Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Óbitos por dengue no estado de São Paulo:
análise espaço-temporal**

Lidia Maria Reis Santana

**Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Saúde Pública
para obtenção de título de Mestra em
Ciências.**

**Orientador: Prof. D.r Francisco
Chiaravalloti Neto**

São Paulo – SP
2018

Óbitos por dengue no estado de São Paulo: análise espaço-temporal

Lidia Maria Reis Santana

**Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Saúde Pública
para obtenção de título de Mestra em
Ciências.**

**Orientador: Prof. D.r Francisco
Chiaravalloti Neto**

**Versão corrigida
São Paulo – SP
2018**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Ficha elaborada pelo Sistema de Geração Automática a partir de dados
fornecidos pelo(a) autor(a)

Bibliotecária da FSP/USP: Maria do Carmo Alvarez - CRB-8/4359

Santana, Lidia Maria Reis

Óbitos por dengue no estado de São Paulo: análise espaço
temporal / Lidia Maria Reis Santana; orientador Francisco
Chiaravalloti Neto. -- São Paulo, 2018.

136 p.

Dissertação (Mestrado) -- Faculdade de Saúde Pública da
Universidade de São Paulo, 2018.

1. Dengue. 2. Mortalidade. 3. Análise Espacial. 4.
Doenças Transmissíveis. I. Chiaravalloti Neto, Francisco,
orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Às vítimas de mortes evitáveis que não puderam ser evitadas.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. D.r Francisco Chiaravalloti Neto pelos ensinamentos e, principalmente, pela disponibilidade de ensinar.

Aos membros da banca examinadora, Prof.^a D.ra Maria Rita Donalísio Cordeiro, Prof. D.r Marcos Boulos e Prof. D.r Oswaldo Santos Baquero, pelas valiosas reflexões e contribuições.

Ao Thiago Pestana Pinto, pelas longas e pacientes discussões, pelas sugestões e, principalmente, pelo apoio, que foi fundamental durante todo o processo.

À Divisão de Dengue, Chikungunya e Zika do CVE/SES-SP pela cessão de dados e aos seus profissionais, que me ajudam cotidianamente a entender o papel da vigilância em saúde.

Ao Núcleo de Doenças de Transmissão Vetorial do Setor de Virologia do IAL, pela cessão dos dados.

Aos quase anônimos profissionais notificantes, por possibilitarem que as doenças e os doentes não sejam esquecidos em sua fatalidade.

RESUMO

Santana, LMR. Óbitos por dengue no estado de São Paulo: análise espaço-temporal. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2018.

Introdução – Considerada um grave problema de saúde pública mundial em regiões de clima tropical e subtropical, a dengue foi a única dentre as doenças tropicais negligenciadas a apresentar tendência de aumento na mortalidade nos últimos anos. Fatores relacionados ao ciclo de vida do principal vetor, fêmeas do mosquito *Aedes aegypti*, influenciam a distribuição espacial e o caráter sazonal da doença. A incidência de casos de dengue é dependente de uma complexa rede de relações entre vetor, vírus e hospedeiro, assim como a ocorrência de casos graves e de óbito. Desde a introdução do vírus, o estado de São Paulo vem apresentado epidemias envolvendo número cada vez maior de municípios, de incidência de casos e de óbitos por dengue. **Objetivo** – Avaliar a distribuição espacial, temporal e espaço-temporal dos óbitos por dengue no estado de São Paulo. **Métodos** – Trata-se de estudo ecológico, com componentes espacial e temporal, a partir da notificação de óbitos por dengue no SINAN, tendo como unidades de análise os municípios e as microrregiões do estado de São Paulo, no período de 1998 a 2017. Os óbitos por dengue no estado de São Paulo foram descritos segundo sexo e idade. As taxas de mortalidade bruta, padronizada por sexo e idade e suavizada pelo método bayesiano empírico local foram estimadas e mapeadas segundo município de residência. Os sorotipos detectados pelo Instituto Adolfo Lutz foram mapeados segundo microrregião. Estimou-se as tendências temporais da mortalidade. Aglomerados de alto risco espacial e espaço-temporal e de variação espacial na tendência temporal foram detectados e mapeados. O risco relativo espacial da mortalidade por dengue ajustado pelo tempo e covariáveis consideradas foi estimado por modelos Bayesianos Gaussianos Latentes com abordagem INLA (2007 – 2016). Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo sob parecer de número 1.687.650. **Resultados** – Foram identificados 1.121 óbitos por dengue com confirmação laboratorial e residentes no estado de São Paulo entre 1998 e 2017. A mediana de idade foi de 57 anos. A média anual da mortalidade bruta por dengue no estado de São Paulo na série histórica foi de 0,14 óbitos por

100.000 habitantes. Houve tendência de elevação da mortalidade para todos os sexos e idades no período, sendo o crescimento mais proeminente nos adultos com ≥ 50 anos, e de aumento do percentual de municípios com casos e óbitos ao longo dos anos estudados. Houve associação positiva entre as regiões com maior quantidade de sorotipos e taxas de mortalidade mais elevadas. Aglomerados de alto risco foram identificados nas áreas com alta taxa de mortalidade. O grau de urbanização, número de anos com casos e a introdução de novo sorotipo associaram-se a um maior risco relativo para a mortalidade por dengue. Tanto as taxas de mortalidade mais elevadas, quanto os maiores riscos relativos para o óbito foram observados nas regiões norte, noroeste, oeste, sudeste e litoral do estado de São Paulo. **Conclusão** – a mortalidade por dengue no estado de São Paulo apresentou padrão cíclico e sazonal, com tendência de elevação principalmente nas faixas etárias mais avançadas. Houve identificação de agregados de área de alto risco, com associação do grau de urbanização, do número de anos com casos e da introdução de novo sorotipo a maior risco de mortalidade por dengue.

Descritores: Dengue; Mortalidade; Análise Espacial; Doenças Transmissíveis

ABSTRACT

Santana, LMR. Deaths from dengue in the state of São Paulo: spatio-temporal analysis. [dissertação]. São Paulo: School of Public Health of the University of São Paulo; 2018.

Introduction - Considered a major global public health problem in tropical and subtropical regions, dengue was the only one among neglected tropical diseases to show an increase in mortality in recent years. Factors related to the life cycle of the main vector, females of *Aedes aegypti* mosquito, influence the spatial distribution and the seasonal nature of the disease. The incidence of dengue cases is dependent on a complex network of relationships between vector, virus and host, as well as the occurrence of severe cases and death. Since the introduction of the virus, the state of São Paulo has been presenting epidemics involving an increasing number of municipalities, incidence of cases and deaths due to dengue. **Objective** - To evaluate the spatial, temporal and spatial-temporal distribution of dengue deaths in the state of São Paulo. **Methods** - This is an ecological study, with spatial and temporal components, based on the notification of dengue deaths at SINAN, with the municipalities and microregions of the state of São Paulo as analysis units from 1998 to 2017. Deaths from dengue in the State of São Paulo were described according to sex and age. The crude mortality rates standardized by sex and age and smoothed by the local empirical Bayesian method were estimated and mapped according to the municipality of residence. The serotypes detected by the Adolfo Lutz Institute were mapped according to microregion. The temporal trends of mortality were estimated. High-risk space and space-time clusters and spatial variation in time trend were detected and mapped. The spatial relative risk of dengue mortality adjusted by time and covariables considered was estimated by Latent Gaussian Bayesian models with INLA approach (2007 – 2016). It was approved by the Research Ethics Committee of the School of Public Health of the University of São Paulo under opinion number 1,687,650. **Results** - A total of 1,121 dengue deaths with laboratory confirmation were identified and residents of the State of São Paulo between 1998 and 2017. The median age was 57 years. The annual average of the gross mortality from dengue in State of São Paulo in the historical series was

0.14 deaths per 100,000 inhabitants. There was a trend of increased mortality for all sexes and ages in the period, with the most prominent growth in adults aged ≥ 50 years, and an increase in the percentage of municipalities with cases and deaths over the years studied. There was positive association between the regions with the highest number of serotypes and the highest mortality rates. High-risk clusters were identified in areas with high mortality rates. The degree of urbanization, number of years with cases and the introduction of a new serotype were associated with a higher relative risk for dengue mortality. Both the highest mortality rates and the highest relative risks for death were observed in the north, northwest, west, southeast and coastal regions of the State of São Paulo. **Conclusion** - dengue mortality in the state of São Paulo presented a cyclical and seasonal pattern, with a tendency to increase mainly in the more advanced age groups. There was identification of high risk area clusters, with association of the degree of urbanization, number of years with cases and the introduction of a new serotype at greater risk of dengue mortality.

Key-words: Dengue; Mortality; Spatial Analysis; Communicable Diseases

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	FATORES RELACIONADOS AO VETOR	21
1.2	FATORES RELACIONADOS AO AGENTE ETIOLÓGICO	25
1.3	FATORES RELACIONADOS AO HOSPEDEIRO	29
1.4	FATORES RELACIONADOS AOS SERVIÇOS DE SAÚDE.....	34
1.5	EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA NO ESTADO DE SÃO PAULO	36
2	OBJETIVOS	41
2.1	OBJETIVO PRINCIPAL.....	41
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
3	MÉTODOS	42
3.1	ÁREA DE ESTUDO.....	42
3.2	DELINEAMENTO E PERÍODO DE ESTUDO	42
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO E DEFINIÇÕES	42
3.4	FONTES DE DADOS	45
3.5	VARIÁVEIS DE ESTUDO	48
3.6	ANÁLISE DOS DADOS.....	53
3.6.1	Descrição, Estimativa de Taxas e Elaboração de Mapas.....	53
3.6.2	Análise de Tendências Temporais.....	55
3.6.3	Análises de Varredura	57
3.6.4	Modelagem Bayesiana Espaço-Temporal	61
3.7	SOFTWARES UTILIZADOS	63

3.8	ASPECTOS ÉTICOS	64
4	RESULTADOS.....	65
4.1	DESCRIÇÃO, ESTIMATIVA DE TAXAS E ELABORAÇÃO DE MAPAS 65	
4.2	ANÁLISE DE TENDÊNCIAS TEMPORAIS	86
4.3	ANÁLISES DE VARREDURA	89
4.4	MODELAGEM BAYESIANA ESPAÇO-TEMPORAL.....	96
5	DISCUSSÃO	100
6	CONCLUSÕES, RECOMENDAÇÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	118
7	REFERÊNCIAS.....	121

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Caracterização geográfica da área de estudo: A) localização do ESP em relação ao Brasil e à América do Sul e B) divisão geográfica do ESP por microrregiões 43

Figura 2 - Distribuição espacial da média anual da mortalidade bruta por dengue, segundo município de residência, ESP: A) 1998 a 2017, B) 1998 a 1999, C) 2000 a 2002, D) 2003 a 2005, E) 2006 a 2008, F) 2009 a 2011, G) 2012 a 2014, H) 2015 a 2017 71

Figura 3 - Distribuição espacial da média anual da mortalidade por dengue padronizada por sexo e idade, segundo município de residência, ESP: A) 1998 a 2017, B) 1998 a 1999, C) 2000 a 2002, D) 2003 a 2005, E) 2006 a 2008, F) 2009 a 2011, G) 2012 a 2014, H) 2015 a 2017 73

Figura 4 - Gráficos de dispersão entre taxas de mortalidade bruta e bayesianas empíricas locais, segundo município de residência, ESP: A) 1998 a 2017, B) 1998 a 1999, C) 2000 a 2002, D) 2003 a 2005, E) 2006 a 2008, F) 2009 a 2011, G) 2012 a 2014, H) 2015 a 2017 74

Figura 5 - Distribuição espacial da média anual da mortalidade por dengue suavizada pelo método bayesiano empírico local, segundo município de residência, ESP: A) 1998 a 2017, B) 1998 a 1999, C) 2000 a 2002, D) 2003 a 2005, E) 2006 a 2008, F) 2009 a 2011, G) 2012 a 2014, H) 2015 a 2017 75

Figura 6 - Distribuição espacial dos sorotipos identificados entre 1987 e 2017 e quantidade de sorotipos que circularam até 2017, segundo microrregião, ESP 78

Figura 7 - Distribuição espacial dos sorotipos identificados entre 1998 e 1999 e quantidade de sorotipos que circularam até 1997, segundo microrregião, ESP 79

Figura 8 - Distribuição espacial dos sorotipos identificados entre 2000 e 2002 e quantidade de sorotipos que circularam até 1999, segundo microrregião, ESP 80

Figura 9 - Distribuição espacial dos sorotipos identificados entre 2003 e 2005 e quantidade de sorotipos que circularam até 2002, segundo microrregião, ESP 81

Figura 10 - Distribuição espacial dos sorotipos identificados entre 2006 e 2008 e quantidade de sorotipos que circularam até 2005, segundo microrregião, ESP 82

Figura 11 - Distribuição espacial dos sorotipos identificados entre 2009 e 2011 e quantidade de sorotipos que circularam até 2008, segundo microrregião, ESP 83

Figura 12 - Distribuição espacial dos sorotipos identificados entre 2012 e 2014 e quantidade de sorotipos que circularam até 2011, segundo microrregião, ESP 84

Figura 13 - Distribuição espacial dos sorotipos identificados entre 2015 e 2017 e quantidade de sorotipos que circularam até 2014, segundo microrregião, ESP 85

Figura 14 - Aglomerados de alto risco e de alta tendência para óbitos por dengue, segundo risco relativo, ESP, 1998 – 2017: A) Puramente espacial; B) Espaço-temporal; C) Variação espacial na tendência temporal 95

Figura 15 – Distribuição espacial, segundo município de residência, ESP, 2007 a 2016: A) da razão de mortalidade padronizada; B) dos riscos relativos espaciais ajustados para modelo somente de intercepto; C) dos riscos relativos espaciais ajustados para modelo de intercepto e covariáveis 99

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Número de óbitos por dengue segundo mês de início de sintomas, ESP, 1998 – 2017	66
Gráfico 2 - Boxplot da idade segundo ano de início dos sintomas dos óbitos por dengue, ESP, 1998 – 2017.....	66
Gráfico 3 - Taxas médias anuais de mortalidade por dengue segundo microrregião de residência, ESP, 1998 – 2017	69
Gráfico 4 - Taxa de mortalidade por dengue ajustada pela idade (x100.000 habitantes) e estimativa de sua tendência temporal, ESP, 1998-2017	86
Gráfico 5 - Estimativas das tendências temporais das taxas de mortalidade por dengue específicas por idade (x100.000) no ESP, segundo faixas etárias, para os anos de 2010, 2012 e 2015	89
Gráfico 6 - Risco relativos temporais ajustados para os modelos somente de intercepto (sem covariáveis) e de intercepto e covariáveis, ESP, 2007 a 2016	97

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Variáveis extraídas do SINAN referentes a notificações de óbitos por dengue.....	49
Quadro 2 - Variáveis extraídas do IBGE, IAL/SES-SP, CVE/SES-SP e DataSUS	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos óbitos por dengue e taxas de mortalidade específicas por sexo e idade (x100.000 habitantes), ESP, 1998 – 2017	67
Tabela 2 - Estimativas das tendências temporais das taxas de mortalidade por dengue específicas por idade e por sexo e da taxa de mortalidade por dengue ajustada por idade (x100.000 habitantes), ESP, 1998 – 2017	88
Tabela 3 - Características dos aglomerados de alto risco e de alta tendência para óbitos por dengue, ESP, 1998 – 2017	94
Tabela 4 - Modelos e respectivos valores de DIC	96
Tabela 5 - Riscos Relativos médios e intervalos de credibilidade de 95% dos efeitos fixos para o modelo considerando as covariáveis e ajustado para o tempo e espaço, municípios do ESP, 2007 a 2016	98

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APC: variação percentual anual (do inglês *Annual Percent Changes*)

AAPC: variação percentual anual média (do inglês *Average Annual Percent Changes*)

ADE: facilitação dependente de anticorpos (do inglês *antibody-dependent enhancement*)

BIC: *Bayesian Information Criterion*

CVE/SES-SP: Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” da Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo

DENV1: sorotipo 1 do vírus da dengue

DENV2: sorotipo 2 do vírus da dengue

DENV3: sorotipo 3 do vírus da dengue

DENV4: sorotipo 4 do vírus da dengue

DIC: *Deviance Information Criterion*

DNA: ácido desoxirribonucleico

ELISA: ensaio imunoenzimático (do inglês *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*)

ESP: estado de São Paulo

HLA: sistema antígeno leucocitário humano (do inglês *human leukocyte antigen*)

IAL: Instituto Adolfo Lutz

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC: intervalo de confiança

IgG: imunoglobulina G

IgM: imunoglobulina M

II: intervalo de incerteza

INLA: *Integrated Nested Laplace Approximation*

MAC ELISA: reação imunoenzimática de captura

MCMC: *Markov Chain Monte Carlo*

MS: Ministério da Saúde

NS1: proteína não-estrutural 1

OR: *Odds Ratio*

OMS: Organização Mundial da Saúde

PIB: Produto Interno Bruto

RMP: razão de mortalidade padronizada

RR: risco relativo

RNA: ácido ribonucleico

RT-qPCR: reação em cadeia da polimerase em tempo real

RT-PCR: reação em cadeia da polimerase convencional

SIM: Sistema de Informações sobre Mortalidade

SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SUCEN: Superintendência de Controle de Endemias

SUS: Sistema Único de Saúde

1 INTRODUÇÃO

Considerada um grave problema de saúde pública mundial em regiões de clima tropical e subtropical, a dengue foi a única dentre as doenças tropicais negligenciadas a apresentar tendência de aumento na mortalidade nos últimos anos e, segundo o *Global Burden of Disease Study 2016*, estima-se que houve crescimento de aproximadamente 82% no número total de óbitos entre 2006 e 2016 em nível mundial¹.

Anualmente, podem estar ocorrendo quase 400 milhões de novas infecções pelo vírus da dengue, chegando ao patamar de 20.000 mortes por esta causa a cada ano². Já no Brasil, em 2015, foi registrado o maior número (863) de mortes por dengue desde a introdução recente do vírus, o que representou um incremento de 82,5% em relação aos 473 óbitos confirmados no ano anterior³.

Responsável por um elevado custo social e econômico, acredita-se que o valor global gasto a cada ano em decorrência da dengue seja de US\$ 8,9 bilhões e de US\$ 1,73 bilhão na região da América Latina e Caribe⁴. Considerando o cenário da doença no mundo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou em 2012 o *Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020*, sendo que entre os objetivos presentes no documento está a redução da mortalidade em pelo menos 50% até 2020, tendo como base o ano de 2010⁵.

Diversos elementos estão relacionados à ocorrência e à dinâmica de transmissão da dengue, o que a caracteriza como uma doença multifatorial, sendo influenciada tanto por aspectos intrínsecos, como imunidade do hospedeiro, quanto por aspectos extrínsecos, a exemplo de características biológicas do vetor e de fatores socioambientais, como os climáticos,

demográficos, econômicos, relacionados à urbanização, entre outros⁶. No entanto, apesar da vasta literatura sobre a doença, pouco se tem explorado o papel de determinantes de ordem social, econômica e demográfica na mortalidade por dengue⁷.

1.1 FATORES RELACIONADOS AO VETOR

Como outras doenças de transmissão vetorial, a ocorrência da dengue está sujeita a fatores biológicos envolvendo o ciclo de vida dos vetores, que dependem da dinâmica ambiental dos ecossistemas onde vivem^{8,9}. As condições do meio que favorecem a proliferação do mosquito *Aedes aegypti* — seu principal vetor no Brasil — influenciam a distribuição espacial da doença e sua sazonalidade^{8,10}.

A dengue também pode ser transmitida por *Aedes albopictus* e há diferenças ecológicas entre as duas espécies: enquanto a fêmea de *Ae. aegypti* alimenta-se quase exclusivamente de humanos e vive em áreas urbanas, *Ae. albopictus* também pode ser encontrado em ambientes rurais ou peri-urbanos, de clima mais ameno, alimentando-se de mamíferos, inclusive humanos, e aves^{11,12}. A competência vetorial de *Ae. aegypti* em infecção oral, definida pela suscetibilidade do mosquito à infecção e posterior transmissão do vírus, é menor que de *Ae. albopictus* em condições artificiais¹⁰. No entanto, as grandes epidemias são relacionadas a *Ae. aegypti*, levando à hipótese de que são provocadas por cepas de vírus capazes de provocar viremia elevada¹⁰. O papel de *Ae. albopictus* na transmissão por via transovariana com amplificação periódica de cepas virais endêmicas tem sido estudado^{10,13}.

Considerado erradicado de 1957 a 1967 e de 1973 a 1976, a reintrodução de *Ae. aegypti* no Brasil foi constatada em 1986¹⁴. Além das falhas no desenvolvimento e implementação de programas de prevenção e controle do vetor, sobretudo ao privilegiar ações de controle químico, são considerados importantes para sua disseminação aspectos climáticos, deslocamentos e práticas sociais da população^{8,15}.

Durante o seu ciclo de vida, o mosquito passa por quatro estágios. Nos primeiros estágios (ovo, larva e pupa), as formas são consideradas imaturas e ocorrem na água, e somente o adulto é alado¹⁶. A oviposição depende de repasto sanguíneo suficiente e o tempo para a eclosão dos ovos, que acontece quando esses entram em contato com água, é menor a temperaturas mais elevadas¹⁶⁻¹⁸. Os estágios seguintes também têm sua evolução influenciada pela temperatura ambiente, assim como as atividades reprodutiva e de repasto sanguíneo de formas adultas¹⁶⁻¹⁸. Os ovos são resistentes à dessecação e baixa temperatura por períodos prolongados, possibilitando o reaparecimento de focos de mosquitos quando em condições ambientais favoráveis^{16,17}. Dessa forma, a dinâmica populacional da espécie, considerando as etapas de desenvolvimento, de reprodução e sobrevivência, recebe forte influência climática, sendo que regiões ao mesmo tempo quentes e chuvosas podem ter aumento de criadouros, maiores taxas reprodutivas, menores taxas de mortalidade e maior proliferação de *Ae. aegypti*^{10,16-18}.

Os fenômenos climáticos constituem-se como fatores extrínsecos da transmissão da dengue e têm sido utilizados no desenvolvimento de modelos preditivos da incidência sazonal da doença¹⁹. No entanto, dada a heterogeneidade espacial das doenças vetoriais, há controvérsias na

generalização desses modelos, sendo importante a realização de estudos que investiguem com maior detalhe as particularidades da transmissão em níveis locais²⁰. Estudo realizado em diversos municípios de Porto Rico sugeriu, por exemplo, que em regiões onde se tem altos níveis anuais de temperatura e precipitação, a variação mensal desses dois fatores não representaria um efeito significativo na transmissão²⁰.

No estado de São Paulo (ESP), a partir da década de 1980, a infestação por *Ae. aegypti* iniciou-se no oeste paulista por influência de municípios do Mato Grosso do Sul e Paraná, enquanto para o norte do ESP foi mais importante a fronteira com Minas Gerais, com posterior difusão no sentido leste e sul²¹. Em 1995, 65,6% dos municípios do ESP estavam infestados, chegando a 82,5% em 2008 e a 99,6% no ano de 2016, quando somente dois municípios não tinham *Ae. aegypti*²¹⁻²³. As últimas regiões atingidas foram Vale do Paraíba, Vale do Ribeira e sul do ESP²⁴. A expansão geográfica do vetor dentro do ESP ocorreu por proximidade de áreas já infestadas e em maior velocidade quanto mais elevada a faixa de temperatura da região, sendo essa característica preponderante em relação à densidade demográfica²⁵. Quando a mesma análise foi realizada considerando áreas homogêneas em relação à temperatura, verificou-se que maiores densidades demográficas associaram-se com infestações mais rápidas²⁵. Os municípios mais populosos tiveram risco significativamente maior de ocorrência de dengue em estudo realizado no ESP, assim como a maior proximidade entre municípios considerados polos de influência regional com histórico de epidemias prévias de dengue e seus vizinhos²².

As médias mensais dos índices larvários, mensurados no ESP desde 1985, se elevam nos meses quentes e chuvosos, com nítida sazonalidade e, de acordo com análise de dados da Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN), municípios com dengue apresentaram maior positividade entre índices larvários que aqueles sem a doença^{22,24,26}. Entretanto, embora tanto indicadores entomológicos quanto incidência de dengue sejam sazonais e alguns estudos tenham encontrado relação entre infestação e risco de epidemia, há registros de elevada ocorrência de casos com baixa infestação, sugerindo a importância de se analisar conjuntamente fatores intrínsecos à dinâmica da transmissão^{6,27-30}.

Até a década de 1960, grande parte da população brasileira residia em áreas rurais, exceto na região Sudeste do país. Enquanto o grau de urbanização nas demais regiões do Brasil era menor que 50% em 1970, o Sudeste já tinha 73% dos indivíduos residindo em áreas urbanas e, segundo o censo de 2010, o ESP apresenta um dos maiores graus de urbanização entre as unidades federativas³¹. De modo geral, os processos de urbanização em países subdesenvolvidos acompanharam-se de saneamento básico insuficiente ou inadequado e o modo de vida das populações no sistema produtivo industrial moderno tem contribuído para aumento do número de criadouros potenciais de *Ae. aegypti*³². São produzidos uma grande diversidade de recipientes descartáveis e acúmulo de pneus usados, cuja destinação irregular e abandono em áreas urbanas como terrenos baldios, borracharias e ferros-velhos constituem-se num importante mecanismo de manutenção e de disseminação vetorial, sendo considerados como pontos estratégicos para ações de controle de *Ae. aegypti* no ESP^{32,33}. Verificou-se predomínio de fêmeas adultas de *Ae.*

aegypti no intradomicílio em dois municípios endêmicos do ESP, com, respectivamente, 87,3% e 78% das capturas dessas espécimes ocorridas nesse contexto, confirmando a forte adaptação do vetor ao ambiente urbano^{34,35}. Outro aspecto relativo à urbanização e sua associação com *Ae. aegypti*, a proporção de imóveis fechados em primeira visita foi cerca de 30% e, quando reavaliados, alguns municípios tiveram positividade de indicadores larvários mais alta nesses imóveis em relação àqueles inicialmente trabalhados, podendo representar papel relevante para a manutenção da infestação local e, a depender do tipo de ocupação, como por exemplo os abandonados, foram reconhecidos como problema pela população que, apesar da existência de dispositivos legais de atuação, apontou a necessidade de abordagem mais efetiva nesses espaços³⁶⁻³⁸.

