobreposição, isso geralmente indica a presença de heterogeneidade estatística. Mais formalmente, está disponível um teste estatístico

para heterogeneidade. o teste Q de *Cochran*. Ele avalia se as diferenças observadas nos resultados são compatíveis apenas com o acaso. Um baixo valor de P fornece evidência de heterogeneidade dos efeitos da intervenção (variação nas estimativas de efeito além do acaso). Embora um resultado estatisticamente significativo possa indicar um problema de heterogeneidade, um resultado não significativo não deve ser tomado como evidência de nenhuma heterogeneidade. Utiliza-se então outra estatística para quantificar heterogeneidade: I^2 . Ele descreve a porcentagem da variabilidade nas estimativas de efeito que é devida à heterogeneidade, e não ao erro de amostragem (chance). Segundo Higgins (2011) os limites de I^2 podem ser interpretados da seguinte forma (HIGGINS; GREEN, 2011):

- 0% a 40%: pode não ser importante;
- 30% a 60%: pode representar heterogeneidade moderada;
- 50% a 90%: pode representar uma heterogeneidade substancial;
- 75% a 100%: considerável heterogeneidade.

Nas análises de pesquisas originais, a técnica de regressão é empregada rotineiramente para avaliar a relação entre uma ou mais covariáveis com a variável-desfecho. Da mesma forma, em meta análises pode ser empregada técnica semelhante, denominada meta regressão. Ela permite avaliar o efeito de múltiplos fatores na heterogeneidade e de outras covariáveis com as variáveis desfecho.

A abordagem em duas etapas, uma forma específica de meta análise de dados individuais de pacientes, foi demonstrada ser um método flexível, computacionalmente eficiente e adotado para sintetizar associações das séries temporais em modelos em análises de várias cidades(DOMINICI; SAMET; ZEGER, 2000; GASPARRINI; ARMSTRONG; KENWARD, 2012).

Todas as análises foram feitas no aplicativo R versão 3.4.0 (R Core Team 2019), utilizando sua interface gráfica RStudio e principalmente as bibliotecas *dlnm* e *mvmeta* (GASPARRINI; ARMSTRONG; KENWARD, 2010, 2012).

A pesquisa foi dispensada de aprovação por comitê de ética em pesquisa conforme resolução do CONEP No.510 de 7/4/2016 por utilizar dados secundários disponíveis na Internet.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Os resultados e as discussões serão mostrados na forma de três artigos referentes aos objetivos específicos.

6.1. RELACIONADOS AO OBJETIVO 01: ARTIGO 1 – “Mortalidade por infarto agudo do miocárdio no Brasil de 1996 a 2016: 21 anos de contrastes nas regiões brasileiras”.*

6.2. RELACIONADOS AO OBJETIVO 02: ARTIGO 2 – “*Ambient temperature and mortality due to acute myocardial infarction in Brazil: an ecological study of time-series analyses*”. **

6.3. RELACIONADOS AO OBJETIVO 03: ARTIGO 3 – “A cobertura da estratégia de saúde da família modifica o efeito das relações entre temperatura ambiente e a mortalidade por infarto agudo do miocárdio? Um estudo de séries temporais de 1999 a 2017”.

* Artigo aceito para publicação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

** Artigo publicado na Scientific Reports.

6.1. RELACIONADOS AO OBJETIVO 01: ARTIGO 1 – “MORTALIDADE POR INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO NO BRASIL DE 1996 A 2016: 21 ANOS DE CONTRASTES NAS REGIÕES BRASILEIRAS”. *

Mortalidade por infarto agudo do miocárdio no Brasil de 1996 a 2016: 21 anos de contrastes nas regiões brasileiras.

Mortality due to acute myocardial infarction in Brazil from 1996 to 2016: 21 years of disparities in the Brazilian regions

Contrastes na mortalidade por IAM no Brasil

Disparities in AMI mortality in Brazil

Descritores: Mortalidade, infarto do miocárdio, estudo de séries temporais.

Descriptors: Mortality, myocardial infarction, time series studies

Resumo:

Fundamento: Infarto agudo do miocárdio (IAM), a principal causa de morte no Brasil, apresenta disparidades regionais nas tendências temporais das taxas de mortalidade nos últimos anos. Estudos anteriores de tendências temporais não fizeram correção para os códigos-lixo de causas de mortalidade, o que pode ter enviesado as estimativas.

Objetivo: Analisar as desigualdades regionais e por sexo na tendência de mortalidade por IAM no Brasil no período 1996-2016.

Metodologia: Estudo de séries temporais de 21 anos (1996-2016). Os dados são do Sistema de Informações sobre Mortalidade e das estimativas populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Foram feitas correções de óbitos por causas mal definidas, códigos-lixo e sub-registro. As séries temporais desagregadas por grandes regiões, sexo, capitais e interior foram analisadas utilizando a técnica de regressão linear segmentada por *Jointpoint*. Nível de significância estatística adotado de 5%.

Resultados: No período, a mortalidade diminuiu mais acentuadamente no sexo feminino (-2,2%; IC95%: -2,5;-1,9) do que no masculino (-1,7%; IC95%:-1,9;-1,4) e mais nas capitais (-3,8%;IC95%:-4,3;-3,3) do que no interior (-1,5%; IC95%:-1,8;-1,3). Foram verificadas desigualdades regionais com aumento para homens residentes no interior do Norte (3,3%; IC95%:1,3;5,4) e Nordeste (1,3%; IC95%:1,0;1,6). Nível de significância estatística adotado de 5%. As taxas de mortalidade após correções, principalmente pela redistribuição dos códigos-lixo, apresentaram expressiva diferença em relação às estimativas sem correções.

Conclusões: Embora a mortalidade por IAM apresente redução no Brasil nos últimos anos, esta tendência é desigual segundo região e sexo. As correções dos números de óbitos são essenciais para estimativas mais fidedignas.

Introdução

Nas últimas décadas, doenças cardiovasculares (DCV) e especificamente a doença isquêmica do coração (DIC) tornaram-se principais causas de morte no mundo, embora as taxas de mortalidade padronizadas por idade tenham diminuído¹.

Em estudos sobre mortalidade é importante observar a qualidade dos registros de óbitos, que no Brasil é diferente entre as regiões brasileiras e entre os municípios, sendo melhor nas capitais. Alguns indicadores indiretos da qualidade padrão dos dados são a proporção de óbitos por causas mal definidas, uso de códigos-lixo, sub-registro, idade e sexo ignorados. Eles refletem dificuldades de diagnóstico das doenças que causaram óbito, acesso a serviços de saúde, preenchimento do atestado de óbito e/ou digitação dos dados no sistema². Uma forma de minorar este problema e estimar adequadamente taxas de mortalidade é efetuar correções para permitir maior comparabilidade entre regiões ao longo dos anos^{1,3,4}.

Este estudo tem por objetivo analisar as desigualdades regionais e por sexo na tendência de mortalidade por IAM no Brasil no período 1996-2016, fazendo a correção dos óbitos por causas mal definidas, códigos-lixo e sub-registro.

Métodos

Foram analisadas séries temporais (21 anos: 1996 a 2016) de mortalidade por IAM nas capitais e interior (demais municípios) das grandes regiões brasileiras. Os dados anuais de óbitos por IAM (código I21, CID 10) foram obtidos do Sistema de Informações sobre mortalidade (SIM), na página eletrônica do DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (<http://datasus.saude.gov.br>) e as estimativas populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Sendo dados secundários disponíveis publicamente, a pesquisa foi dispensada de aprovação por comitê de ética em pesquisa conforme resolução do CONEP No.510 de 7/4/2016.

O SIM possui cobertura nacional e nos últimos anos melhorou sua qualidade de forma diferenciada entre regiões e cidades brasileiras. Para possibilitar maior comparabilidade entre regiões e ao longo dos anos, corrigimos os números obtidos do SIM quanto às causas mal definidas, uso de códigos lixo e sub-registro utilizando procedimentos adotados em outras pesquisas^{1,3,5}

No Quadro1 esquematizamos os procedimentos de correções dos óbitos por IAM para causas mal definidas, uso de códigos lixo e sub-registro.

Óbitos por causa mal definida são aqueles em que a causa morte não foi estabelecida e que são, portanto, classificados nos códigos R00-R99 do Capítulo XVIII da CID-10: "Sintomas, Sinais e Achados Anormais de Exames Clínicos e de Laboratório Não Classificados em Outra Parte" ^{2,5,6}. A redistribuição das causas mal definidas de óbito (Correção1) foi feita do seguinte modo: para cada ano e região, foram calculados fatores de correção (FC1) através da equação (1), para cada sexo e faixas etárias de cinco anos. Para a redistribuição dos óbitos multiplicou-se o número de óbitos pelo FC1^{3,7}.

$$(FC1) = \frac{\text{Total de óbitos} - \text{óbitos por causas externas}}{(\text{total de óbitos} - \text{óbitos por causas externas}) - \text{óbitos por causas mal definidas}} \quad (1)$$

Óbitos com códigos-lixo são aqueles em que são usados códigos da CID 10 que são inespecíficos e não caracterizam precisamente a causa básica de óbito⁵. Em cardiologia, são considerados os seguintes códigos lixo: I50, I46, I47.0, I47.1, I47.2, I47.9, I48, I49.0, I49.9, I51.4, I51.5, I51.6, I51.9, I70.0. Para proceder a correção 2 por códigos-lixo foi feita somando os óbitos com códigos lixo cardiológicos aos óbitos registrados como IAM na seguinte proporção: 70% dos óbitos por I50 em pessoas entre 30-60anos e 80% para pessoas acima de 80anos e as demais causas 75% (30-60anos) e 60% (maiores de 60anos)⁵.

Para a correção por sub-registro do óbito (correção 3), ou seja, os óbitos que não foram registrados no Sistema de Registro Civil e no SIM, foram utilizados os fatores de correção estimados para o Brasil, região e estados⁷, disponíveis no DATA-SUS⁶.

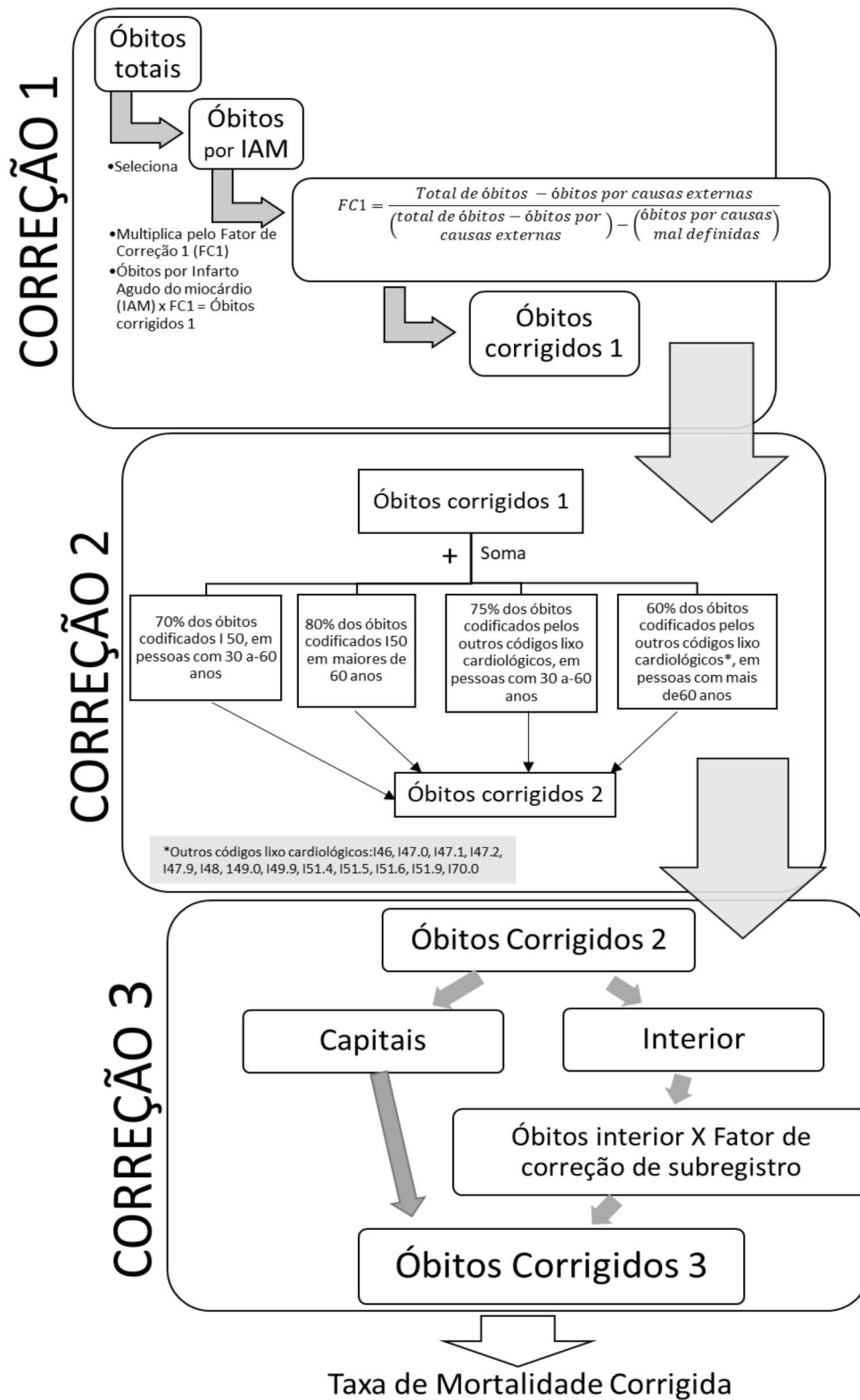
A correção 3 foi feita multiplicando-se o fator de correção de sub-registro aos óbitos do interior. Para capitais essa correção não foi realizada, pois estudos mostraram qualidade adequada do registro de óbitos nestas cidades^{2,3,5}. Nos anos de 1996 a 1999 e de 2014 a 2016, nos quais não havia disponibilidade dos fatores de correção, foram utilizados valores referentes aos anos mais próximos.

Correções por sexo e idade ignoradas não foram realizadas nesta pesquisa pois apresentaram bom padrão de preenchimento no período estudado⁴.

As taxas de mortalidade foram calculadas e padronizadas por grupos etários de 5 em 5 anos, para os adultos (20 ou mais anos), usando como referência a nova população padrão mundial⁸. A nova população padrão mundial foi proposta pela OMS para comparação das taxas de mortalidade entre populações com composições etárias distintas. As estimativas são preparadas para cada ano quinquenal de 1950 a 2025, com base em censos populacionais e outras fontes demográficas, ajustada para erros de enumeração. A partir dessas estimativas foi construída uma estrutura etária média da população mundial. Nessa pesquisa, as taxas de mortalidade específicas por faixas etárias foram aplicadas sobre os respectivos contingentes populacionais da população-padrão. Consequentemente obteve-se o número de óbitos esperados para ocorrer em cada faixa etária, caso a população estudada tivesse a mesma composição etária da população-padrão. Dividindo-se o total de óbitos esperados pela população-padrão, obteve-se a taxa de mortalidade padronizada que pode ser comparada a outras populações e as diferenças encontradas não são devidas às variações da estrutura etária^{8,9}.

A análise de tendência temporal das taxas corrigidas de mortalidade padronizadas por região, capitais e interior e sexo foi realizada por regressão linear segmentada utilizando o programa Joinpoint v. 4.6.0.0^{10,11}, método utilizado em outros estudos de tendência temporal em IAM^{12,13}. Foram ajustados modelos com pontos de mudança na evolução temporal das taxas (joint points) variando de zero (tendência representada por um único segmento de reta) até três. Calcularam-se variações percentuais anuais (APC) para o período estudado. Nível de significância estatística adotado de 5%.

QUADRO-1: CORREÇÕES DOS NÚMEROS DE ÓBITOS QUANTO ÀS CAUSAS MAL DEFINIDAS, SUBREGISTRO E USO DE CÓDIGOS LIXO

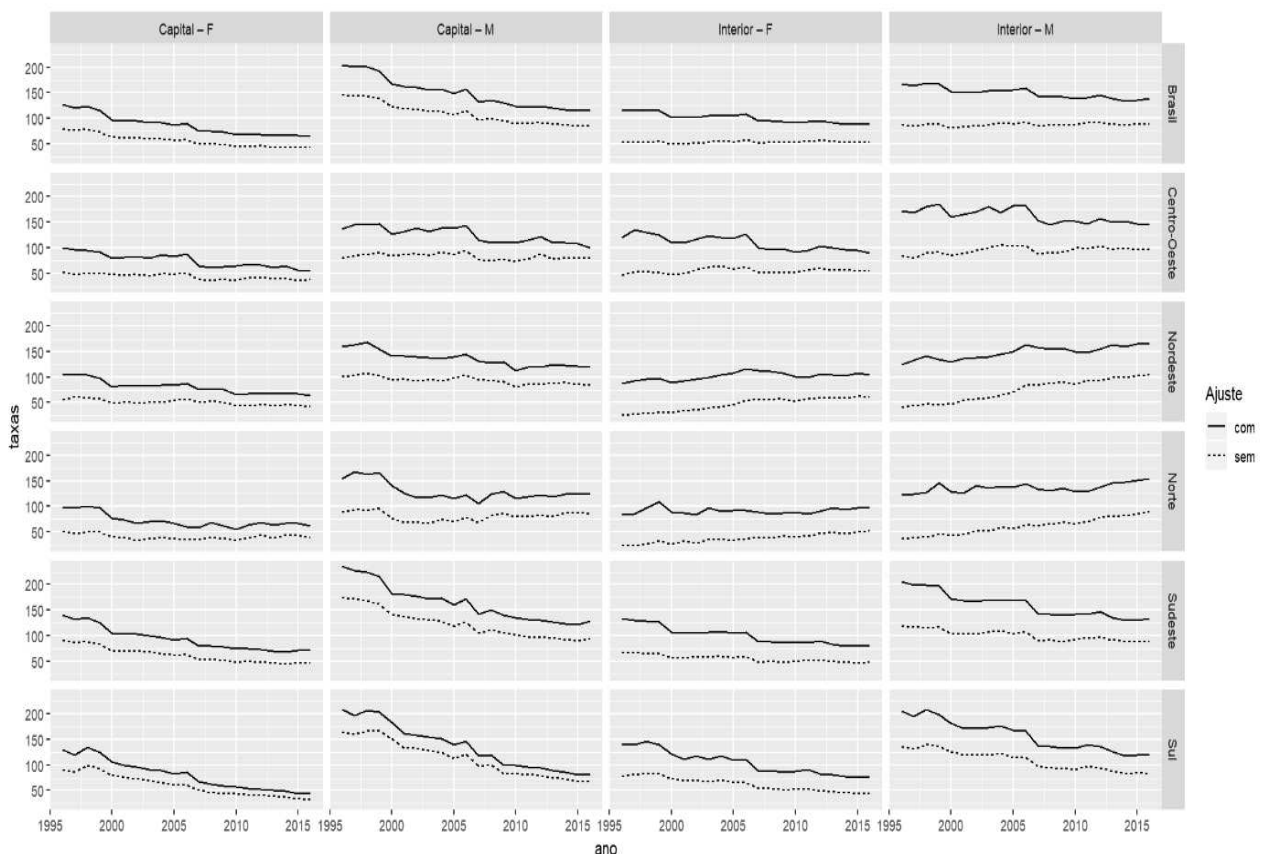


Fonte: Elaborado pela autora (2019)

Resultados:

A comparação das taxas de mortalidade por IAM nas regiões do Brasil sem e com correções por causas mal definidas (correção 1), códigos-lixo (correção 2), subregistro (correção 3) por sexo feminino e masculino são mostradas nas tabelas 1 e 2 respectivamente. Maiores aumentos ocorreram após correção pelos códigos-lixo chegando ao aumento de 92% entre mulheres residentes no interior da região Centro-oeste, no ano de 1996. A diferença proporcional das taxas sem e com correções, entre 1996 e 2016, mostrou pouca discrepância entre estimativas nas capitais. No interior, entretanto, observou-se uma disparidade importante entre essas (Tabela 2). Figura 1 mostra que não apenas a magnitude das taxas de mortalidade aumenta após correções, mas também a inclinação das tendências temporais se modifica e percentuais de correção são maiores no início do período do que no final. Tabela 3 mostra aumento na frequência dos códigos lixo nas regiões brasileiras.

Figura 1: Tendências temporais das taxas de mortalidade por infarto agudo do miocárdio antes (linha tracejada) e após correções por causas mal definidas, subregistro e códigos lixo (linha contínua) no Brasil, regiões, capitais e interior, por sexo, de 1996 a 2016.



Fonte: Elaborada pela autora

Tabela 1 Comparação das taxas de mortalidade por IAM nas regiões brasileiras com e sem correções por causas mal definidas, códigos-lixo e subregistro no sexo feminino.

Região	Local	Ano	Taxas padronizadas				Mudanças %			
			Não corrigidas	Correção 1	Correção 2	Correção 3	Mudança % 1	Mudança % 2	Mudança % 3	Mudança % total
Brasil	Capital	1996	79,1	82,9	127,1	127,1	5	53	0	61
		2016	42,7	43,7	65,2	65,2	2	49	0	53
		Dif%	-46	-47	-49	-49				
	Interior	1996	52,9	64,3	105,4	116,5	21	64	11	120
		2016	53,6	56,2	85,6	89,4	5	52	4	67
		Dif%	1	-12	-19	-23				
Norte	Capital	1996	50,1	57,6	98,7	98,7	15	71	0	97
		2016	38,1	40,9	62,7	62,7	7	53	0	64
		Dif%	-24	-29	-36	-36				
	Interior	1996	22,5	37,6	57,7	83,4	67	54	45	271
		2016	51,4	55,4	83,1	97,7	8	50	18	90
		Dif%	129	47	44	17				
Nordeste	Capital	1996	56,0	59,1	105,5	105,5	6	79	0	88
		2016	42,5	43,8	63,8	63,8	3	46	0	50
		Dif%	-24	-26	-40	-40				
	Interior	1996	25,4	47,5	68,4	87,9	87	44	28	246
		2016	60,2	64,6	95,7	104,2	7	48	9	73
		Dif%	137	36	40	19				
Centro-Oeste	Capital	1996	52,4	55,2	99,5	99,5	5	80	0	90
		2016	38,5	38,8	54,1	54,1	1	39	0	41
		Dif%	-27	-30	-46	-46				
	Interior	1996	46,6	54,8	105,2	120,4	18	92	14	158
		2016	54,4	55,6	83,1	90,0	2	49	8	66
		Dif%	17	2	-21	-25				
Sudeste	Capital	1996	91,7	95,7	140,1	140,1	4	46	0	53
		2016	46,4	47,2	72,5	72,5	2	54	0	56
		Dif%	-49	-51	-48	-48				
	Interior	1996	66,4	74,0	128,0	134,0	11	73	5	102
		2016	47,9	50,4	79,7	81,8	5	58	3	71
		Dif%	-28	-32	-38	-39				
Sul	Capital	1996	91,9	92,2	130,3	130,3	0	41	0	42
		2016	32,3	32,8	44,1	44,1	2	34	0	37
		Dif%	-65	-64	-66	-66				
	Interior	1996	78,4	86,7	136,4	141,9	11	57	4	81
		2016	44,1	45,4	74,2	76,9	3	63	4	74
		Dif%	-44	-48	-46	-46				

Fonte: Elaborada pela autora (2019)

Correção 1: Taxas de mortalidade por IAM corrigidas por causas mal definidas.

Correção 2: Taxas de mortalidade por IAM corrigidas por códigos-lixo.

Correção 3: Taxas de mortalidade por IAM corrigidas por subregistro.

Tabela 2. Comparação das taxas de mortalidade por IAM nas regiões brasileiras com e sem correções por causas mal definidas, códigos-lixo e subregistro no sexo masculino.

Região	Local	Ano	Taxas padronizadas				Mudanças %			
			Não corrigidas	Correção 1	Correção 2	Correção 3	Mudança % 1	Mudança % 2	Mudança % 3	Mudança % total
Brasil	Capital	1996	145,4	153,0	205,1	205,1	5	34	0	41
		2016	86,0	88,9	117,5	117,5	3	32	0	37
		Dif%	-41	-42	-43	-43				
	Interior	1996	86,5	105,2	150,2	167,3	22	43	11	93
		2016	89,4	95,8	131,7	138,4	7	37	5	55
		Dif%	3	-9	-12	-17				
Norte	Capital	1996	88,6	105,5	154,5	154,5	19	46	0	74
		2016	85,3	92,7	123,3	123,3	9	33	0	44
		Dif%	-4	-12	-20	-20				
	Interior	1996	37,5	62,8	85,9	122,8	68	37	43	228
		2016	88,3	96,7	131,2	153,6	10	36	17	74
		Dif%	136	54	53	25				
Nordeste	Capital	1996	101,2	107,1	160,6	160,6	6	50	0	59
		2016	84,9	88,0	119,3	119,3	4	36	0	41
		Dif%	-16	-18	-26	-26				
	Interior	1996	39,9	71,8	95,8	123,9	80	33	29	210
		2016	104,2	113,7	152,6	166,4	9	34	9	60
		Dif%	161	58	59	34				
Centro-Oeste	Capital	1996	79,0	84,6	136,6	136,6	7	61	0	73
		2016	79,5	80,9	99,9	99,9	2	23	0	26
		Dif%	1	-4	-27	-27				
	Interior	1996	82,9	99,8	154,1	172,8	20	54	12	109
		2016	95,8	99,7	134,5	146,0	4	35	8	52
		Dif%	16	0	-13	-16				
Sudeste	Capital	1996	174,7	182,5	235,9	235,9	4	29	0	35
		2016	92,9	95,8	128,0	128,0	3	34	0	38
		Dif%	-47	-48	-46	-46				
	Interior	1996	118,5	134,1	195,1	206,1	13	46	6	74
		2016	88,5	94,7	129,9	133,2	7	37	3	50
		Dif%	-25	-29	-33	-35				
Sul	Capital	1996	164,6	165,6	208,9	208,9	1	26	0	27
		2016	67,1	68,5	82,3	82,3	2	20	0	23
		Dif%	-59	-59	-61	-61				
	Interior	1996	134,4	149,4	203,7	204,8	11	36	1	52
		2016	83,4	86,7	120,7	121,3	4	39	0	45
		Dif%	-38	-42	-41	-41				

Fonte: Elaborada pela autora (2019)

Correção 1: Taxas de mortalidade por IAM corrigidas por causas mal definidas.

Correção 2: Taxas de mortalidade por IAM corrigidas por códigos-lixo.

Correção 3: Taxas de mortalidade por IAM corrigidas por sub-registro.

Tabela3: Frequência de óbitos classificados com códigos lixo para IAM por ano/sexo/região no Brasil de 1996 a 2016.

Ano	Norte		Nordeste		Centro-Oeste		Sudeste		Sul		Total		Geral
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	
1996	883	813	4865	5117	1670	1501	14198	15996	4429	5140	26045	28567	54612
1997	911	797	5056	5175	1816	1696	13429	15240	4181	4881	25393	27789	53182
1998	972	898	5547	5540	1758	1594	13342	15350	4507	5221	26126	28603	54729
1999	1043	863	5379	5367	1827	1492	12632	14569	4098	4691	24979	26982	51961
2000	1046	821	5402	5431	1674	1511	12138	13859	4157	4837	24417	26459	50876
2001	1194	919	5677	5678	1770	1566	11931	13603	3926	4563	24498	26329	50827
2002	1103	900	5783	6109	1963	1668	11649	13821	3915	4784	24413	27282	51695
2003	1184	1002	5871	6141	1974	1623	12100	14002	4047	4703	25176	27471	52647
2004	1183	935	6484	6644	1967	1700	12798	14552	4196	4864	26628	28695	55323
2005	1248	1051	6915	7299	2092	1649	12642	14131	4019	4712	26916	28842	55758
2006	1329	1008	8210	8463	2104	1870	13354	15142	4009	4939	29006	31422	60428
2007	1420	1111	8469	8733	2129	1830	13486	15326	4316	5161	29820	32161	61981
2008	1454	1205	8541	8888	2125	1849	13784	15670	4379	5207	30283	32819	63102
2009	1464	1182	8538	9017	2107	1868	13588	15727	4464	5223	30161	33017	63178
2010	1551	1237	8300	8616	2179	1965	14372	16825	4464	5394	30866	34037	64903
2011	1587	1405	8784	9292	2128	1907	14522	17280	4649	5834	31670	35718	67388
2012	1611	1369	8583	9038	2155	2072	14340	16909	4514	5302	31203	34690	65893
2013	1699	1428	8923	9437	2199	1994	14720	16875	4873	5556	32414	35290	67704
2014	1737	1458	8609	9238	2197	2085	14589	17028	4709	5564	31841	35373	67214
2015	1843	1506	9006	9925	2191	2045	15143	18112	4810	5615	32993	37203	70196
2016	1866	1586	9200	9829	2013	1770	16496	18841	5260	6063	34835	38089	72924

Fonte: Elaborada pela autora (2019)F: Feminino; M:Masculino.

De maneira geral, as tendências das taxas de mortalidade por IAM corrigidas apresentam declínio. Capitais, com maior mortalidade no início do período, apresentaram um declínio mais acentuado e, conseqüentemente, menores taxas nos últimos anos. Taxas de mortalidade do sexo masculino são superiores às do sexo feminino em todo o período analisado, ambas em queda. Somente taxas de mortalidade de homens residentes no interior das regiões Norte e Nordeste apresentaram tendências de aumento. No início da série as taxas eram maiores nas regiões Sudeste e Sul e devido ao declínio mais acentuado nestas regiões elas passaram a ter valores menores ao final do período do que nas regiões Norte e Nordeste (Figura 2).

Houve diferença percentual entre 1996 e 2016 no Brasil de -43,6%, sendo maior na Região Sul (-85,1%). Regiões Nordeste e Norte que em 1996 apresentavam menores taxas, em 2016 passaram a ter as maiores (Tabela 4).

