

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO - UFES
CENTRO TECNOLÓGICO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA AMBIENTAL
NÚCLEO DE QUALIDADE DO AR

FARADIBA SARQUIS SERPA

**MODELO LINEAR MISTO COM INTERAÇÕES E COMPONENTES
PRINCIPAIS PARA AVALIAR O EFEITO MÚLTIPLO DE POLUENTES
E VARIÁVEIS CLIMÁTICAS NA SAÚDE RESPIRATÓRIA**

VITÓRIA, ES
2019

FARADIBA SARQUIS SERPA

**MODELO LINEAR MISTO COM INTERAÇÕES E COMPONENTES PRINCIPAIS
PARA AVALIAR O EFEITO MÚLTIPLO DE POLUENTES E VARIÁVEIS
CLIMÁTICAS NA SAÚDE RESPIRATÓRIA**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Ambiental do Centro Tecnológico da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção de título de Doutor em Engenharia Ambiental na área de concentração de Poluição do Ar.

Orientador: Prof. Dr. Valdério Anselmo Reisen

VITÓRIA, ES
2019

*Aos meus pais Maria José M. Sarquis e Halim Sarquis (in memoriam).
Ao meu esposo Heraclius Serpa e nossos filhos Augusto e Henrique.
A minha irmã, companheira desde sempre, Terezinha Sarquis Cintra.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, por permitir que eu trilhasse esta jornada com saúde, coragem e determinação.

Aos meus pais, Maria José e Halim (*in memoriam*), que me estimularam a estudar e proporcionaram condições para que eu me tornasse uma pessoa íntegra e responsável.

Ao meu esposo Heraclius e nossos filhos Augusto e Henrique, pelo companheirismo. Obrigada por compreenderem as minhas muitas ausências durante todos esses anos.

À minha irmã Terezinha e meu cunhado Luiz Cálice, que sempre estiveram presentes, me apoiaram em todos os momentos e sempre incentivaram a minha vida acadêmica.

Ao meu orientador, Valdério Anselmo Reisen, pelo estímulo para que eu continuasse nessa linha de pesquisa. Obrigada pela amizade, por compartilhar seu conhecimento e por acreditar que seria possível trabalharmos em uma equipe multiprofissional.

Aos professores do PPGEA, Jane Meri Santos, Neyval Costa Reis Jr. e Taciana Albuquerque pelas contribuições e apoio.

À professora Eliana Zandonade, pela amizade e ensinamentos.

Ao professor José Geraldo Mill, pelas orientações e ajuda sempre que foi necessário.

Aos professores da banca, Antonio Carlos Pastorino, Antonio Carlos Ponce de Leon, Caio Lucidius, Dirceu Solé, Eliana Zandonade e Neyval Costa Reis Jr, pelas sugestões e críticas.

Aos funcionários do PPGEA e a ex-secretária Rose Mary Nunes Leão pelas orientações.

Ao colega de doutorado Higor Henrique Aranda Cotta pelo apoio nos cálculos estatísticos, sugestões e orientações.

Aos colegas de doutorado e do NuMEs, especialmente a Antonio, Adriano, Carlo, Edson, Paulo, Wharley, Milena, Wanderson e Fátima por toda ajuda durante esses anos.

À Thermo Fisher Scientific Brasil, na pessoa de Fábio Correia, pelo fornecimento do material necessário para a realização das dosagens de IgE.

À Central Sorológica de Vitória, na pessoa do Dr. Sílvio Foletto, pela realização dos exames. A funcionária Virgínia pelo trabalho de excelência. Obrigada pela parceria.

À Luciene Taffner e aos alunos Pedro e Larissa pelo apoio na coleta de dados e realização dos exames de espirometria.

À diretora da Unidade de Saúde Praia do Suá Rosana Honorio, as agentes de Saúde, Vanilza, Solange, Dora, Rosi, Charlene, Kátia, Ivonete e Márcia e aos outros funcionários pelo apoio.

Aos pais e as crianças e adolescentes que aceitaram participar da pesquisa.

Aos meus ex-professores, Alfeu, Graça, Abe, Solange e Denise por me apresentarem a vida acadêmica e contribuírem para que eu adquirisse o gosto pelo ensino e pesquisa.

Aos colegas de profissão e de trabalho, Décio, Firmino e Marina e, as Best Friends, Therezinha, Fernanda, Joseane e Thais que me ajudaram em todas as ocasiões necessárias.

À equipe Top do Centro de Referência em Asma do Hospital Santa Casa de Vitória, Michelly, Oceania, Katia, Luciana, Ana.

À ETSUS e SEMUS por autorizarem a realização da pesquisa na Unidade de Saúde.

À FAPES pelo apoio financeiro.

Todos vocês fazem parte desta história. Obrigada!

|

*A mente que se abre a uma nova ideia
jamais retornará ao seu tamanho original.
Albert Einstein*

RESUMO

O objetivo desta tese é investigar o efeito dos poluentes atmosféricos MP_{10} , $MP_{2,5}$ e SO_2 sobre a função pulmonar de crianças e adolescentes residentes em uma área urbanizada, por meio de modelos de regressão linear misto com interação entre covariáveis e Análise de Componentes Principais (ACP). A amostra foi composta por 82 crianças e adolescentes na faixa etária de 7 a 18 anos, residentes no entorno (<2km) de uma estação de monitoramento da qualidade do ar do município de Vitória, ES. Os exames de função pulmonar foram realizados mensalmente no período de julho a dezembro de 2017. Considerou-se como desfecho principal o percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo em relação ao previsto ($VEF_1\%$). Os dados de concentração dos poluentes foram obtidos da Rede Automática de Monitoramento da Qualidade do Ar (RAMQAr) – estação Enseada do Suá) e os dados meteorológicos do Centro de Previsão do Tempo e Estudos Climáticos – CEPETEC. Para quantificar a associação entre $VEF_1\%$, os poluentes MP_{10} , $MP_{2,5}$ e SO_2 , a temperatura, a umidade e outras covariáveis de interesse, foram aplicados cinco modelos vertentes do Modelo Misto (MM). Os modelos I e II exploraram os efeitos do poluente e da temperatura no $VEF_1\%$. O modelo III explorou o efeito interativo, entre os poluentes e as variáveis climáticas sobre o $VEF_1\%$. No modelo IV, além das preditoras de maior interesse, poluição e variáveis climáticas, foram consideradas variáveis adicionais de interesse. No modelo V foi empregada a técnica de ACP. As análises evidenciam correlação negativa entre temperatura e $VEF_1\%$ e correlação positiva entre os poluentes e a temperatura. A introdução da interação entre poluente e temperatura, como variável preditora, contribui para mitigar esse problema da multicolinearidade. Quando consideradas as concentrações médias máximas diárias dos poluentes e as médias máximas de temperatura para o período, foram observadas reduções no $VEF_1\%$. Para os modelos com o MP_{10} , os percentuais de redução do $VEF_1\%$ foram de 1% no modelo apenas com o poluente como variável preditora, 3,7% quando introduzida a temperatura como outra variável preditora e de 3% quando considerada a interação entre poluente e temperatura. Para os modelos com o $MP_{2,5}$, os percentuais de redução do $VEF_1\%$ foram de 1,2%, 3,4% e 3,2%, respectivamente. Nos modelos com o SO_2 , os percentuais de redução foram superiores, 4,8% no modelo apenas com o poluente como variável preditora, 4% quando introduzida a temperatura e 4,6% quando considerada a interação entre poluente e temperatura. No modelo completo observou-se relação inversa significativa entre os poluentes MP_{10} e SO_2 e o $VEF_1\%$. A temperatura e o tabagismo passivo também apresentaram associação inversa significativa com o $VEF_1\%$. No MLM com ACP, ao considerar-se todos os poluentes, observou-se redução de 10% do $VEF_1\%$, mais expressiva em relação aos poluentes de forma isolada. Os achados desta tese sugerem que a

concentração dos poluentes MP_{10} , $MP_{2,5}$ e SO_2 e o nível da temperatura estão associados com redução da função pulmonar em crianças e adolescentes.

Palavras chave: Poluição do Ar. Função Pulmonar. Material Particulado. Dióxido de Enxofre. Modelos Mistos. Análise de Componentes Principais.

ABSTRACT

The objective of this thesis is to investigate the effect of PM₁₀, PM_{2.5} and SO₂ atmospheric pollutants on the pulmonary function of children and adolescents living in an urbanized area, using linear mixed-effects regression models with interactions between some of the predictors and Principal Component Analysis (ACP). The sample consists of 82 children and adolescents aged 7 to 18 years, living in the surroundings (<2km) of an air quality monitoring station. Pulmonary function tests were performed monthly from July to December 2017. The main measure was the percentage of forced expiratory volume in the first second (FEV₁%). The pollutant concentration data were obtained from the Automatic Air Quality Monitoring Network (RAMQAr) - Enseada do Suá Station) and the meteorological data from the Center for Weather Forecasting and Climate Studies - CEPETEC. To quantify the association between FEV₁%, PM₁₀, PM_{2.5}, and SO₂ pollutants, temperature, humidity and other covariates of interest, five mixed models (MM) models were considered. Models I and II explore the effects of pollutant and temperature on FEV₁%. Model III explores the interactive effect between pollutants and climate variables on FEV₁%. In model IV, in addition to the predictors of interest, pollution and climate variables and additional covariates related to the outcome are considered. In model V the PCA technique is considered. The analyses show a negative correlation between temperature and FEV₁% and a positive correlation between pollutants and temperature. The consideration of the interaction effect between pollutant and temperature, as a predictor variable, contributes to mitigating the multicollinearity issue. When considering the maximum daily average concentrations of pollutants and the maximum average temperature for the period, reductions in FEV₁% are observed. For models with PM₁₀, FEV₁% reduction percentages are 1% in the model with pollutant as the only predictor variable, 3.7% when the temperature is introduced as a predictor variable and 3% when considering the interaction between pollutant and temperature. For models with PM_{2.5}, the FEV₁% reduction percentages were 1.2%, 3.4% and 3.2%, respectively. In the models with SO₂, the percentages of reduction are higher, 4.8% in the model with pollutant as the only predictor variable, 4% when the temperature is introduced and 4.6% when considering the interaction between pollutant and temperature. In the complete model, there is a significant inverse relationship between PM₁₀ and SO₂ pollutants and FEV₁%. Temperature and passive smoking also have a significant inverse association with FEV₁%. In LME with ACP, considering all pollutants, there is a 10% reduction in FEV₁%, which is more significant compared to pollutants alone. The findings of this thesis suggest that PM₁₀, PM_{2.5}, and SO₂ pollutant concentration and temperature level are associated with reduced lung function in children and adolescents.

Keywords: Lung Function. Particulate Matter. Sulfur Dioxide. Mixed models. Principal Component Analysis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Poluição do Ar	3
1.2 Qualidade do Ar	5
1.3 Efeitos da poluição na saúde humana	8
1.4 Revisão da literatura	10
1.4.1 Efeitos da poluição do ar no sistema respiratório	10
1.4.2 Efeitos da temperatura e da poluição do ar na função pulmonar	15
1.4.3 Modelos Mistos e derivações em estudos longitudinais sobre efeitos da poluição na saúde humana	20
1.5 Determinantes ambientais e individuais na função pulmonar	24
1.6 Hipóteses	25
2 OBJETIVOS	26
2.1 Objetivo Geral	26
2.2 Objetivos Específicos	26
3 METODOLOGIA	27
3.1 Caracterização da área de estudo	27
3.2 Caracterização da amostra	31
3.3 Dinâmica da coleta dos dados	32
3.4 Avaliação inicial e monitoramento	34
3.4.1 Dosagem de IgE total e específica para aeroalérgenos	34
3.4.2 Avaliação da função pulmonar	35
3.5 Monitoramento da Poluição do Ar	36
3.6 Parâmetros meteorológicos	37
3.7 Modelos estatísticos	37
3.7.1 Modelo Linear Misto	37
3.7.2 Modelo misto com interação entre poluente e temperatura	41
3.7.3 Análise de Componentes Principais e Modelo Misto	41
3.8 Software estatístico	43
3.9 Aspectos éticos	43
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
4.1 Análise descritiva	44
4.2 Relação efeito poluentes e variáveis meteorológicas	47
4.3 Análise da relação entre função pulmonar e variáveis explicativas	57
4.3.1 Relação entre função pulmonar e MP ₁₀	59
4.3.2 Ajuste do modelo I(a) com MP ₁₀	59

4.3.3	Ajuste do modelo II(a) com MP ₁₀ e Temperatura	62
4.3.3.1	Ajuste do modelo III(a) com interação entre MP ₁₀ e Temperatura	65
4.3.3.2	Modelo Completo IV(a)	68
4.4	Relação entre função pulmonar e MP _{2.5}	71
4.5	Relação entre função pulmonar e SO ₂	76
4.6	Análise de Componentes Principais e Modelo Misto	81
5	CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES	88
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	90
	ANEXOS	
ANEXO 1.	Convite aos pais/responsáveis	105
ANEXO 2.	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 7-12 anos	106
ANEXO 3.	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 13-18 anos	107
ANEXO 4.	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido 7-12 anos	108
ANEXO 5.	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido 13-18 anos	109
ANEXO 6.	Questionário ISAAC 7-12 anos	110
ANEXO 7.	Questionário ISAAC 7-12 anos	111
ANEXO 8.	Questionário ISAAC 13-18 anos	112
ANEXO 9.	Questionário ISAAC 13-18 ANOS	113
ANEXO 10.	Questionário sócio-demográfico e ambiental	114
ANEXO 11.	Ficha de Avaliação mensal	115
ANEXO 12.	Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	116
ANEXO 13.	Carta de aprovação da Escola Técnica do SUS – SEMUS	120
ANEXO 14.	Tabela de respostas aos questionários ISAAC Asma e Rinite	121
ANEXO 15.	Tabela de correlações de médias de cada mês dos poluentes e do VEF ₁ % para os diferentes períodos de defasagem em dias das variáveis preditoras	122
ANEXO 16.	Modelos estimados com função suavizadora s-plines	123
ANEXO 17.	Ajuste dos modelos com poluente de defasagem superior a um dia	124
ANEXO 18.	Ajustes dos modelos I(b) e II(b) para MP _{2.5}	148
ANEXO 19.	Ajustes dos modelos I(b) e II(b) para SO ₂	149
ANEXO 20.	Ajustes dos Modelos Lineares Mistos com Análise de Componentes Principais.....	150

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Pirâmide de efeitos da exposição aos poluentes no sistema respiratório	8
Figura 2. Mapa mundi com marcação das localidades onde estudos que relacionam função pulmonar e temperatura foram realizados	18
Figura 3. Determinantes individuais e ambientais na função pulmonar	24
Figura 4. Localização das vias de tráfego primárias da RMGV (Fonte: Ecosoft 2011) ...	28
Figura 5. Localização das fontes industriais da RMGV (Fonte: Ecosoft 2011)	28
Figura 6. Localização das estações de monitoramento da qualidade do ar (RAMQAr) da RMGV	29
Figura 7. Área de estudo com localização da RAMQAr da Enseada do Suá	31
Figura 8. Geodistribuição dos participantes da pesquisa	33
Figura 9. Exame de espirometria de um dos participantes da pesquisa	36

INDICE DE QUADROS

Quadro 1. Padrões nacionais e estaduais de qualidade do ar e diretrizes da OMS para exposições de longa e curto prazos para os poluentes $MP_{2,5}$, MP_{10} e SO_2	7
Quadro 2. Efeitos da poluição do ar na saúde	9
Quadro 3. Estudos que relacionam poluição, temperatura e função pulmonar	19
Quadro 4. Resultados do ajuste do Modelo I(a)- MP_{10}	60
Quadro 5. Resultados do ajuste do Modelo II(a)- MP_{10}	63
Quadro 6. Resultados do ajuste do Modelo III(a)- MP_{10}	65
Quadro 7. Modelo linear misto com MP_{10} e variáveis adicionais	69
Quadro 8. Resultados do ajuste do Modelo III(a)- $MP_{2,5}$	72
Quadro 9. Modelo linear misto com $MP_{2,5}$ e variáveis adicionais	74
Quadro 10. Resultados do ajuste do Modelo III(a)- SO_2	76
Quadro 11. Modelo linear misto com SO_2 e variáveis adicionais	79
Quadro 12. Resultados do modelo III com análise de componentes principais	84

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Séries temporais originais dos poluentes MP_{10} , $MP_{2,5}$ e SO_2 , temperatura e umidade relativa do ar para o período de julho a dezembro de 2017	54
Gráfico 2. Plots das funções de autocovariância (ACF) com séries dos poluentes MP_{10} , $MP_{2,5}$ e SO_2 e das variáveis meteorológicas, temperatura e umidade relativa do ar para o período de julho a dezembro de 2017	55
Gráfico 3. Plots das funções de autocovariância (ACF) com séries dos poluentes $MP_{2,5}$ e MP_{10} modificadas para o período de julho a dezembro de 2017	56
Gráfico 4. <i>Plots</i> dos resíduos do Modelo I(a) – MP_{10}	61
Gráfico 5. <i>Plots</i> dos resíduos do Modelo II(a) – MP_{10}	64
Gráfico 6. <i>Plots</i> dos resíduos do Modelo III(a) – MP_{10}	67
Gráfico 7. <i>Plots</i> dos resíduos do Modelo IV(a) – MP_{10}	70
Gráfico 8. <i>Plots</i> do Modelo III(b) – $MP_{2,5}$	73
Gráfico 9. <i>Plots</i> do Modelo IV(b) - $MP_{2,5}$	75
Gráfico 10- <i>Plots</i> do Modelo III(c) - SO_2	78
Gráfico 11. <i>Plots</i> do Modelo IV(c) - SO_2	80
Gráfico 12. <i>Plots</i> do modelo 3 com Análise de Componentes Principais	85

INDICE DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas da população estudada considerando grupos com asma, rinite e sem doença	46
Tabela 2. Características clínicas e laboratoriais da população estudada considerando os grupos com sintomas de asma, rinite e sem doença	47
Tabela 3. Valores médios (mínimo, média, máximo) e mediana do VEF ₁ %, concentrações dos poluentes e parâmetros meteorológicos de julho a dezembro de 2017.....	49
Tabela 4. Concentração dos poluentes e parâmetros meteorológicos no período de julho a dezembro de 2017	50
Tabela 5. Correlação entre as médias de VEF ₁ %, poluentes e parâmetros meteorológicos no dia anterior ao da avaliação da função pulmonar, para o período de julho a dezembro de 2017	51
Tabela 6. Correlações amostrais dos dados originais de defasagem h=1, 2, para as séries MP ₁₀ e MP _{2,5}	53
Tabela 7. Modelos vertentes dos modelos mistos utilizados para quantificar a relação entre VEF ₁ % e os poluentes MP ₁₀ , MP _{2,5} e SO ₂	58
Tabela 8. Modelo linear misto com MP ₁₀ e variáveis adicionais	69
Tabela 9. Valores de autovalores associados as componentes principais	82
Tabela 10. Valores de coeficientes associados aos poluentes e parâmetros meteorológicos.....	82
Tabela 11. Modelos de Análise de Componentes Principais – ACP	83
Tabela 12. Comparação do percentual de redução do VEF ₁ % em relação aos modelos empregados na análise dos dados	86

LISTA DE ABREVIATURAS

ACF	<i>Autocovariance Function</i>
ACP	Análise de Componentes Principais
ATS	<i>American Toracic Society</i>
CEPETEC	Centro de Previsão de Tempo e Estudo Climáticos
CO	Monóxido de Carbono
CONAMA	Conselho Nacional de Meio Ambiente
CONSEMA	Conselho Estadual de Meio Ambiente
CSV	Central Sorológica de Vitória
CVF	Capacidade Vital Forçada
DPOIC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ESF	Estratégia de Saúde da Família
ESCAPE	<i>European Study of Cohorts for Air Pollution Effects</i>
ETSUS	Escola Técnica do Sistema Único de Saúde
FEF 25-75%	Fluxo Expiratório Forçado 25-75% da curva CVF
FEIA	Fluorescence enzyme immunoassay
FeNO	Fração de Óxido Nítrico exalado
H ₂ SO ₃	Ácido sulfuroso
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
HCT	Hidrocarbonetos Totais
HCNM	Hidrocarbonetos não metano
IEMA	Instituto Estadual de Meio Ambiente
IgE	Imunoglobulina E
IMC	Índice de Massa Corpórea
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergy in Childhood</i>
MAG	Modelo Aditivo Generalizado
MAG	Modelo Aditivo Generalizado
MI	Metas Intermediárias
MI1	Meta Intermediária, etapa 1
MI2	Meta Intermediária, etapa 2
MI3	Meta Intermediária, etapa 3
MLM	Modelos Linear Misto
MMEF	Fluxo Expiratório Máximo
MRL	Modelo de Regressão Linear
MP	Material Particulado
MP _{0,1}	Material Particulado com diâmetro menor que 0,1µm

MP ₁₀	Material Particulado com diâmetro entre 2,5 e 10µm
MP _{2,5}	Material Particulado com diâmetro entre 0,1 e 2,5µm
MRL	Modelos de Regressão Linear
NO ₂	Dióxido de Nitrogênio
O ₃	Ozônio
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCA1	Primeira componente principal
PCA2	Segunda componente principal
PCA3	Terceira componente principal
PEQAr	.Plano Estratégico de Qualidade do Ar
PF	Padrão Final
PRONAR	Programa Nacional de Controle da Qualidade do Ar
PFE	Pico de Fluxo Expiratório
Q ₁	Primeiro Quartil
Q ₃	Terceiro Quartil
RGV	Região da Grande Vitória
RMGV	Região Metropolitana da Grande Vitória
RAMQAR	Rede de Monitoramento da Qualidade do Ar
REDMET	Rede de Monitoramento de Temperatura
SEMUS	Secretaria Municipal de Saúde de Vitória
TEOM	<i>Tapered Element Oscillating Microbalance</i>
TBARS	Substâncias Reativas do Ácido Tiobarbitúrico
SO ₂	Dióxido de enxofre
US	Unidade Básica de Saúde
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
VEF ₁ /CVF	Relação VEF ₁ /CVF
WHO	<i>World Health Organization</i>

1 INTRODUÇÃO

O crescimento econômico e industrial ocorrido nas últimas décadas ocasionou aumento expressivo nas emissões de poluentes atmosféricos e a qualidade do ar tornou-se um problema de saúde pública. A tendência de migração da população para o ambiente urbano aumentou a exposição aos poluentes atmosféricos, o que contribui para maior morbidade e mortalidade por causas relacionadas a essa exposição como, por exemplo, as doenças respiratórias (GRUCHALLA *et al.*, 2005; TRASANDE; THURSTON, 2005; GUO *et al.*, 2012a; GUO *et al.*, 2012b; JENEROWICZ *et al.*, 2012; ANDERSON; FAVARATO; ATKINSON, 2013; MAIO *et al.*, 2013). As crianças são mais vulneráveis aos efeitos da poluição atmosférica devido a características anatômicas das vias respiratórias, a imaturidade do sistema imunológico e a maior exposição por permanecerem grande parte do tempo ao ar livre (TRASANDE; THURSTON, 2005; BATESON; SCHWARTZ, 2008; SELGRADE *et al.*, 2008; DOCKERY 2014).

Nas últimas décadas houve aumento expressivo na prevalência de doenças respiratórias crônicas como asma e rinite alérgica, o que coincide com o crescente processo de industrialização, o aumento do tráfego automotivo e a migração para as áreas urbanas, principalmente nos países ocidentais (GOWERS *et al.*, 2012; JENEROWICZ *et al.*, 2012; ANDERSON; FAVARATO; ATKINSON, 2013; LEE; CHANG; CHO, 2013; MAIO *et al.*, 2013). Paralelo a isso, e, frente à problemática do aquecimento global, surgiram evidências sobre a influência da temperatura em desfechos relacionados à saúde como, por exemplo, hospitalizações e visitas à emergência por doenças respiratórias, incluindo asma (FOUILLET, *et al.*, 2006; NASTOS *et al.*, 2008; LIN *et al.*, 2009; MICHELOZZI *et al.*, 2009).

Nesse contexto, diversos estudos têm relacionado não só a poluição do ar, mas também outros fatores ambientais como, por exemplo, a exposição a aeroalérgenos e ao aumento da temperatura, à maior morbidade e mortalidade por doenças respiratórias (GUO *et al.*, 2012a; JENEROWICZ *et al.*, 2012; ANDERSON; FAVARATO; ATKINSON, 2013; MAIO *et al.*, 2013). Estudos realizados em diferentes regiões têm observado que a elevação da temperatura pode reduzir a função pulmonar e, também que existe associação entre elevação da temperatura e concentração dos poluentes, na redução de parâmetros da função pulmonar de crianças (LI *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2014; WU *et al.*, 2014; ZHANG *et al.*, 2015; RICE *et al.*, 2019).

No Brasil, estudos que relacionem poluição atmosférica e doenças respiratórias são escassos. Em revisão sistemática, Froes Asmus *et al.* (2016), analisaram 17 estudos de séries temporais realizados em áreas urbanas do Brasil, todos da região Sudeste. Os autores observaram risco aumentado para sibilância, asma e pneumonia em crianças e adolescentes que residiam em áreas com altas concentrações de dióxido de nitrogênio (NO₂) e ozônio (O₃), e redução na

medida de pico de fluxo expiratório (PFE) em crianças expostas a material particulado com diâmetro aerodinâmico menor que $10\mu\text{m}$ (MP_{10}), material particulado com diâmetro aerodinâmico menor que $2,5\mu\text{m}$ ($\text{MP}_{2,5}$) e *Black Carbon*. Os estudos realizados no Rio de Janeiro e em São Paulo evidenciaram diminuição da função pulmonar relacionada à MP_{10} e NO_2 , embora os mesmos estivessem dentro dos padrões aceitáveis pela legislação vigente na maior parte do tempo. No estudo realizado na Grande Vitória, Souza et al. (2014) avaliaram o número de hospitalizações por doenças respiratórias, no período de 2005 a 2010, e observaram, por meio de Modelo Aditivo Generalizado (MAG), que o aumento de $10,49\ \mu\text{g}/\text{mm}^3$ nos níveis de MP_{10} era associado a aumento de 3% do valor do risco relativo para esse desfecho, mesmo com concentrações do poluente dentro dos limites recomendados pelo Conselho Nacional de Meio Ambiente - CONAMA e Organização Mundial de Saúde - OMS.

No Espírito Santo, os estudos já realizados revelaram, ao longo das últimas décadas, a coexistência de alta prevalência de doenças respiratórias em crianças (SERPA et al., 2014) e relação com condições ambientais desfavoráveis em Vitória, provavelmente devido ao aumento do tráfego automotivo e à existência de indústrias com potencial poluidor dentro da malha urbana (RONCHI, 2002; MIRANDA, 2008; MATTOS, 2012; SOUZA et al., 2014; FREITAS et al., 2016; NASCIMENTO et al., 2017). A maioria desses estudos utilizou dados secundários de saúde, isto é, hospitalizações e atendimentos em urgência, provenientes de Sistemas de Informação em Saúde. Esses dados apresentam como vantagens a ampla cobertura populacional, o baixo custo para a coleta das informações e a facilidade para o seguimento longitudinal. Entretanto, as limitações desses dados estão relacionadas à falta da padronização na coleta que afeta a qualidade dos registros, a cobertura que pode variar no tempo e no espaço, e a falta de informações que podem ser importantes para as análises de interesse, que incluem variáveis de desfecho, explicativas, mediadoras, de confusão ou modificadoras de efeito (COELI, 2010). Essas limitações motivam um estudo que forneça subsídio para análise de dados primários de saúde com o objetivo de avaliar o efeito da poluição no sistema respiratório de crianças e adolescentes.

As questões discutidas nos parágrafos anteriores motivam o tema central desta tese que é propor e avaliar, de forma longitudinal, os efeitos dos poluentes atmosféricos na função pulmonar de crianças e adolescentes, residentes em uma região do município de Vitória. Como ferramenta estatística, a pesquisa também tem como objetivo considerar o modelo linear misto com interações e componentes principais para avaliar o efeito múltiplo de poluentes e variáveis climáticas na função pulmonar de crianças e adolescentes. O MLM é amplamente utilizado em estudos epidemiológicos para estimar o impacto dos poluentes na saúde da população exposta, entretanto, o uso da análise de componentes principais (ACP) é uma ferramenta estatística ainda pouco empregada nos estudos que avaliam a relação entre

poluição atmosférica e a função pulmonar. Assim, a construção de MLM com ACP, obtidas da matriz de covariância dos poluentes e das variáveis climáticas, para quantificar o efeito múltiplo dos poluentes e de variáveis climáticas na função pulmonar, torna-se um tema de pesquisa inovador nas áreas da probabilidade e estatística, epidemiologia, engenharia entre outras.

1.1 Poluição do Ar

A poluição do ar pode afetar o ser humano em todos os estágios da vida, da concepção até a velhice. Desde os primeiros relatos sobre efeitos da poluição na saúde ocorridos em 1930 (Vale do Meuse, Bélgica) e em 1952 (Londres, Inglaterra), muitos estudos foram realizados na tentativa de elucidar o real impacto da poluição do ar na saúde humana (HUNT *et al.*, 2003; RUCKERL *et al.*, 2011; LIPPMAN, 2014).

As emissões geradas por indústrias e veículos automotores são as principais fontes de poluentes atmosféricos nas áreas urbanas e estão claramente envolvidas na gênese de sintomas clínicos, assim como no maior número de hospitalizações e óbitos por doenças respiratórias (SUNYER *et al.*, 1997; LADEN *et al.*, 2000; BELL *et al.*, 2005; FARHAT *et al.*, 2005; POPE; DOCKERY, 2006; MARCILIO; GOUVEIA, 2007; JASINSKI; PEREIRA; BRAGA, 2011; YAMAZAKI *et al.*, 2011; ZHENG *et al.*, 2015).

Está bem estabelecido que o ozônio (O_3), o dióxido de nitrogênio (NO_2), o dióxido de enxofre (SO_2), o monóxido de carbono (CO) e o material particulado (MP) são os principais poluentes atmosféricos e que mesmo em concentrações dentro dos limites estabelecidos pelas agências regulatórias e pela Organização Mundial de Saúde (OMS), oferecem risco à saúde humana (POPE; DOCKERY, 2006; LIPPMANN, 2014; FREITAS *et al.*, 2016).

O MP é uma mistura heterogênea e complexa de partículas que variam no seu tamanho, peso, forma, composição química, solubilidade e origem (OMS, 2006; STANEK *et al.*, 2011; KELLY; FUSSELL, 2012; LIPPMANN, 2014). As partículas são classificadas quanto ao seu diâmetro aerodinâmico em: ultrafinas (partículas com diâmetro menor que $0,1\mu m$ - $MP_{0,1}$), finas (partículas com diâmetro entre $0,1$ e $2,5\mu m$ - $MP_{2,5}$) e grossas (partículas com diâmetro entre $2,5$ e $10\mu m$ - MP_{10}) (CHOW *et al.*, 1995; KELLY; FUSSELL, 2012; NAAQS/EPA, 2012).

O MP_{10} não alcança as vias aéreas inferiores, entretanto, é o que apresenta relação mais frequente e consistente com as doenças do aparelho respiratório. O $MP_{2,5}$ e as partículas ultrafinas, alcançam as vias aéreas inferiores e têm potencial maior para desencadear ou agravar doenças respiratórias. As partículas ultrafinas chegam aos alvéolos, alcançam a

circulação sanguínea e geram efeitos biológicos (estresse oxidativo e inflamação sistêmica) que podem ser desprezíveis ou intensos, dependendo de características do indivíduo, do grau de exposição e da composição química do material particulado (ANDERSON; THUNDIYIL; STOLBACH, 2012; LIPPMAN, 2014; BEKKI *et al.*, 2016).

Os poluentes gasosos SO₂, O₃, NO₂ e CO, quando inalados, desencadeiam uma série de eventos biológicos. O SO₂, quando penetra nas vias respiratórias e é exposto à água forma os ácidos sulfúrico (H₂SO₄) e sulfuroso (H₂SO₃) que induzem a broncoconstrição e o broncoespasmo (GUARNIERI; BALMES, 2014; SPANN *et al.*, 2016). O O₃, quando inalado causa morte de células ciliadas do epitélio respiratório comprometendo a função protetora do epitélio (BALDACCI *et al.*, 2015). O NO₂ provoca inflamação, estresse oxidativo e hiperreatividade nas vias respiratórias (GUARNIERI; BALMES, 2014). O CO ocupa os locais de ligação de oxigênio na hemoglobina causando hipóxia e estresse oxidativo (RODERIQUE, *et al.*, 2015).

Na prática, a poluição do ar é uma mistura desses principais poluentes e outros compostos químicos tóxicos e não tóxicos e o efeito à saúde humana pode derivar dessa mistura (DOCKERY, 2014). Entretanto, a maioria dos estudos busca estabelecer o papel de um poluente específico ou de diversos poluentes em separado sobre a saúde humana. Identificar os possíveis efeitos dos poluentes no sistema respiratório, isoladamente e em associação, é um desafio e os estudos têm limitações devido à variabilidade de resposta individual, a presença de doenças pré-existentes, aos fatores socioeconômicos, a exposição a poluentes intradomiciliares, ocupacionais e ao tabaco (ALLEN *et al.*, 2008; PATEL *et al.*, 2009; PATEL *et al.*, 2010; LIPPMANN, 2014). Nesse contexto, alguns autores têm descrito efeitos deletérios quando modelos de análise multivariada são incorporados na análise dos dados (SOUZA *et al.*, 2014; MELO, 2015).

Os parâmetros meteorológicos, temperatura, vento, umidade e precipitação atuam no transporte e dispersão dos poluentes e exercem papel importante na dispersão e deposição de poluentes no meio ambiente e também na saúde humana, influenciando os eventos biológicos relacionados ao contato com os poluentes (LIU; JOHNSON, 2002; MOREIRA; TIRABASSI; MORAES, 2008). Por isso, esses parâmetros são usualmente considerados como fatores de confusão nos estudos de poluição. Embora o impacto negativo dos poluentes e da elevação da temperatura na saúde estejam bem estabelecidos, poucos estudos, investigaram o efeito interativo entre temperatura e poluição atmosférica nos desfechos de saúde (KATSOUYANNE *et al.*, 1997; ROBERTS, 2004; LI *et al.*, 2012). Alguns estudos têm observado ao longo do tempo que a exposição aos poluentes atmosféricos e parâmetros meteorológicos estão relacionados com a ocorrência de infecções respiratórias agudas e

maior gravidade da asma (BLIC; TILLIE-LEBLOND, 2004; KARR *et al.*, 2007; LINARES *et al.*, 2010; MACYNTIRE *et al.*, 2014; MU *et al.*, 2014).

Os mais susceptíveis aos efeitos dos poluentes e das variações da temperatura são as crianças, os idosos e os portadores de doenças crônicas, especialmente cardiovasculares e respiratórias (GAUDERMAN *et al.*, 2004; ROJAS-MARTINEZ *et al.*, 2007; LI *et al.*, 2014). As mais fortes evidências dos efeitos da poluição atmosférica na saúde das crianças, por exemplo, derivam de estudos de função pulmonar. O estresse oxidativo gerado pelos poluentes causa inflamação nos pulmões, o que pode contribuir para a queda da função pulmonar em curto e longo prazos (MENZEL, 1994; ANDERSON; THUNDIYIL; STOLBACH, 2012; BEKKI *et al.*, 2016). Estudos recentes observaram relação entre elevação da temperatura, concentração de poluentes e redução nos parâmetros de função pulmonar tanto em crianças com doença pulmonar preexistente (LI *et al.*, 2014) quanto em adultos jovens saudáveis (WU *et al.*, 2014), o que reforça a necessidade de melhor compreensão dessa interação.

1.2 Qualidade do Ar

A interação entre as fontes de poluição e a atmosfera determinam a qualidade do ar de determinada região. O monitoramento da qualidade do ar permite estimar a exposição na população por meio da medida da concentração dos poluentes. De acordo com dados da OMS, mais de 90% da população mundial reside em locais nos quais os níveis dos poluentes não estão de acordo com os limites estabelecidos em 2005 (WHO, 2006). A medição sistemática da qualidade do ar é restrita a um número de poluentes, definidos em função de sua importância e dos recursos disponíveis para seu acompanhamento.

No Brasil, os padrões de qualidade do ar foram estabelecidos pela resolução do Conselho Nacional do Meio Ambiente - CONAMA nº 03 de 1990. Esses padrões são divididos em primários e secundários e representam as concentrações de poluentes atmosféricos que, quando ultrapassadas, podem afetar a saúde, a segurança e o bem-estar da população, bem como ocasionar danos à flora e à fauna, aos materiais e ao meio ambiente em geral (CONAMA, 1990). Os padrões primários de qualidade do ar são as concentrações de poluentes que, quando ultrapassadas, podem afetar a saúde da população e os padrões secundários são as concentrações de poluentes abaixo das quais se prevê o mínimo efeito adverso sobre o bem-estar da população, assim como o mínimo dano à fauna, à flora, aos materiais e ao meio ambiente em geral. Nessa primeira resolução ficou estabelecido que o monitoramento da qualidade do ar é atribuição dos Estados (CONAMA, 1990).

Em 1989 foi publicada a resolução CONAMA nº 05 que instituiu o Programa Nacional de Controle da Qualidade do Ar - PRONAR como um dos instrumentos básicos da gestão ambiental para proteção da saúde e o bem-estar das populações e melhoria da qualidade de vida por meio de ações a curto, médio e longo prazo. Entretanto, desde a primeira publicação, não houve atualização desses padrões e é possível observar a grande diferença entre os valores previstos pelos padrões CONAMA de 1990 e as diretrizes da Organização Mundial de Saúde - OMS que foram revisadas em 2005 (WHO, 2006).

As diretrizes da OMS, por serem mais recentes, já refletem o conhecimento acumulado ao longo dos anos, que confirmam que os efeitos nocivos dos poluentes na saúde da população podem ocorrer dentro de concentrações mais baixas do que aquelas estabelecidas em 1990 (WHO, 2006).

No Estado do Espírito Santo, em 2013, o Governo estabeleceu padrões estaduais de qualidade do ar por meio do Decreto nº 3.463-R, que incluiu dois poluentes que não possuíam padrões específicos na Resolução CONAMA nº 03/1990: (i) material particulado com diâmetro aerodinâmico inferior a 2,5 µm (MP_{2,5}) e (ii) poeira sedimentável (PS). Além disso, esse decreto estabeleceu metas intermediárias (MI) a serem cumpridas em 3 etapas (MI1, MI2 e MI3), como valores temporários visando a melhoria gradativa da qualidade do ar e a implementação de um padrão final (PF). Conforme previsto no artigo 4º desse Decreto Estadual, foi elaborado e aprovado pelo Conselho Estadual de Meio Ambiente - CONSEMA, em 22 de Março de 2016, o Plano Estratégico de Qualidade do Ar (PEQAr) que tem por objetivo a definição de diretrizes, ações e instrumentos, visando o atendimento gradativo das metas intermediárias até a adoção dos PF que correspondem as concentrações estabelecidas pela OMS para a maioria dos poluentes.

As diretrizes da OMS e os padrões nacionais e estaduais de qualidade do ar, apresentam valores referenciais associados aos efeitos à saúde causados pela curta e longa exposição para cada poluente a fim de prevenir efeitos agudos e crônicos, respectivamente. Entretanto, para os poluentes SO₂, O₃ e CO a OMS estabelece diretriz apenas para valores referenciais para curta exposição (WHO, 2006; IEMA, 2017).

No Quadro 1 estão descritos os padrões estaduais e nacionais de qualidade do ar e as diretrizes da OMS para exposições de longa e curto prazos para os poluentes de interesse deste estudo, MP₁₀, MP_{2,5} e SO₂.

Quadro 1. Padrões nacionais e estaduais de qualidade do ar e diretrizes da OMS para exposições de longa e curto prazos para os poluentes MP_{2,5}, MP₁₀ e SO₂.

Poluente µg/m ³	Diretriz OMS		Metas e Padrão Estadual (Decreto no 3.463-R 2013)								Padrão Nacional (CONAMA no 03/1990)				
	Exposição		Exposição								Exposição				
	Longa (ano ²)	Curta (24h)	Longa				Curta				Longa		Curta		
			PF-ES (ano ²)	MI3-ES (ano ²)	MI2-ES (ano ²)	MI1-ES	PF-ES (24h)	MI3-ES (24h)	MI2-ES (24h)	MI1-ES (24h)	Padrão		Secundário (24h)	Primário (24h)	
											Secundário (ano ²)	Primário (ano ²)	Secundário (24h)	Primário (24h)	
MP _{2,5}	10	25	10	15	20	-	25	37	24	-	-	-	-	-	-
MP ₁₀	20	50	20	25	33	45	50	60	80	120	50	50	150 ¹	150 ¹	
SO ₂		20 500 (10 min)	-	30	30	40	20	30	40	60	40	80	100 ¹	365 ¹	

¹Não pode ser excedido mais que uma vez por ano. ²Média Aritmética Anual - MAA.

Fonte: IEMA-https://iema.es.gov.br/Media/iema/CQAI/Relatorios_anuais/Relat%C3%B3rio_Anuar_de_Qualidade_do_Ar_2017.pdf

1.3 Efeitos da Poluição do Ar na Saúde Humana

A poluição do ar causa efeitos nocivos à saúde humana mesmo quando os níveis dos poluentes estão dentro dos padrões estabelecidos pelas agências reguladoras e OMS descritos na subseção anterior. Esses efeitos variam desde alterações fisiológicas, que não provocam manifestações clínicas relevantes e afetam uma proporção maior de pessoas, até desfechos de maior impacto como, por exemplo, o óbito, que afeta um percentual menor da população exposta (WHO, 2006). Assim, a OMS ilustra esses desfechos como uma pirâmide, que considera a magnitude e a gravidade dos efeitos da exposição aos poluentes atmosféricos. (Figura 1)

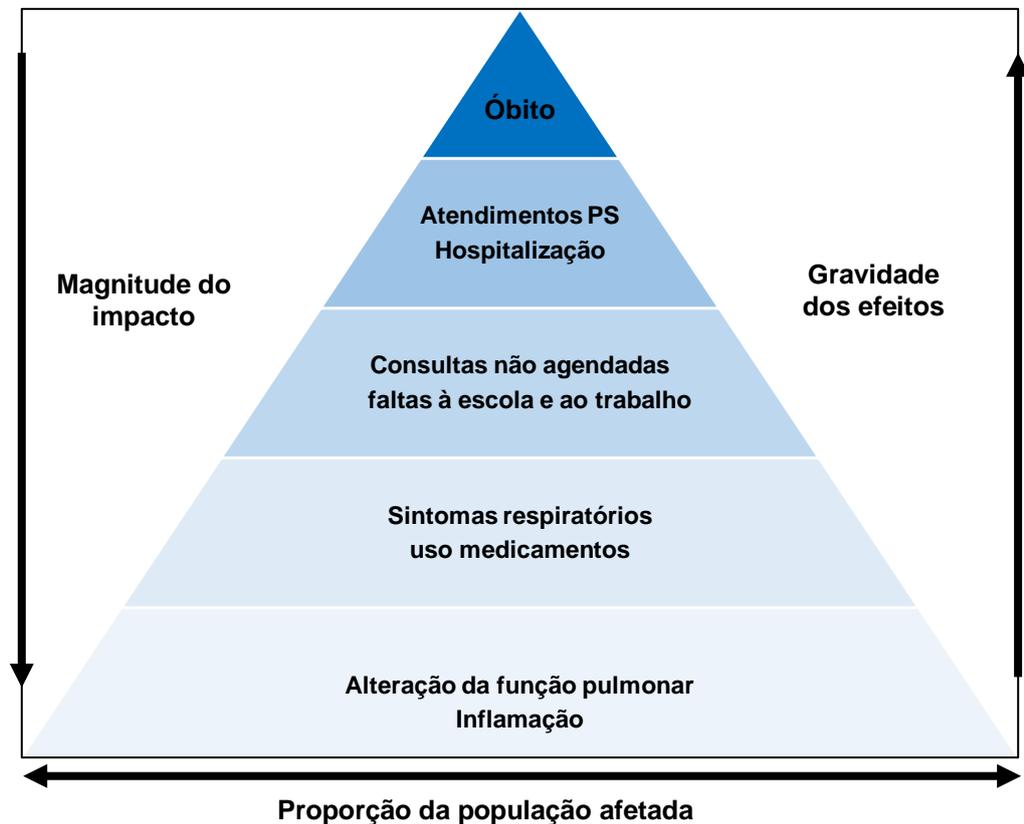


Figura 1. Efeitos da exposição aos poluentes no sistema respiratório*.

*Adaptado de WHO - World Health Organization 2006.

Os efeitos da poluição atmosférica na saúde são considerados como de curto ou longo prazo, dependendo do tempo de exposição aos poluentes, conforme Quadro 2. Estudos sobre os efeitos de curto prazo (dias ou semanas) na saúde respiratória de crianças têm aumentado nos últimos anos em comparação aos que avaliam os efeitos da exposição de longo prazo (um ou mais anos). Esses últimos são, na maioria das vezes realizados em cidades norte-americanas e europeias com níveis moderados de poluição atmosférica. (PETERS *et al.*, 1999; JANSSEN *et al.*, 2003; GAUDERMAN *et al.*, 2004; PENARD-MORAND *et al.*, 2005; DALES *et al.*, 2008; JERRETT *et al.*, 2008; PENARD-MORAND *et al.*, 2010; ECKEL *et al.*, 2011; GEHRING *et al.*, 2013; GAUDERMAN *et al.*, 2015).

Quadro 2. Efeito da poluição do ar na saúde*.

Efeitos da poluição do ar na saúde

Efeitos atribuídos à exposição de curto prazo

- Mortalidade diária
- Admissões hospitalares por doença respiratória ou cardiovascular
- Atendimentos em emergências por doença respiratória ou cardiovascular
- Atendimentos em atenção primária
- Dias de restrição de atividades
- Absenteísmo ao trabalho
- Absenteísmo à escola
- Sintomas agudos (chiado, tosse, infecções respiratórias)
- Alterações fisiológicas (função pulmonar)

Efeitos atribuídos à exposição de longo prazo

- Mortalidade devido doença cardiovascular ou respiratória
- Prevalência ou incidência de doença respiratória crônica (asma, DPOC e outras)
- Alterações crônicas em funções fisiológicas
- Câncer de pulmão
- Doença cardiovascular
- Problemas no crescimento intrauterino (baixo peso ao nascer, retardo no crescimento intrauterino, baixo peso para idade gestacional)

*Adaptado de WHO World Health Organization 2006.

1.4 REVISÃO DA LITERATURA

A literatura revisada neste tópico é limitada aos estudos que servem de base para uma melhor compreensão sobre: i) os efeitos da poluição do ar no sistema respiratório; ii) efeitos da temperatura e da poluição do ar na função pulmonar; iii) modelos mistos e derivações em estudos longitudinais sobre efeitos da poluição na saúde humana.

1.4.1 Efeitos da poluição do ar no sistema respiratório

As mais fortes evidências dos efeitos da poluição atmosférica na saúde das crianças, observadas por meio de estudos com dados primários de saúde, derivam de estudos de função pulmonar. As crianças são mais susceptíveis a esses efeitos decorrentes de características inerentes da faixa etária, listadas a seguir (SCHWARTZ, 2004; TRASANDE; THRUSTON, 2005; BATESON; SELGRADE *et al.*, 2008; DOCKERY, 2014):

- i) imaturidade do sistema imunológico predispondo a ocorrência de infecções respiratórias,
- ii) maior área de extensão das vias respiratórias em relação ao tamanho corporal,
- iii) maior taxa de ventilação por unidade de peso corporal,
- iv) vias aéreas periféricas anatomicamente menores o que resulta em maior obstrução diante de processo inflamatório,
- v) maior prevalência de doenças respiratórias crônicas como asma e rinite.

Além disso, as crianças desempenham atividades ao ar livre, geralmente durante o dia, quando os poluentes podem estar em níveis mais elevados, aumentando a chance de efeitos nocivos ao sistema respiratório.

Ao nascimento, os pulmões não estão totalmente desenvolvidos e 80% da área alveolar responsável pelas trocas gasosas são formadas até aproximadamente os 6 anos de idade. O desenvolvimento funcional dos pulmões se estende até a adolescência e o contato com poluentes durante esse período pode ocasionar perda de função pulmonar com conseqüente surgimento de doenças respiratórias ainda na infância ou na idade adulta (DOCKERY, 2009). Portanto, a exposição a poluentes atmosféricos pode afetar negativamente o desenvolvimento pulmonar em crianças causando déficit na função pulmonar, o que é considerado fator de risco para o desenvolvimento de doença pulmonar e óbito na idade adulta. Dessa forma, estudos para avaliar a relação entre função pulmonar e poluição atmosférica são complexos

porque características inerentes ao indivíduo e ao meio ambiente intra e extradomiciliar contribuem para que ocorram variações ao longo da vida.

Gauderman et al. (2000) realizaram estudo de longo prazo para verificar o efeito dos poluentes no desenvolvimento pulmonar de crianças residentes em 12 comunidades da Califórnia. As 1.493 crianças avaliadas realizaram 2 a 4 espirometrias durante 4 anos, 15% eram sabidamente asmáticos. As variáveis de função pulmonar CVF (capacidade vital forçada), VEF₁ (volume expiratório forçado em um segundo), MMEF (Fluxo Expiratório Máximo) e FEF 25-75% (fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF) foram correlacionadas com as médias anuais dos poluentes MP₁₀, MP_{2,5}, NO₂, O₃ e ácidos inorgânicos. Os dados foram analisados por três Modelos de Regressão Linear (MRL) com ajustes para covariáveis específicas como sexo, etnia, condições de moradia e diagnóstico prévio de asma. Os poluentes foram considerados de forma univariada e multivariada. Para estimar e testar hipóteses, os três modelos de regressão foram combinados em um Modelo Linear Misto (MLM), que permitiu a observação de associação significativa entre exposição à MP₁₀, NO₂ e vapor de ácidos inorgânicos com redução no crescimento pulmonar ao longo dos anos, sem relação com sexo, diferente do relatado pelos mesmos autores em estudo anterior quando o sexo feminino foi mais afetado (PETERS *et al.*, 1999). Houve uma redução cumulativa de 3,4% no VEF₁ e de 5% no MMEF ao longo dos 4 anos. Foi observada forte associação entre os níveis de poluentes MP₁₀, MP_{2,5}, NO₂ e ácidos inorgânicos.

Os mesmos autores, Gauderman et al. (2002), mantiveram o seguimento das crianças avaliadas no estudo anterior e concluíram que as crianças que residiam em comunidades mais poluídas tiveram um déficit de 100 mL no VEF₁ (7% do sexo feminino e 4% do masculino), quando comparados com as crianças de áreas não poluídas. Posteriormente, Gauderman et al. (2004) estimaram que as crianças de áreas poluídas tinham 5 vezes mais chance de apresentar manifestação clínica de déficit de função pulmonar aos 18 anos do que as que residiam em áreas não poluídas. O nível médio de MP_{2,5} para as regiões poluída e não poluída eram 29 µg/m³ e 6 µg/m³, respectivamente.

Ward (2004) em estudo de painel, realizou medidas diárias de pico de fluxo expiratório (PFE) em crianças durante 4 meses, e observou correlação negativa entre nível de MP₁₀ e a média do PFE, sugerindo que a função pulmonar das crianças cai após exposição ao material particulado.

Rojas-Martinez et al. (2007) estudaram 3.170 escolares de 8 anos de idade, de escolas localizadas até 2 km de 10 estações de monitoramento da qualidade do ar, durante um período de 3 anos para estabelecer relação entre exposição de longo prazo a MP₁₀, NO₂ e O₃ e desenvolvimento pulmonar. Os escolares realizaram espirometrias na primavera e no

outono. MLM foram usados para avaliar a associação entre concentrações médias semestrais dos poluentes e déficit em parâmetros da função pulmonar (CVF, VEF₁, FEF 25-75%, VEF₁/CVF), avaliados por espirometria. Posteriormente foi verificado efeito de curto e longo prazo da exposição aos poluentes. O modelo final incluiu data do primeiro exame, média de cada poluente nos últimos 6 meses e no dia anterior, idade, índice de massa corporal (IMC), peso, tempo diário em atividade fora do domicílio e exposição ao tabagismo. Os autores realizaram análise uni e multivariada para os diferentes poluentes e observaram efeito de longo prazo caracterizado por déficit no crescimento pulmonar (CVF e VEF₁) relacionado às concentrações de O₃, MP₁₀ e NO₂, sendo que as meninas foram mais afetadas pelo O₃ e NO₂.

Oftedal et al. (2008) avaliaram o efeito da exposição de longo prazo aos poluentes MP_{2,5}, MP₁₀ e NO₂ na função pulmonar de 2.307 escolares de 9 a 10 anos, participantes de um estudo de coorte norueguês, por meio de Modelo de Regressão Linear estratificado por sexo. Foram estimadas exposição no primeiro ano de vida e ao longo da vida. Os autores observaram associação entre exposição aos poluentes MP₁₀, MP_{2,5} e NO₂ no primeiro ano de vida e ao longo da vida com redução no PFE e no FEF 25-75%, principalmente nas meninas. Efeito de curto prazo foi observado apenas para NO₂ e não foi observada variação no VEF₁.

Liu et al. (2009) investigaram os efeitos agudos dos poluentes MP_{2,5}, SO₂, NO₂ e O₃ na função pulmonar, no estresse oxidativo e na inflamação. Os autores acompanharam 182 crianças e adolescentes asmáticos durante 4 semanas. Avaliação da função pulmonar por espirometria (VEF₁ e FEF 25-75%), medida da fração de óxido nítrico exalado (FeNO) e coleta do ar exalado condensado para mensuração de marcadores de inflamação e estresse oxidativo (8-isoprostano e substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico-TBARS) foram realizados uma vez por semana. Para análise dos dados foram utilizados Modelos de Regressão Mistos, ajustados para um e dois poluentes. Os principais achados foram que o aumento no nível dos poluentes (*lag* 3 dias) MP_{2,5}, SO₂ e NO₂ estavam associados à queda no VEF₁ e FEF 25-75, ao aumento do FeNO, do 8-isoprostano e TBARS, indicando que a poluição atmosférica pode aumentar o estresse oxidativo e reduzir a função das pequenas vias respiratórias. O risco estimado foi menor nas crianças tratadas com corticosteroide inalatório.

Linares et al. (2010) realizaram estudo tipo painel para determinar a relação entre alterações na função pulmonar e sintomas respiratórios em 464 escolares de duas escolas localizadas em áreas próxima e afastada de fontes de poluição. Os dados dos poluentes MP₁₀, SO₂, NO₂ e O₃ foram coletados de estações de monitoramento localizadas a 2 ou menos quilômetros de cada escola. As avaliações foram realizadas nas quatro estações do ano. Para avaliar os sintomas foi utilizado Modelo de Regressão Logística Multivariada e para analisar a

associação entre os parâmetros de função pulmonar e o nível dos poluentes foi utilizado um MLM ajustado para idade, sexo, altura, IMC, tabagismo passivo e uso de combustível fóssil. As crianças que estudavam próximo à fonte poluidora apresentaram sintomas respiratórios (chiado, coriza, infecção aguda do aparelho respiratório e dispneia) com mais frequência e também prevalência maior de sintomas de provável asma e rinite quando avaliadas pelo questionário do ISAAC.

Gehring et al. (2013) estudaram a associação entre exposição à poluição do ar e função pulmonar de 5.921 crianças acompanhadas no *European Study of Cohorts for Air Pollution Effects* - ESCAPE. Exames de espirometria foram realizados aos 6 e 8 anos de idade. Foram consideradas as médias anuais dos poluentes MP_{10} , $MP_{2,5}$, NO_2 e NO_x e utilizando-se Modelo de Regressão Logística foi observada associação entre $VEF_1 < 85\%$ do previsto e média anual de todos os poluentes quando considerados os endereços de moradia.

Rodriguez-Villamizar et al. (2015) realizaram revisão sistemática de 27 estudos epidemiológicos sobre efeitos da poluição em crianças canadenses. Nesses estudos, houve aumento de 36% nas idas à emergência por crises de asma relacionado à exposição ao CO , SO_2 e NO_2 em Windsor e de 42% no número de hospitalizações por asma relacionados ao SO_2 em Montreal. Para atendimentos em emergência por doenças respiratórias em geral, os autores observaram associação com os poluentes $MP_{2,5}$, CO e NO_2 .

Gauderman et al. (2015) avaliaram o efeito da redução dos níveis de poluição na Califórnia sobre o crescimento pulmonar de 2.120 crianças e adolescentes participantes de 3 estudos de coorte consecutivos com 4 anos de duração cada. Os dados foram analisados por Modelos Lineares de Regressão e foi observada melhora significativa no desenvolvimento da função pulmonar tanto em crianças saudáveis quanto nas asmáticas. A proporção de crianças que apresentavam VEF_1 abaixo de 80% aos 15 anos, diminuiu de 7,9% para 6,3% e 3,6% ao longo de 15 anos. A melhora da função pulmonar foi fortemente relacionada à diminuição nos níveis de $MP_{2,5}$, MP_{10} e NO_2 .

Neophytou et al. (2016) avaliaram a função pulmonar de 1.968 crianças e adolescentes asmáticos Latino Americanos e Africanos e observaram associação entre redução na função pulmonar e exposição a material particulado. Empregando o Modelo Aditivo Generalizado (MAG) os autores observaram que um aumento de $5\mu g/m^3$ na média de exposição ao $MP_{2,5}$ durante a vida foi responsável por diminuição de 7,7% no VEF_1 e de 13,8% no FEF 25-75% sugerindo efeito de longo prazo na função pulmonar, principalmente nas pequenas vias aéreas. A média de exposição durante a vida foi calculada a partir das médias anuais dos poluentes estimadas para a região de moradia.

lerodiakonou et al. (2016) conduziram estudo clínico para verificar o efeito dos poluentes O₃, CO, NO₂ e SO₂ na função pulmonar (CVF, VEF₁, VEF₁/CVF pré e pós broncodilatador) e hiper-reatividade brônquica (PC₂₀) de 1.003 crianças asmáticas, durante 4 anos. As crianças foram divididas em 3 grupos, um placebo e os outros dois em uso de medicamentos para o tratamento da asma, com o objetivo de verificar se estes eram capazes de modificar os efeitos dos poluentes. Os exames de função pulmonar foram realizados anualmente e consideradas as médias dos poluentes 4 meses, uma semana antes e no dia do exame. Os autores analisaram os dados por MLM e concluíram que o CO estava associado a efeitos de curto e longo prazo no VEF₁ e CVF pré e pós broncodilatador, o NO₂ apresentou efeito de longo prazo com redução no VEF₁ e na CVF previstos e o SO₂ aumentou a hiper-reatividade brônquica como efeito de longo prazo.

Xu et al. (2018) estudaram a relação entre exposição a MP e parâmetros de função pulmonar em crianças chinesas por MLM e observaram que o aumento de 10 µg/m³ na média de MP_{2,5} no dia corrente e nas médias móveis de um e dois dias (*lag-1* e *lag-2*) estava associada a queda de 23,22 mL na CVF e de 18,93mL no VEF₁. Esses efeitos ocorreram principalmente nos meninos.

Ghozikali et al. (2018) avaliaram a relação entre as concentrações de MP₁₀, MP_{2,5} e MP₁ e CVF, VEF₁, VEF₁/CVF e FEF 25-75, e observaram um impacto negativo das concentrações de poluentes nesses parâmetros de função pulmonar tanto em adolescentes com asma quanto nos saudáveis.

No Brasil, Jacobson et al. (2012) conduziram estudo de painel na Amazônia, no qual foram avaliadas 309 crianças e adolescentes e observaram que para o aumento de 10 µg/m³ na concentração de MP_{2,5}, ocorreu redução significativa no PFE no *lag-1* que variou de 0,26 a 0,38 L/min.

No Espírito Santo, em uma área exposta a emissões industriais de uma companhia de mineração, Missaglia et al. (2018) monitoraram diariamente o PFE de 121 crianças e adolescentes e verificaram associação negativa significativa desse parâmetro com a concentração de MP₁₀. A elevação de 14 µg/m³ na concentração de MP₁₀ foi associada a redução nas medições de PFE matinais (-1,04%) e noturnas (-1,2%), mesmo após ajuste para temperatura e umidade.

Em síntese, está bem estabelecido que o material particulado e os poluentes gasosos provocam agravos no sistema respiratório de crianças e adolescentes. Entretanto, os estudos têm diferenças quanto ao desenho, ao método de avaliação de exposição aos poluentes, as medidas de função pulmonar, as covariáveis consideradas como capazes de alterar a

resposta aos poluentes e aos tipos de modelos utilizados na análise dos dados. Considerar todas essas diferenças é fundamental na interpretação e comparação dos resultados desta pesquisa com os dados já existentes na literatura.

1.4.2 Efeitos da temperatura e da poluição do ar na função pulmonar

A concentração dos poluentes no meio ambiente é o resultado das emissões geradas pelas fontes poluidoras e das condições meteorológicas (temperatura, umidade, precipitação pluviométrica, velocidade e direção do vento), que atuam no transporte e difusão dos poluentes influenciando a dispersão e deposição desses no meio ambiente (LIU; JOHNSON, 2002; MOREIRA; TIRABASSI; MORAES, 2008).

A elevação da temperatura global, atribuída à mudança climática despertou o interesse pelo estudo da associação entre temperatura ambiente, morbidade e mortalidade (ROBERTS, 2004; REN; TONG, 2006; STAFOGGIA, 2008, LI *et al.*, 2012; ANALISTIS *et al.*, 2018). Os efeitos da elevação da temperatura na saúde variam desde sintomas leves como fadiga e insolação até agravamento de doenças preexistentes, hipotensão e óbito (SIMON, 1993; SEMENZA, 1999; BERNARD *et al.*, 2001; BOUCHAMA; KNOCHEL, 2002). Em uma revisão sobre a relação entre morbidade e mortalidade Hajat e Kosatky (2010) constataram que em quase metade dos locais estudados, o risco de mortalidade aumentou entre 1% a 3% para cada 1°C de aumento na temperatura.

As evidências sobre o efeito sinérgico entre temperatura e poluentes atmosféricos sobre a mortalidade por desfechos cardiopulmonares e cardiovasculares são robustas (KATSOUYANNI, 1997; NAWROT, 2007; REN, 2007; CHEN *et al.*, 2013). Ren e Tong (2006) avaliaram como a elevação da temperatura modifica o impacto do MP₁₀ nas admissões hospitalares e visitas a emergências por causas respiratórias e cardiovasculares em Brisbane, na Austrália entre os anos de 1996 e 2001. Os autores empregaram três modelos de séries temporais com modelo aditivo generalizado com distribuição de Poison que mostraram interação estatisticamente significativa entre MP₁₀ e temperatura, e os efeitos adversos a saúde foram observados principalmente nos dias com temperatura mais elevada.

Estudos realizados em diferentes localidades apontam para a elevação da temperatura como causa de redução de parâmetros de função pulmonar em indivíduos com doenças pulmonares crônicas (MANN *et al.*, 1993; COLLACO *et al.*, 2011) e também em pessoas saudáveis (ZHANG *et al.*, 2015).

Zanobetti et al. (2012) estudaram o efeito da variabilidade da temperatura em pacientes acima de 65 anos, com diagnóstico de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e outras doenças crônicas, residentes em 135 cidades americanas, entre os anos de 1985 e 2006. Os autores observaram que para o aumento de 1°C na temperatura durante o verão, ocorria aumento de 5% a 7% na taxa de mortalidade. McCormack et al. (2016) observaram que o aumento da temperatura estava associado a piora dos sintomas respiratórios em pacientes com DPOC apenas quando os mesmos permaneciam fora de casa, indicando exposição a mais altas temperaturas e também a poluentes atmosféricos.

Wu et al. (2014) observaram em estudantes universitários chineses, que havia uma relação inversa significativa entre temperatura e pico de PFE matinal, principalmente quando expostos a concentrações mais altas de $MP_{2,5}$.

Li et al. (2014) avaliaram dados de função pulmonar de 270 crianças asmáticas residentes em cinco cidades australianas e observaram que elevações de temperatura estavam significativamente associadas com a queda do VEF_1 e do PFE e esse efeito estava relacionado à elevação na concentração dos poluentes. Na cidade onde foi verificado maior efeito, para o aumento de 5°C na temperatura houve declínio de 90,1 mL no VEF_1 médio com defasagem de 0-3 dias. Os autores observaram que o efeito da temperatura não foi similar em todas as cidades, indicando que possivelmente características regionais devem influenciar os desfechos. Resultado contrário foi descrito por Pierse et al. (2013) em um estudo conduzido na Nova Zelândia, no qual foi observado que crianças com asma expostas a baixa temperatura intradomiciliar apresentavam queda de função pulmonar.

Zhang et al. (2015) estudaram os efeitos de curto prazo do $MP_{2,5}$ e sua interação com a temperatura no PFE em jovens saudáveis. Os autores observaram que para o aumento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ na concentração de $MP_{2,5}$ e de 1°C na temperatura houve queda no PFE, com interação significativa entre poluente e temperatura.

Lepeule et al. (2018) estudaram o efeito da temperatura na função pulmonar de 1103 idosos e observaram, por meio de um modelo linear misto, que o aumento da temperatura e a queda da umidade do ar ocorrido 4 horas a 7 dias antes do exame de espirometria, estavam associados com queda de função pulmonar, a qual foi maior nos expostos a concentrações mais altas de *black carbon*.

Em uma análise dos parâmetros espirométricos dos participantes dos estudos de coorte *National Health and Nutrition Survey 2007-2012* e *III-NHANES*, Collaco et al. (2018) observaram que a função pulmonar média era mais baixa nas regiões dos USA com

temperaturas mais elevadas. Houve, em média, uma diferença de 2% a menos no VEF₁ nos participantes que residiam nessas regiões.

Rice et al. (2018) estudaram a associação entre temperatura extradomiciliar aferida por satélite, parâmetros de função pulmonar de 5.896 participantes do estudo de coorte *Framingham Heart Study* e concentração de poluentes MP_{2,5}, O₃ e NO₂. Os autores utilizaram como ferramenta estatística um MLM ajustado para diversas covariáveis de interesse, incluindo estação do ano, e observaram associação negativa entre temperatura e VEF₁ para todos os poluentes estudados nos dias mais quentes do inverno e da primavera, mas não no verão e outono. Associação similar foi observada entre as pessoas com asma, DPOC e sem doença respiratória. Os autores justificam o achado pelo maior tempo de permanência ao ar livre nos dias mais quentes, situação que aumenta a exposição aos poluentes atmosféricos.

Os mecanismos que levam à associação entre queda de função pulmonar e temperatura ambiente elevada ainda não estão esclarecidos e podem resultar de características inerentes ao meio ambiente e ao próprio indivíduo, como por exemplo: (i) efeito direto da temperatura na função pulmonar (ESCHENBACHER *et al.*, 1992); (ii) temperaturas mais altas levam à maior exposição aos aeroalérgenos (LI *et al.*, 2014); (iii) agentes infecciosos mediarão a associação, por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa*, micobactérias e *Stafilococcus aureus* que são mais prevalentes nos climas quentes (COLACO *et al.*, 2011; COLLACO *et al.*, 2018); (iv) temperatura mais elevada pode estar associada com ar seco que ao ser inalado pode desencadear broncoconstrição e queda de função pulmonar (ANDERSON; DAVISKAS, 2000).

Dessa forma, os efeitos dos poluentes e da elevação da temperatura na saúde humana, podem variar de acordo com características individuais, variáveis meteorológicas e características geográficas (YU *et al.*, 2012; YE *et al.*, 2012; YU *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2014)

Na Figura 2 encontram-se marcadas as regiões nas quais os estudos que relacionam queda de função pulmonar com concentração de poluentes e elevação da temperatura foram realizados e no Quadro 3 consta uma breve descrição desses estudos.



Figura 2. Mapa com marcação das cidades onde estudos que relacionam temperatura e função pulmonar foram realizados. Elaborado a partir de GOOGLE MAPS, 2019.

Quadro 3. Estudos que relacionam poluição do ar, temperatura e função pulmonar e temperatura e função pulmonar.

Estudo	Local	Amostra	Faixa etária	Poluente	Desfecho	Período	Modelo estatístico – ajuste	Resultado
Li <i>et al.</i> 2014	Austrália (Brisbane, Perth, Sidney, Adelaide, Canberra, Melbourne)	270 asmáticos	Crianças	NO ₂ O ₃	VEF ₁ PFE	28 dias	MAG (sexo, idade, peso, altura, estação, endereço, umidade)	5°C de aumento na temperatura diminuiu em média 90,1 mL do VEF ₁ em Melbourne (sul) e 6,86 mL em Brisbane (norte) (lag 3 dias).
Wu <i>et al.</i> 2014	China (Beijing)	21	Adulto jovem	MP _{2,5}	VEF ₁ PFE	6 meses	MLM (idade, altura, peso, umidade, temperatura medicamentos, sintomas)	Efeito do MP _{2,5} em reduzir o PFE/VEF ₁ maior na presença de temperatura mais elevada ($\geq 21,6^{\circ}\text{C}$) com 2,47% de redução no PFE matinal. Efeito estimado da temperatura na função pulmonar na presença de níveis mais altos de MP _{2,5} foi maior.
Zhang <i>et al.</i> 2015	China (Wuhan)	37	Adultos jovens saudáveis	MP _{2,5} SO ₂ NO ₂	PFE	4 estações (14 dias)	Equações de Estimção Generalizada (sexo, altura, estação, umidade)	Aumento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de MP _{2,5} no lag 0 reduziu 1,54 L/min no PFE. Aumento de 1°C na temperatura no lag 0 reduziu 0,84 L/min do PFE. O efeito interativo entre temperatura e poluente foi significativo.
Collaco <i>et al.</i> 2018	USA	51.138 NHANES	Adulto	-	VEF ₁	1988-2012	Regressão multivariada (sexo, raça, idade, socioeconômico)	Para cada 5,53°C de aumento na temperatura média anual, houve uma queda de 0,65% do VEF ₁ predito.
Lepeule <i>et al.</i> 2018	USA (Boston)	1.103 homens	Idoso	Black carbono O ₃	VEF ₁ CVF	1995-2011	MLM	Associação linear significativa entre aumento de curto prazo (0-2 dias) da temperatura no VEF ₁ e CVF. Interação entre Temperatura e <i>black carbon</i>
Rice <i>et al.</i> 2019	USA (Massachusetts, New Hampshire, Rhode Island, Maine, New York, New Jersey, Connecticut)	5.896	Adulto	MP _{2,5} NO ₂ O ₃	VEF ₁ CVF	11 anos	MLM (sexo, idade, peso, altura, tabagismo ativo, tabagismo passivo, asma, estação do ano, umidade, educação e nível sócio econômico)	5° de aumento na temperatura foi associado com queda de 20 mL no VEF ₁ . Relação observada apenas no inverno e primavera. Associação negativa entre PM _{2,5} no dia anterior e função pulmonar foi observada nos dias inesperadamente quentes

1.4.3 Modelos Mistos e derivações em estudos longitudinais sobre efeitos da poluição na saúde humana

Análise de variância e de regressão têm sido, por muitos anos, o pilar da modelagem estatística. Essas técnicas geralmente têm como base a suposição nos modelos de que os erros são independentemente e identicamente distribuídos e os efeitos (covariáveis) são denominados de fixos, i.e, não são considerados variáveis aleatórias com distribuição de probabilidade. Portanto, a variância da variável resposta no modelo de regressão só depende da variância dos erros. Essas suposições tornam os modelos clássicos de regressão bastante limitados na aplicação em diversas áreas do conhecimento, principalmente, quando as covariáveis têm correlação temporal, e as observações medidas da variável resposta são de forma seriais.

Por acomodar efeitos fixos e aleatórios, os modelos mistos (MM) são abordagens importantes para a modelagem estatística de dados correlacionados, de forma linear e não linear, pois permitem relaxar a hipótese de independência das variáveis envolvidas e levar em conta, de forma mais flexível, estruturas de dados complicados, ver Laird e Ware (1982). Por exemplo, se medições repetidas são feitas em um paciente, isto é, observações longitudinais, MM permitem especificar um padrão para a correlação entre essas medidas, isto é, o paciente é uma variável aleatória com distribuição de probabilidade especificada. Adicionalmente, a característica do MM em relação aos modelos de efeitos fixos por exemplo, modelos de regressão clássica, é que os MM são capazes de modelar a estrutura de covariância dos dados, isto é, conseguem reconhecer a relação entre observações seriais na mesma unidade.

Na prática, dados longitudinais são altamente não balanceados, isto é, o número de medidas para cada indivíduo não é necessariamente igual e os valores da variável resposta não são observados em um mesmo ponto fixo. Devido à natureza de não balanceamento, os modelos usuais de regressão multivariada devem ser evitados pois modelos multivariados, com estrutura geral de covariância, são frequentemente difíceis para serem aplicados nesse contexto ver, por exemplo, Verbeke e Molenberghs (2000), McCulloch, Searle e Neuhaus (2008) e Wood (2017). Diversos estudos têm se dedicado a essa problemática por meio do Modelo Aditivo Generalizado (MAG), por exemplo, Coull, Schwartz e Wand (2001), Roberts (2004), Ren e Tong (2006), Roberts e Martin (2006), Ren (2007), Zhang et al. (2015).

A maioria de modelos estocásticos para medidas seriais, dados longitudinais, pode ser classificada como modelos de vários estágios de efeitos aleatórios. Os modelos de dois estágios de efeitos aleatórios podem facilmente ser aplicados pois descrevem de forma simples o modelo. Esses modelos são bastantes utilizados em dados da área da saúde ver,

por exemplo, Brown e Prescott (2006). Nesses modelos, a distribuição de probabilidade do vetor das variáveis respostas, de diferentes indivíduos, pertence à uma família simples, mas alguns parâmetros de efeitos aleatórios variam de acordo com os indivíduos, com uma distribuição especificada no segundo estágio ver, por exemplo, Verbeke e Molenberghs (2000), McCulloch, Searle e Neuhaus (2008), Wood (2017), Laird-Ware (1982), Brown e Prescott (2006).

A temperatura como causa da mortalidade vem sendo estudada há séculos. Entretanto, as recentes temperaturas altas do verão e ondas de calor atribuídas à mudança climática conduziram à maior atenção às associações de temperatura ambiente com a morbidade e a mortalidade (ROBERTS 2004; REN; TONG, 2006; STAFOGGIA *et al.*, 2008; LI *et al.*, 2012; ANALISTIS *et al.* 2018). Os artigos recentes sobre esse tópico usam modelos analíticos e dados notavelmente diferentes dos usados no passado. Dada à disponibilidade de grandes conjuntos de dados de séries temporais, vários tipos de modelos, baseados em variáveis indexadas no tempo, têm sido usados para caracterizar associações entre variáveis enquanto, simultaneamente, controlam e exploram a modificação das medidas por efeito de outros fatores tais como, socioeconômicos, meteorológicos entre outros. Estudos epidemiológicos recentes sobre os efeitos da temperatura incluem também medidas de poluição do ar como variáveis explicativas na análise.

Em alguns casos, os dados e abordagens de modelagem usadas, inicialmente para investigações epidemiológicas em função da poluição do ar, foram posteriormente utilizados para investigações sobre os efeitos da temperatura ambiente na saúde. Embora o ajuste dos modelos com covariáveis que envolvem poluição do ar e temperatura tenham se tornado comum, a prática pode nem sempre ser apropriada. Nesse contexto, possíveis relações entre a temperatura, a poluição do ar e os desfechos de saúde não podem negligenciar a interação entre a temperatura e as variáveis da poluição do ar na estimativa do modelo. O artigo de Buckley, Samet e Richardson (2014) apresenta uma discussão bem relevante no tema.

A correlação temporal pode ser também um dos fatores a ser considerado no modelo. Como no modelo de regressão padrão, com covariáveis de séries temporais, negligenciar a correlação temporal na estimação do modelo poderá causar vícios nas estimativas dos parâmetros (SOUZA *et al.*, 2018).

Existe uma variedade de MM, cada um formulado de acordo com as estruturas dos dados. Entretanto, como já mencionado, uma problemática comum nos estudos epidemiológicos é a consideração das covariáveis climáticas, tais como temperatura e umidade. Um fator comumente negligenciado nos estudos epidemiológicos de dados longitudinais é a relação entre as variáveis climáticas e os poluentes. Por meio do modelo aditivo generalizado (MAG),

estudos recentes têm comparado empiricamente a relação linear positiva entre os poluentes e variáveis do clima. Por exemplo, Ren e Tong (2006) demonstraram que a temperatura modifica o efeito do MP na saúde, isto é, a interação dessas variáveis na estimação do coeficiente linear referente a variável material particulado. Roberts (2004) descreve de forma clara o efeito dessa relação na estimação dos parâmetros do modelo MAG. Souza et al. (2018) mostram, teórica e empiricamente, o efeito temporal na estimação dos parâmetros desse modelo. Li et al. (2012) discutem o efeito interativo entre temperatura e material particulado em mortalidade não acidental. O efeito da temperatura na associação entre poluição do ar e mortalidade é também a motivação da pesquisa Stafoggia et al. (2008) com a seguinte pergunta: “Does Temperature Modify the Association between Air Pollution and Mortality? A Multicity Case-Crossover Analysis in Italy”.

