

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA**

**Guilherme Nery Freire**

**INCIDÊNCIA, HOSPITALIZAÇÕES E ÓBITOS POR DENGUE NAS  
MACRORREGIÕES DE SAÚDE DE MINAS GERAIS: 2008 A 2014.**

**Belo Horizonte  
2024**

**Guilherme Nery Freire**

**INCIDÊNCIA, HOSPITALIZAÇÕES E ÓBITOS POR DENGUE NAS  
MACRORREGIÕES DE SAÚDE DE MINAS GERAIS: 2008 A 2014.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde Pública.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Mariangela Leal Cherchiglia.

Coorientadores: Prof. Marcos Antônio Santos da Cunha.

Prof. Hugo André da Rocha.

**Belo Horizonte  
2024**

F866i Freire, Guilherme Nery.  
Incidência, hospitalizações e óbitos por Dengue nas macrorregiões de saúde de Minas Gerais [recursos eletrônicos]: 2008 A 2014. / Guilherme Nery Freire. -- Belo Horizonte: 2024.  
117f.: il.  
Formato: PDF.  
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Mariangela Leal Cherchiglia.  
Coorientador (a): Marcos Antônio Santos da Cunha; Hugo André da Rocha.  
Área de concentração: Saúde Pública.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Dengue. 2. Epidemiologia. 3. Fatores de Tempo. 4. Hospitalização. 5. Causas de Morte. 6. Dissertação Acadêmica. I. Cherchiglia, Mariangela Leal. II. Cunha, Marcos Antônio Santos da. III. Rocha, Hugo André da. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.

NLM: WC 528

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

### ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às **09:00** horas do dia **vinte e nove de fevereiro de 2024**, na plataforma *microsoft Teams*, realizou-se a sessão pública para a defesa da **DISSERTAÇÃO** de **GUILHERME NERY FREIRE**, número de registro c 2022662827, graduado no curso de **MEDICINA VETERINARIA**, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em **SAÚDE PÚBLICA**. A presidência da sessão coube à Profa. Mariangela Leal Cherchiglia - Orientadora (UFMG) Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: Profa. Mariangela Leal Cherchiglia - Orientadora (UFMG), Prof. Hugo André da Rocha- Coorientador (UFMG), Prof. Marcos Antônio da Cunha Santos- Coorientador (UFMG), Profa. Ilka Afonso Reis (UFMG), Profa. Aline Dayrell Ferreira Sales (UFMG) .Em seguida, o candidato fez a apresentação do trabalho que constitui sua dissertação de mestrado, intitulada: "**INCIDÊNCIA, HOSPITALIZAÇÕES E ÓBITOS POR DENGUE NAS MACRORREGIÕES: SAÚDE DE MINAS GERAIS: 2008 A 2014**". Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença do candidato e do público e decidiu considerar **APROVADO** a **DISSERTAÇÃO DE MESTRADO** resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

**Belo Horizonte, 29 de fevereiro de 2024.**

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Profa. Mariangela Leal Cherchiglia - Orientadora (UFMG)

Prof. Hugo Andre da Rocha- Coorientador (UFMG)

Prof. Marcos Antônio da Cunha Santos - Coorientador (UFMG)

Profa. Ilka Afonso Reis (UFMG)

Profa. Aline Dayrell Ferreira Sales (UFMG)



Documento assinado eletronicamente por **Aline Dayrell Ferreira Sales, Professora do Magistério Superior**, em 01/03/2024, às 15:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mariangela Leal Cherchiglia, Professora do Magistério Superior**, em 01/03/2024, às 20:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ilka Afonso Reis, Professora do Magistério Superior**, em 04/03/2024, às 08:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Marcos Antonio da Cunha Santos, Professor do Magistério Superior**, em 04/03/2024, às 11:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Hugo André da Rocha, Usuário Externo**, em 04/03/2024, às 14:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3071819** e o código CRC **F2D62D51**.

---

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Deus pela insaciável vontade de buscar lógicas e explicações em tudo que Ele acabou exagerando em me dar.

À minha família, principalmente minha mãe, que mostrou que a educação poderia me ajudar a responder algumas dessas perguntas.

À Patielly pela paciência e companheirismo nessa jornada.

À Superintendência Regional de Saúde de Governador Valadares pela licença, e por me permitir buscar fazer o diferente.

Aos colegas do Tembase com quem tive oportunidade de aprender sobre alguma coisa que não sobre dengue.

Aos professores, Mariângela, Hugo e Marcos, meus orientadores, e a todos que exercem a função de professorar em um país que não aprende com os erros do passado.

Aos que ensinam pelas ações, gestos e exemplos, na tentativa de construir uma saúde pública de qualidade, inclusiva e equânime.

## RESUMO

A dengue é a arbovirose de maior magnitude nos países tropicais nas últimas décadas. A caracterização de suas epidemias ultrapassa a avaliação da incidência e notificação de casos, e deve-se debruçar sobre a ocorrência de internações e óbitos, delineando o perfil de morbimortalidade por unidade territorial. Este trabalho tem por objetivo descrever a ocorrência de casos, internações e óbitos por dengue por ano e macrorregião de saúde de residência dos pacientes, em Minas Gerais, entre 2008 e 2014. Trata-se de um estudo de métodos mistos, composto por um estudo de coorte retrospectiva não concorrente utilizando dados secundários de pacientes que foram internados e/ou foram a óbito por dengue, e um estudo ecológico e de séries temporais com dados secundários de casos, internações e óbitos por dengue estratificado pelas macrorregiões de saúde de Minas Gerais. Para o estudo de coorte e as séries temporais de internações e óbitos a fonte de dados foi a Base Nacional de Saúde Centrada no Indivíduo. Para as séries temporais de casos de dengue a fonte de dados foi o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Para caracterização epidemiológica foram escolhidas variáveis sociodemográficas e de internação. Uma análise bivariada foi realizada de forma a identificar quais das variáveis estavam associadas ao desfecho óbito por dengue e construção do modelo de regressão logística com as razões de chance ajustadas. Séries históricas foram elaboradas para a incidência, hospitalização e óbito, avaliando a distribuição por *clusters*, segundo similaridade das séries, a sazonalidade e a correlação entre essas ocorrências por macrorregião. Foram selecionados 857.061 casos prováveis no SINAN, e 24.994 internações e 160 óbitos encontrados na Base Nacional de Saúde para dengue no período. Os anos de 2010 e 2013 concentraram as epidemias, internações e óbitos, com maior proporção de registros de morbimortalidade nas regiões Centro e Leste em números absolutos. Houve diferença entre o comportamento de internações e óbitos para faixa etária e sexo. Outras variáveis associadas à chance de óbito entre internados foram o tempo de permanência na internação, em dias e se houve internação em UTI. Na análise foram encontrados 133 óbitos por outras causas, mas com hospitalização por dengue nos sete dias anteriores aos óbitos. Foi possível descrever correlações entre incidência e internação para todas as macrorregiões, mas detectou-se que a série para óbitos não se comporta com a mesma sazonalidade nos 84 meses avaliados. A organização em *clusters* identificou comportamentos para incidência e internação similares para algumas macrorregiões, seja de acordo com a posição geográfica (Triângulo do Sul, do Norte, Oeste e Noroeste) ou pela magnitude dos registros (Sul, Centro Sul, Norte e Centro). Os testes de sazonalidade encontraram ciclos de 12,0 meses para a doença em termos de incidência e

internação, confirmando a ocorrência anual da doença, porém os baixos registros de óbitos não permitiram avaliar sazonalidades e distribuição em clusters para o território. Os achados demandam preparar os serviços, durante epidemias, com foco na população em maior risco. Territorializar a caracterização das epidemias de dengue no estado, para organizar os serviços na medida das realidades locais. Além de melhorar os registros nos sistemas de informação e verificar a concordância entre eles, principalmente em relação à vigilância e investigação do óbito no Estado.

Palavras-chave: Dengue; Epidemiologia; Fatores de Tempo; Hospitalização; Causas de Morte.



## ABSTRACT

Dengue has been the most significant Arbovirus in tropical countries in recent decades. The characterization of epidemics is more than evaluating incidence and case reporting, it should focus on hospitalizations and deaths, outlining the morbidity and mortality profile by territorial unit. This study aims to describe the occurrence of dengue cases, hospitalizations, and deaths per year and health macro-region of patient's residence in Minas Gerais between 2008 and 2014. This is a mixed methods study, consisting of a retrospective non-concurrent cohort study using secondary data from patients who were hospitalized and/or died due to dengue, and an ecological and time series study with secondary data on cases, hospitalizations, and deaths due to dengue stratified by the health macro-regions of Minas Gerais. For the cohort study and time series of hospitalizations and deaths, the data source was the National Individual-Centered Health Database. For the dengue case time series, the data source was the Notifiable Diseases Information System (SINAN). Sociodemographic and hospitalization variables were chosen for epidemiological characterization. A bivariate analysis was carried out in order to identify which of the variables were associated with the outcome of death due to dengue and construct the logistic regression model with adjusted odds ratios. Historical series were designed for incidence, hospitalization, and death, assessing distribution by clusters, according to similarity, seasonality, and correlation between these occurrences by macro-region. There were 857,061 probable cases, 24,994 hospitalizations, and 160 deaths found in the National Health Database for dengue during the period. The years 2010 and 2013 concentrated the epidemics, hospitalizations, and deaths, with a higher proportion of morbidity and mortality records in the Central and Eastern regions in absolute numbers. There was a difference in the behavior of hospitalizations and deaths concerning age group and gender. Other variables associated with the chance of death among hospitalized individuals were the length of stay in the hospital, in days, and whether there was admission to the Intensive Care Unit (ICU). The analysis found 133 deaths from other causes but with hospitalization due to dengue in the seven days preceding the deaths. It was possible to describe correlations between incidence and hospitalization for all macro-regions, but it was observed that the series for deaths does not exhibit the same seasonality in the 84 months evaluated. The organization into clusters identified behaviors for incidence and hospitalization compatible with the geographical position of some macro-regions and with the similarity in the distribution of historical series for them, grouping territories according to this similarity. Seasonality tests found cycles of 12.0 months for the disease in terms of incidence and hospitalization, confirming the annual occurrence of the disease.

However, low death records did not allow for the assessment of seasonality and distribution in clusters for the territory. The findings demand preparation of services during epidemics, focusing on the population at higher risk. Territorialize the characterization of dengue epidemics in the state to organize services according to local realities. Additionally, improve records in information systems and verify concordance between them, especially regarding surveillance and investigation of death in the state.

Keywords: Dengue; Epidemiology; Time Factors; Hospitalization; Cause of Death.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS

Figura 1 – Fluxograma para classificação de risco de dengue .....	19
Figura 2 – Modelo proposto para criar a Base Nacional de Saúde Centrada no Indivíduo	38
Figura 3 – Divisão por macrorregiões de saúde em Minas Gerais de acordo com o Plano Diretor de Regionalização (PDR): apresentação cartográfica.....	39
Tabela 1 – Número de municípios, extensão territorial e população das Macrorregiões de Saúde de Minas Gerais. Plano Diretor de Regionalização, 2010 .....	40
Tabela 2 – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes únicos residentes em Minas Gerais que apresentaram hospitalização e/ou óbito por dengue, de 2008 a 2014.	51
Tabela 3 – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes residentes em Minas Gerais que apresentaram hospitalização e/ou óbito por dengue, de 2008 a 2014, segundo a ocorrência do desfecho óbito por dengue (Não e Sim) .....	54
Tabela 4 – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes residentes em Minas Gerais que apresentaram hospitalização e/ou óbito por dengue, de 2008 a 2014, segundo o desfecho causa do óbito (Outras causas x Dengue).....	57
Tabela 5 – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes residentes em Minas Gerais que apresentaram hospitalização e/ou óbito por dengue, de 2008 a 2014, segundo a ocorrência do desfecho óbito durante a internação ou em até sete dias desde a admissão (Óbito por dengue x não dengue) .....	61
Tabela 6 – Distribuição das causas básicas de óbito registradas para os pacientes internados por dengue entre 2008 e 2014 no SUS com residência em Minas Gerais, e que foram a óbito durante a internação ou com intervalo entre sete dias ou menos desde a admissão .....	63
Tabela 7 – Razões de chances bruta e ajustada dos modelos de regressão logística binária para o desfecho óbito por dengue de pacientes residentes em Minas Gerais internados pelo SUS, de 2008 a 2014. ....	64
Tabela 8 – Casos prováveis de dengue por ano de primeiros sintomas em residentes de Minas Gerais, 2008 a 2014.....	66
Figuras 4 a 16 – Gráficos de série histórica em 84 meses para as incidências acumuladas de casos prováveis por 100.000, internados por 100.000 e óbito por 1.000.000 habitantes para dengue, de acordo com a Macrorregião de Saúde de Residência. Minas Gerais, 2008 a 2014 .....	66
Tabela 9 – Correlações das séries históricas de casos prováveis, internação e óbitos por dengue,	

para cada Macrorregião de Saúde de residência. Minas Gerais, 2008 a 2014.....	72
Figura 17 – Distribuição soma quadrática das distâncias de cada ponto ao respectivo centróide de cada agrupamento por número de agrupamentos para incidência de casos prováveis (à esquerda) e de internados (à direita). (Gráfico de Elbow).....	72
Figura 18 – Clusterização pela similaridade (método K-means) entre as séries históricas de casos prováveis para cada Macrorregião de Saúde de Residência. Minas Gerais, 2008 a 2014 .....	73
Figura 19 – Clusterização pela similaridade (método K-means) entre as séries históricas de internação para cada Macrorregião de Saúde de Residência. Minas Gerais, 2008 a 2014	74
Figura 20 – Comparação entre periodogramas da macrorregião Centro, para incidência de casos prováveis (à direita) e de internados (à esquerda), sem os anos de 2010 e 2013 (à esquerda) na série histórica. Minas Gerais, 2008 a 2014.....	75
Tabela 10 – Frequências angulares ( $w$ ), duração dos ciclos em meses (ciclo), proporção da variância total associada ao período ( $p_k$ ) e nível de significância ( $p$ -valor), para as séries históricas de incidência de casos prováveis, internados e óbitos por dengue, para cada Macrorregião de Saúde de residência. Minas Gerais, 2008 a 2014.....	76
Figura 21 – Incidência acumulada para dengue, por 100.000 habitantes, por mês de início de sintomas. Minas Gerais, 2008 a 2014.....	77
Figura 22 – Monitoramento da circulação viral de dengue em Minas Gerais, 2009 a 2014. ....	82

## LISTA DE SIGLAS

AIH	Autorização de Internação Hospitalar
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
CDC	Center for Disease Control
Cenepi	Centro Nacional de Epidemiologia
CGIAE	Coordenação-Geral de Informações e Análises Epidemiológicas
CID	Classificação Internacional de Doenças
DDT	Dicloro Difenil Tricloroetano
DENERu	Departamento Nacional de Endemias Rurais
DENV	Dengue vírus
D.O.	Declaração de óbito
FHD	Febre Hemorrágica da Dengue
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IgM	Imunoglobulina do tipo M
IgG	Imunoglobulina do tipo G
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAHO/OPAS	<i>Pan American Healt Organization</i> /Organização Panamericana da Saúde
PDR	Plano Diretor de Regionalização
RNA	Ácido Ribonucléico
SCD	Síndrome do Choque da Dengue
SIA	Sistema de Informações Ambulatoriais
SIH	Sistema de Informação Hospitalar
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SINAN	Sistema de Agravos de Notificação Compulsória
SINASC	Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos
SNCPC	Sistema Nacional de Controle e Pagamento de Contas Hospitalares
SNVE	Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica
SQL	<i>Structured Query Language</i>
Sucam	Superintendência de Campanha de Saúde Pública
SUS	Sistema Único de Saúde
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
WHO/OMS	<i>World Health Organization</i> /Organização Mundial da Saúde

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	14
2	REVISÃO DE LITERATURA .....	18
2.1	Infecção pelo Vírus da Dengue (DENV).....	18
2.2	Dispersão Epidemiológica da Dengue.....	21
2.2.1	Dengue no mundo .....	21
2.2.2	Dengue nas Américas.....	23
2.2.3	Dengue no Brasil.....	25
2.2.4	Dengue em Minas Gerais .....	28
2.3	Aspectos Epidemiológicos da Dengue .....	28
2.4	Sistemas de Informação e Vigilância Epidemiológica .....	34
2.5	Macrorregiões de Saúde de Minas Gerais .....	39
3	JUSTIFICATIVA.....	41
4	OBJETIVO.....	42
4.1	Objetivo geral.....	42
4.2.	Objetivos específicos.....	42
5	MÉTODOS .....	43
5.1	Desenho do estudo e fonte de dados.....	43
5.2.	População do estudo.....	44
5.3.	Variáveis .....	44
5.4.	Análise de dados.....	45
5.5.	Limitações metodológicas .....	48
5.6.	Ética em pesquisa .....	49
6	RESULTADOS.....	50
6.1	Resultados da Coorte Retrospectiva para internações e óbitos .....	50
6.2	Resultados das análises de séries temporais .....	66
7	DISCUSSÃO.....	78
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	89
	REFERÊNCIAS .....	91
	APÊNDICE A .....	103
	HOSPITALIZAÇÕES E ÓBITOS POR DENGUE EM PACIENTES RESIDENTES NAS MACRORREGIÕES DE SAÚDE DE MINAS GERAIS: 2008 A 2014.....	103

## 1 INTRODUÇÃO

A dengue é a arbovirose de maior magnitude, em termos de incidência, no mundo. Como problema de saúde pública é complexa e multifatorial à medida que envolve ações de controle vetorial, condições socioeconômicas, ambientais, urbanização, além de causar impacto ambulatorial, internações hospitalares e óbitos em decorrência das frequentes epidemias (WARKENTIEN; PAVLICEK, 2016). Estima-se a ocorrência aproximada de 23 milhões de casos entre 1980 e 2017 nas Américas, sendo o Brasil um dos países com maior incidência nesse período com 13,6 milhões de casos (SALLES et al, 2018).

Transmitida pelo *Aedes aegypti* (*Ae aegypti*), um artrópode da família dos *Culicidae*, a dengue é amplamente distribuída em regiões de ocorrência do vetor, condições climáticas e geográficas que favoreçam a disseminação do mosquito concorrem com epidemias. Caracterizado por um ciclo de vida aquático e alado, a proliferação do *Aedes* depende de depósitos de água parada para a oviposição. O adulto, entre sete a catorze dias desde a eclosão dos ovos, torna-se apto ao repasto sanguíneo já nas primeiras 24 horas de sua fase alada. O *Aedes* caracteriza-se por um comportamento cosmopolita, urbano, além de peri e até intra domiciliar. Ações antrópicas então modificam e interferem na dinâmica do vetor e da doença, de tal forma que essa associação espacial é cada vez mais próxima (NELSON, 1986; LAMBRECHTSL; FAILLOUX, 2012).

As estratégias para o controle e prevenção da dengue pouco mudaram ao longo das décadas, apesar do incremento de novas tecnologias e conhecimento sobre vírus e vetor. A complexidade das ações se deve aos macro e microdeterminantes que afetam a ocorrência de casos da doença. Fatores como a localização geográfica da região, sua latitude e altitude, umidade relativa do ar, a temperatura, bem como fatores socioeconômicos, como densidade populacional, habitação, coleta de resíduos sólidos e distribuição de água, desigualdade de renda e serviços de saúde e saneamento compõem os macrodeterminantes (OPAS, 1997; TAUIL, 2001; WHO, 2006).

Os fatores microdeterminantes são os próprios do hospedeiro, como a condição de saúde do ser humano, e características relacionadas ao agente etiológico e ao vetor, como densidade populacional de adultos do *Ae aegypti*, frequência de alimentação e oviposição, susceptibilidade a infecção e replicação do vírus da dengue, essas características compõem a competência vetorial do *Aedes*. A susceptibilidade imunológica e condição de saúde dos indivíduos também são citadas como fatores que determinam a ocorrência da doença (OPAS, 1997; WHO, 2006; LAMBRECHTSL; FAILLOUX, 2012).

A dengue tem distribuição sazonal, há, então, variação da incidência ao longo do ano, com aumento do número de casos em uma determinada época. Devido aos condicionantes climáticos, as populações do *Aedes* sofrem influência da alta temperatura, há potencialização da eclosão das larvas, da quantidade de ovos depositados pela fêmea, bem como redução do tempo de duração dos estágios larval e pupa (COSTA *et al.*, 2010). Essas características contribuem, historicamente, para uma maior incidência de casos de dengue nos períodos mais quentes e chuvosos do ano, sendo de outubro a maio no Brasil (FERREIRA; YANG, 2003).

A dengue é uma doença febril aguda, porém a maioria das infecções é assintomática ou com evolução autolimitada. O período de incubação é curto (quatro a sete dias), com sintomas inespecíficos como febre, mialgia, cefaleia, dor retro orbital e exantema. A redução da febre cursa com a diminuição da viremia e do risco de desidratação e ocorre após dois a sete dias do início dos sintomas (SINGHI; KISSOON; BANSAL, 2007; GUBLER, 1998). O tratamento baseia-se principalmente na reposição volêmica adequada e monitoramento dos pacientes, principalmente, na fase da defervescência se houver sinais de desidratação, hemorragia ou choque. (GUBLER, 1998; BRASIL, 2016).

Em alguns casos a morbimortalidade da doença pode ser elevada, principalmente se a hidratação no período de viremia não for satisfatória. Na fase aguda da doença uma tempestade de citocinas inflamatórias pode aumentar a permeabilidade vascular. Tal condição leva ao extravasamento plasmático com redução da pressão sanguínea e desidratação resultando em um choque hipovolêmico, a extensão dessa condição, com hemoconcentração, hipoproteïnemia e disfunção trombo-regulatória pode levar ao óbito. Outro desfecho é a ocorrência de manifestações hemorrágicas onde o extravasamento de fluídos provocado pelo excesso de citocinas ocorre levando a perda hemodinâmica intra ou extravascular. A evolução desses quadros ocorre em grupos de risco com mais frequência, como idosos, crianças, pacientes com comorbidades. Dessa forma é importante reconhecer precocemente os sinais de extravasamento plasmático para evitar casos graves e óbitos (SIMMONS; *et al.*, 2012; MORAES; *et al.*, 2013; PAIXÃO; *et al.*, 2015; NUNES; *et al.*, 2019; PAZ-BAILEY; *et al.*, 2024).

Apesar de ocorrerem casos graves, a dengue possui baixa letalidade e mortalidade registradas na literatura conforme relatórios da Organização Pan-Americana da Saúde (PAHO/OPAS) e Organização Mundial da Saúde (WHO/OMS) em 2023. Entretanto a ocorrência sucessiva de epidemias impacta a assistência e a qualidade da saúde pelas grandes incidências registradas. No Brasil o aumento sucessivo do número de casos, hospitalizações e óbitos pela doença a partir da década de 2010, sugere a mudança do padrão de epidemias, intercaladas com anos de baixa incidência, para a persistente ocorrência da doença anualmente



em diferentes regiões (FARES, 2015; CAFFERATA, 2013).

Ressalta-se que a mortalidade causada pela dengue está associada não só à letalidade esperada para o agravo e a incidência registrada no período, mas por fatores extrínsecos como o potencial de transmissão durante epidemias, o acesso aos serviços de saúde e outros determinantes que afetam a gravidade da doença no indivíduo (TAUIL, 2001; DIAZ-QUIJANO; WALDMAN, 2012). De toda forma, é esperado que a ocorrência de hospitalizações e óbitos por dengue seja consonante com o aumento de registros de casos da doença (MALHÃO, et al., 2013).

O processo de urbanização e as mudanças demográficas dos países mais atingidos pela dengue nas últimas décadas fazem parte dos determinantes sociais que vão além do aspecto biológico da doença. O acesso a água potável, coleta de resíduos e de saneamento básico, além do avanço da velocidade de deslocamento entre cidades, possuem importância epidemiológica quando se trata de doenças vetoriais e que contribuem para a complexidade do controle e prevenção da dengue (TAUIL, 2001).

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) lança mão de ferramentas para monitoramento, vigilância e investigação da ocorrência de agravos de notificação compulsória, portanto, todo caso suspeito de dengue deve ser notificado no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Entretanto, a situação epidemiológica advém de uma vigilância passiva e, dada a ocorrência autolimitada do agravo, nem todos os casos são registrados (TEIXEIRA, 2013). As variações de registros no território e ao longo do tempo podem ser minimizadas com a integração dos dados de diferentes sistemas de informação em saúde, como o Sistema de Informação Hospitalar (SIH-SUS) e o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) (RABELO, et al., 2020). O uso de uma Base Nacional de Saúde com banco de dados centrado no indivíduo, e que integra, por meio de pareamento determinístico-probabilístico (*linkage*), dados de diversos sistemas de informação do SUS, permite o pareamento e corrobora a avaliação epidemiológica a que esse estudo se propõe (GUERRA JUNIOR, 2018).

O escopo desse trabalho leva em conta que a caracterização das epidemias de dengue deve partir da avaliação não só dos casos, mas também das internações e óbitos registrados nos sistemas oficiais. O estado de Minas Gerais conviveu com epidemias de grande magnitude de casos na última década, sendo 2010, 2013, 2016 e 2019 os maiores registros (MINAS GERAIS, 2023). O excessivo número de casos impacta a assistência e os serviços de saúde pelo aumento da demanda, além de afetar o indivíduo acometido pela doença, levando a piora na atenção aos casos que requerem maior monitoramento e cuidado (RABELO, et al., 2020).

Espera-se que, ao longo do tempo e nos territórios avaliados, um aumento no registro de casos seja acompanhado por um aumento de casos graves, internações e até mortes por dengue. Pretende-se então avaliar se a distribuição das hospitalizações e óbitos por dengue, registrada entre 2008 e 2014 em Minas Gerais, sofre as mesmas variações sazonais, geográficas e incidem sobre a mesma população nas diferentes macrorregiões de saúde do estado quando comparadas com a incidência no período.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Infecção pelo Vírus da Dengue (DENV)

A dengue é um flavivírus (DENV), com ácido ribonucléico (RNA) de fita simples, existem quatro sorotipos que provocam doenças em humanos, em circulação no Brasil (1, 2, 3 e 4). Transmitido por artrópodes, tem-se o *Aedes aegypti* como seu principal vetor nos países da América Latina. A infecção confere uma imunidade específica apenas para aquele sorotipo infectante, de tal forma que, em locais de recorrência sucessiva de epidemias, a população está susceptível a até quatro episódios de dengue ao longo da vida (GUBLER, 1998; LOPES et al., 2014).

A fêmea do *Ae. aegypti* é responsável pela infecção durante o repasto sanguíneo, necessário para a maturação dos ovos antes da postura. A existência de focos de água parada, ideais para a oviposição é condição inerente para a dispersão do vetor. Os machos da espécie são exclusivamente fitófagos e não tem potencial transmissor. O inseto é um vetor altamente competente e adaptado ao ambiente urbano e cosmopolita. A antropofagia é característica na espécie e a autonomia reduzida de voo torna o ambiente intradomiciliar propício para o repasto. A grande, e rápida, disseminação do vetor é muito mais ligada a ação antrópica, com ocupação e urbanização não planejada ao longo de décadas, do que pela característica da espécie (BRAGA; VALLE, 2007; WARKENTIEN; PAVLICEK, 2016).

Após a inoculação o período de incubação dura, em média, de quatro a sete dias. O quadro clínico é de início agudo, a febre é característica intrínseca à infecção e pode durar de dois a sete dias, o exantema pode estar presente, mas os sinais e sintomas costumam ser inespecíficos, sendo a mialgia e artralgia, cefaleia e dor retroorbital os mais recorrentes (SINGHI; KISSOON; BANSAL, 2007).

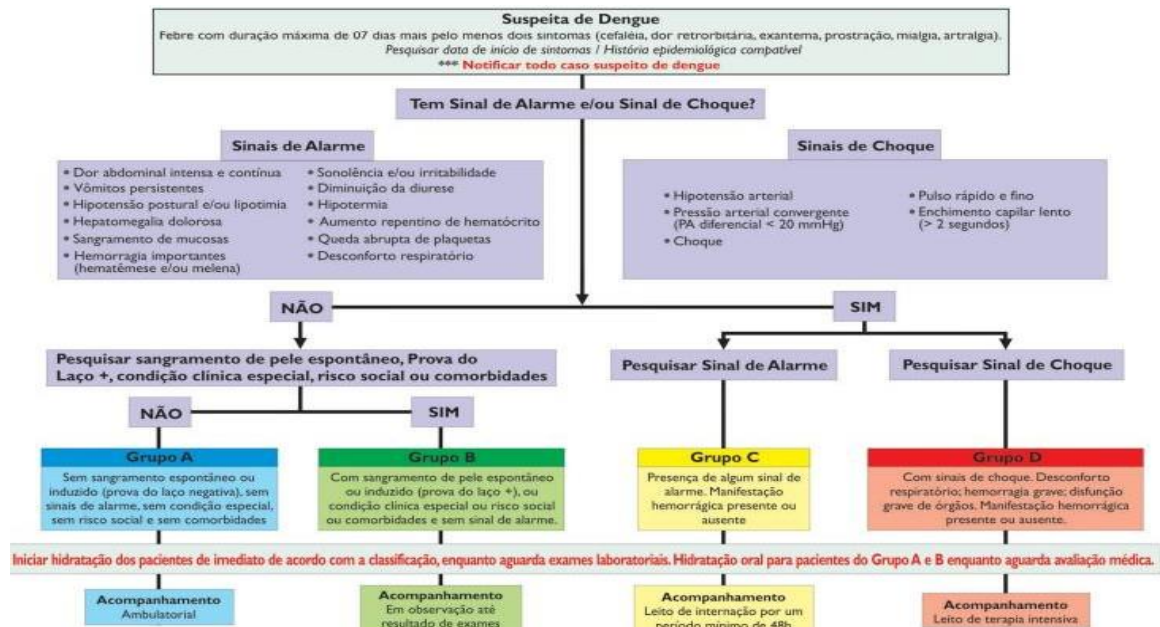
As manifestações clínicas da dengue podem ser separadas em fase febril, fase crítica e de recuperação nos pacientes sintomáticos, mas grande parte das infecções são assintomáticas. A fase crítica coincide com o declínio da febre e, em pacientes susceptíveis, pode evoluir para dengue com sinais de alarme ou dengue grave (BRATHWAITE DICK, 2012; BRASIL, 2016; BRASIL, 2022). A nova classificação foi adotada pela Organização Mundial da saúde em 2009, em substituição à Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) ou Síndrome do Choque da Dengue (SCD) e no Brasil em 2014, objetivando maior clareza da gravidade dos quadros e caracterização dos sinais de alarme que devem ser identificados. A negligência no reconhecimento do agravamento da dengue pode levar ao óbito (WHO, 2009; BARNIOL; et

al., 2011; BRASIL, 2016).

Os sinais de alarme decorrem da hipotensão, quadros hemorrágicos com alteração do hematócrito e plaquetopenia, além de lesão em órgãos provocada por perfusão insuficiente. Dor abdominal, vômitos, hemorragias, sonolência e irritabilidade podem aparecer após o pico de viremia, de três a seis dias após o início de sintomas em pacientes sem a devida reposição da volemia. Citocinas e outros mediadores inflamatórios são responsáveis pela disfunção no endotélio, uma vez que não há infecção do mesmo pelo vírus. A cascata inflamatória aumenta a permeabilidade vascular, além de citocinas, leucotrienos e o Fator de Ativação Plaquetária são liberados em excesso, desregulando a coagulação, aumentando o risco de choque hemorrágico ou hipovolêmico (GUBLER, 1998; SIMMONS; et al., 2012; MALAVIGE; OGG, 2017).

Para evitar complicações então, determina-se a classificação de risco em quatro diferentes grupos para manejo clínico, mas deve se levar em consideração que a dengue possui uma evolução dinâmica, de rápida agudização em casos mais severos. Os sinais de alarme ou de choque descritos na Figura 1 determinam o estadiamento dos pacientes sintomáticos (WHO, 2009; BRASIL, 2016).

Figura 1 – Fluxograma para classificação de risco de dengue.



Fonte: Brasil. Dengue: Diagnóstico e Manejo Clínico – Adulto e Criança 2016.

A classificação de risco do paciente com dengue, portanto, torna-se fundamental para identificação de sinais de alarme. A maioria dessas manifestações ocorre pelo extravasamento de líquidos ou hemorragias provocadas pelo aumento da permeabilidade vascular e plaquetopenia. Grupos susceptíveis como idosos e pessoas com Diabetes Mellitus, doenças

cardiovasculares ou doença pulmonar obstrutiva crônica são mais vulneráveis a eventos hemorrágicos ou choque por dengue (SERUFO; et al., 2000; WHO, 2009; GUZMAN; et al., 2016). A monitorização do perfil hemodinâmico do paciente é indicador do sucesso do manejo clínico, uma vez que o período crítico costuma ocorrer em 24 a 48 horas e resultar em óbito (BRASIL, 2016).

O tratamento da dengue resume-se, portanto, em evitar a evolução para quadros de choque ou hemorrágicos, com reposição de líquidos, fluídos ou plasma, bem como monitorização hemodinâmica de acordo com o estadiamento. De forma geral casos autolimitados ou oligossintomáticos reagem bem ao uso de antitérmicos e hidratação oral, entretanto, não se deve administrar medicações que interferem na coagulação, agregação plaquetária ou permeabilidade vascular. A extensão do cuidado, com correto encaminhamento e manejo precoce, é fator mais preponderante para o sucesso clínico do que o uso de medicamentos específicos, que ainda não estão disponíveis para a doença (SERUFO et al., 2000; WHO, 2009; SIMMONS; et al., 2012; BRASIL, 2016).

O monitoramento do paciente nos primeiros dias de sintomas deve ser feito com a prova do laço e hemograma completo. A contagem de plaquetas e o hematócrito são indicadores críticos do estadiamento, ainda que não sejam métodos diagnósticos. A redução plaquetária ou hemoconcentração para valores 10% acima do hematócrito de referência são achados considerados na classificação de risco para o paciente ser incluído nos grupos C ou D (WHO, 2009; SIMMONS; et al., 2012; BRASIL, 2016). A ocorrência de uma segunda infecção por dengue é reconhecida como fator de agravamento e severidade do quadro clínico. O paciente que se infecta por um dos sorotipos adquire imunidade a uma nova infecção pelo mesmo vírus, entretanto os complexos imunes formados pelo IgG persistente da primeira infecção favorecem a replicação viral e liberação da cascata de ocitocinas (CARDENAS-PEREA; et al. 2020).

Para diagnóstico do agravo deve se lançar mão de métodos laboratoriais precisos, uma vez que o curso clínico da doença é inespecífico e, quando não assintomático ou oligossintomático, a evolução é hiperaguda. A sensibilidade dos métodos atuais depende do período de infecção do paciente, diagnósticos diretos, que visam detectar a presença do vírus, seja por seu ácido ribonucléico ou seus antígenos, presentes na fase de viremia devem ser feitos antes do sexto dia de sintomas. Testes sorológicos podem detectar imunoglobulinas do tipo M (IgM) após o quinto dia de sintomas ou do tipo G (IgG) de forma prolongada. A dificuldade de acesso ao diagnóstico, entretanto, e a dispendiosidade em uma grande escala de casos permite a avaliação clínico-epidemiológica para confirmação em epidemias (WHO; 2009, RODRIGUEZ-BARRAQUER; et al., 2011; SIMMONS; et al., 2012; BRASIL, 2016).

Atualmente há um esforço mundial para a transformação da dengue em uma doença imunoprevenível. O principal desafio ao longo dos últimos anos foi o desenvolvimento de uma vacina que protegesse contra os quatro sorotipos que causam doença em humanos, principalmente em indivíduos ainda não expostos à doença. Outra preocupação é a possibilidade desses indivíduos apresentarem maior risco de hospitalização ou manifestarem dengue grave, uma vez vacinados com vírus vivos da dengue, caso haja infecção posterior à vacinação, principalmente nas faixas etárias mais jovens. Atualmente, três imunizantes já estão em fases avançadas de aprovação, sendo o imunizante Qdenga (TAK-003) da Takeda, já aprovado no Brasil e o TV003 do instituto Butantã em parceria com o *US National Institutes of Health* e da *Merck & Co* estão com testes em fase três no Brasil (FARES, et al., 2015; WAICKMAN, et al., 2023; PAZ-BAILEY, et al., 2024).

Devido a crescente resistência aos inseticidas utilizados em áreas endêmicas para o *Ae. Aegypti* outros esforços são necessários no controle vetorial. Entre eles estão as tecnologias que objetivam na alteração da capacidade de infecção e reprodução do *Aedes*, como a inoculação da bactéria *Wolbachia* no primeiro caso, e a alteração transgênica de mosquitos machos para que eles não produzam proles viáveis ou capazes de carrear o vírus. Países como Brasil e a Indonésia já estão adotando tais táticas em municípios testes para avaliar a efetividade da implementação como medida de saúde pública (WAICKMAN, et al., 2023; PAZ-BAILEY, et al., 2024).

## **2.2 Dispersão Epidemiológica da Dengue**

### **2.2.1 Dengue no mundo**

Estima-se que pelo menos metade da população mundial está sob risco de contrair dengue. Em relatório da Organização Mundial da Saúde, em 2012, registrou-se um crescimento de trinta vezes na incidência da doença, tornando-se a arbovirose de crescimento mais explosivo no mundo (WHO, 2012). Atualmente, estima-se que seja endêmica em 135 países com 3,6 milhões de infectados anualmente e 3,9 bilhões de expostos. Deve se considerar ainda que esses números podem ser pouco representativos devido a história natural da doença e dos sistemas de vigilância atuais, em sua maioria passivos, e com recorrente subnotificação, principalmente em períodos interepidêmicos (GUBLER, 2002; PAHO, 2023).

No registro histórico da dengue reportaram-se epidemias ocorrendo na América Central e Caribe já no século XVII. Acredita-se que o período de grandes navegações e expansão do

comércio marítimo tenha disseminado a ocorrência do *Ae. aegypti* a partir da África e *Ae. albopictus* da Ásia para outras grandes cidades tropicais da América (WARKENTIEN; PAVLICEK, 2016). Entretanto, é possível rastrear sintomas compatíveis com epidemia da doença na literatura até a China, com descrição no ano 992 d.C. em um Enciclopédia médica chinesa. Antes mesmo da definição da etiologia da doença registros bem documentados caracterizaram epidemias no estado Norte Americano da Filadélfia em 1778, e em 1779 na ilha de Java na Indonésia e no Egito (GUBLER, 2006; BARRETO; TEIXEIRA, 2008; MURRAY; et al., 2013).

