

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Caracterização dos Custos Diretos e Indiretos de Dengue em Mato Grosso  
do Sul**

**ALESSANDRA APARECIDA VIEIRA MACHADO**

**Dourados - MS**

**2019**

ALESSANDRA APARECIDA VIEIRA MACHADO

Caracterização dos Custos Diretos e Indiretos de Dengue em Mato Grosso do Sul

Área do CNPq: Ciências da Saúde

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde

Área de concentração: Doenças Crônicas e Infecto-Parasitárias

Orientador: Prof.º Dr.º Fábio Juliano Negrão

Dourados - MS  
2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

M149c Machado, Alessandra Aparecida Vieira

Caracterização dos Custos Diretos e Indiretos de Dengue em Mato Grosso do Sul [recurso eletrônico] / Alessandra Aparecida Vieira Machado. -- 2019.

Arquivo em formato pdf.

Orientador: Fábio Juliano Negrão.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde)-Universidade Federal da Grande Dourados, 2019. Disponível no Repositório Institucional da UFGD em:

<https://portal.ufgd.edu.br/setor/biblioteca/repositorio>

1. Dengue. 2. Hospitalização. 3. Custos e Análises de Custo. I. Negrão, Fábio Juliano. II. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.



**UFPGD**

**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS**

**ATA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO APRESENTADA POR ALESSANDRA APARECIDA VIEIRA MACHADO, ALUNA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO "DOENÇAS CRÔNICAS E INFECTO-PARASITÁRIAS".**

Aos dezenove dias de julho de dois mil e dezenove, às quatorze horas, em sessão pública, realizou-se na Sala de Videoconferência da Biblioteca Central da Universidade Federal da Grande Dourados, a Defesa de Tese de Doutorado intitulada "Caracterização dos custos diretos e indiretos de dengue em Mato Grosso do Sul" apresentada pela doutoranda ALESSANDRA APARECIDA VIEIRA MACHADO, do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, à Banca Examinadora constituída pelos membros: Prof. Dr. Fábio Juliano Negrão/UFPGD (presidente/orientador), Profa. Dra. Simone Simionatto/UFPGD (membro titular), Prof. Dr. Elias Silva de Medeiros/UFPGD (membro titular), Dra. Cássia Barbosa Reis/UEMS (membro titular), Dra. Crhistinne Cavalheiro Maymone Gonçalves/UFMS (membro titular), Profa. Dra. Kelly Cristina da Silva Brabes/UFPGD (membro suplente) e Dra. Joyce Alencar dos Santos Radai/UFPGD (membro suplente). Iniciados os trabalhos, a presidência deu a conhecer a candidata e aos integrantes da Banca as normas a serem observadas na apresentação da Tese. Após a candidata ter apresentado a sua Tese, os componentes da Banca Examinadora fizeram suas arguições. Terminada a Defesa, a Banca Examinadora, em sessão secreta, passou aos trabalhos de julgamento, tendo sido a candidata considerada APROVADA, fazendo jus ao título de DOUTORA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE. Os membros da banca abaixo assinado atestam que a Profa. Dra. Crhistinne Cavalheiro Maymone Gonçalves participou de forma remota desta defesa de tese, considerando a candidata APROVADA, conforme declaração anexa. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata, que vai assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Dourados, 19 de julho de 2019.

Prof. Dr. Fábio Juliano Negrão

Profa. Dra. Simone Simionatto

Prof. Dr. Elias Silva de Medeiros

Profa. Dra. Cássia Barbosa Reis

Profa. Dra. Crhistinne Cavalheiro Maymone Gonçalves

- Participação Remota

(PARA USO EXCLUSIVO DA PROPP)

ATA HOMOLOGADA EM: \_\_/\_\_/\_\_, PELA PROPP/ UFPGD.

Pró-Reitoria de Ensino de Pós-Graduação e Pesquisa  
Assinatura e Carimbo

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a todos os pacientes, que voluntariamente e de maneira surpreendentemente disposta participaram da pesquisa. Dedico também aos pesquisadores da dengue no Brasil, pois realizar pesquisa em nosso país é para os fortes e persistentes!

## AGRADECIMENTO

Ao olhar para trás e ver a jornada percorrida vejo a necessidade de reconhecer que essa conquista não é só minha! Ao longo desses quatro anos de doutorado, foram muitas lutas, algumas pareciam montanhas intransponíveis, mas Deus – a quem tenho maior gratidão - O Criador do Céu e da Terra, com todo amor, enviou socorro! Socorro que muitas vezes veio por meio de pessoas maravilhosas, que estarão sempre presentes em meu coração:

Meus médicos: Leocir dos Santos Viscovini, Ricardo Mendes Alves Pereira; e Hugo Kimura, por terem usado todo o conhecimento e destreza no cuidado para com a minha saúde;

Meu orientador, Prof. Dr. Fábio Negrão, pela paciência e convivência extremamente enriquecedora ao longo desses 07 anos de caminhada científica que se iniciou no meu mestrado, bem como a todos os professores e funcionários do programa de pós-graduação em ciências da saúde da UFGD e do Laboratório de Pesquisa em Ciências da Saúde (LPCS), por compartilhar tantos conhecimentos, que me auxiliaram a olhar muitas coisas sobre outro ponto de vista.

Às “irmãs” de pesquisa: Viviane Noro, Renata, Luana e Lais Ortolani, pela convivência, risadas e lágrimas, e ao grupo “dengue” composto pelas “Negretes”: Bruna, Eny Jéssica, Rafaela, Jéssica (minha parceira e fiel escudeira na digitação e validação do banco de dados), e dos “Negretos” Everton Pontes e Fagner.

Ao FUNDECT, órgão financiador desta pesquisa, bem como às instituições que permitiram a realização da coleta e triagem dos pacientes: Hospital Cassems de Dourados (em especial Enf. Vanderlei e Dr. “Betinho”, por sempre me chamarem e motivarem os pacientes com “CID Alessandra-90/91” para participarem da pesquisa), Hospital Evangélico, Hospital Universitário, Posto de Saúde Seleta e UPA.

Aos professores doutores membros da banca: Cássia Reis, Adriana Brum, Júlio Croda, Kelly Brabes, Simone Simionatto, Elias Medeiros e Crhistinne Cavalheiro Maymone Gonçalves pelos preciosos apontamentos.

Pessoal da Vigilância Epidemiológica municipal e Estadual, carinho especial ao Sr. Wilson (Chefe do SINAN Estadual) e ao Enf. Devanildo (municipal) por todo apoio e disposição na coleta de dados junto ao SINAN. Aos colegas de trabalho, especialmente Dany Ferri, pelos incentivos nos dias de desânimo, às amigas de perto e de longe especialmente Márcia Rodrigues, praticamente irmã.

Por fim, o agradecimento mais importante: minha família! Pai (Alípio) mãe (Dalila) e principalmente meu esposo Deuzim, instrumento de benção na minha vida!

## EPÍGRAFE

(...)

Valeu a pena? Tudo vale a pena  
Se a alma não é pequena.  
Quem quer passar além do Bojador  
Tem que passar além da dor.  
Deus ao mar o perigo e o abismo deu,  
mas nele é que espelhou o céu.  
(FERNANDO PESSOA – Mar Português)

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Ciclo de infecção e período de incubação extrínseco (nos mosquitos) e intrínseco (nos humanos).	<b>17</b>
<b>Figura 2</b> – Distribuição da dengue no mundo e número de casos suspeitos ou confirmados informados à OMS, 2010 a 2016.	<b>18</b>
<b>Figura 3</b> – Classificação, sinais e sintomas de gravidade da dengue.	<b>19</b>
<b>Figura 4</b> – Evolução Clínica e Laboratorial da dengue.	<b>22</b>
<b>Figura 5</b> – Fluxograma do Sistema de Informação da dengue.	<b>23</b>
<b>Figura 6</b> - Incidência de dengue por 100 mil habitantes no Brasil.	<b>29</b>
<b>Figura 7</b> – Total de casos de dengue e dengue grave no Brasil no período de 1990 a 2017.	<b>30</b>
<b>Figura 8</b> – Casos de dengue grave e óbitos registrados no Brasil no período de 1990 a 2018.	<b>31</b>
<b>Figura 9</b> – Incidência de dengue por município em Mato Grosso do Sul.	<b>33</b>
<b>Figura 10</b> – Casos Hospitalizados de dengue, conforme faixa etária no período de 2007 a 2017 em Mato Grosso do Sul.	<b>34</b>
<b>Figura 11</b> – Casos ambulatoriais e hospitalizados por dengue em Mato Grosso do Sul no período de 2007 a 2017	<b>34</b>
<b>Figura 12</b> – Tipos de custos.	<b>37</b>



## **LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1.** Número de casos, óbitos e incidência de dengue em Mato Grosso do Sul no período de 1990 a 2017. **32**

**Tabela 2** – Casos confirmados de dengue conforme classificação e faixa etária em Dourados no período de 2007 a 2017 (apenas casos confirmados). **35**

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

- ATP – Anos de Trabalho Perdidos
- AVI – Anos Vividos com Incapacidade
- AVP – Anos de Vida Perdidos
- CGPNCD – Coordenadoria Geral do Programa Nacional de Controle da Dengue
- CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças
- DALY – Disability Adjusted Life Years
- DC – Dengue Clássica
- DCC – Dengue com Complicações
- DCSA – Dengue com Sinais de Alerta
- DENV – Vírus dengue
- DENV-1 – Vírus dengue sorotipo 1
- DENV-2 - Vírus dengue sorotipo 2
- DENV-3 - Vírus dengue sorotipo 3
- DENV-4 - Vírus dengue sorotipo 4
- DG – Dengue Grave
- DSSA – Dengue sem sinais de alerta
- FHD – Febre Hemorrágica da dengue
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- IgG – Imunoglobulina G
- IgM - Imunoglobulina M
- NS1-Ag – Antígeno NS1
- OMS – Organização Mundial da Saúde
- OPAS – Organização Pan-americana de Saúde
- PNCD – Programa Nacional de Combate a Dengue
- RNA – Ácido Ribonucléico
- RT-PCR – Transcrição reversa seguida de reação em cadeia de polimerase
- SCD – Síndrome do Choque da Dengue
- SIH – Sistema de Informação Hospitalar
- SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação
- SUS – Sistema único de Saúde
- SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde
- WHO– World Health Organization

# Caracterização dos custos diretos e indiretos de dengue em Mato Grosso do Sul

## RESUMO

**Introdução:** Os registros de epidemias de Dengue no Brasil são frequentes, a gravidade dos casos e o número de hospitalizações têm aumentado, impactando negativamente a economia. No período de 2016 e 2017, 68,9% e 43,4% de todos os casos registrados na América Latina ocorreram no Brasil. Estudos demonstram que os gastos públicos e privado somente com internações podem consumir até 2,5% do Produto Interno Bruto do município durante uma epidemia. Mato Grosso do Sul tem apresentado altas incidências da doença nos últimos anos, contudo até o presente momento, não existem estudos sob o impacto econômico da dengue sob a perspectiva da sociedade que incluam o Estado. **Objetivos:** Estimar o impacto econômico da dengue sob a perspectiva da sociedade, por meio da análise dos custos diretos e indiretos gerados em decorrência da doença; realizar levantamento dos custos médicos diretos e indiretos, no atendimento aos pacientes com diagnóstico de dengue hospitalizados ou acompanhados ambulatorialmente no setor público e privado, estratificando os custos por faixa etária. **Material e Métodos:** realizamos uma coorte prospectiva, utilizando a perspectiva da sociedade com abordagem do tipo *bottom-up* durante o período não epidêmico de março de 2016 a dezembro de 2017 no município de Dourados - MS. A amostra foi do tipo não probabilística e o local de triagem dos pacientes ocorreu em 05 instituições: 03 hospitais, 01 Unidade de Pronto Atendimento (UPA) e 01 Posto de saúde. Durante a coorte, foram coletadas informações sócio-econômicas e epidemiológicas, e também relacionadas aos custos diretos (médicos e não médicos) e custos indiretos. **Resultados:** Com base nos resultados obtidos, foram escritos 02 artigos: no primeiro, abordamos os casos de pacientes hospitalizados e que usaram hemoderivados. Dentre os 323 pacientes acompanhados, 52 foram transfundidos, dos quais 52% fora dos critérios recomendados pela OMS ( $n = 27$ ) e 271 não foram transfundidos, sendo que 4,4% ( $n = 12$ ) apresentavam critérios para transfusão. Os custos de hospitalização foram 41% maiores no grupo transfundido sem critério do que naqueles com critérios (mediana de US\$ 674,3 vs US \$ 478  $p = 0,293$ ). A análise multivariada utilizando tempo de internação hospitalar e os custos como variável dependente demonstraram que receber transfusão aumentou o tempo de internação em 1,29 dias ( $p = 0,0007$ ; IRR = 1,29), e os custos foram 5,1 vezes maiores do que entre àqueles que não foram transfundidos (IRR = 5,1;  $p < 0,001$ ; mediana US \$ 504,4 vs US \$ 170,7). O segundo artigo, descreve os custos diretos e indiretos dos casos ambulatoriais e hospitalizados estratificados por faixa etária e por sistema de saúde (público ou privado). Os custos dos casos hospitalizados e ambulatoriais corresponderam respectivamente a 84,3% e 29,7% da renda familiar mensal. O custo médio dos casos ambulatoriais e hospitalizados no setor público foi US\$ 109 (DP 117) e US\$ 322 (DP 361,4), respectivamente. No setor público os custos foram US\$ 170,6 (DP 199,7) nos casos ambulatoriais e US\$ 444 (DP422,1) nos hospitalizados, diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). A maioria dos casos ocorreu entre adultos (76%). **Conclusão:** A dengue gera uma grande perda na renda familiar e a não utilização dos critérios de transfusão recomendados pela OMS pioram esse cenário. Os resultados obtidos poderão contribuir com estudos de custo-efetividade pois disponibiliza informações valiosas para a sociedade e gestores que os auxiliarão na tomada de decisões no gerenciamento de recursos para a utilização de novas tecnologias no combate contra a dengue e seu vetor.

**Palavras-chave:** Dengue, hospitalização, custos e análises de custo.

# Characterization of the direct and indirect costs of dengue in Mato Grosso do Sul

## ABSTRACT

**Background:** Records of Dengue epidemics in Brazil are frequent, the severity of the cases and the number of hospitalizations has increased, affecting the economy negatively. In the period 2016 and 2017, 68.9% and 43.4% of all registered cases in Latin America occurred in Brazil. Some studies have shown that public and private expenditures with hospitalizations can consume around 2.5% of the Domestic Product Gross of the municipality during an epidemic. Mato Grosso do Sul, has reported high incidence of the disease in recent years, however, there are no studies about the economic impact of dengue from a societal perspective in this State. **Objectives:** To estimate the economic impact of dengue from a societal perspective, by analyzing the direct and indirect costs generated as a result of the disease; carry out a survey of direct and indirect medical costs, in the care of patients diagnosed with hospitalized dengue or accompanied outpatient in the public and private sector, stratifying costs by age group. **Material and Methods:** We carried out a prospective cohort, using the perspective of the society with a bottom-up approach during the non-epidemic period from March 2016 to December 2017 in Dourados city - MS. The sample was of non-probabilistic type and the place of triage of the patients occurred in 05 institutions: 03 hospitals, being 01 public, 01 first-aid center and 01 health primary care. During the cohort, socioeconomic and epidemiological information was collected, as well as direct medical and non-medical costs and indirect costs. **Results:** Based on the results, 02 articles were written: in the first, we analyzed the cases of hospitalized patients who used blood products. Of the 323 patients followed up, 52 were transfused, of which 52% were without WHO criteria recommendations ( $n = 27$ ) and 271 were not transfused, of which 4.4% ( $n = 12$ ) with transfusion criteria. The hospitalization costs were 41% higher in the transfused group without criteria than in those with criteria (median of US \$ 674.3 vs US \$ 478  $p = 0.293$ ). The multivariate analysis using time of hospital stay and costs as a dependent variable showed that receiving transfusion increased hospitalization time by 1.29 days ( $p = 0.0007$ ; IRR = 1.29), and costs were 5.1 times higher than among those who were not transfused (IRR = 5.1,  $p < 0.001$ , median US \$ 504.4 vs US \$ 170.7). The second article describes the direct and indirect costs of ambulatory and hospitalized cases stratified by age group and by health system (public or private). The costs of hospitalized and ambulatory cases corresponded to 84.3% and 29.7% of monthly family income, respectively. The average cost of ambulatory and hospitalized cases in the public sector was US \$ 109 (DP 117) and US \$ 322 (DP 361.4), respectively. In the public sector, costs were US \$ 170.6 (SD 199.7) in ambulatory cases and US \$ 444 (DP 422.1) in hospitalized patients, a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ). The majority of cases occurred among adults (76%). **Conclusion:** Dengue causes a large loss in family income and not to use WHO recommendation for transfusion worsens this scenario. Our results could be contributed to cost-effectiveness studies as it provides valuable information to society and public managers that will assist them in making decisions in the management of resources for the use of new technologies in the fight against dengue and his vector.