Embora haja forte correlação entre aspectos ambientais, distribuição sazonal e espacial do vetor, características sociodemográficas e a ocorrência da dengue, a heterogeneidade da incidência da doença sugere que os fatores de risco são mais complexos.

1.2 FATORES RELACIONADOS AO AGENTE ETIOLÓGICO

O vírus da dengue é um vírus ácido ribonucleico (RNA) de fita simples, da família Flaviviridae e gênero *Flavivirus* envolto por capsídeo icosaédrico composto pelas três proteínas estruturais (capsídeo, pré-membrana/membrana e envelope) codificadas por seu genoma. Os genes do RNA viral também codificam sete proteínas não-estruturais⁹.

Há quatro sorotipos capazes de provocar infecções em seres humanos e cujo quadro clínico é indistinguível. São geneticamente relacionados e

antigenicamente distintos. As infecções por outros sorotipos geram imunidade cruzada limitada (heterotípica) e a imunidade homotípica (contra o mesmo sorotipo) é duradoura. Esses sorotipos possuem de 25 a 40% de variabilidade entre eles ao nível de aminoácidos. Vírus de mesmo sorotipo apresentam variação de 3 a 6% entre si ao nível de nucleotídeo, sendo filogeneticamente divididos em genótipos e linhagens⁹:

- Sorotipo 1 (DENV1): possui cinco genótipos designados de I a V^{39,40}. O DENV1 isolado no Brasil entre 2009-2010 pertence ao genótipo V, linhagem 2, diferente daquele isolado anteriormente (1984-1985 e 1997-1999), do genótipo V, linhagem 1. Em 2011, foi detectada uma nova linhagem, 3, de isolados recombinantes, com substituição da linhagem 2⁴⁰. Permaneceram em circulação pelo menos duas linhagens do genótipo V do DENV1, que resultaram de evolução local ou de introdução de vírus exógeno, além dos demais sorotipos, o que possibilita a ocorrência de novos eventos de recombinação⁴⁰.

- Sorotipo 2 (DENV2): atualmente o genótipo “Sudeste asiático/americano” é o mais relevante para o Brasil, embora já tenha havido detecção de outros genótipos na América, como o “Americano”, e na Ásia haja predomínio dos genótipos “Asiáticos” (I e II), considerados mais virulentos³⁹. O genótipo “Sudeste asiático/americano”, linhagem 1, foi isolado no Rio de Janeiro em 1990 e 1998, quando iniciaram-se as epidemias com casos graves, provavelmente vindo da Ásia^{41,42}. Após 2007, foi detectado no Rio de Janeiro, Espírito Santo e ESP (Santos, Guarujá e São José do Rio Preto) com características genéticas distintas, linhagem 2, podendo ser resultado de evolução local ou, mais provavelmente, do surgimento de uma nova linhagem

introduzida a partir do Caribe⁴²⁻⁴⁴. Esteve associado com mortalidade elevada em Cuba⁴².

- Sorotipo 3 (DENV3): possui cinco genótipos designados de I a V, sendo o III predominante no Brasil⁴⁵. Detectado no ano 2000, o genótipo III foi responsável por epidemia com alta mortalidade no Rio de Janeiro dois anos após^{46,47}. De quatro linhagens, que tiveram diferentes introduções com frequentes importações do Caribe, duas se estabeleceram (BR1 e BR2)⁴⁸. Em São José do Rio Preto, as linhagens 1 e 2, introduzidas separadamente e anos antes de serem detectadas, propagaram-se por regiões distintas na cidade⁴⁹. Os genótipos I e V também circularam no Brasil^{45,50}.

- Sorotipo 4 (DENV4): apresenta alta estabilidade genética, sendo suas taxas de mutação menores e há poucas evidências de epidemias associadas estritamente a esse sorotipo³⁹. Originário do Caribe, o genótipo II foi detectado pela primeira vez no Brasil no estado de Roraima, em 1981-1982⁵¹. Após 28 anos sem registro de sua atividade, foi novamente isolado em 2011⁵¹. No ESP, sua detecção provavelmente ocorreu alguns anos após sua introdução⁵². O genótipo I, de origem asiática, também já foi isolado no Brasil⁵¹.

A introdução de novos sorotipos/genótipos da dengue em áreas em que outros vírus geneticamente diferentes são endêmicos faz com que a diversidade genética se eleve, aumentando as chances de surgimento de vantagens biológicas^{53,54}. Durante a fase aguda da doença, ocorre uma grande variabilidade genética originada do acúmulo de diferentes genomas no hospedeiro por mutações, o que também pode constituir mecanismos evolucionários⁹. Ciclos silvestres podem ter importante papel na diversidade genética viral, com introdução frequente de vírus a partir de outras populações

para áreas rurais e semi-urbanas³⁹. As populações virais estão sujeitas à pressão seletiva, permanecendo aquelas mais ecologicamente adaptadas ou com vantagens replicativas no vetor, mecanismos de evasão da resposta imune do hospedeiro ou de gravidade da doença^{9,39}. Além da pressão seletiva, as reduções no tamanho da população de vetores, sejam sazonais ou resultantes de ações de controle, exercem pressão extrínseca sobre os vírus e podem levar a extinções de linhagens inteiras, ainda que bem adaptadas, ou serem mantidas transmissões inaparentes que contribuem para a diversidade viral e repercutem na imunidade da população exposta^{52,55–57}. Após um período de condições ambientais favoráveis à amplificação de uma linhagem emergente do vírus, dá-se a substituição e a transmissão epidêmica, geralmente de modo cíclico, intercalando-se a períodos interepidêmicos⁶.

A transmissão vertical do vírus da dengue em gerações sucessivas, chamada transovariana, é importante fator para manutenção de linhagens bem adaptadas ou com vantagens biológicas frente à pressão extrínseca, visto que o vetor assume um papel de reservatório^{13,58}. Contribui para esse mecanismo uma suposta resposta imunológica reduzida no ovário de *Ae. aegypti*, particularmente durante a multiplicação dos vírus em embriões quiescentes⁵⁸.

Tanto os elementos que atuam na produção de diversidade genética das populações virais, quanto aqueles que facilitam sua permanência, podem ter colaborado para o aumento da força de infecção — estimativa da taxa de infecção entre suscetíveis, utilizada para caracterizar a intensidade da transmissão em determinada área —, da gravidade e da mortalidade pela doença observadas em epidemias recentes^{9,39,53,54,59}.

1.3 FATORES RELACIONADOS AO HOSPEDEIRO

Após período de incubação que varia de quatro a dez dias, a infecção por quaisquer dos sorotipos da dengue manifesta-se em um largo espectro clínico, que vai desde as formas assintomáticas, até as graves e fatais⁹.

Manifestações mais graves e mortalidade elevada foram observadas em alguns países da América e da Ásia entre crianças, possivelmente por apresentarem maior permeabilidade microvascular basal que adultos, facilitando a evolução para choque hipovolêmico no curso de uma infecção por dengue⁶⁰⁻⁶⁴. No Brasil, diversos estudos apontaram risco mais elevado de óbito entre idosos⁶⁵⁻⁶⁹. A presença de comorbidades parece ser um agravante para todas as idades, embora os mecanismos não estejam esclarecidos^{61,70-72}. Características genéticas também são implicadas e polimorfismos em alelos do sistema antígeno leucocitário humano (*human leukocyte antigen* - HLA), por modificarem a resposta imunológica individual, expressam diferentes fenótipos clínicos da dengue, relacionados tanto à suscetibilidade quanto à proteção contra formas graves^{73,74}.

O diagnóstico laboratorial pode ser dado pelos seguintes métodos:

- Sorologia: baseia-se na detecção de imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG) contra o vírus da dengue e várias técnicas podem ser utilizadas, havendo possibilidade de reação cruzada com outros flavivírus, como West Nile, Saint Louis, encefalite japonesa, febre amarela e Zika^{75,76}. A captura de IgM por reação imunoenzimática (MAC ELISA) tem sensibilidade e especificidade de aproximadamente 90% e 98% para detectar a infecção primária a partir do quinto dia de doença. A identificação de infecção

secundária é feita por meio da comparação dos títulos de amostras coletadas em fases inicial e tardia da doença. Com o mesmo fim, também pode ser utilizado o teste de inibição de hemaglutinação, que tem correlação com IgG e baixa especificidade para flavivírus. A reação em placa de neutralização pode ser útil para determinar os sorotipos virais em inquéritos sorológicos e para estudos de vacinas, embora o método ainda seja trabalhoso^{76,77}. Nas infecções primárias, há o pico de IgM, que se torna indetectável em até seis meses. A IgG está presente em títulos baixos, embora crescentes, permanecendo mensuráveis por tempo indeterminado⁷⁶.

- Isolamento viral: pode ser realizado em amostras de sangue, líquido e fragmentos de vísceras. A coleta da amostra deverá ser feita na primeira semana de doença — período de viremia —, preferencialmente até o quinto dia a partir do início dos sintomas. Após inoculação em células C6/36 (clone *Ae. albopictus*), a identificação do vírus utiliza imunofluorescência (reação de anticorpos monoclonais específicos para cada sorotipo marcados com fluorocromo e seu antígeno homólogo) ou métodos moleculares^{76,77}.

- Detecção do ácido nucléico viral pelo método da transcrição reversa seguida da reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-qPCR) ou convencional (RT-PCR): o método pode ser realizado em amostras de sangue, soro, plasma, líquido, fragmentos de tecidos (fígado, baço, linfonodos, coração, pulmão, rim e cérebro) até o sétimo dia de doença. Permite a detecção de quantidades reduzidas de ácido nucléico viral presente nos espécimes biológicos pela amplificação e purificação do ácido desoxirribonucleico (DNA) complementar obtido a partir do RNA viral, utilizando iniciadores específicos dos sorotipos, seguida de amplificação do ácido nucleico e detecção e

caracterização do produto amplificado. Os testes atuais têm de 80 a 90% de sensibilidade e mais que 95% de especificidade^{76,77}.

- Detecção de antígenos virais: o ensaio imunoenzimático (ELISA) permite a detecção da proteína não-estrutural 1 (NS1) até nove dias após o início dos sintomas e a imuno-histoquímica detecta antígenos virais em cortes de tecidos corados pela fosfatase alcalina ou peroxidase marcada com anticorpo específico para diagnóstico pós-óbito⁷⁶.

- Histopatologia: realizada em material obtido após a morte do paciente. As lesões anatomopatológicas são inespecíficas e podem ser encontradas no fígado, baço, coração, linfonodos, rins e cérebro, tendo correlação com o quadro clínico apresentado. O diagnóstico é presuntivo. Achados hepáticos comuns são necrose com corpos de Councilman envolvendo a região centrolobular, esteatose microvesicular e pouca atividade inflamatória⁷⁸.

Não há tratamento específico e esse deve ser direcionado ao controle dos sintomas e suporte. A reposição do volume perdido utilizando soluções cristaloides ou coloides é efetiva na maioria dos casos, dependendo do reconhecimento precoce dos sinais de alarme e das condições de base do indivíduo⁹.

Nos quadros graves, ocorre aumento da permeabilidade vascular, possivelmente por ativação de células endoteliais e dano funcional ou estrutural (lesão direta pelo vírus), com graus variáveis de extravasamento plasmático: de ausente nos casos não graves, até choque hipovolêmico por perdas do intravascular nos casos extremos^{79,80}. Quando grande volume plasmático é perdido, há a evolução para choque, que pode ou não estar associado a fenômenos hemorrágicos. Durante as fases iniciais do choque, mecanismos

compensatórios provocam taquicardia e vasoconstrição periférica, com redução da perfusão periférica, pulsos finos, extremidades frias e pressão arterial convergente. Instalada a hipotensão, tem-se um choque prolongado, de difícil reversão e muitas vezes complicado com grandes hemorragias multifatoriais, podendo envolver plaquetopenia, disfunção plaquetária mesmo sem plaquetopenia ou distúrbios de coagulação, que em associação à hipoxemia e acidose levam à coagulação intravascular disseminada e à disfunção de múltiplos órgãos^{61,80-82}.

Em geral anterior ao extravasamento plasmático, a plaquetopenia pode ser decorrente de alterações na megacariocitopoiese por infecção das células hematopoiéticas resultando em disfunção plaquetária por ativação e agregação, bem como de aumento da destruição ou do consumo periféricos. Concomitantemente à queda das plaquetas, pode haver leucopenia progressiva^{80,82}.

A ativação de monócitos, de células T e do sistema complemento a partir da excreção de antígenos NS1 e a produção de mediadores inflamatórios (fator de necrose tumoral α , interleucina 6, interleucina 8, interleucina 10, interleucina 12, fator de inibição da migração de macrófagos, proteína do grupo de alta mobilidade 1, proteína quimiotática de monócitos 1) podem estar envolvidos na disfunção das células endoteliais^{79,83}. Em se tratando de infecção secundária, a expressão de epítomos virais atua como gatilho para ativação dessas células T. Ademais, estudos indicam que na segunda infecção as células T de memória apresentam baixa afinidade para o vírus infectante e alta afinidade para o sorotipo prévio, sendo menos capazes de promover o clareamento viral^{79,84}.

Em consequência de infecção heterotípica, de acordo com a teoria da infecção sequencial, a presença de anticorpos não neutralizantes relacionados à infecção prévia por outro sorotipo (*antibody-dependent enhancement* — ADE) forma complexos vírus-anticorpos ligados à porção Fcγ de receptores de membrana macrófágica provocando um aumento massivo de monócitos infectados e de viremia^{79,85}.

Essa característica da interação vírus-hospedeiro, associada à hiperendemicidade (circulação de múltiplos sorotipos, concomitante ou consecutiva), é o fator isolado mais comumente implicado no surgimento de quadros graves e óbito por dengue em termos populacionais e também pode estar relacionada ao padrão cíclico das epidemias, segundo hipotetizado em diversas estruturas de modelagem dinâmica para transmissão da dengue^{6,15,19,55}. Populações virais que induzem uma maior produção de ADE causam viremia mais elevada e relacionam-se com aumento da suscetibilidade dos indivíduos a infecções secundárias, bem como da infectividade (traduzida em transmissibilidade) desses indivíduos durante a infecção secundária, sendo consideradas vantagens adaptativas em relação ao hospedeiro e ao vetor⁸⁶. Por outro lado, essa maior intensidade da resposta imunológica também pode permitir a persistência de anticorpos em títulos altos nos hospedeiros por mais tempo, aumentando a duração da imunidade cruzada, o que presumivelmente colabora para a substituição da mesma população viral^{87,88}. Assim, a substituição de um sorotipo/genótipo é influenciada pelo efeito imunidade de rebanho, responsável pela diminuição do número de hospedeiros suscetíveis e pelo favorecimento de emergência de outros vírus que consigam escapar à imunidade cruzada^{55,88}. O estabelecimento do novo sorotipo/genótipo passa

por um período de latência, em que interações entre vírus endêmicos e transmissão inaparente estão ocorrendo, até que surjam condições ambientais favoráveis à amplificação, levando à nova epidemia^{87,88}. No nível da população, a duração aproximada de imunidade heterotípica é de 2 anos^{87,89}.

Portando, fatores intrínsecos da transmissão, associados à dinâmica populacional do hospedeiro e sua relação com o patógeno, dão o caráter cíclico da doença. Além disso, a produção de ADE e a imunidade cruzada somam-se aos fatores vetoriais e virais anteriormente apresentados e ampliam a pressão seletiva sobre o vírus, induzindo o surgimento de adaptações evolutivas^{6,19,55}.

1.4 FATORES RELACIONADOS AOS SERVIÇOS DE SAÚDE

Diante do insucesso das medidas de controle e da falta de perspectiva de se reduzir a transmissão da dengue, a organização dos serviços de saúde tem especial relevância na redução de ocorrência de formas graves e óbitos⁹⁰. Fatores como o reconhecimento tardio de sinais de alarme, dificuldades no diagnóstico e no manejo dos casos de dengue relacionam-se com evolução para óbito e podem ser minimizados pela adoção de ações previstas para diferentes contextos locais e epidemiológicos^{33,91}.

Segundo estudos realizados com o objetivo de se avaliar a qualidade da assistência e sua relação com a evolução dos casos de dengue para óbito, os principais fatores identificados foram a insuficiência no manejo clínico da dengue e a falta de monitoramento laboratorial dos pacientes, enquanto a estrutura e processo de trabalho nos serviços de saúde estiveram adequados, mesmo que parcialmente^{92,93}. Também já foi apontada alta porcentagem de

inobservância de critérios para utilização de hemoderivados entre pacientes hospitalizados por dengue, reafirmando a pouca adesão de profissionais de saúde aos protocolos de atendimento⁹⁴.

Ainda que grande parte das pessoas com a doença possam ser assistidas nos serviços de atenção primária sem a necessidade de cuidados de maior complexidade, ressalta-se a importância da classificação dos casos e do manejo conforme protocolo clínico, que inclui minuciosa anamnese e exame físico, desde a primeira visita à unidade de saúde e nas avaliações subsequentes, permitindo a detecção precoce de gravidade e a instituição terapêutica pertinente. Quando da evolução para quadros graves, estima-se que a adequada oferta de tratamento pode resultar em queda na taxa de mortalidade de 20% para 1%, ao passo que a instalação do choque é rápida e pode ser irreversível⁹¹.

Preconiza-se o estabelecimento de fluxos nos serviços de saúde e treinamento dos profissionais neles atuantes, com a adoção de classificação de risco, bem como de reavaliação oportuna e contínua, a fim de se identificar o surgimento de sinais de alarme da doença e de casos graves. Além disso, a capacidade de atendimento relacionada à disponibilidade de transporte e de serviços de referências, com leitos de internação e unidades de terapia intensiva em números suficientes para receber pacientes cujo quadro clínico exija transferência para outros níveis de atenção, precisa ser equacionada previamente à instalação da epidemia³³.

O reconhecimento de fatores relacionados à busca por atenção à doença que se associam ao risco de evolução para óbito, em conjunto com aqueles

individuais ou ligados às características dos vírus, podem subsidiar a elaboração de estratégias de intervenção visando sua prevenção³³.

1.5 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA NO ESTADO DE SÃO PAULO

Por meio de registros históricos anteriores à identificação do agente causador da infecção, acredita-se que as primeiras epidemias dengue-like tenham ocorrido entre 1779 e 1780 na Ásia, África e América⁹⁵. Atualmente, considera-se que mais de 100 países sejam endêmicos para dengue e que 3,9 bilhões de pessoas vivam em áreas sob risco de transmissão da doença, tendo sido estimado que ocorram 390 milhões de infecções anualmente no mundo (IC 95%: 284 – 528 milhões)².

No Brasil, frente a uma suspeita de surto de rubéola em Boa Vista (RR), entre 1981 e 1982, procedeu-se investigação sorológica e, a partir da análise de 13 amostras pelo Instituto Evandro Chagas, foi possível o isolamento do DENV1 e DENV4, constatando-se a reintrodução da doença no país. Calcula-se que aproximadamente 7.000 pessoas tenham desenvolvido a doença nessa ocasião⁹⁶.

Apesar da identificação da primeira epidemia ter ocorrido no estado de Roraima⁹⁶, a dengue começou a ter magnitude de problema de saúde pública após a introdução do DENV1 no Rio de Janeiro, em 1986. Desse momento em diante, a doença passou a propagar-se de forma rápida, atingindo em 1987 uma taxa de incidência de aproximadamente 64 por 100.000 habitantes, com o total de 134.721 casos entre 1986 e 1987⁹⁷.

Desde 1986, e após a introdução do DENV2 e DENV3, em 1990 e 2002, respectivamente, o Brasil tem apresentado transmissão continuada e crescente

contribuição para o cenário global, com cerca de 64% dos casos de dengue nas Américas até a semana epidemiológica 51 de 2016⁹⁶⁻⁹⁸. Dessa forma, em meados da década de 1990 já se verificava endemicidade de 3 sorotipos (DENV1, DENV2 e DENV3) e, de 1994 em diante, houve expansão da circulação, atingindo 18 estados e mais de 600 municípios. Em crescimento, no ano de 1998 a incidência da dengue alcançou a taxa de 345 por 100.000 habitantes, sendo que, no final dessa década, aproximadamente metade dos municípios brasileiros já havia registrado casos de dengue e mais de 60% detectado a presença de *Ae. aegypti*⁹⁷. A reintrodução do DENV4 foi identificada em 2010, no estado de Roraima, aumentando ainda mais a complexidade do cenário da doença no país⁵².

No ESP, a partir de 1986, a dengue passou a ser considerada de notificação compulsória dada a ocorrência de casos de DENV1 nos estados do Rio de Janeiro, Ceará e Alagoas²⁶. Nesse ano, não houve registro de dengue autóctone no ESP, mas foram notificados 32 casos importados, sendo 2 de Alagoas, 2 do Ceará e 28 do Rio de Janeiro⁹⁹. Também a partir de 1986, o ESP passou a realizar sorologia pelo teste MAC-ELISA, assim como o isolamento viral a partir de cultura em células de mosquito no Instituto Adolfo Lutz (IAL), possibilitando a identificação do sorotipo²⁶.

A autoctonia no ESP foi reconhecida durante o ano de 1987 associada ao DENV1, com notificação de 30 casos no município de Guararapes e de 16 em Araçatuba. Além dos 46 casos autóctones registrados naquele ano, houve 265 casos importados do Rio de Janeiro, sugerindo que a entrada do vírus no ESP tenha acontecido por meio desse município^{97,99,100}.

A primeira importante epidemia de dengue no ESP ocorreu em Ribeirão Preto entre novembro de 1990 e março de 1991, tendo sido atribuída ao DENV1¹⁰¹. Inicialmente foram notificados 174 casos em uma região periférica da cidade, havendo em seguida uma rápida elevação no número de notificações, com pico epidêmico em dezembro de 1990 e total de 7.325 casos notificados, com o fim da epidemia oficialmente anunciado em março de 1991¹⁰¹. Após o episódio, o ESP passou a registrar várias epidemias subsequentes, tornando-se doença endêmica em diversos municípios²⁶.

Embora o DENV2 já estivesse em circulação no estado do Rio de Janeiro desde de 1990¹⁰², apenas em 1997 o sorotipo foi identificado no ESP, ocorrendo a partir desse momento a circulação simultânea de DENV1 e DENV2. Nesse período, a Baixada Santista era responsável por mais de 50% do total de casos autóctones do ESP²⁶. Em consequência da presença de dois sorotipos diferentes no mesmo território, em 1999 registrou-se o primeiro caso de dengue hemorrágica no ESP, iniciando-se também a transmissão da doença na capital paulista²⁶.

Em agosto de 1998 foi isolado o DENV3 no ESP em um indivíduo residente no município de Limeira, caracterizado como caso importado, uma vez que o mesmo havia retornado de viagem a Nicarágua¹⁰³. Dessa forma, considera-se como oficial a entrada do DENV3 no ESP o ano de 2002, também a partir do Rio de Janeiro⁹⁷.

Em 2010, o DENV4 foi isolado em Roraima depois de 28 anos de ausência, espalhando-se rapidamente pelas regiões Norte e Nordeste do país. Em abril de 2011, o IAL isolou o DENV4 pela primeira vez no ESP em município de São

José do Rio Preto¹⁰⁴ e, após rápida disseminação do vírus, o DENV4 já estava presente em 127 municípios do ESP em 2013^{100,104}.

Em 2015 foram registrados 1.649.008 casos prováveis de dengue no Brasil e São Paulo foi o estado com o maior número de notificações³. Quatro epidemias em anos consecutivos ocorreram no ESP, a maior delas em 2015¹⁰⁵. Considerando o número de prováveis, o ESP contou em 2014 o total de 226.866 casos, passando para 733.490 em 2015, sendo a taxa de incidência por 100.000 habitantes de 513 e 1.665, respectivamente. Dos casos prováveis em 2015, 625 (0,09%) foram classificados como graves e 13.074 (1,78%) com sinais de alarme, a maioria por DENV1. O pico da epidemia nesse ano deu-se no mês de abril, com taxa de incidência de 522 por 100.000 habitantes³.

Vale ressaltar que, desde a introdução do vírus no ESP, o número de municípios com transmissão da dengue apresenta tendência ascendente, com expansão dos casos para praticamente todas as regiões, embora com padrões espaçotemporais heterogêneos^{106,107}. Enquanto em 2015 somente 32 municípios não apresentaram autoctonia, esse número foi de 136 e 534 nos anos de 2010 e 2005, respectivamente¹⁰⁸⁻¹¹⁰. O mesmo se dá em esfera nacional e a maioria dos estados tem enfrentado epidemias subsequentes ao longo dos anos¹¹¹.

A reemergência do DENV1 no ESP ocorreu em 2009¹⁰⁰ e esse o sorotipo predominante até o momento, assim como no restante do país, com exceção do estado do Pernambuco, que teve 87,5% das amostras sorotipadas positivas com DENV3 em 2016¹¹².