Embora a problemática de interação positiva entre poluentes e variáveis climáticas seja muito importante para ser negligenciada nos passos da modelagem, no contexto de dados longitudinais, com o objetivo de quantificar a associação entre saúde, poluição do ar e variáveis climáticas, a pesquisa nessa vertente é ainda muito escassa. Pode-se citar Wu et al. 2014 que analisaram, de forma descritiva, as interações entre $MP_{2.5}$ e temperatura na função pulmonar e, Chen et al. (2018) que investigaram o efeito de curto prazo da poluição do ar na função pulmonar. Os autores discutem de forma descritiva a correlação entre os poluentes e seus efeitos na estimação dos parâmetros no modelo.

O artigo de Coull, Schwartz e Wand (2001) introduz o modelo aditivo misto o qual permite relações funcionais suavizadas e erros com estruturas de modelos de séries temporais. De acordo com os registros de referências desta tese, esse artigo é o que apresenta de forma mais explícita o modelo estatístico. Entretanto, propriedades estatísticas não estão bem discutidas assim como o efeito de considerar os erros como um modelo autorregressivo de ordem 1.

Embora a exposição aos poluentes ocorra de forma multidimensional, a maioria dos estudos utiliza somente um poluente. Essa restrição pode ser devida ao fato de que as variáveis da poluição não somente apresentam dependência serial, mas também a interdependência entre elas, isto é, o fenômeno da multicolinearidade.

Portanto, além da questão da consideração no MM e da interação entre as covariáveis poluição e variáveis climáticas, de forma paramétrica e não paramétrica, quantificar a relação linear entre a variável resposta com vários poluentes permite, em um só modelo, envolver mais de um poluente simultaneamente. Nesse contexto, uma forma de mitigar a multicolinearidade é utilizar a técnica de análise de componentes principais (ACP) no modelo.

A literatura recente aborda essa questão, isto é, modelos de regressão com ACP, em diferentes tipos de modelos, linear e não linear, ver por exemplo, Souza et al. (2018) para o caso do Modelo Aditivo Generalizado. Em adição ao PCA aplicado em modelos de regressão, outros métodos têm sido sugeridos na literatura para tratar problemas com variáveis altamente correlacionadas. Isso inclui, “ridge regression”, mínimos quadrados parciais e regressão de raízes latentes ver, por exemplo, a introdução no artigo de Roberts e Martin (2006).

No que tange à classe de MM, o uso da PCA é uma vertente de pesquisa que se encontra ainda na sua infância pois o número de artigos que discute essa questão é ainda bem reduzido. Pode-se citar, por exemplo, Roberts e Martin (2006) e Zhang et al. (2015). No primeiro artigo, os autores discutem a eficácia de modelagem entre regressão com componentes principais e MM. No segundo, os autores introduzem o método de análise de componentes principais supervisionada para acessar o efeito múltiplos dos poluentes. Entretanto, a construção de MM com covariáveis que são as componentes principais, obtidas da matriz de covariância dos poluentes e das variáveis climáticas, para quantificar o efeito múltiplo dos poluentes e de variáveis climáticas na função pulmonar, torna-se um tema de pesquisa inovador nas áreas da probabilidade e estatística, epidemiologia, engenharia entre outras.

Entre os vários questionamentos que surgiram nesta tese, destacam-se: A temperatura modifica o efeito do MP na função pulmonar ($VEF_1\%$) dos indivíduos? Qual efeito, se existir, de curto prazo, do poluente sobre o $VEF_1\%$ ao ignorar as variáveis climáticas? Qual o efeito do poluente no $VEF_1\%$ quando a interação entre variáveis de poluição com as climáticas são covariáveis no modelo? Como considerar variáveis temporais no MM com o objetivo de quantificar o $VEF_1\%$ com múltiplos poluentes? Qual o efeito dos poluentes no $VEF_1\%$ quando as variáveis climáticas são consideradas somente efeito de confusão, isto é, são modeladas por funções suavizadoras (regressão não-paramétrica)?

Diante das problemáticas emergidas acima, isto é, MM com interação entre as covariáveis (ACP) e MM com covariáveis originadas da análise de componentes principais são uma das contribuições desta tese, tanto do ponto de vista estatístico quanto metodológico, epidemiológico e social. Essas contribuições são oriundas das características dos dados observados, de forma longitudinal, com o objetivo de quantificar os efeitos dos poluentes atmosféricos na função pulmonar de crianças e adolescentes, em uma região específica do município de Vitória.

A descrição da metodologia para obter a amostra e os procedimentos realizados estão apresentados na Seção 3, na qual os modelos mistos e vertentes são descritos de forma teórica. As aplicações e discussão de resultados estão na Seção 4.

1.5 DETERMINANTES AMBIENTAIS E INDIVIDUAIS NOS NÍVEIS DE VEF₁

Os determinantes individuais e ambientais que podem influenciar a função pulmonar (VEF₁%) das crianças e adolescentes estão exemplificados na Figura 3. As variáveis descritas como capazes de alterar o VEF₁% foram consideradas como hierárquicas. Consideramos condições pré-existent: características individuais (idade, peso, altura, sexo, raça/cor), condições de gestação/parto (prematividade, tipo de parto, tabagismo durante a gestação) e doenças respiratórias (asma e rinite); e condições ambientais: ambiente domiciliar (tabagismo, animais), ambiente extradomiciliar (concentração dos poluentes e parâmetros meteorológicos - temperatura, umidade).

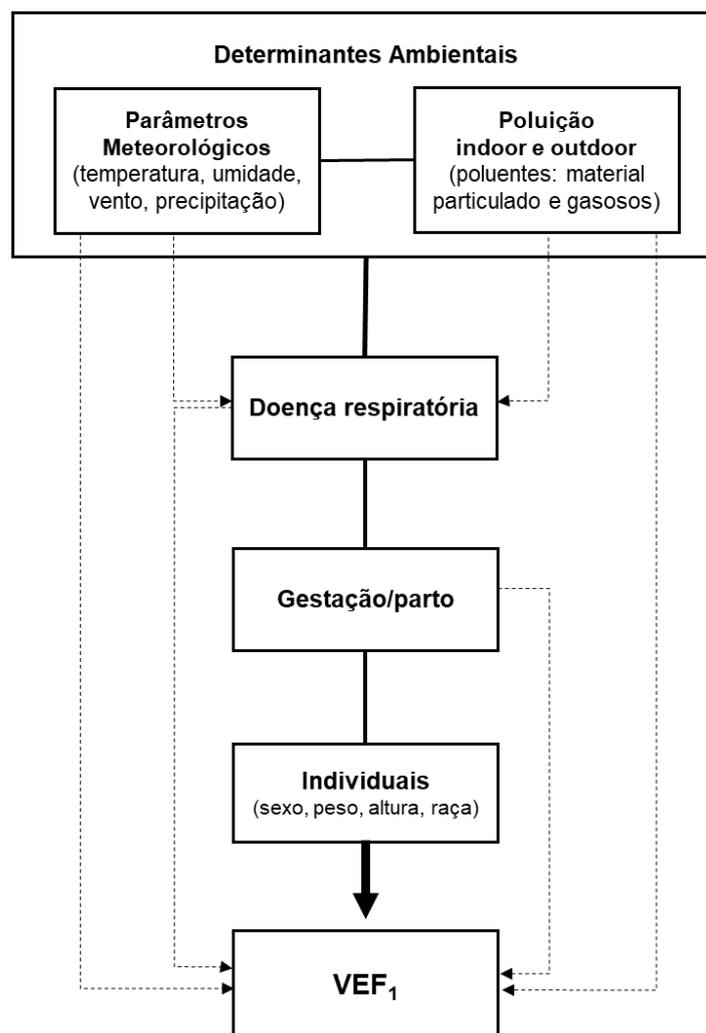


Figura 3. Determinantes individuais e ambientais que podem influenciar a função pulmonar (VEF₁%).

1.6 HIPÓTESES

Conforme descrito nas seções anteriores, a exposição aos poluentes atmosféricos causa desfechos de curto e de longo prazo na saúde das crianças e adolescentes e apresentam interação com fatores meteorológicos que deve ser considerada. Portanto, o estudo longitudinal proposto contribui para a resposta das questões previamente apresentadas e formalizadas por meio das hipóteses listadas abaixo:

- (1) As variações no nível médio diário dos poluentes atmosféricos $MP_{2,5}$, MP_{10} e SO_2 , estão associadas com redução do parâmetro de função pulmonar, $VEF_1\%$?
- (2) As condições intradomiciliares (tabagismo e presença de animais) podem influenciar na redução do $VEF_1\%$?
- (3) A sensibilização a aeroalérgenos é fator predisponente para apresentar queda no $VEF_1\%$?
- (4) A presença de doença respiratória pré-existente (asma e rinite) pode influenciar na queda do $VEF_1\%$?
- (5) Existe contribuição individual e múltipla dos poluentes atmosféricos e parâmetros meteorológicos (temperatura e umidade) no $VEF_1\%$, avaliada por meio de MM, como covariáveis correlacionadas no tempo de forma univariada e multivariada?

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Estudar, de forma longitudinal, os efeitos da poluição atmosférica no sistema respiratório de crianças e adolescentes, por meio de coleta de dados na Unidade de Saúde da Praia do Suá - Vitória, ES, analisados por modelos de regressão linear misto com interação entre covariáveis e análise de componentes principais.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar coleta de dados sociodemográficos, clínicos e de função pulmonar de crianças e adolescentes residentes no entorno da estação de monitoramento da qualidade do ar da RAMQAr, Enseada do Suá.
- Estimar a prevalência de doenças respiratórias, asma e rinite, na população de crianças e adolescentes residentes no entorno da estação de monitoramento da qualidade do ar da RAMQAr, Enseada do Suá.
- Avaliar a função pulmonar de crianças e de adolescentes e correlacionar com os níveis dos poluentes atmosféricos por meio de um modelo linear misto.
- Avaliar a possível interação entre concentração de poluentes e parâmetros meteorológicos, temperatura e umidade.
- Analisar os efeitos da concentração dos diferentes poluentes na função pulmonar, por meio da análise de componentes principais.
- Fornecer subsídios científicos para a geração de políticas públicas de saúde e meio ambiente no Espírito Santo.

3. METODOLOGIA

Estudo longitudinal com dados de saúde de crianças e adolescentes observados de forma temporal e correlacionados com níveis de poluentes atmosféricos em uma região do município de Vitória no período de junho de 2016 a setembro de 2017. A população estudada foi composta por crianças e adolescentes na faixa etária de 7 a 18 anos, cadastrados na Estratégia de Saúde da Família (ESF) e residentes no entorno (≤ 2 km) da estação de monitoramento da qualidade do ar da Enseada do Suá, na área de abrangência da Unidade de Saúde Praia do Suá composta pelos bairros de Enseada do Suá, Praia do Suá, Bento Ferreira, Santa Helena e Ilha do Boi.

3.1 CARACTERIZAÇÃO DA ÁREA DE ESTUDO

Vitória é a capital do Espírito Santo, e junto com os municípios de Cariacica, Serra, Vila Velha e Vitória, integra uma área geográfica de nível de urbanização e desenvolvimento industrial elevado, denominada Região da Grande Vitória (RGV), que abrange uma área de 2.316,49 km² e tem população de 1.687.704 habitantes, que representam 48,01% da população do Espírito Santo, sendo que 98,3% dessa população vivem em área urbana (IEMA, 2017).

A população de Vitória é de 358.267 habitantes distribuídos em uma área de 97.123 Km² (IBGE, 2018). O município de Vitória possui a maior densidade demográfica da RGV, 3.338,30 hab/km². A RGV possui 55% a 65% das atividades industriais potencialmente poluidoras instaladas no Espírito Santo, tais como: siderurgia, pelletização, pedreira, cimenteira, indústria alimentícia, usina de asfalto, entre outras (IEMA, 2017). Além dessas fontes, a qualidade do ar é afetada também pelo setor de logística (complexo portuário e aeroporto) e frota de veículos automotores. O município de Vitória concentra muitas dessas atividades, com alto potencial poluidor, dentro da malha urbana. (Figuras 4 e 5)



Figura 4. Localização das vias de tráfego primárias da RMGV. (Fonte: EcoSoft, 2011). O círculo vermelho corresponde a região do estudo.

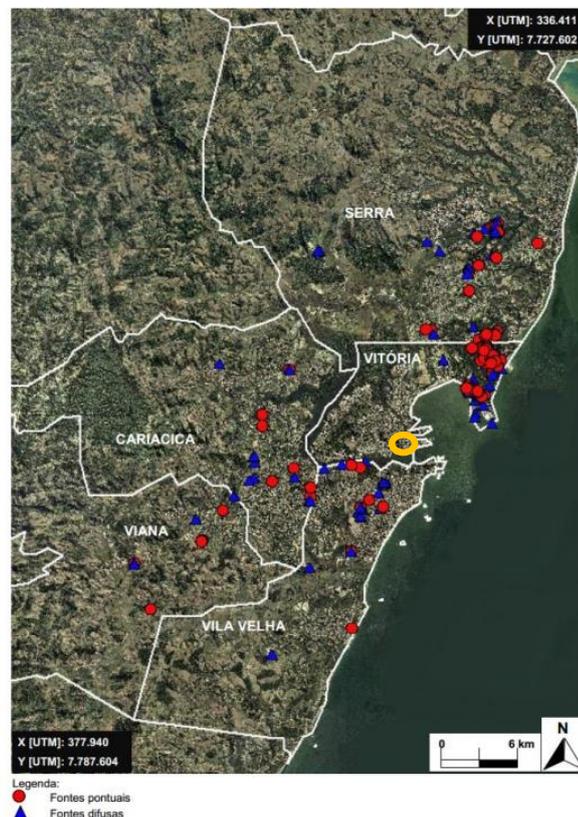


Figura 5. Localização das fontes industriais da RMGV. (Fonte: EcoSoft, 2011). O círculo laranja corresponde a região do estudo.

A RMGV está situada na região litorânea e apresenta clima tropical quente, o inverno é ameno e seco, e verão chuvoso e quente. O período quente se estende aproximadamente de outubro a abril, com maior intensidade em dezembro e janeiro. No inverno, a temperatura média mensal mais baixa ocorre em julho, sendo a sensação de frio verificada esporadicamente quando há ocorrência de frentes frias. Historicamente, a temperatura média na cidade de Vitória não varia consideravelmente ao longo do ano, sendo a temperatura média anual igual a 24,8°C, com leve queda nos meses do inverno e suave aumento durante o verão. Avaliando os valores extremos da temperatura do ar, observa-se que o mês de julho é o mês mais frio, alcançando a média das temperaturas mínimas de 19,50°C, e o mês de fevereiro é o mês, historicamente, mais quente com média das temperaturas máximas igual a 31,7°C. (IEMA, 2017)

O monitoramento da qualidade do ar na RGV é realizado pelo Instituto Estadual de Meio Ambiente (IEMA), que possui uma Rede Automática de Monitoramento da Qualidade do Ar – RAMQAr, composta por 9 estações, sendo três em Vitória (Jardim Camburi, Enseada do Suá e Centro), três em Serra (Laranjeiras, Carapina e Cidade Continental), duas em Vila Velha (Ibes e Centro) e uma em Cariacica (Vila Capixaba). A estação de monitoramento da região do estudo é a de número 4, Enseada do Suá (Figura 6).

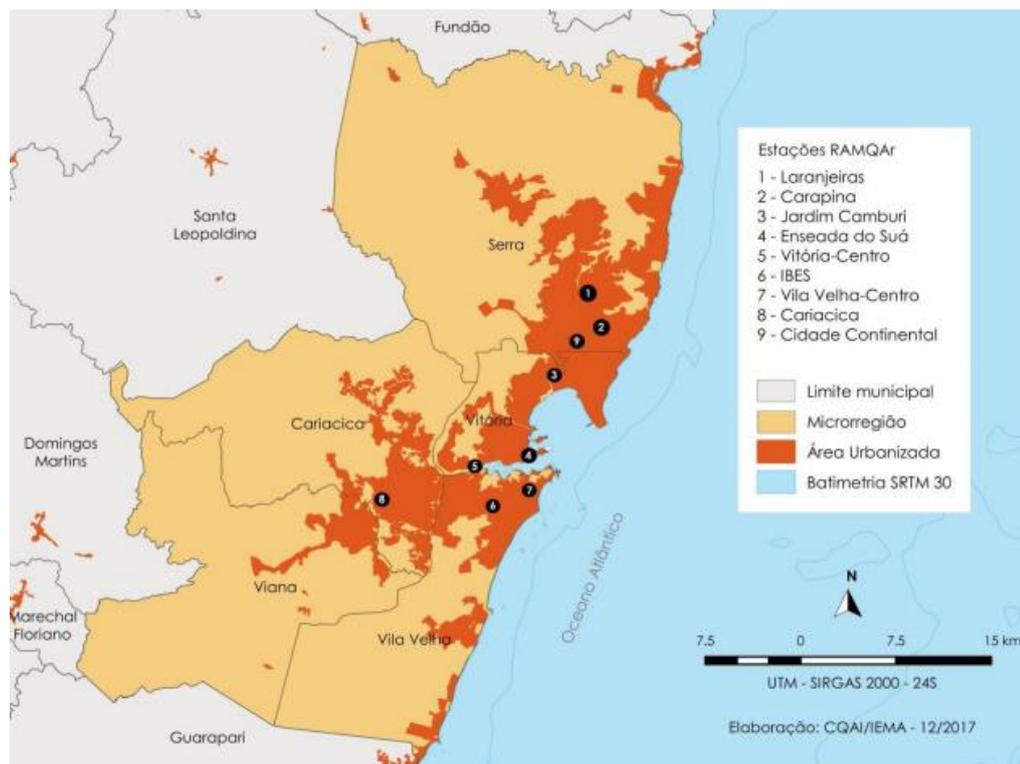


Figura 6. Localização das estações de monitoramento da qualidade do ar (RAMQAr) da RMGV. A estação 4 corresponde a área do estudo. Fonte: IEMA, 2017.

Nas estações são monitorados os poluentes regulamentados no Decreto Estadual nº 3.463-R, sendo eles: partículas totais em suspensão (PTS), partículas com diâmetros menores que 10 µm e 2,5 µm (MP₁₀ e MP_{2,5}) Dióxido de Enxofre (SO₂), Óxidos de Nitrogênio (NO_x), Monóxido de Carbono (CO), Ozônio (O₃) além de poluentes não regulamentados pelo Decreto, Hidrocarbonetos Totais e não metano (HCT e HCNM). O monitoramento do MP_{2,5} teve início em 2014, nas estações Enseada do Suá e Ibes. Além dos dados de qualidade do ar são monitorados parâmetros meteorológicos, como direção e velocidade do vento, temperatura, umidade relativa, radiação solar, pressão atmosférica e precipitação (IEMA, 2017).

A área de estudo foi a região de abrangência da Unidade de Saúde da Praia do Suá, composta pelos bairros Enseada do Suá, Praia do Suá, Bento Ferreira, Santa Helena e Ilha do Boi (Figura 7). Os critérios utilizados para a seleção da área foram:

- i. Localização a menos de 2 km da estação de monitoramento da qualidade do ar da Enseada do Suá.
- ii. A Estação Enseada do Suá é a principal estação na rede de medição instalada, pois está localizada em um ponto estratégico da Grande Vitória e proporciona grande área de cobertura espacial. Além disso, ela é diretamente influenciada pelas emissões de origem industrial da Ponta de Tubarão e pelas fontes móveis que convergem para aquela área de passagem natural da região (IEMA 2017).
- iii. A estação de monitoramento da Enseada do Suá é a única do município que na época da pesquisa media todos os poluentes monitorados pela RAMQAr, incluindo MP_{2,5}, e alguns parâmetros meteorológicos (direção e velocidade do vento) (IEMA 2013).
- iv. Na região da Enseada do Suá o incômodo gerado pela presença constante de material particulado é grande, conforme observado por MELO (2015).
- v. Estudo prévio realizado no município de Vitória mostrou que a maioria das crianças atendidas em emergência por problemas respiratórios residiam nessa região (MATOS, 2012).

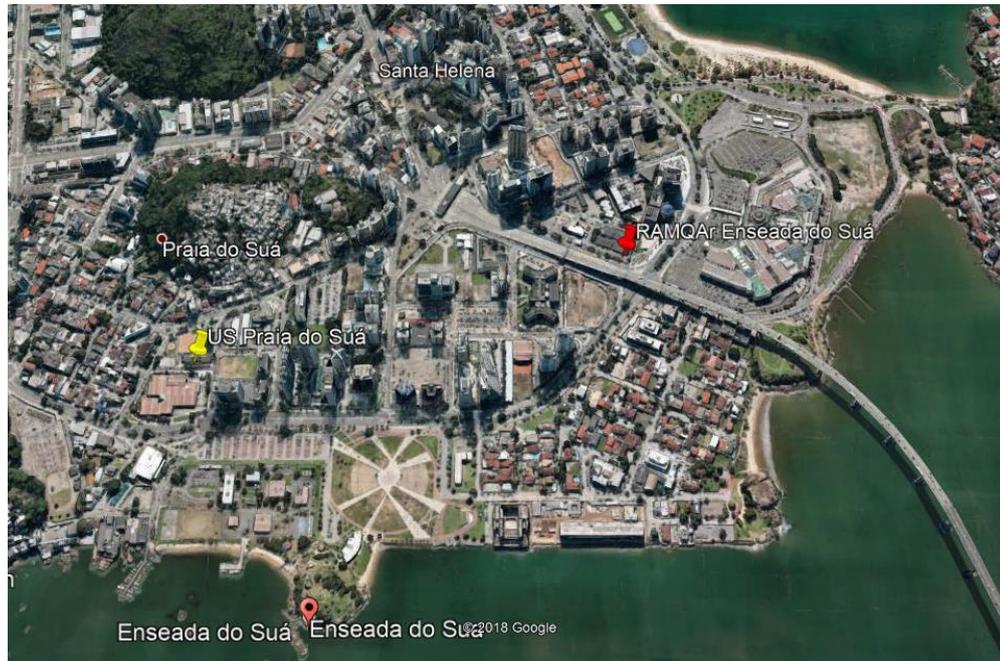


Figura 7. Área de estudo com localização da RAMQAr da Enseada do Suá. Elaborado a partir de GOOGLE EARTH, 2019. O marcador em vermelho corresponde a estação da RAMQAr Enseada do Suá e em amarelo a US Praia do Suá

3.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Foram convidadas a participar do estudo crianças e adolescentes, na faixa etária de 7 a 18 anos, cadastrados na Estratégia de Saúde da Família (ESF) da Unidade de Saúde da Praia do Suá e que residiam no entorno (à 2 km) da estação de monitoramento da qualidade do ar da Enseada do Suá.

A faixa etária dos indivíduos participantes do estudo justifica-se pela maior susceptibilidade das crianças aos efeitos da poluição do ar, maior prevalência das doenças respiratórias e possibilidade de compreensão de manobras para realizar o exame de espirometria.

3.3 DINÂMICA DA COLETA DOS DADOS

Primeira fase da pesquisa

A primeira fase da pesquisa teve como objetivo caracterizar a população de crianças e adolescentes da região estudada quanto à presença de sintomas sugestivos de doença respiratória crônica (asma e rinite).

Na região de abrangência da US existem 10 microáreas acompanhadas por equipes de ESF. Os agentes comunitários de saúde de cada equipe levaram convites aos pais/responsáveis (ANEXO 1) para uma reunião na US. Na reunião, os pais/responsáveis receberam informações sobre a pesquisa e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXOS 2 e 3) para que avaliassem a possibilidade de seus filhos participarem. Após concordarem em participar da pesquisa e assinarem o termo, os pais das crianças com idade entre 7 e 12 anos receberam um Termo de Assentimento (TA) (ANEXOS 4 e 5) a ser assinado pela criança e foram orientados para preencher os Questionários de asma e rinite do *International Study of Asthma and Allergy in Childhood* (estudo ISAAC) validado para o português (SOLÉ *et al.*, 2001; VANNA *et al.*, 2001) (ANEXOS 6, 7, 8 e 9). Os questionários dos adolescentes de 13 a 18 anos foram encaminhados aos domicílios para serem respondidos por eles próprios, após assinatura do TA (ANEXO 5).

Após a análise dos dados dos questionários, foram estabelecidas as prevalências de sintomas de asma e rinite na população estudada. As crianças e adolescentes foram divididos em 3 grupos (Grupo 1- sem doença respiratória, Grupo 2- com asma ou asma e rinite e Grupo 3- com rinite. Foram sorteados 50 indivíduos de cada grupo, os quais foram convidados a participar da segunda fase da pesquisa. A geodistribuição das crianças está representada na Figura 8.



Figura 8. Geodistribuição dos participantes da pesquisa. Elaborado a partir do R. Os pontos de cor preta correspondem às residências dos participantes da pesquisa e o ponto vermelho a estação da RAMQAr Enseada do Suá.

Segunda fase da pesquisa

A segunda fase da pesquisa teve como objetivo avaliar de forma longitudinal as crianças e adolescentes com e sem doença respiratória quanto a desfechos clínicos e de função pulmonar durante o período de julho a dezembro de 2017.

Os pais/responsáveis das crianças e adolescentes sorteados foram convidados a comparecer na US e foram esclarecidos sobre a continuidade do estudo e necessidade de responderem a um questionário, coletar sangue e comparecer mensalmente a US durante 6 meses para realização de exame de função pulmonar. Todos foram entrevistados pelo pesquisador responsável para preenchimento do questionário com questões referentes a dados socioepidemiológicos, do ambiente domiciliar e peridomiciliar e dados clínicos (ANEXO 10).

As crianças e adolescentes foram orientadas quanto à necessidade de realizarem o exame de espirometria e o preenchimento de uma ficha com os desfechos clínicos em todas as visitas (ANEXO 11).

Critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de inclusão:

1. Estar cadastrado no Programa de Saúde da Família da Unidade de Saúde da Praia do Suá.
2. Residir até 2 Km da estação de monitoramento da estação de monitoramento da Enseada do Suá.
3. Possuir idade entre 07 e 18 anos.

Critérios de exclusão:

1. Possuir deformidades torácicas que impossibilitem a realização dos exames de função pulmonar.
2. Apresentar déficit cognitivo que impossibilite o preenchimento do questionário ou a compreensão das manobras necessárias para a realização dos exames de função pulmonar.
3. Ser tabagistas ativos.

3.3 AVALIAÇÃO INICIAL E MONITORAMENTO**3.4.1 Dosagem de IgE total e específicas para aeroalérgenos**

Para avaliar a presença de sensibilização a aeroalérgenos, foi coletada uma amostra de 5 mL de sangue periférico de cada participante da pesquisa para dosagem de IgE sérica total e IgE sérica específica para ácaros Hx2 (*Blomia tropicalis*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blatella germanica* e pó doméstico), fungos mix (Mx2) e pólenes (Gx2). As amostras foram coletadas por técnico designado pela US. Os exames foram realizados no laboratório da Central Sorológica de Vitória (CSV). As dosagens de IgE sérica específica foram realizadas por FEIA (*fluorescence enzyme immunoassay*) utilizando o sistema ImmunoCAP® Phadia 250 (Thermo Fisher Scientific, Brasil), o qual detecta anticorpos IgE no intervalo de 0 a 100 kUA/l. O resultado obtido foi quantitativo, sendo considerados aumentados valores acima de 0,10 kUA/l, conforme padronizado pelo fabricante. Foram considerados sensibilizados aqueles que apresentaram valores acima de 0,10 kUA/l para um ou mais alérgenos.

3.4.2 Avaliação da Função Pulmonar

A função pulmonar das crianças e adolescentes foi avaliada por espirometria. Todos as crianças e adolescentes selecionados e que aceitaram participar das avaliações mensais, foram submetidos mensalmente a um exame de espirometria. Os exames de espirometria foram realizados por técnico em espirometria sob a supervisão do pesquisador responsável. O espirômetro utilizado foi o Koko®(software PDS Instrumentation, Inc., Louisville, CO, EUA) (Figura 9). O aparelho foi calibrado antes de cada turno de espirometrias, com seringa acurada e validada pelo Inmetro®. Os exames foram realizados seguindo as recomendações das Diretrizes Brasileiras para Testes de Função Pulmonar (2002) e da *American Thoracic Society* (ATS, 1995) e interpretados segundo o padrão brasileiro (PEREIRA, 1996). Foram avaliados fluxos e volumes pulmonares (Capacidade Vital Forçada- CVF, Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo- VEF₁, relação VEF₁/CVF, Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF- FEF 25-75%) de cada exame que preencheu os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade (SBPT, 2002).

O parâmetro VEF₁ é a quantidade de ar eliminada no primeiro segundo da manobra expiratória forçada. É a medida de função pulmonar mais útil clinicamente e permite avaliar o grau de obstrução ao fluxo de ar (SBPT, 2002). O valor de 80% do previsto é considerado como limite inferior de normalidade de função pulmonar (SBPT, 2002). Assim, o valor percentual do VEF₁ em relação ao valor previsto (VEF₁%) foi o parâmetro utilizado nesta tese para avaliar a relação da função pulmonar com as concentrações dos poluentes atmosféricos.

Para realizar o exame os participantes e responsáveis foram orientados a não usarem broncodilatadores de longa duração (formoterol e salmeterol) por 12 horas antes e de curta (salbutamol e fenoterol) 6 horas antes do exame, não fazer refeições volumosas uma hora antes do exame, não ingerir café, chá e refrigerantes pelo menos 6 horas antes do exame.



Figura 9. Exame de espirometria realizado em um dos participantes da pesquisa.

3.4 MONITORAMENTO DA POLUIÇÃO DO AR

As concentrações dos poluentes atmosféricos foram determinadas por meio dos registros da RAMQAr, estação Enseada do Suá. Foram avaliadas as concentrações dos poluentes de maior interesse para a região do estudo (IEMA, 2017): MP_{10} (partículas inaláveis), $MP_{2,5}$ (partículas respiráveis) e SO_2 (dióxido de enxofre).

As amostras de ar coletadas nas estações da RAMQAr são medidas continuamente e as informações são processadas na forma de médias horárias do poluente em micrograma por metro cúbico ($\mu g/m^3$), no próprio local e em tempo real.

A metodologia utilizada para o MP_{10} e o $MP_{2,5}$ é a *Tapered Element Oscillating Microbalance* – TEOM, que possibilita a medição contínua da concentração de massa do MP_{10} . O TEOM consiste na passagem de ar ambiente com fluxo constante através de um filtro que é continuamente pesado. Os cálculos das concentrações de massa em tempo real são verificados pela medição do diferencial de frequência de oscilação medida no filtro (IEMA, 2017).

No monitoramento do SO_2 é utilizado o princípio da fluorescência dos raios ultravioleta. A amostra de gás é irradiada com uma luz ultravioleta de grande intensidade produzindo uma reação iônica. Essa reação é opticamente filtrada e detectada por um fotodiodo. O fotodiodo produz um sinal elétrico proporcional à concentração de SO_2 na amostra de gás (IEMA, 2017).

3.5 PARÂMETROS METEOROLÓGICOS

Foram avaliados os parâmetros meteorológicos, temperatura e umidade, que permitem explicar as variações de valores de alguns fenômenos característicos. Na estação da Enseada do Suá, não são monitorados dados de temperatura e umidade relativa do ar, por isso, foi considerada a homogeneidade espacial dessas variáveis atmosféricas para cada dia de amostragem em toda região do estudo, com base nos dados da Rede de Monitoramento de Temperatura - REDMET, situada no Aeroporto Eurico Salles de Aguiar em Vitória e disponibilizadas pelo Centro de Previsão de Tempo e Estudo Climáticos - CEPETEC.

Foram calculadas as médias aritméticas das medidas de umidade relativa do ar, expressa em porcentagem (%) e temperatura (máxima, média e mínima) expressa em graus Celsius (°C). Esses dados meteorológicos foram utilizados por afetarem diretamente a dispersão e o transporte de poluentes e também os desfechos em saúde.

3.6 MODELOS ESTATÍSTICOS

1.7.1 Modelo Linear Misto

As características das variáveis estudadas, isto é, as concentrações de poluentes, os dados de função pulmonar, a temperatura e umidade, requerem um modelo estatístico que permita analisar dados longitudinais não balanceados e que incorpore a dependência e a estrutura de correlação dos erros, propriedades que, em geral, não satisfazem as suposições clássicas dos modelos de regressão linear e de séries temporais multivariadas, como já discutido na introdução. O Modelo Linear Misto (MLM) é um modelo de regressão que preenche os critérios necessários para as características descritas para os dados longitudinais em estudo pois é utilizado para avaliar a relação entre a variável resposta, nesta tese a variável de interesse é o VEF₁%, e covariáveis em dados agrupados de acordo com uma ou mais categorias, observados ao longo do tempo e com medidas repetidas (PINHEIRO, 2000; VERBEKE; MOLENBERGHS, 2000). O MLM permite que os coeficientes da regressão variem entre os indivíduos e tem sido amplamente utilizado em estudos que avaliam o efeito dos poluentes atmosféricos na função pulmonar (BROWN; PRESCOTT, 2006; RICE *et al.*, 2013). Esse modelo permite não só descrever a tendência temporal levando em conta a correlação que existe entre medidas sucessivas, como também estimar a variação na medida basal e a taxa de mudança ao longo do tempo (FAUSTO *et al.*, 2008). O modelo assume que o padrão de alteração na resposta individual, avaliado pelo comportamento das variáveis respostas, tem a

mesma forma funcional para todos os indivíduos, mas que os indivíduos podem apresentar comportamento longitudinal diferente. Isso faz com que cada indivíduo tenha a sua própria curva especificada pelos coeficientes da regressão (VERBEKE; MOLENBERGHS, 2000; BROWN; PRESCOTT, 2006; FAUSTO *et al.* 2008 apud KERR *et al.* 2013).

Os modelos mistos são extensões dos modelos de efeitos fixos (modelos clássico de regressão) no sentido de incluir de forma aditiva os efeitos aleatórios, coeficientes aleatórios e ou covariáveis na matriz de variância do erro. Nesta secção, o modelo será apresentado de forma geral, de acordo com a literatura. A classe de modelos mistos é muito ampla, depende das características das variáveis predictoras (covariáveis), das possíveis interações entre elas e outros efeitos que devem também ser considerados aleatórios. Uma clara introdução e diversas vertentes de aplicações do MM em problemas na área da saúde são encontradas no Capítulo 1 do livro *Applied Mixed models in Medicine* (BROWN; PRESCOTT, 2006).

No contexto desta tese, como descrito previamente, o principal interesse foi verificar o possível efeito do poluente na função pulmonar de crianças e adolescentes. A temperatura também foi incluída no modelo devido à relação dessa variável climática na concentração dos poluentes e na função pulmonar. Esses efeitos foram empiricamente observados nos dados primários obtidos e a relação linear (correlação amostral) é mostrada na Tabela 5 da Seção 4. Maiores discussões dos resultados empíricos encontram na Seção 4.

O MLM geral foi introduzido como o resultado da combinação de dois estágios, conforme a seguir:

Estágio 1

Seja Y_{ij} , $i = 1, \dots, N$, $j = 1, 2, \dots, n_i$, a variável resposta de interesse, para o i -ésimo indivíduo, medido no tempo t_{ij} . Seja Y_i o vetor de dimensão n_i de todas as medidas repetidas para o i -ésimo indivíduo, isto é, $Y_i = (Y_{i1}, Y_{i2}, \dots, Y_{in_i})'$.

O primeiro estágio, no procedimento de dois estágios, assume que Y_{ij} , $i = 1, \dots, N$, $j = 1, 2, \dots, n_i$, satisfaz o modelo de regressão linear

$$\underset{(n_i \times 1)}{Y_i} = \underset{(n_i \times q)}{Z_i} \underset{(q \times 1)}{\beta_i} + \underset{(n_i \times 1)}{\varepsilon_i} \quad (2.1)$$

onde Z_i é uma matriz de dimensão $n_i \times q$ de covariáveis conhecidas que modela a dinâmica da resposta Y_i em função do tempo, β_i é o vetor de dimensão q de parâmetros desconhecidos e ε_i é o vetor de dimensão $n_i \times 1$ dos componentes residuais ε_{ij} ; $j = 1, \dots, n_i$. Usualmente, é assumido que todos ε_i sejam independentes e identicamente distribuídos com vetor média

zero e matriz de covariância $\Sigma_{\varepsilon_i} = \sigma^2 \mathbf{I}_{n_i}$, onde \mathbf{I}_{n_i} é a matriz de identidade de dimensão n_i , $i = 1, \dots, N, j = 1, 2, \dots, n_i$. Note que Σ_{ε_i} pode assumir outras formas.

O modelo (1) inclui muitos modelos flexíveis para a modelagem de perfis específicos de indivíduos. Na prática, polinômios são os mais utilizados. Entretanto, extensão de modelos como polinômios não funcionais ou função splines podem ser consideradas também, entre outros ver, por exemplo, Lesaffre, Asefa e Verbeke (1999) e Verbeke e Molenbergs (2000).

Estágio 2

Como segundo estágio, o modelo de regressão multivariada é usado para explicar a variabilidade entre os sujeitos com respeito aos seus coeficientes de regressão β_i .

$$\beta_i = \mathbf{K}_i \beta + b_i \quad (2.2)$$

$(q \times 1)$ $(q \times p)(p \times 1)$ $(q \times 1)$

\mathbf{K}_i é uma matriz de ordem $q \times p$ com covariáveis conhecidas, e β é o vetor de dimensão p de parâmetros desconhecidos da regressão, b_i são assumidos serem independentes, com distribuição normal de dimensão q com média zero e matriz de covariância Σ_{b_i} .

Na prática, os parâmetros de regressão em 2, são das variáveis de interesse. Eles são estimados de forma sequencial por meio dos modelos 1 e 2. Primeiramente, β_i é estimado em 1 por meio do conjunto observado Y_i para cada sujeito separadamente, que resulta o estimador $\hat{\beta}_i$. Após, o modelo z é estimado para obter $\hat{\beta}_i$.

Por meio das equações (modelos [1] e [2]) o MLM é definido da forma:

$$Y_i = X_i \beta + Z_i b_i + \varepsilon_i \quad (2.3)$$

$(n_i \times 1)$ $(n_i \times p)(p \times 1)$ $(n_i \times q)(q \times 1)$ $(n_i \times 1)$

onde $X_i = Z_i \mathbf{K}_i$ é uma matriz de ordem $n_i \times q$ de covariáveis conhecidas, por exemplo (concentração de poluentes atmosféricos, etc...) e os outros termos foram definidos previamente. Em [3] β é o vetor parâmetro do efeito fixo e b_i é o efeito aleatório.

$$Y_i = Z_i \beta_i + \varepsilon_i$$

$$\beta_i = \mathbf{K}_i \beta + b_i$$

$$Y_i = Z_i (\mathbf{K}_i \beta + b_i) + \varepsilon_i$$

$$Y_i = Z_i \mathbf{K}_i \beta + Z_i b_i + \varepsilon_i$$

$$Y_i = X_i \beta + Z_i b_i + \varepsilon_i$$

Em resumo, o MM pode ser escrito de uma forma geral matricial, isto é,

$$Y = X\beta + Zb + \varepsilon \quad (2.4)$$

No contexto dos experimentos desta tese:

Y = vetor relacionado à resposta do VEF₁%.

X = matriz das covariáveis concentração dos poluentes atmosféricos (MP₁₀, MP_{2,5} e SO₂) e parâmetros meteorológicos (temperatura e umidade). Por exemplo, X_{i1} = MP₁₀ e X_{i2} temperatura. Essa formulação resulta no sistema de equação para a observação j do indivíduo 1, Y_{ij} , definida da forma

$$Y_{ij} = \mu + \beta_1 X_{1j} + \beta_2 X_{2j} + b_i Z_{ij} + e_{ij} \quad (2.5)$$

X_{1j} = MP₁₀ no tempo j .

X_{2j} = temperatura no tempo j .

b_i = efeito aleatório do indivíduo i .

Z_{ij} = covariável conhecida associada ao indivíduo i no tempo j .

e_{ij} = erro associado ao indivíduo i no tempo j .

De forma equivalente defina-se o MM para o caso onde

X_{1j} = MP_{2,5} e X_{1j} = SO₂

Equivalente é estendido para $Y_{2j}, Y_{3j}, \dots, Y_{n_j}$

De forma geral

$$Y_{ij} = \mu + \beta_1 X_{ij} + \beta_2 X_{ij} + b_i Z_{ij} + e_{ij}, \quad i = 1, \dots, N, j = 1, \dots, n_i \quad (2.6)$$

onde

β_1 = parâmetro fixo para o poluente X_1 no tempo 2.

β_2 = parâmetro fixo para temperatura ou umidade.

b_i = efeito aleatório para o indivíduo i .

1.7.2 Modelo Misto com interação entre poluente e temperatura

De acordo com as relações existentes, físicas e empíricas, entre poluição e temperatura, o efeito dessas covariáveis sobre a função pulmonar (VEF₁%) pode diferir de forma não fixa em diferentes pontos no tempo e isso sugere incluir no modelo a interação entre o poluente e a temperatura.

O efeito da interação entre o poluente e a temperatura pode também ser considerado um efeito aleatório à função pulmonar pois, para cada paciente, o VEF₁% pode sofrer, de forma diferente, consequências desse efeito interativo. Nesse contexto, a interação não aditiva entre poluição e temperatura é adicionada no modelo como descrito a seguir:

$$Y_{ij} = \mu + \beta_1 X_{1j} + \beta_2 X_{2j} + \beta_3 X_{1j}X_{2j} + b_i Z_{ij} + e_{ij}, \quad i = 1, \dots, N, j = 1, \dots, n_i \quad (2.7)$$

onde

β_1 = parâmetro fixo para o poluente X_1 no tempo 1.

β_2 = parâmetro fixo para temperatura ou umidade.

β_3 = parâmetro fixo da interação entre temperatura.

b_i = efeito aleatório para o indivíduo i .

3.7.3 Análise de Componentes Principais

Os estudos sobre os efeitos da poluição do ar na saúde não podem ignorar o fato de que, normalmente, as pessoas são expostas simultaneamente a diversos poluentes e essa combinação pode amplificar ou subestimar os efeitos desses poluentes sobre os desfechos de saúde. Assim, investigar os efeitos da exposição aos diversos poluentes, em conjunto, é útil por duas razões: (i) pode fornecer uma melhor compreensão dos potenciais efeitos individuais e interações entre os poluentes e (ii) pode facilitar a interpretação dos efeitos contribuindo com informações que podem melhorar a gestão da qualidade do ar (JANDAROV, 2017). No MLM, as covariáveis (concentração de poluentes) são incluídas individualmente, entretanto, a existência de multicolinearidade pode ocasionar resultados equivocados.

Nesse contexto, a ACP permite avaliar os efeitos da combinação de diferentes poluentes sobre desfechos em saúde. A ACP é uma técnica estatística de análise múltipla que, além de solucionar a multicolinearidade, reduz a dimensionalidade do espaço matricial dos dados.

Avaliar os efeitos dos poluentes na saúde por meio da ACP pode ser mais interpretável e viável do que isolar os efeitos de um poluente apenas. (Souza *et al.*, 2014)

A ACP para dados de população e de amostra são apresentadas abaixo:

Seja o vetor aleatório $X' = [X_1, X_2, \dots, X_p]$ com matriz de covariância Σ e seus autovalores $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_p \geq 0$. Considere a seguinte combinação linear:

$$Y_1 = a_1'X = a_{11}X_1 + a_{12}X_2 + \dots + a_{1p}X_p$$

$$Y_2 = a_2'X = a_{21}X_1 + a_{22}X_2 + \dots + a_{2p}X_p$$

$$Y_p = a_p'X = a_{p1}X_1 + a_{p2}X_2 + \dots + a_{pp}X_p$$

escrevendo de outra forma:

$$Y_i = a_i'X, \quad i = 1, \dots, p.$$

Essa combinação linear tem variância e matriz de covariância definidas por:

$$VAR(Y_i) = a_i'\Sigma a_i$$

$$COV(Y_i Y_k) = a_i'\Sigma a_k$$

As componentes principais são as combinações lineares tais quais o valor $VAR(Y_i)$ seja o maior possível com restrição de $a_i'a_i = 1$. Ou seja, todos os vetores da combinação linear são ortogonais (norma igual a 1) e o produto interno entre cada par de vetor é igual a 0.

Seja Σ a matriz de covariância do vetor aleatório $X' = [X_1, X_2, \dots, X_p]$ com pares de autovalores-autovetores $(\lambda_1, e_1), (\lambda_2, e_2), \dots, (\lambda_p, e_p)$, onde $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_p \geq 0$. Então, a i -ésima componente principal é dada por

$$Y_i = e_i'X = e_{i1}X_1 + e_{i2}X_2 + \dots + e_{ip}X_p, i = 1, \dots, p.$$

Tem-se que:

$$VAR(Y_i) = e_i'\Sigma e_i = \lambda_i, i = 1, \dots, p$$

$$COV(Y_i, Y_k) = e_i'\Sigma e_k = 0, i \neq k.$$

Se alguns λ_i forem iguais, a escolha do correspondente vetor de coeficientes e_i e de Y_i não será única. Seja Σ a matriz de covariância associada ao vetor aleatório $X' = [X_1, X_2, \dots, X_p]$

com pares de autovalores-autovetores $(\lambda_1, e_1), (\lambda_2, e_2), \dots, (\lambda_p, e_p)$, onde $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_p \geq 0$ e $Y_1 = e_1'X, Y_2 = e_2'X, \dots, Y_p = e_p'X$, as componentes principais. Então:

$$\sigma_{11} + \sigma_{22} + \dots + \sigma_{pp} = \sum_{i=1}^p \text{VAR}(X_i) = \lambda_1 + \lambda_2 + \dots + \lambda_p = \sum_{i=1}^p \text{VAR}(Y_i).$$

Se $Y_1 = e_1'X, Y_2 = e_2'X, \dots, Y_p = e_p'X$ são as componentes principais obtidas da matriz de covariância Σ , então

$$\rho_{Y_i, X_k} = \frac{e_{ik}\sqrt{\lambda_i}}{\sqrt{\sigma_{kk}}}, \quad i, k = 1, 2, \dots, p,$$

são os coeficientes de correlação entre as componentes Y_i e a variável X_k . $(\lambda_1, e_1), (\lambda_2, e_2), \dots, (\lambda_p, e_p)$ são os pares de autovalores e autovetores de Σ .

1.8 Software estatístico

A metodologia proposta e toda análise efetuada foi realizada por meio do software R 3.4.1 (R Develoent Core Team, 2014). O R possui um grande número de procedimentos estatísticos convencionais, entre eles os modelos lineares mistos. Os pacotes estatísticos utilizados foram lme4, lmerTest, mgcv e nlme, disponíveis em seus repositórios.

3.8 Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória-ES, CAAE 53176915.8.0000.5065 e pela Secretaria Municipal de Saúde de Vitória por meio da Escola Técnica do Sistema Único de Saúde (ETSUS). (ANEXOS 12 e 13)

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Análise Descritiva

No período estudado, 770 crianças e adolescentes na faixa etária de 7 a 18 anos estavam cadastradas na ESF da US Praia do Suá e residiam até 2 km da estação de monitoramento Enseada do Suá. Dessas, 581 (75,4%) aceitaram participar do estudo e responderam aos questionários ISAAC para estimar a prevalência de sintomas de asma e rinite. Os resultados dos questionários encontram-se no Anexo 14.

As crianças e adolescentes que responderam sim às questões sobre ter apresentado crise de chiado no último ano (questão 2 do questionário ISAAC asma) e sintomas de rinite sem gripe associada no último ano (questão 2 do questionário ISAAC rinite) foram considerados prováveis indivíduos com asma e rinite alérgica, respectivamente.

Na faixa etária de 7 a 12 anos, 63 (24%) apresentaram sintomas de provável asma e 117 (44%) de provável rinite alérgica. Quanto aos sintomas nasais, 117 (44%) crianças apresentaram sintomas no último ano, que podem corresponder à rinite. Ao associarmos sintomas nasais e oculares, 66 (25%) crianças apresentaram sintomas indicativos de provável rinoconjuntivite alérgica.

Na faixa etária de 13 a 18 anos, 63 (20%) adolescentes apresentaram sintomas de provável asma e 136 (43%) de provável rinite alérgica. Ao associarmos sintomas nasais com os oculares, 84 (26%) adolescentes apresentaram sintomas indicativos de provável rinoconjuntivite alérgica.

Considerando toda a amostra, a prevalência de sintomas de asma foi de 22% e de rinite 44%, resultado similar ao observado na análise por faixa etária.

Esses resultados são semelhantes aos descritos em estudo prévio realizado no município de Vitória em que foram avaliados 2.452 escolares de 6 e 7 anos e as prevalências de asma e rinite foram 26,5% e 46,7%, respectivamente (SERPA et al. 2014).

As crianças e adolescentes que responderam aos questionários foram divididas em 3 grupos, com base nas respostas dos questionários: Grupo 1- sem doença respiratória, Grupo 2- com sintomas de asma associados ou não aos de rinite e Grupo 3- com sintomas de rinite apenas. Foram sorteados 50 crianças e adolescentes de cada grupo e esses foram convidados à avaliação e acompanhamento mensal durante 6 meses.

Aceitaram participar das avaliações mensais 104 crianças e adolescentes, entretanto, ao longo do estudo 22 foram excluídas por mudança de endereço, desistência ou por realizarem exames de espirometria sem critérios de aceitabilidade de reprodutibilidade.

A amostra final foi composta por 82 crianças e adolescentes ($i=1, \dots, 82$) que foram avaliadas mensalmente no período de julho a dezembro de 2017 ($j= 1, \dots, 6$). A média de idade do grupo total foi de 11,2 anos, 44 (53%) eram do sexo feminino, 42% brancos, 32 (38,5%) apresentavam asma, 32 (38,5%) rinite e 19 (23%) não apresentavam doença respiratória. Estavam expostos a tabagismo passivo 27% das crianças e adolescentes e 58% tinham cães, gatos ou pássaros no domicílio. Na tabela 1 são apresentadas as características demográficas da população estudada.

Ao compararmos os grupos de crianças e adolescentes com asma, rinite e sem doença quanto as variáveis descritas na Tabela 1, observamos que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos somente quanto ao tipo de parto. Apenas 26% das crianças sem doença respiratória nasceram de parto cesárea, enquanto nos grupos com asma e/ou rinite, este percentual foi de 35% e 59%, respectivamente.

Existem evidências que crianças nascidas por cesariana têm risco aumentado de desenvolver asma, rinite alérgica e outras doenças do sistema imunológico (RENZ-POLSTER *et al.*, 2005; THAVAGNANAM *et al.*, 2008; SEVELSTED *et al.*, 2015). Sevelsted *et al.* (2015) analisaram o risco de doença crônica em nascidos por cesariana com base em dados de 35.000 registros de nascimentos da Dinamarca. Esses autores observaram que nascer por cesariana aumentou o risco de asma e de outras doenças imunológicas com artrite juvenil, doença inflamatória intestinal, imunodeficiências e leucemia. As doenças do sistema imunológico são o resultado da interação entre fatores genéticos e ambientais e nesse contexto, especula-se que o parto natural proporcionaria diferenças no microbioma do recém-nascido, que contribuiriam para uma menor chance de desenvolver doenças alérgicas, por exemplo, asma e rinite (BISGAARD *et al.*, 2011).

Tabela 1. Características demográficas da população estudada considerando os grupos asma, rinite e sem doença.

Variável	Categoria	Total		Rinite		Asma e Rinite		sem doença		p-valor
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Sexo	masculino	39	47	16	50	18	56	5	26	0,107
	feminino	44	53	16	50	14	44	14	74	
Cor/raça	branco	36	43	11	34	17	53	8	42	0,206
	pardo	25	30	10	31	11	34	4	21	
	negro	22	27	11	34	4	13	7	37	
Sempre residiu bairro	não	27	33	10	31	11	34	6	32	0,960
	sim	56	67	22	69	21	66	13	68	
Tipo de parto	normal	47	57	13	41	20	65	14	74	0,041
	cesárea	35	43	19	59	11	35	5	26	
Aleitamento	não	4	5	2	6	1	3	1	5	0,853
	sim	78	95	30	94	30	97	18	95	
Tempo aleitamento (meses)	< 6	16	21	5	17	8	27	3	18	0,585
	6-12	24	31	9	30	11	37	4	24	
	> 12	37	48	16	53	11	37	10	59	
Animais na casa	não	35	42	15	47	12	38	8	42	0,750
	sim	48	58	17	53	20	63	11	58	
Tabagismo passivo	não	61	73	26	81	21	66	14	74	0,367
	sim	22	27	6	19	11	34	5	26	
Fumo gravidez	não	69	83	27	84	27	84	15	79	0,857
	sim	14	17	5	16	5	16	4	21	

p-valor do teste Qui-quadrado

Na avaliação das características clínicas e laboratoriais (Tabela 2), as dosagens de IgE total e IgE específica para o grupo de aeroalérgenos Hx2 (*Blomia tropicalis*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) foram significativamente mais elevadas nos grupos com asma e rinite quando comparados ao grupo sem doença respiratória, o que era previsto. Muitos fatores ambientais podem contribuir na trajetória das doenças alérgicas respiratórias como, por exemplo, exposição a poluentes extradomiciliares, tabagismo passivo e exposição a aeroalérgenos. A sensibilização alérgica avaliada pela positividade desses exames é fortemente associada à asma em estudos epidemiológicos (SUNYER *et al.*, 1996; OKSEL; CUSTOVIC, 2018). O número de eosinófilos periféricos é outro biomarcador relacionado às doenças alérgicas, comumente em número elevado nas pessoas com quadros de alergia respiratória. Entretanto, nos indivíduos estudados não foram observadas diferenças entre os grupos. É importante ressaltar que essas células podem estar em número elevado em outras situações como, por exemplo, nas parasitoses intestinais. Sensibilização para aeroalérgenos

e número de eosinófilos periféricos já foram relacionados à queda de função pulmonar, avaliada por oscilometria de impulso (LEE *et al.*, 2019).

Tabela 2. Características clínicas e laboratoriais da população estudada considerando os grupos com sintomas de asma, rinite e sem doença.

Variáveis	Total			Rinite			Asma e Rinite			Sem doença			p-valor*
	Média	Mediana	DP	Média	Mediana	DP	Média	Mediana	DP	Média	Mediana	DP	
Idade no início do estudo	11,2	11,0	2,8	11,2	11,0	2,8	10,6	10,0	2,8	12,3	12,0	2,6	0,099
IgE total (KU/mL)	432,3	176,0	739,8	389,4	147,0	892,3	653,6	423,0	730,4	132,1	99,2	132,4	0,045
IgE barata (Pa)	0,6	0,1	1,9	1,0	0,1	2,9	0,5	0,1	0,9	0,1	0,1	0,1	0,282
IgE Hx2 (Bt, Dpt, Bg)	18,5	0,3	32,2	14,7	0,3	30,4	32,7	16,2	37,5	0,9	0,1	2,2	0,001
IgE Mx2 (Fungos mix)	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,3	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	0,0	0,239
IgE Gx2 (Gramíneas)	0,1	0,1	0,3	0,2	0,1	0,5	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	0,0	0,352
Eosinófilos (cél/mm ³)	459,4	439,5	344,4	422,9	460,5	270,4	544,7	476,0	382,3	367,7	248,0	384,5	0,206
Peso ao nascer (kg)	3249,0	3260,0	681,7	3108,0	3225,0	703,7	3362,1	3290,0	561,6	3313,9	3490,0	797,3	0,314
Peso (kg)	43,3	41,0	13,6	45,5	43,0	13,8	40,0	36,5	13,9	45,2	43,0	12,3	0,216
Altura (m)	1,5	1,5	0,1	1,5	1,5	0,1	1,4	1,4	0,2	1,5	1,5	0,1	0,132
IMC	19,4	18,6	3,4	19,9	19,2	3,4	18,9	17,4	3,7	19,5	20,1	2,9	0,521

*p-valor do teste Anova

IgE: imunoglobulina E.

Bt= Blomia tropicalis, Dpt= Dermatofagoides pteronyssinus, Bg= Blatela germânica, Pa=Periplaneta americana

Na tabela 3 são apresentados os percentuais médios (mínimos, médios, máximos) do VEF1% das crianças e adolescentes durante os meses de julho a dezembro de 2017. O valor médio do VEF₁% para o período foi de 93%. Observa-se que ao longo dos meses houve uma redução no percentual médio de VEF₁%.

4.2 Relação entre efeito dos poluentes e variáveis meteorológicas

Na tabela 3 são apresentadas as concentrações médias (mínimas, médias, máximas) e mediana dos poluentes atmosféricos e dos parâmetros meteorológicos (temperatura e umidade) para todo o período estudado.

As concentrações médias (mínimas, médias, máximas) e mediana dos poluentes, temperatura e umidade para o dia anterior ao da realização da espirometria estão resumidas na tabela 4. As concentrações médias de 24 horas para os poluentes no dia anterior à realização dos exames de espirometria foram de 18,73µg/m³ para o MP₁₀, 10,28 µg/m³ para o MP_{2,5} e de 7,02 µg/m³ para o SO₂.

A concentração média dos poluentes não ultrapassou, na maioria dos dias, os limites da OMS para a média de 24 horas que são de $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ para o MP_{10} , $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ para o $\text{MP}_{2,5}$ e $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ para o SO_2 .

Apesar das concentrações médias de 24 horas estarem dentro dos padrões da OMS e da legislação vigente no Brasil, foram registradas concentrações médias horárias altas durante o período, conforme descrito na tabela 3.

Tabela 3. Valores médios (mínimo, média, máximo) e mediana do VEF1%, concentrações (mínima, média, máxima e mediana) dos poluentes e dos parâmetros meteorológicos de julho a dezembro de 2017.

Variáveis	Mês 1				Mês 2				Mês 3				Mês 4				Mês 5				Mês 6			
	Mínima	Média	Mediana	Máxima	Mínima	Média	Mediana	Máxima	Mínima	Média	mediana	Máxima	Mínima	Média	Mediana	Máxima	Mínima	Média	Mediana	Máxima	Mínima	Média	Median	Máxim
VEF1, %	59	101,40	103,00	141,00	48,00	96,46	96,00	139,00	51,00	89,89	90,00	123,00	48,00	92,23	94,00	126,00	35	91,92	92	127	41	89,6	91	127,00
MP10 média mensal	19,82	20,06	20,07	20,53	20,31	22,38	22,65	22,88	20,85	21,34	21,41	21,87	19,03	19,15	19,10	19,48	19,12	19,22	19,17	19,32	17,35	17,72	17,78	18,18
MP10 média dia anterior	10,25	18,22	21,42	27,75	11,42	19,09	16,63	29,54	16,75	21,35	23,04	24,5	10,5	19,09	20,17	27,21	11,46	15,28	15,67	22,58	16,83	20,89	23,67	24,08
MP10 média dois dias anteriores	14,63	19,37	17,81	25,21	12,03	18,43	17,05	25,21	16,98	21,57	22,11	24,71	16,40	19,44	18,02	25,59	11,36	16,15	21,07	16,85	19,8	20,45	23,88	
MP10 média três dias anteriores	15,92	20,52	20,18	23,85	12,88	19,01	18,74	25,40	17,24	21,44	20,67	24,32	15,36	19,29	18,71	23,60	13,31	16,58	15,10	21,57	16,92	18,88	19,26	21,53
MP10 média cinco dias anteriores	16,73	20,19	20,93	22,19	15,61	20,42	19,14	24,07	17,71	21,06	21,59	22,98	19,22	20,38	19,95	22,81	16,02	16,88	16,63	18,37	18,00	19,17	19,24	19,70
MP2,5 média mensal	10,24	10,39	10,43	10,45	9,59	10,87	11,09	11,17	8,67	8,801	8,80	9,15	10,77	11,32	11,05	12,07	12,48	12,60	12,59	12,73	10,93	11,27	11,31	11,43
MP2,5 média dia anterior	6,75	9,803	9,13	15,46	7,13	8,762	8,71	12,42	7,71	9,16	9	10,42	8,42	12,61	12,17	19	8,54	11,02	10,17	15,71	8	10,81	12,25	13,38
MP2,5 média dois dias anteriores	7,98	10,58	9,36	14,11	6,84	8,47	8,09	10,84	7,80	9,16	9,54	9,82	10,21	12,67	11,71	18,36	8,81	11,25	11,48	14,90	7,69	9,992	10,69	12,82
MP2,5 média três dias anteriores	9,06	10,92	10,60	13,78	7,09	8,72	8,56	10,29	8,20	9,08	9,10	9,75	10,61	12,47	12,93	16,93	10,11	12,02	11,11	15,17	8,03	9,40	9,59	11,21
MP2,5 média cinco dias anteriores	8,99	10,80	11,47	12,11	7,56	9,36	8,91	11,27	8,32	8,93	8,88	9,66	11,63	12,75	12,32	14,70	11,53	12,12	12,14	12,84	8,34	9,08	9,15	10,47
SO2 média mensal	5,08	5,68	5,63	6,18	4,23	4,37	4,35	4,70	6,57	6,95	6,76	8,36	8,17	8,65	8,63	8,94	6,22	6,41	6,41	6,49	20,59	21,09	21,31	21,59
SO2 média dia anterior	2,55	5,162	4,28	8,74	3,78	5,30	4,65	9,78	6,31	8,41	8,232	11,58	2,27	4,284	4,62	8,59	4,01	4,915	4,41	6,86	5,1	14,92	12,37	26,31
SO2 média dois dias anteriores	2,65	5,91	5,41	8,81	3,93	5,09	5,13	7,54	6,64	8,17	7,90	11,93	2,55	5,115	4,91	8,89	4,37	4,841	5,04	5,44	4,77	13,06	17,38	19,34
SO2 média três dias anteriores	4,52	6,04	6,02	8,78	3,97	5,15	5,18	6,89	7,23	8,54	8,79	11,71	4,03	5,84	5,09	9,24	5,20	5,41	5,42	5,64	5,65	23,75	15,71	38,96
SO2 média cinco dias anteriores	4,93	5,87	5,64	7,13	4,21	5,18	5,12	6,12	7,43	8,45	8,43	10,76	5,97	7,98	7,79	10,23	5,13	5,63	5,81	6,12	4,92	32,39	32,38	36,60
Temp. média mensal	21,26	21,65	21,75	22,01	21,2	21,29	21,27	21,52	21,66	21,78	21,75	22,37	23,81	24,19	23,85	24,98	24,47	24,51	24,50	24,56	24,96	25,04	25,04	25,17
Temp. média dia anterior	20,42	21,03	20,7	22,29	19,47	21,2	21,76	23,92	21,63	22,46	22,49	25,41	21,91	24,43	23,76	26,03	22,16	23,63	24,47	24,99	24,67	26,02	26,11	26,77
Temp. média dois dias anteriores	20,63	21,09	21,14	21,56	19,65	21,21	21,24	23,66	21,61	22,43	22,60	24,07	23,28	24,59	24,51	26,54	22,94	23,69	23,44	24,73	25,39	25,99	25,97	26,47
Temp. média três dias anteriores	20,5	21,11	21,25	21,70	20,45	21,38	21,13	23,57	21,98	22,43	22,67	23,25	22,82	24,67	25,15	26,60	23,21	23,82	23,53	24,62	25,51	25,80	25,85	26,68
Temp. média cinco dias anteriores	20,8	21,07	21,14	21,37	20,23	21,66	21,76	22,97	21,93	22,36	22,40	22,95	24,03	25,20	25,58	26,38	22,49	23,22	23,16	24,14	25,16	25,35	25,46	25,54
URA média mensal	83,32	85,06	84,68	86,37	79,92	81,65	81,44	83,03	80,37	81,32	81,17	82,31	78,65	80,00	80,25	80,64	80,44	80,88	81,05	81,16	82,66	82,89	82,87	83,49
URA média dia anterior	82,3	90,17	91,26	95,46	71,81	78,94	78,28	87,76	76,12	82,86	83,9	86,7	70,89	80,46	81,18	95,15	77,23	85,72	83,13	92,9	75,92	82,52	86,37	88,47
URA média dois dias anteriores	81,83	89,34	90,02	91,60	72,30	78,29	78,07	85,91	79,72	83,01	83,79	86,97	73,97	80,69	81,63	85,43	78,36	86,06	85,07	92,52	77,80	81,91	82,20	87,42
URA média três dias anteriores	81,98	89,11	89,05	91,61	73,08	78,13	78,21	84,81	81,11	82,73	82,10	85,81	74,73	80,71	79,51	87,94	77,99	85,24	87,42	90,99	78,05	82,65	83,10	83,59
URA média cinco dias anteriores	85,06	89,28	90,00	90,67	74,74	77,82	77,39	83,00	81,47	82,95	82,18	85,00	75,16	78,32	77,42	82,73	81,41	86,77	88,04	90,16	82,46	83,74	84,11	84,83

VEF1, %: volume expiratório forçado no primeiro segundo, % predito. MP10: material particulado com diâmetro aerodinâmico menor que 10µm. MP2,5: material particulado com diâmetro aerodinâmico menor que 2,5µm. SO2: dióxido de enxofre. Temp: temperatura. URA: umidade relativa do ar.

Tabela 4. Poluentes e parâmetros meteorológicos no período de julho a dezembro de 2017.

Variável	Média 24h	DP	Mediana	Mínimo	Máximo
MP₁₀, µg/m³	18,73	4,76	17,94	10,44	27,32
MP_{2,5}, µg/m³	10,28	2,6	9,8	6,76	18,68
SO₂, µg/m³	7,02	5	5,54	2,31	18,68
Temperatura, °C	23,13	2,03	22,7	19,47	26,77
Umidade relativa, %	83,44	6,48	83,47	70,89	95,46

DP: desvio padrão. MP₁₀: material particulado com diâmetro aerodinâmico menor que 10µm.
MP_{2,5}: material particulado com diâmetro aerodinâmico menor que 2,5µm. SO₂: dióxido de enxofre.

Na tabela 5 são apresentadas as correlações amostrais entre as concentrações médias dos poluentes MP₁₀, MP_{2,5} e SO₂, das variáveis meteorológicas, temperatura e umidade relativa do ar do dia anterior ao da avaliação da função pulmonar e obtenção do VEF₁% médio. Embora algumas correlações amostrais pareçam ser não numericamente significantes, a correlação não-paramétrica de Pearson indicou que as variáveis são correlacionadas significativamente para a maioria dos pares, com níveis de 10%, 5% e 1%. Similar conclusão foi observada no estudo empírico apresentado por Matos (2012), Pinto, Reisen e Monte (2018) e Souza et al. (2018). Note que as variáveis preditoras como por exemplo, os poluentes e a temperatura, são séries temporais com dinâmicas aparentemente não estacionária e com observações aberrantes, conforme observado na Gráfico 1. Esse fenômeno pode causar impactos nas funções estatísticas (média, desvio padrão, correlações entre outras) e, portanto, não deve ser negligenciado. Isso pode reduzir os valores das correlações amostrais e, em consequência, produzir estimadores que subestimam os parâmetros envolvidos. As propriedades de dados aberrantes em poluição do ar já foram investigadas por Reisen, Levy-Luc e Cotta (2017), Reisen, Lévy-Leduc e Murad (2017), Molinares et al. (2018), Reisen et al. (2019) entre outros. Nesse contexto, esses estudos propõem metodologias robustas para estimação de parâmetros com aplicações nas séries de poluição medidas na RAMQAr.

Tabela 5. Correlação entre os valores médios de VEF₁%, poluentes e parâmetros meteorológicos no dia anterior ao exame de função pulmonar, para o período de julho a dezembro de 2017.

	VEF ₁ %	MP ₁₀	MP _{2,5}	SO ₂	Temperatura	Umidade relativa
VEF ₁ %	1					
MP ₁₀	-0,09**	1				
MP _{2,5}	-0,09**	0,65	1			
SO ₂	-0,16***	0,41	0,26***	1		
Temperatura	-0,18***	0,14***	0,39***	0,43***	1	
Umidade relativa	0,06	-0,25	-0,08	0,02	-0,48	1

VEF₁%: volume expiratório forçado no primeiro segundo, % predito. MP₁₀: material particulado com diâmetro aerodinâmico menor que 10µm. MP_{2,5}: material particulado com diâmetro aerodinâmico menor que 2,5µm. SO₂: dióxido de enxofre.
 Nível de significância: 1%: ***, 5%: **, 10%: *
 Obs.: média dos poluentes no dia anterior.

Uma possível forma de mitigar esses problemas, se assim forem constatados, seria considerar métodos robustos de estimação como os empregados por Cotta (2014), Cotta et al. (2017), e Reisen et al. (2019). Entretanto, essa vertente não faz parte desta tese e é deixada como sugestão para futuras pesquisas que envolvam os modelos mistos com covariáveis da qualidade do ar e meteorologia. Mesmo diante dessas possíveis questões empíricas, observa-se na Tabela 5 que as correlações foram significantes o que indica a existência do efeito das variáveis predictoras na resposta ao VEF₁%. Além da significância das correlações, nota-se que a relação linear é negativa entre VEF₁% e os poluentes e temperatura, o que é um resultado esperado. Adicionalmente, observa-se que as variáveis meteorológicas apresentam relação linear com as concentrações dos poluentes e que existe correlação positiva entre as variáveis concentração de MP₁₀, MP_{2,5} e SO₂ com a temperatura, o que implica na ocorrência de multicolinearidade, fenômeno que também não deve ser negligenciado. A relação positiva entre temperatura e as concentrações de MP₁₀, SO₂ e O₃, já foi observada em estudos prévios na mesma região, que justificam esse fenômeno pela possibilidade de ocorrência de inversão térmica (DERÍSIO, 2012; PINTO; REISEN; MONTE, 2018). Essa propriedade também foi evidenciada em vários estudos, com o enfoque principal de verificar a relação positiva entre a temperatura e o poluente em desfechos de saúde. Pode-se citar Robert (2004), Ren e Tong (2006), Li et al. (2014), Zhang et al. (2015), Lepeule et al. (2018), Rice et al. (2018).

Uma questão adicional a ser registrada é o valor da correlação entre temperatura e o VEF₁% que mostra ser mais expressivo (em módulo) que as dos poluentes MP₁₀, MP_{2,5} e SO₂, isto é, $\hat{\rho}_{\text{temx,VEF1}} = -0,18$, $\hat{\rho}_{\text{MPx,VEF1}} = -0,09$, $\hat{\rho}_{\text{MPx,VEF1}} = -0,16$ respectivamente. Em consequência, isso reflete na estimação dos parâmetros dos modelos (ver Seção 4.3). Cabe ressaltar que esta evidência empírica de maior correlação da temperatura com o VEF₁% pode ser justificada pela forma como a série temporal da variável temperatura se comporta em relação ao tempo, isto é, apresenta “estabilidade em torno da média” e não contém observações aberrantes (tipo *outliers*) como se observa nas variáveis da qualidade do ar. O Gráfico 1 mostra as dinâmicas das séries predictoras e Gráfico 2 apresenta os *plots* das funções de autocovariâncias (ACF) das variáveis. Observa-se que ACF da temperatura apresenta um decaimento exponencial bem mais lento que as outras ACF possivelmente na condição de raiz unitária, isto é, série de característica não estacionária ou do tipo homogênea (ver Wei, 2006).

Como forma de verificar um possível efeito das observações de maiores picos (*outliers*) dos poluentes MP₁₀ e MP_{2,5}, esses valores foram substituídos pelas médias e as ACF calculadas, para o conjunto de dados modificados. Interessante notar que a remoção dos índices altos de poluição nessas variáveis produz correlações de valores maiores que as dos dados originais (ver *Plots* no Gráfico 3). Por exemplo, para os dados originais as correlações amostrais de defasagem $h=1, 2$, para as séries MP₁₀ e MP_{2,5} são: $\hat{\rho}_{\text{MP10}}(1) = 0,37$, $\hat{\rho}_{\text{MP10}}(2) = 0,07$ e $\hat{\rho}_{\text{MP2.5}}(1) = 0,33$, $\hat{\rho}_{\text{MP2.5}}(2) = 0,06$ enquanto, para as séries modificadas, $\hat{\rho}_{\text{MP10}}(1) = 0,38$, $\hat{\rho}_{\text{MP10}}(2) = 0,09$ e $\hat{\rho}_{\text{MP2.5}}(1) = 0,41$, $\hat{\rho}_{\text{MP2.5}}(2) = 0,13$, respectivamente (ver Tabela 6). Note que, esse simples exemplo mostra que séries originais apresentam menores valores das correlações, efeito causado possivelmente pela dinâmica da séries e observações aberrantes.

Os Gráficos 1 e 2, aliados às discussões nos parágrafos anteriores fornecem as primeiras evidências das contribuições dos poluentes e das variáveis meteorológicas nas relações lineares com o VEF₁%, isto é, aparentemente, a temperatura apresentará maior contribuição e as interações e a multicolinearidade entre as covariáveis não devem ser negligenciadas.

Para finalizar, com o objetivo de verificar as relações entre as variáveis por médias mensais, foram calculadas as correlações de médias de cada mês dos poluentes e do VEF₁% para os diferentes períodos de defasagem em dias das variáveis predictoras, isto é, $h=1, 2, 3, 5$ dias. (ANEXO 15) Em geral, as correlações evidenciaram conclusão similar em relação aos resultados apresentados na Tabela 5, o que era esperado. Observa-se que as correlações foram calculadas mês a mês e, portanto, utilizou um número reduzido de observações, entre 4 a 8 por mês.

Com base nessas análises, as relações lineares entre o VEF₁% e as variáveis predictoras foram calculadas por vertentes do MM e isso está discutido na sequência.

Tabela 6. Correlações amostrais dos dados originais de defasagem $h=1, 2$, para as séries MP_{10} e $MP_{2,5}$.

	MP₁₀		MP_{2,5}	
Série original	$\hat{\rho}_{MP_{10}}(1)$	0,37	$\hat{\rho}_{MP_{2,5}}(1)$	0,33
	$\hat{\rho}_{MP_{10}}(2)$	0,07	$\hat{\rho}_{MP_{2,5}}(2)$	0,06
Série modificada	$\hat{\rho}_{MP_{10}}(1)$	0,38	$\hat{\rho}_{MP_{2,5}}(1)$	0,41
	$\hat{\rho}_{MP_{10}}(2)$	0,09	$\hat{\rho}_{MP_{2,5}}(2)$	0,13

Gráfico 1. Séries temporais originais dos poluentes MP_{10} , $MP_{2.5}$ e SO_2 e das variáveis meteorológicas, temperatura e umidade relativa do ar para o período de julho a dezembro de 2017.

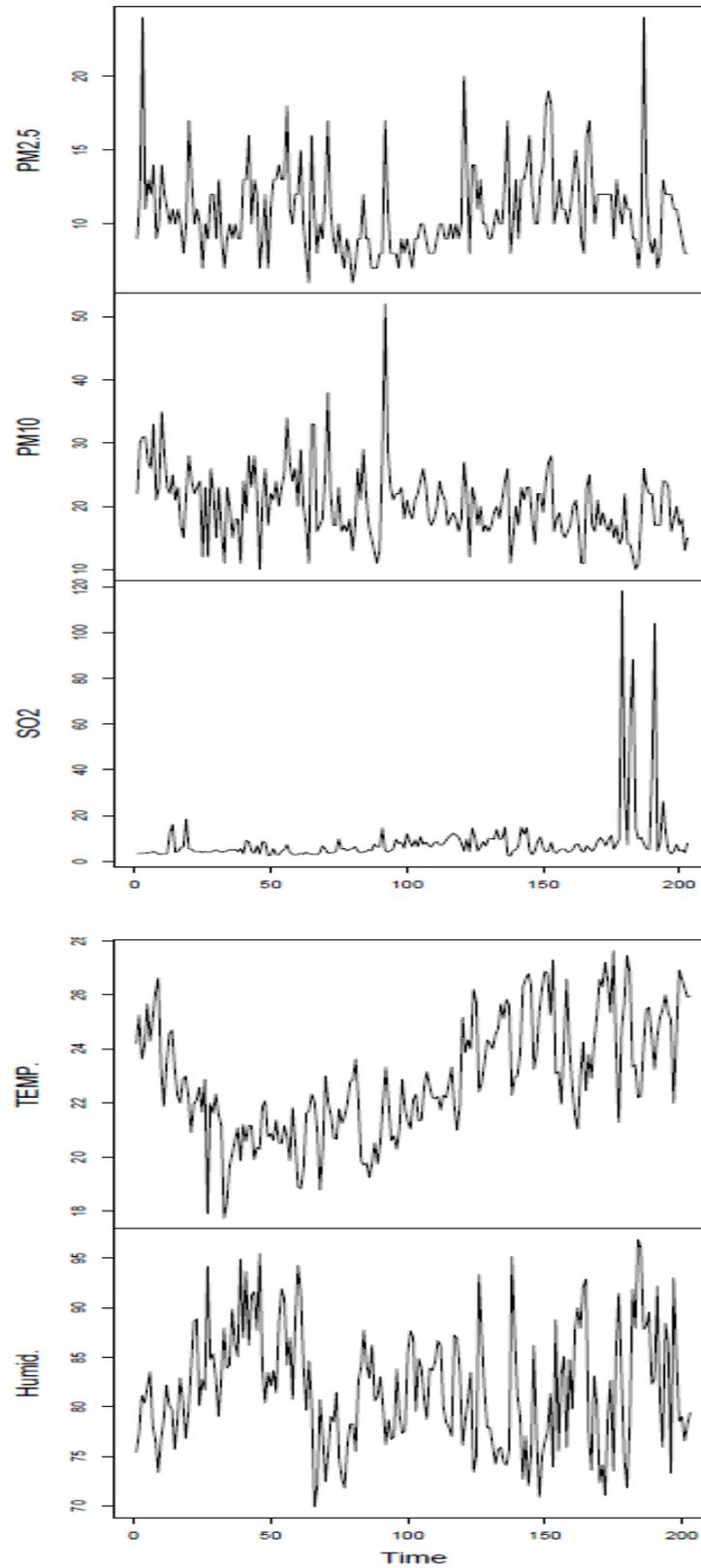


Gráfico 2. Plots das funções de autocovariância (ACF) com séries dos poluentes MP_{10} , $MP_{2,5}$ e SO_2 e das variáveis meteorológicas, temperatura e umidade relativa do ar para o período de julho a dezembro de 2017.