**Keywords:** Dengue, hospitalization, costs and cost analysis.

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Dengue: Agente etiológico, vetor e transmissão	16
2.2 Classificação da dengue	18
2.2.1 Manifestações Clínicas	20
2.2.2 Diagnóstico	21
2.3 Medidas de Prevenção e Controle	22
2.3.1 Vigilância Epidemiológica e Notificação dos Casos	22
2.3.2 Controle Vetorial	23
2.3.3 Comunicação como estratégia no combate à dengue	24
2.3.4 Vacinação	25
2.4 Dengue no Brasil	27
2.4.1 Dengue em Mato Grosso do Sul	31
2.4.2 Dengue em Dourados	35
2.5 Análises de custos de doença	36
2.6 Impacto econômico da dengue no Brasil	38
3 OBJETIVOS	41
4 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
5 APÊNDICES	51
5.1 Artigo 1: Safety and costs of blood transfusion practices in dengue cases in Brazil.	52
5.2 Artigo 2: Economic impact of dengue in an endemic region in Brazil: characterization of the direct and indirect costs of patients in public and private health care systems.	67
5.3 Questionário da Dengue	93
5.4 Roteiro de anotação de custos pelo paciente	102
6 CONCLUSÕES	103
7 ANEXOS	104
7.1 Parecer Consubstanciado do CEP	105

## 1 INTRODUÇÃO

A dengue, considerada uma das principais doenças negligenciadas re-emergentes no mundo, é uma doença infecciosa viral sistêmica, transmitida pelos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* e causada por quatro sorotipos virais antígenicamente distintos (DENV-1, 2, 3 e 4) (HOLMES e TWIDDY, 2003; ZHANG *et al.*, 2006), um possível DENV-5 teve sua descoberta anunciada em 2013 (NORMILE, 2013; MUSTAFA *et al.*, 2015) e estudos para confirmar estão em andamento (DA SILVA VOORHAM, 2014), porém, até a presente data, não houve confirmação se, de fato, trata-se de um novo sorotipo ou de uma variação de algum dentre os subtipos virais.

As manifestações clínicas variam desde casos assintomáticos até manifestações clínicas graves e não graves (RIGAU-PÉREZ *et al.*, 1998; PAHO, 2016) e estima-se que cerca de 96 milhões de casos sintomáticos e 24 mil mortes ocorram anualmente (WHO, 2009; PAHO, 2016) no mundo, tal expansão da doença que vem ocorrendo nos últimos anos, deve-se, entre outras razões, por falhas nas estratégias do controle vetorial, aumento da urbanização desordenada e viagens aéreas (LOPEZ *et al.*, 2006; WILDER-SMITH e GUBLER, 2008; WILDER-SMITH, 2013).

A gravidade dos casos e o número de hospitalizações têm aumentado, impactando negativamente a economia dos países onde a dengue é mais prevalente, particularmente na América Latina (TORRES e CASTRO, 2007; SHEPARD *et al.*, 2011; VIEIRA MACHADO *et al.*, 2014) que, representa cerca de 14% do total mundial dos casos (PHO, 2010). Em 2016, dentre os países latino americanos, 68,9% dentre os 1.500.535 (um milhão e quinhentos mil) casos reportados ocorreram no Brasil, dos quais 642 casos (70,4%) evoluíram para óbito. Em 2017 43,4% dentre os 581.403 casos e 43,2% das mortes (133) foram registradas no Brasil que lidera o ranking entre esses países (PHO, 2010).

Ainda que a mortalidade pela dengue não seja considerada alta, a taxa de mortalidade aumentou 500%, passando de 0,04/100 mil habitantes em 2000 para 0,24/100 mil habitantes em 2015 e o número de casos aumentou 232,7%. Essa estimativa realizada pelo Global Burden of Disease (GBD) utilizou informações disponibilizadas pelas bases de dados oficiais do Brasil com ajustes metodológicos de outras fontes de estudos nacionais e internacionais (IHME, 2016; ARAÚJO *et al.*, 2017). O impacto econômico da dengue em diferentes regiões no Brasil para o período epidêmico entre 2012 e 2013 foi de US\$ 468 milhões (IC 90% 349-590) ou US\$ 1.212 bilhões (IC 90% 904-1,526) após ajuste para subnotificação (MARTELLI *et al.*, 2015),

demonstrando que além de ser um problema de saúde pública, a dengue representa importante impacto econômico e social no país (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

O Mato Grosso do Sul, tem apresentado epidemias frequentes, inclusive com uma das maiores incidências do país, entre 2016 e 2017 foram, respectivamente, 2.314,2 e 244,2/100 mil habitantes, porém, poucos são os estudos sobre impacto econômico da dengue sob a perspectiva da sociedade (SUAYA *et al.*, 2009; MARTELLI, SIQUEIRA *et al.*, 2015) e em nenhum deles o Estado fez parte da pesquisa. Essas informações são importantes para viabilizar a produção de análises de custo-efetividade e custo benefício, necessários para subsidiar decisões sobre o gerenciamento dos recursos da saúde eficazmente, incluindo a introdução ou não da vacina contra a dengue no Estado (BEATTY *et al.*, 2011; BRASIL, 2016a; WHO, 2018).

Diante dessa lacuna de conhecimento, objetivou-se nessa pesquisa analisar os custos da dengue sob a perspectiva da sociedade, por meio de uma coorte prospectiva, para quantificar os custos diretos e indiretos em região endêmica com surtos e epidemias em ciclos regulares. O local escolhido para a coleta de dados foi à cidade de Dourados, segunda maior cidade de Mato Grosso do Sul e referência em saúde para o sul do Estado.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Dengue: Agente etiológico, vetor e transmissão

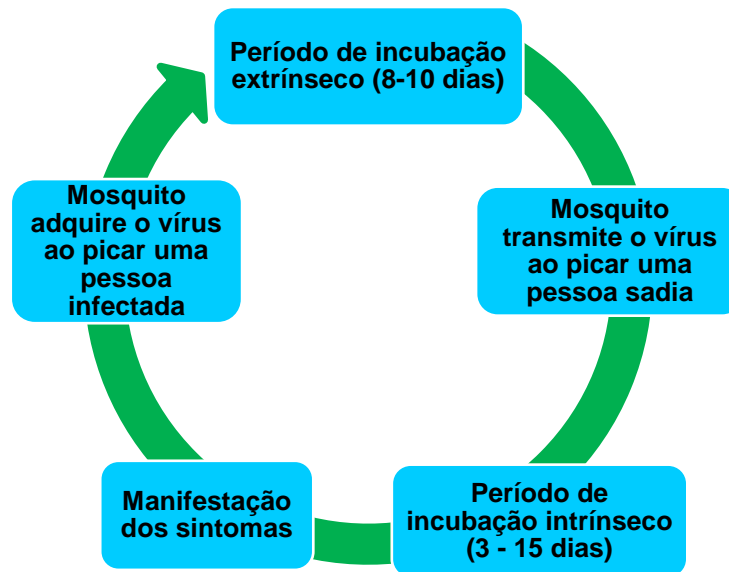
A dengue é uma doença infecciosa causada por um vírus de genoma RNA pertencente ao gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, sendo reconhecidos quatro sorotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) (SABIN, 1952; DENISE VALLE *et al.*, 2015; LEITE, 2015), porém em outubro de 2013, foi anunciado outro provável sorotipo, o DENV-5, o vírus foi isolado de uma amostra de um caso grave de dengue (classificada inicialmente como DENV-4), coletada durante um surto em Sarawak, Malásia, em 2007. Acredita-se que o vírus estaria circulando entre macacos das florestas de Bornéu (MUSTAFA, RASOTGI *et al.*, 2015). Os cientistas ainda estão céticos sobre essas novas descobertas e indicam que mais dados são necessários para determinar se esse "novo" vírus é um sorotipo diferente ou se é uma variante de um dos quatro sorotipos de DENV já conhecidos (DA SILVA VOORHAM, 2014).

Todos os sorotipos são sorologicamente relacionados, mas antigenicamente distintos, por esse motivo, após adquirir a doença, a pessoa apresentará imunidade homóloga permanente e heteróloga transitória, de 2 a 3 meses (SABIN, 1952; DENISE VALLE, DENISE NACIF PIMENTA *et al.*, 2015). Os estudos moleculares sobre as sequências de nucleotídeos do genoma viral da dengue permitiram classificar o agente em genótipos. Os sorotipos 1 e 3 foram classificados em cinco genótipos cada, o sorotipo 2 em seis genótipos e o sorotipo 4 em três genótipos (KLUNGTHONG *et al.*, 2004; WEAVER e VASILAKIS, 2009). Os genótipos DENV 2 e DENV 3 frequentemente estão associadas as formas graves da doença (WHO, 2009).

A transmissão ocorre através da picada de fêmeas dos mosquitos *Aedes (Stegomyia) aegypti* e *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse, 1894), em susceptíveis previamente infectados com um dos tipos virais, uma vez infectado, o mosquito permanecerá infectante até o final da sua vida, que varia de 6 a 8 semanas. Para que a dengue se dissemine, devem estar presentes e de forma simultânea o vírus, o vetor e o hospedeiro suscetível (HOLMES *et al.*, 1998). O ciclo de infecção da doença, está demonstrado na Figura 1.



FIGURA 1 – Ciclo de infecção e período de incubação extrínseco (nos mosquitos) e intrínseco (nos humanos).



Fonte: Figura elaborada pela autora.

O *Ae. aegypti* possui hábitos domésticos e é reconhecido como o principal vetor na transmissão do dengue, da febre amarela, da zika e da febre chikungunya nas Américas (PAIM *et al.*, 2011; COLLINS *et al.*, 2017; SILVA e DERMODY, 2017). Com adaptação ao ambiente urbano se procria em recipientes artificiais encontrados nos domicílios ou peridomicílios (TAUIL, 2002; BARRETO e TEIXEIRA, 2008). Ainda que possa ser encontrado a vários quilômetros do domicílio mais próximo, devido a fatores ambientais como vento e escassez de locais para oviposição, sua autonomia de voo é estimada em 100 metros (TAUIL, 2002).

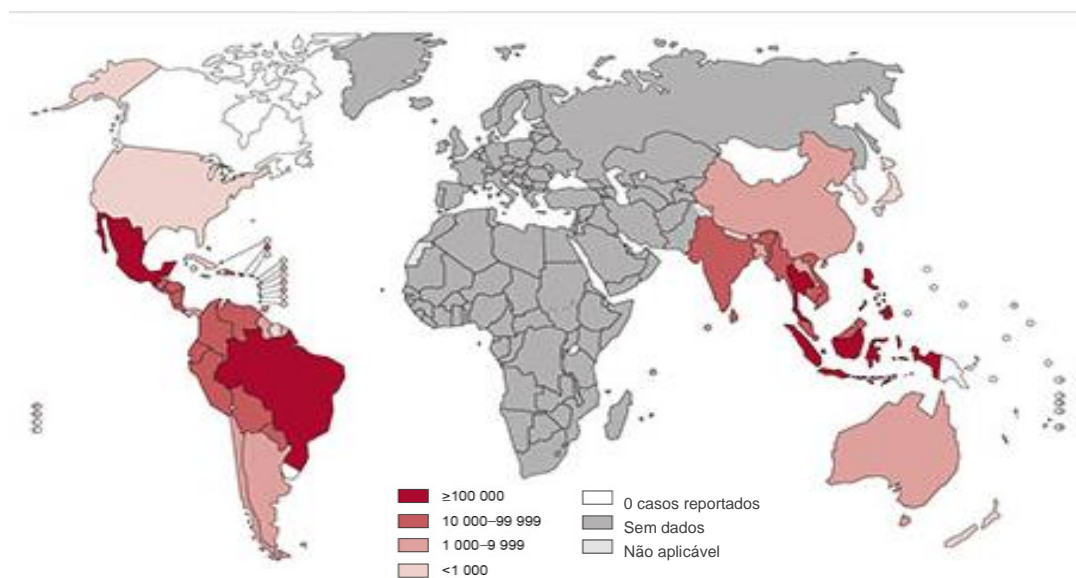
Quanto ao *Ae. albopictus*, devido sua baixa dispersão nas cidades e por ser mais comum em áreas rurais ou florestais, tem menor importância na disseminação das doenças tropicais em humanos em áreas urbanas (WALDOCK *et al.*, 2013).

A distribuição da dengue é limitada pela dispersão do vetor, e o Aedes por ser uma espécie tropical e subtropical, se limita a latitudes compreendidas entre 45° norte e 40° sul cuja temperatura média da região durante o inverno fica na média dos 10°C. A altitude é outro fator importante, limitando a ocorrência desse vetor a altitudes inferiores a 2.200 metros (WHO e TDR, 2009).

Estima-se que cerca de 390 milhões de infecções por dengue ocorrem a cada ano (intervalo credível de 95% entre 284 e 528 milhões), das quais 96 milhões (67 a 136 milhões) se manifestam clinicamente (com qualquer gravidade da doença) (BHATT *et al.*, 2013). Outro estudo, da prevalência da dengue, estima que 3,9 bilhões de pessoas em 128 países estejam em risco de infecção pelo vírus da dengue (BRADY *et al.*, 2012).

Embora esses números sejam estimativas, devendo, portanto, ser interpretados com as limitações que acompanham os estudos de modelagem, os números destacam a enorme carga epidemiológica e econômica que os países endêmicos enfrentam. Existe uma grande discrepância entre a carga de dengue estimada pelos grupos acadêmicos e a carga de dengue notificada à OMS (LEITE, 2015). As razões para isso incluem falta de recursos e capacidade de pesquisar a dengue de forma eficaz, e o fato de que muitos países relatam apenas casos confirmados por laboratório, que representam apenas uma minoria do número total de casos de dengue registrados e relatados. Na figura 2, podemos observar a distribuição da dengue no mundo e os países em que não há comunicação de casos à OMS de dengue na África Subsaariana (AFRO) ou da região do Mediterrâneo Oriental (EMRO) (PAHO, 2016).

FIGURA 2 – Distribuição da dengue no mundo e número de casos suspeitos ou confirmados informados à OMS, 2010 a 2016.



Fonte: World Health Organization (2018).

## 2.2 Classificação da dengue

A dengue pode variar suas manifestações clínicas desde casos assintomáticos, até quadros graves com evolução fatal. Quando sintomática, causa uma doença sistêmica e dinâmica de amplo espectro clínico, variando desde formas oligossintomáticas até quadros graves, podendo evoluir para o óbito. Três fases clínicas podem ocorrer: febril, crítica e de recuperação (BRASIL, 2009; BRASIL, 2016b).

Todo paciente que apresente doença febril aguda com duração de até sete dias, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sintomas: leucopenia, cefaléia, dor retro

orbitária, mialgias, artralgias, prostração ou exantema, associados ou não a presença de hemorragias e que tenha história de ter estado em área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha a presença de *Ae. aegypti* é considerado caso suspeito de dengue, e todo caso suspeito de dengue deve ser notificado à Vigilância Epidemiológica (BRASIL, 2009).

A atual proposta da OMS classifica a doença em: 1- dengue sem sinais de alarme, 2- dengue com sinais de alarme e 3- dengue grave, proporcionando maior aplicabilidade clínica e facilidade na detecção de casos graves (Figura 3) (WHO e TDR, 2009; PAHO, 2016).

FIGURA 3 – Classificação, sinais e sintomas de gravidade da dengue.