A efetividade das ações de vigilância depende da capacidade preditiva de casos e óbitos iminentes, ainda limitada dada a implicação de diversas áreas do conhecimento e a complexidade dos fenômenos envolvidos¹¹³. Avanços no entendimento da epidemiologia da dengue, previsões da ocorrência da doença e identificação de elementos relacionados à ocorrência de óbitos são fundamentais para limitar a amplificação da transmissão e reduzir a letalidade pela doença.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a distribuição espacial, temporal e espaço-temporal dos óbitos por dengue no ESP.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os óbitos por dengue segundo idade e sexo no ESP entre 1998 e 2017.
- Estimar e mapear as taxas de mortalidade por dengue nos municípios do ESP entre 1998 e 2017.
- Mapear a distribuição dos sorotipos virais nas microrregiões do ESP entre 1998 e 2017.
- Descrever a tendência temporal da mortalidade por dengue nos municípios do ESP no período de 1998 a 2017.
- Investigar a presença de aglomerados espaciais e espaço-temporais de alto risco e de variação espacial na tendência temporal com alta tendência dos óbitos por dengue nos municípios do ESP no período de 1998 a 2017.
- Identificar associação entre o risco relativo de óbitos por dengue e covariáveis socioeconômicas, epidemiológicas e de assistência à saúde nos municípios do ESP em função do espaço e do tempo, no período de 2007 a 2016.

3 MÉTODOS

3.1 ÁREA DE ESTUDO

O estudo foi desenvolvido no ESP, localizado na região Sudeste do Brasil entre os paralelos 19° – 25° de latitude Sul e meridianos 44° – 53° de longitude Oeste (Figura 1)¹¹⁴. Até 2017, foi dividido geograficamente em 63 microrregiões — agregados espaciais que expressam a organização do espaço a nível micro ou local por especificidades resultantes da presença de elementos ambientais ou de relações sociais e econômicas^{115,116}. Possui 645 municípios e sua população pelo Censo Demográfico 2010 é de 41.262.199 habitantes, com 248.219,63 Km² de área, densidade demográfica de 166,23 habitantes/Km² e cerca de 95,96% de sua população residente em área urbana¹¹⁴.

3.2 DELINEAMENTO E PERÍODO DE ESTUDO

Trata-se de estudo ecológico, com componentes espacial e temporal, a partir da notificação de óbitos por dengue no SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), tendo como unidades de análise os municípios e as microrregiões do ESP, no período de 1998 a 2017.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO E DEFINIÇÕES

Foram incluídos casos confirmados de dengue no SINAN, residentes no ESP, cujos sintomas iniciaram-se no período de abrangência do estudo (1998 a 2017) e que evoluíram para óbito pelo agravo. Foram excluídos os óbitos confirmados por critério clínico-epidemiológico.

Figura 1 - Caracterização geográfica da área de estudo: **A)** localização do ESP em relação ao Brasil e à América do Sul e **B)** divisão geográfica do ESP por microrregiões

As definições adotadas pelo MS para fins de notificação no SINAN são as que seguem¹¹⁷:

- Caso suspeito de dengue: pessoas com febre com duração de dois a sete dias acompanhada de dois ou mais das seguintes manifestações: náusea ou vômito, exantema, mialgia, artralgia, cefaleia ou dor retro-orbital, petéquias ou prova do laço positiva, leucopenia e que vivam ou tenham viajado nos últimos 14 dias para área com transmissão de dengue ou presença de *Ae. aegypti*. Também são considerados casos suspeitos crianças com quadro febril agudo com duração de dois a sete dias e sem foco de infecção aparente e que vivam ou tenham viajado nos últimos 14 dias para área com transmissão de dengue ou presença de *Ae. aegypti*.

- Caso confirmado de dengue: todo caso suspeito que possua diagnóstico laboratorial de dengue utilizando-se de quaisquer dos métodos: sorologia ELISA ou MAC ELISA reagente para anti-IgM dengue ou pesquisa reagente/positiva de antígeno NS1 (ELISA ou imunocromatografia) em amostra isolada de soro; isolamento viral ou detecção de RNA viral por PCR convencional ou em tempo real em soro, líquido ou tecido; identificação de antígeno dengue por imuno-histoquímica em tecido. No curso de uma epidemia, a confirmação pode ser feita por meio de critério clínico-epidemiológico, exceto nos primeiros casos da área, que deverão ter confirmação laboratorial.

- Óbito por dengue: todo paciente que cumpra os critérios da definição de caso suspeito ou confirmado e que tenha evoluído para óbito em consequência de dengue. Para pacientes com dengue e comorbidades que evoluírem para

óbito durante o curso da doença, a causa principal do óbito será considerada a dengue.

É recomendado que todo óbito por dengue seja laboratorialmente confirmado^{33,117}. A mortalidade por causas não reconhecidas e potencialmente confundidas com dengue na vigência de epidemias podem levar a erros na classificação final do caso, justificando o critério de exclusão adotado¹¹⁸.

3.4 FONTES DE DADOS

A fonte de dados utilizada para obtenção dos óbitos por dengue foi o SINAN. Implantado gradualmente no início da década de 1990, o uso do SINAN foi regulamentado pela Portaria MS/GM nº 1.882, de 18 de dezembro de 1997, e a alimentação regular da sua base de dados tornou-se obrigatória a partir de 1998^{119,120}. Os instrumentos de coleta de dados relativos às doenças de notificação compulsória foram padronizados em fichas de investigação/notificação e disponibilizados em todas as unidades notificantes do país. Assim, foi estabelecido fluxo de envio das fichas de investigação/notificação ou o arquivo de transferência de dados por meio eletrônico pelas unidades notificantes para as vigilâncias epidemiológicas municipais semanalmente^{119,121}. Às vigilâncias municipais dos 645 municípios, por sua vez, cabe enviar os arquivos de transferência para o ESP semanalmente^{119,120}. Cada município do ESP possui uma ou mais unidades de vigilância epidemiológica, responsáveis por receber as fichas de investigação/notificação a partir de unidades notificantes (estabelecimentos de saúde públicos e privados, de quaisquer níveis de complexidade) e digitá-las no SINAN, sistema de coleta, processamento, armazenamento e análise dos dados sobre agravos de notificação válido em todo o território nacional^{119,120}.

A vigilância epidemiológica estadual está organizada em 27 unidades regionais — Grupos de Vigilância Epidemiológica, que recebe os dados de suas respectivas áreas de abrangência, e uma unidade central — Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” da Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo (CVE/SES-SP). O CVE/SES-SP encaminha quinzenalmente o consolidado estadual dos dados de doenças e agravos de notificação compulsória utilizando arquivos de transferência vertical por meio eletrônico para o MS¹¹⁹. Durante o período de estudo, diferentes versões do SINAN foram adotadas pelo MS: SINAN Windows (1998 a 2006), SINAN Net (2007 a 2010) e SINAN online (2011 a 2017)¹²². Com o SINAN em versão online, implantado para notificações de casos suspeitos de dengue no final de 2010, uma vez digitada a ficha de investigação/notificação, as três esferas de governo podem acessá-la em tempo real, facilitando a inserção e o compartilhamento de dados desse agravo³³.

Como nos demais estados brasileiros, no ESP todos os casos suspeitos de dengue devem ser, obrigatoriamente, notificados por meio de ficha de investigação/notificação do SINAN em até sete dias a partir do conhecimento de sua ocorrência, enquanto a notificação de óbitos suspeitos deve ser realizada em até 24 horas do conhecimento de sua ocorrência¹²¹. Portanto, o preenchimento das fichas de investigação/notificação referentes aos óbitos suspeitos de dengue é priorizado.

Os dados de notificação dos óbitos por dengue com município de residência no ESP foram fornecidos pelo CVE/SES-SP em arquivos dBase (DBF), formato de exportação dos bancos de dados empregado pelo SINAN, sendo um para cada ano, de 1998 a 2017, constituídos pelos campos correspondentes às fichas de

investigação/notificação em vigor no ano calendário. Já os dados de notificação dos casos de dengue entre 1987 e 2017 foram acessados diretamente na página do CVE/SES-SP e aplicados na caracterização da ocorrência da doença ao longo dos anos¹²³. Dados referentes ao ano de 2017 foram atualizados em 07/03/2018 e são considerados provisórios, uma vez que o encerramento do ano estatístico ocorre até o dia 30/10 de cada ano, relativamente aos dados do ano anterior¹²⁰.

Em concordância com recomendação do MS, o CVE/SES-SP preconiza a realização de exames específicos por todos os suspeitos de dengue grave e óbito por dengue pelo IAL, laboratório central de saúde pública e referência para a Vigilância Epidemiológica, Vigilância Sanitária e Vigilância Ambiental no ESP^{33,119,124}. Além da investigação laboratorial dos casos graves e óbitos suspeitos, o Núcleo de Doenças de Transmissão Vetorial do Centro de Virologia do IAL é responsável pelo monitoramento permanente dos arbovírus circulantes no ESP, com identificação de sorotipos virais por técnicas de isolamento viral, RT-PCR e/ou RT-qPCR a partir de amostras triadas por detecção de NS1 e recebidas de municípios cuja determinação obedece critérios epidemiológicos regionalmente estabelecidos³³. Os sorotipos virais da dengue identificados entre 1987 e 2017, segundo município de residência, foram cedidos pelo Núcleo de Doenças de Transmissão Vetorial do Centro de Virologia do IAL.

As bases de dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) foram acessadas a fim de obtenção de populações censitárias e estimativas populacionais, densidades demográficas, graus de urbanização, Produto

Interno Bruto (PIB) *per capita* e malhas digitais municipais, enquanto do DataSUS se consultou o número de leitos hospitalares^{114,125–128}.

3.5 VARIÁVEIS DE ESTUDO

As variáveis socioeconômicas consideradas foram: “idade”, “sexo”, “município de residência”, “densidade demográfica”, “grau de urbanização” e “PIB *per capita*” (Quadro 1 e Quadro 2). A variável idade foi recalculada em anos e categorizada em cinco faixas etárias: “0 a 14 anos”, “15 a 29 anos”, “30 a 49 anos”, “50 a 69 anos” e “70 anos e mais”.

A variável “raça/cor”, embora disponível, não foi incluída por ter baixa completitude, comprometendo a qualidade da análise¹²⁹. Os campos do SINAN referentes aos exames laboratoriais específicos para dengue (“sorologia 1ª amostra”, “sorologia 2ª amostra”, “PCR”, “isolamento viral” e, a partir de 2011, “NS1”) foram utilizados somente para verificação da adoção do critério laboratorial, sendo que pelo menos um resultado deveria ser positivo ou reagente.

As diferentes versões do SINAN acompanharam-se de modificações em múltiplos campos das fichas de investigação/notificação de dengue, tornando-se necessário padronizar as variáveis a fim de se construir um banco único, e em 2014 o Brasil passou a utilizar a classificação da doença proposta pela OMS^{117,122}. Dada a aplicação heterogênea da classificação final dos casos e a falta de comparabilidade direta entre elas (“dengue clássico”, “dengue com complicações”, “febre hemorrágica da dengue”, “síndrome do choque hemorrágico da dengue” até 2013; e “dengue”, “dengue com sinais de alarme”, “dengue grave” a partir de 2014), o campo não foi incluído^{117,130}.

Quadro 1 - Variáveis extraídas do SINAN referentes a notificações de óbitos por dengue

Rótulo	Descrição	Categorias	Observação
Município de residência	Nome de município de residência por ocasião do início dos sintomas e código IBGE para o município	645 municípios do ESP	Seleção a partir do código da UF de residência= SP (até 2010) ou UF de residência= 35 adotado pelo IBGE para o ESP (a partir de 2011)
Evolução	Informar a evolução do caso	Cura= 1; Óbito pelo agravamento= 2; Óbito por outras causas= 3; (incluído em 2007); Óbito em investigação= 4; Ignorado= 9	Seleção somente categoria 2
Critério de confirmação	Critério utilizado para confirmação do caso notificado	Laboratorial= 1; Clínico-epidemiológico= 2; Em investigação= 3; Em branco= vazio	Seleção somente categoria 1
Data de início dos sintomas	Informada em dia, mês e ano a partir da data dos primeiros sintomas do caso e categorizada em ano	1998 a 2017	
Sexo	Sexo do paciente	Feminino= F (recodificado= 0); Masculino= M (recodificado= 1); Ignorado= I ou 9	Não encontrados valores "I" ou "9" no banco
Idade	Idade em horas, dias meses ou anos, calculada automaticamente a partir da digitação da data de nascimento ou referida pelo paciente por ocasião da data dos primeiros sintomas, e categorizada em faixas etárias	0 a 14 anos= 0; 15 a 29 anos= 1; 30 a 49 anos=2; 50 a 69 anos= 3; 70 anos ou mais= 4	
Sorologia 1ª amostra	Resultado da primeira amostra se sorologia ELISA IgM	Reagente= 1; Não reagente= 2; Inconclusivo= 3; Não realizado= 4	
Sorologia 2ª amostra	Resultado da primeira amostra se sorologia ELISA IgM	Reagente= 1; Não reagente= 2; Inconclusivo= 3; Não realizado= 4	
PCR	Resultado do PCR dengue	Positivo= 1; Negativo= 2; Inconclusivo= 3; Não realizado= 4	
Isolamento viral	Resultado do isolamento viral dengue	Positivo= 1; Negativo= 2; Inconclusivo= 3; Não realizado= 4	
NS1	Resultado do NS1 (ELISA ou imunocromatografia)	Positivo= 1; Negativo= 2; Inconclusivo= 3; Não realizado= 4	A partir de 2011
Hospitalização	Informa se houve hospitalização	Sim= 1; Não= 2; Ignorado= 9; Branco= vazio	
Número de municípios com óbito	Obtida a partir do município de residência para cada ano estudado	Não se aplica	

Quadro 2 - Variáveis extraídas do IBGE, IAL/SES-SP, CVE/SES-SP e DataSUS

Rótulo	Descrição	Categorias	Fonte	Unidade de análise
Ano	Ano calendário	1998 a 2017		município
Município	Código IBGE para os municípios do ESP	645 municípios	IBGE	município
Microrregião	Código IBGE para a microrregião a que pertence cada município	63 microrregiões	IBGE	município
População do Censo Demográfico 2000 e 2010 e estimativas populacionais para os anos intercensitários	Em número de habitantes, segundo sexo e faixa etária	Sexo “feminino”= 0 e “masculino”= 1, distribuídos nas faixas etárias “0 a 14 anos”= 0, “15 a 29 anos”= 1, “30 a 49 anos”= 2, “50 a 69 anos”= 3, “70 e mais anos”= 4	IBGE	município
Densidade demográfica	Obtida pelo cálculo: número de habitantes residentes de um município em determinado momento, em relação à área desse mesmo município (habitantes/Km²), por ano, de 2007 a 2016.	Não se aplica	IBGE	município
Grau de urbanização	Percentual da população urbana em relação à população total, por ano, de 2007 a 2016.	Não se aplica	IBGE	município
PIB	Produto interno bruto <i>per capita</i> anual, de 2007 a 2015. Para o ano de 2016, utilizou-se os valores de 2015.	Não se aplica	IBGE	município
Sorotipos	Sorotipos identificados desde a introdução do vírus no ESP até cada ano calendário	DENV1, DENV2, DENV3, DENV4	IAL/SES-SP	microrregião
Ano de introdução	Ano da primeira confirmação de casos de dengue no município.	Anos de 1987 a 2017	CVE/SES-SP	município
Intervalo de tempo desde introdução	Obtido pela diferença de tempo entre o ano de introdução da doença no município e o ano calendário, por ano, de 1998 e 2017.	Não se aplica	CVE/SES-SP	município
Número de anos com casos	Número de anos com casos confirmados de dengue desde a introdução do vírus no município até o ano calendário, por ano, de 1998 e 2017.	Não se aplica	CVE/SES-SP	município
Número de municípios com casos	Número de municípios com casos confirmados de dengue desde a introdução do vírus no município até o ano calendário, por ano, de 1998 e 2017.	Não se aplica	CVE/SES-SP	ESP
Coeficiente de leitos hospitalares	Obtido pelo cálculo: leitos de internação gerais ou especializados situados em estabelecimentos hospitalares públicos ou privados, para cada 1000 habitantes da microrregião, por ano, de 2007 a 2016.	Não se aplica	DataSUS	microrregião

A última atualização do PIB *per capita* realizada pelo IBGE ocorreu em 14/12/2017, com disponibilização de dados municipais até o ano de 2015¹³¹. Para fins de modelagem, os valores referentes ao ano de 2015 foram aplicados ao ano de 2016 e 2017 não foi incluído na análise.

A caracterização epidemiológica da dengue no ESP deu-se por meio das seguintes variáveis para cada ano de estudo: “número de anos com casos confirmados desde a introdução do vírus até o ano calendário” e “intervalo de tempo entre a introdução e o ano calendário” por município de residência; além de “sorotipos identificados” e “quantidade de sorotipos identificados” por microrregião, visto que o envio de amostras ao IAL para monitoramento viral é regionalmente orientado³³. Também foram construídas as variáveis “número de municípios com casos de dengue” e “número de municípios com óbito por dengue” ano a ano.

O “coeficiente de leitos de internação” foi a variável utilizada para estimar a capacidade de assistência à saúde. Nem todos os municípios do ESP possuem leitos de internação em estabelecimentos hospitalares públicos ou privados e, enquanto o Sistema Único de Saúde (SUS) instrui a formalização de pontos de atenção às urgências e emergências, definindo os fluxos e as referências para os serviços públicos, essa organização não ocorre entre os serviços privados^{128,132}. Considerando que a divisão geográfica em microrregiões agrupa municípios vizinhos de acordo com suas especificidades, optou-se por utilizar essa unidade de análise para o coeficiente de leitos de internação (razão entre o número de leitos de internação por microrregião e sua população, multiplicado por 1.000) em substituição aos dados municipais¹¹⁵.

Como as variáveis “densidade demográfica”, “grau de urbanização”, “PIB *per capita*”, “número de anos com casos confirmados”, “intervalo de tempo desde introdução” e “coeficiente de leitos de internação” tinham diferentes escalas de medida, foram convertidas em escores padrão, obtidos pela subtração da média e divisão pelo desvio-padrão de cada uma delas.

A população utilizada para o cálculo da mortalidade foi baseada nos Censo de 2000 e 2010, como também nas estimativas populacionais para os anos intercensitários (1998 – 1999, 2001 – 2009, 2011 – 2017), segundo sexo e faixa etária^{114,125}. As taxas brutas de mortalidade por dengue foram diretamente padronizadas e suavizadas pelo método bayesiano empírico local para análise descritiva. Para fins de modelagem, essas taxas foram padronizadas por método indireto, com cálculo dos valores esperados e da razão de mortalidade padronizada (RMP), obtida pela relação entre óbitos observados e esperados.

As variáveis aplicadas nas estatísticas descritivas e nas análises de séries temporais e de varredura abrangeram todo o período de estudo, de 1998 a 2017, enquanto na modelagem Bayesiana espaço-temporal, compreenderam o intervalo de 2007 a 2016.

Os arquivos vetoriais com a divisão das microrregiões e dos municípios do ESP, de acordo com a estrutura político-administrativa vigente em 01/07/2015, têm como referência cartográfica o Sistema de Coordenadas Geográficas (latitude/longitude) e Datum SIRGAS 2000¹²⁷.

3.6 ANÁLISE DOS DADOS

3.6.1 Descrição, Estimativa de Taxas e Elaboração de Mapas

A caracterização sociodemográfica, que incluiu as variáveis “sexo” e “idade” (contínua e categorizada em faixas etárias), foi dada por análises descritivas, com cálculo das frequências e proporções para as variáveis qualitativas e de medidas de tendência central e de dispersão para a variável quantitativa.

Foram calculadas as taxas de mortalidade bruta, que refletem a frequência absoluta dos óbitos para a população de cada município do ESP, por 100.000 habitantes. Com o objetivo de se retirar os efeitos de diferenças na composição da população (fatores de confusão) a fim de comparação das taxas entre os municípios, optou-se por padronização da mortalidade por método direto, utilizando-se a estrutura etária por sexo da população do ESP e tendo o Censo de 2010 como padrão^{114,133}. A taxa de mortalidade diretamente padronizada é uma média ponderada das taxas específicas do estrato das populações a serem comparadas (municípios), onde os pesos representam a distribuição relativa da idade e do sexo na população padrão (ESP), o que possibilita a comparabilidade pretendida¹³³.

De modo a corrigir flutuações oriundas dos intervalos interepidêmicos, as taxas foram calculadas como médias para os anos de 1998 a 1999, de 2000 a 2002, de 2003 a 2005, de 2006 a 2008, de 2009 a 2011, de 2012 a 2014 e de 2015 a 2017, com base na análise gráfica da mortalidade média anual padronizada.

A descrição dos óbitos utilizando-se o referencial espacial deu-se pela construção de mapas temáticos com as taxas de mortalidade bruta e padronizada por idade e sexo, segundo município de residência.

Posteriormente, as taxas de mortalidade bruta foram suavizadas pelo método bayesiano empírico local, que inclui efeitos espaciais ao considerar em seu cálculo a informação do município e de sua vizinhança, com a construção de mapas comparativos¹³⁴. Ao convergir em direção a uma média local, as taxas bayesianas tornam-se mais estáveis e apresentam menor variabilidade das estimativas justamente por incluírem a dependência espacial entre os dados (fatores de risco não medidos tendem a se agrupar no espaço) e também por restringirem sua flutuação aleatória (por exemplo, altas taxas de mortalidade bruta em municípios muito pequenos ou taxas de mortalidade bruta igual a zero em municípios subnotificantes)¹³⁴.

O critério de contiguidade aqui adotado para se construir a matriz de pesos espaciais binários, necessária à avaliação da extensão da similaridade entre locais e valores (autocorrelação espacial), considera vizinhos aqueles municípios que compartilham uma fronteira ou um vértice (Queen de 1ª ordem)¹³⁵. Ou seja, são consideradas as interações espaciais existentes apenas entre municípios que apresentam algum limite físico comum. Na matriz, cada observação é representada por uma linha e uma coluna, com vizinhos definidos como 1 e não vizinhos e o próprio município como zero¹³⁵.

Também foram elaborados mapas temáticos com os sorotipos identificados entre os anos de 1998 a 1999, de 2000 a 2002, de 2003 a 2005, de 2006 a 2008, de 2009 a 2011, de 2012 a 2014 e de 2015 a 2017 e a quantidade de sorotipos que circularam entre 1987 e o ano anterior ao início de cada um desses intervalos, segundo microrregiões.

3.6.2 Análise de Tendências Temporais

A análise das tendências temporais de taxas pela regressão de Joinpoint é dada em termos de sua variação percentual anual (*Annual Percent Changes* — APC), calculada como $(e^{\beta_i} - 1) \times 100$, onde β_i representa a inclinação do segmento, e respectivo intervalo de confiança (IC) em função ano^{136,137}. Permite a produção de descrição da tendência da mortalidade em redução ou aumento e a identificação tanto de mudanças de direção na taxa quanto do momento de sua ocorrência, sendo utilizada abordagem relativamente simples para tanto. Se a inclinação da reta de regressão linear da tendência das taxas (ajustada ao logaritmo natural) é constante no tempo, espera-se que as taxas sejam modificadas a um percentual constante em escala log-linear em relação ao ano anterior. Se ocorrem mudanças na inclinação da reta de regressão ao longo do intervalo de tempo estabelecido, cada partição do tempo pode ser estudada quanto a sua variação percentual por meio de análises segmentadas. É pressuposto que cada uma dessas partições seja definida por pontos de transição (*joinpoints*) e possua variação constante, embora haja variação entre elas^{136,137}.

A heteroscedasticidade da variância do erro é tratada pelo Joinpoint usando mínimos quadrados ponderados, cujos pesos são os recíprocos da variância e aqui optou-se pela especificação do erro padrão a cada taxa¹³⁶. Também foi decidido por ajustar o modelo de erros autocorrelacionados com base nos dados.

A seleção do modelo, ou seja, aquele como o número e localização ideal de *joinpoints*, deu-se pelo *Bayesian Information Criterion* (BIC), método que se baseia em verossimilhança com penalização da complexidade. O modelo com

menor BIC é considerado como com melhor ajuste pelo Joinpoint¹³⁸. O método de pesquisa de *Grid* cria uma "grade" de todos os locais possíveis para *joinpoints* de acordo com as configurações estabelecidas: número mínimo de *joinpoints* como zero e máximo de três; número mínimo de anos entre dois *joinpoints* consecutivos como dois; número mínimo de anos entre um *joinpoint* e um dos extremos dos dados como dois; permissão para que os *joinpoints* ocorram entre os anos, sendo admitidas as frações 0,25, 0,50 e 0,75¹³⁶.

Quando identificadas mais de uma tendência, calcula-se também a Variação Percentual Anual Média (*Average Annual Percent Change — AAPC*), média ponderada geométrica da APC com os pesos iguais ao comprimento de cada partição, de modo a simplificar a comparação entre as tendências. Enquanto o IC do valor de APC é baseado em uma distribuição t, para de AAPC utiliza-se uma distribuição normal. Nas situações em que não se identificam *joinpoints* e não são realizadas análises particionadas, os valores de AAPC e APC são iguais e baseiam-se em uma distribuição t para o cálculo de ambos IC^{136,137}.

Se o IC de APC ou de AAPC incluiu o zero, aceitamos a hipótese nula de que seu verdadeiro valor é zero no nível de significância de $\alpha = 0,05$, ao passo que, se o IC não incluiu o zero, rejeitamos a hipótese nula em favor da hipótese alternativa de que o verdadeiro APC ou AAPC é diferente de zero. Considerou-se uma tendência temporal de aumento das taxas analisadas quando os valores de APC ou AAPC foram significantes e positivos; de redução das taxas quando APC ou AAPC foram significantes e negativos; e de estacionariedade quando não houve significância estatística, quaisquer que fossem os valores de APC ou AAPC.