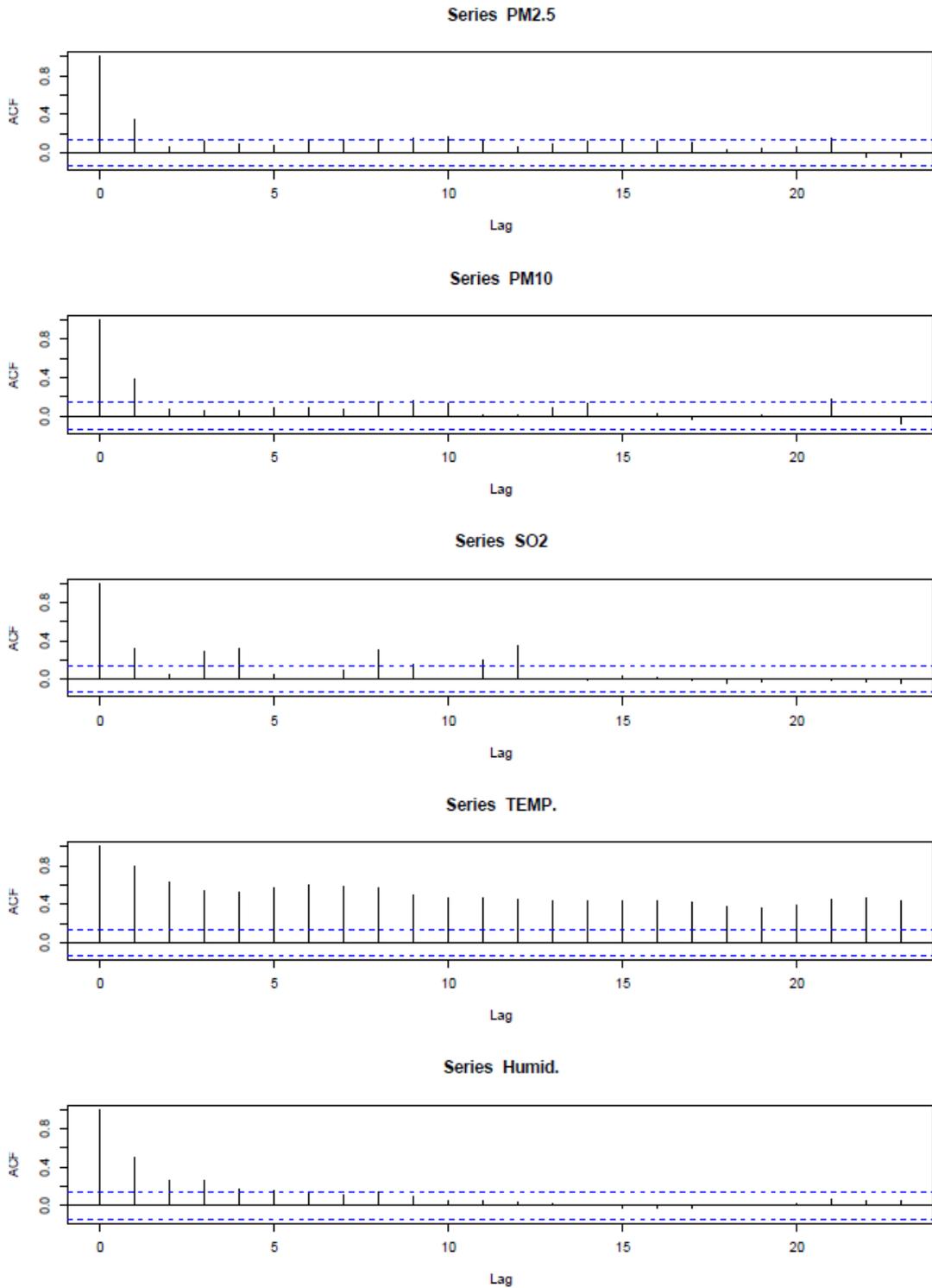
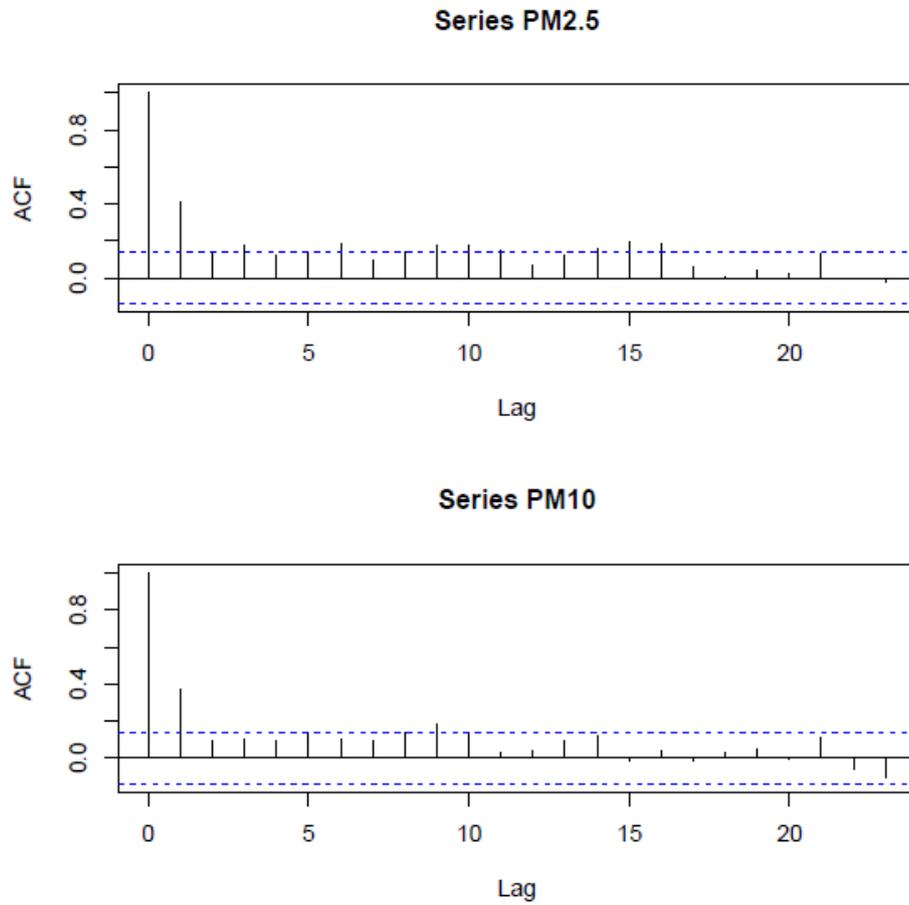


Gráfico 3. Plots das funções de autocovariância (ACF) com séries dos poluentes $MP_{2,5}$ e MP_{10} modificadas para o período de julho a dezembro de 2017.



4.3 Análise da relação entre função pulmonar e variáveis explicativas

Com base às discussões explanadas na seção anterior, uma sequência de modelos é proposta no sentido de responder às questões emergidas na Seção 1.4.3 as quais estão correlatas com os objetivos descritos na Seção 1.6, isto é,

(a) a temperatura modifica o efeito do material particulado na função pulmonar ($VEF_{1\%}$) dos indivíduos? (b) Qual efeito, se existir, de curto prazo, do poluente no $VEF_{1\%}$ ao ignorar as variáveis climáticas? (c) Qual o efeito do poluente no $VEF_{1\%}$ quando a interação entre variáveis de poluição com as climáticas são covariáveis no modelo? (d) Como considerar variáveis temporais no MM com o objetivo de quantificar o $VEF_{1\%}$ com múltiplos poluentes? (e) Qual o efeito dos poluentes no $VEF_{1\%}$ quando as variáveis climáticas são consideradas somente efeito de confusão, isto é, são modeladas por funções suavizadoras (regressão não-paramétrica)?

Nesse contexto, são sugeridos cinco modelos vertentes do MM definido na Equação (2.6) para quantificar a relação entre o $VEF_{1\%}$ e os poluentes MP_{10} , $MP_{2,5}$ e SO_2 , variáveis climáticas, e outras, nos dados coletados na RGV de acordo com a descrição na Seção 3. Diante da particularidade das características ambientais da região de estudo e das complexidades das propriedades estocásticas das variáveis envolvidas, os modelos sugeridos emergiram das etapas da análise descritiva, da interpretação física dos fenômenos e da modelagem das relações. Desse modo, cada modelo contribuiu no entendimento de verificar e quantificar a relação entre o parâmetro de função pulmonar e as variáveis de interesse, o que justifica a discussão dos modelos de acordo com a organização apresentada na Tabela 7 onde as variáveis preditoras envolvidas nos modelos estão descritas. Note que, para os modelos I, II, III, IV, os poluentes são considerados de forma individual. Como é bem descrito na literatura, a temperatura está também associada como desfecho de saúde (BASU; SAMET, 2002; REN; TONG, 2006), mas, em geral, as variáveis climáticas são consideradas como de confusão nos estudos da relação entre poluição do ar e saúde. Os modelos III são usados para explorar se existe efeitos interativos, entre os poluentes e as variáveis climáticas na função pulmonar por meio do MM, relação ainda não explorada na literatura e que parece ser bastante plausível para ser negligenciada.

No modelo IV, além das preditoras de maior interesse, isto é, poluição e variáveis climáticas, são consideradas variáveis adicionais, como IMC, raça/cor, idade, sexo, doença respiratória pré-existente, sensibilização alérgica, tabagismo passivo e presença de animais no domicílio, pois pesquisas na área também evidenciaram contribuições dessas variáveis nos parâmetros de função pulmonar. Por fim, o Modelo V faz uso da técnica de Análise de Componentes

Principais (ACP) para obter as variáveis ortogonais a serem covariáveis no MM, isto é, uma proposta de modelo híbrido com modelos mistos e a técnica multivariada de componentes principais.

Nas relações entre preditoras e VEF₁%, os poluentes foram considerados no modelo com a defasagem média de um dia. Entretanto, a relação do VEF₁% com outras defasagens dos poluentes também foram investigadas, mas os melhores ajustes foram para o dia anterior. Essa conclusão empírica, neste caso de estudo, pode ser justificada pela estrutura das correlações dos poluentes que decaem de forma muito rápida após a defasem 1 (ver Gráfico 3). Portanto, os modelos com poluentes de defasagem superior a 1 não são discutidos no corpo deste trabalho. Alguns desses ajustes estão nos Anexos 17.

Tabela 7. Modelos vertentes dos modelos mistos utilizados para quantificar a relação entre VEF₁% e os poluentes MP₁₀, MP_{2,5} e SO₂.

Modelos	Variáveis Preditoras		
I	(a) MP ₁₀	(b) MP _{2,5}	(c) SO ₂
II	(a) MP ₁₀ + Temperatura	(b) MP _{2,5} + Temperatura	(c) SO ₂ + Temperatura
III	(a) MP ₁₀ + Temperatura + Interação (a1) Funções splines nas covariáveis	(b) MP _{2,5} + Temperatura + Interação (b1) Funções splines nas covariáveis	(c) SO ₂ + Temperatura + Interação (c1) Funções splines nas covariáveis
IV	(a) MP ₁₀ + Temperatura + Umidade + Grupo (asma, rinite e sem doença) + Idade + Sexo + Raça/cor (branco, não branco) + Nível de IgE total + Nível de IgE específica + Tabagismo passivo + Animais no domicílio + IMC	(b) MP _{2,5} + Temperatura + Umidade + Grupo (asma, rinite e sem doença) + Idade + Sexo + Raça/cor (branco, não branco) + Nível de IgE total + Nível de IgE específica + Tabagismo passivo + Animais no domicílio + IMC	(c) SO ₂ + Temperatura + Umidade + Grupo (asma, rinite e sem doença) + Idade + Sexo + Raça/cor (branco, não branco) + Nível de IgE total + Nível de IgE específica + Tabagismo passivo + Animais no domicílio + IMC
V	Análise de Componentes Principais		

4.3.1 Relação entre função pulmonar e MP₁₀

4.3.1.1 Ajuste do modelo I(a) com MP₁₀

No modelo I(a) somente é considerado o MP₁₀ no MLM definido na Equação, isto é,

$$Y_{ij} = \mu + \beta_1 PM_{10j-1} + b_i + e_{ij}, \quad i = 1, \dots, 82, \quad j = 1, \dots, 6, \quad (4.1)$$

onde,

Y_{ij} indicador de função pulmonar VEF_1 , μ é o intercepto, β_1 é o coeficiente de regressão para a variável preditora PM_{10} , b_i é o efeito aleatório do indivíduo i e e_{ij} é o erro. $i = 1, \dots, 82$ (total de pacientes) e $j = 1, \dots, 6$ (momento da avaliação).

Nesse contexto, o modelo acima faz parte das estratégias de modelagem e, também, para quantificar o efeito isolado do MP₁₀ no VEF₁%. Os parâmetros estimados estão no Quadro 4 e a análise dos resíduos no Gráfico 4. Como esperado, os resíduos não apresentam as propriedades desejadas de um bom modelo ajustados. Entretanto, a relação entre o MP₁₀ e o VEF₁% é bastante significativa, de forma inversa, isto é, $\hat{\beta}_1 = -0,217$, com desvio de 0,0952 e p-valor empírico de 0,0229. Note que na Tabela 5 (correlações), a correlação entre VEF₁% e MP₁₀ é -0,09. Mesmo com esse valor numérico pequeno, mas estatisticamente significativo, o coeficiente de regressão tem impacto negativo igual a 0,217. Nesse contexto, para um aumento de uma unidade do MP₁₀ ocorre um decréscimo de 0,217 no valor médio do VEF₁%. Para o valor máximo em média diária do poluente observado em 30 dias (22,88 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), $\widehat{VEF}_1\% = 92,69$ o que corresponde à redução de 1% em relação à média amostral do VEF₁%. Observa que o valor máximo do MP₁₀ corresponde à média horária. Como a média é uma função que suaviza os dados, o valor de redução seria maior se caso o valor horário máximo fosse utilizado. Em outras palavras, o MP₁₀ máximo horário certamente indicaria um efeito deletério à função pulmonar maior em relação ao observado.

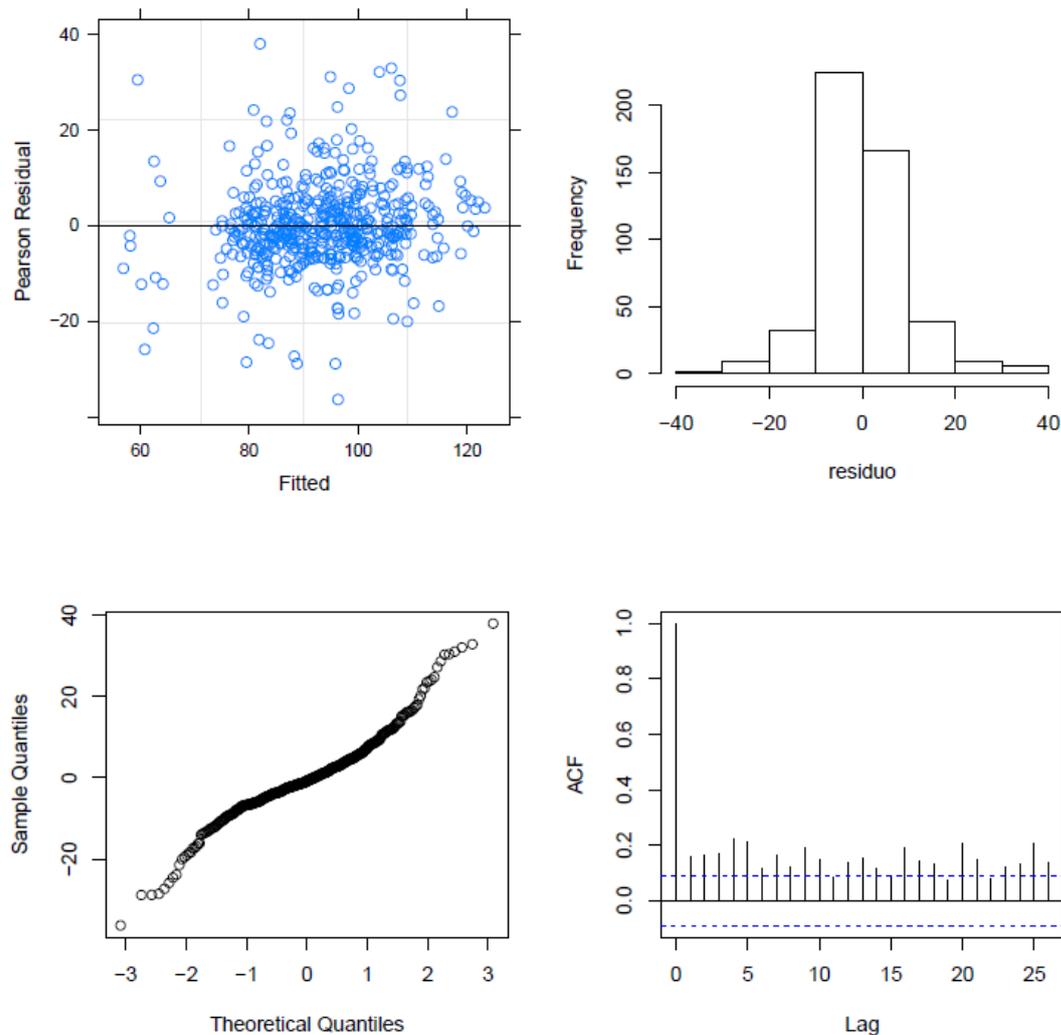
Note que a correlação entre os efeitos fixos (intercepto e MP₁₀) é bastante significativa, de forma inversa (-0,786), o que evidencia o decréscimo do VEF₁% em função do aumento da concentração do poluente.

Quadro 4. Resultados do ajuste do Modelo I(a)- MP₁₀.**Resultados do ajuste do Modelo I(a) (saída do R):**

```
## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
## Formula: (vef) ~ pm10_d + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3808.4
##
## Scaled residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -3.6421 -0.4755 -0.0743  0.4313  3.8064
##
## Random effects:
##   Groups   Name      Variance Std.Dev.
## paciente (Intercept) 148.55   12.188
## Residual              99.52    9.976
## Number of obs: 487, groups: paciente, 82
##
## Fixed effects:
##              Estimate Std. Error    df t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  97.66273    2.29467 356.77441  42.561  <2e-16 ***
## pm10_d       -0.21745    0.09522 413.50230  -2.284  0.0229 *
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
##      (Intr)
## pm10_d -0.786
```

A qualidade do ajuste do modelo I(a) é mostrada no Gráfico 4. Essa análise apresenta o gráfico de dispersão de preditos versus resíduos, o histograma, o Q-Q plot e o gráfico de auto correlação (ACF). A suposição de normalidade dos resíduos foi verificada pelo gráfico de quantis dos resíduos *versus* os quantis da distribuição normal ou Q-Q *plot* e histograma.

Gráfico 4. Plots dos resíduos do modelo $I(a) - MP_{10}$.



No histograma, observa-se uma leve assimetria à direita. As diferenças entre a mediana e o Q_1 (primeiro quartil) e o Q_3 (terceiro quartil) são 0,4012 e 0,505, respectivamente. O gráfico de ACF indica existência de auto correlação na maioria dos *lags*. Esse efeito pode ser considerado espúrio por não se tratar de uma série temporal no contexto da definição de séries temporais, isto é, os valores do VEF_1 não foram medidos em tempos fixos regulares. Mesmo diante dessa hipótese, na análise dos resíduos, os gráficos da ACF residual serão mantidos como parte de verificar a qualidade do ajuste.

O gráfico dos resíduos apresenta correlação, propriedades que violam os pressupostos básicos do modelo teórico, o que era esperado devido as características da variável preditora MP_{10} . Mesmo que exista um viés na qualidade do ajuste, a relação entre o $VEF_1\%$ e o MP_{10} é significativa, fato importante a ser considerado.

Deve-se reforçar que as características do MP_{10} podem ter causado uma redução da estimativa do parâmetro, isto é, um viés negativo. Entretanto, essa é uma questão de robustez a qual foge do escopo desta tese, como já referenciado na Seção 4.2. Adicionalmente, a temperatura não está considerada, a qual pode contribuir na qualidade do modelo. Essa questão é discutida no próximo modelo ajustado.

4.3.1.2 Ajuste do modelo II(a) com inclusão das variáveis MP_{10} e Temperatura

A qualidade do ajuste do modelo I(a) sugere a alternativa de inclusão da temperatura também como variável preditora. Portanto, o modelo II(a) com as variáveis preditoras MP_{10} e temperatura na defasagem de 1 dia é definido da forma

$$Y_{ij} = \mu + \beta_1 PM_{10j-1} + \beta_2 TEMP_{j-1} + b_i + e_{ij}, \quad i = 1, \dots, 82 \quad j = 1, \dots, 6, \quad (4.2)$$

onde,

β_2 é o coeficiente de regressão para a temperatura, e os outros termos definidos no Modelo I(a).

Observa-se o efeito da interação entre a temperatura e o MP_{10} (Tabela 5) na estimação do coeficiente do MP_{10} , comparado com o Modelo I(a), onde essa redução é de aproximadamente 42%. Note que, como discutido na Seção 4.2, a temperatura pode ser a variável dominante em função da dinâmica dessa série temporal que aparenta ter propriedade mais estável e não possuir observações aberrantes.

O valor do $\widehat{VEF}_1 = 90,08\%$, o que corresponde a uma redução de 3,7% do $VEF_1\%$ em relação à média amostral do $VEF_1\%$ quando as covariáveis assumem os valores máximos, em médias diárias, nos últimos 30 dias, isto é, $\max_{MP_{10}} = 22,88 \mu\text{g}/\text{m}^3$ e $\max_{temp} = 25,17^\circ\text{C}$. A redução do $VEF_1\%$ em relação ao modelo I(a) é superior e mais realista. Entretanto, cabe ressaltar, como referido no modelo I(a), os valores máximos de MP_{10} e Temperatura são médias diárias e, portanto, caso os valores máximos fossem correspondentes aos diários, o efeito deletério na função pulmonar poderia ser bem superior ao observado.

Ao introduzir a temperatura no modelo, o coeficiente do MP_{10} torna-se não significativo em termo de teste de hipótese. Essa pode ser mais uma consequência do efeito de interação entre as variáveis preditoras, o que pode ser confirmado pela correlação dos parâmetros dos efeitos físicos apresentados abaixo, isto é, correlação de -0,146. Observa-se também que o MP_{10} apresenta uma correlação com o intercepto de -0,19, enquanto que com a temperatura a correlação é de -0,906. Todos esses resultados corroboram as discussões anteriores. Uma forma alternativa ao modelo acima seria considerar função suavizadora tipo s-plines na

variável iteração, mas como justificado a seguir, a função suavizadora não apresentou melhor ajuste em relação ao acima proposto, razão da não consideração dessa função não-paramétrica na relação no modelo.

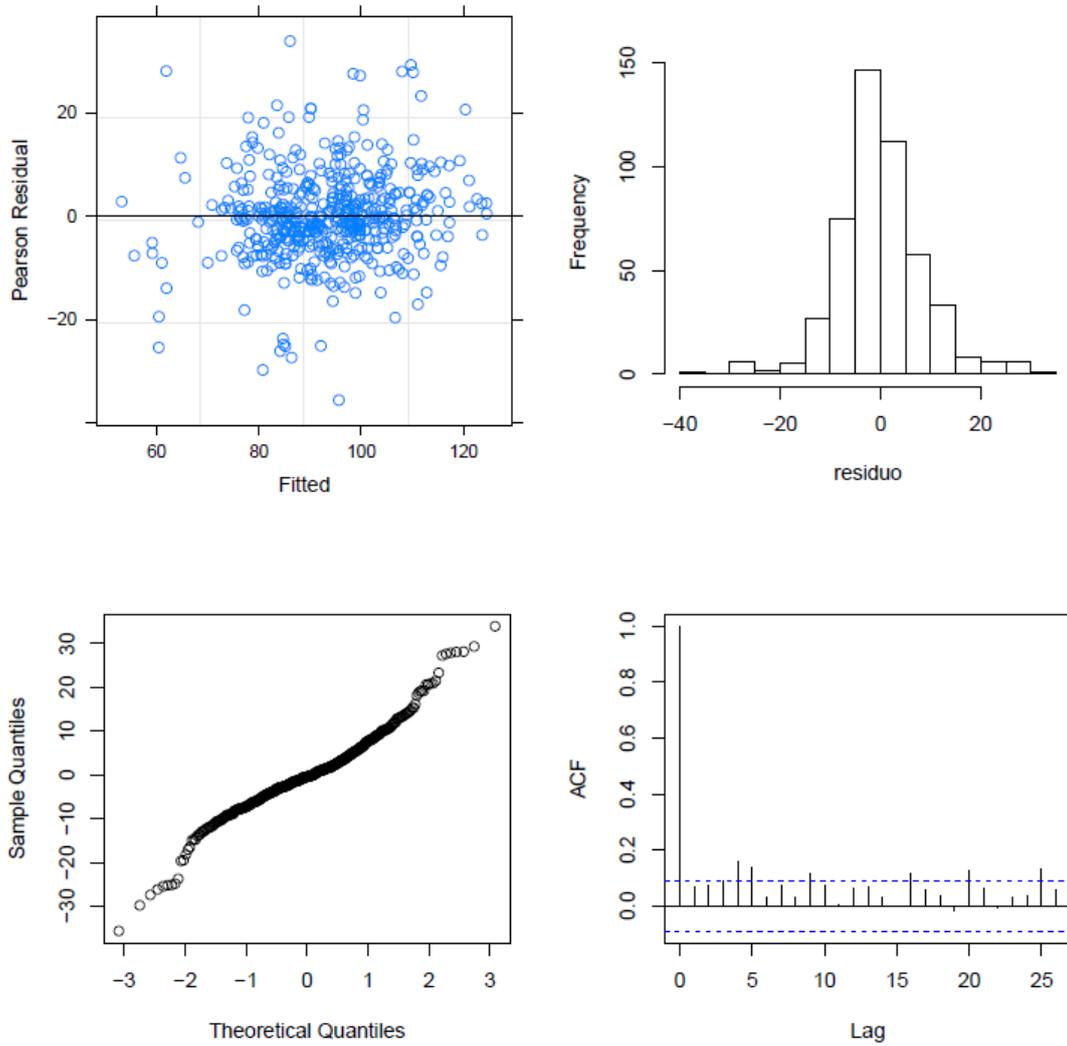
O resultado do ajuste do modelo II(a) é mostrado abaixo, no Quadro 5.

Quadro 5. Resultados do ajuste do Modelo II(a)- MP₁₀.

Resultados do ajuste do Modelo II(a) (saída do R):

```
## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
## Formula: vef ~ pm10_d + temp_d + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3768.4
##
## Scaled residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -3.7536 -0.4864 -0.0461  0.4413  3.5720
##
## Random effects:
## Groups   Name            Variance Std.Dev.
## paciente (Intercept) 150.1      12.253
## Residual                90.1       9.492
## Number of obs: 487, groups:  paciente, 82
##
## Fixed effects:
##              Estimate Std. Error    df t value Pr(>|t|)
## (Intercept) 128.94247    5.25449 457.08830  24.539 < 2e-16 ***
## pm10_d      -0.12837    0.09164 411.48952  -1.401  0.162
## temp_d      -1.42703    0.21701 405.49569  -6.576 1.49e-10 ***
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
##      (Intr) pm10_d
## pm10_d -0.190
## temp_d -0.906 -0.146
```

O ajuste do Modelo II(a) é apresentado por meio dos plots na Gráfico 5. Aparentemente, o ajuste aparece ser adequado e, diferentemente do Modelo I(a), os resíduos são aproximadamente não correlacionados. A assimetria é aparentemente menor e as diferenças entre a mediana e o Q₁ e o Q₃ são 0,4403 e 0,4874, respectivamente. O gráfico dos valores preditos com resíduos não mostra de forma evidente uma tendência entre essas estimativas

Gráfico 5. Plots dos resíduos do modelo II(a) – MP₁₀.

4.3.1.3 Ajuste do modelo modelo III(a) com interação entre MP₁₀ e Temperatura

Motivados pelas análises dos modelos anteriores, como terceira alternativa para quantificar a relação entre VEF₁% e as variáveis preditoras MP₁₀ e temperatura, o seguinte modelo, III(a), também considerou a interação entre temperatura e MP₁₀. O Modelo III(a) é definido da forma

$$Y_{ij} = \mu + \beta_1 PM_{10j-1} + \beta_2 TEMPERATURA_{j-1} + \beta_3 PM_{10j-1} TEMPERATURA_{j-1} + b_i + e_{ij},$$

$$i = ,1\dots,82, j = 1,\dots,6, \quad (4.3)$$

onde,

β_3 é o coeficiente de regressão para a interação entre a temperatura e o poluente e os outros termos definidos anteriormente.

O modelo estimado é mostrado abaixo no Quadro 6.

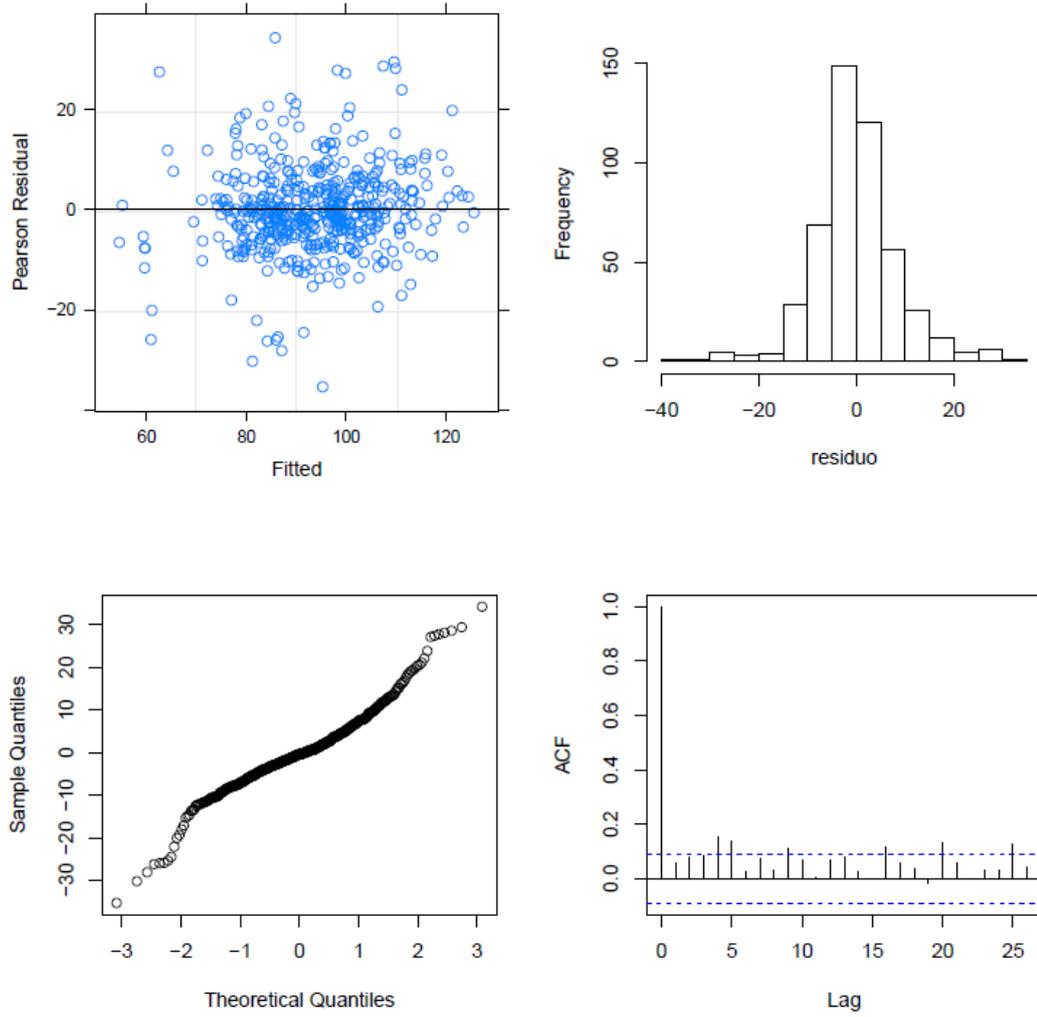
Quadro 6. Resultados do ajuste do Modelo III(a)- MP₁₀.

Resultados do ajuste do Modelo III(a) (saída do R):

```
## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
## Formula: (vef) ~ pm10_d + temp_d + pm10_d * temp_d + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3768.4
##
## Scaled residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -3.7293 -0.4713 -0.0408  0.4458  3.6166
##
## Random effects:
## Groups   Name            Variance Std.Dev.
## paciente (Intercept) 148.31   12.178
## Residual                89.56    9.464
## Number of obs: 487, groups: paciente, 82
##
## Fixed effects:
##              Estimate Std. Error    df t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  170.28084   20.44364 418.48298   8.329 1.17e-15 ***
## pm10_d       -2.24670    1.01675 415.99831  -2.210 0.027671 *
## temp_d       -3.28458    0.91397 414.39512  -3.594 0.000365 ***
## pm10_d:temp_d  0.09496    0.04540 415.47969   2.092 0.037058 *
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
##              (Intr) pm10_d temp_d
## pm10_d      -0.967
## temp_d      -0.994  0.965
## pm10_d:tmp_  0.967 -0.996 -0.972
```

O modelo ajustado evidencia claramente a interação entre as variáveis preditoras com efeito positivo numericamente pequeno (0,09496), mas significativo. O sinal positivo é uma forma de balancear os efeitos negativos da temperatura e do MP_{10} . Todos os parâmetros estimados são significativos com o valor máximo estimado do erro tipo 1 (p-valor) igual 0,027671. Com análises equivalentes descritas nos modelos anteriores, a redução do $VEF_{1\%}$, é de aproximadamente 3% equivalente ao modelo II(a). Similarmente à análise dessa quantidade em relação aos modelos anteriores, o uso do valor máximo horário provocaria uma redução superior em relação aos referidos modelos.

Observa-se que o MP_{10} apresenta uma correlação com intercepto de -0,967, e com a temperatura de -0,9994, enquanto que a interação é de 0,967. No que tange a qualidade do ajuste, as diferenças entre a mediana e o Q_1 e o Q_3 dos resíduos são 0,4305 e 0,405, respectivamente. Esse resultado aliado aos gráficos da Gráfico 6 mostram que os resíduos são não correlacionados, aparentemente com distribuição Normal e o diagrama de dispersão entre preditos e resíduos não apresenta claramente tendência. Diante dessas análises, o Modelo III(a) pode ser um dos candidatos para quantificar a relação entre o $VEF_{1\%}$ e as covariáveis MP_{10} e temperatura nos dados observados.

Gráfico 6. Plots dos resíduos do modelo III(a) – MP₁₀.

Na modelagem foi considerada para a variável temperatura também regressão não paramétrica com função de suavização s-plines com 3 graus de liberdade, como é em geral, abordado na literatura. Entretanto, os resultados não foram adequados com estimativas positivas do MP_{10} em relação ao $VEF_1\%$. Diante dos resultados espúrios e não satisfatórios, os modelos estimados com função suavizadora s-plines na temperatura não são aqui discutidos e estão sumarizados no Anexo 16. Em função desses resultados, pode-se concluir que a temperatura realmente não deve ser considerada como uma variável de confusão e sim como coadjuvante no modelo como sugerido nos modelos II(a) e III(a).

Em adição, a umidade relativa do ar também foi considerada como efeito aleatório na relação $VEF_1\%$, MP_{10} e temperatura. A umidade não apresentou estimativas significativas e os resultados estão sumarizados no Appendix X. Essa não significância da umidade na relação com o $VEF_1\%$ pode ser corroborada pelos resultados das correlações amostrais dessa variável apresentados na Tabela 5.

4.3.1.4 Modelo Completo: modelo IV(a).

Das análises anteriores emergiu o modelo completo, o qual envolve além das variáveis preditoras o MP_{10} e a temperatura, as covaríveis umidade, grupo (asma, rinite e sem doença), idade, sexo, raça/cor (branco, não branco), nível de IgE total, nível de IgE específica, tabagismo passivo, animais no domicílio e IMC.

O modelo IV(a) é definido da forma

$$Y_{ij} = \mu + \beta_1 PM_{10j-1} + \beta_2 TEMPERATURA_{j-1} + \beta_3 PM_{10j} TEMPERATURA_{j-1} + \beta_k X_{kj} + b_i + e_{ij}, \quad i = 1, \dots, 82, j = 1, \dots, 6, \quad (4.4)$$

onde β_k é o coeficiente de regressão associado à variável X_{kj} que contém as covariáveis e os outros fatores definidos nos modelos anteriores. Note que a variável umidade foi considerada no tempo $j-1$.

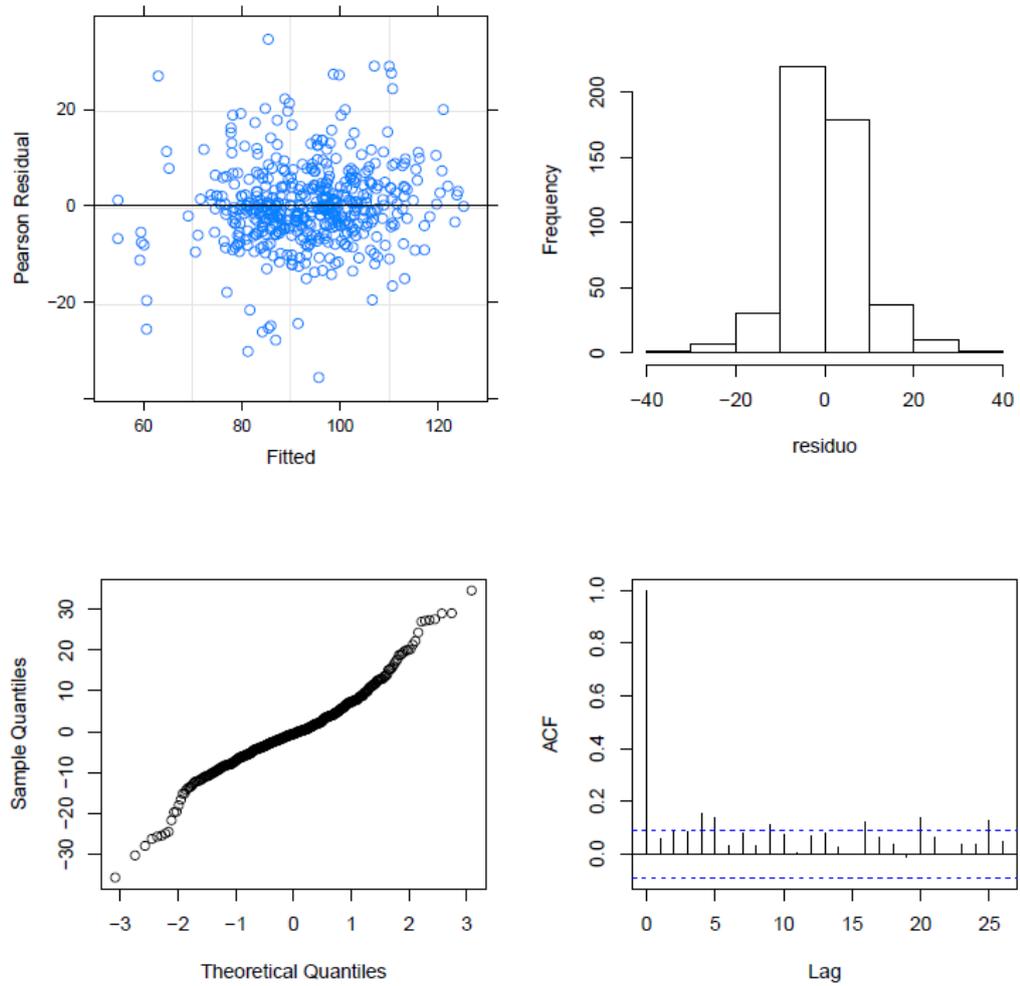
O modelo IV(a) estimado é apresentado a seguir:

Tabela 8. Modelo linear misto com MP₁₀ e variáveis adicionais.

	Estimado	DP	p-valor
Intercepto	177,668	29,229	0,00
Grupo 3(1)	6,64	3,76	0,08
Grupo 2(1)	3,86	4,09	0,34
Idade (anos)	0,73	0,57	0,20
Sexo	-2,12	2,92	0,47
IgE total	-0,00	0,00	0,60
IgE Hx2	-0,08	0,05	0,07
Raça	-0,00	3,24	0,99
Animais em domicílio	-1,22	2,84	0,66
Tabagismo passivo	-7,21	3,39	0,03*
IMC	-0,01	0,51	0,98
MP₁₀	-2,38	1,07	0,02*
Umidade	-0,06	0,08	0,46
Temperatura	-3,47	1,00	0,001*
MP₁₀ d:temp_d	0,10	0,04	0,03*

IgEHx2: Imunoglobulina E específica para alérgenos da poeira. IMC: Índice de Massa Corpórea. MP₁₀: material particulado com diâmetro aerodinâmico menor que 10µm. MP₁₀ d:temp_d: interação entre MP₁₀ e temperatura. DP= desvio padrão.

Na Tabela 8 pode-se observar que os valores estimados das variáveis MP₁₀, temperatura e a interação são aproximados aos obtidos do Modelo III(a). Se o nível de significância dos testes for fixado em 5%, somente o tabagismo passivo mostrou-se significativo. Os resíduos (Figura X) apresentaram similar padrão em relação ao modelo ajustado III(a). Portanto, o modelo IV(a) pode ser também considerado como alternativo para quantificar a relação do VEF₁% com as covariáveis MP₁₀, temperatura, tabagismo e a interação.

Gráfico 7. Plots dos resíduos do modelo IV(a) – MP₁₀.

Nas próximas subseções, os modelos não serão descritos pois seguem similar forma dos anteriores.

4.4 Relação entre função pulmonar e $MP_{2,5}$

O Modelo I(b) quantifica o efeito isolado do $MP_{2,5}$ no $VEF_1\%$. O modelo estimado resultou $\hat{\beta}_1 = -0.4604$, desvio 0.1762 e p-valor menor que 0.001. Comparado com as estimativas do modelo I(a), é evidente o maior impacto do $MP_{2,5}$ no $VEF_1\%$ em relação ao MP_{10} . Isso não é um resultado surpresa haja vista que o $MP_{2,5}$ é composto por partículas de menor diâmetro aerodinâmico, que conseguem penetrar nas vias áreas de menor calibre ocasionando efeitos deletérios ao sistema respiratório. Para o valor máximo observado em 30 dias ($12,73 \mu\text{g}/\text{m}^3$), $\overline{VEF_1} = 92,4$ correspondendo uma redução de 2% em relação à média amostral. Na mesma linha de raciocínio, o modelo III(a) conduz uma redução aproximadamente de 3%. Em função da forte correlação entre $MP_{2,5}$ e temperatura, o modelo II(b) apresentou resultado espúrio, isto é, o coeficiente $\hat{\beta}_1 = 0,0003$. Razão pela qual esse modelo não foi considerado nesta análise. Em relação à redução do $VEF_1\%$ com valores máximos médios das covariáveis, para os modelos I(b), II(b) e III(b) os valores observados foram, 1,2%, 3,4% e 3,2%, respectivamente. Portanto, esses resultados são similares em relação aos modelos que envolvem o MP_{10} . Os ajustes dos modelos I(b) e II(b) estão no Anexo 17.

Com base na discussão acima, o modelo sugerido para quantificar o efeito do $MP_{2,5}$ e da temperatura no $VEF_1\%$, modelo III(b), considera também a interação entre $MP_{2,5}$ e temperatura.

Antes de analisar os resultados do modelo ajustado é importante observar a correlação entre o $MP_{2,5}$ com o $VEF_1\%$ e temperatura na Tabela 5, isto é, $\hat{\rho}_{MP_{2,5}} = -0.09$ e $\hat{\rho}_{MP_{2,5}, \text{Temp}} = 0.39$, respectivamente.

O modelo III(b) considera o $MP_{2,5}$, a temperatura, e a interação entre $MP_{2,5}$ e temperatura (Quadro 8).

Quadro 8. Resultados do ajuste do Modelo III(b)- MP_{2,5}.**Resultados do ajuste do Modelo III(b) (saída do R):**

```

mod.pm25.temp.iter <- lmerTest::lmer((vef) ~ pm25_d + temp_d + pm25_d*temp_
d + (1 | paciente))
summary(mod.pm25.temp.iter)

## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
## Formula: (vef) ~ pm25_d + temp_d + pm25_d * temp_d + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3770.8
##
## Scaled residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -3.7043 -0.4783 -0.0473  0.4420  3.5365
##
## Random effects:
##  Groups   Name                Variance Std.Dev.
##  paciente (Intercept) 150.21    12.256
##  Residual                90.46     9.511
## Number of obs: 487, groups:  paciente, 82
##
## Fixed effects:
##              Estimate Std. Error    df t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  150.67036   20.84820 416.08423   7.227 2.38e-12 ***
## pm25_d        -2.35865    2.07058 413.17931  -1.139  0.25531
## temp_d        -2.44805    0.88325 412.28908  -2.772  0.00583 **
## pm25_d:temp_d  0.09882     0.08630 413.01094   1.145  0.25284
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
##              (Intr) pm25_d temp_d
## pm25_d      -0.964
## temp_d      -0.993  0.951
## pm25_d:tmp_  0.969 -0.996 -0.964

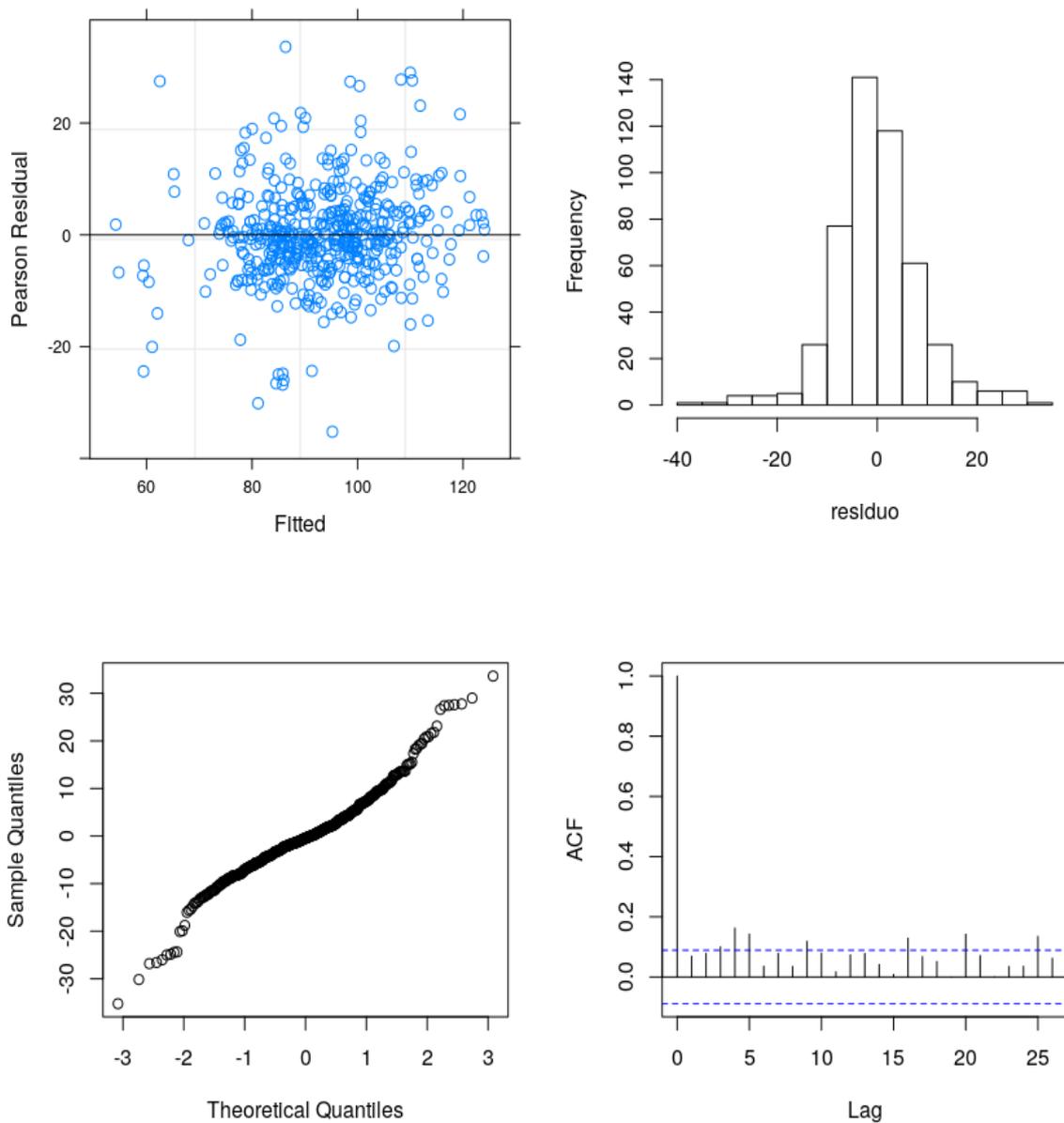
```

Embora o coeficiente de MP_{2,5} não apresentar significância estatística no que tange aos coeficientes associados ao MP_{2,5} e a interação com a temperatura, fato que pode ser explicado pela correlação entre essas variáveis, o modelo ajustado evidencia claramente a associação entre as variáveis predictoras e o efeito negativo associado ao VEF₁% onde os coeficientes estimados são foram $\hat{\beta}_1 = -2.36$ e $\hat{\beta}_2 = -2.45$ com desvios-padrão de 2,07 e 0,88, respectivamente. Note que o desvio padrão de $\hat{\beta}_1$ é quase o dobro do valor para o caso do MP₁₀. Fator que chama a atenção em função da volatilidade do MP_{2,5} e isso pode também ter contribuído para a não rejeição da hipótese nula de $\hat{\beta}_1$ e $\hat{\beta}_3$.

Como descrito previamente, a redução do $VEF_1\%$ com valores máximos médios das covariáveis, para o III(b) foi de 3,2%.

A análise residual do modelo é apresentada no Gráfico 8, onde os gráficos evidenciam um bom ajuste do modelo. Isto é, embora existam autocorrelações espúrias em determinados *lags*, não há indícios de desvios em relação à suposição de normalidade. Assim, o modelo III(b) pode ser candidato para quantificar a relação entre o $VEF_1\%$, o $MP_{2,5}$, temperatura e demais covariáveis de interesse nos dados observados.

Gráfico 8. Plots do Modelo III(b) - $MP_{2,5}$.



Para finalizar esta Seção, o modelo completo é sugerido para verificar a relação entre $MP_{2.5}$ e temperatura com o $VEF_1\%$. De forma similar ao IV(a) (modelo para MP_{10}), entre as variáveis já estudadas, somente o tabagismo mostrou-se significativo (Quadro 9). As estimativas dos coeficientes foram similares ao Modelo III(b), o que era esperado. A análise da qualidade do ajuste também é equivalente ao referido modelo. Os gráficos mostram que são bem similares.

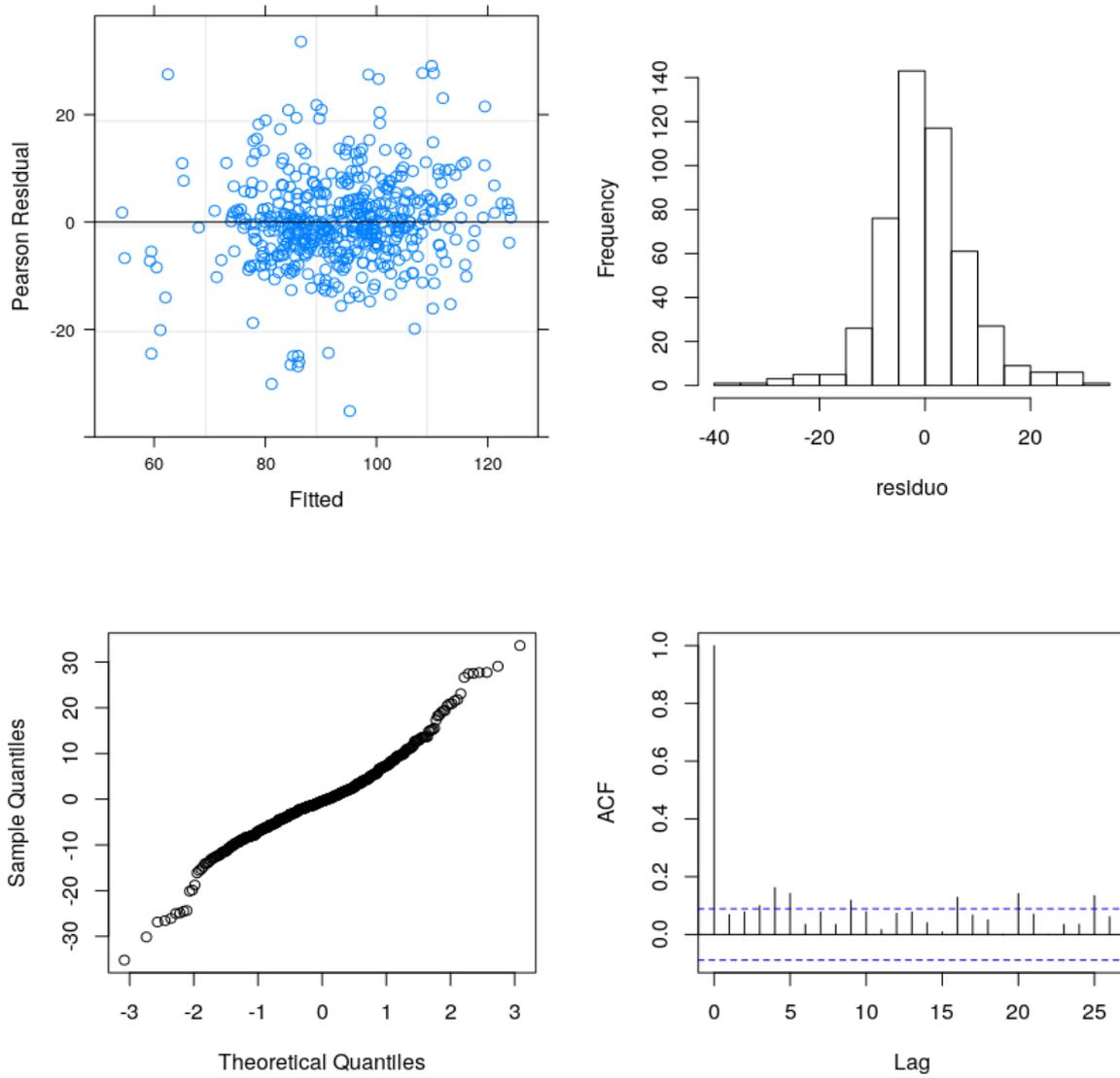
No modelo completo, IV(b), foram consideradas todas as variáveis de interesse, além da interação entre $MP_{2.5}$ e a temperatura. Observa-se que os valores estimados das variáveis $MP_{2.5}$, temperatura e a interação são aproximados aos obtidos do modelo III(b). Se o nível de significância dos testes for fixado em 5%, além das variáveis de efeito aleatório, somente o tabagismo mostrou-se significativo. As análises dos resíduos (Gráfico 9) apresentou resultado similar ao observado no modelo ajustado III(b). Portanto, o modelo IV(b) pode ser considerado para quantificar a relação do $VEF_1\%$ com as covariáveis $MP_{2.5}$, temperatura, tabagismo e a interação.

O modelo completo é mostrado a seguir.

Quadro 9. Modelo linear misto com $MP_{2.5}$ e variáveis adicionais.

	Estimado	DP	p-valor
Intercepto	145,06071	27,88413	0,00
Grupo 3(1)	6,942979	3,819292	0,07
Grupo 2(1)	4,096152	4,174311	0,32
Idade (anos)	0,713958	0,589371	0,22
Sexo	-2,138280	2,967559	0,47
IgE total	-0,002391	0,002606	0,36
IgE Hx2	-0,057868	0,062958	0,36
Raça	-0,313500	3,105901	0,91
Animais	-0,778609	2,972361	0,79
Tabagismo passivo	-6,973475	3,473508	0,04*
IMC	0,017478	0,494592	0,97
$MP_{2.5}$	-2,194333	2,080715	0,29
Umidade	0,010645	0,078696	0,89
Temperatura	-2,369340	0,907384	0,001*
$MP_{2.5}$ d:temp_d	0,092015	0,086809	0,28

IgEHx2: Imunoglobulina E específica para alérgenos da poeira. IMC: Índice de Massa Corpórea. $MP_{2.5}$: material particulado com diâmetro aerodinâmico menor que $2,5\mu m$. $MP_{2.5}$ d:temp_d: interação entre $MP_{2.5}$ e temperatura. DP= desvio padrão.

Gráfico 9. Plots do Modelo IV(b) – $MP_{2,5}$.

4.5 Relação entre função pulmonar e SO₂

Antes de apresentar os modelos estimados e as discussões, é importante retornar à Tabela 5 (correlações) para verificar as correlações amostrais entre o SO₂ e demais variáveis, em especial o VEF₁% e a temperatura. Observa-se que $\hat{\rho}_{MP_{2.5}, VEF_1} = -0,16$ e $\hat{\rho}_{MP_{2.5}, Temp} = 0,43$, essa é a maior correlação entre a temperatura e os poluentes. Portanto, é esperado que as análises entre o SO₂ e temperatura e o VEF₁% sejam similares em relação aos modelos anteriores, mas com maior contribuição do SO₂ no modelo completo.

Para avaliar o impacto do poluente SO₂ no VEF₁%, como única variável preditora, foi considerado o modelo I(c), e o resultado foi similar ao observado nos modelos I(a) para o MP₁₀ e I(b) para o MP_{2,5} (ANEXO 18). No modelo II(c), que considera a temperatura e o poluente como variáveis predictoras, a temperatura apresenta correlação significativa com o VEF₁%, reduzindo o efeito do poluente nessa variável resposta, assim como observado para os poluentes MP₁₀ e MP_{2,5}. Para os modelos I(c) e II(c), a redução do VEF₁%, com os valores médios máximos do SO₂ e temperatura foi de 4,8% e 4%, respectivamente.

Desse modo, esta seção apresenta os modelos III(c), que considera a interação entre SO₂ e temperatura e o modelo completo IV(b) que considera todas as variáveis predictoras descritas na Seção X. Esses modelos são descritos e discutidos na sequência.

Modelo ajustado III(c) é mostrado abaixo no Quadro 10.

Quadro 10. Resultados do ajuste do Modelo III(c) – SO₂.

Resultados do ajuste do Modelo III(c) (saída do R):

```
mod.so2.temp.iter <- lmerTest::lmer((vef) ~ so2_d + temp_d + so2_d*temp_d
+ (1 | paciente))
summary(mod.so2.temp.iter)

## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
## Formula: (vef) ~ so2_d + temp_d + so2_d * temp_d + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3769.6
##
## Scaled residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -3.7511 -0.4539 -0.0663  0.4243  3.4514
##
## Random effects:
##  Groups   Name                Variance Std.Dev.
## paciente (Intercept) 151.49    12.308
## Residual                89.62     9.467
## Number of obs: 487, groups: paciente, 82
```

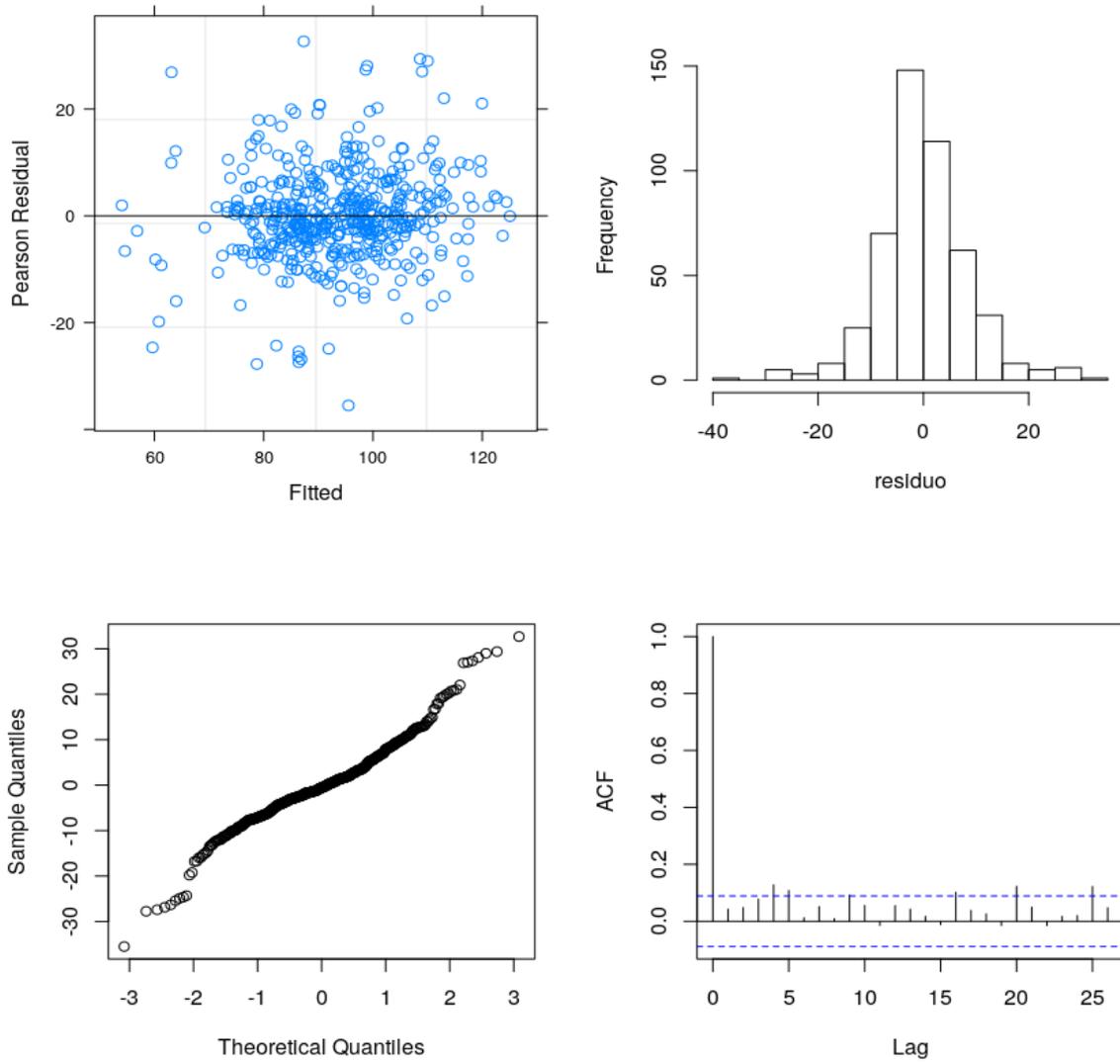
```

##
## Fixed effects:
##           Estimate Std. Error      df t value Pr(>|t|)
## (Intercept) 143.94740    9.95261 426.15343  14.463 < 2e-16 ***
## so2_d        -3.10448    1.48189 410.98843  -2.095  0.0368 *
## temp_d       -2.10548    0.40797 410.40899  -5.161 3.84e-07 ***
## so2_d:temp_d  0.12027    0.05816 410.93611   2.068  0.0393 *
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
##           (Intr) so2_d  temp_d
## so2_d      -0.824
## temp_d     -0.986  0.792
## so2_d:tmp_d 0.838 -0.998 -0.811

```

Observa-se que a interação entre as variáveis preditoras SO_2 e temperatura apresenta efeito positivo e significativo. O sinal positivo é uma forma de balancear os efeitos negativos da temperatura e do SO_2 . Os parâmetros estimados são significativos com o valor máximo estimado do erro tipo 1 (p-valor) igual 0,0393. Com análises equivalentes descritas nos modelos anteriores, a redução do $VEF_1\%$ em relação aos valores máximos do SO_2 e da temperatura, chega ao valor expressivo de 4,6% em relação ao valor médio, isto é, $VEF_1\%(\max_{so_2}, \max_{temp}) = 89,28\%$.

O SO_2 apresenta correlação com intercepto de -0,824, e com a temperatura de 0,792, enquanto que com a interação é de 0,838. No que tange à qualidade do ajuste, as diferenças entre a mediana e o Q_1 e o Q_3 dos resíduos são 0,4305 e 0,405, respectivamente. Esse resultado aliado ao Gráfico 10 mostram que os resíduos são não correlacionados, aparentemente com distribuição Normal e o diagrama de dispersão entre preditos e resíduos não apresenta existência de tendência. Diante dessas análises, o modelo III(c) pode ser um dos candidatos para quantificar a relação entre o $VEF_1\%$ e as covariáveis SO_2 e a temperatura nos dados observados.

Gráfico 10- Plots do Modelo III(c) - SO₂.

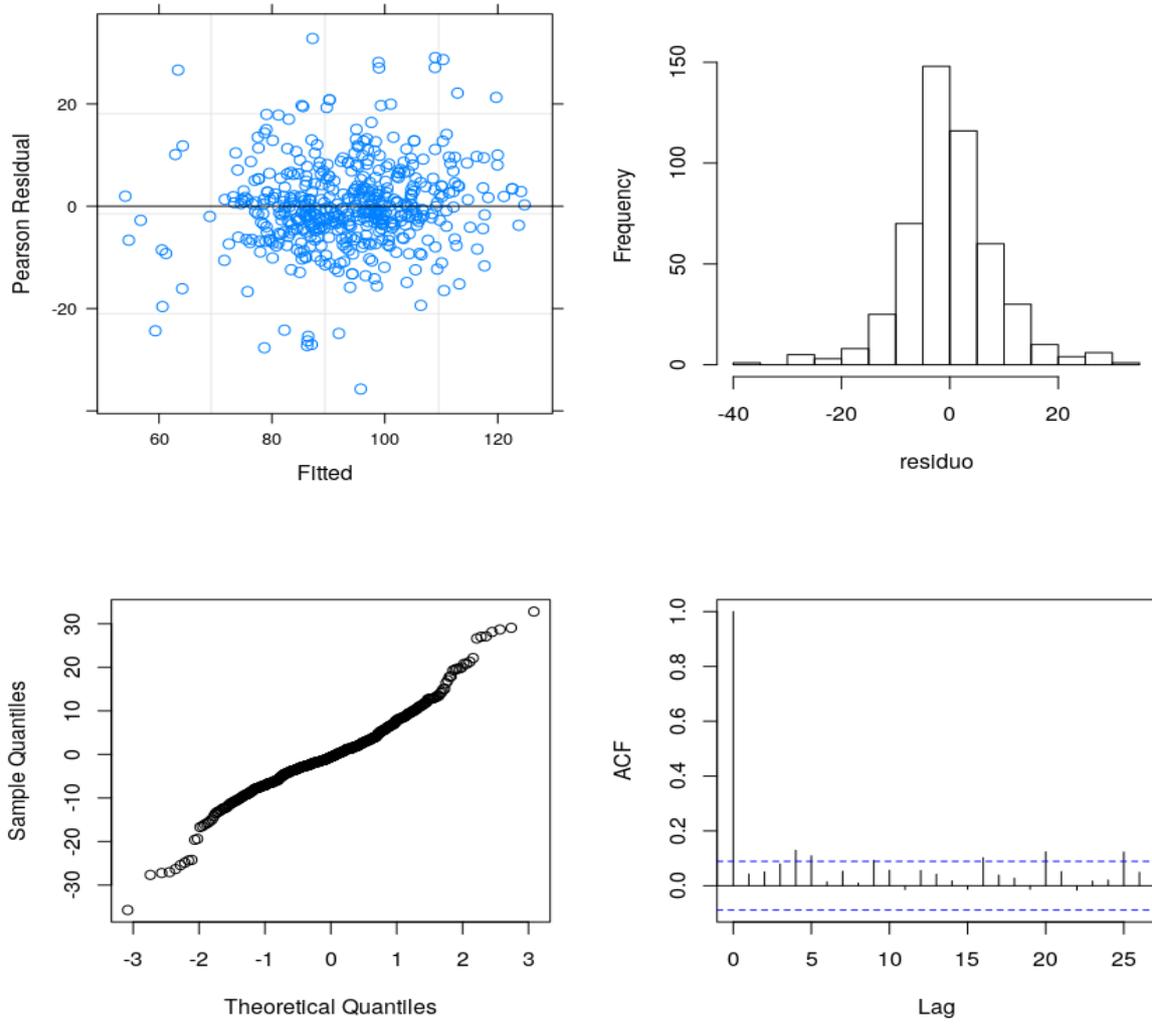
No modelo completo, IV(c), foram consideradas todas as variáveis de interesse, além da interação entre SO₂ e a temperatura (Quadro 11).

Oobserva-se que os valores estimados das variáveis MP_{2,5}, temperatura e a interação são aproximados aos obtidos do Modelo III(c). Se o nível de significância dos testes for fixado em 5%, além das variáveis de efeito aleatório, somente o tabagismo mostrou-se significativo, da mesma forma que para os modelos com os poluentes MP₁₀ e MP_{2,5}. As análises dos resíduos (Gráfico 11) apresentou resultado similar ao observado no modelo ajustado III(c). Portanto, o Modelo IV(c) pode ser considerado para quantificar a relação do VEF₁% com as covariáveis SO₂, temperatura, tabagismo e a interação.

Quadro 11. Modelo linear misto com SO₂ e variáveis adicionais.

	Estimado	DP	p-valor
Intercepto	151,21391	21,632730	0,00
Grupo 3(1)	5,966245	3,999232	0,14
Grupo 2(1)	3,624334	4,383565	0,41
Idade (anos)	0,526835	0,613766	0,39
Sexo	-1,760906	3,120241	0,57
IgE total	-0,001326	0,002718	0,62
IgE Hx2	-0,034619	0,065432	0,59
Raça	0,141033	3,263557	0,96
Animais	-2,049963	3,090281	0,50
Tabagismo passivo	-6,693198	3,652271	0,07*
IMC	-0,130118	0,517972	0,80
SO₂	-3,465295	1,586445	0,02*
Umidade	-0,036889	0,087424	0,67
Temperatura	-2,225837	0,505181	0,00*
SO₂ d:temp_d	0,134633	0,062766	0,03*

IgEHx2: Imunoglobulina E específica para alérgenos da poeira. IMC: Índice de Massa Corpórea. SO₂: dióxido de enxofre. SO₂ d:temp_d: interação entre SO₂ e temperatura. DP= desvio padrão.

Gráfico 11. *Plots do Modelo IV(c) - SO₂.*

4.6 Análise de Componentes Principais e Modelos Misto

Como já descrito anteriormente (ver Secção 1.5), além da análise dos dados por MMs com interação entre as covariáveis, Seções 4.3 – 4.4.1, o MM com covariáveis originadas da ACP torna-se mais uma contribuição desta tese. Os motivos teóricos e práticos da sugestão desse modelo híbrido também já foram discutidos anteriormente, mas cabe ressaltar aqui que o desfecho da saúde quantificado somente por um poluente não retrata a realidade do problema. Como já evidenciado por vários autores, entre eles Souza et al. (2018), negligenciar o efeito múltiplo dos poluentes na relação entre saúde e poluição pode causar resultados e interpretações espúrios. Outro ponto a ser destacado é a relação linear entre os poluentes e as variáveis climáticas, isto é, o fenômeno da multicolinearidade (ver tabela 5 das correlações). Essas questões entre outras motivam a construção do modelo híbrido entre o MM e as variáveis das componentes principais na análise e interpretação da relação entre o VEF₁% e a covariáveis qualidade do ar e meteorológicas para os dados coletados na RMGV.

Nesse contexto, os resultados apresentados e discutidos nas seções anteriores evidenciam um problema costumeiramente negligenciado por diversos estudos que associam conjuntamente poluentes, parâmetros meteorológicos e problemas respiratórios: a existência de correlação entre as variáveis preditoras. Nos modelos até aqui considerados, esse problema foi mitigado pela modelagem da interação entre o poluente de interesse e o parâmetro meteorológico correlacionado, a temperatura. Entretanto, essa associação foi realizada de forma isolada, onde, nos modelos, apenas um poluente é considerado por vez.

Em adição à correlação isolada entre os poluentes e os parâmetros meteorológicos, os poluentes são correlacionados, conforme já descrito. Esse fato inviabiliza a adição conjunta de todos os poluentes e parâmetros meteorológicos em um único modelo de regressão. Assim, conforme apresentado na metodologia, a ACP é empregada como forma de circunvir esse problema.

O modelo híbrido é definido da forma:

$$Y_{ij} = \mu + \beta_1 PCA1_{j-1} + \beta_2 PCA2_{j-1} + \beta_3 PCA3_{j-1} + b_i + e_{ij}, \quad i = 1, \dots, 82, j = 1, \dots, 6, \quad (4.5)$$

onde as variáveis de efeito aleatório PCA1, PCA2, PCA3 são as componentes principais definidas anteriormente assim como os outros termos da equação.

A Tabela 9 apresenta os autovalores associados às componentes principais. Utilizou-se a proporção da variância acumulada como critério de retenção do número de componentes principais. As três primeiras componentes explicaram 94,5% da variabilidade total das variáveis e resultados similares na modelagem foram encontrados quando utilizadas as quatro primeiras componentes. Assim, pelo critério de parcimônia, decidiu-se utilizar as três primeiras componentes como covariáveis no MLM.

A tabela 10 apresenta os coeficientes associados a cada componente. Para as componentes 1, 2 e 3, os maiores coeficientes foram a umidade e os poluentes SO₂ e MP₁₀, respectivamente.

Tabela 9. Valores de autovalores associados as componentes principais.

	Comp. 1	Comp. 2	Comp. 3	Comp. 4	Comp. 5
Desvio padrão	6,905	5,987	3,930	2,187	0,984
PROP, VAR,	0,455	0,342	0,147	0,046	0,009
PROP, VAR, ACUM,	0,455	0,798	0,945	0,991	1,000

Tabela 10. Valores de coeficientes associados a cada poluente e parâmetros meteorológicos.

	Comp. 1	Comp. 2	Comp. 3	Comp. 4	Comp. 5
MP₁₀	-0,472	-0,456	-0,639	-0,299	-0,268
Temperatura	-0,165	0,0	0,215	0,553	-0,788
Umidade	0,812	-0,527	-0,184	0,0	-0,160
MP_{2,5}	-0,158	-0,204	-0,305	0,770	0,498
SO₂	-0,255	-0,687	0,647	0,0	0,187

Três modelos foram ajustados considerando, de modo incremental, as três primeiras componentes principais retidas. Isso é, no primeiro modelo é considerada apenas a primeira componente como variável preditora. O segundo modelo considera a primeira e a segunda componente. Por fim, o modelo final considera simultaneamente as três primeiras componentes. A Tabela 11 apresenta os coeficientes de cada um dos três modelos. Nota-se que todos os modelos foram significativos ao nível de significância de 5%. Assim, o modelo

final é o modelo três, apresentado em sua totalidade no Quadro 12 e discutido na sequência. Os ajustes dos modelos 1 e 3 encontram-se no Anexo 19.

Tabela 11. Modelos de Análise de Componentes Principais – ACP.