<b>Dengue sem sinais de alarme (DSSA)</b>	<b>Dengue com sinais de alarme (DCSA)</b>	<b>Dengue grave (DG)</b>
<p>Pessoa que vive ou que viajou para áreas com Transmissão de dengue nos últimos 14 dias e apresenta febre, geralmente de 2 a 7 dias de duração e pelo menos 2 dos seguintes sintomas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Náusea / vômito</li> <li>2. Exantema</li> <li>3. Dor de cabeça / retro-orbital dor</li> <li>4. Mialgia / artralgia</li> <li>5. Petéquia ou Prova do laço +</li> <li>6. Leucopenia.</li> </ol> <p>Além disso, qualquer criança que esteve ou que more em uma área de transmissão de dengue com febre aguda, geralmente de 2 a 7 dias de duração, sem foco aparente.</p>	<p>Qualquer caso de dengue que no momento em que a febre diminui apresenta um ou mais os seguintes sinais:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. dor abdominal intensa ou sensível à palpação;</li> <li>2. vômito persistente;</li> <li>3. acúmulo de fluido (ascite, plural e / ou derrame pericárdico)</li> <li>4. sangramento da mucosa;</li> <li>5. Letargia / inquietação;</li> <li>6. Hipotensão postural (lipotímia);</li> <li>7. aumento do fígado &gt; 2 cm;</li> <li>8. Aumento progressivo do Hematócrito.</li> </ol>	<p>Qualquer caso de dengue com um ou mais dos seguintes sintomas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Choque ou dificuldade de respiração devido a grave extravasamento de plasma. Choque evidenciado por pulso fraco ou indetectável, taquicardia, extremidades frias e perfusão capilar &gt; 2 segundos, pressão de pulso &lt;20 mmHg, indicando Hipotensão.</li> <li>2. sangramento grave: com base na avaliação do examinador (exemplos: hematêmese, melena, metrorragia ampla, sangramento do sistema nervoso central (SNC). Comprometimento orgânico severo, como insuficiência hepática (AST ou ALT &gt; 1000 UI), SNC estado mental), coração (miocardite) ou outro.</li> </ol>
<b>Requer observação rigorosa e intervenção médica</b>		

Fonte: WHO, 2016 (adaptado).

Essa classificação foi adotada pelo Brasil em 2014 e tem como vantagem permitir o acompanhamento e a evolução dos casos de dengue de forma dinâmica, ao contrário da antiga classificação, que se baseava em parâmetros decorrentes de resultados de exames laboratoriais frequentemente difíceis de serem estabelecidos, como por exemplo, os critérios para extravasamento plasmático (BRASIL, 2016b; PAHO, 2016).

### 2.2.1 Manifestações Clínicas

Infecções assintomáticas ocorrem em 29% a 56%, e está relacionada a fatores ambientais, individuais, vetoriais e ao próprio vírus. A presença de pelo menos um dos sinais de alarme descritos no Quadro 1 caracteriza a dengue com sinais de alarme (WHO, 2009).

A febre pode estar presente em 92% a 100% dos casos, seu aparecimento é geralmente abrupto (39°C a 40 °C) e tem a duração média de 7 dias, podendo se estender por 12 dias ou mais (HARRIS *et al.*, 2000). Outros sintomas comuns que acompanham a febre são: cefaléia, mialgia, prostração, artralgia, anorexia, astenia, dor retro orbital, náuseas, vômitos, exantema, prurido cutâneo. Hepatomegalia dolorosa pode ocorrer, ocasionalmente, desde o aparecimento da febre. No final do período febril, têm sido relatados: petéquias, epistaxe, gengivorragia, metrorragia e dor abdominal generalizada. A doença tem duração de 5 a 7 dias, mas o período de convalescença pode ser acompanhado de grande debilidade física e prolongar-se por várias semanas (BARRETO e TEIXEIRA, 2008; BRASIL, 2009).

A dengue grave caracteriza-se pelo aumento da permeabilidade vascular, causando extravasamento de fluidos e proteínas (albumina principalmente) do leito vascular para o interstício e cavidades serosas (RIGAU-PÉREZ, CLARK *et al.*, 1998). As manifestações clínicas iniciais são indistinguíveis daquelas da dengue sem sinais de alerta e podem ocorrer ou não manifestações hemorrágicas, eventualmente intensas. No momento em que começa a desaparecer a febre, geralmente após 4 ou 5 dias da doença, podem surgir plaquetopenia e hemoconcentração sendo que a plaquetopenia geralmente precede a hemoconcentração (WHO, 2009; LEE *et al.*, 2012).

O baço não costuma estar palpável. O fígado está, em geral, pouco aumentado, mole e doloroso. A dor pode ser espontânea ou provocada pela palpação. Quando ocorrem, as hemorragias acometem a pele, tecidos cutâneos, trato intestinal, e em geral são de pequeno volume. Nos adultos o choque tem pior prognóstico e é mais frequente entre os idosos, em alérgicos, nos portadores de doenças pulmonares obstrutivas crônicas e nos cardiopatas (HALSTEAD, 1984; WHO, 2009).

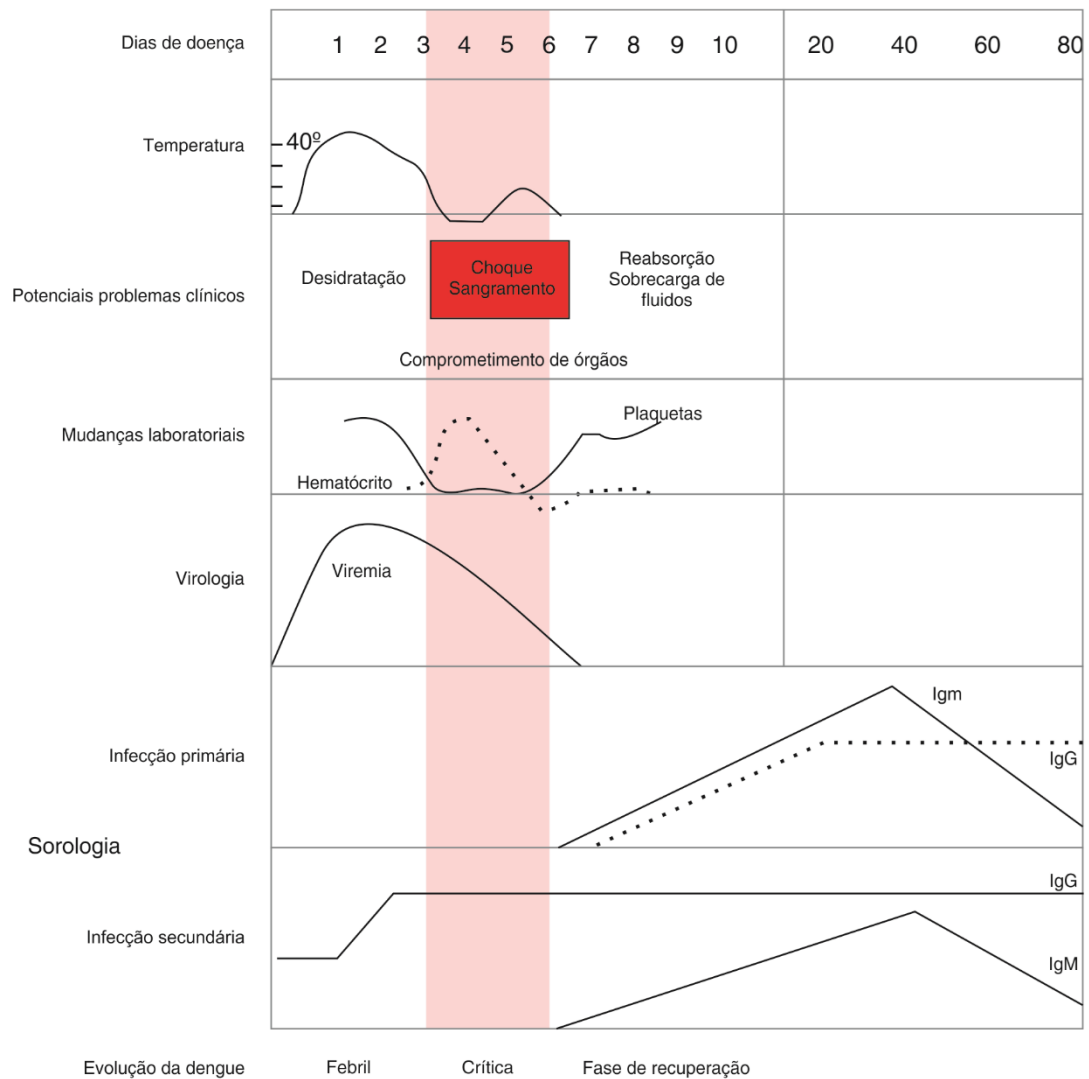
O choque é sempre de curta duração e a reposição rápida de líquidos resulta, em poucas horas, na recuperação de quase todos os casos. Na ausência de manejo clínico adequado, a evolução para o óbito pode dar-se em menos de 24 horas, pela instalação de grave acidose metabólica e coagulação intravascular disseminada. Esta última pode agravar o choque por deflagrar sangramentos importantes, em geral gastrointestinais, que surgem como um evento final. Os sangramentos no sistema nervoso central são pouco frequentes (FERREIRA *et al.*, 2005; HALSTEAD, 2007).

### 2.2.2 Diagnóstico

O diagnóstico clínico inicial da dengue é realizado através de exame físico e levantamento histórico, sendo o mais utilizado (WHO, 2009). Porém, o vírus pode ser detectado de várias maneiras e cada tipo de exame possui sensibilidade conforme o tempo de infecção. De 4 a 5 dias de infecção, o vírus pode ser detectado no soro, no plasma, em células circulantes no sangue e em outros tecidos. Nessa fase, o isolamento viral, a detecção do ácido nucléico viral ou ainda do antígeno podem ser utilizados para identificar a infecção (BRASIL, 2016b; PAHO, 2016).

O diagnóstico laboratorial de casos suspeitos é importante para o monitoramento dos sorotipos circulantes do vírus, para o diagnóstico diferencial de outras doenças com sinais e sintomas semelhantes à dengue, tais como zika e chikungunya, bem como para a vigilância da doença (BRASIL, 2016b; PAHO, 2016). Para a confirmação laboratorial os métodos indicados são: a) Sorologia – Método Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) que deve ser solicitada a partir do sexto dia do início dos sintomas; b) Detecção de antígenos virais: NS1, isolamento viral, RT-PCR e imunohistoquímica que devem ser solicitados entre o primeiro até o quinto dia do início dos sintomas. Se positivos confirmam o caso; se negativos, uma nova amostra para sorologia IgM deve ser realizada para confirmação ou descarte, contudo, a escolha de um método de diagnóstico irá depender do propósito para o qual o teste está sendo realizado se para diagnóstico clínico ou para estudo epidemiológico (BRASIL, 2016b). Um esquema de evolução clínica e laboratorial da dengue é apresentada na Figura 4.

FIGURA 4 – Evolução Clínica e Laboratorial da dengue.



Fonte: Brasil, Ministério da Saúde 2016.

## 2.3 Medidas de Prevenção e Controle

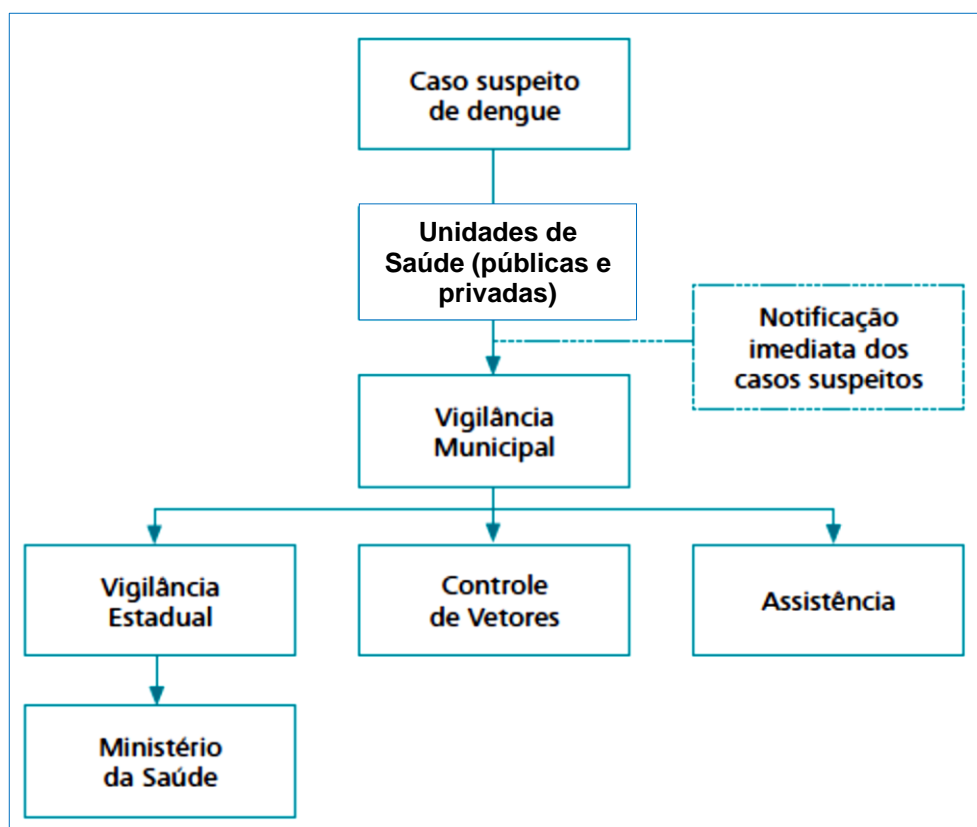
### 2.3.1 Vigilância Epidemiológica e Notificação dos Casos

Por ser uma doença viral aguda e de rápida disseminação, a agilidade na coleta de informações nas unidades de saúde e a qualidade destes dados são essenciais para o desencadeamento oportuno e efetivo de ações de controle e prevenção no nível local (BRASIL, 2016). Pelo fato da dengue ser um agravo de notificação compulsória (Portaria GM/MS nº 5 de 21 de fevereiro de 2006) todos os casos suspeitos, sendo confirmados ou não, devem ser obrigatoriamente notificados à Vigilância Epidemiológica do município. As unidades de saúde são as principais fontes de detecção dos casos suspeitos de dengue e, também, fontes de dados

para os serviços de vigilância. Dessa forma, é fundamental a boa comunicação entre as equipes destas unidades e a vigilância epidemiológica e entomológica (BRASIL, 2009; 2011).

Independente da forma de como é realizada a comunicação, a notificação deverá ser registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) onde seguirá o fluxo de compartilhamento entre as esferas de gestão do SUS (Figura 5).

FIGURA 5 – Fluxograma do Sistema de Informação da dengue.



Fonte: Ministério da Saúde, 2009 – diretrizes nacionais para a prevenção e controle de epidemias de dengue

### 2.3.2 Controle Vetorial

Uma das principais ações de controle da dengue é o combate aos vetores (*Ae. aegypti* e *Ae. albopictus*), o ciclo endêmico e epidêmico da doença também está ligada ao aumento da população desse inseto, assim a redução da infestação é de extrema importância tanto para a redução dos casos de dengue como para de outras doenças cuja transmissão seja por meio da picada do mosquito, como por exemplo a zika e a chikungunya (SILVA *et al.*, 2018). Assim, o controle vetorial é uma ação de responsabilidade coletiva e que não se restringe apenas ao setor saúde e seus profissionais (BRASIL, 2009).

O *Ae. aegypti* foi intensamente combatido e considerado erradicado em 1955 e 1973 após intensas campanhas de controle, lideradas inicialmente por Oswaldo Cruz e Clementino

Fraga (CUNHA, 1997), tendo obtido erradicação nos anos cinquenta com certificação estrangeira de país livre do *Ae. aegypti* (TEIXEIRA *et al.*, 1999). Contudo, o controle da dengue na atualidade é um desafio devido a vários fatores que são importantes determinantes na manutenção e dispersão tanto da doença quanto de seu vetor, como por exemplo: os aglomerados urbanos, inadequadas condições de habitação, irregularidade no abastecimento de água, destinação imprópria de resíduos, o crescente trânsito de pessoas e cargas entre países e as mudanças climáticas provocadas pelo aquecimento global (TEIXEIRA, BARRETO *et al.*, 1999; BRASIL, 2009).

As atividades voltadas ao controle vetorial podem ser caracterizadas sob dois enfoques: as ações de rotina e as de emergência. Nas atividades de rotina são realizadas: visitas domiciliares dos imóveis; o controle químico por meio do uso de substâncias inseticidas para o controle do vetor nas fases larvária e adulta; atividades de educação e comunicação; articulação com órgãos municipais de limpeza urbana, tendo em vista a melhoria da coleta e a destinação adequada de resíduos sólidos; e a pesquisa larvária amostral, que são os levantamentos rápidos de índices entomológicos (LIRAA), realizados bimestralmente ou quatro vezes ao ano (BRASIL, 2009).