Tabela 4 Taxas de mortalidade* padronizadas pela nova população mundial de IAM nas regiões brasileiras nos anos de 1996 e 2016

Região	1996	2016	Diferença %
Brasil	149,86	104,35	-43,6
Norte	107,05	112,48	4,8
Nordeste	107,42	121,30	11,4
Centro-Oeste	135,32	100,47	-34,7
Sudeste	172,93	102,92	-68,0
Sul	168,74	91,14	-85,1

Fonte: Elaborada pela autora (2019) *por 100.000 habitantes.

A análise de regressão segmentada indica declínio da mortalidade em todas regiões com exceção do Nordeste (Tabela 5). Regiões Sul (APC=-3,4%; IC95%:-3,8;-3,0) e Sudeste (APC= -3,3%;IC95%:-3,9;-2,7) apresentaram maior percentual de decréscimo e Região Norte o menor (APC= -0,8%;IC 95%:-1,3;-0,2).

Observou-se padrão diferenciado entre capitais e interior e entre sexos. Houve queda nas taxas de mortalidade por IAM em todas as capitais, bem como no interior das regiões Sudeste, Sul e Centro-oeste (Tabela 5). No interior das regiões Norte e Nordeste as taxas aumentaram, sendo o maior percentual de aumento entre mulheres residentes na região Nordeste entre 2002 a 2006 (APC=5,2%; IC95%:0,2%;10,5%) (Tabela 5).

Maiores quedas nas taxas de mortalidade por IAM ocorreram entre mulheres moradoras nas capitais, com exceção da região Sudeste, onde foi maior entre homens. Maior decréscimo das taxas foi entre mulheres residentes nas capitais da região Sul durante 1996 a 2016 (APC=-5,80%; IC95%:-6,2%; -5,4%). Menores decréscimos ocorreram entre homens moradores no interior, exceto no Norte (APC=1,3%; IC95%:0,3;2,3) e no Nordeste (APC=1,3%; IC95%:1,0;1,6) onde houve aumento (Tabela 5).

Norte	Capitais	F	1996 a 2006	-5,1	-6,6; -3,6	2006 a 2016	0,9	-0,7; 2,5						
		M	1996 a 1999	0,6	-5,6; 7,2	1999 a 2002	-10,8	-	2002 a 2016	0,5	0,0; 1,0			
	Interior	F	1996 a 2016	0,20	-0,3; 0,7									
		M	1996 a 2005	1,3	0,3; 2,3	2005 a 2010	-1,8	-5,5; 2,0	2010 a 2016	3,3	1,3; 5,4			
	Todo	Ambos	1996 a 2010	-0,8	-1,3; -0,2	2010 a 2016	2,4	0,2; 4,7						
Nordeste	Capitais	F	1996 a 2000	-5,3	-9,1; -1,2	2000 a 2016	-2,0	-2,5; -1,6						
		M	1996 a 2016	-1,6	-2,0; -1,3									
	Interior	F	1996 a 2002	0,60	-1,0; +2,2	2002 a 2006	5,20	0,2; 0,5	2006 a 2010	-3,0	-7,6; +1,8	2010 a 2016	0,5	-1,1; 2,1
		M	1996 a 2016	1,30	1,0; 1,6									
	Todo	Ambos	1996 a 2003	0,0	-1,2; 1,3	2003 a 2006	5,2	-4,0; 15,3	2006 a 2010	-2,8	-7,2; 1,8	2010 a 2016	1,0	-0,6; 2,6
Centro-oeste	Capitais	F	1996 a 2016	-2,8	-3,3; -2,2									
		M	1996 a 2016	-1,7	-2,1; -1,2									
	Interior	F	1996 a 2016	-1,8	-2,2; -1,3									
		M	1996 a 2016	-1,0	-1,4; -0,6									
	Todo	Ambos	1996 a 2016	-1,7	-2,1; -1,2									
Sudeste	Capitais	F	1996 a 2010	-4	-5,0; -3,8	2010 a 2016	-0,6	-						
		M	1996 a 2001	-5,7	-8,1; -3,2	2001 a 2016	-2,9	-2,5; -3,3						
	Interior	F	1996 a 2001	-5,2	-7,5; -2,8	2001 a 2005	0,10	-5,5; 6,2	2005 a 2008	-6,4	-17,5; 6,1	2008 a 2016	-0,9	0,2; -2,1
		M	1996 a 2016	-2,3	-2,6; -1,9									
	Todo	Ambos	1996 a 2009	-3,3	-3,9; -2,7	2009 a 2016	-1,3	-2,9; 0,4						
Sul	Capitais	F	1996 a 2016	-5,8	-6,2; -5,4									
		M	1996 a 2016	-5,2	-5,5; -4,8									
	Interior	F	1996 a 2016	-3,4	-3,8; -3,0									
		M	1996 a 2016	-2,9	-3,3; -2,5									
	Todo	Ambos	1996 a 2016	-3,4	-3,8; -3,0									

Fonte: Elaborado pela autora (2019).

APC: variações percentuais anuais.

IC 95%: Intervalo de confiança. Nível de significância estatística:5%.

F= feminino; M= masculino; Ambos=Masculino+Feminino. Todo=região completa

Discussão:

Existem poucos estudos de base nacional que, utilizando os dados do sistema de informações de mortalidade (SIM), estimaram taxas padronizadas com utilização da população mundial padrão e com correções para proporção de óbitos por causas mal definidas, uso de códigos-lixo e subregistro⁴. Estas correções são utilizadas por pesquisas de âmbito mundial^{2,3,14}. Neste estudo observa-se que o número de causas mal definidas vem diminuindo ao longo dos anos estudados, assim como o subregistro mostrando melhorias na qualidade dos dados³. Esta diminuição ocorreu de forma diferenciada entre as regiões e entre capitais e cidades do interior. Nas regiões Norte e Nordeste e nas cidades do interior foi mais recente do que nas outras regiões e capitais. Por outro lado, o uso de códigos-lixo não teve uma redução tão significativa quanto as outras, continuando numa magnitude muito alta, com ocorrência significativa em todas as regiões.

O declínio nas tendências das taxas de mortalidade por IAM vem sendo observado no mundo e na maioria das regiões brasileiras^{1,3,14-17}, aqui analisadas pela primeira vez separadamente por capitais e interior. Estudos desenvolvidos no Brasil de séries temporais de mortalidade por doenças cardiovasculares analisaram grandes regiões brasileiras e evidenciaram diferenças na mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) nas regiões^{3,16-19}. Esta diferença se justifica em parte pelo aumento das taxas entre homens residentes no interior destas regiões.

As discrepâncias encontradas na análise por capitais e interior podem ser explicadas pelas transições demográfica e epidemiológica e implantação de políticas públicas de saúde que ocorreram diferentemente nestas regiões^{16,20}. Localidades com maior desenvolvimento socioeconômico tiveram transições demográfica e epidemiológica mais precoce através da urbanização, maior acesso à serviços e envelhecimento da população. Isto levou ao aumento das doenças crônicas não transmissíveis e das taxas de mortalidade por IAM. Posteriormente, com a implantação de políticas públicas as taxas começaram a decrescer²¹. Isto aconteceu em momentos distintos nas diversas cidades e regiões brasileiras. Regiões Sul e Sudeste tiveram esta transição anterior às regiões Norte e Nordeste, bem como as capitais precederam as do interior^{16,19}. Nas capitais geralmente há mais recursos de saúde, melhores condições socioeconômicas, melhores indicadores de saúde e melhores registros de óbito. O acesso a serviços de média e alta complexidade é

também maior. Portanto, taxas de mortalidade por IAM nas capitais foram menores do que no interior principalmente no período final estudado. Na década de 90, a série temporal mostra que as taxas no interior eram menores em algumas regiões e passaram por uma inversão no meio do período^{14,16,17}. Há que se considerar a questão do subregistro além da falta de acesso a serviços de saúde para diagnóstico e preenchimento correto do atestado de óbito no interior, o que pode estar relacionado ao menor número de casos registrados neste período²⁰, o que, em parte, justifica a necessidade das correções realizadas.

É interessante ressaltar a inflexão que estas taxas sofrem a partir de 2000 em todas as regiões. Nas regiões Sudeste, Sul e Centro-oeste há uma queda maior a partir deste ano e nas regiões Norte e Nordeste um aumento das taxas de mortalidade nas cidades do interior. No início deste século políticas públicas na área da saúde tiveram ampliação e maior aporte de financiamento como Política Nacional de Atenção Básica (PNAB) e Política Nacional de Atenção a Urgência (PNAU). O Serviço de atenção móvel de urgência (SAMU) foi o primeiro componente da PNAU implantado no país no começo dos anos 2000²². Posteriormente vieram incentivos para implantação das Unidades de Pronto Atendimento (UPA)²². Concomitantemente os serviços de atenção básica tiveram uma estruturação ampliada pela implantação da Estratégia de Saúde da Família²¹. Observam-se dois movimentos que propiciaram a diminuição das taxas. Um em relação à prevenção, controle e tratamento dos fatores de risco da DIC, com atenção básica de maior acesso e qualidade, e outro no transporte e diagnóstico precoce e tratamento das DIC com o SAMU e UPA. Porém nas regiões Norte e Nordeste as taxas nas cidades do interior aumentaram. Estas regiões historicamente eram as que tinham maior número de subregistro e maiores dificuldades de acesso a serviços de saúde, especialmente no interior^{2,3}. Incentivos financeiros federais para organização da atenção básica e dos serviços de urgência e emergência propiciaram às estas regiões a ampliação dos serviços de saúde e com isso melhoras nos diagnósticos e registros das causas dos óbitos, que somados às mudanças advindas do envelhecimento populacional, poderiam explicar o aumento destas taxas²².

Em consonância com dados encontrados na literatura, as taxas de mortalidade por DIC nas mulheres são menores do que nos homens e a redução de mortes femininas foi maior^{15,16}. A proteção cardíaca promovida pelos hormônios femininos (estrogênio) pode contribuir para isto. Ações dos estrogênios no endotélio

cardiovascular aumentam liberação de óxido nítrico, que leva à vasodilatação, regulam produção de prostaglandina e inibem proliferação de músculo liso, fatores que estão relacionados ao IAM²³.

As limitações deste estudo são inerentes à utilização de dados secundários embora a qualidade dos registros de óbitos tenha apresentado melhoras ao longo do período analisado. Além disto foram realizadas correções que contribuíram para aumentar a validade do estudo. Não foram objeto deste estudo os fatores associados a mortalidade por IAM como obesidade, tabagismo e hipertensão arterial²⁴. Permeando todos estes fatores estão condições socioeconômicas e culturais com forte influência na mortalidade identificadas nas diferenças regionais¹⁵.

Conclusões:

A evolução da mortalidade por IAM no Brasil, no período de 1996 a 2016, apresenta tendência decrescente, caracterizada por desigualdades e contrastes importantes entre sexos, capitais e interior e regiões. Ressalta-se a importância de proceder à correção dos óbitos (por causas mal definidas, códigos-lixo e sub-registros) para possibilitar a construção de indicadores mais confiáveis que permitiram avaliar adequadamente as tendências de mortalidade.

Referências

1. GBD. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016) Results. 2017. Disponível em: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
2. Malta DC, Moura L, Prado RR, Escalante JC, Schmidt MI, Duncan BB. Mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e suas regiões, 2000 a 2011. *Epidemiol Serv Saúde*. 2014; 23:599–608.
3. DUNCAN BB, STEVENS A, ISER BPM, MALTA DC, SILVA GA, SCHMIDT MI. Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2011; Série G. Estatística e Informação em Saúde: 117-135.
4. Soares DA, Gonçalves MJ. Mortalidade cardiovascular e impacto de técnicas corretivas de subnotificações e óbitos mal definidos. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2012;32(3):199–206.

5. Gadelha; AMJ, Leite I da C, Valente JG, Schramm JM de A, Portela MC, Campos MR. RELATÓRIO FINAL DO PROJETO ESTIMATIVA DA CARGA DE DOENÇA DO BRASIL – 1998. Projeto Carga de Doença. 1º ed 2002;170.
6. DATASUS. Sistema de Informação sobre Mortalidade. 2018. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br>
7. Szwarcwald, C. L., Morais-Neto, O. L., Frias, P. G., Souza Júnior, P. R. B., Escalante, J. J., C., Lima, R. B., Viola, R. C. Busca ativa de óbitos e nascimentos no Nordeste e na Amazônia Legal: Estimação das coberturas do SIM e do SiNASC nos municípios brasileiros. In: Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde. Brasília-DF: Ministério da Saúde.; 2011. G:51-79.
8. Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJ, Lozano R, Inoue M. Age Standardization of Rates: A new WHO Standard. 2001;(WHO):14.
9. Medronho RA, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL. Epidemiologia. São Paulo: Atheneu; 2009. p.38-42.ISBN:9788573799996.
10. Kim H, Fay M, Feuer E, Midthune D. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statistics in Medicine*. 2000; 19:335–51.
11. Joinpoint Regression Program, Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute. [Internet]. USA: National Cancer Institute. 2018. Disponível em: <https://surveillance.cancer.gov/help/joinpoint/tech-help/citation>
12. Liu J, Chen T, Yu Y, Han X, Zheng X. Eleven-year trends of acute myocardial infarction incidence, mortality and case-fatality rate in Shanghai: a 1.09 million population based surveillance study. *Int J Clin Exp Med*. 2016;12.
13. Vujcic IS, Sipetic SB, Dubljanin ES, Vlajinac HD. Trends in mortality rates from coronary heart disease in Belgrade (Serbia) during the period 1990–2010: a joinpoint regression analysis. *BMC Cardiovasc Disord*.2013;13:112.
14. Marinho F, de Azeredo Passos VM, Carvalho Malta D, Barboza França E, Abreu DMX, Araújo VEM, et al. Burden of disease in Brazil, 1990–2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*.2018; 392:760-775. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618312212>
15. Mansur A P, Favarato D. Mortality due to Cardiovascular Diseases in Women and Men in the Five Brazilian Regions, 1980-2012. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 107(2):137-146. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20160102>
16. Brant LCC, Nascimento BR, Passos VMA, Duncan BB, Bensenõr IJM, Malta DC, et al. Variações e diferenciais da mortalidade por doença cardiovascular no

Brasil e em seus estados, em 1990 e 2015: estimativas do Estudo Carga Global de Doença. *Rev bras epidemiol.* 2017;20(supl 1):116–28.

17. Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LCC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation.* 2016;133(4):422–33.
18. Baena CP, Chowdhury R, Schio NA, Sabbag AE, Guarita-Souza LC, Olandoski M, et al. Ischaemic heart disease deaths in Brazil: current trends, regional disparities and future projections. *Heart.* 15 de setembro de 2013;99(18):1359–64.
19. França EB, Passos VM de A, Malta DC, Duncan BB, Ribeiro ALP, Guimarães MDC, et al. Cause-specific mortality for 249 causes in Brazil and states during 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Popul Health Metrics.* 2017;15(1):39.
20. Borges GM. Health transition in Brazil: regional variations and divergence/convergence in mortality. *Cadernos de Saúde Pública.* 2017;33(8). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2017000805001&lng=en&tlng=en
21. Pinto LF, Giovanella L. Do Programa à Estratégia Saúde da Família: expansão do acesso e redução das internações por condições sensíveis à atenção básica (ICSAB). *Ciência & Saúde Coletiva.* 2018;23(6):1903–14.
22. O'Dwyer G, Konder MT, Reciputti LP, Macedo C, Lopes MGM. O processo de implantação do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência no Brasil: estratégias de ação e dimensões estruturais. *Cadernos de Saúde Pública.* 2017;33(7). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2017000705010&lng=pt&tlng=pt
23. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, et al. Acute Myocardial Infarction in Women. *Circulation.* 2016; 133:32.
24. Gaziano TA, Prabhakaran D, Gaziano JM T, Prabhakaran D, Gaziano J. RISK FACTORS- Global Burden of Cardiovascular Disease. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eleventh Edition. 11º ed Canadá: Elsevier; 2019. p. 1–17.

6.2. RELACIONADOS AO OBJETIVO 02: ARTIGO 2 – “*Ambient temperature and mortality due to acute myocardial infarction in Brazil: an ecological study of time-series analyses*”. Artigo publicado na Revista Scientific Reports (<https://doi.org/10.1038/s41598-019-50235-8>)

Ambient temperature and mortality due to acute myocardial infarction in Brazil: an ecological study of time-series analyses

Letícia de Castro Martins Ferreira^{1*}, Mário Círio Nogueira², Ricardo Vela de Britto Pereira³, William Cossich Marcial de Farias⁴, Moreno Magalhaes de Souza Rodrigues⁵, Maria Teresa Bustamante Teixeira², Marília Sá Carvalho⁶

¹Medical Internship Department, School of Medicine, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil;

²Public Health Department, School of Medicine, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil;

³Aeronautics Administrative Support Center, Brazilian Air Force, Rio de Janeiro, RJ, Brazil;

⁴Department of Physics and Astronomy, University of Bologna, Bologna, Italy;

⁵Center for Data and Knowledge Integration in Health, FIOCRUZ, Salvador, BA, Brazil;

⁶Oswaldo Cruz Foundation, Scientific Computing Program, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

open

Ambient temperature and mortality due to acute myocardial infarction in Brazil: an ecological of time-series analyses

Received: 24 May 2019

Accepted: 21 August 2019

Letícia de Castro Martins Ferreira¹, Mário Círio Nogueira², Ricardo Vela de Britto Pereira³, William Cossich Marcial de Farias⁴, Moreno Magalhaes de Souza Rodrigues⁵, Maria Teresa Bustamante Teixeira² & Marília Sá carvalho⁶

Ambient temperature may lead to decompensation of cardiovascular diseases and deaths by acute myocardial infarction (AMI). Little is known about this relationship in South American countries located in regions of a hot climate. This study aims to investigate the effects of ambient temperature on mortality due to AMI in six Brazilian micro-regions, which present different climates. We analyzed daily records of deaths by AMI between 1996 and 2013. We estimated the accumulate relative and attributable risks with lags of up to 14 days, using distributed non-linear lag model. Micro-regions that were closest to the equator did not show an association between temperature and mortality. the lowest risk temperatures varied between 22 °C and 28 °C, in the Southern region of Brazil and the Midwest region, respectively. Low temperatures associated

¹ Medical Internship Department, School of Medicine, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil. ²Public Health Department, School of Medicine, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil. ³Aeronautics Administrative Support Center, Brazilian Air Force, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. ⁴Department of Physics and Astronomy, University of Bologna, Bologna, Italy. ⁵Laboratório de Análise e Visualização de Dados, Fiocruz-RO, Porto Velho, Rondônia, Brazil. ⁶Oswaldo Cruz Foundation, Scientific Computing Program, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Correspondence and requests for materials should be addressed to L.d.C.M.F. (email: leticiacmferreira@gmail.com)

with the highest mortality risk were observed in the same areas, varying between 5 °C and 15 °C. The number of deaths attributed to cold temperatures varied from 176/year in Brasilia to 661/year in São Paulo and those deaths attributed to hot temperatures in Rio de Janeiro amounted to 115/year. We showed the relative risk and the attributable risk of warmer and colder days in tropical regions. The estimate of the number of deaths due to climate, varying according to each area, is a way of bringing information to those responsible for health policies based on easily-understood measurements.

Global climate changes and climate variability over the year in the different regions of the planet affect the health state of human populations¹.

The relationship between climate and health has been unevenly studied. The scientific literature on the effects of climate change on cardiovascular diseases (CVD), the leading cause of death worldwide, is less investigated than that on infectious diseases, especially dengue and malaria in low and middle-income countries^{2,3}. Despite the public health importance of CVD in these countries, few studies evaluate climate variability and its impact on these diseases⁴. Furthermore, these effects are influenced by the capacity of adaptation, by socio-economic conditions and by health service access, and they may broaden health inequalities and vulnerabilities^{3,5-7}.

A better understanding of the relationship between temperature and mortality is crucial to establish local intervention strategies to deal with temperature effects. Public health policies, derived from those studies, will be able to strengthen resilience and climate adaptability, necessary to deal with climate change consequences. Among possible interventions, the development of warning and surveillance systems, alerting the susceptible population and health services about the temperature ranges associated with higher mortality, are effective in many countries⁸.

Brazil, with its continental dimensions, encompasses the different climates: equatorial/tropical in the North and North-east; tropical in the Southeast and Center-West; and subtropical in the South. This climate variability in the different regions characterizes different exposures to heat and cold and the risk of illness.

This study aims to investigate the relationship between ambient temperature and mortality due to acute myocardial infarction (AMI) in six metropolitan areas, localized in different Brazilian regions. Measures of association and population impact were estimated to contribute to establishing guidelines for the development or early warning systems, adequate to each temperature range observed.

Methods

Study design and population. It is a time-series study, in which we estimated the impact of variation of average ambient air temperature on daily mortality due to AMI. We selected six metropolitan areas, defined as integrated micro-regions by the Census Bureau, localized in the five macro-regions of Brazil: Manaus (North), Recife (North-east), Rio de Janeiro (Southeast), São Paulo (Southeast), Federal District (Center-West) and Porto Alegre (South) (Fig. S1), encompassing 64 municipalities. The period of analysis was from January 1996 to December 2013, and the population at the midpoint (2004) was 35,478,625 people (Table S1). They represent the different Brazilian climate zones and have a significant number of events.

Data. We obtained daily data on mortality due to AMI (code I21, ICD 10) and population estimates from DATASUS – Unified Health System's Department of Informatics, accessible online⁹. Since these datasets are publicly available secondary data, the study was exempt from approval by an ethics review committee according to the resolution of the National Commission of Ethics in Research (CONEP) No.510 of 7/4/2016.

The temperature data comes from ERA-Interim Re-analysis, developed by the ECMWF (European Centre for Medium-Range Weather Forecast), available from 1979 until the present date¹⁰. Though data provided by weather stations are considered the gold standard for analysis, they are often not available for all regions included in analyses. The ERA-Interim re-analysis summarizes weather information from ships, airplanes, radiosondes, and satellites, which are irregularly distributed over space and time, and then integrates this information into a predictive model¹¹. The use of the model's equations enables us to extrapolate information from locally-observed parameters to unobserved parameters in a physically significant manner¹⁰ and have a correlation equal to or above 96% with data from weather stations, where and when these are available¹². Estimates were applied over a uniform horizontal grid resolution, spaced 13 Km apart. For each micro-region, we calculated the daily average of the grid points located within it. Daily temperature averages are the most commonly used data in studies on climate and health¹³. Although temperature heterogeneity is present within each microregion, we supposed that, on average, the temperature varies proportionally within the region. We carried out sensitivity analyses using the minimum and maximum temperatures, instead of average temperatures (Table S2).

Statistical analysis. In the description, we used daily and annual average rates of mortality due to AMI. We used graphs of the daily distribution with spline smoothing and boxplot graphs of the weekly counts of deaths and average annual temperature to visualize trends, seasonality, and variability of the number of deaths and the temperature data in each region.

To study the association between deaths from AMI and average temperature, we fitted generalized additive models with the negative binomial distribution. The time itself was modelled through a natural cubic spline with eight degrees of freedom per year, to adjust for the long-term trend and seasonality. The weekday was included in the models to adjust for the days in which mortality due to AMI is larger, such as weekends.

To estimate non-linear and time-lag effects, we used distributed lag non-linear models (DLNM)¹⁴. We selected a natural-spline with five degrees of freedom for the exposure-response function and a polynomial function with an intercept and four degrees of freedom for the lag-response function, to give the models greater flexibility. The model included estimates of up to lag 14.

For each region, we estimated the accumulated relative risks (RR) of death by AMI in set percentiles (P) of the temperature distribution concerning the optimal temperature, between lags zero and 14, corresponding to the total accumulated risk. Percentiles 2.5 and 10 were chosen to represent extreme cold and moderate cold respectively, and percentiles 90 and 97.5 to evaluate moderate heat and extreme heat.

We estimated the attributed fractions and numbers of events for non-optimal temperatures, accumulated up to lag 14, with the forward method, from the current exposure to future risks¹⁵. We calculated the following components:

- (a) attributable risk (AR) of extreme cold (between the lowest temperature and the 2.5th percentile);
- (b) AR of moderate cold (between 2.5th and 10th percentiles);
- (c) AR of mild cold (between 10th percentile and minimum mortality temperature – MMT);
- (d) AR of mild heat (between MMT and 90th percentile);
- (e) AR of moderate heat (between 90th and 97.5th percentiles);
- (f) AR of extreme heat (between 97.5th percentile and the highest temperature).

We analyzed the model residuals to detect serial autocorrelation, and we carried out sensitivity analyses for different models' specifications, to evaluate the models' robustness (Table S2).

The reference temperature was the point of minimum mortality risk (minimum mortality temperature – MMT for each region in the accumulated lag¹⁶.

We used the software R version 3.4.0, mainly using the DLNM package. R scripts are provided as supplemental material 1 (S1)¹⁷.

Ethical approval. Since these datasets are publicly available secondary data, the study was exempt from approval by an ethics review committee.

Variables	Regions					
	Manaus	Recife	Brasília	Rio de Janeiro	São Paulo	Porto Alegre
Population ^a	1769561	3125395	2292056	11050795	13194129	3548338
Deaths from AMI						
Total number	4547	33523	7937	118898	131394	33797
Average annual number	253	1862	441	6605	7300	1878
Average annual rate ^b	14.28	59.59	19.24	59.77	55.33	52.92
Daily distribution						
Minimum value	0	0	0	2	4	0
25 th Percentile	0	3	0	15	16	3
Median	0	5	1	18	19	5
Average	1	5	1	18	20	5
75 th Percentile	1	7	2	21	23	7
Maximum value	6	18	7	45	49	18
Average daily rate	0.04	0.16	0.05	0.16	0.15	0.15

Table 1. Distribution of daily data on mortality due to acute myocardial infarction (AMI) in the Brazilian regions included in the analysis, 1996–2013. ^aPopulation average in the period. ^bRates by 100000 inhabitants.

Results

We analysed 330,096 total deaths by AMI in the six regions included in the study (Fig. S1), varying between 4,547 deaths in Manaus and 131,394 deaths in São Paulo, and between 0 and 6 cases and 4 to 49 daily cases respectively (Table 1).

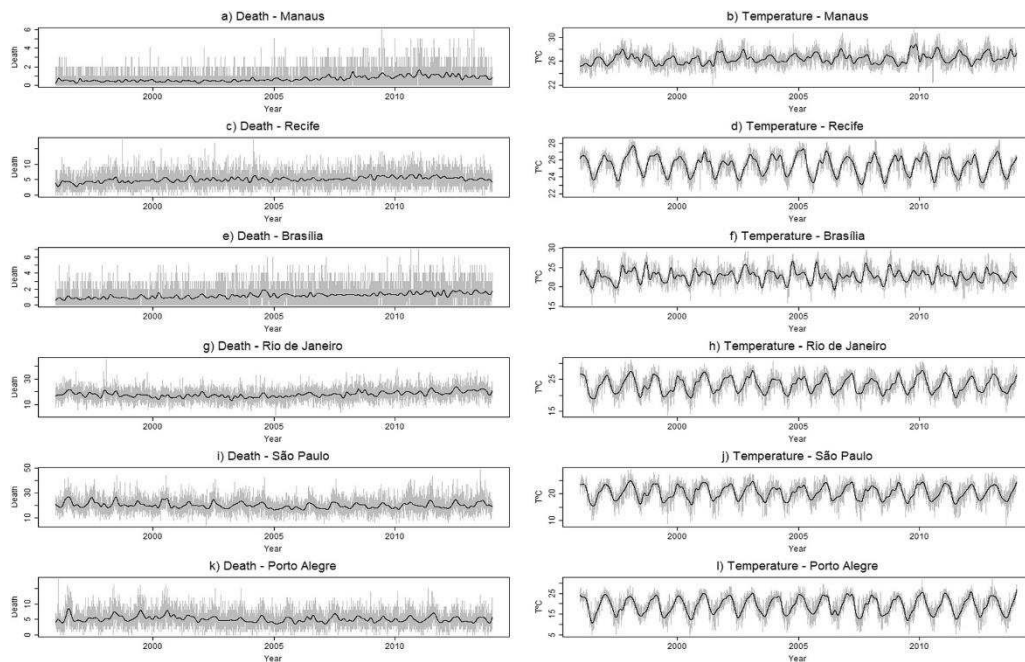
The exploratory analysis indicates that all regions had lower temperatures in the middle of the year, except in the Amazonia region. Temperature is minimum in June, (winter), and maximum in January (summer). The weekly boxplots of the number of deaths indicate larger seasonal variation in the Southern region (Fig. S2), presenting an inverse pattern to the temperature oscillation.

There is no visible difference in the behavior of the variability over the year. In all boxplots of mortality due to AMI, the presence of outliers usually occurs for numbers of deaths that are higher than the predicted intervals, which leads to the conclusion that there are more critical risk moments, beyond the usual prediction (Fig. S2).

There is a long-term ascending trend of death in two regions (Brasília and Manaus) not present elsewhere (Fig. 1).

Closer to the Equator, the mean temperature is higher and the overall range smaller. The minimum mortality temperatures (MMT) varied within small span, between 21.9 °C in the Southern most region and 27.8 °C in Brasília (Table 2).

Figure 1. Distribution of data on mortality by acute myocardial infarction and average temperature, with superimposed time spline, for each region, 1996–2013.



There was no association between temperature and mortality due to AMI in the northern regions. In the other areas, the relative risk (RR) due to extreme cold ranged from 1.33 in Rio de Janeiro to 1.91 in Brasília, and due to moderate cold from 1.20 in Rio de Janeiro to 1.90 in Brasília. Only Rio de Janeiro had an association with heat, reaching a RR of 1.05 for moderate heat and 1.24 for extreme heat (Table 3). The attributable fraction of AMI deaths to cold temperatures (adding extreme, moderate and mild cold) was from 6.2% in Rio de Janeiro to 40.0% in Brasília, which corresponds to the number of deaths, respectively, 479/year and 176/year. In Rio de Janeiro, the heat was responsible for 115 deaths/year in the period (Table 4).