	Modelo		
	(1)	(2)	(3)
PC₁	-0,290*** (0,067)	-0,291*** (0,067)	-0,289*** (0,066)
PC₂		-0,108 (0,078)	-0,107 (0,078)
PC₃			0,252** (0,117)
INTERCEPTO	93,820*** (1,434)	93,820*** (1,429)	93,810*** (1,426)

p*** p<0,01

Como mencionado anteriormente, o modelo de componentes principais analisa conjuntamente todos os poluentes e as variáveis meteorológicas de interesse, sem que a correlação existente leve a resultados espúrios. Assim, a correlação entre o intercepto e as componentes principais no que tange aos efeitos fixos é praticamente nula, resultado esperado haja vista que as componentes são não correlacionadas. A análise gráfica dos resíduos é apresentada no Gráfico 12. Embora alguns *lags* indiquem correlação, todos os demais gráficos indicam um bom ajuste do modelo.

Para finalizar a análise, por meio dos valores máximos das médias diárias das preditoras originais (MP₁₀, MP_{2,5}, SO₂, temperatura e umidade) as componentes principais estimadas, isto é, \widehat{PC}_1 , \widehat{PC}_2 e \widehat{PC}_3 , foram obtidas. Em sequência, o valor do \widehat{VEF}_1 foi calculado, isto é, $\widehat{VEF}_1 = 83,75\%$. Esse resultado corresponde à uma redução de 10% do $VEF_1\%$ médio, valor consideravelmente bem superior em relação os modelos anteriores.

Quadro 12. Resultados do modelo 3 com análise de componentes principais.

Resultados ACP modelo 3 (saída do R):

```

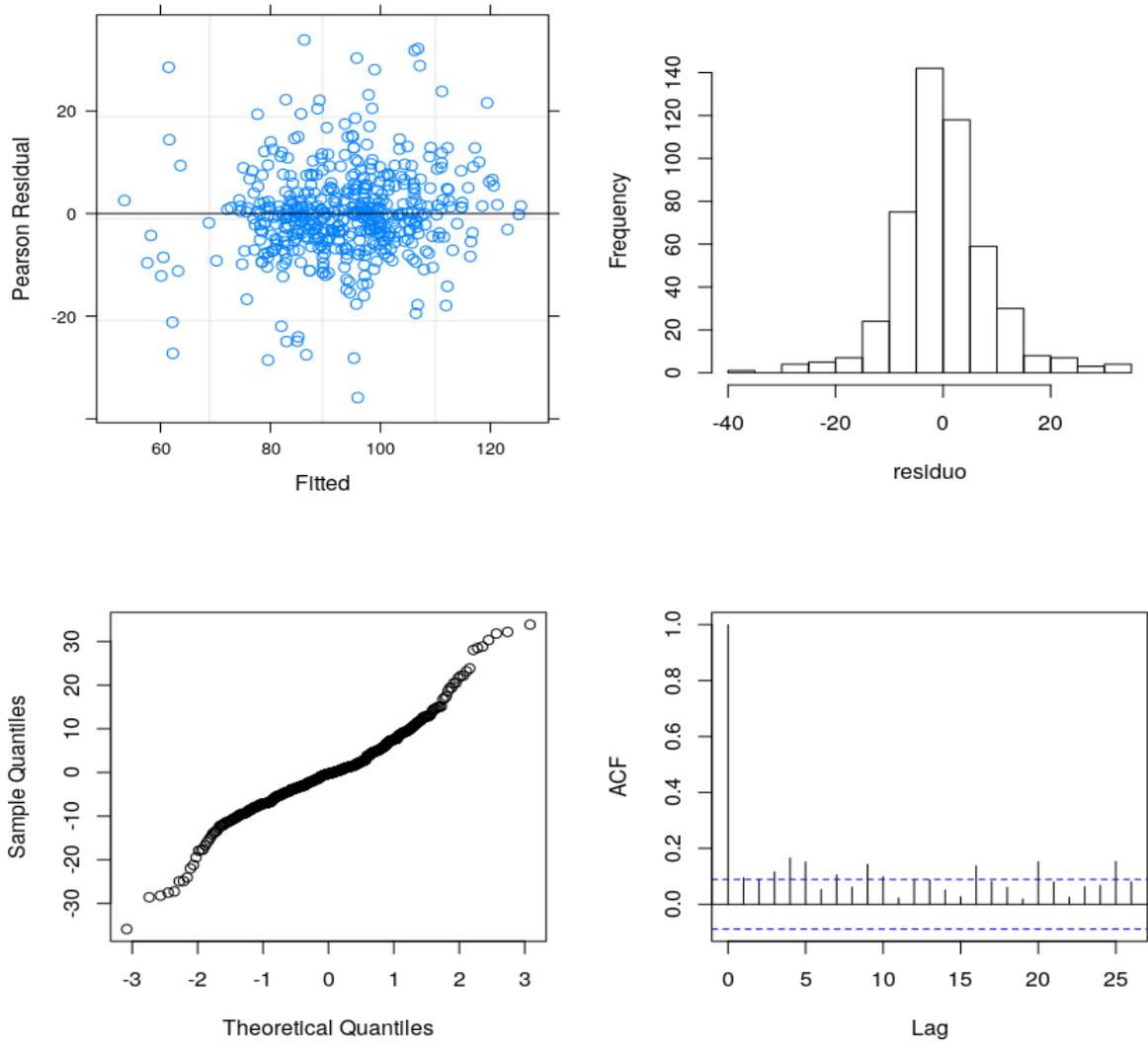
mod.pca3 <- lmerTest::lmer((vef) ~ PCS.orig$scores[,1] + PCS.orig$scores[,2]
] + PCS.orig$scores[,3] + (1 | paciente))
summary(mod.pca3)

## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
## Formula:
## (vef) ~ PCS.orig$scores[, 1] + PCS.orig$scores[, 2] + PCS.orig$scores[,
##      3] + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3791.1
##
## Scaled residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -3.6886 -0.4842 -0.0269  0.4703  3.4810
##
## Random effects:
## Groups   Name                Variance Std.Dev.
## paciente (Intercept) 148.37    12.181
## Residual                94.55     9.724
## Number of obs: 487, groups: paciente, 82
##
## Fixed effects:
##              Estimate Std. Error      df t value Pr(>|t|)
## (Intercept)    93.54543    1.41556  80.74520  66.084 < 2e-16 ***
## PCS.orig$scores[, 1] -0.23173    0.06268 409.80291  -3.697 0.000248 ***
## PCS.orig$scores[, 2]  0.24290    0.06944 408.63241   3.498 0.000520 ***
## PCS.orig$scores[, 3]  0.33533    0.17368 407.88202   1.931 0.054212 .
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
##              (Intr) PCS.$1 PCS.$2
## PCS.rg$[,1]  0.001
## PCS.rg$[,2]  0.000 -0.003
## PCS.rg$[,3]  0.000 -0.024  0.003

residuo <- residuals(mod.pca3)

```

Gráfico 12. Plots do modelo 3 com análise de componentes principais.



A Tabela 12 apresenta os percentuais de redução do VEF₁% para cada poluente nos modelos que consideraram os poluentes em separado e no MM com ACP.

Tabela 12. Comparação do percentual de redução do VEF₁% em relação aos diferentes modelos empregados na análise dos dados.

Modelos Mistos sem ACP	Percentual de redução do VEF ₁ %*		
	MP ₁₀	MP _{2,5}	SO ₂
I (poluente)	1%	1,2%	4,8%
II (poluente + temperatura)	3,7%	3,4%	4%
III (com interação poluente-temperatura)	3%	3,2%	4,6%
Modelos Mistos com ACP	Percentual de redução do VEF ₁ %* Todos os poluentes		
MM com ACP	10%		

*Para as médias máximas de poluentes e temperatura no período.

ACP: análise de componentes principais. MM: modelo misto.

Observe que, ao analisarmos conjuntamente todos os poluentes e as variáveis meteorológicas de interesse pelo MLM com ACP, o valor de queda do VEF₁% é bem superior ao encontrado nos modelos que consideram cada poluente isoladamente. Assim, para as médias máximas dos poluentes e da temperatura no período, observamos queda de 10% no VEF₁%. Esses percentuais de redução, podem clinicamente não serem relevantes ou causarem sintomas respiratórios leves para a população saudável. Entretanto, os indivíduos que apresentam doenças respiratórias pré-existentes como, por exemplo, asma poderão apresentar exacerbação da doença com necessidade de uso de medicamentos, consultas não agendadas, atendimentos em emergência e até mesmo hospitalizações.

A ATS considera que reduções pequenas e transitórias no VEF₁, isoladamente, não são necessariamente efeito adverso à saúde em indivíduos saudáveis, mas devem ser consideradas se acompanhadas de sintomas. Entretanto, enfatiza que reduções pequenas sempre devem ser consideradas como efeito adverso em indivíduos asmáticos, mesmo que não sejam acompanhadas de sintomas (ATS, 2000; THURSTON, *et al.* 2016). Uma redução pequena na média do VEF₁, mas estatisticamente significante, indica que algumas pessoas tiveram reduções maiores, com probabilidade de que tenham ocorrido reduções relevantes em algum subgrupo de indivíduos. Nas análises realizadas neste estudo, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes no modelo completo (IV), que considerou os grupos com asma e rinite como variáveis que poderiam afetar o efeito do poluente nas vias respiratórias. Esse modelo evidenciou que o tabagismo passivo tem relação

com a redução do VEF₁%, o que está de acordo com a literatura (GUERRA et al., 2013, CARNEY et al., 2019) Dessa forma, ao considerar a magnitude do efeito dos poluentes sobre a função pulmonar e o significado clínico desse desfecho, devem ser considerados fatores individuais como predisposição genética, doença respiratória crônica pré-existente, atopia, uso de medicamentos, obesidade, diabetes, entre outras (SCHIKOWISKI *et al.* 2013; THUN, *et al.* 2014; IMBODEN, *et al.* 2015)

Além disso, deve-se considerar que podem ocorrer efeitos de longo prazo e assim, no futuro, as crianças expostas diariamente à poluição do ar poderão apresentar doenças pulmonares obstrutivas decorrentes do processo inflamatório determinado pelos poluentes.

5. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

Com base nos resultados discutidos na seção anterior, podemos concluir que para o período, região e população estudados:

- A temperatura apresenta relação linear com as concentrações dos poluentes MP_{10} , $MP_{2,5}$ e SO_2 e existe correlação positiva entre essas variáveis, o que implica na ocorrência de multicolinearidade.
- As relações lineares entre a função pulmonar e as variáveis preditoras, calculadas por meio de vertentes do Modelo Misto mostraram que existe relação negativa entre a concentração dos poluentes e $VEF_1\%$ das crianças e adolescentes.
- Nos modelos empregados que ignoraram as variáveis climáticas, o efeito dos poluentes MP_{10} , $MP_{2,5}$ e SO_2 na redução do $VEF_1\%$ foi maior.
- A introdução da interação entre os poluentes e a temperatura como covariável no Modelo Linear Misto, por meio da modelagem da interação entre cada poluente de interesse e a temperatura, contribuiu para mitigar o problema da multicolinearidade.
- O tabagismo passivo contribuiu para a redução da função pulmonar quando considerado como covariável no modelo.
- O emprego de Modelos Lineares Mistos com Análise de Componentes Principais permitiu quantificar o efeito de múltiplos poluentes na função pulmonar, eliminando a multicolinearidade.
- O efeito dos poluentes MP_{10} , $MP_{2,5}$ e SO_2 na redução da função pulmonar $VEF_1\%$ foi maior quando se empregou o MLM com ACP.
- Para as médias máximas de poluentes e temperatura observadas no período foi estimada uma redução de 10% no $VEF_1\%$ das crianças e adolescentes.

Como recomendações para trabalhos futuros:

As vertentes do modelo misto propostas nesta tese envolvem interações entre covariáveis e o uso de análise de componentes principais. Em termo de metodologia, como proposta adicional, uma sugestão é utilizar métodos de reamostragem de *bootstrap* para obter intervalos de confiança pelo fato de ser uma metodologia não paramétrica, isto é, não requer a suposição da normalidade nos resíduos. *Bootstrap* é uma das técnicas mais famosas de reamostragem e é muito útil para obter intervalos de confiança onde os testes clássicos (teste z ou t) falham, especialmente se os dados não possuem distribuição normal.

Essa metodologia pode ser utilizada tanto para dados independentes quanto para observações correlacionadas no tempo. Essa proposta é baseada no fato de alguns testes

dos parâmetros dos modelos aqui explorados não apresentaram resultados significativos, isto é, a hipótese nula de que o coeficiente do poluente na regressão é zero. O uso de *bootstrap* em modelos mistos é um tema recente em evidência ver, por exemplo, Flores-Agreda e Cantoni (2019).

Do ponto de vista da saúde, sugerimos novos estudos, com um número maior de observações para confirmar a real relação entre poluentes, temperatura e desfechos na saúde.

NOTA:

Após os anexos encontram-se dois artigos e um capítulo de livro elaborados durante o período do doutorado.

- 1) Matos, E. P., Reisen, V. A., Serpa, F. S., Prezotti F., P. R., and Leite, M.F. S. (2019). Análise espaço-temporal do efeito da poluição do ar na saúde de crianças. Aceito para publicação no periódico *Cadernos de Saúde Pública*.
- 2) Prezotti F., P. R., Reisen, V. A., Bondon, P., Serpa, F. S. and Ispany, M. (2019). Periodic INAR Process: Application to Health Data. In preparation, submetido. Artigo feito com dados primários de saúde, coletados na Secretaria de Saúde do município de Vitória, sob minha responsabilidade e utilizados na Tese de Doutorado de Paulo Roberto Prezotti, defendida no PPGEA.
- 3) Ispany, M., Reisen, V. A., Franco, G. C., Bondon, P., Cotta, H. H. A., Prezotti F., P. R. and Serpa, F. S. (2018). On generalized additive models with dependent time series covariates. In *Contributions to Statistics*. DOI 10.1007/978-3-319-96944-2. ISBN 9783319969442 (online)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLEN, R.W.; MAR, T.; KOENIG, J.; LIU, L.J.; GOULD, T.; SIMPSON, C.; LARSON, T. Changes in lung function and airway inflammation among asthmatic children residing in a woodsmoke-impacted urban area. **Inhal Toxicol**, v. 20, p. 423–433, 2008.
2. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry - Update. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 152, p.1107-1136, 1995.
3. American Thoracic Society. What constitutes an adverse health effect of air pollution? **Am J Respir Crit Care Med**, v. 161, p.665, 2000.
4. ANALITIS, A.; DE' DONATO, F.; SCORTICHINI, M.; LANKI, T.; BASAGANA, X.; BALLESTER, F.; ASTROM, C.; PALDY, A.; PASCAL, M.; GASPARRINI, G.; MICHELOZZI, P.; KATSOUYANNI, K. Synergistic Effects of Ambient Temperature and Air Pollution on Health in Europe: Results from the PHASE Project. **Int J Environ Res Public Health**, v. 15, p. 1856, 2018.
5. ANDERSON, H.; FAVARATO, G.; ATKINSON, R.W. Long-term exposure to air pollution and the incidence of asthma: meta-analysis of cohort studies. **Air Qual Atmos Health**, v. 1, p. 47-56, 2013.
6. ANDERSON, J.O.; THUNDIYIL, J.G.; STOLBACH, A. Clearing the air: a review of the effects of particulate matter air pollution on human health. **J Med Toxicol**, v. 8, n. 2, p. 166-175, 2012
7. ANDERSON, S.D.; DAVISKAS, E. The mechanism of exercise-induced asthma is ... **J Allergy Clin Immunol**, v. 106, n. 3, p. 453–459, 2000.
8. BALDACCI, S.; MAIO, S.; CERRAI, S.; SARNO, G.; BAÏZ, N.; SIMONI, M.; ANNESI-MAESANO, I.; VIEGI, G.; HEALS Study. Allergy and asthma: Effects of the exposure to particulate matter and biological allergens. **Respir Med**, v. 109, n. 9, p. 1089-104, 2015.
9. BASU, R.; SAMET, J.M. Relation between elevated ambient temperature and mortality: a review of the epidemiologic evidence. **Epidemiol Ver**, v. 24, p. 190e202, 2002.
10. BATESON, T.F.; SCHWARTZ, J. Children's response to air pollutants. **J Toxicol Environ Health**, v. 71, p. 238–243, 2008.
11. BEKKI, K.; ITO, T.; YOSHIDA, Y.; HE, C.; ARASHIDANI, K.; HE, M.; SUN, G.; ZENG, Y.; SONE, H.; KUNUGITA, N.; ICHINOSE, T. PM_{2,5} collected in China causes inflammatory and oxidative stress responses in macrophages through the multiple pathways. **Environ Toxicol Pharmacol**, v. 45, p. 362-369, 2016.
12. BELL, M.L.; DOMINICI, F.; SAMET, J.M. A meta-analysis of time-series studies of ozone and mortality with comparison to the national morbidity, mortality, and air pollution study. **Epidemiology**, v. 16, n. 4, p. 436-45, 2005.

13. BERNARD, S.M.; SAMET, J.M.; GRAMBSCH, A.; EBI, K.L.; ROMIEU, I. The potential impacts of climate variability and change on air pollution-related health effects in the United States. **Environmental Health Perspectives**, v. 109, n. Suppl 2, p. 199-209, 2001.
14. BISGAARD, H.; LI, N.; BONNELYKKE, K.; CHAWES, B.L.K.; SKOV, T.; PALUDAN-MULLER, G.; STOKHOLM, J.; SMITH, B. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. **J Allergy Clin Immunol**, v. 128, n. 3, p. 646–652.e5, 2011.
15. BLIC, J.; TILLIE-LEBLOND, I. Difficult asthma in children: An analysis of airway inflammation. **J Allergy Clin Immunol**, v. 113, p. 94-100, 2004.
16. BOUCHAMA, A.; KNOCHEL, J. P. Heat stroke. **N Engl J Med**, v. 346, n. 25, p. 1978, 2002
17. BROWN, H.,; PRESCOTT, R. Applied Mixed Models in Medicine, John Wiley & Sons Ltd, England, 2006.
18. BUCKLEY, J.P.; SAMET, J.M.; RICHARDSON, D.B. Commentary: Does air pollution confound studies of temperature? **Epidemiology**, v. 25, n. 2, p. 242-5, 2014.
19. CARNEY, C.; BENZEVAL, M. The moderating effect of childhood disadvantage on the associations between smoking and occupational exposure and lung function; a cross sectional analysis of the UK Household Longitudinal Study (UKHLS). **BMC Public Health**, v. 19, p. 690, 2019. doi: 10.1186/s12889-019-7039-z
20. CHEN, C.; LI, C.; LI, Y.; LIU, J.; MENG, C.; HAN, J.; ZHANG, Y.; XU, D. Short-term effects of ambient air pollution exposure on lung function: A longitudinal study among healthy primary school children in China. **Sci Total Environment**, v. 645, p. 1014–1020, 2018.
21. CHEN, R.; PENG, R.D.; MENG, X.; ZHOU, Z.; CHEN, B.; KAN, H. Seasonal variation in the acute effect of particulate air pollution on mortality in the China Air Pollution and Health Effects Study (CAPES). **Sci Total Environ**, 450-451:259-65. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.02.040.
22. CHOW, J.C. Measurement methods to determine compliance with ambient air quality standards for suspended particles. **J Air Waste Manag Assoc**, v. 45, n. 5, p. 320-382, 1995.
23. COELI, C.M. Sistemas de Informação em Saúde e uso de dados secundários na pesquisa e avaliação em saúde. **Cad Saúde Colet**, v. 18, n. 3, p 335-336, 2010.
24. COLLACO, J.M.; MCGREADY, J.; GREEN, D.M.; NAUGHTON, K.M.; WATSON, C.P.; SHIELDS, T.; BELL, S.C.; WAINWRIGHT, C.E.; GROUP, A.S.; CUTTING, G.R. Effect of temperature on cystic fibrosis lung disease and infections: A replicated cohort study. **PLoS ONE**, v. 6, e27784, 2011.
25. COLLACO, J.M.; APPEL, L.J.; MCGREADY, J.; CUTTING, G.R. The relationship of lung function with ambient temperature. **PLoS One**, v. 13, n. 1, e0191409, 2018
26. COTTA, H.H.A. Análise de componentes principais robusta em dados de poluição do ar: aplicação e otimização de uma rede de monitoramento. Dissertação de mestrado acadêmico. Universidade Federal do Espírito Santo, UFES, 2014.

27. COTTA, H.H.A.; REISEN, V.A.; BONDON, P.; STUMMER, W. Robust estimation of covariance and correlation functions of a stationary multivariate process. **Proceedings ITISE 2017, International work conference on Time Series**, v. 1, p. 197-194, 2017.
28. COULL, B.A.; SCHWARTZ, J.; WAND, M.P. Respiratory health and air pollution: additive mixed model analyses. **Biostatistics**, v. 2, n. 3, p. 337–349, 2001.
29. DALES, R.; WHEELER, A.; MAHMUD, M.; FRESCURA, A.M.; SMITH-DOIRON, M.; NETHERY, E.; LIU, L. The influence of living near roadways on spirometry and exhaled nitric oxide in elementary schoolchildren. **Environ Health Perspect**, v. 116, n. 10, p. 1423–1427.
30. DERISIO, J. C. **Introdução ao controle de poluição ambiental**. 4 ed. São Paulo: Oficina de Textos, 2012.
31. DOCKERY, D.W. Outdoor Air Pollution. **Children's Environmental Health**. Oxford, New York, cap 22, p. 201-209, 588p, 2014.
32. ECKEL, S.P.; BERHANE, K.; SALAM, M.T.; RAPPAPORT, E.B.; LINN, W.S.; BASTAIN, T.M.; ZHANG, Y.; LURMANN, F.; AVOL, E.L.; GILLILAND, F.D. Residential traffic-related pollution exposures and exhaled nitric oxide in the children's health study. **Environ Health Perspect**, v. 119, n. 10, p. 1472–1477, 2011.
33. ESCHENBACHER, W.L.; MOORE, T.B.; LORENZEN, T.J.; WEG, J.G.; GROSS, K.B. Pulmonary responses of asthmatic and normal subjects to different temperature and humidity conditions in an environmental chamber. **Lung**, v. 170, p. 51-62. 1992.
34. FARHAT SC, PAULO RL, SHIMODA TM, et al. Effect of air pollution on pediatric respiratory emergency room visits and hospital admissions. **Braz J Med Biol Res**, v. 38, p. 227e35, 2005.
35. FLORES-AGREDA, D.; CANTONI E. Bootstrap estimation of uncertainty in prediction for generalized linear mixed models. **Computational Statistics & Data Analysis**, v. 130, p. 1-17, 2019.
36. FOUILLET, A.; REY, G.; LAURENT, F.; PAVILLON, G.; BELLEC, S.; GUIHENNEUC-JOUYAU, C.; CLAVEL, J.; JOUGLA, E.; HÉMON, D. Excess mortality related to the August 2003 heat wave in France. **Int Arch Occup Environ Health**, v. 80, p. 16–24, 2006.
37. FREITAS, C.U.; PONCE DE LEON, A.; JUGER, W.; GOUVEIA, N. Poluição do ar e impactos na saúde em Vitória, Espírito Santo. **Rev Saude Publica**, 50:4, 2016. DOI:10.1590/S1518-8787.2016050005909
38. FROES ASMUS, C.I.; CAMARA, V.M.; LANDRIGAN, P.J.; CLAUDIO, L. A. Systematic Review of Children's Environmental Health in Brazil. **Ann Glob Health**, v. 82, n. 1, p. 132-48, 2016.
39. GAUDERMAN, W.J.; AVOL, E.; GILLILAND, F.; VORA, H.; THOMAS, D.; BERHANE, K.; MCCONNELL, R.; KUENZLI, N.; LURMANN, F.; RAPPAPORT, E.; MARGOLIS, H.; BATES, D.; PETERS, J. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. **N Engl J Med**, v. 351, p. 1057–1067, 2004.

40. GAUDERMAN, W.J.; MCCONNELL, R.; GILLILAND, F.; LONDON, S.; THOMAS, D.; AVOL, E.; VORA, H.; BERHANE, K.; RAPPAPORT, E.B.; LURMANN, F.; MARGOLIS, H.G.; PETERS, J. Association between air pollution and lung function growth in southern California children, **Am J Respir Crit Care Med**, v. 162, n. 4, p. 1383–1390, 2000.
41. GAUDERMAN, W.J.; URMAN, R.; AVOL, E.; BERHANE, K.; MCCONNELL, R.; RAPPAPORT, E.; CHANG, R.; LURMANN, F.; GILLILAND, F. Association of Improved Air Quality with Lung Development in Children. **N Engl J Med**, v. 372, p. 905–913, 2015.
42. GAUDERMAN, W.J.; VORA, H.; MCCONNELL, R.; BERHANE, K.; GILLILAND, F.; THOMAS, D.; LURMANN, F.; AVOL, E.; KUNZLI, N.; JERRETT, M.; PETERS, J. Effect of exposure to traffic on lung development from 10 to 18 years of age: a cohort study. **Lancet**, v. 369, p. 571–577, 2007.
43. GEHRING, U.; GRUZIEVA, O.; AGIUS, R.M.; BEELEN, R.; CUSTOVIC, A.; CYRYS, J.; EEFTENS, M.; FLEXEDER, C.; FUERTES, E.; HEINRICH, J.; HOFFMANN, B.; DE JONGSTE, J.C.; KERKHOF, M.; KLUMPER, C.; KOREK, M.; MOLTER, A.; SCHULTZ, E.S.; SIMPSON, A.; SUGIRI, D.; SVARTENGREN, M.; VON BERG, A.; WIJGA, A.H.; PERSHAGEN, G.; BRUNEKREEF, B. Air pollution exposure and lung function in children: the ESCAPE project. **Environ Health Perspect**, v. 121, 11–12, p. 1357–1364, 2013.
44. GEHRING, U.; GRUZIEVA, O.; AGIUS, R.M.; BEELEN, R.; CUSTOVIC, A.; CYRYS, J.; EEFTENS, M.; FLEXEDER, C.; FUERTES, E.; HEINRICH, J. Air pollution exposure and lung function in children: the ESCAPE project. **Environ Health Perspect**, v. 121, p. 1357–1364, 2013.
45. GHOZIKALI, M.G.; ANSARIN, K.; NADDAFI, K.; NODEHI, RN.; YAGHMAEIAN, K.; HASSANVAND, M.S.; KASHANI, H.; JAAFARI J.; ATAFAR, Z.; FARAJI, M.; GHANBARIAN, M.; REZAEI, S.; SEYEDREZAZADEH, E.; GOUDARZI, G.; YUNESIAN, M. Short term effects of particle size on lung function of late adolescents. **Environ Sci Pollut Res Int**, v. 25, n. 22, p. 21822-21832, 2018.
46. GOWERS, A.M.; CULLINAN, P.; AYRES, J.G.; ANDERSON, H.R.; STRACHAN, D.P.; HOLGATE, S.T.; MILLS, I.C.; MAYNARD, R.L. Does outdoor air pollution induce new cases of asthma? Biological plausibility and evidence; a review. **Respirology**, v. 17, n. 6, p. 887-898, 2012.
47. GRUCHALLA, R.S.; PONGRACIC, J.; PLAUT, M.; EVANS 3RD, R.; VISNESS, C.M.; WALTER, M. Inner city asthma study: relationships among sensitivity, allergen exposure, and asthma morbidity. **J Allergy Clin Immunol**, n.115, p. 478, 2005.
48. GUARNIERI, M.; BALMES, J.R. Air pollution and asthma. **Lancet**, v. 3, n. 383, p. 1581–1592, 2014.
49. GUERRA, S.; STERN, D.A.; ZHOU, M.; SHERRILL, D.L.; WRIGHT, A.L.; MORGAN, W.J.; MARTINEZ, F.D. Combined effects of parental and active smoking on early lung function

- deficits: a prospective study from birth to age 26 years. **Thorax**, v. 68, n. 11, p. 1021–1028, 2013.
50. GUO, Y.; JIANG, F.; PENG, L.; ZHANG, J.; GENG, F.; XU, J. The association between cold spells and pediatric outpatient visits for asthma in Shanghai, China. **PloS One**, n. 7, p. e42232, 2012a.
 51. GUO, Y.; PUNNASIRI, K.; TONG, S.; AYDIN, D.; FEYCHTING, M. Effects of temperature on mortality in Chiang Mai city, Thailand: a time series study. **Environ Health**, v. 11, p. 36, 2012b.
 52. HUNT, A.; ABRAHAM, J.L.; JUDSON, B.; BERRY, C.L. Toxicologic and epidemiologic clues from the characterization of the 1952 London smog fine particulate matter in archival autopsy lung tissues. **Environ Health Perspect**, v.111, p. 1209–1214, 2003.
 53. IEMA – Instituto Estadual de Meio Ambiente e Recursos Hídricos do Estado do Espírito Santo. Relatório da qualidade do ar na região da grande vitória 2013, Disponível em < <http://www.meioambiente.es.gov.br/>>.
 54. IEMA – Instituto Estadual de Meio Ambiente e Recursos Hídricos do Estado do Espírito Santo. Relatório da qualidade do ar na região da grande vitória 2017. Disponível em < <http://www.meioambiente.es.gov.br/>>.
 55. IERODIAKONOU, D.; ZANOBETTI, A.; COULL, B.A.; MELLY, S.; POSTMA, D.S.; BOEZEN, H.M.; VONK, J.M.; WILLIAMS, P.V.; SHAPIRO, G.G.; MCKONE, E.F.; HALLSTRAND, T.S.; KOENIG, J.Q.; SCHILDCROUT, J.S.; LUMLEY, T.; FUHLBRIGGE, A.N.; KOUTRAKIS, P.; SCHWARTZ, J.; WEISS, S.T.; GOLD, D.R. Ambient air pollution, lung function and airway responsiveness in children with asthma. **J Allergy Clin Immunol**, v. 137, n. 2, p. 390–399, 2016.
 56. IMBODEN, M.; KUMAR, A.; CURJURIC, I.; ADAM, M.; THUN, G.A.; HAUN, M.; TSAI, MY.; PONS, M.; BETTSCHART, R.; TURK, A.; ROCHAT, T.; KÜNZLI, N.; SCHINDLER, C.; KRONENBERG, F.; PROBST-HENSCH, N.M. Modification of the association between PM₁₀ and lung function decline by cadherin 13 polymorphisms in the SAPALDIA cohort: a genome-wide interaction analysis. **Environ Health Perspect**, v. 123, p. 72–79, 2015.
 57. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Indicadores de desenvolvimento sustentável, Rio de Janeiro, Brasil: IBGE Disponível em URL: <http://www.cidades.ibge.gov.br>.
 58. JACOBSON, L.S.; HACON, S.S.; DE CASTRO, H.A.; IGNOTTI, E.; ARTAXO, P.; SALDIVA, P.H.; DE LEON, A.C. Acute effects of particulate matter and black carbon from seasonal fires on peak expiratory flow of schoolchildren in the Brazilian Amazon. **PLoS One**, v. 13, p. 9(8):e104177, 2014.
 59. JANDAROV, R.A.; SHEPPARD, L.A.; SAMPSON, P.D.; SZPIRO, A.A. A novel principal component analysis for spatially misaligned multivariate air pollution data. **J R Stat Soc Ser C Appl Stat**, v. 66, n. 1, p. 3–28, 2017. doi:10.1111/rssc.12148.

60. JANSSEN, N.A.H.; BRUNEKREEF, B.; VAN VLIET, P.; AARTS, F.; MELIEFSTE, K.; HARSSEMA, H.; FISCHER, P. The relationship between air pollution from heavy traffic and allergic sensitization, bronchial hyperresponsiveness, and respiratory symptoms in Dutch schoolchildren. **Environ Health Perspect**, v.111, n. 12, 1512–1518, 2003.
61. JASINSKI, R.; PEREIRA, L.A.; BRAGA, A.L.F. Poluição atmosférica e internações hospitalares por doenças respiratórias e crianças e adolescentes em Cubatão, São Paulo, Brasil, entre 1997-2004. **Cad Saude Publica**, v. 27, n. 11, p. 2242-2252, 2011.
62. JENEROWICZ, D.; SILNY, W.; DANCZAK-PAZDROWSKA, A.; POLANSKA, A.; OSMOLA-MANKOWSKA, A.; OLEK-HRAB, K. Environmental factors and allergic diseases. **Ann Agric Environ Med**, v. 19, p. 475e81, 2012.
63. JERRETT, M.; SHANKARDASS, K.; BERHANE, K.; GAUDERMAN, W.J.; KUNZLI, N.; AVOL, E.; GILLILAND, F.; LURMANN, F.; MOLITOR, J.N.; MOLITOR, J.T.; THOMAS, D.C.; PETERS, J.; MCCONNELL, R. Traffic-related air pollution and asthma onset in children: a prospective cohort study with individual exposure measurement. **Environ Health Perspect**, v. 116, p. 10, 2008.
64. KARR, C.; LUMLEY, T.; SCHREUDER, A.; DAVIS, R.; LARSON, T.; RITZ, B.; KAUFMAN, J. Effects of subchronic and chronic exposure to ambient air pollutants on infant bronchiolitis. **Am J Epidemiol**, v. 165, 553-60, 2007,
65. KATSOUYANNI, K.; TOULOUMI, G.; SPIX, C.; SCHWARTZ, J.; BALDUCCI, F.; MEDINA S. Short-term effects of ambient sulphur dioxide and particulate matter on mortality in 12 European cities: results from time series data from the APHEA project. **BMJ**, v. 314, p. 1658–1663, 1997.
66. KELLY, F.J.; FUSSELL, J.C. Size, source and chemical composition as determinants of toxicity attributable to ambient particulate matter. **Atmos Environ**, v. 60, p. 504–526, 2012.
67. LAIRD, N.M.; WARE, J.H. Random-Effects Models for Longitudinal Data. **Biometrics**, v. 38, p. 963-974, 1982.
68. LEE, S.; KOH, H.Y.; YON, D.K.; LEE, S.W.; HA, E.K.; SUNG, M.; LEE, K.S.; JEE, H.M.; SHEEN, Y.H.; HAN, M.Y. Association of Sensitization to Different Aeroallergens With Airway Function and Nasal Patency in Urban Children. **Allergy Asthma Immunol Res**, v. 11, n. 4, p. 572-582. DOI: 10.4168/aair.2019.11.4.572.
69. LEE, S.Y.; CHANG, Y.S.; CHO SH. Allergic diseases and air pollution. **Asia Pac Allergy**, v. 3, p. 145e54, 2013.
70. LEPEULE, J.; LITONJUA, A.A.; GASPARRINI, A.; KOUTRAKIS, P.; SPARROW, D.; VOKONAS, P. S.; SCHWARTZ, J. Lung function association with outdoor temperature and relative humidity and its interaction with air pollution in the elderly. **Environ Res**, v. 165, p. 110–117, 2018.

71. LESAFFRE, E.; ASEFA, M.; VERBEKE, G. Assessing the goodness-of-fit of the Laird and Ware model--an example: the Jimma Infant Survival Differential Longitudinal Study. **Stat Med**, v. 18, n. 7, p. 835-54, 1999.
72. LI, G.; SUN, J.; JAYASINGHE, R.; PAN, X.; ZHOU, M.; WANG, X.; CAI, Y.; SADLER, R.; SHAW, G. Temperature Modifies the Effects of Particulate Matter on Non-Accidental Mortality: A Comparative Study of Beijing, China and Brisbane, Australia. **Public Heal Res**, v. 2, n. 2, p. 21–27, 2012.
73. LI, S.; BAKER, P.J.; JALALUDIN, B.B.; MARKS, G.B.; DENISON, L.S.; WILLIAMS, G.M. Ambient temperature and lung function in children with asthma in Australia. **Eur Respir J**, v. 43, p. 1059–1066, 2014.
74. LI, S.; WILLIAMS, G.; JALALUDIN, B.; BAKER, P. Panel studies of air pollution on children's lung function and respiratory symptoms: a literature review. **J Asthma**, v. 49, p. 895–910, 2012.
75. LIN, S.; LUO, M.; WALKER, R.J.; LIU, X.; HWANG, S.A.; CHINERY, R. Extreme high temperatures and hospital admissions for respiratory and cardiovascular diseases. **Epidemiology**, v. 20, p. 738–746, 2009.
76. LINARES, B.; GUIZAR, J.M.; AMADOR, N.; GARCIA, A.; MIRANDA, V.; PEREZ, J.R.; CHAPELA, R. Impact of air pollution on pulmonary function and respiratory symptoms in children. Longitudinal repeated-measures study. **BMC Pulm Med**, v. 10, p. 62, 2010. doi: 10.1186/1471-2466-10-62.
77. LIPPMAN, M. Toxicological and epidemiological studies of cardiovascular effects of ambient air fine particulate matter (PM_{2.5}) and its chemical components: Coherence and public health implications. **Crit Rev Toxicol**, v. 44, n. 4, p. 299–347, 2014.
78. LIU, L.; POON, R.; CHEN, L.; FRESCURA, A-M.; MONTUSCHI, P.; CIABATTONI, G.; WHEELER, A.; DALES, R. Acute Effects of Air Pollution on Pulmonary Function, Airway Inflammation, and Oxidative Stress in Asthmatic Children. **Environ Health Perspec**, v. 117, n. 4, p. 2009.
79. MACINTYRE, E.A.; GEHRING, U.; MÖLTER, A.; FUERTES, E.; KLÜMPER, C.; KRÄMER, U.; QUASS, U.; HOFFMANN, B.; GASCON, M.; BRUNEKREEF, B.; KOPPELMAN, G.H.; BEELEN, R.; HOEK, G.; BIRK, M.; DE JONGSTE, J.C.; SMIT, H.A.; CYRYS, J.; GRUZIEVA, O.; KOREK, M.; BERGSTRÖM, A.; AGIUS, R.M.; DE VOCHT, F.; SIMPSON, A.; PORTA, D.; FORASTIERE, F.; BADALONI, C.; CESARONI, G.; ESPLUGUES, A.; FERNÁNDEZ-SOMOANO, A.; LERXUNDI, A.; SUNYER, J.; CIRACH, M.; NIEUWENHUIJSEN, M.J.; PERSHAGEN, G.; HEINRICH, J. Air pollution and respiratory infections during early childhood: an analysis of 10 European birth cohorts within the ESCAPE Project, **Environ Health Perspect**, v. 122, n. 1, p. 107-113, 2014.

80. MAIO, S.; CERRAI, S.; SIMONI, M.; SARNO, G.; BALDACCI, S.; VIEGI, G. Environmental risk factors: indoor and outdoor pollution, In: PAWANKAR, R.; CANONICA, G.W.; HOLGATE, S.T.; LOCKEY, R.F.; BLAISS, M.S. editors. **White Book on Allergy: Update**. World Allergy Organization (WAO), p. 91e8, 2013.
81. MANN, M.; PATEL, K.; REARDON, J.Z.; GOLDSTEIN, M.; GODAR, T.J.; ZUWALLACK, R.L. The influence of spring and summer New England meteorologic conditions on the respiratory status of patients with chronic lung disease. **Chest**, v. 103, p. 1369–1374, 1993.
82. MARCILIO, I.; GOUVEIA, N. Quantifying the impact of air pollution on the urban population of Brazil. **Cad Saúde Pública**, v. 23, suppl 4, p. S529-36, 2007.
83. MATOS, E.P. Estudo epidemiológico espacial e temporal na análise da associação entre poluição do ar e o número de atendimentos hospitalares por causas respiratórias em crianças. Dissertação de mestrado acadêmico. Universidade Federal do Espírito Santo, UFES, 2012.
84. MCCORMACK, M.C.; BELLI, A.J.; WAUGH, D.; MATSUI, E.C.; PENG, R.D.; WILLIAMS, D.L.; PAULIN, L.; SAHA, A.; ALOE, C.M.; DIETTE, G.B.; BREYSSE, P.N.; HANSEL, N.N. Respiratory effects of indoor heat and the interaction with air pollution in chronic obstructive pulmonary disease. **Ann Am Thorac Soc**, v. 13, p. 2125–2131, 2016.
85. MCCULLOCH, E.C.; SEARLE, S.R.; NEUHAUS, J.M. Generalized, Linear, and Mixed Models. Nova Jersey, EUA. 2nd Ed., 2008, 424p.
86. MELO, M.M. Avaliação do incômodo causado por poluentes atmosféricos [thesis]. Espírito Santo: Universidade Federal do Espírito Santo, 2015.
87. MENZEL, D.B. The toxicity of air pollution in experimental animals and humans: the role of oxidative stress. **Toxicol Lett**, v. 72, n. 1-3, p. 269-277, 1994.
88. MICHELOZZI, P.; ACCETTA, G.; DE SARIO, M.; D'IPPOLITI, D.; MARINO, C.; BACCINI, M.; BIGGERI, A.; ANDERSON, H.R.; KATSOUYANNI, K.; BALLESTER, F.; BISANTI, L.; CADUM, E.; FORSBERG, B.; FORASTIERE, F.; GOODMAN, P.G.; HOJS, A.; KIRCHMAYER, U.; MEDINA, S.; PALDY, A.; SCHINDLER, C.; SUNYER, J.; PERUCCI, CA.; PHEWE Collaborative Group. High temperature and hospitalizations for cardiovascular and respiratory causes in 12 European cities. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 179, p. 383–389, 2009.
89. MIRANDA, D.C. Prevalência da asma e sintomas respiratórios no município de Vitória (ES): comparação entre duas áreas com diferentes fontes de poluição atmosférica identificadas através de biomonitoramento [thesis], São Paulo: Universidade de São Paulo; 2008,
90. MISSAGIA, S.; AMARAL, C.A.S.; JESUS, A.S.; ARBEX, M.A.; SANTOS, U.P.; ANDRÉ, C.D.S.; ANDRÉ, P.A.; SALDIVA, P.H.D.N.; MARTINS, L.C.; BRAGA, A.L.F.; PEREIRA, L.A.A. Evaluation of peak expiratory flow in adolescents and its association with inhalable particulate in a Brazilian medium-sized city. **Rev Bras de Epidemiol**, v. 20: 21:e180009, 2018. doi:10.1590/1980-549720180009.

91. MOLINARES, F.A.F; REISEN, V.A.; LÉVY-LEDUC, C.; MURAD T. M-periodogram for the analysis of long-range dependent time series. **Statistics**, v. 1, p. 1, 2018.
92. MOREIRA, D. M.; TIRABASSI, T.; MORAES, M. R. **Meteorologia e poluição atmosférica. Ambient soc**, v.11, n.1, p.1-13, 2008.
93. MU, L; DENG, F; TIAN, L; LI, Y; SWANSON, M; YING, J; BROWNE, RW; RITTENHOUSE-OLSON, K; ZHANG, JJ; ZHANG, ZF; BONNER, MR, Peak expiratory flow, breath rate and blood pressure in adults with changes in particulate matter air pollution during the Beijing Olympics: A panel study. **Environ Res**, v. 133, p. 4-11, 2014.
94. NAAQS/EPA. National Ambient Air Quality Standards. USA: U.S. Environmental Protection Agency. Disponível em: <https://www.epa.gov/>. 2012.
95. NASCIMENTO A.P.; SANTOS J.M.; MILL J.G.; SOUZA J.B.; REIS JÚNIOR N.C.; REISEN V.A. Association between the concentration of fine particles in the atmosphere and acute respiratory diseases in children. **Rev Saúde Pública**, v. 51, p. 3, 2017. doi: 10.1590/S1518-8787.2017051006523.
96. NASTOS, P.T.; PALIATSOS, A.G.; PAPADOPOULOS, M.; BAKOULA, C.; PRIFTIS, K.N. The effect of weather variability on pediatric asthma admissions in Athens, Greece. **J Asthma**, v. 45, p. 59–65, 2008.
97. NAWROT, T.S.; TORFS, R.; FIERENS, F.; DE HENAUW, S.; HOET, P.H.; VAN KERSSCHAEVER, G.; DE BACKER, G.; NEMERY, B. Stronger associations between daily mortality and fine particulate air pollution in summer than in winter: Evidence from a heavily polluted region in western Europe. **J Epidemiol Community Health**, v. 61, p. 146–149, 2007.
98. NEOPHYTOU, A.M.; WHITE, M.J.; OH, S.S.; THAKUR, N.; GALANTER, J.M.; NISHIMURA, K.K.; PINO-YANES, M.; TORGERSON, D.G.; GIGNOUX, C.R.; ENG, C.; NGUYEN, E.A.; HU, D.; MAK, A.C.; KUMAR, R.; SEIBOLD, M.A.; DAVIS, A.; FARBER, H.J.; MEADE, K.; AVILA, P.C.; SEREBRISKY, D.; LENOIR, M.A.; BRIGINO-BUENAVENTURA, E.; RODRIGUEZ-CINTRON, W.; BIBBINS-DOMINGO, K.; THYNE, S.M.; WILLIAMS, L.K.; SEM, S.; GILLILAND, F.D.; GAUDERMAN, W.J.; RODRIGUEZ-SANTANA, J.R.; LURMANN, F.; BALMES, J.R.; EISEN, E.A.; BURCHARD, E.G. Air Pollution and Lung Function in Minority Youth with Asthma in the GALA II (Genes–Environments and Admixture in Latino Americans) and SAGE II (Study of African Americans, Asthma, Genes, and Environments) Studies. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 193, n. 11, p. 1271-1280, 2016.
99. OFTEDAL, B.; BRUNEKREEFF, B.; NYSTAD, W.; MADSEN, C.; WALKER, S.E.; NAFSTAD, P. Residential outdoor air pollution and lung function in schoolchildren. **Epidemiology**, v. 19, p. 129–37, 2008.
100. OKSEL, C.; CUSTOVIC, A. Development of allergic sensitization and its relevance to paediatric asthma. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v. 18, n. 2, p. 109-116, 2018.

101. PATEL, M.M.; CHILLRUD, S.N.; CORREA, J.C.; HAZI, Y.; FEINBERG, M.; KC, D.; PRAKASH, S.; ROSS, J.M.; LEVY, D.; KINNEY, P.L. Traffic-related particulate matter and acute respiratory symptoms among New York City area adolescents. **Environ Health Perspect**, v. 119, p. 1338–1343, 2010.
102. PATEL, M.M.; HOEPNER, L.; GARFINKEL, R.; CHILLRUD, S.; REYES, A.; QUINN, J.W.; PERERA, F.; MILLER, R.L. Ambient metals, elemental carbon, and wheeze and cough in New York City children through 24 months of age. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 180, p. 1107–1113, 2009.
103. PENARD-MORAND, C.; CHARPIN, D.; RAHERISON, C.; KOPFERSCHMITT, C.; CAILLAUD, D.; LAVAUD, F.; ANNESI-MAESANO, I. Long-term exposure to background air pollution related to respiratory and allergic health in schoolchildren. **Clin Exp Allergy**, v. 35, n. 10, p. 1279–1287, 2005.
104. PENARD-MORAND, C.; RAHERISON, C.; CHARPIN, D.; KOPFERSCHMITT, C.; LAVAUD, F.; CAILLAUD, D.; ANNESI-MAESANO, I. Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children. **Eur Respir J**, v. 36, n. 1, p. 33–40, 2010.
105. PETERS, J.M.; AVOL, E.; GAUDERMAN, W.J.; LINN, W.S.; NAVIDI, W.; LONDON, S.J.; MARGOLIS, H.; RAPPAPORT, E.; VORA, H.; GONG, H.; THOMAS, D.C. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution, II, Effects on pulmonar function. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 159, p. 768–775, 1999.
106. PINHEIRO, J.C.; BATES, D.M. Mixed-effects in S and S-PLUS. Springer, New York, 2000.
107. PINTO, W.P.; REISEN, V.A.; MONTE, E.Z. Previsão da concentração de material particulado inalável, na Região da Grande Vitória, ES, Brasil, utilizando o modelo SARIMAX. **Eng Sanit Ambient**, v. 23, n. 2, p. 307-318, 2018. DOI: 10.1590/S1413-41522018168758.
108. POPE III, C.A.; DOCKERY, D.W. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. **J Air Waste Manag Association**, v. 56, n. 6, p. 709-742, 2006.
109. REISEN, V. A.; LEVY-LEDUC, C.; MURAD T. An M-estimator for the long-memory parameter. **J Stat Plan Inference**, v. 187, p. 44-55, 2017.
110. REISEN, V.A.; SGRANCIO, A.M.; LÉVY-LEDUC, C.; BONDON, P.; MONTE, E.Z.; COTTA, H.H.A.; ZIEGELMANN, F.A. Robust fator modelling for high-dimensional time series: An application to air pollution data. **Applied Mathematics Computation**, v. 346, p. 842-852, 2019.
111. REN, C. Evaluation of interactive effects between temperature and air pollution on health outcomes (master of Science). School of public Health, Queensland University of Technology. 2007.

112. REN, C.; TONG, S. Temperature modifies the health effects of particulate matter in Brisbane, Australia. **Int J Biometeorol**, v. 51, n. 2, p. 87-96, 2006.
113. REN, C.; WILLIAMS, G.M.; TONG, S. Does particulate matter modify the association between temperature and cardiorespiratory diseases? **Environ Health Perspect**, v. 114, p. 1690–1696, 2006.
114. RENZ-POLSTER, H.; DAVID, M.R.; BUIST, A.S.; VOLLMER, W.M.; O'CONNOR, E.A.; FRAZIER, E.A.; WALL, M.A. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. **Clin Exp Allergy**, v. 35, n. 11, p. 1466–1472, 2005.
115. RESOLUÇÃO CONAMA nº 3 de 28 de junho de 1990. Dispõe sobre os padrões de qualidade do ar. Brasília. 1990.
116. RESOLUÇÃO CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE - CONAMA Nº 003, de 28 de junho de 1990.
117. RICE, M.B.; LJUNGMAN, P.L.; WILKER, E.H.; GOLD, D.R.; SCHWARTZ, J.D.; KOUTRAKIS, P.; WASHKO, G.R.; O'CONNOR, G.T.; MITTLEMAN, M.A. Short-term exposure to air pollution and lung function in the Framingham Heart Study. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 188, p. 1351–1357, 2013.
118. RICE, M.B.; LI, W.; WILKER, E.H.; GOLD, D.R.; SCHWARTZ, J.; ZANOBETTI, A.; KOUTRAKIS, P.; KLOOG, I.; WASHKO, G.R.; O'CONNOR, G.T.; MITTLEMAN, M.A. Association of outdoor temperature with lung function in a temperate climate. **Eur Respir J**, v. 53, n. 1. pii: 1800612. doi: 10.1183/13993003.00612-2018.
119. ROBERTS, S. Interactions between particulate air pollution and temperature in air pollution mortality time series studies. **Environ Res**, v. 96, n. 3, p. 328-337, 2004.
120. ROBERTS, S.; MARTIN, M.A. Using Supervised Principal Components Analysis to Assess Multiple Pollutant Effects. **Environ Health Perspect**, v. 114, p. 1877–1882, 2006.
121. RODERIQUE, J.D.; JOSEF, C.S.; FELDMAN, M.J.; SPIESS, B.D. A modern literature review of carbon monoxide poisoning theories, therapies, and potential targets for therapy advancement. **Toxicology**, v. 6, n. 334, p. 45-58, 2015.
122. RODRIGUEZ-VILLAMIZAR, L.A.; MAGICO, A.; OSORNIO-VARGAS, A.; ROWE, B.H. The effects of outdoor air pollution on the respiratory health of Canadian children: A systematic review of epidemiological studies. **Can Respir J**, v. 22, n. 5, p. 282-292, 2005.
123. ROJAS-MARTINEZ, R.; PEREZ-PADILLA, R.; OLAIZ-FERNANDEZ, G.; MENDOZA-ALVARADO, L.; MORENO-MACIAS, H.; FORTOUL, T.; MCDONNELL, W.; LOOMIS, D.; ROMIEU, I. Lung function growth in children with long-term exposure to air pollutants in Mexico City. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 176, n. 4, p. 377-384, 2007.
124. RONCHI, F. Poluição atmosférica e saúde humana na cidade de Vitória-ES. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, 2002.

125. RUCKERL, R.; SCHNEIDER, A.; BREITNER, S.; CYRYS, J.; PETERS, A. Health effects of particulate air pollution: A review of epidemiological evidence. **Inhalation Toxicology**, v. 23, n. 10, p. 555-592, 2011.
126. SCHIKOWSKI, T.; SCHAFFNER, E.; MEIER, F.; PHULERIA, H.C.; VIERKÖTTER, A.; SCHINDLER, C.; KRIEMLER, S.; ZEMP, E.; KRÄMER, U.; BRIDEVAUX, P.O.; ROCHAT, T.; SCHWARTZ, J.; KÜNZLI, N.; PROBST-HENSCH, N. Improved air quality and attenuated lung function decline: modification by obesity in the SAPALDIA cohort. **Environ Health Perspect** 2013; 121: 1034–1039.
127. SCHWARTZ, J. Air pollution and children's health. **Pediatrics**, v. 113, n. (4 Suppl), p. 1037-1043, 2004.
128. SELGRADE, M.K.; PLOPPER, C.G.; GILMOUR, M.I.; CONOLLY, R.B.; FOOS, B.S. Assessing the health effects and risks associated with children's inhalation exposures: asthma and allergy. **J Toxicol Environ Health**, 71:196–207, 2008.
129. SERPA, F.S.; ZANDONADE, E.; REIS, J.L.; BORJA, T.N.; MOYSES, T.R.; CAMPINHOS, F.L.; BRAGA NETO, F. Prevalência de asma, rinite e eczema atópico em escolares do município de Vitória, Espírito Santo, Brasil. **Rev Bras Pesq Saúde**, v. 16, n. 3, p. 107-114, 2014.
130. SEVELSTED, A.; STOKHOLM, J.; BØNNELYKKE, K.; BISGAARD, H. Cesarean section and chronic immune disorders. **Pediatrics**, v. 135, n. 1, p. e92-98, 2015. doi: 10.1542/peds.2014-0596.
131. SIMON, H.B. Hyperthermia. **N Engl J Med**, v. 329, p. 483–487, 1993.
132. Sociedade Brasileira de Pneumologia. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. **J Bras Pneumol**, v. 28, supl 3, p. 1-82, 2002.
133. SOLÉ, D.; YAMADA, E.; VANA, A.T.; WERNECK, G.; SOLANO DE FREITAS, L.; SOLOGUREN, M.J.; BRITO, M.; ROSÁRIO FILHO, N.A.; STEIN, R.T.; MALLOL, J. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): prevalence of Asthma and Asthma-related Symptoms among Brazilian Schoolchildren. **J Invest Allergol Clin Immunol**, v. 11, p. 123-128, 2001.
134. SONG, X.; WANG, S.; LI, T.; TIAN, J.; DING, G.; WANG, J.; WANG, J.; SHANG, K. The impact of heat waves and cold spells on respiratory emergency department visits in Beijing, China. **Sci Total Environ**, v. 615, p. 1499–1505, 2017
135. SOUZA, J.B.; REISEN, V.A.; FRANCO, G.C.; ISPÁNY, M.; BONDON, P.; MERI J. Generalized additive model with principal component analysis: An application to time series of respiratory disease and air pollution data. **Journal of the Royal Statistical Society Series C Applied Statistics**, v. 67, p. 453-480, 2018.

136. SOUZA, J.B.; REISEN, V.A.; SANTOS, J.M.; FRANCO, G.C. Componentes principais e modelagem linear generalizada na associação entre atendimento hospitalar e poluição do ar. **Rev Saúde Pública**, v. 48, n. 3, p. 451-458, 2014.
137. SPANN, K.; SNAPE, N.; BATURCAM, E.; FANTINO, E. The Impact of Early-Life Exposure to Air-borne Environmental Insults on the Function of the Airway Epithelium in Asthma. **Ann Glob Health**, v. 82, n. 1, p. 28-40, 2016.
138. STAFOGGIA, M.; SCHWARTZ, J.; FORASTIERE, F.; PERUCCI, C.A.; SISTI Group. Does temperature modify the association between air pollution and mortality? A multicity case-crossover analysis in Italy. **Am J Epidemiol**, v. 167, n. 12, p. 1476-1485, 2008.
139. STANEK, L.W.; BROWN, J.S.; STANEK, J.; GIFT, J.; COSTA, D.L. Air Pollution Toxicology—A Brief Review of the Role of the Science in Shaping the Current Understanding of Air Pollution Health Risks. **Toxicol Sci**, v. 120(S1), p. S8–S27, 2011.
140. STRICKLAND, M.J.; DARROW, L.A.; KLEIN, M.; FLANDERS, W.D.; SARNAT, J.A.; WALLER, L.A.; SARNAT, S.E.; MULHOLLAND, J.A.; TOLBERT, P.E. Short-term Associations between Ambient Air Pollutants and Pediatric Asthma Emergency Department Visits. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 182, n. 3, p. 307–316, 2010.
141. SUNYER, J.; ANTÓ, J.M.; CASTELLSAGUÉ, J.; SORIANO, J.B.; ROCA, J. Total serum IgE is associated with asthma independently of specific IgE levels. The Spanish Group of the European Study of Asthma. **Eur Respir J**, v. 9, n. 9, p. 1880-1884, 1996.
142. SUNYER, J.; SPIX, C.; QUÉNEL, P.; PONCE-DE-LEÓN, A.; PÖNKA, A.; BARUMANDZADEH, T.; TOULOUMI, G.; BACHAROVA, L.; WOJTYNIAK, B.; VONK, J.; BISANTI, L.; SCHWARTZ, J.; KATSOUYANNI, K. Urban air pollution and emergency admissions for asthma in four European cities: the APHEA Project. **Thorax**, v. 52, p. 760–5, 1997.
143. THAVAGNANAM, S.; FLEMING, J.; BROMLEY, A.; SHIELDS M.D.; CARDWELL, C.R. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. **Clin Exp Allergy**, v. 38, n. 4, p. 629–633, 2008.
144. THUN, G.A.; IMBODEN, M.; KÜNZLI, N.; ROCHAT, T.; KEIDEL, D.; HAUN, M.; SCHINDLER, C.; KRONENBERG, F.; PROBST-HENSCH, N.M. Follow-up on genome-wide main effects: do polymorphisms modify the air pollution effect on lung function decline in adults? **Environ Int** 2014; 64: 110–115.
145. THURSTON, G.D.; KIPEN, K.; ANNESI-MAESANO, I.; BALMES, J.; BROOK, R.D.; CROMAR, K.; DE MATTEIS, S.; FORASTIERE, F.; FORSBERG, B.; FRAMPTON, M.W.; GRIGG, J.; HEEDERIK, D.; KELLY, F.J.; KUENZLI, N.; LAUMBACH, R.; PETERS, A.; RAJAGOPALAN, S.T.; RICH, D.; RITZ, B.; SAMET, J.M.; SANDSTROM, T.; SIGSGAARD, T.; SUNYER, J.; BRUNEKREEF, B. A joint ERS/ATS policy statement: what constitutes an

- adverse health effect of air pollution? Na analytical framework. **Eur Respir J**, v. 49, 1600419, 2016. doi.org/10.1183/13993003.00419-2016
146. TRASANDE, L.; THURSTON, G.D. The role of air pollution in asthma and other pediatric morbidities. **J Allergy Clin Immunol**, v. 115, p. 689–699, 2005.
 147. VANNA, A.T.; YAMADA, E.; ARRUDA, L.K.; NASPISTZ, C.K.; SOLÉ, D. International Study of Asthma and Allergy in Childhood: Validation of the rhinitis symptom questionnaire and prevalence of rhinitis in schoolchildren in São Paulo. **Pediatr Allergy Immunol**, v. 12, p. 95-101, 2001.
 148. VERBEKE, G.; MOLENBERGHS, G. *Linear Mixed Models for Longitudinal Data*, Springer, New York, 2000.
 149. WARD, D.J.; AYRES, J.G. Particulate air pollution and panel studies in children: a systematic review. **Occup Environ Med**, v. 61, n. 4, p. e13, 2004. DOI: 10.1136/oem.2003.007088
 150. WOOD, S. N. *Generalized Additive Models - An Introduction with R*, Taylor & Francis Group, Florida, 2017.
 151. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Air Quality Guidelines. Particulate Matter, Ozone, Nitrogen Dioxide and Sulphur Dioxide. Global Update 2005. Summary of Risk Assessment*. Geneva, Suíça. 2006.
 152. WU, S.; DENG, F.; HAO, Y.; WANG, X.; ZHENG, C.; LV, H.; LU, X.; WEI, H.; HUANG, J.; QIN, Y.; SHIMA, M.; GUO, X. Fine particulate matter, temperature, and lung function in healthy adults: findings from the HVNR study. **Chemosphere**, v. 108, p. 168–174, 2014.
 153. XU, D.; ZHANG, Y.; ZHOU, L.; LI, T. Acute effects of PM_{2.5} on lung function parameters in schoolchildren in Nanjing, China. **Environ Sci Pollut Res Int**, v. 25, n. 15, p. 14989-14995, 2018.
 154. YAMAZAKI, S.; SHIMA, M.; ANDO, M.; NITTA, H.; WATANABE, H.; NISHIMUTA, T. Effect of hourly concentration of particulate matter on peak expiratory flow in hospitalized children: a panel study. **Environ Health**, v. 10(15):1-10,2011,
 155. YE, X.; WOLFF, R.; YU, W.; VANECKOVA, P.; PAN, X.; TONG, S. Ambient temperature and morbidity: A review of epidemiological evidence. **Environ Health Perspect**, v. 120, p. 19–28, 2012.
 156. YU, W.; MENGERSEN, K.; WANG, X.; YE, X.; GUO, Y.; PAN, X.; TONG, S. Daily average temperature and mortality among the elderly: A meta-analysis and systematic review of epidemiological evidence. **Int J Biometeorol**, v. 56, p. 569–581, 2012.
 157. ZANOBETTI, A.; O'NEILL, M.S.; GRONLUND, C.J.; SCHWARTZ, J.D. Summer temperature variability and long term survival among elderly people with chronic disease. **Proc Natl Acad Sci**, v. 109, n. 17, p. 6608-6613, 2012.

158. ZHANG, Y.; HE, M.; WU, S.; ZHU, Y.; WANG, S.; SHIMA, M.; TAMURA, K.; MA, L. Short-Term Effects of Fine Particulate Matter and Temperature on Lung Function among Healthy College Students in Wuhan, China. **Int J Environ Res Public Health**, v. 12, n. 7, p. 7777-7793, 2015.
159. ZHENG, X.Y.; DING, H.; JIANG, L.N.; CHEN, S.W.; ZHENG, J.P.; QIU, M.; ZHOU, Y.X.; CHEN, Q.; GUAN, W.J. Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital Admissions in Time Series Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS One**, v. 10, n. 9, p. e0138146, 2015.

ANEXO 1- CONVITE AOS PAIS/RESPONSÁVEIS

CONVITE

Prezados pais ou responsáveis,

Estamos realizando uma pesquisa sobre saúde das crianças e adolescentes de 8 a 18 anos moradoras do município de Vitória, e, queremos contar com a participação de seu/sua filho(a). Esta pesquisa está sendo realizada por professores da EMESCAM e da UFES, com o objetivo de estudar o efeito da poluição do ar na saúde humana. As crianças e adolescentes que participarem do estudo farão avaliação médica, exames para avaliar a função respiratória e exames para saber se são alérgicos. A participação é voluntária e anônima,

Realizaremos uma reunião para apresentação do projeto de pesquisa para os senhores no dia ___/___/___ (_____), às _____, na Unidade de Saúde Praia do Suá,

Durante a reunião esclarecemos todas as suas dúvidas para que possa decidir sobre a participação de seu filho(a) na pesquisa,

Contamos com a sua presença e participação,

Pesquisador responsável

ANEXO 2- TCLE 7-12 anos

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pesquisa: “Estudo longitudinal sobre o efeito da poluição do ar no sistema respiratório de crianças e adolescentes do município de Vitória-ES”.

Eu, _____,

documento de identidade nº _____ responsável pelo menor _____, tendo sido convidado(a) a participar do **“Estudo longitudinal sobre o efeito da poluição do ar no sistema respiratório de crianças e adolescentes do município de Vitória-ES”**, declaro que fui devidamente esclarecido(a) sobre o projeto, que tem como objetivo avaliar os efeitos dos poluentes na saúde respiratória de crianças e adolescentes residentes no município de Vitória.

Fui informado que a minha participação e a de meu filho/filha não são obrigatórias, mas relevantes para a realização da pesquisa. Este estudo durará aproximadamente 12 meses. A partir da concordância minha e de meu filho/filha em participar do estudo passaremos por várias etapas:

1. Deverei responder a um questionário sobre sintomas respiratórios, preenchido por mim,
2. Logo após, haverá um sorteio para escolher quais as crianças e adolescentes que serão acompanhadas durante 6 meses, aproximadamente 150 crianças. Se o meu filho/filha for sorteado, serei comunicado e ele deverá comparecer a Unidade de Saúde para uma entrevista com o pesquisador, durante a qual será preenchida uma ficha com perguntas sobre o ambiente no qual moramos, sobre a saúde de meu filho/filha, hábitos, história médica atual e anterior e tratamentos já realizados,
3. Depois, na própria Unidade de Saúde, o meu filho/filha fará três exames: espirometria, que avalia a capacidade respiratória; medida de óxido nítrico exalado que verifica se existe inflamação nos pulmões e dosagem de IgE total e específicas para alérgenos, que avaliam sensibilidade alérgica. Durante a realização dos exames poderá acontecer algum desconforto: nos exames que envolvem esforço de soprar, pode ocorrer sensação de tontura passageira devido ao esforço, mas não oferecem riscos. Para as dosagens de IgE será necessária coleta de uma amostra de sangue, o que poderá causar algum desconforto como dor ou vermelhidão no local da picada ou formação de uma mancha roxa na pele que pode ocorrer após a picada da veia. Nesse caso o risco é considerado baixo, ou seja, apenas da coleta de sangue, Todos os materiais utilizados nos exames serão estéreis e descartáveis.

Estou ciente que não haverá qualquer custo para mim ou para meus familiares a qualquer tempo, e que os resultados poderão trazer benefícios para o meu filho/filha pois terá a oportunidade de ser avaliado quanto a presença de doenças respiratórias que são muito frequentes atualmente, e para toda a comunidade pela possibilidade de estabelecer o impacto da poluição na saúde das crianças e adolescentes de Vitória. A participação é voluntária, mas é necessário o meu consentimento prévio por escrito. Ficou esclarecido que, a qualquer momento, poderei recusar a continuar participar do estudo, sem que isso me traga qualquer penalidade ou prejuízo. Estou ciente também que os participantes terão acesso a todos os resultados dos exames realizados. Foi-me assegurado que será mantido sigilo sobre os dados de identificação fornecidos, sendo divulgados apenas os dados relacionados à pesquisa,

Este documento deverá ser assinado e datado e a outra página deverá ser rubricada por mim e pelo pesquisador responsável,

Declaro que entendi o que me foi explicado e autorizo a participação voluntária do meu filho/filha no presente estudo.

Vitória, _____ de _____ de 201__.

Assinatura do pai/mãe/responsável RG:

Assinatura do pesquisador RG: 587,151

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Caso você tenha alguma dúvida ou problema relacionado ao estudo, poderá entrar em contato com a Pesquisadora Responsável Dra. Faradiba Sarquis Serpa (tel. 99989-4794) no e-mail faradiba.serpa@emescam.br ou no Centro de Referência em Asma do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Rua Dr. João dos Santos Neves, 143 – ambulatório 2, Vila Rubim / Vitória, Espírito Santo - CEP: 29025-023. Ainda poderá recorrer ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da EMESCAM (tel.3324-3586), no email comitê.etica@emescam.br ou no endereço Comitê de Ética em Pesquisa - Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – Av. N. S. da Penha, 2190, Santa Luiza - Vitória - ES - 29045-402.

ANEXO 3- TCLE 13-18 anos

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pesquisa: “Estudo longitudinal sobre o efeito da poluição do ar no sistema respiratório de crianças e adolescentes do município de Vitória-ES”.

Eu, _____, documento de identidade nº _____, responsável pelo menor _____, tendo sido convidado(a) a participar do **“Estudo longitudinal sobre o efeito da poluição do ar no sistema respiratório de crianças e adolescentes do município de Vitória-ES”**, declaro que fui devidamente esclarecido (a) sobre o projeto, que tem como objetivo avaliar os efeitos dos poluentes na saúde respiratória de crianças e adolescentes residentes no município de Vitória,

Fui informado que a minha participação e a de meu filho/filha não são obrigatórias, mas relevantes para a realização da pesquisa. Este estudo durará aproximadamente 12 meses. A partir da concordância minha e de meu filho/filha em participar do estudo passaremos por várias etapas:

1. Deverei encaminhar meu filho para uma entrevista com o pesquisador na Unidade de Saúde na qual ele responderá a um questionário sobre sintomas respiratórios, preenchido por ele/ela.
2. Logo após, haverá um sorteio para escolher quais as crianças e adolescentes que serão acompanhadas durante 12 meses. Se o meu filho/filha for sorteado, serei comunicado e ele deverá comparecer a Unidade de Saúde para uma outra entrevista com o pesquisador, durante a qual será preenchida uma ficha com perguntas sobre o ambiente no qual moramos, sobre a saúde de meu filho/filha, hábitos, história médica atual e anterior e tratamentos já realizados.
3. Depois, na própria Unidade de Saúde, o meu filho/filha fará três exames: espirometria, que avalia a capacidade respiratória; medida de óxido nítrico exalado que verifica se existe inflamação nos pulmões e dosagem de IgE total e específicas para alérgenos, que avaliam sensibilidade alérgica. Durante a realização dos exames poderá acontecer algum desconforto: nos exames que envolvem esforço de soprar, pode ocorrer sensação de tontura passageira devido ao esforço, mas não oferecem riscos. Para as dosagens de IgE será necessária coleta de uma amostra de sangue, o que poderá causar algum desconforto como dor ou vermelhidão no local da picada ou formação de uma mancha roxa na pele que pode ocorrer após a picada da veia. Nesse caso o risco é considerado baixo, ou seja, apenas da coleta de sangue, Todos os materiais utilizados nos exames serão estéreis e descartáveis.

Estou ciente que não haverá qualquer custo para mim ou para meus familiares a qualquer tempo, e que os resultados poderão trazer benefícios para o meu filho/filha pois terá a oportunidade de ser avaliado quanto a presença de doenças respiratórias que são muito frequentes atualmente, e para toda a comunidade pela possibilidade de estabelecer o impacto da poluição na saúde das crianças e adolescentes de Vitória. A participação é voluntária, mas é necessário o meu consentimento prévio por escrito, Ficou esclarecido que, a qualquer momento, poderei recusar a continuar participar do estudo, sem que isso me traga qualquer penalidade ou prejuízo. Estou ciente também que os participantes terão acesso a todos os resultados dos exames realizados. Foi-me assegurado que será mantido sigilo sobre os dados de identificação fornecidos, sendo divulgados apenas os dados relacionados à pesquisa,

Este documento deverá ser assinado e datado e a outra página deverá ser rubricada por mim e pelo pesquisador responsável.

Declaro que entendi o que me foi explicado e autorizo a participação voluntária do meu filho/filha no presente estudo.

Vitória, _____ de _____ de 201__.

Assinatura do pai/mãe/responsável RG:

Assinatura do pesquisador RG: 587.151

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você

Caso você tenha alguma dúvida ou problema relacionado ao estudo, poderá entrar em contato com a Pesquisadora Responsável Dra. Faradiba Sarquis Serpa (tel. 99989-4794) no e-mail faradiba.serpa@emescam.br ou no Centro de Referência em Asma do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Rua Dr. João dos Santos Neves, 143 – ambulatório 2, Vila Rubim / Vitória, Espírito Santo - CEP: 29025-023. Ainda poderá recorrer ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da EMESCAM (tel.3324-3586), no email comitê.etica@emescam.br ou no endereço Comitê de Ética em Pesquisa - Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – Av. N. S. da Penha, 2190, Santa Luiza - Vitória - ES - 29045-402.

ANEXO 4- TERMO DE ASSENTIMENTO 7 A 12 ANOS

Pesquisa: “Estudo longitudinal sobre o efeito da poluição do ar no sistema respiratório de crianças e adolescentes do município de Vitória-ES”.

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Estudo longitudinal sobre os efeitos da poluição do ar sobre o sistema respiratório de crianças e adolescentes”. Esta pesquisa tem será feita para se a poluição faz mal para a saúde das crianças e adolescentes que moram em Vitória. A sua participação não é obrigatória e você só participará se seu responsável e você concordarem. Este estudo durará aproximadamente um ano e, se você e seu responsável concordarem em participar faremos o seguinte:

- 1) Seu responsável responderá a um questionário (perguntas) para sabermos se você tem doenças respiratórias.
- 2) Depois, haverá um sorteio para escolher quais as crianças que serão acompanhadas durante um ano, aproximadamente 150 crianças. Se você for sorteado, seu responsável terá que levar você na Unidade de Saúde para uma entrevista com o pesquisador, durante a qual será preenchida uma ficha com perguntas sobre o ambiente no qual você vive, sobre a sua saúde, hábitos, história médica atual e anterior e tratamentos que já fez.
- 3) Na própria Unidade de Saúde, você fará três exames: espirometria, que é um exame de sopro para avaliar a sua respiração; medida de óxido nítrico exalado que verifica se existe inflamação nos pulmões e dosagem de IgE total e específicas para alérgenos, que avaliam se você é alérgico. Durante os exames poderá acontecer algum desconforto: nos dois primeiros exames, devido ao esforço de soprar, pode acontecer tontura passageira, mas isso não oferece riscos. Para as dosagens de IgE será feita um exame de sangue, o que poderá causar algum desconforto como dor ou vermelhidão no local da picada ou uma mancha roxa na pele que pode acontecer após a picada da veia. Nesse caso o risco é considerado baixo, ou seja, apenas do exame de sangue, Todos os materiais utilizados nos exames serão estéreis e descartáveis.

O estudo poderá ser bom para você pois será avaliado para saber se tem doenças respiratórias que são muito frequentes atualmente, e para toda a comunidade pela possibilidade de estabelecer se a poluição causa algum mal a saúde das crianças e adolescentes de Vitória. A sua participação é voluntária, mas é necessário que o seu responsável e você forneçam o consentimento prévio por escrito. A qualquer momento você pode se recusar a participar do estudo, sem que isso me traga qualquer penalidade ou prejuízo. Será mantido sigilo sobre os seus dados de identificação fornecidos, sendo divulgados apenas os dados relacionados à pesquisa.

Eu li e discuti com o pesquisador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que posso interromper a minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste TERMO DE ASSENTIMENTO. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma via assinada e datada deste Documento de ASSENTIMENTO INFORMADO.

Todas as páginas deverão ser rubricadas por mim e pelo pesquisador responsável,

Vitória, _____ de _____ de 201__.

Assinatura do participante do estudo

RG: 587.151

Assinatura do pesquisador

Caso você tenha alguma dúvida ou problema relacionado ao estudo, poderá entrar em contato com a Pesquisadora Responsável Dra. Faradiba Sarquis Serpa (tel. 99989-4794) no e-mail faradiba.serpa@emescam.br ou no Centro de Referência em Asma do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Rua Dr. João dos Santos Neves, 143 – ambulatório 2, Vila Rubim / Vitória, Espírito Santo - CEP: 29025-023. Ainda poderá recorrer ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da EMESCAM (tel.3324-3586), no email comitê.etica@emescam.br ou no endereço Comitê de Ética em Pesquisa - Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – Av. N. S. da Penha, 2190, Santa Luiza - Vitória - ES - 29045-402.

ANEXO 5- TERMO DE ASSENTIMENTO 13 A 18 ANOS

Pesquisa: “Estudo longitudinal sobre o efeito da poluição do ar no sistema respiratório de crianças e adolescentes do município de Vitória-ES”.

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Estudo longitudinal sobre os efeitos da poluição do ar sobre o sistema respiratório de crianças e adolescentes”. Esta pesquisa tem como objetivo avaliar os efeitos da poluição na sua saúde respiratória das crianças e adolescentes que moram em Vitória. A sua participação não é obrigatória e você só participará se seu responsável e você concordarem. Este estudo durará aproximadamente 12 meses e, se você e seu responsável concordarem em participar do estudo passaremos por várias etapas:

- 1) Você responderá a um questionário para sabermos se você tem doenças respiratórias.
- 2) Logo após, haverá um sorteio para escolher quais os adolescentes que serão acompanhadas durante 12 meses. Se você for sorteado, seu responsável terá que levar você na Unidade de Saúde para uma entrevista com o pesquisador, durante a qual será preenchida uma ficha com perguntas sobre o ambiente no qual você vive, sobre a sua saúde, hábitos, história médica atual e anterior e tratamentos que já fez.
- 3) Depois, na própria Unidade de Saúde, você fará três exames: espirometria, que avalia a capacidade respiratória; medida de óxido nítrico exalado que verifica se existe inflamação nos pulmões e dosagem de IgE total e específicas para alérgenos, que avaliam sensibilidade alérgica. Durante a realização dos exames poderá acontecer algum desconforto: nos dois primeiros exames, que envolvem esforço de soprar, pode ocorrer sensação de tontura passageira devido ao esforço, mas não oferecem riscos. Para as dosagens de IgE será necessária coleta de uma amostra de sangue, o que poderá causar algum desconforto como dor ou vermelhidão no local da picada ou formação de uma mancha roxa na pele que pode ocorrer após a picada da veia. Nesse caso o risco é considerado baixo, ou seja, apenas da coleta de sangue. Todos os materiais utilizados nos exames serão estéreis e descartáveis.