Apesar de todos os registros, a associação da doença com a transmissão vetorial só ocorreu no século XX, bem como sua disseminação epidêmica, no contexto da Segunda Guerra Mundial. A rápida expansão geográfica, com avanço das fronteiras para áreas ainda não ocupadas, crescimento populacional e da velocidade de transporte entre países culminou num processo de hiperendemicidade da dengue no contexto pós-guerra, principalmente no sudeste Asiático (GUBLER 2011; MURRAY; et al., 2013). Antes as ocorrências epidêmicas ficavam restritas à circulação de um único sorotipo e dependiam da renovação da população de susceptíveis, uma vez que a circulação humana era menor e em meios de transporte menos eficientes (BARRETO; TEIXEIRA, 2008; WARKENTIEN; PAVLICEK, 2016).

No Sudeste Asiático os sorotipos 1 e 4 na década de 1920 circulavam nas Filipinas. Após as mudanças epidemiológicas e humanitárias provocadas pelas grandes guerras houve uma dispersão acentuada das populações humanas e do *Aedes*, provocando epidemias em Bangcoc, na Tailândia e nas Filipinas nos anos 1950. As infecções causavam quadros hemorrágicos gastrointestinais graves e se expandiram até o contexto da Guerra da Coreia, onde a movimentação das tropas dispersou o vírus (HALSTEAD, 2006; OOI; GUBLER, 2009).

O processo de urbanização e crescimento populacional nos países do Sudeste Asiático concorreu com o progresso das epidemias de dengue. O aumento na proporção de pessoas morando em grandes cidades, o trânsito intenso de viajantes e êxodo rural, não foram acompanhados de serviços de saneamento e infraestrutura urbana como coleta de lixo e acesso à água potável, de forma similar aos países da América Latina. De tal forma epidemias se tornaram frequentes em países como Camboja, Malásia, Filipinas, Singapura, Tailândia e Vietnã (HALSTEAD, 2006; OOI; GUBLER, 2009).

No continente Africano registros da dengue remontam o século XIX, na Tanzânia (1823 e 1870) e Egito (1887), país esse que compõe a nomenclatura do *Ae. aegypti*, tal mosquito é originário do continente africano. Com 34 países considerados endêmicos segundo Were em 2012, todas as regiões do continente registram casos com confirmação laboratorial e

transmissão autóctone. Dada às condições climáticas e socioambientais, comuns em países emergentes, as últimas décadas tem registrado o aumento de epidemias em número, entretanto comparado com outros continentes, a África possui baixa incidência de dengue. Esse baixo registro ocorre numa perspectiva de concorrência com outras doenças transmitidas por artrópodes, mais prevalentes e por vezes mais diagnosticadas por critério clínico-epidemiológico, como a malária. Dessa forma estudos moleculares e de soro prevalência, que são mais dispendiosos, são necessários para entender a epidemiologia da doença (AMARASINGHE; et al.; WERE, 2012).

Até a década de 1930 a dengue era endêmica na Grécia e Turquia. A ocorrência de *Ae. aegypti* se reduziu no continente europeu ao longo do século XX, entretanto a dispersão da doença ocorre com outro vetor, o *Aedes albopictus*. A participação de viajantes na dinâmica de transmissão da doença mostra susceptibilidade de países da costa mediterrânea, além de outros receptivos a epidemias (GOSSNER, 2022).

Apesar de não registrar epidemias autóctones de forma relevante, a dengue na Europa tem circulado com grande variabilidade de genótipos dos quatro sorotipos conforme estudo de Domingo e colaboradores (2011). Registros de transmissão autóctone de epidemias da doença são reportados nas décadas recentes de 2000 e 2010 em países como Itália, França, Espanha, Portugal e Croácia. O grande fluxo de passageiros dos outros cinco continentes é apontado como desafio para conter a emergência da dengue na Europa nos próximos anos e impulsiona a necessidade de desenvolvimento de uma vacina por países que historicamente não sofreram com a hiperendemicidade (DOMINGO; et al., 2011; LAZZARINI; et al., 2020; GOSSNER, 2022; PAZ-BAILEY, et al., 2024).

### **2.2.2 Dengue nas Américas**

O continente Americano já convivia com epidemias recorrentes, intermitentes e autolimitadas entre os anos de 1600 e o início do século XX. Essa fase ficou reconhecida como a introdução da dengue nas Américas na caracterização do cenário realizada por Braithwaite-Dick em 2012. Nesse período quatro grandes epidemias ocorreram em países do Caribe e sudeste dos Estados Unidos, sendo em 1827-28, 1850-1851, 1879-1880 e 1897-1899. Na América do Sul o registro de casos ainda era limitado a América Andina ou região Amazônica, ligada à ocorrência de atividades comerciais entre as cidades (EHRENKRANZ; et al., 1971; SALES, 2018).

No século XIX, os registros epidêmicos nas ilhas Caribenhas e na América Central



descreviam sintomas de inchaços e dores nas articulações provocadas pela dengue, manifestações diferentes das epidemias atuais (PINHEIRO; NELSON, 1997). Entre 1850 e 1945 epidemias de dengue, que por vezes atingiam 10 mil casos, ocorriam paulatinamente no sudeste dos Estados Unidos da América, nos estados da Geórgia, Louisiana, Flórida que dividiam a costa do golfo do México com a América Central e o Caribe. Nas primeiras décadas do século XX, países como as Bahamas, Brasil, Chile, Colômbia, Panamá, Porto Rico também conviviam com aglomerados de casos registrados nas cidades (SAN MARTIN; et al., 2010; BOURI; et al., 2012).

Após esse período chamado ainda de introdução da dengue nas Américas, no contexto da Segunda Guerra Mundial, ocorreu o isolamento viral do DENV pela primeira vez nos anos de 1943-1944, permitindo, em sequência, o início dos testes diagnósticos definitivos. Reforça-se, até então, que as epidemias e registros históricos eram baseados em achados clínicos e condições epidemiológicas (BRATHWAITE DICK, 2012).

Passada a primeira metade do século XX nas Américas o que se observou foi a ocorrência de um silêncio epidemiológico até o ano de 1963. Nesse contexto citam-se as fortes campanhas de erradicação da Febre Amarela no continente, que compartilham do mesmo vetor urbano da dengue. Com a crença de que era preciso eliminar o *Ae. aegypti*, e com o foco exclusivo de interromper as cadeias de transmissão, ações campanhistas começaram a ser realizadas, inclusive com utilização de inseticidas como o dicloro difenil tricloroetano (DDT) e vistoria de possíveis reservatórios de água parada. A campanha financiada com recursos financeiros elevados visava erradicar o mosquito (LOWY, 1999; WARKENTIEN; PAVLICEK, 2016).

Entretanto, com a descontinuidade do programa, que dependia de alto investimento, além da rápida urbanização, que ampliava ainda mais a área a ser atendida e saneada, e a possível resistência aos inseticidas organoclorados, o mosquito reapareceu na América Latina na década de 1960. Em 1963 foi detectada a reemergência do DENV 1 e DENV 2, com ocorrência de epidemias nas décadas seguintes. Até 1980 a ocorrência da doença voltou a se expandir com circulação dos quatro sorotipos, intensificando a magnitude das epidemias em locais já endêmicos como América Latina e Caribe, além do sudeste asiático e Pacífico Sul (BARRETO; TEIXEIRA, 2008; BRATHWAITE DICK, 2012).

A reemergência da dengue nas Américas, descrita por Pinheiro e Nelson em 1997, mostra que o *Aedes*, que chegou a ser erradicado em 21 países no período de 1948 a 1972, infestou todos os países americanos com exceção do Chile, Canadá e Bermudas antes do fim do século XX. De tal forma, a maior parte dos países do continente americano e do caribe

registram endemicidade com transmissão autóctone na década de 1990.

Nas últimas décadas, epidemias foram relatadas ciclicamente a cada três ou cinco anos, aumentando em frequência e número de casos na América Latina. Esses registros marcam a chamada quarta fase das epidemias de dengue nas Américas descrita por Brathwaite Dick (2012). Nesse período o número de países com registro de incidências maiores que 100 casos por 100.000 habitantes subiram de cinco na década de 1980, para sete durante 1990 e para 15 entre 2000 e 2007 (SAN MARTIN; et al., 2010; BRATHWAITE DICK, 2012; MURRAY; et al., 2013).

Nos Estados Unidos a reemergência, apesar de tardia, foi registrada entre os anos de 2010 e 2014. A disseminação dos vírus de dengue, com circulação múltipla dos vírus DENV-1, DENV-2, DENV-3, tornou obrigatória a notificação compulsória dos casos em 2010. Em 2009 a Flórida apresentou os primeiros registros de dengue, com 29 casos, em 2010 ocorreu aumento nos registros, passando para 67 casos (BOURI, et al., 2012).

### **2.2.3 Dengue no Brasil**

No Brasil as primeiras documentações de dengue foram registradas ainda no período colonial com o primeiro caso, com sintomas similares a dengue, descrito no Recife em 1685. Nos primórdios das documentações, no século XIX, o país não chegava a registrar epidemias como as da América Central e Caribe, sendo a ocorrência de casos de forma esporádica (SALLES, 2018).

A primeira referência à dengue causando epidemia, com descrição na literatura, foi entre 1846 e 1853 nos estados de São Paulo e Rio de Janeiro. Tais epidemias restringiam-se então ao litoral, como em Niterói em 1923, e ligadas às navegações, como em Salvador em 1928. Na primeira metade do século XX a doença se manteve endêmica também nas regiões Norte e Nordeste, inquérito sorológico realizado por Causey e Theiler, entre 1953 e 1954 mostrou circulação de anticorpos em população residente na Amazônia brasileira (BRAGA; VALLE, 2007; BARRETO; TEIXEIRA, 2008; SALLES, 2018).

Nesse contexto o *Aedes* era também o principal vetor da Febre Amarela no país, doença essa de maior letalidade e relevância epidemiológica. De tal forma campanhas para o controle dessa outra arbovirose incluíam o plano de erradicação do *Aedes*, encampada ainda entre 1902 e 1907, com a criação de brigadas sanitárias, e que se estenderam até as décadas de 1930 e 1940. Essas campanhas ocorriam simultaneamente em diversos países tropicais com o investimento da Fundação Rockfeller e utilizavam dos avanços obtidos na indústria pesticida

durante as guerras mundiais (LOWY, 1999; BRAGA; VALLE, 2007; WARKENTIEN; PAVLICEK, 2016).

No Brasil a campanha atingiu seu objetivo na década de 1955, com a confirmação da erradicação do último foco do *Aedes*, e demarcando o período considerado silencioso para a Dengue no país. Após o fim da agenda campanhista no continente americano, o Departamento Nacional de Endemias Rurais (DENERu) foi criado, sendo posteriormente substituído pela Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (Sucam), dando continuidade as ações o país controlou a primeira onda de reemergência, sendo novamente considerado erradicado o *Aedes* no ano de 1973 (BRAGA; VALLE, 2007).

As ações, entretanto, descontinuadas pela ausência do capital externo, e por fatores como o aumento demográfico e acelerado da urbanização no país, extensão territorial, condições climáticas extremamente favoráveis ao *Aedes*, bem como deficiência de infraestrutura sanitária, não foram suficientes para conter a reemergência da dengue que ocorria na América Latina na segunda metade do século XX (BARRETO; TEIXEIRA, 2008; TEIXEIRA; et al., 2009).

A reinfestação do *Aedes*, e posterior reemergência da dengue foi marcada em 1982 com a primeira confirmação laboratorial de epidemia por dengue, com identificação do DENV-1 e 4 em Boa Vista, capital do estado de Roraima. Com a realização de um inquérito sorológico mais de onze mil casos foram confirmados. Nesse contexto a dispersão do *Ae. aegypti* ainda não era nacional e as epidemias eram autocontidas, entretanto a epidemia no estado do Rio de Janeiro em 1986 mudou esse paradigma. Foi identificado o DENV-1, que rapidamente circulou para a região nordeste do país atingindo os estados de Ceará e Alagoas e em 1987 o estado de Pernambuco (BRAGA; VALLE, 2007; BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

A mobilidade humana nessa circulação viral foi importante característica para tornar a dengue endêmica no país após a reintrodução. A incidência então evoluiu com epidemias intercaladas por períodos de baixa ocorrência. Em 1990 e 1991, uma nova onda de casos emergiu após a introdução do DENV-2, novamente no Rio de Janeiro, com ocorrência de casos graves, e em 1998 epidemias simultâneas ocorreram em dezesseis estados. Siqueira e colaboradores em 2005 caracterizaram três períodos epidêmicos até o fim do século XX, sendo a primeira em 1986-87, a segunda em 1990-1991 e a terceira em 1997-1998 (SIQUEIRA; et al., 2005; BRAGA; VALLE, 2007; BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

Desde então a disseminação do vírus dengue e do *Ae. aegypti* no Brasil mudou a ocorrência esporádica e auto-limitada registrada no país até a década de 1990. As regiões Nordeste e Sudeste respondiam pela maioria dos casos prováveis e os sorotipos DENV 1,

DENV 2 e DENV 3 (OPAS, 1997). Bohm *et al.* (2016) analisaram a tendência da incidência de dengue no Brasil, nas primeiras décadas do século XXI. No período, todas as regiões brasileiras enfrentaram epidemias autóctones de dengue, mesmo que de baixa incidência, como na região Sul do país, conhecida por possuir temperatura e clima menos propício para o desenvolvimento do vetor.

Bezerra e colaboradores, em revisão sistemática, associaram a ocorrência de picos epidêmicos ao longo dos anos com a introdução de dois ou mais sorotipos em períodos curtos de tempo em vários estados, como nos anos de 1995 a 1999 no Amazonas, Piauí, Espírito Santo, Minas Gerais e Pará, e entre 2000 a 2004 no Maranhão, Santa Catarina, Mato Grosso, Paraná, Acre, Paraíba, Sergipe e Rio Grande do Sul. Também demonstrou que casos graves e óbitos registrados no Nordeste do Brasil tiveram diferentes padrões de introdução de sorotipos DENV-1 e DENV-2 em nove estados da região.

Entre 1990 e 2017 a ciclicidade e os picos de epidemia da dengue se modificaram no Brasil, encurtando o período de anos interepidêmicos e aumentando a magnitude e duração das epidemias. O cenário brasileiro, que já concentrava a maior parte das notificações nas Américas, atingiu o ápice da incidência no ano de 2013 quando houve mais de 1,6 milhão de notificações, com concentração nas regiões Sudeste, Centro-Oeste e Sul. Entretanto, em 2015 e 2016, esses números foram superados por novas epidemias, superando os 700 casos por 100.000 habitantes nos três períodos (GOTO; *et al.*, 2016; ANDRIOLI; BUSATO; LUTINSKI, 2020).

O aumento da gravidade nos casos brasileiros, também é um registro da primeira década do século XXI. A predominância do DENV-3, em 2002, a recirculação do DENV-2 em 2008 e cocirculação com o DENV-1 na epidemia de 2010 resultou na elevação dos óbitos para a casa das centenas pela primeira vez na série histórica e a letalidade passou de 0,00% para 0,09% (SIQUEIRA; *et al.* 2011; ANDRIOLI; BUSATO; LUTINSKI, 2020). Em 2010 também é registrada a reemergência do DENV-4 é em Roraima, como ocorrido há 30 anos. A cocirculação dos quatro sorotipos, em intervalos de predominância de sete a dez anos, é responsável, não só pelo aumento da gravidade dos casos, mas pela rápida expansão geográfica da dengue em todos os estados (ARAÚJO, *et al.*, 2017; ANDRIOLI; BUSATO; LUTINSKI, 2020).

A série histórica de dengue no século XXI para o Brasil mostra que a distribuição de casos prováveis por região tem-se aproximado em termos de proporção. Somente a região Norte continua sendo a que menos notifica, com o Sul e Centro-Oeste aumentando sua participação no número de casos. Outra tendência é o avanço em quantidade de casos registrados, nos últimos cinco anos, somente em 2021 o país não se aproximou da marca de 1 milhão, ou mais,

de casos prováveis (BRASIL, 2023).

#### **2.2.4 Dengue em Minas Gerais**

Em Minas Gerais a primeira epidemia é descrita em 1998, com 147.418 casos registrados. Desde a reintrodução do *Ae. aegypti* casos esporádicos foram reportados na Zona da Mata, região de fronteira com o estado do Rio de Janeiro, e no Triângulo Mineiro. Somente em 1996 houve o primeiro relato de caso na região metropolitana do estado, em Belo Horizonte. Desde então há o aumento exponencial de epidemias, com ampliação da ocorrência a todas as regiões administrativas do estado (SERUFO et al., 1993; CAMPOS; et al., 2015).

Entre 2009 e 2014 uma expansão da circulação viral foi vista em Belo Horizonte, a capital do estado, com circulação de todos os quatro sorotipos. Essa detecção mostra a disseminação e interiorização da doença no estado, pouco mais de uma década somente após as primeiras ocorrências. Houve então um rápido aumento no número de registros e primeiros sinais de aumento no número de internações provocadas na cidade (RABELO, et al., 2020).

Grandes epidemias para o estado foram registradas em 2008, com 52 mil casos, 2010, 194 mil registros, e 2013, 368 mil. Em 2010 Minas Gerais foi a unidade da federação com maior número de notificações do país, nesse período o estado registrava a co-circulação dos sorotipos 1, 2 e 3 da dengue. Em 2011 houve a introdução do sorotipo DENV-4, no município de Frutal, que circulou concomitante ao DENV-1 até o ano de 2014. O estado, também em 2014, confirmou a circulação do vírus chikungunya, pela primeira vez. Nesse período, já eram contabilizados mais de 300 óbitos por dengue (MINAS GERAIS, 2014; CAMPOS; et al., 2015).

A partir da última década, o estado de Minas Gerais sofreu com epidemias consecutivas de três em três anos (2010, 2013, 2016 e 2019). Entre 2010 e 2023 o estado totalizou mais de 2,5 milhões de casos, foram ainda 1.176 óbitos confirmados, com 201 em investigação. Na última sazonalidade, apenas 33 dos 853 municípios do estado não registraram pelo menos um caso provável da doença, sendo ainda 194 óbitos confirmados em 2023 e 70 em investigação (MINAS GERAIS, 2023).

### **2.3 Aspectos Epidemiológicos da Dengue**

A caracterização das epidemias de dengue deve levar em consideração a magnitude da carga da doença não só em número de casos, mas de internações e óbitos provocados durante

as ocorrências. O estudo de Mendes (2000) compara a evolução das notificações feitas ainda ao Centro Nacional de Epidemiologia (CENEPI) de 1980 a 1997 no Brasil com as internações no SIH/SUS, ressalta-se que esse sistema só incluiu o diagnóstico por dengue em 1991. Descreve-se então o crescimento paralelo entre o aumento do número de casos notificados ao CENEPI com o número de internações em 1996, 1997 e 1998.

Nunes et al. (2019) apresentam a comparação entre o número de óbitos e o número de casos notificados entre 1986 a 2015. A variação entre casos e óbitos no Brasil revela anos com letalidade dissociada das epidemias, isso devido ao padrão de co-circulação e reintrodução de sorotipos provocar infecções mais graves quando o indivíduo é reinfestado. A descrição da ocorrência de sorotipo circulante é variável associada a gravidade, reincidência e epidemias de dengue em vários estudos. Siqueira et al. (2005) mostra a situação epidemiológica brasileira de 1981 a 2002, com destaque para a introdução/reintrodução dos sorotipos e a ocorrência de grandes epidemias e aumento das hospitalizações com a introdução do DENV-1 em 1986, DENV-2 em 1990 e DENV-3 em 2000.

A relação entre circulação ou reintrodução de sorotipo viral de dengue causando epidemia no território é explorada por Kouri et al. (1986) em um relato da epidemia de 1981, ocorrida em Cuba, após a introdução do sorotipo DENV-2. Houve uma média de quase 10 mil casos diários nas semanas de maior epidemia, com 158 óbitos totais. O número de hospitalizações comparando uma primeira e segunda infecção por dengue foi avaliado no México mostrando 77% de internações advindas de uma segunda infecção (CARDENAS-PEREA; et al. 2020). Entretanto, no Brasil, o estudo de Nunes demonstrou que casos primários também podem ser fatais (NUNES et al. 2019).

O descritivo da sazonalidade da dengue, obtida por semana epidemiológica ou mês dos primeiros sintomas ou internação do caso, é robusto na literatura, principalmente associado a condições climáticas e de pluviosidade. A diferença nos meses de incidência e epidemia nos hemisférios Sul e Norte marca essa característica sazonal, a dengue concentra-se em meses de maiores temperaturas médias e de maiores índices pluviométricos, que amplificam a população de *Aedes* e, por conseguinte, a transmissão do vírus (FERREIRA; YANG, 2003).

O número de casos graves de dengue na epidemia de 1981 em Cuba, hemisfério norte, se concentrou nos meses de junho a agosto (KOURI, et al., 1986). Na Malásia os casos se concentraram em janeiro e fevereiro (IBRAHIM, et al., 2007). Em Taiwan em outubro e novembro (CHANG, et al. 2018). No Paquistão de agosto a outubro e na Índia de julho a setembro, período pós-ocorrência das monções (RAZA, et al. 2014). No Brasil, Corrêa, França e Bogutchi relataram em Belo Horizonte a ocorrência sazonal de fevereiro a maio (CORRÊA;

FRANÇA; BOGUTCHI, 2005). Câmara (2007) registrou a maior incidência nos meses mais quentes do ano, no primeiro trimestre, em quatro das cinco regiões brasileiras.

A distribuição mensal dos casos registrados entre 1986 a 2003 revelou que apenas o Nordeste brasileiro teve maior número de casos entre abril e junho, principalmente pela característica pluviométrica diferente do sudeste brasileiro. Nas regiões Sudeste, Centro-Oeste e Sul mais da metade dos ocorreram de janeiro a março, marcando a relação climática com a ocorrência da doença (CÂMARA, et al. 2007).

A caracterização dos casos por sexo tem mostrado uma constante e similar razão entre homens e mulheres em termos de incidência e gravidade, entretanto estudos na Ásia e nas Américas mostram o sexo feminino com maior risco de desenvolver a doença e de internação por dengue. Uma explicação recorrente na literatura é a maior procura por assistência médica entre as mulheres do que pelos homens (SIQUEIRA; et al., 2005; NUNES et al. 2019).

As variáveis demográficas predominantemente utilizadas e avaliadas para dengue na literatura são escolaridade, raça/cor e área de residência (urbana e rural), além de sexo e faixa etária. Uma baixa escolaridade, raça/cor preta ou parda e residência em zona rural foram descritas como fator de risco para mortalidade nos casos graves de dengue no Brasil, ressaltando os determinantes socioeconômicos associados ao agravamento da dengue (MORAES, et al., 2013). Indicadores socioeconômicos e de urbanização são estatisticamente associados ao risco de mortalidade e letalidade por dengue no Brasil, cita-se o índice de Gini, a taxa de urbanização e existência de coleta de lixo como variáveis correlacionadas ao óbito (PAIXÃO, et al., 2015). A avaliação da ocupação dos pacientes com dengue ou dengue grave foi realizada por Ibrahim et al. (2007) na Malásia, onde 30,1% dos pacientes atendidos no University Malya Medical Center em Kuala Lumpur eram estudantes, reforçando que, no sudeste asiático, casos que requerem cuidado ocorrem em adolescentes.

Na literatura, essa diferença epidemiológica da dengue entre América e Sudeste Asiático revela que há uma maior incidência de casos totais nos países americanos, entretanto menos casos graves, com manifestações hemorrágicas. Além da diferença entre faixas etárias acometidas, sendo nas Américas uma doença que incide com maior proporção na população economicamente ativa, enquanto na Ásia uma doença pediátrica e hebiátrica (TEIXEIRA; et al., 2009; RODRIGUEZ-BARRAQUER; et al., 2011).

No Brasil, há, então, específico interesse no deslocamento da faixa etária de incidência de quadros graves de dengue em crianças e adolescentes, abaixo de quinze anos. Nunes e colaboradores, em 2019, descrevem que entre 1986 e 2006 os óbitos ocorriam mais frequentemente em adultos, mas devido à reintrodução do DENV-2 entre 2007 e 2008, menores

de 15 anos começaram a apresentar quadros graves, sendo essa faixa etária responsável por mais da metade dos óbitos nessa epidemia. Houve a partir daí uma terceira mudança, com queda no número de casos graves e óbitos em menores de 15 anos, dado que a doença avançou para a população economicamente ativa após a epidemia de 2010 (PAIXÃO, et al., 2015; NUNES et al. 2019).

O estudo de Guzman et al. (2002) mostrou uma associação entre a idade e o risco de evoluir para uma síndrome de permeabilidade vascular durante uma infecção secundária por dengue, comum em países com epidemias persistentes. A letalidade também era maior em crianças mais novas, de três a quatro anos, do que em crianças entre cinco e nove anos ou acima dos dez anos de idade. Novamente tem-se faixa etária e sorotipo circulante sendo avaliadas como variáveis de gravidade.

Para além da co-circulação ou reintrodução de novo sorotipos outros fatores de risco são investigados na literatura. A presença de comorbidades é discutida por Macias e colaboradores, 2021, comparando dados do México, Colômbia e Brasil. Calculou-se a proporção de casos de dengue que vieram a óbito mostrando que a presença de disfunções pulmonares, doença isquêmica do coração e insuficiência renal possuem maior risco de mortalidade entre hospitalizados por dengue, achado consistente nos três países avaliados (MACIAS, et al. 2021).

Chang et al. (2018) demonstraram que hipertensão, diabetes, doença renal, hepática ou cardiovascular em pacientes hospitalizados por dengue são fatores de risco para o desenvolvimento de casos graves. Tais comorbidades, por afetarem a resposta inflamatória e imunológica adequada, diminuírem a capacidade de regular o metabolismo celular e a integridade do tecido endotelial acabam provocando extravasamento plasmático e/ou manifestações hemorrágicas em pacientes em fase de viremia. Um estudo de caso controle na China revelou a associação entre hipertensão e casos graves dengue, levando a instabilidade do glicocálix endotelial (NG; et al., 2022).

Assim como a presença de comorbidades, a avaliação da utilização de exames laboratoriais como variável de interesse para análise da mortalidade e hospitalização por dengue é descrita na literatura levantada (RAZA, et al. 2014; CHANG, et al. 2018). A avaliação da plaquetopenia conduziu a verificação de que o diagnóstico precoce desse componente melhora o prognóstico contra a fatalidade, mostrando-se uma variável importante. A presença de efusão cavitária e hematócrito aumentado também foram fatores de risco para o óbito em pacientes com dengue (MORAES, et al., 2013).

Na Índia, pacientes internados numa unidade de atenção terciária, em 2018,



confirmados para dengue, foram avaliados para descrever a gravidade dos casos. 40,75% (306) possuíam sinais de alarme, com quatro óbitos. A persistência da febre para mais de sete dias estava associada a gravidade. O choque por dengue estava presente em 10,65% dos hospitalizados e junto à diátese hemorrágica com trombocitopenia, com demanda por transfusão de plaquetas, foram as complicações mais relatadas. Em sequência foram relatadas a injúria renal, síndrome da angústia respiratória e hepatite severa como achados em casos severos de dengue (PADMAPRAKASH, et al., 2020).

Um estudo em uma unidade de atenção terciária no Paquistão, de 2003 a 2007, mostrou que trombocitopenia, neutropenia e monocitose estão mais presentes em pacientes com casos caracterizados anteriormente como febre hemorrágica do que em quadros mais brandos de dengue, enquanto leucopenia estava mais presente no segundo caso. Apenas pacientes com diagnóstico sorológico, IgM positivo, para dengue foram avaliados, uma importante forma de reduzir vieses de seleção, tal seja, apenas pacientes com infecção recente pelo vírus foram estudados e não todos aqueles com clínica sugestiva (KHAN, et. al., 2010).

O mesmo estudo reforçou o uso da avaliação da função hepática (AST e ALT) para prognóstico dos pacientes com dengue grave, em concordância com os achados de Souza e colaboradores em Pacientes do Rio de Janeiro (SOUZA; et al., 2007; KHAN, et. al., 2010). De tal forma o uso de exames complementares como hemograma completo, com contagem de plaquetas, função hepática e marcadores de inflamação ainda nos primeiros dias de sintomas podem ser úteis para identificação de pacientes com prognóstico desfavorável, conforme preconizado pela classificação de risco. Principalmente por um dos fatores de risco, apresentados na literatura, ser justamente a dificuldade do diagnóstico clínico precoce para intervenção e evitar o agravamento provocado pela desidratação e resposta inflamatória desregulada (PAIXÃO, et al., 2015).

A presença de unidades de atenção primária à saúde também foi investigada com potencial para redução da letalidade dos casos. Indicadores relacionados a assistência são pouco descritos na literatura, avaliar a qualidade da assistência, principalmente no Brasil onde a resolutividade hospitalar tende a ser baixa, é um potencial indicador para o desfecho da dengue. A qualidade das ações de vigilância e controle do vetor, também participam no contexto da gravidade das epidemias, uma vez que em grandes epidemias a capacidade de resposta do serviço de saúde é suplantada. (DIAZ-QUIJANO; WALDMAN, 2012; PAIXÃO, et al., 2015).

Estudos ecológicos da mortalidade por dengue têm demonstrado a existência de correlação entre condicionantes socioeconômicos e o óbito. O estudo de Diaz-Quijano e Waldman (2012) aplicou essa metodologia na América Latina avaliando regiões descritas como

Andina, Cone Sul, Caribe, América Central e Brasil. Os achados relacionam o aumento da mortalidade a múltiplos fatores, incluindo interações entre determinantes sociais e ambientais. Uma alta densidade populacional, por exemplo, dificulta a capacidade de assistência nos centros urbanos, dada a grande magnitude de pessoas expostas e doentes. A alta demanda por serviços urbanos, como infraestrutura e saneamento, desigualdade, pobreza, medida pelo Índice de Desenvolvimento Humano, são fatores relacionados a dificuldade de controlar a ocorrência e a duração de epidemias de dengue, bem como fornecer assistência médica. O mesmo artigo traz outra ponderação importante, usar o município como unidade de análise ao invés de países/regiões reduziria o potencial de vieses ecológicos (DIAZ-QUIJANO; WALDMAN, 2012).

Outro indicador de interesse é o uso da letalidade, seja entre os casos totais ou em hospitalizações, para caracterização da epidemiologia da dengue. As epidemias registradas mostram que a maioria dos casos não são fatais, e o uso da incidência como denominador diminui a sensibilidade da análise, até porque os óbitos são investigados e estudados com mais detalhes (DIAZ-QUIJANO; WALDMAN, 2012; PAIXÃO, et al., 2015). Destaca-se que entre 2000 e 2015, no Brasil, o crescimento no número de casos foi de 232%, enquanto os óbitos aumentaram em 639%. O aumento da taxa de mortalidade também superou o da taxa de incidência mostrando disparidade nos dois registros, inclusive entre regiões do país (ARAÚJO, et al., 2017).

A literatura traz outra importante discussão acerca da sobremortalidade por dengue. Malhão et al. (2013) avaliou na região metropolitana do Rio de Janeiro todos os óbitos por dengue e por doenças infecciosas que fazem parte do seu diagnóstico diferencial ocorridos no período de 1986 a 2008. Espera-se encontrar um prévio excesso de incidência em períodos com alta mortalidade. O artigo concluiu que houve um excesso de mortalidade durante a epidemia de 2008 em menores de 15 anos. Mas chama a atenção nesse estudo a redução dos óbitos avaliados em abril de 2008, mês que registrou o maior número de casos naquela sazonalidade, o que fomenta discussões sobre possíveis medidas de intensificação do controle, prevenção e manejo, e principalmente, registro de casos, adotadas em grandes epidemias (MALHÃO, et al., 2013).

Avaliar a sobremortalidade permite desvendar o excesso de óbitos, em decorrência da subnotificação, já esperada e discutida para a dengue na literatura (MORAES, et al., 2013; PAIXÃO, et al., 2015; NUNES et al. 2019). Uma análise de concordância entre os dados pode ser feita entre os óbitos em registros hospitalares ou no Sistema de Informação de Mortalidade, comparado ao registro histórico de casos notificados. Os dados brasileiros de mortalidade por

dengue, entre 2000 a 2005, por exemplo, revelaram subnotificação dos óbitos registrados no SINAN entre (25,9% e 63,4%) e SIM (11,3% e 27,5%) (MORAES; DUARTE, 2009; MALHÃO, et al., 2013). De tal forma, utilizar sistemas de informações diferentes para descrição da epidemiologia da dengue potencializa a caracterização da doença.

## **2.4 Sistemas de Informação e Vigilância Epidemiológica**

O conceito de vigilância epidemiológica foi desenhado através da coleta contínua e sistemática de dados relativos à distribuição de doenças, agravos ou eventos relacionados a saúde, além da investigação de seus determinantes e promoção de indicadores para o uso na prevenção, controle e promoção da saúde. A partir disso, diversos sistemas de vigilância foram criados para atender tais conceitos (CDC, 1988).

Como premissas para execução da vigilância epidemiológica de forma completa têm-se os seguintes processos bem descritos: 1) Coleta de dados; 2) Processamento de dados coletados; 3) Análise e interpretação dos dados processados; 4) Recomendação das medidas de controle apropriadas; 5) Promoção das ações de controle indicadas; 6) Avaliação da eficácia e efetividade das medidas adotadas; e, 7) Divulgação de informações pertinentes (BRASIL, 2002).

Os sistemas de vigilância, então, instrumentalizam parte desse processo, sendo alimentados pelos dados obtidos nos serviços de saúde. Dentro do SUS e na saúde suplementar, independente do nível de atendimento (ambulatorial, especializado e intensivo) os dados processados devem gerar informações sobre as condições de saúde que mais impactam a população e subsidiar processos, ações e financiamento necessários para os serviços de saúde (LESSA, et al., 2000).

Historicamente, no Brasil, as primeiras ações no sentido de vigilância ocorreram no início do século XX, durante a epidemia de peste no Rio de Janeiro. Foi estabelecida por lei a notificação obrigatória dos casos de tifo, cólera, febre amarela, peste, varíola, difteria, febre tifóide, tuberculose aberta e lepra ulcerada (ALBUQUERQUE, et al., 2002). Nesse período as ações sanitárias focavam no controle de epidemias e campanhas de imunização, expandindo o arcabouço legal que embasava tais ações. A Campanha de Erradicação da Malária na década de 1950 e da Varíola (1966-1973) foram inspirações para o aprimoramento e incorporação das atividades da vigilância epidemiológica no Brasil. Em 1969 havia sido criado um sistema semanal de notificação de doenças, consolidado pelas secretarias estaduais de saúde e repassadas ao Ministério da Saúde (ALBUQUERQUE; et al., 2002; BRASIL, 2002).

O Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE) então foi criado em 1975, conforme recomendação da 5ª Conferência Nacional de Saúde. A intenção era compatibilizar e agregar as informações de doenças transmissíveis já coletadas por seus vários programas nacionais sob um mesmo sistema (ALBUQUERQUE; et al., 2002; BRASIL, 2002). Com a promulgação da Lei 8.080 de 1990 e a criação do Sistema Único de Saúde (SUS), o conceito de Vigilância Epidemiológica foi fortalecido e descentralizado para os municípios, os quais passaram a ser elementos fundamentais na cadeia de informação para consolidação dos dados em todo o país (BRASIL, 2002).

A primeira Lista Nacional de Doenças de notificação compulsória surgiu então no contexto do decreto que instituiu a SNVE. O objetivo era elencar e padronizar o registro das ocorrências de interesse para o Ministério da Saúde. A lista, daí em diante, passou a ser constantemente alterada de acordo com a emergência de novos agravos, doenças e inclusão eventos relacionados a saúde pública, definidos inclusive por estados e municípios via legislação específica. A Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública atual foi definida, a nível ministerial, pela Portaria de Consolidação número 4, de setembro de 2017 em seu anexo V, que foi atualizada em março de 2023 pela portaria número 217 de primeiro de março de 2023 (BRASIL, 2007; BRASIL, 2009; BRASIL, 2017).

Com a necessidade de organização dos dados coletados o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) foi regulamentado para uso no ano de 1998 através do Cenepi, o sistema foi gradualmente se desenvolvendo a partir de 1993. O desenho do sistema foi norteado pela organização tripartite do SUS, inclusive pela necessidade de rápida comunicação entre os entes e pela necessidade de consolidar e uniformizar as definições de caso, além de ser a principal fonte de informação epidemiológica no país (LAGUARDIA, et al., 2004).

A coleta de dados inicia nos serviços de saúde locais, com preenchimento de uma Ficha Individual de Notificação, instrumento esse que é padronizado no país e que gera informações clínicas, epidemiológicas e sociodemográficas dos notificados. Essa ficha então é enviada para as esferas municipais de vigilância, posteriormente para o estado e em seguida para o Ministério da Saúde. Um programa de computador foi necessário e desenvolvido no início do século XXI para receber e armazenar os dados advindos dos municípios, o SINAN DOS. A proposta era acompanhar o processo de descentralização do SUS dando maior protagonismo à vigilância municipal. Desde então o sistema passou por atualizações frequentes com intuito de incluir ou modificar campos, melhorar seus atributos, além incluir agravos de interesse para notificação.

Em 2006 o mesmo passou para a versão *desktop*, o SINAN NET, que continua em funcionamento atualmente (LAGUARDIA, et al., 2004; BRASIL, 2007; BRASIL, 2009).

Acompanhando a evolução da informação epidemiológica no Brasil a dengue passou a ser notificada em uma versão *web* do SINAN, a partir de 2010, o SINAN Online. Em 2014, todo o banco de dados de dengue do SINAN Net foi transmitido para o SINAN Online. Ainda nesse ano, o Brasil começou a adotar a nova classificação de casos de dengue da OMS, sendo atualmente classificados como dengue, dengue com sinais de alarme e dengue grave. Essa foi apenas uma das modificações que ocorreram ao longo dos últimos anos na inclusão, alteração ou exclusão de campos nas fichas de notificação (BRASIL, 2016).