Figure 2 shows the accumulated RR curves by temperature, with 95% confidence intervals, for each region, with vertical lines representing MMT. Figure 3 shows the RR curves per lag in extreme and moderate cold. Figure 4 does the same for extreme and moderate heat. In Manaus and Recife, no association was present in any lag. In the other regions, association with both extreme and moderate cold were present in almost all lags, and in Rio de Janeiro with moderate and extreme heat. São Paulo and Porto Alegre presented small RR with extreme heat just in the first days, with a reduction, thereafter, suggesting a displacement effect, an anticipation of deaths, called harvesting effect.

The sensitivity analysis, varying the models' specifications, presented small differences of the RR estimates, showing the robustness of our results (Table S2).

Discussion

In this study, we analysed six metropolitan areas in the largest country in Latin America, Brazil, including a total population of 35 million people, and all regions and climates in the country. We estimated the impact of temperature AMI mortality, adding valuable knowledge to the few studies that exist on this topic in equatorial, tropical and subtropical climates. The lack of studies in this field is probably a consequence of the perception that in tropical countries the impact of the climate on non-communicable diseases is negligible². Two of the measurements used in this study— attributable risk and preventable deaths — are not commonly used¹⁵. They were chosen because they enable the necessary dialogue between epidemiological studies and guidelines for managers and public health practitioners.

Distribution	Regions					
	Manaus	Recife	Brasília	Rio de Janeiro	São Paulo	Porto Alegre
Minimum value	22.0	21.8	15.3	13.8	8.4	4.9
1 st Percentile	24.1	22.7	18.5	16.8	12.6	7.9
2.5 th Percentile	24.4	23.0	19.2	17.7	13.7	9.4
10 th Percentile	25.1	23.7	20.4	19.5	16.1	12.5
25 th Percentile	25.6	24.4	21.5	21.1	18.3	15.7
Median	26.4	25.5	22.6	23.3	20.7	19.7
Average	26.5	25.4	22.8	23.3	20.5	19.1
75 th Percentile	27.2	26.3	24.0	25.6	22.9	22.9
90 th Percentile	28.0	26.9	25.5	27.2	24.4	24.8
97.5 th Percentile	29.1	27.4	27.0	28.4	25.8	26.4
99 th Percentile	29.6	27.8	27.8	29.1	26.6	27.3
Maximum value	31.3	28.5	29.7	31.3	29.0	31.9
Minimum Mortality Temperature (MMT)	25.9	24.8	27.8	26.1	23.4	21.9

Table 2. Distribution of daily data on average temperature (in °C) and minimum mortality temperature (MMT) in Brazilian regions included in the analysis, 1996–2013.

Within Brazil, with its continental dimensions and climate diversity, the association between temperature and AMI are more substantial in regions with higher thermal amplitude. Our results are consistent with prior studies, which found peaks of mortality due to AMI during winter^{18–22}.

In the regions closer to the Equator (Fig. S1), with small thermal amplitudes, there was no association between temperature and mortality due to AMI, either for cold or hot temperatures (Table 2). A study recently published investigated the relationship between temperature and hospitalizations, finding a positive association with all-cause admissions in all Brazilian regions, but minimal association with cardiovascular causes²³. Two studies conducted in Vietnam, an equatorial and tropical climate country, presented conflicting results. The oldest one, published in 2016, showed no association between temperature and hospitalizations due to cardiovascular disease, whereas the most recent one showed association between extreme temperatures and AMI in other regions of the country^{24,25}. As the regions are further away from the Equator, the associations are more consistent, both for hot and cold weather. Studies in European and Northeast Asia countries and South Korea in higher latitudes have shown greater vulnerability to extreme temperatures^{26–29}. However, some systematic reviews have found diverging results, showing a reduction in this association in cities further away from the Equator^{13,24}.

The AMI mortality associated with lower temperatures is related to the physiological characteristics of the cardiovascular system, particularly in older people^{30–32}. This phenomenon is present even in regions where high and mild temperatures predominate almost year-round, in which the population is not acclimated. The weather acclimation is the result of a series of physiological, behavioral and technological developments, as well as external factors³³. Colder temperatures affected the AMI mortality in the Center-West, Southeast and South regions, similarly to other areas of the world, where the mortality increase in colder temperatures extends over several weeks^{27,34}.

The effect of heat on mortality was disparate in different regions³⁵. In São Paulo and Porto Alegre the highest risk was observed in the first days and reversed in the following period, suggesting the harvesting effect. On the other hand, in Rio de Janeiro the risk increased until lag 14. This pattern is possibly due to the heat extending over several days, accumulating the effect, while the other regions alternate between very hot and milder days. These findings are broadly consistent with other studies in Brazil, in spite of applied to different health outcomes³⁶.

The physiologic causal pathways leading to cardiovascular diseases mortality associated with heat might be related to changes in heart rate, blood viscosity and coagulability, reductions in brain perfusion and hydroelectric imbalances^{31,35}. Concerning acclimation, the Brazilian population living in smaller latitudes present greater adaptability and resilience to high temperatures and, therefore, lower or absent risks. In temperate countries, a reduction in mortality due to heatwaves in recent years is attributed to public campaigns that led to the better adaptation of residences and the behaviour of the population to local climate condition^{35,37}.

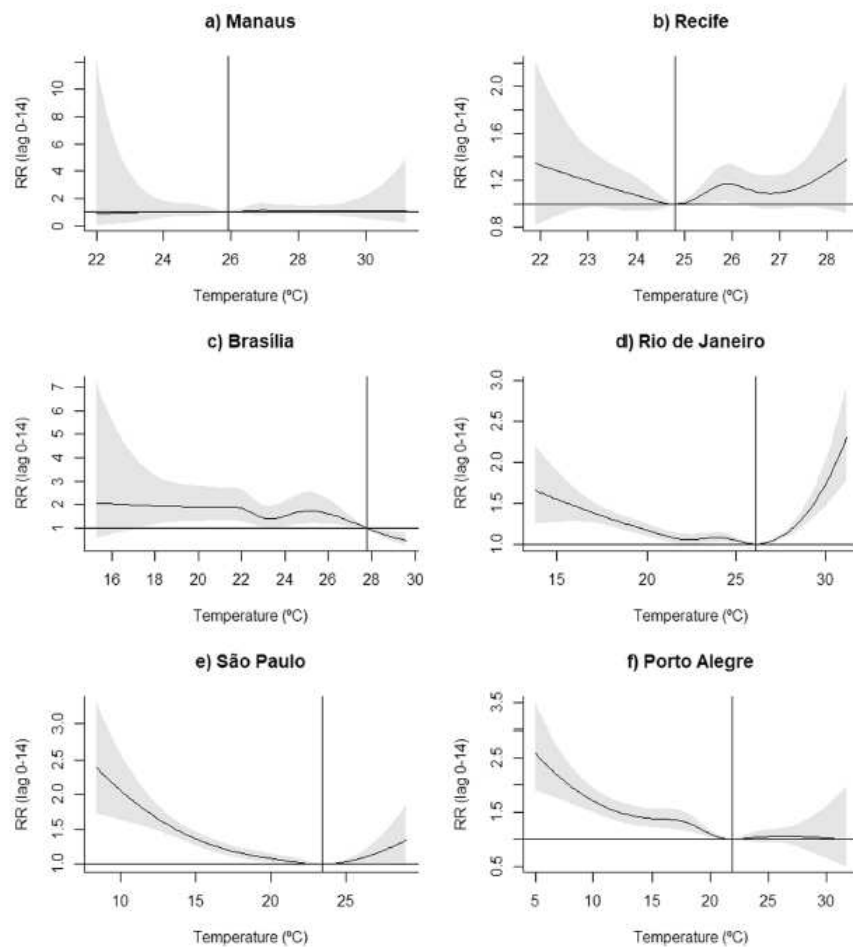
Average temperature	Regions					
	Manaus	Recife	Brasília	Rio de Janeiro	São Paulo	Porto Alegre
Extreme cold	1.04 (0.65, 1.67)	1.20 (0.97, 1.48)	1.91 (1.27–2.88)	1.33 (1.24, 1.44)	1.50 (1.39, 1.63)	1.78 (1.55, 2.06)
Moderate cold	1.04 (0.71, 1.52)	1.11 (0.95, 1.29)	1.90 (1.31–2.76)	1.20 (1.13, 1.29)	1.28 (1.19, 1.37)	1.48 (1.31, 1.67)
Moderate heat	1.08 (0.80, 1.47)	1.09 (0.96, 1.24)	—	1.05 (1.03, 1.08)	1.01 (0.99, 1.03)	1.05 (0.94, 1.17)
Extreme heat	1.07 (0.73, 1.56)	1.14 (0.97, 1.33)	—	1.24 (1.16, 1.32)	1.07 (1.00, 1.15)	1.05 (0.92, 1.20)

Table 3. Relative risks (with 95% confidence intervals) of death by acute myocardial infarction due to exposure to an average temperature in some regions, with each region's minimum mortality temperature (MMT) as a reference. Extreme cold: 2.5th percentile of average temperature. Moderate cold: 10th percentile of average temperature. Moderate heat: 90th percentile of average temperature. Extreme heat: 97.5th percentile of average temperature.

Variable	Average Temperature	Regions			
		Brasília	Rio de Janeiro	São Paulo	Porto Alegre
Attributable fraction (%)	Extreme cold	1.3 (0.3; 1.7)	0.7 (0.5; 0.9)	1.1 (0.9; 1.3)	1.6 (1.3; 1.8)
	Moderate cold	3.7 (1.8; 5.0)	1.7 (1.2; 2.1)	2.2 (1.8; 2.6)	3.4 (2.6; 4.1)
	Mild cold	35.0 (14.3; 49.7)	4.8 (2.0; 7.4)	5.7 (3.0; 8.6)	11.1 (6.8; 14.6)
	Mild heat	—	0.2 (0.1; 0.2)	—	—
	Moderate heat	—	0.8 (0.6; 1.0)	—	—
	Extreme heat	—	0.8 (0.6; 1.0)	—	—
	Total	40.0 (16.4; 56.4)	9.0 (5.0; 12.6)	9.0 (5.7; 12.5)	16.1 (10.7; 20.5)
Preventable deaths per year	Extreme cold	6 (2; 8)	49 (36; 60)	83 (67; 96)	30 (24; 35)
	Moderate cold	16 (8; 22)	111 (82; 138)	162 (130; 191)	64 (51; 77)
	Mild cold	154 (64; 217)	319 (118; 513)	416 (199; 630)	208 (129; 280)
	Mild heat	—	10 (3; 16)	—	—
	Moderate heat	—	52 (37; 67)	—	—
	Extreme heat	—	53 (39; 64)	—	—
	Total	176 (74; 247)	594 (315; 858)	661 (396; 917)	302 (204; 392)

Table 4. Fractions and numbers of deaths per year (with 95% confidence intervals) by acute myocardial infarction attributable to exposure to an average temperature in some regions, 1996–2013. Extreme cold: minimum to 2.5th percentiles of average temperature. Moderate cold: 2.5th to 10th percentile of average temperature. Mild cold: 10th percentile to minimum mortality temperature (MMT). Mild heat: MMT to 90th percentile of average temperature. Moderate heat: 90th to 97.5th percentile of average temperature. Extreme heat: 97.5th percentile to maximum of average temperature.

Figure 2. Accumulated relative risks by temperature for each region, with indications of minimal mortality temperature -MMT (solid vertical line).



Another important aspect is the interaction between temperature and pollution. Studies have shown the effects of particulate material (PM) on mortality due to cardiovascular diseases are modified by the temperature³⁸. In Brazil, the period of the highest temperatures is also the period of rainfall, which dilutes PM, while in winter the phenomenon of thermal inversion is common, especially in São Paulo, increasing the concentration of pollutants. Despite the undeniable importance of air pollution to the increase in mortality due to AMI^{39,40}, in most Brazilian cities, access to high-quality pollution data is limited, limiting the inclusion of this variable. Additionally, our primary objective is not to isolate the effect of temperature and pollution each, but to assess the impact of their combination, as captured by temperature, information which is far more accessible^{41,42}.

A strong feature of our study is the method applied – DLNM – that enabled the capture of the complex, non-linear and lagged dependencies present over the relationship between daily temperature and health event. In addition, the model allowed the estimation of both RR and attributable risk, considering the number of days and duration of those effects^{4,15,20}. These models enable us to flexibly capture complex, non-linear and lagged dependencies of the exposure-response relationships through two functions that model the exposure-response and lag-response relationships, respectively¹⁴.

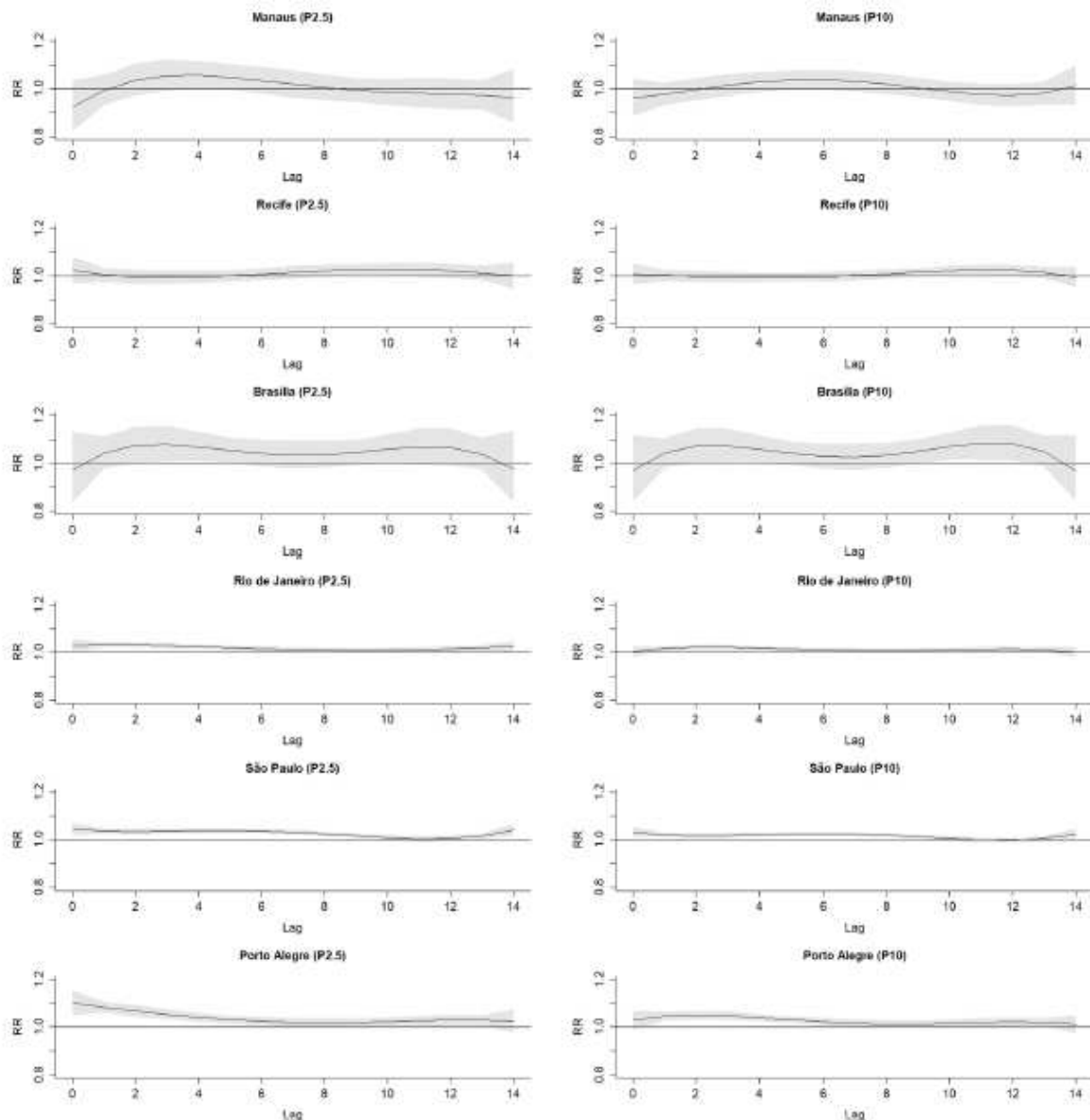


Figure 3. Relative risks of up to lag 14 for each region, by 2.5th and 10th percentiles of temperature (extreme and moderate cold).

A multicenter study has applied this method to all-cause mortality in Brazilian state capitals, some of which were included in our study⁴³. They found a relationship between high and low temperatures with an increase in overall mortality in some cities, including Manaus, and we did not. This divergence is probably due to the outcome analysed: all-cause versus AMI deaths. In the North region, mortality due to infectious diseases, especially childhood diarrhoea, is critical and its relationship to temperature is well-established⁴⁴. Besides, the number of daily deaths in Manaus is small and, consequently, the statistical power is lower. In addition, another recent study showed an association between heat exposure and increased risk of all-causes hospitalizations in all Brazilian regions, but not for cardiovascular hospitalizations^{45,46}.

Despite the relevance of studying climate risk factors for overall mortality, to refine this analysis for specific causes is relevant to propose specific prevention actions. We believe that our results will contribute to settling the scientific basis for stakeholders towards a policy for mitigating climate effects on health. In France and Hong Kong, after heatwaves that culminated in several deaths, a set of measures were implemented, using the weather forecasts to anticipate the event. Brazilian metropolises could adapt some of those interventions to prevent deaths caused by weather events^{47,48}.

To develop a warning protocol, the health system must take into account the temperature effects in each region. In Rio de Janeiro, temperatures under 19.5 °C, considered to be moderately cold, and above 27.2 °C, which corresponds to moderate heat, already lead to an increased risk of death. In Porto Alegre, São Paulo and Brasília, only moderate cold was associated with the risk of death, at the temperatures of 12.5 °C, 16.1 °C and 20.4 °C, respectively.

Brazil is an unequal country, both in terms of socio-economic conditions and of health services access. Temperature is a widely-accessible climate element, available even in the most remote areas of the country. In the context of global climate change, the number of deaths attributed to a specific temperature ranges is a key element to establish local guidelines. In the primary health care services, adequate orientation, especially of the elderly, is a simple and effective measure. Besides, preparedness for climate-driven health events in secondary and tertiary health units, including emergency rooms, can be strengthened. This study contributes to the discussion of public policies and actions in different social sectors directed at the reduction of damage caused by adverse climate.

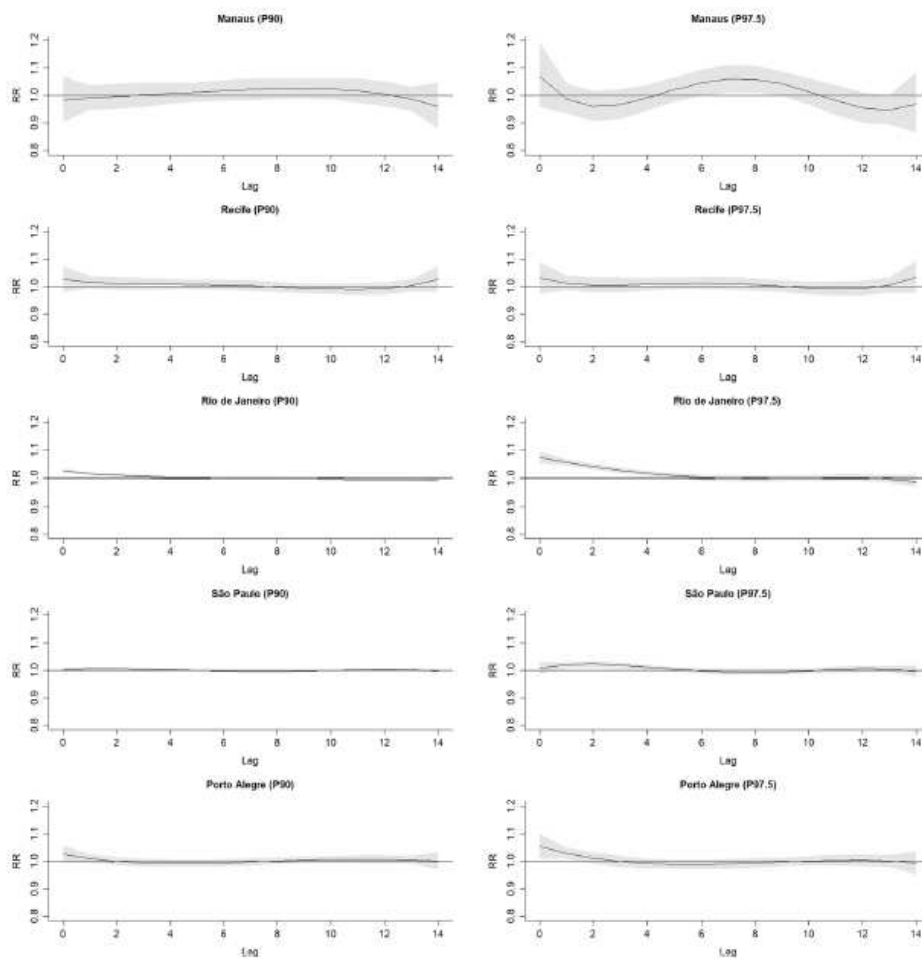


Figure 4. Relative risks of up to lag 14 for each region, by 90th and 97.5th percentiles of temperature (moderate and extreme heat).

Data Availability

The data on mortality due to AMI (code I21, CID 10) and population estimates data used in preparation of this article were obtained from DATASUS – Unified Health System’s Department of Informatics, accessible online (<http://datasus.saude.gov.br/>) and the temperature data comes from ERA-Interim Re-analysis, developed by the ECMWF (European Centre for Medium-Range Weather Forecast)Era Interim accessible online (<https://www.ecmwf.int/en/forecasts/datasets/reanalysis-datasets/era-interim>).

References

1. WHO. Climate and health country profiles – 2015. A global overview. (2015). Available in, https://www.who.int/globalchange/resources/country-profiles/climatechange_global_overview.pdf. Access in: Jul (2019).
2. Watts, N. *et al.* The Lancet Countdown on health and climate change: from 25 years of inaction to a global transformation for public health. *The Lancet*, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32464-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32464-9) (2017).
3. Bell, M. L. *et al.* Vulnerability to heat-related mortality in Latin America: a case-crossover study in São Paulo, Brazil, Santiago, Chile and Mexico City, Mexico. *Int. J. Epidemiol.* **37**, 796–804 (2008).
4. Jamie, H. & Diarmid, C.-L. How Well Does Climate Change and Human Health Research Match the Demands of Policymakers? A Scoping Review. *Environ. Health Perspect.* **120**, 1076–1082 (2012).
5. Lee, W. *et al.* Mortality burden of diurnal temperature range and its temporal changes: A multi-country study. *Environ. Int.* **110**, 123–130 (2018).
6. Guo, Y. *et al.* Extremely cold and hot temperatures increase the risk of ischaemic heart disease mortality: epidemiological evidence from China. *Heart* **99**, 195–213 (2013).

7. Gouveia, N. Addressing Environmental Health Inequalities. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **13**, 858 (2016).
8. Toloo, G., FitzGerald, G., Aitken, P., Verrall, K. & Tong, S. Evaluating the effectiveness of heat warning systems: systematic review of epidemiological evidence. *Int. J. Public Health* **58**, 667–681 (2013).
9. DATASUS. Sistema de Informação sobre Mortalidade (2018).
10. Dee, D. P. *et al.* The ERA-Interim reanalysis: configuration and performance of the data assimilation system. *Q. J. R. Meteorol. Soc.* **137**, 553–597 (2011).
11. Quadro, M. F. L., de, Dias, M. A. F., da, S., Herdies, D. L. & Gonçalves, L. G. G. de. Análise climato-lógica da precipitação e do transporte de umidade na região da ZCAS através da nova geração de reanálises. *Rev. Bras. Meteorol.* **27**, 152–162 (2012).
12. Moreira, A., Fontana, D. C., Kuplich, T. M. & Cardoso, M. A. Dados meteorológicos estimados em condições de clima subtropical e a relação com índices de vegetação. *Rev. Bras. Cartogr.* **69** (2017).
13. Sun, Z., Chen, C., Xu, D. & Li, T. Effects of ambient temperature on myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Environ. Pollut.* **241**, 1106–1114 (2018).
14. Gasparrini, A., Armstrong, B. & Kenward, M. G. Distributed lag non-linear models. *Stat. Med.* **29**, 2224–2234 (2010).
15. Gasparrini, A. & Leone, M. Attributable risk from distributed lag models. *BMC Med. Res. Methodol.* **14** (2014).
16. Tobias, A., Armstrong, B. & Gasparrini, A. Brief Report: Investigating Uncertainty in the Minimum Mortality Temperature. *Epidemiology* **28**, 72–76 (2017).
17. Gasparrini, A. Distributed lag linear and non-linear models in R: the package dlnm. *J. Stat. Softw.* **43**, 1 (2011).
18. Inglis, S. C. *et al.* Hot summers and heart failure: Seasonal variations in morbidity and mortality in Australian heart failure patients (1994-2005). *Eur. J. Heart Fail.* **10**, 540–549 (2008).
19. Guo Yuming *et al.* Temperature Variability and Mortality: A Multi-Country Study. *Environ. Health Perspect.* **124**, 1554–1559 (2016).
20. Stewart, S., McIntyre, K., Capewell, S. & McMurray, J. J. Heart failure in a cold climate. *J. Am. Coll. Cardiol.* **39**, 760–766 (2002).
21. Zhou, X. *et al.* Acute effects of diurnal temperature range on mortality in 8 Chinese cities. *Sci. Total Environ.* **493**, 92–97 (2014).
22. Levin, R. K. *et al.* Increased hospitalizations for decompensated heart failure and acute myocardial infarction during mild winters: A seven-year experience in the public health system of the largest city in Latin America. *PLOS ONE* **13**, e0190733 (2018).
23. Zhao, Q. *et al.* Assessment of Intraseasonal Variation in Hospitalization Associated With Heat Exposure in Brazil. *JAMA Netw. Open* **2**, e187901 (2019).
24. Phung, D. *et al.* Heatwave and risk of hospitalization: A multi-province study in Vietnam. *Env. Pollut* **220**, 597–607 (2017).
25. Dang, T. N. *et al.* Characterizing the relationship between temperature and mortality in tropical and subtropical cities: a distributed lag non-linear model analysis in Hue, Viet Nam, 2009–2013. *Glob. Health Action* **9**, 28738 (2016).
26. Moghadamnia, M. T. *et al.* Ambient temperature and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ* **5**, e3574 (2017).
27. Breitner, S., Wolf, K., Peters, A. & Schneider, A. Short-term effects of air temperature on cause-specific cardiovascular mortality in Bavaria, Germany. *Heart* **100**, 1272–1280 (2014).
28. Turner, L. R., Barnett, A. G., Connell, D. & Tong, S. Ambient Temperature and Cardiorespiratory Morbidity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Epidemiology* **23**, 594 (2012).
29. Heo, S. *et al.* Long-term changes in the heat–mortality relationship according to heterogeneous regional climate: a time-series study in South Korea. *BMJ Open* **6**, e011786 (2016).
30. Fuller, A. *et al.* Physiological Mechanisms in Coping with Climate Change. *Physiol. Biochem. Zool.* **83**, 713–720 (2010).
31. Havenith, G. Temperature Regulation, Heat Balance and Climatic Stress. in *Extreme Weather Events and Public Health Responses* (eds Kirch, W., Bertollini, R. & Menne, B.) 69–80 doi:10.1007/3-540-28862-7_7 (Springer-Verlag, 2005).
32. Madaniyazi, L. *et al.* Outdoor Temperature, Heart Rate and Blood Pressure in Chinese Adults: Effect Modification by Individual Characteristics. *Sci. Rep.* **6** (2016).
33. Nielsen, B. *et al.* Human circulatory and thermoregulatory adaptations with heat acclimation and exercise in a hot, dry environment. *J. Physiol.* **460**, 467–485 (1993).
34. Guo, Y. *et al.* Heat Wave and Mortality: A Multicountry, Multicommunity Study. *Environ. Health Perspect.* **125**, 087006 (2017).
35. Gasparrini, A. *et al.* Mortality risk attributable to high and low ambient temperature: a multi-country observational study. *The Lancet* **386**, 369–375 (2015).
36. Zhao, Q. *et al.* Temperature variability and hospitalization for ischaemic heart disease in Brazil: A nationwide case-crossover study during 2000–2015. *Sci. Total Environ.* **664**, 707–712 (2019).
37. Bobb, J. F., Peng, R. D., Bell, M. L. & Dominici, F. Heat-Related Mortality and Adaptation to Heat in the United States. *Environ. Health Perspect.* **122**, 811–816 (2014).
38. Tian, L. *et al.* The interactive effects between particulate matter and temperature on mortality in Beijing, China. *Environ. Sci. Process. Impacts* **20**, 395–405 (2018).
39. Landrigan, P. J. *et al.* The Lancet Commission on pollution and health. *The Lancet* **391**, 462–512 (2018).