O estudo poderá trazer benefícios para você pois será avaliado quanto a presença de doenças respiratórias que são muito frequentes atualmente, e para toda a comunidade pela possibilidade de estabelecer o impacto da poluição na saúde das crianças e adolescentes de Vitória. A sua participação é voluntária, mas é necessário que o seu responsável e você forneçam o consentimento prévio por escrito. A qualquer momento você pode se recusar a participar do estudo, sem que isso me traga qualquer penalidade ou prejuízo. Será mantido sigilo sobre os seus dados de identificação fornecidos, sendo divulgados apenas os dados relacionados à pesquisa, Eu li e discuti com o pesquisador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento, Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que posso interromper a minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste TERMO DE ASSENTIMENTO, Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma via assinada e datada deste Documento de ASSENTIMENTO INFORMADO,

Todas as páginas deste documento serão rubricadas por mim e pelo pesquisador responsável,

Vitória, _____ de _____ de 201__.

Assinatura do participante do estudo

RG: 587.151

Assinatura do pesquisador

Caso você tenha alguma dúvida ou problema relacionado ao estudo, poderá entrar em contato com a Pesquisadora Responsável Dra. Faradiba Sarquis Serpa (tel. 99989-4794) no e-mail faradiba.serpa@emescam.br ou no Centro de Referência em Asma do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Rua Dr. João dos Santos Neves, 143 – ambulatório 2, Vila Rubim / Vitória, Espírito Santo - CEP: 29025-023. Ainda poderá recorrer ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da EMESCAM (tel.3324-3586), no email comitê.etica@emescam.br ou no endereço Comitê de Ética em Pesquisa - Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – Av. N. S. da Penha, 2190, Santa Luiza - Vitória - ES - 29045-402.

ANEXO 6- QUESTIONÁRIO ISAAC IDADE DE 7-12 ANOS ASMA

Preencha o espaço indicado com o nome de seu filho, escola e data de nascimento. Marque somente uma opção para cada pergunta.

Data de hoje: ____ / ____ / ____

Nome da criança: _____

Idade : ____ anos Data de Nascimento: ____ dia / ____ mês / ____ ano

Sexo: () Masculino () Feminino

Endereço: Rua _____ Nº _____ Bairro: _____

Quantas pessoas fumam na sua casa: () Ninguém () 1 () 2 () 3 () 4 ou »

A mãe fumou durante a gravidez: () sim () Não ()

1. Alguma vez na vida seu filho teve sibilos (chiado no peito)?

() Sim () Não, Se você respondeu **não**, passe para a questão número 6,

2. Nos últimos 12 (doze) meses, seu filho teve sibilos (chiado no peito)?

() Sim () Não, Se você respondeu **não**, passe para a questão número 6,

3. Nos últimos 12 (doze) meses, quantas crises de sibilos (chiado no peito) seu filho teve?

Nenhuma crise ()

1 a 3 crises ()

4 a 12 crises ()

mais de 12 crises ()

4. Nos últimos 12 (doze) meses, com que frequência seu filho teve seu sono perturbado por chiado no peito?

nunca acordou com chiado ()

menos de 1 noite por semana ()

uma ou mais noites por semana ()

5. Nos últimos 12 (doze) meses, o chiado do seu filho foi tão forte a ponto de impedir que ele conseguisse dizer mais de 2 palavras entre cada respiração?

() Sim () Não

6. Alguma vez na vida seu filho já teve asma?

() Sim () Não

7. Nos últimos 12 (doze) meses, seu filho teve chiado no peito após exercícios físicos?

() Sim () Não

8. Nos últimos 12 (doze) meses seu filho teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória?

() Sim () Não

ANEXO 7- QUESTIONÁRIO ISAAC IDADE DE 7-12 ANOS RINITE

Todas as perguntas são sobre problemas que ocorreram com seu filho quando não estava gripado ou resfriado.

1. Alguma vez na vida seu filho teve problemas com espirros ou coriza (corrimento nasal), ou nariz entupido, quando não estava resfriado ou gripado?

() Sim () Não, Se a resposta foi **não**, passe para a questão 6.

2. Nos últimos 12 (doze) meses, seu filho teve algum problema com espirros, coriza (corrimento nasal) ou nariz entupido, quando não estava gripado ou com resfriado?

() Sim () Não, Se a resposta foi **não**, passe para a questão 6.

3. Nos últimos 12 (doze) meses, esse problema no nariz foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos?

() Sim () Não

4. Em qual dos últimos 12 (doze) meses esse problema no nariz ocorreu? (Por favor, marque em qual ou quais meses isto ocorreu em seu filho)

() Janeiro	() Maio	() Setembro
() Fevereiro	() Junho	() Outubro
() Março	() Julho	() Novembro
() Abril	() Agosto	() Dezembro

5. Nos últimos 12(doze) meses, quantas vezes as atividades diárias de seu filho foram atrapalhadas por esse problema nasal?

Nada ()

Um pouco ()

Moderado ()

Muito ()

6. Alguma vez na vida seu filho teve rinite?

() Sim () Não

ANEXO 8- QUESTIONÁRIO ISAAC IDADE DE 13-18 ANOS ASMA

Preencha o espaço indicado com o seu nome, escola e data de nascimento, Marque somente uma opção para cada pergunta.

UNIDADE DE SAÚDE: _____

Data de hoje: ____ / ____ / ____ Seu nome: _____

Sua Idade: _____ anos Data de Nascimento: ____ / ____ / ____

Sexo: () Masculino () Feminino

Endereço: Rua _____ Nº _____ Bairro: _____

Quantas pessoas fumam na sua casa: () Ninguém () 1 () 2 () 3 () 4 ou »

Você fuma? () Sim () Não

Sua mãe fumou durante a gravidez? () Sim () Não

QUESTIONÁRIO 1

1. Alguma vez na vida você teve sibilos (chiado no peito)?
() Sim () Não, Se você respondeu **não**, passe para a questão número 6,
2. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve sibilos (chiado no peito)?
() Sim () Não, Se você respondeu **não**, passe para a questão número 6,
3. Nos últimos 12 (doze) meses, quantas crises de sibilos (chiado no peito) você teve?
Nenhuma crise ()
1 a 3 crises ()
4 a 12 crises ()
mais de 12 crises ()
4. Nos últimos 12 (doze) meses, com que frequência você teve seu sono perturbado por chiado no peito?
nunca acordou com chiado ()
menos de 1 noite por semana ()
uma ou mais noites por semana ()
5. Nos últimos 12 (doze) meses, seu chiado foi tão forte a ponto de impedir que você conseguisse dizer mais de 2 palavras entre cada respiração?
() Sim () Não
6. Alguma vez na vida você já teve asma?
() Sim () Não
7. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve chiado no peito após exercícios físicos?
() Sim () Não
8. Nos últimos 12 (doze) meses você teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória?
() Sim () Não

ANEXO 9- QUESTIONÁRIO ISAAC IDADE DE 13-18 ANOS RINITE

Todas as perguntas são sobre problemas que ocorreram quando você não estava gripado ou resfriado.

1. Alguma vez na vida você teve problemas com espirros ou coriza (corrimento nasal), ou nariz entupido, quando não estava resfriado ou gripado?

() Sim () Não, Se a resposta foi **não**, passe para a questão 6,

2. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve algum problema com espirros, coriza (corrimento nasal) ou nariz entupido, quando não estava gripado ou com resfriado?

() Sim () Não, Se a resposta foi **não**, passe para a questão 6,

3. Nos últimos 12 (doze) meses, esse problema no nariz foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos?

() Sim () Não

4. Em qual dos últimos 12 (doze) meses esse problema no nariz ocorreu? (Por favor, marque em qual ou quais meses isto ocorreu)

() Janeiro

() Maio

() Setembro

() Fevereiro

() Junho

() Outubro

() Março

() Julho

() Novembro

() Abril

() Agosto

() Dezembro

5. Nos últimos 12 (doze) meses, quantas vezes suas atividades diárias foram atrapalhadas por esse problema no nariz?

Nada ()

Um pouco ()

Moderado ()

Muito ()

6. Alguma vez na vida você teve rinite?

() Sim ()

ANEXO 10- QUESTIONÁRIO SÓCIO-DEMOGRÁFICO E AMBIENTAL

Data: ___/___/___		Registro: _____	
DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS			
Nome: _____		Fone de contato: _____	
Nascimento: ___/___/___ Id. Atual: ___ anos		Cor: Branca <input type="checkbox"/> 1 Parda <input type="checkbox"/> 2 Negro <input type="checkbox"/> 3	
Responsável: _____		Grau de parentesco: Pai <input type="checkbox"/> 1 Mãe <input type="checkbox"/> 2 Outro <input type="checkbox"/> 3	
Sexo: Masculino <input type="checkbox"/> 1 Feminino <input type="checkbox"/> 2		Nasceu no ES? Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2 Outro <input type="checkbox"/> 9 Se não, qual Estado? _____ Qual município e bairro? _____	
Peso ao nascer: _____ Kg		Tipo de parto: Normal <input type="checkbox"/> 1 Cesárea <input type="checkbox"/> 2	
Aleitamento materno? Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2		Tempo de Aleitamento? < 6 meses <input type="checkbox"/> 1 6 a 12 meses <input type="checkbox"/> 2 > 12 meses <input type="checkbox"/> 3	
Endereço atual: Rua: _____ No.: _____ Bairro: _____ Município: _____ CEP: _____			
Tempo de moradia: _____ anos ou _____ meses,			
Endereço anterior: Rua: _____ No.: _____ Bairro: _____ Município: _____ CEP: _____			
Tempo de moradia no endereço anterior: _____ anos ou _____ meses,			
Responsável estudou quantos anos? < 5a <input type="checkbox"/> 1 5 a 10 a <input type="checkbox"/> 2 > 10 a <input type="checkbox"/> 3		Ensino Superior? Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2	
Nome da Escola: _____ Há quanto tempo nessa escola? _____ Endereço da Escola: _____ Escola anterior: _____ Por quanto tempo? _____			
Renda Familiar: _____ salário(s)		Irmãos: Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2 Se sim, quantos? _____	
DADOS DO AMBIENTE DOMICILIAR			
Casa de Alvenaria <input type="checkbox"/> 1 Madeira <input type="checkbox"/> 2 Outros <input type="checkbox"/> 9		Número de quartos: 1 <input type="checkbox"/> 1 2 <input type="checkbox"/> 2 3 <input type="checkbox"/> 3 >3 <input type="checkbox"/> 4 Outros <input type="checkbox"/> 9	
Número de janelas no quarto: 1 <input type="checkbox"/> 1 2 <input type="checkbox"/> 2 Nenhuma <input type="checkbox"/> 9			
Divide o quarto com outras pessoas? Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2 Se sim, quantas pessoas? 1 <input type="checkbox"/> 1 2 <input type="checkbox"/> 2 3 <input type="checkbox"/> 3 >3 <input type="checkbox"/> 4			
Tipo de piso: Madeira <input type="checkbox"/> 1 Cerâmica <input type="checkbox"/> 2 Outros <input type="checkbox"/> 9			
Umidade em paredes ou teto: Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2 Outros <input type="checkbox"/> 9			
Local da umidade: Quarto <input type="checkbox"/> 1 Sala <input type="checkbox"/> 2 Cozinha <input type="checkbox"/> 3 Outros <input type="checkbox"/> 9			
Animais: Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2 Outros <input type="checkbox"/> 9 Qual animal? Cachorro <input type="checkbox"/> 1 Gato <input type="checkbox"/> 2 Animais de penas <input type="checkbox"/> 3 Outros <input type="checkbox"/> 9			
Tabagismo ativo: Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2 Se sim, há quanto tempo? _____ e Quantos cigarros/dia? _____			
Tabagismo passivo domiciliar: Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2 Quem fuma? _____			
Mãe fumou durante a gravidez? Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2			
Quantos cigarros fumam no total por dia? < 10 cigarros <input type="checkbox"/> 1 10-20 cigarros <input type="checkbox"/> 2 > 20 cigarros <input type="checkbox"/> 3 Outro <input type="checkbox"/> 9			
Usam fogão a lenha atualmente? Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2 Outros <input type="checkbox"/> 9			
Já usou fogão a lenha no passado? Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2 Outros <input type="checkbox"/> 9			
Usa ventilador? Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2 Outros <input type="checkbox"/> 9		Usa ar condicionado? Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2 Outros <input type="checkbox"/> 9	
Travesseiro: Espuma <input type="checkbox"/> 1 Látex <input type="checkbox"/> 2 Penas <input type="checkbox"/> 3 Outros <input type="checkbox"/> 9			

DADOS DO AMBIENTE PERIDOMICILIAR	
Reside próximo a fontes poluidoras (indústria/fábrica, construção civil)? Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2 Outros <input type="checkbox"/> 9 Se sim, há quanto tempo? _____	
Já residiu próximo a fontes poluidoras (indústria/fábrica, construção civil)? Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2 Outros <input type="checkbox"/> 9 Se sim, por quanto tempo? _____ Qual indústria? _____	
Reside próximo de alguma avenida de tráfego intenso? Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2 Outros <input type="checkbox"/> 9 Qual? _____	
Reside próximo de sinal de trânsito? Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2 Outros <input type="checkbox"/> 9	
HISTÓRIA CLÍNICA	
Apresenta sintomas respiratórios? Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2	
Sintomas de asma? Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/>	
Faz tratamento? Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> Se sim, qual? Formoterol + Budesonida <input type="checkbox"/> 1 Beclometasona 250 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 Outros <input type="checkbox"/> 9 _____	
Início dos sintomas: _____ anos	
Remissão: Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2	
Comorbidades: RA Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2 HAS Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2 DM Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2	
DRGE Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2 Bronquiectasia Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2 Obesidade Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2 Outros <input type="checkbox"/> 9	
Número de Exacerbações/ano _____	
História familiar para asma Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2	
Sintomas de rinite? Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2	
História familiar rinite Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2	
Faz tratamento da rinite? Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2 Se sim, qual? Budesonida 50 mcg <input type="checkbox"/> 1 Beclometasona 50 mcg <input type="checkbox"/> 2 Outros <input type="checkbox"/> 9	
Conclusão: Grupo 1- Sem doença respiratória <input type="checkbox"/> 1 Grupo 2- Asma <input type="checkbox"/> 2 Grupo 3- Rinite <input type="checkbox"/> 3	

ANEXO 11- QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO MENSAL

Nome: _____				
Data: ___/___/___		Registro: _____		
AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL MENSAL				
GRUPO 1 <input type="checkbox"/> 1 - GRUPO 1 <input type="checkbox"/> 2 - GRUPO 1 <input type="checkbox"/> 3				
Grupo 1- Sem doença respiratória:				
Nas últimas 4 semanas você procurou a US ou PA por problemas respiratório? Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2				
Qual foi o problema? Obstrução nasal <input type="checkbox"/> 1 Coriza <input type="checkbox"/> 2 Tosse <input type="checkbox"/> 3 Catarro <input type="checkbox"/> 4 Outros _____				
Nas últimas 4 semanas usou medicamentos para sintomas respiratórios? Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2				
Qual medicamento? Antialérgico <input type="checkbox"/> 1 Descongestionante <input type="checkbox"/> 2 Antibiótico <input type="checkbox"/> 3 Antiinflamatório <input type="checkbox"/> 4 Corticoide <input type="checkbox"/> 4 Outros <input type="checkbox"/> 5 _____				
Grupo 2- Asma- Uso de Medicação de manutenção: Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2				
Beclometasona 250 <input type="checkbox"/> 1 Formoterol + Budesonida 12/400 <input type="checkbox"/> 2 Outros <input type="checkbox"/> 9				
Grupo 2- Asma- Tem rinite: Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2				
Beclometasona 50 <input type="checkbox"/> 1 Budesonida 50 <input type="checkbox"/> 2 Outros <input type="checkbox"/> 9				
Critérios de controle da rinite nas últimas 4 semanas:				
Sintomas de rinite Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2				
Prejuízo no sono Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2				
Necessidade de uso de antialérgico Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2				
Prejuízo nas atividades diárias Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2				
Grupo 2- Critérios de Controle da GINA:			Grupo 2- CONTROLE	
Nas últimas 4 semanas você teve:			Nenhum Sim – Bem controlado <input type="checkbox"/> 1	
Sintomas diurnos de asma mais que duas vezes por semana Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			Um ou dois Sim- Parcialmente controlado <input type="checkbox"/> 2	
Acordou alguma noite devido a asma Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			Três ou quatro Sim- Não controlado <input type="checkbox"/> 3	
Usou medicação de alívio mais que duas vezes por semana Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>				
Teve limitação para atividades diárias devido a asma Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>				
Grupo 2- Teste de Controle da Asma (ACT):				PONTUAÇÃO ACT
1. Nas últimas 4 semanas, por quanto tempo sua asma te atrapalhou na escola ou em casa? O tempo todo-1 Muito tempo-2 Algumas vezes-3 Só um pouco-4 Nada-5				<input type="checkbox"/>
2. Nas últimas 4 semanas, com que frequência você teve falta de ar ? Mais de 1x/dia-1 1x/dia-2 3 a 6x/sem-3 1 a 2x/sem-4 Nada-5				<input type="checkbox"/>
3. Nas últimas 4 semanas, quantas vezes sua asma te acordou à noite ? 4 ou mais/sem-1 2 ou 3x/sem-2 3 a 1x/sem-3 1 ou 2x/mês-4 Nada-5				<input type="checkbox"/>
4. Nas últimas 4 semanas, quantas vezes você usou a "bombinha" para sair da crise ? 3 ou mais/dia-1 1 a 2x/dia-2 2 a 3x/sem-3 1x/sem ou menos-4 Nada-5				<input type="checkbox"/>
5. Como você classificaria o controle da sua asma na últimas 4 semanas ? Fora de controle-1 Mal controlada-2 Parcialmente controlada-3 Bem controlada-4 Totalmente controlada-5				<input type="checkbox"/>
				Total pontos: _____
Grupos 3 - Medicação para rinite:				
Budesonida 50 mcg <input type="checkbox"/> 1 Beclometasona 50 mcg <input type="checkbox"/> 2 Outros <input type="checkbox"/> 9				
Grupos 3, Critérios de controle da rinite nas últimas 4 semanas:				
Sintomas de rinite Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2				
Prejuízo no sono Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2				
Necessidade de uso de antialérgico Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2				
Prejuízo nas atividades diárias Sim <input type="checkbox"/> 1 Não <input type="checkbox"/> 2				
3- Peso: _____ Kg	4- Altura: _____ m,		5- IMC _____	
6- Espirometria:	PRÉ-BD	PÓS-BD	DISTÚRPIO	PBD
CVF	_____ (____%)	_____ (____%)	DVOL <input type="checkbox"/> 1	POSITIVA <input type="checkbox"/> 1
VEF1	_____ (____%)	_____ (____%)	DVOM <input type="checkbox"/> 2	NEGATIVA <input type="checkbox"/> 2
VEF1/CVF	_____ (____%)	_____ (____%)	DVOG <input type="checkbox"/> 3	
FEF25/75	_____ (____%)	_____ (____%)	DREST <input type="checkbox"/> 4	
8- Dosagem de IgE total: _____ kUA/L				
9- Hx2 (B, tropicalis, D, pteronyssinus, B, germânica e pó domestico): _____ kUA/L				
10- Mx2 (fungos mix) : _____ kUA/L				
11- Gx2 (polens) : _____ kUA/L				

ANEXO 12- CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -



Continuação do Parecer: 1.612.126

níveis de poluentes e a composição química do MP2,5.

- Avaliar mensalmente a quantidade de óxido nítrico exalado de crianças e adolescentes e relacionar as alterações dessa variável, ao longo do tempo e do espaço, com os níveis de poluentes e a composição química do MP2,5.
- Avaliar o número diário de atendimentos por doenças respiratórias na Unidade de Saúde e Pronto Atendimento da Praia do Suá e relacionar essa variável ao longo do tempo e do espaço, com os níveis de poluentes e a composição química do MP2,5.
- Avaliar o número diário de medicamentos dispensados para doenças respiratórias na Unidade de Saúde e Pronto Atendimento da Praia do Suá e relacionar essa variável ao longo do tempo e do espaço, com os níveis de poluentes e a composição química do MP2,5.
- Descrever características sócio-epidemiológicas da população estudada.
- Descrever perfil de sensibilização a aeroalérgenos na população estudada.
- Relacionar sensibilização aos aeroalérgenos com efeitos dos poluentes na função pulmonar, medida de óxido nítrico exalado e sintomas.
- Distribuir espacialmente os casos de provável asma e rinite.
- Fornecer subsídios técnicos e científicos para a geração de políticas públicas de saúde e meio ambiente no Espírito Santo.
- Promover parcerias de pesquisa entre a Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (Emescam), o Programa de Pós-Graduação em Engenharia Ambiental da Universidade Federal do Espírito Santo-UFES (PPGEA-UFES) e a Secretaria Municipal de Saúde de Vitória (SEMUS).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Mantidos os do projeto original. A pesquisadora explica com detalhes os riscos e benefícios de sua metodologia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa importante sob os aspectos clínicos e social. É viável, com critérios de inclusão bem definidos, devidamente fundamentado e bem elaborado sob os aspectos metodológicos. A Emenda somente acrescenta pessoas na equipe de pesquisadores.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos apresentados já foram avaliados pelo CEP e estão de acordo com as normas vigentes.

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa
 Bairro: Bairro Santa Luzia CEP: 29.045-402
 UF: ES Município: VITÓRIA
 Telefone: (27)3334-3586 Fax: (27)3334-3586 E-mail: comite.etica@emescam.br

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -



Continuação do Parecer: 1.612.126

níveis de poluentes e a composição química do MP2,5.

- Avaliar mensalmente a quantidade de óxido nítrico exalado de crianças e adolescentes e relacionar as alterações dessa variável, ao longo do tempo e do espaço, com os níveis de poluentes e a composição química do MP2,5.
- Avaliar o número diário de atendimentos por doenças respiratórias na Unidade de Saúde e Pronto Atendimento da Praia do Suá e relacionar essa variável ao longo do tempo e do espaço, com os níveis de poluentes e a composição química do MP2,5.
- Avaliar o número diário de medicamentos dispensados para doenças respiratórias na Unidade de Saúde e Pronto Atendimento da Praia do Suá e relacionar essa variável ao longo do tempo e do espaço, com os níveis de poluentes e a composição química do MP2,5.
- Descrever características sócio-epidemiológicas da população estudada.
- Descrever perfil de sensibilização a aeroalérgenos na população estudada.
- Relacionar sensibilização aos aeroalérgenos com efeitos dos poluentes na função pulmonar, medida de óxido nítrico exalado e sintomas.
- Distribuir espacialmente os casos de provável asma e rinite.
- Fornecer subsídios técnicos e científicos para a geração de políticas públicas de saúde e meio ambiente no Espírito Santo.
- Promover parcerias de pesquisa entre a Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (Emescam), o Programa de Pós-Graduação em Engenharia Ambiental da Universidade Federal do Espírito Santo-UFES (PPGEA-UFES) e a Secretaria Municipal de Saúde de Vitória (SEMUS).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Mantidos os do projeto original. A pesquisadora explica com detalhes os riscos e benefícios de sua metodologia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa importante sob os aspectos clínicos e social. É viável, com critérios de inclusão bem definidos, devidamente fundamentado e bem elaborado sob os aspectos metodológicos. A Emenda somente acrescenta pessoas na equipe de pesquisadores.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos apresentados já foram avaliados pelo CEP e estão de acordo com as normas vigentes.

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa
 Bairro: Bairro Santa Luzia CEP: 29.045-402
 UF: ES Município: VITÓRIA
 Telefone: (27)3334-3586 Fax: (27)3334-3586 E-mail: comite.etica@emescam.br

**ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -**


Continuação do Parecer: 1.612.126

Recomendações:

Sem comentários.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

De acordo com os registros feitos neste parecer nossa conclusão é pela aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado por decisão do CEP. Conforme a norma operacional 001/2013:

- riscos ao participante da pesquisa deverão ser comunicados ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- ao final de cada semestre e ao término do projeto deverá ser enviado relatório ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- mudanças metodológicas durante o desenvolvimento do projeto deverão ser comunicadas ao CEP por meio de emenda via Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_732688 E1.pdf	05/06/2016 15:44:40		Aceito
Outros	RESPOSTA_AS_CONSIDERACOES_E_PENDENCIAS.pdf	28/02/2016 21:32:55	Faradiba Sarquis Serpa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Estudo_longitudinal_sobre_os_efeitos_da_poluicao_do_ar_no_sistema_respiratorio_de_crianças_e_adolescentes_de_Vitoria_REV.pdf	28/02/2016 19:45:30	Faradiba Sarquis Serpa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_ASSENTIMENTO_8_a_12_anos_REV1.docx	28/02/2016 19:43:17	Faradiba Sarquis Serpa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_ASSENTIMENTO_13_a_18_anos_1002.pdf	14/02/2016 17:53:23	Faradiba Sarquis Serpa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_13_a_18_anos_1002.pdf	14/02/2016 17:52:48	Faradiba Sarquis Serpa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_8_a_12_anos_1002.pdf	14/02/2016 17:52:15	Faradiba Sarquis Serpa	Aceito

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa
Bairro: Bairro Santa Luzia **CEP:** 29.045-402
UF: ES **Município:** VITORIA
Telefone: (27)3334-3586 **Fax:** (27)3334-3586 **E-mail:** comite.etica@emescam.br

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -



Continuação do Parecer: 1.612.126

Justificativa de Ausência	TCLE_8_a_12_anos_1002.pdf	14/02/2016 17:52:15	Faradiba Sarquis Serpa	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia.pdf	24/11/2015 21:10:30	Faradiba Sarquis Serpa	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	24/11/2015 21:01:15	Faradiba Sarquis Serpa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VITORIA, 28 de Junho de 2016

Assinado por:
Diana de Oliveira Frauches
(Coordenador)

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa
Bairro: Bairro Santa Luzia CEP: 29.045-402
UF: ES Município: VITORIA
Telefone: (27)3334-3586 Fax: (27)3334-3586 E-mail: comite.etica@emescam.br

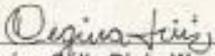
ANEXO 13- CARTA DE APROVAÇÃO DA ESCOLA TÉCNICA DO SUS - SEMUS


PREFEITURA MUNICIPAL DE VITÓRIA
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE
ESCOLA TÉCNICA E FORMAÇÃO PROFISSIONAL DE SAÚDE
Professora Angela Maria Campos da Silva

DECLARAÇÃO

Declaro, para fins de apresentação no Comitê de Ética, que a Secretaria Municipal de Saúde (SEMUS) está de acordo e possui infraestrutura adequada para a realização do projeto de pesquisa intitulado: **"ESTUDO LONGITUDINAL SOBRE OS EFEITOS DA POLUIÇÃO DO AR NO SISTEMA RESPIRATORIO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES NO MUNICÍPIO DE VITÓRIA-ES"** de autoria de **FARADIBA SARQUIS SERPA**. O início da coleta de dados fica condicionado à aprovação do projeto no Comitê de Ética e fornecimento, pela ETSUS-Vitória, de Carta de Apresentação do pesquisador ao(s) campo(s) de pesquisa.

Vitória, 13 de novembro de 2015


Regina Célia Diniz Werner
Diretora da Escola Técnica e Formação Profissional de Saúde

Av. Maria de Lourdes Garcia, 474, Ilha de Santa Maria, CEP 29051-250
E-mail: escola.saude@correio1.vitoria.es.gov.br. Tel/Fax: 3132-5194 ou 3132-6074

ANEXO 14- TABELA RESPOSTAS DOS QUESTIONÁRIOS ISAAC ASMA E RINITE

		7 a 12		13 a 18		Total	
		N	%	N	%	N	%
SEXO	1	141	54%	154	48%	295	51%
	2	122	46%	164	52%	286	49%
1-CHIADO	0	147	56%	197	62%	344	59%
	1	116	44%	121	38%	237	41%
2-CHIADO12	0	200	76%	255	80%	455	78%
	1	63	24%	63	20%	126	22%
3- CRISE12	0	202	77%	259	81%	461	79%
	1	46	18%	40	13%	86	15%
	2	12	5%	13	4%	25	4%
	3	2	1%	6	2%	8	1%
4- SONO12	0	216	82%	273	86%	489	84%
	1	30	11%	18	6%	48	8%
	2	17	6%	27	8%	44	8%
5- FALA12	0	248	94%	302	95%	550	95%
	1	15	6%	16	5%	31	5%
6- ASMA	0	196	75%	255	80%	451	78%
	1	67	25%	63	20%	130	22%
7-EXERCÍCIO12	0	231	88%	279	88%	510	88%
	1	32	12%	39	12%	71	12%
8- TOSSE12	0	160	61%	211	66%	371	64%
	1	103	39%	107	34%	210	36%
1-NARIZ	0	136	52%	170	53%	306	53%
	1	127	48%	148	47%	275	47%
2-NARIZ12	0	146	56%	182	57%	328	56%
	1	117	44%	136	43%	253	44%
3-OLHOS	0	196	75%	233	73%	429	74%
	1	67	25%	85	27%	152	26%
RINOCONJUNTIVITE	0	146	56%	181	57%	327	56%
	1	51	19%	53	17%	104	18%
	2	66	25%	84	26%	150	26%
JAN	0	228	87%	278	87%	506	87%
	1	35	13%	40	13%	75	13%
FEV	0	223	85%	270	85%	493	85%
	1	40	15%	48	15%	88	15%
MAR	0	218	83%	271	85%	489	84%
	1	45	17%	47	15%	92	16%
ABR	0	205	78%	268	85%	473	82%
	1	58	22%	49	15%	107	18%
MAI	0	204	78%	240	75%	444	76%
	1	59	22%	78	25%	137	24%
JUN	0	202	77%	254	80%	456	78%
	1	61	23%	64	20%	125	22%
JUL	0	227	87%	287	91%	514	89%
	1	35	13%	30	9%	65	11%
AGO	0	243	92%	290	91%	533	92%
	1	20	8%	28	9%	48	8%
SET	0	241	92%	292	92%	533	92%
	1	22	8%	26	8%	48	8%
OUT	0	241	92%	298	94%	539	93%
	1	22	8%	20	6%	42	7%
NOV	0	243	92%	304	96%	547	94%
	1	20	8%	14	4%	34	6%
DEZ	0	240	91%	299	94%	539	93%
	1	23	9%	19	6%	42	7%
5-ATIV12	0	186	71%	224	70%	410	71%
	1	45	17%	57	18%	102	18%
	2	24	9%	23	7%	47	8%
	3	8	3%	14	4%	22	4%
6-RINITE	0	146	56%	195	61%	341	59%
	1	116	44%	123	39%	239	41%

ANEXO 15- TABELA DE CORRELAÇÃO DE PEARSON PARA VARIÁVEIS POLUENTES

Tabela de correlações de médias de cada mês dos poluentes e do VEF₁% para os diferentes períodos de defasagem em dias das variáveis predictoras.

Variável		VEF1P_1	VEF1P_2	VEF1P_3	VEF1P_4	VEF1P_5	VEF1P_6
PM₁₀ média mensal	correl	0,21	0,15	0,00	0,11	-0,20	-0,17
	p-valor	0,05	0,18	0,97	0,32	0,07	0,15
PM₁₀ média dia anterior	correl	0,06	-0,25	-0,01	0,11	-0,05	-0,24
	p-valor	0,62	0,02	0,32	0,31	0,68	0,04
PM₁₀ média 2 dias anteriores	correl	0,08	-0,24	0,02	0,13	-0,14	-0,14
	p-valor	0,46	0,03	0,88	0,23	0,21	0,22
PM₁₀ média 3 dias anteriores	correl	0,00	-0,23	0,02	0,02	-0,19	-0,15
	p-valor	0,97	0,03	0,89	0,87	0,09	0,19
PM₁₀ média 5 dias anteriores	correl	-0,09	0,35	0,11	0,05	-0,20	-0,06
	p-valor	0,42	0,00	0,34	0,67	0,06	0,61
PM_{2,5} média mensal	correl	0,04	0,29	-0,02	-0,17	-0,19	-0,09
	p-valor	0,73	0,01	0,84	0,12	0,08	0,42
PM_{2,5} média dia anterior	correl	0,08	0,45	0,03	0,10	-0,20	-0,18
	p-valor	0,45	0,00	0,78	0,39	0,08	0,13
PM_{2,5} média 2 dias anteriores	correl	0,14	-0,27	-0,12	0,13	-0,13	-0,17
	p-valor	0,19	0,02	0,29	0,26	0,23	0,14
PM_{2,5} média 3 dias anteriores	correl	0,14	-0,11	-0,12	-0,03	-0,18	-0,15
	p-valor	0,21	0,33	0,30	0,77	0,11	0,18
PM_{2,5} média 5 dias anteriores	correl	0,08	0,45	0,03	-0,10	-0,20	-0,18
	p-valor	0,45	0,00	0,58	0,39	0,08	0,13
SO₂ média mensal	correl	0,22	-0,18	-0,06	0,20	0,03	-0,20
	p-valor	0,04	0,11	0,58	0,07	0,81	0,07
SO₂ média dia anterior	correl	0,08	0,28	-0,30	-0,13	-0,05	-0,25
	p-valor	0,47	0,01	0,01	0,25	0,65	0,03
SO₂ média 2 dias anteriores	correl	0,12	0,13	-0,12	0,07	-0,11	-0,20
	p-valor	0,30	0,23	0,29	0,55	0,33	0,09
SO₂ média 3 dias anteriores	correl	0,15	0,00	-0,14	0,13	-0,05	0,27
	p-valor	0,18	1,00	0,22	0,26	0,64	0,02
SO₂ média 5 dias anteriores	correl	0,14	-0,26	0,04	0,04	0,17	-0,01
	p-valor	0,21	0,02	0,74	0,70	0,11	0,91
Umidade	correl	0,003	-0,166	-0,185	0,102	0,204	0,077
	p-valor	0,982	0,137	0,095	0,360	0,064	0,504
umidade mensal	correl	-0,23	0,49	-0,11	0,21	0,20	0,03
	p-valor	0,04	0,00	0,32	0,06	0,06	0,78
umidade dia anterior	correl	0,09	-0,17	-0,12	0,13	0,09	0,12
	p-valor	0,41	0,13	0,29	0,24	0,46	0,28
umidade 2 dias anteriores	correl	0,09	-0,09	-0,25	0,04	0,17	-0,10
	p-valor	0,04	0,40	0,03	0,74	0,12	0,38
umidade 3 dias anteriores	correl	0,11	-0,08	-0,08	0,07	0,20	0,22
	p-valor	0,31	0,43	0,49	0,54	0,07	0,05
umidade 5 dias anteriores	correl	0,12	-0,17	-0,10	0,09	0,21	-0,15
	p-valor	0,29	0,14	0,37	0,44	0,06	0,18
temperatura mensal	correl	0,24	-0,48	0,00	-0,20	-0,16	-0,16
	p-valor	0,03	0,00	0,98	0,07	0,16	0,15
temperatura dia anterior	correl	-0,01	0,09	0,13	-0,14	-0,16	-0,24
	p-valor	0,92	0,45	0,26	0,20	0,16	0,03
temperatura 2 dias anteriores	correl	0,14	0,06	0,16	-0,05	-0,20	-0,17
	p-valor	0,21	0,60	0,15	0,67	0,06	0,14
Temperatura 3 dias anteriores	correl	0,07	-0,07	0,14	-0,09	-0,20	-0,28
	p-valor	0,51	0,53	0,20	0,44	0,07	0,01
temperatura 5 dias anteriores	correl	-0,01	-0,07	-0,01	-0,12	-0,20	0,21
	p-valor	0,90	0,50	0,94	0,28	0,07	0,06

ANEXO 16- MODELOS ESTIMADOS COM FUNÇÃO SUAVIZADORA S-PLINES

```
summary(splines.lme.mod.pm102)
```

```
Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method
['lmerModLmerTest']
```

```
Formula: (vef) ~ pm10_d + splines::ns(temp_d, df = 3) + (1 | paciente)
```

```
REML criterion at convergence: 3751.2
```

```
Scaled residuals:
```

```
   Min      1Q  Median      3Q      Max
-3.6973 -0.4800 -0.0348  0.4600  3.4886
```

```
Random effects:
```

```
Groups   Name          Variance Std.Dev.
paciente (Intercept) 149.77   12.238
Residual                89.38    9.454
```

```
Number of obs: 487, groups: paciente, 82
```

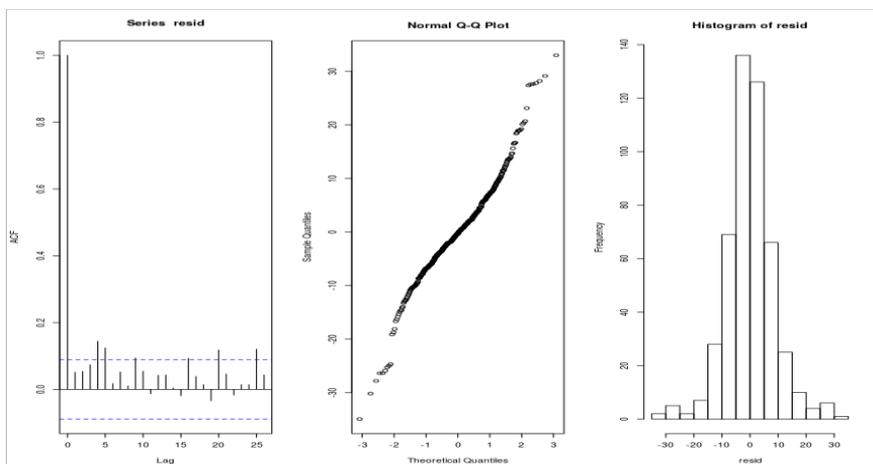
```
Fixed effects:
```

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	101.98450	2.96629	465.66034	34.381	< 2e-16 ***
pm10_d	-0.12293	0.09195	408.38801	-1.337	0.18199
splines::ns(temp_d, df = 3)1	-10.32383	2.05522	414.86397	-5.023	7.56e-07 ***
splines::ns(temp_d, df = 3)2	-12.72334	4.52782	416.22929	-2.810	0.00519 **
splines::ns(temp_d, df = 3)3	-6.72510	1.45948	406.47581	-4.608	5.45e-06 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```
Correlation of Fixed Effects:
```

	(Intr)	pm10_d	s::(_,d=3)1	s::(_,d=3)2
pm10_d		-0.611		
s::(_,d=3)1		-0.112	-0.101	
s::(_,d=3)2		-0.649	0.047	0.111
s::(_,d=3)3		-0.125	-0.109	-0.050



```

>
summary(splines.lme.mod.pm103)
Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method
['lmerModLmerTest']
Formula: (vef) ~ pm10_d + splines::ns(temp_d, df = 3) + splines::ns(pm10_d *
temp_d, df = 3) + (1 | paciente)
REML criterion at convergence: 3724.1
Scaled residuals:
    Min      1Q  Median      3Q      Max
-3.7729 -0.4933 -0.0527  0.4713  3.4884
Random effects:
Groups   Name          Variance Std.Dev.
paciente (Intercept) 146.66   12.111
Residual                88.11    9.387
Number of obs: 487, groups:  paciente, 82
Fixed effects:

```

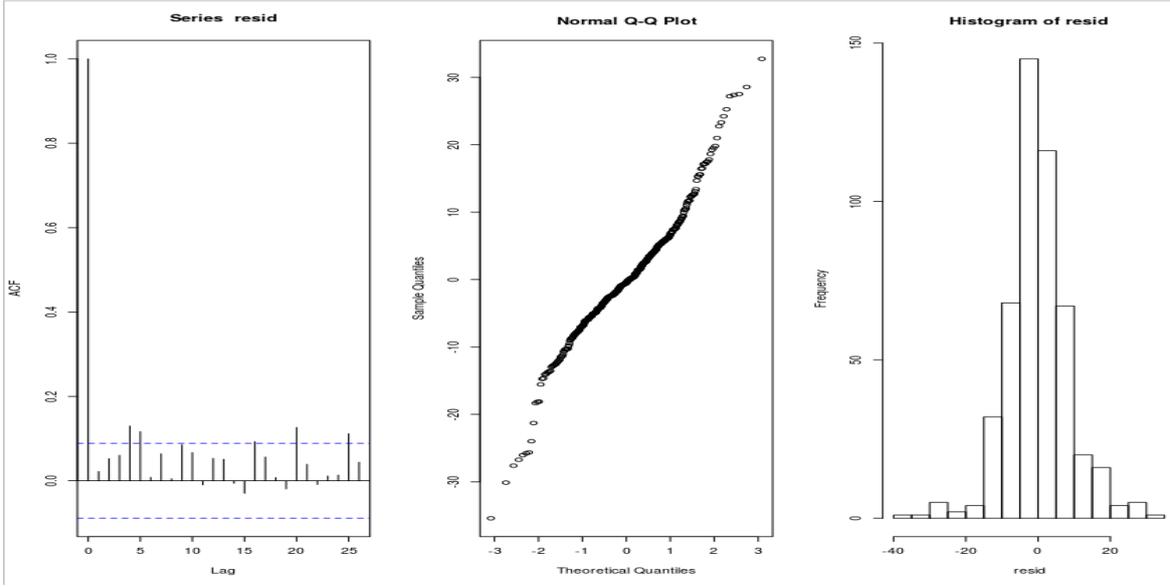
	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	152.119	17.895	417.184	8.501	3.39e-16 ***
pm10_d	-4.466	1.507	412.497	-2.964	0.003215 **
splines::ns(temp_d, df = 3)1	-27.729	6.223	408.693	-4.456	1.08e-05 ***
splines::ns(temp_d, df = 3)2	-49.504	13.461	412.185	-3.678	0.000267 ***
splines::ns(temp_d, df = 3)3	-29.253	7.745	411.960	-3.777	0.000182 ***
splines::ns(pm10_d * temp_d, df = 3)1	53.095	19.257	412.558	2.757	0.006089 **
splines::ns(pm10_d * temp_d, df = 3)2	116.102	38.894	411.729	2.985	0.003004 **
splines::ns(pm10_d * temp_d, df = 3)3	78.231	26.306	411.893	2.974	0.003113 **

```

Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:
      (Intr) pm10_d s::(_,d=3)1 s::(_,d=3)2 s::(_,d=3)3
s::(10_*t_,d=3)1 s::(10_*t_,d=3)2
pm10_d          -0.990
s::(_,d=3)1     -0.932  0.939
s::(_,d=3)2     -0.960  0.940  0.902
s::(_,d=3)3     -0.969  0.978  0.924      0.947
s::(10_*t_,d=3)1 0.983 -0.994 -0.936     -0.938  -0.973
s::(10_*t_,d=3)2 0.979 -0.995 -0.945     -0.940  -0.981  0.988
s::(10_*t_,d=3)3 0.982 -0.995 -0.940     -0.935  -0.981  0.986  0.996

```



**ANEXO 17- AJUSTE DOS MODELOS COM MP₁₀ DE DEFASAGEM SUPERIOR A UM DIA.
MP_10 DA2-2 dias anteriores**

Modelo 1

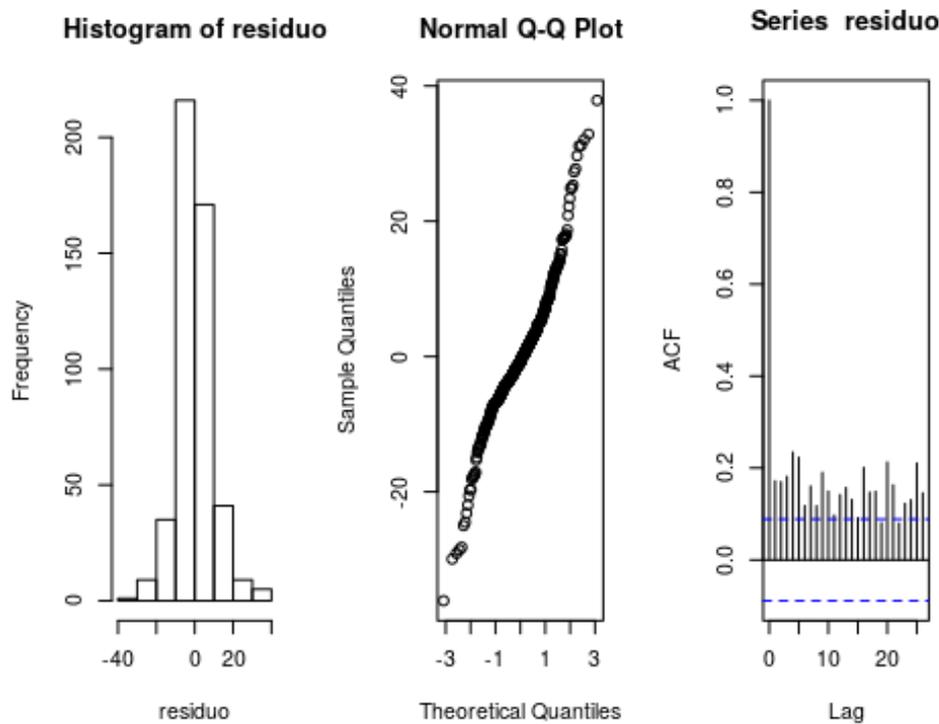
```
mod.pm10 <- lmerTest::lmer((vef) ~ pm10_d + (1 | paciente))

## Registered S3 methods overwritten by 'ggplot2':
##   method      from
## [.quosures   rlang
## c.quosures   rlang
## print.quosures rlang

summary(mod.pm10)

## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
## Formula: (vef) ~ pm10_d + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3812.2
##
## Scaled residuals:
##   Min       1Q   Median       3Q      Max
## -3.5991 -0.4663 -0.0815  0.4149  3.7753
##
## Random effects:
##   Groups   Name                Variance Std.Dev.
## paciente (Intercept) 148.9      12.20
## Residual                100.5      10.03
## Number of obs: 487, groups: paciente, 82
##
## Fixed effects:
##              Estimate Std. Error    df t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  95.7153     2.7779 449.4672  34.456 <2e-16 ***
## pm10_d       -0.1144     0.1259 414.2922  -0.909  0.364
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
##           (Intr)
## pm10_d -0.859

residuo <- residuals(mod.pm10)
```



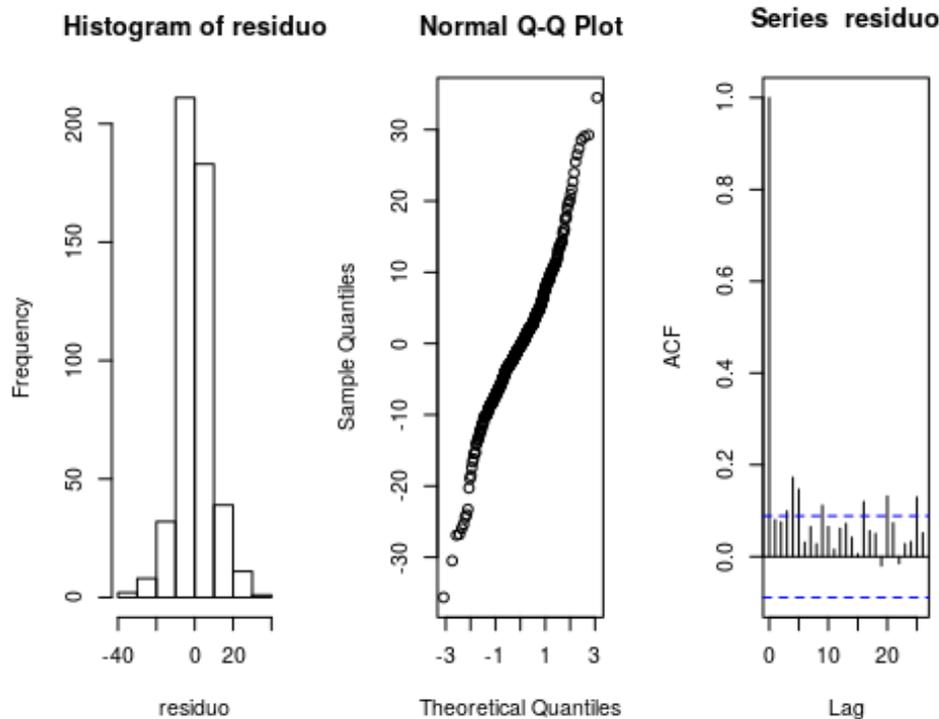
Modelo 2

```
mod.pm10.temp <- lmerTest::lmer(vef ~ pm10_d + temp_d + (1 | paciente))
summary(mod.pm10.temp)
```

```
## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
## Formula: vef ~ pm10_d + temp_d + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3770.9
##
## Scaled residuals:
##   Min      1Q  Median      3Q      Max
## -3.7385 -0.4971 -0.0314  0.4514  3.6190
##
## Random effects:
##   Groups   Name                Variance Std.Dev.
##   paciente (Intercept) 149.86    12.24
##   Residual                90.82     9.53
## Number of obs: 487, groups: paciente, 82
##
## Fixed effects:
##              Estimate Std. Error    df t value Pr(>|t|)
## (Intercept) 130.1615    5.8156 448.7712  22.381 < 2e-16 ***
## pm10_d      -0.0584    0.1200 412.3520  -0.487  0.627
## temp_d     -1.5345    0.2298 404.6403  -6.677 8.06e-11 ***
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
```

```
##      (Intr) pm10_d
## pm10_d -0.329
## temp_d -0.888 -0.068

residuo <- residuals(mod.pm10.temp)
```



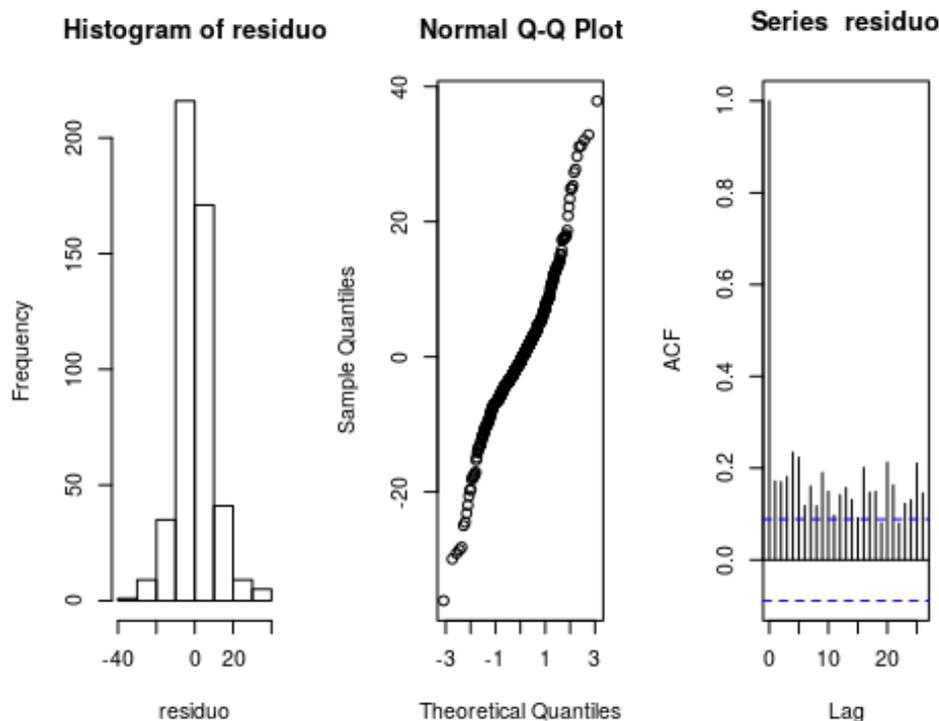
Modelo 3

```
mod.pm10.temp.iter <- lmerTest::lmer((vef) ~ pm10_d + temp_d + pm10_d*temp_d + (1 | paciente))
summary(mod.pm10.temp.iter)
```

```
## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
## Formula: (vef) ~ pm10_d + temp_d + pm10_d * temp_d + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3768.1
##
## Scaled residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -3.6787 -0.5018 -0.0535  0.4428  3.7685
##
## Random effects:
##  Groups   Name                Variance Std.Dev.
##  paciente (Intercept) 147.7      12.153
##  Residual                89.9       9.481
## Number of obs: 487, groups:  paciente, 82
##
## Fixed effects:
##              Estimate Std. Error    df t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  209.90224   32.33911 415.04869   6.491 2.44e-10 ***
```

```
## pm10_d      -4.09574    1.61536 414.20388  -2.535 0.011596 *
## temp_d      -5.02052    1.40963 413.17332  -3.562 0.000412 ***
## pm10_d:temp_d  0.17638    0.07038 413.75277   2.506 0.012588 *
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
##              (Intr) pm10_d temp_d
## pm10_d      -0.986
## temp_d      -0.997  0.983
## pm10_d:tmp_  0.984 -0.997 -0.987

residuo <- residuals(mod.pm10)
```



Modelo 4

```
mod.pm10.umid <- lmerTest::lmer(vef ~ pm10_d + umidade_d + (1 | paciente))
summary(mod.pm10.umid)

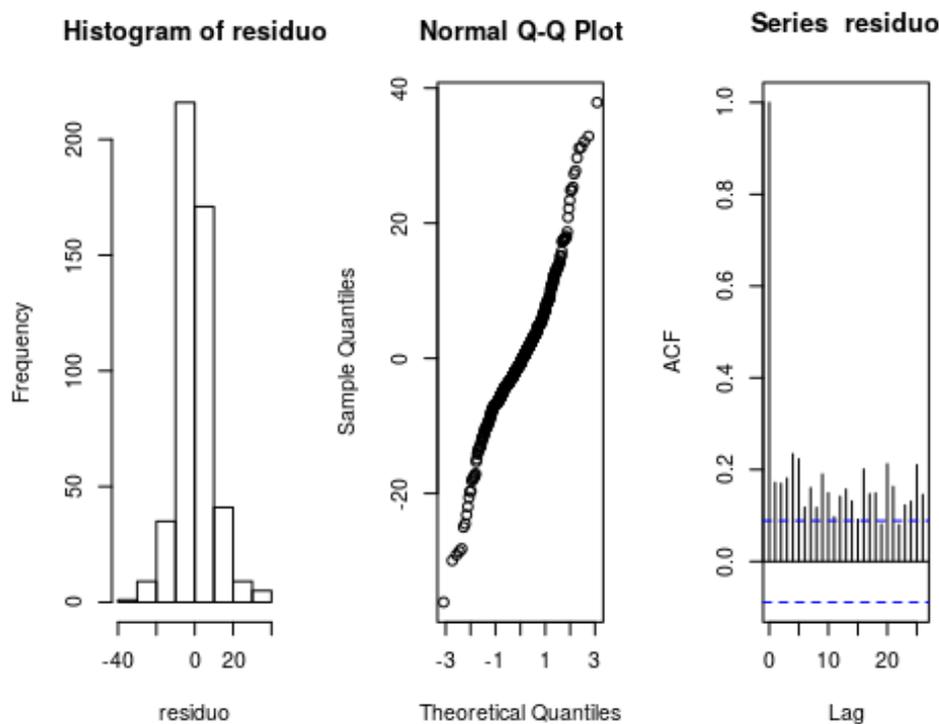
## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
## Formula: vef ~ pm10_d + umidade_d + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3808.5
##
## Scaled residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -3.4437 -0.4900 -0.0699  0.4032  3.6059
##
## Random effects:
##  Groups      Name                Variance Std.Dev.
```

```

## paciente (Intercept) 149.71  12.236
## Residual              99.06   9.953
## Number of obs: 487, groups:  paciente, 82
##
## Fixed effects:
##              Estimate Std. Error      df t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  75.39048   8.29368 430.98668   9.090  <2e-16 ***
## pm10_d       -0.03863   0.12829 413.04697  -0.301   0.7635
## umidade_d     0.22699   0.08735 407.99813   2.599   0.0097 **
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
##              (Intr) pm10_d
## pm10_d      -0.492
## umidade_d  -0.943  0.226

residuo <- residuals(mod.pm10)

```



Modelo 5

```

mod.pm10.temp.umid <- lmerTest::lmer(vef ~ pm10_d + temp_d +umidade_d + (1
| paciente))
summary(mod.pm10.temp.umid)

## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
## Formula: vef ~ pm10_d + temp_d + umidade_d + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3773.7
##

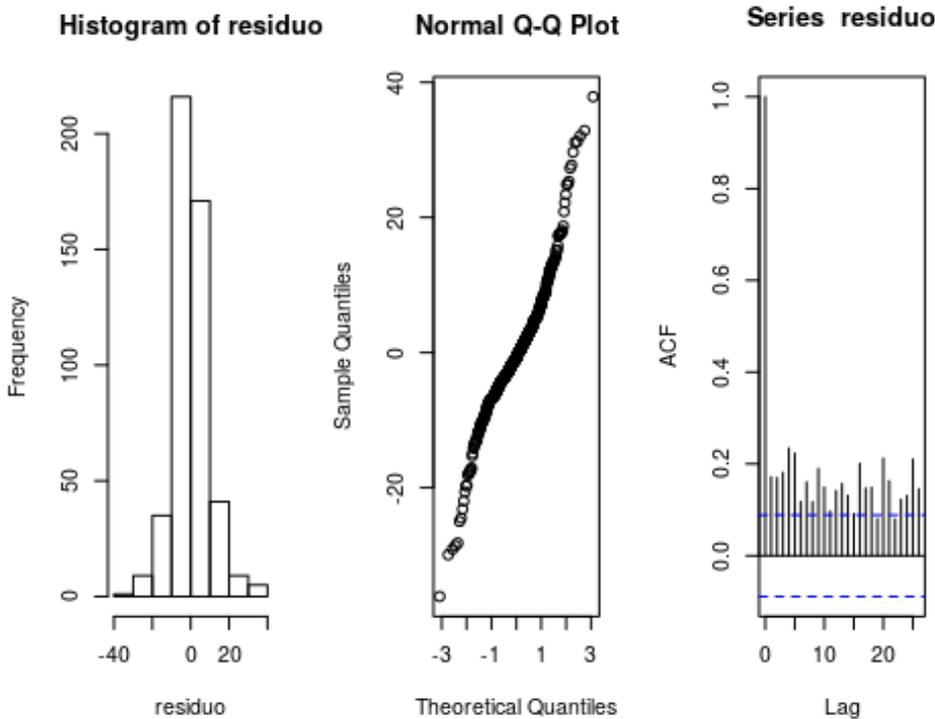
```

```

## Scaled residuals:
##   Min      1Q  Median      3Q      Max
## -3.7058 -0.4963 -0.0466  0.4455  3.5906
##
## Random effects:
##   Groups   Name      Variance Std.Dev.
##   paciente (Intercept) 149.96   12.246
##   Residual          90.99    9.539
## Number of obs: 487, groups: paciente, 82
##
## Fixed effects:
##              Estimate Std. Error      df t value Pr(>|t|)
## (Intercept) 126.17056   11.51890 416.42510  10.953 < 2e-16 ***
## pm10_d      -0.04771    0.12303 411.29152  -0.388  0.698
## temp_d      -1.49995    0.24564 402.90968  -6.106  2.4e-09 ***
## umidade_d    0.03591    0.08942 405.90736   0.402  0.688
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
##              (Intr) pm10_d temp_d
## pm10_d      -0.349
## temp_d      -0.723  0.014
## umidade_d  -0.863  0.217  0.351

```

residuo <- `residuals`(mod.pm10)



Modelo 6

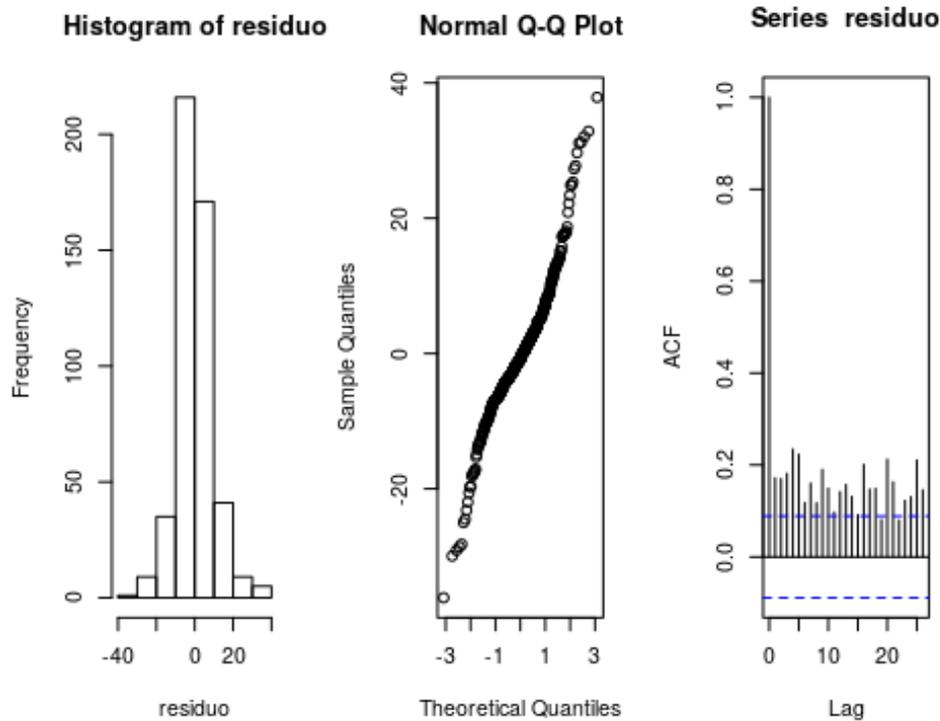
```

mod.pm10.temp.umid.iter <- lmerTest::lmer(vef ~ pm10_d + temp_d +umidade_d
+ pm10_d*temp_d + (1 | paciente))
summary(mod.pm10.temp.umid.iter)

## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
## Formula:
## vef ~ pm10_d + temp_d + umidade_d + pm10_d * temp_d + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3771
##
## Scaled residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -3.6469 -0.4898 -0.0567  0.4390  3.7405
##
## Random effects:
## Groups   Name                Variance Std.Dev.
## paciente (Intercept) 147.78    12.157
## Residual                90.07     9.491
## Number of obs: 487, groups:  paciente, 82
##
## Fixed effects:
##              Estimate Std. Error    df t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  205.98333   33.89380 413.52043   6.077 2.78e-09 ***
## pm10_d        -4.08268    1.61730 413.21797  -2.524 0.011964 *
## temp_d        -4.98469    1.41404 412.19122  -3.525 0.000471 ***
## umidade_d      0.03478    0.08897 404.86067   0.391 0.696059
## pm10_d:temp_d  0.17627    0.07045 412.74558   2.502 0.012735 *
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
##              (Intr) pm10_d temp_d umdd_d
## pm10_d        -0.947
## temp_d        -0.969  0.982
## umidade_d     -0.296  0.021  0.065
## pm10_d:tmp_   0.941 -0.997 -0.985 -0.005

residuo <- residuals(mod.pm10)

```



MP_10 DA3- 3 DIAS ANTERIORES

Modelo 1

```
mod.pm10 <- lmerTest::lmer((vef) ~ pm10_d + (1 | paciente))
```

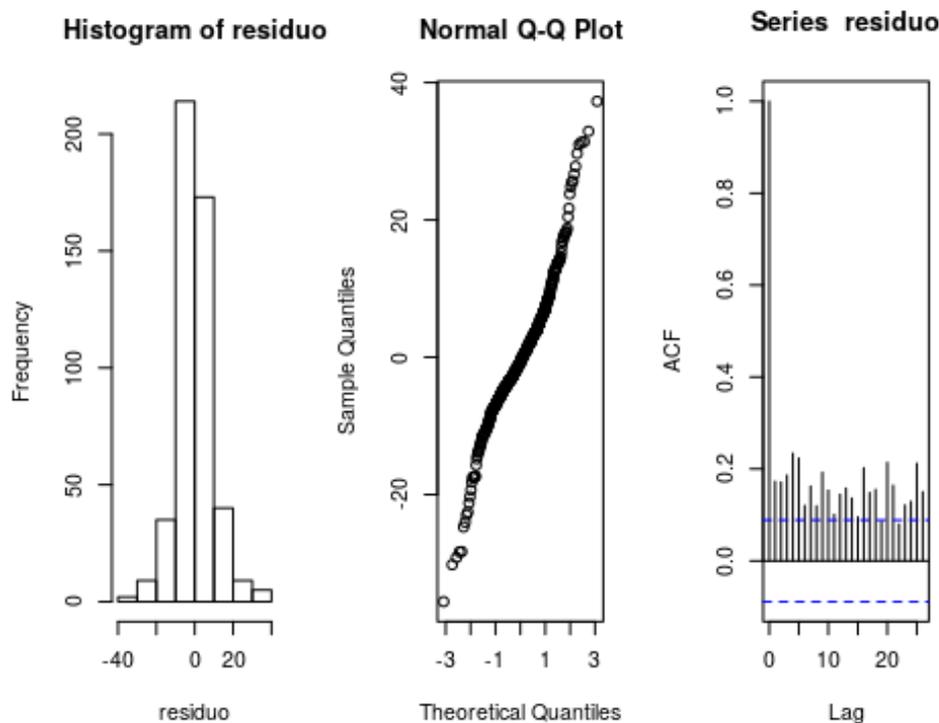
```
## Registered S3 methods overwritten by 'ggplot2':
## method      from
## [.quosures  rlang
## c.quosures  rlang
## print.quosures rlang
```

```
summary(mod.pm10)
```

```
## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
## Formula: (vef) ~ pm10_d + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3812.6
##
## Scaled residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -3.5472 -0.4600 -0.0715  0.3948  3.7147
##
## Random effects:
## Groups   Name                Variance Std.Dev.
## paciente (Intercept) 149.4      12.22
## Residual                100.7      10.03
## Number of obs: 487, groups: paciente, 82
##
## Fixed effects:
```

```
##           Estimate Std. Error      df t value Pr(>|t|)
## (Intercept) 9.348e+01 3.288e+00 4.813e+02 28.429 <2e-16 ***
## pm10_d      3.224e-03 1.539e-01 4.153e+02  0.021  0.983
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
##      (Intr)
## pm10_d -0.901

residuo <- residuals(mod.pm10)
```



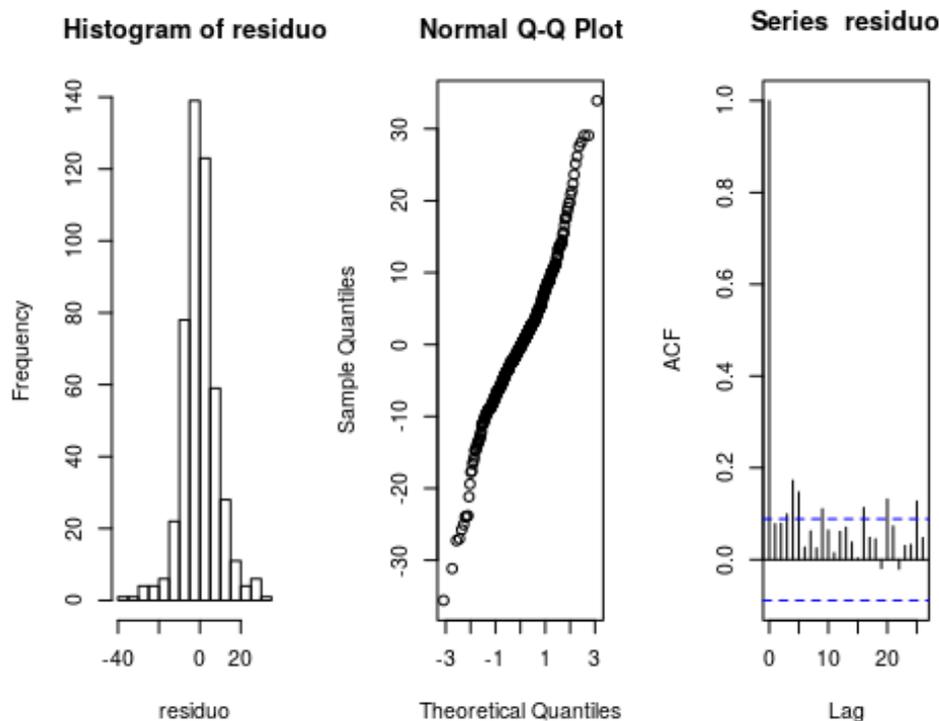
Modelo 2

```
mod.pm10.temp <- lmerTest::lmer(vef ~ pm10_d + temp_d + (1 | paciente))
summary(mod.pm10.temp)

## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
## Formula: vef ~ pm10_d + temp_d + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3768.1
##
## Scaled residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -3.7400 -0.4999 -0.0348  0.4573  3.5648
##
## Random effects:
##      Groups   Name      Variance Std.Dev.
## paciente (Intercept) 148.09   12.169
## Residual          90.49    9.513
```

```
## Number of obs: 487, groups: paciente, 82
##
## Fixed effects:
##              Estimate Std. Error      df t value Pr(>|t|)
## (Intercept) 132.98567    6.52129 442.74272  20.393 < 2e-16 ***
## pm10_d      -0.05597    0.14627 413.66601  -0.383  0.702
## temp_d      -1.65540    0.23899 404.79686  -6.927 1.7e-11 ***
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
##      (Intr) pm10_d
## pm10_d -0.485
## temp_d -0.876  0.062

residuo <- residuals(mod.pm10.temp)
```



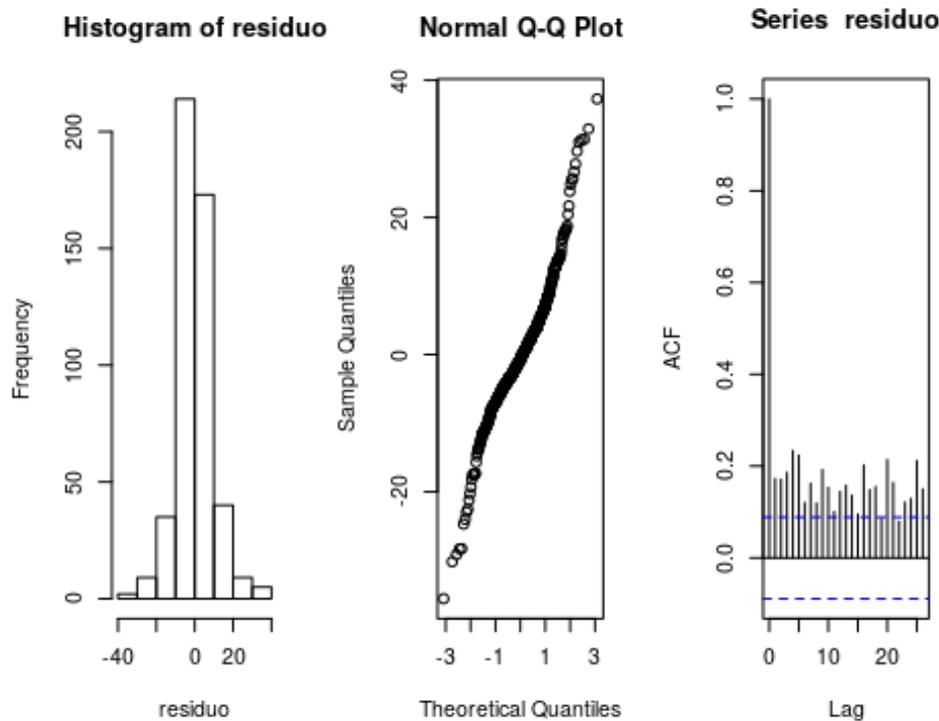
Modelo 3

```
mod.pm10.temp.iter <- lmerTest::lmer((vef) ~ pm10_d + temp_d + pm10_d*temp_d + (1 | paciente))
summary(mod.pm10.temp.iter)

## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
## Formula: (vef) ~ pm10_d + temp_d + pm10_d * temp_d + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3766.6
##
## Scaled residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
```

```
## -3.6794 -0.5130 -0.0457 0.4405 3.6668
##
## Random effects:
## Groups Name Variance Std.Dev.
## paciente (Intercept) 146.01 12.084
## Residual 90.01 9.487
## Number of obs: 487, groups: paciente, 82
##
## Fixed effects:
## Estimate Std. Error df t value Pr(>|t|)
## (Intercept) 225.31304 45.14558 412.48700 4.991 8.88e-07 ***
## pm10_d -4.68499 2.24471 411.97391 -2.087 0.03749 *
## temp_d -5.68828 1.96602 411.44489 -2.893 0.00401 **
## pm10_d:temp_d 0.20238 0.09794 411.68679 2.066 0.03941 *
## ---
## Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
## (Intr) pm10_d temp_d
## pm10_d -0.992
## temp_d -0.998 0.991
## pm10_d:tmp_ 0.990 -0.998 -0.993

residuo <- residuals(mod.pm10)
```



Modelo 4

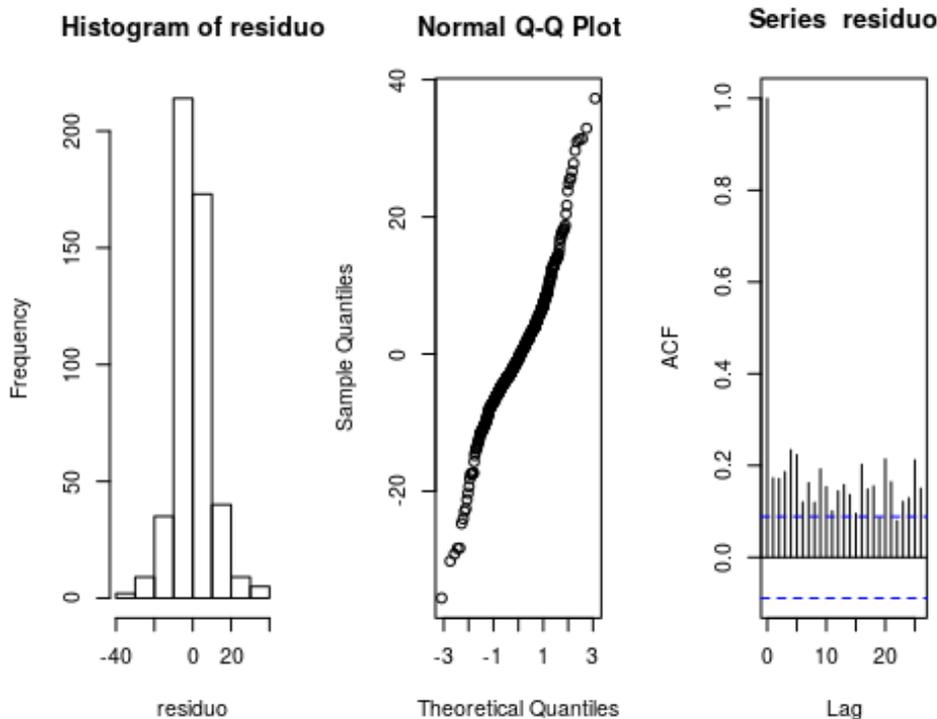
```
mod.pm10.umid <- lmerTest::lmer(vef ~ pm10_d + umidade_d + (1 | paciente))
summary(mod.pm10.umid)
```

```

## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
## Formula: vef ~ pm10_d + umidade_d + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3806.8
##
## Scaled residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -3.3824 -0.4889 -0.0532  0.4093  3.4529
##
## Random effects:
##   Groups   Name      Variance Std.Dev.
## paciente (Intercept) 148.50   12.186
## Residual              98.91    9.946
## Number of obs: 487, groups: paciente, 82
##
## Fixed effects:
##              Estimate Std. Error      df t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  67.99522    9.18854 425.94273   7.400 7.32e-13 ***
## pm10_d        0.12098    0.15759 412.91665   0.768  0.44313
## umidade_d     0.27936    0.09417 408.16641   2.966  0.00319 **
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
##              (Intr) pm10_d
## pm10_d      -0.544
## umidade_d  -0.935  0.251

```

residuo <- `residuals`(mod.pm10)



Modelo 5

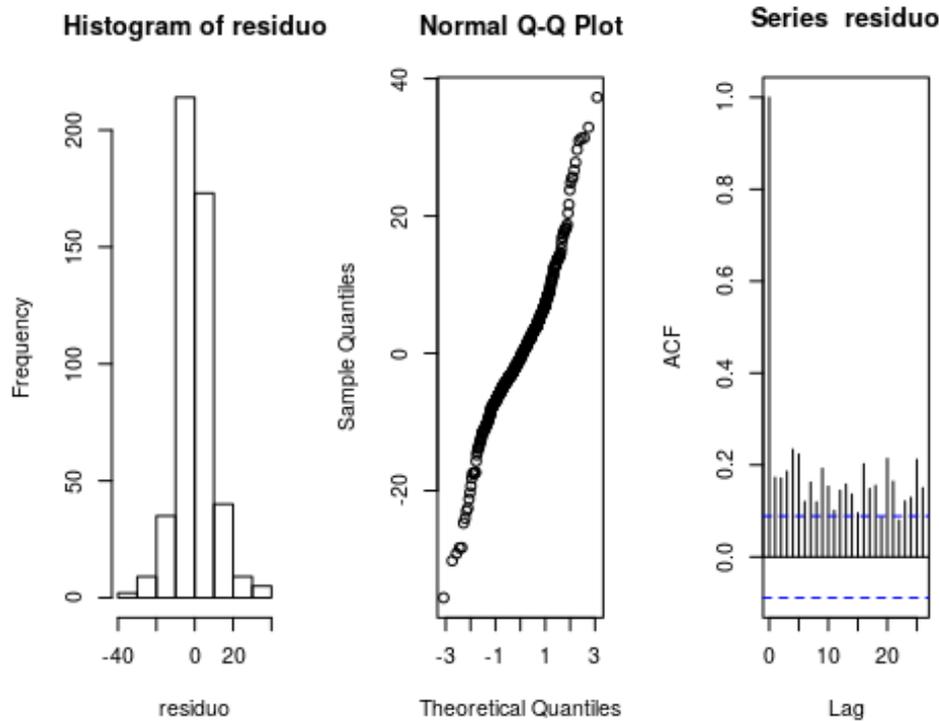
```

mod.pm10.temp.umid <- lmerTest::lmer(vef ~ pm10_d + temp_d +umidade_d + (1
| paciente))
summary(mod.pm10.temp.umid)

## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
## Formula: vef ~ pm10_d + temp_d + umidade_d + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3770.5
##
## Scaled residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -3.6916 -0.5053 -0.0339  0.4530  3.5060
##
## Random effects:
##  Groups   Name                Variance Std.Dev.
## paciente (Intercept) 147.93    12.163
## Residual                90.64     9.521
## Number of obs: 487, groups:  paciente, 82
##
## Fixed effects:
##              Estimate Std. Error      df t value Pr(>|t|)
## (Intercept) 125.93299   12.81189 414.28947   9.829 < 2e-16 ***
## pm10_d      -0.02785    0.15288 411.56317  -0.182  0.856
## temp_d      -1.59633    0.25641 403.01025  -6.226 1.2e-09 ***
## umidade_d    0.06186    0.09667 406.01785   0.640  0.523
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
##              (Intr) pm10_d temp_d
## pm10_d      -0.484
## temp_d      -0.726  0.159
## umidade_d  -0.861  0.288  0.360

residuo <- residuals(mod.pm10)

```



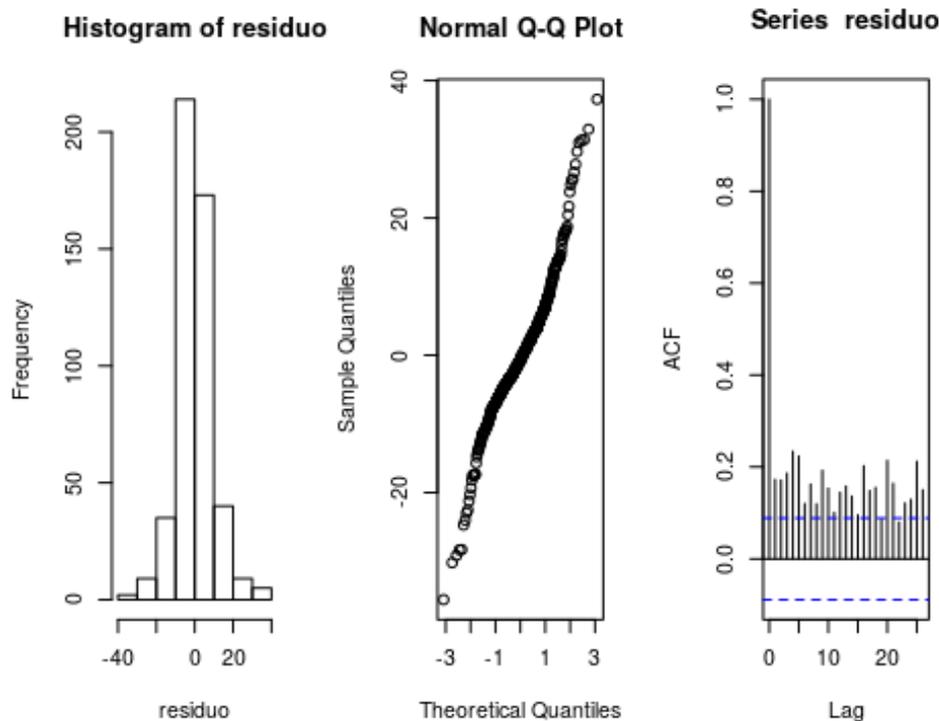
Modelo 6

```
mod.pm10.temp.umid.iter <- lmerTest::lmer(vef ~ pm10_d + temp_d +umidade_d
+ pm10_d*temp_d + (1 | paciente))
summary(mod.pm10.temp.umid.iter)
```

```
## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
## Formula:
## vef ~ pm10_d + temp_d + umidade_d + pm10_d * temp_d + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3767.3
##
## Scaled residuals:
##   Min      1Q  Median      3Q      Max
## -3.5571 -0.5194 -0.0442  0.4417  3.5606
##
## Random effects:
##   Groups Name          Variance Std.Dev.
##   paciente (Intercept) 145.18   12.05
##   Residual              89.87    9.48
## Number of obs: 487, groups: paciente, 82
##
## Fixed effects:
##              Estimate Std. Error    df t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  231.5989   45.3220 411.6365   5.110 4.94e-07 ***
## pm10_d       -5.7680    2.3674 410.9650  -2.436  0.01526 *
## temp_d       -6.5503    2.0549 410.5632  -3.188  0.00154 **
## umidade_d     0.1459    0.1023 404.8299   1.427  0.15443
## pm10_d:temp_d  0.2526    0.1040 410.5927   2.430  0.01555 *
```

```
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
##              (Intr) pm10_d temp_d umdd_d
## pm10_d      -0.966
## temp_d      -0.978  0.991
## umidade_d    0.096 -0.320 -0.293
## pm10_d:tmp_  0.960 -0.998 -0.992  0.338

residuo <- residuals(mod.pm10)
```



PM₁₀ M- análise mensal

Modelo 1

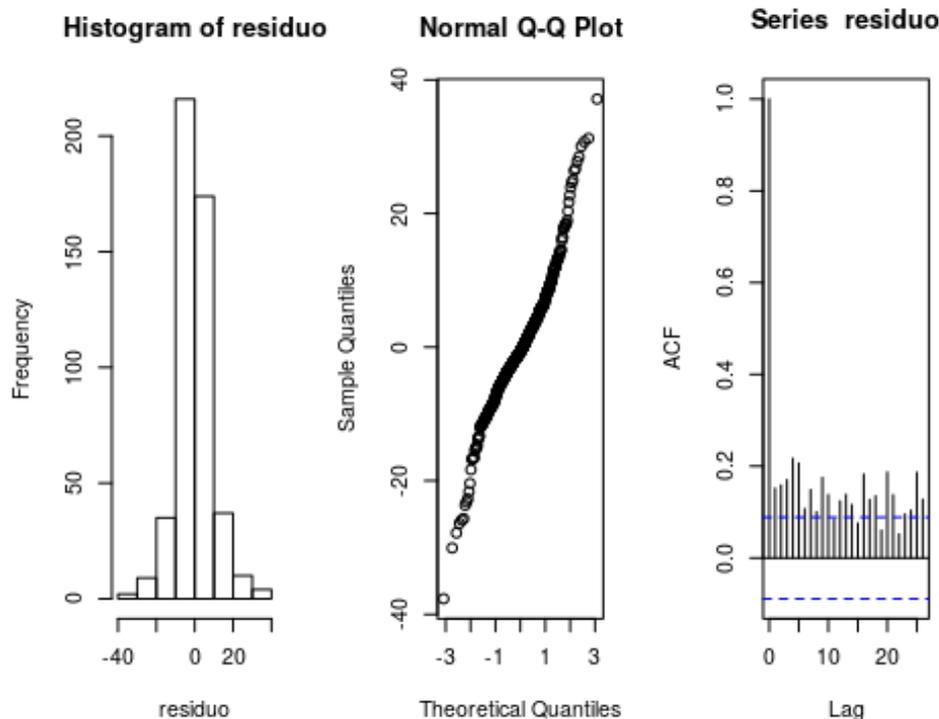
```
mod.pm10 <- lmerTest::lmer((vef) ~ pm10_d + (1 | paciente))

## Registered S3 methods overwritten by 'ggplot2':
##   method      from
## [.quosures   rlang
## c.quosures   rlang
## print.quosures rlang

summary(mod.pm10)

## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
## Formula: (vef) ~ pm10_d + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3798.2
```

```
##
## Scaled residuals:
##   Min      1Q  Median      3Q      Max
## -3.8143 -0.4791 -0.0705  0.4413  3.7607
##
## Random effects:
##   Groups   Name      Variance Std.Dev.
##   paciente (Intercept) 149.7    12.234
##   Residual              97.5     9.874
## Number of obs: 487, groups: paciente, 82
##
## Fixed effects:
##              Estimate Std. Error      df t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  72.4837    5.9472 447.0110  12.188 < 2e-16 ***
## pm10_d        1.0535    0.2888 404.7860   3.648 0.000299 ***
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
##              (Intr)
## pm10_d -0.971
residuo <- residuals(mod.pm10)
```



Modelo 2

```
mod.pm10.temp <- lmerTest::lmer(vef ~ pm10_d + temp_d + (1 | paciente))
summary(mod.pm10.temp)

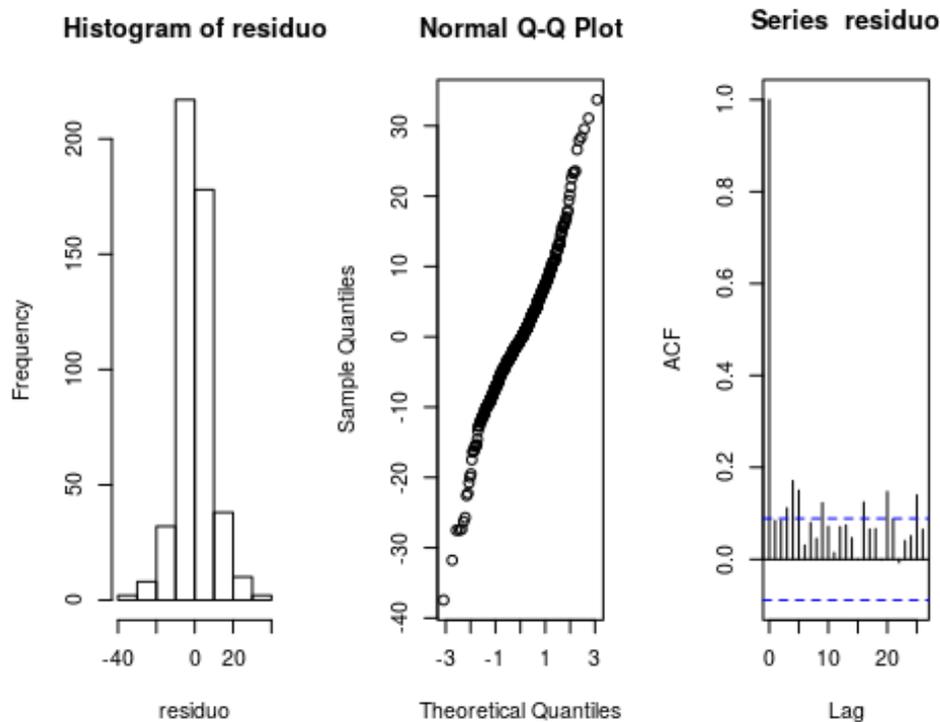
## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
```

```

## Formula: vef ~ pm10_d + temp_d + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3774.6
##
## Scaled residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -3.8918 -0.4792 -0.0332  0.4588  3.5028
##
## Random effects:
##  Groups   Name      Variance Std.Dev.
## paciente (Intercept) 148.77   12.197
## Residual          92.56    9.621
## Number of obs: 487, groups: paciente, 82
##
## Fixed effects:
##              Estimate Std. Error    df t value Pr(>|t|)
## (Intercept) 187.1975    24.4027 409.9637   7.671 1.25e-13 ***
## pm10_d      -1.4077     0.5812 407.2737  -2.422  0.0159 *
## temp_d      -2.8410     0.5871 406.8589  -4.839 1.85e-06 ***
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
##      (Intr) pm10_d
## pm10_d -0.962
## temp_d -0.971  0.875

```

residuo <- `residuals`(mod.pm10.temp)



Modelo 3

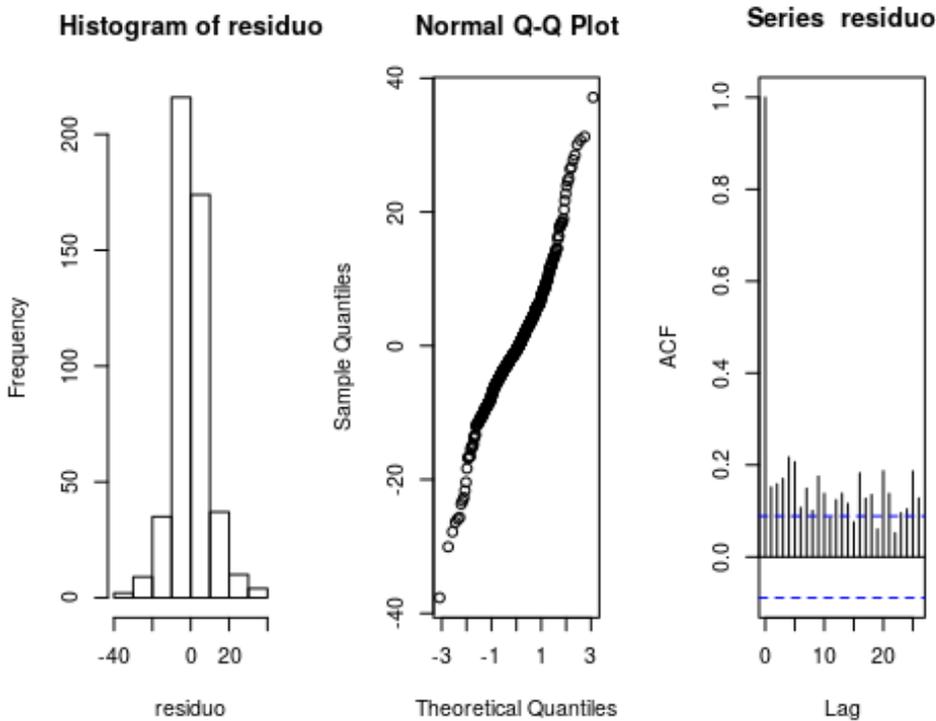
```

mod.pm10.temp.iter <- lmerTest::lmer((vef) ~ pm10_d + temp_d + pm10_d*temp
_d + (1 | paciente))
summary(mod.pm10.temp.iter)

## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
## Formula: (vef) ~ pm10_d + temp_d + pm10_d * temp_d + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3775.3
##
## Scaled residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -3.8785 -0.4832 -0.0373  0.4527  3.4900
##
## Random effects:
##  Groups   Name                Variance Std.Dev.
## paciente (Intercept) 148.76    12.197
## Residual                92.76     9.631
## Number of obs: 487, groups: paciente, 82
##
## Fixed effects:
##              Estimate Std. Error    df t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  224.21070  116.96058 403.26121   1.917  0.0559 .
## pm10_d        -3.32929    5.96706 403.15013  -0.558  0.5772
## temp_d        -4.49760    5.15302 403.16307  -0.873  0.3833
## pm10_d:temp_d  0.08629     0.26670 403.23812   0.324  0.7464
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
##              (Intr) pm10_d temp_d
## pm10_d      -0.993
## temp_d      -0.995  0.998
## pm10_d:tmp_  0.978 -0.995 -0.993

residuo <- residuals(mod.pm10)

```



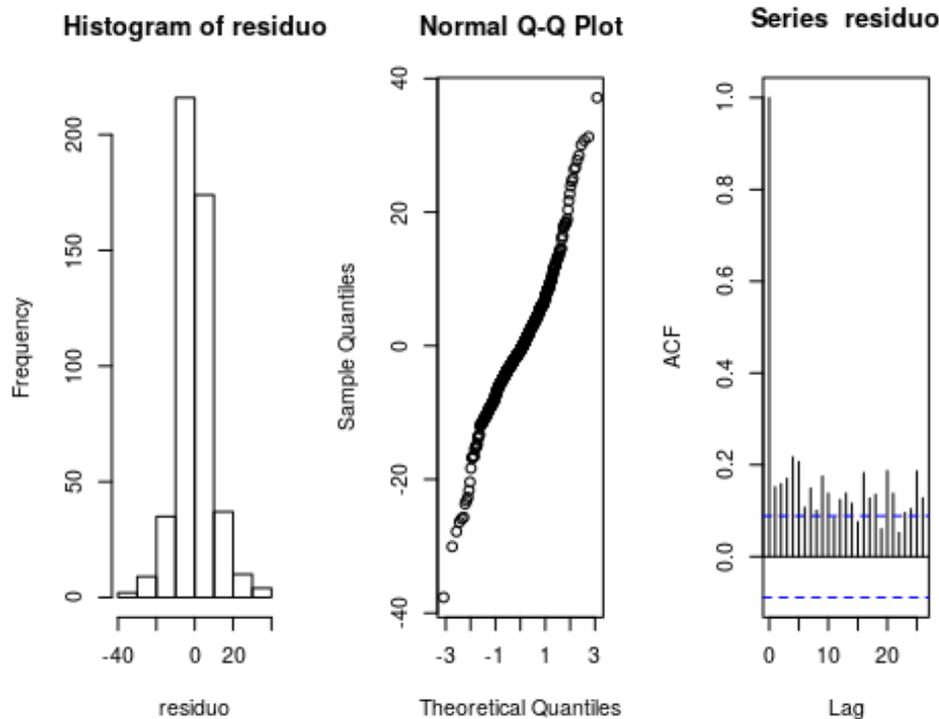
Modelo 4

```
mod.pm10.umid <- lmerTest::lmer(vef ~ pm10_d + umidade_d + (1 | paciente))
summary(mod.pm10.umid)
```

```
## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
## Formula: vef ~ pm10_d + umidade_d + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3747.5
##
## Scaled residuals:
##   Min      1Q  Median      3Q      Max
## -3.9138 -0.4969 -0.0128  0.5078  3.4387
##
## Random effects:
##   Groups   Name                Variance Std.Dev.
##   paciente (Intercept) 150.60    12.272
##   Residual                86.09     9.278
## Number of obs: 487, groups: paciente, 82
##
## Fixed effects:
##              Estimate Std. Error    df t value Pr(>|t|)
## (Intercept) -73.4171    20.4516 408.0864  -3.590 0.000371 ***
## pm10_d        1.1243     0.2716 403.6857   4.140 4.23e-05 ***
## umidade_d     1.7628     0.2376 404.3549   7.419 7.02e-13 ***
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
```

```
##          (Intr) pm10_d
## pm10_d   -0.299
## umidade_d -0.962  0.035

residuo <- residuals(mod.pm10)
```



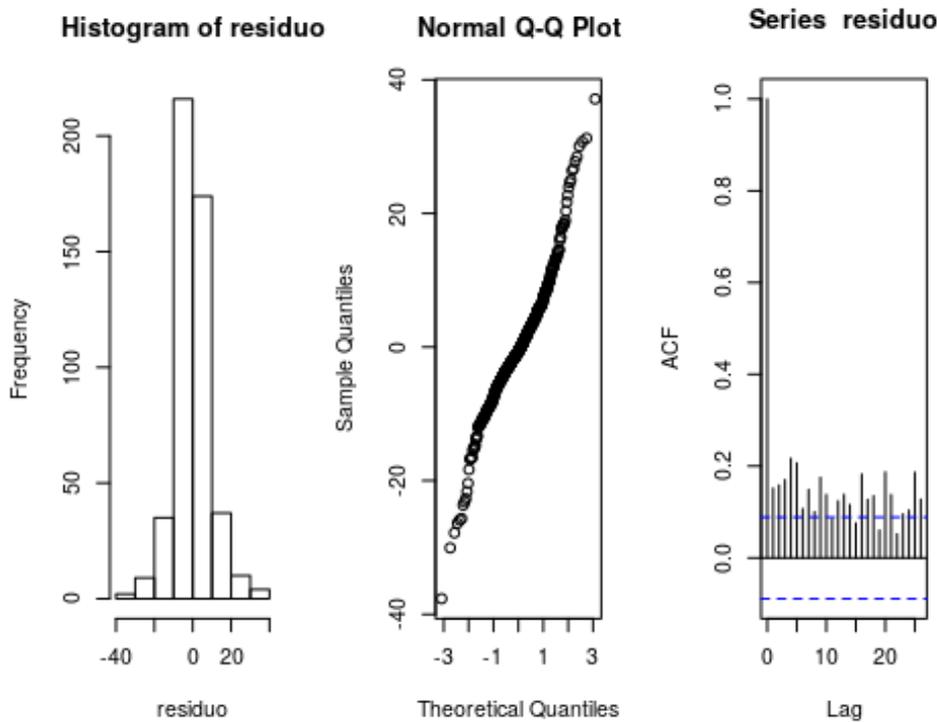
Modelo 5

```
mod.pm10.temp.umid <- lmerTest::lmer(vef ~ pm10_d + temp_d + umidade_d + (1
| paciente))
summary(mod.pm10.temp.umid)

## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
## Formula: vef ~ pm10_d + temp_d + umidade_d + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3744.4
##
## Scaled residuals:
##   Min      1Q  Median      3Q      Max
## -3.8973 -0.4967 -0.0252  0.4931  3.4699
##
## Random effects:
##   Groups   Name                Variance Std.Dev.
##   paciente (Intercept) 151.23    12.30
##   Residual                85.93     9.27
## Number of obs: 487, groups: paciente, 82
##
## Fixed effects:
##              Estimate Std. Error    df t value Pr(>|t|)
## (Intercept) -146.7326   64.0021 411.0038  -2.293  0.0224 *
```

```
## pm10_d      2.0812      0.8368  410.9413   2.487   0.0133 *
## temp_d      1.0880      0.9000  410.6644   1.209   0.2274
## umidade_d   2.1178      0.3776  408.4912   5.608  3.78e-08 ***
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
##      (Intr) pm10_d temp_d
## pm10_d  -0.927
## temp_d  -0.948  0.946
## umidade_d -0.930  0.743  0.778

residuo <- residuals(mod.pm10)
```



Modelo 6

```
mod.pm10.temp.umid.iter <- lmerTest::lmer(vef ~ pm10_d + temp_d + umidade_d
+ pm10_d*temp_d + (1 | paciente))
summary(mod.pm10.temp.umid.iter)

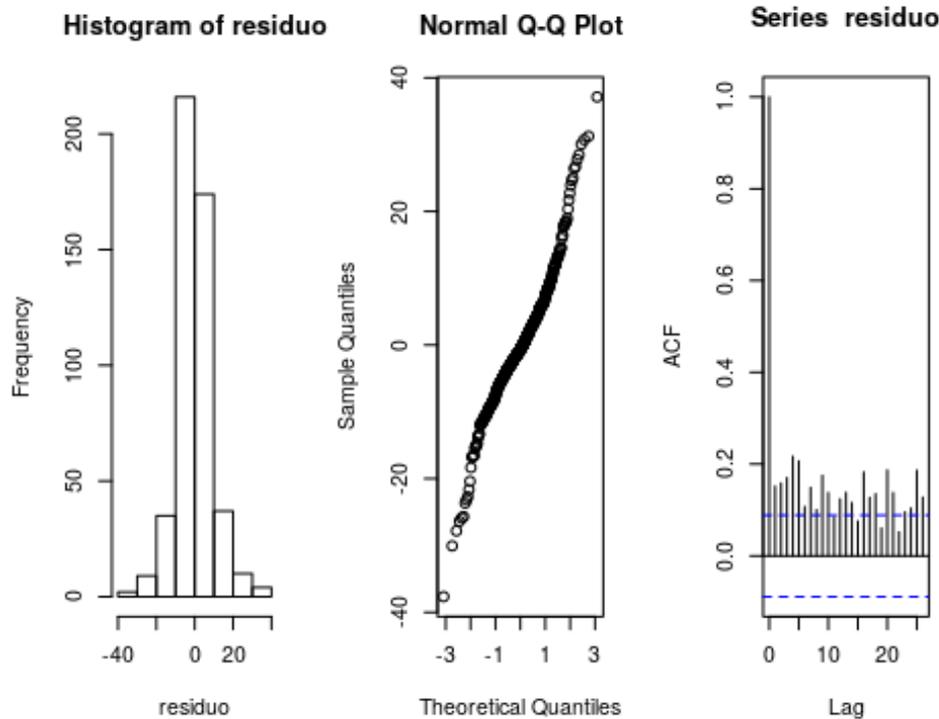
## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
## Formula:
## vef ~ pm10_d + temp_d + umidade_d + pm10_d * temp_d + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3737.4
##
## Scaled residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -3.8172 -0.4661 -0.0229  0.5203  3.3831
##
```

```

## Random effects:
## Groups Name Variance Std.Dev.
## paciente (Intercept) 152.09 12.332
## Residual 84.44 9.189
## Number of obs: 487, groups: paciente, 82
##
## Fixed effects:
## Estimate Std. Error df t value Pr(>|t|)
## (Intercept) 114.0704 112.9603 402.5359 1.010 0.31318
## pm10_d -14.3900 5.9577 402.4282 -2.415 0.01616 *
## temp_d -12.9160 5.0949 402.3208 -2.535 0.01162 *
## umidade_d 2.5658 0.4072 408.3957 6.300 7.69e-10 ***
## pm10_d:temp_d 0.7729 0.2768 403.1773 2.792 0.00548 **
## ---
## Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
## (Intr) pm10_d temp_d umdd_d
## pm10_d -0.892
## temp_d -0.908 0.998
## umidade_d -0.155 -0.294 -0.262
## pm10_d:tmp_ 0.827 -0.990 -0.985 0.393

residuo <- residuals(mod.pm10)

```



ANEXO 18- AJUSTES DOS MODELOS I(b) e II(b) PARA MP_{2,5}.

```
> lme.mod.pm2.51 <- lmerTest::lmer((vef) ~ pm2.5_d + (1 | paciente))
```

```
> summary(lme.mod.pm2.51)
```

Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method ['lmerModLmerTest']

Formula: (vef) ~ pm2.5_d + (1 | paciente)

REML criterion at convergence: 3805.6

Scaled residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-3.7418	-0.4746	-0.0574	0.4333	3.7123

Random effects:

Groups	Name	Variance	Std.Dev.
paciente	(Intercept)	148.68	12.193
	Residual	99.12	9.956

Number of obs: 487, groups: paciente, 82

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	98.3082	2.3250	361.1966	42.558	< 2e-16 ***
pm2.5_d	-0.4604	0.1762	412.9952	-2.614	0.00928 **

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:

(Intr)	pm2.5_d	-0.789
--------	---------	--------

```
> lme.mod.pm2.53 <- lmerTest::lmer((vef) ~ pm2.5_d + temp_d + (1 | paciente))
```

```
> summary(lme.mod.pm2.53)
```

Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method ['lmerModLmerTest']

Formula: (vef) ~ pm2.5_d + temp_d + (1 | paciente)

REML criterion at convergence: 3769

Scaled residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-3.6977	-0.4733	-0.0498	0.4367	3.5092

Random effects:

Groups	Name	Variance	Std.Dev.
paciente	(Intercept)	150.65	12.274
	Residual	90.48	9.512

Number of obs: 487, groups: paciente, 82

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	127.544804	5.176113	458.080159	24.641	< 2e-16 ***
pm2.5_d	0.003002	0.183807	411.935162	0.016	0.987
temp_d	-1.473066	0.234814	406.384405	-6.273	9.06e-2.5 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:

(Intr)	pm2.5_d	
--------	---------	--

pm2.5_d	0.053
---------	-------

temp_d	-0.901	-0.401
--------	--------	--------

ANEXO 19- AJUSTES DOS MODELOS I(c) e II(c) PARA SO₂

```
SO2_d <- so2_d
```

```
> lme.mod.SO21 <- lmerTest::lmer((vef) ~ SO2_d + (1 | paciente))
```

```
> summary(lme.mod.SO21)
```

Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method ['lmerModLmerTest']

Formula: (vef) ~ SO2_d + (1 | paciente)

REML criterion at convergence: 3802.7

Scaled residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-3.6285	-0.4981	-0.0551	0.4219	3.6151

Random effects:

Groups	Name	Variance	Std.Dev.
paciente	(Intercept)	146.35	12.098
	Residual	98.39	9.919

Number of obs: 487, groups: paciente, 82

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	95.69906	1.55059	116.75199	61.718	< 2e-16 ***
SO2_d	-0.30513	0.09155	412.02060	-3.333	0.000937 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:

(Intr)	SO2_d	-0.417
--------	-------	--------

```
> lme.mod.SO23 <- lmerTest::lmer((vef) ~ SO2_d + temp_d + (1 | paciente))
```

```
> summary(lme.mod.SO23)
```

Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method ['lmerModLmerTest']

Formula: (vef) ~ SO2_d + temp_d + (1 | paciente)

REML criterion at convergence: 3770

Scaled residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-3.7066	-0.4801	-0.0532	0.4312	3.5004

Random effects:

Groups	Name	Variance	Std.Dev.
paciente	(Intercept)	150.12	12.252
	Residual	90.48	9.512

Number of obs: 487, groups: paciente, 82

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	126.69814	5.45809	453.88651	23.213	< 2e-16 ***
SO2_d	-0.04699	0.09789	411.07171	-0.480	0.631
temp_d	-1.42072	0.23976	406.35450	-5.926	6.64e-09 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:

(Intr)	SO2_d	
	temp_d	0.321
	SO2_d	0.321
	temp_d	-0.959

ANEXO 20- ANÁLISE DE COMPONENTES PRINCIPAIS: MODELOS 1 e 2

Resultados ACP modelo 1 (saída do R):

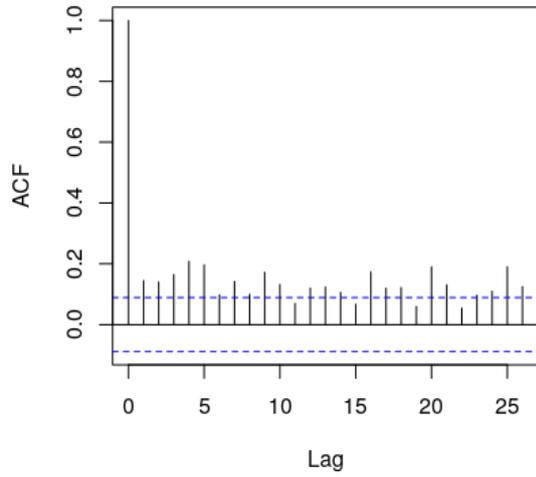
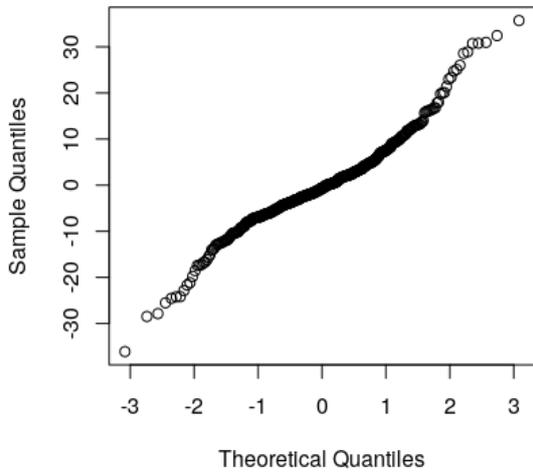
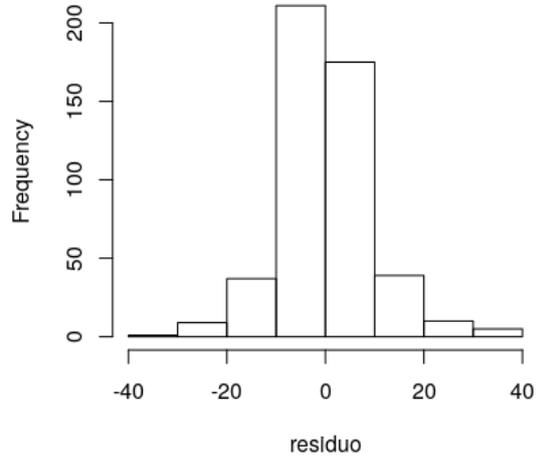
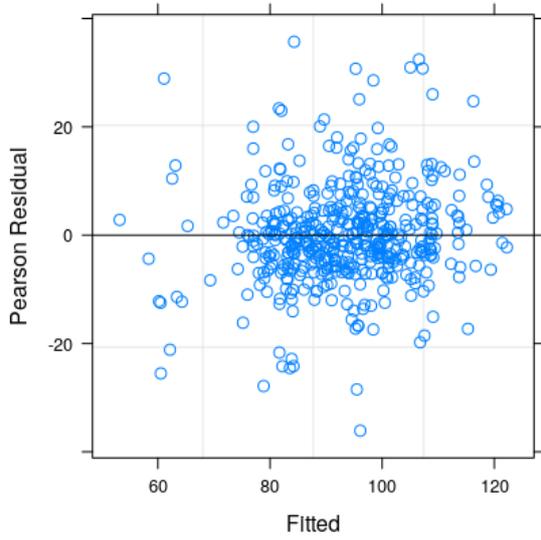
```

mod.pca1 <- lmerTest::lmer((vef) ~ PCS.orig$scores[,1] + (1 | paciente))
summary(mod.pca1)

## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
## Formula: (vef) ~ PCS.orig$scores[, 1] + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3801.7
##
## Scaled residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -3.6465 -0.4966 -0.0647  0.4199  3.6067
##
## Random effects:
##  Groups   Name                Variance Std.Dev.
## paciente (Intercept) 146.21    12.092
## Residual                97.99     9.899
## Number of obs: 487, groups: paciente, 82
##
## Fixed effects:
##              Estimate Std. Error      df t value Pr(>|t|)
## (Intercept)    93.54242    1.40876  80.75668  66.400 < 2e-16 **
## PCS.orig$scores[, 1] -0.22892    0.06378 412.08010  -3.589 0.000372 **
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
##              (Intr)
## PCS.rg$[,1] 0.001
residuo <- residuals(mod.pca1)

```

ANÁLISE DE COMPONENTES PRINCIPAIS: PLOTS MODELO 1



Resultados ACP modelo 2 (saída do R):

```

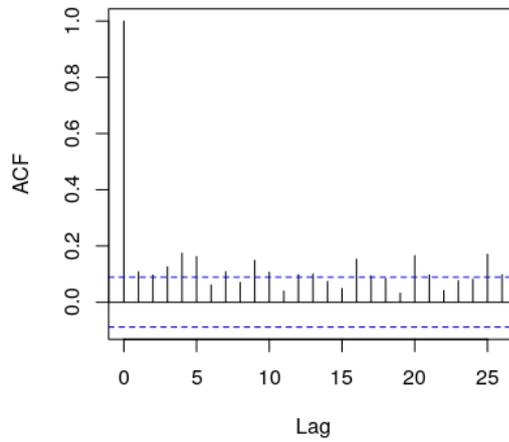
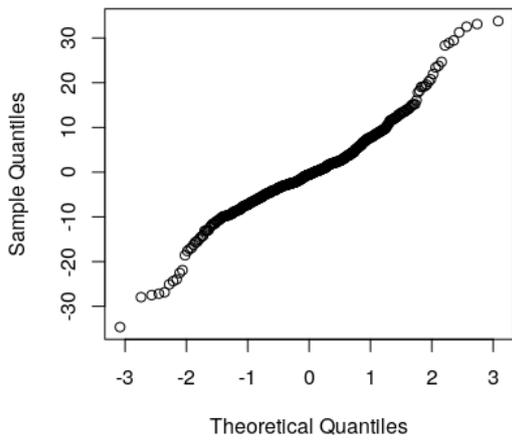
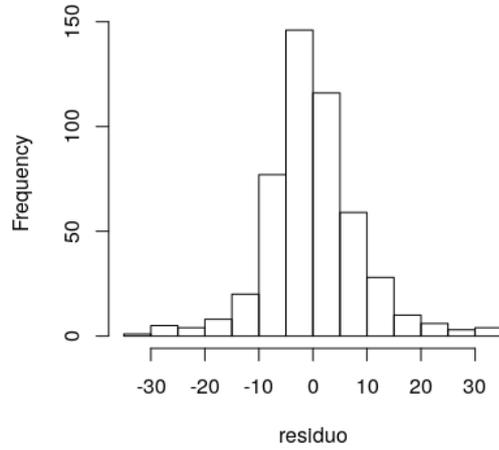
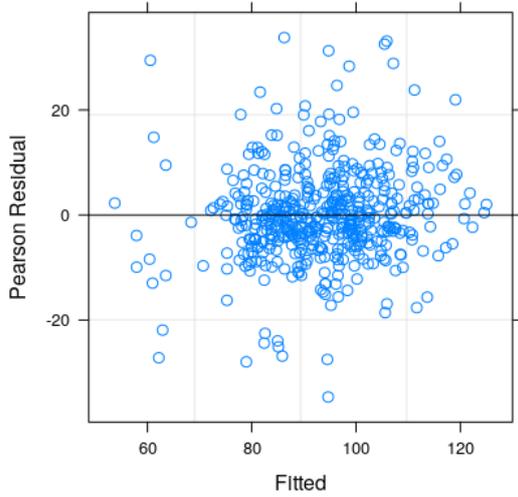
mod.pca2 <- lmerTest::lmer(vef ~ PCS.orig$scores[,1] + PCS.orig$scores[,2]
+ (1 | paciente))
summary(mod.pca2)

## Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
## lmerModLmerTest]
## Formula:
## vef ~ PCS.orig$scores[, 1] + PCS.orig$scores[, 2] + (1 | paciente)
##
## REML criterion at convergence: 3793.2
##
## Scaled residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -3.5508 -0.4836 -0.0549  0.4259  3.4622
##
## Random effects:
## Groups   Name                Variance Std.Dev.
## paciente (Intercept) 148.34    12.179
## Residual                95.18     9.756
## Number of obs: 487, groups: paciente, 82
##
## Fixed effects:
##              Estimate Std. Error    df t value Pr(>|t|)
## (Intercept)    93.54476    1.41590  80.73813  66.067 < 2e-16 **
## PCS.orig$scores[, 1] -0.22895    0.06287 410.74852  -3.642 0.000306 **
## PCS.orig$scores[, 2]  0.24248    0.06967 409.66755   3.480 0.000554 **
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Correlation of Fixed Effects:
##              (Intr) PCS.$1
## PCS.rg$[,1]  0.001
## PCS.rg$[,2]  0.000 -0.003