Mesmo com toda a evolução no que diz respeito ao Sistema de Informação a vigilância epidemiológica da dengue no Brasil é primariamente passiva e pouco sensível, caracterizada por notificações compulsórias, mas por demanda espontânea na atenção básica municipal, ou nas internações hospitalares provocadas por casos graves que demandam internação (MENDES; et al., 2000; DUARTE; FRANÇA, 2006).

Nesses casos hospitalizados, além da notificação compulsória outro documento torna-se importante do ponto de vista epidemiológico, a Autorização de Internação Hospitalar (AIH). Criada para fins administrativos a AIH é o instrumento que gera dados para o Sistema de Internações Hospitalares do SUS (SIH-SUS). Este sistema foi implantado no Brasil como Sistema Nacional de Controle e Pagamento de Contas Hospitalares (SNCPCH) em 1976 e destinava-se ao controle de pagamento de atos médicos aos hospitais contratados. (LEVCOVITZ; PEREIRA, 1993). O sistema, que desde 1983 contém o banco de dados das internações hospitalares do país, passa a se chamar SIH-SUS em 1991, e não é universal, uma vez que só registra hospitalizações cobertas pela rede pública de saúde brasileira (BRASIL, 2009).

Antes da instituição do sistema o repasse de recursos para as unidades hospitalares que atendiam pelo SUS era feito de forma não periódica, não atendendo a necessidade de medir e racionalizar os pagamentos conforme a prestação de serviço. A AIH surgiu como uma ferramenta de normalização do pagamento médio por internação, sem a necessidade individual de checar faturas apresentadas pelos hospitais para cada ressarcimento. Apesar do predominante caráter administrativo em seu uso pelos serviços de saúde a “Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde” (CID) é utilizada como registro no campo diagnóstico, criando um indicador epidemiológico para agravos que resultem em internação (LESSA; et al., 2000; BRASIL, 2009).

Dessa forma o SIH-SUS desponta como um sistema valioso para a descrição do perfil

de morbimortalidade hospitalar no Brasil. Sendo o mesmo instrumento de informação das diversas causas de internação, da evolução dos pacientes e, por conseguinte, da qualidade do atendimento na atenção terciária ou especializada e, em comparação com o SINAN, pode descrever possíveis sub-registros. Além das variáveis sociodemográficas, os sistemas de notificação hospitalar fornecem informações sobre presença de comorbidades, número de internações, diagnóstico no momento da admissão, internações em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e tempo de permanência, o que caracterizaria os casos de dengue hospitalizados. Avaliar o risco de óbito para cada um desses achados e compará-los por tempo e espaço de ocorrência traria uma importante caracterização epidemiológica (LESSA; et al., 2000; MENDES; et al., 2000).

A possibilidade de cruzar os dados é valiosa por potencializar os atributos de dois ou mais sistemas. O SIH-SUS, avaliado individualmente, não descreve aspectos clínicos robustos da doença e pode levar a seleção pacientes que não demonstrem uma epidemiologia abrangente da dengue, uma vez que os casos tendem a ser mais graves, dando uma distorção na real letalidade da doença (MORAES; DUARTE, 2009; MORAES, et al., 2013).

Para avaliar e registrar a ocorrência do óbito o Brasil possui o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), criado em 1975, como um subsistema do Sistema de Informação em Saúde (SIS). Unificando mais de quarenta modelos de declaração de óbito utilizados até então, a iniciativa cumpria a necessidade de um modelo único de atestado de óbito proposto pela OMS. A declaração de óbito torna-se o instrumento individual de coleta de dados e permite acesso a investigação da causa básica de cada óbito codificado pelo CID no sistema de vigilância epidemiológica (BRASIL, 2001; BRASIL, 2009).

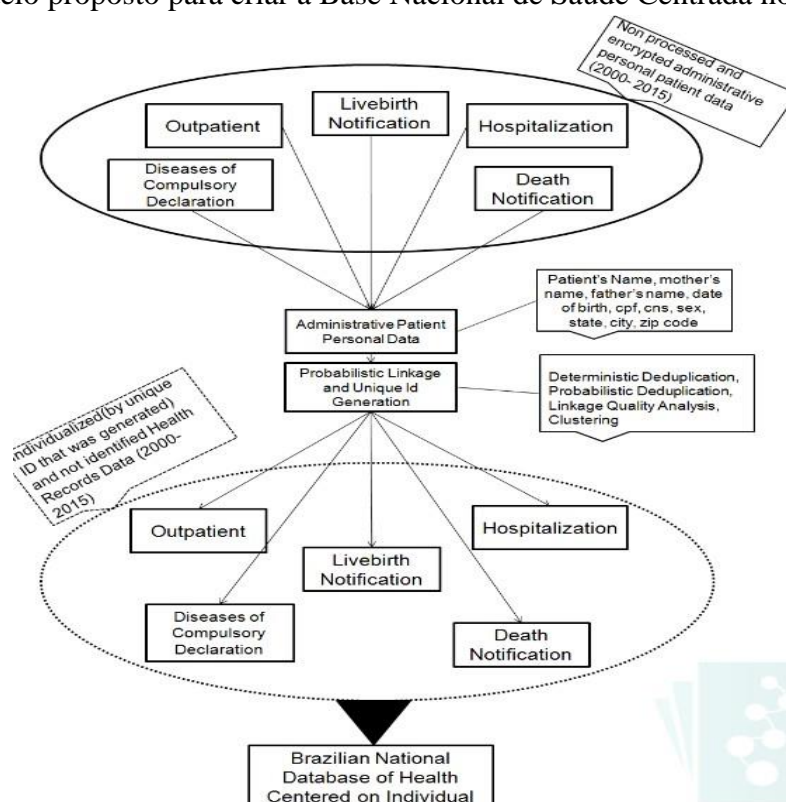
O documento aprovado então passou por uma série de reformulações ao longo dos anos, e é emitido em três vias desde 1994, sendo uma de guarda das secretarias de saúde, outra é entregue à família para realizar o registro civil do óbito no cartório e a terceira fica com a unidade notificadora do óbito. A implantação do SIM como sistema oficial informatizado ocorre em 1991, quando foi possível a disponibilização dos dados relacionados ao óbito no Brasil em formato digital, *cd-rom*. Entretanto a base legal que abarcou a implantação do sistema só é aprovada nos anos 2000, com a regulamentação da coleta dos dados, o fluxo, a periodicidade e a guarda deles. A declaração de óbito então se torna instrumento indispensável para o registro do óbito no país (BRASIL, 2009).

Outros sistemas de informação ajudam a desenhar o histórico da vigilância epidemiológica nacional, como o Sistema Nacional de Nascidos Vivos (SINASC) e Sistema de Informação Ambulatorial (SIA), no Brasil, há uma estimativa de 54 sistemas de informação em

uso entre os anos de 2010 e 2018 em pesquisa realizada por Neto e Chioro, 2021. Porém, na estrutura da vigilância epidemiológica atual no SUS, essas informações estão desvinculadas do paciente, sem uma linearidade dos registros para cada ocorrência, impossibilitando a análise histórica de um indivíduo de forma completa. A grande e complexa abrangência de registros em saúde no país torna difícil a missão de desenvolver pesquisa e gestão, bem como exercer o controle social das ações em saúde conhecer os determinantes da mesma (NETO & CHIORO, 2021).

Da necessidade de se construir um banco de dados centrado nos indivíduos, e nos diferentes registros em diversos sistemas de saúde, um modelo probabilístico deduplicado foi criado integrando diferentes Sistemas de Informação, a saber SIH-SUS, SIA e SIM. A iniciativa buscava tratar o problema da identificação individual de cada paciente atendido pelo SUS, uma vez que o Cartão Nacional do Paciente não atendia a essa demanda e nem vinculava os registros ao indivíduo (GUERRA JUNIOR; et al., 2018).

Figura 2 – Modelo proposto para criar a Base Nacional de Saúde Centrada no Indivíduo.



Fonte: GUERRA JUNIOR; et al. 2018.

Sem um identificador único um processo de *Linkage* dos dados foi necessário após agrupar informações como: nome do paciente, data do nascimento, nome da mãe, sexo, cidade, além de diversos números identificadores como o registro de pessoa física e carteira de

identidade. Então o modelo probabilístico deduplicado foi capaz de identificar os registros, criando um número que serviria como identificador único para cada pessoa conforme figura 2. Nesse processo, mais de 1 bilhão de registros foram contabilizados, com quase 160 milhões de pacientes únicos identificados (GUERRA JUNIOR; et al., 2018).

## 2.5 Macrorregiões de Saúde de Minas Gerais

O Estado de Minas Gerais, situado na região Sudeste do Brasil, possui uma extensão territorial de 586.528,293 km<sup>2</sup> e 853 municípios, dados do Censo IBGE em 2010 contabilizaram uma população de 19.957.330 habitantes. Para atender a proposta de regionalização e acesso à saúde o espaço territorial foi recortado em 76 microrregiões e 13 macrorregiões de saúde de acordo com o Plano Diretor de Regionalização (PDR) de 2010 (Figura 3) (MALACHIAS; LELES; PINTO, 2010; IBGE, 2012). A tabela 1 apresenta a distribuição populacional e territorial por macrorregião de saúde em Minas Gerais.

Figura 3 – Divisão por macrorregiões de saúde em Minas Gerais de acordo com o Plano Diretor de Regionalização (PDR): apresentação cartográfica.



Fonte: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, 2016.



Tabela 1 – Número de municípios, extensão territorial e população das Macrorregiões de Saúde de Minas Gerais. Plano Diretor de Regionalização, 2010.

<b>Macrorregião</b>	<b>Número de municípios</b>	<b>Extensão territorial (km<sup>2</sup>)</b>	<b>População</b>
Centro	104	58.251,9	6.104.310
Centro Sul	50	15.104,8	723.489
Jequitinhonha	23	26.374,3	285.030
Leste	85	32.314,1	1.445.539
Leste do Sul	53	15.168,4	665.813
Nordeste	63	56.641,1	899.010
Noroeste	33	79.594,3	652.954
Norte	86	117.072,1	1.577.300
Oeste	55	29.257,9	1.190.853
Sudeste	94	24.664,7	1.566.672
Sul	153	53.766,3	2.609.602
Triângulo do Norte	27	42.783,7	1.178.946
Triângulo do Sul	27	35.534,7	697.812
<b>Minas Gerais</b>	<b>853</b>	<b>586.528,3</b>	<b>19.597.330</b>

Fonte: Plano Diretor de Regionalização, Diretoria de Regionalização e Estudos Assistenciais Subsecretaria de Gestão Regional, Minas Gerais, 2010. IBGE, 2012.

As diferenças demográficas e socioeconômicas entre as regiões administrativas recortadas pelo PDR atendem uma lógica territorial orientada para as redes de assistência e ordenamento do fluxo de atendimento nos diferentes níveis de atenção à saúde. A definição dessas unidades territoriais busca ordenar a gestão, planejamento e investimento dentro desses espaços (MALACHIAS; LELES; PINTO, 2010).

Minas Gerais é um dos estados mais heterogêneos do país, em termos climáticos, geográficos e socioeconômicos. As regiões Norte, Jequitinhonha e Nordeste de Minas concentram um número de municípios com baixo desenvolvimento econômico maior do que as regiões Centro, Sul, Oeste e Triângulos mineiros, sendo que a região central do estado concentra mais de 40% do PIB do estado. Vários municípios ainda possuem alta proporção de residentes na área rural ou peri-urbana, mostrando potencial para crescimento explosivo da urbanização e concentração demográfica. Soma-se a isso desigualdades de clima, regime pluviométrico, problemas de escassez hídrica e saneamento básico nas regiões mais ao norte do estado (MINAS GERAIS, 2019). Reforça-se que tais fatores estão diretamente relacionados com a dinâmica da dengue no estado.

### 3 JUSTIFICATIVA

A magnitude da dengue no estado de Minas Gerais nas últimas décadas, e seu crescente comportamento em termos de incidência, casos graves que demandam internação, e óbitos necessita de um olhar epidemiológico que integre diferentes indicadores epidemiológicos para caracterização de suas epidemias. Observar a dimensão do impacto em termos de assistência hospitalar desses pacientes únicos acompanhando a ocorrência da incidência acumulada dos casos deve permitir o dimensionamento de leitos em épocas epidêmicas, abordagem precoce baseada em fatores de risco e caracterização dos pacientes que evoluem para formas mais graves da doença.

O trabalho buscou, além de caracterizar os pacientes únicos internados e identificar as variáveis envolvidas no desfecho óbito por dengue, discutir as implicações desses achados na qualidade do registro e da vigilância executada no território. Uma forma de fomentar a importância dos dados epidemiológicos disponíveis para ações de saúde pública é o *linkage* de informações dos sistemas diversos. Trabalhar com pacientes únicos permitirá acompanhar a ocorrência de sucessivas epidemias levando a internações por dengue.

Aplicar esses achados nas diversas Macrorregiões que compõem o estado permite territorializar esse dimensionamento assistencial e as ações de promoção e prevenção da dengue. A dinâmica das epidemias pode não ser a mesma em regiões metropolitanas, urbanizadas e mais tropicais do que em outras mais rurais, com temperaturas mais amenas. Um estado tão grande e diverso deve adotar a territorialização das análises, principalmente na dengue, uma doença complexa e multifatorial onde fatores como ambiente, clima e temperatura, urbanização, densidade populacional e acesso aos serviços públicos diversos são determinantes para a ocorrência de epidemias.

## **4 OBJETIVO**

### **4.1 Objetivo geral**

Analisar a distribuição da morbimortalidade da dengue segundo incidência, hospitalização e óbitos em Minas Gerais, de 2008 a 2014, comparando o perfil dos pacientes internados no Sistema Único de Saúde (SUS) e a sua distribuição segundo ano e macrorregião de saúde de residência.

### **4.2. Objetivos específicos**

- 4.2.1. Descrever o perfil clínico e demográfico dos pacientes hospitalizados por dengue;
- 4.2.2. Comparar o perfil dos pacientes hospitalizados que evoluíram a óbito por dengue com aqueles que não evoluíram a óbito, e definir variáveis envolvidas com o desfecho;
- 4.2.3. Obter e analisar as séries temporais da incidência, hospitalização e óbito por dengue nas Macrorregiões de Saúde de Minas Gerais para verificação de sazonalidade, correlação e distribuição em *clusters*.

## 5 MÉTODOS

### 5.1 Desenho do estudo e fonte de dados

O estudo utiliza dados da coorte retrospectiva não concorrente de dados secundários dos pacientes selecionados da Base Nacional de Saúde Centrada no Indivíduo para caracterização dos pacientes únicos internados por dengue até o desfecho óbito por essa doença. Uma segunda análise foi realizada através de um estudo ecológico com séries temporais para incidência, hospitalizações e óbitos por dengue segundo macrorregião de residência.

O período do estudo, de 2008 a 2014, compreende a base disponível no banco de dados para seguimento das internações e óbitos por dengue, uma vez que o *linkage* utilizou dados somente até junho de 2015 cedidos pelo Ministério da Saúde. O ano de 2008 foi escolhido como ponto de partida devido ao início do registro histórico de epidemias de grande magnitude no estado de Minas Gerais (MINAS GERAIS, 2014; MINAS GERAIS, 2023).

Os dados do SINAN foram retirados do sítio eletrônico do Departamento de Informática do SUS (DATASUS), tal base de dados é pública e disponível para acesso via TABNET. Para cálculo da incidência acumulada por macrorregião foi utilizada a projeção populacional a partir dos dados do IBGE, elaborada pela Coordenação Geral de Informações e Análises Epidemiológicas (CGIAE) do Ministério da Saúde para a população residente de cada macrorregião de saúde em cada ano do estudo, também disponível de forma pública no TABNET, além dos dados de residência do próprio Censo IBGE 2010.

Para a coorte retrospectiva os pacientes únicos acompanhados vieram da Base Nacional de Saúde, que é resultado de um pareamento determinístico-probabilístico de registros que agregou os dados dos principais sistemas de informação do Sistema Único de Saúde, de internação do SIH, ambulatorial do SIA, e declarações de óbitos do SIM, entre janeiro de 2000 e dezembro de 2015, de forma centrada no indivíduo (GUERRA JUNIOR; et al., 2018). A análise de cada paciente, identificado como único, permitiu avaliar os internados por dengue de acordo com as variáveis disponíveis e elencadas e construir um modelo de regressão logística segundo o desfecho óbito por dengue.

Também foram incluídos os dados do SINAN disponíveis no DATASUS e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para, em conjunto com os dados da Base Nacional de Saúde, desenvolver o estudo ecológico com dados secundários para caracterização das séries históricas para cada macrorregião de saúde de Minas Gerais.

As notificações do SINAN incluíram os casos prováveis de dengue, dada a

sintomatologia inespecífica do agravo e a dificuldade de confirmação laboratorial de todos os casos registrados durante uma epidemia. De tal forma, apenas os casos encerrados como descartados não são incluídos no cálculo de incidência. A utilização de município de residência acompanha o padrão de divulgação dos dados de dengue no estado pela Secretária Estadual de Saúde de Minas Gerais em seus boletins e informes epidemiológicos (MINAS GERAIS, 2014; MINAS GERAIS, 2023).

## **5.2. População do estudo**

A população da coorte retrospectiva compreende os pacientes únicos, identificados na Base Nacional de Saúde Centrada no Indivíduo, residentes no estado de Minas Gerais que tiveram internação hospitalar financiada pelo Sistema Único de Saúde ou tiveram óbito por dengue confirmado no SIM no período do estudo. Foram adotados dois parâmetros como critérios de inclusão:

1. Pacientes de ambos os sexos, sem restrição de idade, residentes em Minas Gerais, que apresentaram AIHs com diagnóstico primário ou secundário dos códigos A90 (dengue) ou A91 (febre hemorrágica por dengue), de 01/01/2008 a 31/12/2014.
2. Pacientes de ambos os sexos, sem restrição de idade, residentes em Minas Gerais, com óbitos registrados no SIM como dengue (A90 ou A91) em qualquer linha (A, B ou C) do campo V (condições ou causas do óbito), e que não constavam no primeiro critério de inclusão.

A população do estudo para as séries temporais, além dos critérios de inclusão acima, incluiu as notificações do SINAN referentes aos casos prováveis de dengue para residentes em Minas Gerais, de todas as faixas etárias e sexo. Dessa forma apenas os casos encerrados como descartados não foram incluídos no cálculo de incidência, dada à sintomatologia inespecífica do agravo e a dificuldade de confirmação laboratorial de todos os casos registrados durante epidemias.

## **5.3. Variáveis**

Para a descrição do perfil dos pacientes e das internações, foram selecionadas as seguintes variáveis: sexo (feminino, masculino), faixa etária (0 a 14 anos, 15 a 19 anos, 20 a 39

anos, 40 a 59 anos, 60 a 69 anos,  $\geq 70$  anos), raça/cor de pele (branca, preta, parda, amarela, indígena), tipologia do município (urbano, intermediário e rural), macrorregião de saúde de residência, número de comorbidades de Elixhauser, ano de primeira internação por dengue ou do óbito para pacientes sem internação por dengue, quantidade de AIH de cada paciente, tempo de permanência na internação (em dias), ocorrência de internação em UTI (não, sim), tempo de permanência em UTI (dias), a diferença entre a data do óbito e a data da internação (dias) e causa básica do óbito de acordo com o grupo CID.

Para avaliação da série temporal foram consideradas as datas (mês) de primeiros sintomas, obtidas do banco de dados do SINAN, da primeira internação e do óbito na Base Nacional de Saúde. A distribuição geográfica considera o código do IBGE para o município de residência de forma a identificar a Macrorregião correspondente segundo PDR 2010.

#### **5.4. Análise de dados**

A Base Nacional de Saúde foi criada com a identificação de registros únicos para cada paciente, no processo o pareamento determinístico-probabilístico definiu quais registros advindos dos sistemas de informação passaram por *linkage*. Dessa forma internações por dengue no SIH/SUS e óbitos no SIM foram centralizadas em um identificador único.

A análise descritiva é apresentada segundo a ocorrência, ou não, do desfecho óbito por dengue. Foi analisada a distribuição de cada variável selecionada, pois um dos objetivos foi comparar a população que não foi a óbito com a população que foi a óbito por dengue. Para a análise descritiva das variáveis numéricas foram utilizadas medidas de tendência central como média e mediana, além de medidas de dispersão como o intervalo interquartil e desvio-padrão. Os dados categóricos são apresentados como frequência e porcentagem e os resultados apresentados por meio de tabelas de frequências. Análises de associação entre variáveis, segundo o desfecho, incluíram testes Qui-quadrado de Pearson e Teste exato de Fisher para as variáveis categóricas e *t*-student e Kruskal-Wallis para variáveis numéricas. O p-valor apresentado para as variáveis numéricas refere-se ao encontrado no teste estatístico segundo a mediana das distribuições. Para os resultados encontrados foram considerados um nível de 95% para construção dos intervalos de confiança e um nível de significância de 5% para testes de hipóteses (SUBIRANA; SANZ; VILA, 2014).

Dado os achados do estudo, outras segmentações da população foram elaboradas para fins de comparação e estudo dos registros de óbito, construindo-se então tabelas descritivas e testes de associação entre as variáveis desse grupo. Essas comparações foram feitas também

tendo como referência o desfecho óbito por dengue dentre a população do estudo que registrou óbito, por qualquer causa, além de óbito por dengue entre a população que foi a óbito durante a internação por dengue ou em um período de até sete dias.

O trabalho com a coorte retrospectiva, além de descrever os pacientes elencados com identificadores únicos para internação por dengue, permitiu a construção de um modelo de regressão logística para determinar as variáveis relacionadas ao desfecho óbito por dengue. Inicialmente foi realizada análise bivariada para identificar as variáveis candidatas a entrar no modelo final de regressão logística. O cálculo da razão de chances para cada variável foi realizado para selecionar as que entrariam no modelo.

O modelo de regressão logística então foi elaborado com a seleção de variáveis estatisticamente significantes segundo a função para Modelo Lineares Generalizados (*glm*), sendo a variável dependente o desfecho óbito por dengue. A adequação do ajuste do modelo foi verificada segundo o teste de Hosmer e Lemeshow (HOSMER; LEMESHOW, 2000). As razões de chances (*odds ratio*) foram calculadas para medir a força de associação entre cada variável e o desfecho, utilizando-se o modelo múltiplo (*odds ratio* ajustada).

Para o estudo das séries temporais foram extraídas, para os pacientes únicos, da Base Nacional de Saúde as datas de internação ou óbito por dengue (mês), considerando sexo, faixa etária, macrorregião de residência. Os dados temporais considerados foram mês e ano da ocorrência, de modo que, para 84 meses de acompanhamento, foram obtidos os registros do número de pessoas que foram internadas ou foram a óbito no período, por sexo, faixa etária e macrorregião de saúde.

O mesmo processo foi realizado com os dados secundários extraídos do DATASUS, obtendo-se, por mês de início de sintomas, a distribuição dos casos prováveis por sexo, faixa etária e macrorregião de saúde. Com isso, as três séries temporais foram elaboradas para as respectivas populações e em seguida transformadas em taxas.

A incidência acumulada de casos prováveis de dengue foi calculada pela seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Casos prováveis de dengue por ano, sexo, faixa etária e macrorregião de residência} \times 100.000}{\text{População residente por ano, sexo, faixa etária e macrorregião de residência}}$$

A incidência acumulada de pacientes únicos hospitalizados por dengue foi calculada pela seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Internações via SUS por dengue por ano, sexo, faixa etária e macrorregião de residência} \times 100.000}{\text{População residente por ano, sexo, faixa etária e macrorregião de residência}}$$

A incidência acumulada de pacientes únicos que foram a óbito por dengue foi calculada pela seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Óbitos confirmados de dengue por ano, sexo, faixa etária e macrorregião de residência} \times 1.000.000}{\text{População residente por ano, sexo, faixa etária e macrorregião de residência}}$$

A padronização das taxas de incidência, hospitalização e mortalidade para comparação entre os anos e entre as diferentes macrorregiões de saúde do estado foi feita por sexo e faixa etária da população residente, disponíveis na projeção do CGIAE. A população considerada referência para a padronização foi a do estado de Minas Gerais, obtida no Censo IBGE de 2010. A padronização foi feita por método direto, conforme Jekel e colaboradores (2007).

As taxas padronizadas de internação e incidência (casos por 100.000 habitantes) e de óbitos (casos por 1.000.000 de habitantes) foram representadas em treze gráficos para cada Macrorregião de Saúde de residência. A mesma escala foi utilizada em cada gráfico para efeitos visuais de comparação. Com os resultados das séries históricas, treze matrizes de correlação de Pearson foram construídas entre os dados de taxa de incidência e de internação.

A presença de *clusters* de similaridade também foi verificada para as séries temporais, com as séries agrupadas pelo método *k-mean* com distância euclidiana, método não hierárquico que particiona as séries temporais em grupos a partir da distância de cada série ao centroide estipulado para o *cluster*. A cada passo do algoritmo é realizado uma escolha do ponto central do cluster. O algoritmo é executado várias vezes para a obtenção do melhor ajuste de acordo com uma medida de distância, a partir dessa medida de distância as macrorregiões são agrupadas conforme nível de similaridade (JAIN, 2010; KASSAMBARA, 2017).

Para escolha do número de *clusters* a serem adotados foram considerados aspectos geográficos, características dos *clusters* obtidos e a validação através do *elbow graphic*. Este gráfico permite a escolha do número de *cluster* (ponto de corte) de acordo com as distâncias intra-*clusters* observadas para vários tamanhos possíveis de *cluster*. Após a execução do modelo a melhora do poder de agrupamento por similaridade diminui a cada *cluster* a mais incluído, o gráfico então indica em qual ponto esse ganho tem menor incremento no poder de análise. Outro método de interesse neste estudo das séries temporais foi considerar se, na análise de clusters, séries ligeiramente diferentes na distribuição mês a mês (*lag*), são próximas, do ponto de vista da similaridade. Para este fim, foi utilizado também o algoritmo *K-means*, com agrupamento via *Dynamic Time Warping* (DTW) ao invés da distância euclidiana (BHLOWALIA; KUMAR, 2014).

Para identificação de um padrão sazonal das ocorrências em cada unidade territorial



foram obtidos periodogramas a partir do pacote TSA no R. O método utiliza uma transformada de Fourier para encontrar a estimativa da força de densidade espectral para uma série temporal univariada, a partir da soma dos quadrados dos coeficientes de regressão associados à frequência. A série temporal é convertida do domínio do tempo, para o domínio da frequência no eixo X e os resultados são apresentados como frequências normalizadas que variam de 0,0 a 0,5. Os valores dessas frequências com maior densidade espectral são encontrados pela divisão do número de ciclos de periodicidade encontrados pela unidade de medida da série temporal (BROCKWELL; DAVIS, 1991; CRYER; CHAN, 2008).

Foram utilizados também testes de hipóteses para periodicidade com uso de decomposição espectral e permutação das séries originais (MANLY, 2007), implementado diretamente no ambiente computacional R. Neste procedimento é realizado um teste de hipótese para a presença de ciclos  $k=1,2,3...(n/2)$ , onde  $n$  é o total de meses da série. O nível de significância do teste de cada ciclo é obtido com o ajuste de Bonferroni para testes múltiplos, no caso 0,05 dividido pela metade do número de meses da série histórica (MANLY, 2007).

O banco de dados utilizado neste trabalho foi extraído da Base Nacional de Saúde Centrada no Indivíduo via SQL (*Structured Query Language*) e analisado no *R Project for Statistical Computing* (versão 4.0.2) para análises, construção de gráficos e tabelas para apresentação dos resultados. A série histórica para casos, internações e óbitos foi sistematizado no *Microsoft Office Excel 2010*.

## 5.5. Limitações metodológicas

O uso de grandes bases de dados secundários se apoia na necessidade de registros fidedignos pelos profissionais nos diversos sistemas de informação utilizados. A qualidade dos dados depende da aceitabilidade e simplicidade, além de outros atributos inerentes ao bom uso desses sistemas (GUERRA JUNIOR, et al., 2018). No caso da dengue a ocorrência de grandes epidemias, com mobilização acima da capacidade dos sistemas de saúde, o preenchimento das fichas de notificação ou administrativas pode ser afetado pelo cenário (COELHO, et al., 2016).

As diferenças macrorregionais no estado de Minas Gerais também podem refletir no acesso à saúde e na utilização dos sistemas de informação epidemiológica (MALACHIAS; LELES; PINTO, 2010). Há, ainda, poucas variáveis disponíveis nos sistemas administrativos, como é o caso do SIH-SUS, limitando a caracterização dos pacientes internados por dengue a dados sociodemográficos, com ausência de informações clínicas e laboratoriais para maiores análises (LESSA et al, 2000).

A acurácia dos sistemas de morbimortalidade é fundamental para a descrição epidemiológica e produção de informação em saúde, além da tomada de decisão para medidas de suporte, controle e prevenção dos órgãos gestores. Trabalhar com dados de sistemas de informação, além da subnotificação já explicitada, gera outras limitações, como dependência do preenchimento adequado e oportuno das fichas.

O uso do critério clínico-epidemiológico para encerramento de boa parte dos casos nas epidemias gera vieses de seleção. Trabalha-se, então, com a inferência de que todos os pacientes incluídos foram realmente acometidos pela dengue e com a subnotificação de pacientes que não acessam aos sistemas de saúde para serem notificados. Da mesma forma, o aumento da taxa de mortalidade entre casos de dengue, em períodos não epidêmicos, pode indicar a baixa suspeição clínica para a doença no momento do diagnóstico (MORAES, et al., 2013). A seleção de pacientes via SIH/SUS e SIM pode não refletir a morbimortalidade da dengue para a população em geral nas macrorregiões. Esse viés de seleção pode afetar, principalmente, estimativas onde o nível de interesse é o indivíduo. Entretanto, para análises do comportamento das séries temporais a caracterização se vale dos dados agrupados conforme um estudo ecológico se propõe a fazer.

Em estudos ecológicos busca-se refletir dados agregados para uma determinada população na caracterização de um fenômeno ou doença. O viés ecológico, ou falácia ecológica, pode então ocorrer quando as associações ou correlações encontradas não ocorram necessariamente ao nível individual para aquela população. Há também a dificuldade em se controlar fatores de confundimento que podem estar presentes dadas as características do território estudado, mas não incluídas nesse trabalho, como qualidade da assistência, da vigilância, fatores ligados ao controle vetorial e características ambientais como temperatura e pluviosidade.

## **5.6. Ética em pesquisa**

Esta pesquisa faz parte do projeto “Avaliação epidemiológica, econômica e de trajetórias assistenciais de procedimentos de alto custo no SUS: utilização de base de dados centrada no paciente a partir da integração de registros dos sistemas de informação em saúde”, o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº 44121315.2.0000.5149). Foram respeitadas as preconizações da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Resultados da Coorte Retrospectiva para internações e óbitos

A Base Nacional de Saúde identificou 24.994 pacientes únicos na coorte retrospectiva que atendiam aos critérios de inclusão propostos. 24.912 pacientes únicos atenderam ao critério de inclusão para internação por dengue (A90 e A91) financiada pelo SUS, residentes em Minas Gerais. Outros 82 pacientes atenderam somente ao critério de menção à dengue na declaração de óbito. Nesta coorte foram identificados 160 óbitos por dengue, sendo 78 desses atendendo aos dois critérios de inclusão.

A tabela 2 mostra os resultados dos descritivos elaborados para cada variável incluída nesse estudo caracterizando o perfil socioeconômico e de internação dos pacientes únicos. Entre toda a população acompanhada pela coorte retrospectiva da Base Nacional de Saúde as características de maior incidência foram o sexo feminino (56,7%), faixa etária de 20 a 39 anos (30,9%), raça/cor parda (41,7%), tipologia do município de residência urbana (66,6%) e ausência de comorbidades no índice Elixhauser (88,4%).

As Macrorregiões de residência mais frequentes entre os participantes da coorte foram Centro (23,8%), Leste (17,8%) e Sudeste (11,8%), os anos com maior registro foram 2010 (27,8%) e 2013 (28,1%). Ainda, 93,1% das internações foram pelo CID A90, 97,6% dos pacientes únicos tinham apenas uma AIH, o tempo de permanência médio foi de 4,4 dias (2,7 desvio-padrão) e para 1,9% registrou-se internação em UTI. O tempo de permanência em UTI entre os que tiveram foi de 3,7 (3,7 desvio-padrão). O percentual de óbito por qualquer causa foi de 4,7% do total (1.174 pacientes únicos), porém o número de pacientes únicos com óbito para dengue, o desfecho de interesse, foi de 160 (0,6%).

Tabela 2 – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes únicos residentes em Minas Gerais que apresentaram hospitalização e/ou óbito por dengue, de 2008 a 2014.

<b>Variável</b>	<b>Pacientes total</b>	
	<b>n=24.994</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Feminino	14.162	56,7
Masculino	10.832	43,3
<b>Idade (anos)</b>		
Média [desvio-padrão]	35,4	[21,8]
Mediana [intervalo interquartil]	33,0	[17- 51]
<b>Faixa Etária</b>		
0 a 14 anos	5.083	20,3
15 a 19 anos	2.043	8,2
20 a 39 anos	7.734	30,9
40 a 59 anos	6.145	24,6
60 a 69 anos	1.900	7,6
≥ 70 anos	2.089	8,4
<b>Raça/cor de pele</b>		
Parda	10.412	41,7
Branca	8.487	34,0
Preta	1.065	4,3
Amarela	183	0,7
Indígena	55	0,2
Sem informação	4.792	19,2
<b>Sistema de Origem*</b>		
SIH	24.912	99,7
SIM	82	0,3
<b>Tipologia do município de residência</b>		
Urbano	16.652	66,6
Rural	4.590	18,4
Intermediário	3.752	15,0
<b>Ano da primeira internação ou óbito por dengue</b>		
2008	2.459	9,8
2009	2.791	11,2
2010	6.970	27,9
2011	2.124	8,5
2012	1.485	5,9
2013	7.054	28,2
2014	2.111	8,4

Tabela 2 (continuação) – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes únicos residentes em Minas Gerais que apresentaram hospitalização e/ou óbito por dengue, de 2008 a 2014.

<b>Variável</b>	<b>Pacientes total</b>	
	<b>n=24.994</b>	<b>%</b>
<b>Macrorregião de Residência</b>		
Centro	5.947	23,8
Leste	4.450	17,8
Sudeste	2.942	11,8
Oeste	2.242	9,0
Nordeste	2.116	8,5
Triangulo Norte	1.599	6,4
Triangulo Sul	1.406	5,6
Norte	1.188	4,8
Sul	1.005	4,0
Noroeste	765	3,1
Leste Sul	758	3,0
Jequitinhonha	406	1,6
Centro Sul	170	0,7
<b>Comorbidades Elixhauser</b>		
Média [desvio-padrão]	0,1	[0,5]
Mediana [intervalo interquartil]	0,0	[0- 0]
<b>Comorbidades Elixhauser</b>		
Nenhuma	22.102	88,4
Uma	2.327	9,3
Duas ou mais	565	2,3
<b>Diagnóstico primário</b>		
A90 Dengue (dengue clássico)	23.281	93,1
A91 Febre Hemorrágica Devida ao Vírus do Dengue	1.511	6,0
Outros	120	0,6
Sem internação	82	0,3
<b>Número de AIHs</b>		
Média [desvio-padrão]	1,0	[0,2]
Mediana [intervalo interquartil]	1,0	[1- 1]
<b>Quantidade de AIHs</b>		
1	24.393	97,6
2	559	2,2
3	32	0,1
4	8	0,0
5	1	0,0
10	1	0,0

Tabela 2 (continuação) – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes únicos residentes em Minas Gerais que apresentaram hospitalização e/ou óbito por dengue, de 2008 a 2014.

Variável	Pacientes total	
	n=24.994	%
<b>Tempo de permanência na internação</b>		
Média [desvio-padrão]	4,4	[2,7]
Mediana [intervalo interquartil]	4,0	[3- 5]
<b>Diferença em dias entre primeira internação e óbito (n=1.174)**</b>		
Média [desvio-padrão]	660,1	[693,8]
Mediana [intervalo interquartil]	430,5	[23-1178,8]
<b>Internação em UTI</b>		
Não	24.521	98,1
Sim	473	1,9
<b>Tempo de permanência UTI (n=473)***</b>		
Média [desvio-padrão]	3,7	[3,7]
Mediana [intervalo interquartil]	3,0	[2- 4]
<b>Óbito</b>		
Não	23.820	95,3
Sim	1.174	4,7
<b>Óbito por dengue</b>		
Não	24.834	99,4
Sim	160	0,6
<b>Causa básica do óbito (Grupo CID)</b>		
Doenças infecciosas e parasitárias	282	1,1
Doenças do aparelho circulatório	213	0,9
Neoplasias	137	0,5
Doenças do aparelho respiratório	118	0,5
Causas externas de morbidade e mortalidade	86	0,3
Doenças do aparelho digestivo	75	0,3
Sintomas, sinais e achados anormais não classificados em outra parte	74	0,3
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	53	0,2
Doenças do sangue e órgãos hematopoiéticos	36	0,1
Doenças do sistema nervoso	35	0,1
Doenças do aparelho geniturinário	28	0,1
Transtornos mentais e comportamentais	18	0,1
Doenças do sistema osteomuscular/tecido conjuntivo	10	0,0
Demais causas	9	0,0
Não houve óbito	23.820	95,3

\* O sistema de origem refere-se ao critério de inclusão para entrada dos pacientes na coorte (conforme explicitado na seção de Método). Os pacientes oriundos do SIH cumprem o critério de internação por dengue, e os pacientes advindos do SIM apresentaram óbito por dengue descrito nas declarações de óbito.

\*\* Considera apenas os pacientes que foram a óbito.

\*\*\* Considera apenas os pacientes que apresentaram internação em UTI.

A Tabela 3 apresenta o comparativo entre a população de pacientes únicos que vieram a óbito para dengue com aqueles que não tiveram o desfecho. Observa-se a inversão do sexo predominante para masculino entre os óbitos ( $p = 0,052$ ), e a média de idade em anos se deslocando para 50,7 anos com desvio padrão de 24,8, sendo a faixa etária predominante a de 40 a 59 anos (28,7%), o teste estatístico realizado mostrou que houve diferença estatisticamente significativa na mudança de distribuição para a faixa etária e idade ( $p$ -valor  $<0,001$ ) enquanto variável numérica.