Sob os parâmetros mencionados, a regressão de Joinpoint foi utilizada para análise da tendência temporal da mortalidade por dengue ajustada pela idade, da mortalidade por dengue específica para idade e sexo, do percentual de municípios do ESP com casos confirmados de dengue e do percentual de municípios do ESP com óbitos confirmados por dengue. Para tanto, foram elaboradas planilhas com número de óbitos por dengue, estimativas populacionais anuais e população censitária como padrão (segundo sexo e faixa etária), necessárias à construção das variáveis dependentes (mortalidade padronizada por idade e mortalidades específicas), e a variável independente (ano de início dos sintomas, de 1998 a 2017). As taxas de mortalidade específicas por sexo e idade com valores nulos foram substituídas pelo valor de 1% da menor taxa observada, a exemplo de trabalho semelhante a este¹³⁹. Também se elaborou planilha com número de municípios com casos e óbitos por dengue, número total de municípios (variável dependente: percentual de municípios com casos e óbitos) e ano (variável independente).

3.6.3 Análises de Varredura

O SatScan é um software projetado para realizar vigilância geográfica das doenças por meio de estatísticas de varredura. Aqui, a hipótese nula é que o risco de ocorrência dos óbitos por dengue esteja geograficamente distribuído de forma aleatória e proporcional à população em cada área e período, enquanto a hipótese alternativa é que existam aglomerados, seja pela presença de fatores de risco ou por autocorrelação espacial¹⁴⁰. Essa característica, associada à relativa facilidade de uso, torna o software de especial interesse para serviços de vigilância epidemiológica.

Neste trabalho, a técnica de varredura circular foi empregada para detecção de aglomerados espaciais e espaço-temporais de alto risco e da variação espacial nas tendências temporais com altas tendências dos óbitos por dengue, utilizando-se o modelo discreto de Poisson em análise retrospectiva. Um aglomerado de alto risco para óbitos por dengue foi definido como uma área cujo o risco de ocorrência desses óbitos seja maior que o verificado nas demais áreas do estudo¹⁴¹. Analogamente, definiu-se um aglomerado de alta tendência como uma região em que a tendência temporal da ocorrência de óbitos por dengue seja maior que aquela observada em outras áreas do estudo.

A varredura espacial estabelece janelas circulares em torno dos centroides de cada município, cujo raio pode assumir tamanhos variados, de zero até o limite geográfico superior estabelecido, buscando por possíveis aglomerados com significância estatística. Na varredura espaço-temporal, são buscados aglomerados que ocorram concomitantemente no espaço e no tempo, utilizando-se de janelas cilíndricas, que, além da base geográfica circular, possuem a altura variável composta pelo tempo e cujos limites inferiores e superiores são previamente estabelecidos. Na análise de variação espacial nas tendências temporais, a janela de varredura é somente circular e as tendências temporais no interior e fora de cada círculo são calculadas e testadas quanto a diferenças estatisticamente significantes entre si^{141,142}. O teste de significância dos aglomerados identificados baseia-se na comparação entre as estatísticas de teste de razão de verossimilhança e uma distribuição nula, obtida por simulações de Monte Carlo¹⁴³.

Para investigar a existência de aglomerados espaciais e espaço-temporais de alto risco e de variação espacial na tendência temporal dos óbitos por dengue

foram constituídas três planilhas, sendo elas: óbitos (código IBGE do município de residência, data de início dos sintomas entre 01/01/1998 e 31/12/2017, sexo e faixa etária de cada óbito), população (código IBGE e população segundo sexo e faixa etária) e coordenadas (código IBGE e coordenadas latitude/longitude do centroide de cada município do ESP).

Neste estudo, foram estabelecidos: a precisão do tempo em dias pelo período de 01 de janeiro de 1998 a 31 de dezembro de 2017, com agregação de um mês; o ajuste da população por sexo e idade; e a unidade de análise espacial como municípios do ESP, dada pelas coordenadas dos centroides em latitude e longitude. Adotou-se como condições: limite geográfico até 50% da população; limites temporais mínimo de um dia e máximo de 50% do período de estudo (altura do cilindro); número mínimo de dois casos; e coeficiente de Gini como critério para seleção de aglomerados secundários. A partir dos valores de Gini, que são calculados para diferentes tamanhos máximos dos aglomerados (padrão: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 e 50% da população), o SaTScan escolhe o melhor conjunto de aglomerados significantes e sem sobreposição geográfica dentre todos os identificados, sendo possível a obtenção de resultado cuja determinação do limite geográfico seja menor que aquele inicialmente estabelecido como máximo¹⁴⁰. Tendo em conta que a decisão sobre tamanho máximo dos aglomerados é frequentemente subjetiva ou definida em 50% (padrão), optou-se pela aplicação do coeficiente de Gini na varredura espacial para se otimizar o limite geográfico, com a posterior aplicação deste mesmo limite nas demais análises de varredura, evitando a identificação aglomerados desnecessariamente grandes e menos informativos^{144,145}.

A inferência sob a suposição de aleatoriedade espacial e temporal via simulação de Monte Carlo foi realizada com 999 repetições¹⁴³. Na análise de varredura espaço-temporal, a tendência temporal foi ajustada não parametricamente, de modo que a contagem esperada fosse feita separadamente para cada intervalo de tempo, com remoção dos aglomerados puramente temporais e randomização estratificada por intervalo de tempo, garantindo que cada intervalo tivesse o mesmo número de óbitos nos conjuntos de dados reais e aleatórios.

Para o modelo de Poisson no SaTScan, o número de casos esperados em cada área sob a hipótese nula é calculado usando-se a padronização indireta e os valores de risco relativo obtidos dos aglomerados identificados pela técnica de varredura espacial e espaço-temporal representam a relação entre as taxas de mortalidade no interior e fora dos círculos, enquanto aqueles da variação espacial na tendência temporal são calculados pelas tendências temporais dentro e fora dos círculos^{141,142}. O cálculo do risco relativo (RR) é realizado pela seguinte fórmula matemática:

$$RR = \frac{c/E[c]}{(C - c)/C - E[c]}$$

, em que “c” é o número de óbitos observados dentro do aglomerado, “C” é o número total de óbitos observados no conjunto de dados e E[c] é o número de óbitos esperados, ajustados por sexo e idade, dentro da janela (aqui, circular ou cilíndrica), sob a hipótese nula¹⁴⁶. Os resultados, quando com significância estatística ($p < 0,05$), foram apresentados em mapas temáticos.

3.6.4 Modelagem Bayesiana Espaço-Temporal

A estimativa do efeito de covariáveis socioeconômicas, epidemiológicas e de assistência à saúde no risco relativo de óbitos por dengue foi estudada abrangendo os óbitos cujos sintomas iniciaram-se entre os anos de 2007 e 2016. A decisão baseou-se na indisponibilidade de covariáveis para todo o período e unidades de análise.

O número de óbitos observados de dengue segundo os 645 municípios do ESP e anos (período de 2007 a 2016) foi analisado utilizando-se modelos Bayesianos Gaussianos latentes, com distribuição de probabilidades de Poisson e estrutura espaço-temporal. Inicialmente, foram considerados apenas modelos com intercepto e efeitos aleatórios espaciais e temporais, com inclusão das covariáveis em seguida. Dada a grande quantidade de municípios sem óbitos, foram assumidos dois tipos de distribuição de probabilidades: Poisson e Poisson inflada de zeros. A decisão pelos melhores modelos, em relação à distribuição de probabilidades utilizada, recaiu sobre aqueles com menores valores de *Deviance Information Criterion* (DIC)¹⁴⁷.

A autocorrelação temporal dos dados foi representada por modelo autorregressivo de ordem 1 do tipo *random walk-1* (RW1)¹⁴⁷. Para a dependência espacial dos dados, considerou-se um modelo do tipo Besag-York-Mollié (BYM), composto por efeitos aleatórios espacialmente estruturado e não-estruturado, supostos independentes¹⁴⁸. Utilizou-se o modelo BYM com a parametrização proposta por Simpson et al¹⁴⁹.

Os óbitos esperados de dengue, segundo municípios e anos, foram estimados por padronização indireta levando-se em conta as respectivas estruturas

etárias e de sexo de cada município e ano. Para isso foram tomados os óbitos ocorridos em todo o período estudado (2007 a 2016) e calculadas as taxas de mortalidade para o ESP por faixas etárias e sexo, considerando-se a população de 2011 (meio do período). Aqui, o objetivo da padronização foi estimar a média ponderada da mortalidade para fins de modelagem e não a comparação entre taxas, situação em que poderia haver superioridade do método direto^{133,150}. Na padronização indireta, as taxas de mortalidade específicas por idade e sexo da população padrão (ESP) são aplicadas à composição populacional dos municípios para o cálculo do número esperado de óbitos, produzindo taxas municipais baseadas em seu próprio conjunto de pesos¹³³. Assim, se por um lado o método dificulta a relativização das taxas obtidas, por outro, é mais recomendado quando o número de eventos por categoria é pequeno, com instabilidade das taxas específicas¹³³.

Antes da inclusão das covariáveis nas modelagens, procedeu-se sua análise exploratória para identificação de outliers e colinearidade. Foram identificadas como colineares as covariáveis que, duas a duas, apresentaram coeficientes de correlação maiores ou iguais a 0,60. Das covariáveis incluídas nas modelagens, o número de sorotipos presentes e o coeficiente de leitos hospitalares foram expressos por microrregiões. Em função disso, considerou-se um efeito aleatório não estruturado independente e identicamente distribuído (iid) para representar o agrupamento das informações segundo as microrregiões.

A utilização dos óbitos esperados nas modelagens permitiu interpretar os coeficientes obtidos, após exponenciação, como riscos relativos calculados em relação à mortalidade média, ou seja, para toda a área e todo o período de

estudo. Com exceção do número de sorotipos presentes nas microrregiões, todas as demais covariáveis foram padronizadas com a subtração das respectivas médias e divisão pelos respectivos desvios-padrões. Desse modo, os riscos relativos obtidos para as covariáveis padronizadas puderam ser interpretados como aumento ou diminuição do risco, correspondendo à variação de um desvio-padrão nessas covariáveis.

As modelagens foram realizadas em um contexto Bayesiano, utilizando-se a abordagem denominada *Integrated Nested Laplace Approximation* (INLA), que é uma opção computacionalmente mais eficiente quando comparada aos modelos *Markov Chain Monte Carlo* (MCMC). A abordagem INLA é especialmente vantajosa em relação ao MCMC para dados espacial e temporalmente estruturados¹⁴⁸.

Foram consideradas prioris minimamente informativas para os efeitos fixos, para os efeitos aleatórios relacionados ao agrupamento de informações segundo as microrregiões e para os efeitos aleatórios temporais. Para os efeitos aleatórios espaciais e segundo o proposto por Simpson et al¹⁴⁹, foram consideradas prioris com complexidade penalizada (PC priors).

3.7 SOFTWARES UTILIZADOS

Microsoft Office Excel 2016 (construção dos bancos de dados), Ambiente 'R' v. 3.4.1 (análises descritivas: Tidyverse v.1.2.1 e EpiTools v. 0.5-10; modelagem: pacotes R-INLA v. INLA_18.05.28 e INLAOutputs v. 1.4.0), GeoDa v. 1.12.1.59 (estimativa bayesiana empírica local); Joinpoint Regression Program v. 4.6.0.0. (análises de regressão Joinpoint), SaTScan v. 9.5 (estatísticas de varredura espaço-temporal) e QGIS v. 2.18.9 (construção de mapas temáticos).

3.8 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo sob parecer de número 1.687.650, sendo parte do projeto de pesquisa intitulado “Casos e óbitos de dengue no estado de São Paulo: investigação de fatores associados à sua ocorrência e modelagem espaçotemporal para efeito de predição”. Está em consonância com as Diretrizes e Normas para a Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução do CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012).

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO, ESTIMATIVA DE TAXAS E ELABORAÇÃO DE MAPAS

O banco de dados inicial continha 1.193 óbitos por dengue, residentes em municípios do ESP, e cujos sintomas iniciaram-se entre 01/01/1998 e 31/12/2017, dos quais 69 óbitos foram confirmados por critério clínico-epidemiológico e três estavam em duplicidade, apresentando mesmo nome, data de nascimento, nome da mãe e município de residência. Com a exclusão dessas 72 notificações, o banco final contou 1.121 óbitos por dengue confirmados laboratorialmente. Verificou-se que dois óbitos suspeitos de dengue cujos sintomas iniciaram-se em 2017 permaneciam em investigação, com residência nos municípios de Amparo e Praia Grande, sendo possível sua confirmação ou descarte posteriores a esta análise (não incluídos no banco inicial).

Assim, foram identificados 1.121 óbitos por dengue com confirmação laboratorial entre indivíduos residentes no ESP nos anos de 1998 a 2017, distribuídos em 218 municípios. Destes, 718 tiveram o início dos sintomas entre os meses de janeiro e abril de cada ano calendário, com RMP de 1,95 (relação entre os observados e esperados para esses meses) e RR de 3,65 em comparação ao período de maio a dezembro (Gráfico 1). A ocorrência variou de um (2004) a 495 (2015) óbitos por ano, e respectivas taxas brutas de mortalidade de 0,003 a 1,15 óbitos por 100.000 habitantes. A segunda metade da série histórica de 20 anos concentrou cerca de 90% dos óbitos e os últimos cinco anos quase 70% deles (Tabela 1).

Gráfico 1 - Número de óbitos por dengue segundo mês de início de sintomas, ESP, 1998 – 2017

As mulheres representaram 51,1% da amostra. Embora haja superposição dos boxplots ao longo dos anos, a mediana da idade, calculada em 57 anos no período inteiro de estudo, elevou-se a partir de 2008 (Gráfico 2). Em 2015, 74% dos óbitos ocorreram em maiores de 50 anos e mais de 40% naqueles com 70 e mais anos.

Gráfico 2 - Boxplot da idade segundo ano de início dos sintomas dos óbitos por dengue, ESP, 1998 – 2017

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos óbitos por dengue e taxas de mortalidade específicas por sexo e idade (x100.000 habitantes), ESP, 1998 – 2017

		1998 – 1999	2000 – 2002	2003 – 2005	2006 – 2008	2009 – 2011	2012 – 2014	2015 – 2017	1998 – 2017
Número de óbitos		7	41	25	56	201	194	597	1121
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Sexo	Feminino	4 (57,14)	24 (58,54)	13 (52,00)	32 (57,14)	113 (56,22)	100 (51,55)	287 (48,07)	573 (51,12)
	Masculino	3 (42,86)	17 (41,46)	12 (48,00)	24 (42,86)	88 (43,78)	94 (48,45)	310 (51,93)	548 (48,88)
Faixa etária	0 – 14	1 (14,29)	3 (7,32)	4 (16,00)	4 (7,14)	27 (13,44)	14 (7,22)	15 (2,51)	68 (6,06)
	15 – 29	1 (14,29)	10 (24,39)	5 (20,00)	14 (25,00)	23 (11,44)	25 (12,89)	36 (6,03)	114 (10,17)
	30 – 49	3 (42,85)	13 (31,71)	11 (44,00)	26 (46,43)	53 (26,37)	54 (27,84)	107 (17,92)	267 (23,82)
	50 – 69	1 (14,29)	9 (21,95)	3 (12,00)	11 (19,64)	51 (25,37)	59 (30,41)	183 (30,66)	317 (28,28)
	70 e mais	1 (14,29)	6 (14,63)	2 (8,00)	1 (1,79)	47 (23,28)	42 (21,65)	256 (42,88)	355 (31,67)
	Mediana idade (mín-máx)	40 (14 – 79)	42 (8 – 84)	39 (4 – 75)	39 (1 – 73)	48 (0 – 96)	52 (0 – 93)	66 (0 – 100)	57 (0 – 100)
	Média idade (DP)	41,29 (20,44)	43,10 (20,92)	37,28 (20,00)	37,46 (16,11)	47,49 (24,79)	49,57 (22,82)	62,17 (20,81)	54,74 (23,25)
Mortalidade									
Sexo	Feminino	0,0110	0,0416	0,0220	0,0523	0,1777	0,1529	0,4324	0,1329
	Masculino	0,0085	0,0307	0,0211	0,0411	0,1459	0,1516	0,4926	0,1333
Faixa etária	0 – 14	0,0051	0,0103	0,0141	0,0145	0,1016	0,0542	0,0592	0,0374
	15 – 29	0,0049	0,0320	0,0158	0,0437	0,0716	0,0785	0,1151	0,0542
	30 – 49	0,0147	0,0401	0,0322	0,0725	0,1417	0,1384	0,2643	0,1113
	50 – 69	0,0108	0,0595	0,0176	0,0578	0,2408	0,2525	0,7169	0,2430
	70 e mais	0,0375	0,1340	0,0395	0,0176	0,7408	0,6129	3,4322	0,9210

Os indivíduos que evoluíram para óbito foram hospitalizados em 78% dos casos e em 116 (10,4%) notificações constava não ter havido internação. Nas demais, a informação foi ignorada ou estava em branco.

As taxas de mortalidades específicas por sexo foram similares entre homens e mulheres. Para o sexo feminino, houve uma variação de zero (2004) a 1,08 (2015) por 100.000 mulheres, enquanto entre o sexo masculino a mortalidade específica variou de 0,01 (2008) a 1,22 (2015) por 100.000 homens (Tabela 1).

Em todas as faixas etárias, observou-se aumento das taxas de mortalidade específicas por idade ao longo dos anos. Esse crescimento foi mais pronunciado a partir dos 50 anos e teve um importante incremento na faixa etária de 70 e mais anos. A mortalidade específica por idade para o grupo de 70 e mais anos tinha média anual de 0,05 óbitos até 2009 e chegou a apresentar 8,98 óbitos por 100.000 no ano de 2015.

A média anual da mortalidade bruta por dengue no ESP foi de 0,14 óbitos por 100.000 habitantes. Das 63 microrregiões, 28 apresentaram mortalidade bruta acima da média estadual (Gráfico 3). As microrregiões com as maiores médias anuais de mortalidade bruta foram Catanduva, com 1,2 óbitos por 100.000 habitantes, Marília, com 0,6 óbitos por 100.000 habitantes, e Santos, Birigui e Tupã, as três com 0,5 óbitos por 100.000 habitantes. Não foram observados óbitos por dengue nas microrregiões Auriflama, Avaré, Bananal, Campos do Jordão, Capão Bonito, Franco da Rocha, Itapeva, Paraibuna/Paraitinga e Piedade no período.

Gráfico 3 - Taxas médias anuais de mortalidade por dengue segundo microrregião de residência, ESP, 1998 – 2017

Considerando toda a série histórica, as maiores taxas médias anuais de mortalidade bruta entre os municípios localizaram-se nas regiões noroeste e oeste do ESP, sendo em Júlio Mesquita (microrregião de Bauru) a mais elevada, com 4,58 óbitos por 100.000 habitantes, seguido de Onda Verde (microrregião Catanduva), que registrou 4,00 óbitos por 100.000 habitantes (Figura 2-A). No primeiro intervalo de estudo (1998 e 1999), apenas sete municípios registraram óbitos por dengue, entre eles o município de São Paulo, e as maiores taxas foram encontradas em Sarapui (microrregião Itapetininga) e em Itirapina (microrregião Rio Claro), com 6,61 e 4,06 óbitos por 100.000 habitantes, respectivamente (Figura 2-B).

No triênio 2000 – 2002, o norte do ESP apresentou as taxas mais elevadas, sendo observados 4,25 óbitos por 100.000 habitantes em Jardinópolis (microrregião Ribeirão Preto) (Figura 2-C). Nos triênios seguintes houve expansão dos óbitos para o noroeste do ESP e Baixada Santista (2003 a 2005), para o oeste paulista (2006 a 2008), para o litoral norte/Vale do Paraíba e região de Campinas (2009 a 2011) e para o sul do ESP (2012 a 2014) (Figura 2-D a 2-G). Entre 2015 e 2017, último triênio estudado, 156 municípios tiveram óbitos por dengue e a variabilidade das taxas foi mais expressiva, indo de zero na maior parte do território a 24,43 por 100.000 habitantes em Onda Verde, município com 3.884 habitantes (Figura 2-H). A cada novo triênio, verificou-se ampliação irregularmente distribuída das áreas observadas nos triênios anteriores, com número progressivamente maior de municípios com óbitos, bem como elevação das taxas de mortalidade, sobretudo em municípios menores. Próximos aos municípios com as taxas mais altas, foram observados vários sem registro de óbitos ou com baixa mortalidade por dengue.

Figura 2 - Distribuição espacial da média anual da mortalidade bruta por dengue, segundo município de residência, ESP: **A)** 1998 a 2017, **B)** 1998 a 1999, **C)** 2000 a 2002, **D)** 2003 a 2005, **E)** 2006 a 2008, **F)** 2009 a 2011, **G)** 2012 a 2014, **H)** 2015 a 2017

As taxas de mortalidade padronizadas por sexo e idade pouco alteraram o padrão de distribuição da óbitos por dengue no ESP em relação às brutas e houve redução da maior taxa de mortalidade para 18,62 óbitos por 100.000 habitantes.

O noroeste, oeste e norte do ESP, além das regiões de Campinas, Sorocaba e parte do litoral norte, permaneceram com as mais elevadas taxas de mortalidade por dengue após a suavização pelo método empírico bayesiano local e a expansão dos óbitos para esses locais ao longo dos triênios estudados deu-se a partir de cinco agrupamentos de municípios observados no primeiro intervalo da série (1998 – 1999). Sem contiguidade com essas cinco áreas iniciais e com observação de mortalidade por dengue a partir do segundo intervalo (2000 – 2002), o oeste paulista constituiu-se como um sexto agrupamento, confluindo com a região noroeste nos períodos subsequentes (Figura 3).

Com a aplicação do método bayesiano empírico local, as maiores modificações ocorreram nos municípios que não notificaram óbitos por dengue e, na série completa, apenas 75 mantiveram-se com taxa de mortalidade por dengue igual a zero, estando localizados principalmente no sul do ESP, região do Vale do Ribeira. Os extremos altos também sofreram alterações, com correção de possíveis superestimações relacionadas ao porte populacional e redução da maior mortalidade por dengue para 9,88 óbitos por 100.000 habitantes (Onda Verde). As mudanças foram mais discretas nos municípios com taxas intermediárias (Figura 4).

Figura 3 - Distribuição espacial da média anual da mortalidade por dengue padronizada por sexo e idade, segundo município de residência, ESP: **A)** 1998 a 2017, **B)** 1998 a 1999, **C)** 2000 a 2002, **D)** 2003 a 2005, **E)** 2006 a 2008, **F)** 2009 a 2011, **G)** 2012 a 2014, **H)** 2015 a 2017

Figura 4 - Gráficos de dispersão entre taxas de mortalidade bruta e bayesianas empíricas locais, segundo município de residência, ESP: **A)** 1998 a 2017, **B)** 1998 a 1999, **C)** 2000 a 2002, **D)** 2003 a 2005, **E)** 2006 a 2008, **F)** 2009 a 2011, **G)** 2012 a 2014, **H)** 2015 a 2017

Figura 5 - Distribuição espacial da média anual da mortalidade por dengue suavizada pelo método bayesiano empírico local, segundo município de residência, ESP: **A)** 1998 a 2017, **B)** 1998 a 1999, **C)** 2000 a 2002, **D)** 2003 a 2005, **E)** 2006 a 2008, **F)** 2009 a 2011, **G)** 2012 a 2014, **H)** 2015 a 2017

De modo a atender o critério de inclusão no estudo, todos os óbitos tinham pelo menos um resultado de exame laboratorial específico para dengue positivo ou reagente, sendo eles: sorologia IgM (primeira ou segunda amostra) 1.037 reagentes, isolamento viral 65 positivos, RT-PCR 266 positivos e/ou NS1 251 positivos/reagentes (a partir de 2011).

Os primeiros casos de dengue no ESP, em 1987, foram associados ao DENV1, e a identificação do DENV2 deu-se em 1990 a partir de amostras de casos importados, residentes no município de São Paulo, com confirmação de autoctonia em 1996. Até o final de 2017, em 36 microrregiões do ESP se detectou alguma vez os quatro sorotipos virais da dengue e o DENV1 esteve presente em todas elas. Menor diversidade viral foi observada no Vale do Ribeira (região sul), parte do litoral norte e áreas intermediárias entre norte e noroeste, noroeste e oeste, região de Campinas e norte. Nas microrregiões de Amparo, Itapeva e Paraibuna/Paraitinga, houve registro apenas do DENV1 (Figura 6).

Até o primeiro ano desta série, 1998, em somente 14 microrregiões se havia detectado a circulação de mais de um sorotipo viral, tendo havido predomínio geográfico do DENV1 em relação ao DENV2 em todos os anos pregressos. Entre 1998 e 1999, em praticamente todas as microrregiões com identificação de sorotipo viral verificou-se a presença do DENV1. Além do DENV1, que teve distribuição mais ampla, o DENV2 foi identificado no norte, noroeste e oeste do ESP, bem como nas regiões de Campinas, Sorocaba, Baixada Santista e litoral norte/Vale do Paraíba. A primeira detecção do DENV3 no ESP ocorreu em 1998 na microrregião de Limeira em amostra de caso importado. Nos dois triênios seguintes, houve expansão do DENV3, que substituiu quase completamente o DENV2 entre 2000 e 2002 e o DENV1 entre 2003 e 2005 (Figuras 7 e 8). No intervalo de 2006 a 2008, o DENV2

voltou a ser identificado sobretudo na Baixada Santista, Vale do Paraíba e litoral norte do ESP, enquanto verificou-se a presença de DENV1 nas microrregiões de São José do Rio Preto, Assis, Marília e São Paulo, sempre em cocirculação com DENV3, que ainda mantinha predomínio geográfico (Figura 9). Ao final de 2008, em 47 microrregiões se havia verificado a circulação de dois ou três sorotipos distintos (Figura 10). Entre 2009 e 2011, houve reexpansão do DENV1 e DENV2 para regiões anteriormente afetadas e, em 2011, o DENV4 teve detectada sua introdução no ESP, abrangendo as microrregiões de Votuporanga, Araraquara, Campinas Catanduva, São José do Rio Preto, São José dos Campos, São Paulo e Sorocaba. O período foi marcado pela cocirculação dos quatro sorotipos virais, que ao final de 2011 haviam sido identificados em 37 microrregiões desde 1987, e pelo fim das áreas indenes para o vírus da dengue no ESP (Figura 11).