40. Gouveia, N., Hajat, S. & Armstrong, B. Socioeconomic differentials in the temperature–mortality relationship in São Paulo, Brazil. *Int. J. Epidemiol.* **32**, 390–397 (2003).
41. Hampel, R. *et al.* Altered Cardiac Repolarization in Association with Air Pollution and Air Temperature among Myocardial Infarction Survivors. *Environ. Health Perspect.* **118**, 1755–1761 (2010).
42. Koken, P. J. M. *et al.* Temperature, air pollution, and hospitalization for cardiovascular diseases among elderly people in Denver. *Environ. Health Perspect.* **111**, 1312–1317 (2003).
43. Guo, Y. *et al.* Global variation in the effects of ambient temperature on mortality: a systematic evaluation. *Epidemiol. Camb. Mass* **25**, 781–789 (2014).
44. Fonseca, P. A. M. *et al.* Using satellite data to study the relationship between rainfall and diarrheal diseases in a Southwestern Amazon basin. *Ciênc. Saúde Coletiva* **21**, 731–742 (2016).
45. Zhao, Q. *et al.* Geographic, Demographic, and Temporal Variations in the Association between Heat Exposure and Hospitalization in Brazil: A Nationwide Study between 2000 and 2015. *Environ. Health Perspect.* **127**, 017001 (2019).
46. Zhao, Q. *et al.* The association between heatwaves and risk of hospitalization in Brazil: A nationwide time series study between 2000 and 2015. *PLOS Med.* **16**, e1002753 (2019).
47. Chau, P. H., Chan, K. C. & Woo, J. Hot weather warning might help to reduce elderly mortality in Hong Kong. *Int. J. Biometeorol.* **53**, 461–468 (2009).
48. Fouillet, A. *et al.* Has the impact of heat waves on mortality changed in France since the European heat wave of summer 2003? A study of the 2006 heat wave. *Int. J. Epidemiol.* **37**, 309–317 (2008).

Acknowledgements

We thank Laís Piccinini Freitas for her help in making the map.

Author contributions

Marília Sá Carvalho, Ricardo Vela de Britto Pereira and Moreno Magalhães de Souza Rodrigues participated in the design of the study. Marília Sá Carvalho, Ricardo Vela de Britto Pereira, Mário Círio Nogueira, Maria Teresa Bustamante Teixeira and Letícia de Castro Martins Ferreira wrote the manuscript. Ricardo Vela de Britto Pereira, Mário Círio Nogueira and William Cossich Marcial de Farias researched the data and drafted the manuscript. Ricardo Vela de Britto Pereira, Mário Círio Nogueira and Marília Sá Carvalho were responsible for most statistical analyses. All authors participated in interpretation of the data and reviewed/edited the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Additional information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50235-8>.

Competing Interests: The authors declare no competing interests.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Open Access This article is
International



licensed under a Creative Commons Attribution 4.0

License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2019

INFORMAÇÕES SUPLEMENTARES NO APÊNDICE 1

6.3. RELACIONADOS AO OBJETIVO 03: ARTIGO 3 – “A cobertura da estratégia de saúde da família modifica o efeito das relações entre temperatura ambiente e a mortalidade por infarto agudo do miocárdio? Um estudo de séries temporais de 1999 a 2017”.

A cobertura da Estratégia de Saúde da Família modifica o efeito das relações entre temperatura ambiente e a mortalidade por Infarto agudo do miocárdio? Um estudo de séries temporais de 1999 a 2017

Descritores: Mortalidade, infarto do miocárdio, estudo de séries temporais, estratégia de saúde da família.

Resumo:

Fundamento: A influência da temperatura ambiente sobre a mortalidade por Infarto agudo do miocárdio (IAM) apresenta diferenças nas regiões brasileiras assim como a cobertura da Estratégia da Saúde da Família (ESF). Como principal porta de entrada no SUS brasileiro e com a função de prevenir doenças como o IAM, a principal causa de morte no Brasil, espera-se que uma cobertura maior da ESF modifique os efeitos da associação entre temperatura e mortalidade por IAM.

Objetivo: Este estudo tem por objetivo estimar a associação entre temperatura e IAM nas grandes regiões do Brasil e investigar a possível modificação de efeito da cobertura da ESF nesta associação.

Metodologia: Estudo de séries temporais de 1999 a 2017. Foram analisados os registros diários de óbitos por IAM e cobertura mensal da ESF com dados provenientes do DATASUS. A temperatura diária foi obtida por reanálise (ERA-Interim). Foram selecionadas as microrregiões correspondentes às capitais dos Estados e aquelas do interior com população acima de 400000 habitantes no ano de

2012. Análise foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa estimamos o risco relativo da associação entre temperatura e mortalidade por IAM de cada uma das microrregiões. Na segunda etapa, foi feita uma meta análise destas estimativas por grande região (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sul e Sudeste). Em seguida foi feita uma meta regressão para investigar se a heterogeneidade presente em cada meta análise tinha associação com cobertura de ESF.

Resultados: No período, a região Sudeste teve associação entre temperatura e óbitos por IAM no frio extremo (RR: 1,28; IC95%: 1,23 – 1,32); frio moderado (RR: 1,12; IC95%: 1,08 – 1,15); calor moderado (RR: 1,07; IC95%: 1,04 – 1,11) e calor extremo (RR: 1,23; IC95%: 1,13 – 1,35). As regiões Sul e Centro-Oeste só tiveram associação com o frio, com valores de RR maiores para o Sul (frio extremo: 1,41; IC95%: 1,29 – 1,54; frio moderado: 1,18; IC95%: 1,09 - 1,27) do que para o Centro-Oeste (frio extremo: 1,27; IC95%: 1,14 – 1,40; frio moderado: 1,13; IC95%: 1,05 – 1,23) . As regiões Norte e Nordeste não apresentaram associação significativa com nenhum dos percentis de temperatura analisados. Não houve modificação de efeito do nível de cobertura da ESF na associação entre temperatura e mortalidade por IAM em nenhuma grande região.

Conclusões: As temperaturas extremas estão associadas com aumento da mortalidade por IAM nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste do Brasil e a cobertura da ESF não modifica os efeitos desta associação.

Introdução

Os efeitos documentados do clima sobre a saúde em diversas regiões do planeta são amplos e diversos (WHO, 2015, 2017). Podem ser diretos e indiretos. Os efeitos diretos são caracterizados por morbimortalidade devido a calor e frio extremos, secas ou tempestades, por mudanças na qualidade do ar e da água e os efeitos indiretos ocorrem por meio de alterações na ecologia de doenças infecciosas e paisagens que afetam o bem-estar humano (BARCELLOS et al., 2008; HAMBLING; WEINSTEIN; SLANEY, 2011).

As variações de temperatura e os extremos de calor e frio propiciam descompensação de doenças cardiovasculares e renais, diminuição da qualidade de vida e podem ocasionar óbitos (WATTS et al., 2017). Estes efeitos foram relatados em pesquisas realizadas em muitas partes do mundo, onde se verificou aumento da mortalidade geral relacionado com a temperatura e observou-se que a mortalidade

por doença cardiovascular esteve associada a extremos de temperatura, tanto altas quanto baixas (GUO et al., 2018; LEE et al., 2018; MOGHADAMNIA et al., 2017; ZHAO et al., 2019a). Alguns estudos feitos no Brasil mostraram associação entre temperatura ambiente e mortalidade por IAM (FERREIRA et al., 2019; LEVIN et al., 2018; ZHAO et al., 2019b, 2019d)

A ocorrência do infarto agudo do miocárdio (IAM) está relacionado tanto às altas quanto às baixas temperaturas. (ALPÉROVITCH et al., 2009). Alguns mecanismos fisiopatológicos como vasoconstrição, diminuição do volume plasmático, aumento da viscosidade associados ao agravamento de fatores de risco cardiovasculares conhecidos como a trombogênese, durante períodos mais frios, podem desencadear eventos coronários agudos (MCMURRAY; PFEFFER, 2005). Em relação às altas temperaturas, a resposta inflamatória do corpo, a diminuição do líquido intracelular por desidratação, o aumento da viscosidade do plasma sanguíneo e dos níveis de colesterol são mecanismos que aumentam as mortes por IAM (BOBB et al., 2014).

Dentre os elementos climáticos, a temperatura é o indicador mais utilizado para estudos dos efeitos do clima sobre a saúde por ser de fácil obtenção e análise (LEE et al., 2018). Pode ser obtida através da Reanálise. A Reanálise é um método para estimar medidas geofísicas das observações. (QUADRO et al., 2012; ROCHA; ARAVÉQUIA; RIBEIRO, 2016). Permite ampliar informações de medidas observadas para medidas não observadas em locais próximos, disponibilizando dados para regiões onde não há estação meteorológica ou não possui observação do dado no período de tempo escolhido para estudo (DEE et al., 2011).

A investigação da relação entre temperatura e desfechos em saúde deve levar em conta a não linearidade desta associação e o efeito defasado no tempo. Por isso os estudos na área têm usado preferencialmente os modelos aditivos generalizados (GAM) e o modelo não-linear de atraso distribuído (DLNM), que possibilitam considerar estas características (GASPARRINI, 2011).

Considerando a mudança climática global, na qual se espera a ocorrência de mais eventos extremos relacionados à temperatura (WHO, 2015), é importante desenvolver estratégias para permitir lidar e fazer frente a estas adversidades. Estas estratégias incluem políticas de saúde pública com intervenções para fortalecer a resiliência e a capacidade de adaptação às mudanças climáticas (SERA et al., 2019).

A preparação dos serviços de saúde, principalmente os serviços de atenção primária à saúde, para ação preventiva, curativa e reabilitadora dos principais agravos à saúde da população, evita mortes, diminui as incapacidades provocadas pela doença e melhora a qualidade de vida e força de trabalho dos indivíduos (WHO, 2017). Um local de excelência para atuar na prevenção de mortes por doenças cardiovasculares é a atenção primária devido a acessibilidade, longitudinalidade e vínculo com a comunidade adscrita ao serviço, o que possibilita o reconhecimento de pessoas vulneráveis, seu acompanhamento, detecção precoce de patologias, educação em saúde, tratamento e reabilitação (DYE et al., 2013). Os programas educacionais em saúde possibilitam a reflexão e almejam a mudança de atitudes em relação a como cada um de nós como pessoas, comunidade, cidade, estado e país podemos agir para minorar os efeitos das mudanças climáticas (WATTS et al., 2017).

A Estratégia de Saúde da Família (ESF) tem o objetivo de estruturar a atenção primária brasileira e reorientar as ações de saúde de forma a promover a prevenção dos agravos à saúde. Estudos mostram o declínio das taxas de internações hospitalares por doenças cardiovasculares indicando a forte influência deste modelo assistencial na redução da morbimortalidade por doenças cardíacas (BOING et al., 2012; CABRAL et al., 2012; LENTSCK; LATORRE; MATHIAS, 2015; RASELLA; AQUINO; BARRETO, 2010; RODRIGUES-BASTOS et al., 2014). Contudo, não existem estudos sobre o efeito da ESF na relação entre temperatura ambiente e mortalidade por IAM.

Este estudo tem por objetivo estimar a associação entre temperatura e IAM em 97 microrregiões brasileiras distribuídas nas cinco grandes regiões do Brasil e investigar a interferência da cobertura da ESF nesta associação através da meta análise e da meta regressão.

Métodos

Desenho e População de Estudo

Estudo de séries temporais diárias no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2017. Foram selecionadas 97 microrregiões do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) localizadas nas cinco grandes regiões do Brasil: Norte, Nordeste, Sudeste, Centro-Oeste e Sul. Foram incluídas as microrregiões referentes às capitais

dos Estados e aquelas do interior com mais de 400.000 habitantes no ano de 2012, que representam diferentes zonas climáticas brasileiras e possuem número de óbitos expressivo, totalizando uma população média no período de 123.117.007 habitantes.

O Brasil tem dimensões continentais (8,5 milhões de km²) com a linha do Equador ao Norte e o trópico de Capricórnio ao Sul, o que propicia uma grande variedade de climas (NIMER, 1989). Apenas uma pequena parte do país (7%) está no Hemisfério Norte e 93% no Hemisfério Sul. O país é majoritariamente tropical, mas apresenta diferentes tipos climáticos desde o semiárido ao temperado. As estações de verão são em dezembro, janeiro e fevereiro e as de inverno são em junho, julho e agosto. Para as regiões próximas a linha do Equador, a sazonalidade das estações é relativa (ALVARES et al., 2013; DUBREUIL et al., 2018; NIMER, 1989).

Dados

Os dados diários de óbitos por IAM (código I21, CID 10) e as estimativas de população foram obtidos do DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde acessíveis na internet (DATASUS, 2018). O histórico de cobertura mensal da ESF por município foi obtido da página do Departamento de Atenção Básica (atualmente Secretaria de Atenção Primária à Saúde) do Ministério da Saúde e agregado por microrregiões do IBGE. Sendo dados secundários disponíveis publicamente, a pesquisa foi dispensada de aprovação por comitê de ética em pesquisa conforme resolução do CONEP No.510 de 7/4/2016.

Os dados de temperatura usados neste estudo são da Reanálise ERA-Interim, desenvolvido pelo *European Centre for Medium-Range Weather Forecast* (ECMWF) que possuem correlação igual ou superior a 96% com os dados das estações meteorológicas (MOREIRA et al., 2017). As estimativas apresentam resolução horizontal em grade uniforme, espaçadas a cada 13 Km. Para cada microrregião, calculamos a média diária dos valores dos pontos da grade ali localizados. A média diária dos dados de temperatura são os mais frequentemente utilizados nos estudos sobre clima e saúde (SUN et al., 2018).

O banco de dados foi preparado com dados diários de temperatura média ambiental.

Análise Estatística

A distribuição dos óbitos e temperatura média diários por região foi apresentada por meio de tabela com percentis e médias e por gráficos de linha com curva suavizada (*spline*) sobreposta, para evidenciar tendências e variabilidade. Foram feitos gráficos *boxplot* da distribuição mensal de óbitos e temperatura média ao longo do ano por região, para visualizar a sazonalidade.

Várias análises estatísticas foram testadas para avaliar o possível efeito modificador da cobertura da ESF na influência da temperatura na mortalidade por IAM (resultados não mostrados). Optou-se pela abordagem mais atual e adequada para análise desses dados que foi a estratégia da abordagem em duas etapas descrita em detalhes por Gasparrini e colaboradores (2012) (GASPARRINI; ARMSTRONG; KENWARD, 2012) já utilizada para estimar a associação entre temperatura e IAM em algumas regiões do Brasil (FERREIRA et al., 2019).

A abordagem em duas etapas foi aplicada para estimar associações entre temperatura e mortalidade por IAM no período do estudo. Na primeira etapa, as associações entre temperatura e mortalidade por IAM nas microrregiões selecionadas foram estimadas por modelos aditivos generalizados com distribuição binomial negativa e os riscos relativos (RR) estimados por meio do modelo de atraso distribuído não linear (*Distributed Lag Nonlinear model-DLNM*). Para ajustar para a tendência de longo prazo e a sazonalidade, o tempo foi modelado por meio de uma *spline* natural cúbica com oito graus de liberdade por ano do estudo. A covariável dia da semana foi utilizada para ajustar para a sazonalidade semanal na mortalidade por IAM, com maior risco nos finais de semana.

A flexibilidade dos modelos DLNM viabiliza a análise de associações não lineares e defasadas no tempo através de duas funções que modelam as relações exposição-resposta e *lag*-resposta, respectivamente (GASPARRINI; ARMSTRONG; KENWARD, 2010). Foi selecionada uma *natural-spline* com cinco graus de liberdade para a função de exposição-resposta e uma função polinomial com um intercepto e quatro graus de liberdade para a função *lag*-resposta, conforme estudo anterior feito no Brasil (FERREIRA et al., 2019). Os modelos incluíram estimativas até o *lag* 14, para estimar efeitos defasados até duas semanas.

Para cada região estimamos os riscos relativos acumulados (RR) de óbito por IAM em determinados percentis (P) de distribuição da temperatura em relação à temperatura de risco mínimo (MMT). Os percentis foram escolhidos para representar

o frio extremo (P2,5), frio moderado (P10), calor moderado (P90) e calor extremo (P97,5). A temperatura de referência usada (MMT) foi uma estimativa da temperatura de risco mínimo de mortalidade para cada região (TOBIAS; ARMSTRONG; GASPARRINI, 2017).

Na segunda etapa, as estimativas específicas de cada microrregião foram combinadas por grandes regiões (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste) usando meta análise multivariada (GASPARRINI; ARMSTRONG; KENWARD, 2012). Além da estimativa de associação, os resultados da meta análise também trazem medidas de heterogeneidade da associação temperatura-mortalidade entre as microrregiões, o teste Q de *Cochran*, que avalia se as diferenças observadas nos resultados são compatíveis apenas com o acaso, e o I^2 , que descreve a porcentagem da variabilidade nas estimativas de associação devida à heterogeneidade, e não ao erro de amostragem (chance). Um valor de I^2 acima de 30% foi considerado heterogeneidade moderada e acima de 50% substancial (HIGGINS; GREEN, 2011).

Foram feitos gráficos de dispersão entre a cobertura de ESF e os RR (com IC 95%) nos percentis 2,5, 10, 90 e 97,5, por grande região, para evidenciar a existência de relação entre as duas variáveis.

Como uma extensão da segunda etapa, foi feita uma meta regressão para avaliar se a heterogeneidade pode ser parcialmente explicada por características das microrregiões, especificamente neste estudo a cobertura média da ESF no período. Para isto, foram comparados os valores de AIC (Critério de Informação de Akaike) entre os modelos de meta análise sem e com a cobertura de ESF, e foi feita uma extensão multivariada do teste de *Wald* comparando os dois modelos (GASPARRINI; ARMSTRONG; KENWARD, 2012).

Todas as análises foram feitas no aplicativo R versão 3.4.0 (R Core Team 2019), utilizando sua interface gráfica RStudio e principalmente as bibliotecas *dlnm* e *mvmeta* (GASPARRINI; ARMSTRONG; KENWARD, 2010, 2012).

Resultados:

Foram analisados 872.548 óbitos por IAM ocorridos entre 1999 e 2017 nas 97 microrregiões estudadas, com uma média anual de 1.474 óbitos no Norte a 27.376 no Sudeste. As temperaturas médias diárias apresentaram maior variação nos valores mínimos, de 5,5°C no Sul a 23°C no Norte, do que nos valores máximos, de 28,6°C

no Nordeste a 30,6°C no Centro-Oeste. A variação da cobertura média de ESF por microrregião foi de 29,0% no Sudeste a 62,0% no Nordeste e a população das regiões variou entre 7.369.489 no Norte a 56.992.890 no Sudeste (Tabela 1).

Tabela 1 Distribuição das variáveis por grandes regiões do IBGE, Brasil, 1999-2017.

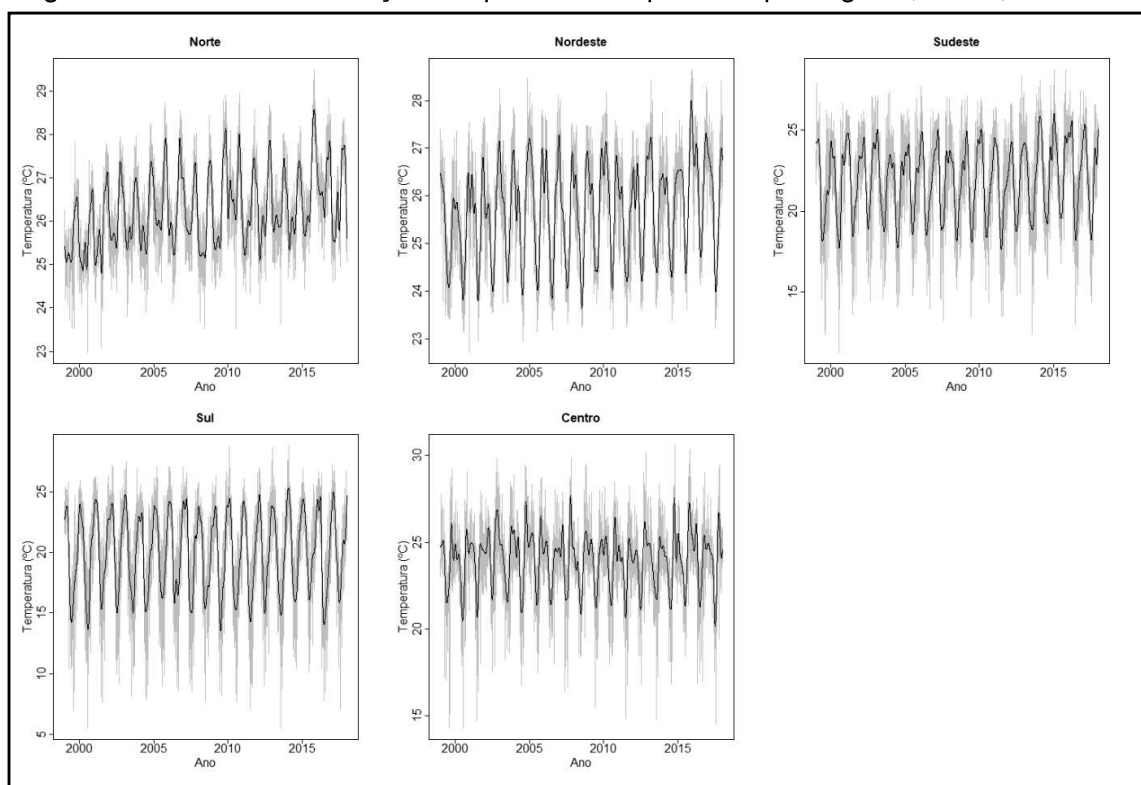
	REGIÕES					
	NORTE	NORDESTE	SUDESTE	SUL	CENTRO-OESTE	TODAS
MICRORREGIÕES	10	29	36	14	8	97
TEMPERATURA						
<i>Distribuição diária</i>						
Mínima	23,0	22,7	11,3	5,5	14,3	5,5
Percentil 2.5	24,7	23,7	16,3	11,3	19,3	14,9
Percentil 10	25,1	24,2	18,3	14,4	21,4	18,7
Percentil 25	25,6	24,8	20,0	17,4	22,8	22,0
Percentil 50	26,2	25,8	22,3	20,5	24,1	24,5
Média	26,3	25,7	21,9	19,9	24,0	23,6
Percentil 75	26,9	26,6	24,0	23,0	25,3	26,0
Percentil 90	27,6	27,1	25,2	24,4	26,5	26,9
Percentil 97.5	28,2	27,6	26,3	25,7	27,9	27,7
Máxima	29,5	28,6	28,7	28,8	30,6	30,6
MORTALIDADE						
Total	28000	174629	520148	102817	46954	872548
Média anual	1474	9191	27376	5411	2471	45924
<i>Distribuição diária</i>						
Mínimo	0	4	36	3	0	0
Percentil 25	2	19	66	12	4	6
Percentil 50	4	25	74	15	6	14
Média	4	25	75	15	7	25
Variância	6	66	173	18	11	729
Percentil 75	6	31	83	18	9	31
Máximo	16	57	127	40	21	127
População	7.369.489	27.627.169	56.992.890	13.729.169	8.699.145	123.117.007
COBERTURA DA ESF	41,3	62,0	29,0	43,2	38,5	38,5

Fonte: Elaborada pela autora (2019).

Os valores da temperatura e da cobertura de ESF foram calculados como a média das microrregiões estudadas. Os valores dos óbitos e da população são a soma dos óbitos e das populações nas microrregiões estudadas.

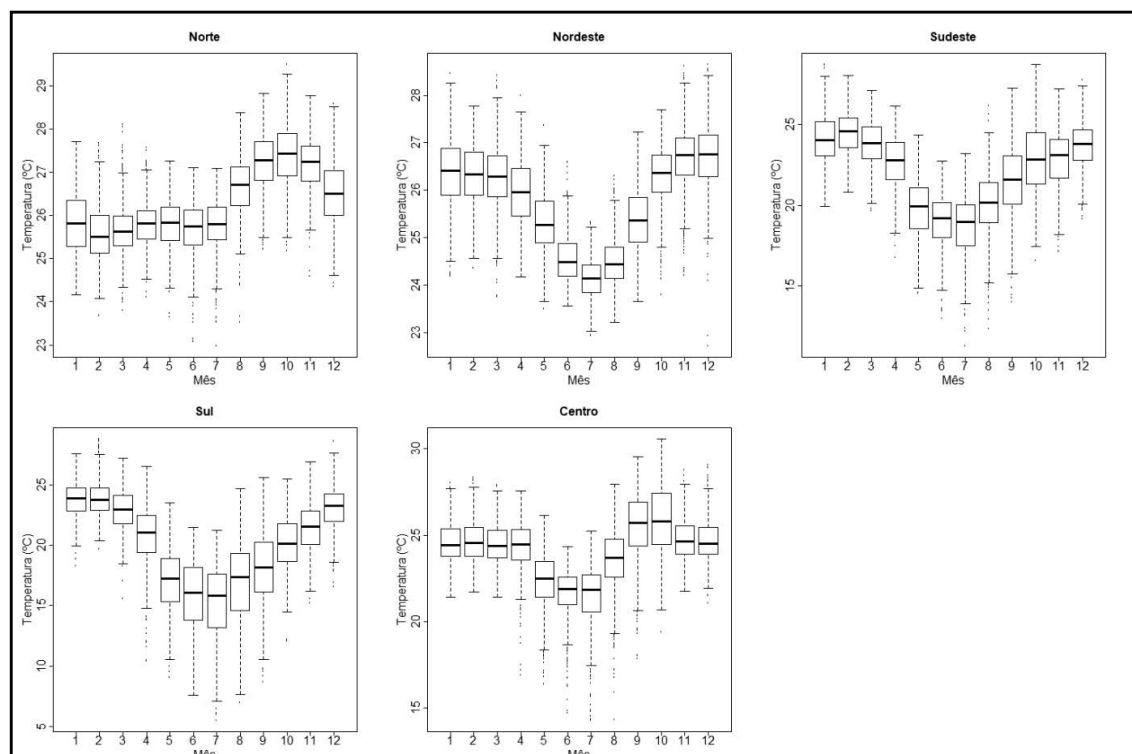
Observa-se nos gráficos de distribuição temporal de temperatura uma marcada sazonalidade, com valores maiores nos meses de verão e menores nos meses de inverno para a maioria das regiões, com exceção da região Norte, onde o predomínio de altas temperaturas ocorre na primavera, nos meses de outubro e novembro (Figuras 1 e 2).

Figura 1 Gráfico da distribuição temporal da temperatura por regiões, Brasil, 1999-2017



Fonte: Elaborada pela autora (2019)

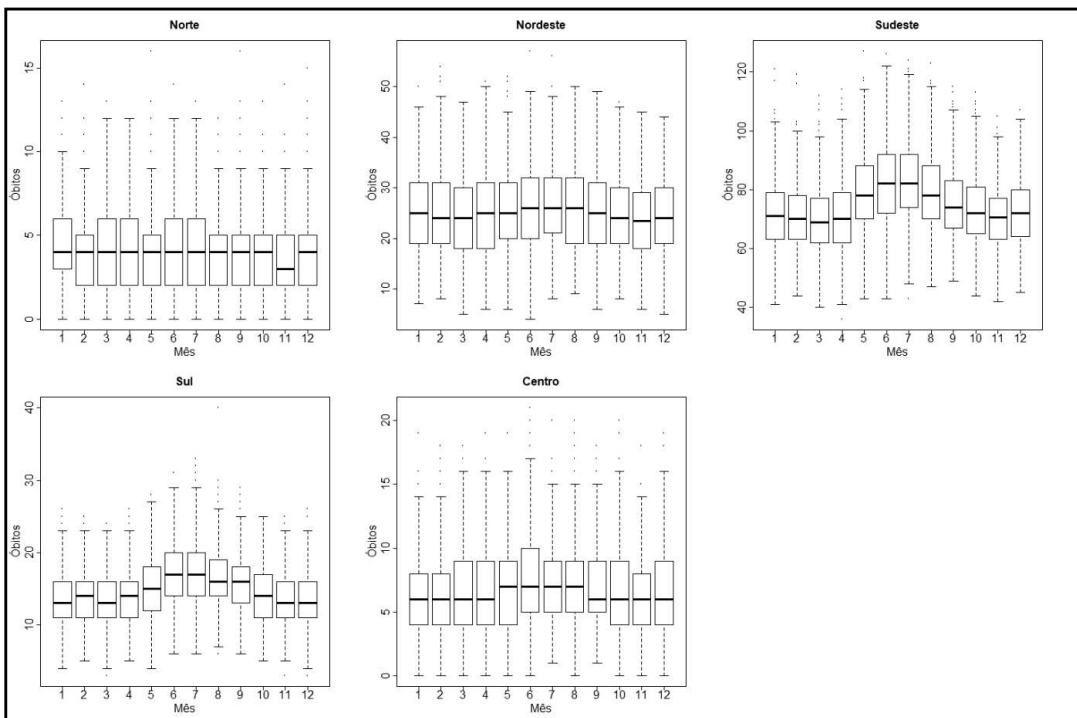
Figura 2 Gráfico *Boxplot* da distribuição temporal da temperatura por regiões, Brasil, 1999-2017



Fonte: Elaborada pela autora (2019).