A raça ou cor de pele declarada mais frequente entre os óbitos passa a ser a branca (47,1%), mesmo com o número de registros sem resposta para essa variável, houve diferença estatística entre os óbitos por dengue dentro os pacientes únicos, uma vez que dentre a população total do estudo a mais frequente era a raça ou cor de pele declarada como parda. Na tipologia do município de residência já não houve essa diferença, sendo as maiores ocorrências para os dois grupos em municípios de residência predominantemente urbanos.

Tabela 3 – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes residentes em Minas Gerais que apresentaram hospitalização e/ou óbito por dengue, de 2008 a 2014, segundo a ocorrência do desfecho óbito por dengue (não e sim).

Variável	Óbito				p-valor
	Não		Sim		
	n=24.834	100%	N=160	100%	
<b>Sexo</b>					0,052
Feminino	14.084	56,7	78	48,8	
Masculino	10.750	43,3	82	51,2	
<b>Idade (anos)</b>					<0,001
Média [desvio-padrão]	35,6	[21,8]	50,7	[24,8]	
Mediana [intervalo interquartil]	33	[18-52]	52,0	[31 - 71,3]	
<b>Faixa Etária</b>					<0,001
0 a 14 anos	5.067	20,4	16	10,0	
15 a 19 anos	2.040	8,2	3	1,9	
20 a 39 anos	7.698	31,0	36	22,5	
40 a 59 anos	6.099	24,6	46	28,7	
60 a 69 anos	1.884	7,6	16	10,0	
≥ 70 anos	2.046	8,2	43	26,9	
<b>Raça/cor de pele</b>					0,005
Parda	10.347	41,7	65	41,4	
Branca	8.413	33,9	74	47,1	
Preta	1.047	4,2	18	11,5	
Amarela	183	0,7	0	0,0	
Indígena	55	0,2	0	0,0	
NA	4.789	19,3	3	1,9	

Tabela 3 (continuação) – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes residentes em Minas Gerais que apresentaram hospitalização e/ou óbito por dengue, de 2008 a 2014, segundo a ocorrência do desfecho óbito por dengue (não e sim).

Variável	Óbito				p-valor
	Não		Sim		
	n=24.834	100%	N=160	100%	
<b>Tipologia do município de residência</b>					0,535
Urbano	16.541	66,6	111	69,4	
Rural	4.560	18,4	30	18,8	
Intermediário	3.733	15,0	19	11,9	
<b>Ano da primeira internação ou do óbito por dengue</b>					0,070
2008	2.450	9,9	9	5,6	
2009	2.783	11,2	8	5,0	
2010	6.921	27,9	49	30,6	
2011	2.110	8,5	14	8,8	
2012	1.476	5,9	9	5,6	
2013	6.998	28,2	56	35,0	
2014	2.096	8,4	15	9,4	
<b>Macrorregião de Residência</b>					0,640
Centro	5.913	23,8	34	21,2	
Leste	4.425	17,8	25	15,6	
Sudeste	2.919	11,8	23	14,4	
Oeste	2.221	8,9	21	13,1	
Nordeste	2.106	8,5	10	6,2	
Triângulo do Norte	1.591	6,4	8	5,0	
Triângulo do Sul	1.394	5,6	12	7,5	
Norte	1.179	4,7	9	5,6	
Sul	1.000	4,0	5	3,1	
Noroeste	762	3,1	3	1,9	
Leste do Sul	751	3,0	7	4,4	
Jequitinhonha	404	1,6	2	1,2	
Centro Sul	169	0,7	1	0,6	
<b>Comorbidades Elixhauser (numérica)</b>					0,283
Média [desvio-padrão]	0,1	[0,4]	1,4	[0,5]	
Mediana [intervalo interquartil]	0	[0- 0]	0	[0- 0]	
<b>Comorbidades Elixhauser</b>					0,356
Nenhuma	21.965	88,4	137	85,6	
Uma	2.307	9,3	20	12,5	
Duas ou mais	562	2,3	3	1,9	
<b>Diagnóstico primário</b>					<0,001
A90 Dengue [dengue clássico]	23.240	93,6	41	25,6	
A91 Febre Hemorrágica Devida ao Vírus do Dengue	1.476	5,9	35	21,9	
Outros	118	0,5	2	1,3	
Não possui	0	0,0	82	51,2	
<b>Número de AIHs</b>					<0,001
Média [desvio-padrão]	1,0	[0,2]	1,5	[1,1]	
Mediana [intervalo interquartil]	1,0	[1-1]	1,0	[1-1,3]	



Tabela 3 (continuação) – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes residentes em Minas Gerais que apresentaram hospitalização e/ou óbito por dengue, de 2008 a 2014, segundo a ocorrência do desfecho óbito por dengue (não e sim).

Variável	Óbito				p-valor
	Não		Sim		
	n=24.834	100%	N=160	100%	
<b>Número de AIHs</b>					<0,001
1	24.273	97,7	120	75,0	
2	541	2,2	18	11,2	
3	19	0,1	13	8,1	
4	1	0,0	7	4,4	
5	0	0,0	1	0,6	
10	0	0,0	1	0,6	
<b>Tempo de permanência na internação</b>					0,008
Média [desvio-padrão]	4,4	[2,7]	4,4	[4,6]	
Mediana [intervalo interquartil]	4	[3-5]	3	[2-6]	
<b>Internação em UTI</b>					<0,001
Não	24.409	98,3	112	70,0	
Sim	425	1,7	48	30,0	
<b>Tempo de internação em UTI (n=473)*</b>					0,459
Média [desvio-padrão]	3,6	[3,6]	4,6	[4,7]	
Mediana [intervalo interquartil]	3,0	[2-4]	3,0	[1,8-6]	

\* Considera apenas os pacientes que apresentaram internação em UTI.

O tempo mediano de internação hospitalar foi menor para os que tiveram registro de óbito por dengue (4 [3-5] dias versus 3 [2-6],  $p=0,008$ ). No entanto, as variáveis de internação que caracterizam gravidade, foram mais frequentes dentre os que foram à óbito. Indivíduos que foram a óbito por dengue apresentaram, em maior proporção que os demais pacientes, diagnóstico primário de dengue hemorrágica (A91) (21,9% versus 5,9%,  $p<0,001$ ), internação em UTI (30,0% versus 1,7%,  $p<0,001$ ). A quantidade de AIH também foi significativamente maior para aqueles que morreram por dengue ( $p<0,001$ ). A inexistência de comorbidade entre os óbitos é maior (85,6%), mas o registro do CID A91, que também indica maior gravidade do quadro, também é proporcionalmente maior e significante entre os óbitos (21,9%,  $p$ -valor  $<0,001$ ).

Quanto ao ano de internação ou do óbito por dengue, 2010 e 2013 ampliam a diferença percentual em relação aos demais anos, quando se compara com o percentual das internações que não foram a óbito, marcando a hiperendemicidade desses anos, ambas representavam 55,9% das internações enquanto, entre os óbitos, o percentual é de 65,6. Outras diferenças percentuais entre os anos são vistas quando se compara internações com ocorrência de óbitos por dengue, com a redução gradativa percentual dos óbitos a partir de 2010 em comparação com a ocorrência de internações.

Quanto às Macrorregiões de residência, Centro, Leste e Sudeste também possuem, em termos percentuais, o maior número de óbitos por dengue, apresentando similaridade com a distribuição das internações. Entretanto Triângulo do Sul, Leste do Sul e Norte, possuem proporcionalmente, maior participação entre os óbitos do que nas internações.

Dada a ocorrência de óbitos entre as internações por dengue que não possuem menção aos códigos A90 e A91 na declaração de óbito para os pacientes únicos, a Tabela 4 foi construída comparando a distribuição entre óbitos por dengue *versus* óbitos por outras causas dos pacientes únicos.

Tabela 4 – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes residentes em Minas Gerais que apresentaram hospitalização e/ou óbito por dengue, de 2008 a 2014, segundo o desfecho causa do óbito (Outras causas x Dengue).

Variável	Causa do óbito				p-valor
	Outras causas N=1.014 100%		Dengue N=160 100%		
<b>Sexo</b>					0,648
Feminino	471	46,4	78	48,8	
Masculino	543	53,6	82	51,2	
<b>Idade (anos)</b>					<0,001
Média [desvio-padrão]	59,3	[21,6]	50,7	[24,8]	
Mediana [intervalo interquartil]	63,0	45-77	52,0	[31, 71,3]	
<b>Faixa Etária</b>					<0,001
0 a 14 anos	32	3,2	16	10,0	
15 a 19 anos	28	2,8	3	1,9	
20 a 39 anos	134	13,2	36	22,5	
40 a 59 anos	264	26,0	46	28,7	
60 a 69 anos	158	15,6	16	10,0	
≥ 70 anos	398	39,3	43	26,9	
<b>Raça/cor de pele</b>					0,748
Parda	485	47,9	65	41,4	
Branca	414	40,7	74	47,1	
Preta	93	9,2	18	11,5	
Amarela	8	0,8	0	0,0	
Indígena	0	0,0	0	0,0	
NA	14	1,4	3	1,9	
<b>Tipologia do município de residência</b>					0,519
Urbano	718	70,8	111	69,4	
Rural	157	15,5	30	18,8	
Intermediário	139	13,7	19	11,9	

Tabela 4 (continuação) – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes residentes em Minas Gerais que apresentaram hospitalização e/ou óbito por dengue, de 2008 a 2014, segundo o desfecho causa do óbito (Outras causas x Dengue).

Variável	Causa do óbito				p-valor
	Outras causas N=1.014 100%		Dengue N=160 100%		
<b>Ano da primeira internação ou do óbito por dengue</b>					<0,001
2008	144	14,2	9	5,6	
2009	138	13,6	8	5,0	
2010	385	38,0	49	30,6	
2011	80	7,9	14	8,8	
2012	45	4,4	9	5,6	
2013	173	17,1	56	35,0	
2014	49	4,8	15	9,4	
<b>Macrorregião de Residência</b>					0,769
Centro	259	25,5	34	21,2	
Leste	160	15,7	25	15,6	
Sudeste	158	15,6	23	14,4	
Oeste	113	11,2	21	13,1	
Nordeste	71	7,0	10	6,2	
Triângulo Norte	54	5,0	8	5,0	
Triângulo Sul	43	4,2	12	7,5	
Norte	43	4,2	9	5,6	
Sul	25	2,5	5	3,1	
Noroeste	31	3,1	3	1,9	
Leste Sul	29	2,9	7	4,4	
Jequitinhonha	22	2,2	2	1,2	
Centro Sul	6	0,6	1	0,6	
<b>Comorbidades Elixhauser (numérica)</b>					<0,001
Média [desvio-padrão]	0,5	[0,8]	0,2	[0,5]	
Mediana [intervalo interquartil]	0,0	[0-1]	0,0	[0- 0]	
<b>Comorbidades Elixhauser (categorizada)</b>					<0,001
Nenhuma	683	67,4	137	85,6	
Uma	222	21,9	20	12,5	
Duas ou mais	109	10,7	3	1,9	
<b>Diagnóstico primário</b>					<0,001
A90 Dengue [dengue clássico]	896	88,4	41	25,6	
A91 Febre Hemorrágica Devida ao Vírus do Dengue	105	10,4	35	21,9	
Outros	13	1,2	2	1,3	
Não possui	0	0,0	82	51,2	
<b>Número de AIHs (numérica)</b>					<0,001
Média [desvio-padrão]	1,0	[0,2]	1,5	[1,1]	
Mediana [intervalo interquartil]	1,0	[1-1]	1,0	[1, 1,3]	

Tabela 4 (continuação) – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes residentes em Minas Gerais que apresentaram hospitalização e/ou óbito por dengue, de 2008 a 2014, segundo o desfecho causa do óbito (Outras causas x Dengue).

Variável	Causa do óbito				p-valor
	Outras causas N=1.014 100%		Dengue N=160 100%		
<b>Número de AIHs (categorizada)</b>					<0,001
1	989	97,5	120	75,0	
2	25	2,5	18	11,2	
3	0	0,0	13	8,1	
4	0	0,0	7	4,4	
5	0	0,0	1	0,6	
10	0	0,0	1	0,6	
<b>Tempo de permanência na internação</b>					<0,001
Média [desvio-padrão]	5,4	[4,5]	4,8	[4,4]	
Mediana [intervalo interquartil]	4	[4-6]	3	[3- 6]	
<b>Internação em UTI (categorizada)</b>					<0,001
Não	937	92,4	112	70,0	
Sim	77	7,6	48	30,0	
<b>Tempo de internação em UTI (dias) (n=125)</b>					0,233
Média [desvio-padrão]	3,7	[3,8]	4,6	[4,7]	
Mediana [intervalo interquartil]	2	[1,8-6]	3	[1- 5]	
<b>Causa básica do óbito (Grupo CID)</b>					--
Doenças infecciosas e parasitárias	122	12,0	160	100,0	
Doenças do aparelho circulatório	213	21,0	0	0,0	
Neoplasias	137	13,5	0	0,0	
Doenças do aparelho respiratório	118	11,6	0	0,0	
Causas externas de morbidade e mortalidade	86	8,5	0	0,0	
Doenças do aparelho digestivo	75	7,4	0	0,0	
Sintomas, sinais e achados anormais não classificados em outra parte	74	7,3	0	0,0	
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	53	5,2	0	0,0	
Doenças do sangue e órgãos hematopoéticos	36	3,6	0	0,0	
Doenças do sistema nervoso	35	3,5	0	0,0	
Doenças do aparelho geniturinário	28	2,8	0	0,0	
Transtornos mentais e comportamentais	18	1,8	0	0,0	
Doenças do sistema osteomuscular/tecido conjuntivo	10	1,0	0	0,0	
Demais causas	9	0,8	0	0,0	

A variável idade teve diferença estatística (59,3 + 21,6 anos versus 50,7 + 24,8 anos,  $p < 0,001$ ), bem como a faixa etária mais prevalente entre os dois grupos ( $p < 0,001$ ). O índice de comorbidades Elixhauser também foi significativamente diferente (0,5 + 0,8 versus 0,2 + 0,5,  $p < 0,001$ ), sendo 85,6% para os óbitos de dengue com nenhuma, enquanto para os outros óbitos

esse percentual foi de 67,4%. As variáveis numéricas avaliadas também tiveram diferença estatística, quantidade de AIHs, diferença em dias entre primeira internação e óbito, e tempo de permanência em UTI, entre os que tiveram essa condição. O primeiro CID identificado na internação também teve  $p$ -valor  $< 0,001$ , sendo proporcionalmente entre os óbitos por dengue mais prevalente o CID indicando quadros mais graves.

Dada à ocorrência de internações e óbitos de forma predominante nos anos de epidemia, procurou-se observar se os óbitos “não dengue” acompanhavam essa distribuição, e em quais macrorregiões eles foram mais frequentes. A distribuição seguiu proporcionalmente maior em 2010 e 2013, porém houve diferença significativa, mostrando que elas são diferentes entre si. Enquanto território, o Centro, Leste e Sudeste foram também proporcionalmente os mais afetados para ambas as distribuições de óbitos. Para a causa básica do óbito, como o grupo que obteve o desfecho óbito por dengue se enquadrava unicamente em um agrupamento por CID, não houve comparação estatística pelo teste exato de Fisher.

De toda forma, outro interesse para caracterizar as internações e óbitos por dengue foi identificar qual a causa básica registrada na Declaração de Óbito dos pacientes que não tinham menção aos códigos A90 ou A91, de acordo com os capítulos do CID-10. As mais prevalentes foram às doenças do aparelho circulatório (21,2%), seguida por neoplasias (13,5%), doenças infecciosas e parasitárias (12,5%), capítulo onde se enquadra o óbito por dengue, e doenças do aparelho respiratório (11,6%). Ainda, 7,3% desses óbitos estavam elencados como causa básica mal definida. Não houve diferença estatística para essa variável entre esses dois grupos.

Com esses achados criou-se um segundo filtro para descrever a população que teve registro de internação por dengue e cujo óbito ocorreu ainda durante a permanência e com sete dias ou menos após a admissão do paciente com A90 ou A91 na AIH. A tabela 5 mostra que a distribuição dos óbitos sem menção a dengue foi diferente para os anos de primeira internação, revelando óbitos menos concentrados nos anos epidêmicos ( $p$ -valor = 0,002). O CID de primeira internação também teve diferença estatística ( $p < 0,001$ ), mas 27,8% dos registros de óbitos não possuíam essa informação de internação por dengue. Todas as outras variáveis analisadas não encontraram diferença entre as distribuições para esses dois grupos. Nessa análise, os pacientes únicos incluídos pelo critério de inclusão óbito por dengue via SIM não foram incluídos.

Tabela 5 – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes residentes em Minas Gerais que apresentaram hospitalização e/ou óbito por dengue, de 2008 a 2014, segundo a ocorrência do desfecho óbito durante a internação ou em até sete dias desde a admissão (Óbito por dengue x não dengue).

Variável	Óbito durante a internação ou com sete dias ou menos desde a admissão.				p-valor
	Óbito por dengue		Não dengue		
	N=79	100%	N=107	100%	
<b>Sexo</b>					0,220
Feminino	39	39,3	42	49,4	
Masculino	40	60,7	65	50,6	
<b>Idade (anos)</b>					0,764
Média [desvio-padrão]	46,6	24,0	47,3	21,8	
Mediana [intervalo interquartil]	47,0	29,5-63,5	47,0	[30,5, 62,0]	
<b>Faixa Etária</b>					0,231
0 a 14 anos	12	15,2	6	5,6	
15 a 19 anos	2	2,5	6	5,6	
20 a 39 anos	19	24,1	28	26,2	
40 a 59 anos	23	29,1	33	30,8	
60 a 69 anos	7	8,9	16	15,0	
≥ 70 anos	16	20,3	18	16,8	
<b>Raça/cor de pele</b>					0,190
Parda	35	44,3	62	57,9	
Branca	31	39,2	29	27,1	
Preta	11	13,9	11	10,3	
Amarela	0	0,0	0	0,0	
Indígena	0	0,0	0	0,0	
NA	2	2,5	5	4,7	
<b>Tipologia do município de residência</b>					0,109
Urbano	53	67,1	86	80,4	
Rural	6	7,6	6	5,6	
Intermediário	20	25,3	15	14,0	
<b>Ano da primeira internação ou do óbito por dengue</b>					0,002
2008	6	7,6	14	13,1	
2009	4	5,1	19	17,8	
2010	28	35,4	17	15,9	
2011	6	7,6	12	11,2	
2012	1	1,3	5	4,7	
2013	29	36,7	24	22,4	
2014	5	6,3	16	15,0	
<b>Macrorregião de Residência</b>					0,913
Centro	17	21,5	31	29,0	
Leste	15	19,0	21	19,6	
Sudeste	11	13,9	15	14,0	
Oeste	10	12,7	12	11,2	
Nordeste	5	6,3	10	9,3	
Triângulo do Norte	2	2,5	2	1,9	

Triângulo do Sul	5	6,3	3	2,8	
Norte	5	6,3	6	5,6	
Sul	2	2,5	2	1,9	
Noroeste	1	1,3	2	1,9	
Leste do Sul	4	5,1	3	2,8	
Jequitinhonha	1	1,3	0	0,0	
Centro Sul	1	1,3	0	0,0	
<b>Comorbidades Elixhauser (numérica)</b>					0,612
Média [desvio-padrão]	0,2	0,4	0,3	0,6	
Mediana [intervalo interquartil]	0,0	0-0	0,0	[0, 0]	
<b>Comorbidades Elixhauser (categorizada)</b>					0,724
Nenhuma	64	81,0	85	79,4	
Uma	14	17,7	18	16,8	
Duas ou mais	1	1,3	4	[3, 7]	
<b>Diagnóstico primário</b>					<0,001
A90 Dengue [dengue clássico]	26	36,7	60	56,1	
A91 Febre Hemorrágica Devida ao Vírus do Dengue	29	32,9	42	39,3	
Outros	2	2,6	5	4,6	
Sem CID de internação	22	27,8	0	0,0	
<b>Número de AIHs (numérica)</b>					1,000
Média [desvio-padrão]	1,0	0,2	1,0	0,2	
Mediana [intervalo interquartil]	1,0	1-1	1,0	[1, 1]	
<b>Número de AIHs (categorizada)</b>					1,000
1	77	97,5	103	96,3	
2	2	2,5	4	3,7	
3 ou mais	0	0,0	0	0,0	
<b>Tempo de permanência na internação</b>					0,432
Média [desvio-padrão]	3,1	1,7	3,0	2,0	
Mediana [intervalo interquartil]	3	2-4	2	[2, 4]	
<b>Internação em UTI (categorizada)</b>					1,000
Não	46	58,2	63	58,9	
Sim	33	41,8	44	41,1	
<b>Tempo de internação em UTI (dias)</b>					0,232
		n=77			
Média [desvio-padrão]	2,0	[1,5]	2,3	[1,3]	
Mediana [intervalo interquartil]	2,0	[1-2,3]	2,0	[1- 3]	
<b>Causa básica do óbito (Grupo CID)</b>					--
Doenças infecciosas e parasitárias	79	100	35	32,7	
Doenças do aparelho circulatório	0	0	9	8,4	
Neoplasias	0	0	2	1,9	
Doenças do aparelho respiratório	0	0	9	8,4	
Causas externas de morbidade e mortalidade	0	0	1	0,9	
Doenças do aparelho digestivo	0	0	6	5,6	
Sintomas, sinais e achados anormais não classificados em outra parte	0	0	15	14,0	
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	0	0	3	2,8	
Doenças do sangue e órgãos hematopoéticos	0	0	11	10,3	

Doenças do sistema nervoso	0	0	1	0,9
Doenças do aparelho geniturinário	0	0	7	6,5
Transtornos mentais e comportamentais	0	0	6	5,6
Doenças do sistema osteomuscular/tecido conjuntivo	0	0	1	0,9
Demais causas	0	0	1	0,9

Para descrever as causas básicas dos óbitos que não foram por dengue, mas que ocorreram durante a internação, ou com sete dias ou menos desde a admissão por dengue, a tabela 6 foi criada com os registros mais recorrentes. Todos os pacientes com óbito na internação, e sem registro por dengue na D.O., morreram com menos de sete dias de permanência (n=107), e mais 26 pacientes não evoluíram a óbito durante a internação, mas sim em até sete dias após a admissão.

Tabela 6 – Distribuição das causas básicas de óbito registradas para os pacientes internados por dengue entre 2008 e 2014 no SUS com residência em Minas Gerais, e que foram a óbito durante a internação ou com intervalo entre sete dias ou menos desde a admissão.

<b>Causa Básica</b>	<b>Frequência (%)</b>		<b>Descrição segundo CID-10</b>
A419	13	9,8	Septicemia não especificada
A99	12	9,0	Febres hemorrágicas virais não especificadas
R99	11	8,3	Outros sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte
N179	5	3,8	Insuficiência renal aguda não especificada
D696	5	3,8	Trombocitopenia não especificada
E149	4	3,0	Diabetes mellitus não especificada
J189	3	2,3	Pneumonia não especificada
F102	3	2,3	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool - síndrome de dependência
A94	3	2,3	Febre viral transmitida por artrópodes, não especificada
A09	3	2,3	Diarreia e gastroenterite de origem infecciosa presumível
I64	3	2,3	Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico
D70	3	2,3	Agranulocitose
R092	2	1,5	Parada respiratória
J81	2	1,5	Edema pulmonar, não especificado de outra forma
J449	2	1,5	Doença pulmonar obstrutiva crônica não especificada
I694	2	1,5	Sequelas de acidente vascular cerebral não especificado como hemorrágico ou isquêmico
I500	2	1,5	Insuficiência cardíaca congestiva
D759	2	1,5	Doença não especificada do sangue e dos órgãos hematopoiéticos
D694	2	1,5	Outra trombocitopenia primária
A988	2	1,5	Outras febres hemorrágicas especificadas por vírus
A279	2	1,5	Leptospirose não especificada
I10	2	1,5	Hipertensão essencial primária
--	45	32,8	Outras causas mencionadas apenas uma vez



Na tabela 7 está apresentado os resultados da regressão logística multivariada. Os p-valoros encontrados demonstram diferença estatística para faixa etária, definindo uma razão de chances de óbito de 2,37, com intervalo de confiança (IC) entre 1,37 e 4,34, para 40 a 59 anos e 6,61 para os maiores de 70 anos, para essa faixa o IC foi entre 3,78 e 12,10. Para sexo (p-valor: 0,081) não houve diferença estatística significativa, e a variável raça ou cor de pele apresentou grande número de dados faltantes (19,3% da população) o que pode ter impactado na análise desta variável. Para Macrorregião os valores também não foram significativos, mas a análise por ano de internação ou óbito por dengue mostrou diferença, considerando o ano de referência de 2013.

Tabela 7 – Razões de chances bruta e ajustada dos modelos de regressão logística binária para o desfecho óbito por dengue de pacientes residentes em Minas Gerais internados pelo SUS, de 2008 a 2014.

	<b>Razão de Chance Bruta (IC 95%)</b>	<b>Razão de Chance Ajustada (IC 95%)</b>	<b>p-valor (teste de Wald)</b>	<b>p-valor (teste de LR)</b>
<b>Sexo</b>				0,081
Feminino	--	--	--	
Masculino	1,38 (1,01; 1,88)	1,35 (0,96; 1,89)	0,081	
<b>Faixa Etária</b>				< 0,001
0 a 14 anos	--	--	--	
15 a 19 anos	0,47 (0,14; 1,60)	0,45 (0,13; 1,59)	0,212	
20 a 39 anos	1,48 (0,82; 2,67)	1,47 (0,78; 2,77)	0,232	
40 a 59 anos	2,39 (1,35; 4,22)	<b>2,25 (1,22; 4,16)</b>	<b>0,009</b>	
60 a 69 anos	2,69 (1,34; 5,39)	<b>2,64 (1,24; 5,59)</b>	<b>0,011</b>	
Acima de 70 anos	6,65 (3,74; 11,84)	<b>6,07 (3,23; 11,41)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	
<b>Quantidade de AIH</b>				< 0,001
	9,84 (7,48; 12,95)	<b>10,10 (7,47; 13,64)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	
<b>Macrorregião de residência</b>				0,707
Centro	--	--	--	
Sul	0,87 (0,34; 2,23)	0,75 (0,26; 2,16)	0,593	
Centro Sul	1,03 (0,14; 7,56)	1,96 (0,26; 14,77)	0,514	
Jequitinhonha	0,86 (0,21; 3,6)	1,21 (0,28; 5,24)	0,803	
Oeste	1,64 (0,95; 2,84)	1,47 (0,80; 2,68)	0,212	
Leste	0,98 (0,59; 1,65)	1,28 (0,73; 2,26)	0,391	
Sudeste	1,37 (0,81; 2,33)	0,89 (0,49; 1,60)	0,693	
Norte	1,33 (0,64; 2,78)	1,37 (0,63; 2,97)	0,429	
Noroeste	0,68 (0,21; 2,23)	0,71 (0,21; 2,42)	0,588	
Leste do Sul	1,62 (0,72; 3,67)	1,57 (0,62; 3,97)	0,340	
Nordeste	0,83 (0,41; 1,67)	1,23 (0,57; 2,62)	0,600	
Triângulo do Sul	1,50 (0,77; 2,9)	1,74 (0,85; 3,54)	0,127	
Triângulo do Norte	0,87 (0,4; 1,89)	0,67 (0,27; 1,65)	0,384	

<b>Ano de primeira internação</b>				0,350
2013	--	--	--	
2008	0,46 (0,23; 0,93)	0,56 (0,27; 1,18)	0,128	
2009	0,36 (0,17; 0,75)	<b>0,44 (0,20; 0,99)</b>	<b>0,046</b>	
2010	0,88 (0,60; 1,30)	0,90 (0,58; 1,39)	0,629	
2011	0,83 (0,46; 1,49)	0,98 (0,51; 1,86)	0,948	
2012	0,76 (0,38; 1,54)	0,86 (0,40; 1,83)	0,689	
2014	0,89 (0,50; 1,58)	0,88 (0,46; 1,70)	0,705	
<b>Internação em UTI</b>				< 0,001
Não	--	--	--	
Sim	24,61 (17,32; 34,98)	<b>37,64 (24,38; 58,11)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	
<b>Tempo de permanência (dias)</b>				
	1,04 (1; 1,08)	<b>0,92 (0,87; 0,97)</b>	<b>0,004</b>	0,001

O modelo de regressão logística foi construído após análises separadas das seguintes variáveis: sexo, faixa etária, índice Elixhauser, quantidade de AIH, raça/cor, ano, tipologia do município, tempo de permanência na internação e internação em UTI. Após as análises o modelo proposto selecionou as variáveis apresentadas na tabela 7, junto com os respectivos resultados para razão de chances bruta e ajustada pela análise multivariada, o p-valor encontrado para o teste de Wald, mostrando se há diferença entre os fatores intra-variáveis e de razão de Verossimilhança entre as variáveis testadas. O teste de Hosmer-Lemeshow indicou o bom ajuste do modelo com p-valor de 0,31.

As faixas etárias acima de 40 anos mostraram significativa maior chance de óbito por dengue, chance essa que aumenta para cada faixa acima de idade. Outros fatores identificados foram possuir mais de uma AIH (9,97) com IC entre 7,47 e 13,64, e ter sido internado em UTI (37,66), IC entre 24,38 e 58,11. O tempo de permanência na internação, entretanto, demonstrou ter chance menor a cada dia do paciente em hospitalização (0,91), com IC entre 0,87 e 0,97. Por fim, ter sido internado por dengue em 2013, ano utilizado como referência no modelo, mostrou-se um fator com chance superior para o óbito para dengue na comparação com os outros anos de internação.

## 6.2 Resultados das análises de séries temporais

Para análise das séries históricas 686.523 casos prováveis de dengue foram extraídos do TABNET DATASUS, com residência em Minas Gerais, no período de 2008 a 2014. Os dados estão apresentados na tabela 8.

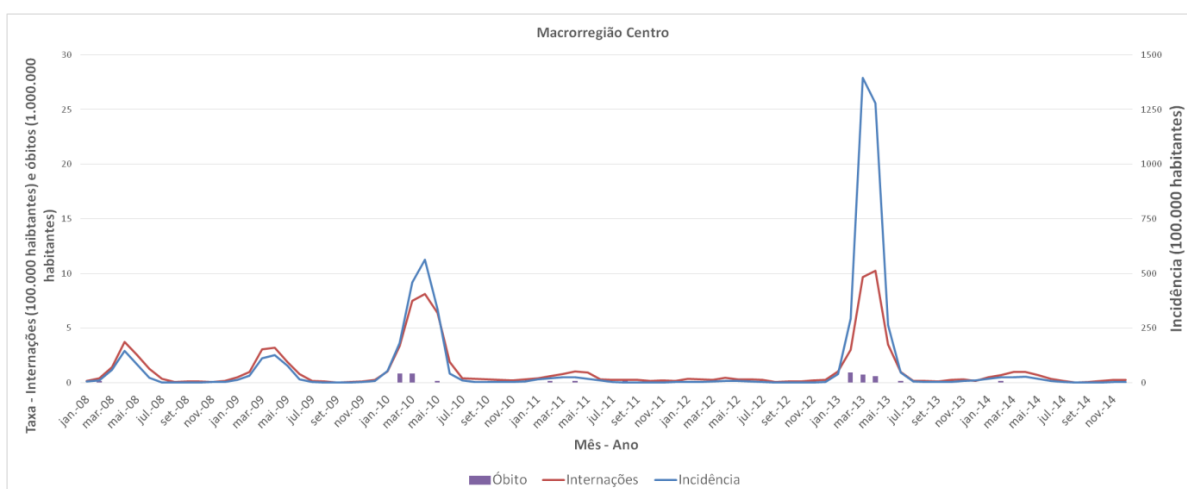
Tabela 8 – Casos prováveis de dengue por ano de primeiros sintomas em residentes de Minas Gerais, 2008 a 2014.

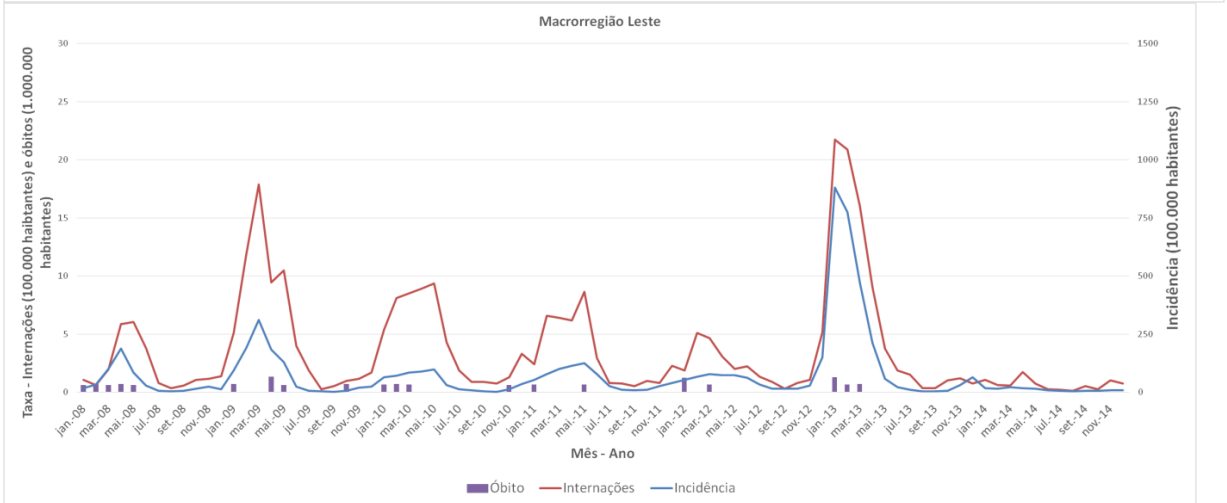
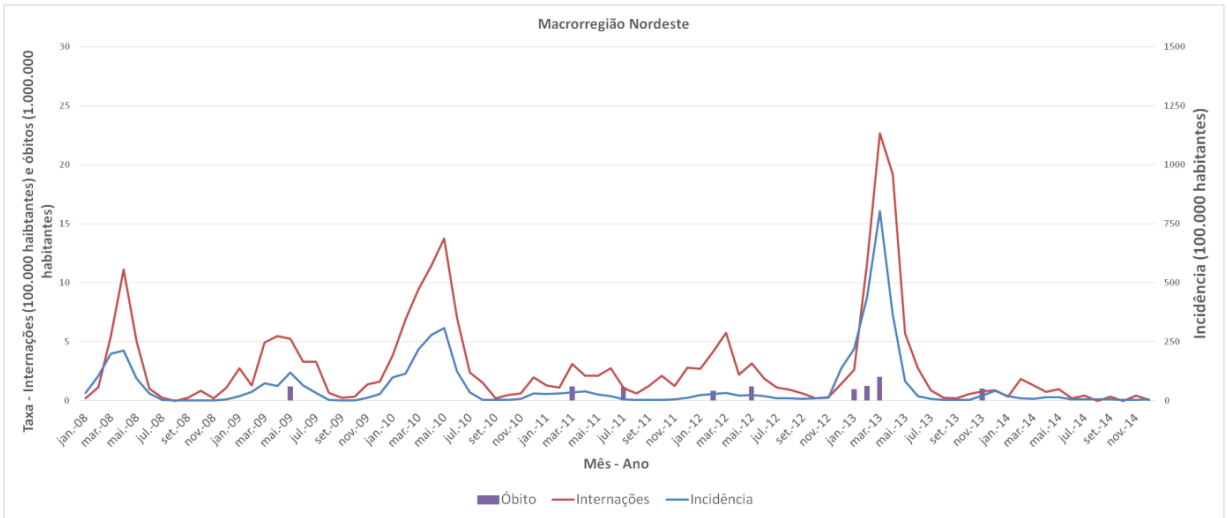
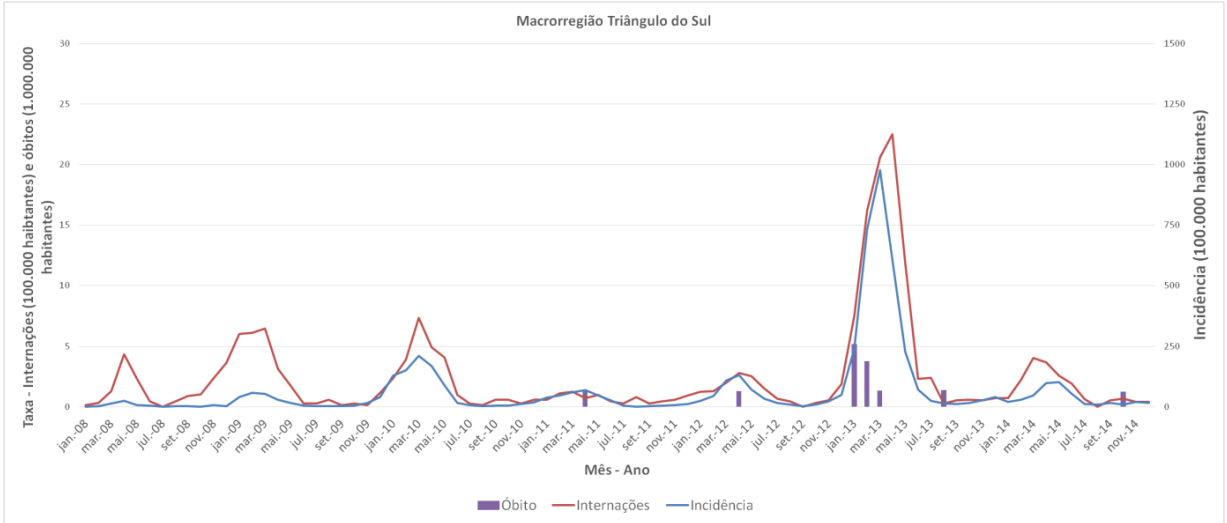
Ano de primeiros sintomas	Casos prováveis residentes em Minas Gerais
<b>2008</b>	49.286
<b>2009</b>	55.866
<b>2010</b>	210.869
<b>2011</b>	34.133
<b>2012</b>	29.765
<b>2013</b>	248.038
<b>2014</b>	58.566