No intervalo entre 2012 e 2014, houve predomínio geográfico do DENV1, sendo verificada cocirculação com DENV4 em grande parte das microrregiões e em menor proporção com DENV2. Não houve detecção de DENV3 entre esses anos no ESP (Figura 12). No último triênio estudado, de 2015 a 2017, observou-se uma maior dispersão do DENV1, cuja presença foi detectada em 60 das 63 microrregiões do ESP, e do DENV2, embora esse com menor abrangência, além de redução geográfica da circulação de DENV4. Nas microrregiões de Bauru, Campinas, São José dos Campos e Birigui, o DENV3 foi novamente identificado (Figura 13).

Figura 6 - Distribuição espacial dos sorotipos identificados entre 1987 e 2017 e quantidade de sorotipos que circularam até 2017, segundo microrregião, ESP

Figura 7 - Distribuição espacial dos sorotipos identificados entre 1998 e 1999 e quantidade de sorotipos que circularam até 1997, segundo microrregião, ESP

Figura 8 - Distribuição espacial dos sorotipos identificados entre 2000 e 2002 e quantidade de sorotipos que circularam até 1999, segundo microrregião, ESP

Figura 9 - Distribuição espacial dos sorotipos identificados entre 2003 e 2005 e quantidade de sorotipos que circularam até 2002, segundo microrregião, ESP

Figura 10 - Distribuição espacial dos sorotipos identificados entre 2006 e 2008 e quantidade de sorotipos que circularam até 2005, segundo microrregião, ESP

Figura 11 - Distribuição espacial dos sorotipos identificados entre 2009 e 2011 e quantidade de sorotipos que circularam até 2008, segundo microrregião, ESP

Figura 12 - Distribuição espacial dos sorotipos identificados entre 2012 e 2014 e quantidade de sorotipos que circularam até 2011, segundo microrregião, ESP

Figura 13 - Distribuição espacial dos sorotipos identificados entre 2015 e 2017 e quantidade de sorotipos que circularam até 2014, segundo microrregião, ESP

4.2 ANÁLISE DE TENDÊNCIAS TEMPORAIS

De 1998 a 2017, a mortalidade por dengue ajustada pela idade apresentou padrão cíclico de cerca de 3 – 4 anos e a análise da tendência temporal estimou a ocorrência de três pontos de inflexão (*joinpoints*) no período, correspondentes aos anos de 2010, 2012 e 2015 (Gráfico 4). Houve tendência de aumento da mortalidade por dengue de 28,3% (IC 95% 7,6; 53,0) e de 196,2% ao ano (IC 95% 108,0; 321,8) entre os anos de 1998 a 2010 e de 2012 a 2015, respectivamente. Após 2015, a tendência foi de redução de 92,4% da mortalidade ao ano até 2017 (IC 95% -99,4; -10,4). Entre 2010 e 2012, apesar de mudança de tendência, as taxas foram consideradas estacionárias (Tabela 2).

Gráfico 4 - Taxa de mortalidade por dengue ajustada pela idade (x100.000 habitantes) e estimativa de sua tendência temporal, ESP, 1998 – 2017

Embora com crescimentos ligeiramente maiores para homens em relação às mulheres, a tendência da mortalidade específica para sexo foi similar àquela ajustada para a idade em ambos os sexos nos mesmos intervalos de anos (1998 a 2010 e 2012 a 2015), sem, no entanto, que para o feminino tenha se verificado queda significativa no período final (Tabela 2).

Na análise por faixa etária, observou-se períodos com tendências temporais de aumento das taxas de mortalidade específica em todas elas, sendo que apenas as faixas etárias de 30 a 49 anos e de 70 e mais anos apresentaram intervalo estacionário por dois e quatro anos após 2010, respectivamente. A tendência de crescimento para a faixa de 15 a 29 anos foi linear entre 1998 e 2016 (15,2% ao ano, IC 95% 8,3; 22,6), enquanto as demais faixas etárias tiveram importante incremento na elevação anual a partir de 2012 até 2015, sobretudo o grupo com 70 e mais anos (tendência positiva de 813,9% ao ano entre 2014 e 2015, IC 95% 423,4; 1.495,7). Em 2015 houve mudança na direção da tendência para todas as idades, com queda significativa nos extremos etários (Tabela 2).

Os valores modelados das taxas específicas por idade foram maiores acima de 50 anos e a comparação entre os pontos com mudança de tendência (2010, 2012 e 2015) corroboram a importância da idade para a mortalidade durante o ano de 2015 (Gráfico 5).

Tabela 2 - Estimativas das tendências temporais das taxas de mortalidade por dengue específicas por idade e por sexo e da taxa de mortalidade por dengue ajustada por idade (x100.000 habitantes), ESP, 1998 – 2017

Mortalidade			Tendência 1		Tendência 2		Tendência 3		Tendência 4	
	período	AAPC (IC 95%)	período	APC (IC 95%)	período	APC (IC 95%)	período	APC (IC 95%)	período	APC (IC 95%)
Faixa etária ^a										
0 – 14	1998-2017	0,4 (-9,3; 11,3)	1998-2012	9,2* (5,5; 13,0)	2012-2015	55,8* (25,4; 93,6)	2015-2017	-77,2* (-92,6; -30,0)		
15 – 29	1998-2017	-2,5 (-27,4; 31,0)	1998-2016	15,2* (8,3; 22,6)	2016-2017	-86 (-99,7; 644,6)				
30 – 49	1998-2017	-3,6 (-34,4; 41,6)	1998-2010	20,5* (3,3; 40,6)	2010-2012	-44 (-91,6; 275,0)	2012-2015	143,9* (56,5; 280,1)	2015-2017	-91,5 (-99,8; 280,8)
50 – 69	1998-2017	-10,1 (-40,5; 35,8)	1998-2013	11,9* (3,4; 21,1)	2013-2015	190,6* (3,8; 713,3)	2015-2017	-95,2 (-99,9; 197,0)		
70 e mais	1998-2017	4,3 (-12,2; 23,8)	1998-2010	31,5* (14,5; 50,9)	2010-2014	-11,6 (-38,3; 26,7)	2014-2015	813,9* (423,4; 1495,7)	2015-2017	-95,3* (-99,1; -75,7)
Sexo ^b										
feminino	1998-2017	-7,6 (-42,9; 49,6)	1998-2010	27,1* (10,7; 45,9)	2010-2012	-55 (-95,4; 340,9)	2012-2016	195,1* (84,3; 372,5)	2016-2017	-98,5 (-100,0; 417,7)
masculino	1998-2017	4,6 (-24,5; 44,8)	1998-2010	32,8* (6,2; 66,0)	2010-2012	-48,8 (-94,2; 347,8)	2012-2015	209,2* (114,0; 346,9)	2015-2017	-92,0* (-99,2; -20,6)
Total de casos ^c	1998-2017	0,9 (-24,8; 35,3)	1998-2010	28,3* (7,6; 53,0)	2010-2012	-50,3 (-91,2; 181,8)	2012-2015	196,2* (108,0; 321,8)	2015-2017	-92,4* (-99,4; -10,4)

AAPC: variação percentual anual média e APC: variação percentual anual; IC 95%: intervalo de confiança de 95%

^a taxas de mortalidade específicas por idade

^b taxas de mortalidade específicas por sexo

^c taxa de mortalidade ajustada por idade

* p<0,05

Gráfico 5 - Estimativas das tendências temporais das taxas de mortalidade por dengue específicas por idade (x100.000) no ESP, segundo faixas etárias, para os anos de 2010, 2012 e 2015

O percentual de municípios com casos confirmados de dengue no ESP desde sua introdução, em 1987, até o ano de 2017, apresentou tendência temporal crescente, com média anual de 13,6% ao ano (IC 95% 5,9; 21,9) nesse período, sendo que, de 1987 a 2001 a tendência foi 25,2% de aumento ao ano (IC 95% 7,0; 46,3) e, de 2001 a 2017, de 4,5% ao ano (IC 95% 2,2; 6,8). Na análise do percentual de municípios com óbitos confirmados por dengue, foram encontradas três tendências temporais entre 1998 e 2017: aumento de 13,5% ao ano (IC 95% 6,1; 21,4) entre 1998 e 2014 e de 180,6% ao ano (IC 95% 34,9; 483,6) entre 2014 e 2015, além de queda de 86,5% ao ano (IC 95% - 98,0; -9,5) entre 2015 e 2017.

4.3 ANÁLISES DE VARREDURA

A técnica de varredura para detecção de aglomerados espaciais de alto risco permitiu identificar cinco áreas críticas para o óbito por dengue, escolhidas estatisticamente como melhor conjunto pelo coeficiente de Gini, com tamanho

máximo definido como 20% da população. Foram formados pelo total 326 municípios dos 645 do ESP, média de mortalidade anual variando de 0,26 a 0,66 por 100.000 habitantes e RR entre 1,93 ($p<0,001$) e 4,69 ($p=0,005$) dentro nos aglomerados em relação às áreas fora (Tabela 3). Com exceção do aglomerado “E5” (microrregiões de Paraibuna/Paraitinga e Caraguatatuba), todos os demais tiveram identificada, entre 1987 a 2017, a circulação de pelo menos dois sorotipos virais por microrregião.

O aglomerado “E1” abrangeu grande extensão territorial do ESP, compreendendo as regiões norte, noroeste e parte do oeste, com o primeiro caso confirmado da doença tendo ocorrido de 1987 (Araçatuba) até mais recentemente, em 2014 (Marília e Dracena). Os quatro sorotipos foram identificados em cerca de 74% das microrregiões do aglomerado.

Com seis municípios, o aglomerado “E2” foi composto sobretudo por municípios da Baixada Santista (introdução viral entre 1997 e 2002) e o aglomerado “E3” abrangeu municípios da região de Campinas, Piracicaba e São Carlos, onde os primeiros casos ocorreram entre 1990 e 2010 e em 75% de suas microrregiões houve circulação dos quatro sorotipos. O aglomerado “E4” foi formado por um único município, Sorocaba (Figura 14-A).

Com tamanho máximo de 20% da população, foram detectados seis aglomerados de alto risco para óbito por dengue na varredura espaço-temporal, formados no total por 338 municípios, com média de mortalidade anual variando de 0,3 a 3,9 óbitos por 100.000 habitantes e RR entre 2,50 ($p<0,001$) e 28,10 ($p=0,001$) dentro dos aglomerados em relação às áreas fora (Tabela 3). O aglomerado “ET1”, com início em 2004, compreendeu a mesma

área do aglomerado “E2” (puramente espacial), onde, até o final de 2003, já havia sido evidenciada a circulação de DENV1, DENV2 e DENV3. A introdução do DENV4 no local ocorreu em 2012, portanto dentro do período de ocorrência do aglomerado, que durou até novembro de 2013.

O aglomerado “ET2” ocorreu em área similar ao aglomerado “E1” (puramente espacial), durando de fevereiro de 2007 a 31/12/2017, data limite deste estudo. Do total de municípios (281), 260 tinham transmissão da doença até o final de 2006. Antes do início do aglomerado, nas microrregiões de Auriflama, Franca e Jaú somente o DENV1 havia sido isolado; na microrregião de Novo Horizonte somente o DENV3; enquanto as microrregiões de Bauru e Ituverava tinham tido circulação de DENV1 e DENV2; e de Araçatuba, Dracena, Jales e Nhandeara de DENV1 e DENV3. As demais 17 microrregiões incluídas no aglomerado já tinham circulação de DENV1, DENV2 e DENV3. Quando da introdução do DENV4 no ESP, em 2011, os quatro sorotipos do vírus da dengue foram encontrados nas microrregiões de Araraquara, Catanduva, São José do Rio Preto e Votuporanga e apenas a microrregião de Auriflama permaneceu com circulação de somente DENV1. O DENV1 expandiu-se para a microrregião de Novo Horizonte e o DENV2 as microrregiões de Franca e Jaú. Ao final de 2017, no término do aglomerado, os quatro sorotipos tinham sido identificados em 20 das 27 microrregiões do aglomerado.

A área correspondente ao aglomerado “ET3” é similar à do aglomerado “E3” (puramente espacial). Não foi verificada mudança na circulação dos diferentes sorotipos comparando-se o início (dezembro de 2013) com o final do aglomerado (dezembro de 2015). Na microrregião de Amparo, identificou-se a circulação somente do DENV1, e, com exceção da microrregião de Limeira,

que não teve circulação de DENV2, em todas as demais (Campinas, Moji Mirim, Pirassununga, Rio Claro e São João da Boa Vista) os quatro sorotipos da dengue foram isolados.

O aglomerado “ET4”, assim como o aglomerado “E4” (puramente espacial), foi composto pelo município de Sorocaba, em cuja microrregião a circulação dos quatro sorotipos ocorre desde 2011, antes do início do aglomerado (2015). Os aglomerados “ET5” e “ET6” foram os únicos obtidos pela varredura espaço-temporal a não ter correspondência geográfica nenhum dos aglomerados detectados na análise puramente espacial.

Com início da transmissão entre 1996 e 2002, quatro dos cinco municípios do “ET5” pertencem à microrregião de Jaú, onde se identificou apenas DENV1 até 2010, ano em que houve isolamento de DENV2, e em 2013, um ano antes do início do aglomerado (janeiro de 2014), foi isolado DENV4 pela primeira vez. O “ET6” compreendeu 6 municípios da região metropolitana de São Paulo. O início da transmissão da doença nessa área ocorreu entre 1998 e 1999, com isolamento do DENV1, e posterior identificação do DENV2 e DENV3 em 2000 e 2002, respectivamente, antecedendo o início do aglomerado em janeiro de 2003 (Figura 14-B).

A varredura de variação espacial na tendência temporal encontrou um aglomerado de alta tendência para óbito por dengue, com o tamanho máximo de 20% da população do ESP, abrangeu população de cerca de 7,5 milhões de habitantes, distribuída em 284 municípios e 30 microrregiões, com raio de 235,65 Km (Tabela 3). No aglomerado, observou-se 376 óbitos e eram esperados 222,44, com RR 2,04 ($p=0,001$). A mortalidade média anual por

dengue foi de 0,25 óbitos por 100.000 habitantes, com tendência de aumento dentro do aglomerado de 32,6% ao ano e de 14,0% fora. Trata-se de área ampla e heterogênea, tendo sido poupados o norte, noroeste e parte do oeste paulista, além da região metropolitana e toda a faixa litorânea do ESP, compreendendo municípios cuja introdução do vírus ocorreu em 1987 e outros tão recente quanto 2015, além daqueles que nunca registraram transmissão da doença. Das microrregiões envolvidas no aglomerado, 56,7% (17) tiveram circulação dos quatro sorotipos, 13,3% (4) tiveram três sorotipos, 26,7% (8) identificaram dois sorotipos e 3,3% (1) somente um sorotipo viral circulante entre 1987 e 2017.

Tabela 3 - Características dos aglomerados de alto risco e de alta tendência para óbitos por dengue, ESP, 1998 – 2017

Aglomerados	Raio (Km)	Municípios	Microrregiões	Introdução ^a	Óbitos observados	Óbitos esperados	RMP ^b	RR ^c	População	p-valor		
Puramente espacial												
E1	245,71	281	27	1987 – 2014	435	182,39	2,38	3,26	5.867.233	<0,001		
E2	29,88	6	2	1997 – 2002	155	41,99	3,69	4,12	1.414.113	<0,001		
E3	57,46	34	8	1990 – 2010	114	61,97	1,84	1,93	2.180.450	<0,001		
E4	0,00	1	1	1998	41	15,33	2,67	2,74	551.709	<0,001		
E5	27,21	4	2	1999 – 2009	15	3,23	4,64	4,69	113.752	0,005		
Espaço-temporal											Início	Término
ET1	29,88	6	2	1997 – 2002	115	13,27	8,66	9,54	1.414.113	<0,001	01/06/2004	30/11/2013
ET2	245,71	281	27	1987 – 2014	399	164,37	2,43	3,22	5.867.233	<0,001	01/02/2007	31/01/2017
ET3	59,34	39	7	1990 – 2010	128	55,05	2,33	2,50	3.552.715	<0,001	01/12/2013	31/12/2015
ET4	0,00	1	1	1998	37	6,11	6,06	6,23	551.709	<0,001	01/01/2015	30/09/2015
ET5	24,75	5	2	1996 – 2002	8	0,29	27,91	28,10	204.149	0,001	01/01/2014	30/04/2014
ET6	10,56	6	1	1998 – 1999	9	0,52	17,41	17,55	1.634.856	0,003	01/01/2003	30/04/2003
Variação espacial na tendência temporal											Tendência dentro ^d	Tendência fora ^d
ETT1	235,65	284	30	1987 – 2015	376	222,44	1,69	2,04	7.472.616	0,001	32,62%	14,02%

^a primeiro e último ano em ocorreu a introdução do vírus da dengue por município do aglomerado^b RMP= razão da mortalidade padronizada (relação entre óbitos observados e esperados)^c RR= risco relativo dentro do aglomerado em relação às áreas de estudo fora do aglomerado^d tendência percentual de aumento da mortalidade ao ano

Figura 14 - Aglomerados de alto risco e de alta tendência para óbitos por dengue, segundo risco relativo, ESP, 1998 – 2017: **A)** Puramente espacial; **B)** Espaço-temporal; **C)** Variação espacial na tendência temporal

4.4 MODELAGEM BAYESIANA ESPAÇO-TEMPORAL

Entre os anos de 2007 e 2016, foram identificados 1.019 óbitos por dengue com confirmação laboratorial entre indivíduos residentes no ESP. A análise exploratória dos dados utilizados nas modelagens confirmou o excesso de zeros presentes na variável dependente. Dos 645 municípios, 439 (68,1%) não apresentaram óbitos por dengue, com as informações agrupadas em todo o período de estudo. Já com as informações desagregadas segundo anos e municípios, em 94,3% das vezes não houve ocorrência de óbitos. A análise exploratória também revelou colinearidade entre as covariáveis “número de anos com casos” e “intervalo de tempo desde a introdução”, sendo que a opção foi utilizar, entre as duas, a primeira.

Tanto para as modelagens apenas de intercepto (sem covariáveis) como para as modelagens com intercepto e covariáveis, os melhores modelos foram aqueles que utilizaram distribuição de probabilidade de Poisson inflada de zeros. Como pode ser visualizado na Tabela 4, foram esses os que apresentaram os menores valores de DIC e que, portanto, se ajustaram melhor aos dados. Desse modo, estão apresentados, a seguir, apenas os resultados relativos aos modelos inflados de zero.

Tabela 4 - Modelos e respectivos valores de DIC

Modelo	Poisson	Poisson inflado de zeros
Intercepto	3226,55	3066,14
Intercepto e covariáveis	3177,17	3031,86

O Gráfico 6 apresenta os riscos relativos temporais, ajustados para o espaço, no modelo de intercepto, e ajustados para o espaço e demais covariáveis, no

modelo de intercepto e covariáveis. Nota-se que os valores desses riscos relativos foram próximos para os dois modelos e que apresentaram tendência crescente, com picos em 2010 e 2015.

Gráfico 6 - Risco relativos temporais ajustados para os modelos somente de intercepto (sem covariáveis) e de intercepto e covariáveis, ESP, 2007 a 2016

A Figura 15 representa (A) a RMP, (B) as estimativas posteriores do risco relativo espacial ajustado pelo tempo sem considerar as covariáveis e (C) o risco relativo espacial ajustado pelo tempo e covariáveis consideradas. A comparação entre a distribuição espacial da RMP (Figura 15-A) e do risco relativo (Figura 15-B) permitiu observar redução de áreas com risco relativo zero, estreitamento das estimativas do risco em direção ao risco médio e formação de agregados espaciais. Os municípios com os mais altos riscos relativos encontravam-se no noroeste e oeste paulista (microrregiões de Lins, São José do Rio Preto, Catanduva, Marília, Jaboticabal, Araçatuba e Presidente Prudente), além das regiões de Campinas (microrregiões de Amparo, Campinas e São Carlos), Baixada Santista (microrregião de Santos) e litoral norte do ESP (microrregião de Caraguatatuba), sendo que introdução do vírus ocorreu entre 1990 e 2014 nesses locais (Figura 15-B). As microrregiões

de Franca, Novo Horizonte e Amparo, embora com menor diversidade de sorotipos isolados (máximo de 2), tiveram municípios com riscos relativos superiores à média estadual, enquanto na maioria das microrregiões cujos municípios possuíam a mesma característica, os quatro sorotipos foram detectados até 2016.

Uma vez consideradas as covariáveis, praticamente todos os valores de risco relativo ficaram abaixo da unidade (Figura 15-C). A grande redução desses riscos nos informa que as covariáveis consideradas explicaram boa parte do risco espacial inicialmente existente. Na Tabela 5, são apresentados as médias e os intervalos de credibilidade de 95% dos efeitos fixos, exponenciados, do modelo considerando espaço, tempo e covariáveis, com distribuição de Poisson inflada de zeros. As covariáveis consideradas importantes para explicar risco de óbito por dengue foram “grau de urbanização” (o aumento de um desvio-padrão no grau de urbanização aumentaria o risco de óbitos em 64%), “número de anos com casos” (o aumento de um desvio-padrão nessa covariável aumentaria o risco de óbitos em 22%) e “número de sorotipos na microrregião” (a introdução de um novo sorotipo aumentaria o risco de óbitos por dengue em 44%). Já as covariáveis “densidade demográfica”, “PIB *per capita*” e “coeficiente de leitos na região” não estiveram associadas ao risco de óbito por dengue no ESP entre 2007 e 2016.

Tabela 5 – Riscos relativos médios e intervalos de credibilidade de 95% dos efeitos fixos para o modelo considerando as covariáveis e ajustado para o tempo e espaço, ESP, 2007 a 2016

Covariáveis	Média	Quantil 0,0250	Quantil 0,0975
Intercepto	0,17	0,07	0,35
Densidade demográfica	0,90	0,80	1,01
Grau de urbanização	1,64	1,19	2,27
PIB <i>per capita</i>	0,96	0,87	1,06
Número de anos com casos	1,22	1,02	1,46
Número de sorotipos na microrregião	1,44	1,11	1,85
Coeficiente de leitos na microrregião	0,86	0,67	1,08

Figura 15 – Distribuição espacial, segundo município de residência, ESP, 2007 a 2016: **A)** da razão de mortalidade padronizada; **B)** dos riscos relativos espaciais ajustados para modelo somente de intercepto; **C)** dos riscos relativos espaciais ajustados para modelo de intercepto e covariáveis

5 DISCUSSÃO

A mortalidade por dengue no ESP entre os anos de 1998 e 2017 apresentou padrão cíclico e sazonal. A frequência de óbitos nos primeiros anos da série foi maior na faixa etária de 30 a 49 anos e passou para aquela acima de 70 anos ao seu final, com redução da proporção também entre 0 a 14 anos. A média anual da mortalidade bruta por dengue no ESP na série histórica foi de 0,14 óbitos por 100.000 habitantes e 2015 foi o ano com a maior mortalidade. Houve tendência de elevação da mortalidade para todos os sexos e idades no período, sendo o crescimento mais proeminente nos adultos com 50 anos e mais, e de aumento do percentual de municípios com casos e óbitos ao longo dos anos estudados. As taxas brutas de mortalidade por dengue foram heterogêneas no tempo e no espaço, com valores mais elevados nos municípios menores, e pouca alteração após padronização segundo sexo e idade. A suavização das taxas pelo método bayesiano empírico local reduziu os valores extremos de mortalidade. Houve associação positiva entre as regiões com maior quantidade de sorotipos e taxas de mortalidade mais elevadas. Aglomerados de alto risco foram identificados nas áreas com alta mortalidade. O grau de urbanização, número de anos com casos e a introdução de novo sorotipo associaram-se a um maior risco relativo para a mortalidade por dengue. Tanto as taxas de mortalidade mais elevadas, quanto os maiores riscos relativos para o óbito foram observados nas regiões norte, noroeste, oeste, sudeste e litoral do ESP.

De acordo com o *Global Burden of Disease Study*, estudo epidemiológico com abrangência mundial e periodicamente atualizado, que descreve a mortalidade e a morbidade por doenças e agravos, a taxa global de mortalidade por dengue padronizada por idade, estimada em 0,1 óbitos por 100.000 (intervalo de incerteza –

II: 0,1 a 0,2) em 1990 e em 2013, não apresentou tendência significativa, enquanto a incidência de casos da doença tenha tido uma elevação de 610,9% (II: 606,3 a 615,5; $p < 0,05$) em igual período¹⁵¹. Entre 2005 e 2015, por meio do mesmo estudo, observou-se tendência crescente da mortalidade por dengue, que chegou a 0,3 (II: 0,2 a 0,3) por 100.000 (2015), decorrente da expansão geográfica da doença para áreas como a América Latina e da maior intensidade de sua transmissão, compatível com a mudança da incidência de casos verificada em 2013¹⁵². A maioria das doenças infecciosas apresenta tendência decrescente e dengue foi a única doença tropical negligenciada com aumento significativo da mortalidade específica em análise sistemática dos dados mundiais de 2006 a 2016, sendo estimada elevação de 60,9% na taxa global padronizada por idade (II: 26,1 a 105,8, $p < 0,05$), que passou de 0,3 (II: 0,01 – 0,4) óbitos por 100.000 em 2006 a 0,5 (II: 0,02 – 0,7) em 2016¹⁵³.