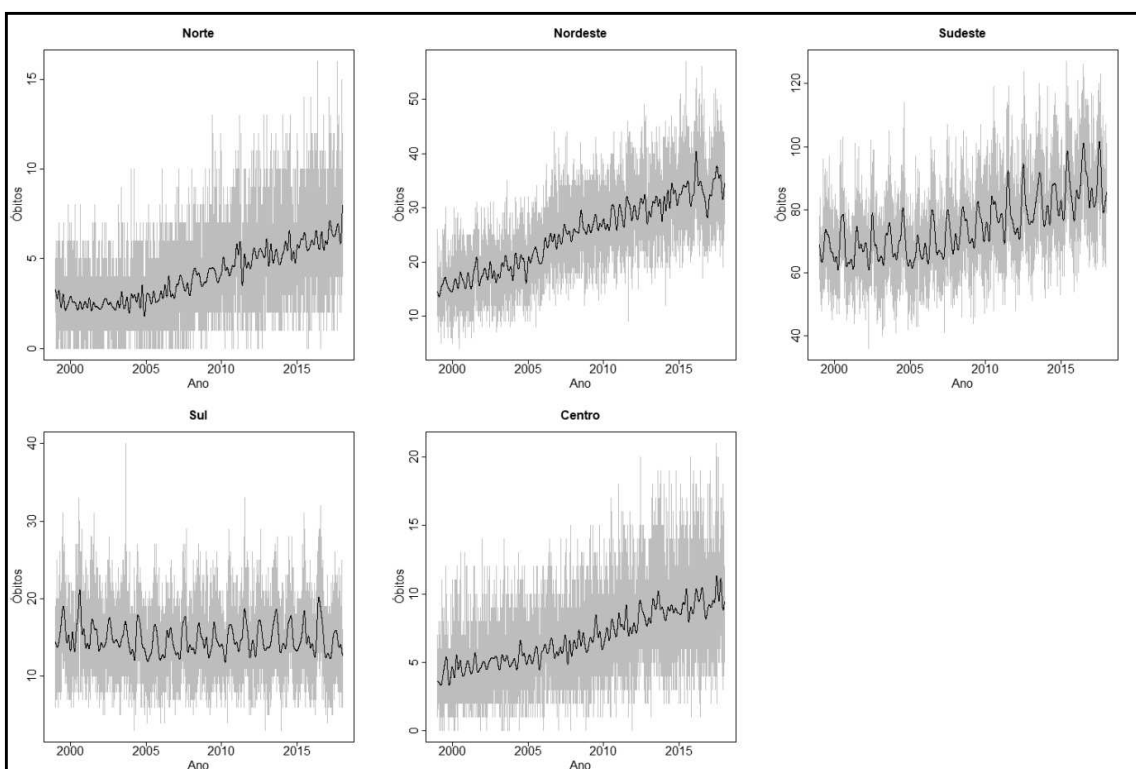
Nos gráficos de distribuição temporal de mortalidade não se observa uma variação sazonal nítida, com exceção das regiões Sudeste e Sul, onde a mortalidade é maior nos meses de inverno. Nas demais regiões observa-se uma grande variabilidade no número diário de óbitos com presença de outliers com valores acima da média indicando talvez momentos mais críticos de risco. Percebe-se também para algumas regiões com tendência de aumento nos óbitos como região Norte, Nordeste, Sudeste, Centro-Oeste. Somente a região Sul não demonstra tendência de aumento no número de óbitos (Figuras 3 e 4).

Figura 3 Gráfico *Boxplot* da distribuição temporal da mortalidade por IAM, regiões brasileiras, 1999-2017.



Fonte: Elaborada pela autora (2019).

Figura 4 Gráfico da distribuição temporal da mortalidade por IAM , regiões brasileiras, 1999-2017.



Fonte: Elaborada pela autora (2019)

A tabela 2 mostra os resultados dos RR entre temperatura e mortalidade por IAM e a temperatura de risco mínimo (MMT). As temperaturas de risco mínimo (MMT) variaram de 21,2°C (percentil 0) no Norte a 30,1°C (percentil 98) no Nordeste. As regiões Norte e Nordeste não apresentaram associação significativa entre temperatura e mortalidade por IAM. Para as demais regiões, o risco associado ao frio foi maior no percentil 2,5 (frio extremo), com valores de RR de 1,41 (IC95%: 1,29 – 1,54) no Sul, 1,28 (IC95%: 1,23 – 1,32) no Sudeste e 1,27 (IC95%: 1,14 – 1,40) no Centro-Oeste. Em relação ao frio moderado, o RR foi de 1,18 (IC95%: 1,09 – 1,27) no Sul, 1,12 no Sudeste (IC95%: 1,08 – 1,15) e 1,13 (IC95%: 1,05 – 1,23) no Centro-Oeste (Tabela 2). Em relação ao calor, somente no Sudeste houve associação com a mortalidade, com o RR relacionado ao calor extremo de 1,23 (IC95%: 1,13 – 1,35) e no calor moderado de 1,07 (IC95%: 1,04 – 1,11) (Tabela 2).

Tabela 2: Sumário da temperatura de risco mínimo (MMT) e dos riscos relativos (RR) entre temperatura e mortalidade por IAM nos percentis (P) 2,5;19, 90, 97,5 por grandes regiões do IBGE, Brasil, 1999-2017.

	Regiões				
Meta análise	Sudeste	Sul	Centro-oeste	Norte	Nordeste
P2.5 de temperatura - RR (IC95%)	15°C - 1.28 (1.23 - 1.32)	10°C - 1.41 (1.29 - 1.54)	18°C - 1.27 (1.14 - 1.40)	23°C - 1.49 (0.27 - 8.29)	21°C - 1.30 (0.78 - 2.17)
P10 de temperatura - RR (IC95%)	18°C - 1.12- (1.08 - 1.15)	14°C - 1.18 (1.09 - 1.27)	21°C - 1.13 (1.05 - 1.23)	24°C- 1.85 (0.13 - 6.46)	23°C - 1.26 (0.77 - 2.04)
P90 de temperatura - RR (IC95%)	26°C - 1.07 (1.04 - 1.11)	25°C - 1.00 (0.98 - 1.02)	27°C - 1.00 (0.99 - 1.02)	28°C - 2.31 (0.08 - 69.01)	28°C - 1.10 (0.84 - 1.44)
P97.5 de temperatura - RR (IC95%)	28°C - 1.23 (1.13 - 1.35)	27°C - 1.00 (0.96 - 1.05)	29°C - 1.15 (0.97 - 1.36)	29°C - 2.34 (0.08 - 65.34)	30°C - 1.00 (0.99 - 1.02)
MMT (Percentil)	23,7°C (P69)	25.7°C (P94)	26.6°C (P84)	21.2°C (P0)	30.1°C (P98)

Fonte: Elaborada pela autora (2019)

Tabela 3: Sumário dos resultados dos modelos de meta análise e meta regressão por grandes regiões do IBGE, Brasil, 1999-2017.

	Regiões				
Meta análise	Sudeste	Sul	Centro-oeste	Norte	Nordeste
Q (p-valor)	205.18 (0.059)	50.32 (0.901)	56.20 (0.013)	40.33 (0.700)	174.02 (0.027)
I ²	14,7%	1,0%	37,7%	1,0%	19,5%
AIC	142,37	86,43	77,98	141,35	240,56
Meta-regressão					
Q (p-valor)	199.00 (0.064)	43.80 (0.943)	53.17 (0.006)	38.58 (0.625)	171.38 (0.019)
I ²	14,6%	1,0%	43,6%	1.0%	21,2%
AIC	193,53	136,20	123,39	179,12	294,42
Valor de p do Teste de Wald (Cob. ESF)	0,263	0,544	0,875	0,518	0,795

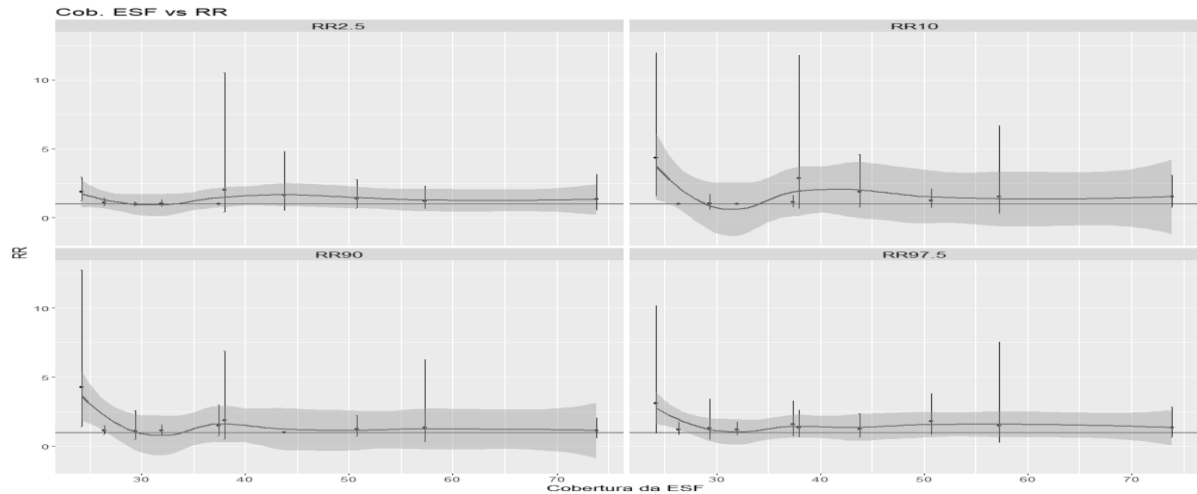
Fonte: Elaborada pela autora (2019)

A tabela 3 apresenta os testes de heterogeneidade para as meta análises por região e os resultados das metas regressões por região, apresentando as mudanças nos testes de heterogeneidade e no AIC após a inclusão da variável cobertura da ESF no modelo, bem como os resultados do teste de Wald. A região Centro-Oeste foi a única que apresentou heterogeneidade moderada, com I² de 43,6%, mas a cobertura da ESF não contribuiu para explicar esta heterogeneidade (Tabela 3).

As figuras 5 a 9 mostram a Cobertura de ESF e os RR. No eixo x estão as porcentagens de coberturas de ESF e no eixo Y os RR. Não se observa nenhuma

tendência de diminuição ou aumento dos RR com coberturas maiores ou menores da ESF nas cinco regiões estudadas.

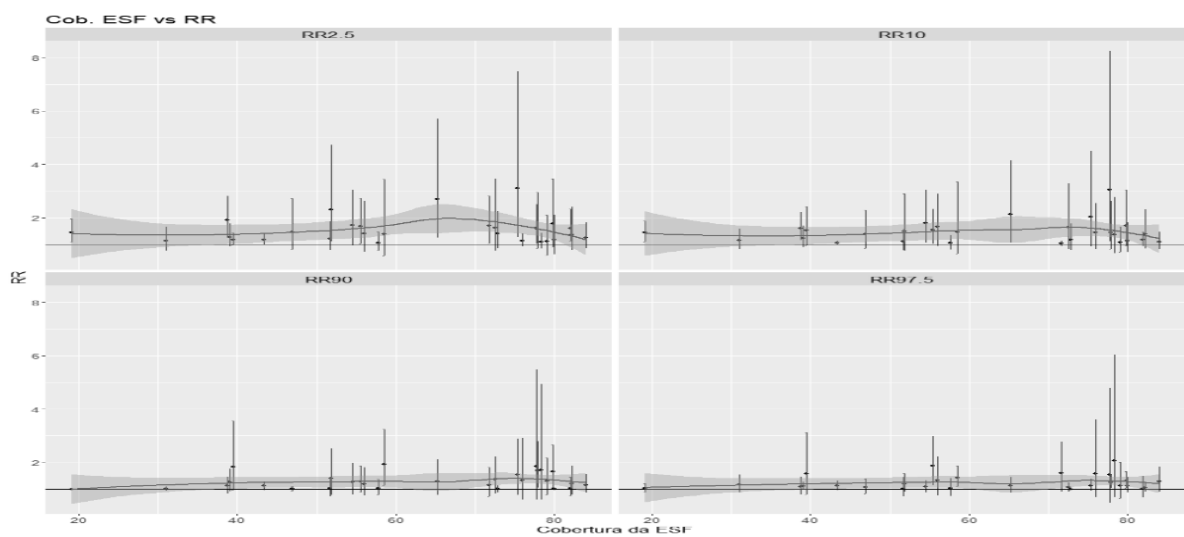
Figura 5 Taxa de Cobertura de Estratégia da Saúde da Família e Risco Relativo entre temperatura e mortalidade por IAM na região Norte nos percentis de temperatura 2,5;10; 90 e 97,5.



Fonte: Elaborada pela autora (2019).

Gráfico do percentual de cobertura de ESF pelos RR para os percentis 2,5 ; 10; 90; 97,5. A estimativa ponto do RR de cada microrregião é representada pelo ponto preto e em vermelho o intervalo de confiança 95% do RR.

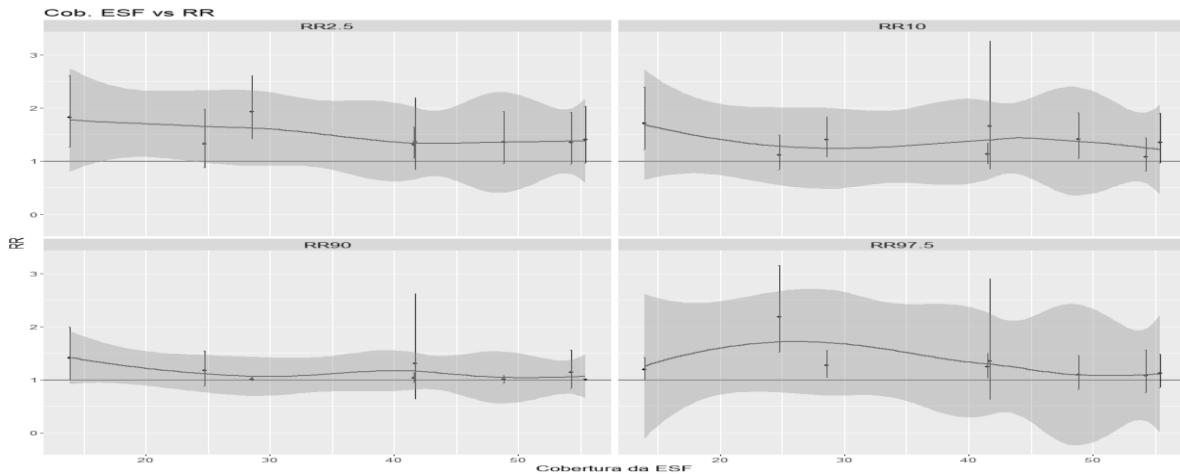
Figura 6 Taxa de Cobertura de Estratégia da Saúde da Família e Risco Relativo entre temperatura e mortalidade por IAM na região Nordeste nos percentis de temperatura 2,5;10; 90 e 97,5.



Fonte: Elaborada pela autora (2019).

Gráfico do percentual de cobertura de ESF pelos RR para os percentis 2,5 ; 10; 90; 97,5. A estimativa ponto do RR de cada microrregião é representada pelo ponto preto e em vermelho o intervalo de confiança 95% do RR.

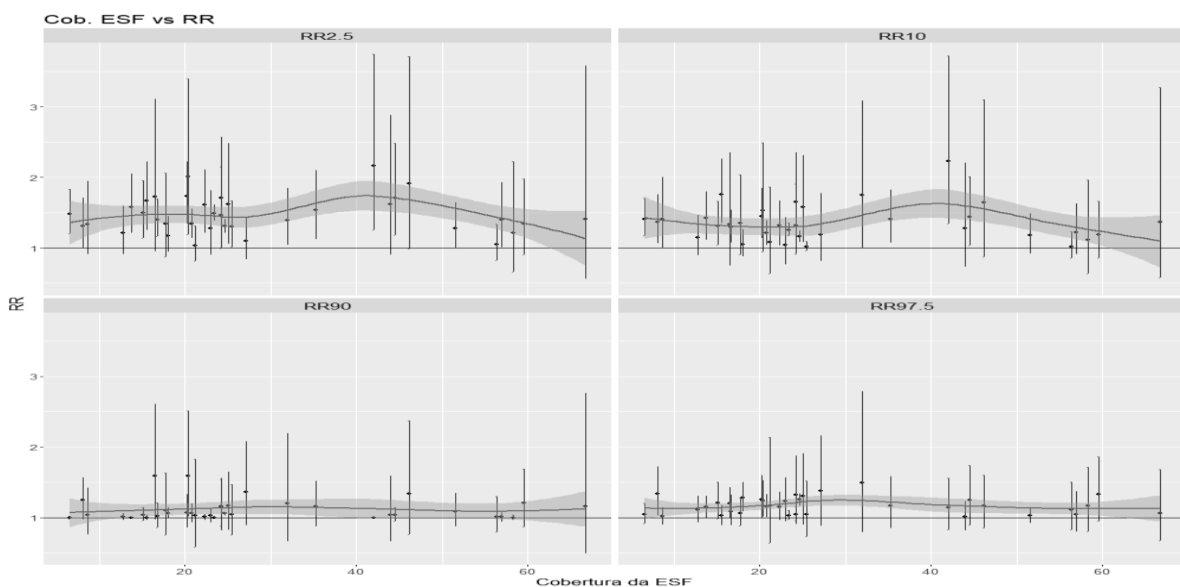
Figura 7 Taxa de Cobertura de Estratégia da Saúde da Família e Risco Relativo entre temperatura e mortalidade por IAM na região Centro-Oeste nos percentis de temperatura 2,5;10; 90 e 97,5.



Fonte: Elaborada pela autora (2019).

Gráfico do percentual de cobertura de ESF pelos RR para os percentis 2,5 ; 10; 90; 97,5. A estimativa ponto do RR de cada microrregião é representada pelo ponto preto e em vermelho o intervalo de confiança 95% do RR.

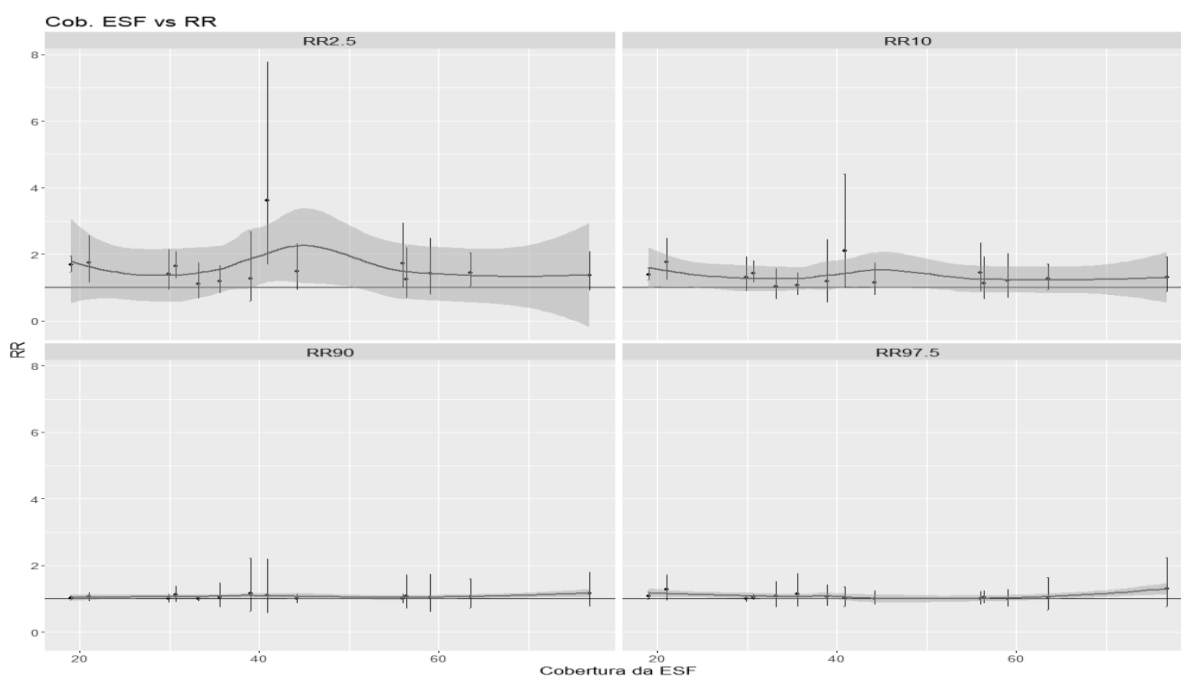
Figura 8 Taxa de Cobertura de Estratégia da Saúde da Família e Risco Relativo entre temperatura e mortalidade por IAM na região Sudeste nos percentis de temperatura 2,5;10; 90 e 97,5.



Fonte: Elaborada pela autora (2019).

Gráfico do percentual de cobertura de ESF pelos RR para os percentis 2,5 ; 10; 90; 97,5. A estimativa ponto do RR de cada microrregião é representada pelo ponto preto e em vermelho o intervalo de confiança 95% do RR.

Figura 9 Taxa de Cobertura de Estratégia da Saúde da Família e Risco Relativo entre temperatura e mortalidade por IAM na região Sul nos percentis de temperatura 2,5;10; 90 e 97,5.



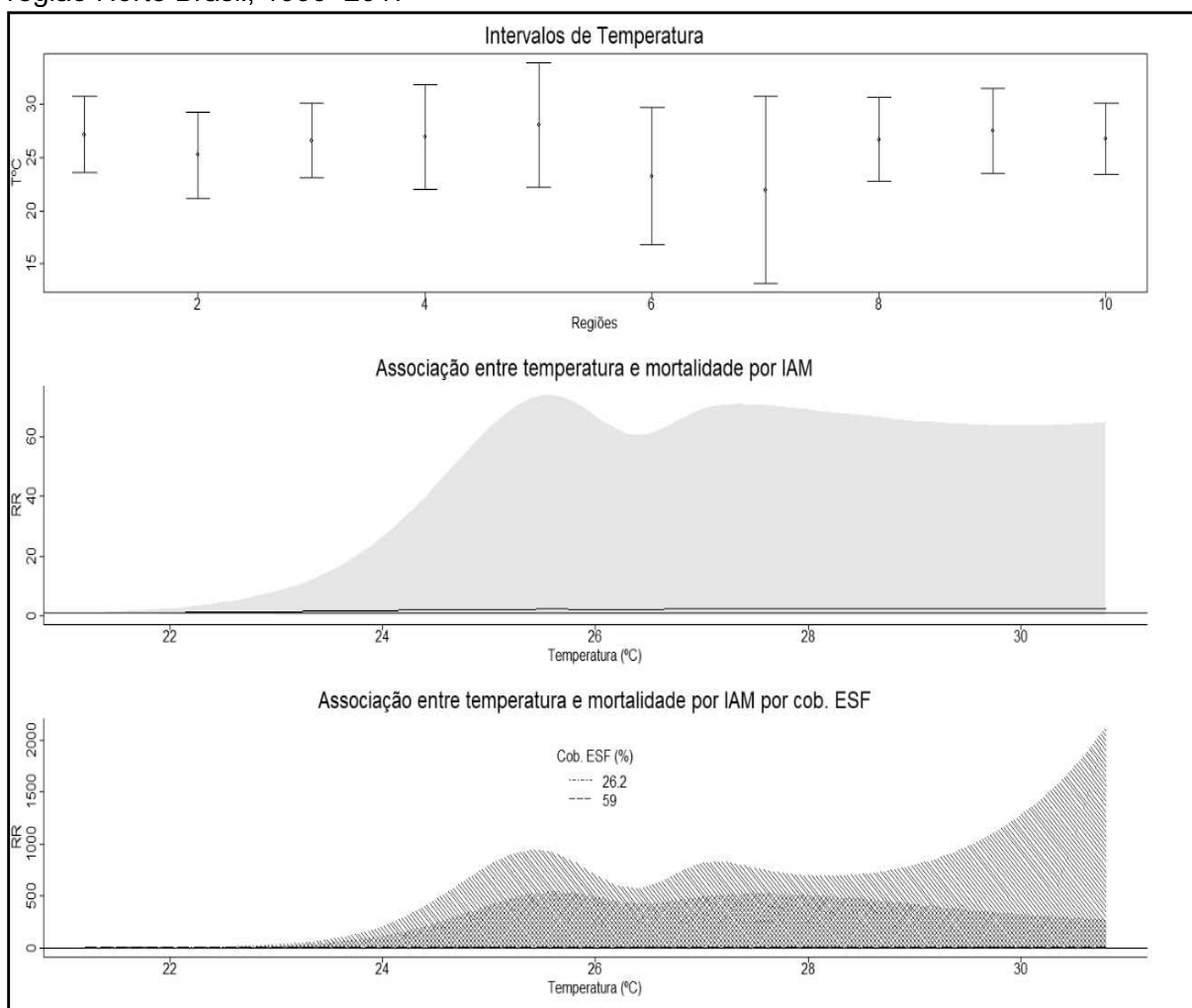
Fonte: Elaborada pela autora (2019).

Gráfico do percentual de cobertura de ESF pelos RR para os percentis 2,5 ; 10; 90; 97,5. A estimativa ponto do RR de cada microrregião é representada pelo ponto preto e em vermelho o intervalo de confiança 95% do RR.

As figuras 10 a 14 mostram no gráfico 1 a faixa de variação da temperatura entre as microrregiões em cada grande região, no gráfico 2 o RR da associação entre temperatura e mortalidade por IAM combinado das microrregiões como resultado da meta análise da região e o gráfico 3 apresenta o RR desta associação estratificado por duas categorias de cobertura de ESF, o percentil 10 tracejado em vermelho e o percentil 90 com tracejado em azul, os dois últimos com IC 95%. Os intervalos de temperatura das microrregiões dentro da mesma região têm distribuições semelhantes. Os gráficos de RR estratificados por grau de cobertura de ESF têm distribuição semelhante aos gráficos não estratificados. Na região Norte observa-se que 90% das microrregiões tem cobertura de 59%(em azul) e 10% das microrregiões tem cobertura de 26,2%(em vermelho).Os intervalos de confiança se sobrepõem mostrando que não há diferenças no RR entre a maior cobertura e a menor cobertura na região Norte (Figura 10). O mesmo ocorre nas outras regiões porém com diferenças nas coberturas da ESF. No Nordeste a cobertura no percentil 90 (azul) é de 80, 4% e no percentil 10 (vermelho) de 39% (Figura 11). O Nordeste foi a única

região que obteve uma cobertura Consolidada (acima de 70%) segundo Rasella,2010 mas também não teve diferenças no RR relacionadas à cobertura da ESF. Na região Centro-Oeste 90% das microrregiões possuem cobertura de 54,6%(azul) e 10% tem 21,5% de cobertura (vermelho) (Figura12). Na região Sudeste o percentil 90 foi de 56,6% (azul) e o percentil 10 foi de 13,3%(vermelho). A região Sul possui 90% de suas microrregiões com 62,2% de cobertura (azul)e 10% com 23,7%(vermelho). A maioria das microrregiões possui cobertura de ESF intermediária (entre 30 e 70%).

Figura 10 - Associação combinada de temperatura-mortalidade por cobertura de ESF na região Norte Brasil, 1999–2017



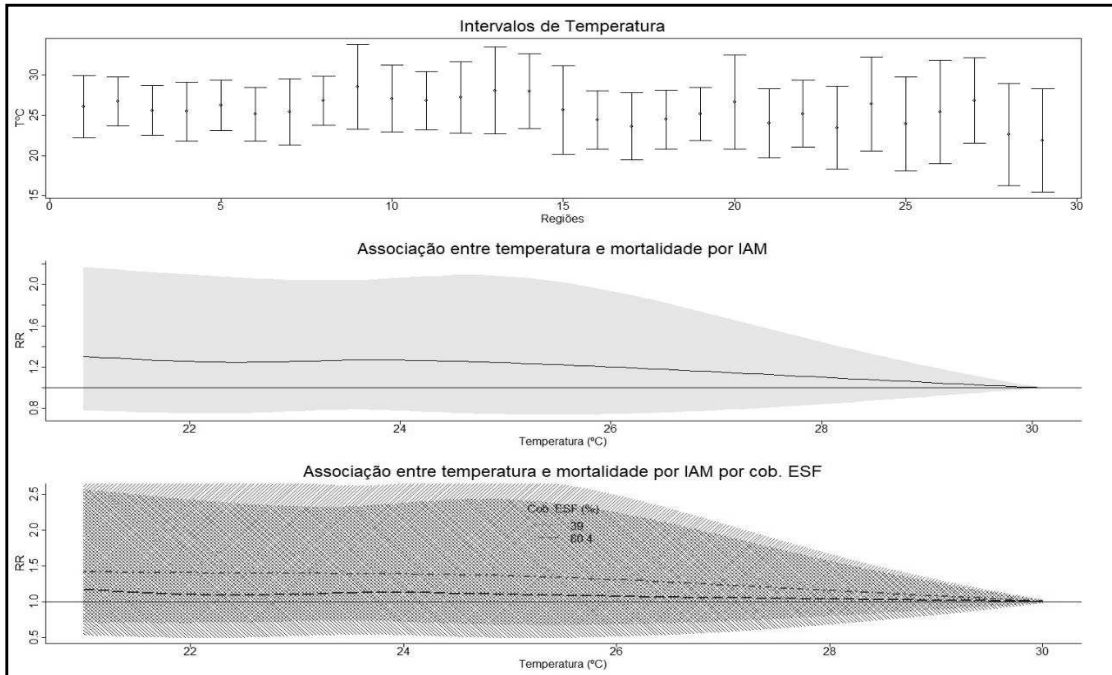
Fonte: Elaborada pela autora (2019)

Gráfico 1: Intervalos de temperaturas nas microrregiões

Gráfico 2: Temperatura média ambiente X RR

Gráfico 3: Temperatura média ambiente X RR estratificado por cobertura da ESF. Em azul percentil 90 e em vermelho percentil 10 da cobertura da ESF.