O período não endêmico é o momento ideal para a adoção das ações de rotina visando impedir epidemias futuras. As atividades de emergência devem ser tomadas em casos de surtos e epidemias. Estas atividades consistem na aplicação de inseticida a ultrabaixo volume para reduzir ou mesmo interromper a transmissão (BRASIL, 2011).

### **2.3.3 Comunicação como estratégia no combate à dengue**

O combate à dengue com foco no controle vetorial é necessário, contudo, apesar do Plano de Erradicação do *Aedes* ter abordado a descentralização e a participação da comunidade (BRASIL, 2002), o modelo desenvolvido na prática baseou-se em métodos verticais que buscavam a eliminação do mosquito por meio de inseticidas. Nesta perspectiva a comunidade, na maioria das vezes, permanece como espectadora e na dependência de ações previamente definidas (GONÇALVES *et al.*, 2015).

Nesse contexto, alguns estudos demonstraram que, além do foco no controle vetorial, é imprescindível reconhecer que as estratégias voltadas à mudança de condutas são fundamentais e que sem elas o controle da dengue será sempre um problema de saúde pública (REIS *et al.*, 2013; REIS, 2013). Tal necessidade, coincide com uma das estratégias do Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD), em vigor no país, que é justamente a participação da comunidade na redução de criadouros domiciliares do mosquito (BRASIL, 2002).



Entretanto, a participação efetiva da comunidade é uma das mais complexas tarefas a serem implementadas e, este desafio, reside em estabelecer estratégias passíveis de envolver a comunidade mediante exploração dos determinantes comportamentais, identificação das necessidades percebidas pela própria população e, em elaborar planos de ação com objetivos comportamentais bem definidos (TOLEDO-ROMANÍ *et al.*, 2006; GONÇALVES, LIMA *et al.*, 2015).

Algumas pesquisas realizadas no Brasil, analisaram o conhecimento e a atitude preventiva da população sobre as formas de combate à dengue e demonstraram que infelizmente, as fontes de informações e as ações educativas realizadas ampliaram o conhecimento, porém não modificaram o comportamento das pessoas a ponto de interferir na transmissão da doença (LEFEVRE *et al.*, 2007; FERREIRA *et al.*, 2009; STEFFLER *et al.*, 2011; SANTOS, 2012; ASSIS *et al.*, 2014).

Dessa forma, verifica-se que existe uma lacuna a ser preenchida por meio da educação e promoção da saúde a fim de que cada membro da comunidade seja protagonista desse processo, que não é de curto prazo, pois, alterar o comportamento, seja individual ou coletivo, cujos costumes e percepções estão arraigados, requer tempo para que as mudanças ocorram (GONÇALVES, LIMA *et al.*, 2015). Como auxílio nesse processo, o estudo de Lefèvre *et al.* (2007) indica a necessidade de os poderes públicos implantarem ações eficientes e eficazes de informação, educação e comunicação com o uso de técnicas, instrumentos e linguagens adequadas para que a dengue possa fazer sentido não na teoria (lógica sanitária), mas no cotidiano (lógica do senso comum) da vida das populações, vítimas reais e potenciais da doença, de um ponto de vista crítico (LEFEVRE, RIBEIRO *et al.*, 2007; GONÇALVES, LIMA *et al.*, 2015).

Ressalta-se ainda a importância de se explorar também os determinantes sociais e a adoção de metodologias mais participativas para alcançar a motivação e a mobilização de maneira ativa e real, pela qual os sujeitos sejam capazes de reivindicar e assumir processos que passem pelo diagnóstico, planejamento, execução e avaliação das ações desenvolvidas (TOLEDO-ROMANÍ, BALY-GIL *et al.*, 2006; MEDEIROS e SILVEIRA, 2007).

#### **2.3.4 Vacinação**

Considerando a dificuldade em alcançar eficazmente a participação da população no combate ao mosquito vetor, tornou-se imprescindível o desenvolvimento de vacina contra a dengue (WHO, 2018). A primeira vacina contra a dengue, a CYD-TDV (Dengvaxia®), está atualmente licenciada em vinte países, e o Brasil é um deles. A Agência Nacional de Vigilância

Sanitária (ANVISA) autorizou a utilização da CYD-TDV da Sanofi Pasteur em Dezembro de 2015, no entanto, o Comitê Técnico Assessor de Imunizações (CTAI), responsável por analisar os dados de morbimortalidade, os resultados dos estudos de custo efetividade e os aspectos imunológicos da vacina, recomendou a não introdução no Calendário Nacional de Vacinação, uma vez que os resultados dos estudos clínicos dessa vacina evidenciaram a existência de limitações que foram descritas no parecer elaborado por esse comitê, especialmente, quando se analisou a sua utilização para fins de Saúde Pública, limitações essas também explicitadas no parecer emitido pelo Grupo Consultivo Técnico de Imunização (Technical Advisory Group on Immunization- TAG) da Organização Mundial da Saúde (BRASIL, 2016a; WHO, 2018).

Com exceção do Estado do Paraná que introduziu a vacinação contra dengue no calendário desde 2016 (Nota Informativa Nº 13/2018-CGPNI/DEVIT/SVS/MS), até a presente data, a vacina CYD-TDV está disponível somente em clínicas particulares. Em Mato grosso do Sul o valor da dose varia de R\$ 240,00 a R\$ 350,00 (Informação pessoal). É uma vacina tetravalente recombinante, administrada em séries de três doses em intervalos de 6 meses a partir da primeira dose (0/6/12), e a indicação para o uso da vacina ainda é polêmica, o que levou a OMS publicar notas com recomendações revisadas (WHO, 2018).

Após a última revisão em 19 de abril de 2018, dentre outras medidas a orientação é para que somente sejam vacinadas pessoas soropositivas, que já tiveram contato com o vírus da dengue e estejam na faixa etária de 9 a 45 anos, faixa etária onde a eficácia da vacina (EV) foi de 76% (95% IC: 63,9% a 84%). Essa recomendação é devido a EV muito menor entre os participantes soronegativos: 38,8% (IC95%: -0,9% a 62,9%) nos primeiros 25 meses após a primeira dose da vacina (VANNICE *et al.*, 2016). Além disso, o risco é de que, a cada mil pacientes soronegativos vacinados, cinco sejam hospitalizados e dois tenham dengue severa caso adquiram dengue (aumento de 0,5% no risco) (WHO, 2018).

No Brasil, desde 2009, o Instituto Butantan em parceria com o NIH (National Institutes of Health), o Instituto Adolfo Lutz, o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) – Instituto Central e Instituto da Criança, e o fomento do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico (BNDES) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) está desenvolvendo uma vacina de dose única contra os quatro tipos de dengue cujo o estudo encontra-se na fase III, com a vacinação em 17 mil voluntários. Após esse processo, a vacina (TV003/TV005 – tetravalente de vírus vivos atenuados/recombinantes) será submetida à aprovação da Anvisa, para que posteriormente possa ser disponibilizada para a população na rede pública de saúde. (MAHONEY *et al.*, 2012; WHITEHEAD, 2016; PANG e LOH, 2017).

Os dados disponíveis até o momento indicam que a vacina do Butantan é segura, que induz o organismo a produzir anticorpos de maneira equilibrada contra os quatro vírus da dengue e que é potencialmente eficaz (MAHONEY, FRANCIS *et al.*, 2012; WHITEHEAD, 2016; PANG e LOH, 2017). Uma vacina segura, eficaz e acessível contra a dengue representaria um grande avanço para o controle da doença e poderia ser uma ferramenta importante para atingir a meta da OMS de reduzir a morbidade da dengue em pelo menos 25% e mortalidade em pelo menos 50% até 2020 (BRASIL, 2016a).

## 2.4 Dengue no Brasil

Os primeiros relatos descritos na literatura datam de meados do século XVIII, descrevendo uma provável epidemia de dengue clássico na Ásia em 1779, África e América do Norte em 1780. A ocorrência simultânea desses eventos mostrou que tanto o vírus quanto o vetor circulavam há várias décadas nesses continentes (SILER *et al.*, 1926; HOLMES, BARTLEY *et al.*, 1998). Até então, a etiologia da dengue já foi creditada aos miasmas, às bactérias, aos protozoários e, finalmente, a um “agente ultramicroscópico”; do mesmo modo, a transmissão já foi considerada através de miasmas e da via respiratória (HOLMES, BARTLEY *et al.*, 1998).

A doença já recebeu várias denominações nos diferentes países onde ela se manifestou: como “febre da China”, na Ásia (1779); “bouhou”, na Oceania (1780); “febre quebra-ossos”, “febre dos sete dias” nos Estados Unidos (1789); “febre colorado”, nas colônias espanholas (1732); “febre de Dandy” (dandy fever), nas colônias inglesas (1732); “dengue” nas Antilhas (1832). No Brasil, a doença foi denominada de “polca”, no Rio de Janeiro (1846) uma vez que a claudicação intermitente produzida pelo agravo se assemelhava com uma dança da época. Atualmente, a denominação de dengue para a doença acha-se definitivamente consagrada, e incorporada à Classificação Internacional das Doenças (CID), do Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) e da Organização Mundial de Saúde, o código relativo à classificação da dengue é A90 para dengue clássico e A91 para Febre Hemorrágica devido ao vírus do dengue (HOLLIDAY, 1880; CIOMS, 1983; OMS, 1996).

O primeiro relato detalhado sobre uma doença com aspectos clínicos semelhantes à dengue no Brasil foi feito em 1889, na cidade de Valença – RJ, considerado por muitos como o primeiro registro clínico do agravo no país (LUZ, 1889). Entretanto, o melhor relato clínico completo e detalhado sobre esta doença, antes do isolamento viral, foi realizado em 1923, na cidade de Niterói – RJ, não deixando dúvidas sobre a etiologia da doença (PEDRO, 1923;

DENISE VALLE, DENISE NACIF PIMENTA *et al.*, 2015). Atualmente a doença é descrita em todas as regiões brasileiras.

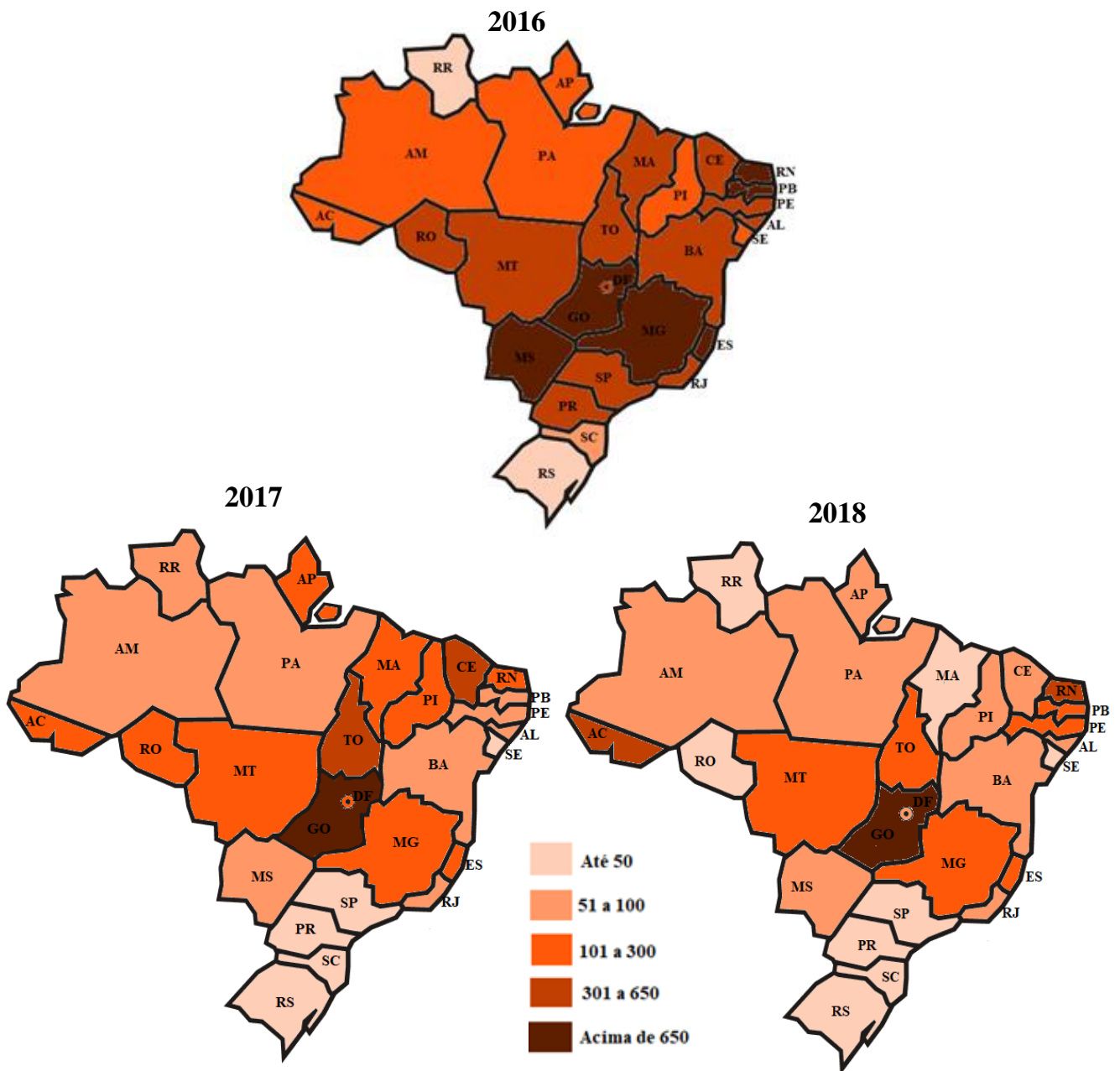
A primeira epidemia documentada clínica e laboratorialmente no Brasil ocorreu em 1981-1982, na cidade de Boa Vista/RR e foi ocasionada pelos sorotipos 1 e 4. A partir de 1986 ocorreram epidemias que atingiram a região metropolitana do estado do Rio de Janeiro e algumas capitais da região Nordeste (OSANAI, 1983; NOGUEIRA *et al.*, 2000; SIQUEIRA *et al.*, 2005).

Desde então, a dengue vem ocorrendo no país de forma continuada (Figura 6), intercalando-se com a ocorrência de epidemias geralmente associadas à introdução/recirculação de seus diferentes sorotipos e o padrão epidemiológico da dengue tem variado ao longo dos anos. Devido às características climáticas brasileiras, a maioria dos municípios registra a ocorrência de notificação de dengue durante todo o ano e ondas epidêmicas nos meses de janeiro a maio, coincidindo com os meses de maior índice pluviométrico (BRASIL, 2011).

Entre as principais variações observadas, destacam-se o maior número de casos graves, em especial de pessoas em idades extremas (crianças e idosos) e o agravamento do processo de interiorização da transmissão, havendo registro de casos em municípios de diferentes portes populacionais (CÂMARA *et al.*, 2007; BARRETO e TEIXEIRA, 2008; BRASIL, 2018a).

A recente dinâmica de circulação do vírus caracteriza-se pela alternância no predomínio dos seus diferentes sorotipos virais (CÂMARA, THEOPHILO *et al.*, 2007; BRASIL, 2011). Em 2009, observou-se uma maior circulação do DENV2 sendo em seguida substituído em 2010 pelo sorotipo DENV1. Em 2013, observou-se a circulação predominante de DENV4 e DENV1, e em 2015, novamente, pelo DENV1 (Figura 7). No país a dengue possui um padrão sazonal de ocorrência, com risco de epidemias entre os meses de outubro a maio. A susceptibilidade ao vírus da dengue é universal. No entanto, fatores de risco individuais como idade, etnia, presença de comorbidades e infecção secundária podem determinar a gravidade da doença (BRASIL, 2018a).

FIGURA 6 - Incidência de dengue por 100 mil habitantes no Brasil até a semana epidemiológica nº 52 de cada ano.