Desde 1984, o Brasil tem apresentado transmissão de padrão endêmico e epidêmico, com crescente contribuição para o cenário sul-americano e global da dengue⁴¹. Em 1990, quando da detecção do DENV2 a partir do Rio de Janeiro, somente o DENV1 estava em atividade no país¹⁵⁴. Já ao final de 1998, 5.507 municípios brasileiros tinham reconhecida transmissão de DENV1 e DENV2, ao passo que quatro anos antes eram 155 municípios¹⁵⁴. A atividade do DENV1 em cocirculação com o DENV2 levou à ocorrência de epidemias expressivas nas regiões Norte, Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste do país nos últimos anos da década de 1990^{154–157}. Conforme apontam os resultados do presente estudo, esse processo nacional de expansão da dengue foi marcado no ESP pela autoctonia e predomínio do DENV2 em 1996, e ocorrência de óbitos pela doença anualmente a partir de 1998, dois anos após iniciar-se a transmissão de padrão endêmico e

epidêmico. Ressalte-se que até 1998, foram documentados dois óbitos por dengue ocorridos em 1991 durante epidemia no município de Ribeirão Preto, sem confirmação de outros casos no ESP por sete anos¹⁵⁸.

Com a detecção do DENV3 no Brasil, ocorrida no ano 2000, o avanço territorial da dengue no país tem continuidade, cursando com epidemias subsequentes e progressão no número de casos graves, com aumento das internações hospitalares, e de óbitos, anteriormente considerados esporádicos^{41,154–156}. O reconhecimento de autoctonia do DENV3 no ESP deu-se no mesmo ano, com rápida substituição do DENV1 e DENV2, tornando-se o sorotipo predominante numérica e geograficamente até 2005. A tendência de aumento do percentual de municípios paulistas com confirmação da doença desde 1987 e com óbito desde 1998, aqui verificadas, também reforçam a existência de similaridade dos processos de evolução da dengue nas esferas estadual e federal.

Posto tal cenário, percebe-se no Brasil uma antecipação do esperado em termos de tendência mundial de mortalidade por dengue: publicações de abrangência nacional que tiveram como base de dados o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e analisaram óbitos classificados sob códigos correspondentes à dengue ocorridos entre 2000 e 2011, encontraram tendência de aumento de 0,02 óbitos por 100.000 habitantes a cada ano no período ($p=0,001$), com pico de mortalidade bruta de 0,41 óbitos em 2010, enquanto a taxa média anual ajustada pela idade era de 0,16 (IC 95% 0,14; 0,17) óbitos por 100.000 habitantes^{65,159}. A estimativa de elevação da tendência temporal da mortalidade por dengue no ESP por nós observada possui paralelismo, portanto, com um contexto mais amplo da dinâmica da doença.

Em outro estudo de abrangência nacional, que utilizou casos de dengue notificados no SINAN entre os anos de 2000 e 2005, tendo como objetivo a identificação de

fatores de risco para o óbito entre pessoas com doença considerada grave, verificou-se 1.062 óbitos, dos quais 60,7% tinham entre 15 e 49 anos⁶⁷. No modelo de regressão logística múltipla, aqueles com 50 anos ou mais apresentaram maior chance de evolução para óbito em relação aos com idade entre 0 e 14 anos (OR 2,29 – IC 95% 1,59; 3,29)⁶⁷. Em 2002, no Rio de Janeiro, estado brasileiro mais afetado pela dengue no período, 40 óbitos confirmados laboratorialmente tinham idade entre 7 e 65 anos (dois tinham menos que 15 anos) e estavam relacionados ao DENV3⁴⁷. Observou-se em neste estudo o mesmo padrão de ocorrência visto nos trabalhos citados: entre os anos 2000 e 2005, foram confirmados no ESP 66 óbitos por dengue, a maioria com idade entre 30 e 49 anos, tendo a menor mortalidade específica por idade sido observada entre 0 e 14 anos. Nesse período foi registrada a primeira grande epidemia do ESP e as maiores taxas de mortalidade foram verificadas também onde houve maior número de casos: regiões norte e sudeste, região metropolitana do município de São Paulo e Baixada Santista¹⁶⁰.

A ocorrência mais expressiva de óbitos por dengue em adultos, característica de locais com introdução recente do vírus, difere bastante do encontrado em países do Sudeste Asiático e em outros países da América, em que crianças são mais acometidas por doença grave e óbito^{59,62,63,161,162}. Nos primeiros anos após a introdução do vírus, a intensidade da transmissão é baixa e somente a população mais velha terá anticorpos homotípicos, fazendo com que a faixa etária seja a de maior risco para doença grave associada à infecção sequencial⁵⁹. Com o aumento da intensidade da transmissão e a cocirculação de diferentes sorotipos, esses indivíduos têm reduzida a probabilidade de se manter suscetíveis, enquanto os mais jovens tornam-se progressivamente predispostos à gravidade ao passar a ter anticorpos homotípicos ou heterotípicos⁵⁹. Em Cuba, epidemia ocasionada pelo

DENV2 ocorrida quatro anos após circulação de DENV1 cursou com 158 óbitos, dos quais 72 tinham menos de 15 anos; e na Venezuela, epidemia relacionada aos sorotipos DENV1, DENV2 e DENV4 teve 73 óbitos, 67% com menos de 15 anos^{63,162}. Ainda que esta análise não tenha valor preditivo, a tendência temporal das taxas de mortalidade por dengue específicas por idade no ESP entre 1998 e 2017, cujos maiores crescimentos foram vistos, respectivamente, em adultos com 50 ou mais anos e crianças de 0 a 14 anos, podem indicar mudança futura no perfil etário dos óbitos.

Além do efeito populacional da endemicidade da doença, os fatores de virulência inerentes aos sorotipos apresentam variabilidade nos diferentes genótipos/linhagens, assim como as respostas imunes decorrentes, que podem ser mais ou menos protetoras de acordo com a interação entre anticorpos neutralizantes preexistentes e o vírus então circulante^{53,54}. Portanto, embora haja coincidências entre as epidemias ocorridas no Brasil e em Cuba, como a circulação sequencial do DENV1 e DENV2 (no Brasil, DENV1, DENV2 e DENV3), a diversidade genotípica do DENV2 pode ter contribuído para diferentes desfechos epidemiológicos^{53,163,164}.

A reemergência do DENV2 se deu em 2007, após cinco anos de atividade do DENV3, acompanhada da segunda grande epidemia do ESP, com maiores incidência e abrangência que a anterior, acometendo principalmente nas regiões oeste, noroeste, sudeste (Campinas), Baixada Santista e litoral norte¹⁶⁵. Enquanto as primeiras cepas de DENV2 isoladas no Brasil em 1990 eram originadas da Ásia e pertenciam ao genótipo do Sudeste Asiático, linhagem 1, as cepas de 2007 originaram-se do Caribe, com estreita ligação com aquelas ligadas à epidemia ocorrida em Cuba, pertencendo ao genótipo do Sudeste Asiático, linhagem 2⁴². Clinicamente associadas a quadros mais graves, essas cepas apresentaram

mutações que podem ter conferido vantagens evolutivas ao vírus e relacionar-se ao desenvolvimento de complicações, porém não houve comprovação de sua expressão no aumento da virulência⁴². No ESP, a mesma linhagem do DENV2 foi detectada em 2008, no município de São José do Rio Preto, e em 2010, na região de Santos durante epidemia com elevada mortalidade^{43,56}. A partir de então, houve uma mudança no padrão de mortalidade por dengue no ESP e a média anual de óbitos entre 2006 e 2008 foi o dobro daquela entre os oito anos anteriores.

À época, foi apontada uma possível mudança na distribuição etária dos casos graves de dengue no Brasil, com aumento de hospitalizações e de óbitos entre crianças, subsequentemente à reintrodução do DENV2^{65,166}. No Nordeste, durante o ano de 2007, 65,4% das hospitalizações por dengue ocorreram em menores de 15 anos, chegando a 92% no estado do Maranhão, e o município de São Luís teve 60,7% dos casos graves notificados também nessa faixa etária^{166,167}. No Ceará, no decorrer de uma epidemia por DENV2 entre 2007 e 2008, houve um grande aumento da incidência de casos e de gravidade entre menores de 10 anos e principal hipótese foi de maior suscetibilidade ao sorotipo nessa faixa etária¹⁶⁸.

De acordo com esta pesquisa, o período que se seguiu ao ano de 2008 foi marcado pelo aumento da mortalidade por dengue em diversos municípios do ESP, com ápice no ano de 2010, quando se deu a maior taxa registrada até então, em vigência de nova epidemia¹⁶⁹. Toda a região norte, noroeste e parte da oeste, além do sudeste e grande extensão do litoral do ESP apresentaram altas incidências, bem como as maiores mortalidades¹⁶⁹. O incremento da mortalidade específica pode ser notado em todas as idades e foi a maior observada para faixa etária de 0 a 14 anos nesta série histórica. Ainda assim, bastante distante de se reproduzir aqui o verificado na região Nordeste do país, já em padrão de hiperendemicidade da

doença⁵⁹. No ESP a distribuição etária dos óbitos por dengue modificou-se no sentido de envelhecimento da mortalidade, tendo a maioria dos óbitos ocorrido entre aqueles com 50 anos ou mais, com redução da frequência nas faixas de 15 a 29 anos e de 30 e 49 anos.

Em dois trabalhos de coorte retrospectiva com base em dados secundários do SINAN, um realizado em Minas Gerais entre 2008 e 2010 e o outro no estado do Amazonas, de 2001 a 2013, foram analisados, respectivamente 156 e 62 óbitos por dengue. Em ambos, apesar de as faixas etárias intermediárias, de 15 a 49 anos em Minas Gerais e de 15 a 55 anos no Amazonas, terem sido as mais frequentes, nos modelos regressivos múltiplos o maior risco de evolução para óbito entre aqueles com doença grave foi verificado nas idades mais avançadas, com respectivos OR 3,05 (IC 95% 1,99; 4,68) acima de 65 anos e OR 4,98 (IC 95% 1,78; 13,87) acima de 55 anos^{68,69}.

Portanto, os mecanismos que atuam na gênese da gravidade da doença possivelmente não são todos os mesmos envolvidos no maior risco de evolução para óbito e a forma como a idade avançada relaciona-se à mortalidade na dengue não está completamente esclarecida. Em pesquisa realizada em Singapura para avaliar o tempo de permanência hospitalar entre adultos idosos (≥ 60 anos) e não idosos (< 60 anos) internados com dengue entre 2005 e 2008, a apresentação clínica da doença foi significativamente diferente entre os dois grupos, de acordo com análise univariada, sendo que exantema, náusea, cefaleia e leucopenia estiveram menos presentes no primeiro grupo⁷¹. A duração da febre foi menor em idosos e os adultos não idosos apresentaram mais sangramento gengival ($p < 0,05$). Idosos também tiveram mais letargia, hepatomegalia, extravasamento plasmático e hemorragias graves ($p < 0,05$), e embora no geral não tenha havido diferença

significativa na frequência de sinais de alerta entre os dois grupos, a gravidade foi maior no primeiro. A presença de diabetes, hipertensão arterial sistêmica, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal crônica e neoplasia foi mais frequente entre os com 60 anos ou mais ($p < 0,05$)⁷¹. A evolução para óbito não foi avaliada, de modo que não é possível concluir quais desses aspectos poderiam configurar-se em maior risco para mortalidade. Achados similares justificaram a recomendação de definição de caso para idosos com maior sensibilidade que aquela adotada pela OMS, permitindo diagnósticos mais precoces¹⁷⁰.

García-Rivera e Rigau-Pérez¹⁷¹ analisaram fatores associados com hospitalização e óbito por dengue entre casos notificados e com confirmação laboratorial em Porto Rico, entre 1994 e 1999. Segundos os autores, idosos (≥ 65 anos) também apresentaram menos sintomas clássicos da dengue e maior frequência de hematúria microscópica e de aumento da permeabilidade vascular, quando em comparação com o observado em faixas etárias mais jovens em análise univariada¹⁷¹. No modelo de regressão múltipla, o risco de hospitalização (OR 2,43 – IC 95% 2,10; 2,82) e de óbito por dengue (OR 6,78 – IC 95% 2,51; 18,3) em idosos foi maior em relação àqueles com idade entre 2 e 18 anos¹⁷¹. O efeito de doenças como hipertensão arterial sistêmica e diabetes na gravidade da dengue foi comprovado por meio de estudo caso-controle, tendo também sido verificada maior frequência de comorbidades entre os casos que evoluíram para óbito em epidemias prévias^{70,72,162}.

Assim, o aumento da mortalidade entre idosos encontrada no presente estudo pode ter influência de características próprias à faixa etária, tais como: menor ocorrência de sinais clássicos da doença, potencialmente atrasando o diagnóstico ou levando a erros de classificação; maior frequência de eventos ligados à patogênese da

gravidade, como hemorragias e extravasamento plasmático; e dificuldade de manejo clínico imposta por comorbidades.

À reemergência do DENV4 em Roraima no ano de 2010 se seguiram epidemias em várias partes do Brasil, a maioria com menor morbidade e mortalidade a despeito da grande população suscetível e de atividade prévia de 3 sorotipos^{172–174}. No ESP, a predominante atividade do DENV4 não cursou com redução da mortalidade e a distribuição etária dos óbitos permaneceu quase a mesma do período anterior. O DENV4 esteve associado à transmissão inaparente e com poucos óbitos nas regiões do ESP em que sua dinâmica foi pesquisada, sendo possível que a manutenção da mortalidade observada neste estudo tenha relação com cocirculação de DENV1, de modo semelhante ao ocorrido em Minas Gerais entre os anos de 2012 e 2013^{66,175,176}. Segundo publicação referente à epidemia por DENV4 e DENV1 naquele Estado, houve elevação da mortalidade por dengue, tendo sido confirmados laboratorialmente 92 óbitos, dos quais, 60,4% tinham 50 anos ou mais e 58,3% tinham comorbidades, com risco de óbito entre idosos (≥ 65 anos) estimado em 11,2 vezes maior que na faixa etária de 0 a 14 anos (RR 11,16 – IC 95% 4,33; 28,74)⁶⁶.

Entre os anos de 2014 e 2015, a emergência dos vírus chikungunya e Zika no Brasil interferiu no padrão de transmissão das arboviroses no país, sobretudo em áreas endêmicas para dengue^{177,178}. A circulação dos três vírus caracterizou-se por epidemias concomitantes ou sequenciais de chikungunya e Zika, e menor proporção de casos de dengue nos anos seguintes à detecção^{179–181}. Entre os desfechos relacionados ao novo contexto epidemiológico, destacam-se o aumento de casos de Síndrome de Guillain-Barré, a recém descrita Síndrome Congênita do Zika e a artrite crônica pós-chikungunya^{182–184}. Até o momento, não há evidências de associação entre a infecção por Zika com alta mortalidade, mesmo quando complicada com

Síndrome de Guillain-Barré^{3,185–187}. Embora a letalidade por chikungunya no Brasil não possa ser considerada alta pelos dados do MS, estimou-se excesso de mortalidade pela doença a partir da observação de maior mortalidade por todas as causas durante períodos considerados epidêmicos em áreas de elevada atividade do vírus, sendo as taxas oficiais cerca de 50 vezes menores que as encontradas, com maior impacto entre idosos^{186,188}.

A despeito do cenário nacional, no ano de 2015 o ESP vivenciou a maior epidemia de dengue de sua história e, apesar de ter sido registrada a cocirculação de chikungunya e Zika, os números de casos associados a essas arboviroses foi bastante inferior aos do estado do Rio de Janeiro e das regiões Nordeste e Centro-Oeste, tendo correspondência apenas com Minas Gerais^{3,107,186}.

Os efeitos dessa epidemia no ESP, que além das regiões atingidas em 2010/2011 expandiu-se para todo o oeste paulista, Vale do Paraíba e Piracicaba, foram traduzidos em importante incremento na mortalidade por dengue, ocorrido com tal magnitude entre aqueles com 70 e mais anos de idade, que elevou a mediana de idade para toda a série histórica incluída neste estudo¹⁰⁷. Ainda que a frequência dos óbitos nas diferentes faixas etárias possa refletir parcialmente os efeitos do envelhecimento populacional, a alta concentração da mortalidade nos grupos etários mais velhos reforça os aspectos previamente tratados acerca da influência da idade para ocorrência do óbito.

Não há até o momento publicações que afastem ou confirmem a existência de mutações entre os vírus circulantes no ESP entre 2015 e 2017 que porventura relacionem-se com maior transmissibilidade, infectividade ou gravidade da infecção, seja por virulência ou por mecanismos de evasão do sistema imune do hospedeiro. É de conhecimento, porém, a alta diversidade genética do DENV1 propiciada pela

cocirculação de múltiplas linhagens geradas a partir da evolução local ou da introdução de vírus exógeno, estando constantemente sujeitas à eventos de recombinação, o que possibilita o surgimento de propriedades biológicas distintas, principalmente na presença de outros sorotipos e genótipos do vírus da dengue⁴⁰.

Embora haja plausibilidade inicial na hipótese de confusão diagnóstica entre dengue e Zika para justificar a elevação do número de casos, baseada na similaridade entre as apresentações clínicas, nas limitações laboratoriais vigentes e no critério de definição adotado, cuja sensibilidade e especificidade talvez não estivessem completamente adequados, a elevada mortalidade encontrada entre 2015 e 2017 no ESP não encontra precedente em epidemias por Zika, mesmo que concorrentes com outros arbovírus^{189–191}. A condição estabelecida neste estudo quanto à confirmação laboratorial dos óbitos por dengue, sujeita à viés de seleção dada a possível heterogeneidade entre os municípios acerca da adoção de investigação preconizada, minimiza o erro diagnóstico em relação à chikungunya, ainda que a atividade do vírus no ESP possa ter sido subestimada. Conclui-se, portanto, que os últimos anos desta série histórica transcorreram num período de ampla diversidade viral no âmbito dos arbovírus urbanos, em que DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4 circularam conjuntamente com chikungunya e Zika, tornando as interações entre hospedeiro, vírus e ambiente mais complexas e imprevisíveis.

A análise cartográfica da mortalidade por dengue no ESP possibilitou que sua discussão pudesse ser feita a partir do referencial espacial. Como doença vetorial, os fatores que favorecem biologicamente *Ae. aegypti*, relacionados com características ambientais e sociais principalmente de âmbito local, constituem-se como extrínsecos à transmissão da dengue e são os maiores responsáveis por sua distribuição espacial e padrão sazonal⁶. Enquanto a expansão do vetor se deu do

oeste para o leste, chegando posteriormente ao litoral, de acordo com condições mais propícias ao seu ciclo de vida, as maiores taxas de mortalidade por dengue orientaram-se do norte/noroeste em direção ao sudeste e posteriormente ao extremo oeste, e do litoral sul para o norte, assumindo aproximadamente as mesmas distribuições finais, com exceção da região sul do ESP, que tem infestação recente e não possui registro de óbitos por dengue^{21,23-25}. Nos mapas de mortalidade bruta e de mortalidade ajustada por idade e sexo, percebeu-se aspecto de descontinuidade dado pela flutuação aleatória das taxas. A suavização da mortalidade bruta pelo método bayesiano empírico local corrigiu as taxas nos extremos altos, provavelmente decorrentes do efeito populacional de municípios pequenos, e reduziu o número de municípios com mortalidade zero. Se por um lado essa redução chama a atenção para a subnotificação, por outro, as taxas suavizadas precisam ser avaliadas com cautela pois a não ocorrência de óbito por dengue pode ser real em muitos municípios do ESP.

A comparação dos mapas de mortalidade suavizada com os mapas de distribuição dos sorotipos identificados permitiu verificar correspondência geográfica e temporal entre taxas mais altas e diversidade viral, assim como com os mapas de expansão vetorial^{21,24}. Assumindo as áreas com circulação de maior quantidade de sorotipos como aquelas com provável maior intensidade de transmissão, seria esperada a ocorrência de mais casos graves nesses locais e, em decorrência, de taxas de mortalidade mais elevadas, como foi observado neste estudo. Mantido o panorama nos próximos anos, as áreas com maior tempo com padrão de hiperendemicidade poderão sofrer elevação do risco de doença grave nas faixas etárias jovens.

Quanto às análises de varredura, esperava-se a detecção de aglomerados com maior risco relativo para mortalidade por dengue em meio as áreas em que estão

sendo observados óbitos. Na comparação entre os mapas de mortalidade e os mapas de varredura, percebeu-se que os raios dos aglomerados são tão grandes como a própria extensão da ocorrência de óbitos, ainda que a maioria não tenha atingido o limite superior de 20% da população exposta. Há possibilidade de, em decorrência do excesso de zeros verificado, elevação no número esperado de casos em áreas sem observação de óbitos por efeito populacional, levando à rejeição incorreta da hipótese nula e à detecção de aglomerados falso-positivos. Para evitar esse tipo de erro, têm sido propostas técnicas de varredura com modelos inflados de zero e superdispersos em substituição ao modelo de Poisson, bem como a utilização de método bayesiano com o mesmo fim, porém ainda sem resultados incontestes^{192–}

194 .

Acerca do dimensionamento das áreas de maior risco, uma alternativa seria a redução do tamanho máximo do aglomerado, com detecção de áreas menores caso fosse necessário, por exemplo, ter em conta a finita disponibilidade de recursos para intervenção, de modo a adequar-se às demandas e possibilidades dos serviços, conquanto que aqui a decisão baseou-se somente em critérios estatísticos^{144,145}. Especificamente na varredura espaço-temporal, a longa duração de alguns aglomerados pode sugerir superposição de áreas contíguas ao longo do tempo ou um padrão de endemidade/hiperendemicidade.

O modelo bayesiano espaço-temporal possibilitou a obtenção dos riscos relativos espaciais e temporais para mortalidade por dengue no ESP entre os anos de 2007 e 2016, estando as áreas de maior risco localizadas nas regiões noroeste e oeste paulista, além das regiões sudeste (metropolitana de Campinas e município de Sorocaba), Baixada Santista (microrregião de Santos) e litoral norte do ESP, com picos em 2010 e 2015. Essas áreas e períodos coincidem com aquelas apontadas

por outros métodos, embora o ajuste temporal do modelo e a diferença entre intervalos de tempo estudados possam ter conferido menor suavização que aquela estimada pelo método bayesiano empírico local. Com a inclusão das covariáveis no modelo, foram importantes para explicar a mortalidade por dengue os anos com casos de dengue desde a introdução do vírus no município até o ano-calendário, a introdução de novos sorotipos e o grau de urbanização do município. Por conseguinte, além de corroborar resultados encontrados previamente sobre a existência de diferenças geográficas no risco de óbito por dengue, o modelo bayesiano espaço-temporal permitiu a conclusão de que essas foram dadas pelas covariáveis citadas.

Seria aceitável supor que quanto maior a experiência de um município com epidemias subsequentes de dengue, mais preparadas estariam as equipes de saúde para reconhecer os primeiros casos, identificar gravidade e reduzir os óbitos e que, ao contrário, nos municípios em que a doença é mais recente a ocorrência de óbito fosse mais provável. No entanto, segundo achados deste trabalho, o aumento de anos com casos foi associado a maior risco de mortalidade por dengue. Considerando toda a população como previamente suscetível e o número de anos com casos de dengue como uma aproximação do tempo de transmissão do vírus no município, tem-se que seu aumento é acompanhado de imunidade acumulada entre os expostos e chance progressivamente maior de infecções sequenciais ao longo dos anos. Em consequência, há incremento no risco de evolução para óbito pela doença, conforme resultados do modelo. Como previamente discutido, nos primeiros anos de transmissão, a maior proporção da população com anticorpos homotípicos é composta por idosos, grupo com então maior probabilidade de adquirir infecções sequenciais e que, ao longo do tempo, tem reduzida sua suscetibilidade⁵⁹. A

composição etária da população suscetível modifica-se a uma velocidade que depende da força da transmissão de cada sorotipo, de suas características fenotípicas, dos intervalos em que ocorrem substituições na predominância e também da transição demográfica^{59,195}. Portanto, é possível que os municípios possam aprimorar sua capacidade de organização e gestão dos serviços frente a seguidas epidemias de dengue, porém os mecanismos que operam na gravidade continuarão presentes e a capacitação dos profissionais a cada período sazonal deve ser incentivada.

A introdução de novos sorotipos/genótipos é considerada de relevante risco para epidemias e leva ao aumento de casos graves e óbitos por mecanismos pouco esclarecidos, que podem estar relacionados a efeitos populacionais de circulações prévias, à interação entre o sistema imune do hospedeiro e o vírus, ou a fatores de virulência^{53,54,164}. Outro aspecto a ser ponderado é que há um intervalo de tempo entre a introdução do sorotipo em determinada área e sua detecção laboratorial, que só ocorre quando a incidência de casos atinge o limite de detecção do sistema de vigilância^{43,49,52,56}. Então, como explicação alternativa para os achados do modelo, é também interessante considerarmos a hipótese de que o limite de detecção do sistema de vigilância do ESP esteja relacionado à ocorrência de óbitos pela doença, o que seria problemático sobretudo pelo atual risco de urbanização da febre amarela. Como o monitoramento viral por meio de vigilância passiva depende da ocorrência de casos clinicamente identificáveis, é possível que baixos níveis de transmissão não sejam reconhecidos³³.

Os achados do presente estudo também identificaram a associação entre maiores graus de urbanização nos municípios e risco de mortalidade por dengue. Frequentemente considera-se a urbanização como um fator implicado na

reemergência da dengue^{32,95,196}. Essa relação foi reafirmada em outras partes do mundo^{197,198}. A história da difusão da dengue remete à própria história da ocupação dos espaços pelo homem, marcado pelo desmatamento de florestas e desenvolvimento de assentamentos humanos, possivelmente fazendo com que o vírus fosse da selva para um ambiente rural e posteriormente para aldeias e cidades⁹⁵. Na disseminação de *Ae. aegypti*, tem sido apontada a importância dos deslocamentos populacionais entre os séculos XVII e XIX em decorrência do desenvolvimento dos transportes marítimos e do tráfico de pessoas escravizadas, fortemente intensificados com o transporte aéreo a partir do século XX e com o fenômeno da globalização, impactando no espalhamento e proliferação de vetores adaptados às modificações climáticas^{8,95}. Em decorrência de um acelerado e não planejado processo de urbanização na América Latina, observam-se muitas cidades com elevados níveis de desigualdade social e degradação ambiental, bem como a falta de infraestrutura e saneamento, fatores relacionados com doenças de transmissão vetorial^{196,199}. Além disso, as modificações no estilo de vida levaram a grandes variedades de recipientes artificiais que, por reterem água, passaram a servir de criadouros³².