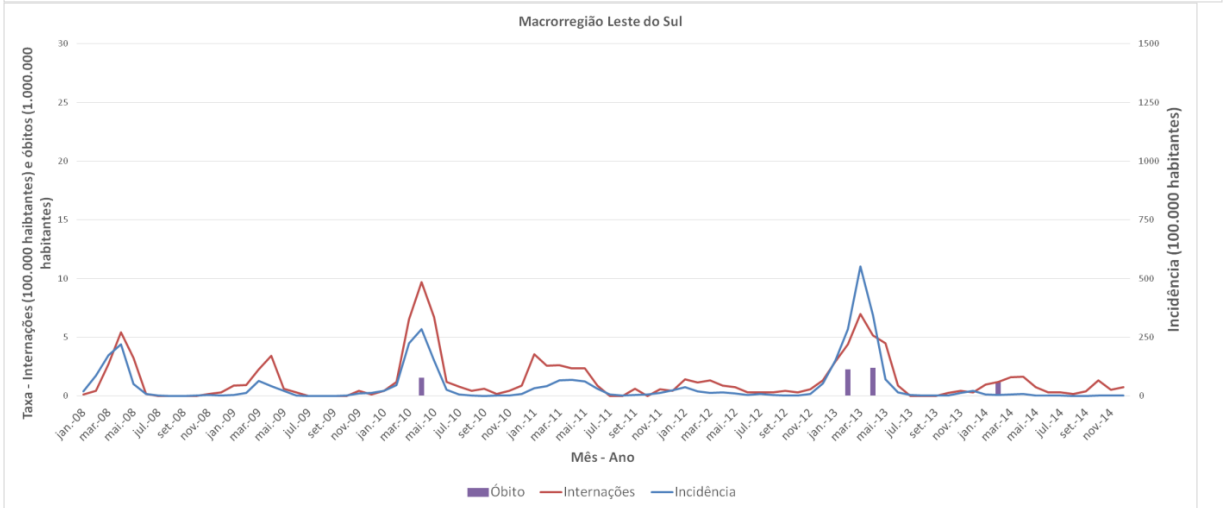
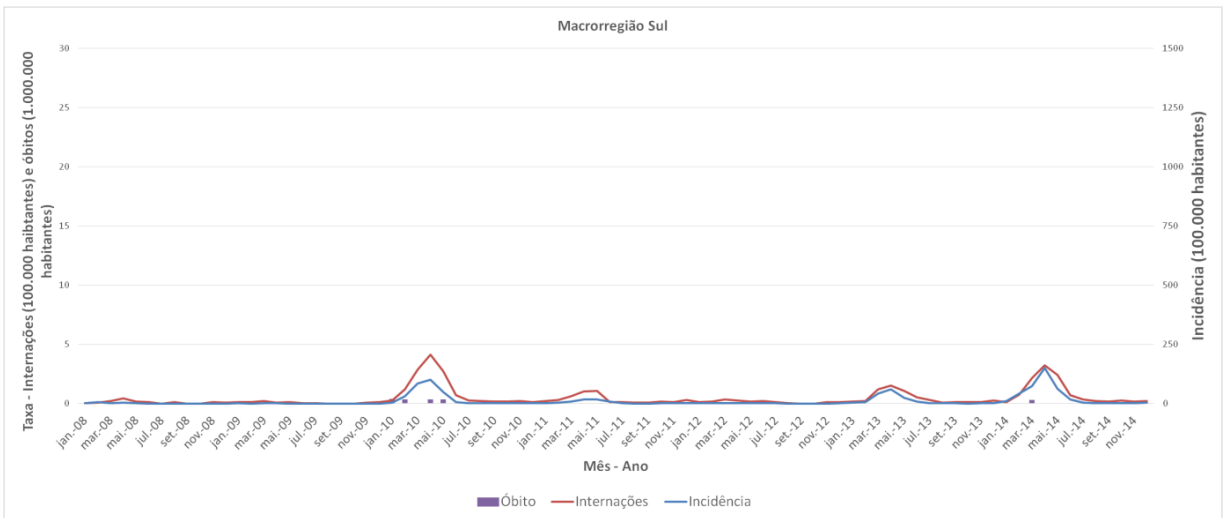
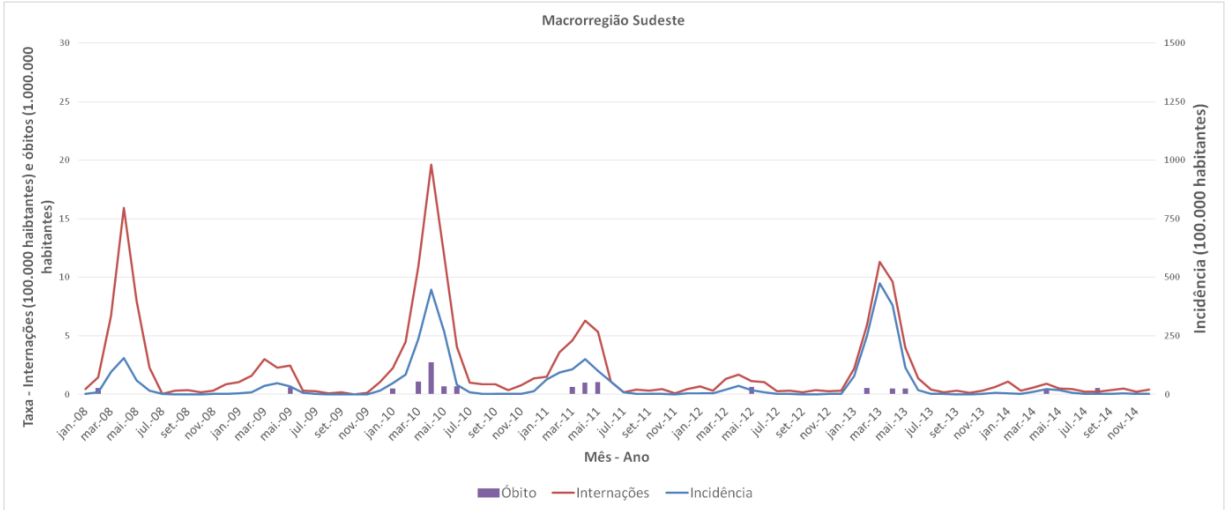
Fonte: Tabnet/Datasus.

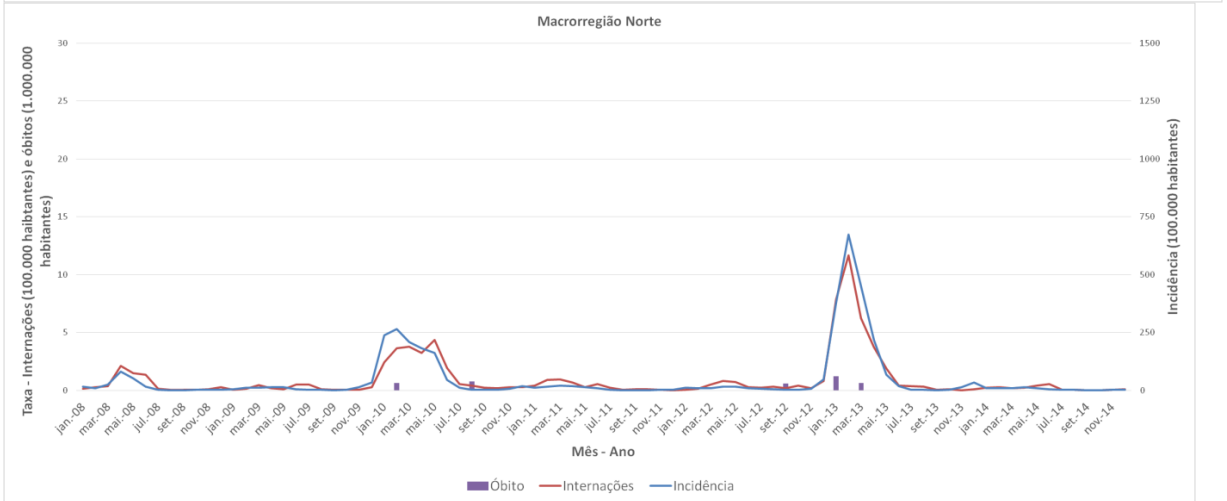
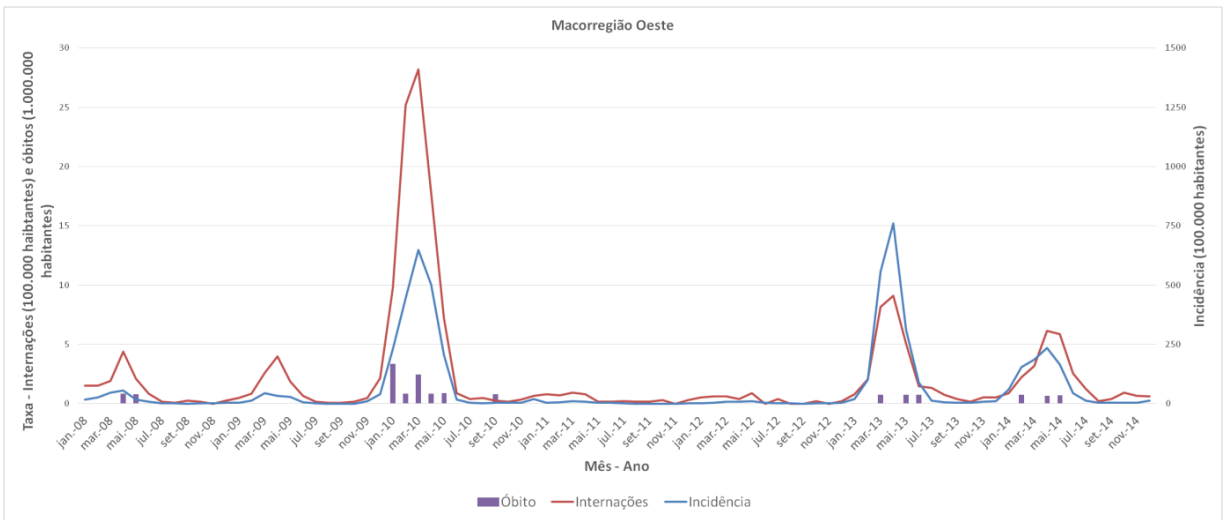
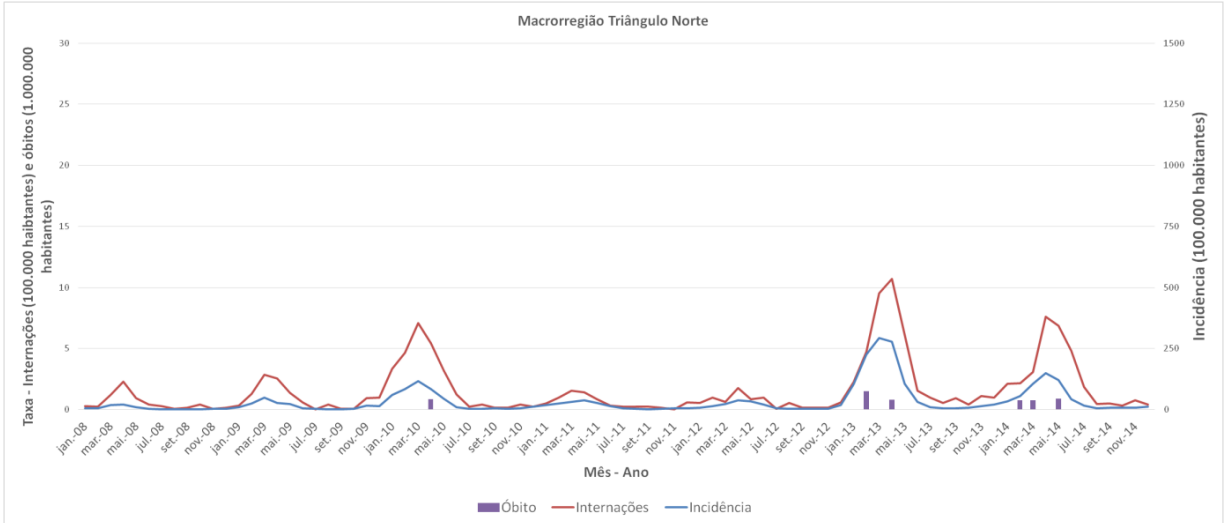
Os dados das séries históricas, calculados pelas incidências acumuladas deram origem a gráficos, representados nas figuras de 4 a 16, sendo um para cada macrorregião de saúde de residência. O interesse foi avaliar o comportamento das três ocorrências, de forma que seguissem registros concentrados nas sazonalidades e nas epidemias registradas em 2010 e 2013.

Figuras 4 a 16 – Gráficos de série histórica em 84 meses para as incidências acumuladas de casos prováveis por 100.000, internados por 100.000 e óbito por 1.000.000 habitantes para dengue, de acordo com a Macrorregião de Saúde de Residência. Minas Gerais, 2008 a 2014.











Escalas diferentes foram usadas para cada eixo Y, sendo de zero a 30 para o primário e de zero a 1.500 no secundário, de tal forma havia uma proporcionalidade entre as duas escalas, sendo que, uma unidade no eixo primário correspondia a 50 no secundário. Valores iguais entre incidência e internação então correspondiam a 2% da incidência acumulada de internados comparada com a incidência, ambas por 100.000 habitantes.

As incidências acumuladas foram padronizadas por população e pôde-se aferir graficamente registros de casos prováveis menores em magnitude, como no Sul e Centro Sul principalmente. Entretanto a Jequitinhonha, que possuía números absolutos menores, comparativamente internou tanto quanto outras macrorregiões mais populosas.

Nota-se que para diversas macrorregiões há ocorrências epidêmicas ao longo de toda a série histórica para além de 2010 e 2013, seja para casos prováveis ou internados ainda que em diferentes magnitudes de registro. Observa-se marcada distribuição superior para internações nas macrorregiões Leste, Sudeste, Triângulo do Norte, Oeste, Triângulo do Sul e Nordeste, e em períodos específicos como nos anos anteriores a 2010. Além de um comportamento acima do registro de casos prováveis, mais da metade das macrorregiões também mostram consistentes registros dessas internações em todos os anos acompanhados.

Os óbitos, além de marcados por registros escassos nas séries históricas, mostram ocorrência fora do padrão de casos e internações para diversas macrorregiões, não são, portanto, restritos a épocas de grandes epidemias ou excesso de internações, e não sendo identificado, também, um padrão de aumento de ocorrência consistente nesses períodos. Além da construção de figuras para visualização desses comportamentos, o cálculo das correlações entre as três séries foi feito para cada macrorregião individualmente, buscando identificar esses comportamentos distintos.

A Tabela 9 apresenta o resultado das correlações para a comparação entre as três séries históricas para cada macrorregião de saúde. Observou-se forte correlação entre casos prováveis e internação para todas as regiões. Esses valores foram acima de 90% para Norte, Centro, Sul, Triângulo do Sul e Nordeste. As menores correlações foram Jequitinhonha (77%), Leste do Sul (83%), Noroeste (83%) e Oeste (84%), ainda sim com valores expressivos. Comparando os óbitos, porém somente as Macrorregiões Centro e Sudeste registraram acima de 60% de correlação tanto com os casos prováveis, quanto internação. Triângulo Norte mostrou 60% de correlação entre óbitos e incidência e Oeste, somente com a internação (69%). Novamente reforça-se que há baixo registro de óbitos nas macrorregiões, com a maioria dos meses apresentando valor zero, característica que deve ser considerada na análise das correlações.

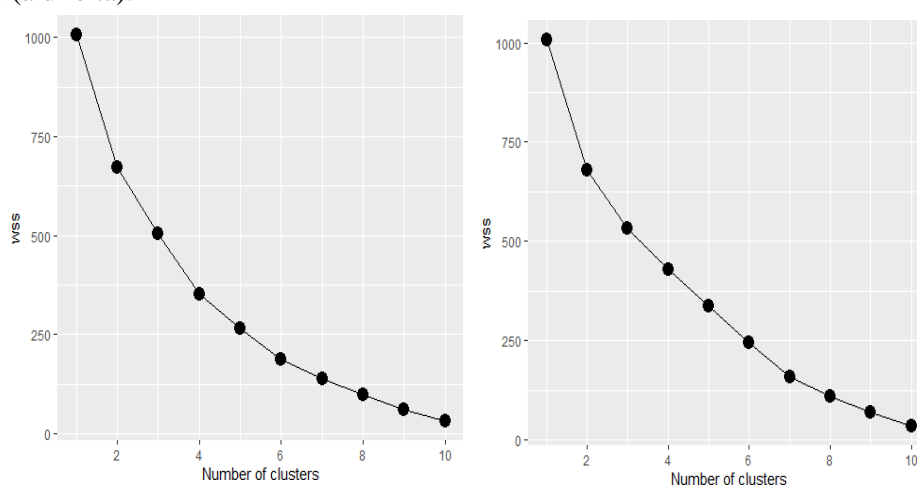


Tabela 9 – Correlações das séries históricas de casos prováveis, internação e óbitos por dengue, para cada Macrorregião de Saúde de residência. Minas Gerais, 2008 a 2014.

Macrorregião	Casos prováveis - Internação	Casos prováveis - óbito	Internação - óbito
Norte	0,97	0,45	0,45
Sul	0,93	0,40	0,52
Centro	0,92	0,66	0,65
Triângulo do Norte	0,91	0,60	0,48
Triângulo do Sul	0,91	0,49	0,39
Nordeste	0,91	0,52	0,39
Leste	0,89	0,49	0,47
Centro Sul	0,89	0,36	0,26
Sudeste	0,88	0,62	0,66
Oeste	0,84	0,57	0,69
Leste do Sul	0,83	0,53	0,45
Noroeste	0,83	0,20	0,04
Jequitinhonha	0,77	0,33	0,33

Para fins de identificar similaridade entre os comportamentos das séries históricas das diversas macrorregiões foi utilizado análise de clusters com o algoritmo *k-means*, proposto para agrupar os territórios por similaridade de acordo com a distribuição temporal de seus registros. Para identificação de qual a melhor quantidade de agrupamento que, para caracterizar as treze séries históricas, deveria ser criado sem perda do poder de análise do modelo, os gráficos constantes na figura 17 foram elaborados mostrando o porquê de se utilizar quatro *clusters* na análise de incidência e sete para internações através de um *elbow graphic* (gráfico de cotovelo).

Figura 17 – Distribuição da soma quadrática das distâncias de cada ponto ao respectivo centróide de cada agrupamento por número de agrupamentos para incidência de casos prováveis (à esquerda) e de internados (à direita).

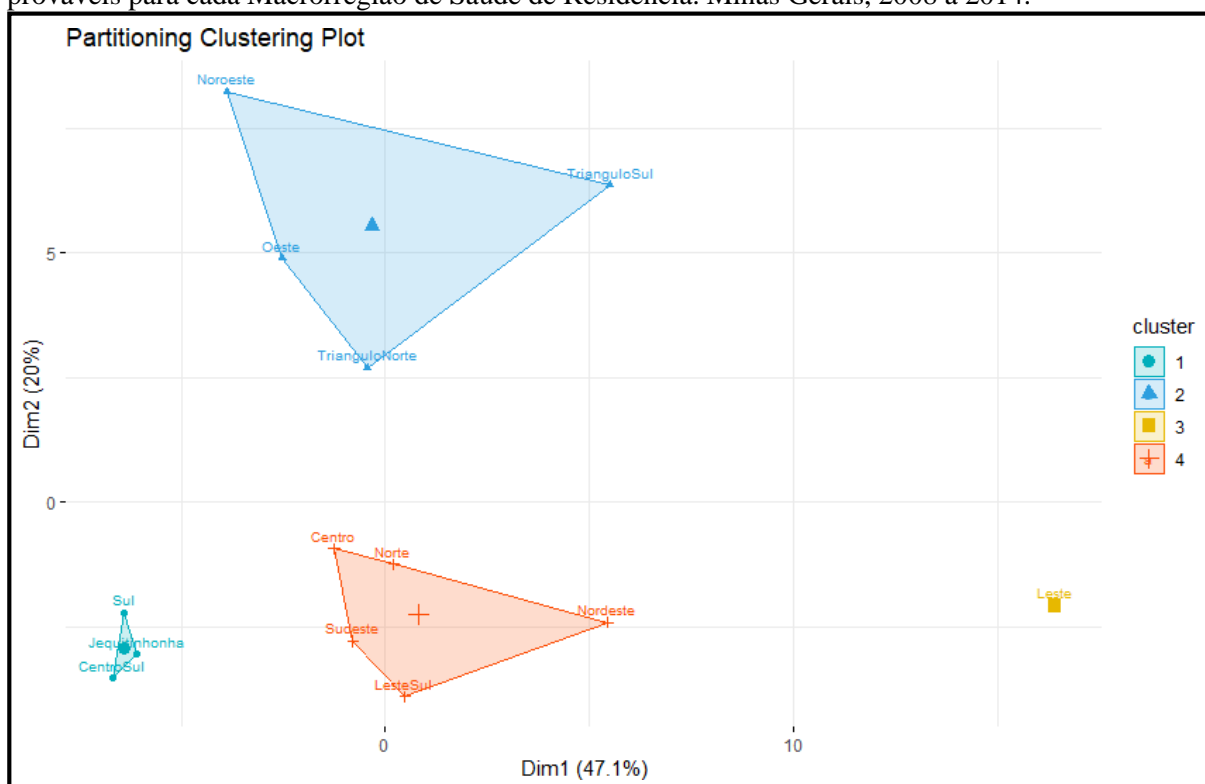


A escolha é feita para o ponto onde a inclusão de um *cluster* a mais (eixo horizontal) não adicionará poder a análise para diferenciar a similaridade entre as séries históricas. O

modelo não retornou análise viável para a série de óbitos por ausência de registros ao longo das séries históricas como já citado.

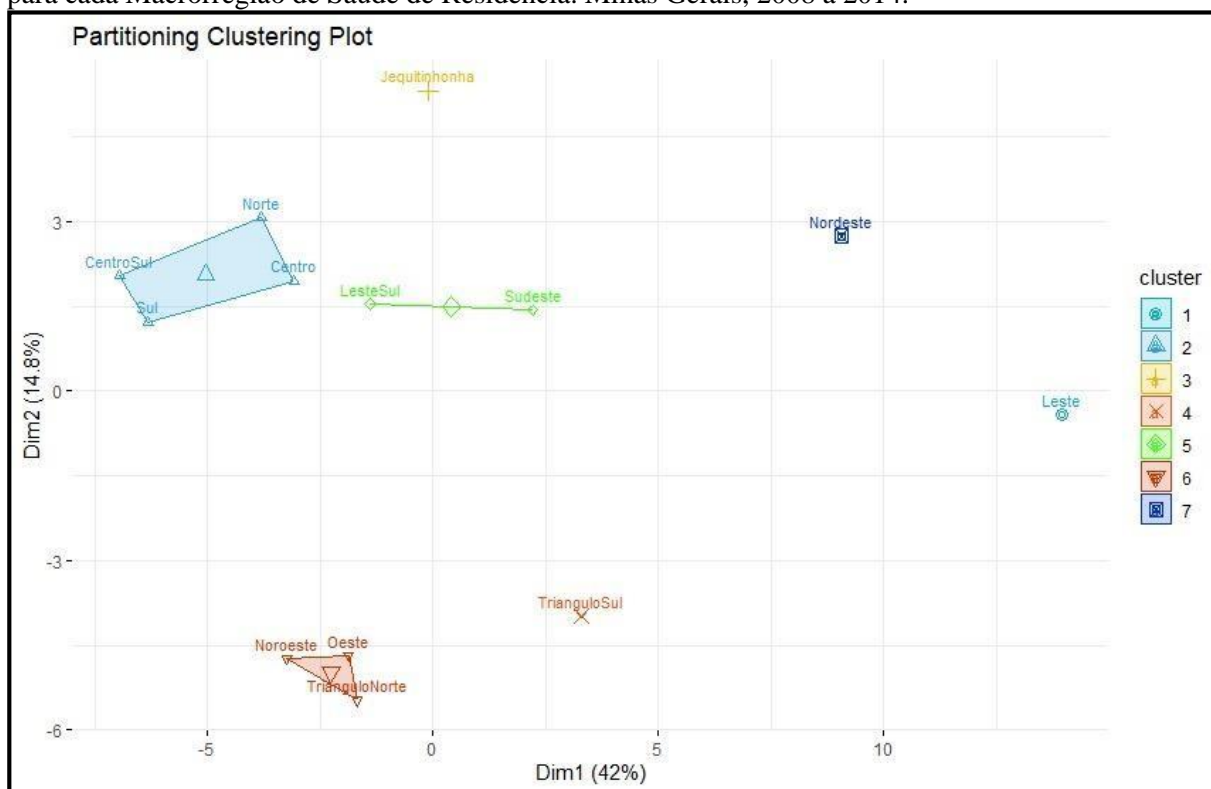
As figuras 18 e 19 trazem a representação gráfica dos resultados. Observa-se que para incidência de casos prováveis (Figura 18) a macrorregião Leste se comporta diferente das demais, criando um agrupamento único para ela mesma. Na internação (Figura 19) a macrorregião Leste, Jequitinhonha, Triângulo do Sul e Nordeste apresentaram comportamento único. Os demais agrupamentos por similaridade foram obtidos de acordo com o algoritmo, com as distâncias entre as séries comparadas com o centroide estipulado para cada *cluster*, segundo a similaridade.

Figura 18 – *Clusterização* pela similaridade (método *K-means*) entre as séries históricas de casos prováveis para cada Macrorregião de Saúde de Residência. Minas Gerais, 2008 a 2014.



Dessa forma há um comportamento similar entre as incidências do Jequitinhonha, Sul e Centro Sul, que possuem magnitudes menores registradas em suas séries, em comparação com os outros. Um segundo *cluster* é formado por Noroeste, Oeste, Triângulo do Sul e Norte, obedecendo não só a uma proximidade geográfica, mas entre as ocorrências de casos prováveis. O último *cluster* agrupou o Centro, Norte, Sudeste, Leste do Sul e Nordeste por similaridade na distribuição das ocorrências nos 84 meses acompanhados.

Figura 19 – *Clusterização* pela similaridade (método *K-means*) entre as séries históricas de internação para cada Macrorregião de Saúde de Residência. Minas Gerais, 2008 a 2014.



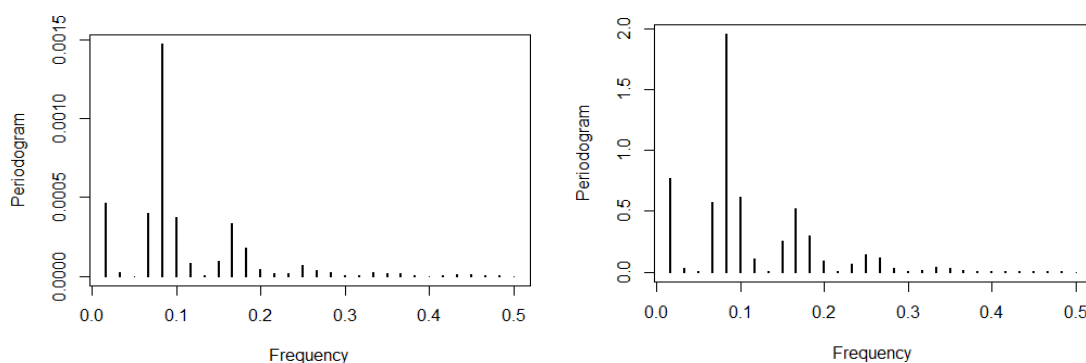
Já a distribuição para internações identificou, além das quatro macrorregiões com padrões distintos de ocorrência, similaridade entre três das quatro localidades mais a oeste no estado. Uma similaridade entre Leste do Sul e Sudeste, que também geograficamente são próximas, e outro com quatro agrupados (Centro Sul, Norte, Centro e Sul), sendo que esses também acompanhavam a ocorrência de casos do *cluster* anterior.

Para reforçar essa análise o método de alinhamento dinâmico foi também executado para as séries temporais por incidência de casos prováveis e internação. Essa análise retornou os mesmos agrupamentos encontrados para a série de casos registrados. Entretanto, referente à série de internação, além das 4 macrorregiões distintas, o Sudeste também foi separado do Leste do Sul, que foi agrupado junto aos *clusters* mais a oeste do estado. Foi identificado o exato mesmo agrupamento entre Centro, Sul, Norte e Centro Sul identificado pelo primeiro método. A organização dos territórios nesse modelo considera não só as magnitudes esperadas para cada ponto da série histórica, mas se a distribuição ao longo dos meses é semelhante ou não, fornecendo uma análise robusta de similaridade dos comportamentos para incidência e para internação.

Outro interesse desse estudo foi observar se essa distribuição ao longo dos meses, que é mais próxima entre umas macrorregiões do que para outras, é semelhante à sazonalidade

esperada para dengue. Através da verificação de periodogramas para as séries de 84 meses, não foi possível identificar sazonalidade. Isto pode ser explicado pelos registros específicos de anos 2010 a 2013, onde a ocorrência de epidemias de maior magnitude na maioria das macrorregiões pode não ter evidenciado de modo claro nos periodogramas a presença de ciclos no período estudado. Considerando as séries sem a presença destes dois anos atípicos, foi possível detectar valores de 5,0 ciclos em sessenta meses para a maioria das macrorregiões nas séries de incidência e internação, o que corresponde a um ciclo de 12 meses.

Figura 20 – Comparação entre periodogramas da macrorregião Centro, para incidência de casos prováveis (à direita) e de internados (à esquerda), sem os anos de 2010 e 2013 na série histórica. Minas Gerais, 2008 a 2014.



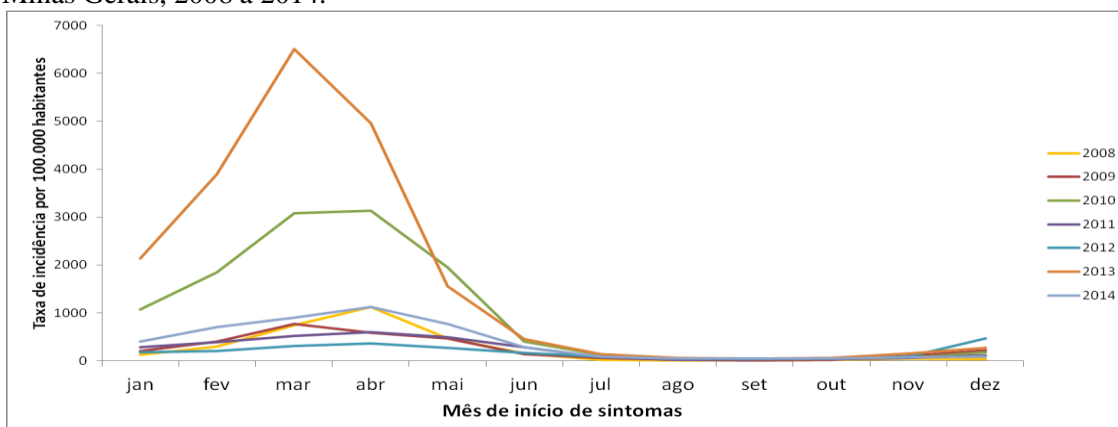
Uma análise foi realizada utilizando-se teste de permutação para periodicidade de séries temporais. Os resultados são mostrados na tabela 10, para cada série histórica, por macrorregião de residência, tanto para internação quanto para casos prováveis, foram considerados os ciclos de maior amplitude presentes na decomposição espectral e com nível de significância inferior a 0,05. Cabe observar que, neste método, o nível de significância obtido para cada ciclo é ainda corrigido pelo ajuste de Bonferroni, de modo que o nível de significância a ser considerado para cada ciclo deve ser inferior a  $0,05/42$ . A única macrorregião que não se comportou dessa forma foi a Jequitinhonha, para internação, reforçando o achado do *cluster* para a mesma. A distribuição em 42,0 meses para essa região pode ser resultado da magnitude das epidemias de 2010 e 2013 nas internações da mesma.

Tabela 10 – Frequências angulares (w), duração dos ciclos em meses (ciclo), proporção da variância total associada ao período (pk) e nível de significância (p-valor), para as séries históricas de incidência de casos prováveis, internados e óbitos por dengue, para cada Macrorregião de Saúde de residência. Minas Gerais, 2008 a 2014.

<b>Casos prováveis</b>				<b>Internação</b>				<b>Óbitos</b>			
w	ciclo	pk	p-valor	w	ciclo	pk	p-valor	w	ciclo	pk	p-valor
<b>Centro</b>				<b>Centro</b>				<b>Centro</b>			
0.524	12.0	0.15	<0,01	0.524	12.0	0.29	<0,01	0.524	12.0	0.13	<0,01
<b>Triângulo do Sul</b>				<b>Triângulo do Sul</b>				<b>Triângulo do Sul</b>			
0.524	12.0	0.17	<0,01	0.524	12.0	0.24	<0,01	0.075	84.0	0.08	0.01
<b>Nordeste</b>				<b>Nordeste</b>				<b>Nordeste</b>			
0.524	12.0	0.22	<0,01	0.524	12.0	0.33	<0,01	0.598	10.5	0.08	0.04
<b>Leste</b>				<b>Leste</b>				<b>Leste</b>			
0.524	12.0	0.20	<0,01	0.524	12.0	0.36	<0,01	0.524	12.0	0.23	<0,01
<b>Sudeste</b>				<b>Sudeste</b>				<b>Sudeste</b>			
0.524	12.0	0.28	<0,01	0.524	12.0	0.34	<0,01	0.524	12.0	0.18	<0,01
<b>Sul</b>				<b>Sul</b>				<b>Sul</b>			
0.524	12.0	0.23	<0,01	0.524	12.0	0.27	<0,01	0.150	42.0	0.10	<0,01
<b>Leste do Sul</b>				<b>Leste do Sul</b>				<b>Leste do Sul</b>			
0.524	12.0	0.25	<0,01	0.524	12.0	0.38	<0,01	0.524	12.0	0.07	0.03
<b>Triângulo do Norte</b>				<b>Triângulo do Norte</b>				<b>Triângulo do Norte</b>			
0.524	12.0	0.29	<0,01	0.524	12.0	0.34	<0,01	0.524	12.0	0.10	0.01
<b>Oeste</b>				<b>Oeste</b>				<b>Oeste</b>			
0.524	12.0	0.22	<0,01	0.524	12.0	0.20	<0,01	0.150	42.0	0.11	<0,01
<b>Norte</b>				<b>Norte</b>				<b>Norte</b>			
0.524	12.0	0.16	<0,01	0.524	12.0	0.16	<0,01	3.067	2.0	0.10	<0,01
<b>Jequitinhonha</b>				<b>Jequitinhonha</b>				<b>Jequitinhonha</b>			
0.524	12.0	0.11	<0,01	0.150	42.0	0.17	<0,01	2.543	2.5	0.05	0.01
<b>Noroeste</b>				<b>Noroeste</b>				<b>Noroeste</b>			
0.524	12.0	0.22	<0,01	0.524	12.0	0.21	<0,01	2.543	2.5	0.05	0.01
<b>Centro Sul</b>				<b>Centro Sul</b>				<b>Centro Sul</b>			
0.524	12.0	0.23	<0,01	0.524	12.0	0.33	<0,01	X	X	X	X

Já para os óbitos a função não retornou valores iguais, exceto para Triângulo do Norte, Leste do Sul, Sudeste, Leste e Centro. Centro e Sudeste já haviam mostrado correlação superior às demais entre os óbitos, mas novamente o número de meses sem registros para mortes confirmadas para dengue contribui para a discrepância desses achados. Por fim os ciclos encontrados confirmam a sazonalidade anual para dengue com a existência de dois comportamentos predominantes (pico e vale), um período de aumento e persistência de casos e pacientes internados, entre dezembro e maio, e outro de baixo ou silêncio nos registros entre junho e novembro. A figura 21 traz as ocorrências mensais de incidência acumulada de casos prováveis para o estado de Minas Gerais utilizados nesse estudo.

Figura 21 – Incidência acumulada para dengue, por 100.000 habitantes, por mês de início de sintomas. Minas Gerais, 2008 a 2014.



Como pré-requisito do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública para a defesa da dissertação, foi elaborado um artigo a partir dos resultados da coorte retrospectiva, a ser submetido para a revista *Ciência e Saúde Coletiva*. O mesmo encontra-se no Apêndice desse documento. Um segundo artigo, com os resultados do estudo ecológico, de séries temporais, será elaborado para posterior submissão.

## 7 DISCUSSÃO

A ocorrência do desfecho óbito por dengue, os fatores de gravidade envolvidos e sua distribuição enquanto série temporal em consonância com a incidência de casos prováveis e de internados foram parâmetros utilizados para caracterizar o cenário de hiperendemicidade no estado de Minas Gerais ao longo dos anos e em suas macrorregiões de saúde.

Os resultados encontrados mostram que dos 24.994 pacientes únicos incluídos no estudo pela coorte retrospectiva, 160 (0,6%) evoluíram para óbito confirmado para a doença, entretanto, 82 desses óbitos não possuíam registros de internação por dengue no período de 2008 a 2014. No mesmo período o estado de Minas Gerais notificou 686.523 casos prováveis para a doença, com 0,02% de letalidade e, considerando os 24.912 pacientes únicos internados, seria de 3,6% a taxa de hospitalizados. Porém, esse número não deve ser comparado com a taxa de hospitalização, uma vez que pode ter havido mais de uma internação e notificação por paciente.

Apesar de epidemiologicamente os valores reportados em estudos obedecerem a similar proporção entre casos e óbitos para ambos os sexos, fatores como a procura pela assistência médica adequada e precoce entre as mulheres podem exercer contribuição para a evolução benigna. Esses achados são mais um forte contraste entre as epidemias na América Latina em comparação com o Sudeste Asiático, onde a proporção de homens infectados é superior por maior exposição ao vetor (SIQUEIRA; et al., 2005; ANKER; ARIMA, 2011; LEVORATO, et al., 2014; NUNES et al., 2019).

A faixa etária mais prevalente para internações em termos de proporção abrange crianças e adolescentes entre 0 e 14 anos, além da população economicamente ativa, entre 20 e 59 anos. Estudos em Belo Horizonte e Goiânia chegaram a registrar 65% e 45,8% de internações entre a população economicamente ativa, contra 55,5% nessa coorte. A discussão sobre a transição demográfica na epidemiologia da dengue mostra-se presente no Brasil, assim como em outros países, principalmente após a reintrodução do sorotipo DENV-2, que coincide com o início da coorte retrospectiva. Nesse período os casos graves e óbitos se concentraram na população infantil, após a epidemia de 2010, entretanto, com a predominância do sorotipo DENV-1 em Minas Gerais, a doença voltou a ter prevalência entre adultos. Em termos de óbito, a faixa etária superior a 70 anos concentrou 26,9% das ocorrências, enquanto respondia por apenas 8,2% das internações entre não óbitos (FARES, et al., 2015; PAIXÃO, et al., 2015; NUNES et al. 2019; RABELO, et al., 2020).