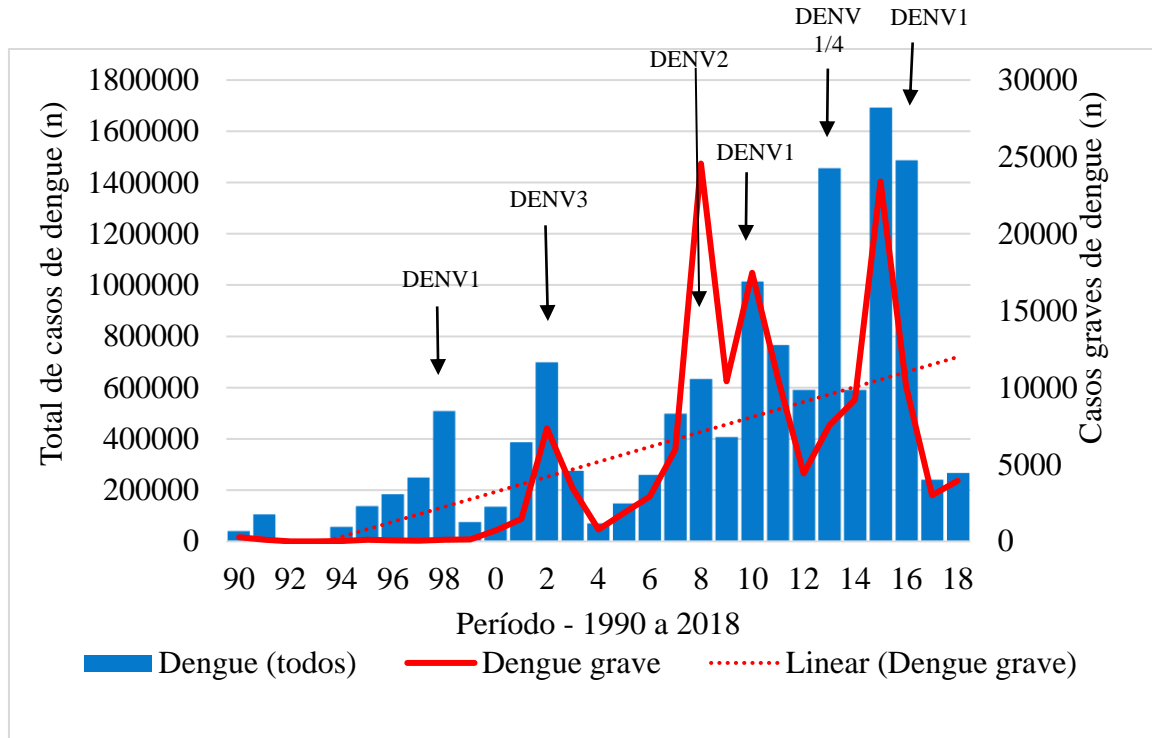


Fonte: Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância Epidemiológica, 2019. Figura elaborada pelo autor.

Na série histórica dos casos notificados de dengue no Brasil no período de 1990 a 2018 (Figura 7), observa-se que os casos de dengue grave têm aumentado e é possível verificar que a ocorrência das epidemias coincide com a introdução de um novo sorotipo viral: DENV-1 (1998), DENV-2 (1991) e DENV-3 (2002). De 1990-1997, observa-se um período de baixa endemicidade seguido do recrudescimento da doença em 1998, em decorrência da introdução do DENV-1. Em 2013, com a disseminação do DENV-4, o Brasil apresentou uma das maiores

epidemias da história, com cerca de um milhão e quatrocentos e cinquenta mil casos. Porém, em 2015, o número de casos reportados do Brasil (um milhão e quinhentos mil casos) correspondeu a 68,9% de todos os casos reportados nas Américas (PAHO, 2018).

FIGURA 7 – Total de casos de dengue e dengue grave no Brasil no período de 1990 a 2017.



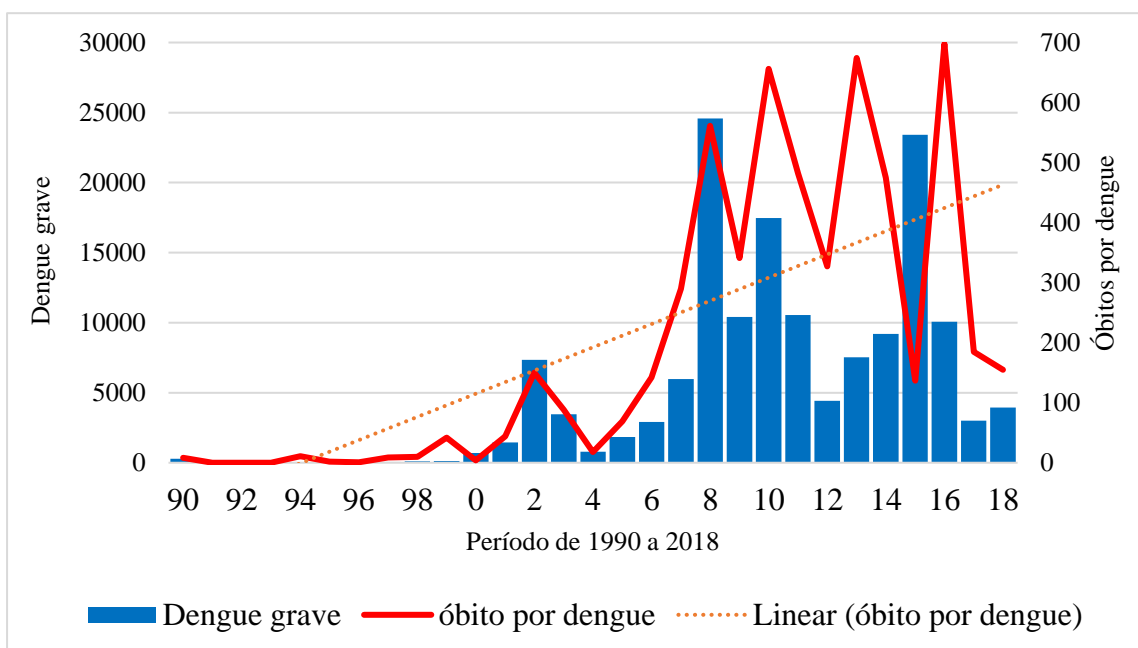
Fonte: Ministério da Saúde, 2019 (SINAN). Gráfico elaborado pelo autor.

Nota: Foram incluídos todos os casos, exceto os descartados. De 1990 a 2013, foram considerados casos de dengue grave: Dengue com complicação, Febre hemorrágica da dengue e Síndrome do Choque da dengue. Em 2014 o Brasil adotou a nomenclatura proposta pela OMS, foi considerado dengue grave todos os casos de dengue com complicações e de dengue grave.

Ainda que a mortalidade por dengue não seja considerada alta, a taxa de mortalidade aumentou 500%, passando de 0,04/100 mil habitantes em 2000 para 0,24/100 mil habitantes em 2015 (ARAÚJO, BEZERRA *et al.*, 2017). A taxa de óbitos tem se mantido acima da tendência linear, e foi maior nos anos 2008, 2010, 2013 e 2015, demonstrando aumento na tendência à gravidade e letalidade dos casos de dengue.

Na Figura 8, são apresentadas o número de casos graves e óbitos por dengue no período de 1990 a 2018.

FIGURA 8 - Casos de dengue grave e óbito registrados no Brasil no período de 1990 a 2018.



Fonte: Ministério da Saúde (SINAN). Gráfico elaborado pelo autor.

#### 2.4.1 Dengue em Mato Grosso do Sul

Em Mato Grosso do Sul, a circulação do vírus da dengue foi confirmada pela primeira vez em 1987, quando foi isolado o DENV-1 no município de Campo Grande (Capital do Estado). No entanto, a primeira epidemia ocorreu apenas em 1990, ano em que foram notificados 9.757 casos de dengue, a maioria em Campo Grande, que transcorreu com casos leves e autolimitados (PEREIRA, 2003). Contudo, a primeira grande epidemia no Estado ocorreu em 1995, quando foi isolado o DENV-2, com registro de 5.115 casos, porém sem óbitos registrados (BRASIL, 2018b).

Em 2007, o Estado de Mato Grosso do Sul registrou uma das maiores epidemias de sua história, causada pelo sorotipo DENV-3. Ao todo, foram confirmados 69.412 casos e 13 óbitos foram registrados. Na capital, durante o primeiro semestre de 2007, a doença causou mais de 44.000 casos, atingindo a elevadíssima taxa de incidência de 5.900 casos para cada 100 mil habitantes. Essa epidemia foi considerada uma das maiores registradas em uma capital brasileira (BRASIL, 2018b).

O Estado tem enfrentado epidemias periódicas em intervalos médios de 2 a 3 anos, com aumento crescente do número de casos e óbitos, como mostra a série histórica do período de 1990 a 2018 demonstrada na Tabela 1 (BRASIL, 2018)

TABELA 1. Número de casos, óbitos e incidência de dengue em Mato Grosso do Sul no período de 1990 a 2018.

Ano	Dengue (todos) *	Dengue grave	Óbito por dengue	Incidência por 100 mil habitantes
1990	1606	0	0	92,3
1991	4346	0	0	244,1
1992	0	0	0	0
1993	570	0	0	30,8
1994	1154	0	0	61,3
<b>1995</b>	<b>5115</b>	0	<b>0</b>	<b>267,4</b>
1996	3364	0	0	174,5
<b>1997</b>	<b>4985</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>253,7</b>
1998	2578	2	0	129,2
1999	4688	9	0	405
2000	4194	2	0	328,8
2001	9334	5	0	447,2
<b>2002</b>	<b>12182</b>	46	<b>0</b>	<b>568,8</b>
2003	2091	7	1	97,2
2004	311	0	0	14,6
2005	617	2	0	28,7
2006	11358	27	5	538,6
<b>2007</b>	<b>69412</b>	145	<b>13</b>	<b>2976</b>
2008	829	17	0	32,8
2009	14027	131	2	625,6
<b>2010</b>	<b>63519</b>	1815	<b>47</b>	<b>2593,6</b>
2011	8510	131	2	310,8
2012	9202	155	6	248,6
<b>2013</b>	<b>78958</b>	774	<b>36</b>	<b>1677,2</b>
2014	3423	71	4	357,8
2015	32241	231	15	1720,9
<b>2016</b>	<b>45309</b>	300	<b>17</b>	<b>2314,2</b>
2017	2295	27	3	83,5
2018	6265	24	4	228

\*Todos os casos, exceto os descartados. Dados do SINAN obtidos a partir de 1999, dados do período anterior foram obtidos da série histórica do Ministério da Saúde.

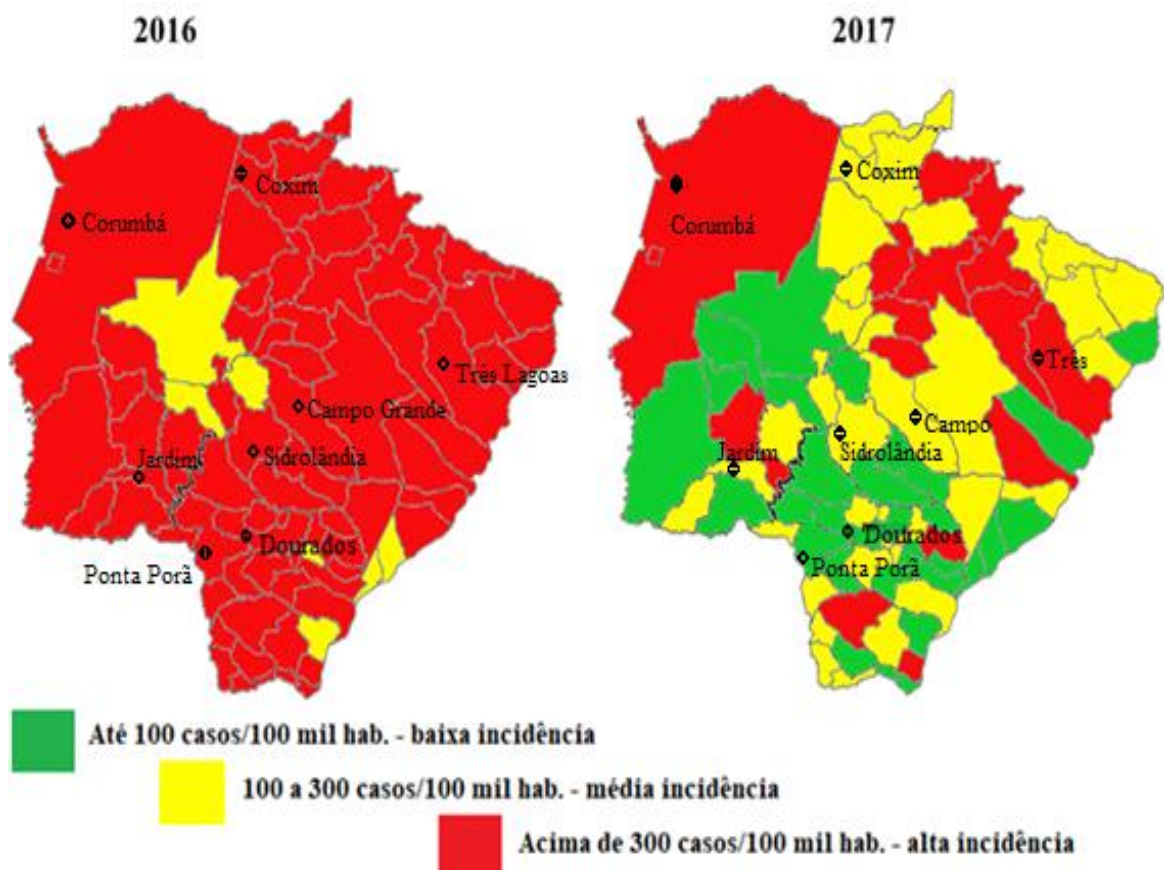
Fonte: Ministério da Saúde/ SINAN

A dengue está presente nos 79 municípios de Mato Grosso do Sul, e a sua incidência varia de um município para outro, conforme o ano. A Figura 9 apresenta a incidência no Estado no período de realização da coleta de dados desta pesquisa (2016 e 2017). Mesmo apresentado anos de decréscimo dos números de casos de dengue, o Estado é considerado como sendo de



alto risco para transmissão, as condições climáticas e proximidade com países vizinhos facilitam a dispersão do vetor. Dos 79 municípios do Estado, 08 são considerados prioritários em relação às ações de combate à dengue por apresentarem alta incidência da doença: Campo Grande, Sidrolândia, Corumbá, Coxim, Dourados, Jardim, Ponta Porã e Três Lagoas (BRASIL, 2017a; 2018a).

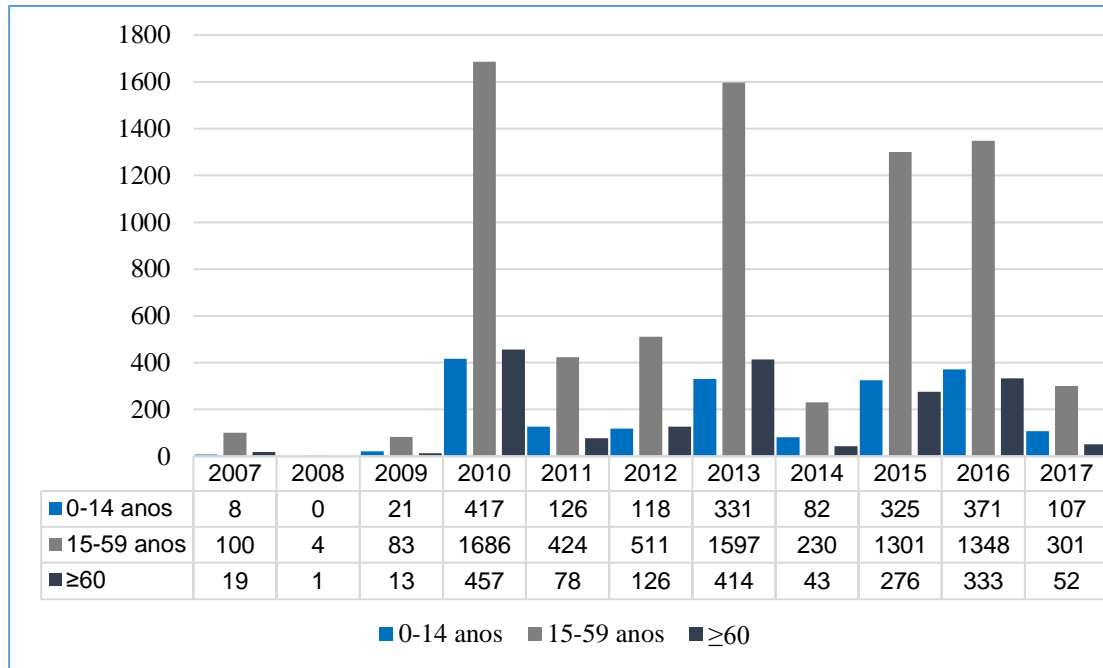
FIGURA 9 – Incidência de dengue por município em Mato Grosso do Sul.