residuo <- residuals(mod.pca2)

```

ANÁLISE DE COMPONENTES PRINCIPAIS: PLOTS MODELO 2





SAGAS

Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos
Cadernos de Saúde Pública / Reports in Public Health

Início Autor Consultor Editor Mensagens Sair

CSP_1454/18

Arquivos	Versão 1 [Resumo] Versão 2 [Resumo]
Seção	Artigo
Título	Análise espaço-temporal do efeito da poluição do ar na saúde de crianças
Título corrido	Efeito da poluição do ar na saúde de crianças
Área de Concentração	Epidemiologia
Palavras-chave	Criança, Poluição do Ar, Doenças Respiratórias, Epidemiologia, Estudo ecológico
Autores	Emerson Pedreira Matos (Universidade Federal do Espírito Santo) Valério Anselmo Reizen (Departamento de Estatística, Universidade Federal do Paraná) Faradiba Sarquis Serpa (Universidade Federal do Espírito Santo) Paulo Roberto Prezotti Filho (Universidade Federal do Espírito Santo - UFES) Mariana de Fátima Silva Leite (Universidade Federal do Espírito Santo - UFES)

DECISÕES EDITORIAIS: [\[Exibir histórico\]](#)

Versão	Recomendação	Decisão	Pareceres
1	Indicado para Revisão	Decisão Editorial	E, F, G, T(1)
2	Aprovado	04 de Abril de 2019. Aguardar contato de CSP.	

CSP - Google Chrome

ⓘ Não seguro | cadernos.ensp.fiocruz.br/csp1/index.php?whattodo=artigo_resumo_visualizar&i...

CSP_1454/18

Análise espaço-temporal do efeito da poluição do ar na saúde de crianças

RESUMO

Objetivo: investigar a associação de curto prazo entre a poluição do ar e atendimentos em emergência por doenças respiratórias, em crianças de 0 a 6 anos.
Métodos: estudo ecológico, espacial e temporal realizado na região da Grande Vitória (RGV), ES, Brasil. Utilizou-se o modelo aditivo generalizado (MAG) de regressão de Poisson, com a variável dependente o número diário de atendimentos por doenças respiratórias e as variáveis independentes, concentrações diárias dos poluentes atmosféricos (MP10, SO2, NO2, O3 e CO), temperatura, umidade e precipitação pluviométrica. Por meio das médias diárias das concentrações, foram feitas estimativas para toda a região e análises "in loco" com a consideração de crianças residentes no entorno de 2 km de 8 estações de monitoramento da qualidade do ar.
Resultados: o incremento de 10 µg/m3 nos níveis de concentração dos poluentes atmosféricos aumentou o risco de atendimento em emergência por doença respiratória. Na região geral, para o MP10, o aumento foi de 2,43%, 2,73% e 3,29% nos acumulados de 5, 6 e 7 dias, respectivamente. Para o SO2, o acréscimo foi de 4,47% no dia da exposição, 5,26% dos dias após, 6,47%, 8,80%, 8,76% e 7,09% nos acumulados de 2, 3, 4 e 5 dias, respectivamente. O CO apresentou associação significativa para residentes no entorno de duas estações e o O3 somente em uma.
Conclusões: mesmo dentro dos limites estabelecidos pela OMS, os poluentes MP10, SO2, NO2 e O3 estão associados a maior risco para atendimento por doenças respiratórias em crianças de 0 a 6 anos e alguns efeitos só foram identificados nas localidades desagregadas por região, isto é, "in loco", que possibilita captar maior variabilidade dos dados.

Análise espaço-temporal do efeito da poluição do ar na saúde de crianças

INTRODUÇÃO

As doenças respiratórias representam a principal causa de morbimortalidade de crianças e podem ser causadas ou agravadas pela exposição a poluentes atmosféricos emitidos em larga escala em todo o planeta^{1,2}. As emissões de material particulado (MP), óxidos de nitrogênio (NO_x), compostos orgânicos voláteis (VOCs), dióxido de enxofre (SO₂) e poluentes fotoquímicos, como o ozônio (O₃), aumentaram nas últimas décadas devido ao crescimento da frota de veículos automotores e ao crescente processo de industrialização². Estudos realizados em grandes centros urbanos comprovam a associação significativa entre os níveis desses poluentes e o número de atendimentos em emergência e hospitalizações por causas respiratórias^{3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14}.

Uma revisão sistemática recente sobre saúde de crianças brasileiras e meio ambiente identificou apenas 17 estudos de séries temporais que relacionaram poluição do ar e causas respiratórias, todos realizados na região Sudeste. Esses estudos mostraram associação positiva entre os níveis dos poluentes e atendimentos em emergência, hospitalizações ou diminuição de função pulmonar¹⁵. Sendo que dois deles foram realizados na Região Metropolitana da Grande Vitória (RGV)^{12,16}.

A RGV é predominantemente urbana e altamente industrializada, e em processo de expansão. A qualidade do ar é afetada pela emissão de poluentes provenientes de veículos automotores e de grandes empreendimentos industriais, além do setor de logística, devido à existência de um grande complexo portuário e de aeroporto¹⁷. As emissões geradas por essas fontes móveis e fixas influenciam diretamente a qualidade do ar da região¹⁷.

Para detectar a associação entre as concentrações de poluentes e causas respiratórias, é necessário empregar técnicas estatísticas que permitam isolar os efeitos da poluição do ar, uma vez que podem existir diversos fatores de confusão, como a temperatura e a umidade. Os modelos de séries temporais têm possibilitado análises mais precisas desse tipo de associação.

Em geral, estudos epidemiológicos de séries temporais utilizam uma única estação de monitoramento fixa ou a média das estações para representar a exposição de

toda a população aos poluentes. No entanto, essa abordagem pode não refletir a verdadeira exposição das pessoas¹⁸. Tendo em vista essa situação, uma análise mais realista pode ser feita se for considerada uma pequena área geográfica próxima à estação de monitoramento¹⁹. Todavia, existe um número limitado de estudos epidemiológicos que utilizam esse tipo de avaliação, embora existam algumas evidências de que a exposição de erro de classificação em análise de series temporais tende para um viés as estimativas para baixo, e nesse sentido, não limita a importância dos resultados para saúde pública¹⁹.

Portanto, metodologias nas quais as áreas de abrangência sejam melhor discriminadas espacialmente tornam-se um fator importante para obter inferências mais precisas. Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar, por meio do MAG, a relação de curto prazo entre o número de atendimentos de emergência por problemas respiratórios, em crianças menores de seis anos, com os níveis de poluentes atmosféricos observados na RGV, com a consideração de variáveis temporais medidas por localidade in loco (área em torno das redes de monitoramento) e por média entre as estações (média regional global).

MÉTODOS

Área de Estudo

Estudo ecológico, espacial e temporal, realizado na RGV no período de 01 de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2010. A RGV é composta por 7 municípios (Vitória, Vila Velha, Cariacica, Serra, Viana, Guarapari e Fundão), abrange uma área de 2.318.917 km², com uma de população de aproximadamente 1,7 milhões de habitantes, sendo um dos principais polos de desenvolvimento urbano e industrial do Espírito Santo²⁰. As principais atividades poluidoras da região incluem as vias de tráfego, indústrias de diversos seguimentos (siderurgia, pelotização, mineração, cimenteiras), portos, aeroportos, emissões residenciais e comerciais¹⁷.

O monitoramento da qualidade do ar na região é realizado por nove estações, que juntas compõem a Rede Automática de Monitoramento da Qualidade do Ar

(RAMQAr), gerenciada pelo Instituto Estadual de Meio Ambiente e Recursos Hídricos¹⁷. Na análise espacial, consideramos a área de influência de cada estação, conforme Santolim (1991)²¹. Essa área corresponde a um círculo ao redor da estação com raio de aproximadamente 2 km. Na época do estudo, oito das nove estações da RAMQAr (Figura 1) estavam em funcionamento.

Desfecho de Saúde

Os atendimentos de emergência por causas respiratórias de crianças menores de 6 anos foram obtidos nos setores de emergência de dois hospitais, um da rede pública e outro da rede privada: Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória e o Centro Integrado de Atenção a Saúde da Unimed Vitória, respectivamente. As doenças respiratórias foram codificadas de acordo com a 10^a revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10: J00-J99). Selecionamos os atendimentos de crianças que residiam nos bairros localizados na área de influência de cada uma das estações da RAMQAr.

Poluentes Ambientais e Variáveis meteorológicas

As concentrações de Material Particulado com volume aerodinâmico de até 10 micrômetros (PM₁₀), Dióxido de Enxofre (SO₂), Dióxido de Nitrogênio (NO₂), Ozônio (O₃) e Monóxido de Carbono (CO) para o período foram cedidas pelo Instituto Estadual de Meio Ambiente e Recursos Hídricos (IEMA), que é o responsável pelas nove estações da RAMQAr: Laranjeiras, Carapina, Cidade Continental, Jardim Camburi, Enseada do Suá, Vitória Centro, Ibes, Vila Velha e Cariacica. Essas estações automáticas coletam e analisam continuamente amostras do ar e processam essas informações na forma de médias horárias, no próprio local e em tempo real. A metodologia de medição do PM₁₀ é a *Tapered Element Oscillating Microbalance* (TEOM) que afere de forma contínua a concentração de massa. Para medir o SO₂ é aplicado o princípio da fluorescência dos raios ultravioleta. Para o NO₂ é utilizada uma combinação do tipo de modulação de fluxo cruzado duplo, também utilizado na medição do CO e do O₃, com o princípio de quimiluminescência com o método de cálculo diferencial¹⁷. Sendo assim, calculamos as médias diárias dos poluentes PM₁₀ e SO₂, e utilizamos a concentração máxima horária de NO₂ e a

concentração máxima diária das médias móveis de oito horas de CO e O₃. Todos os poluentes em todas as estações foram medidos em micrograma por metro cúbico ($\mu\text{g}/\text{m}^3$).

As variáveis meteorológicas consideradas foram a temperatura expressa em graus Celsius ($^{\circ}\text{C}$), a umidade relativa do ar expressa em porcentagens (%), registradas pelos monitores de Carapina e Cariacica, e a precipitação pluviométrica expressa em milímetros (mm), registrada no monitor de Carapina, que são as estações que medem esses parâmetros. Com essas informações calculamos as médias aritméticas das medidas de umidade e temperatura (máxima, média e mínima) registradas e a precipitação pluviométrica representada pelo volume diário de chuva. Incluímos também, para cada dia, os valores de temperatura e umidade do dia corrente do atendimento médico (lag0), do dia anterior (lag1), de dois dias anteriores (lag2) e médias móveis de dois e três dias anteriores (mm01, mm02).

Dados Faltantes

As falhas no monitoramento dos poluentes na RAMQAr ocorridos durante o período estudado, tanto em dias isolados como em dias consecutivos, causaram lacunas nos registros das concentrações e foram corrigidas pelo método de imputação seguindo metodologia descrita por Junger²². Nesse método as estimativas obtidas são explicadas pela correlação espacial entre os diferentes níveis do mesmo poluente nos diferentes monitores e pela autocorrelação dos níveis do poluente no mesmo monitor, ao longo do tempo. Os padrões temporais são modelados por meio um modelo gaussiano autoregressivo integrado e de médias móveis, um ARIMA. Este algoritmo é especialmente adaptado para dados climáticos com medições ausentes de alguns monitores ao longo de uma determinada região. Os limites superior e inferior de imputação dos dados faltantes foram as máximas e mínimas concentrações, respectivamente, observadas na série histórica das concentrações de cada poluente.

Análise estatística

A estratégia de modelagem consistiu em definir um modelo central com todas as informações conhecidas (tendência, sazonalidade, dias da semana, feriados e as

condições meteorológicas), a fim de explicar a variabilidade do número de atendimentos por doenças respiratórias, exceto a concentração dos poluentes.

A escolha das variáveis e covariáveis para compor o modelo foram baseadas em testes e diagnósticos em cada etapa do processo de modelagem. Os diagnósticos foram baseados na análise residual e no critério Akaike (AIC)²³.

Modelo Aditivo Generalizado - MAG

O número diário de atendimentos médicos representa um processo de contagem e o modelo aditivo generalizado (MAG), com distribuição marginal de Poisson, foi a ferramenta estatística utilizada para estimar a forma da curva da relação entre desfecho de saúde e poluição do ar^{5,13,14}.

Seja $\{Y_t\} \equiv \{Y_t\}_{t \in \mathbb{Z}}$, uma série de contagem, ou seja, $y_t \in \{0, 1, \dots\}$. A distribuição condicional de Y_t , dado o passado \mathcal{F}_{t-1} que contém toda informação disponível até o momento $t-1$, é denotada por:

$$p(y_t, \mu_t | \mathcal{F}_{t-1}) = \frac{e^{-\mu_t} \mu_t^{y_t}}{y_t!}, (1)$$

em que μ_t , representa o valor esperado (média) de Y_t . Assim, dada uma amostra Y_1, \dots, Y_n , composta de "n" variáveis aleatórias mutuamente condicionalmente independentes, pertencentes à $\{Y_t\}$, a função de log-verossimilhança condicional é dada por:

$$l(\mu) = \sum_{t=1}^n \ln p(y_t, \mu_t | \mathcal{F}_{t-1}) \propto \sum_{t=1}^n (Y_t \ln \mu_t - \mu_t), (2)$$

onde o vetor $\mu = (\mu_1, \dots, \mu_n)$ depende dos parâmetros e do processo $\{Y_t\}$. Seja $X_t = [X_{1t}, \dots, X_{pt}]^T$ o vetor de covariáveis de dimensão p no tempo t , onde T denota a transposta, que pode incluir valores passados de Y_t , e outras informações auxiliares, tais como poluentes e variáveis de confusão (tendência, sazonalidade e variáveis meteorológicas, entre outros). Neste estudo, a sequência X_{1t}, \dots, X_{qt} denota as concentrações dos poluentes PM₁₀, SO₂, NO₂, O₃ e CO, portanto $q=5$, enquanto $X_{(q+1)t}, \dots, X_{pt}$ indica as variáveis de confusão no tempo t , ($p > q$).

A relação entre Y_t e o vetor X_t é dada por:

$$\ln(\mu_t) = \sum_{j=0}^q \beta_j X_{jt} + \sum_{j=q+1}^p f_j(X_{jt}), \text{ com } q \leq p, (3)$$

onde (β_0, β) , com $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_q)^T$ é o vetor dos coeficientes a serem estimados (β_j é o coeficiente j -ésima covariável) e f_j é a função suavizadora para a j -ésima variável de confusão. Além disso, β_0 indica o intercepto da curva e está associado a $X_{0t} = 1$ para todo t . Todo o processo de modelagem foi realizado no software R (R Development Core Team, 2009) com o pacote ARES²⁴.

O risco relativo (RR) de uma covariável poluente $X_j, j = 1, \dots, q$, é dado como sendo a variação relativa na contagem esperada de eventos de doenças respiratórias pela variação ξ de unidade na covariável enquanto mantidas as outras covariáveis fixas. De acordo com Baxter²⁴, fórmula (8), o RR é dado por:

$$RR_{X_j}(\xi) = \frac{E(Y|X_j = \xi, X_i, i \neq j)}{E(Y|X_j = 0, X_i, i \neq j)} \quad (4)$$

Para a regressão de Poisson, o RR não depende dos valores $x_j, i \neq j$, das outras covariáveis e pode ser expresso como:

$$RR_{X_j}(\xi) = \exp(\beta_j \xi) \quad (5)$$

Para o modelo MAG com distribuição marginal de Poisson, o RR e o seu intervalo de confiança aproximado (IC), a um nível de significância α , de uma covariável $X_j, j=1 \dots q$, é estimado da seguinte forma:

$$\widehat{RR}_{X_j}(\xi)_{X_j} = \exp(\widehat{\beta}_j \xi) \text{ e } IC\left(RR_{X_j}(\xi)\right) = \exp\left(\widehat{\beta}_j \xi \pm z_{\alpha/2} s(\widehat{\beta}_j) \xi\right), \quad (7)$$

$\widehat{\beta}_j$ é o coeficiente estimado associado ao poluente X_j em estudo com erro padrão $s(\widehat{\beta}_j)$ e $z_{\alpha/2}$ é o quantil $\alpha/2$ da distribuição normal padrão. A um nível de significância α , a hipótese a ser testada é definida como $H_0: RR_{X_j} = 1$ contra $H_0: RR_{X_j} > 1$, onde $RR_{X_j} = RR_{X_j}(1)$ ou seja, RR da variação da unidade em X_j . A rejeição de H_0 implica estatisticamente que o respectivo poluente tem um efeito adverso significativo na saúde.

Neste estudo, os cálculos dos valores dos $RR(x_j)$ correspondem ao aumento de $1000 \mu g/m^3$ nos níveis de CO e de $10 \mu g/m^3$ para os demais poluentes. Os resultados são apresentados em aumentos percentuais nos números de atendimentos médicos e são calculados por meio da expressão:

$$\%RR(x)=(RR(x)-1)\times 100. \quad (8)$$

Defasagem (lag)

As manifestações biológicas dos efeitos da poluição na saúde humana, aparentemente, apresentam um comportamento que mostra uma defasagem em relação à exposição do indivíduo aos agentes poluidores, ou seja, eventos que ocorrem num determinado dia podem estar associados aos níveis de poluição daquele dia e/ou de dias anteriores. Por isso, de acordo com estudos anteriores^{26,27}, decidimos investigar a associação entre o número de atendimentos por doença respiratória e os níveis de poluição no dia do atendimento na emergência (lag 0) e nos dias anteriores (lag 1, lag 2, lag 3). O efeito acumulado foi avaliado com as médias móveis de dois a oito dias (MA01, MA02, MA03, MA04, MA05, MA06, MA07)^{28,29}.

O projeto foi aprovado no Comitê de Ética Profissional (CEP) do Centro de Ciência da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, sob o número 04/11 em 14 de Maio de 2011.

RESULTADOS

No período estudado foram registrados 46.421 atendimentos em emergência por doenças respiratórias em crianças de 0 a 6 anos, residentes nas áreas de abrangência de oito estações de monitoramento da RAMQAr. A média diária de atendimentos na RGV foi de 21,19 (DP= 9,90) e variou de 1,72 a 4,84 atendimentos/dia, com maiores médias mensais entre os meses de março a junho, outono e início do inverno. O maior número de atendimentos foi de crianças residentes na região da Enseada do Suá.

A temperatura média no período variou de 20,85 a 29,36°C, a quantidade de chuva variou de 0 mm a 117,80 mm (média= 3,78 mm) e a umidade relativa do ar variou de 61,79% a 97,27% (média= 77,47%).

As concentrações dos poluentes não apresentaram comportamento uniforme entre as diferentes estações da RAMQAr. As concentrações médias mais altas registradas

no período foram: PM_{10} ($43,06 \mu g/m^3$) na região de Cariacica, SO_2 ($16,32 \mu g/m^3$) na Enseada do Suá, NO_2 ($44,10 \mu g/m^3$) em Vitória Centro, CO ($1730,91 \mu g/m^3$) em Vitória Centro e O_3 ($38,66 \mu g/m^3$) em Vila Velha Ibes. Na tabela 1 são apresentadas as concentrações mínimas, médias e máximas, assim como os quartis 25%, 50% e 75% e o desvio padrão (DP) dos poluentes.

A série de contagens diárias de atendimentos, na região geral, foi suavizado por uma "spline" com 12 graus de liberdade, definida por meio do critério de modelagem AIC e da análise residual. O ajuste não paramétrico evidenciou sazonalidade e uma tendência decrescente ao longo do tempo, fatores de confusão que foram incluídos no processo de modelagem. O período de outono (março) para o inverno (junho) evidenciou uma sazonalidade com aumento do número de atendimentos por causas respiratórias.

A análise do diagnóstico do ajuste do modelo, descrito anteriormente, por meio dos resultados obtidos da Regressão de Poisson para estimação do efeito do PM_{10} da média móvel 6 dias para RGV está apresentada na Figura 2.

O coeficiente estimado para o PM_{10} foi igual a 0,0032, com um erro padrão de 0,0015 e p-valor de 0,0301, o qual representamos na forma $[MM6, RGV](0,0032; 0,00145; 0,0301)$.

O ajuste do modelo aos dados relativos às áreas in loco resultaram $[MM6, VV-Centro](0,0086; 0,0036; 0,0173)$, $[MM6, JC](0,0114; 0,0045; 0,0112)$, $[MM6, Cariacica](0,0044, 0,0021, 0,0331)$, $[MM6, Carapina](0,0116; 0,0043; 0,0074)$. Os resultados relativos às outras localidades não foram estatisticamente significativos. Com os resultados dos valores estimados pelos modelos calculamos os percentuais de Risco Relativo correspondente à estimativa e procedemos às análises apresentadas.

Observamos que não houve evidência empírica de mal ajuste do modelo, isto é, os resíduos não são correlacionados e são aproximadamente normais. Também, o periodograma comprova que os resíduos apresentaram características de um ruído

branco. Essas análises gráficas residuais forneceram o suporte necessário para o bom ajuste do modelo e, conseqüentemente, para a realização inferências. Assim, a qualidade do modelo ajustado foi garantida pelas propriedades empíricas mostradas pelos resíduos.

Calculamos os riscos relativos (RR) e intervalos de confiança (IC) para cada modelo ajustado in loco e na região geral para cada poluente. O RR estimados para um aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ concentração de cada um dos poluentes atmosféricos para a região geral são apresentados na Tabela 2. Ao analisarmos os padrões apresentados nessa tabela, os gradientes evidenciaram claramente os efeitos significativos de PM_{10} nos atendimentos, para defasagens cumulativas. Para o SO_2 , na defasagem simples foram significativos os valores dos RR para o lag0 e o lag2. O NO_2 , o CO e o O_3 não apresentaram significância estatística no RR para a RGV. Na Tabela 3 apresentamos um resumo dos valores de RR dos efeitos de cada poluente cujos cálculos apresentaram significância estatística e os resultados em estão em negrito os que apresentam maiores magnitudes. Verificamos que, para os poluentes PM_{10} e SO_2 , os valores estimados de RR foram maiores quando calculados para cada estação separadamente do que os obtidos para toda a RGV, isto é, modelo ajustado onde as covariáveis correspondem às médias das concentrações. Como visto anteriormente, os efeitos dos poluentes NO_2 , CO e O_3 para a região agregada, RGV, não apresentaram significância estatística no RR, o que pode ser considerado um resultado espúrio pois os efeitos desses poluentes, para as localidades desagregadas por região, levaram a resultados de RRs altamente significativos.

Toda análise foi pautada na comparação dos RR em relação aos diferentes poluentes e pontos espaciais e comparados com uma média

DISCUSSÃO

Neste estudo, nós analisamos o efeito da poluição atmosférica na saúde de crianças da RGV por meio da estimativa do Risco Relativo em um MAG. As concentrações dos poluentes PM_{10} , SO_2 , NO_2 e O_3 , mesmo dentro dos padrões da legislação vigente e da OMS, mostraram associação significativa com o aumento do número

de atendimentos em emergência por doenças respiratórias em crianças de 0 a 6 anos, o que comprova que não há limite de concentração de poluentes que seja seguro para a saúde humana¹.

O número desses atendimentos foi maior entre os meses de março a junho, que correspondem ao outono e início do inverno. Esse aumento esperado deve-se a diferentes fatores, como as baixas temperaturas que predispõem o agravamento de doenças respiratórias pré-existentes, a maior incidência de doenças respiratórias virais e o aumento na concentração dos poluentes primários determinada pela escassez de chuvas e ocorrência de inversão térmica.

Observamos que o maior número de crianças atendidas nas duas emergências residiam na região da Praia do Suá. Essa região sofre forte influência de fontes poluidoras móveis, pois está próxima a vias de grande tráfego automotor, incluindo uma ponte que liga o município de Vitória ao de Vila Velha, por onde chegam a circular até 70.000 veículos por dia, e também de fontes fixas, representadas principalmente pelo complexo industrial localizado dentro da malha urbana. Um estudo recente mostrou que a população residente nessa região de Vitória é a que refere mais incomodo devido a poeira sedimentável³⁰.

No período estudado, as concentrações dos poluentes variaram entre as diferentes estações da RAMQAr, o que pode ser justificado pelas atividades poluidoras específicas de cada região. As médias dos poluentes nessas estações são baseadas em dados in loco e são, em geral, bem próximas e diferenciadas de forma significativa da média geral. Essa evidência empírica mostra que as médias locais $E(\mu_i^L)$, ($L=1, \dots, 8$), são diferentes da média regional $E(\mu_i^R)$. Esse é um resultado esperado, pois o processo não é estacionário nos momentos, isto é, $E(\mu_i^L) \neq E(\mu_i^R)$, para $L=1, \dots, 8$, e justifica o estudo proposto, no sentido de comparar o desfecho de saúde com relação aos poluentes nas áreas espacialmente discriminadas.

Os poluentes que mostraram associação mais consistente com o aumento do número de atendimentos por doenças respiratórias foram o PM₁₀ e o SO₂. O PM₁₀ apresentou um efeito substancial sobre os atendimentos em todas as defasagens e em quase todas as regiões analisadas, sendo observada maior magnitude nas regiões de Jardim Camburi e Carapina. Esse padrão de efeito está de acordo com

o observado em outros estudos. Samoli et al.¹⁰, na Grécia, observaram que um incremento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM_{10} e de SO_2 estava associado com um aumento de 2,54% e 5,98% no número de hospitalizações por doenças respiratórias, respectivamente. Em Itabira, Minas Gerais, o aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ na concentração de PM_{10} foi associado a um aumento de 4% nos atendimentos de crianças em pronto-socorro por doenças respiratórias para o lag0 e lag1⁸. Na RGV, Souza et al. (2018)¹³ observaram relação significativa entre a concentração de todos os poluentes monitorados pela RAMQAr (PM_{10} , SO_2 , NO_2 , O_3 e CO) e o número de atendimentos em emergências devido a problemas respiratórios em crianças de até 6 anos por meio de uma modelagem híbrida, o modelo Vetorial Autorregressivo (VAR), a Análise de Componentes Principais (ACP) e o MAG.

Observamos altas concentrações de PM_{10} na estação de Cariacica, que podem ser justificadas pela localização da estação no Centro de Abastecimento do Espírito Santo (CEASA/ES), que além de possuir um tráfego interno excessivo de veículos de grande porte, está próxima de duas vias de intenso tráfego de veículos pesados (BR-262 e BR-101).

A maior magnitude de efeito do PM_{10} e SO_2 , observada nas regiões de Jardim Camburi, Carapina e Laranjeiras pode ser explicada pela proximidade dessas regiões com vias de grande tráfego automotor e com o maior polo industrial do Espírito Santo, que são fontes potenciais de PM_{10} e SO_2 .

Em relação ao SO_2 , observamos que o RR na área de abrangência das estações de Jardim Camburi e Laranjeiras foram os mais elevados. Na Enseada do Suá, o poluente que mostrou-se com média mais alta foi o SO_2 , entretanto, devido a falta de dados disponíveis, só foi calculado o RR para o PM_{10} nessa região, o que é uma falha deste estudo.

Os ajustes realizados no modelo, para cada uma das regiões no entorno das estações de monitoramento da RAMQAr, permitiu observar melhor o efeito de todos os poluentes sobre o número de atendimentos em emergência por doenças respiratórias. Existem evidências de que para estudos de séries temporais, medidas de uma estação central em comparação com modelos estatísticos ou de dispersão, ou estimativas derivadas de satélite, podem ser

uma métrica de exposição adequada para poluentes distribuídos homoganeamente sobre a região estudada³¹, o que não se aplica ao presente estudo.

Comparando as estimativas quando simulamos para toda a RGV com as análises no entorno das estações da RAMQAr, alguns efeitos só foram percebidos quando as análises foram feitas nas localidades desagregadas por região, sinalizando um efeito de maior magnitude em relação a estimativa para a RGV. A explicação para isso é que a análise pela média de todas as estações tende a suavizar os dados e assim diminuir a sua variabilidade, ocultando alguns efeitos e subestimando os efeitos da poluição do ar na saúde. Wilson et al³² também concluíram que considerar variações de concentração intraurbana em estudos epidemiológicos permite minimizar os erros de exposição e incertezas do risco relativo, no entanto, verificaram que essa consideração era atribuída somente a estudos de longo prazo. Entretanto, com essa metodologia observamos efeitos de curto prazo do NO₂, do CO e do O₃ sobre o número de atendimentos por doenças respiratórias, especialmente nas regiões de Jardim Camburi, Vila Velha e Laranjeiras.

Apesar da associação entre os diversos poluentes e o risco de atendimento em emergência por doença respiratória em crianças na RGV, observamos uma tendência decrescente dos níveis de poluentes ao longo do tempo, o que pode ser explicado pelo maior controle local da poluição do ar.

Para pesquisas futuras, outros grupos suscetíveis poderiam ser investigados na mesma região para que seja possível elaborar um quadro completo dos efeitos agudos da poluição atmosférica na saúde da população. Como metodologia alternativa, técnicas de bootstrap poderão ser utilizadas com o objetivo de obter intervalos de mesma precisão, mas com menor amplitude amostral. Outra metodologia a ser considerada é a estimação da variância por meio de modelos heterocedásticos. Os modelos GLARMA³³ e PINAR³⁴, com maior complexidade estrutural, são ferramentas estatísticas que poderão ser abordadas nesses estudos. A consistência das associações e a magnitude dos efeitos observados nas regiões analisadas, mesmo em um ambiente com níveis de poluentes dentro dos padrões estabelecidos pelas agências regulatórias, se mostram extremamente relevantes em termos de saúde pública. Os resultados encontrados fornecem subsídios para a elaboração de medidas que visem a minimizar os riscos à saúde, contribuindo ainda com o planejamento de saúde ambiental e urbana e no aperfeiçoamento de políticas públicas.

Os resultados apresentados são baseados na dissertação de mestrado do primeiro autor sob a orientação de Reisen VA, no PPGEA, UFES, defendida no ano de 2012.

Agradecimentos: os autores agradecem o apoio dos órgãos de fomento à pesquisa (CNPq, CAPES, FAPES, FACITEC), Instituto Estadual de Meio Ambiente (IEMA), Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória (HINSG) e Centro Integrado de Atenção à Saúde da Unimed Vitória (CIAS).

Conflito de Interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Figuras e Tabelas:

Figura 01. Área de abrangência do estudo.



Figure 2. Diagnóstico do Modelo Central para RGV, da esquerda para direita e de cima para baixo, seguem nessa ordem: o gráfico dos valores previstos, os resíduos contra o tempo, a distância de Cook, a função de correlação parcial, o periodograma dos resíduos e os quantis dos resíduos contra quantis da distribuição normal.

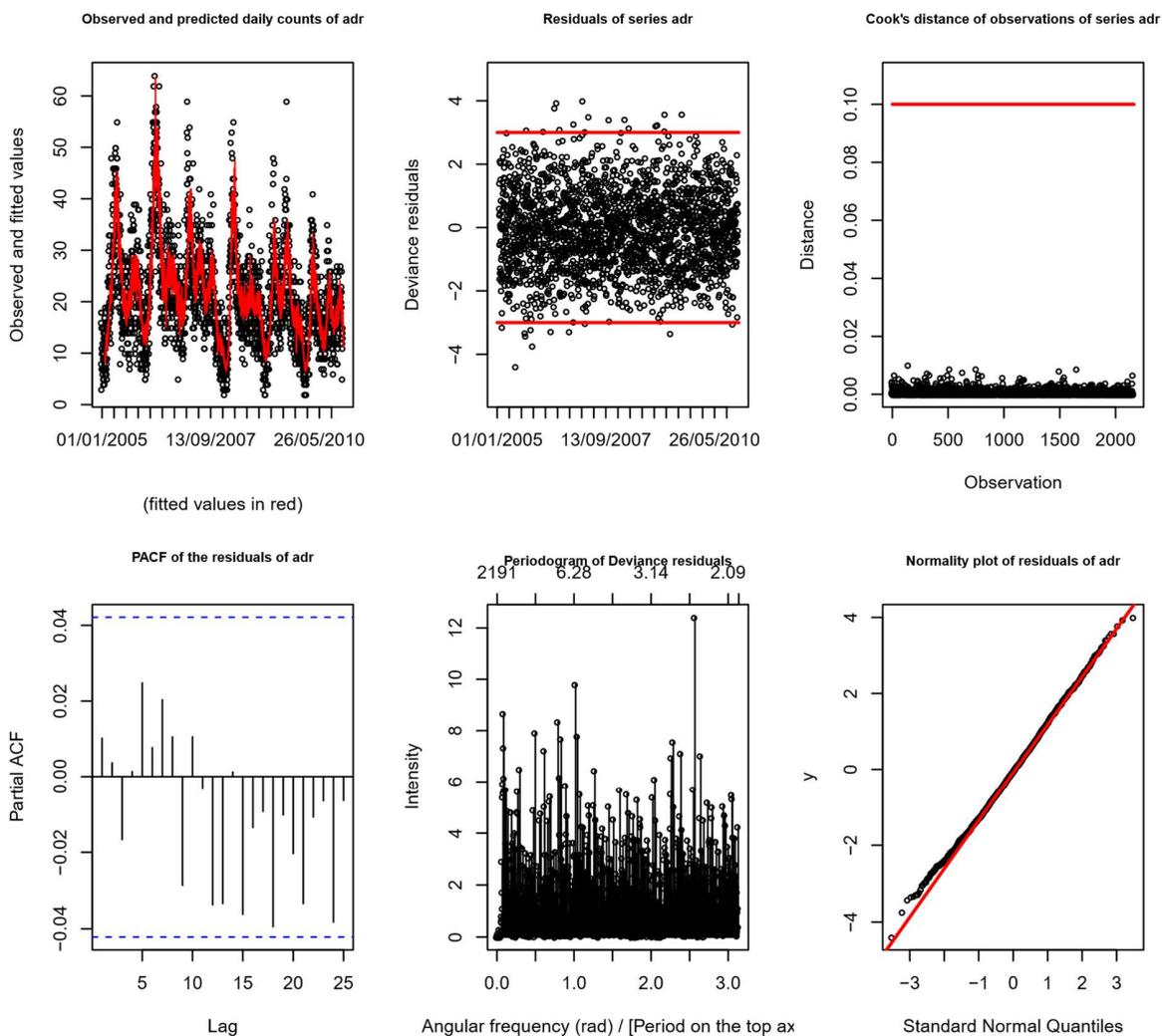


Tabela 1. Estatística descritiva dos atendimentos por doenças respiratórias, das médias diárias do PM_{10} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$), SO_2 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) e NO_2 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$), e das médias móveis de 8 horas do O_3 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) e CO ($\mu\text{g}/\text{m}^3$), em cada RAMQAr, 2005-2010. ADR é o número diário de atendimentos por doenças respiratórias. Tmpmin, Tmpmed e Tmpmax são as temperaturas mínima, média e máxima, respectivamente, diárias. Umidade representa a o índice diário de umidade relativa do ar e Chuva é o índice pluviométrico diário.

Carapina								Vila Velha Centro						
	Médi a	DP	mínim o	máxim o	p25	median a	p75	Médi a	DP	mínim o	máxim o	p25	median a	p75
ADR	2,31	2,1	0	17	1	2	3	2,25	1,76	0	12	1	2	3
PM ₁₀	23,02	7,96	5,75	88,25	18,08	21,67	26,5	23,49	8,22	5,04	90,75	18,04	22,33	27,48
SO ₂	-	-	-	-	-	-	-	11,99	5,8	0,5	54,16	8,61	11,21	13,98
Tmpmin	20,85	2,47	13,1	25,98	19,05	21,15	22,8	20,85	2,47	13,1	25,98	19,05	21,15	22,8
Tmpmed	24,43	2,45	17	30,8	22,63	24,41	26,36	24,43	2,45	17	30,8	22,63	24,41	26,36
Tmpmax	29,36	3,28	19,4	39,7	27,2	29,43	31,6	29,36	3,28	19,4	39,7	27,2	29,43	31,6
Umidade	77,47	6,21	61,79	97,27	73,11	77,1	81,44	77,47	6,21	61,79	97,27	73,11	77,1	81,44
Chuva	3,78	11,31	0	117,8	0	0	1,8	3,78	11,31	0	117,8	0	0	1,8
Cariacica								Enseada do Suá						
ADR	2,28	1,91	0	13	1	2	3	4,84	2,86	0	19	3	4	6
PM ₁₀	43,06	15,94	8,83	117,88	32,52	41,13	51,46	29,39	9,18	7,46	83,58	23,21	28,13	34,46
NO ₂	28,06	11,18	4,01	97,64	19,28	26,79	35,78	23,69	8	5,23	81,4	18,06	22,75	28,35
NO ₂ (máx)	50,65	19,35	8,65	220,25	36,8	49,2	62,36	44,1	14,29	9,04	198,8	35,51	42,9	51,4
SO ₂	5,5	2,62	0	19,82	3,42	5,32	6,98	16,32	7,91	1,92	49,81	10,49	15,02	21,99
CO	609,7 9	266,8 6	87,28	3700,0 5	412,6 7	577,28	769,4 6	783,3	276,7 1	80,22	2250,6 8	580,3 7	740,89	944,2 3
O ₃	24,78	9,32	4,5	73,35	18,33	23,76	30,45	29,91	8,84	9,08	69,52	24,51	28,51	34,27
O ₃ (máx)	47,9	13,93	12,08	120	37,93	46,94	56,4	49,05	13,12	10,18	115,03	40,3	46,81	56,08
O ₃ (8h)	37,79	12,59	8,54	105,69	28,31	37,3	46,02	38,66	10,99	9,4	94,62	31,45	36,72	44,79
Tmpmin	20,85	2,47	13,1	25,98	19,05	21,15	22,8	20,85	2,47	13,1	25,98	19,05	21,15	22,8
Tmpmed	24,43	2,45	17	30,8	22,63	24,41	26,36	24,43	2,45	17	30,8	22,63	24,41	26,36
Tmpmax	29,36	3,28	19,4	39,7	27,2	29,43	31,6	29,36	3,28	19,4	39,7	27,2	29,43	31,6
Umidade	77,47	6,21	61,79	97,27	73,11	77,1	81,44	77,47	6,21	61,79	97,27	73,11	77,1	81,44
Chuva	3,78	11,31	0	117,8	0	0	1,8	3,78	11,31	0	117,8	0	0	1,8
Laranjeiras								Ibes						
ADR	2,05	1,83	0	12	1	2	3	1,72	1,48	0	9	1	1	3
PM ₁₀	32,9	11,39	7,45	106,88	25,21	31,6	38,86	29,24	9,67	5	88,13	23,19	28,13	34,46
NO ₂	22,07	7,17	3,36	59,38	17,12	21,16	25,73	20,32	5,98	4,8	58,03	16,4	19,69	23,89
NO ₂ (máx)	41,23	14,85	10	115,27	31,19	38,82	47,7	38,39	11,15	9,6	100,5	31	37,7	45,99
SO ₂	12,61	5,79	2,07	52,61	8,59	11,61	15,93	10,73	6,2	0,25	41,38	5,97	9,79	14,15
CO	647,5 8	175,5 5	212,01	1750,0 2	529,6	619,98	724,3 3	657,2 4	267,0 7	155,4	2551,9 7	475,7 2	608,19	773,4 1
O ₃	32,58	9,05	10,26	74,18	26,54	30,9	37,05	40,15	12,23	13,29	102,33	31,36	37,87	47,19
O ₃ (máx)	52,46	16,34	18,15	139,43	41,26	48,89	60,26	65,78	17,09	22,2	148	53,88	64,01	75,6
O ₃ (8h)	43,34	12,98	14,34	106,38	34,6	40,55	50,01	54,48	16,38	17,89	140,11	42,34	52,37	64,51
Tmpmin	20,85	2,47	13,1	25,98	19,05	21,15	22,8	20,85	2,47	13,1	25,98	19,05	21,15	22,8
Tmpmed	24,43	2,45	17	30,8	22,63	24,41	26,36	24,43	2,45	17	30,8	22,63	24,41	26,36
Tmpmax	29,36	3,28	19,4	39,7	27,2	29,43	31,6	29,36	3,28	19,4	39,7	27,2	29,43	31,6
Umidade	77,47	6,21	61,79	97,27	73,11	77,1	81,44	77,47	6,21	61,79	97,27	73,11	77,1	81,44
Chuva	3,78	11,31	0	117,8	0	0	1,8	3,78	11,31	0	117,8	0	0	1,8

	Jardim Camburi							Vitória Centro						
ADR	2,24	1,82	0	12	1	2	3	3,5	2,39	0	15	2	3	5
PM ₁₀	26,95	8,06	5,46	78,08	21,5	25,92	31,63	26,09	7,23	6,08	70,42	21,51	25,08	30,08
NO ₂	24,91	7,85	0,92	56,83	19,06	24,02	30,17	29,87	10,24	6,56	109,68	22,56	28,77	36,28
NO ₂ (máx)	42,07	12,76	1,17	127,04	32,5	40,94	49,98	55,78	15,27	13,1	168,35	46,38	54,71	63,83
SO ₂	14,15	7,49	0,96	54,7	9,73	12,35	16,12	15,77	6,32	2,62	44,63	10,85	15,29	19,85
CO								1730,9	715,3	451,73	4814,2	1201,6	1611,2	2152,2
Tmpmin	20,85	2,47	13,1	25,98	19,05	21,15	22,8	20,85	2,47	13,1	25,98	19,05	21,15	22,8
Tmpmed	24,43	2,45	17	30,8	22,63	24,41	26,36	24,43	2,45	17	30,8	22,63	24,41	26,36
Tmpmax	29,36	3,28	19,4	39,7	27,2	29,43	31,6	29,36	3,28	19,4	39,7	27,2	29,43	31,6
Umidade	77,47	6,21	61,79	97,27	73,11	77,1	81,44	77,47	6,21	61,79	97,27	73,11	77,1	81,44
Chuva	3,78	11,31	0	117,8	0	0	1,8	3,78	11,31	0	117,8	0	0	1,8
	RGV													
ADR	21,19	9,9	2	64	14	20	26							
PM ₁₀	29,27	7,73	7,86	75,9	24,42	28,66	33,59							
NO ₂ (máx)	45,37	11,05	19,06	114,93	37,31	44,47	52,26							
SO ₂	12,44	3,11	4,89	26,48	10,07	12,16	14,57							
CO	885,76	231,24	295,17	2141,53	724,83	866,6	1031,1							
O ₃ (8h)	43,57	10,83	16,93	93,63	35,54	42,21	49,91							
Tmpmin	20,85	2,47	13,1	25,98	19,05	21,15	22,8							
Tmpmed	24,43	2,45	17	30,8	22,63	24,41	26,36							
Tmpmax	29,36	3,28	19,4	39,7	27,2	29,43	31,6							
Umidade	77,47	6,21	61,79	97,27	73,11	77,1	81,44							
Chuva	3,78	11,31	0	117,8	0	0	1,8							

Tabela 2. Riscos Relativos para atendimentos por doenças respiratórias em crianças menores de 6 anos para um acréscimo de 10 µg/m³ de PM₁₀ (µg/m³, SO₂ (µg/m³) e NO₂ (µg/m³), O₃ (µg/m³) e CO (µg/m³) na RGV, 2005 a 2010.

Exposição	PM ₁₀			
	%RR	Inferior	Superior	p.valor
Dia corrente	0,99	-0,5	2,5	0,19
Defasagem de 1 dia	0,04	-1,35	1,46	0,95
Defasagem de 2 dias	0,81	-0,58	2,23	0,25
Defasagem de 3 dias	1,1	-0,29	2,51	0,12
Acumulado de 2 dias	0,69	-1,02	2,42	0,43
Acumulado de 3 dias	1,13	-0,82	3,12	0,26
Acumulado de 4 dias	1,77	-0,44	4,03	0,12
Acumulado de 5 dias	2,43	-0,05	4,97	0,05*
Acumulado de 6 dias	2,73	0	5,53	0,05*
Acumulado de 7 dias	3,29	0,31	6,36	0,03*
Acumulado de 8 dias	2,5	-0,67	5,77	0,12
Exposição	SO ₂			

	%RR	Inferior	Superior	p.valor
Dia corrente	4,47	-0,01	9,14	0,05*
Defasagem de 1 dia	4,2	-0,2	8,79	0,06
Defasagem de 2 dias	5,26	0,81	9,9	0,02*
Defasagem de 3 dias	1,43	-2,89	5,94	0,52
Acumulado de 2 dias	6,47	0,99	12,26	0,02*
Acumulado de 3 dias	8,8	2,55	15,44	0,01*
Acumulado de 4 dias	8,76	1,93	16,05	0,01*
Acumulado de 5 dias	7,09	-0,13	14,84	0,05*
Acumulado de 6 dias	3,7	-3,71	11,69	0,34
Acumulado de 7 dias	2,23	-5,45	10,53	0,58
Acumulado de 8 dias	0	-7,85	8,52	1
Exposição	NO₂			
	%RR	Inferior	Superior	p.valor
Dia corrente	0,25	-0,89	1,4	0,67
Defasagem de 1 dia	-0,9	-2,04	0,25	0,12
Defasagem de 2 dias	-0,45	-1,56	0,67	0,43
Defasagem de 3 dias	-0,16	-1,25	0,94	0,78
Acumulado de 2 dias	-0,5	-1,9	0,93	0,49
Acumulado de 3 dias	-0,77	-2,39	0,88	0,36
Acumulado de 4 dias	-0,82	-2,63	1,01	0,38
Acumulado de 5 dias	-0,91	-2,86	1,09	0,37
Acumulado de 6 dias	-0,91	-3,02	1,25	0,41
Acumulado de 7 dias	-0,37	-2,63	1,95	0,75
Acumulado de 8 dias	-0,31	-2,72	2,16	0,81
Exposição	O₃			
	%RR	Inferior	Superior	p.valor
Dia corrente	0,54	-0,54	1,62	0,33
Defasagem de 1 dia	0,46	-0,59	1,52	0,39
Defasagem de 2 dias	0,07	-0,97	1,13	0,89
Defasagem de 3 dias	-0,32	-1,36	0,73	0,55
Acumulado de 2 dias	0,74	-0,55	2,05	0,26
Acumulado de 3 dias	0,69	-0,78	2,19	0,36
Acumulado de 4 dias	0,45	-1,2	2,12	0,6
Acumulado de 5 dias	0,34	-1,46	2,17	0,71
Acumulado de 6 dias	0,92	-1,04	2,91	0,36
Acumulado de 7 dias	0,66	-1,42	2,78	0,54
Acumulado de 8 dias	0,6	-1,6	2,86	0,6
Exposição	CO			
	%RR	Inferior	Superior	p.valor
Dia corrente	1,83	-3,25	7,17	0,49
Defasagem de 1 dia	-3,61	-8,21	1,23	0,14
Defasagem de 2 dias	0,39	-4,37	5,39	0,87
Defasagem de 3 dias	4,6	-0,26	9,7	0,06
Acumulado de 2 dias	-1,69	-7,76	4,76	0,6
Acumulado de 3 dias	-1,24	-8,3	6,37	0,74
Acumulado de 4 dias	2,15	-5,97	10,98	0,61
Acumulado de 5 dias	3,23	-5,74	13,05	0,49
Acumulado de 6 dias	2,53	-7,11	13,17	0,62
Acumulado de 7 dias	4,89	-5,72	16,7	0,38
Acumulado de 8 dias	5,83	-5,6	18,65	0,33

Tabela 3. Aumento percentual e intervalo de confiança de 95% dos atendimentos pediátricos de emergência por sintomas respiratórios. RGV, 2005-2010.

Exposição	PM ₁₀			
	%RR	(IC 95%)	p-valor	RAMQAr
Acumulado de 5 dias	2,43	(-0,05; 4,97)	0,05	RGV
Acumulado de 6 dias	2,73	(-0,00; 5,53)	0,05	RGV
Acumulado de 7 dias	3,29	(0,31; 6,36)	0,03	RGV

Defasagem de 1 dia	4,49	(1,45; 7,62)	0	Laranjeiras
Acumulado de 2 dias	4,5	(1,04; 8,08)	0,01	Laranjeiras
Acumulado de 3 dias	5,17	(1,35; 9,13)	0,01	Laranjeiras
Acumulado de 4 dias	4,66	(0,60; 8,89)	0,02	Laranjeiras
Defasagem de 1 dia	4,66	(0,48; 9,02)	0,03	Carapina
Acumulado de 6 dias	8,36	(0,16; 17,23)	0,05	Carapina
Acumulado de 7 dias	12,27	(3,15; 22,19)	0,01	Carapina
Acumulado de 8 dias	11,5	(1,85; 22,06)	0,02	Carapina
Acumulado de 6 dias	10,59	(1,79; 20,16)	0,02	Jardim Camburi
Acumulado de 7 dias	12,08	(2,63; 22,40)	0,01	Jardim Camburi
Acumulado de 8 dias	11,82	(1,87; 22,73)	0,02	Jardim Camburi
Defasagem de 3 dias	2,41	(0,17; 4,71)	0,03	Enseada do Suá
Dia corrente	4,08	(0,54; 7,76)	0,02	Vitoria Centro
Acumulado de 6 dias	6,58	(-0,03; 13,64)	0,05	Vitoria Centro
Acumulado de 7 dias	7,13	(0,01; 14,75)	0,05	Vitoria Centro
Acumulado de 7 dias	9,05	(1,54; 17,12)	0,02	VV Centro
Acumulado de 8 dias	9,01	(1,19; 17,42)	0,02	VV Centro
Defasagem de 3 dias	2,62	(0,58; 4,71)	0,01	Cariacica
Acumulado de 7 dias	4,53	(0,36; 8,88)	0,03	Cariacica
Acumulado de 8 dias	4,77	(0,40; 9,34)	0,03	Cariacica
SO₂				
Exposição	%RR	(IC 95%)	p-valor	RAMQAr
Dia corrente	4,47	(-0,01; 9,14)	0,05	RGV
Defasagem de 2 dias	5,26	(0,81; 9,90)	0,02	RGV
Acumulado de 2 dias	6,47	(0,99; 12,26)	0,02	RGV
Acumulado de 3 dias	8,8	(2,55; 15,44)	0,01	RGV
Acumulado de 4 dias	8,76	(1,93; 16,05)	0,01	RGV
Acumulado de 5 dias	7,09	(0,13; 14,84)	0,05	RGV
Dia corrente	10,68	(1,09; 21,17)	0,03	Laranjeiras
Defasagem de 2 dias	9,71	(1,68; 18,37)	0,02	Jardim Camburi
Acumulado de 7 dias	13,52	(-0,24; 29,18)	0,05	Jardim Camburi
Dia corrente	8,7	(1,12; 16,85)	0,02	VV Centro
Acumulado de 2 dias	11,31	(1,23; 22,40)	0,03	VV Centro
Defasagem de 3 dias	11,9	(0,04; 25,17)	0,05	VV Centro
Defasagem de 2 dias	7,57	(1,17; 14,38)	0,02	Cariacica
NO₂				
Exposição	%RR	(IC 95%)	p-valor	RAMQAr
Defasagem de 2 dias	3,85	(0,99; 6,80)	0,01	Jardim Camburi
Acumulado de 6 dias	3,56	(0,35; 6,88)	0,03	Vitoria Centro
Acumulado de 7 dias	3,88	(0,46; 7,42)	0,03	Vitoria Centro
Acumulado de 8 dias	4,32	(0,70; 8,06)	0,02	Vitoria Centro
CO				
Exposição	%RR	(IC 95%)	p-valor	RAMQAr
Defasagem de 3 dias	1,78	(-0,02; 3,62)	0,05	Laranjeiras
Defasagem de 2 dias	2,24	(0,72; 3,79)	0	Ibes
Defasagem de 3 dias	1,97	(0,46; 3,51)	0,01	Ibes
Acumulado de 4 dias	3,01	(0,60; 5,48)	0,01	Ibes
Acumulado de 5 dias	2,96	(0,34; 5,65)	0,03	Ibes
Acumulado de 6 dias	2,99	(0,20; 5,86)	0,04	Ibes
O₃				
Exposição	%RR	(IC 95%)	p-valor	RAMQAr
Dia corrente	3,23	(0,17; 6,37)	0,04	Laranjeiras
Acumulado de 4 dias	4,13	(-0,08; 8,51)	0,05	Laranjeiras

REFERÊNCIAS

1. WHO. Inheriting a sustainable world? Atlas on children's health and the environment. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.doi.org/10.1177/089033440502100220.

2. Holgate S. Every breath we take: the lifelong impact of air pollution' - a call for action. *Clin Med*. 2017;17(1):8-12. DOI: 10.7861/clinmedicine.17-1-8.
3. Cifuentes LA, Vega J, Köpfer K, Lave LB. Effect of the fine fraction of particulate matter versus the coarse mass and other pollutants on daily mortality in Santiago, Chile. *J Air & Waste Manage Assoc*. 2000;50(8):1287–98.doi.org/10.1080/10473289.2000.1046416.
4. Gouveia N, Mendonça GA, León AP, Correia JEM, Junger WL, Freitas CU, et al. Poluição do ar e efeitos na saúde nas populações de duas grandes metrópoles brasileiras. *Epidemiol Serv Saúde*. 2003;12(1):29–40. doi.org/10.5123/S1679-49742003000100004.
5. Dumas RP, Mendonça GAS, León AP. Air pollution and mortality in the elderly in Rio de Janeiro: a time-series analysis. *Cad Saúde Pública*. 2004;20(1):311–9.doi.org/10.1590/S0102-311X2004000100049.
6. Bakonyi SMC, Danni-Oliveira IM, Martins LC, Braga ALF. Poluição atmosférica e doenças respiratórias em crianças na cidade de Curitiba, PR. *Rev Saude Publica*. 2004;38(5):695–700.DOI: 10.1590/S0034-89102004000500012.
7. Nascimento LFC, Pereira LAA, Braga ALF, Módolo MCC, Carvalho Jr JA. Effects of air pollution on children's health in a city in southeastern Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2006;40(1):77–82. doi.org/10.1590/S0034-89102006000100013.
8. Braga ALF, Pereira LAA, Procópio M, André PA, Saldiva PHN. Associação entre poluição atmosférica e doenças respiratórias e cardiovasculares na cidade de Itabira, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2007;23(4):570–8.doi.org/10.1590/S0102-311X2007001600017.
9. Chen R, Chu C, Tan J, Cao J, Song W, Xu X, et al. Ambient air pollution and hospital admission in Shanghai, China. *J Hazard Mat*. 2010;181(1-3):234–40.doi: 10.1016/j.jhazmat.2010.05.002.
10. Samoli E, Nastos PT, Paliatsos AG, Katsouyanni K, Priftis KN. Acute effects of air pollution on pediatric asthma exacerbation: Evidence of association and effect modification. *Environmental Research*.2011;111:418–24. doi: 10.1016/j.envres.2011.01.014.

11. Almeida SP, Casimiro E, Calheiros J. Short-term association between exposure to ozone and mortality in oporto, portugal. *Environ Res.* 2011;111(3):406–10.doi: 10.1016/j.envres.2011.01.024.
12. Souza JB, Reisen VA, Santos JM, Franco GC. Principal components and generalized linear modeling in the correlation between hospital admissions and air pollution. *Rev Saúde Pública.* 2014;48:451–8.doi: 10.1590/S0034-8910.2014048005078.
13. Souza JB, Reisen VA, Franco GC, Ispány M, Bondon P, Santos JM. Generalized additive models with principal component analysis: an application to time series of respiratory disease and air pollution data. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics).* 2018;67(2):453–80.doi.org/10.1111/rssc.12239.
14. Nascimento AP, Santos JM, Mill JG, Souza JB, Reis Júnior NC, Reisen VA. Associação entre concentração de partículas finas na atmosfera e doenças respiratórias agudas em crianças. *Rev Saúde Pública.* 2017; 51:3. doi:10.1590/S1518-8787.2017051006523.
15. Froes Asmus CI, Camara VM, Landrigan PJ, Claudio L. A Systematic Review of Children's Environmental Health in Brazil. *Ann Glob Health.* 2016;82(1):132-48. doi: 10.1016/j.aogh.2016.02.007.
16. Castro HA, Hacon S, Argento R, Junger WL, Mello CF, Castiglioni Júnior N. Air pollution and respiratory diseases in the Municipality of Vitória, Espírito Santo State, Brazil. *Cad Saude Pública.* 2007;23(suppl 4): S630e42. doi.org/10.1590/s0102-311x2007001600023.
17. IEMA – Instituto Estadual de Meio Ambiente e Recursos Hídricos do Estado do Espírito Santo. Relatório da qualidade do ar na região da grande vitória 2013. Disponível em < <http://www.meioambiente.es.gov.br/>>. Acessado em 19 de maio de 2018.
18. Namdeo A, Tiwary A, Farrow E. Estimation of age-related vulnerability to air pollution: Assessment of respiratory health at local scale. *Environ Int.* 2011;37(5):829-37. doi:10.1016/j.envint.2011.02.002.

19. Zeger SL, Thomas D, Dominici F, Samet JM, Schwartz J, Dockery D, et al. Exposure measurement error in time-series studies of air pollution: concepts and consequences. *Environ Health Perspectives*. 2000;108(5):419-26.doi: 10.1289/ehp.00108419.
20. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo populacional 2010. Disponível em <https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010>. Acessado em 19 de maio de 2018.
21. Santolim, L. (1991). Rede otimizada para o monitoramento da qualidade do ar da grande vitória, espírito santo. Dissertação de Mestrado, ITUFES - Instituto de Tecnologia da Universidade Federal do Espírito Santo.
22. Junger WL. Análise, Imputação de dados e interfaces computacionais em estudos de séries temporais epidemiológicas [tese de doutorado]. Universidade Estadual do Rio de Janeiro; 2008.
23. Hastie TJ, Tibshirani RJ. Generalized Additive Models. Monographs on Statistics and Applied Probability 43. Chapman & Hall: New York. 1990, 352p.
24. Junger W, Leon AP. *ares: Environment air pollution epidemiology: a library for time series analysis*, 2011. R package version 0.7.2.
25. Baxter LA, Finch SJ, Lipfert FW, Yu Q. Comparing estimates of the effects of air pollution on human mortality obtained using different regression methodologies. *Risk analysis*. 1997;17(3):273–78.doi.org/10.1111/j.1539-6924.1997.tb00865.x.
26. Zhang H, Niu Y, Yao Y, Chen R, Zhou X, Kan H. The impact of ambient air pollution on daily hospital visits for various respiratory diseases and the relevant medical expenditures in Shanghai, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(3): E425. doi: 10.3390/ijerph15030425.
27. Chen R, Yin P, Meng X, Liu C, Wang L, Xu X, Fine Particulate Air Pollution and Daily Mortality. A Nationwide Analysis in 272 Chinese Cities. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Jul 1;196(1):73-81. doi: 10.1164/rccm.201609-1862OC.
28. Katsouyanni K, Schwartz J, Spix C, Touloumi G, Zmirou D, Zanobetti A, et al. Short term effects of air pollution on health: a european approach using

- epidemiologic time series data: the APHEA protocol. *J Epidemiol Community Health*. 1996;50(Suppl 1):S12–S18.doi.org/10.1136/jech.50.Suppl_1.S12.
29. Qu Y, Pan Y, Niu H, He Y, Li M, Li L, et al. Short-term effects of fine particulate matter on non-accidental and circulatory diseases mortality: A time series study among the elder in Changchun. *PLoS One*. 2018 31;13(12):e0209793. doi: [10.1371/journal.pone.0209793](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209793).
 30. Melo MM, Santos JM, Frere S, Reisen VA, Reis Jr NC, Leite MDFS. Annoyance caused by air pollution: A comparative study of two industrialized regions. *International Scholarly and Scientific Research & Innovation*, 2015;9(2), 182-7. doi.waset.org/Publication/10000779.
 31. Dionisio KL, Baxter LK, Burke LK, Özkaynak H. The importance of the exposure metric in air pollution epidemiology studies: When does it matter, and why?. *Air Quality, Atmosphere & Health*. 2016;9(5):495-502. doi.org/10.1007/s11869-015-0356-1.
 32. Wilson JG, Kingham S, Pearce J, Sturman AP. A review of intraurban variations in particulate air pollution: Implications for epidemiological research. *Atmospheric Environment*. 2005;39(34):6444-62. doi.org/10.1016/j.atmosenv.2005.07.030.
 33. Davis RA, Dunsmuir WTM, Streett SB. Maximum likelihood estimation for an observation driven model for poisson counts. *Methodology and Computing in Applied Probability*. 2005;7(2):149–59.doi.org/10.1007/s11009-005-1480-4.
 34. Monteiro M, Scotto MG, Pereira I. Integer-valued autoregressive processes with periodic structure. *J Statist Plan Infer*. 2010;140(6):1529–41.doi.org/10.1016/j.jspi.2009.12.015.



On generalized additive models with dependent time series covariates

Márton Ispány¹, Valdério A. Reisen^{2,4}, Glaura C. Franco³, Pascal Bondon⁴,
Higor H. A. Cotta⁴, Paulo R. P. Filho^{2,4}, and Faradiba S. Serpa²

¹ University of Debrecen, Debrecen, Hungary,
ispany.marton@inf.unideb.hu,

WWW home page: <https://www.inf.unideb.hu/en/ispanymarton>

² Federal University of Espírito Santo, Vitória, Brazil

³ Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

⁴ Laboratoire des Signaux et Systèmes (L2S), CNRS-CentraleSupélec-Université Paris-Sud, Gif sur Yvette, France

Abstract. The generalized additive model (GAM) is a standard statistical methodology and is frequently used in various fields of applied data analysis where the response variable is non-normal, e.g., integer valued, and the explanatory variables are continuous, typically normally distributed. Standard assumptions of this model, among others, are that the explanatory variables are independent and identically distributed vectors which are not multicollinear. To handle the multicollinearity and serial dependence together a new hybrid model, called GAM-PCA-VAR model, was proposed in [17] which is the combination of GAM with the principal component analysis (PCA) and the vector autoregressive (VAR) model. In this paper, some properties of the GAM-PCA-VAR model are discussed theoretically and verified by simulation. A real data set is also analysed with the aim to describe the association between respiratory disease and air pollution concentrations.

Keywords: air pollution, generalized additive model, multicollinearity, principal component analysis, time series, vector autoregressive model

1 Introduction

In the recent literature of time series, there has been an outstanding growth in models proposed for data that do not satisfy the Gaussian assumption. This is mainly the case when the response variable under study is a count series or an integer valued series. Procedures developed to analyse this kind of data comprises, for example, observation driven models, see [3] and [6], integer valued autoregressive (INAR) processes, see [1] and [2], or non-Gaussian state space models, see [8] and [10].

This paper is based on the talk “An application of the GAM-PCA-VAR model to respiratory disease and air pollution data” given by the first author.

Particularly in health and environmental studies, where the response variable is typically a count time series, the generalized additive model (GAM) has been widely used to associate the dependent series, such as the number of respiratory or cardiovascular diseases to some pollutant or climate variables, see, for example, [5], [13], [14], [16], [17] and [18] among others. Therefore, in general, the researches related to the study of the association between pollution and adverse health effects usually consider only one pollutant. This simple model choice may be due to the fact that the pollutants are linearly time correlated variables, see the discussion and references in the recent paper [17].

Recently, it has become common practice to use principal component analysis (PCA) in regression models to reduce the dimensionality of an independent set of data, especially the pollutants, which in some instances can include a large number of variables. The PCA is highly indicated to this purpose, as it can handle the multicollinearity problem that can cause biased regression estimates, see, for example, [21].

Nevertheless, use of PCA in the time series context can bring some misspecifications in the fit of the GAM model, as this technique requires that the data should be independent. This problem arises due to the fact that the principal components are linear combinations of the variables. In this context, as the covariates are time series, the autocorrelation present in the observations are promptly transferred to the principal components, see [20].

One solution to this issue was recently proposed by [17], see, also, [18], who introduced a model which combines GAM, PCA and the vector autoregressive (VAR) process. The authors suggest to apply the VAR model to the covariates, in order to eliminate the serial correlation and produce white noise processes, which in turn will be used to build the principal components in the PCA. The new variables obtained in the PCA are finally used as covariates in the GAM model, originating the so called GAM-PCA-VAR model. In their work, the authors have focused on presenting the model and showing its superiority compared to the sole use of GAM or the GAM-PCA procedures, but have not deepened on the theoretical properties of the model.

Thus, to cover this gap, this work aims to state and prove some properties of the GAM-PCA-VAR model, as well as to perform some simulation study to check the results for small samples.

The paper is organized as follows. Section 2 presents the main statistical model, GAM-PCA-VAR, addressed here and its related models as GAM, PCA and VAR, in some detail. In Section 3 the theoretical results are proved for the main model. Section 4 discusses the simulation results and Section 5 is devoted to the analysis of a real data set. Section 6 concludes the work.

2 The GAM-PCA-VAR model

The generalized additive model (GAM), see [11] and [19], with a Poisson marginal distribution is typically used to relate a non-negative integer valued response variable Y with a set of covariates or explanatory variables X_1, \dots, X_p . In GAM

the expected value $\mu = \mathbb{E}(Y)$ of the response variable depends on the covariates via the formula

$$g(\mu) = \beta_0 + \sum_{i=1}^p f_i(X_i),$$

where g denotes the link function, β_0 is the intercept parameter and f_i 's are functions with a specified parametric form, e.g., they are linear functions $f_i(x) = \beta_i x$, $\beta_i \in \mathbb{R}$, $i = 1, \dots, p$, or non-parametric, e.g., they are simple smoothing functions like splines or moving averages. The unknown parameters β_0 and f_i , $i = 1, \dots, p$ can be estimated by various algorithms, e.g., backfitting or restricted maximum likelihood (REML) method. However, if the data observed for variables Y and X_i , $i = 1, \dots, p$, form a time series the observations cannot be considered as a result of independent experiments and the covariates present strong interdependence, e.g., multicollinearity or concavity, the standard fitting methods result in remarkable bias, see, e.g., [7] and [17].

Let $\{Y_t\} \equiv \{Y_t\}_{t \in \mathbb{Z}}$ be a count time series, i.e., it is composed of non-negative integer valued random variables. We suppose that the explanatory variables form a zero-mean stationary vector time series $\{\mathbf{X}_t\} \equiv \{\mathbf{X}_t\}_{t \in \mathbb{Z}}$ of dimension p , i.e., $\mathbf{X}_t = (X_{1t}, \dots, X_{pt})^\top$ where \top denotes the transpose, with the covariance matrix $\Sigma_{\mathbf{X}} = \mathbb{E}(\mathbf{X}_t \mathbf{X}_t^\top)$. Let \mathcal{F}_t denote the σ -algebra which contains the available information up to time t for all $t \in \mathbb{Z}$ from the point of view of the response variable, e.g., \mathbf{X}_t is \mathcal{F}_{t-1} -measurable. The GAM-PCA-VAR model is introduced in [17] as a probabilistic latent variable model. In this paper, we define this model in a more general form as

$$Y_t | \mathcal{F}_{t-1} \sim \text{Poi}(\mu_t), \quad (1)$$

$$\mathbf{X}_t = \Phi \mathbf{X}_{t-1} + A \mathbf{Z}_t \quad (2)$$

with link

$$g(\mu_t) = \beta_0 + \sum_{i=1}^p \sum_{j=0}^{\infty} f_{ij}(Z_{i(t-j)}), \quad (3)$$

where $\text{Poi}(\cdot)$ denotes the Poisson distribution, the latent variables $\{\mathbf{Z}_t\}$, $\mathbf{Z}_t = (Z_{1t}, \dots, Z_{pt})^\top$, form a zero-mean Gaussian vector white noise process of dimension p with diagonal variance matrix $A = \text{diag}\{\lambda_1, \dots, \lambda_p\}$, where $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_p$, A is an orthogonal matrix of dimension $p \times p$, Φ is a matrix of dimension $p \times p$, g is a known link function, β_0 denotes the intercept, and f_{ij} 's are unknown functions. For a zero-mean Gaussian vector white noise process $\{\mathbf{Z}_t\}$ with covariance matrix Σ we shall use the notation $\{\mathbf{Z}_t\} \sim \text{GWN}(\Sigma)$. See also [4, Definition 11.1.2]. Clearly, for all i , the univariate time series $\{Z_{it}\} \sim \text{GWN}(\lambda_i)$, and $\{Z_{it}\}$ is mutually independent from $\{Z_{jt}\}$ for all $j \neq i$. We assume that all the eigenvalues of Φ are less than 1 in modulus which implies that equation (2) has a unique stationary causal solution. In the case of a Poisson distributed response variable the two widely used link functions are the identity link, $g(z) = z$, and the canonical logarithmic link, $g(z) = \log z$. The set $(\beta_0, \{f_{ij}\}, A, \Lambda, \Phi)$ forms the parameters of the GAM-PCA-VAR model to be estimated. We remark that

in the case of canonical logarithmic link function no additional assumption is needed for the parameters, while in the case of identity link function all the parameters in equation (3), i.e., β_0 and f_{ij} 's, have to be non-negative. It should be also emphasized that the underlying intensity process $\{\mu_t\}$ of $\{Y_t\}$ is also a time series with a complex dependence structure, and μ_t is \mathcal{F}_{t-1} -measurable for all $t \in \mathbb{Z}$. One can see that the time series $\{\mathbf{X}_t\}$ of covariates depends on $\{\mathbf{Z}_t\}$ by formula $\mathbf{X}_t = \sum_{k=0}^{\infty} \Phi^k A \mathbf{Z}_{t-k}$ for all t , see [4, Example 11.3.1].

The dependence of the response time series $\{Y_t\}$ from the explanatory vector time series $\{\mathbf{X}_t\}$ in the GAM-PCA-VAR model can be described by three transformation steps. Clearly, by equation (2), the latent variable can be expressed as $\mathbf{Z}_t = A^\top \mathbf{U}_t$, where $\mathbf{U}_t := \mathbf{X}_t - \Phi \mathbf{X}_{t-1}$ for all t . Thus, as the first step, the intermediate vector times series $\{\mathbf{U}_t\}$ is derived from filtering $\{\mathbf{X}_t\}$ by a VAR(1) filter. One can see that $\{\mathbf{U}_t\} \sim \text{GWN}(\Sigma_U)$ where $\Sigma_U := A A A^\top$. Then, as the second step, the latent vector time series $\{\mathbf{Z}_t\}$ as principal component (PC) vector is derived by principal component transformation of the intermediate vector white noise $\{\mathbf{U}_t\}$. The transformation matrix of the PCA is given by the spectral decomposition of Σ_U . Finally, as the third step, the standard GAM with link (3) is fitting for the response time series $\{Y_t\}$ using the latent vector time series $\{\mathbf{Z}_t\}$. The impact of the VAR(1) filter in the first step is to eliminate the serial correlation present in the original covariates. On the other hand, the impact of the PCA in the second step is to eliminate the correlation in the state space of the original covariates. Hence, the result of these two consecutive transformations is the latent vector time series $\{\mathbf{Z}_t\}$ whose components, Z_{it} , $i = 1, \dots, p$, $t \in \mathbb{Z}$, are independent Gaussian variables both in space and time. In the case of logarithmic link function, large positive values in a coordinate of the latent variable indicate locally high influence according to this latent factor. On the contrary, large negative values indicate negligible influence on the response, see, for example, [20]. The order of models in the acronym GAM-PCA-VAR corresponds to these steps starting with the third one and finishing with the first one.

The GAM-PCA-VAR model contains several submodels with particular dependence structure. If $\Phi = 0$ then the VAR equation (2) is simplified to a principal component transformation. In this case, we suppose that there is no serial correlation and we only have to handle the correlation in the state space of covariates. We have two transformation steps: PCA and GAM. This kind of models is called GAM-PCA model that is intensively studied nowadays, see, e.g., [15] and [22]. Beside the full PCA when all PCs are involved into the GAM, we can fit a restricted PCA model by defining $f_{ij} = 0$ for all $i > r$ and $j \geq 0$ where $r < p$. In this case, the first r th PCs are applied as covariates in the GAM step. If the matrices in VAR(1) model (2) have the following block structures

$$\Phi = \begin{bmatrix} \Phi_q & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad A = \begin{bmatrix} A_q & 0 \\ 0 & I_{p-q} \end{bmatrix},$$

where the eigenvalues of the $q \times q$ matrix Φ_q are less than one in modulus, A_q is an orthogonal matrix of dimension $q \times q$ ($q \leq p$), and $f_{i1}(z) = \beta_i z$ with $\beta_i \in \mathbb{R}$ for

$i = 1, \dots, r$ ($r \leq q$), f_{i1} is a general smoothing function for $i = q+1, \dots, p$, $f_{ij} = 0$ otherwise, then we obtain the model that was studied in [17] and applied in the data analysis of Section 5. In this model it is supposed that the set of covariates can be partitioned into two sets: (X_1, \dots, X_q) are normal covariates, e.g., the pollutant variables in the terminology of Section 5, while (X_{q+1}, \dots, X_p) are so-called confounding variables as trend, seasonality, etc. The normal covariates satisfy a q -dimensional VAR(1) model, however, instead of the all coordinates of the innovation, only its first r th PCs are involved into the GAM taking into consideration that the covariates present strong inter-correlation. Finally, we note that our model can be further generalized by replacing equation (2) by the more general VARMA or VARIMA or their seasonal variants (SVARMA or SVARIMA) models.

Since the latent variables $\{\mathbf{Z}_t\}$ form a Gaussian vector time series, given a sample $(\mathbf{X}_1, Y_1), \dots, (\mathbf{X}_n, Y_n)$, the log-likelihood can be expressed in an explicit form, see [17] for a particular case. Because this log-likelihood is rather complicated a three-stage estimation method is proposed. Firstly, VAR(1) model is fitted to the original covariates by applying standard time series techniques. Secondly, PCA is applied for the residuals defined by $\hat{\mathbf{Z}}_t = \mathbf{X}_t - \hat{\Phi}\mathbf{X}_{t-1}$, $t = 2, \dots, n$, where $\hat{\Phi}$ denotes the estimated autoregressive coefficient matrix in the fitted VAR(1) model. Thirdly, GAM model is fitted using the PCs. The approach discussed above is similar to the principal component regression, see, e.g., [12, Chapter 8], and it can be considered as a three-stage non-linear regression method.

The first two steps of the above proposed parameter estimation method for GAM-PCA-VAR model can be interpreted as consecutive orthogonalizations, firstly in time and then in the state space of covariates. In [17, Remark] we argued that the order of VAR filter and PCA can not be interchanged because the orthogonalization in the state space does not eliminate the serial correlation and, as the necessary next step, the orthogonalization in time by VAR filter bring back the inter-correlation between the covariates. In what follows, we demonstrate this phenomena by giving a simple example. Let $\{\mathbf{X}_t\}$ be a zero-mean causal VAR(1) process defined by

$$\mathbf{X}_t = \Psi \mathbf{X}_{t-1} + \mathbf{W}_t,$$

where $\{\mathbf{W}_t\}$ is a zero-mean vector white noise process with variance matrix Σ_W . Suppose that the variance matrix Σ_X of $\{\mathbf{X}_t\}$ is diagonal, i.e., the coordinates of $\{\mathbf{X}_t\}$ can be interpreted as PCs after PCA. Then Σ_W is not necessarily a diagonal matrix, which implies that a VAR(1) filter may result in an inter-correlated white noise. Namely, consider the following parameters $\Sigma_W = \Lambda \Lambda \Lambda^\top$ and $\Psi = \Lambda S \Lambda^\top$, where Λ and S are diagonal matrices and Λ is an orthogonal matrix. In other words, we suppose that the orthogonal matrix Λ in the spectral decomposition of Σ_W diagonalizes the autoregressive coefficient matrix as well. Then, we have, by formula (11.1.13) in [4], that

$$\Sigma_X = \sum_{j=0}^{\infty} \Psi^j \Sigma_W (\Psi^\top)^j = \sum_{j=0}^{\infty} \Lambda S^j \Lambda S^j \Lambda^\top = \Lambda \text{diag} \left\{ \frac{\lambda_i}{1 - s_i^2} \right\} \Lambda^\top.$$

Let $\sigma^2 > \max_i \{\lambda_i\}$ arbitrary and define $s_i := \sqrt{1 - \lambda_i/\sigma^2}$ for all i . Clearly, Ψ is a causal matrix since all its eigenvalues are less than 1 in modulus and $\Sigma_X = \sigma^2 I$, i.e., the coordinates of $\{\mathbf{X}_t\}$ are uncorrelated. However, the innovation variance matrix Σ_W can be arbitrary proving that the application of VAR filter for a non-intercorrelated vector time series can give inter-correlated vector white noise in its coordinates.

Now, we present some particular examples of GAM-PCA-VAR models.

Example 1. One of the simplest GAM-PCA-VAR models is the model with dimension $p = 1$ and log-linear link function. In this case, there is only one covariate $\{X_t\}$, and the VAR equation (2) is an AR(1) model

$$X_t = \phi X_{t-1} + Z_t, \quad (4)$$

where $|\phi| < 1$ which guarantees the existence of a unique stationary causal solution, $\{Z_t\} \sim \text{GWN}(\lambda)$, $\lambda > 0$. We remark that $A = 1$ in equation (2) in order for the model to be identifiable. The link is log-linear expressed as

$$\log \mu_t = \beta_0 + \beta_1 Z_t. \quad (5)$$

The parameter set of this model is $(\beta_0, \beta_1, \lambda, \phi)$ with parameter space $\mathbb{R}^2 \times \mathbb{R}_+ \times (-1, 1)$. In this model, there is no dimension reduction. Clearly, $Z_t = X_t - \phi X_{t-1}$, thus the response depends on the covariate through the link

$$\log \mu_t = \gamma_0 + \gamma_1 X_t + \gamma_2 X_{t-1}, \quad (6)$$

where there is a one-to-one correspondence between the parameter sets (β_0, β_1, ϕ) and $(\gamma_0, \gamma_1, \gamma_2)$ defined by the equations $\gamma_0 = \beta_0$, $\gamma_1 = \beta_1$ and $\gamma_2 = -\phi\beta_1$ provided $\phi \neq 0$. However, if we fit the standard GAM by using the link (6) with covariates X_t and X_{t-1} at time t , we take no count of the interdependence in time series $\{X_t\}$ which can result in biased and inconsistent estimators of the GAM parameters.

Example 2. Define a particular two-dimensional ($p = 2$) GAM-PCA-VAR model with logarithmic link function in the following way. The two-dimensional covariate vector process $\{\mathbf{X}_t\}$, $\mathbf{X}_t = (X_{1t}, X_{2t})^\top$, satisfies the VAR(1) model

$$\begin{bmatrix} X_{1t} \\ X_{2t} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \phi_1 & 0 \\ 0 & \phi_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} X_{1(t-1)} \\ X_{2(t-1)} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \cos \varphi & -\sin \varphi \\ \sin \varphi & \cos \varphi \end{bmatrix} \begin{bmatrix} Z_{1t} \\ Z_{2t} \end{bmatrix},$$

where $|\phi_1| < 1$, $|\phi_2| < 1$ and $\{Z_{it}\} \sim \text{GWN}(\lambda_i)$ with $\lambda_i > 0$, $i = 1, 2$, which are independent from each other. Note that the set of two-dimensional orthogonal matrices, A , can be parametrized by an angle parameter $\varphi \in [0, 2\pi)$. We assume that the link is

$$\log \mu_t = \beta_0 + \beta_1 Z_{1t}.$$

The parameter set of this model is $(\beta_0, \beta_1, \varphi, \lambda_1, \lambda_2, \phi_1, \phi_2)$ and the parameter space is $\mathbb{R}^2 \times [0, 2\pi) \times \mathbb{R}_+^2 \times (-1, 1)^2$. Note that, in this model, there is a PCA step as a dimension reduction since only the first coordinate $\{Z_{1t}\}$ of the vector

innovation is involved into the GAM as covariate. One can see that the response depends on the covariates through the link

$$\log \mu_t = \gamma_0 + \gamma_1 X_{1t} + \gamma_2 X_{2t} + \gamma_3 X_{1(t-1)} + \gamma_4 X_{2(t-1)},$$

where $\gamma_0 = \beta_0$, $\gamma_1 = \beta_1 \cos \varphi$, $\gamma_2 = \beta_1 \sin \varphi$, $\gamma_3 = -\beta_1 \phi_1 \cos \varphi$ and $\gamma_4 = -\beta_1 \phi_2 \sin \varphi$. Thus, the intensity process $\{\mu_t\}$ depends on all coordinates of \mathbf{X}_t and \mathbf{X}_{t-1} . Clearly, there is a one-to-one correspondence between the two parameter sets $(\beta_0, \beta_1, \varphi, \phi_1, \phi_2)$ and $(\gamma_0, \gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4)$.

Example 3. A seasonal one-dimensional GAM-PCA-VAR model with linear link function can be defined in the following way. Suppose that the one-dimensional covariate process $\{X_t\}$ satisfies the SAR_s(1) model:

$$X_t = \phi X_{t-s} + Z_t,$$

where $|\phi| < 1$, $\{Z_t\} \sim \text{GWN}(\lambda)$ with $\lambda > 0$ and $s \in \mathbb{Z}_+$ denotes the seasonal period. The link is linear and is given by

$$\mu_t = \beta_0 + \beta_1 f(Z_t),$$

where $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}_+$ is a known function and $\beta_0, \beta_1 \in \mathbb{R}_+$ are parameters. The parameter set of this model is $(\beta_0, \beta_1, \lambda, \phi)$ with parameter space $\mathbb{R}_+^3 \times (-1, 1)$. The response variable depends on the original covariates through the link

$$\mu_t = \beta_0 + \beta_1 f(X_t - \phi X_{t-s}).$$

If the function f is sufficiently smooth we have by approximation $f(X_t - \phi X_{t-s}) \approx f(X_t) - \phi f'(X_t) X_{t-s}$, and then

$$\mu_t = \gamma_0 + \gamma_1 f_1(X_t) + \gamma_2 f_2(X_t, X_{t-s}), \quad (7)$$

where f_1, f_2 are known functions and $\gamma_0 = \beta_0$, $\gamma_1 = \beta_1$ and $\gamma_2 = -\beta_1 \phi$. Thus, the response depends on the original covariate and its s -step lagged series through the standard GAM. However, the covariates in equation (7) are clearly dependent.

3 Theoretical results

In this section, we prove some theoretical results for particular classes of GAM-PCA-VAR models. Consider the log-linear model defined by the link

$$\log \mu_t = \beta_0 + \sum_{i=1}^p \sum_{j=0}^{\infty} \beta_{ij} Z_{i(t-j)}, \quad (8)$$

where $\beta_0, \beta_{ij} \in \mathbb{R}$, $i = 1, \dots, p$, $j \in \mathbb{Z}_+$. The first proposition is about the existence of log-linear GAM-PCA-VAR models.

Proposition 1. *Suppose that $\sigma^2 := \sum_{i=1}^p \lambda_i \sum_{j=0}^{\infty} \beta_{ij}^2$ is finite. Then the GAM-PCA-VAR model with log-linear link (8) has solution $\{(Y_t, \mathbf{X}_t)\}$ which is a strictly stationary process and $\mathbb{E}(Y_t) = \mathbb{E}(\mu_t) = \exp(\beta_0 + \sigma^2/2)$ for all $t \in \mathbb{Z}$.*

Proof. By conditioning we have that

$$\mathbb{E}(Y_t) = \mathbb{E}(\mathbb{E}(Y_t | \mathcal{F}_{t-1})) = \mathbb{E}(\mu_t) = \mathbb{E}(\exp(\log \mu_t)) = \exp(\beta_0 + \sigma^2/2) \quad (9)$$

is finite since, by equation (8), $\log \mu_t \sim \mathcal{N}(\beta_0, \sigma^2)$, i.e., μ_t has a lognormal distribution, and the moment generating function of $\xi \sim \mathcal{N}(\beta_0, \sigma^2)$ is given by $M_\xi(t) := \mathbb{E}(\exp(t\xi)) = \exp(\beta_0 t + (\sigma t)^2/2)$. Thus, the non-negative integer valued random variable Y_t is finite with probability one for all $t \in \mathbb{Z}$. The vector time series $\{\mathbf{Z}_t\}$ forms a Gaussian white noise. Hence it is strictly stationary process with backshift operator $B(\mathbf{Z}_t) = \mathbf{Z}_{t-1}$ for all $t \in \mathbb{Z}$. Since both stochastic processes $\{Y_t\}$ and $\{\mathbf{X}_t\}$ depend on $\{\mathbf{Z}_t\}$ through time-invariant functionals, we have the strict stationarity of $\{(Y_t, \mathbf{X}_t)\}$ and $B(\mathbf{X}_t) = \mathbf{X}_{t-1}$, $B(Y_t) = Y_{t-1}$ for all $t \in \mathbb{Z}$. \square

In the next proposition, we prove that all moments of the log-linear GAM-PCA-VAR model are finite.

Proposition 2. *Suppose that σ^2 defined in Proposition 1 is finite. Then all moments of the stochastic process $\{(Y_t, \mathbf{X}_t)\}$ are finite. In particular, we have, for all $t \in \mathbb{Z}$,*

$$\begin{aligned} \text{Var}(Y_t) &= \exp(2\beta_0 + \sigma^2)(\exp(\sigma^2) - 1 + \exp(-\beta_0 - \sigma^2/2)), \\ \text{Var}(\mu_t) &= \exp(2\beta_0 + \sigma^2)(\exp(\sigma^2) - 1). \end{aligned}$$

Proof. Let $r \in \mathbb{N}$. Define the r th factorial of a non-negative integer k as $k^{[r]} := k(k-1) \cdots (k-r+1)$ and let $k^{[0]} := 1$. For the r th factorial moment of Y_t we have by conditioning that

$$\begin{aligned} \mathbb{E}(Y_t^{[r]}) &= \sum_{k=0}^{\infty} k^{[r]} \mathbb{P}(Y_t = k) = \mathbb{E} \sum_{k=0}^{\infty} k^{[r]} \mathbb{P}(Y_t = k | \mathcal{F}_{t-1}) \\ &= \mathbb{E} \sum_{k=r}^{\infty} \frac{\mu_t^k}{(k-r)!} e^{-\mu_t} = \mathbb{E}(\mu_t^r) \end{aligned}$$

for all $t \in \mathbb{Z}$. Similarly to (9), we have that the factorial moments are finite, since

$$\mathbb{E}(Y_t^{[r]}) = \mathbb{E}(\mu_t^r) = \mathbb{E}(\exp(r \log \mu_t)) = \exp\{\beta_0 r + (\sigma r)^2/2\}. \quad (10)$$

Since the higher order moments can be expressed by the factorial moment via the formula

$$\mathbb{E}(Y^r) = \sum_{j=0}^r S(r, j) \mathbb{E}(Y^{[j]}),$$

where $S(r, j)$'s denotes Stirling numbers of the second kind, the finiteness of all higher order moments follows easily. Since $\{\mathbf{X}_t\}$ is a Gaussian process all

its moments are finite. Finally, the existence of mixed moments follows by the Cauchy-Schwarz inequality.

From Equation (10), we have

$$\begin{aligned}\text{Var}(\mu_t) &= \mathbf{E}(\mu_t^2) - \mathbf{E}^2(\mu_t) = \exp(2\beta_0 + (2\sigma)^2/2) - \exp(2\beta_0 + \sigma^2) \\ &= \exp(2\beta_0 + \sigma^2)(\exp(\sigma^2) - 1).\end{aligned}$$

Finally, the formula for $\text{Var}(Y_t)$ can be derived by

$$\text{Var}(Y_t) = \mathbf{E}(\text{Var}(Y_t | \mathcal{F}_{t-1})) + \text{Var}(\mathbf{E}(Y_t | \mathcal{F}_{t-1})) = \mathbf{E}(\mu_t) + \text{Var}(\mu_t). \quad \square$$

The existence of all moments for the log-linear GAM-PCA-VAR process is to be compared with the same result for the integer valued GARCH, so-called INGARCH, process, see [9, Proposition 6]. This implies that the log-linear GAM-PCA-VAR process possesses second and higher order structures, e.g., the auto-correlation function, the spectral density function, the cumulants and the higher order spectra exist. Let ρ_Y denotes the autocorrelation function of the time series $\{Y_t\}$.

Proposition 3. *For the auto- and cross-correlation functions of the GAM-PCA-VAR process $\{(Y_t, \mathbf{X}_t)\}$ with intensity process $\{\mu_t\}$, we have $\rho_Y(h) = c_Y \rho(h)$, $\rho_\mu(h) = c_\mu \rho(h)$ and $\rho_{Y\mu}(h) = c_{Y\mu} \rho(h)$ where*

$$\rho(h) := \exp\left(\sum_{i=1}^p \lambda_i \sum_{j=0}^{\infty} \beta_{i(j+|h|)} \beta_{ij}\right) - 1, \quad h \in \mathbb{Z} \setminus \{0\},$$

and the constants $c_Y, c_\mu, c_{Y\mu}$ are defined by

$$c_Y := (\exp(\sigma^2) - 1 + \exp(-\beta_0 - \sigma^2/2))^{-1}, \quad c_\mu := (\exp(\sigma^2) - 1)^{-1}, \quad c_{Y\mu} := \sqrt{c_Y c_\mu}.$$

Moreover, $\text{Cov}(Y_{t+h}, \mathbf{X}_t) = \text{Cov}(\mu_{t+h}, \mathbf{X}_t) = \mathbf{E}(Y_{t+h} \mathbf{X}_t) = \mathbf{E}(\mu_{t+h} \mathbf{X}_t) = C(h)$ with

$$C(h) := \exp(\beta_0 + \sigma^2/2) \times \begin{cases} \sum_{k=0}^{\infty} \Phi^k A(\boldsymbol{\lambda} \circ \boldsymbol{\beta}_{h+k}) & \text{if } h \geq 0, \\ \sum_{k=0}^{\infty} \Phi^{k-h} A(\boldsymbol{\lambda} \circ \boldsymbol{\beta}_k) & \text{if } h \leq 0, \end{cases} \quad (11)$$

where $\boldsymbol{\lambda} := (\lambda_1, \dots, \lambda_p)^\top$, $\boldsymbol{\beta}_j := (\beta_{1j}, \dots, \beta_{pj})^\top$, $j \in \mathbb{Z}_+$, and \circ denotes the entrywise (Hadamard) product.

Proof. Let $h \in \mathbb{N}$. One can see that for the intensity process we have $\mu_{t+h} = \mu_{th}^{(1)} \mu_{th}^{(2)}$ where

$$\log \mu_{th}^{(1)} := \beta_0 + \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^h \beta_{i(h-j)} Z_{i(t+j)}, \quad \log \mu_{th}^{(2)} := \sum_{i=1}^p \sum_{j=0}^{\infty} \beta_{i(j+h)} Z_{i(t-j)}.$$

Clearly, $\mu_{th}^{(1)}$ is independent of \mathcal{F}_{t-1} and Y_t , while $\mu_{th}^{(2)}$ is \mathcal{F}_{t-1} -measurable. Hence, we have by conditioning that