Figura 11 - Associação combinada de temperatura-mortalidade por cobertura de ESF na região Nordeste Brasil, 1999–2017



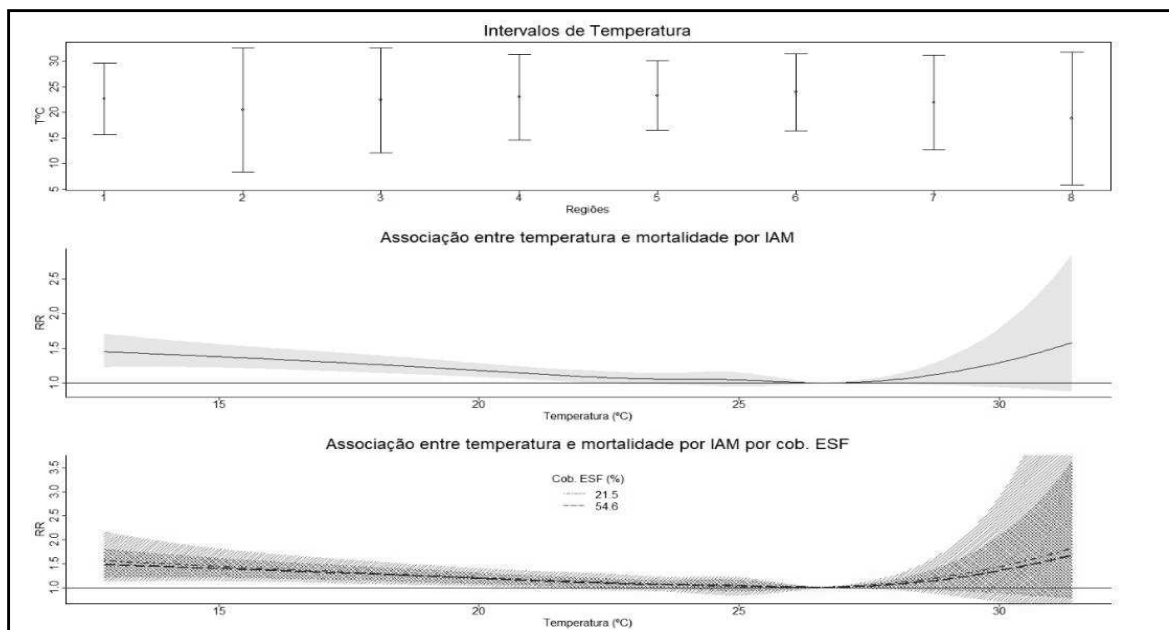
Fonte: Elaborada pela autora (2019)

Gráfico 1: Intervalos de temperaturas nas microrregiões

Gráfico 2: Temperatura média ambiente X RR

Gráfico 3: Temperatura média ambiente X RR estratificado por cobertura da ESF. Em azul percentil 90 e em vermelho percentil 10 da cobertura da ESF.

Figura 12 - Associação combinada de temperatura-mortalidade por cobertura de ESF na região Centro-Oeste, Brasil, 1999–2017



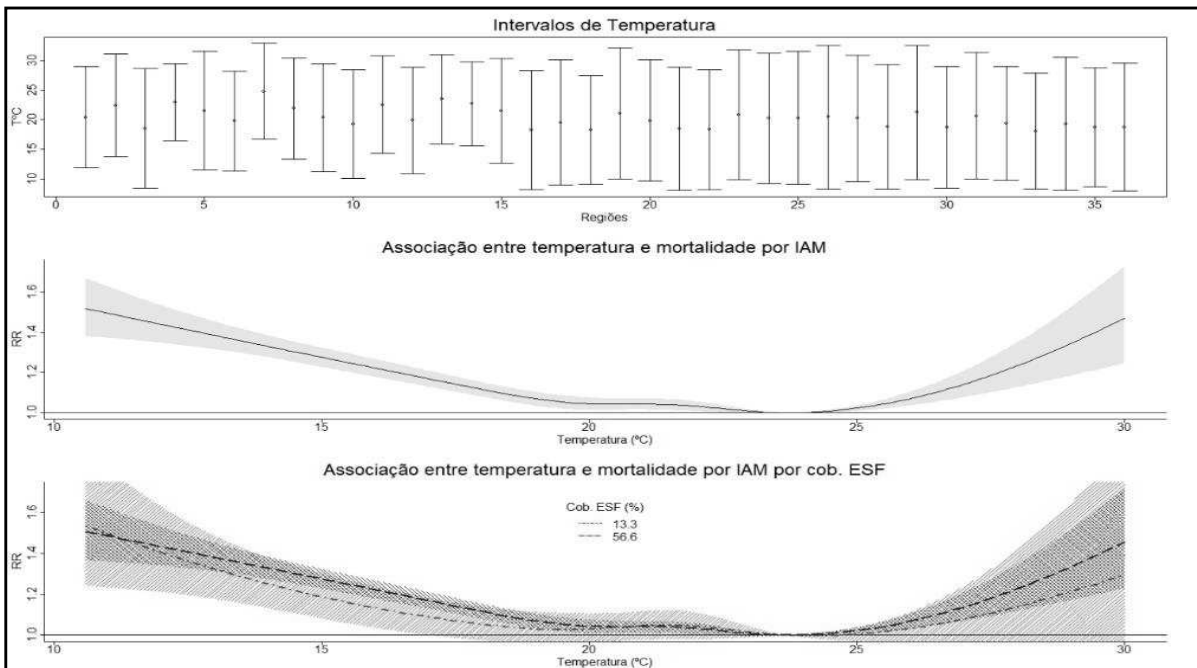
Fonte: Elaborada pela autora (2019)

Gráfico 1: Intervalos de temperaturas nas microrregiões

Gráfico 2: Temperatura média ambiente X RR

Gráfico 3: Temperatura média ambiente X RR estratificado por cobertura da ESF. Em azul percentil 90 e em vermelho percentil 10 da cobertura da ESF.

Figura 13 - Associação combinada de temperatura-mortalidade por cobertura de ESF na região Sudeste Brasil, 1999–2017



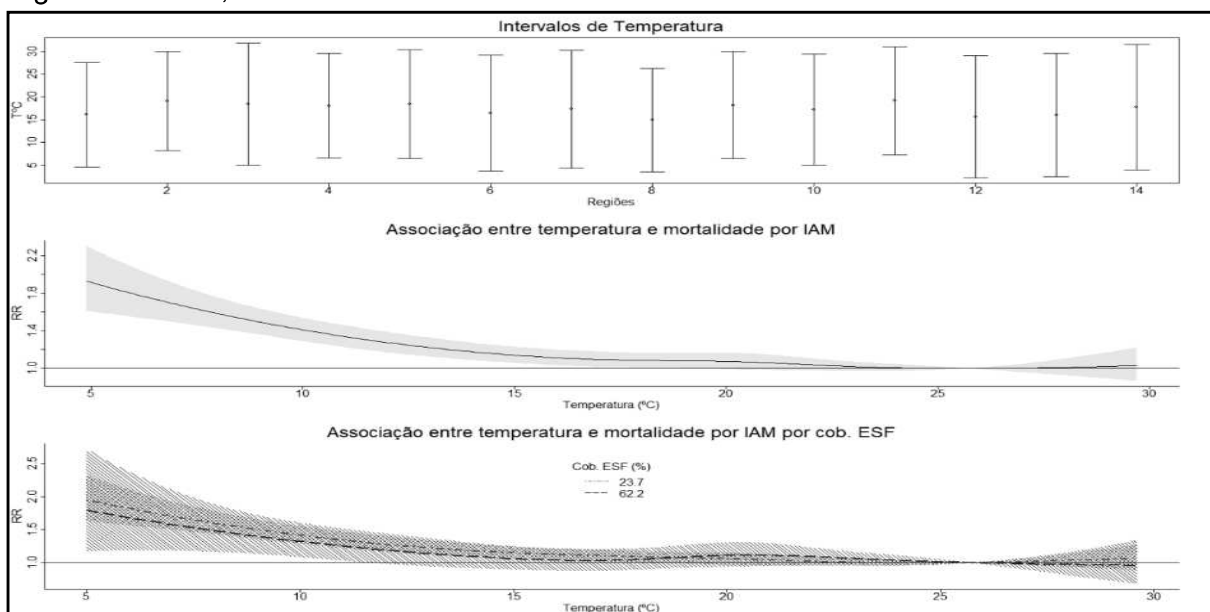
Fonte: Elaborada pela autora (2019).

Gráfico 1: Intervalos de temperaturas nas microrregiões

Gráfico 2: Temperatura média ambiente X RR

Gráfico 3: Temperatura média ambiente X RR estratificado por cobertura da ESF. Em azul percentil 90 e em vermelho percentil 10 da cobertura da ESF.

Figura 14 - Associação combinada de temperatura-mortalidade por cobertura de ESF na região Sul Brasil, 1999–2017



Fonte: Elaborada pela autora (2019).

Gráfico 1: Intervalos de temperaturas nas microrregiões

Gráfico 2: Temperatura média ambiente X RR

Gráfico 3: Temperatura média ambiente X RR estratificado por cobertura da ESF. Em azul percentil 90 e em vermelho percentil 10 da cobertura da ESF.

Discussão:

Este estudo de base nacional realizado no Brasil, abrange uma população total de mais de 120 milhões de pessoas e representa todas as regiões e climas do país. Avaliou os impactos da temperatura na mortalidade por IAM em um número expressivo de microrregiões brasileiras apresentando uma maior capacidade de generalização. Somando-se a isso ele consolidou as medidas destes múltiplos locais através da meta análise e da meta regressão e avaliou a modificação de efeito da cobertura da Estratégia de Saúde da Família na associação entre temperatura e mortalidade por IAM, adicionando conhecimento aos poucos estudos existentes desta questão em climas equatoriais, tropicais e subtropicais (WATTS et al., 2017).

Os resultados da influência da temperatura na mortalidade por IAM deste estudo confirmam os encontrados em estudo anterior realizado em apenas seis microrregiões brasileiras e em outro período, acrescentando maior magnitude e capacidade de generalização pois foram analisadas 97 microrregiões (FERREIRA et al., 2019). Assim como em outros estudos realizados no Brasil, este estudo mostrou que as regiões Norte e Nordeste não tiveram associação entre temperatura e morbimortalidade por IAM, as demais regiões tiveram associação com frio e somente o Sudeste teve associação com o calor (GASPARRINI et al., 2015b; GUO et al., 2017, 2018; GUO YUMING et al., 2016; ZHAO; CHENG, 2018; ZHAO et al., 2019a, 2019b, 2019d, 2019c; GASPARRINI et al., 2015a). Em consonância com a maioria dos países, no Brasil ocorre aumento do RR nas temperaturas mais frias nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste (GASPARRINI et al., 2015b; GUO YUMING et al., 2016; ZHAO; CHENG, 2018; ZHAO et al., 2019d). Mecanismos fisiológicos do organismo humano promovem vasoconstrição diante do frio o que leva ao aumento da pressão arterial e conseqüentemente maior demanda cardíaca com aumento do consumo de oxigênio. Num organismo vulnerável esta demanda por mais oxigênio pode não ser atendida e com isso provocar isquemia da área, caracterizando o IAM. Por outro lado, o calor provoca outros mecanismos advindos da regulação hidroeletrólítica que também vão afetar aqueles mais vulneráveis (TIAN et al., 2013; ZHAO et al., 2019b, 2019c).

A aplicação da meta análise permitiu consolidar os dados das associações entre temperatura e mortalidade por IAM das múltiplas microrregiões em uma estimativa de único parâmetro por região o que ajudou na interpretação e análise dos

dados além de propiciar o uso da meta regressão para avaliar o efeito modificador da covariável cobertura da ESF. Estes complexos métodos de análise são os mais utilizados neste tipo de dados para verificar a associação entre temperatura e mortalidade e o de variáveis modificadoras de efeito e vem sendo aplicados em importantes pesquisas na área de epidemiologia ambiental nos últimos anos com análises multicêntricas e em vários países (GASPARRINI et al., 2015b; GASPARRINI; ARMSTRONG, 2013; GASPARRINI; ARMSTRONG; KENWARD, 2010; GUO et al., 2018; JACOBSON et al., 2019; SONG et al., 2017; ZHAO et al., 2019b, 2019c).

Poucos estudos avaliaram o papel do acesso à saúde em reduzir a morbimortalidade relacionada à temperatura (HAJAT; KOSATKY, 2010; HUANG et al., 2015; LEONE et al., 2013; SERA et al., 2019). A maioria dos estudos utilizaram como acesso à saúde a variável número de leitos hospitalares e nenhum a cobertura de atenção primária. Embora existam evidências da diminuição da mortalidade cardiovascular e de internações por condições sensíveis à Atenção Primária com a presença ESF nos municípios (CABRAL et al., 2012; MALTA et al., 2016; RASELLA; AQUINO; BARRETO, 2010; RODRIGUES-BASTOS et al., 2014), esta pesquisa não encontrou modificação de efeito na associação entre temperatura ambiente e mortalidade por IAM em coberturas maiores ou menores da ESF nas microrregiões selecionadas de todos os estados brasileiros no período de 1999 a 2017 com a metodologia utilizada. Foram desenvolvidas análises com indicador de cobertura de SAMU (Serviço de atendimento móvel de urgência) para verificar se haveria redução do risco (resultados não mostrados), porém devido, provavelmente, à inconsistência dos dados e das características do indicador também não se encontrou redução do risco. Este resultado nos faz refletir que talvez a ESF não está devidamente organizada para enfrentamento deste risco. Seja pelo desconhecimento do problema e de capacitação para atuação, seja pela falta de políticas públicas que organizem ações direcionadas para o problema.

O indicador Cobertura de Estratégia de Saúde da Família foi utilizado como um indicador de acesso à Atenção Primária e estima a proporção de Equipes de ESF pela população existente nas microrregiões estudadas. A hipótese era de que em locais com maior cobertura haveria a diminuição do risco, devido a diminuição nos fatores de risco para IAM pela promoção e prevenção propiciadas pelas ESF. Porém as regiões com baixa cobertura podem ter outros serviços privados que também promovam estas ações. Além disso o indicador utilizado não analisa a qualidade do

trabalho desempenhado. Ele mostra indiretamente a capacidade dos municípios em propiciar acesso à Atenção Primária, mas não o que está sendo realizado. Na análise deste indicador, observamos, que apesar da ESF ter sido implantada pelo Ministério da Saúde em 1994, a grande maioria das microrregiões possui de baixa a média cobertura e as microrregiões com maior cobertura estão na região Nordeste onde não se observou associação entre temperatura e mortalidade por IAM. A região Sudeste, onde se concentra a maioria das microrregiões, as coberturas ficaram no percentil 90 em 63%. Além disso, há a questão da quantidade de pessoas cobertas por uma equipe de saúde de família que no cálculo deste indicador são 3450 pessoas por equipe. A discussão do número de pessoas adscritas à uma equipe é importante pois interfere diretamente na qualidade do serviço prestado. Países Europeus, Canadá e Cuba apresentam uma relação médico e número de pessoas cadastradas bem inferior à ESF brasileira (CERATTI; GUSSO, 2012; VILAÇA MENDES, 2018). Outra questão que pode ter interferido nos resultados foi a unidade de análise escolhida, no caso microrregiões do IBGE. As microrregiões englobam pequenos, médios e grandes municípios. A cobertura da ESF é maior nos pequenos municípios e menor nos demais. Quando se faz a análise por microrregiões, estas diferenças não são observadas e municípios maiores, com baixa cobertura, contribuirão para diminuir o percentual de cobertura da ESF na Microrregião como um todo. Ademais, nossos resultados mostraram que independente da cobertura de ESF ser alta ou baixa o RR não se alterou

O estudo das relações entre fatores climáticos e saúde das populações foi estruturado como conhecimento específico no final do século XVIII e início do século XIX (BESANCENOT, 1986) contudo as pesquisas de associações e medidas de risco com doenças crônicas é mais recente. Este conhecimento não é tão difundido nos cursos de formação dos profissionais que compõem a ESF quanto os de fatores de risco individuais. Desta forma a prevenção direcionada para este fator de risco não é sistematicamente realizada por estes profissionais. Portanto os resultados encontrados da não interferência da Cobertura da ESF eram de certa forma esperados pois os profissionais de saúde ainda não têm uma capacitação formal para intervir nesta questão.

Com as mudanças climáticas e o aquecimento global os eventos extremos de temperatura estão sendo mais frequentes. Medidas e estratégias de enfrentamento

das adversidades causadas pelo aquecimento global são necessárias para reduzir os transtornos e número de mortes advindos deste.

Dentre as intervenções possíveis de serem aplicadas estão a criação de sistemas de alerta e monitoramento, a preparação do sistema de saúde e os programas de educação em saúde, que se mostraram eficazes em vários países. Neste sistema a informação e alerta da população susceptível e dos serviços de saúde para valores de temperatura que causariam maior mortalidade por IAM permitiria promover a prevenção, tratamento e reabilitação destes agravos e evitar a morte. Esse tipo de sistema é conhecido como heat warning systems (HWSs)(TOLOO et al., 2013).

Na preparação dos Serviços de saúde são necessários estudos de formulação de protocolos clínicos de ações preventivas para intervir na influência da temperatura sobre a saúde e pesquisas de avaliação destas intervenções preventivas para capacitar os profissionais de saúde e sensibilizar gestores em saúde e assim diminuir os riscos ambientais. Com as mudanças climáticas e o aquecimento global estes estudos são importantes para minorar os efeitos da temperatura na mortalidade. Somando-se a isso a redução do risco da associação entre temperatura e IAM requer ações em diversas áreas, desde o nível individual, familiar, comunidade, cidade, governo e nação (BARCELLOS, 2015; BARCELLOS et al., 2016; SERA et al., 2019). São ações multi e intersetoriais que precisam ser pensadas e colocadas em prática para minorar os efeitos da temperatura e das mudanças climáticas e suas repercussões na saúde das populações. Em relação a área da saúde é fundamental o seguimento das tendências, a elaboração de predições e o desenvolvimento de propostas que ampliem a resistência, diminuam as vulnerabilidades e valorizem a compaixão e solidariedade (BARCELLOS et al., 2008).

Referências Bibliográficas

ALPÉROVITCH, A. et al. Relationship between blood pressure and outdoor temperature in a large sample of elderly individuals: the Three-City study. **Archives of internal medicine**, v. 169, n. 1, p. 75–80, 2009.

ALVARES, C. A. et al. Köppen's climate classification map for Brazil. **Meteorologische Zeitschrift**, v. 22, n. 6, p. 711–728, 1 dez. 2013.

BARCELLOS, C. et al. **Mudanças climáticas e ambientais e seus efeitos na saúde: cenários e incertezas para o Brasil**. 1. ed. Brasília, DF: Organização PanAmericana da Saúde OPAS/OMS, 2008.

BARCELLOS, C. Climate change, health, and penguins in Copacabana. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 1, p. 05–05, jan. 2015.

BARCELLOS, C. et al. Um grau e meio. E daí? **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 3, 2016.

BESANCENOT, J.-P. Infarctus du myocarde, saisons et climats. **Géocarrefour**, v. 61, n. 3, p. 271–281, 1986.

BOBB, J. F. et al. Cause-Specific Risk of Hospital Admission Related to Extreme Heat in Older Adults. **JAMA**, v. 312, n. 24, p. 2659, 24 dez. 2014.

BOING, A. F. et al. Redução das internações por condições sensíveis à atenção primária no Brasil entre 1998-2009. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, n. 2, p. 359–366, abr. 2012.

CABRAL, N. L. et al. The Brazilian Family Health Program and Secondary Stroke and Myocardial Infarction Prevention: A 6-Year Cohort Study. **American Journal of Public Health**, v. 102, n. 12, p. e90–e95, dez. 2012.

CERATTI, J. M.; GUSSO, G. **Tratado de Medicina de Família e Comunidade (2 volumes) - Livro - WOOK**. [s.l.] Artmed Editora, 2012.

DATASUS. Sistema de Informação sobre Mortalidade. 2018.

DEE, D. P. et al. The ERA-Interim reanalysis: configuration and performance of the data assimilation system. **Quarterly Journal of the Royal Meteorological Society**, v. 137, n. 656, p. 553–597, abr. 2011.

DUBREUIL, V. et al. Os tipos de climas anuais no Brasil : uma aplicação da classificação de Köppen de 1961 a 2015. **Confins. Revue franco-brésilienne de géographie / Revista franco-brasileira de geografia**, n. 37, 24 set. 2018.

DYE, C. et al. **Investigaciones para una cobertura sanitaria universal**. Luxembourg: WHO, 2013.

FERREIRA, L. DE C. M. et al. Ambient temperature and mortality due to acute myocardial infarction in Brazil: an ecological study of time-series analyses. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–10, 24 set. 2019.

GASPARRINI, A. Distributed lag linear and non-linear models in R: the package dlnm. **Journal of statistical software**, v. 43, n. 8, p. 1, 2011.

GASPARRINI, A. et al. Mortality risk attributable to high and low ambient temperature: a multicountry observational study. **The Lancet**, v. 386, n. 9991, p. 369–375, jul. 2015a.

GASPARRINI, A. et al. Temporal Variation in Heat–Mortality Associations: A Multicountry Study. **Environmental Health Perspectives**, v. 123, n. 11, p. 1200–1207, nov. 2015b.

GASPARRINI, A.; ARMSTRONG, B. Reducing and meta-analysing estimates from distributed lag non-linear models. p. 10, 2013.

GASPARRINI, A.; ARMSTRONG, B.; KENWARD, M. G. Distributed lag non-linear models. **Statistics in Medicine**, v. 29, n. 21, p. 2224–2234, 20 set. 2010.

GASPARRINI, A.; ARMSTRONG, B.; KENWARD, M. G. Multivariate meta-analysis for non-linear and other multi-parameter associations. **Statistics in Medicine**, v. 31, n. 29, p. 3821–3839, 20 dez. 2012.

GUO, Y. et al. Heat Wave and Mortality: A Multicountry, Multicommunity Study. **Environmental Health Perspectives**, v. 125, n. 8, p. 087006, 16 ago. 2017.

GUO, Y. et al. Quantifying excess deaths related to heatwaves under climate change scenarios: A multicountry time series modelling study. **PLOS Medicine**, v. 15, n. 7, p. e1002629, 31 jul. 2018.

GUO YUMING et al. Temperature Variability and Mortality: A Multi-Country Study. **Environmental Health Perspectives**, v. 124, n. 10, p. 1554–1559, 1 out. 2016.

HAJAT, S.; KOSATKY, T. Heat-related mortality: a review and exploration of heterogeneity. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 64, n. 9, p. 753–760, set. 2010.

HAMBLING, T.; WEINSTEIN, P.; SLANEY, D. A review of frameworks for developing environmental health indicators for climate change and health. **International journal of environmental research and public health**, v. 8, n. 7, p. 2854–2875, 2011.

HIGGINS, J.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. [s.l.] The Cochrane Collaboration, 2011.

HUANG, Z. et al. Individual-level and community-level effect modifiers of the temperature–mortality relationship in 66 Chinese communities. **BMJ Open**, v. 5, n. 9, p. e009172, 1 set. 2015.

JACOBSON, L. DA S. V. et al. MUDANÇAS CLIMÁTICAS E SAÚDE: UMA APLICAÇÃO COM OS PACOTES DLNM E MVMETA DO R. **Anais do Seminário Internacional de Estatística com R**, v. 4, n. 2, 9 jul. 2019.

LEE, W. et al. Mortality burden of diurnal temperature range and its temporal changes: A multi-country study. **Environment International**, v. 110, p. 123–130, jan. 2018.

LENTSCK, M. H.; LATORRE, M. DO R. D. DE O.; MATHIAS, T. A. DE F. Trends in hospitalization due to cardiovascular conditions sensitive to primary health care. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, n. 2, p. 372–384, jun. 2015.

LEONE, M. et al. A time series study on the effects of heat on mortality and evaluation of heterogeneity into European and Eastern-Southern Mediterranean cities: Results of EU CIRCE project. **Environmental Health**, 2013.

LEVIN, R. K. et al. Increased hospitalizations for decompensated heart failure and acute myocardial infarction during mild winters: A seven-year experience in the public health system of the largest city in Latin America. **PLOS ONE**, v. 13, n. 1, p. e0190733, 4 jan. 2018.

MALTA, D. C. et al. A Cobertura da Estratégia de Saúde da Família (ESF) no Brasil, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, n. 2, p. 327–338, fev. 2016.

MCMURRAY, J. J.; PFEFFER, M. A. Heart Failure. **Lancet**, v. 365, p. 1877–89, 2005.

MOGHADAMNIA, M. T. et al. Ambient temperature and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. **PeerJ**, v. 5, p. e3574, 4 ago. 2017.

MOREIRA, A. et al. DADOS METEOROLÓGICOS ESTIMADOS EM CONDIÇÕES DE CLIMA SUBTROPICAL E A RELAÇÃO COM ÍNDICES DE VEGETAÇÃO. **Revista Brasileira de Cartografia**, v. 69, n. 6, 15 jun. 2017.

NIMER, E. **Climatologia do Brasil**. 2. ed. [s.l.] IBGE, 1989.

QUADRO, M. F. L. DE et al. Análise climatológica da precipitação e do transporte de umidade na região da ZCAS através da nova geração de reanálises. **Revista Brasileira de Meteorologia**, v. 27, n. 2, p. 152–162, 2012.

RASELLA, D.; AQUINO, R.; BARRETO, M. L. Impact of the Family Health Program on the quality of vital information and reduction of child unattended deaths in Brazil: an ecological longitudinal study. **BMC Public Health**, v. 10, p. 380, 29 jun. 2010.

ROCHA, F. P. DA; ARAVÉQUIA, J. A.; RIBEIRO, B. Z. Estudo de Ciclones e de Padrões de Circulação Atmosférica no Oceano Atlântico Sul Próximo à Costa das Regiões Sul e Sudeste do Brasil Usando Dados da Reanálise do Era-Interim. **Revista Brasileira de Meteorologia**, v. 31, n. 2, p. 141–156, jun. 2016.

RODRIGUES-BASTOS, R. M. et al. Hospitalizations for ambulatory care-sensitive conditions, Minas Gerais, Southeastern Brazil, 2000 and 2010. **Revista de Saúde Pública**, v. 48, n. 6, p. 958–967, dez. 2014.

SERA, F. et al. How urban characteristics affect vulnerability to heat and cold: a multi-country analysis. **International Journal of Epidemiology**, v. 48, n. 4, p. 1101–1112, 1 ago. 2019.

SONG, X. et al. Impact of ambient temperature on morbidity and mortality: An overview of reviews. **Science of The Total Environment**, v. 586, p. 241–254, maio 2017.

SUN, Z. et al. Effects of ambient temperature on myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. **Environmental Pollution**, v. 241, p. 1106–1114, out. 2018.

TIAN, Z. et al. The Characteristic of Heat Wave Effects on Coronary Heart Disease Mortality in Beijing, China: A Time Series Study. **PLOS ONE**, v. 8, n. 9, p. e77321, 30 set. 2013.

TOBIÁS, A.; ARMSTRONG, B.; GASPARRINI, A. Brief Report: Investigating Uncertainty in the Minimum Mortality Temperature. **Epidemiology**, v. 28, n. 1, p. 72–76, jan. 2017.

TOLOO, G. et al. Evaluating the effectiveness of heat warning systems: systematic review of epidemiological evidence. **International Journal of Public Health**, v. 58, n. 5, p. 667–681, out. 2013.

VILAÇA MENDES, E. O cuidado das condições crônicas na atenção primária à saúde. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 31, n. 2, p. 1–3, 22 jun. 2018.

WATTS, N. et al. The Lancet Countdown on health and climate change: from 25 years of inaction to a global transformation for public health. **The Lancet**, out. 2017.
WHO. **CLIMATE AND HEALTH COUNTRY PROFILES - 2015 A GLOBAL OVERVIEW**. Genebra: [s.n.].

WHO. **Preventing noncommunicable diseases (NCDs) by reducing environmental risk factors**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2017.

ZHAO, H.-Y.; CHENG, J.-M. Associations between ambient temperature and acute myocardial infarction. **Open Medicine**, v. 14, n. 1, p. 14–21, 24 dez. 2018.

ZHAO, Q. et al. Geographic, Demographic, and Temporal Variations in the Association between Heat Exposure and Hospitalization in Brazil: A Nationwide Study between 2000 and 2015. **Environmental Health Perspectives**, v. 127, n. 1, p. 017001, jan. 2019a.

ZHAO, Q. et al. Assessment of Intraseasonal Variation in Hospitalization Associated With Heat Exposure in Brazil. **JAMA Network Open**, v. 2, n. 2, p. e187901, 8 fev. 2019b.

ZHAO, Q. et al. The association between heatwaves and risk of hospitalization in Brazil: A nationwide time series study between 2000 and 2015. **PLOS Medicine**, v. 16, n. 2, p. e1002753, 22 fev. 2019c.

ZHAO, Q. et al. Temperature variability and hospitalization for ischaemic heart disease in Brazil: A nationwide case-crossover study during 2000–2015. **Science of The Total Environment**, v. 664, p. 707–712, maio 2019d.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Brasil é um país marcado por desigualdades importantes entre as regiões, com diferenças geográficas, sociais, econômicas e de acesso a serviços de saúde. Tais desigualdades aparecem nos resultados desta pesquisa, que avaliou as tendências de mortalidade por IAM em todo o território nacional, além de investigar a influência da temperatura sobre a mortalidade por IAM e o efeito modificador da cobertura da ESF nesta associação.

Na análise da evolução temporal da mortalidade por IAM no Brasil, no período de 1996 a 2016, esta pesquisa evidenciou uma tendência declinante, mais acentuada no sexo feminino e nas capitais. As exceções foram os homens residentes no interior das regiões Norte e Nordeste, onde a tendência de mortalidade por IAM foi de aumento.

Ressalta-se a importância de proceder à correção dos óbitos por causas mal definidas, códigos-lixo e sub-registro, pois as taxas de mortalidade após correções, principalmente pela redistribuição dos códigos-lixo, foram muito diferentes das estimativas sem correções. As correções possibilitaram a construção de indicadores mais confiáveis que permitiram avaliar adequadamente as tendências de mortalidade e fazer comparações entre as regiões.

No estudo dos efeitos da temperatura sobre a mortalidade por IAM observou-se aumento do risco de morrer por IAM para os extremos de temperatura tanto no calor quanto no frio na região Sudeste. Nas regiões Sul e Centro-Oeste houve aumento do risco para baixas temperaturas e nas regiões Norte e Nordeste não foram identificadas associações entre temperatura e IAM. Além de constatar estas associações estimou-se a temperatura de risco mínimo para a ocorrência de óbitos, ou temperatura de mortalidade mínima (MMT). Esta temperatura variou entre as regiões brasileiras sendo de 23,7°C no Sudeste, 25,7°C no Sul e 26,6°C no Centro-Oeste. Estas medidas podem ajudar na tomada de decisão em políticas de prevenção.

Ao avaliar o efeito modificador da cobertura da ESF na associação entre temperatura e mortalidade por IAM em microrregiões e grandes regiões brasileiras observamos que não houve alterações nos riscos entre temperatura e mortalidade pelo nível de cobertura da ESF com a metodologia utilizada.