Fonte: Secretaria Estadual de Saúde de Mato Grosso do Sul.

No período de 2007 a 2017 foram registrados no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) 11.303 casos de hospitalizações por dengue, dos quais, 69,4% (n= 7.844) ocorreu entre os adultos, com idade entre 15 a 59 anos, entre as crianças (menores de 15 anos) e os idosos (60 anos ou mais), não houve diferença significativa, sendo respectivamente 15,6% (n= 1.763), e 15% (n= 1.696) (BRASIL, 2017b). Na Figura 10, é apresentado o número de hospitalizações conforme faixa etária.

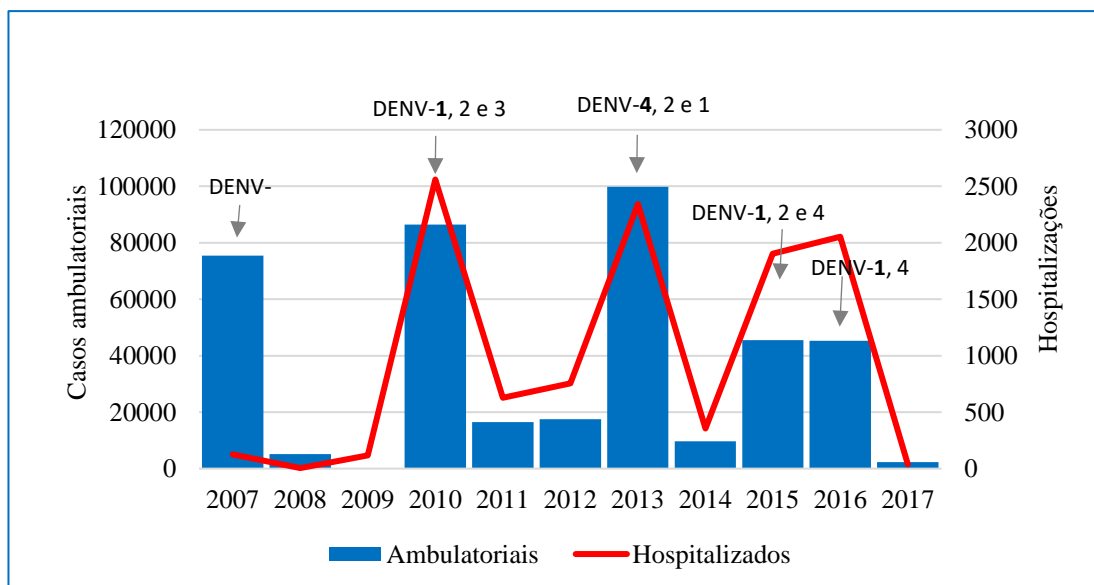
FIGURA 10 – Casos hospitalizados de dengue conforme faixa etária no período de 2007 a 2017 em Mato Grosso do Sul.



Fonte: SINAN – Secretaria Estadual de Saúde de Mato Grosso do Sul. Gráfico elaborado pelo autor.

A razão casos notificados/hospitalizados vêm aumentando desde 2010, havendo em 2015 e 2016 aumento das hospitalizações, conforme demonstrado na Figura 11.

FIGURA 11– Casos ambulatoriais e hospitalizados por dengue em Mato Grosso do Sul no período de 2007 a 2017.



Fonte: SINAN – Secretaria Estadual de Saúde de Mato Grosso do Sul. Gráfico elaborado pelo autor.

### 2.4.2 – Dengue em Dourados

O município de Dourados está localizado a cerca de 230 Km da Capital, é a segunda maior cidade do Estado, com população estimada em 218.069 habitantes. É referência em saúde para outros 33 municípios vizinhos (IBGE, 2017).

A primeira notificação de dengue no município de Dourados-MS ocorreu em 1987, e até 1994 somaram-se 24 casos. De 1995 a 1999 o número de notificações foram 217, 127, 60, 28 e 29 respectivamente, observando-se um considerável declínio. Contudo, no período de 1999 a 2001, os números de casos aumentaram totalizando 338 casos. Desde então, as notificações vêm aumentando consideravelmente e entre os anos 1999 a 2003 foi o segundo município de Mato Grosso do Sul em números de casos totalizando 1.237 e apresentou epidemia nos anos de 2006 e 2007, totalizando 5.785 casos (DOURADOS, 2018).

Apesar de apresentar um decréscimo considerável em 2008, com apenas 29 casos, em 2009 as notificações voltaram a subir, totalizando 843 casos, e em 2010 o município enfrentou outra epidemia, alcançando 8.226 notificações, com 7.301 casos prováveis e 4.784 casos confirmados laboratorialmente (a maior epidemia já enfrentada pela cidade nos últimos 20 anos), dentre os 4.784 casos, 507 casos necessitaram de internação, e 09 casos evoluíram para óbito e a incidência foi de 3916,5/100 mil hab. (OLIVEIRA, 2009; DOURADOS, 2018).

Na Tabela 2, estão resumidas as informações referentes a classificação da dengue por faixa etária.

TABELA 2 – Casos confirmados de dengue conforme classificação e faixa etária em Dourados no período de 2007 a 2017 (apenas casos confirmados).

Faixa etária	Dengue sem sinais de alarme			Dengue com sinais de alarme ou grave*			Total
	0 – 15	15 – 59	≥ 60	0 – 15	15 – 59	≥ 60	
<b>2007</b>	<b>463</b>	<b>2863</b>	<b>365</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>3698</b>
2008	4	22	3	0	0	0	29
2009	127	618	88	3	6	1	843
<b>2010</b>	<b>487</b>	<b>3755</b>	<b>505</b>	<b>4</b>	<b>19</b>	<b>14</b>	<b>4784</b>
2011	12	50	11	0	0	0	73
2012	3	32	4	0	1	0	39
<b>2013</b>	<b>212</b>	<b>1316</b>	<b>183</b>	<b>9</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>1755</b>
2014	2	23	3	0	0	1	29
2015	202	1083	146	0	5	0	1436
<b>2016</b>	<b>626</b>	<b>2784</b>	<b>434</b>	<b>2</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>3861</b>
2017	0	19	2	0	0	0	21

Fonte: SINAN, Departamento de Vigilância em Saúde – Dourados/MS.

\*Devido à mudança na nomenclatura, todos os casos classificados como FHD, SCD de 2007 a 2014 foram agrupados como dengue com sinal de alarme ou grave.

## 2.5 Análises de custos de doença

O estudo do custo da doença representa um método econômico descritivo que, associado aos dados de prevalência, incidência, morbidade e mortalidade, auxilia na mensuração da magnitude do impacto econômico que uma doença específica causa a sociedade. Estimar os custos das doenças é importante para viabilizar a produção de análises sobre custo-efetividade e custo-benefício, servindo dessa forma como subsídios para os governos gerenciarem seus recursos financeiros eficazmente (HODGSON e MEINERS, 1982; RICE, 2000).

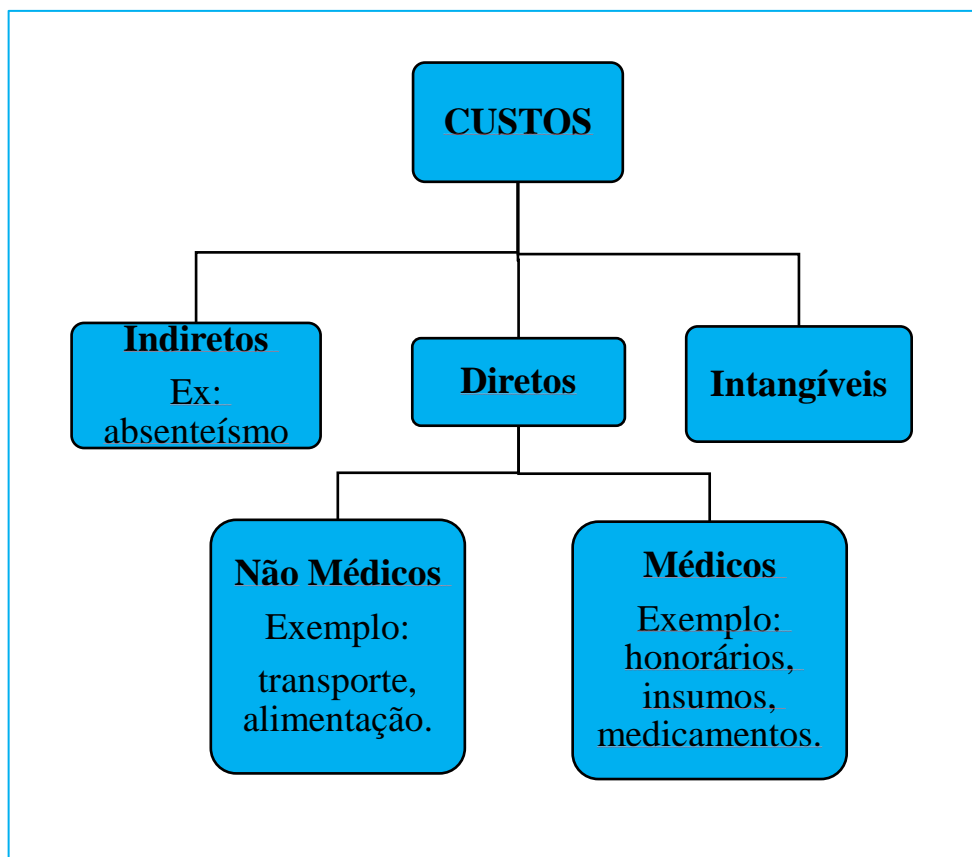
A análise de custo-efetividade compara uma ou mais estratégias de saúde em termos de custos econômicos e os resultados são apresentados através da efetividade das medidas: redução da incidência, da prevalência, da mortalidade, das taxas de hospitalização, da melhoria da sobrevivência e da qualidade de vida da população. Já a análise de custo-benefício compara os custos de uma ou mais estratégias de saúde e os benefícios produzidos a saúde em termos de valores monetários: rentabilidade ou prejuízo econômico no orçamento dos governos (DRUMMOND *et al.*, 2005). Uma intervenção em saúde é dita custo-efetiva se produz um benefício clínico justificável para o seu custo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o valor de três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) per capita do país onde a análise foi realizada, como limite de custo-efetividade justificável para aquele contexto (WHO, 2001; SACHS, 2004).

Nos estudos econômicos em saúde, a escolha da perspectiva é uma decisão metodológica importante, pois determinará que tipos de custos e efeitos serão analisados e como valorá-los. A análise econômica pode ser realizada sob as seguintes perspectivas: 1) da sociedade, 2) do paciente, 3) do prestador de serviços de saúde e 4) do órgão financiador do sistema de saúde. Sempre que possível, pesquisa-se os custos sob a perspectiva da sociedade, pois esta análise costuma ser mais ampla, pois levam em consideração os custos diretos e indiretos (BYFORD *et al.*, 2000; PINTO e UGÁ, 2010; GROSSE e KRUEGER, 2011).

No que diz respeito ao consumo de recursos durante o processo de assistência à saúde, os custos são divididos em dois grupos: custos diretos e indiretos (Figura 12). Os custos diretos, como o nome sugere, são os àqueles que resultam diretamente das intervenções, e divide-se em médicos (diárias hospitalares, os exames complementares, os medicamentos, as próteses e órteses, honorários médicos, insumos) e não-médicos (transporte do paciente ao hospital, alimentação e estadia dos familiares, por exemplo). Os custos indiretos ou sociais resultam da perda de produtividade, absenteísmo (do paciente ou de seu acompanhante) ou à mortalidade precoce (HODGSON e MEINERS, 1982).

Há ainda os custos intangíveis, que não são estabelecidos em valores monetários, pois são decorrentes da perda da saúde, do sofrimento, da angústia, da perda do bem-estar e etc. Efeitos decorrentes das doenças difíceis de serem estabelecidos em valores monetários (RICE, 1967; ARAÚJO, 1975; DRUMMOND, SCULPHER *et al.*, 2005; GROSSE e KRUEGER, 2011).

FIGURA 12 – Organograma mostrando os diferentes tipos de custos existentes.



Fonte: Figura elaborada pelo autor.

Os métodos mais comumente utilizados para as estimativas dos custos diretos das doenças são 1) a abordagem de cima para baixo ou *top down approach*, e 2) a abordagem de baixo para cima ou *bottom-up approach* (BYFORD, TORGERSON *et al.*, 2000; GROSSE e KRUEGER, 2011).

Na abordagem de cima para baixo (*top down approach*), utiliza-se base de dados estatísticos (dados secundários) para estimar as taxas doença-específica do uso do serviço de saúde. Os custos são calculados pela multiplicação do gasto total com saúde pela proporção de serviços utilizados pelo grupo de pacientes em questão. Muito usado para calcular os custos

relacionados a algum fator de risco, como por exemplo, a análise de custos atribuíveis ao tabagismo (RICE, 1967).

Na abordagem de baixo para cima (*bottom-up approach*), os custos são coletados diretamente da amostra que se quer estudar (dados primários), e então são calculados o custo médio do tratamento da doença podendo-se multiplicar esse valor por sua prevalência. É aplicável a diversos tipos de doença, incluindo o dengue, difere do anterior por permitir o detalhamento dos gastos, porém, requer, mais tempo para coletar e analisar os dados (RICE, 1967).

## **2.6 Impacto econômico da dengue no Brasil**

Anteriormente considerada um problema de saúde pública sem importância, porque as taxas de mortalidade eram baixas e epidemias ocorriam ocasionalmente, porém, atualmente a dengue é reconhecida mundialmente, como uma das doenças emergentes não controladas de maior impacto na saúde pública (WHO, 2001; PAHO, 2016). O crescimento das epidemias, a elevação dos custos financeiros com a prevenção, com a assistência médica aos pacientes e os prejuízos oriundos das incapacidades temporárias ou permanentes e das mortes prematuras em consequência da infecção exercem uma influência negativa sobre o processo de crescimento dos países em desenvolvimento, principalmente a América Latina, compreendendo o Brasil (LOPEZ, MATHERS *et al.*, 2006).

A avaliação econômica de programas e serviços de saúde permite a comparação entre os custos econômicos das alternativas e os benefícios produzidos para a saúde da população (BYFORD, TORGERSON *et al.*, 2000; DRUMMOND, SCULPHER *et al.*, 2005). O primeiro estudo sobre impacto econômico do qual o Brasil fez parte foi conduzido em 2009 por Suaya *et al.* (2009), foi um estudo multicêntrico, utilizando uma metodologia prospectiva, analisaram os custos de dengue em cinco países da América (Brasil, El Salvador, Guatemala, Panamá e Venezuela) e três países Asiáticos (Camboja, Malásia e Tailândia). Foi estimado um custo total anual associado com a dengue de 587 milhões de dólares (intervalo: U\$ 448 a U\$ 768 milhões). Cerca de 90% deste custo foi atribuída pela morbidade e 10% pela mortalidade por dengue. O Brasil e a Tailândia responderam, respectivamente, por 94% e 60% do total dos custos estimados entre os demais países Americanos e Asiáticos estudados naquele período (SUAYA, SHEPARD *et al.*, 2009).

Contudo, nesse estudo de Suaya *et al.* (2009), foi pesquisada apenas a cidade de Goiânia (550 casos) dos quais 410 eram pacientes ambulatoriais e 140 casos hospitalizados (SUAYA, SHEPARD *et al.*, 2009), e, considerando as diferenças sócio econômicas e regionais

entre os estados brasileiros, esses resultados despertaram outros pesquisadores a iniciarem estudos abrangendo outros locais do Brasil (BEATTY, BEUTELS *et al.*, 2011; OLIVEIRA, ITRIA *et al.*, 2019).

No período de agosto de 2012 a setembro de 2013, uma pesquisa multicêntrica realizada em 04 regiões endêmicas do Brasil foi realizada nos seguintes locais: região centro-oeste (Goiânia), região sudeste (Belo Horizonte e Rio de Janeiro), região Nordeste (Terezina e Recife) e região Norte (Belém). Foi estimado o custo usando a perspectiva da sociedade e os valores estimados foram de US\$ 468 milhões, sendo esse valor considerado substancial. Os maiores valores médios por cada caso ambulatorial foi: US\$ 500 ± 550 no setor privado da cidade de Teresina e US\$ 157±124 no setor público na cidade de Goiânia. Já para os casos hospitalizados os custos médios encontrados foram: US\$ 479±336 (no sistema público de Belo Horizonte) e US\$ 1577±1572 (em Recife no setor privado) (MARTELLI, SIQUEIRA *et al.*, 2015).