$$\begin{aligned} \mathbb{E}(Y_{t+h}Y_t) &= \mathbb{E}(Y_t\mathbb{E}(Y_{t+h} | \mathcal{F}_{t+h-1})) = \mathbb{E}(\mu_{t+h}Y_t) = \mathbb{E}(\mu_{th}^{(1)}\mu_{th}^{(2)}Y_t) \\ &= \mathbb{E}(\mu_{th}^{(1)})\mathbb{E}(\mu_{th}^{(2)})\mathbb{E}(Y_t | \mathcal{F}_{t-1}) = \mathbb{E}(\mu_{th}^{(1)})\mathbb{E}(\mu_{th}^{(2)}\mu_t) = \mathbb{E}(\mu_{t+h}\mu_t) \end{aligned}$$

since μ_t is independent of $\mu_{th}^{(1)}$. This gives the result for $h > 0$. On the other hand, for all $h > 0$, again by conditioning, $\mathbb{E}(Y_{t+h}\mu_t) = \mathbb{E}(\mu_{t+h}\mu_t)$. Thus

$$\text{Cov}(Y_{t+h}, Y_t) = \text{Cov}(\mu_{t+h}, \mu_t) = \text{Cov}(Y_{t+h}, \mu_t), \quad h \in \mathbb{Z} \setminus \{0\}.$$

Since

$$\mathbb{E}(\mu_{t+h}\mu_t) = \mathbb{E}(\mu_{th}^{(1)}\mu_{th}^{(2)}\mu_t) = \mathbb{E}(\mu_{th}^{(1)})\mathbb{E}(\mu_{th}^{(2)}\mu_t)$$

similarly to equation (9) we have

$$\begin{aligned} \mathbb{E}(\mu_{t+h}\mu_t) &= \exp\left(2\beta_0 + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^p \lambda_i \left(\sum_{j=0}^{h-1} \beta_{ij}^2 + \sum_{j=0}^{\infty} (\beta_{i(j+h)} + \beta_{ij})^2 \right)\right) \\ &= \exp\left(\sum_{i=1}^p \lambda_i \sum_{j=0}^{\infty} \beta_{i(j+h)}\beta_{ij}\right) \mathbb{E}(\mu_{t+h})\mathbb{E}(\mu_t). \end{aligned}$$

Thus, the first part of the proposition follows by Proposition 2.

Next we prove the formula (11) for the cross-correlations of response and covariate variables. Clearly, by conditioning, $\mathbb{E}(Y_{t+h}\mathbf{X}_t) = \mathbb{E}(\mu_{t+h}\mathbf{X}_t)$ for all $h \in \mathbb{Z}_+$. On the other hand, for all $t \in \mathbb{Z}$, $h \in \mathbb{Z}_+$, we have $\mathbf{X}_{t+h} = \mathbf{X}_{th}^{(1)} + \mathbf{X}_{th}^{(2)}$ where

$$\mathbf{X}_{th}^{(1)} := \sum_{k=1}^h \Phi^{h-k} A \mathbf{Z}_{t+k}, \quad \mathbf{X}_{th}^{(2)} := \sum_{k=0}^{\infty} \Phi^{h+k} A \mathbf{Z}_{t-k}.$$

One can see that $\mathbf{X}_{th}^{(1)}$ is independent of \mathcal{F}_{t-1} and Y_t , while $\mathbf{X}_{th}^{(2)}$ is \mathcal{F}_{t-1} -measurable. Thus, we have that

$$\begin{aligned} \mathbb{E}(\mathbf{X}_{t+h}Y_t) &= \mathbb{E}((\mathbf{X}_{th}^{(1)} + \mathbf{X}_{th}^{(2)})Y_t) = \mathbb{E}(\mathbf{X}_{th}^{(1)})\mathbb{E}(Y_t) + \mathbb{E}(\mathbf{X}_{th}^{(2)})\mathbb{E}(Y_t | \mathcal{F}_{t-1}) \\ &= \mathbb{E}(\mathbf{X}_{th}^{(1)})\mathbb{E}(\mu_t) + \mathbb{E}(\mathbf{X}_{th}^{(2)}\mu_t) = \mathbb{E}(\mathbf{X}_{t+h}\mu_t). \end{aligned}$$

Hence $\mathbb{E}(Y_{t+h}\mathbf{X}_t) = \mathbb{E}(\mu_{t+h}\mathbf{X}_t)$ for all $h \in \mathbb{Z}$ and it is enough to compute the cross-correlation between $\{\mathbf{X}_t\}$ and $\{\mu_t\}$. Let $h \geq 0$. For all $\ell \in \{1, \dots, p\}$, $k \in \mathbb{Z}_+$ let $\mathcal{I}_{\ell k}^h := \{1, \dots, p\} \times \mathbb{Z}_+ \setminus (\ell, k+h)$ and define the random variables

$$\log \xi_{\ell k}^{th} := \beta_0 + \sum_{(i,j) \in \mathcal{I}_{\ell k}^h} \beta_{ij} Z_{i(t+h-j)}, \quad \log \eta_{\ell k}^{th} := \beta_{\ell(k+h)} Z_{\ell(t-k)}.$$

Then $\mu_{t+h} = \xi_{\ell k}^{th} \eta_{\ell k}^{th}$, where the factors in this decomposition are independent. Since $\mathbb{E}(\mu_{t+h}\mathbf{X}_t) = \sum_{k=0}^{\infty} \Phi^k A \mathbb{E}(\mu_{t+h}\mathbf{Z}_{t-k})$ and, using the fact that for $Z \sim \mathcal{N}(0, \lambda)$ and $\beta \in \mathbb{R}$ we have $\mathbb{E}(Z \exp(\beta Z)) = \beta \lambda \exp(\lambda \beta^2 / 2)$,

$$\mathbb{E}(\mu_{t+h} Z_{\ell(t-k)}) = \mathbb{E}(\xi_{\ell k}^{th} \eta_{\ell k}^{th} Z_{\ell(t-k)}) = \mathbb{E}(\xi_{\ell k}^{th}) \mathbb{E}(\eta_{\ell k}^{th} Z_{\ell(t-k)}) = \mathbb{E}(\mu_{t+h}) \beta_{\ell(k+h)} \lambda_{\ell},$$

we obtain the formula (11). The proof is similar in the case of $h < 0$. \square

Remark 1. It is easy to see that if $\beta_{ij} = \beta_i^j$ for all i, j , then the function ρ is given by $\rho(h) = \exp(\sum_{i=1}^p \lambda_i \beta_i^{|h|} / (1 - \beta_i^2)) - 1$, $h \in \mathbb{Z}$. If β_i 's are all positive then ρ is positive everywhere and we have autocorrelation functions which are similar to what is displayed in Figure 1. For the one-dimensional model in Example 1 we have the cross-correlation function (CCF) $C(h) = \exp(\beta_0 + \lambda \beta_1^2 / 2) \lambda \beta_1 \phi^{-h}$ for $h \leq 0$ and $C(h) = 0$ for $h > 0$. If $\phi > 0$ then, according to positive or negative β_1 , we obtain everywhere positive or negative CCFs. For example, see the CCFs in Figure 2 between the response (Admissions) and pollutants CO, NO₂ that are positive and the CCFs between the response (Admissions) and O₃, SO₂ that are negative at every lag, respectively.

Consider another widely used link function, the linear one, and define the linear GAM-PCA-VAR model by the link

$$\mu_t = \beta_0 + \sum_{i=1}^p \sum_{j=0}^{\infty} \beta_{ij} f(Z_{i(t-j)}), \quad (12)$$

where $\beta_0, \beta_{ij} \in \mathbb{R}_+$, $i = 1, \dots, p$, $j \in \mathbb{Z}_+$ are parameters and $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}_+$ is a known function, e.g., $f(z) = \exp(z)$. Let $\varphi(x | \lambda)$ denote the probability density function of the normal distribution with mean 0 and variance λ .

Proposition 4. *Suppose that, for all $i = 1, \dots, p$, $\sum_{j=0}^{\infty} \beta_{ij} < \infty$ and $\tau_i := \int_{-\infty}^{\infty} f(x) \varphi(x | \lambda_i) dx < \infty$. Then the GAM-PCA-VAR model with linear link (12) has a strictly stationary solution $\{(Y_t, \mathbf{X}_t)\}$. Moreover, $\mathbf{E}(Y_t) = \mathbf{E}(\mu_t) = \beta_0 + \sum_{i=1}^p \tau_i \sum_{j=0}^{\infty} \beta_{ij}$.*

Proof. The proof is similar to the proof of Proposition 1. \square

Clearly, the assumptions of Proposition 4 do not necessarily guarantee the existence of higher order moments of linear GAM-PCA-VAR process. Indeed, the r th order moment $\mathbf{E}(Y_t^r)$ is finite if and only if $\int_{-\infty}^{\infty} f^r(x) \varphi(x | \lambda_i) dx < \infty$ for all i where $r \geq 1$.

4 Simulation study

In order to evaluate the effect on the parameter estimation of a GAM model in the presence of temporal correlation in the covariate $\{X_t\}$, a simulation study was conducted. The data were generated according to the model discussed in Example 1. Three estimation methods were considered: the standard GAM with only one covariate where the estimated parameters were β_0 and β_1 (M1); the standard GAM with two covariates, the original one and its 1-step lagged series, where the estimated parameters were $\beta_0, \beta_1, \beta_2$ and $\phi = -\beta_2/\beta_1$ (M2); the full GAM-PCA-VAR model by the procedure described in Section 2 where all parameters $\beta_0, \beta_1, \phi, \lambda$ were estimated (M3).

For the model discussed in Example 1 the data were generated under $\beta_0 = 0.2$, $\beta_1 = 1$, $\lambda = 2$ and three scenarios were considered as $\phi = -0.7, 0.3, 0.9$ to model strong negative, small positive and strong positive correlations, respectively. In order to model the impact due to some unobservable variables, e.g., environmental ones in the context of the next section, independent $\mathcal{N}(0, 0.1)$ distributed random variables were added to the predictor of $\log \mu_t$ for all $t \in \mathbb{Z}$. The sample size $n = 1000$ and the number of Monte Carlo simulations was equal to 100. The empirical values of mean, bias and mean square error (MSE) are displayed in Table 1. All results were obtained by using R-code.

Table 1. Simulation results for model in Example 1

Estimation method	ϕ	Parameter	Mean	Bias	MSE
M1: GAM with X_t	-0.7	$\beta_0 = 0.2$	0.699	0.499	0.253
		$\beta_1 = 1$	0.507	-0.492	0.244
M2: GAM with X_t, X_{t-1}	-0.7	$\beta_0 = 0.2$	0.204	0.004	0.001
		$\beta_1 = 1$	0.999	-0.001	0.0002
		$\phi = -0.7$	-0.7	0	0.0001
M3: GAM-PCA-VAR	-0.7	$\beta_0 = 0.2$	0.205	0.005	0.001
		$\beta_1 = 1$	0.999	-0.001	0.0002
		$\phi = -0.7$	-0.695	0.004	0.0005
		$\lambda = 2$	2.003	0.003	0.008
M1: GAM with X_t	0.3	$\beta_0 = 0.2$	0.302	0.102	0.012
		$\beta_1 = 1$	0.905	-0.095	0.009
M2: GAM with X_t, X_{t-1}	0.3	$\beta_0 = 0.2$	0.209	0.009	0.001
		$\beta_1 = 1$	0.998	-0.002	0.0002
		$\phi = 0.3$	0.3	0	0.0002
M3: GAM-PCA-VAR	0.3	$\beta_0 = 0.2$	0.209	0.009	0.001
		$\beta_1 = 1$	0.999	-0.001	0.0002
		$\phi = 0.3$	0.306	0.006	0.0008
		$\lambda = 2$	1.995	-0.005	0.009
M1: GAM with X_t	0.9	$\beta_0 = 0.2$	1.002	0.802	0.651
		$\beta_1 = 1$	0.191	-0.809	0.655
M2: GAM with X_t, X_{t-1}	0.9	$\beta_0 = 0.2$	0.2	0	0.001
		$\beta_1 = 1$	1	0	0.0002
		$\phi = 0.9$	0.899	-0.001	0
M3: GAM-PCA-VAR	0.9	$\beta_0 = 0.2$	0.203	0.003	0.001
		$\beta_1 = 1$	1	0	0.0002
		$\phi = 0.9$	0.899	-0.001	0.0001
		$\lambda = 2$	2.007	0.007	0.0086

In the case of standard GAM estimation (M1) it can be seen that the estimate of β_1 is heavily affected by the autocorrelation structure present in the covariate, by presenting a negative bias which increases in absolute value as $|\phi|$ increases. The estimated MSE also increases substantially with $|\phi|$. On the other hand, it can also be seen that the fitted standard GAM model tends to severely

overestimate β_0 . Contrarily, the estimation methods M2 and M3 work equally well, the estimates of the parameters are very close to the true values with noticeably small MSE. The undoubted advantage of method M3 against M2 is that an AR(1) model is also fitted for the covariate where the innovation variance λ is estimated and which can be applied later in the prediction. In this procedure firstly the covariate variable is predicted by equation (4) and then the response variable is predicted by the GAM using the link (5).

5 Application to air pollution data

In this study, the number of hospital admissions (Admissions) for respiratory diseases (RD) as response variable was obtained from the main childrens emergency department in the Vitória Metropolitan Area (called Hospital Infantil Nossa Senhora da Gloria), ES, Brazil. The following atmospheric pollutants as covariates were studied: particulate material (PM₁₀), sulphur dioxide (SO₂), nitrogen dioxide (NO₂), ozone (O₃) and carbon monoxide (CO). For details, e.g., descriptive statistics and basic time series plots, see [17]. The data analysed in this section can be obtained from

<http://wileyonlinelibrary.com/journal/rss-datasets>

The graphs of the sampling functions of the autocorrelations and partial autocorrelations in Figure 1 show that the series of the number of hospital admissions for RD possesses seasonal behaviour, which was to be expected for this phenomena. Another characteristic observed in the series was an apparently weak stationarity. Similar graphs for the pollutant series can be found in [17].

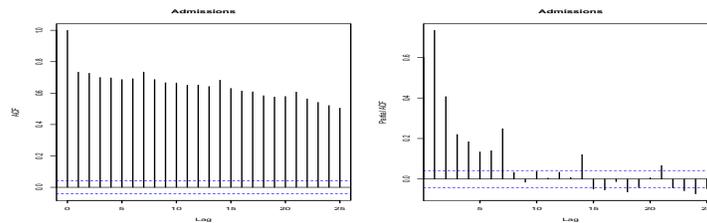


Fig. 1. Sample autocorrelation function (ACF) and partial autocorrelation function (PACF) of the response variable.

Figure 2 shows the sample cross-correlation functions (CCF) between the response and pollutant covariates. As we discussed in Remark 1 four CCF's among them present similar behaviour: the impact of pollutants CO and NO₂ is positive while the impact of SO₂ and O₃ are negative to the response variable at every lag. This observation is consistent with the PCA result presented in [17], see Table 5, where CO and NO₂ form a joint cluster for PC1. On the other hand, all CCF's possess seasonal behaviour as well.

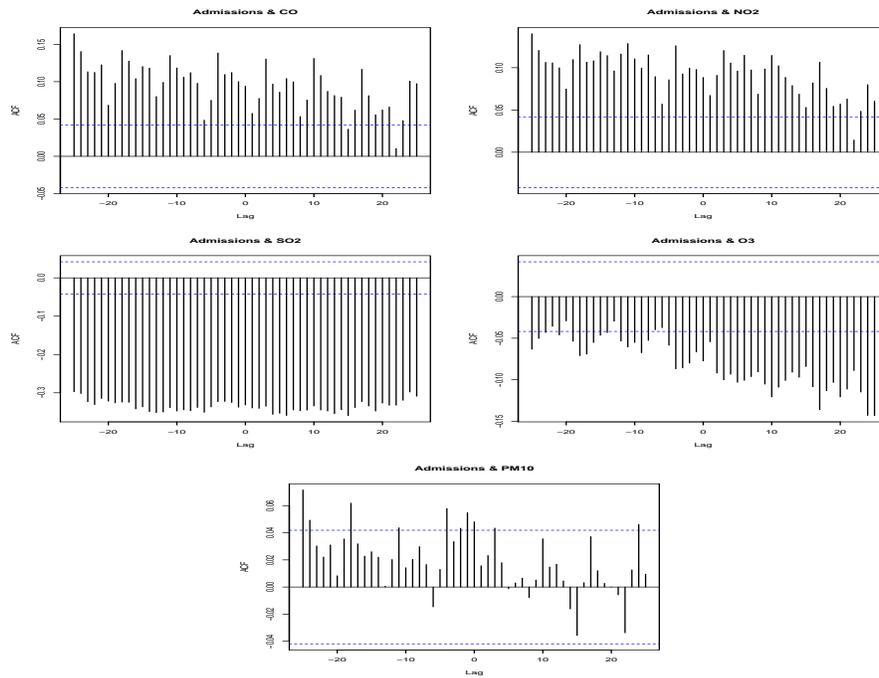


Fig. 2. Sample cross-correlation function (CCF) of the response and pollutant variables.

Figure 3 shows the sample cross-correlation functions (CCF) between the response variable and the first three PCs derived from applying PCA for the vector of pollutants. In Section 3.2 of [17], see Table 5 there, one can see that the first three components correspond to 83.2% of the total variability. The temporal behaviour of the PCs is also presented in the autocorrelation plots of [17, Figure 4]. The autocorrelations and the cross-correlations displayed here presented heavy seasonality as well. On the other hand, the shape of the CCFs for the response and PCs can also be classified into similar groups to the CCFs in Figure 2. The CCF of PC1 is similar to the one of the PM_{10} . The CCF of PC2 displays only negative correlations similar to SO_2 and O_3 , while the CCF of PC3 (Figure 3) displays only positive correlations, see CO and NO_2 in Figure 2.

In order to filter the vigorous seasonality both in the response and pollutant variables, seasonal ARMA filters with a 7-day period were applied. The pollutant vector time series and the one-dimensional response time series were filtered by $SVAR_7(1)$ and $SARMA_7(1, 1)$ processes, respectively. The residuals obtained by these filters indicate remaining significant correlations, see the CCFs between these residuals in Figure 4. The significant cross-correlations and their respective lags are presented in Table 2. Clearly, the correlations which belong

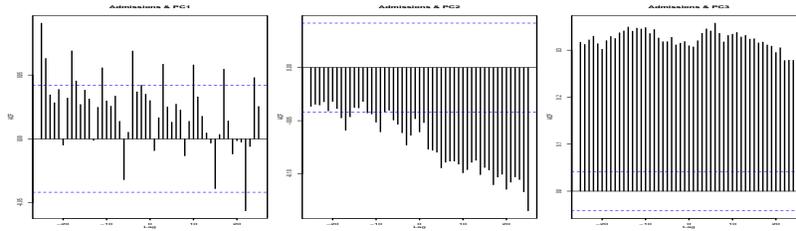


Fig. 3. Sample cross-correlation function (CCF) of the response and first three PCs.

to the negative lags are spurious. However, the correlations which belong to the positive lags measure the true impact of a covariate. For example, there are significant correlations at lag 2 for pollutants PM_{10} , NO_2 and CO equally which could mean that the influence of these pollutants to the response indicates 2 days delay. Contrarily, the influence of the pollutants SO_2 and O_3 presents far delays.

Table 2. Significant cross-correlations and their respective lags between the response and pollutants after the filtering

	RD×SO ₂					RD×NO ₂				
Lag	-19	-14	-6	12	23	-12	2	4	14	22
Value	-0.063	-0.062	-0.042	-0.047	-0.051	-0.044	-0.050	0.048	0.053	-0.044

	RD×PM ₁₀		RD×CO			RD×O ₃	
Lag	2	23	-12	2	6	9	25
Value	-0.044	-0.043	-0.053	-0.048	0.045	0.054	-0.055

Figure 5 shows the sample CCF between the residuals of the response variable and the first three PCs after the filtering. The significant cross-correlations and its respective lags are presented in Table 3. It should be emphasized that there are strong coincidences in the lags between Table 2 and 3. For example, the lag 2 in PC1 corresponds to the pollutants PM_{10} , NO_2 and CO , the lag 6 in PC1 corresponds to the pollutant CO , while lag 25 in PC1 corresponds to the pollutant O_3 . The lag 12 in PC2 corresponds to the pollutant SO_2 . Finally, the lag 14 corresponds to the pollutant NO_2 and the lag 23 to the pollutants SO_2 and NO_2 . These correspondences are compatible with the clustering derived in [17, Table 7]. The fitted GAM-PCA-VAR model with its goodness-of-fit measures are reported in [17] as well. We note that in this fitted model $f_{ij} = 0$ was chosen for all $j > 0$. In view of the above results the GAM-PCA-VAR model with link

$$\log \mu_t = \beta_0 + \sum_{i=1}^p \sum_{j \in \mathcal{L}_i} f_{ij}(Z_{i(t-j)})$$

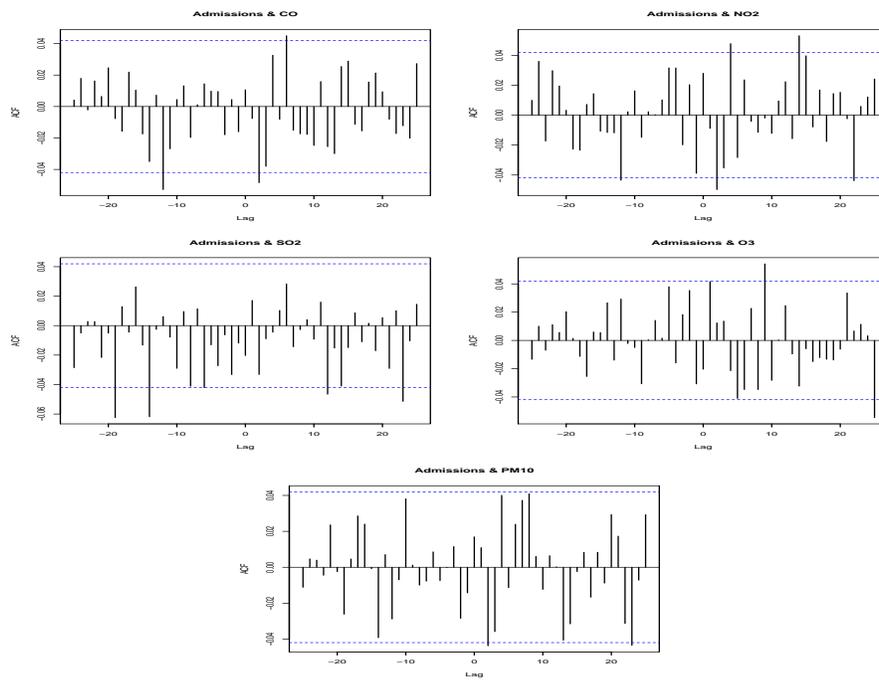


Fig. 4. Sample cross-correlation function (CCF) between the response and pollutant variables after the filtering.

can also be a possible candidate, where \mathcal{I}_i denotes the set of lags which belong to the significant cross-correlation between the residuals of the response and the i th PC. This model can be fitted by using the procedure described in Section 2.

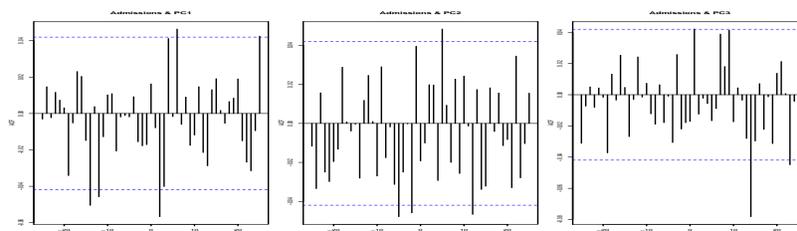


Fig. 5. Sample cross-correlation function (CCF) between the response and PCs after the filtering.

Table 3. Significant cross-correlations and their respective lags between the response variable RD and PCs after the filtering

	RD×PC1					RD×PC2				RD×PC3		
Lag	-14	-12	2	6	25	-5	-2	5	12	1	14	23
Value	-0.051	-0.046	-0.057	0.046	0.043	-0.048	-0.046	0.048	-0.047	0.042	-0.078	-0.045

6 Conclusions

A hybrid called GAM-PCA-VAR model composed by three statistical tools, the VAR model, PCA and the GAM, with Poisson marginal distribution, was developed in a more general framework than in [17]. A three-stage estimation method was proposed and studied by simulation for some examples. Some theoretical properties were also proved. The model was applied to describe the dependence between the number of hospital admissions for respiratory diseases and air pollutant covariates.

An extension of the proposed estimation method for the GAM-PCA-VAR model by a variable selection procedure which ensures that only the significant PCs with their respective lags are involved into the model will be pursued in future works.

Acknowledgments

The authors thank the following agencies for their support: the National Council for Scientific and Technological Development (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq), the Brazilian Federal Agency for the Support and Evaluation of Graduate Education (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES), Espírito Santo State Research Foundation (Fundação de Amparo à Pesquisa do Espírito Santo - FAPES) and Minas Gerais State Research Foundation (Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de Minas Gerais - FAPEMIG). Márton Ispány was supported by the EFOP-3.6.1-16-2016-00022 project. The project is co-financed by the European Union and the European Social Fund. Pascal Bondon thanks to the Institute for Control and Decision of the Université Paris-Saclay.

References

1. Al-Osh M. A., Alzaid A. A.: First-order integer valued autoregressive (INAR(1)) process. *J. Time Ser. Anal.* 8, 261–275 (1987)
2. Barczy M., Ispány M., Pap G., Scotto M. G., Silva M. E.: Additive outliers in INAR(1) models. *Stat. Pap.* 53, 935–949 (2012)
3. Benjamin, M. A., Rigby, R. A., Stasinopoulos, D. M.: Generalized autoregressive moving average models. *J. Amer. Statist. Assoc.* 98, 214–223 (2003)
4. Brockwell, P. J., Davis, R. A.: *Time Series: Theory and Methods*. Springer Series in Statistics. New York, Springer-Verlag (1991)

5. Chen, R. J., Chu C., Tan, J., Cao, J., Song, W., Xu, X., Jiang, C., Ma W., Yang, C., Chen, B., Gui, Y., Kan, H.: Ambient air pollution and hospital admission in Shanghai, China. *J. Hazard. Mater.* 181, 234–240 (2010)
6. Davis, R. A., Dunsmuir, W. T. M., Streett, S. B.: Observation-driven models for Poisson counts. *Biometrika* 90, 777–790 (2003)
7. Dionisio, K. L., Chang, H. H., Baxter, L. K.: A simulation study to quantify the impacts of exposure measurement error on air pollution health risk estimates in copollutant time-series models. *Environ. Health* 15:114 (2016)
8. Durbin, J., Koopman, S. J.: Time series analysis of non-Gaussian observations based on state space models from both classical and Bayesian perspectives. *J. Roy. Stat. Soc. B* 62, 3–56. (2000)
9. Ferland, R., Latour, A., Oraichi, D.: Integer-valued GARCH process. *J. Time Ser. Anal.* 27(6), 923–942 (2006)
10. Gamerman, D., Santos, T. R., Franco, G. C.: A non-Gaussian family of state-space models with exact marginal likelihood. *J. Time Ser. Anal.* 34, 625–645 (2013)
11. Hastie, T. J., Tibshirani, R. J.: *Generalized Additive Models*. London, Chapman and Hall (1990)
12. Jolliffe, I. T.: *Principal Component Analysis*. 2nd edn. New York, Springer (2002)
13. Nascimento, A. P., Santos, J. M., Mil, J. G., de Souza, J. B., Reis Júnior, N. C., Reisen, V. A.: Association between the concentration of fine particles in the atmosphere and acute respiratory diseases in children. *Rev. Saude Publ.* 51:3 (2017)
14. Ostro, B. D., Eskeland, G. S., Sánchez, J. M., Feyzioglu, T.: Air pollution and health effects: A study of medical visits among children in Santiago, Chile. *Environ. Health Persp.* 107, 69–73 (1999)
15. Roberts, S., Martin, M.: Using supervised principal components analysis to assess multiple pollutant effects. *Environ. Health Persp.* 114(12), 1877–1882 (2006)
16. Schwartz, J.: Harvesting and long term exposure effects in the relationship between air pollution and mortality. *Am. J. Epidemiol.* 151, 440–448 (2000)
17. de Souza, J. B., Reisen, V. A., Franco, G. C., Ispány, M., Bondon, P., Santos, J. M.: Generalized additive models with principal component analysis: an application to time series of respiratory disease and air pollution data. *J. Roy. Stat. Soc. C-App.*, DOI: 10.1111/rssc.12239, (2017)
18. Souza, J. B., Reisen, V. A., Santos, J. M., Franco, G. C.: Principal components and generalized linear modeling in the correlation between hospital admissions and air pollution. *Rev. Saude Publ.* 48(3), 451–8 (2014)
19. Wood, S. N.: *Generalized Additive Models: An Introduction with R*. 2nd edn. Chapman and Hall/CRC (2017)
20. Zamprogno, B.: *PCA in time series with short and long-memory time series*. PhD Thesis at the Programa de Pós-Graduação em Engenharia Ambiental do Centro Tecnológico, UFES, Vitória, Brazil. (2013)
21. Wang, Y., Pham, H.: Analyzing the effects of air pollution and mortality by generalized additive models with robust principal components. *Int. J. Syst. Assur. Eng. Manag.* 2, 253–259 (2011)
22. Zhao, J., Cao, J., Tian, S., Chen, Y., Zhang, Sh., Wang, Zh., Zhou, X.: A comparison between two GAM models in quantifying relationships of environmental variables with fish richness and diversity indices. *Aquat. Ecol.* 48, 297–312 (2014)

A periodic and seasonal statistical model for dispensed medications in respiratory diseases

Paulo Roberto Prezotti Filho^{1,3,4}, Valdério Anselmo Reisen^{1,2,3}, Pascal Bondon³, Márton Ispány⁵, Milena Machado Melo^{1,4} and Faradiba Sarquis^{1,6}

¹Programa de Pós-Graduação em Engenharia Ambiental, CT-UFES

²Departamento de Estatística, CCE-UFES

³Laboratoire des Signaux et Systèmes, CNRS-CentraleSupélec-Université Paris-Sud, Gif-sur-Yvette, France

⁴Instituto Federal do Espírito Santo, IFES

⁵University of Debrecen, Hungary

⁶EMESCAM

July 29, 2019

Abstract

This paper deals with a stochastic process to investigate the behaviour of the number of medicine dispensing related to respiratory disease, a count time series which has linear correlation with Air Quality variables. In this context, we introduce a new class of models for non-negative integer-valued time series with a periodic and seasonal autoregressive structure. Some properties of the model are discussed and the quasi-maximum likelihood method is used to estimate the parameters. The consistency and asymptotic normality of the estimator are also discussed. The performance of the estimator is investigated for small sample size and the empirical results indicate that the method gives accurate and forecast estimates. The daily number of antibiotic dispensing for the treatment of respiratory diseases observed in the Great Vitria Region (GVR) is used to show the usefulness of the proposed tools in terms of modelling and forecasting.

Keywords: Count time series, INAR model, periodic stationarity, seasonality, quasi-maximum likelihood estimation, forecast, air pollution problems.

1 Introduction

The study of medicine dispensing has become an important research topic, in special, in Statistics, Air Quality and Epidemiology areas since it can be very useful for public health issues such as, to control and detect epidemic diseases, to promote public health education campaign, to reduce cost, to improve the quality of care, to propose intervention strategies, to model and forecast strategies among others. The papers Zeghnoun et al. (1999), McDowell et al. (2018), Caillaud et al. (2018), Oudin et al. (2017), Youngster et al. (2017), Holstiege and Garbe (2013), Souza et al. (2014), Souza et al. (2018), Nascimento et al. (2016) are some recent publications related to this theme and correlated area.

Studies that evaluate the dispensation of medicines for the treatment of respiratory diseases are relevant from different points of view. According to the World Health Organization, drug use studies serve important purposes, such as: describing current treatment patterns; comparing the performance of individual facilities; observation of variations in therapeutic profiles over time; periodic monitoring and supervision

of specific drug use behaviors; evaluation of the effects of educational activities; informational and regulatory measures; estimation of the most prevalent clinical conditions in the population, among others Zeghnoun et al. (1999); Organization et al. (1993).

In view of the increase in the use of public health services in the last decade, with a consequent increase in the consumption of medicines, good management is essential to meet the needs of the population Viacava et al. (2018); Gadelha et al. (2016).

Thus, the analysis of the behaviour of a historical time series drug consumption, using time series models, makes it possible to estimate the needs of the municipality to identify potential risk factors associated with drug consumption and to forecast future values, with accurate probability, aiming to minimize any risk. Therefore, the construction of models that allow the study of the trend of the use of drugs over time for subsequent correlation with socio-economic and environmental data becomes relevant in any area of application. As previously mentioned, these models can also be helpful as a tool to plan with accurate probability in the context to avoid disorders caused by the lack or excess of medicines in epidemiological problems.

Concerning the medicines used to treat respiratory diseases, the study of the dispensation of antibiotics is relevant because they are only dispensed with a medical prescription for a certain period, which provides more precise data. In fact, the drugs used in these situations, such as drugs used to treat asthma attacks (one of the diseases also influenced by the levels of air pollutants) come in multi-dose devices and are used on demand at times of crisis Zeghnoun et al. (1999).

Respiratory infections are among the leading causes of emergency health care service visits and the dispensation of antibiotics to treat these health problems can be used as an indicator of the effects of air pollution on human health see, for example, WHO (2013). The first study on the relationship between drug dispensing and air pollution was presented by Zeghnoun et al. (1999) and, since then, several authors have attempted to establish the relationship between dispensing drugs for diseases and air pollution see, for example, Caillaud et al. (2018), Oudin et al. (2017), Youngster et al. (2017) and reference therein.

As widely discussed in the literature, the respiratory disease is strongly correlated to the air pollution levels and weather conditions, see for for example, the recent publications by Youngster et al. (2017), Holstiege and Garbe (2013), Souza et al. (2014), Souza et al. (2018), Nascimento et al. (2016). Then, it is expected that the correlation structure of the daily number of people who received antibiotics for the treatment of respiratory diseases presents, among other phenomena, the periodicity and seasonality, phenomena easily observed in the series of air pollutants (Sarnaglia et al. (2010), Hies et al. (2000), Solci et al. (2019) and reference therein). Therefore, this connection, that is, the air quality behavior effect on the dispensing antibiotics medications, becomes one of the main motivation of the proposed study by introducing a new stochastic process to model and forecast the dispensing medication time series. In general, the literature lacks this approach since the vast majority of the papers use the generalized additive models with Poisson marginal distribution to deal with integer values and covariates, such as, Air Quality variables. However, these studies have some limitation, that is, they do not take into account the periodic serial and seasonal autocorrelation time series structures simultaneously in the model. In addition, as well known in the use of time series tolls, a time series model, apart from its nature modeling phenomenon, it can be useful to describe the data behavior and to run forecast by itself, that is, without, in general, an additional covariate as required in the regression models, see for example, the recent papers Souza et al. (2018), Nakao et al. (2016), Nascimento et al. (2017) and reference therein.

In this context, the main goal of this paper is to propose a new modelling time series for non-negative integer-valued with a periodic serial and seasonal autoregressive structure. As previously stated, this model is mainly motivated by the analysis of count time series of the daily number of people who received antibiotics for the treatment of respiratory diseases from the public health care system in the emergency service of the region of Vitória-ES (Brazil). We used data from dispensing only patients treated in

the public service, those who acquired antibiotics for respiratory diseases in private pharmacies were not considered. However, considering that the majority of the population of the municipality is public health system dependent, the sample studied becomes representative of the majority of residents in the municipality of the RGV (Viacava et al. (2018)).

The proposed model is mainly based on the INteger-valued AutoRegressive (INAR) class of models, which was initially introduced by Al-Osh and Alzaid (1987), that is, the INAR(1) process. These models are based on the thinning operator which is usually represented by "o", see Steutel and Van Harn (1979).

Now, Let Y be a non negative integer-valued random variable (r.v.) and $\alpha \in [0, 1]$. The *binomial thinning operator* \circ is defined as

$$\alpha \circ Y = \sum_{i=1}^Y U_i(\alpha), \quad (1)$$

where $\{U_i(\alpha)\}_{i \in \mathbb{N}}$ is a sequence of independent identically distributed (i.i.d.) r.v.'s which are Bernoulli distributed with parameter α . It is assumed that the sequence $\{U_i(\alpha)\}_{i \in \mathbb{N}}$ is mutually independent of Y . Note that the empty sum is set to 0 if $Y = 0$. The sequence $\{U_i(\alpha)\}_{i \in \mathbb{N}}$ is called a counting process. Observe that the probability of success in the thinning is $P(U_i(\alpha) = 1) = \alpha$ and, conditionally on Y , $\alpha \circ Y \sim \text{Bin}(Y, \alpha)$. For more details on thinning based count time series models see, e.g., Scotto et al. (2015) in the univariate and Latour (1997) in the multivariate case, respectively.

An extension of the INAR(1) model that takes into account the p -th order autoregressive structure is the INAR(p), introduced by Alzaid and Al-Osh (1990) and, independently by Du and Li (1991). The authors in Alzaid and Al-Osh (1990) introduced a model for count time series that has a correlation structure similar to the correlation structure of a conventional ARMA($p, p - 1$) for continuous data. Du and Li (1991) suggested a model based on a process with a correlation structure identical to the correlation structure of a standard AR(p).

In Du and Li (1991), despite its flexibility in dealing with higher order autoregressive processes, the INAR(p) model does not account for the periodic phenomenon, which is a quite common time series characteristic in many areas of application, specially, in the air quality and health area.

Stochastic processes with periodically varying mean, variance and covariance were introduced by Gladyshev (1961) and are usually called periodically correlated processes (PC).

The occurrence of PC processes in time series is corroborated by real applications in many practical situations, see, e.g., Gardner et al. (2006). Basawa and Lund (2001) studied the asymptotic properties of parameter estimates for specific periodic autoregressive moving-average (PARMA) models among others. Recently, Sarnaglia et al. (2010) and Solci et al. (2018) presented robust estimation methods for periodic autoregressive (PAR) models applied to air pollution data.

Even though there are in the literature many studies that focus on periodically correlated processes, the vast majority is dedicated to the analysis and applications for discrete time processes with continuous marginal distributions (see Priestley (1981), Definition 3.2), for example, the PARMA model. However, not much attention has been paid to the analysis of periodically correlated count time series, that is, discrete parameter processes with discrete marginal distributions. See, for example, the ones discussed in Monteiro et al. (2010) and Moriña et al. (2011).

In the first example, Monteiro et al. (2010) introduced the Periodic INAR(1) (PINAR(1)) model and addressed some statistical properties of the parameter estimators together with some finite sample size investigation. However, the paper does not explore the model in a practical problem. In the second example, Moriña et al. (2011) presents a model based on two-order integer-valued autoregressive time

series to analyze the number of hospital emergency service arrivals caused by diseases that present seasonal behavior.

The first-order seasonal structure INAR was introduced by Bourguignon et al. (2016) and the class of subset INAR models is investigated in the forthcoming paper Bondon et al. (2018).

In the remainder of this paper, let \mathbb{N} , \mathbb{Z} , \mathbb{Z}_+ , \mathbb{R} and \mathbb{R}_+ denote the set of positive integers, integers, non-negative integers, real and non-negative numbers, respectively and I denotes identity matrix.

The paper is organized as follows. Section 2 introduces the proposed model, presents the mean and the autocorrelation of the process and some probabilistic properties of the model. Section 3 discusses the estimation method of the parameters, namely the quasi-maximum likelihood framework. Section 4 presents the simulation and its results, real data application is presented in Section 5, conclusions and final comments are presented in the last section.

1.1 The periodic INAR(1, 1_S) (PINAR(1, 1_S)) model

Let $\{Y_t\}_{t \in \mathbb{Z}}$ be a stochastic count process with seasonal characteristics of period S , $S \in \mathbb{N}$, defined on a probability space $(\Omega, \mathcal{A}, \mathbb{P})$, which depends on an unknown parameter $3S \times 1$ -vector $\boldsymbol{\vartheta} = (\alpha_1, \beta_1, \lambda_1, \dots, \alpha_S, \beta_S, \lambda_S)^\top$ lying in an open set Θ of Euclidean $3S$ -space. M^\top means transpose of a matrix M . Let $\mathbf{E}(\cdot)$ and $\mathbf{E}(\cdot|\cdot)$ denote the expectation and conditional expectation, respectively, under \mathbb{P} and the true vector parameter value $\boldsymbol{\vartheta}_0$. In addition, let $\{\mathcal{F}_t\}_{t=0,1,\dots}$ denote the sequence of sub-sigma fields with \mathcal{F}_t , $t \geq 1$, generated by an arbitrary subset of Y_1, \dots, Y_t and $\mathcal{F}_0 = \{\emptyset, \Omega\}$ is the trivial sigma field. The time index t may be written, by Euclidean division, as $t = kS + \nu$, where $\nu = 1, \dots, S$ and $k \in \mathbb{Z}$. For example, in the case of daily data studied here, $S = 7$, ν and k represent the day of the week and the week, respectively.

Definition 1. $\{Y_t\}_{t \in \mathbb{Z}}$ is said to be a *periodic non-negative integer-valued process* of autoregressive order 2 with seasonal period S , for some $S \in \{2, 3, \dots\}$, and is denoted by PINAR(1, 1_S), if it satisfies the following stochastic recursion

$$Y_{kS+\nu} = \alpha_\nu \circ Y_{kS+\nu-1} + \beta_\nu \circ Y_{kS+\nu-S} + \varepsilon_{kS+\nu}, \quad (2)$$

where $k \in \mathbb{Z}$, and $\nu = 1, \dots, S$, $\alpha_\nu, \beta_\nu \in [0, 1]$ are the autoregressive coefficients during the season ν . The immigration process $\{\varepsilon_t\}_{t \in \mathbb{Z}}$ is a periodic sequence of \mathbb{Z}_+ -valued r.v.'s such that for each ν , the sequence $\{\varepsilon_{kS+\nu}\}_{k \in \mathbb{Z}}$ consists of i.i.d.r.v.'s with finite mean $\mathbf{E}(\varepsilon_{kS+\nu}) = \lambda_\nu$, $\lambda_\nu \in \mathbb{R}_+$, and finite variance $\text{Var}(\varepsilon_{kS+\nu}) = \sigma_\nu^2 > 0$ for all $k \in \mathbb{Z}$. In addition, it is assumed that ε_t is independent of Y_{t-1} , $\alpha_\nu \circ Y_{t-1}$, Y_{t-S} and $\beta_\nu \circ Y_{t-S}$ and all counting processes are mutually independent.

As can be seen, for each seasonal period ν , the r.v. Y_t , in (2), has three random components; the immigration of the immediate past Y_{t-1} with survival probability α_ν , the immigration at $t - S$ with probability β_ν and the elements which entered in the system in the interval $(t-1, t]$, which define the innovation term ε_t . Moreover, the autoregressive parameters α_ν , β_ν and immigration means λ_ν , $\nu = 1, \dots, S$, change periodically according to the seasonal period S . Note that the above model becomes an extension of the models introduced in Moriña et al. (2011) and Monteiro et al. (2010). For example, in the model by Moriña et al. (2011), the autoregressive coefficients are fixed in time and only the immigration mean varies within a period. On the other hand, the PINAR(1, 1_S) model, in addition to the periodic mean value, the autoregressive coefficients also vary periodically. In this context, the PINAR(1, 1_S) model (2) also accommodates the periodicity in the autoregressive coefficients, that is, it can be considered as a kind of cyclostationary models introduced in Gladyshev (1961) for standard linear time series.

The mean of the process $Y_{kS+\nu}$, $k \in \mathbb{Z}$, in (2), is given by

$$\begin{aligned} \mu(kS + \nu) &= \mathbf{E}(Y_{kS+\nu}) = \alpha_\nu \mathbf{E}(Y_{kS+\nu-1}) + \beta_\nu \mathbf{E}(Y_{kS+\nu-S}) + \mathbf{E}(\varepsilon_{kS+\nu}), \\ \mu(\nu) &= \alpha_\nu \mu(\nu - 1) + \beta_\nu \mu(\nu) + \lambda_\nu. \end{aligned} \quad (3)$$

In the above equation, $E(\alpha \circ Y) = \alpha E(Y)$. For more details of the thinning operator properties see, for example, Lemma 1 in da Silva and Oliveira (2004). It is worth noting that, the mean of arrivals at season ν , $\mu(t)$, corresponds to the proportion α_ν of the mean arrivals at $t - 1$ plus the proportion β_ν of the mean arrivals at time $t - S$ and the mean λ_ν of the arrivals at t .

The analysis of the existence and uniqueness of a periodically stationary and causal PINAR(1, 1 $_S$) process, defined in (2), can be obtained analogously as the standard periodically ARMA processes introduced by Basawa and Lund (2001). In addition, these properties are well established for multivariate according to integer-valued autoregressive process Latour (1997), which were the basis for the model properties discussed in Monteiro et al. (2010) and and the PINAR(p) process in Filho et al.. Following the same lines of the matrix representation properties of the PARMA process in Basawa and Lund (2001), some properties of the model (2) are now discussed.

Define the matrices $A = (a_{ij})$ and $B = (b_{ij})$ of dimension $S \times S$ as

$$a_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{if } i = j, \\ -\alpha_i & \text{if } i = j + 1, \\ 0 & \text{otherwise,} \end{cases} \quad b_{ij} = \begin{cases} \beta_i & \text{if } i = j, \\ \alpha_1 & \text{if } i = 1, j = S, \\ 0 & \text{otherwise.} \end{cases} \quad (4)$$

Let $\mathbf{Y}_k = (Y_{kS+1}, \dots, Y_{kS+S})^\top$ and $\boldsymbol{\varepsilon}_k = (\varepsilon_{kS+1}, \dots, \varepsilon_{kS+S})^\top$, $k \in \mathbb{Z}$, and consider the non-negative integer stochastic processes $\{\mathbf{Y}_k\}_{k \in \mathbb{Z}}$ and $\{\boldsymbol{\varepsilon}_k\}_{k \in \mathbb{Z}}$ with finite mean, that is, $E[\boldsymbol{\varepsilon}_k] = \boldsymbol{\lambda} = (\lambda_1, \dots, \lambda_S)^\top$. Then, by (2) and the properties of matricial thinning operator presented by Latour (1997) in Lemma 2.1, one can easily see that the following stochastic equation holds

$$A \circ \mathbf{Y}_k = B \circ \mathbf{Y}_{k-1} + \boldsymbol{\varepsilon}_k, \quad (5)$$

where the matrices A and B are defined by (4).

Suppose that the process $\{\mathbf{Y}_k\}_{k \in \mathbb{Z}}$ has a constant mean vector $\boldsymbol{\mu}$. Then, $E[A \circ \mathbf{Y}_k]$ is

$$A\boldsymbol{\mu} = B\boldsymbol{\mu} + \boldsymbol{\lambda}. \quad (6)$$

Note that A is a lower triangular non-singular matrix and its inverse $A^{-1} = (a_{ij}^{-1})$ is given by

$$a_{ij}^{-1} = \begin{cases} 1 & \text{if } i = j, \\ \prod_{k=j+1}^i \alpha_k & \text{if } i > j, \\ 0 & \text{if } i < j. \end{cases} \quad (7)$$

Thus A^{-1} and B are non-negative matrices, hence $A^{-1}B$ and $A^{-1}\boldsymbol{\lambda}$ are also non-negative matrix and vector, respectively. By multiplying A^{-1} in both sides of (6), it can be seen that

$$\boldsymbol{\mu} = A^{-1}B\boldsymbol{\mu} + A^{-1}\boldsymbol{\lambda} \quad (8)$$

or

$$(I - A^{-1}B)\boldsymbol{\mu} = A^{-1}\boldsymbol{\lambda}. \quad (9)$$

From Theorem 2.1 in Seneta (2006), since $A^{-1}B$ is a Perron-Frobenius matrix, a necessary and sufficient condition for a solution of $\boldsymbol{\mu}$ ($\boldsymbol{\mu} \geq \mathbf{0}$, $\neq \mathbf{0}$), where $\mathbf{0}$ is a S -dimensional vector of zeros, to (9) to exist for any $\boldsymbol{\lambda}^* = A^{-1}\boldsymbol{\lambda}$ ($\boldsymbol{\lambda}^* \geq \mathbf{0}$, $\neq \mathbf{0}$) is that the spectral radius $\rho(A^{-1}B) < 1$, which is the maximum eigenvalue

in modulus of the matrix $A^{-1}B$. Note that, since $S \geq 2$, from the Perron-Frobenius Theorem in Horn and Johnson (2012) page 534, $\rho(A^{-1}B) > 0$. Therefore, $0 < \rho(A^{-1}B) < 1$.

Based on Graybill (1983), page 100, if $|\varphi| < 1$ for every characteristic root φ of $A^{-1}B$ and none of the sums of absolute values of row or column elements exceed unity, then $\sum_{i=1}^{\infty} (A^{-1}B)^i$ converges to $(I - A^{-1}B)^{-1}$. This condition assures the invertibility of $(I - A^{-1}B)$ and the positivity of its inverse. For the expected value of model 5, this condition may be stated as *the roots of the determinant equation $\det(zI_S - A^{-1}B) = 0$, for all complex z , are all less than 1 in absolute value*, which is also equivalent to *the roots of the characteristic polynomial $P(z) = \prod_{j=1}^S (1 - \beta_j z) - z \prod_{j=1}^S \alpha_j$, for all complex z , lie outside the complex unit circle*.

In this context, model PINAR(1, 1_S) in (5) will be completely specified, if the

$$\det(zI - A^{-1}B) \neq 0,$$

$z \in \mathbb{C}$, i.e., the characteristic roots will be inside the unit circle, and, then, the process in 5 will be strictly and second order periodic stationary process (Brockwell and Davis (2013), Latour (1997)). In addition, if all the eigenvalues of $A^{-1}B$ are inside the unit circle, $I - A^{-1}B$ is non-singular and $\boldsymbol{\mu} = (I - A^{-1}B)^{-1} \boldsymbol{\lambda}^*$ is the unique solution to (6). Some examples are now given.

Example 1. Consider the case when $\beta_j = 0$ for all $j = 1, \dots, S$. Then the PINAR(1, 1_S) model is reduced to a PINAR(1)_S model introduced in Monteiro et al. (2010). The characteristic polynomial of this model is simplified to $P(z) = 1 - z \prod_{j=1}^S \alpha_j$ and a necessary and sufficient condition for the periodically stationarity of the process $\{Y_t\}$ is $\prod_{j=1}^S \alpha_j < 1$. Note that $\prod_{j=1}^S \alpha_j$ is the spectral radius of the matrix A defined on page 1531 in Monteiro et al. (2010).

Example 2. Consider the case $S = 2$, i.e., the PINAR(1, 2) model. Then

$$A = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ -\alpha_2 & 1 \end{bmatrix}, \quad A^{-1} = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ \alpha_2 & 1 \end{bmatrix}, \quad B = \begin{bmatrix} \beta_1 & \alpha_1 \\ 0 & \beta_2 \end{bmatrix}. \quad (10)$$

The characteristic polynomial is given by $P(z) = (1 - \beta_1 z)(1 - \beta_2 z) - \alpha_1 \alpha_2 z$. By solving the characteristic equation, it can be seen that $\beta_1 + \beta_2 - \beta_1 \beta_2 + \alpha_1 \alpha_2 < 1$ is a necessary and sufficient stationarity condition. Note that this condition can be rewritten as $\alpha_1 \alpha_2 < (1 - \beta_1)(1 - \beta_2)$.

The marginal distribution of $\{Y_t\}_{t \in \mathbb{Z}}$ process defined in 2 is given by

$$P(Y_{kS+\nu} = m) = \sum_{b_1, b_2=0}^{\infty} p_{\nu}(m|b_1, b_2) P(Y_{kS+\nu-1} = b_1, Y_{kS+\nu-S} = b_2), \quad (11)$$

where $m \in \mathbb{Z}_+$, $t = kS + \nu > S$ and $\nu = 1, \dots, S$ and $p_{\nu}(m|b_1, b_2) = P(Y_t = m|Y_{t-1} = b_1, Y_{t-S} = b_2)$ for each ν .

Given starting values Y_1, \dots, Y_S , by the definition of the conditional probability and the S -step Markov property of the PINAR(1, 1_S) process, the conditional joint probability is given by

$$\begin{aligned} P(Y_t = y_t, \dots, Y_{S+1} = y_{S+1} | Y_S = y_S, \dots, Y_1 = y_1) &= \\ &= \frac{P(Y_t = y_t, \dots, Y_1 = y_1)}{P(Y_{t-1} = y_{t-1}, \dots, Y_1 = y_1)} \cdot \frac{P(Y_{t-1} = y_{t-1}, \dots, Y_1 = y_1)}{P(Y_S = y_S, \dots, Y_1 = y_1)}, \\ &= P(Y_t = y_t | Y_{t-1} = y_{t-1}, \dots, Y_1 = y_1) \times \\ &\quad P(Y_{t-1} = y_{t-1}, \dots, Y_{S+1} = y_{S+1} | Y_S = y_S, \dots, Y_1 = y_1), \\ &= p_{\nu}(y_t | y_{t-1}, y_{t-s}) P(Y_{t-1} = y_{t-1}, \dots, Y_{S+1} = y_{S+1} | Y_S = y_S, \dots, Y_1 = y_1), \end{aligned} \quad (12)$$

where $t = kS + \nu$, $t > S$ and $y_1, \dots, y_t \in \mathbb{Z}_+$. Thus, by induction, if $T = nS$ where $n \in \mathbb{N}$, the conditional probability can be calculated as

$$P(Y_T = y_T, \dots, Y_{S+1} = y_{S+1} | Y_S = y_S, \dots, Y_1 = y_1) = \prod_{\nu=1}^S \prod_{k=1}^{n-1} p_\nu(y_{kS+\nu} | y_{kS+\nu-1}, y_{kS+\nu-S}), \quad (13)$$

where $y_1, \dots, y_T \in \mathbb{Z}_+$.

Now, let the innovation process in (2) be an i.i.d. Poisson process with unconditional mean $\mathbf{E}(\varepsilon_{kS+\nu}) = \lambda_\nu$, $\lambda_\nu \in \mathbb{R}_+$. When $S = 1$, the model (2) becomes a variable with Poisson marginal distribution. See, for example, Bu et al. (2008).

When $S > 1$, it can be shown that the unconditional mean and variance of Y_t are generally not equal so that the marginal stationary distribution of Y_t is no longer Poisson even though the innovations are. However, an approximation to a Poisson distribution can be achieved if $\alpha_\nu \cdot \beta_\nu \approx 0$ and Y_t becomes large due to the well-known Law of Small Numbers. See, also, Chen and Liu (1997).

In the case that the immigration $\varepsilon_{kS+\nu}$ follows a Poisson distribution, the conditional probability $p_\nu(\cdot | \cdot, \cdot)$ in 13 becomes

$$\begin{aligned} p_\nu(y_t | y_{t-1}, y_{t-s}) &= [\text{Bin}(y_{t-1}, \alpha_\nu) * \text{Bin}(y_{t-s}, \beta_\nu) * \text{Poi}(\lambda_\nu)](y_t), \\ &= \sum_{(c_1, c_2) \in \mathcal{J}} \binom{y_{t-1}}{c_1} \alpha_\nu^{c_1} (1 - \alpha_\nu)^{y_{t-1} - c_1} \binom{y_{t-s}}{c_2} \beta_\nu^{c_2} (1 - \beta_\nu)^{y_{t-s} - c_2} \frac{\lambda_\nu^{y_t - c_1 - c_2}}{(y_t - c_2 - c_1)!} e^{-\lambda_\nu}, \end{aligned} \quad (14)$$

where $*$ denotes the convolution, and the index set \mathcal{J} is defined by $\mathcal{J} = \{(c_1, c_2) \in \mathbb{Z}_+^2 | c_1 \leq y_{t-1}, c_2 \leq y_{t-s}, c_1 + c_2 \leq y_t\}$. Note that the definition of \mathcal{J} depends on the values y_t, y_{t-1}, y_{t-s} .

1.1.1 Quasi-maximum likelihood (QML)

Before, let's establish the format of the vector of parameters $\vartheta_\nu = (\alpha_\nu, \beta_\nu, \lambda_\nu)^\top$, $\alpha_\nu, \beta_\nu \in (0; 1)$ and $0 < \lambda_\nu < \infty$, for $\nu = 1, \dots, S$ (S is fixed), and let $\boldsymbol{\vartheta} = (\vartheta_1^\top, \dots, \vartheta_S^\top)^\top$ represent the $3S$ -dimensional unknown parameter vector of the PINAR(1, 1_S) model defined by (2). The parameter vector is assumed to be lying in the open set $\Theta = ([0, 1] \times [0, 1] \times (0, \infty))^S$, which contains the true parameter vector, denoted by $\boldsymbol{\vartheta}_0 = ((\vartheta_1^0)^\top, \dots, (\vartheta_S^0)^\top)^\top$. We assumed that here Y_1, \dots, Y_T has n complete periods of observations, that is, consider a sample Y_1, \dots, Y_T of size $T = nS$ from $\{Y_t\}$, the PINAR(1, 1_S) process. Our QML estimation approach is based on Taniguchi and Kakizawa (2000). Let the likelihood type penalty function of the PINAR(1, 1_S) model, conditioned on the first S observations, be

$$L_n(\boldsymbol{\vartheta}) = \sum_{k=1}^{n-1} \sum_{\nu=1}^S [\log\{f_{\vartheta_\nu}(t, t-1)\} + (Y_t - m_{\vartheta_\nu}(t, t-1))^2 f_{\vartheta_\nu}^{-1}(t, t-1)],$$

where

$$f_{\vartheta_\nu}(t, t-1) = \mathbf{E}[\{Y_t - m_{\vartheta_\nu}(t, t-1)\}^2 | \mathcal{F}_{t-1}]$$

and

$$m_{\vartheta_\nu}(t, t-1) = \mathbf{E}(Y_{kS+\nu} | \mathcal{F}_{kS+\nu-1}) = \alpha_\nu Y_{kS+\nu-1} + \beta_\nu Y_{kS+\nu-S} + \lambda_\nu. \quad (15)$$

The likelihood function $L_n(\boldsymbol{\vartheta}) = \sum_{\nu=1}^S l_{n,\nu}(\vartheta_\nu)$, where

$$l_{n,\nu}(\vartheta_\nu) = \sum_{k=1}^{n-1} [\log\{f_{\vartheta_\nu}(t, t-1)\} + (Y_t - m_{\vartheta_\nu}(t, t-1))^2 f_{\vartheta_\nu}^{-1}(t, t-1)]$$

$$l_{n,\nu}(\vartheta_\nu) = \sum_{k=1}^{n-1} \phi_t(\vartheta_\nu) \quad (16)$$

is minimized in order to obtain the QML-estimator $\widehat{\boldsymbol{\vartheta}}_n^{\text{QML}}$ of the parameter vector $\boldsymbol{\vartheta}$. The function $f_{\vartheta_\nu}(t, t-1)$ is given by

$$f_{\vartheta_\nu}(t, t-1) = \alpha_\nu(1 - \alpha_\nu)Y_{t-1} + \beta_\nu(1 - \beta_\nu)Y_{t-S} + \lambda_\nu, \quad (17)$$

for Poisson distributed innovations. The function $l_{n,\nu}(\vartheta_\nu)$ can be obtained directly by replacing the results of (17) and (15) in (1.1.1). $\widehat{\boldsymbol{\vartheta}}_n^{\text{QML}} = ((\widehat{\vartheta}_{n,1}^{\text{QML}})^\top, \dots, (\widehat{\vartheta}_{n,S}^{\text{QML}})^\top)^\top$ is a sequence of estimators, such that $\widehat{\boldsymbol{\vartheta}}_n^{\text{QML}} \rightarrow \boldsymbol{\vartheta}_0$ almost surely as $n \rightarrow \infty$, is the solution of

$$\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\vartheta}} L_n(\boldsymbol{\vartheta}) = 0, \quad (18)$$

which attains a relative minimum of the likelihood function $L_n(\boldsymbol{\vartheta})$.

The minimization of $L_n(\boldsymbol{\vartheta})$ can be done separately by minimizing the partial log-likelihood $l_{n,\nu}(\vartheta_\nu)$ for each season $\nu \in \{1, \dots, S\}$. Similarly, one can solve the likelihood equation (18) by solving the partial likelihood equations

$$\frac{\partial}{\partial \vartheta_\nu} l_{n,\nu}(\vartheta_\nu) = 0, \quad \nu = 1, \dots, S,$$

separately.

Define M_ν the matrix of dimension 3×3 for each season $\nu \in \{1, \dots, S\}$ as

$$M_\nu = U_{\vartheta_\nu}^{-1} V_{\vartheta_\nu} U_{\vartheta_\nu}^{-1}, \quad (19)$$

where

$$V_{\vartheta_\nu} = \mathbf{E} \left\{ \frac{\partial}{\partial \vartheta_\nu} \phi_t(\vartheta_\nu) \frac{\partial}{\partial \vartheta_\nu^\top} \phi_t(\vartheta_\nu) \right\} \quad (20)$$

and

$$U_{\vartheta_\nu} = \mathbf{E} \left\{ \frac{\partial^2}{\partial \vartheta_\nu \partial \vartheta_\nu^\top} \phi_t(\vartheta_\nu) \right\}. \quad (21)$$

Note that $\frac{\partial}{\partial \vartheta_\nu} \phi_t(\vartheta_\nu) = (\frac{\partial}{\partial \alpha_\nu} \phi_t(\vartheta_\nu), \frac{\partial}{\partial \beta_\nu} \phi_t(\vartheta_\nu), \frac{\partial}{\partial \lambda_\nu} \phi_t(\vartheta_\nu))$ is a 3-dimensional row vector. Then, the matrix M of the PINAR(1, 1_S) process is defined as the block diagonal matrix

$$M = \text{diag}\{M_1, \dots, M_S\}. \quad (22)$$

The following theorem on the asymptotic normality of the QML-estimator $\widehat{\boldsymbol{\vartheta}}_n^{\text{QML}}$ is given below.

Theorem 1. Assume that $\{Y_t\}$ in (5), that is, the a PINAR(1, 1_S) process, is a strictly stationary ergodic process with $E \|\varepsilon_k\|^6 < \infty$ ($E \|\varepsilon_t\|^6 < \infty$ in model (2)), and $m_{\vartheta_\nu}(t, t-1)$ and $f_{\vartheta_\nu}(t, t-1)$ are almost surely three times continuously differentiable in the open set Θ containing the true parameter value ϑ_0 . Then, the QML estimators $\widehat{\vartheta}_n^{\text{QML}}$ are asymptotically normal distributed as

$$n^{1/2}(\widehat{\vartheta}_n^{\text{QML}} - \vartheta_0) \xrightarrow{\mathcal{D}} \mathcal{N}(\mathbf{0}, M), \quad (23)$$

as $n \rightarrow \infty$, where M is the matrix of dimension $3S \times 3S$ defined by (22).

The proof follows a straight generalization of the Theorem 3.2.26 in Taniguchi and Kakizawa (2000). The calculations are omitted here but available from authors upon request.

1.2 Monte Carlo simulations

In this section, the performance of the QML method to estimate the parameters of 2 is evaluated through simulations of time series with finite sample sizes T . $\{\varepsilon_t\}_{t=1, \dots, T}$ are generated from a periodic sequence of Poisson distributed r.v.'s such that for each ν , the mean $E(\varepsilon_{kS+\nu}) = \lambda_\nu$, $\nu = 1, \dots, S$. The parameters of the models are displayed in tables, as well as the sample sizes, and the period for each model was fixed for $S = 4, 7$. The results (the empirical bias and mean square error (MSE)) correspond to the mean of 1000 replications. All simulations were carried out using the R software.

Tables 1 and 2 display the results for $S = 4$ and $S = 7$, respectively. As was expected, in general, the performance of QML estimator presents estimates quite accurate even for a small sample size. By increasing n , the quantities bias and MSE of the estimates decrease, which corroborates the theoretical results described previously. Since the parameters α_ν and β_ν , for each ν , correspond to the coefficients of linear relation between the variable Y_t at time $t-1$ and $t-S$, respectively, their estimates perform nearly identical, that is, they present similar MSE. On the other hand, although the estimates of λ_ν also present accurate results, these are not precisely in terms of MSE as the ones of α_ν and β_ν . This fact may be mainly due to the minimization algorithm to estimate λ_ν , which is not linearly related to the observations Y_t . In practice, however, it may not be a big concern. Other parameter values were also considered in the simulation study and, in general, the conclusions were quite similar to those reported here. These results are available upon request.

1.3 Real data application

The time series of counts refers to the daily number of people who got antibiotics for the treatment of respiratory problems from the public health care system in the emergency service of the region of Vitória-ES, Brazil. This real data set was obtained from the network records system welfare of the municipality and corresponds to the period of May 26, 2013 to September 05, 2015, resulting in 833 daily observations. The series is displayed in Figure 1 contains persistence oscillation, that is, the mean changes periodically. This is clearly evidenced in the plots of the sample autocorrelation function (ACF), as discussed below.

Figure 2 shows the sample periodic mean and variance of the series over seasons $\nu = 1, \dots, 7$, with $S = 7$, the sample ACF and the periodogram of the series. The analysis of the sample ACF suggests that this series has seasonal autocorrelation of period $S = 7$ which is an expected results by the fact that the series corresponds to daily data. The periodogram provides high peak at frequency 0.14, which corresponds to the period= $1/0.14 = 7$. The AR order identification per season $\nu = 1, \dots, 7$ is identified by finding the lowest lag for which the sample Periodic Partial Autocorrelation (PePACF) function cuts off (McLeod (1994)). These are displayed in Table 4.

Table 1 – Results of the simulation to estimate the parameters of the PINAR(1,1₄) model with sample size T=200, 800 and 2000 values. The real parameter values are: $\alpha = \{0.1, 0.42, 0.23, 0.39\}$, $\beta = \{0.47, 0.25, 0.36, 0.3\}$ and $\lambda = \{4, 3, 2, 1\}$. Inside parenthesis is the MSE of each estimator.

	n=50, T=200	n=200, T=800	n=500, T=2000
	Bias _{QML}	Bias _{QML}	Bias _{QML}
α_1	0.025 (0.018)	-0.002 (0.005)	-0.004 (0.003)
α_2	0.021 (0.014)	0.007 (0.004)	-0.004 (0.002)
α_3	0.009 (0.013)	0.002 (0.003)	0.001 (0.001)
α_4	0.004 (0.010)	0.006 (0.002)	0.000 (0.001)
β_1	-0.028 (0.015)	-0.008 (0.003)	0.002 (0.001)
β_2	-0.024 (0.017)	-0.007 (0.004)	-0.005 (0.002)
β_3	-0.035 (0.017)	-0.006 (0.004)	-0.003 (0.002)
β_4	-0.011 (0.015)	-0.005 (0.004)	-0.003 (0.002)
λ_1	0.081 (1.324)	0.085 (0.278)	-0.008 (0.151)
λ_2	0.003 (1.427)	0.017 (0.342)	0.068 (0.157)
λ_3	0.11 (1.16)	0.005 (0.208)	0.015 (0.091)
λ_4	0.058 (0.455)	-0.02 (0.096)	0.01 (0.042)

Table 2 – Results of the simulation to estimate the parameters of the PINAR(1, 1₇) model with sample size T=350, 700 and 1400 values. The real parameter values are: $\alpha = \{0.31, 0.35, 0.29, 0.29, 0.37, 0.29, 0.28\}$, $\beta = \{0.27, 0.25, 0.26, 0.39, 0.27, 0.22, 0.33\}$ and $\lambda = \{4.0, 3.3, 2.1, 2.5, 3.1, 2.6, 3.5\}$. Inside the parenthesis is the MSE of each estimate.

	T=350 n=50	T=700 n=100	T=1400, n=200
Pars	Bias _{QML}	Bias _{QML}	Bias _{QML}
α_1	0.017 (0.021)	0.005 (0.009)	0.003 (0.002)
α_2	0.013 (0.017)	0.011 (0.007)	0.004 (0.001)
α_3	0.003 (0.011)	0.006 (0.006)	0.000 (0.001)
α_4	0.005 (0.019)	0.007 (0.009)	0.003 (0.001)
α_5	0.012 (0.016)	-0.001 (0.007)	0.002 (0.002)
α_6	0.004 (0.013)	0.002 (0.006)	0.001 (0.001)
α_7	0.012 (0.019)	0.010 (0.010)	0.004 (0.002)
β_1	-0.032 (0.019)	-0.010 (0.008)	-0.003 (0.001)
β_2	-0.017 (0.016)	-0.014 (0.009)	-0.006 (0.002)
β_3	-0.038 (0.018)	-0.009 (0.008)	0.001 (0.002)
β_4	-0.028 (0.018)	-0.012 (0.007)	-0.006 (0.001)
β_5	-0.034 (0.018)	-0.008 (0.008)	-0.001 (0.002)
β_6	-0.016 (0.016)	-0.010 (0.009)	0.000 (0.002)
β_7	-0.019 (0.017)	-0.011 (0.008)	0.003 (0.001)
λ_1	0.139 (2.096)	0.052 (0.920)	0.002 (0.166)
λ_2	0.036 (1.997)	0.014 (0.849)	0.016 (0.177)
λ_3	0.188 (1.194)	0.012 (0.581)	0.013 (0.096)
λ_4	0.170 (1.110)	0.046 (0.522)	0.024 (0.090)
λ_5	0.177 (1.269)	0.083 (0.662)	-0.024 (0.120)
λ_6	0.069 (1.048)	0.044 (0.594)	-0.001 (0.108)
λ_7	0.047 (1.431)	0.045 (0.639)	-0.046 (0.121)

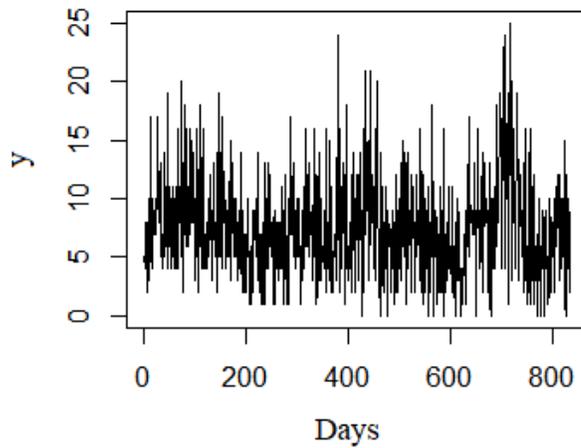


Figure 1 – Daily number of people who received antibiotics for the treatment of respiratory problems from the public health care system in the emergency service of the region of Vitória-ES.

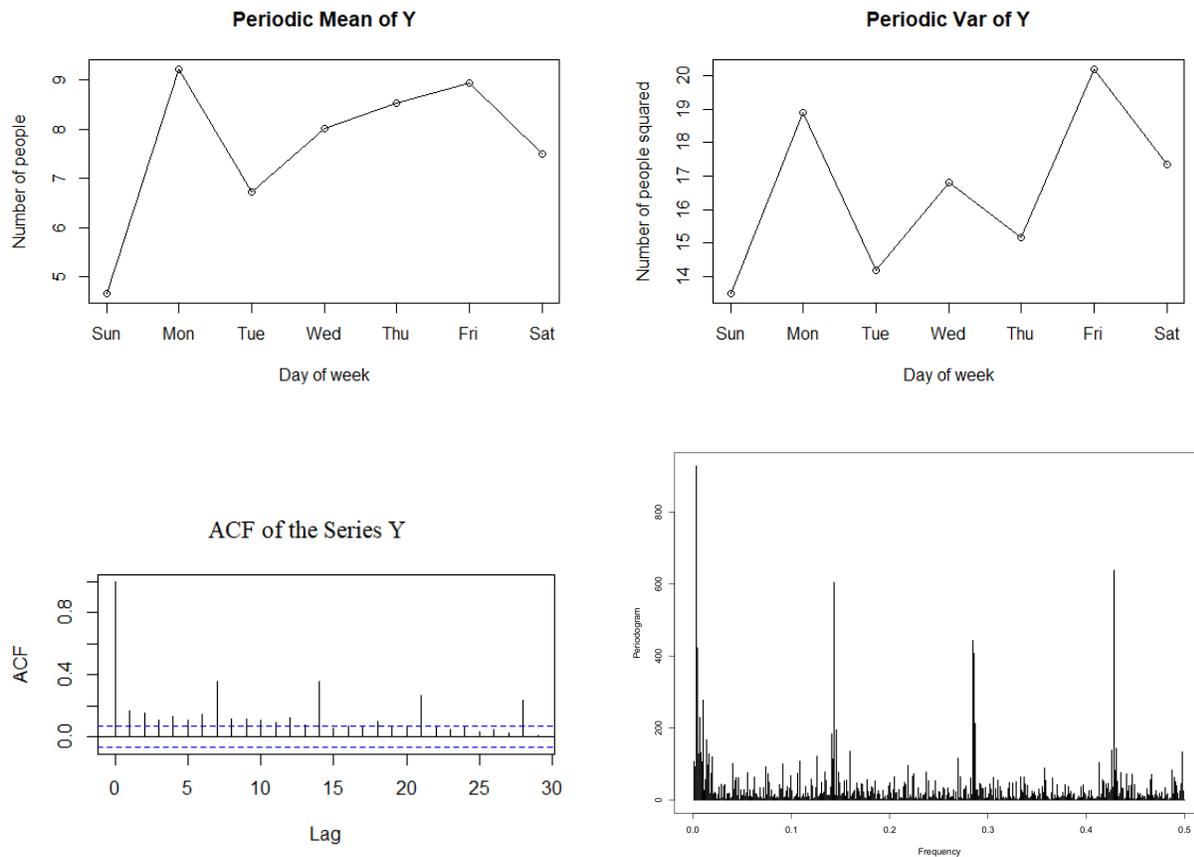


Figure 2 – The periodic mean and periodic variance over the seasons $\nu = 1, \dots, 7$, the ACF and the periodogram of $\{Y_t\}$.

Tables 3 and 4 present the sample Periodic Autocorrelation (PeACF) and PePACF functions. In these tables, the values in bold are the sample ACFs that exceeded the confidence intervals given below. The approximate limits of the confidence intervals used in ACF and PACF tables were constructed for a significance level of 0.5%. This preliminary model identification step reinforce that a periodic INAR

Table 3 – Periodic ACF of the real data set.

	$h = 1$	$h = 2$	$h = 3$	$h = 4$	$h = 5$	$h = 6$	$h = 7$	$h = 8$	$h = 9$	$h = 10$
$\nu = 1$	0.01	0.26	0.18	0.24	0.28	0.11	0.15	0.02	0.07	0.29
$\nu = 2$	0.38	-0.12	0.14	0.23	0.18	0.19	0.29	0.13	-0.11	0.04
$\nu = 3$	0.33	0.34	-0.02	0.10	0.23	0.39	0.42	0.18	0.37	0.03
$\nu = 4$	0.27	0.05	0.17	0.10	0.16	0.33	0.29	0.23	0.14	0.14
$\nu = 5$	0.18	0.36	0.23	0.31	0.01	0.18	0.29	0.22	0.25	0.11
$\nu = 6$	0.25	0.16	0.20	0.14	0.16	0.17	0.18	0.30	0.23	0.13
$\nu = 7$	0.20	0.10	-0.03	-0.05	-0.18	0.03	0.30	0.10	-0.07	0.16

Table 4 – Periodic PACF of the real data set.

	$h = 1$	$h = 2$	$h = 3$	$h = 4$	$h = 5$	$h = 6$	$h = 7$	$h = 8$	$h = 9$	$h = 10$
$\nu = 1$	0.01	0.26	0.12	0.20	0.18	0.00	0.03	-0.02	-0.01	0.16
$\nu = 2$	0.38	-0.14	0.08	0.18	0.07	0.01	0.22	-0.06	-0.08	-0.02
$\nu = 3$	0.33	0.24	0.00	-0.00	0.15	0.32	0.29	0.01	0.26	0.04
$\nu = 4$	0.27	-0.04	0.10	0.10	0.11	0.27	0.18	0.03	0.09	-0.07
$\nu = 5$	0.18	0.33	0.13	0.18	0.01	0.10	0.17	0.04	0.02	-0.02
$\nu = 6$	0.25	0.12	0.10	0.06	0.03	0.18	0.08	0.18	0.13	-0.05
$\nu = 7$	0.20	0.05	-0.07	-0.11	-0.21	0.08	0.26	0.03	-0.13	0.21

model could be adequate to capture the dynamic of the series.

Based on the previous and above discussion, the PINAR(1, 1₇) model was used to fit the data. The estimates of the parameters are displayed in Table 5. The standard errors (the values in parenthesis) were calculated using the inverse of the corresponding Hessian matrix. The strategy of model adequacy is based on the values of the ACF and PACF of the residuals, which were computed using

$$r_t = y_t - \hat{Y}_t = y_t - \hat{\alpha}_\nu y_{t-1} - \hat{\beta}_\nu y_{t-7} - \hat{\lambda}_\nu, \quad (24)$$

where $t = 7k + \nu$, from $t > 7$, $k = 2, \dots, n$ and $\nu = 1, \dots, 7$.

Tables 6 and 7 display the values of PeACF and PePACF functions for the residuals, respectively. From these tables the expressive periodic correlations at lags 1 and 7 were removed and no systematic patterns is clearly observed. The fitted model seems to well capture the main dynamics of the data. Therefore, the estimated model can be useful in providing reliable forecast.

Table 5 – Application of PINAR(1, 1₇) model to the real data. The parameters were estimated by QML method. Inside parenthesis are the standard errors of the estimates.

Fitted model	$\nu=1$	$\nu=2$	$\nu=3$	$\nu=4$	$\nu=5$	$\nu=6$	$\nu=7$
PINAR(1, 1 ₇)-Poisson Innovation:							
α_ν	0.095(0.039)	0.012(0.074)	0.209(0.045)	0.211(0.061)	0.133(0.060)	0.083(0.056)	0.126(0.045)
β_ν	0.192(0.047)	0.108(0.054)	0.217(0.055)	0.280(0.056)	0.150(0.061)	0.169(0.053)	0.097(0.051)
λ_ν	3.031(0.360)	8.209(0.654)	3.364(0.551)	4.361(0.562)	6.182(0.616)	6.739(0.640)	5.649(0.562)

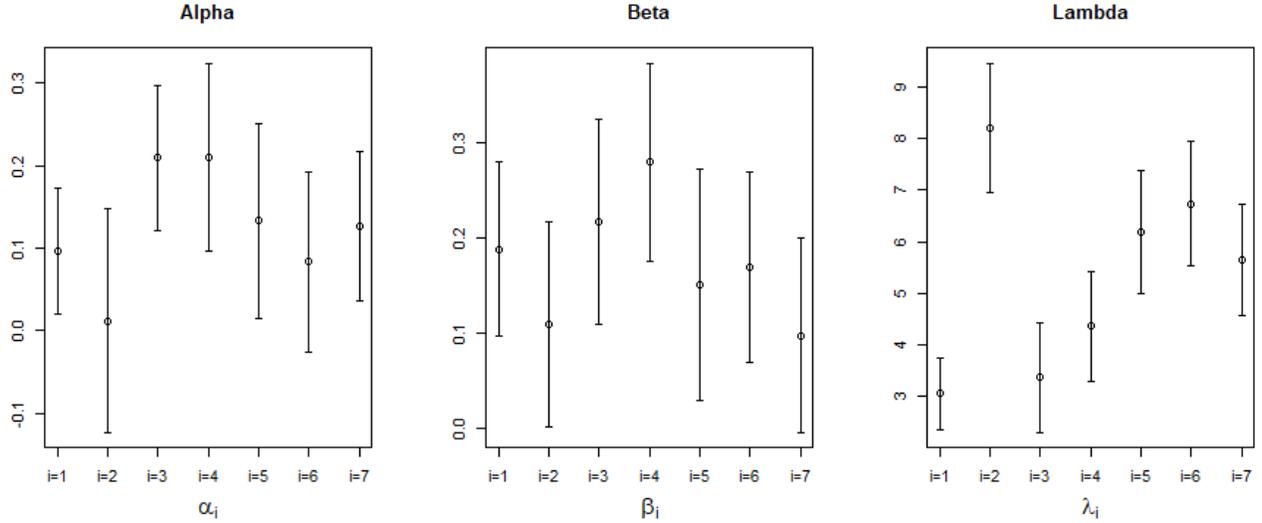


Figure 3 – Confidence intervals of the estimates.

From the analysis of Figure 3 and Table 5, we see that, in relation to the values of the alpha coefficients, there is a theoretical probability of all coefficients being equal, over the different periods ($i = 1, \dots, 7$), there is an intersection region, even if very small, between possible ranges of values for alpha (estimate \pm standard error). In practice we realize that the predicted values are considerably distinct and produce peculiar characteristic effects. We observed that, in relation to the day analyzed, the influence of the number of drugs dispensed the previous day, characterized by the coefficient α_ν , $\nu = 1, \dots, 7$, where $\nu = 1$ represents Sunday, declines as of Tuesday, with a slight trend break on Saturday. The coefficient β_ν , relates the seasonal dependence of seven days of delay. We notice that the coefficients relative to Mondays and Saturdays are practically the same, and Wednesdays are the days with the highest seasonal dependence. The coefficients λ_ν bring information about the mean value of the number of people who, regardless of serial or seasonal autocorrelation, receive the drugs on the analyzed day. They are the averages of innovations. We can see that, for these coefficients, there is not a range of values between the different periods that simultaneously represents all these coefficients, so, in theory and in practice, we have well justified the proposal that these coefficients should really vary between the periods. We see a rising trend of values from Sunday to Saturday, with a trend break on Monday, where we have the apex of the average number of innovations and on Saturday, where we have a slight decrease in relation to the number expected for Fridays. In relation to Mondays we also notice that the values of the coefficients for the serial and seasonal dependence include the zero in the range of possible values, which means that statistically they are insignificant. This partly justifies the high value for the average of the innovations, which also take into account the characteristic of the population to seek care after the weekend.

2 Forecasting

Given a sample $\mathcal{F}_T = \{Y_1, \dots, Y_T\}$ of a PINAR(1, 1 $_S$) process with N complete periods of size S , i.e., $T = NS$, $N, S \in \mathbb{N}$. We are interested in forecasting Y_{T+h} , $T + h = lS + \nu$, where $l, h, S \in \mathbb{N}$, $l \geq N$ and $\nu = 1, \dots, S$. The forecasting method discussed here is an extension of the approach presented in Section 5 of Du and Li (1991). For instance, the minimum variance predictor of Y_{T+1} , that is, $Y_T(1)$, is given by

$$\hat{Y}_T(1) = \mathbf{E}(Y_{T+1}|\mathcal{F}_T) = \mathbf{E}(Y_{NS+1}|\mathcal{F}_T) = \alpha_1 Y_{NS} + \beta_1 Y_{(N-1)S+1} + \lambda_1.$$

Table 6 – Periodic ACF of residuals after fitting the PINAR(1, 1₇) model with Poisson distribution of innovations to the real data. The parameters were estimated by QML estimation method.

	$h = 1$	$h = 2$	$h = 3$	$h = 4$	$h = 5$	$h = 6$	$h = 7$	$h = 8$	$h = 9$	$h = 10$
$\nu = 1$	-0.02	0.11	-0.11	-0.02	-0.16	0.02	-0.06	0.06	-0.20	0.15
$\nu = 2$	-0.04	0.21	0.04	0.13	0.13	0.04	-0.04	0.02	-0.05	0.21
$\nu = 3$	0.00	-0.09	-0.00	0.15	0.06	-0.03	0.01	0.01	-0.03	0.01
$\nu = 4$	-0.07	0.13	0.01	-0.05	0.01	0.26	0.05	-0.13	0.26	0.05
$\nu = 5$	-0.02	-0.10	0.05	0.08	0.04	0.27	-0.06	0.07	0.11	0.04
$\nu = 6$	-0.09	0.23	0.08	0.27	-0.04	0.11	-0.07	0.11	0.08	0.03
$\nu = 7$	-0.07	0.05	0.09	0.04	0.03	0.16	-0.07	0.21	0.13	0.02

Table 7 – Periodic PACF of residuals after fitting PINAR(1, 1₇) model with Poisson distributed innovations to the real data set. Parameters estimates by QML estimation method.

	$h = 1$	$h = 2$	$h = 3$	$h = 4$	$h = 5$	$h = 6$	$h = 7$	$h = 8$	$h = 9$	$h = 10$
$\nu = 1$	-0.02	0.11	-0.10	-0.04	-0.19	-0.00	-0.06	0.05	-0.13	0.14
$\nu = 2$	-0.04	0.21	0.06	0.13	0.10	0.05	-0.08	-0.02	-0.03	0.15
$\nu = 3$	0.00	-0.09	-0.00	0.17	0.07	-0.07	-0.02	-0.04	-0.04	-0.01
$\nu = 4$	-0.07	0.13	0.01	-0.08	0.00	0.25	0.04	-0.10	0.27	0.05
$\nu = 5$	-0.02	-0.10	0.05	0.07	0.03	0.28	-0.03	-0.01	0.09	-0.04
$\nu = 6$	-0.09	0.23	0.09	0.26	-0.02	0.08	-0.07	0.01	0.06	0.07
$\nu = 7$	-0.07	0.04	0.11	0.06	0.04	0.16	-0.07	0.17	0.17	-0.01

Generally, for any $h \in \mathbb{N}$, the minimum variance predictor of Y_{T+h} can be calculated as

$$\hat{Y}_T(h) = \mathbb{E}(Y_{T+h}|\mathcal{F}_T) = \mathbb{E}(\alpha_\nu \circ Y_{l_{S+\nu-1}}|\mathcal{F}_T) + \mathbb{E}(\beta_\nu \circ Y_{(l-1)_{S+\nu}}|\mathcal{F}_T) + \lambda_\nu,$$

where $\mathbb{E}(\alpha_\nu \circ Y_{T+h-1}|\mathcal{F}_T) = \mathbb{E}(\alpha_\nu \circ Y_{l_{S+\nu-1}}|\mathcal{F}_T)$ is given by

$$\mathbb{E}(\alpha_\nu \circ Y_{T+h-1}|\mathcal{F}_T) = \mathbb{E}(\mathbb{E}(\alpha_\nu \circ Y_{T+h-1}|Y_{T+h-1})|\mathcal{F}_T) = \alpha_\nu \mathbb{E}(Y_{T+h-1}|\mathcal{F}_T)$$

$$\mathbb{E}(Y_{T+h-1}|\mathcal{F}_T) = \begin{cases} \hat{Y}_T(h-1), & \text{if } h > 1 \\ Y_{T+h-1}, & \text{if } h = 1 \end{cases}.$$

Similarly,

$$\mathbb{E}(\beta_\nu \circ Y_{(l-1)_{S+\nu}}|\mathcal{F}_T) = \begin{cases} \beta_\nu \hat{Y}_T(h-S), & \text{if } h > S \\ \beta_\nu Y_{(l-1)_{S+\nu}}, & \text{otherwise} \end{cases}.$$

So, the forecasting of Y_{T+h} can be recursively obtained.

Figure 4 shows the prediction for every day of the last week of the observed real data. The asymptotic stability of the model enables to obtain a prediction for any day, without using the seven last observations. The results presented at Figure 4 show accuracy, since, in one week ahead prediction, three predicted values were almost the same as the observed ones and the model showed to be able to follow the observed data tendency.

2.1 Conclusion

The PINAR(1, 1_S) model was introduced in this paper. The main properties of this model were presented, such as the mean, matricial representation and transition probabilities function. The Quasi-Maximum Likelihood method for estimating the parameters of the model was proposed and a simulation study was

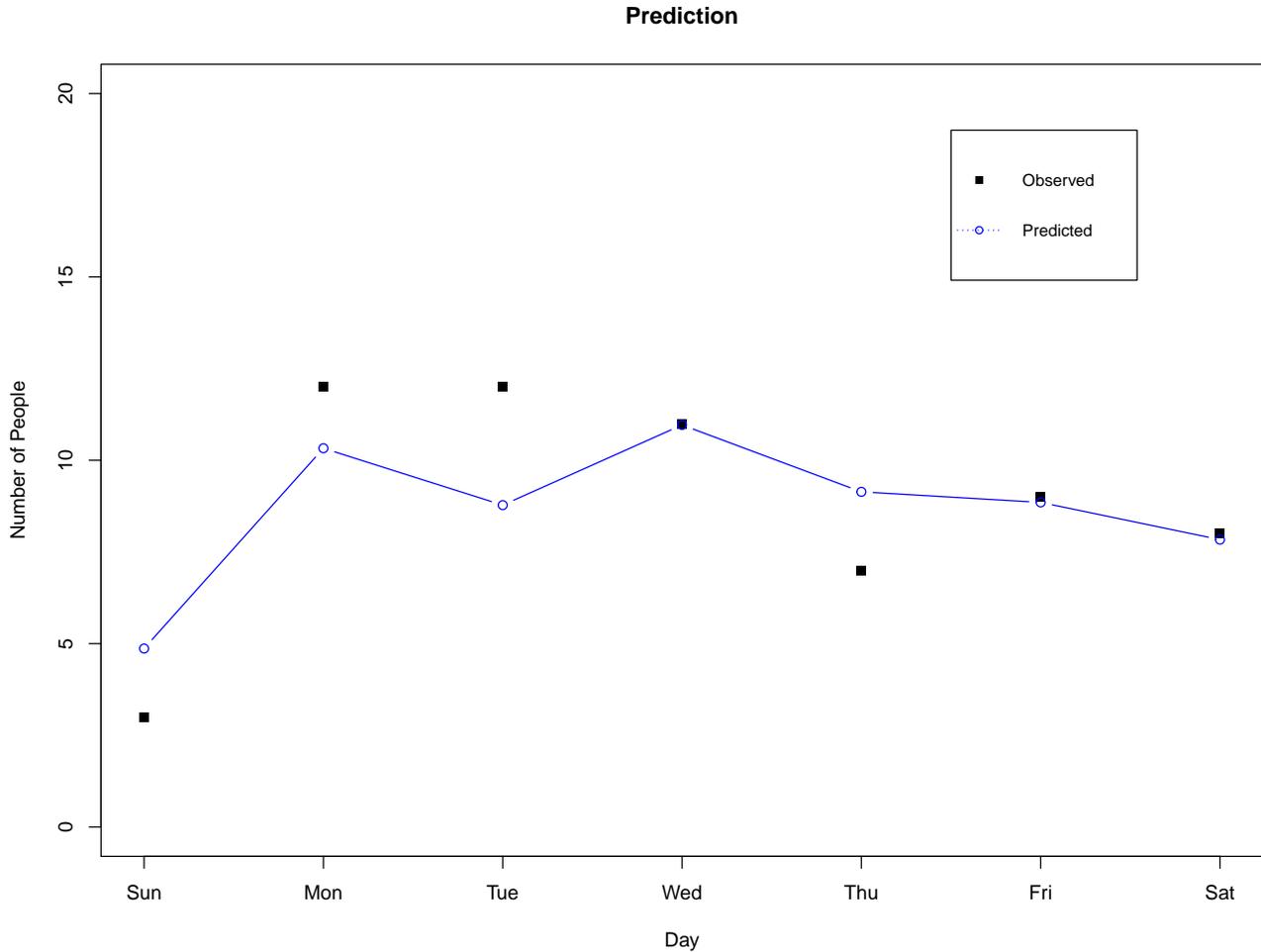


Figure 4 – Prediction

carried out to investigate its finite sample properties. The QML method presented a good performance in simulations.

The time series of counts of the daily number of people who received antibiotics for the treatment of respiratory problems from the public health care system in the emergency service of the region of Vitória-ES (Brazil) was the main motivation for the development of the PINAR(1, 1_S) model and this real data was used to illustrate the usefulness of the model. This data set presented periodic, seasonal and serial correlation structure. The PINAR(1, 1₇) model, under Poisson innovations (Poisson-PINAR(1, 1₇) model), was fitted to this real data set.

Based on residual analysis, the Poisson-PINAR(1, 1₇) model was able to capture the main dynamic the real data series, that is, periodicity in the data of dispensation of antibiotics for the treatment of respiratory infections.

The model PINAR(1, 1_S) proved to be very useful to make prediction, consequently reliable forecasts. It is an important tool in the sense, for example, to better supply medications for the population in case of any emergency or not, and to determine the behavior of drug dispensing over time and its relation to local risk factors responsible for the worsening or triggering of diseases. In the future, it would be desirable to consider procedures which produce coherent (integer) forecasting.

References

- M Al-Osh and A A Alzaid. First-order integer-valued autoregressive (INAR(1)) process. *Journal of Time Series Analysis*, 8(3):261–275, 1987.
- A A Alzaid and M Al-Osh. An integer-valued p th-order autoregressive structure (INAR(p)) process. *Journal of Applied Probability*, 27(2):314–324, 1990.
- IV Basawa and Robert Lund. Large sample properties of parameter estimates for periodic ARMA models. *Journal of Time Series Analysis*, 22(6):651–663, 2001.
- Pascal Bondon, Márton Ispány, Carolina C. M. Paraiba, and Valdério A. Reisen. On subset integer-valued autoregressions. Technical report, CentraleSupélec, UFES, University of Debrecen, 2018.
- Marcelo Bourguignon, Klaus L P Vasconcellos, Valdério A Reisen, and Márton Ispány. A Poisson INAR(1) process with a seasonal structure. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 86(2):373–387, 2016.
- Peter J Brockwell and Richard A Davis. *Time series: theory and methods*. Springer Science & Business Media, 2013.
- Ruijun Bu, Brendan McCabe, and Kaddour Hadri. Maximum likelihood estimation of higher-order integer-valued autoregressive processes. *Journal of Time Series Analysis*, 29(6):973–994, 2008.
- D Caillaud, M Cheriaux, S Martin, C Ségala, N Dupuy, B Evrard, and M Thibaudon. Short-term effect of outdoor mold spore exposure on prescribed allergy medication sales in Central France. *Clinical & Experimental Allergy*, 48(7):837–845, 2018.
- Sean X Chen and Jun S Liu. Statistical applications of the poisson-binomial and conditional bernoulli distributions. *Statistica Sinica*, pages 875–892, 1997.
- Maria Eduarda da Silva and Vera Lúcia Oliveira. Difference equations for the higher-order moments and cumulants of the inar(1) model. *Journal of Time Series Analysis*, 25(3):317–333, 2004.
- Jin-Guan Du and Yuan Li. The integer-valued autoregressive (INAR(p)) model. *Journal of Time Series Analysis*, 12(2):129–142, 1991.
- Paulo Roberto Prezotti Filho, Valdério Anselmo Reisen, Pascal Bondon, and Márton Ispány. The s -periodic integer autoregressive model of order p (PINAR(p) $_s$). Manuscript in preparation.
- Carlos Augusto Graboio Gadelha, Karen Sarmiento Costa, José Miguel do Nascimento, Orlando Mário Soeiro, Sotero Serrate Mengue, Márcia Luz da Motta, and Antônio Carlos Campos de Carvalho. Pnaum: abordagem integradora da assistência farmacêutica, ciência, tecnologia e inovação. *Rev. Saúde Pública*, 50(suppl 2), 2016.
- William A Gardner, Antonio Napolitano, and Luigi Paura. Cyclostationarity: Half a century of research. *Signal Processing*, 86(4):639–697, 2006.
- E. G. Gladyshev. Periodically correlated random sequences. *Sov. Math.*, 2:385–388, 1961.
- Franklin A Graybill. *Matrices with applications in statistics*. Wadsworth Inc., 1983.
- Thomas Hies, Renate Treffeisen, Ludwig Sebald, and Eberhard Reimer. Spectral analysis of air pollutants. part 1: elemental carbon time series. *Atmospheric Environment*, 34(21):3495–3502, 2000.
- Jakob Holstiege and Edeltraut Garbe. Systemic antibiotic use among children and adolescents in Germany: a population-based study. *European Journal of Pediatrics*, 172(6):787–795, 2013.
- Roger A Horn and Charles R Johnson. *Matrix analysis*. Cambridge University Press, 2 edition, 2012.

- Alain Latour. The multivariate GINAR(p) process. *Advances in Applied Probability*, 29(1):228–248, 1997.
- Ronald McDowell, Kathleen Bennett, Frank Moriarty, Sarah Clarke, Michael Barry, and Tom Fahey. An evaluation of prescribing trends and patterns of claims within the Preferred Drugs Initiative in Ireland (2011–2016): an interrupted time-series study. *BMJ Open*, page 8:e019315, 2018. doi:10.1136/bmjopen-2017-0193.
- A Ian McLeod. Diagnostic checking of periodic autoregression models with application. *Journal of Time Series Analysis*, 15(2):221–233, 1994.
- Magda Monteiro, Manuel G Scotto, and Isabel Pereira. Integer-valued autoregressive processes with periodic structure. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 140(6):1529–1541, 2010.
- David Moriña, Pedro Puig, José Ríos, Anna Vilella, and Antoni Trilla. A statistical model for hospital admissions caused by seasonal diseases. *Statistics in Medicine*, 30(26):3125–3136, 2011.
- Motoyuki Nakao, Keiko Yamauchi, Yoko Ishihara, Bandi Solongo, and Dashtseren Ichinnorov. Effects of air pollution and seasonality on the respiratory symptoms and health-related quality of life (hr-qol) of outpatients with chronic respiratory disease in ulaanbaatar: pilot study for the comparison of the cold and warm seasons. *Springerplus*, 5(1):1817, 2016.
- Antônio Paula Nascimento, Jane Meri Santos, José Geraldo Mill, Juliana Bottoni de Souza, Neyval Costa Reis Júnior, and Valdério Anselmo Reisen. Associação entre concentração de partículas finas na atmosfera e doenças respiratórias agudas em crianças. *Revista de Saúde Pública*, 51:3–3, 2017.
- Luiz Fernando Costa Nascimento, Luciana Cristina Pompeo Ferreira Vieira, Kátia Cristina Cota Mantovani, and Demerval Soares Moreira. Air pollution and respiratory diseases: ecological time series. *Sao Paulo Medical Journal*, (AHEAD):0–0, 2016.
- World Health Organization et al. How to investigate drug use in health facilities: selected drug use indicators. 1993.
- Anna Oudin, Lennart Bråbäck, Daniel Oudin Åström, and Bertil Forsberg. Air pollution and dispensed medications for asthma, and possible effect modifiers related to mental health and socio-economy: A longitudinal cohort study of swedish children and adolescents. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(11):1392, 2017.
- Maurice Bertram Priestley. *Spectral analysis and time series*. Academic press, 1981.
- Alessandro José Queiroz Sarnaglia, Valderio Anselmo Reisen, and Céline Lévy-Leduc. Robust estimation of periodic autoregressive processes in the presence of additive outliers. *Journal of Multivariate Analysis*, 101(9):2168–2183, 2010.
- Manuel G. Scotto, Christian H. Weiss, and Sónia Gouveia. Thinning-based models in the analysis of integer-valued time series: a review. *Statistical Modelling*, 15(6):590–618, 2015.
- Eugene Seneta. *Non-negative matrices and Markov chains*. Springer Science & Business Media, 2006.
- C C Solci, V A Reisen, A J Q Sarnaglia, and P Bondon. Empirical study of robust estimation methods for PAR models with application to the air quality area. *Communications in Statistics - Theory and Methods*, 2018.
- Carlo Correa Solci, Valdério Anselmo Reisen, Alessandro José Queiroz Sarnaglia, and Pascal Bondon. Empirical study of robust estimation methods for par models with application to the air quality area. *Communications in Statistics-Theory and Methods*, pages 1–17, 2019.
- Juliana B Souza, Valdério A Reisen, Glauro C Franco, Márton Ispány, Pascal Bondon, and Jane Meri Santos. Generalized additive models with principal component analysis: an application to time series

- of respiratory disease and air pollution data. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*, 67(2):453–480, 2018.
- Juliana Bottoni de Souza, Valdério Anselmo Reisen, Jane Méri Santos, and Glauro Conceição Franco. Principal components and generalized linear modeling in the correlation between hospital admissions and air pollution. *Revista de saude publica*, 48(3):451–458, 2014.
- FW Steutel and K Van Harn. Discrete analogues of self-decomposability and stability. *The Annals of Probability*, pages 893–899, 1979.
- Masanobu Taniguchi and Yoshihide Kakizawa. *Asymptotic theory of statistical inference for time series*. Springer, New York Berlin Heidelberg, 2000.
- Francisco Viacava, Ricardo Antunes Dantas de Oliveira, Carolina de Campos Carvalho, Josué Laguardia, and Jaime Gregório Bellido. Sus: oferta, acesso e utilização de serviços de saúde nos últimos 30 anos. *Ciência & Saúde Coletiva*, 23:1751–1762, 2018.
- WHO. Review of evidence on health aspects of air pollution—revihaap project. 2013.
- Ilan Youngster, Jerry Avorn, Valeria Belleudi, Anna Cantarutti, Javier Díez-Domingo, Ursula Kirchmayer, Byung-Joo Park, Salvador Peiró, Gabriel Sanfélix-Gimeno, Helmut Schröder, et al. Antibiotic use in children—a cross-national analysis of 6 countries. *The Journal of Pediatrics*, 182:239–244, 2017.
- Abdelkrim Zeghnoun, Pascal Beaudeau, Fabrice Carrat, Veronique Delmas, Onealy Boudhabhay, Francois Gayon, Dominique Guincètre, and Pierre Czernichow. Air pollution and respiratory drug sales in the city of le havre, france, 1993–1996. *Environmental Research*, 81(3):224–230, 1999.