Em termos de desfecho óbito por dengue, as faixas etárias a partir dos 40 anos de idade

possuem significativa maior probabilidade, sendo a razão de chances 2,25 vezes maior para 40 a 59 anos, 2,64 vezes entre 60 e 69 anos e 6,07 para acima de 70 anos, tendo como referência a faixa etária infanto-juvenil para fins de comparação. A chance de óbito em pacientes hospitalizados acima dos 65 anos condiz com achados nas Américas (FONSECA-PORTILLA, et al., 2021).

Os resultados da variável raça/cor incluíram uma proporção de 19,3% de campos não preenchidos ou ignorados dentre a população do estudo. De tal forma, há pouca viabilidade na análise proporcional ou de razão de chances para essa variável, uma vez que a distribuição desse percentual faltante poderia pesar mais para uma categoria do que para outra, tanto entre os que obtiveram o desfecho ou não. A ausência de informações dessa variável se mostra danosa para quaisquer estudos que visem abordar as disparidades na saúde pública (XUE, et al., 2019).

A tipologia do município de residência também se mostrou uma variável pouco significativa para o modelo de regressão logística elaborado. Proporcionalmente, tanto para a presença ou ausência do desfecho, os municípios urbanos foram mais prevalentes na população o que era esperado, dada a dinâmica da doença. A urbanização, e o processo em que a mesma se desenvolve no Brasil, é um fator conhecido como potencializador das epidemias de dengue, quanto mais urbanizado e populoso o município, maior tende a ser a magnitude de casos e internações por dengue. Vale citar que Campos e colaboradores descreveram maior chance de óbito por dengue, em residentes de municípios menores de 100.000 habitantes em Minas Gerais (CAMPOS, et al, 2014; CARMO, et al, 2020; ALMEIDA, et al, 2022; PAZ-BAILEY, et al., 2024).

No estado de Minas Gerais 79% dos municípios possuem menos de 20 mil habitantes, contando 676 municípios e uma população de 5,1 milhões de habitantes pelo Censo IBGE 2010. A maioria dos municípios tende a ser pouco populosos e com pouca representatividade da população total do estado, sendo que aproximadamente 25% dos habitantes moram nesses 676 municípios. Vale citar, que mesmo em municípios considerados rurais em sua tipologia, há uma sede administrativa que concentra grande parte da população e das residências, isso chama atenção, pois cerca de 30% da população internada ou que foi a óbito por dengue residiam em municípios não considerados majoritariamente urbanos. A dinâmica da dengue nesses municípios pode ser diferente, tendo os locais de trabalho e estudo maior potencial de transmissão do que o endereço residencial (NOGUEIRA, 2016; MAN, et al. 2023).

Muito se discute a presença de comorbidades como fator agravante para o óbito durante internações por doenças infecciosas, principalmente em faixas etárias avançadas. Macias e colaboradores (2021) encontraram razões de chances maiores para o óbito em hospitalizações



por dengue para quem possuía doença isquêmica do coração, insuficiência renal ou respiratória nas Américas, além de diabetes e hipertensão. Werneck e colaboradores (2018) registraram risco 11 vezes maior entre hospitalizados por dengue com alguma comorbidade no Brasil. Entretanto a distribuição pelo índice Elixhauser mostrou-se pouco significativa e proporcional para quem teve ou não o desfecho óbito por dengue durante a coorte (AMÂNCIO, et al., 2015; WERNECK, et al., 2018; MACIAS, et al. 2021; FONSECA-PORTILLA, et al., 2021).

Os achados desse estudo reforçam a necessidade de que a classificação de risco inclua pacientes idosos e com comorbidades em graus maiores de atenção, assim que demandem assistência em epidemias de dengue. Esforços no sentido de produzir modelos e algoritmos que incluam a detecção precoce do risco e direcionem a tomada de decisão tanto dos gestores para disponibilização de leitos e insumos como expansores plasmáticos e hemocomponentes, quanto dos profissionais de saúde são destacados na literatura para efetivo manejo de casos graves e hospitalizados (KHALIL, et al., 2014; FONSECA-PORTILLA, et al., 2021).

O acesso a esse tratamento também pode ser medido pelo número de AIH vinculadas àqueles pacientes únicos internados por dengue. Tanto na análise quantitativa dos valores quanto na categorização das comparações essa variável mostrou-se significativa para o desfecho. A média subiu de 1,0 para 1,5 entre os óbitos, sendo que 25% desses registraram mais de uma AIH, contra, 2,3 entre os não morreram por dengue. A ocorrência de uma reinternação por dengue deve ser observada dada a severidade de uma segunda infecção. O risco relativo de casos graves em uma nova infecção contra uma primeira infecção foi estimado de 2,0 a 7,0 (CARDENAS-PEREA; et al. 2020).

A característica aguda e com rápida evolução tanto para a cura quanto para quadros graves de hemorragia ou choque torna a intensidade do cuidado e do manejo clínico um fator a se considerar nas hospitalizações por dengue. O tempo entre intervenções simples, como o início da reidratação oral, ou complexas, como internação em UTI, é preponderante para a evolução do paciente. Tanto o tempo de internação quanto a ocorrência de internação em UTI para pacientes que foram a óbito por dengue mostraram-se fatores preponderantes na chance do óbito entre os pacientes únicos avaliados. Entre pacientes que foram a óbito confirmado por dengue em Singapura 71,4% requisitaram internação em unidade intensiva e o tempo de permanência até o óbito foi de três dias em média (LEO, et al., 2011).

Nesse estudo, para os óbitos registrados, 30,0% possuíam registros de internação em UTI e a média de permanência na UTI em dias, para os que foram a óbito por dengue, foi de 1,4 dias. O paciente que foi para um manejo intensivo no cuidado possuía 37,64 vezes mais chance de óbito nesse estudo. A mortalidade por dengue em pacientes em tratamento intensivo

no estudo foi de 48 em 473 (10,1%), menor do que as encontradas por Amâncio e colaboradores em estudo longitudinal realizado também em Minas Gerais entre 2008 e 2013, com pacientes confirmados para dengue e com admissão em UTI (18,6%) (AMÂNCIO, 2015).

Considerando o potencial epidêmico e o crescimento proporcional na ocorrência de mais quadros graves que demandem UTI, dado que o número de hospitalizações aumente, é necessário identificar e abordar precocemente pacientes com risco de complicações, principalmente em países onde os leitos são um recurso limitado como o Brasil. Estima-se que entre 2000 e 2015 o SUS financiou o tratamento da dengue grave com valores aproximados de 170 milhões de dólares (GODÓI, et al., 2018).

Caracterizar as internações, para o desfecho óbito, por macrorregião de residência dos pacientes únicos da coorte retrospectiva trouxe como destaque as altas ocorrências no Leste, Sudeste e Oeste, comparativamente, com a macrorregião Centro. Isso porque esta concentra 6,1 milhões de habitantes do estado. Em termos de desfecho não houve diferença entre as distribuições regionais, e nem identificação de chances maiores ou menores de óbito entre as internações de seus respectivos residentes.

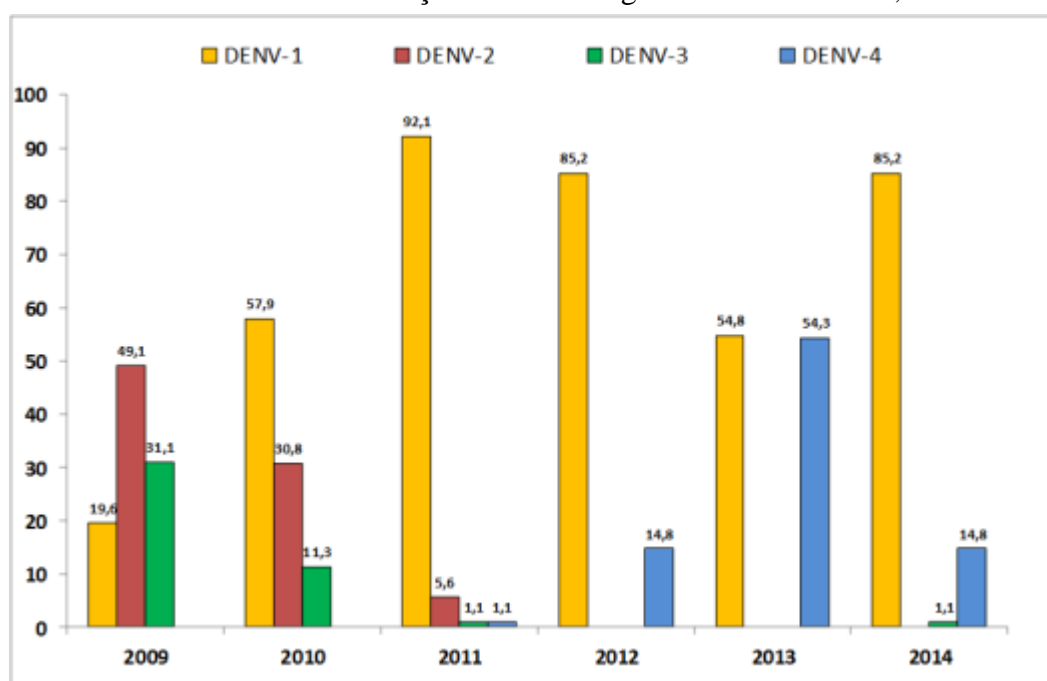
Dada à caracterização heterogênea do estado, com áreas populosas, altamente urbanizadas e concentradoras da renda *versus* municípios menores, ainda rurais, com disparidades econômicas e sociais e, no caso da dengue, principalmente climatológicas, a avaliação entre as macrorregiões demandou especial atenção no estudo ecológico que compôs a segunda parte dessa dissertação.

A distribuição anual das internações, e seu comparativo com o desfecho, é outra análise que fomenta a discussão entre os períodos epidêmicos em Minas Gerais. Segundo a Secretária de Estado de Saúde, a dengue apresenta epidemias de três em três anos a partir de 2010, sendo 2013, 2016 e 2019 considerados anos epidêmicos na década passada (MINAS GERAIS, 2013).

Esses períodos são caracterizados pelo grande número de casos prováveis registrados, e respectiva incidência, e englobam a unidade federativa como um todo, num agregado de todas as suas cidades e macrorregiões. A distribuição das internações e óbitos pode subsidiar essa análise uma vez que se espera o aumento das mesmas em consonância com a ocorrência de uma epidemia. Observa-se, entretanto, numericamente, que mais internações ocorreram anteriormente a 2010 (49,0%) em comparação com os óbitos (41,2%). Os anos de 2013 e 2014, por exemplo, concentram 36,6% das internações, mas 44,4% dos óbitos. Algo que poderia suscitar o debate sobre a piora dos desfechos das hospitalizações por dengue em diferentes anos epidêmicos graças à co-circulação de três sorotipos antes de 2010, e a partir da introdução do sorotipo DENV-4.

No ano de 2012 o estado passa a registrar a circulação desse sorotipo, principalmente durante a epidemia de 2013. A possibilidade de essa reintrodução ter gerado uma infecção em pessoa já acometida por infecção prévia a outro sorotipo guarda relação com infecções mais graves, como é discutido na literatura. A discussão dos achados comparando com a reintrodução e circulação viral mostra que em 2009, mesmo com a circulação heterogênea entre os sorotipos 1, 2 e 3 ao mesmo tempo em Minas Gerais, o risco para o óbito foi estatisticamente menor, mesmo o ano se comportando a terceira maior ocorrência de internações (MINAS GERAIS, 2014; RABELO, et al., 2020).

Figura 22 – Monitoramento da circulação viral de dengue em Minas Gerais, 2009 a 2014.



Fonte: Minas Gerais. Plano de Contingência Estadual para Enfrentamento da Dengue e Chikungunya. Deliberação CIB-SUS/MG nº 1.974, de 28 de outubro de 2014.

Para além da gravidade, há que se considerar a capacidade de registro nos sistemas de informação e sensibilidade da vigilância em investigar e encerrar esses casos. No caso de sistemas administrativos, como a AIH, isso ganha em dificuldade, dado a pouca percepção epidemiológica despreendida em cima desses dados. Vale lembrar que o SIH tem como função primeira em sua implantação a utilização para fins de pagamento, apesar do grande potencial epidemiológico no qual esse estudo buscou se debruçar (LESSA, et al., 2000).

Segundo o plano de contingência elaborado em 2014 para o enfrentamento da dengue e da febre do chikungunya pelo estado de Minas Gerais o número de óbitos difere dos achados

desse estudo. Isso porque a fonte de informação para o plano era o SINAN, exclusivamente, e não o SIM. Mesmo com dados parciais para o ano de 2014 o número total de óbitos para o mesmo período desse estudo era de 348, sendo 106 em 2010 e 117 em 2013. O que suscita a mesma discussão em termos de registro, capacidade de investigação dos óbitos, e encerramento adequado, de forma que os dois sistemas convirjam (MINAS GERAIS, 2014).

Para discutir a situação da vigilância nas macrorregiões foi solicitado via e-SIC (<https://acessoainformacao.mg.gov.br/sistema/site/index.aspx>) para a Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais os resultados do Projeto de Fortalecimento da Vigilância em Saúde em Minas Gerais (Resolução SES nº 3.152/2012). Entretanto, o projeto se iniciou em 2012 e não cobria todo o período do estudo, dessa forma era inviável projetar os resultados da vigilância para os anos anteriores entre 2008 e 2011 para obter um cenário das ações referentes a indicadores como: “Realizar supervisão de campo das atividades de controle vetorial da dengue”, “Digitar as ações de prevenção e controle dos agravos dengue e febre amarela no Programa de Controle da Febre Amarela e Dengue”, “Digitar no SINAN os agravos de notificação compulsória”, “Investigação de óbito por causa mal-definida conforme Manual”, entre outras (GOMES, 2012; MINAS GERAIS, 2012).

O registro dos óbitos presentes para os pacientes únicos da Base Nacional em Saúde chamou atenção, pois 1.014 deles foram a óbito durante o período estipulado para o estudo por outras causas que não dengue. A distribuição das variáveis de interesse, entretanto, só foi significativamente igual para sexo, raça/cor (que manteve o problema com a falta de registros) e tipologia do município de residência. Todas as outras apresentaram diferenças estatísticas em sua distribuição.

Descreve-se nesse estudo que os pacientes incluídos que morreram durante a internação ou com menos de sete dias de permanência por óbitos “não dengue” reportaram 66 causas diferentes de óbitos. Esse recorte foi estipulado, dada a rápida evolução que pacientes internados por dengue apresentam, para comparação entre possíveis óbitos influenciados pela internação por dengue, mas que não possuíam menção aos códigos A90 e A91 na declaração de óbito. Estudos têm demonstrado que a média de permanência em internação para a doença é de 3,0 dias, com o óbito ocorrendo até o dia 6,2, e do início dos sintomas ao óbito de 8,0 dias (LEO, et al., 2011; CAMPOS, et al., 2014; KHALIL, et al., 2014; POORANSINGH, et al., 2016; DIAS, et al., 2020).

As causas de óbito mais frequentes incluíam Septicemia não especificada (9,8%) e Febres hemorrágicas virais não especificadas (9,0%), além de códigos iniciados em R (9,8%), que se referem a causas mal-definidas e que deveriam ser mais bem investigadas, como “parada

respiratória” e “Outros sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte”.

Essa discussão corrobora o problema de concordância encontrado entre os dois sistemas SINAN e SIM, quando comparados os dados divulgados pela Secretaria de Estado de Saúde durante o plano de contingência em 2014 (348 óbitos, parcial). Em estudo entre 2000 e 2005 Moraes e Duarte encontraram 943 óbitos no SINAN, não presentes no SIM, para dengue. Naquele estudo os resultados foram possivelmente influenciados pelo nível de incidência do ano e pela efetividade dos sistemas de vigilância (MORAES, DUARTE, 2009). Estudo de Campos e colaboradores, entre 2008 e 2010, em Minas Gerais, utilizando casos graves de dengue notificados no SINAN reportaram 156 óbitos por dengue, quase a totalidade dos que compunham esse estudo e que foram obtidos do SIM através da Base Nacional em Saúde (CAMPOS, et al., 2014).

O cálculo das razões de chances para as variáveis selecionadas resultou em um modelo de regressão logística para compreensão de quais variáveis disponíveis na Base Nacional em Saúde estavam implicadas na ocorrência do desfecho. O modelo indicou faixa etária, quantidade de AIHs, presença de internação em UTI, e tempo de permanência como variáveis relacionadas ao óbito por dengue. Estudos mostram que a duração da permanência em internação por dengue costuma ser curta dada à celeridade de agravamento do quadro, ou recuperação rápida. Entretanto, no presente estudo, pacientes que ficaram mais tempo internados tiveram menor razão de chances para o óbito (0,92). Em geral, pacientes admitidos em UTI por dengue grave tendem a apresentar fatores agravantes ou hidratação insuficiente, além de frequentemente apresentarem infecções nosocomiais e maior tempo de permanência (KHALIL, et al., 2014; TEJO, et al., 2024).

Dados mais consistentes, com investigação e encerramento adequado poderiam fortalecer essa análise, incluindo no desfecho diversos óbitos que ocorreram durante a internação por dengue, mas que acabaram com causas básicas, e até mesmo menções nas linhas A, B e C da D.O., mal-definidas, ou sugestivas para febres hemorrágicas e/ou choque. A existência de possíveis mortes relacionadas à dengue, mas subestimadas em sistemas de informações oficiais, além de impactar análises epidemiológicas suscita a urgência em melhorar a capacidade de vigilância do óbito (NUNES, et al., 2019).

A inconsistência entre os registros de óbitos afetou também as análises de séries temporais, que buscavam encontrar essa concordância entre os registros de incidência de casos prováveis, internação e óbitos, tanto entre os meses do estudo, quanto nas macrorregiões de residência. Apesar das semelhanças anuais e macrorregionais quando se compara os valores

brutos de internação e óbito na coorte retrospectiva, a dinâmica sazonal e ocorrência de epidemias poderiam não ser semelhantes para os territórios em um estado tão heterogêneo.

Ao direcionar a análise para dentro de cada macrorregião, esperava-se que com o aumento de casos, ocorresse maior hospitalização e em consequência os óbitos seriam distribuídos acompanhando essa distribuição ao longo do tempo. Ao se ajustar as escalas, os gráficos elaborados correspondem a uma taxa de hospitalização de 2,00%, se as séries de casos prováveis e internação estivessem igualmente distribuídas nos eixos Y, sendo esse um critério em conformidade com o que é encontrado na literatura para internações por dengue (0,04 a 4,07%) (WERNECK, et al., 2018).

Os achados suscitam então o debate quanto a capacidade de registro dos casos e da gravidade dos mesmos, pois tais fatores influenciariam as dinâmicas relativas às séries. Macrorregiões mais sensíveis, por exemplo, captariam casos de forma a preceder o aumento esperado de internações, mas em outras o aparecimento das hospitalizações, e até mesmo óbitos, é quem indicariam a ocorrência de epidemias não notificadas ou captadas pela vigilância.

Esse processo é visto quando comparamos os registros de casos prévios a 2010, contra as internações registradas nas séries históricas por território. Para a maioria das macrorregiões com exceção da Centro e Norte, as internações ultrapassam o registro de casos, o que daria percentuais de internações superiores aos 2%. Esse é um achado resultante da circulação dos três sorotipos (DENV-1, DENV-2 e DENV-3) no estado, ou da baixa sensibilidade quanto à notificação? Esse questionamento se estende por todo o registro de 2008 a 2014, com raras exceções.

Ao se comparar as séries com as taxas padronizadas observa-se também que macrorregiões menos populosas como Jequitinhonha, Nordeste e Triângulo do Sul estão entre as com maiores incidências acumuladas, junto a Sudeste, Oeste e Leste, além da Centro que observou o maior valor de incidência acumulada durante a epidemia de 2013, mesmo sendo a mais populosa. Entre 2008 e 2010 estudo de Campos já havia identificado maiores taxas de incidência e mortalidade para as regiões localizadas no Oeste, Sudeste, Leste e Nordeste do estado de Minas Gerais (CAMPOS, et al., 2014).

O agrupamento em *clusters* visa identificar os semelhantes comportamentos das séries históricas de incidência para casos prováveis, internação e óbitos entre as macrorregiões, apontando onde os padrões de ocorrência são similares dentro dos 84 meses de acompanhamento. Estudos similares, por exemplo, agruparam municípios com comportamentos epidemiológicos semelhantes em termos de pico de amplitude da incidência, e em qual semana epidemiológica ele ocorria, duração da transmissibilidade, e do período de

silêncio, proporção de semanas com registro e tendência da sazonalidade. Nesse estudo, entre 2010 e 2019, 5,3% dos municípios mineiros foram agrupados em transmissão persistente e 18,3% transmissão epidêmica de dengue (ALMEIDA, et al., 2022).

Os *clusters* obtidos com as séries temporais identificaram mais padrões de associação, ou não, entre internados do que para a incidência de casos. Em relação ao óbito não houve registro suficiente na série histórica para agrupamento das macrorregiões baseados nessas ocorrências. Para casos prováveis a macrorregião Leste foi identificada com um comportamento único. Isso por que a distribuição dos casos no Leste foi persistente em todos os anos, só diferenciando quanto à magnitude nos anos de 2010 e 2013. Quanto as internações Jequitinhonha, Leste, Nordeste e Triângulo do Sul não demonstraram semelhança a nenhuma outra macrorregião, destacando comportamento diferenciado para esse registro, com ocorrências inclusive fora do período considerado sazonal (Jequitinhonha) ou de forma persistente (Leste e Nordeste).

Os comportamentos diferentes entre o agrupamento de casos e internados reforçam a necessidade de uma caracterização que abranja essas duas variáveis para cada região. Entretanto, ao analisar a distribuição, são observados outros três comportamentos distintos, fortemente ligados em termos geográficos (Triângulo do Norte e Sul, Oeste e Noroeste), além de outro com baixa magnitude da dengue (Norte, Sul e Centro Sul). Essas diferentes ocorrências reforçam a ideia de que as epidemias devem ser avaliadas junto ao território, e que o estado não se comporta de forma homogênea em termos de casos e internação, principalmente fora dos anos epidêmicos. O processo de interiorização da dengue pelo estado deve ser considerado dado que Macrorregiões limítrofes a outros estados apresentaram comportamentos distintos das localizadas mais ao centro (SERUFO et al., 1993; CAMPOS; et al., 2015).

A consistência da *clusterização* entre internados e casos prováveis, também foi verificada pelas correlações encontradas para os valores de série histórica. Mesmo que em magnitude a internação tenha alcançado registros mais elevados do que o esperado para os casos, o comportamento ao longo das sazonalidades indica que as séries e a monitorização das mesmas em consonância, possa ser um indicador epidemiológico mais relevante. Tanto para acompanhar possíveis subnotificações e aumento da gravidade dos casos durante epidemias, ou averiguar se os diferentes instrumentos de registro e sistemas de informação estão consonantes (MENDES, et al., 2000; MORAES, DUARTE, 2009).

Outra questão, nas análises de sazonalidade e periodicidade, era se a magnitude registrada em 2010 e 2013 poderia interferir em localidades onde o ciclo identificasse essas duas ocorrências no período de 84 meses como o evento estudado, e não o aumento entre

dezembro a março, com pico ainda no primeiro trimestre do ano, e período de silêncio após junho. As permutações da análise de randomização retornaram similares achados para todas as macrorregiões, exceto para internação, na Jequitinhonha, confirmando ciclos de 12 meses para a sazonalidade da dengue em Minas Gerais, conforme literatura (FERREIRA; YANG, 2003; CÔRREA, et al., 2005; CÂMARA, 2007; BÖHM, et al., 2016).

O diferencial a ser destacado, é que os valores da distribuição encontrados para internação foram maiores do que para casos em onze das treze macrorregiões, mostrando que nas séries advindas de pacientes hospitalizados as frequências encontradas para essa série temporal têm distribuição mais homogênea e consistente nesses ciclos sazonais e menos influenciada por picos de grande magnitude.

Foram encontrados óbitos fora da sazonalidade esperada como em outubro de 2009 na Macrorregião Leste, em 2010 houve três registros, sendo em julho no Noroeste, agosto na Norte e setembro na Oeste. Em julho de 2011 no Norte e agosto de 2013 no Triângulo do Sul. Com exceção da Leste, que possuía ao lado do Centro o maior número de óbitos observados, nenhuma dessas macrorregiões retornou o valor esperado de ciclos para a sazonalidade dos óbitos. Além de apresentarem os menores valores de correlação para essa série histórica em comparação com casos prováveis e internados.

Os achados de óbitos fora do período sazonal nesse estudo alertam que a atividade vetorial, e conseqüentemente viral da dengue, não está limitada somente aos períodos mais quentes e chuvosos do ano, onde está marcada a sazonalidade, a ocorrência da doença está condicionada a fatores que remontam aos determinantes em saúde, consolidados na tríade epidemiológica das doenças infecciosas. Outros fatores dos chamados macro-determinantes em saúde, como qualidade da assistência (número de leitos e profissionais de saúde disponíveis, unidades de atenção primária) e socioambientais (coleta de resíduos, saneamento básico, urbanização e ocupação, densidade demográfica e pirâmide etária), também impactam o desfecho (TAUIL, 2001; DIAZ-QUIJANO, 2012; WALDMAN, 2012; PAIXÃO, et al., 2015).

A ocorrência de óbitos fora do período sazonal também é registrada por Dias e colaboradores, em estudo entre 2017 e 2020, inclusive com maiores taxas de mortalidade (óbitos/internações) nos meses de junho, julho e agosto, dada a menor ocorrência de hospitalizações pelo agravo. É ressaltado que a diminuição da mobilização em torno de doenças sazonais em períodos não epidêmicos, com menor sensibilidade ao diagnóstico, a redução das ações ambientais e preparação dos profissionais, bem como a ocorrência simultânea de outros problemas de saúde pública pode afetar as taxas de mortalidade (DIAS, et al., 2020).

A utilização de indicadores de gravidade como contagem de plaquetas, hematócrito,



enzimas hepáticas, além de indicadores de extravazamento plasmático e hemorragias são outros indicadores de gravidade descritos na literatura, e que nesse estudo não foram abordados por limitações dos bancos de dados. Estudos epidemiológicos que acompanhem dados laboratoriais e de prontuários são necessários para complementar os achados de gravidade nesse estudo (MORAES, et al., 2013; CAMPOS, et al., 2015; CHANG, et al., 2018; PAZ-BAILEY, et al., 2024).

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para a dengue é significativamente importante o número de infecções do indivíduo, dada a imunidade específica adquirida a um sorotipo e potencial de agravamento em caso de novas infecções. Usar como população do estudo a identificação de pacientes únicos, e saber quantas vezes eles foram internados e notificados pode identificar padrões mais significativos na obtenção do desfecho aqui analisado. Os achados reforçam a necessidade de identificar, no paciente que é internado por dengue, fatores associados a maior chance de óbito de forma célere e que a assistência seja pautada por isso.

A consonância das epidemias e da sazonalidade para dengue entre Macrorregiões e anos epidêmicos deve ser esmiuçada para identificação do comportamento das epidemias no nível local. Dessa forma, a regionalização das análises ajuda a respaldar gestores municipais, principalmente em situações em que o estado como um todo não estiver em epidemia. Os anos chamados não epidêmicos para Minas Gerais revelaram a ocorrência de internações em padrões distintos para algumas macrorregiões, conforme verificado na análise de *clusters*. Além disso, outras macrorregiões mostraram persistentes ocorrências em todos os anos da série histórica, inclusive com óbitos fora do período sazonal. A ocorrência de óbito por dengue é um indicador de gravidade para a vigilância, principalmente se ela prioriza a incidência de casos prováveis na caracterização de epidemias.

A discordância entre registros de diferentes sistemas de informação revela a necessidade de interoperacionalidade entre os bancos e construções de *linkages* como ferramentas de investigação epidemiológica para análises de desfechos, como foi proposto pela coorte retrospectiva nesse estudo. É necessário reforçar os processos de vigilância e investigação de óbito, conferindo de forma sistemática se os registros estão concordantes entre si nos diferentes sistemas.

A sensibilização de profissionais de saúde quanto à importância dos registros nos sistemas de informação é uma fragilidade a ser debatida e incluída nas discussões ainda na formação acadêmica dos profissionais. Retornar os achados para a sociedade e entidades da assistência e do poder público reforçam o trabalho da vigilância em saúde.

A utilização de dados secundários são fatores limitantes em estudos epidemiológicos, no presente estudo foram consideradas hospitalizações incluídas no SIH-SUS, e notificações feitas no SINAN, que carecem de confirmação laboratorial ou dependem da sensibilidade da vigilância. Tal problema se mostrou ainda mais relevante para a análise dos óbitos advindos do SIM.

Por fim, a dengue é uma doença complexa e multifatorial em seu controle. A persistência e rápida disseminação e adaptação do *Ae. aegypti*, demanda cada vez mais novas ferramentas e tecnologias para seu combate. Entender a dinâmica da morbimortalidade da doença no estado de Minas Gerais, e sua distribuição temporal e territorial, reforça o papel da vigilância em saúde em subsidiar e fomentar a comunicação em saúde e adoção de políticas públicas pertinentes ao tamanho do desafio.

## REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE MIN, CARVALHO EMF, LIMA LP. Vigilância epidemiológica: conceitos e institucionalização. **Revista Brasileira De Saúde Materno Infantil**, 2, 2002 2(1), 7–14. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1519-38292002000100002>. Acesso em: 02 mar 2023.

ALMEIDA IF, LANA RM, CODEÇO CT. How heterogeneous is the dengue transmission profile in Brazil? A study in six Brazilian states. **PLoS Negl Trop Dis**. v. 16(9). 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010746>. Acesso em: 29 dez 2023.

AMÂNCIO FF, et al. Clinical Profiles and Factors Associated with Death in Adults with Dengue Admitted to Intensive Care Units, Minas Gerais, Brazil. **PLoS ONE** v. 10(6): 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129046>. Acesso em: 29 jan 2024.

AMARASINGHE A, et al. Dengue Virus Infection in Africa. **Emerging Infectious Diseases**. v. 17 (8). 2011. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3381573/pdf/10-1515\\_finalS.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3381573/pdf/10-1515_finalS.pdf). Acesso em: 29 dez 2023.

ANDRIOLI DC, BUSATO MA, LUTINSKI JA. Spatial and temporal distribution of dengue in Brazil, 1990-2017. **Plos One**. 15(2). 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228346>. Acesso em: 03 mar 2023.

ANKER M, ARIMA Y. Male-female differences in the number of reported incident dengue fever cases in six Asian countries. **Western Pac Surveill Response J**. v. 2(2). p. 17-23. 2011. Disponível em: <https://doi:10.5365/WPSAR.2011.2.1.002>. Acesso em 30 dez 2023.

ARAÚJO VEM, et al. Aumento da carga de dengue no Brasil e unidades federadas, 2000 e 2015: análise do Global Burden of Disease Study 2015. **Rev. bras. epidemiol**. 2017. Vol. 20(suppl 1). p. 205-216. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700050017>. Acesso em 03 mar 2023.

BARNIOL J, et al. Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. **BMC Infect Dis**. 11. 106. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-106>. Acesso em 28 dez 2023.

BARRETO M, TEIXEIRA M. Dengue no Brasil: Situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. **Estudos Avancados**. 22. 53-72. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-40142008000300005>. Acesso em: 09 dez 2022.

BEZERRA JMT, et al. Entry of dengue virus serotypes and their geographic distribution in Brazilian federative units: a systematic review. *Rev Bras Epidemiol*. 2021 Apr 2; 24:e210020. <https://doi.org/10.1590/1980-549720210020>. Acesso em: 09 dez 2022.

BHOLLOWALIA, Purnima; KUMAR, Arvind. Ebc-means: A clustering technique based on elbow method and k-means in wsn. **International Journal of Computer Applications**, Citeseer, v. 105, n. 9, 2014.

BÖHM AW, et al. Tendência da Incidência de dengue no Brasil, 2002 – 2012. **Epidemiol. Serv. Saude**. Brasília. v. 25 (4), p. 725-733, out-dez de 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742016000400006>. Acesso em: 08 dez 2022.

BOURI N, et al. Return of epidemic dengue in the United States: implications for the public health practitioner. **Public Health Rep.** vol. 127(3). p. 259-66, mai-jun de 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/003335491212700305>. Acesso em: 29 dez 2023.

BRAGA A, VALLE D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. v. 16(2), p. 113 – 118, abr/jun de 2007. Disponível em: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1679-49742007000200006&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1679-49742007000200006&lng=en&nrm=iso&tlng=en). Acesso em: 15 jun 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Procedimentos do Sistema de Informações sobre Mortalidade 1. ed. Brasília : FUNASA, 36 p., 2001. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sis\\_mortalidade.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sis_mortalidade.pdf) Acesso em: 03 mar 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica / Fundação Nacional de Saúde. 5. ed. Brasília : FUNASA, p. 59-79, 2002. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/guia\\_vig\\_epi\\_vol\\_1.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/guia_vig_epi_vol_1.pdf). Acesso em: 08 dez 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan: normas e rotinas – 2. ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007, 68 p. Disponível em: <http://vigilancia.saude.mg.gov.br/index.php/download/manual-sinan-normas-e-rotinas-2a-edicao/?wpdmdl=5453>. Acesso em 02 de mar de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde/Ministério da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (Vol. 2). 2009. Brasília: Editora MS. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/experiencia\\_brasileira\\_sistemas\\_saude\\_volume2.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/experiencia_brasileira_sistemas_saude_volume2.pdf). Acesso em 03 mar 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão. – 5. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016. 80 p. : il. <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/dengue/dengue-manejo-adulto-crianca-5d-1.pdf/view>. Acesso em: 22 jun 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação n.º 4, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004\\_03\\_10\\_2017.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html). Acesso em: 08 dez 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde: volume único**. – 5ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 1126 p. Disponível em:

[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_5ed\\_rev\\_atual.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed_rev_atual.pdf). Acesso em: 08 dez 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Série histórica – Casos prováveis de dengue (2000 – 2023). 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue/situacao-epidemiologica/serie-historica-casos-provaveis-de-dengue-2000-2023/view>. Acesso em: 02 jan 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. [tabnet.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm](http://tabnet.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm). Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em ago 2023.

BRATHWAITE DICK O, et al. The history of dengue outbreaks in the Americas. **The American journal of tropical medicine and hygiene**. vol. 87,4: 584-93. 2012. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.11-0770>. Acesso em: 08 dez 2022.

BROCKWELL PJ, DAVIS RA. Time Series: Theory and Methods. Second edition. **Springer**. 1991.

CARDENAS-PEREA ME, et al. Primary Dengue Infection in Patients Requiring Hospitalization During an Outbreak in a Low Incidence Mexican Region. **Vector-borne and zoonotic diseases**. 20(5). 2020. <https://doi.org/10.1089/vbz.2019.2497>. Acesso em: 22 ago 2022.

CAFFERATA ML, et al. Dengue Epidemiology and Burden of Disease in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. **Value Health Reg Issues**. Dec; 2(3):347-356. 2013 <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2013.10.002> . Acesso em: 17 mar 2023.

CÂMARA FP, et al. Estudo Retrospectivo (Histórico) da Dengue no Brasil: Característica Regionais e Dinâmicas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 40(2), p. 192-196. Mar-abr, 2007. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822007000200009> Acesso em: 20 ago 2022.

CAMPOS KB, et al. Factors associated with death from dengue in the state of Minas Gerais, Brazil: historical cohort study. **Trop Med Int Health**. 2015 Feb; 20(2):211-8. <https://doi.org/10.1111/tmi.12425>. Acesso em: 20 ago 2022.

do CARMO RF, et al. Spatiotemporal dynamics, risk areas and social determinants of dengue in Northeastern Brazil, 2014–2017: an ecological study. **Infect Dis Poverty**. v. 9, 153. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00772-6>. Acesso em 01 jan 2024.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Guidelines for evaluating surveillance systems. **MMWR Suppl**. v. 37(5), p.1-18, may 1988. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001769.htm>. Acesso em 02 mar 2023.

CHANG CJ, et al. Epidemiological, clinical and climatic characteristics of dengue fever in Kaohsiung City, Taiwan with implication for prevention and control. **PLoS One**. 13(1). 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190637>. Acesso em: 20 ago 2022.

COELHO GE, et al. Sensitivity of the Dengue Surveillance System in Brazil for Detecting

Hospitalized Cases. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. 10(5): e0004705. 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004705>. Acesso em: 08 dez 2022.

COSTA EAPA, et al. Impact of Small Variations in Temperature and Humidity on the Reproductive Activity and Survival of *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae). **Revista Brasileira de Entomologia**. v. 54 (3), p. 488-493, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbent/a/Twj8n8fN3S8tCbzVwHFHfvF/?lang=en>. Acesso em: 14 jun 2022.

CORRÊA PRL, FRANÇA E, BOGUTCHI TF. Infestação pelo *Aedes aegypti* e Ocorrência da Dengue em Belo Horizonte, Minas Gerais. **Revista de Saúde Pública**. Vol. 39(1), p. 33-40. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102005000100005> Acesso em: 14 jun 2022.

CRYER JD, CHAN KS. Time series analysis with applications in R. Second edition. **Springer**. 2008.

DIAS NLC, FACCINI-MARTÍNEZ, AA, OLIVEIRA S. Analysis of hospitalizations and mortality from febrile, infectious, and parasitic diseases during the COVID-19 pandemic in Brazil. **InterAmerican Journal of Medicine and Health**. v. 4. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.31005/iajmh.v4i.173>. Acesso em 04 jan 2024.

DÍAZ-QUIJANO FA, WALDMAN EA Factors Associated with Dengue Mortality in Latin America and the Caribbean, 1995–2009: An Ecological Study. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. Vol. 86(2), p. 328-334. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.11-0074>. Acesso em 21 ago 2022.

DOMINGO C, et al. Molecular Surveillance of Circulating Dengue Genotypes Through European Travelers. **Journal of Travel Medicine**. v. 18 (3). p. 183 – 190. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.2011.00501.x> Acesso em 29 dez 2023.

DUARTE HP, FRANÇA EB. Qualidade dos dados da vigilância epidemiológica da dengue em Belo Horizonte, MG. **Rev. Saúde Pública**. v. 40(1), p. 134 – 142, 2006. Disponível em: < <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006000100021> >. Acesso em 02 mar de 2023.