Sobre a reforma urbana a que o município do Rio de Janeiro, à época capital do país, foi submetido no início do século XX, afirmou Sevcenko²⁰⁰:

“(...) observamos o conjunto de transformações que culminaram com a reformulação da sociedade brasileira, constituindo a sua feição material mais aparente e ostensiva, o processo de Regeneração, ou seja, a metamorfose urbana da capital federal, acompanhada de medidas de saneamento e da redistribuição espacial dos vários grupos sociais. Esse processo de reurbanização trouxe consigo fórmulas particularmente drásticas de discriminação, exclusão e controle social, voltadas contra os grupos destituídos da sociedade.”

Portanto, a medida do grau de urbanização que aqui se associou ao maior risco de mortalidade por dengue, possivelmente não diga respeito somente à porcentagem

de pessoas vivendo em área urbana, mas também ao nosso tipo de urbanização e à forma como vimos ocupando os espaços inclusive nos tempos atuais.

Embora a comparação de métodos de análise não seja parte dos objetivos deste trabalho, múltiplas abordagens foram adotadas, sendo necessário breve comentário a respeito. Tanto as taxas bruta e padronizada pela composição populacional da mortalidade por dengue, como a RMP, amplamente utilizadas pelos serviços de vigilância epidemiológica, apresentaram grandes flutuações em sua distribuição espacial ocasionadas pela população dos municípios, por possíveis subnotificações e variabilidade nos números de observações, gerando padrões instáveis ao longo dos anos. A aplicação de técnicas de suavização como as bayesianas, ao atenuar a variação por considerar dados de municípios vizinhos, pode reduzir o efeito de erros. O método bayesiano empírico local e o modelo bayesiano espaço-temporal, que se baseia em maior quantidade de informações além daquelas de vizinhança, foram empregados. Ainda que o modelo bayesiano espaço-temporal permita o uso de modelos inflados de zeros e a inclusão de covariáveis e de efeitos aleatórios, com obtenção de estimativas mais robustas da distribuição espacial do risco relativo e maior potencial de abranger a complexidade do fenômeno estudado, sua aplicação requer conhecimentos específicos e ainda pouco difundidos, ao contrário do método bayesiano empírico local, de relativa simplicidade.

O mesmo pode ser afirmado em relação à regressão Joinpoint para séries temporais e às análises de varredura para detecção de aglomerados, quando contrapostos com o modelo bayesiano espaço-temporal. A regressão Joinpoint foi capaz de responder a perguntas frequentes nesses mesmos serviços: como as taxas evoluíram ao longo do tempo, se houve mudanças e quando ocorreram. As varreduras espaciais e espaço-temporais, além da rápida detecção das áreas de alto

risco, importante para tomada de decisão, possibilitam ajustes de acordo com os objetivos da análise e, ainda que haja probabilidade de resultados falso-positivos, os achados foram plausíveis e semelhantes aos do modelo bayesiano espaço-temporal. Dessa forma, métodos menos complexos apresentam-se como instrumentos de grande aplicabilidade no contexto dos serviços de vigilância epidemiológica.

Apontam-se como principais limitações deste estudo a utilização de base de dados secundários, sujeita a erros de preenchimento e de classificação, subnotificação de casos e alterações nas variáveis coletadas pelo SINAN. A completitude inadequada de campos, como raça/cor, a exclusão temporária de campos relativos ao quadro clínico e a mudança de classificação da doença inviabilizaram a análise de variáveis que permitiriam uma compreensão mais ampla dos fatores associados ao óbito por dengue. As covariáveis foram escolhidas com base na disponibilidade de dados para o período, área de estudo e unidade de análise. O SatScan não possibilita ajuste com distribuição de contagens inflada por zeros ou superdispersão, estando sujeito à detecção de aglomerados falso-positivos nessas situações. As conclusões de estudos ecológicos referem-se a agregados de dados e podem não ser válidas para os níveis individuais.

6 CONCLUSÕES, RECOMENDAÇÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que a mortalidade por dengue no ESP entre os anos de 1998 e 2017 apresentou padrão cíclico e sazonal, com picos de mortalidade em 2010 e 2015. Houve tendência de elevação da mortalidade, com crescimento mais proeminente nos adultos com 50 anos e mais. As taxas brutas de mortalidade por dengue, assim como a RMP, foram heterogêneas no tempo e no espaço. A aplicação do método bayesiano empírico local e do modelo bayesiano espaço-temporal reduziram os valores extremos, com formação de agregados de área, compatíveis com aqueles identificados por análises de varredura e localizados nas regiões norte, noroeste, oeste, sudeste e litoral do ESP. O grau de urbanização, número de anos com casos e a introdução de novo sorotipo associaram-se a um maior risco relativo para a mortalidade por dengue.

A recomendação de investigação laboratorial dos óbitos suspeitos de dengue mostrou-se bastante relevante na emergência de arboviroses cujo comportamento clínico é pouco conhecido e deve ser continuamente estimulada. De modo a reduzir subnotificações, recomenda-se a investigação de mortes por causas não definidas também nos municípios vizinhos àqueles em que há óbitos por dengue e não somente neles.

Considerando a atividade endêmica do DENV2 em 2017 no ESP e a possibilidade de epidemia nos próximos períodos sazonais da doença, dois aspectos são destacados:

1. A extensa exposição da população ao DENV1 e a suscetibilidade daqueles com até 14 anos em 2017 ao DENV2 ampliam o risco de desenvolvimento de formas graves e óbitos nessa faixa etária, a exemplo da epidemia ocorrida em Cuba em

1981, principalmente nas regiões com evidências de alta intensidade de transmissão.

2. Ainda que parte dos idosos seja imune ao DENV2 pelas atividades anteriores do sorotipo no ESP, trata-se do grupo de maior risco estabelecido para óbito por dengue e envelhecimento populacional contribui para que haja maior impacto em uma eventual epidemia. Assim, a adoção de protocolos de atendimento que possibilitem o diagnóstico mais precoce, levando em conta particularidades do quadro clínico na faixa etária, bem como a padronização de condutas que considerem as comorbidades podem contribuir para uma mudança de direção.

Alertas para a população e orientações para profissionais de saúde são estratégias recomendadas e que devem ser reiteradas a cada período sazonal, mesmo nas áreas com larga experiência com a doença.

Há que se reforçar o papel dos laboratórios de saúde pública, instituindo-se a vigilância virológica da dengue e arboviroses urbanas emergentes como parte formal de um modelo de vigilância ativa, em especial nos períodos intersazonais e interepidêmicos, de modo que a dinâmica de circulação de vírus, sorotipos e genótipos na população possa ser aplicada na epidemiologia das doenças e fornecer respostas em tempo oportuno à tomada de decisões. A medida ganha importância em face à premente urbanização da febre amarela.

A diversidade de arbovírus urbanos, a frequência de epidemias e o aumento da mortalidade por dengue nos últimos anos impõem um grande desafio para a vigilância epidemiológica e amplia a necessidade de compreensão dos fenômenos pertinentes à dinâmica de transmissão, aos fatores de risco e aos efeitos populacionais e individuais de infecções sequenciais. Uma vez que as doenças e seus determinantes se relacionam intimamente no tempo e no espaço, a análise de

dados por meio de técnicas que permitam uma perspectiva multidimensional pode contribuir para caracterização desses fenômenos, de modo que medidas adequadas sejam adotadas e impactos à população minimizados. Ferramentas de relativa simplicidade de utilização, tais como Joinpoint e SatScan, embora com reconhecidas limitações, podem ser estimuladas por facilitarem esse processo dada sua acessibilidade.

Frequentemente a qualidade dos dados disponíveis torna-se um fator limitante para sua utilização, conforme exposto na discussão deste trabalho. O SINAN foi implantado a fim de constituir-se em ferramenta para produção de informação epidemiológica e pode ser assim consolidado. Seu fortalecimento implica no fortalecimento do próprio sistema de saúde, já que ações de vigilância têm em si o potencial de orientar estratégias de prevenção e controle de doenças e de promoção em saúde. O amplo acesso aos dados e a disseminação de informações como política podem significar a concretização de algo tido como mera formalidade nos serviços notificantes e incentivar a utilização qualificada desse e de outros sistemas de informação do SUS.

7 REFERÊNCIAS

1. Vos T, Allen C, Arora M, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545–1602. doi:10.1016/S0140-6736(16)31678-6
2. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504–507. doi:10.1038/nature12060
3. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde B. *Boletim epidemiológico - Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2015*. Vol 47.; 2016. <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/15/svs2016-be003-dengue-se52.pdf>.
4. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(8):935–941. doi:10.1016/S1473-3099(16)00146-8
5. WHO. Global Strategy for Dengue Prevention and Control 2012–2020. *World Heal Organ Geneva, Switz*. 2012:35. <http://www.who.int/denguecontrol/9789241504034/en/>.
6. Wearing HJ, Rohani P. Ecological and immunological determinants of dengue epidemics. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103(31):11802–11807. doi:10.1073/pnas.0602960103
7. Carabali M, Hernandez LM, Arauz MJ, Villar LA, Ridde V. Why are people with dengue dying? A scoping review of determinants for dengue mortality. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1):301. doi:10.1186/s12879-015-1058-x
8. Kilpatrick AM, Randolph SE. Drivers, dynamics, and control of emerging vector-borne zoonotic diseases. *Lancet*. 2012;380(9857):1946–1955. doi:10.1016/S0140-6736(12)61151-9
9. Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet*. 2014;385(9966):453–465. doi:10.1016/S0140-6736(14)60572-9
10. Kuno G. Review of the Factors Modulating Dengue Transmission. *Epidemiol Rev*. 1995;17(2):321–335. doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a036196
11. Powell JR, Tabachnick WJ. History of domestication and spread of *Aedes aegypti* - A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108(suppl 1):11–17. doi:10.1590/0074-0276130395
12. Kraemer MUG, Sinka ME, Duda K a., et al. The global compendium of *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* occurrence. *Sci data*. 2015;2:150035. doi:10.1038/sdata.2015.35
13. Martins VEP, Alencar CH, Kamimura MT, et al. Occurrence of Natural Vertical Transmission of Dengue-2 and Dengue-3 Viruses in *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in Fortaleza, Ceará, Brazil. Vasilakis N, org. *PLoS One*. 2012;7(7):e41386. doi:10.1371/journal.pone.0041386

14. Penna MLF. A challenge for the public health system in Brazil: dengue control. *Cad saude publica / Minist da Saude, Fund Oswaldo Cruz, Esc Nac Saude Publica*. 2003;19(1):305–309. doi:S0102-311X2003000100034 [pii]
15. Gubler DJ, Trent DW. Emergence of epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health problem in the Americas. *Infect Agents Dis*. 1993;2(6):383–393. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8012739>.
16. Simoy MI, Simoy MV, Canziani GA. The effect of temperature on the population dynamics of *Aedes aegypti*. *Ecol Modell*. 2015;314:100–110. doi:10.1016/j.ecolmodel.2015.07.007
17. Pliego Pliego E, Velázquez-Castro J, Fraguela Collar A. Seasonality on the life cycle of *Aedes aegypti* mosquito and its statistical relation with dengue outbreaks. *Appl Math Model*. 2017;50:484–496. doi:10.1016/j.apm.2017.06.003
18. Morin CW, Comrie AC, Ernst K. Climate and Dengue Transmission: Evidence and Implications. *Environ Health Perspect*. setembro 2013. doi:10.1289/ehp.1306556
19. Andraud M, Hens N, Marais C, Beutels P. Dynamic Epidemiological Models for Dengue Transmission: A Systematic Review of Structural Approaches. Nishiura H, org. *PLoS One*. 2012;7(11):e49085. doi:10.1371/journal.pone.0049085
20. Johansson MA, Dominici F, Glass GE. Local and Global Effects of Climate on Dengue Transmission in Puerto Rico. Massad E, org. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(2):e382. doi:10.1371/journal.pntd.0000382
21. Glasser CM, Gomes A de C. Infestação do Estado de São Paulo por *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. *Rev Saude Publica*. 2000;34(6):570–577. doi:10.1590/S0034-89102000000600002
22. Barbosa GL, Holcman MM, Pereira M, Gomes AHA, Wanderley DMV. Indicadores de infestação larvária e influência do porte populacional na transmissão de dengue no estado de São Paulo, Brasil: um estudo ecológico no período de 2007-2008. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2012;21(2):195–204. doi:10.5123/S1679-49742012000200002
23. Sampaio S, Barbosa G, Ferreira I, Pereira M, Wanderley D, Fonseca-Junior D. “Todos juntos contra *Aedes aegypti*” – O desafio do controle vetorial. *BEPA Bol Epidemiológico Paul*. 2016;13(149):9–14. http://www.saude.sp.gov.br/resources/ccd/homepage/bepa/edicao-2016/edicao_149_-_maio_2.pdf.
24. Pereira M, Barbosa GL, Holcman MM, Gomes AHA, Ferreira ITRN, Wanderley DMV. Vigilância entomológica e controle vetorial da dengue no estado de São Paulo. *BEPA Bol Epidemiológico Paul*. 2015;12(135–136):11–16. http://www.saude.sp.gov.br/resources/ccd/homepage/bepa/edicao-2015/135-136_site_2.pdf.
25. Glasser CM, Gomes A de C. Clima e sobreposição da distribuição de *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* na infestação do Estado de São Paulo. *Rev Saude Publica*. 2002;36(2):166–172. doi:10.1590/S0034-89102002000200008

26. Glasser CM, Pereira M, Katz G, et al. Dengue no estado de São Paulo: exemplo da complexidade do problema neste final de século. *Rev CIP*. 1998;1(1). <ftp://ftp.cip.saude.sp.gov.br/public/revistac4.htm>.
27. Corrêa PRL, França E, Bogutchi TF. Infestação pelo *Aedes aegypti* e ocorrência da dengue em Belo Horizonte, Minas Gerais. *Rev Saude Publica*. 2005;39(1):33–40. doi:10.1590/S0034-89102005000100005
28. Souza SS de, Silva IG da, Silva HHG da. Associação entre incidência de dengue, pluviosidade e densidade larvária de *Aedes aegypti*, no Estado de Goiás. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43(2):152–155. doi:10.1590/S0037-86822010000200009
29. Teixeira M da G, Barreto ML, Costa M da CN, Ferreira LDA, Vasconcelos PFC, Cairncross S. Dynamics of dengue virus circulation: a silent epidemic in a complex urban area. *Trop Med Int Heal*. 2002;7(9):757–762. doi:10.1046/j.1365-3156.2002.00930.x
30. Barbosa GL, Donalísio MR, Stephan C, et al. Spatial Distribution of the Risk of Dengue and the Entomological Indicators in Sumaré, State of São Paulo, Brazil. Barrera R, org. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(5):e2873. doi:10.1371/journal.pntd.0002873
31. IBGE. *Atlas Nacional do Brasil - Milton Santos.*; 2010.
32. Gubler DJ. Dengue, urbanization and globalization: The unholy trinity of the 21st Century. *Trop Med Health*. 2011;39(4):3–11. doi:10.2149/tmh.2011-S05
33. Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. Grupo Técnico de Arboviroses e Grupo Técnico de Vigilância em Saúde. *Diretrizes para a Prevenção e o Controle das Arboviroses Urbanas no Estado de São Paulo.*; 2017. http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/publicacoes/diretrizes2017_arboviroses_esp.pdf.
34. Barata EA de F, Costa AIP da, Chiaravalloti Neto F, Glasser CM, Barata JMS, Natal D. População de *Aedes aegypti* (L.) em área endêmica de dengue, Sudeste do Brasil. *Rev Saude Publica*. 2001;35(3):237–242. doi:10.1590/S0034-89102001000300004
35. Rodrigues M, Marques G, Serpa L, et al. Density of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* and its association with number of residents and meteorological variables in the home environment of dengue endemic area, São Paulo, Brazil. *Parasit Vectors*. 2015;8(1):115. doi:10.1186/s13071-015-0703-y
36. Barbosa GL, Andrade VR, Henrique A, Gomes A. Infestação por *Aedes aegypti* em imóveis fechados nas visitas para vigilância e controle vetorial de dengue em municípios do Estado de São Paulo Analyses of the *Aedes aegypti* infestation in buildings found closed in the dengue surveillance and vector contr. *BEPA Bol Epidemiológico Paul*. 2012;9(104):14–23. http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-42722012000800002&nrm=iso.
37. Coelho GE. Dengue: desafios atuais. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2008;17(3). doi:10.5123/S1679-49742008000300008

38. Chiaravalloti Neto F, Fiorin AM, Conversani DT, et al. Controle do vetor do dengue e participação da comunidade em Catanduva, São Paulo, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2003;19(6):1739–1749. doi:10.1590/S0102-311X2003000600018
39. Rico-Hesse R. Microevolution and virulence of dengue viruses. *Adv Virus Res*. 2003;59(2):315–341. doi:10.1177/0145721709355835.Continuous
40. Drumond BP, Mondini A, Schmidt DJ, Bosch I, Nogueira ML. Population dynamics of DENV-1 genotype V in Brazil is characterized by co-circulation and strain/lineage replacement. *Arch Virol*. 2012;157(11):2061–2073. doi:10.1007/s00705-012-1393-9
41. Siqueira JB, Martelli CMT, Coelho GE, Simplicio ACDR, Hatch DL. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(1):48–53. doi:10.3201/eid1101.031091
42. Faria NR da C, Nogueira RMR, de Filippis AMB, et al. Twenty Years of DENV-2 Activity in Brazil: Molecular Characterization and Phylogeny of Strains Isolated from 1990 to 2010. Powers AM, org. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(3):e2095. doi:10.1371/journal.pntd.0002095
43. Drumond BP, Mondini A, Schmidt DJ, Bronzoni RV de M, Bosch I, Nogueira ML. Circulation of Different Lineages of Dengue Virus 2, Genotype American/Asian in Brazil: Dynamics and Molecular and Phylogenetic Characterization. Vasilakis N, org. *PLoS One*. 2013;8(3):e59422. doi:10.1371/journal.pone.0059422
44. Oliveira MF, Galvao Araujo JM, Ferreira OC, et al. Two lineages of dengue virus type 2, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(3):576–578. doi:10.3201/eid1603.090996
45. Araújo JMG de, Bello G, Schatzmayr HG, Santos FB dos, Nogueira RMR. Dengue virus type 3 in Brazil: a phylogenetic perspective. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(3):526–529. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19547883>.
46. de Castro MG, de Nogueira FB, Nogueira RMR, Lourenço-de-Oliveira R, dos Santos FB. Genetic variation in the 3' untranslated region of dengue virus serotype 3 strains isolated from mosquitoes and humans in Brazil. *Virology*. 2013;10:3. doi:10.1186/1743-422X-10-3
47. Nogueira RMR, Schatzmayr HG, Bispo de Filippis AM, et al. Dengue Virus Type 3, Brazil, 2002. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(9):1376–1381. doi:10.3201/eid1109.041043
48. Araújo JMG de, Bello G, Romero H, Nogueira RMR. Origin and Evolution of Dengue Virus Type 3 in Brazil. Powers AM, org. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(9):e1784. doi:10.1371/journal.pntd.0001784
49. Mondini A, de Moraes Bronzoni RV, Nunes SHP, et al. Spatio-Temporal Tracking and Phylodynamics of an Urban Dengue 3 Outbreak in São Paulo, Brazil. Gubler D, org. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(5):e448. doi:10.1371/journal.pntd.0000448
50. Barcelos Figueiredo L, Batista Cecílio A, Portela Ferreira G, et al. Dengue virus

- 3 genotype 1 associated with dengue fever and dengue hemorrhagic fever, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(2):314–316. doi:10.3201/eid1402.070278
51. Nunes MRT, Faria NR, Vasconcelos HB, et al. Phylogeography of dengue virus serotype 4, Brazil, 2010-2011. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(11):1858–1864. doi:10.3201/eid1811.120217
 52. de Souza RP, Rocco IM, Maeda AY, et al. Dengue Virus Type 4 Phylogenetics in Brazil 2011: Looking beyond the Veil. Powers AM, org. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(12):e1439. doi:10.1371/journal.pntd.0001439
 53. Kochel TJ, Watts DM, Halstead SB, et al. Effect of dengue-1 antibodies on American dengue-2 viral infection and dengue haemorrhagic fever. *Lancet*. 2002;360(9329):310–312. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09522-3
 54. Messer WB, Gubler DJ, Harris E, Sivananthan K, de Silva AM. Emergence and global spread of a dengue serotype 3, subtype III virus. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(7):800–809. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12899133>.
 55. Hay SI, Myers MF, Burke DS, et al. Etiology of interepidemic periods of mosquito-borne disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(16):9335–9339. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10922081>.
 56. Romano CM, de Matos AM, Araújo ESA, et al. Characterization of Dengue Virus Type 2: New Insights on the 2010 Brazilian Epidemic. Rénia L, org. *PLoS One*. 2010;5(7):e11811. doi:10.1371/journal.pone.0011811
 57. Lourenço J, Recker M. Viral and Epidemiological Determinants of the Invasion Dynamics of Novel Dengue Genotypes. Rico-Hesse R, org. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(11):e894. doi:10.1371/journal.pntd.0000894
 58. Joshi V, Mourya DT, Sharma RC. Persistence of dengue-3 virus through transovarial transmission passage in successive generations of *Aedes aegypti* mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;67(2):158–161. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12389940>.
 59. Rodriguez-Barraquer I, Cordeiro MT, Braga C, de Souza W V., Marques ET, Cummings DAT. From re-emergence to hyperendemicity: the natural history of the dengue epidemic in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(1):e935. doi:10.1371/journal.pntd.0000935
 60. Hammond SN, Balmaseda A, Pérez L, et al. Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73(6).
 61. Kouri GP, Guzmán MG, Bravo JR, Triana C. Dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic, 1981. *Bull World Health Organ*. 1989;67(4):375–380. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2491263&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
 62. Chareonsook O, Foy HM, Teeraratkul A, Silarug N. Changing epidemiology of dengue hemorrhagic fever in Thailand. *Epidemiol Infect*. 1999;122(1):161–166. doi:undefined
 63. PAHO. Dengue Hemorrhagic Fever in Venezuela. *Epidemiol Bull*.