Estudos sobre custos diretos relacionados ao programa de prevenção e controle da dengue também são raros (OLIVEIRA, ITRIA *et al.*, 2019). Uma pesquisa realizada em São Paulo quantificou os gastos no ano de 2005 em UUS\$ 9,3 milhões (Cotação do dólar a U\$ 2,34 em 30/12/2005), o equivalente a UUS\$ 0,90 per capita gasto no controle da doença (TALIBERTI e ZUCCHI, 2010).

Sobre o Estado do Mato Grosso do Sul, até o momento, há apenas um estudo publicado sobre os custos da dengue, nessa pesquisa realizada na cidade de Dourados com dados da epidemia de 2010, foram quantificados os custos médicos diretos relacionados com o tratamento de casos hospitalizados por dengue (507 pacientes) e, diferentemente do que já havia na literatura, foi abordado a diferença entre os custos dos setores privado e público (VIEIRA MACHADO, ESTEVAN *et al.*, 2014). O total de gastos com hospitalizações foi equivalente a 2,5% do PIB per capita da cidade no ano de 2010 (UUS\$ 210.084,3) e o custo mediano de cada internação foi de UUS\$ 259,9 (amplitude interquartil UUS\$ 179,2 – 621,2), devido às características metodológicas da pesquisa, não foram quantificados custos indiretos e os custos não médicos, o que certamente elevaria o impacto econômico causado pela dengue na cidade (VIEIRA MACHADO, ESTEVAN *et al.*, 2014).

Mesmo sendo uma doença endêmica no Brasil, e o Mato Grosso do Sul ser um dos Estados com registros de epidemias periódicas (2 a 3 anos), não existem até o presente momento, estudos que quantifiquem os custos diretos e indiretos relacionados à dengue, o que é de extrema importância para que haja pelo menos a possibilidade de comparação entre os gastos (VIEIRA MACHADO, ESTEVAN *et al.*, 2014).

A quantificação da carga da dengue em termos econômicos, especialmente sobre a perspectiva de quem custeia os gastos (os planos de saúde, governo, usuários dos serviços de saúde) e também sob a perspectiva da sociedade são essenciais para mostrar o quanto o governo, as famílias e a sociedade em geral, poderiam ter economizado ou ganho, caso a doença fosse controlada (RICE, 2000; BEATTY, BEUTELS *et al.*, 2011).

Os resultados sobre custos são necessários para chamar a atenção da comunidade científica internacional sobre a necessidade de investimento em pesquisas para o desenvolvimento de estratégias que visem minimizar o sofrimento dos pacientes, diminuir os custos econômicos com a doença e melhorar a qualidade de vida, bem como para oferecer informações que permitam avaliar o custo-efetividade da introdução de uma vacina pelo Programa Nacional de Imunização contra a dengue (SHEPARD *et al.*, 2004; BEATTY, BEUTELS *et al.*, 2011).



### **3 OBJETIVOS**

#### **GERAL**

Estimar os custos com a dengue em uma cidade endêmica do Estado de Mato Grosso do Sul sob a perspectiva da sociedade, por meio da análise dos custos diretos e indiretos decorrentes da doença.

#### **ESPECÍFICOS**

Realizar levantamentos dos custos diretos médicos e não médicos, no atendimento aos pacientes com diagnóstico de dengue hospitalizados ou acompanhados ambulatorialmente;

Quantificar os custos indiretos no atendimento aos pacientes com diagnóstico de dengue hospitalizados ou acompanhados ambulatorialmente;

Estratificar os custos por faixa etária.

#### 4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, J. D. D. O custo da doença: revisão de literatura. **Revista de Saúde Pública**, v. 9, p. 229-238, 1975. ISSN 0034-8910. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89101975000200013&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101975000200013&nrm=iso) >.

ARAÚJO, V. E. M. D. *et al.* Aumento da carga de dengue no Brasil e unidades federadas, 2000 e 2015: análise do Global Burden of Disease Study 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, p. 205-216, 2017. ISSN 1415-790X. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-790X2017000500205&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2017000500205&nrm=iso) >.

ASSIS, S. S. D.; PIMENTA, D. N.; SCHALL, V. T. Conhecimentos e práticas educativas sobre dengue: a perspectiva de professores e profissionais de saúde. **Revista Ensaio**, v. 15, n. 1, p. 131 - 153, 2014. ISSN 1809-4465. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/epec/v15n1/1983-2117-epec-15-01-00131.pdf> >. Acesso em: 18/12/2018.

BARRETO, M. L.; TEIXEIRA, M. G. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. **Estudos Avançados**, v. 22, p. 53-72, 2008. ISSN 0103-4014. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-40142008000300005&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142008000300005&nrm=iso) >.

BEATTY, M. E. *et al.* Health economics of dengue: a systematic literature review and expert panel's assessment. **Am J Trop Med Hyg**, v. 84, n. 3, p. 473-88, Mar 2011. ISSN 1476-1645 (Electronic) 0002-9637 (Linking). Disponível em: < [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=21363989](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21363989) >.

BHATT, S. *et al.* The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, n. 7446, p. 504-7, Apr 25 2013. ISSN 1476-4687 (Electronic) 0028-0836 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23563266> >.

BRADY, O. J. *et al.* Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 8, p. e1760, 2012. ISSN 1935-2735 (Electronic) 1935-2727 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22880140> >.

BRASIL. **Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD)**. Fundação Nacional de Saúde. Brasília: DF 2002.

\_\_\_\_\_. **Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 162 ISBN 978-85-334-1602-4. Disponível em: < [http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_nacionais\\_prevencao\\_controle\\_dengue.pdf](http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_nacionais_prevencao_controle_dengue.pdf) >.

\_\_\_\_\_. **Dengue: Situação atual, desafios e estratégias para enfrentamento**. MINISTÉRIO DA SAÚDE, S. Brasília: CONASS/Nota técnica n.05/2011: 12 p. 2011.

\_\_\_\_\_. **CrITÉrios para orientar o processo de decisão para introduo da vacina contra dengue no Programa Nacional de Imunizaes (PNI)**. MINISTÉRIO DA SAÚDE, S. D. V. E. S. BrasÍlia-DF 2016a.

\_\_\_\_\_. **Dengue : diagnóstico e manejo clÍnico – Adulto e Criança**. 4. BrasÍlia: MinistÉrio da Saúde, 2016b. 58 ISBN 978-85-334-2344-2. DisponÍvel em: < <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/14/dengue-manejo-adulto-crianca-5d.pdf> >. Acesso em: 10/14/2018.

\_\_\_\_\_. **Incidência de Dengue. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas**. 1990 a 2011. BrasÍlia, 2017a. DisponÍvel em: < [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/incidencia\\_de\\_dengue\\_brasil\\_1990\\_2011\\_21\\_06\\_12.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/incidencia_de_dengue_brasil_1990_2011_21_06_12.pdf) >. Acesso em: 2012/09/10.

\_\_\_\_\_. **Resumo executivo Saúde Brasil 2015/2016 : uma análise da situao de saúde e da epidemia pelo vÍrus Zika e por outras doenças transmitidas pelo Aedes aegypti**. 1ª ed. BrasÍlia: MinistÉrio da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não TransmissÍveis e Promoo da Saúde, 2017b. 52 ISBN 978-85-334-2503-3. DisponÍvel em: < [http://bvsmis.saude.gov.br/publicacoes/resumo\\_saude\\_brasil\\_2015\\_2016](http://bvsmis.saude.gov.br/publicacoes/resumo_saude_brasil_2015_2016) >. Acesso em: 06/06/2018.

\_\_\_\_\_. **Áreas de risco para transmissão de dengue no Brasil por Estados**. BrasÍlia 2018a.

\_\_\_\_\_. **Casos confirmados de FHD, segundo ano de confirmao. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas, 1990-1991, 1994-2017**. BrasÍlia, 2018b. DisponÍvel em: < <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/10/Dengue-classica-ate-2016.pdf> >.

BRASIL, M. D. S., SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Guia de vigilância epidemiológica**. 7. BrasÍlia: MinistÉrio da Saúde/ Departamento de vigilância em saúde, 2009. 816 ISBN 978-85-334-1632-1. DisponÍvel em: < [ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc\\_tec/ZOO/lepto\\_gve7ed\\_atual.pdf](ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/ZOO/lepto_gve7ed_atual.pdf) >. Acesso em: 2010/06/02.

BYFORD, S.; TORGERSON, D. J.; RAFTERY, J. Economic note: cost of illness studies. **BMJ**, v. 320, n. 7245, p. 1335, May 13 2000. ISSN 0959-8138 (Print) 0959-535X (Linking). DisponÍvel em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10807635> >.

CÂMARA, F. P. *et al.* Estudo retrospectivo (histórico) da dengue no Brasil: caracterÍsticas regionais e dinâmicas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, p. 192-196, 2007. ISSN 0037-8682. DisponÍvel em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822007000200009&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822007000200009&nrm=iso) >.

CIOMS. International Nomenclature of Diseases : Infectious Diseases. Part 3: Viral Diseases. In: (Ed.). GENEVA, v.II, 1983. ISBN 9789290360117.

COLLINS, M. H. *et al.* Lack of Durable Cross-Neutralizing Antibodies Against Zika Virus from Dengue Virus Infection. **Emerg Infect Dis**, v. 23, n. 5, p. 773-781, May 2017. ISSN 1080-6059 (Electronic)

1080-6040 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28418292> >.

CUNHA, R. V. **Aspectos clínicos e epidemiológicos da infecção pelos vírus dengue em áreas endêmicas do Brasil**. 1997. Tese (Doutorado). Medicina Tropical, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

DA SILVA VOORHAM, J. M. [A possible fifth dengue virus serotype]. **Ned Tijdschr Geneesk**, v. 158, p. A7946, 2014. ISSN 1876-8784 (Electronic)

0028-2162 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25227888> >.

DENISE VALLE; DENISE NACIF PIMENTA; CUNHA, R. V. D. **Dengue: teorias e práticas**. Rio de Janeiro: Editora Fio Cruz, 2015. 458 ISBN 978-85-7541-456-9.

DOURADOS, M. **Agravo Dengue. SINAN - sistema nacional de agravos notificáveis**. Dourados-MS: Secretaria Municipal de saúde-Sector de vigilância Epidemiológica 2018.

DRUMMOND, M. F.; SCULPHER, M. J.; TORRANCE, G. W. **Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programs**. Oxford University Press, 2005. ISBN 9780198529453. Disponível em: < <http://books.google.com.br/books?id=xyPLJiEn7cC> >.

FERREIRA, I. T. R. N.; VERAS, M. A. D. S. M.; SILVA, R. A. Participação da população no controle da dengue: uma análise da sensibilidade dos planos de saúde de municípios do Estado de São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, p. 2683-2694, 2009. ISSN 0102-311X. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2009001200015&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2009001200015&nrm=iso) >.

FERREIRA, M. L. B. *et al.* Manifestações neurológicas de dengue: estudo de 41 casos. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 63, p. 488-493, 2005. ISSN 0004-282X. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2005000300023&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2005000300023&nrm=iso) >.

GONÇALVES, R. P. *et al.* Contribuições recentes sobre conhecimentos, atitudes e práticas da população brasileira acerca da dengue. **Saúde e Sociedade**, v. 24, p. 578-593, 2015. ISSN 0104-1290. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-12902015000200578&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12902015000200578&nrm=iso) >.

GROSSE, S. D.; KRUEGER, K. V. The Income-Based Human Capital Valuation Methods in Public Health Economics Used by Forensic Economics. **Journal of Forensic Economics**, v. 22, n. 1, p. 43-57, 2011/06/01 2011. ISSN 0898-5510. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.5085/jfe.22.1.43> >. Acesso em: 2012/10/08.

HALSTEAD, S. B. Selective primary health care: strategies for control of disease in the developing world. XI. Dengue. **Rev Infect Dis**, v. 6, n. 2, p. 251-64, Mar-Apr 1984. Disponível em: < [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=6374837](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6374837) >.

HALSTEAD, S. B. Dengue. **The Lancet**, v. 370, n. 9599, p. 1644-1652, 2007. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673607616870> >.

HARRIS, E. *et al.* Clinical, epidemiologic, and virologic features of dengue in the 1998 epidemic in Nicaragua. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 63, n. 1, p. 5-11, July 1, 2000. Disponível em: < <http://www.ajtmh.org/content/63/1/5.abstract> >.

HODGSON, T. A.; MEINERS, M. R. Cost-of-Illness Methodology: A Guide to Current Practices and Procedures. **The Milbank Memorial Fund Quarterly. Health and Society**, v. 60, n. 3, p. 429-462, 1982. ISSN 01601997. Disponível em: < <http://www.jstor.org/stable/3349801> >.

HOLLIDAY, D. C. **Dengue or Dandy Fever**. 1880. 166-9 ISBN 0737-8769. Disponível em: < <http://www.biomedsearch.com/nih/Dengue-Dandy-Fever/19600034.html> >.

HOLMES, E. C.; BARTLEY, L. M.; GARNETT, G. P. The Emergence of Dengue: Past Present and Future. In: RICHARD, M. K. (Ed.). **Biomedical Research Reports**: Academic Press, v. Volume 1, 1998. p.301-325. ISBN 1874-5326.

HOLMES, E. C.; TWIDDY, S. S. The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus. **Infect Genet Evol**, v. 3, n. 1, p. 19-28, May 2003. ISSN 1567-1348 (Print) 1567-1348 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12797969> >.

KLUNGTHONG, C. *et al.* The molecular epidemiology of dengue virus serotype 4 in Bangkok, Thailand. **Virology**, v. 329, n. 1, p. 168-79, Nov 10 2004. ISSN 0042-6822 (Print) 0042-6822 (Linking). Disponível em: < [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15476884](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15476884) >.

LEE, I. K.; LIU, J. W.; YANG, K. D. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults: emphasizing the evolutionary pre-fatal clinical and laboratory manifestations. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 2, p. e1532, 2012. ISSN 1935-2735 (Electronic) 1935-2727 (Linking). Disponível em: < [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=22363829](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22363829) >.

LEFEVRE, A. M. *et al.* [Social representations concerning dengue, dengue vectors, and control activities among residents of Sao Sebastiao on the northern coast of Sao Paulo State, Brazil]. **Cad Saude Publica**, v. 23, n. 7, p. 1696-706, Jul 2007. ISSN 0102-311X (Print) 0102-311X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572820> >.

LEITE, P. L. E. **Impacto da Dengue no Brasil em período epidêmico e não epidêmico: Incidência, Mortalidade, Custo hospitalar e Disability Adjusted Life Years (DALY)**. 2015. 58 (Mestrado). Núcleo de Medicina Tropical, Universidade de Brasília, Brasília.

LOPEZ, A. D. *et al.* **Global Burden of Disease and Risk Factors**. 2011/01/21. Washington DC: Oxford University Press, 2006. 572 ISBN 0-8213-6262-3. Disponível em: < [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=21250374](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21250374) >. Acesso em: 2012/10/05.

LUZ, R. **Epidemia de dengue em Valença. I Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia. NACIONAL, I. RIO DE JANEIRO: 115-124 p. 1889.**

MAHONEY, R. T. *et al.* Cost of production of live attenuated dengue vaccines: a case study of the Instituto Butantan, Sao Paulo, Brazil. **Vaccine**, v. 30, n. 32, p. 4892-6, Jul 6 2012. ISSN 1873-2518 (Electronic) 0264-410X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22406455> >.

MARTELLI, C. M. *et al.* Economic Impact of Dengue: Multicenter Study across Four Brazilian Regions. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 9, n. 9, p. e0004042, 2015. ISSN 1935-2735 (Electronic) 1935-2727 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26402905> >.

MEDEIROS, B.; SILVEIRA, J. L. G. C. D. Educação em saúde: representações sociais da comunidade e da equipe de saúde **Dynamis** v. 13, n. 1, p. 120-126, 2007. ISSN 1982-4886. Disponível em: < <http://proxy.furb.br/ojs/index.php/dynamis/article/view/379/354> >. Acesso em: 18/12/2018.

MUSTAFA, M. S. *et al.* Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. **Med J Armed Forces India**, v. 71, n. 1, p. 67-70, Jan 2015. ISSN 0377-1237 (Print) 0377-1237 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25609867> >.

NOGUEIRA, R. M. R.; MIAGOSTOVICH, M. P.; SCHATZMAYR, H. G. Molecular epidemiology of dengue viruses in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 16, p. 205-211, 2000. ISSN 0102-311X. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2000000100021&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2000000100021&nrm=iso) >.