ECOSTEGUY CC, MEDRONHO R, PEREIRA A. Diferenças, segundo faixa etária, do perfil clínicoepidemiológico dos casos de dengue grave atendidos no Hospital Federal dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro, Brasil, durante a epidemia de 2008. **Epidemiol. Serv. Saúde**. 22(1), p. 67-76. Jan-mar 2013. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742013000100007>. Acesso em 21 ago 2022.

EHRENKRANZ NJ, et al. Pandemic dengue in Caribbean countries and the southern United States — past, present and potential problems. **The New England Journal of Medicine**, 285: 1460-1469 1971. <https://doi.org/10.1056/NEJM197112232852606>. Acesso em 09 dez 2022.

FARES RC, et al. Epidemiological Scenario of Dengue in Brazil. **BioMed research international**, 2015, 321873. <https://doi.org/10.1155/2015/321873>. Acesso em 17 mar 2023.

FERREIRA CP, YANG HM. Estudo Dinâmico da População de Mosquitos *Aedes aegypti*.

**TEMA - Tendências em Matemática Aplicada e Computacional.** 4. p. 187-196, 2003. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/269672866\\_Estudo\\_Dinamico\\_da\\_Populacao\\_de\\_Mosquitos\\_Aedes\\_Aegypti](https://www.researchgate.net/publication/269672866_Estudo_Dinamico_da_Populacao_de_Mosquitos_Aedes_Aegypti) . Acesso em: 14 jun 2022.

FONSECA-PORTILLA R, MARTINEZ-GIL M, MORGENSTERN-KAPLAN D. Risk factors for hospitalization and mortality due to dengue fever in a Mexican population: a retrospective cohort study. **International Journal of Infectious Diseases.** v. 110, p. 332-336. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.07.062>. Acesso em: 14 dez 2023.

GODÓI IP, et al. Economic and epidemiological impact of dengue illness over 16 years from a public health system perspective in Brazil to inform future health policies including the adoption of a dengue vaccine. **Expert Review of Vaccines.** v. 17:12, p. 1123-1133. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1546581>. Acesso em: 14 dez 2023.

GOMES CAP. Instrutivo para execução e avaliação das ações de vigilância em saúde: projeto de fortalecimento da vigilância em saúde em Minas Gerais. Belo Horizonte, Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. 2012. 272 p.

GOSSNER MFN, et al. Dengue virus infections among european travellers, 2015 to 2019. **Euro Surveill.** Vol. 27(2). 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.2.2001937>. Acesso em: 29 dez 2023.

GOTO DYN, et al. Avaliação da oportunidade de notificação da dengue no estado do Paraná. **Acta Paul Enferm.** v. 29 (3). May-Jun 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1982-0194201600049>. Acesso em: 29 dez 2023.

GUBLER, D.J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Clin Microbiol Rev.** Jul; v. 11 n. 3, p. 480-96, 1998. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.11.3.480>. Acesso em: 14 jun 2022.

GUBLER DJ. How Effectively is Epidemiological Surveillance Used for Dengue Programme Planning and Epidemic Response? **Dengue Bull.** 26. 2002. Disponível: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/163775/dbv26p96.pdf;sequence=1> Acesso em 08 dez 2022.

GUBLER DJ. Dengue/dengue haemorrhagic fever: history and current status. **Novartis Found Symp.** 277, p. 3-16, 16-22, 71-3, 251-3. 2006. Disponível em: <https://doi:10.1002/0470058005.ch2>.

GUBLER DJ. Dengue, Urbanization and Globalization: The Unholy Trinity of the 21(st) Century. **Tropical medicine and health**, 39(4 Suppl), 3–11. 2011; <https://doi.org/10.2149/tmh.2011-S05>. Acesso em: 23 jan 2023.

GUERRA JUNIOR AA, et al. Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. **International journal of population data science.** 2018, 3(1), 446. <https://doi.org/10.23889/ijpds.v3i1.446>. Acesso em: 08 dez 2022.



GUZMAN MG, et al. Effect of Age on Outcome of Secondary Dengue 2 Infections. **International Journal of Infectious Diseases**. 6, p. 118-124, 2002. [https://doi.org/10.1016/s1201-9712\(02\)90072-x](https://doi.org/10.1016/s1201-9712(02)90072-x). Acesso em: 20 ago 2022.

GUZMAN MG, et al. Dengue infection. **Nat Rev Dis Primers**. v. 2, p. 2-23, aug 18; 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27534439/>. Acesso em: 15 jun 2022.

HALSTEAD SB. Dengue in the Americas and Southeast Asia: Do they differ? **Rev Panam Salud Publica**. Vol (6). p. 407-15. 2006. Disponível em: <https://scielosp.org/pdf/rpsp/2006.v20n6/407-415/en>. Acesso em: 29 dez 2023.

HALSTEAD SB. Dengue: Overview and History. *Tropical Medicine: Science and Practice*. p. 1 – 28. 2008. Disponível em: [https://www.semanticscholar.org/paper/Dengue%3A-Overview-and-History-Halstead/996215d9ab76a4b71ba6dfc71f76f7e9d984adf3?utm\\_source=direct\\_link](https://www.semanticscholar.org/paper/Dengue%3A-Overview-and-History-Halstead/996215d9ab76a4b71ba6dfc71f76f7e9d984adf3?utm_source=direct_link) Acesso em: 29 dez 2023.

HOSMER DW, LEMESHOW S. Applied Logistic Regression. 2 ed. New York: Wiley. 2000.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Censo Brasileiro de 2010. Rio de Janeiro: IBGE, 2012.

IBRAHIM J, NISSAPATORN V. Retrospective Study of Dengue Fever (DF) and Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) Patients at University Malaya Medical Center, Kuala Lumpur, Malaysia in the Year 2005. **The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health**. Vol 38 (suppl 1). January 2007 Disponível em: <https://www.tm.mahidol.ac.th/seameo/2007-38-suppl-1/38suppl1-224.pdf>. Acesso em 20 ago 2022.

JAIN A. Data Clustering: 50 Years Beyond K-Means. **Pattern Recognition Letters**. v. 31. p. 651-666. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.patrec.2009.09.011>. Acesso em 19 jan 2024.

JEKEL JF, et al. Epidemiology, biostatistics, and preventive medicine. 3.ed. **Philadelphia: Saunders**. 2007. 464 p.

KASSAMBARA A. Practical guide to cluster analysis in R. Unsupervised machine learning. 1. ed. livro **STHDA**. 2017. 187 p.

KHALIL MA, et al. Predictors of hospital stay and mortality in dengue virus infection-experience from Aga Khan University Hospital Pakistan. **BMC Res Notes**. v. 27;7:473. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-473>. Acesso em 22 ago 2022.

KHAN E, et al. Demographic and Clinical Features of Dengue Fever in Pakistan from 2003–2007: A Retrospective Cross-Sectional Study. **PLoS One**. 5(9). 2010. Disponível em <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012505>. Acesso em 21 ago 2022.

KOURI G GUZMAN MG, BRAVO J. Dengue Hemorragico en Cuba. Cronica de una Epidemia. **Bol of Sanit Panam**. 100(3). p. 322-329. 1986. Disponível em:

<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/15825/v100n3p322.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Acesso em: 22 ago 2022.

LAGUARDIA, J, et al. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN): desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. v. 13(3), p. 135 – 147, jul/set de 2004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742004000300002>. Acesso em 02 mar 2023.

LAMBRECHTS L, FAILLOUX A. Vector biology prospects in dengue research. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. V. 107 (8), p 1080 – 1082. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762012000800022> Acesso em: 27/12/2023.

LAZZARINI L, et al. First autochthonous dengue outbreak in Italy, August 2020. **Euro Surveill**. Vol. 25(36). Disponível em: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.36.2001606>. Acesso em 29 dez 2023.

LESSA FJD, et al. Novas metodologias para vigilância epidemiológica: Uso do Sistema de Informações Hospitalares - SIH/SUS. **Inf Epidemiol Sus**, v. 9, p. 3–19, 2000. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/S0104-16732000000500001>. Acesso em: 02 mar 2022.

LEO YS, et al. Confirmed adult dengue deaths in Singapore: 5-year multi-center retrospective study. **BMC Infect Dis**. v. 12;11:123. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-123>. Acesso em 22 ago 2022.

LEVCOVITZ E, PEREIRA TRC. SIH/SUS (Sistema AIH): uma análise do sistema público de remuneração de internações hospitalares no Brasil 1983-1991. Rio de Janeiro: UERJ/IMS, 1993. 83p. Acesso em 03 mar 2023.

LEVORATO C, et al. Fatores associados à procura por serviços de saúde numa perspectiva relacional de gênero. *Ciência & Saúde Coletiva*. v. 19. p. 1263-1274. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232014194.01242013>. Acesso em 30 jan 2024.

LOPES N, NOZAWA C, LINHARES REC. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude [online]**. vol.5, n.3, pp.55-64. 2014. <http://dx.doi.org/10.5123/s2176-62232014000300007>. Acesso em: 23 jan 2023.

LÖWY I. Representação e intervenção em saúde pública: vírus, mosquitos e especialistas da Fundação Rockefeller no Brasil. **História, Ciências, Saúde Manguinhos**, V(3), p. 647-77, nov. 1998-fev. 1999. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/hcsm/a/GJtNqfkxtmtL96Q38DVbsyg/?lang=pt>. Acesso em 15 de jun de 2022.

MACIAS AE, et al. Mortality among Hospitalized Dengue Patients with Comorbidities in Mexico, Brazil and Colombia. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 105(1), p. 102-109. 2021. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.20-1163>. Acesso em 21 ago 2022.

MALACHIAS I, LELES FAG, PINTO MAS. Plano Diretor de Regionalização da Saúde de Minas Gerais. Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, 2010.

MALAVIGE GN, OGG GS. Pathogenesis of vascular leak in dengue virus infection.

**Immunology**, 151, p. 261-269. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/imm.12748>. Acesso em 28 dez 2023.

MALHÃO TA, et al. Um modelo bayesiano para investigação de sobremortalidade durante epidemia de dengue na Região Metropolitana do Rio de Janeiro, Brasil, 2007-2008. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 29(10), p. 2057-2070. 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/6kS5bcKv7PRrxr3d9Nhd6zm/?format=pdf>. Acesso em 22 ago 2022.

MAN O, et al. Characterizing dengue transmission in rural areas: A systematic review. **PLoS Negl Trop Dis.** v. 17(6). 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0011333>. Acesso em: 01 jan 2024.

MANLY BFJ. Randomization, bootstrap and Monte Carlo methods in biology, third edition. **Chapman & Hall/CRC**, Boca Raton, FL, 2007, 455 p.

MENDES ACG, et al. Sistemas de Informação Hospitalares: Fonte Complementar na Vigilância e Monitoramento das Doenças de Transmissão Vetorial. **Informe Epidemiológico do SUS**. 9(2), p. 125-136, 2000. <http://dx.doi.org/10.5123/S0104-16732000000200005>. Acesso em 20 ago 2022.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde. Plano de Contingência Estadual para Enfrentamento da Dengue e Chikungunya. Deliberação CIB-SUS/MG nº 1.974, de 28 de outubro de 2014. Disponível em: <https://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/Del%201974%20-%20Plano%20de%20conting%C3%Aancia%20estadual%20para%20o%20enfrentamento%20da%20Dengue%202015.pdf>. Acesso em 28 dez 2023.

MINAS GERAIS. Plano Mineiro de Desenvolvimento Integrado (2019-2030). Belo Horizonte: Imprensa Oficial, 2011. Disponível em: [https://www.mg.gov.br/system/files/media/planejamento/documento\\_detalhado/2022/planejamento-e-orcamento/plano-mineiro-de-desenvolvimento-integrado-pmdi/pmdi\\_2019-2030\\_virtual2.pdf](https://www.mg.gov.br/system/files/media/planejamento/documento_detalhado/2022/planejamento-e-orcamento/plano-mineiro-de-desenvolvimento-integrado-pmdi/pmdi_2019-2030_virtual2.pdf) Acesso em 10 jan 2024.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde. Resolução SES nº 3.152, de 14 de fevereiro de 2012. Disponível em: <https://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/RESOLUCaO%20SES%203152-%20Vigilancia%20em%20Saude.%2028.02%20RQ.pdf>. Acesso em 01 fev 2024.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde. Painel Temático das Arboviroses. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiMjc4ZmIyYWUyYWUyNy00YzcxLWJjYzMtZGQ2ZTcwNjA3YWI5IiwidCI6ImU1ZDNhZTdjLTliMzgtNDhkZS1hMDg3LWY2NzMOYTI4NzU3NCJ9>. Acesso em 28 dez 2023.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde. Boletim Epidemiológico Arboviroses Urbanas (dengue, chikungunya e zika). nº 302. 2023. Disponível em: [https://www.saude.mg.gov.br/images/1\\_noticias/06\\_2023/1-out-nov-dez/26-12-BO\\_ARBO302.pdf](https://www.saude.mg.gov.br/images/1_noticias/06_2023/1-out-nov-dez/26-12-BO_ARBO302.pdf) Acesso em 28 dez 2023.

MORAES GH, DUARTE EC. Análise da concordância dos dados de mortalidade por dengue em dois sistemas nacionais de informação em saúde, Brasil, 2000-2005. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro. 25(11), p. 2354-2364. 2009. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009001100006> Acesso em 22 ago 2022.

MORAES GH, DUARTE EF, DUARTE EC. Determinants of Mortality from Severe Dengue in Brazil: A Population-Based Case-Control Study. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 88(4), p. 670-676. 2013. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.11-0774>. Acesso em 22 ago 2022.

MURRAY NE, QUAM MB, WILDER-SMITH A. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. **Clin Epidemiol**. 2013 Aug 20; 5:299-309. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S34440>. Acesso em: 23 jan 2023.

NOGUEIRA M. As pequenas cidades de Minas Gerais: uma tipologia. **Geoiंगा: revista do programa de pós-graduação em geografia**. v. 8. p. 38-57. 2016. Disponível em: <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/Geoiंगा/article/view/49368/751375140457> Acesso em: 30 jan 2024.

NELSON MJ. *Aedes aegypti*: biologia y ecologia. Organizacion Panamericana de la Salud. 1986. Acesso em: 27 dez 2023.

NETO GCC, CHIORO A. Afinal, quantos sistemas de informação em saúde de base nacional existem no Brasil. **Cad. Saúde Pública**. v. 37 (7). 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00182119>. Acesso em 08 jan 2024.

NG WY. A double whammy: The association between comorbidities and severe dengue among adult patients: A matched case-control study. **PLoS One**. 2022 Sep 20. v. 17(9) Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273071>. Acesso em: 08 dez 2022.

NUNES PCG, et al. 30 Years of Fatal Dengue Cases in Brazil: A Review. **BMC Public Health**. 19:329. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6641-4>. Acesso em: 20 ago 2022.

OOI E, GUBLER DJ. Dengue in Southeast Asia: epidemiological characteristics and strategic challenges in disease prevention **Cad. Saúde Pública**. Vol 25 (suppl 1). 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009001300011>. Acesso em: 29 dez 2024.

PADMAPRAKASH KV, et al. Demographic and Clinical Profile of Dengue Fever in a Tertiary Care Hospital of South India. **The Journal of the Association of Physicians of India**. 68(11), p. 24-27. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33187032/> Acesso em: 20 ago 2022.

PAIXAO ES, et al.. Trends and Factors Associated with Dengue Mortality and Fatality in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 48(4), p. 399-405. Jul-Aug 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0145-2015>. Acesso em: 22 ago 2022.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Dengue – Washington, D.C.: PAHO, 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/en/topics/dengue>. Acesso em: 12 mai 2022.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: guidelines for prevention and control. – Washington, D.C.: PAHO, 1997. – v, 98 p. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/40300>. Acesso em: 12 mai 2022.

PAZ-BAILEY G, et al. Dengue. **The Lancet**. 2024. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02576-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02576-X). Acesso em: 31 jan 2024.

PINHEIRO F, NELSON M. Re-Emergence of Dengue and Emergence of Dengue Haemorrhagic Fever in the Americas. **Dengue Bulletin**. v. 21. p. 16-24. 1997. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/148532/dbv21p16.pdf;jsessionid=539AC4AF3E63FBEDFFFC339A0F5E0562?sequence=1>. Acesso em: 29 dez 2023.

POORANSINGH S, TEELUCKSINGH S, DIALSINGH I. Dengue Deaths: Associated Factors and Length of Hospital Stay. **Adv Prev Med**. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2016/6807674>. Acesso em 20 ago 2022.

R CORE TEAM. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna. 2016. Disponível em: <https://www.R-project.org>. Acesso em ago 2022.

RABELO ACL, et al. Caracterização dos casos confirmados de dengue por meio da técnica de linkage de bancos de dados, para avaliar a circulação viral em Belo Horizonte, 2009-2014\*. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. 2020. 29(3). Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000300016>. Acesso em 17 mar 2023.

RAZA FA, et al. Demographic and Clinico-Epidemiological Features of Dengue Fever in Faisalabad, Pakistan. **PLoS One**. 9(3). March 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089868>. Acesso em 20 ago 2022.

RODRIGUEZ-BARRAQUER I, et al. From Re-Emergence to Hyperendemicity: The Natural History of the Dengue Epidemic in Brazil. **PLoS Negl Trop Dis**. Vol. 5(1): e935. 2011. Disponível em: <https://doi:10.1371/journal.pntd.0000935>. Acesso em 28 dez 2023.

SALLES, T.S.; et al. History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. **Parasites and Vectors**. 2018. 11:264 Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2830-8>. Acesso em: 08 dez 2022.

SAN MARTÍN JL, et al. The epidemiology of dengue in the americas over the last three decades: a worrisome reality. **Am J Trop Med Hyg**. v. 82(1) p. 128-35. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.09-0346>. Acesso em 29 dez 2023.

SERUFO JC, et al. Dengue in the South-eastern region of Brazil: Historical analysis and epidemiology. **Rev. Saúde Pública**. v. 27(3), p. 157 – 167, 1993. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/wSkfWGWz6ScH9JprC6s4QrK/?lang=en>. Acesso em: 15 jun 2022.

SERUFO JC, et al. Dengue: a Reappraisal. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**. v. 33 (5), p. 465-476, out 2000. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/LgrVR5dqXfp9QhFwSzYHZg/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 15 jun 2022.

SIMMONS CP, et al. Current Concepts: Dengue. **N Engl J Med**. 366: p. 1423-32. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1110265>. Acesso em: 14 jun 2022.

SINGHI S, KISSOON N, BANSAL A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. **J Pediatr (Rio J)**. May; 83 (2 Suppl): p. S22-35. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17530136/>. Acesso em: 14 jun 2022.

SIQUEIRA JB, et al. Dengue no Brasil: tendências e mudanças na epidemiologia, com ênfase nas epidemias de 2008 e 2010. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. p. 157–171.

SIQUEIRA JB, et al. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil, 1981-2002. **Emerging Infectious Diseases**. Vol. 11, nº 1. January 2005. <https://doi.org/10.3201/eid1101.031091>. Acesso em 22 ago 2022.

DE SOUZA LJ, et al. The impact of dengue on liver function as evaluated by aminotransferase levels. **Braz J Infect Dis**. v. 11(4). p. 407-10. Aug. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1413-86702007000400007>. Acesso em 02 jan 2023.

SUBIRANA I, SANZ H, VILA J. Building Bivariate Tables: The compareGroups Package for R. **Journal of Statistical Software**. v. 57 (12). p. 1–16. 2014. Disponível em: <https://www.jstatsoft.org/v57/i12/>. Acesso em 02 jan 2024.

TAUIL LT. Urbanização e ecologia da dengue. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro, Vol. 17(Suplemento) p. 99 - 102, 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/9HrnLFHZFZSgRpYdxCC4bHd/> Acesso em 27 dez 2023.

TEIXEIRA MG, et al. Epidemiological Trends of Dengue Disease in Brazil (2000–2010): A Systematic Literature Search and Analysis. **PLoS Negl Trop Dis**. 2013 7(12): e2520. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002520>. Acesso em: 08 dez 2022.

TEJO AM, et al. Severe dengue in the intensive care unit. **Journal of Intensive Medicine**. v. 4. Issue 1. p. 16-33. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2023.07.007>. Acesso em: 30 jan 2024.

WAICKMAN AT, et al. Biologics for dengue prevention: up-to-date. **Expert Opin Biol Ther**. v. 23(1). p. 73-87. Jan 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14712598.2022.2151837>. Acesso em: 02 jan 2024.

WARKENTIEN T, PAVLICEK R. Dengue Fever: Historical Perspective and the Global Response. **Journal of Infectious Disease and Epidemiology**. 2016. v. 2, p. 1-6. Disponível em: <https://doi.org/10.23937/2474-3658/1510015>. Acesso em: 12 mai 2022.

WERE F. The dengue situation in Africa. **Paediatrics and International Child Health**. vol. 32. p. 18 - 21. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3381440/pdf/pch-32-s1-018.pdf>. Acesso em 29 dez 2023.



WERNECK GL. Comorbidities increase in-hospital mortality in dengue patients in Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz.** v. 113(8). 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0074-02760180082>. Acesso em 29 jan 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Scientific Working Group on Dengue. Meeting (2006: Geneva, Switzerland) & UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. (2007). Report of the Scientific Working Group meeting on Dengue, Geneva, 1-5 October 2006. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69787>. Acesso em: 08 dez 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control : new edition. World Health Organization. p. 25-56, 2009. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44188>. Acesso em: 15 jun de 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global strategy for dengue prevention and control.: World Health Organization; 2012. ISBN 978 92 4 150403 4. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241504034>. Acesso em: 08 dez 2022.

XUE Y, HAREL O, ASELTINE RH Jr. Imputing race and ethnic information in administrative health data. **Health Serv Res.** v. 54(4): p. 957-963. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1475-6773.13171>. Acesso em: 08 dez 2023.

**APÊNDICE A****HOSPITALIZAÇÕES E ÓBITOS POR DENGUE EM PACIENTES RESIDENTES NAS MACRORREGIÕES DE SAÚDE DE MINAS GERAIS: 2008 A 2014****HOSPITALIZATIONS AND DEATHS DUE TO DENGUE IN UNIQUE PATIENTS RESIDENTS IN THE HEALTH MACRO-REGIONS OF MINAS GERAIS: 2008 TO 2014.**

Guilherme Nery Freire  
Hugo André da Rocha  
Marcos Antônio Santos da Cunha  
Mariangela Leal Cherchiglia



## RESUMO

O objetivo do estudo foi descrever a ocorrência de internações e óbitos por dengue por ano e macrorregião de saúde, em Minas Gerais, entre 2008 e 2014. Trata-se de uma coorte retrospectiva, com dados secundários, de pacientes únicos selecionados da Base Nacional de Saúde Centrada no Indivíduo. Para caracterização epidemiológica foram escolhidas variáveis sociodemográficas e de internação. Foram 24.994 pacientes únicos e 160 óbitos por dengue no período. Os anos de 2010 e 2013 concentraram as ocorrências, com maior proporção de registros de morbimortalidade nas regiões Centro e Leste. Houve diferença entre o comportamento dos dois grupos de pacientes únicos entre aqueles que obtiveram ou não o desfecho óbito por dengue, para faixa etária e sexo, além de número de AIHs e internação em UTI. As variáveis associadas à maior chance de óbito foram a faixa etária a partir dos 40 anos, quantidade de AIH e se houve internação em UTI. Pacientes com maior tempo de permanência na internação demonstraram menor razão de chances para o desfecho. Os achados demandam preparar os serviços com foco na população em maior risco para o desfecho. Além de melhorar os registros nos sistemas de informação e verificar a concordância entre os mesmos, principalmente em relação à vigilância e investigação do óbito.

Palavras-chave: Dengue; Epidemiologia; Hospitalização por dengue; Óbito por dengue.

## ABSTRACT

This study aims to describe the occurrence of hospitalizations and deaths due to dengue per year and health macro-region in Minas Gerais, between 2008 and 2014. It is a retrospective cohort study using secondary data from unique patients selected from the Individual-Centered National Health Database. Sociodemographic and hospitalization variables were chosen for epidemiological characterization. There were 24,994 unique patients and 160 dengue deaths during the period. The years 2010 and 2013 saw a concentration of hospitalizations and deaths, with a higher proportion of morbidity and mortality records in the Central and Eastern regions in absolute numbers. There was a difference in the behavior of the two groups of unique patients between those who did and did not die due to dengue, being them age group, sex, number of Hospital Admission Authorizations (AIHs), and ICU admissions. Variables associated with a higher chance of death were age over 40, number of AIHs, and ICU admission. Patients with longer hospital stays showed a lower odds ratio for the outcome. The findings highlight the need to prepare services focusing on populations at higher risk for the outcome, improve records in information systems, and verify their consistency, particularly regarding surveillance and investigation of deaths.

Keywords: Dengue; Epidemiology; Dengue hospitalization; Dengue death.

## Introdução

A dengue é a arbovirose mais incidente em todo o mundo. Como problema de saúde pública é complexa e multifatorial à medida que envolve ações de controle vetorial, condições socioeconômicas, ambientais, urbanização. Estima-se a ocorrência aproximada de 23 milhões de casos entre 1980 e 2017 nas Américas, sendo o Brasil um dos países com maior incidência nesse período com 13,6 milhões de casos<sup>1,2</sup>.

Transmitida pelo *Aedes aegypti* (*Ae aegypti*), a dengue é amplamente distribuída em regiões onde o vetor é encontrado, com condições climáticas e geográficas favoráveis à sua propagação, o que contribui para epidemias<sup>3,4</sup>. Apesar do incremento de novas tecnologias e conhecimento sobre vírus e vetor, as estratégias para o controle e prevenção da dengue pouco mudaram ao longo das décadas. Atualmente há um esforço mundial para a transformação da dengue em uma doença imunoprevenível, com vacinas já aprovadas e em processo de inclusão no Brasil<sup>5</sup>. A complexidade das ações se deve aos macro e microdeterminantes que afetam a ocorrência de casos da doença. Os macrodeterminantes da dengue incluem fatores como localização geográfica, altitude, umidade relativa do ar, temperatura, além de aspectos socioeconômicos como densidade populacional, condições de habitação, coleta de resíduos sólidos, acesso à água, desigualdade de renda e disponibilidade de serviços de saúde e saneamento<sup>5,6,7,8</sup>.

Apesar de ocorrerem casos graves, a dengue possui baixa letalidade e mortalidade registradas na literatura conforme relatórios da Organização Pan-Americana da Saúde (PAHO/OPAS) e Organização Mundial da Saúde (WHO/OMS) em 2023. Entretanto, a ocorrência sucessiva de epidemias impacta a assistência e a qualidade da saúde pelas grandes incidências registradas. No Brasil, o aumento contínuo no número de casos, hospitalizações e mortes pela dengue desde a década de 2010 indica uma mudança no padrão de epidemias,

passando de anos com baixa incidência intercalados com surtos para uma ocorrência persistente da doença anualmente em diversas regiões<sup>9,10</sup>.

Ressalta-se que a mortalidade causada pela dengue está associada não só a letalidade esperada para o agravo e a incidência registrada no período, mas a fatores extrínsecos como o potencial de transmissão durante epidemias, o acesso aos serviços de saúde e outros determinantes que afetam a gravidade da doença no indivíduo<sup>6,7,11</sup>.

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) lança mão de ferramentas para monitoramento, vigilância e investigação da ocorrência de agravos de notificação compulsória, portanto, todo caso suspeito de dengue deve ser notificado no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Entretanto, a situação epidemiológica advém de uma vigilância passiva e, dada a ocorrência autolimitada do agravo, nem todos os casos são registrados<sup>12</sup>. As variações de registros no território e ao longo do tempo podem ser minimizadas com a integração dos dados de diferentes sistemas de informação em saúde, como o Sistema de Informação Hospitalar (SIH-SUS) e o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM)<sup>13,14</sup>.

As diferenças demográficas e socioeconômicas do estado de Minas Gerais foram consideradas na divisão em 13 macrorregiões de saúde de acordo com o Plano Diretor de Regionalização de 2010, essa divisão atende uma lógica territorial orientada para as redes de assistência e ordenamento do fluxo de atendimento nos diferentes níveis de atenção à saúde<sup>15</sup>. O estado conviveu com epidemias de grande magnitude de casos na última década, sendo 2010, 2013, 2016 e 2019 os maiores registros. O excessivo número de casos impacta a assistência e os serviços de saúde pelo aumento da demanda, além de afetar o indivíduo acometido pela doença, levando a piora na atenção aos casos que requerem maior monitoramento e cuidado<sup>16</sup>.

O escopo desse trabalho leva em conta que a caracterização das epidemias de dengue deve partir da avaliação não só dos casos, mas das internações e óbitos registrados nos sistemas

oficiais. Desse modo, os objetivos do presente trabalho foram: a) descrever o perfil clínico e demográfico dos pacientes hospitalizados por dengue em Minas Gerais no período de 2008 a 2014, e b) investigar o perfil dos pacientes hospitalizados que evoluíram a óbito por dengue e identificar as variáveis associadas com este desfecho.

## **Métodos**

O estudo acompanha uma coorte retrospectiva não concorrente de dados secundários dos pacientes selecionados da Base Nacional de Saúde Centrada no Indivíduo. Essa Base é resultado de um pareamento determinístico-probabilístico de registros que agregou os dados dos principais sistemas de informação do Sistema Único de Saúde, de internação do SIH, ambulatorial do SIA, e declarações de óbitos do SIM, entre janeiro de 2000 e junho de 2015, de forma centrada no indivíduo. A Base Nacional de Saúde utilizou o pareamento determinístico-probabilístico para estabelecer pares de registros cujas características de identificação fossem únicas. Desse modo, foi possível atribuir a cada paciente um identificador único, com o qual é possível vincular todos os registros do mesmo paciente nos diferentes sistemas de informação utilizados no pareamento<sup>14</sup>.

Foram adotados dois parâmetros como critérios de inclusão:

1. Pacientes de ambos os sexos, sem restrição de idade, residentes em Minas Gerais, que apresentaram AIHs com diagnóstico primário ou secundário dos códigos A90 (dengue) ou A91 (febre hemorrágica por dengue), de 01/01/2008 a 31/12/2014.
2. Pacientes de ambos os sexos, sem restrição de idade, residentes em Minas Gerais, com óbitos registrados no SIM cujas causa básica ou causa descrita nas linhas A, B ou C da declaração de óbito também era A90 ou A91, e que não constavam no primeiro critério de inclusão.

O período do estudo, de 2008 a 2014, compreende a base disponível no banco de dados para seguimento das internações e óbitos por dengue, uma vez que o *linkage* utilizou dados somente até junho de 2015 cedidos pelo Ministério da Saúde. Os dados disponíveis englobam o registro das primeiras epidemias de grande magnitude no estado de Minas Gerais, iniciado em 2008.

Para a descrição do perfil dos pacientes e das internações, foram selecionadas as seguintes variáveis: sexo (feminino, masculino), faixa etária (0 a 14 anos, 15 a 19 anos, 20 a 39 anos, 40 a 59 anos, 60 a 69 anos,  $\geq 70$  anos), raça/cor de pele (branca, preta, parda, amarela, indígena), tipologia do município (urbano, intermediário e rural) <sup>17</sup>, macrorregião de saúde de residência, número de comorbidades de Elixhauser, ano de primeira internação por dengue ou do óbito para pacientes sem internação por dengue, quantidade de AIH de cada paciente, tempo de permanência na internação (em dias), ocorrência de internação em UTI (não, sim), tempo de permanência em UTI (dias), a diferença entre a data do óbito e a data da internação (dias) e causa básica do óbito de acordo com o grupo CID.

A análise descritiva é apresentada segundo a ocorrência do desfecho óbito por dengue. Para a análise descritiva das variáveis numéricas foram utilizadas medidas de tendência central como média e mediana, além de medidas de dispersão como o intervalo interquartil e desvio-padrão. Os dados categóricos são apresentados como frequência e porcentagem e os resultados apresentados por meio de tabelas de frequências. Análises de associação entre variáveis, segundo o desfecho, incluíram testes Qui-quadrado de Pearson e Teste exato de Fisher para as variáveis categóricas e *t*-student e Kruskal-Wallis para variáveis numéricas. O p-valor apresentado para as variáveis numéricas refere-se ao encontrado no teste estatístico segundo a mediana das distribuições. Para os resultados encontrados foram considerados um nível de 95% para construção dos intervalos de confiança e um nível de significância de 5% para testes de hipóteses<sup>18</sup>.

Um modelo de regressão logística foi elaborado com a seleção de variáveis estatisticamente significantes segundo a função para Modelo Lineares Generalizados (*glm*), sendo o desfecho óbito por dengue. Inicialmente foi realizada análise bivariada para identificar as variáveis candidatas a entrar no modelo de regressão logística. As razões de chances (*odds ratio*) foram calculadas então pelo modelo final ajustado para cada uma das variáveis selecionadas. O modelo foi verificado segundo o teste de Hosmer e Lemeshow<sup>19</sup>. Todas as análises foram realizadas utilizando o *software R Project for Statistical Computing* (versão 4.0.2).

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) por meio do Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº 44121315.2.0000.5149.

## Resultados

Foram identificados na Base Nacional de Saúde identificou 24.994 pacientes únicos que atendiam aos critérios de inclusão. Destes, 24.912 atenderam ao critério de inclusão para internação por dengue (A90 e A91). Outros 82 pacientes atenderam somente ao critério de menção à dengue na declaração de óbito. Nesta coorte foram identificados 160 óbitos por dengue, sendo 78 desses atendendo aos dois critérios de inclusão. As tabelas 1 e 2 mostram os resultados dos descritivos elaborados com a coorte retrospectiva dos 24.994 para cada variável de interesse, sendo na tabela 2 os resultados correspondentes ao desfecho óbito por dengue.

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes únicos residentes em Minas Gerais que apresentaram hospitalização e/ou óbito por dengue, de 2008 a 2014. (Continua)

Variável	Pacientes total	
	n=24.994	%
<b>Sexo</b>		
Feminino	14.162	56,7
Masculino	10.832	43,3
<b>Idade (anos)</b>		
Média [desvio-padrão]	35,4	[21,8]
Mediana [intervalo interquartil]	33	[17- 51]

Tabela 1 (continuação) – Características dos pacientes que tiveram internação ou óbito por dengue entre 2008 e 2014 no Sistema Único de Saúde com residência em Minas Gerais.

Variável	Pacientes total	
	n=24.994	100 %
<b>Faixa Etária</b>		
0 a 14 anos	5.083	20,3
15 a 19 anos	2.043	8,2
20 a 39 anos	7.734	30,9
40 a 59 anos	6.145	24,6
60 a 69 anos	1.900	7,6
≥ 70 anos	2.089	8,4
<b>Raça/cor de pele</b>		
Parda	10.412	41,7
Branca	8.487	34,0
Preta	1.065	4,3
Amarela	183	0,7
Indígena	55	0,2
Sem informação	4.792	19,2
<b>Tipologia do município de residência</b>		
Urbano	16.652	66,6
Rural	4.590	18,4
Intermediário	3.752	15,0
<b>Ano da primeira internação ou óbito por dengue</b>		
2008	2.459	9,8
2009	2.791	11,2
2010	6.970	27,9
2011	2.124	8,5
2012	1.485	5,9
2013	7.054	28,2
2014	2.111	8,4
<b>Macrorregião de Residência</b>		
Centro	5.947	23,8
Leste	4.450	17,8
Sudeste	2.942	11,8
Oeste	2.242	9,0
Nordeste	2.116	8,5
Triângulo Norte	1.599	6,4
Triângulo Sul	1.406	5,6
Norte	1.188	4,8
Sul	1.005	4,0
Noroeste	765	3,1
Leste Sul	758	3,0
Jequitinhonha	406	1,6
Centro Sul	170	0,7



Tabela 1 (continuação) – Características dos pacientes que tiveram internação ou óbito por dengue entre 2008 e 2014 no Sistema Único de Saúde com residência em Minas Gerais.

Variável	Pacientes total	
	n=24.994	100 %
<b>Comorbidades Elixhauser</b>		
Nenhuma	22.102	88,4
Uma	2.327	9,3
Duas ou mais	565	2,3
<b>Diagnóstico primário</b>		
A90 Dengue [dengue clássico]	23.281	93,1
A91 Febre Hemorrágica Devida ao Vírus do Dengue	1.511	6,0
Outros	120	0,6
Sem internação	82	0,3
<b>Quantidade de AIHs</b>		
1	24.393	97,6
2	559	2,2
3	32	0,1
4	8	0,0
5	1	0,0
10	1	0,0
<b>Tempo de permanência na internação</b>		
Média [desvio-padrão]	4,4	[2,7]
Mediana [intervalo interquartil]	4,0	[3- 5]
<b>Diferença em dias entre primeira internação e óbito (n=1.174)**</b>		
Média [desvio-padrão]	660,1	[693,8]
Mediana [intervalo interquartil]	430,5	[23-1178,8]
<b>Internação em UTI</b>		
Não	24.521	98,1
Sim	473	1,9
<b>Tempo de permanência UTI (n=473)***</b>		
Média [desvio-padrão]	3,7	[3,7]
Mediana [intervalo interquartil]	3,0	[2- 4]
<b>Óbito por dengue</b>		
Não	24.836	99,4
Sim	160	0,6
<b>Causa básica do óbito (Grupo CID)</b>		
Doenças infecciosas e parasitárias	282	1,1
Doenças do aparelho circulatório	213	0,9
Neoplasias	137	0,5
Doenças do aparelho respiratório	118	0,5
Causas externas de morbidade e mortalidade	86	0,3
Demais causas	338	1,2
Não houve óbito	23.820	95,3

\*\* Considera apenas os pacientes que foram a óbito.

\*\*\* Considera apenas os pacientes que apresentaram internação em UTI.

As características predominantes da população foram: sexo feminino (56,7%), faixa etária de 20 a 59 anos (55,5%), raça cor de pele parda (41,7%), tipologia do município de residência urbana (66,6%), ausência de comorbidades no índice Elixhauser (88,4%).