- 1990;11(2):7–9.
<http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/32622/8372.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
64. Gamble J, Bethell D, Day NP, et al. Age-related changes in microvascular permeability: a significant factor in the susceptibility of children to shock? *Clin Sci (Lond)*. 2000;98(2):211–216. doi:10.1042/CS19990296
 65. Paixão ES, Costa M da CN, Rodrigues LC, et al. Trends and factors associated with dengue mortality and fatality in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48(4):399–405. doi:10.1590/0037-8682-0145-2015
 66. Amâncio FF, Heringer TP, De Oliveira CDCHB, et al. Clinical profiles and factors associated with death in adults with dengue admitted to intensive care units, Minas Gerais, Brazil. *PLoS One*. 2015;10(6):1–16. doi:10.1371/journal.pone.0129046
 67. Moraes GH, de Fátima Duarte E, Duarte EC, de Fatima Duarte E, Duarte EC. Determinants of mortality from severe dengue in Brazil: a population-based case-control study. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;88(4):670–676. doi:10.4269/ajtmh.11-0774
 68. Campos KB, Amâncio FF, de Araújo VEM, Carneiro M. Factors associated with death from dengue in the state of Minas Gerais, Brazil: historical cohort study. *Trop Med Int Heal*. 2015;20(2):211–218. doi:10.1111/tmi.12425
 69. Pinto RC, De Castro DB, De Albuquerque BC, et al. Mortality predictors in patients with severe dengue in the state of Amazonas, Brazil. Cox D, org. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161884. doi:10.1371/journal.pone.0161884
 70. Pang J, Salim A, Lee VJ, et al. Diabetes with hypertension as risk factors for adult dengue hemorrhagic fever in a predominantly dengue serotype 2 epidemic: a case control study. Halstead SB, org. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(5):e1641. doi:10.1371/journal.pntd.0001641
 71. Rowe EK, Leo Y-S, Wong JGX, et al. Challenges in Dengue Fever in the Elderly: Atypical Presentation and Risk of Severe Dengue and Hospital-Acquired Infection. Wills B, org. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(4):e2777. doi:10.1371/journal.pntd.0002777
 72. Rigau-Perez JG, Laufer MK. Dengue-Related Deaths in Puerto Rico, 1992–1996: Diagnosis and Clinical Alarm Signals. *Clin Infect Dis*. 2006;42(9):1241–1246. doi:10.1086/501355
 73. Lan NTP, Kikuchi M, Huong VTQ, et al. Protective and Enhancing HLA Alleles, HLA-DRB1*0901 and HLA-A*24, for Severe Forms of Dengue Virus Infection, Dengue Hemorrhagic Fever and Dengue Shock Syndrome. Harris E, org. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(10):e304. doi:10.1371/journal.pntd.0000304
 74. Appanna R, Ponnampalavanar S, Lum Chai See L, Sekaran SD. Susceptible and Protective HLA Class 1 Alleles against Dengue Fever and Dengue Hemorrhagic Fever Patients in a Malaysian Population. Schneider BS, org. *PLoS One*. 2010;5(9):e13029. doi:10.1371/journal.pone.0013029
 75. Dejnirattisai W, Supasa P, Wongwiwat W, et al. Dengue virus sero-cross-

- reactivity drives antibody- dependent enhancement of infection with zika virus. 2016;(June):1–8. doi:10.1038/nl.3515.NATURE
76. Guzmán MG, Kourí G. Dengue diagnosis, advances and challenges. *Int J Infect Dis.* 2004;8(2):69–80. doi:10.1016/j.ijid.2003.03.003
 77. Nisalak A. Laboratory diagnosis of dengue virus infections. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2015;46 Suppl 1:55–76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26506733>.
 78. Kradin RL. *Diagnostic Pathology of Infectious Disease.* 1st ed (Saunders, org.); 2010.
 79. Rothman AL. Immunity to dengue virus: a tale of original antigenic sin and tropical cytokine storms. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(8):532–543. doi:10.1038/nri3014
 80. Pang X, Zhang R, Cheng G. Progress towards understanding the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Virologica Sinica.* <http://link.springer.com/10.1007/s12250-016-3855-9>. Published novembro 14, 2016.
 81. Thomas L, Brouste Y, Najioullah F, et al. Predictors of severe manifestations in a cohort of adult dengue patients. *J Clin Virol.* 2010;48(2):96–99. doi:10.1016/j.jcv.2010.03.008
 82. Zhang H, Zhou YP, Peng HJ, et al. Predictive symptoms and signs of severe dengue disease for patients with dengue fever: A meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/359308
 83. Lei H-Y, Yeh T-M, Liu H-S, Lin Y-S, Chen S-H, Liu C-C. Immunopathogenesis of Dengue Virus Infection. *J Biomed Sci.* 2001;8(5):377–388. doi:10.1159/000054058
 84. Mongkolsapaya J, Dejnirattisai W, Xu X, et al. Original antigenic sin and apoptosis in the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Nat Med.* 2003;9:921. <http://dx.doi.org/10.1038/nm887>.
 85. Guzman MG, Alvarez M, Halstead SB. Secondary infection as a risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: An historical perspective and role of antibody-dependent enhancement of infection. *Arch Virol.* 2013;158(7):1445–1459. doi:10.1007/s00705-013-1645-3
 86. Recker M, Blyuss KB, Simmons CP, et al. Immunological serotype interactions and their effect on the epidemiological pattern of dengue. *Proc R Soc B Biol Sci.* 2009;276(1667):2541–2548. doi:10.1098/rspb.2009.0331
 87. Anderson KB, Gibbons R V., Cummings DAT, et al. A Shorter Time Interval Between First and Second Dengue Infections Is Associated With Protection From Clinical Illness in a School-based Cohort in Thailand. *J Infect Dis.* 2014;209(3):360–368. doi:10.1093/infdis/jit436
 88. Morrison AC, Minnick SL, Rocha C, et al. Epidemiology of Dengue Virus in Iquitos, Peru 1999 to 2005: Interepidemic and Epidemic Patterns of Transmission. Tesh RB, org. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(5):e670. doi:10.1371/journal.pntd.0000670

89. Montoya M, Gresh L, Mercado JC, et al. Symptomatic Versus Inapparent Outcome in Repeat Dengue Virus Infections Is Influenced by the Time Interval between Infections and Study Year. Rothman AL, org. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(8):e2357. doi:10.1371/journal.pntd.0002357
90. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RA, Barata RB, Rodrigues LC. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: Social and environmental context, policies, interventions, and research needs. *Lancet*. 2011;377(9780):1877–1889. doi:10.1016/S0140-6736(11)60202-X
91. PAHO. *Dengue: Guidelines for patient care in the Region of the Americas*.; 2016. doi:10.22435/hsr.v18i1.4275.95-103
92. Figueiró AC, Hartz ZM de A, Brito CAA de, et al. Óbito por dengue como evento sentinela para avaliação da qualidade da assistência: estudo de caso em dois municípios da Região Nordeste, Brasil, 2008. *Cad Saude Publica*. 2011;27(12):13. doi:10.1590/S0102-311X2011001200009
93. Vinhal LC. Avaliação da Qualidade da Assistência Hospitalar para os Casos Graves de Dengue. 2008. <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/4824/2/1288.pdf>. Acessado agosto 15, 2017.
94. Vieira Machado AA, Estevan AO, Sales A, Brabes KC da S, Croda J, Negrão FJ. Direct Costs of Dengue Hospitalization in Brazil: Public and Private Health Care Systems and Use of WHO Guidelines. Meltzer MI, org. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(9):e3104. doi:10.1371/journal.pntd.0003104
95. Gubler DJ. Dengue/dengue haemorrhagic fever: history and current status. *Novartis Found Symp*. 2006;277:3-16; discussion 16-22, 71–73, 251–253. doi:10.1002/0470058005.ch2
96. Osanai CH, Travassos da Rosa AP, Tang AT, do Amaral RS, Passos AD, Tauil PL. [Dengue outbreak in Boa Vista, Roraima. Preliminary report]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1983;25(1):53–54.
97. Teixeira MG, Costa M da CN, Barreto F, Barreto ML. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2009;25:S7-18. doi:10.1590/S0102-311X2009001300002
98. PAHO/WHO. *Number of Reported Cases of Dengue and Severe Dengue (SD) in the Americas, by Country: Deaths (SD/D)x100 CFR Figures for 2016 (to week noted by each country)*. Vol 2016.; 2017. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=&gid=37782&lang=pt.
99. Pontes RJS, Ruffino-Netto A. Dengue em localidade urbana da região sudeste do Brasil: aspectos epidemiológicos. *Rev Saude Publica*. 1994;28(3):218–227. doi:10.1590/S0034-89101994000300010
100. Pereira M, Suzuki A, Bisordi I, et al. Dengue no estado de São Paulo: situação epidemiológica e ações desenvolvidas em 2013. *BEPA Bol Epidemiológico Paul*. 2013;10(119):3–14.
101. Pontes RJS, Dal Fabbro AL, Rocha G de M, et al. Epidemia de dengue em

- Ribeirão Preto, SP, Brasil: nota prévia. *Rev Saude Publica*. 1991;25(4):315–317. doi:10.1590/S0034-89101991000400011
102. Nogueira RM, Miagostovich MP, Lampe E, Souza RW, Zagne SM, Schatzmayr HG. Dengue epidemic in the stage of Rio de Janeiro, Brazil, 1990-1: co-circulation of dengue 1 and dengue 2 serotypes. *Epidemiol Infect*. 1993;111(1):163–170.
 103. Rocco IM, Kavakama BB, Santos CLS. First isolation of dengue 3 in Brazil from an imported case. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2001;43(1):55–57. doi:10.1590/S0036-46652001000100011
 104. Secretaria de Estado da Saúde. Identificação do sorotipo DENV 4, GVE 29 : São José do Rio Preto, municípios de São José do Rio Preto e Paulo de Faria, SP, Brasil. *BEPA Bol Epidemiológico Paul*. 2011;8(89).
 105. BRASIL. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico - Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 51, 2016. Vol 48*; 2017.
 106. Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. *Dengue - dados estatísticos*; 2017.
 107. Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. Grupo Executivo de Dengue. Dengue no estado de São Paulo: situação epidemiológica em 2014/2015. *BEPA Bol Epidemiológico Paul*. 2015;12(143):23–32. http://www.saude.sp.gov.br/resources/ccd/homepage/bepa/edicao-2015/edicao_143_-_novembro_3.pdf.
 108. Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. Distribuição dos casos de dengue notificados e confirmados (autóctones e importados) no estado de SP, segundo o município de residência. http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/cve_dengue.html. Published 2015. Acessado julho 12, 2016.
 109. Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. Distribuição dos casos de dengue autóctones segundo o município provável de infecção e casos importados de outros estados segundo o município de residência no Estado de São Paulo, ano 2010. http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/zoo/den10_import_autoc.htm. Published 2010. Acessado julho 12, 2016.
 110. Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. Casos autóctones confirmados de dengue por município e semana epidemiológica ano 2005 no estado de São Paulo. <http://portal.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/agrivos/dengue/dados-estatisticos>. Published 2005. Acessado julho 12, 2016.
 111. Teixeira MG, Siqueira, JB, Ferreira GLC, Bricks L, Joint G. Epidemiological Trends of Dengue Disease in Brazil (2000–2010): A Systematic Literature Search and Analysis. Unnasch TR, org. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(12):e2520. doi:10.1371/journal.pntd.0002520
 112. Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. Monitoramento dos

- casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 37. *Bol Epidemiológico*. 2016;47.
113. Racloz V, Ramsey R, Tong S, Hu W. Surveillance of dengue fever virus: A review of epidemiological models and early warning systems. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(5). doi:10.1371/journal.pntd.0001648
 114. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2010. <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=sp>. Acessado junho 18, 2017.
 115. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Divisão Regional do Brasil em mesorregiões e microrregiões geográficas. 1990;l(9). [https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/monografias/GEBIS - RJ/DRB/Divisao_regional_v01.pdf](https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/monografias/GEBIS-RJ/DRB/Divisao_regional_v01.pdf).
 116. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Divisão Regional do Brasil. https://ww2.ibge.gov.br/home/geociencias/geografia/default_div_int.shtm. Acessado março 3, 2018.
 117. Brasil. Ministério da Saúde. Nova classificação de caso de dengue – OMS. 2013:1–6. http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/novo/Download/Nova_classificacao_de_caso_de_dengue_OMS.pdf.
 118. Clark GG, Vorndam A V, Rigau-Pérez JG. The dengue and dengue hemorrhagic fever epidemic in Puerto Rico, 1994-1995. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;64(1):67–74. doi:10.4269/ajtmh.2001.64.67
 119. Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. Coordenadoria de Controle de, Vranjac”. DC de VE “Prof. A. Guia de Vigilância Epidemiológica. 2012. http://portal.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/publicacoes/cve12_guia_ve_atualizado.pdf.
 120. Ministério da Saúde. *Sistema de Informação de Agravos de Notificação-SINAN: normas e rotinas*. Vol 2ª edição.; 2007. doi:ISBN 978-85-334-1331-3 1.
 121. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº204, de 17 de fevereiro de 2016. Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. *Diário Of da União*. 2016;32(18):23–24.
 122. Brasil. Ministério da Saúde. SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação. <http://portalsinan.saude.gov.br/sinan>. Published 2016. Acessado fevereiro 3, 2017.
 123. Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Dados Estatísticos. <http://portal.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/gravos/dengue/dados-estatisticos>. Published 2018. Acessado março 1, 2018.
 124. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Diretrizes*

- Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue.*; 2009. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_nacionais_prevencao_controle_dengue.pdf.
125. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativas de população. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?=&t=downloads>. Acessado janeiro 5, 2018.
 126. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Brasil em Síntese. <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/sao-paulo/panorama>. Published 2017.
 127. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Bases cartográficas - malhas digitais. <https://mapas.ibge.gov.br/bases-e-referenciais/bases-cartograficas/malhas-digitais.html>. Acessado março 7, 2017.
 128. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS - Departamento de Informática do SUS. CNES - Estabelecimentos com tipo de atendimento prestado - internação - São Paulo. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?cnes/cnv/atintsp.def>. Acessado fevereiro 9, 2018.
 129. Brasil. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico - Indicadores de Vigilância em Saúde descritos segundo a variável raça/ cor, Brasil.*; 2017. doi:2358-9450
 130. Brasil. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico - Dengue: monitoramento até a Semana Epidemiológica (SE) 18 de 2014.*; 2014. <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/20/Boletim-Dengue3-abril-2014.pdf>.
 131. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Produto Interno Bruto dos Municípios. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/economicas/contas-nacionais/9088-produto-interno-bruto-dos-municipios.html?=&t=o-que-e>. Published 2017. Acessado março 24, 2018.
 132. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. *Manual instrutivo da Rede de Atenção às Urgências e Emergências no Sistema Único de Saúde (SUS).*; 2013. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_instrutivo_rede_atencao_urgencias.pdf.
 133. Szklo M. *Beyond the basics*. 3rd ed.; 2014. doi:10.1016/j.ijmedinf.2010.04.003
 134. Marshall RJ. Mapping Disease and Mortality Rates Using Empirical Bayes Estimators. *Appl Stat*. 1991;40(2):283. doi:10.2307/2347593
 135. Anselin L. *Spatial Econometrics: Methods and Models*. Vol 4. Dordrecht: Springer Netherlands; 1988. doi:10.1007/978-94-015-7799-1
 136. Kim H-J, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000;19(3):335–351. doi:10.1002/(SICI)1097-0258(20000215)19:3<335::AID-SIM336>3.0.CO;2-Z
 137. Clegg LX, Hankey BF, Tiwari R, Feuer EJ, Edwards BK. Estimating average annual per cent change in trend analysis. *Stat Med*. 2009;28(29):3670–3682. doi:10.1002/sim.3733
 138. Kim J, Kim H-J. Consistent Model Selection in Segmented Line Regression. *J*

- Stat Plan Inference*. 2016;170:106–116. doi:10.1016/j.jspi.2015.09.008
139. Yang S, Wu J, Ding C, et al. Epidemiological features of and changes in incidence of infectious diseases in China in the first decade after the SARS outbreak: an observational trend study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(7):716–725. doi:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30227-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30227-X)
 140. Kulldorff M. SaTScanTM User Guide - for version 9.6. 2018:66–67. https://www.satscan.org/cgi-bin/satscan/register.pl/SaTScan_Users_Guide.pdf?todo=process_userguide_download.
 141. Kulldorff M. A spatial scan statistic. *Commun Stat - Theory Methods*. 1997;26(6):1481–1496. doi:10.1080/03610929708831995
 142. Kulldorff M, Athas WF, Feurer EJ, Miller BA, Key CR. Evaluating cluster alarms: a space-time scan statistic and brain cancer in Los Alamos, New Mexico. *Am J Public Health*. 1998;88(9):1377–1380. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9736881>.
 143. Kulldorff M, Nagarwalla N. Spatial disease clusters: Detection and inference. *Stat Med*. 1995;14(8):799–810. doi:10.1002/sim.4780140809
 144. Ribeiro SHR, Costa MA. Optimal selection of the spatial scan parameters for cluster detection: A simulation study. *Spat Spatiotemporal Epidemiol*. 2012;3(2):107–120. doi:<https://doi.org/10.1016/j.sste.2012.04.004>
 145. Han J, Zhu L, Kulldorff M, et al. Using Gini coefficient to determining optimal cluster reporting sizes for spatial scan statistics. *Int J Health Geogr*. 2016;15(1):27. doi:10.1186/s12942-016-0056-6
 146. Prates MO, Kulldorff M, Assunção RM. Relative risk estimates from spatial and space-time scan statistics: are they biased? *Stat Med*. 2014;33(15):2634–2644. doi:10.1002/sim.6143
 147. Blangiardo M. *Spatial and Spatio-temporal Bayesian Models with R-INLA*. 1st ed. (Wiley - Jhon Wiley and Sons L, org.); 2015.
 148. Blangiardo M, Cameletti M, Baio G, Rue H. Spatial and spatio-temporal models with R-INLA. *Spat Spatiotemporal Epidemiol*. 2013;4:33–49. doi:10.1016/j.sste.2012.12.001
 149. Simpson DP, Rue H, Martins TG, Riebler A, Sørbye SH. Penalising model component complexity: A principled, practical approach to constructing priors. março 2014. <http://arxiv.org/abs/1403.4630>.
 150. Rothman KJ, Greenland S, Associate TLL. *Modern Epidemiology, 3rd Edition*. Vol 44 Suppl 2.; 2014. doi:10.1002/hast.292
 151. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9963):117–171. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2

152. Wang H, Naghavi M, Allen C, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459–1544. doi:10.1016/S0140-6736(16)31012-1
153. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1151–1210. doi:10.1016/S0140-6736(17)32152-9
154. Teixeira M da G, Costa M da CN, Barreto ML, Mota E. Dengue and dengue hemorrhagic fever epidemics in Brazil: what research is needed based on trends, surveillance, and control experiences? *Cad Saude Publica*. 2005;21(5):1307–1315. doi:10.1590/S0102-311X2005000500002
155. Nogueira RMR, Miagostovich MP, Schatzmayr HG, et al. Dengue in the State of Rio de Janeiro, Brazil, 1986-1998. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1999;94(3):297–304. doi:10.1590/S0074-02761999000300004
156. Cordeiro MT, Schatzmayr HG, Nogueira RMR, Oliveira VF de, Melo WT de, Carvalho EF de. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the State of Pernambuco, 1995-2006. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007;40(6):605–611. doi:10.1590/S0037-86822007000600001
157. Vilar DCLF. Aspectos clínicos e epidemiológicos do dengue hemorrágico no Ceará, no período de 1994 a 2006. 2008. <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/5059>.
158. Pontes RJS, Ruffino-Netto A. Vigilância e busca ativa de casos suspeitos de dengue hemorrágico em Ribeirão Preto, São Paulo. *Rev Panam Salud Pública*. 1997;1(3):186–192. doi:10.1590/S1020-49891997000300004
159. Martins-Melo FR, Ramos AN, Alencar CH, Heukelbach J. Mortality from neglected tropical diseases in Brazil, 2000–2011. *Bull World Health Organ*. 2016;94(2):103–110. doi:10.2471/BLT.15.152363
160. Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Dengue - dados estatísticos. <http://portal.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/agrivos/dengue/dados-estatisticos>. Published 2018. Acessado fevereiro 12, 2017.
161. Graham RR, Juffrie M, Tan R, et al. A prospective seroepidemiologic study on dengue in children four to nine years of age in Yogyakarta, Indonesia I. studies in 1995-1996. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61(3):412–419. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10497982>.
162. Kourí G, Guzman MG, Bravo J. Dengue hemorrágico en Cuba. Crônica de una epidemia. *Bol la Of Sanit Panam*. 1986;100(3):322–329. <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/15825/v100n3p322.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
163. Watts DM, Porter KR, Putvatana P, et al. Failure of secondary infection with

- American genotype dengue 2 to cause dengue haemorrhagic fever. *Lancet*. 1999;354(9188):1431–1434. doi:10.1016/S0140-6736(99)04015-5
164. Rico-Hesse R, Harrison LM, Salas RA, et al. Origins of dengue type 2 viruses associated with increased pathogenicity in the Americas. *Virology*. 1997;230(2):244–251. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9143280>.
 165. Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Dengue em números. *BEPA Bol Epidemiológico Paul*. 2007;4:19–22. http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-42722007001200004&nrm=iso.
 166. Teixeira MG, Costa MCN, Coelho G, Barreto ML. Recent Shift in Age Pattern of Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(10):1663–1663. doi:10.3201/eid1410.071164
 167. Dias Júnior J de J, Branco M dos RFC, Queiroz RC de S, Santos AM dos, Moreira EPB, Silva M do S da. Analysis of dengue cases according to clinical severity, São Luís, Maranhão, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2017;59. doi:10.1590/s1678-9946201759071
 168. Cavalcanti LP, Vilar D, Souza-Santos R, Teixeira MG. Change in Age Pattern of Persons with Dengue, Northeastern Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(1):132–134. doi:10.3201/eid1701.100321
 169. Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Dengue no Estado de São Paulo. *BEPA Bol Epidemiológico Paul*. 2012;9:22–43. http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-42722012000200003&nrm=iso.
 170. Low JGH, Ong A, Tan LK, et al. The Early Clinical Features of Dengue in Adults: Challenges for Early Clinical Diagnosis. Harris E, org. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(5):e1191. doi:10.1371/journal.pntd.0001191
 171. García-Rivera EJ, Rigau-Pérez JG. Dengue severity in the elderly in Puerto Rico. *Rev Panam Salud Pública*. 2003;13(6):362–368. doi:10.1590/S1020-49892003000500004
 172. Temporao JG, Penna GO, Carmo EH, et al. Dengue virus serotype 4, Roraima State, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(5):938–940. doi:10.3201/eid1705.101681
 173. Rocha BAM, Guilarde AO, Argolo AFLT, et al. Dengue-specific serotype related to clinical severity during the 2012/2013 epidemic in centre of Brazil. *Infect Dis Poverty*. 2017;6(1):116. doi:10.1186/s40249-017-0328-9
 174. Heringer M, Souza TMA, Lima M da RQ, et al. Dengue type 4 in Rio de Janeiro, Brazil: case characterization following its introduction in an endemic region. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):410. doi:10.1186/s12879-017-2488-4
 175. Villabona-Arenas CJ, de Oliveira JL, de Sousa-Capra C, Balarini K, Pereira da Fonseca CRT, Zanotto PM de A. Epidemiological dynamics of an urban Dengue 4 outbreak in São Paulo, Brazil. *PeerJ*. 2016;4:e1892.

doi:10.7717/peerj.1892

176. Colombo TE, Vedovello D, Pacca-Mazaro CC, et al. Dengue virus surveillance: Detection of DENV-4 in the city of São José do Rio Preto, SP, Brazil. *Acta Trop.* 2016;164:84–89. doi:10.1016/j.actatropica.2016.09.004
177. Nunes MRT, Faria NR, de Vasconcelos JM, et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. *BMC Med.* 2015;13(1):102. doi:10.1186/s12916-015-0348-x
178. Zanluca C, Melo VCA de, Mosimann ALP, Santos GIV dos, Santos CND dos, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015;110(4):569–572. doi:10.1590/0074-02760150192
179. Rodriguez-Morales AJ, Villamil-Gómez WE, Franco-Paredes C. The arboviral burden of disease caused by co-circulation and co-infection of dengue, chikungunya and Zika in the Americas. *Travel Med Infect Dis.* 2016;14(3):177–179. doi:10.1016/j.tmaid.2016.05.004
180. Cardoso CW, Paploski IAD, Kikuti M, et al. Outbreak of Exanthematous Illness Associated with Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses, Salvador, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(12):2274–2276. doi:10.3201/eid2112.151167
181. Magalhaes T, Braga C, Cordeiro MT, et al. Zika virus displacement by a chikungunya outbreak in Recife, Brazil. Mossel E, org. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(11):e0006055. doi:10.1371/journal.pntd.0006055
182. Malta JMAS, Vargas A, Leite PL e, et al. Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika em municípios da Bahia, 2015. *Epidemiol e Serviços Saúde.* 2017;26(01):09-18. doi:10.5123/S1679-49742017000100002
183. Kleber de Oliveira W, Cortez-Escalante J, De Oliveira WTGH, et al. Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy — Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(9):242–247. doi:10.15585/mmwr.mm6509e2
184. Rodríguez-Morales AJ, Calvache-Benavides CE, Giraldo-Gómez J, et al. Post-chikungunya chronic arthralgia: Results from a retrospective follow-up study of 131 cases in Tolima, Colombia. *Travel Med Infect Dis.* 2016;14(1):58–59. doi:10.1016/j.tmaid.2015.09.001
185. Cao-Lormeau V, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak caused by Zika virus infection in French Polynesia. *Lancet.* 2016;6736(16):In press. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
186. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde B. Boletim epidemiológico - Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2017. 2018;49(2):13. <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/23/Boletim-2018-001-Dengue.pdf>.
187. Sarmiento-Ospina A, Vásquez-Serna H, Jimenez-Canizales CE, Villamil-Gómez WE, Rodriguez-Morales AJ. Zika virus associated deaths in Colombia.

- Lancet Infect Dis.* 2016;16(5):523–524. doi:10.1016/S1473-3099(16)30006-8
188. Freitas ARR, Cavalcanti L, Von Zuben AP, Donalisio MR. Excess Mortality Related to Chikungunya Epidemics in the Context of Co-circulation of Other Arboviruses in Brazil. *PLoS Curr.* 2017;9. doi:10.1371/currents.outbreaks.14608e586cd321d8d5088652d7a0d884
 189. Clara FA, Santiago SNC, M. FW, et al. Cross reactivity of commercial anti-dengue immunoassays in patients with acute Zika virus infection. *J Med Virol.* 2017;89(8):1477–1479. doi:10.1002/jmv.24789
 190. Braga JU, Bressan C, Dalvi APR, et al. Accuracy of Zika virus disease case definition during simultaneous Dengue and Chikungunya epidemics. Ng LFP, org. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179725. doi:10.1371/journal.pone.0179725
 191. Roth A, Mercier a, Lepers C, et al. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections – an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012–2014. *Eurosurveillance.* 2014;19(41):1–8. doi:https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.41.20929
 192. Benjamin Kjellson. Spatiotemporal Outbreak Detection - A Scan Statistic Based on the Zero-Inflated Poisson Distribution. 2015.
 193. Cançado ALF, da-Silva CQ, da Silva MF. A spatial scan statistic for zero-inflated Poisson process. novembro 2013. <http://arxiv.org/abs/1311.4196>. Acessado julho 29, 2018.
 194. Cançado ALF, Fernandes LB, da-Silva CQ. A Bayesian spatial scan statistic for zero-inflated count data. *Spat Stat.* 2017;20:57–75. doi:10.1016/J.SPASTA.2017.01.005
 195. Cummings DAT, Iamsirithaworn S, Lessler JT, et al. The Impact of the Demographic Transition on Dengue in Thailand: Insights from a Statistical Analysis and Mathematical Modeling. Farrar J, org. *PLoS Med.* 2009;6(9):e1000139. doi:10.1371/journal.pmed.1000139
 196. Tauil PL. Urbanização e ecologia do dengue. *Cad Saude Publica.* 2001;17(suppl):S99–S102. doi:10.1590/S0102-311X2001000700018
 197. Wu P-C, Lay J-G, Guo H-R, Lin C-Y, Lung S-C, Su H-J. Higher temperature and urbanization affect the spatial patterns of dengue fever transmission in subtropical Taiwan. *Sci Total Environ.* 2009;407(7):2224–2233. doi:10.1016/j.scitotenv.2008.11.034
 198. Alhaeli A, Bahkali S, Ali A, Househ MS, El-Metwally AA. The epidemiology of Dengue fever in Saudi Arabia: A systematic review. *J Infect Public Health.* 2016;9(2):117–124. doi:10.1016/j.jiph.2015.05.006
 199. UN-HABITAT. *State of Latin American and Caribbean cities - Towards a new urban transition.* (UN-HABITAT, org.); 2012.
 200. Sevcenko N. *A Revolta da Vacina: mentes insanas em corpos rebeldes.* 2ª reimpre. São Paulo: Cosac Naify; 2010.