Com as mudanças climáticas e o aquecimento global os eventos extremos de temperatura estão sendo mais frequentes impactando consideravelmente na morbimortalidade da população e demandando medidas e estratégias para reduzir este impacto. Os serviços de saúde precisam estar equipados e capacitados para atuar junto à população e demais setores da sociedade neste fator de risco e nas doenças agravadas ou desencadeadas por ele .

Como desdobramentos dessa pesquisa, sugerimos estudos que ampliem o escopo do conhecimento sobre medidas efetivas que ampliem a resiliência das populações e diminuam a vulnerabilidade das pessoas frente aos efeitos adversos do clima, tais como pesquisas de formulação, implantação e avaliação de ações preventivas e de protocolos clínicos para intervir na influência da temperatura sobre a saúde e mitigar os efeitos do aquecimento global advindo das mudanças climáticas.

REFERÊNCIAS

- ABRIGNANI, M. G. et al. Influence of climatic variables on acute myocardial infarction hospital admissions. **International Journal of Cardiology**, v. 137, n. 2, p. 123–129, out. 2009.
- AHMAD, O. B. et al. Age Standardization of Rates: A new WHO Standard. **World Health Organization**, GPE Discussion Paper Series. p. 14, 2001.
- ALPÉROVITCH, A. et al. Relationship between blood pressure and outdoor temperature in a large sample of elderly individuals: the Three-City study. **Archives of internal medicine**, v. 169, n. 1, p. 75–80, 2009.
- ALVARES, C. A. et al. Köppen's climate classification map for Brazil. **Meteorologische Zeitschrift**, v. 22, n. 6, p. 711–728, 1 dez. 2013.
- ANDERSON, G. B.; BELL, M. L. Heat Waves in the United States: Mortality Risk during Heat Waves and Effect Modification by Heat Wave Characteristics in 43 U.S. Communities. **Environmental Health Perspectives**, v. 119, n. 2, p. 210–218, 18 nov. 2010.
- BARCELLOS, C. et al. **Mudanças climáticas e ambientais e seus efeitos na saúde: cenários e incertezas para o Brasil**. 1. ed. Brasília, DF: Organização PanAmericana da Saúde OPAS/OMS, 2008.
- BEAGLEHOLE, R. et al. Improving the prevention and management of chronic disease in low-income and middle-income countries: a priority for primary health care. **Lancet (London, England)**, v. 372, n. 9642, p. 940–949, 13 set. 2008.
- BESANCENOT, J.-P. Infarctus du myocarde, saisons et climats. **Géocarrefour**, v. 61, n. 3, p. 271–281, 1986.
- BOBB, J. F. et al. Cause-Specific Risk of Hospital Admission Related to Extreme Heat in Older Adults. **JAMA**, v. 312, n. 24, p. 2659, 24 dez. 2014.
- BOECKMANN, M.; ROHN, I. Is planned adaptation to heat reducing heat-related mortality and illness? A systematic review. **BMC Public Health**, v. 14, n. 1, dez. 2014.
- BOHULA, E. A.; MORROW, D. A. ST-Elevation Myocardial Infarction Management. In: **Braunwald's Heart Disease**. 11. ed. Canadá: Elsevier, 2018. v. 2p. 1123–1172.
- BRASIL., M. DA S. **Caderno de Diretrizes, Objetivos, Metas e Indicadores**. 2.ed. ed. Brasíliaq: Ministério da Saúde, 2014. v. v.1
- BRAUNWALD, E. et al. **Braunwald's Heart Disease-A textbook of cardiovascular medicine**. 11. ed. Canada: Elsevier, 2019.
- BUCKLEY, J. P.; SAMET, J. M.; RICHARDSON, D. B. Commentary: Does air pollution confound studies of temperature? **Epidemiology (Cambridge, Mass.)**, v. 25, n. 2, p. 242–245, mar. 2014.

CABRAL, N. L. et al. The Brazilian Family Health Program and Secondary Stroke and Myocardial Infarction Prevention: A 6-Year Cohort Study. **American Journal of Public Health**, v. 102, n. 12, p. e90–e95, dez. 2012.

CHEN, T.-H. et al. Impacts of cold weather on all-cause and cause-specific mortality in Texas, 1990-2011. **Environ Pollut**, v. 225, p. 244–251, abr. 2017.

DATASUS. Sistema de Informação sobre Mortalidade. 2018.

DE SOUSA, T. C. M. et al. Doenças sensíveis ao clima no Brasil e no mundo: revisão sistemática. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 42, 2018.

DEE, D. P. et al. The ERA-Interim reanalysis: configuration and performance of the data assimilation system. **Quarterly Journal of the Royal Meteorological Society**, v. 137, n. 656, p. 553–597, abr. 2011.

DOMINICI, F.; SAMET, J. M.; ZEGER, S. L. Combining evidence on air pollution and daily mortality from the 20 largest US cities: a hierarchical modelling strategy. **Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)**, v. 163, n. 3, p. 263–302, 2000.

DUBREUIL, V. et al. Os tipos de climas anuais no Brasil : uma aplicação da classificação de Köppen de 1961 a 2015. **Confins. Revue franco-brésilienne de géographie / Revista franco-brasileira de geografia**, n. 37, 24 set. 2018.

DUGANI, S.; GAZIANO, T. A. 25 by 25: Achieving Global Reduction in Cardiovascular Mortality. **Current cardiology reports**, v. 18, n. 1, p. 10, jan. 2016.

DUNCAN BB et al. **Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação em Saúde, 2011a.

DUNCAN BB et al. **Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação em Saúde, 2011b.

DUNCKER, D. J.; CANTY JR, J. M. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. In: **Braunwald's Heart Disease**. 11. ed. Canada: Elsevier, 2018. v. 2p. 1069–1093.

ELIAS, P. E. et al. Atenção Básica em Saúde: comparação entre PSF e UBS por estrato de exclusão social no município de São Paulo. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 11, n. 3, p. 633–641, set. 2006.

FERREIRA, G. M. T. DE M. et al. Increased mortality and morbidity due to acute myocardial infarction in a public hospital, in Feira de Santana, Bahia. **Arquivos Brasileiros De Cardiologia**, v. 93, n. 2, p. 97–104, ago. 2009.

FIGUEIREDO, E. N. **Estratégia Saúde da Família e Núcleo de Apoio à Saúde da Família: diretrizes e fundamentos**. São Paulo: UnaSUS UNIFESP, 2016. v. 5

GADELHA, A. M. J. et al. RELATÓRIO FINAL DO PROJETO ESTIMATIVA DA CARGA DE DOENÇA DO BRASIL – 1998. **Projeto Carga de Doença**, p. 170, 2002.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 1, p. 183–184, mar. 2014.

GASPARRINI, A. Distributed lag linear and non-linear models in R: the package dlnm. **Journal of statistical software**, v. 43, n. 8, p. 1, 2011.

GASPARRINI, A. et al. Mortality risk attributable to high and low ambient temperature: a multicountry observational study. **The Lancet**, v. 386, n. 9991, p. 369–375, jul. 2015.

GASPARRINI, A. et al. Projections of temperature-related excess mortality under climate change scenarios. **The Lancet Planetary Health**, v. 1, n. 9, p. e360–e367, dez. 2017.

GASPARRINI, A.; ARMSTRONG, B.; KENWARD, M. G. Distributed lag non-linear models. **Statistics in Medicine**, v. 29, n. 21, p. 2224–2234, 20 set. 2010.

GASPARRINI, A.; ARMSTRONG, B.; KENWARD, M. G. Multivariate meta-analysis for non-linear and other multi-parameter associations. **Statistics in Medicine**, v. 31, n. 29, p. 3821–3839, 20 dez. 2012.

GASPARRINI, A.; LEONE, M. Attributable risk from distributed lag models. **BMC Medical Research Methodology**, v. 14, n. 1, dez. 2014.

GASPARRINI ANTONIO et al. Temporal Variation in Heat–Mortality Associations: A Multicountry Study. **Environmental Health Perspectives**, v. 123, n. 11, p. 1200–1207, 1 nov. 2015.

GBD. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016) Results. 2017.

Global Burden of Disease Collaborative Network-Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016)Results. 2017.

GUO, Y. et al. Extremely cold and hot temperatures increase the risk of ischaemic heart disease mortality: epidemiological evidence from China. **Heart**, p. heartjnl–2012, 2012.

GUO, Y. et al. Extremely cold and hot temperatures increase the risk of ischaemic heart disease mortality: epidemiological evidence from China. **Heart**, v. 99, n. 3, p. 195–213, 2013.

GUO, Y. et al. Global variation in the effects of ambient temperature on mortality: a systematic evaluation. **Epidemiology (Cambridge, Mass.)**, v. 25, n. 6, p. 781–789, nov. 2014.

GUO, Y. et al. Temperature Variability and Mortality: A Multi-Country Study. **Environmental Health Perspectives**, v. 124, n. 10, p. 1554–1559, out. 2016.

GUO, Y. et al. Heat Wave and Mortality: A Multicountry, Multicommunity Study. **Environmental Health Perspectives**, v. 125, n. 8, p. 087006, 16 ago. 2017.

HAMBLING, T.; WEINSTEIN, P.; SLANEY, D. A review of frameworks for developing environmental health indicators for climate change and health. **International journal of environmental research and public health**, v. 8, n. 7, p. 2854–2875, 2011.

HASTIE, T.; TIBSHIRANI, R. **Generalized additive models**. [s.l.] Wiley Online Library, 1990.

HIGGINS, J.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. [s.l.] The Cochrane Collaboration, 2011.

HIGGINS, J. P. T.; THOMPSON, S. G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. **Statistics in Medicine**, v. 21, n. 11, p. 1539–1558, 15 jun. 2002.

HOSKING, J.; CAMPBELL-LENDRUM, D. How Well Does Climate Change and Human Health Research Match the Demands of Policymakers? A Scoping Review. **Environmental Health Perspectives**, v. 120, n. 8, p. 1076–1082, 13 abr. 2012.

Joinpoint Regression Program - Surveillance Research Program. Disponível em: <<https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>>. Acesso em: 19 jul. 2018.

KIM, H. et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. **Statistics in Medicine**, v. 19, p. 335–351, 2000.

LEE, W. et al. Mortality burden of diurnal temperature range and its temporal changes: A multi-country study. **Environment International**, v. 110, p. 123–130, jan. 2018.

LEVIN, R. K. et al. Increased hospitalizations for decompensated heart failure and acute myocardial infarction during mild winters: A seven-year experience in the public health system of the largest city in Latin America. **PLOS ONE**, v. 13, n. 1, p. e0190733, 4 jan. 2018.

LIM, S. S. et al. Prevention of cardiovascular disease in high-risk individuals in low-income and middle-income countries: health effects and costs. **Lancet (London, England)**, v. 370, n. 9604, p. 2054–2062, 15 dez. 2007.

LIU, J. et al. Eleven-year trends of acute myocardial infarction incidence, mortality and case-fatality rate in Shanghai: a 1.09 million population based surveillance study. **Int J Clin Exp Med**.p. 12, 2016.

MALTA, D. C. et al. Mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e suas regiões, 2000 a 2011. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 4, p. 599–608, dez. 2014.

MARINHO, F. et al. Burden of disease in Brazil, 1990–2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, jul. 2018a.

MARINHO, F. et al. Burden of disease in Brazil, 1990–2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, jul. 2018b.

MARQUES, R. et al. Custos da cadeia de procedimentos no tratamento do infarto agudo do miocárdio em hospitais brasileiros de excelência e especializados. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 1, p. 104–111, jan. 2012.

MARTINEZ, G. S. et al. Heat and health in Antwerp under climate change: Projected impacts and implications for prevention. **Environment International**, v. 111, p. 135–143, fev. 2018.

MARTINS, J. S. et al. Estudo comparativo entre Unidades de Saúde com e sem Estratégia Saúde da Família por meio do PCATool. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 11, n. 38, p. 1, 11 jan. 2017.

MATHIONI MERTINS, S. et al. Prevalência de fatores de risco em pacientes com infarto agudo do miocárdio. **Avances en Enfermería**, v. 34, n. 1, p. 30, 26 jul. 2016.

MATTOS, M. A. DE et al. Tendência temporal de letalidade hospitalar por infarto agudo do miocárdio: 1994-2003. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, n. 5, maio 2005.

MCMURRAY, J. J.; PFEFFER, M. A. Heart Failure. **Lancet**, v. 365, p. 1877–89, 2005.

MEDRONHO, R. DE A. et al. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2009.

Ministério da Saúde. Disponível em:

<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt0648_28_03_2006.html>.

Acesso em: 17 out. 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, S. DE A. B. **e-Gestor AB**. Ministério da Saúde. Disponível em:

<<https://egestorab.saude.gov.br/paginas/acessoPublico/relatorios/relHistoricoCoberturaAB.xhtml>>. Acesso em: 4 nov. 2019.

MOGHADAMNIA, M. T. et al. Ambient temperature and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. **PeerJ**, v. 5, p. e3574, 4 ago. 2017.

MOREIRA, A. et al. DADOS METEOROLÓGICOS ESTIMADOS EM CONDIÇÕES DE CLIMA SUBTROPICAL E A RELAÇÃO COM ÍNDICES DE VEGETAÇÃO. **Revista Brasileira de Cartografia**, v. 69, n. 6, 15 jun. 2017.

NEVES, L. **A Porto Alegre de Mário Quintana**. Porto Alegre: Leonid Streliaev, 2004.

NIMER, E. **Climatologia do Brasil**. 2. ed. [s.l.] IBGE, 1989.

NORMAND, S.-L. T. Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. p. 39, 1999.

O'FLAHERTY, M.; BUCHAN, I.; CAPEWELL, S. Contributions of treatment and lifestyle to declining CVD mortality: why have CVD mortality rates declined so much since the 1960s? **Heart**, v. 99, n. 3, p. 159–162, 1 fev. 2013.

PEREIRA, M. G.; GALVÃO, T. F. Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 4, p. 775–778, dez. 2014.

PHUNG, D. et al. Ambient temperature and risk of cardiovascular hospitalization: An updated systematic review and meta-analysis. **Science of The Total Environment**, v. 550, p. 1084–1102, abr. 2016.

QUADRO, M. F. L. DE et al. Análise climatológica da precipitação e do transporte de umidade na região da ZCAS através da nova geração de reanálises. **Revista Brasileira de Meteorologia**, v. 27, n. 2, p. 152–162, 2012.

RASELLA, D. et al. Impact of primary health care on mortality from heart and cerebrovascular diseases in Brazil: a nationwide analysis of longitudinal data. **BMJ**, v. 349, n. jul03 5, p. g4014–g4014, 3 jul. 2014.

RASELLA, D.; AQUINO, R.; BARRETO, M. L. Impact of the Family Health Program on the quality of vital information and reduction of child unattended deaths in Brazil: an ecological longitudinal study. **BMC Public Health**, v. 10, p. 380, 29 jun. 2010.

RIDKE, P. M.; LIBBY, P.; BURING, J. E. Risk Markers and the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. In: **Braunwald's Heart Disease**. 11. ed. Canadá: Elsevier, 2018. v. 1p. 876–905.

ROCHA, F. P. DA; ARAVÉQUIA, J. A.; RIBEIRO, B. Z. Estudo de Ciclones e de Padrões de Circulação Atmosférica no Oceano Atlântico Sul Próximo à Costa das Regiões Sul e Sudeste do Brasil Usando Dados da Reanálise do Era-Interim. **Revista Brasileira de Meteorologia**, v. 31, n. 2, p. 141–156, jun. 2016.

ROSA, W. DE A. G.; LABATE, R. C. PROGRAMA SAÚDE DA FAMÍLIA: A CONSTRUÇÃO DE UM NOVO MODELO DE ASSISTÊNCIA. **Rev Latino-am Enfermagem**, v. 13, p. 1027–34, 2005.

SILVA, L. M. V. et al. **O Programa de Saúde da Família: evolução de sua implantação no Brasil**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <http://189.28.128.100/dab/docs/geral/psf_evolucao_brasil.pdf>. Acesso em: 26 abr. 2018.

STARFIELD, B. **Atenção Primária Equilíbrio entre necessidades de saúde, serviços e Tecnologia**. 1 edição ed. Brasília, DF: UNESCO, 2002.

SUN, Z. et al. Effects of ambient temperature on myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. **Environmental Pollution**, v. 241, p. 1106–1114, out. 2018.

SZWARCWALD, C. L., MORAIS-NETO, O. L., FRIAS, P. G., SOUZA JÚNIOR, P. R. B., ESCALANTE, J. J.; C., LIMA, R. B., VIOLA, R. C. Busca ativa de óbitos e nascimentos no Nordeste e na Amazônia Legal: Estimativa das coberturas do SIM e

do Sinasc nos municípios brasileiros. In: **Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde**,. Brasília-DF: Ministério da SaúdeSecretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde., 2011.

TEICH, V.; ARAUJO, D. V. Estimativa de Custo da Síndrome Coronariana Aguda no Brasil. **Rev Bras Cardiol.**, v. 24, p. 10, 2011.

THOMAS A. GAZIANO,; PRABHAKARAN, D.; GAZIANO, J. M. Fundamentals of Cardiovascular Disease-Global Burden of Cardiovascular Disease. In: **Braunwald's Heart Disease**. 11. ed. Canadá: Elsevier, 2018. v. 1p. 3–17.

THU DANG, T. A. et al. Short - term effects of temperature on hospital admissions for acute myocardial infarction: A comparison between two neighboring climate zones in Vietnam. **Environmental Research**, v. 175, p. 167–177, ago. 2019.

THYGESEN, K. et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. **Circulation**, v. 126, n. 16, p. 2020–2035, 16 out. 2012.

TOBIÁS, A.; ARMSTRONG, B.; GASPARRINI, A. Brief Report: Investigating Uncertainty in the Minimum Mortality Temperature. **Epidemiology**, v. 28, n. 1, p. 72–76, jan. 2017.

TOLOO, G. et al. Evaluating the effectiveness of heat warning systems: systematic review of epidemiological evidence. **International Journal of Public Health**, v. 58, n. 5, p. 667–681, out. 2013.

VICEDO-CABRERA, A. M. et al. Associations of Inter- and Intraday Temperature Change With Mortality. **American Journal of Epidemiology**, v. 183, n. 4, p. 286–293, 15 fev. 2016.

VILAÇA MENDES, E. O cuidado das condições crônicas na atenção primária à saúde. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 31, n. 2, p. 1–3, 22 jun. 2018.

VUJCIC, I. S. et al. Trends in mortality rates from coronary heart disease in Belgrade (Serbia) during the period 1990–2010: a joinpoint regression analysis. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 13, p. 112, 9 dez. 2013.

WATTS, N. et al. The Lancet Countdown on health and climate change: from 25 years of inaction to a global transformation for public health. **The Lancet**, out. 2017.

WHO. **CLIMATE AND HEALTH COUNTRY PROFILES - 2015 A GLOBAL OVERVIEW**. Genebra: [s.n.].

WHO. **Preventing noncommunicable diseases (NCDs) by reducing environmental risk factors**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2017.

WHO. **The top 10 causes of death**. Disponível em: <<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>>. Acesso em: 30 jul. 2018.

WHO, W. H. **Informe sobre la salud en el mundo: Forjemos el futuro. 2003.** [s.l.] Organización Mundial de Salud, 2003.

YANG, J. et al. Seasonal variations of temperature-related mortality burden from cardiovascular disease and myocardial infarction in China. **Environmental Pollution**, v. 224, p. 400–406, maio 2017.

ZHAO, H.-Y.; CHENG, J.-M. Associations between ambient temperature and acute myocardial infarction. **Open Medicine**, v. 14, n. 1, p. 14–21, 24 dez. 2018.

ZHAO, Q. et al. Assessment of Intraseasonal Variation in Hospitalization Associated With Heat Exposure in Brazil. **JAMA Network Open**, v. 2, n. 2, p. e187901, 8 fev. 2019a.

ZHAO, Q. et al. The association between heatwaves and risk of hospitalization in Brazil: A nationwide time series study between 2000 and 2015. **PLOS Medicine**, v. 16, n. 2, p. e1002753, 22 fev. 2019b.

**ANEXO A: CARTA DE APROVAÇÃO DO ARTIGO MORTALIDADE POR
INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO NO BRASIL DE 1996 A 2016: 21 ANOS DE
CONTRASTES NAS REGIÕES BRASILEIRAS”. NO PERIÓDICO ARQUIVOS
BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA**

*

29/10/2019

Gmail - Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Decision on Manuscript ID/Decisão sobre ID do Manuscrito ABC-2019-0438.R1



Leticia de Castro Martins Ferreira <leticiaacmferreira@gmail.com>

**Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Decision on Manuscript ID/Decisão sobre ID
do Manuscrito ABC-2019-0438.R1**

2 mensagens

Carlos Rochitte <onbehalf@manuscriptcentral.com>
Responder a: rochitte@cardiol.br
Para: leticiacmferreira@gmail.com

29 de outubro de 2019 10:45

Dear Dr. Ferreira:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Mortalidade por infarto agudo do miocárdio no Brasil de 1996 a 2016: 21 anos de contrastes nas regiões brasileiras." in its current form for publication in the Arquivos Brasileiros de Cardiologia. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the bottom of this letter.

Send the following forms below completed and signed to revista@cardiol.br and inform the Manuscript ID:

Transfer of Author's Copyright: <https://bit.ly/2KB8kSq>

Statement of Potential Conflict of Interest: <https://bit.ly/2rPnb54>

Author Contribution: <https://bit.ly/2rSKo5z>

Statement of Informed Consent and Statement of Human and Animal Rights: <https://bit.ly/2IOhH3X>

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Arquivos Brasileiros de Cardiologia, we look forward to your continued contributions to the journal.

Sincerely,
Dr. Carlos Rochitte
Editor-in-Chief
rochitte@cardiol.br
Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Associate Editor
Comments to the Author:
(There are no comments.)

APÊNDICE A: MATERIAL SUPLEMENTAR DO ARTIGO 2

Supplementary Information

AMBIENT TEMPERATURE AND MORTALITY DUE TO ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN BRAZIL: AN ECOLOGICAL STUDY WITH TIME-SERIES ANALYSES

Letícia de Castro Martins Ferreira, Mário Círio Nogueira, Ricardo Vela de Britto Pereira, William Cossich Marcial de Farias, Moreno Magalhaes de Souza Rodrigues, Maria Teresa Bustamante Teixeira, Marília Sá Carvalho.

Table of Contents

S1: R Script.

Figure S1 – Geographic locations of micro-regions included in the analysis.

Figure S2 – Weekly boxplots of the distribution of deaths by acute myocardial infarction and average temperatures in the regions over the course of a year.

Table S1: Municipalities that integrate the microregions and their populations in the year 2004.

Table S2 - Sensitivity analysis, varying specifications of the models, with estimation of the relative risk accumulated until the lag 14.

S1: R Script.

```
#####
## SCRIPT: "AMBIENT TEMPERATURE AND MORTALITY DUE TO ACUTE      ##
## MYOCARDIAL INFARCTION IN BRAZIL: AN ECOLOGICAL STUDY        ##
## WITH TIME-SERIES ANALYSES"                                   ##
#####
### DESCRIPTIVE STATISTICS
# daily distribution of deaths
round(summary(banco$COUNT))
boxplot(banco$COUNT)
hist(banco$COUNT)
# total sum of death
sum(banco$COUNT)
# annual average of death
round(sum(banco$COUNT)/18)
# Average annual rates per 100000 inhabitants
round((sum(banco$COUNT)/18)/mean(banco$pop, na.rm = T)*100000,2)
# average daily temperature distribution
round(summary(banco$temp_med),1)
boxplot(banco$temp_med)
hist(banco$temp_med)
# boxplot of variables per week
library(lubridate)
banco$semana <- week(banco$Data)
boxplot(COUNT~semana,data=banco,main="",xlab="Week",ylab="Death")
boxplot(temp_med~semana,data=banco,main="",xlab="Week",ylab="T°C")
# temporal graphs of deaths and temperatures
plot(banco$tempo,banco$COUNT,main = "Death",type="l")
plot(banco$tempo,banco$temp_med, main = "Temperature",type="l")
### EXPLORATORY STATISTICS
# generalized additive model with natural spline of time
library(mgcv)
library(splines)
fit.death <- gam(COUNT~ns(tempo,8*18),family=nb,data=banco)
plot(predict(fit.death,type="response"),type="l",main = "Death")
fit.temp <- gam(temp_med~ns(tempo,8*18),family=nb,data=banco)
plot(predict(fit.temp,type="response"), type="l",main = "Temperature")
# adding the temperature
library(mgcv)
mod <- gam(COUNT ~ temp_med + ns(tempo,18*8),family=nb(), data=banco)
summary(mod)
res <- residuals(mod,type="response")
plot(banco$tempo,res)
abline(h=1,lty=2,lwd=2)
```

```

pacf(res,lag.max = 14,na.action=na.pass)
# adding the day of the week
mod <- gam(COUNT ~ temp_med + ns(tempo,18*8) + temp_med + weekday,
          family=nb(), data=banco)
summary(mod)
res <- residuals(mod,type="response")
plot(banco$tempo,res)
abline(h=1,lty=2,lwd=2)
pacf(res,lag.max = 14,na.action=na.pass)
### DLNM MODELS
# main exposure
temp = banco$temp_med
# average temperature values
round(mean(temp),1)
# temperature quantis
round(quantile(temp, probs = c(0,0.01,0.025,0.1,0.25,0.5,0.75,0.9,0.975,0.99,1)),1)
P0 = round(quantile(temp,probs=0),1)
P1 = round(quantile(temp,probs=0.01),1)
P2.5 = round(quantile(temp,probs=0.025),1)
P10 = round(quantile(temp,probs=0.1),1)
P25 = round(quantile(temp,probs=0.25),1)
P50 = round(quantile(temp,probs=0.5),1)
P75 = round(quantile(temp,probs=0.75),1)
P90 = round(quantile(temp,probs=0.9),1)
P97.5 = round(quantile(temp,probs=0.975),1)
P99 = round(quantile(temp,probs=0.99),1)
P100 = round(quantile(temp,probs=1),1)
## Creating cross-basis objects for Temperature (lags up to 14 days)
library(dlnm)
cb <- crossbasis(temp, lag=14, argvar=list(fun="ns",df=5),
                arglag=list(fun="poly",degree=4))
## adjusting the GAM / DLMN model with negative binomial distribution
library(mgcv)
library(splines)
mod <- gam(COUNT~cb+ns(tempo,18*8)+weekday,family=nb,data=banco)
res.mod <- resid(mod, type = "deviance")
par(mar=c(4,4,4,4),mfrow=c(1,1))
plot(res.mod)
lines(lowess(res.mod),col="red")
library(stats)
pacf(res.mod,lag.max = 14,na.action=na.pass)
## ESTIMATING THE MINIMUM RISK TEMPERATURE
# Ref: Tobías et al., 2017.
source("findmin.R")
MMT <- findmin(cb,mod,from=P1,to=P99)

```

```

print(MMT)
## Prediction model with minimum risk temperature as reference
pred <- crosspred(basis=cb,model=mod,from=P0,to=P100,by=0.1,cumul=TRUE,cen=MMT)
## Plot cumulative RR for temperature range
par(mar=c(4,4,4,4),mfrow=c(1,1))
plot(pred,"slices",cumul=TRUE,lag=14,xlab="Temperature (°C)",ylab="RR (lag 0-14)",main="")
abline(v=MMT)
## Plot RR at specific temperature for lag range
par(mar=c(4,4,4,4),mfrow=c(2,2))
plot(pred,"slices",var=as.character(P2.5),lty=1,cumul=F,ylab="RR",
      main=paste("Lag-response curve at ",P2.5,"°C","(P2.5)"))
plot(pred,"slices",var=as.character(P10),lty=1,cumul=F,ylab="RR",
      main=paste("Lag-response curve at ",P10,"°C","(P10)"))
plot(pred,"slices",var=as.character(P90),lty=1,cumul=F,ylab="RR",
      main=paste("Lag-response curve at ",P90,"°C","(P90)"))
plot(pred,"slices",var=as.character(P97.5),lty=1,cumul=F,ylab="RR",
      main=paste("Lag-response curve at ",P97.5,"°C","(P97.5)"))
## RR acumulated total for the entire period for percentiles 2.5/10/90/97.5
round(cbind(pred$allRRfit,pred$allRRlow,pred$allRRhigh)[as.character(P2.5),],2)
round(cbind(pred$allRRfit,pred$allRRlow,pred$allRRhigh)[as.character(P10),],2)
round(cbind(pred$allRRfit,pred$allRRlow,pred$allRRhigh)[as.character(P90),],2)
round(cbind(pred$allRRfit,pred$allRRlow,pred$allRRhigh)[as.character(P97.5),],2)
### CALCULATE FRACTIONS ATTRIBUTABLE TO EXPOSURE
# Ref: Gasparrini and Leone, 2014.
source("atrrdl.R")
# fraction attributable to extreme cold (between P0 and P2.5) in percentual
round(atrrdl(temp,cb,banco$COUNT,mod,type="af",cen=MMT,
            range=c(P0,P2.5),dir="forw")*100,1)
afsim.frio <- atrrdl(temp,cb,banco$COUNT,mod,type="af",cen=MMT,
                  range=c(P0,P2.5),sim=T,nsim=1000,dir="forw")
round(quantile(afsim.frio,c(2.5,97.5)/100)*100,1)
# fraction attributable to moderate cold (between P2.5 and P10)
round(atrrdl(temp,cb,banco$COUNT,mod,type="af",cen=MMT,
            range=c(P2.5,P10),dir="forw")*100,1)
afsim.frio <- atrrdl(temp,cb,banco$COUNT,mod,type="af",cen=MMT,
                  range=c(P2.5,P10),sim=T,nsim=1000,dir="forw")
round(quantile(afsim.frio,c(2.5,97.5)/100)*100,1)
# fraction attributable to mild cold (between P10 and MMT)
round(atrrdl(temp,cb,banco$COUNT,mod,type="af",cen=MMT,
            range=c(P10,MMT),dir="forw")*100,1)
afsim.frio <- atrrdl(temp,cb,banco$COUNT,mod,type="af",cen=MMT,
                  range=c(P10,MMT),sim=T,nsim=1000,dir="forw")
round(quantile(afsim.frio,c(2.5,97.5)/100)*100,1)
# fraction attributable to mild heat (between MMT and P90)
round(atrrdl(temp,cb,banco$COUNT,mod,type="af",cen=MMT,