As Macrorregiões de residência mais frequentes foram Centro (23,8%), Leste (17,8%) e Sudeste (11,8%), os anos com maior registro foram 2010 (27,8%) e 2013 (28,1%). Ainda, 93,1% das internações foram pelo CID A90 (dengue clássico), 97,6% dos pacientes tinham apenas uma AIH, o tempo de permanência médio foi de 4,4 dias (2,7 desvio-padrão) e para 1,9% registrou-se internação em UTI. O tempo de permanência em UTI entre os que tiveram foi de 3,7 (3,7 desvio-padrão). O número de pacientes únicos que foram a óbito por qualquer causa foi de 1.176 (4,7%), sendo doenças infecciosas e parasitárias (282) e doenças do aparelho circulatório (213) os grupos CID com maior ocorrência nos registros. Porém o número de pacientes com óbito por dengue, o desfecho de interesse, foi de 160 (0,6%).

A Tabela 2 apresenta o comparativo das características da população segundo o desfecho óbito por dengue. Observa-se a inversão do sexo predominante para masculino entre os óbitos ( $p = 0,052$ ), sendo a faixa etária predominante a de 40 a 59 anos (28,7%).

Tabela 2 (continuação) – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes residentes em Minas Gerais que apresentaram hospitalização e/ou óbito por dengue, de 2008 a 2014, segundo a ocorrência do desfecho óbito por dengue (não e sim).

Variável	Óbito por dengue				p-valor
	Não		Sim		
	n=24.834	100%	N=160	100%	
<b>Sexo</b>					0,05
Feminino	14.084	56,7	78	48,8	
Masculino	10.750	43,3	82	51,2	
<b>Faixa Etária</b>					<0,001
0 a 14 anos	5.067	20,4	16	10,0	
15 a 19 anos	2.040	8,2	3	1,9	
20 a 39 anos	7.698	31,0	36	22,5	
40 a 59 anos	6.099	24,6	46	28,7	
60 a 69 anos	1.884	7,6	16	10,0	
≥ 70 anos	2.046	8,2	43	26,9	

Tabela 2 (continuação) – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes residentes em Minas Gerais que apresentaram hospitalização e/ou óbito por dengue, de 2008 a 2014, segundo a ocorrência do desfecho óbito por dengue (não e sim).

Variável	Óbito por dengue				p-valor
	Não		Sim		
	n=24.834	100%	N=160	100%	
<b>Raça/cor de pele</b>					0,005
Parda	10.347	41,7	65	41,4	
Branca	8.413	33,9	74	47,1	
Preta	1.047	4,2	18	11,5	
Amarela	183	0,7	0	0,0	
Indígena	55	0,2	0	0,0	
NA	4.789	19,3	3	1,9	
<b>Tipologia do município de residência</b>					0,535
Urbano	16.541	66,6	111	69,4	
Rural	4.560	18,4	30	18,8	
Intermediário	3.733	15,0	19	11,9	
<b>Ano da primeira internação ou do óbito por dengue</b>					0,070
2008	2.450	9,9	9	5,6	
2009	2.783	11,2	8	5,0	
2010	6.921	27,9	49	30,6	
2011	2.110	8,5	14	8,8	
2012	1.476	5,9	9	5,6	
2013	6.998	28,2	56	35,0	
2014	2.096	8,4	15	9,4	
<b>Macrorregião de Residência</b>					0,640
Centro	5.913	23,8	34	21,2	
Leste	4.425	17,8	25	15,6	
Sudeste	2.919	11,8	23	14,4	
Oeste	2.221	8,9	21	13,1	
Nordeste	2.106	8,5	10	6,2	
Triângulo do Norte	1.591	6,4	8	5,0	
Triângulo do Sul	1.394	5,6	12	7,5	
Norte	1.179	4,7	9	5,6	
Sul	1.000	4,0	5	3,1	
Noroeste	762	3,1	3	1,9	
Leste do Sul	751	3,0	7	4,4	
Jequitinhonha	404	1,6	2	1,2	
Centro Sul	169	0,7	1	0,6	
<b>Comorbidades Elixhauser</b>					0,356
Nenhuma	21.965	88,4	137	85,6	
Uma	2.307	9,3	20	12,5	
Duas ou mais	562	2,3	3	1,9	

Tabela 2 (continuação) – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes residentes em Minas Gerais que apresentaram hospitalização e/ou óbito por dengue, de 2008 a 2014, segundo a ocorrência do desfecho óbito por dengue (não e sim).

Variável	Óbito por dengue				p-valor
	Não		Sim		
	n=24.834	100%	N=160	100%	
<b>Diagnóstico primário</b>					<0,001
A90 Dengue [dengue clássico]	23.240	93,6	41	25,6	
A91 Febre Hemorrágica Devida ao Vírus do Dengue	1.476	5,9	35	21,9	
Outros	118	0,5	2	1,3	
Não possui	0	0,0	82	51,2	
<b>Número de AIHs</b>					<0,001
1	24.273	97,7	120	75,0	
2	541	2,2	18	11,2	
3	19	0,1	13	8,1	
4	1	0,0	7	4,4	
5	0	0,0	1	0,6	
10	0	0,0	1	0,6	
<b>Tempo de permanência na internação</b>					0,008
Média [desvio-padrão]	4,4	[2,7]	4,4	[4,6]	
Mediana [intervalo interquartil]	4	[3-5]	3	[2-6]	
<b>Internação em UTI</b>					<0,001
Não	24.409	98,3	112	70,0	
Sim	425	1,7	48	30,0	
<b>Tempo de internação em UTI (n=473)*</b>					0,459
Média [desvio-padrão]	3,6	[3,6]	4,6	[4,7]	
Mediana [intervalo interquartil]	3,0	[2-4]	3,0	[1,8-6]	

\* Considera apenas os pacientes que apresentaram internação em UTI.

A raça/cor de pele declarada mais frequente entre os óbitos foi a branca (47,1%), e mesmo com o número de registros sem resposta para essa variável, houve diferença estatística entre os grupos que apresentaram ou não óbito por dengue. Na tipologia do município de residência já não houve essa diferença, sendo as maiores ocorrências para os dois grupos em municípios de residência predominantemente urbanos.

O tempo mediano de internação hospitalar foi menor para os que tiveram registro de óbito por dengue (4 [3-5] dias versus 3 [2-6]). No entanto, as variáveis de internação que caracterizam gravidade, foram mais frequentes dentre os que foram à óbito. Indivíduos com

esse desfecho apresentaram, em maior proporção que os demais pacientes, diagnóstico primário de dengue hemorrágica (A91) (21,9% versus 5,9%, p-valor <0,001) e internação em UTI (30,0% versus 1,7%, p-valor <0,001). A quantidade de AIH também foi significativamente maior para aqueles que morreram por dengue. A inexistência de comorbidade entre os óbitos é menor, com 12,5% dos pacientes únicos com pelo menos uma comorbidade, mesmo não havendo diferença estatística (p-valor = 0,356).

Quanto ao ano de internação ou do óbito por dengue, 2010 e 2013 ampliam a diferença percentual em relação aos demais anos, quando se compara com o percentual das internações que não foram a óbito, marcando a hiperendemicidade desses anos, ambas representavam 55,9% das internações enquanto, entre os óbitos, o percentual é de 65,6. Outras diferenças percentuais entre os anos são vistas quando se compara internações com ocorrência de óbitos por dengue, com a redução gradativa percentual dos óbitos a partir de 2010 em comparação com a ocorrência de internações. Quanto às Macrorregiões de residência, Centro, Leste e Sudeste também possuem, em termos percentuais, o maior número de óbitos por dengue, assim como nas internações. Já Triângulo do Sul, Leste do Sul e Norte, possuem proporcionalmente, maior participação entre os óbitos do que nas internações. Não houve diferença estatística entre os dois grupos para essas duas variáveis, entretanto.

A Tabela 3 foi construída comparando a distribuição entre óbitos por outras causas e óbitos por dengue. As ocorrências de faixa etária e raça/cor diferem para essas duas populações, sendo os maiores de 70 anos (39,3%) e a raça/cor parda (47,9%) os mais frequentes entre os óbitos não classificados como dengue, mas somente faixa etária teve diferença estatística. O número de comorbidades de Elixhauser também foi significativamente diferente, sendo 85,6% para os óbitos de dengue com nenhuma, enquanto para os outros óbitos esse percentual foi de 67,4%.

Tabela 3 – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes residentes em Minas Gerais que apresentaram hospitalização e/ou óbito por dengue, de 2008 a 2014, segundo o desfecho causa do óbito (Outras causas x Dengue).

Variável	Causa do óbito				p-valor
	Outras causas N=1.014 100%		Dengue N=160 100%		
<b>Sexo</b>					0,648
Feminino	471	46,4	78	48,8	
Masculino	543	53,6	82	51,2	
<b>Faixa Etária</b>					<0,001
0 a 14 anos	32	3,2	16	10,0	
15 a 19 anos	28	2,8	3	1,9	
20 a 39 anos	134	13,2	36	22,5	
40 a 59 anos	264	26,0	46	28,7	
60 a 69 anos	158	15,6	16	10,0	
≥ 70 anos	398	39,3	43	26,9	
<b>Raça/cor de pele</b>					0,748
Parda	485	47,9	65	41,4	
Branca	414	40,7	74	47,1	
Preta	93	9,2	18	11,5	
Amarela	8	0,8	0	0,0	
Indígena	0	0,0	0	0,0	
NA	14	1,4	3	1,9	
<b>Tipologia do município de residência</b>					0,519
Urbano	718	70,8	111	69,4	
Rural	157	15,5	30	18,8	
Intermediário	139	13,7	19	11,9	
<b>Macrorregião de Residência</b>					0,769
Centro	259	25,5	34	21,2	
Leste	160	15,7	25	15,6	
Sudeste	158	15,6	23	14,4	
Oeste	113	11,2	21	13,1	
Nordeste	71	7,0	10	6,2	
Triangulo Norte	54	5,0	8	5,0	
Triangulo Sul	43	4,2	12	7,5	
Norte	43	4,2	9	5,6	
Sul	25	2,5	5	3,1	
Noroeste	31	3,1	3	1,9	
Leste Sul	29	2,9	7	4,4	
Jequitinhonha	22	2,2	2	1,2	
Centro Sul	6	0,6	1	0,6	

Tabela 3 (continuação) – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes residentes em Minas Gerais que apresentaram hospitalização e/ou óbito por dengue, de 2008 a 2014, segundo o desfecho causa do óbito (Outras causas x Dengue).

Variável	Causa do óbito				p-valor
	Outras causas N=1.014 100%		Dengue N=160 100%		
<b>Ano do óbito</b>					<0,001
2008	144	14,2	9	5,6	
2009	138	13,6	8	5,0	
2010	385	38,0	49	30,6	
2011	80	7,9	14	8,8	
2012	45	4,4	9	5,6	
2013	173	17,1	56	35,0	
2014	49	4,8	15	9,4	
<b>Comorbidades Elixhauser (categorizada)</b>					<0,001
Nenhuma	683	67,4	137	85,6	
Uma	222	21,9	20	12,5	
Duas ou mais	109	10,7	3	1,9	
<b>Diagnóstico primário</b>					<0,001
A90 Dengue [dengue clássico]	896	88,4	41	25,6	
A91 Febre Hemorrágica Devida ao Vírus do Dengue	105	10,4	35	21,9	
Outros	13	1,2	2	1,3	
Não possui	0	0,0	82	51,2	
<b>Número de AIHs (categorizada)</b>					<0,001
1	989	97,5	120	75,0	
2	25	2,5	18	11,2	
3	0	0,0	13	8,1	
4	0	0,0	7	4,4	
5	0	0,0	1	0,6	
10	0	0,0	1	0,6	
<b>Tempo de permanência na internação</b>					<0,001
Média [desvio-padrão]	5,4	[4,5]	4,8	[4,4]	
Mediana [intervalo interquartil]	4	[4-6]	3	[3- 6]	
<b>Internação em UTI (categorizada)</b>					<0,001
Não	937	92,4	112	70,0	
Sim	77	7,6	48	30,0	
<b>Tempo de internação em UTI (dias) (n=125)</b>		0,233			
Média [desvio-padrão]	3,7	[3,8]	4,6	[4,7]	
Mediana [intervalo interquartil]	2	[1,8-6]	3	[1- 5]	
<b>Causa básica do óbito (Grupo CID)</b>					--
Doenças infecciosas e parasitárias	122	12,0	160	100,0	
Doenças do aparelho circulatório	213	21,0	0	0,0	
Neoplasias	137	13,5	0	0,0	
Doenças do aparelho respiratório	118	11,6	0	0,0	
Causas externas de morbidade e mortalidade	86	8,5	0	0,0	
Demais causas	338	33,4	0	0,0	

As faixas etárias de 20 a 39 anos e 40 a 59 anos concentraram 51,2% dos óbitos por dengue, enquanto nos óbitos por outras causas a faixa etária predominante foi a de 70 anos ou mais (39,3%). Entre os pacientes que foram a óbito por dengue houve menor ocorrência de comorbidades, 85,6% não apresentando qualquer comorbidade de Elixhauser.

A distribuição dos óbitos foi proporcionalmente maior em 2010 e 2013, com diferença estatisticamente significativa. As macrorregiões Centro, Leste, Sudeste e Oeste apresentaram as maiores proporções de óbitos, tanto para dengue quanto para outras causas, não sendo verificada diferença estatisticamente significativa na distribuição.

Entre os pacientes cuja causa básica registrada na Declaração de Óbito não tinham menção aos códigos A90 ou A91, as causas mais prevalentes, segundo os grupos de diagnósticos da CID 10, foram as doenças do aparelho circulatório (21,2%), seguida por neoplasias (13,5%), doenças infecciosas e parasitárias (12,5%) (capítulo onde se enquadra o óbito por dengue) e doenças do aparelho respiratório (11,6%). Ainda, 7,3% desses óbitos estavam elencados como causa básica mal definida.

Os resultados do modelo de regressão logística se encontram descritos na tabela 4. As faixas etárias acima de 40 anos mostraram significativa maior chance de óbito por dengue, chance essa que aumenta para cada faixa acima de idade. O número de internações dos pacientes indica que a cada nova internação há 10,10 chances de óbito por dengue. Ter sido submetido a uma internação em UTI foi o fator que resultou em maior razão de chances de óbito, com 37,64. O tempo de permanência na internação, entretanto, demonstrou ter chance menor a cada dia do paciente em hospitalização (0,92). O teste de Hosmer-Lemeshow indicou o bom ajuste do modelo com p-valor de 0,31.



Tabela 4 – Razões de chances bruta e ajustada dos modelos de regressão logística binária para o desfecho óbito por dengue de pacientes residentes em Minas Gerais internados pelo SUS, de 2008 a 2014.

	<b>Razão de Chance Bruta (IC 95%)</b>	<b>Razão de Chance Ajustada (IC 95%)</b>	<b>p-valor (Wald)</b>	<b>p-valor (LR)</b>
<b>Sexo</b>				0,081
Feminino	--	--	--	
Masculino	1,38 (1,01; 1,88)	1,35 (0,96; 1,89)	0,081	
<b>Faixa Etária</b>				< 0,001
0 a 14 anos	--	--	--	
15 a 19 anos	0,47 (0,14; 1,60)	0,45 (0,13; 1,59)	0,212	
20 a 39 anos	1,48 (0,82; 2,67)	1,47 (0,78; 2,77)	0,232	
40 a 59 anos	2,39 (1,35; 4,22)	<b>2,25 (1,22; 4,16)</b>	<b>0,009</b>	
60 a 69 anos	2,69 (1,34; 5,39)	<b>2,64 (1,24; 5,59)</b>	<b>0,011</b>	
Acima de 70 anos	6,65 (3,74; 11,84)	<b>6,07 (3,23; 11,41)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	
<b>Quantidade de AIH</b>				< 0,001
Variável contínua numérica	9,84 (7,48; 12,95)	<b>10,10 (7,47; 13,64)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	
<b>Ano de primeira internação</b>				0,350
2013	--	--	--	
2008	0,46 (0,23; 0,93)	0,56 (0,27; 1,18)	0,128	
2009	0,36 (0,17; 0,75)	<b>0,44 (0,20; 0,99)</b>	<b>0,046</b>	
2010	0,88 (0,60; 1,30)	0,90 (0,58; 1,39)	0,629	
2011	0,83 (0,46; 1,49)	0,98 (0,51; 1,86)	0,948	
2012	0,76 (0,38; 1,54)	0,86 (0,40; 1,83)	0,689	
2014	0,89 (0,50; 1,58)	0,88 (0,46; 1,70)	0,705	
<b>Macrorregião de residência</b>				0,707
Centro	--	--	--	
Sul	0,87 (0,34; 2,23)	0,75 (0,26; 2,16)	0,593	
Centro Sul	1,03 (0,14; 7,56)	1,96 (0,26; 14,77)	0,514	
Jequitinhonha	0,86 (0,21; 3,6)	1,21 (0,28; 5,24)	0,803	
Oeste	1,64 (0,95; 2,84)	1,47 (0,80; 2,68)	0,212	
Leste	0,98 (0,59; 1,65)	1,28 (0,73; 2,26)	0,391	
Sudeste	1,37 (0,81; 2,33)	0,89 (0,49; 1,60)	0,693	
Norte	1,33 (0,64; 2,78)	1,37 (0,63; 2,97)	0,429	
Noroeste	0,68 (0,21; 2,23)	0,71 (0,21; 2,42)	0,588	
Leste do Sul	1,62 (0,72; 3,67)	1,57 (0,62; 3,97)	0,340	
Nordeste	0,83 (0,41; 1,67)	1,23 (0,57; 2,62)	0,600	
Triângulo do Sul	1,5 (0,77; 2,9)	1,74 (0,85; 3,54)	0,127	
Triângulo do Norte	0,87 (0,4; 1,89)	0,67 (0,27; 1,65)	0,384	
<b>Internação em UTI</b>				< 0,001
Não	--	--	--	
Sim	24,61 (17,32; 34,98)	<b>37,64 (24,38; 58,11)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	
<b>Tempo de permanência (dias)</b>				
Variável contínua numérica	1,04 (1; 1,08)	<b>0,92 (0,87; 0,97)</b>	<b>0,004</b>	0,001

## Discussão

Os resultados encontrados mostram que dos 24.994 pacientes únicos incluídos no estudo pela coorte retrospectiva, 160 (0,6%) evoluíram para óbito confirmado para a doença, entretanto, 82 desses óbitos não possuíam registros de internação por dengue no período de 2008 a 2014. A faixa etária, quantidade de AIH, internação em UTI, e duração da permanência na internação foram variáveis associadas ao óbito por dengue. A ocorrência do desfecho, os fatores de gravidade envolvidos e sua caracterização sociodemográfica são parâmetros para caracterizar o cenário de hiperendemicidade no estado de Minas Gerais ao longo dos anos e em suas macrorregiões de saúde.

Apesar de epidemiologicamente os valores reportados em estudos obedecerem a similar proporção entre casos e óbitos para ambos os sexos, fatores como a procura pela assistência médica adequada e precoce entre as mulheres podem exercer contribuição para a evolução benigna. Esses achados são mais um forte contraste entre as epidemias na América Latina em comparação com o Sudeste Asiático, onde a proporção de homens infectados é superior por maior exposição ao vetor<sup>20,21,22,23</sup>.

A faixa etária prevalente para internações em termos de proporção abrange crianças e adolescentes entre 0 e 14 anos, além da população economicamente ativa, entre 20 e 59 anos. Estudos em Belo Horizonte e Goiânia chegaram a registrar 65% e 45,8% de internações entre a população economicamente ativa, contra 55,5% no presente estudo. A discussão sobre a transição demográfica na epidemiologia da dengue mostra-se presente no Brasil, assim como em outros países, principalmente após a reintrodução do sorotipo DENV-2. Nesse período, que coincide com o início da coorte retrospectiva, os casos graves e óbitos se concentraram na população infantil. Entretanto, após a epidemia de 2010, com a predominância do sorotipo DENV-1 em Minas Gerais, a doença voltou a ter predomínio entre adultos. Em termos de óbito, a faixa etária superior a 70 anos concentrou 26,9% das ocorrências, enquanto respondia por

apenas 8,2% das internações entre não óbitos<sup>9,12,13,23,24,41</sup>.

Em termos de desfecho óbito por dengue, as faixas etárias a partir dos 40 anos de idade possuíam significativa maior probabilidade, sendo a razão de chances 2,25 vezes maior para 40 a 59 anos, 2,64 vezes entre 60 e 69 anos e 6,07 para acima de 70 anos, tendo como referência a faixa etária infanto-juvenil para fins de comparação. A chance de óbito em pacientes hospitalizados acima dos 65 anos condiz com achados nas Américas<sup>25</sup>.

Muito se discute a presença de comorbidades como fator agravante para o óbito durante internações por doenças infecciosas, principalmente em faixas etárias avançadas. Macias e colaboradores (2021) encontraram razões de chances maiores para o óbito em hospitalizações por dengue nas Américas para quem possuía doença isquêmica do coração, insuficiência renal ou respiratória, além de diabetes e hipertensão. Werneck e colaboradores (2018) registraram risco 11 vezes maior entre hospitalizados por dengue com alguma comorbidade no Brasil. Entretanto, a distribuição pelo índice Elixhauser mostrou-se pouco significativa e proporcional para quem teve ou não o desfecho óbito por dengue durante a coorte<sup>25,26,27,28</sup>.

Os achados reforçam a necessidade de que a classificação de risco inclua pacientes idosos e com comorbidades em maiores graus de atenção, assim que demandem assistência em epidemias de dengue. Esforços no sentido de produzir modelos e algoritmos que incluam a detecção precoce do risco e direcionem a tomada de decisão tanto dos gestores para disponibilização de leitos e insumos como expansores plasmáticos e hemocomponentes, quanto dos profissionais de saúde são destacados na literatura<sup>25,29</sup>.

Os resultados da variável raça cor de pele incluíram uma proporção de 19,3% de campos não preenchidos ou ignorados dentre a população do estudo. De tal forma, há pouca viabilidade na análise proporcional ou de razão de chances para essa variável, uma vez que a distribuição desse percentual faltante poderia pesar mais para uma categoria do que para outra, tanto entre os que obtiveram o desfecho ou não. A ausência de informações dessa variável se mostra danosa

para quaisquer estudos que visem abordar as disparidades na saúde pública<sup>30</sup>.

A tipologia do município de residência também se mostrou uma variável pouco significativa para o modelo. Proporcionalmente, tanto para a presença ou ausência do desfecho, os residentes em municípios urbanos foram mais frequentes na população, o que era esperado dada a dinâmica da doença. A urbanização e o processo em que ela se desenvolve no Brasil é um fator conhecido como potencializador das epidemias de dengue, quanto mais urbanizado e populoso o município, maior tende a ser a magnitude de casos e internações por dengue. Vale citar que Campos e colaboradores descreveram maior chance de óbito por dengue em residentes de municípios menores de 100.000 habitantes em Minas Gerais. A dinâmica da dengue nesses municípios pode ser diferente, tendo os locais de trabalho e estudo maior potencial de transmissão do que o endereço residencial<sup>5,31,32,33,34,35</sup>.

A característica aguda e com rápida evolução tanto para a cura quanto para quadros graves de hemorragia ou choque torna a intensidade do cuidado e do manejo clínico um fator a se considerar nas hospitalizações por dengue. O tempo entre intervenções simples, como o início da reidratação oral, ou complexas, como internação em UTI, é determinante para a evolução do paciente. Neste estudo tanto o tempo de internação quanto a ocorrência de internação em UTI para pacientes que foram a óbito por dengue mostraram-se fatores preponderantes na chance do óbito. Entre pacientes que foram a óbito confirmado por dengue em Singapura 71,4% requisitaram internação em unidade intensiva e o tempo de permanência até o óbito foi de três dias em média<sup>36</sup>.

No presente estudo, para os óbitos registrados, 30,0% possuíam registros de internação em UTI e a média de permanência em dias na UTI, para os que foram a óbito por dengue, foi de 1,4 dias. O paciente que foi para um manejo intensivo no cuidado possuía 37,64 vezes mais chance de óbito. A mortalidade por dengue em pacientes em tratamento intensivo no estudo foi de 48 em 473 (10,1%), menor do que as encontradas por Amâncio e colaboradores em estudo

longitudinal realizado também em Minas Gerais entre 2008 e 2013, com pacientes confirmados para dengue e com admissão em UTI (18,6%)<sup>26</sup>. A ocorrência de uma reinternação por dengue deve ser observada dada a severidade de uma segunda infecção. O risco relativo de casos graves em uma nova infecção contra uma primeira infecção foi estimado de 2,0 a 7,0<sup>37</sup>.

Considerando o potencial epidêmico e o crescimento proporcional na ocorrência de mais quadros graves que demandem UTI, dado que o número de hospitalizações aumente, é necessário identificar e abordar precocemente pacientes com risco de complicações, principalmente em países onde os leitos são um recurso limitado como o Brasil. Estima-se que entre 2000 e 2015 o SUS financiou o tratamento da dengue grave com valores aproximados de 170 milhões de dólares<sup>38</sup>.

A distribuição anual das internações, e seu comparativo com o desfecho, é outra análise que fomenta a discussão entre os períodos epidêmicos em Minas Gerais. Segundo a Secretaria de Estado de Saúde, a dengue apresenta epidemias de três em três anos a partir de 2010, sendo 2013, 2016 e 2019 considerados anos epidêmicos na década passada<sup>16</sup>. Esses períodos são caracterizados pelo grande número de casos prováveis registrados, e respectiva incidência, e englobam a unidade federativa como um todo, agregando os dados de todas as suas cidades e macrorregiões. A distribuição das internações e óbitos pode subsidiar essa análise uma vez que se espera o aumento delas em consonância com a ocorrência de uma epidemia. Os anos de 2013 e 2014, por exemplo, concentram 36,6% das internações, mas 44,4% dos óbitos. Algo que poderia suscitar o debate sobre a piora dos desfechos das hospitalizações por dengue em diferentes anos epidêmicos graças à circulação simultânea de três sorotipos antes de 2010, e a partir da introdução do sorotipo DENV-4<sup>13,39</sup>.

Para além da gravidade, há que se considerar a capacidade de registro nos sistemas de informação e sensibilidade da vigilância em investigar e encerrar esses casos. No caso de sistemas administrativos, como a AIH, isso ganha em dificuldade, dado a pouca percepção

epidemiológica desprendida em cima desses dados. Vale lembrar que o SIH tem como função primeira em sua implantação a utilização para fins de pagamento, apesar do grande potencial epidemiológico no qual esse estudo buscou se debruçar<sup>40</sup>.

Nesse estudo havia possibilidade de incluir no desfecho diversos óbitos que ocorreram durante a internação por dengue, mas que foram registradas com causas básicas mal-definidas ou sugestivas para febres hemorrágicas e/ou choque. A existência de possíveis mortes relacionadas à dengue, mas subestimadas em sistemas de informações oficiais, além de impactar análises epidemiológicas suscita a urgência em melhorar a capacidade de vigilância do óbito<sup>23</sup>.

Estudos mostram que a duração da permanência em internação por dengue costuma ser curta, devido à celeridade de agravamento do quadro, ou recuperação rápida. Entretanto, no presente estudo pacientes que ficaram mais tempo internados tiveram menor razão de chances para o óbito. Estudos têm demonstrado que a média de permanência em internação para a doença é de 3,0 dias, com o óbito ocorrendo até o dia 6,2, e do início dos sintomas ao óbito de 8,0 dias<sup>29,31,36,42</sup>.

Para a dengue é significativamente importante o número de infecções do indivíduo, dada a imunidade específica adquirida a um sorotipo e potencial de agravamento em caso de novas infecções. Usar como população do estudo a identificação de pacientes únicos, e saber quantas vezes eles foram internados e notificados pode identificar padrões mais significativos na obtenção do desfecho aqui analisado. Os achados reforçam a necessidade de identificar, no paciente que é internado por dengue, fatores associados a maior chance de óbito de forma célere e que a assistência seja pautada por isso.

A discordância entre registros de diferentes sistemas de informação revela a necessidade de interoperacionalidade entre os bancos e construções de *linkages* como ferramentas de investigação epidemiológica para análises de desfechos, como foi proposto pela coorte

retrospectiva nesse estudo. É necessário reforçar os processos de vigilância e investigação de óbito, conferindo de forma sistemática se os registros estão concordantes entre si nos diferentes sistemas.

A utilização de dados secundários são fatores limitantes em estudos epidemiológicos, no presente estudo foram consideradas hospitalizações incluídas no SIH-SUS. Tal problema se mostrou ainda mais relevante para a análise dos óbitos advindos do SIM. A qualidade dos dados depende da aceitabilidade e simplicidade, além de outros atributos inerentes ao bom uso desses sistemas. No caso da dengue a ocorrência de grandes epidemias, com mobilização acima da capacidade dos sistemas de saúde, o preenchimento das fichas de notificação ou administrativas pode ser afetado pelo cenário. Há, ainda, poucas variáveis disponíveis nos sistemas administrativos, como é o caso do SIH-SUS, limitando a caracterização dos pacientes internados por dengue a dados sociodemográficos, com ausência de informações clínicas e laboratoriais para maiores análises<sup>14,40,41</sup>.

A dengue é uma doença complexa e multifatorial em seu controle. A persistência e rápida disseminação e adaptação do *Ae. aegypti*, demanda cada vez mais novas ferramentas e tecnologias para seu combate. A identificação de fatores de risco envolvidos na hospitalização e óbitos deve nortear a adoção de indicadores de gravidade, manejo clínico intensivo e imediato, bem como monitorização de pacientes de risco pela assistência, principalmente em cenários de grandes e persistentes epidemias em Minas Gerais.

## Referências

1. WARKENTIEN T, PAVLICEK R. Dengue Fever: Historical Perspective and the Global Response. **Journal of Infectious Disease and Epidemiology**. 2016. v. 2, p. 1-6. Disponível em: <https://doi.org/10.23937/2474-3658/1510015>.
2. SALLES, T.S.; et al. History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. **Parasites and Vectors**. 2018. 11:264 Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2830-8>.
3. NELSON MJ. *Aedes aegypti*: biologia y ecologia. Organizacion Panamericana de la Salud. 1986. Acesso em: 27 dez 2023.
4. LAMBRECHTS L, FAILLOUX A. Vector biology prospects in dengue research. Mem Inst Oswaldo Cruz. V. 107 (8), p 1080 – 1082. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762012000800022>
5. PAZ-BAILEY G, et al. Dengue. **The Lancet**. 2024. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02576-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02576-X).
6. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: guidelines for prevention and control. – Washington, D.C.: PAHO, 1997. – v, 98 p. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/40300>.
7. TAUIL LT. Urbanização e ecologia da dengue. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro, Vol. 17(Suplemento) p. 99 - 102, 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/9HrnLFHZFZSgRpYdxCC4bHd/>
8. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Scientific Working Group on Dengue. Meeting (2006: Geneva, Switzerland) & UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. (2007). Report of the Scientific Working Group meeting on Dengue, Geneva, 1-5 October 2006. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69787>.
9. FARES RC, et al. Epidemiological Scenario of Dengue in Brazil. **BioMed research international**, 2015, 321873. <https://doi.org/10.1155/2015/321873>.
10. CAFFERATA ML, et al. Dengue Epidemiology and Burden of Disease in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. **Value Health Reg Issues**. Dec; 2(3):347-356. 2013 <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2013.10.002> .
11. DÍAZ-QUIJANO FA, WALDMAN EA Factors Associated with Dengue Mortality in Latin America and the Caribbean, 1995–2009: An Ecological Study. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. Vol. 86(2), p. 328-334. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.11-0074>.
12. TEIXEIRA MG, et al. Epidemiological Trends of Dengue Disease in Brazil (2000–2010): A Systematic Literature Search and Analysis. **PLoS Negl Trop Dis**. 2013 7(12): e2520. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002520>.



13. RABELO ACL, et al. Caracterização dos casos confirmados de dengue por meio da técnica de linkage de bancos de dados, para avaliar a circulação viral em Belo Horizonte, 2009-2014\*. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. 2020. 29(3). Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000300016>.
14. GUERRA JUNIOR AA, et al. Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. **International journal of population data science**. 2018, 3(1), 446. <https://doi.org/10.23889/ijpds.v3i1.446>.
15. MALACHIAS I, LELES FAG, PINTO MAS. Plano Diretor de Regionalização da Saúde de Minas Gerais. Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, 2010.
16. MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde. Boletim Epidemiológico Arboviroses Urbanas (dengue, chikungunya e zika). nº 302. 2023. Disponível em: [https://www.saude.mg.gov.br/images/1\\_noticias/06\\_2023/1-out-nov-dez/26-12-BO\\_ARBO302.pdf](https://www.saude.mg.gov.br/images/1_noticias/06_2023/1-out-nov-dez/26-12-BO_ARBO302.pdf)
17. IBGE. Classificação e caracterização dos espaços rurais e urbanos do Brasil: uma primeira aproximação / IBGE, Coordenação de Geografia. – Rio de Janeiro: IBGE, 2017. 84p. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv100643.pdf>.
18. SUBIRANA I, SANZ H, VILA J. Building Bivariate Tables: The compareGroups Package for R. **Journal of Statistical Software**. v. 57 (12). p. 1–16. 2014. Disponível em: <https://www.jstatsoft.org/v57/i12/>.
19. HOSMER DW, LEMESHOW S. Applied Logistic Regression. 2 ed. New York: Wiley. 2000.
20. SIQUEIRA JB, et al. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil, 1981-2002. **Emerging Infectious Diseases**. Vol. 11, nº 1. January 2005. <https://doi.org/10.3201/eid1101.031091>.
21. ANKER M, ARIMA Y. Male-female differences in the number of reported incident dengue fever cases in six Asian countries. **Western Pac Surveill Response J**. v. 2(2). p. 17-23. 2011. Disponível em: <https://doi:10.5365/WPSAR.2011.2.1.002>.
22. LEVORATO C, et al. Fatores associados à procura por serviços de saúde numa perspectiva relacional de gênero. *Ciência & Saúde Coletiva*. v. 19. p. 1263-1274. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232014194.01242013>.
23. NUNES PCG, et al. 30 Years of Fatal Dengue Cases in Brazil: A Review. **BMC Public Health**. 19:329. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6641-4>.
24. PAIXAO ES, et al.. Trends and Factors Associated with Dengue Mortality and Fatality in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 48(4), p. 399-405. Jul-Aug 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0145-2015>.
25. FONSECA-PORTILLA R, MARTINEZ-GIL M, MORGENSTERN-KAPLAN D. Risk factors for hospitalization and mortality due to dengue fever in a Mexican population: a retrospective cohort study. **International Journal of Infectious Diseases**. v. 110, p. 332-

336. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.07.062>.
26. AMÂNCIO FF, et al. Clinical Profiles and Factors Associated with Death in Adults with Dengue Admitted to Intensive Care Units, Minas Gerais, Brazil. **PLoS ONE** v. 10(6): 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129046>.
27. WERNECK GL. Comorbidities increase in-hospital mortality in dengue patients in Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. v. 113(8). 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0074-02760180082>.
28. MACIAS AE, et al. Mortality among Hospitalized Dengue Patients with Comorbidities in Mexico, Brazil and Colombia. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 105(1), p. 102-109. 2021. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.20-1163>.
29. KHALIL MA, et al. Predictors of hospital stay and mortality in dengue virus infection-experience from Aga Khan University Hospital Pakistan. **BMC Res Notes**. v. 27;7:473. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-473>.
30. XUE Y, HAREL O, ASELTINE RH Jr. Imputing race and ethnic information in administrative health data. **Health Serv Res**. v. 54(4): p. 957-963. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1475-6773.13171>.
31. CAMPOS KB, et al. Factors associated with death from dengue in the state of Minas Gerais, Brazil: historical cohort study. **Trop Med Int Health**. 2015 Feb; 20(2):211-8. <https://doi.org/10.1111/tmi.12425>. Acesso em: 20 ago 2022.
32. do CARMO RF, et al. Spatiotemporal dynamics, risk areas and social determinants of dengue in Northeastern Brazil, 2014–2017: an ecological study. **Infect Dis Poverty**. v. 9, 153. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00772-6>.
33. ALMEIDA IF, LANA RM, CODEÇO CT. How heterogeneous is the dengue transmission profile in Brazil? A study in six Brazilian states. **PLoS Negl Trop Dis**. v. 16(9). 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010746>.
34. NOGUEIRA M. As pequenas cidades de Minas Gerais: uma tipologia. **Geoiugá: revista do programa de pós-graduação em geografia**. v. 8. p. 38-57. 2016. Disponível em: <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/Geoiuga/article/view/49368/751375140457>  
Acesso em: 30 jan 2024.
35. MAN O, et al. Characterizing dengue transmission in rural areas: A systematic review. **PLoS Negl Trop Dis**. v. 17(6). 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0011333>.
36. LEO YS, et al. Confirmed adult dengue deaths in Singapore: 5-year multi-center retrospective study. **BMC Infect Dis**. v. 12;11:123. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-123>.
37. CARDENAS-PEREA ME, et al. Primary Dengue Infection in Patients Requiring Hospitalization During an Outbreak in a Low Incidence Mexican Region. **Vector-borne and zoonotic diseases**. 20(5). 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/vbz.2019.2497>.

38. GODÓI IP, et al. Economic and epidemiological impact of dengue illness over 16 years from a public health system perspective in Brazil to inform future health policies including the adoption of a dengue vaccine. **Expert Review of Vaccines**. v. 17:12, p. 1123-1133. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1546581>.
39. MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde. Plano de Contingência Estadual para Enfrentamento da Dengue e Chikungunya. Deliberação CIB-SUS/MG nº 1.974, de 28 de outubro de 2014. Disponível em: <https://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/Del%201974%20-%20Plano%20de%20conting%C3%Aancia%20estadual%20para%20o%20enfrentament%20da%20Dengue%202015.pdf>. Acesso em 28 dez 2023.
40. LESSA FJD, et al. Novas metodologias para vigilância epidemiológica: Uso do Sistema de Informações Hospitalares - SIH/SUS. **Inf Epidemiol Sus**, v. 9, p. 3–19, 2000. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/S0104-16732000000500001>.
41. COELHO GE, et al. Sensitivity of the Dengue Surveillance System in Brazil for Detecting Hospitalized Cases. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. 10(5): e0004705. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004705>.
42. DIAS NLC, FACCINI-MARTÍNEZ, AA, OLIVEIRA S. Analysis of hospitalizations and mortality from febrile, infectious, and parasitic diseases during the COVID-19 pandemic in Brazil. **InterAmerican Journal of Medicine and Health**. v. 4. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.31005/iajmh.v4i.173>.