```

```

    range=c(MMT,P90),dir="forw")*100,1)
afsim.calor <- attrdl(temp,cb,banco$COUNT,mod,type="af",cen=MMT,
    range=c(MMT,P90),sim=T,nsim=1000,dir="forw")
round(quantile(afsim.calor,c(2.5,97.5)/100)*100,1)
# fraction attributable to moderate heat (between P90 and P97.5)
round(attrdl(temp,cb,banco$COUNT,mod,type="af",cen=MMT,
    range=c(P90,P97.5),dir="forw")*100,1)
afsim.calor <- attrdl(temp,cb,banco$COUNT,mod,type="af",cen=MMT,
    range=c(P90,P97.5),sim=T,nsim=1000,dir="forw")
round(quantile(afsim.calor,c(2.5,97.5)/100)*100,1)
# fraction attributable to extreme heat (between P97.5 and P100)
round(attrdl(temp,cb,banco$COUNT,mod,type="af",cen=MMT,
    range=c(P97.5,P100),dir="forw")*100,1)
afsim.calor <- attrdl(temp,cb,banco$COUNT,mod,type="af",cen=MMT,
    range=c(P97.5,P100),sim=T,nsim=1000,dir="forw")
round(quantile(afsim.calor,c(2.5,97.5)/100)*100,1)
### CALCULATE NUMBERS ATTRIBUTABLE TO EXPOSURE
# number attributable to extreme cold (between P0 and P2.5)
round(attrdl(temp,cb,banco$COUNT,mod,type="an",cen=MMT,
    range=c(P0,P2.5),dir="forw"))
afsim.frio <- attrdl(temp,cb,banco$COUNT,mod,type="an",cen=MMT,
    range=c(P0,P2.5),sim=T,nsim=1000,dir="forw")
round(quantile(afsim.frio,c(2.5,97.5)/100))
# number attributable to moderate cold (between P2.5 and P10)
round(attrdl(temp,cb,banco$COUNT,mod,type="an",cen=MMT,
    range=c(P2.5,P10),dir="forw"))
afsim.frio <- attrdl(temp,cb,banco$COUNT,mod,type="an",cen=MMT,
    range=c(P2.5,P10),sim=T,nsim=1000,dir="forw")
round(quantile(afsim.frio,c(2.5,97.5)/100))
# number attributable to mild cold (between P10 and MMT)
round(attrdl(temp,cb,banco$COUNT,mod,type="an",cen=MMT,
    range=c(P10,MMT),dir="forw"))
afsim.frio <- attrdl(temp,cb,banco$COUNT,mod,type="an",cen=MMT,
    range=c(P10,MMT),sim=T,nsim=1000,dir="forw")
round(quantile(afsim.frio,c(2.5,97.5)/100))
# number attributable to mild heat (between MMT and P990)
round(attrdl(temp,cb,banco$COUNT,mod,type="an",cen=MMT,
    range=c(MMT,P90),dir="forw"))
afsim.calor <- attrdl(temp,cb,banco$COUNT,mod,type="an",cen=MMT,
    range=c(MMT,P90),sim=T,nsim=1000,dir="forw")
round(quantile(afsim.calor,c(2.5,97.5)/100))
# number attributable to moderate heat (between P90 and P97.5)
round(attrdl(temp,cb,banco$COUNT,mod,type="an",cen=MMT,
    range=c(P90,P97.5),dir="forw"))
afsim.calor <- attrdl(temp,cb,banco$COUNT,mod,type="an",cen=MMT,

```

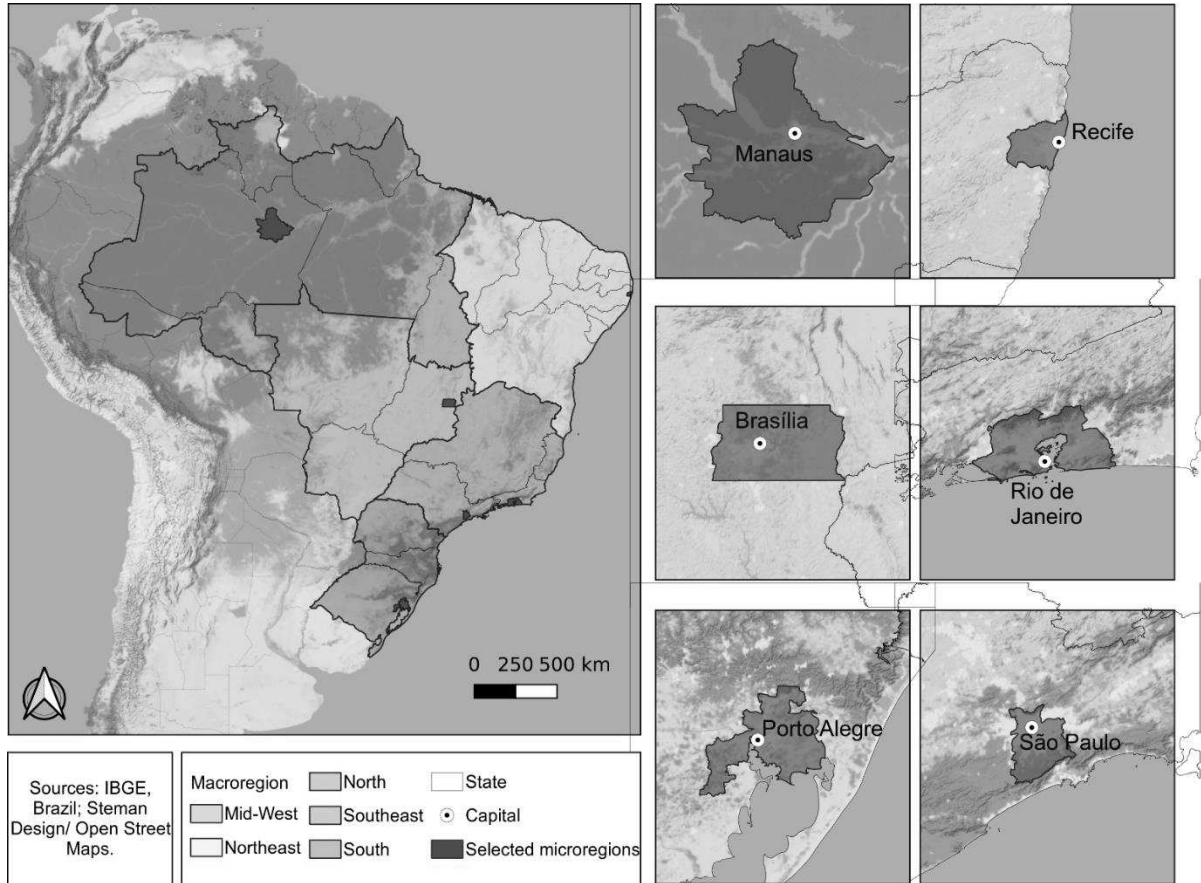
```

    range=c(P90,P97.5),sim=T,nsim=1000,dir="forw")
round(quantile(afsim.calor,c(2.5,97.5)/100))
# number attributable to extreme heat (between P97.5 and P100)
round(attrdl(temp,cb,banco$COUNT,mod,type="an",cen=MMT,
    range=c(P97.5,P100),dir="forw"))
afsim.calor <- attrdl(temp,cb,banco$COUNT,mod,type="an",cen=MMT,
    range=c(P97.5,P100),sim=T,nsim=1000,dir="forw")
round(quantile(afsim.calor,c(2.5,97.5)/100))
### SENSITIVITY ANALYSIS / MODEL COMPARISONS
## original cross-basis (lags up to 14 days, df = 25)
cb <- crossbasis(temp,lag=14,argvar=list(fun="ns",df=5),arglag=list(fun="poly",degree=4)) #1
# modifying the number of df
cb <- crossbasis(temp,lag=14,argvar=list(fun="ns",df=3),arglag=list(fun="poly",degree=4)) #2
cb <- crossbasis(temp,lag=14,argvar=list(fun="ns",df=7),arglag=list(fun="poly",degree=4)) #3
cb <- crossbasis(temp,lag=14,argvar=list(fun="ns",df=5),arglag=list(fun="poly",degree=2)) #4
cb <- crossbasis(temp,lag=14,argvar=list(fun="ns",df=5),arglag=list(fun="poly",degree=6)) #5
# modifying the number of lags
cb <- crossbasis(temp,lag=10,argvar=list(fun="ns",df=5),arglag=list(fun="poly",degree=4)) #6
cb <- crossbasis(temp,lag=18,argvar=list(fun="ns",df=5),arglag=list(fun="poly",degree=4)) #7
## original gam / dlnm model
mod <- gam(COUNT~cb+ns(tempo,18*8)+weekday,family=nb,data=banco) #1
# modifying df of time spline
mod <- gam(COUNT~cb+ns(tempo,18*4)+weekday,family=nb,data=banco) #8
mod <- gam(COUNT~cb+ns(tempo,18*12)+weekday,family=nb,data=banco) #9
# adding population to model
mod <- gam(COUNT~cb+ns(tempo,18*8)+weekday+offset(log(pop)),family=nb,data=banco) #10
## using minimum or maximum temperature instead of the mean
temp = banco$temp_min #11
temp = banco$temp_max #12
## Prediction model with minimum risk temperature as reference
P0 = round(quantile(temp,probs=0),1)
P1 = round(quantile(temp,probs=0.01),1)
P2.5 = round(quantile(temp,probs=0.025),1)
P10 = round(quantile(temp,probs=0.1),1)
P90 = round(quantile(temp,probs=0.9),1)
P97.5 = round(quantile(temp,probs=0.975),1)
P99 = round(quantile(temp,probs=0.99),1)
P100 = round(quantile(temp,probs=1),1)
source("findmin.R")
MMT <- findmin(cb,mod,from=P1,to=P99)
pred <- crosspred(cb,mod,from=P0,to=P100,by=0.1,cumul=TRUE, cen=MMT)
## RR accumulated total for the entire period for percentiles 2.5/10/90/97.5
round(cbind(pred$allRRfit,pred$allRRlow,pred$allRRhigh)[as.character(P2.5),],2)
round(cbind(pred$allRRfit,pred$allRRlow,pred$allRRhigh)[as.character(P10),],2)
round(cbind(pred$allRRfit,pred$allRRlow,pred$allRRhigh)[as.character(P90),],2)

```

round(cbind(pred\$aIIRRfit,pred\$aIIRRlow,pred\$aIIRRhigh)[as.character(P97.5),],2)

Figure S1 – Geographic locations of micro-regions included in the analysis.



Note: Map tiles by Stamen Design (<http://stamen.com/>), under CC BY 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0>). Data by OpenStreetMap (<http://openstreetmap.org/>), under ODbL (<http://www.openstreetmap.org/copyright>).

Figure S2 – Weekly boxplots of the distribution of deaths by acute myocardial infarction and average temperatures in the regions over the course of a year.

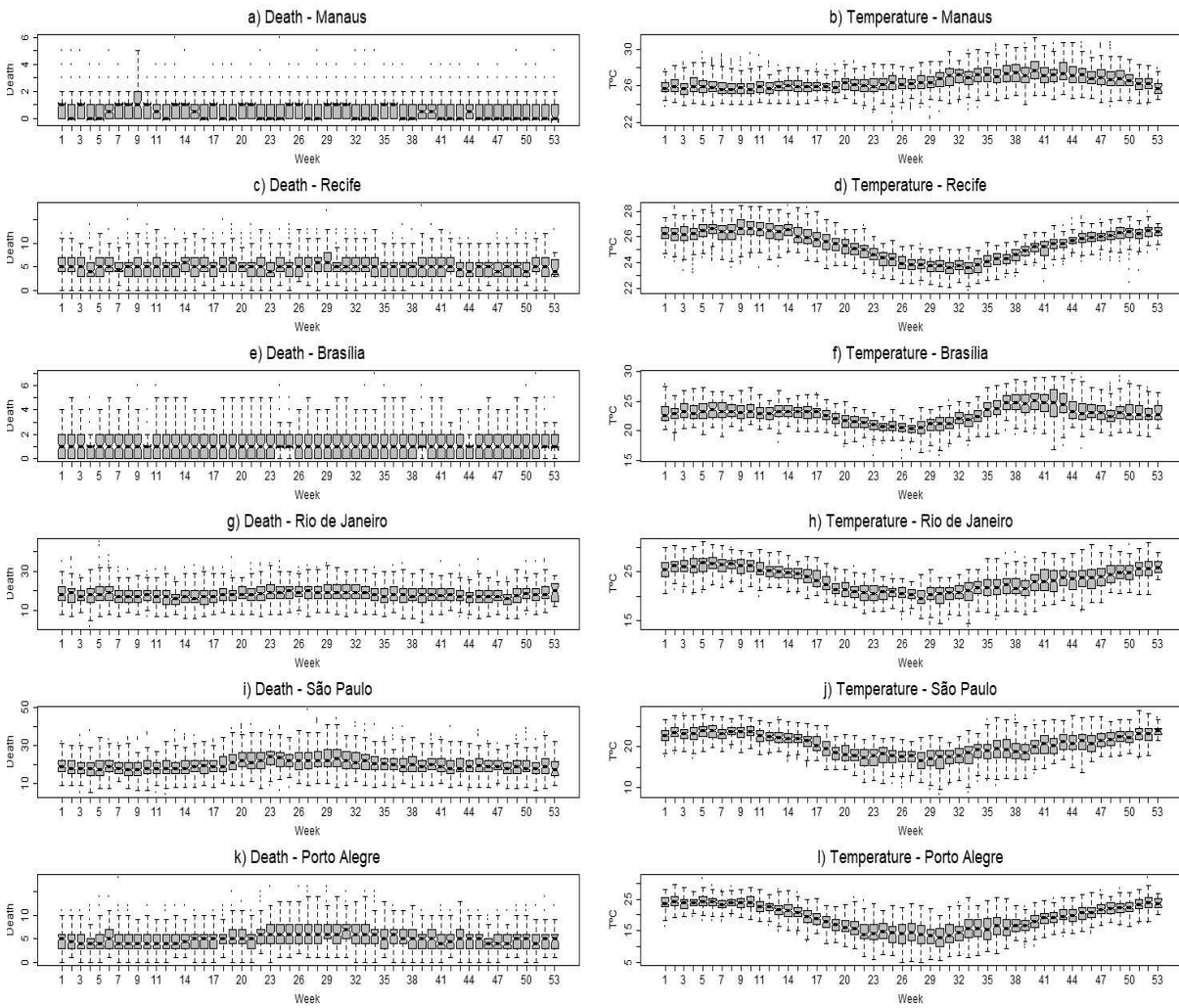


Table S1: Municipalities that integrate the microregions and their populations in the year 2004.

Regions	Micro-regions	Climate Types ^a	Municipalities	Latitude (° N)	Longitude (° E)	Altitude (meters)	Population (2004)
North	Manaus	Equatorial	Manaus	-03°.06' 07"	-60°. 01' 30"	92	1.565.709
			Careiro				25.825
			Careiro da Várzea				16.905
			Iranduba				37.746
			Manacapuru				80.395
			Manaquiri				13.518
			Autazes				27.277
			Total				1.767.375
Northeast	Recife	Tropical maritime	Recife	-08 03' 14"	-34°. 52' 52"	4	1.473.461
			Camaragibe				140.577
			Jaboatão dos Guararapes				619.845
			Moreno				53.287
			Olinda				378.649
			Paulista				282.811
			Abreu e Lima				93.907
			São Lourenço da Mata				92.244
Total				3.134.781			
Center-West	Brasília	Tropical continental	Brasília	-15°. 46' 47"	- 47°. 55' 47"		Center-West
Southeast	Rio de Janeiro	Tropical coastal	Rio de Janeiro	-22°. 54' 10"	-43°. 12' 27"	2	6.010.814
			Duque de Caxias				819.096
			Guapimirim				41.959
			Itaboraí				205.857
			Japeri				90.370
			Magé				222.930
			Maricá				88.978
			Mesquita				176.643
			Nilópolis				151.937
			Niterói				468.897
			Nova Iguaçu				804.044
			Queimados				131.388
			Belford Roxo				464.386
			São Gonçalo				936.239
			São João de Meriti				459.084
			Tanguá				28.273
Total				11.100.895			
Southeast	São Paulo	Tropical humid	São Paulo	-23°. 32' 51"	-46°.38' 10"	760	10.753.768
			Mauá				391.119

			Ribeirão Pires				112.382
			Rio Grande da Serra				40.006
			Santo André				662.444
			São Bernardo do Campo				758.430
			São Caetano do Sul				136.364
			Diadema				378.057
			Total				13.232.570
South	Porto Alegre	Subtropical	Porto Alegre	-29°. 59' 24"	-51°. 05' 01"	3	1.404.670
			Araricá				4.466
			Cachoeirinha				115.415
			Campo Bom				56.509
			Canoas				321.027
			Eldorado do Sul				31.148
			Estância Velha				37.949
			Esteio				83.900
			Glorinha				6.130
			Gravataí				253.546
			Guaíba				100.619
			Mariana Pimentel				4.003
			Nova Hartz				17.207
			Nova Santa Rita				18.131
			Novo Hamburgo				248.569
			Parobé				49.958
			Alvorada				200.967
			São Leopoldo				203.942
			Sapiranga				74.567
			Sapucaia do Sul				129.998
			Sertão Santana				5.439
			Viamão				246.377
			Total				3.614.537

^a Köppen's climate classification.

Table S2 - Sensitivity analysis, varying specifications of the models, with estimation of the relative risk accumulated until the lag 14.

Models	Regions					
	Manaus	Recife	Brasília	Rio de Janeiro	São Paulo	Porto Alegre
Extreme cold						
Model 1 ^a	1.04 (0.65, 1.67)	1.20 (0.97, 1.48)	1.91 (1.27, 2.88)	1.33 (1.24, 1.44)	1.50 (1.39, 1.63)	1.78 (1.55, 2.06)
Model 2 ^b	1.02 (0.78, 1.32)	1.17 (0.96, 1.43)	1.58 (1.10, 2.28)	1.31 (1.22, 1.40)	1.48 (1.38, 1.59)	1.71 (1.48, 1.97)
Model 3 ^c	1.05 (0.65, 1.69)	1.21 (0.97, 1.50)	1.68 (1.10, 2.56)	1.34 (1.24, 1.45)	1.51 (1.39, 1.65)	1.81 (1.53, 2.15)
Model 4 ^d	1.07	1.20	1.95	1.33	1.49	1.79

	(0.59, 1.96)	(0.97, 1.48)	(1.31, 2.92)	(1.23, 1.43)	(1.38, 1.62)	(1.55, 2.06)
Model 5 ^e	1.05 (0.66, 1.68)	1.20 (0.97, 1.48)	1.95 (1.30, 2.94)	1.32 (1.22, 1.42)	1.51 (1.40, 1.64)	1.82 (1.58, 2.10)
Model 6 ^f	1.12 (0.80, 1.61)	1.13 (0.96, 1.34)	1.73 (1.22, 2.44)	1.24 (1.17, 1.32)	1.42 (1.33, 1.52)	1.66 (1.48, 1.88)
Model 7 ^g	1.04 (0.82, 1.32)	1.18 (0.94, 1.49)	1.62 (1.01, 2.60)	1.36 (1.24, 1.49)	1.56 (1.42, 1.72)	1.85 (1.56, 2.20)
Model 8 ^h	1.35 (0.83, 2.20)	1.11 (1.01, 1.23)	1.67 (1.20, 2.32)	1.34 (1.25, 1.42)	1.51 (1.40, 1.62)	1.76 (1.55, 1.99)
Model 9 ⁱ	1.06 (0.85, 1.33)	1.29 (0.98, 1.69)	2.02 (1.27, 3.23)	1.29 (1.18, 1.42)	1.45 (1.32, 1.60)	1.84 (1.55, 2.19)
Model 10 ^j	1.04 (0.65, 1.67)	1.20 (0.97, 1.48)	1.91 (1.27, 2.87)	1.33 (1.24, 1.44)	1.50 (1.39, 1.63)	1.78 (1.55, 2.06)
Model 11 ^{h_k}	1.07 (0.86, 1.33)	1.04 (0.95, 1.14)	1.63 (1.04, 2.55)	1.32 (1.22, 1.43)	1.48 (1.36, 1.61)	1.73 (1.46, 2.05)
Model 12 ^l	1.26 (0.74, 2.15)	1.12 (0.93, 1.35)	1.84 (1.24, 2.74)	1.27 (1.18, 1.36)	1.49 (1.37, 1.62)	1.74 (1.50, 2.01)

Moderate cold

Model 1 ^a	1.04 (0.71, 1.52)	1.11 (0.95, 1.29)	1.90 (1.31, 2.76)	1.20 (1.13, 1.29)	1.28 (1.19, 1.37)	1.48 (1.31, 1.67)
Model 2 ^b	1.00 (0.98, 1.03)	1.06 (0.96, 1.17)	1.52 (1.12, 2.05)	1.20 (1.13, 1.26)	1.27 (1.19, 1.36)	1.51 (1.32, 1.73)
Model 3 ^c	1.20 (0.76, 1.90)	1.12 (0.94, 1.34)	1.82 (1.25, 2.65)	1.21 (1.12, 1.30)	1.28 (1.19, 1.39)	1.49 (1.26, 1.75)
Model 4 ^d	1.02 (0.58, 1.78)	1.11 (0.95, 1.30)	1.96 (1.35, 2.82)	1.21 (1.13, 1.29)	1.27 (1.18, 1.36)	1.50 (1.32, 1.69)
Model 5 ^e	1.05 (0.72, 1.53)	1.11 (0.95, 1.30)	1.94 (1.34, 2.82)	1.19 (1.11, 1.27)	1.28 (1.19, 1.37)	1.50 (1.32, 1.69)
Model 6 ^f	1.05 (0.80, 1.38)	1.05 (0.94, 1.19)	1.71 (1.24, 2.34)	1.16 (1.10, 1.22)	1.26 (1.18, 1.33)	1.42 (1.28, 1.58)
Model 7 ^g	1.09 (0.64, 1.88)	1.06 (0.92, 1.23)	1.61 (1.05, 2.48)	1.25 (1.16, 1.36)	1.32 (1.21, 1.43)	1.51 (1.30, 1.75)
Model 8 ^h	1.33 (0.84, 2.10)	1.07 (0.97, 1.17)	1.61 (1.18, 2.20)	1.19 (1.13, 1.26)	1.32 (1.24, 1.40)	1.44 (1.30, 1.59)
Model 9 ⁱ	1.15 (0.69, 1.94)	1.24 (1.00, 1.54)	1.98 (1.28, 3.07)	1.16 (1.08, 1.25)	1.27 (1.17, 1.38)	1.51 (1.31, 1.75)
Model 10 ^j	1.04 (0.71, 1.51)	1.11 (0.95, 1.30)	1.90 (1.31, 2.75)	1.20 (1.13, 1.29)	1.28 (1.19, 1.37)	1.48 (1.31, 1.67)
Model 11 ^{h_k}	1.01 (0.93, 1.10)	1.10 (0.87, 1.41)	1.70 (1.12, 2.58)	1.20 (1.12, 1.29)	1.26 (1.16, 1.36)	1.49 (1.28, 1.75)
Model 12 ^l	1.24 (0.75, 2.04)	1.11 (0.94, 1.32)	1.69 (1.18, 2.44)	1.16 (1.10, 1.23)	1.31 (1.21, 1.41)	1.37 (1.21, 1.54)

Moderate heat

Model 1 ^a	1.08 (0.80, 1.47)	1.09 (0.96, 1.24)	-	1.05 (1.03, 1.08)	1.01 (0.99, 1.03)	1.05 (0.94, 1.17)
Model 2 ^b	1.09 (0.82, 1.44)	1.11 (0.97, 1.26)	-	1.09 (1.06, 1.13)	1.01 (0.99, 1.04)	1.00 (0.98, 1.03)
Model 3 ^c	1.26 (0.84, 1.91)	1.09 (0.94, 1.28)	-	1.01 (1.00, 1.03)	1.02 (0.95, 1.10)	1.04 (0.89, 1.21)
Model 4 ^d	1.09 (0.65, 1.85)	1.09 (0.96, 1.24)	-	1.05 (1.03, 1.07)	1.02 (0.99, 1.04)	1.05 (0.94, 1.17)
Model 5 ^e	1.09 (0.80, 1.48)	1.09 (0.96, 1.24)	-	1.05 (1.03, 1.08)	1.01 (0.99, 1.03)	1.05 (0.94, 1.17)
Model 6 ^f	1.09 (0.85, 1.40)	1.07 (0.96, 1.20)	-	1.06 (1.04, 1.09)	1.01 (1.00, 1.02)	1.03 (0.96, 1.11)
Model 7 ^g	1.11 (0.61, 2.03)	1.12 (0.96, 1.31)	-	1.03 (1.01, 1.05)	1.01 (0.99, 1.03)	1.02 (0.94, 1.12)
Model 8 ^h	1.25 (0.79, 1.97)	1.10 (1.00, 1.21)	-	1.04 (1.03, 1.06)	1.00 (0.99, 1.01)	1.07 (0.97, 1.17)
Model 9 ⁱ	1.17 (0.64, 2.15)	1.14 (0.97, 1.33)	-	1.07 (1.04, 1.10)	1.01 (0.99, 1.04)	1.05 (0.93, 1.17)
Model 10 ^j	1.08 (0.80, 1.47)	1.09 (0.96, 1.24)	-	1.05 (1.03, 1.08)	1.01 (0.99, 1.04)	1.05 (0.94, 1.17)
Model 11 ^{h_k}	1.06 (0.71, 1.57)	1.20 (0.87, 1.64)	-	1.03 (1.01, 1.04)	1.01 (0.99, 1.02)	1.01 (0.98, 1.03)

Model 12 ^l	1.16 (0.80, 1.68)	1.06 (0.93, 1.22)	-	1.06 (1.01, 1.10)	1.02 (1.00, 1.05)	1.11 (0.96, 1.28)
Extreme heat						
Model 1 ^a	1.07 (0.73, 1.56)	1.14 (0.97, 1.33)	-	1.24 (1.16, 1.32)	1.07 (1.00, 1.15)	1.05 (0.92, 1.20)
Model 2 ^b	1.06 (0.74, 1.52)	1.11 (0.95, 1.29)	-	1.19 (1.12, 1.27)	1.05 (0.99, 1.12)	1.03 (0.94, 1.13)
Model 3 ^c	1.27 (0.78, 2.09)	1.14 (0.96, 1.36)	-	1.20 (1.14, 1.27)	1.08 (0.99, 1.18)	1.06 (0.90, 1.24)
Model 4 ^d	1.03 (0.81, 1.32)	1.13 (0.97, 1.32)	-	1.24 (1.16, 1.31)	1.08 (1.01, 1.15)	1.06 (0.93, 1.21)
Model 5 ^e	1.07 (0.73, 1.58)	1.13 (0.97, 1.32)	-	1.23 (1.16, 1.31)	1.07 (1.00, 1.15)	1.05 (0.92, 1.20)
Model 6 ^f	1.26 (0.93, 1.71)	1.10 (0.96, 1.26)	-	1.23 (1.17, 1.30)	1.07 (1.01, 1.13)	1.07 (0.97, 1.19)
Model 7 ^g	1.12 (0.57, 2.18)	1.15 (0.95, 1.37)	-	1.16 (1.08, 1.25)	1.07 (0.99, 1.16)	1.06 (0.92, 1.22)
Model 8 ^h	1.09 (0.88, 1.35)	1.15 (1.02, 1.29)	-	1.19 (1.13, 1.24)	1.04 (0.98, 1.10)	1.06 (0.95, 1.17)
Model 9 ⁱ	1.12 (0.57, 2.20)	1.20 (1.00, 1.45)	-	1.29 (1.21, 1.38)	1.09 (1.01, 1.18)	1.09 (0.94, 1.26)
Model 10 ^j	1.06 (0.73, 1.56)	1.14 (0.97, 1.33)	-	1.24 (1.17, 1.32)	1.07 (1.00, 1.15)	1.05 (0.92, 1.20)
Model 11 ^{h,k}	1.20 (0.76, 1.89)	1.28 (0.91, 1.80)	-	1.16 (1.09, 1.24)	1.04 (0.97, 1.11)	1.06 (0.93, 1.20)
Model 12 ^l	1.09 (0.70, 1.69)	1.07 (0.92, 1.25)	-	1.23 (1.14, 1.32)	1.16 (1.06, 1.27)	1.08 (0.92, 1.27)

^a Model 1: Original model: crossbasis with 5 degrees of freedom of exposure and 4 of lag of exposure; maximum lag of 14; time spline with 8 degrees of freedom per year.

^b Model 2: reducing exposure degrees of freedom to 3.

^c Model 3: increasing exposure degrees of freedom to 7.

^d Model 4: reducing the display lag degrees of freedom for 2.

^e Model 5: increasing the display lag degrees of freedom for 6.

^f Model 6: reducing the maximum lag to 10.

^g Model 7: increasing the maximum lag to 18.

^h Model 8: reducing the degrees of freedom of time to 4 per year.

ⁱ Model 9: increasing the degrees of freedom of time to 12 per year.

^j Model 10: including the population log as offset variable.

^k Model 11: using the minimum temperature instead of the average temperature.

^l Model 12: using the maximum temperature instead of the average temperature.