NORMILE, D. Tropical medicine. Surprising new dengue virus throws a spanner in disease control efforts. **Science**, v. 342, n. 6157, p. 415, Oct 25 2013. ISSN 1095-9203 (Electronic) 0036-8075 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24159024> >.

OLIVEIRA, L.; ITRIA, A.; LIMA, E. C. Cost of illness and program of dengue: A systematic review. **PLoS One**, v. 14, n. 2, p. e0211401, 2019. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30785894> >.

OLIVEIRA, R. D. **Dinâmica de circulação dos vírus dengue em Dourados, MS : um estudo sentinela.** 2009. 71 Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande.

OMS. **Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde: CID-10 Décima revisão.** 3 ed. São Paulo: EDUSP, 1996.

OSANAI, C. H. R., A.P.TANG, A. T.; AMARAL, R. S.; PASSOS, A. D.; TAUIL, P. L. . Surto de dengue em Boa Vista, Roraima: nota prévia. . **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.** São Paulo: n. 23. v. 1: 53-54 p. 1983.



PAHO. **Dengue: guidelines for patient care in the Region of the Americas**. Washington, D.C: Pan American Health Organization, 2016. 136 p. ISBN 978-92-75-11890-0. Disponível em: < <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/31207/9789275118900-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> >. Acesso em: 20/05/2018.

\_\_\_\_\_. **Casos Reportados de Dengue en las Américas por País o Territorio: Casos Acumulados**: Pan American Health Organization. 2018.

\_\_\_\_\_. **Number of Reported Cases of Dengue and Figures for 2010 (to week noted by each country)**. 2010. Disponível em: < [http://www2.paho.org/hq/dmdocuments/2011/dengue\\_cases\\_2010\\_May\\_20.pdf](http://www2.paho.org/hq/dmdocuments/2011/dengue_cases_2010_May_20.pdf) >. Acesso em: 10/10/2012.

PAIM, J. *et al.* The Brazilian health system: history, advances, and challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9779, p. 1778-1797, 2011. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611600548> >.

PANG, E. L.; LOH, H. S. Towards development of a universal dengue vaccine - How close are we? **Asian Pac J Trop Med**, v. 10, n. 3, p. 220-228, Mar 2017. ISSN 2352-4146 (Electronic) 1995-7645 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28442105> >.

PEDRO, A. O dengue em Nictheroy. **Brazil - Médico**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 13, p. 177, março, 1923. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_nlinks&ref=000168&pid=S0103-4014200800030000500035&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000168&pid=S0103-4014200800030000500035&lng=en) >. Acesso em: 2009/08/10.

PEREIRA, G. R. D. O. L. **Dengue clássico e dengue hemorrágico como problemas atuais de saúde coletiva no Mato Grosso do Sul, Brasil** 2003. 143 Dissertação (Mestrado). Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande.

PINTO, M.; UGÁ, M. A. D. Os custos de doenças tabaco-relacionadas para o Sistema Único de Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 26, p. 1234-1245, 2010. ISSN 0102-311X. Disponível em: < [http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2010000600016&nrm=iso](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2010000600016&nrm=iso) >.

REIS, C. B.; ANDRADE, S. M.; CUNHA, R. V. [Accountability of the other: discourses of nurses of the Family Health Strategy on the occurrence of dengue]. **Rev Bras Enferm**, v. 66, n. 1, p. 74-8, Jan-Feb 2013. ISSN 0034-7167 (Print) 0034-7167 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23681382> >.

REIS, C. B. A., SONIA MARIA OLIVEIRA DE; CUNHA, RIVALDO VENÂNCIO DA. Aliados do A. Aegypti: fatores contribuintes para a ocorrência do dengue segundo as representações sociais dos profissionais das equipes de saúde da família. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 18, n. 2, Feb. 2013. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232013000200023&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232013000200023&lng=en&nrm=iso) >. Acesso em: 07 Dec. 2018.

RICE, D. P. Estimating the cost of illness. **Am J Public Health Nations Health**, v. 57, n. 3, p. 424-40, Mar 1967. ISSN 0002-9572 (Print) 0002-9572 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6066903> >.

RICE, D. P. Cost of illness studies: what is good about them? **Injury Prevention**, v. 6, n. 3, p. 177-179, September 1, 2000. Disponível em: < <http://injuryprevention.bmj.com/content/6/3/177.short> >.

RIGAU-PÉREZ, J. G. *et al.* Dengue and dengue haemorrhagic fever. **The Lancet**, v. 352, n. 9132, p. 971-977, 1998. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673697124837> >.

SABIN, A. B. Research on dengue during World War II. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 1, p. 30-50, jan. 1952.

SACHS, J. D. Health in the developing world: achieving the Millennium Development Goals. **Bull World Health Organ**, v. 82, n. 12, p. 947-9; discussion 950-2, Dec 2004. ISSN 0042-9686 (Print) 0042-9686 (Linking). Disponível em: < [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15654410](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15654410) >.

SANTOS, D. M. S., L. M.; SILVA, I. A.; MARTEIS, L. S.; ALMEIDA, R. P.; SANTOS, R. L. C.; MOURA, T. R. Ações educativas em saúde para prevenção e controle de dengue em uma comunidade periférica da região metropolitana de Aracaju. **Scientia Plena**, v. 8, n. 3, 2012. Disponível em: < <https://www.scientiaplenu.org.br/sp/article/view/890/452> >. Acesso em: 19/12/2018.

SHEPARD, D. S. *et al.* Economic impact of dengue illness in the Americas. **Am J Trop Med Hyg**, v. 84, n. 2, p. 200-7, Feb 2011. Disponível em: < [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=21292885](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21292885) >.

SHEPARD, D. S. *et al.* Cost-effectiveness of a pediatric dengue vaccine. **Vaccine**, v. 22, n. 9-10, p. 1275-80, Mar 12 2004. Disponível em: < [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15003657](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15003657) >.

SILER, J. F.; HALL, M. W.; HITCHENS, A. P. **Dengue its history, epidemiology, mechanism of transmission, etiology, clinical manifestations, immunity, and prevention.** 1926. Disponível em: < <http://books.google.com.br/books?id=zVwjoiYXMdoC> >.

SILVA, L. A.; DERMODY, T. S. Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. **J Clin Invest**, v. 127, n. 3, p. 737-749, Mar 1 2017. ISSN 1558-8238 (Electronic) 0021-9738 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28248203> >.

SILVA, N. M. D. *et al.* Vigilância de chikungunya no Brasil: desafios no contexto da Saúde Pública. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, 2018. ISSN 2237-9622. Disponível em:



< [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2237-96222018000300301&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222018000300301&nrm=iso) >.

SIQUEIRA, J. B. J. *et al.* Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil, 1981–2002. **emerging infectious diseases**, v. 11, n. 1, p. 53, january, 2005 2005. Disponível em: < <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/11/1/03-1091.htm> >. Acesso em: 2012/05/06.

STEFFLER, L. M.; MARTEIS, L. S.; SANTOS, R. L. C. Fontes de Informação sobre dengue e adoção de atitudes preventivas. **Scientia Plena**, v. 7, n. 6, 04/01/2011 2011. Disponível em: < <https://www.scientiaplena.org.br/sp/article/view/181/151> >. Acesso em: 19/12/2018.

SUAYA, J. A. *et al.* Cost of dengue cases in eight countries in the Americas and Asia: a prospective study. **Am J Trop Med Hyg**, v. 80, n. 5, p. 846-55, May 2009. Disponível em: < [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19407136](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19407136) >.

TALIBERTI, H.; ZUCCHI, P. Custos diretos do programa de prevenção e controle da dengue no Município de São Paulo em 2005. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 27, p. 175-180, 2010. ISSN 1020-4989. Disponível em: < [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1020-49892010000300004&nrm=iso](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892010000300004&nrm=iso) >.

TAUIL, P. L. Urbanização e ecologia do dengue. **Cadernos de saúde pública**. RIO DE JANEIRO. 17: 99-102 p. 2002.

TEIXEIRA, M. D. G.; BARRETO, M. L.; GUERRA, Z. Epidemiologia e medidas de prevenção do Dengue. **Informe Epidemiológico do Sus**, v. 8, p. 5-33, 1999. ISSN 0104-1673. Disponível em: < [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-16731999000400002&nrm=iso](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-16731999000400002&nrm=iso) >.

TOLEDO-ROMANÍ, M. E. *et al.* Participación comunitaria en la prevención del dengue: un abordaje desde la perspectiva de los diferentes actores sociales. **Salud Pública de México**, v. 48, p. 39-44, 2006. ISSN 0036-3634. Disponível em: < [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342006000100007&nrm=iso](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342006000100007&nrm=iso) >.

TORRES, J. R.; CASTRO, J. The health and economic impact of dengue in Latin America. **Cad Saude Publica**, v. 23 Suppl 1, p. S23-31, 2007. ISSN 0102-311X (Print) 0102-311X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17308714> >.

VANNICE, K. S.; DURBIN, A.; HOMBACH, J. Status of vaccine research and development of vaccines for dengue. **Vaccine**, v. 34, n. 26, p. 2934-2938, 2016/06/03/ 2016. ISSN 0264-410X. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16002930> >.

VIEIRA MACHADO, A. A. *et al.* Direct costs of dengue hospitalization in Brazil: public and private health care systems and use of WHO guidelines. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 9, p. e3104, Sep 2014. ISSN 1935-2735 (Electronic) 1935-2727 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25188295> >.

WALDOCK, J. *et al.* The role of environmental variables on *Aedes albopictus* biology and chikungunya epidemiology. **Pathog Glob Health**, v. 107, n. 5, p. 224-41, Jul 2013. ISSN 2047-7732 (Electronic) 2047-7724 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23916332> >.

WEAVER, S. C.; VASILAKIS, N. Molecular evolution of dengue viruses: contributions of phylogenetics to understanding the history and epidemiology of the preeminent arboviral disease. **Infect Genet Evol**, v. 9, n. 4, p. 523-40, Jul 2009. ISSN 1567-7257 (Electronic) 1567-1348 (Linking). Disponível em: < [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19460319](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19460319) >.

WHITEHEAD, S. S. Development of TV003/TV005, a single dose, highly immunogenic live attenuated dengue vaccine; what makes this vaccine different from the Sanofi-Pasteur CYD vaccine? **Expert Rev Vaccines**, v. 15, n. 4, p. 509-17, 2016. ISSN 1744-8395 (Electronic) 1476-0584 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26559731> >.

WHO. **Commission on macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the commission on macroeconomics and health.** World Health Organization. Geneva. 2001

\_\_\_\_\_. **Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control.** Third edition. Geneva: Geneva: World Health Organization, 2009. 147 ISBN 978 92 4 1547871 Disponível em: < <http://www.who.int/rpc/guidelines/9789241547871/en/> >. Acesso em: 2011/05/08.

\_\_\_\_\_. Summary of the Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, 17-18 April 2018. 2018. Disponível em: < [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2018/april/sage\\_meeting\\_summary\\_apr2018.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2018/april/sage_meeting_summary_apr2018.pdf?ua=1) >. Acesso em: 15/05/2018.

WILDER-SMITH, A. Dengue in international travelers: quo vadis? **J Travel Med**, v. 20, n. 6, p. 341-3, Nov-Dec 2013. ISSN 1708-8305 (Electronic) 1195-1982 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24165378> >.

WILDER-SMITH, A.; GUBLER, D. J. Geographic expansion of dengue: the impact of international travel. **Med Clin North Am**, v. 92, n. 6, p. 1377-90, x, Nov 2008. ISSN 0025-7125 (Print) 0025-7125 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19061757> >.

ZHANG, C. *et al.* Structure and age of genetic diversity of dengue virus type 2 in Thailand. **Journal of General Virology**, v. 87, n. 4, p. 873-883, April 1, 2006 2006. Disponível em: < <http://vir.sgmjournals.org/content/87/4/873.abstract> >.

## 5 APÊNDICES

**5.1 Artigo 1: Safety and costs of blood transfusion practices in dengue cases in Brazil.**

PlosOne – Artigo Publicado em 08 de julho de 2019.

Qualis A2 em Medicina II

Fator de Impacto: 2,76

Link com as normas da revista: <https://journals.plos.org/plosone/s/submission-guidelines>

## RESEARCH ARTICLE

# Safety and costs of blood transfusion practices in dengue cases in Brazil

Alessandra Aparecida Vieira Machado<sup>1†\*</sup>, Fábio Juliano Negrão<sup>1,2‡\*</sup>, Júlio Croda<sup>3,4</sup>, Elias Silva de Medeiros<sup>5</sup>, Maria Aparecida dos Santos Pires<sup>1,2</sup>

**1** Health Sciences College, Federal University of Grande Dourados, Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil, **2** University Hospital of Federal University of Grande Dourados, Federal University of Grande Dourados, Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil, **3** School of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil, **4** Oswaldo Cruz Foundation, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil, **5** Faculty of Exact Sciences and Technology, Federal University of Grande Dourados, Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil

† These authors contributed equally to this work.

‡ Current address: Health Sciences College, Federal University of Grande Dourados, Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil.

‡ These authors are joint senior authors on this work.

\* [fabionegrão@ugd.edu.br](mailto:fabionegrão@ugd.edu.br) (FJN); [Alessandra.uems@gmail.com](mailto:Alessandra.uems@gmail.com) (AAVM)



## OPEN ACCESS

**Citation:** Machado AAV, Negrão FJ, Croda J, de Medeiros ES, Pires MAdS (2019) Safety and costs of blood transfusion practices in dengue cases in Brazil. PLoS ONE 14(7): e0219287. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219287>

**Editor:** Martina Crivellari, Vita Salute University of Milan, ITALY

**Received:** November 26, 2018

**Accepted:** June 20, 2019

**Published:** July 8, 2019

**Copyright:** © 2019 Machado et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.

**Funding:** This work was supported by the Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado de Mato Grosso do Sul. (FUNDECT outorga 111/2016-SIAFEM 25868; fundect.ledes.net). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

## Abstract

### Background

Dengue is a public health problem, and noncompliance with World Health Organization (WHO) recommendations for blood transfusion components is frequently reported. Moreover, economic impact studies of the WHO recommendations on the use of blood transfusion are scarce.

### Methods

We compared the cost and hospitalization time in a prospective observational study, by following hospitalised patients and analysing their medical records from 2010 and March 2016 to December 2017. We divided the patients into two groups: transfused (with or without WHO criteria for transfusion) and not transfused (with or without WHO criteria for transfusion). Generalised linear modelling was performed to identify the variable that could increase the costs and hospital stay.

### Results

Among 323 patients, 52 were transfused, of whom 52% without criteria ( $n = 27$ ), and 271 were not transfused, of which 4.4% ( $n = 12$ ) with criteria. Hospitalisation costs were 41% higher in the transfused group without criteria than in those with criteria (median US\$ 674.3 vs US\$ 478  $p = 0.293$ ). Patients who were not transfused but met the WHO criteria for transfusion ( $n = 12$ ) had longer mean hospitalisation time than did those who were not transfused ( $3.8 \pm 3.4$  days versus  $3.6 \pm 3.1$  days;  $p = 0.022$ ). The GLM analysis using hospital stay and costs as the dependent variable explained approximately 33.4% ( $R^2 = 0.334$ ) of the hospitalisation time and 79.3% ( $R^2 = 0.793$ ) of costs. Receiving a transfusion increased the

**Competing interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

hospitalization time by 1.29 days ( $p = 0.0007$ ; IRR = 1.29), and the costs were 5.1 times higher than those without receiving blood components (IRR = 5.1;  $p < 0.001$ ; median US\$ 504.4 vs US\$ 170.7). In contrast, patients who were transfused according to WHO criteria had a reduction in costs of approximately 96% (IRR = 0.044;  $p < 0.001$ ;  $\beta = -3.12$ ) compared to that for those who were not transfused according to WHO criteria (without criteria).

## Conclusion

Transfusion without following WHO recommendations increased the time and cost of hospitalisation.

## Introduction

Dengue is a vector-borne viral infection and an important public health concern in tropical and subtropical regions worldwide. Before 1970, nine countries experienced severe dengue epidemics. Today, the disease is endemic in more than 100 countries in the World Health Organization (WHO) African, American, Eastern Mediterranean, South-East Asian and Western Pacific regions; the American, South-East Asian and Western Pacific regions are the most seriously affected [1]. The actual numbers of dengue cases are underreported, and many cases are misclassified. However, one recent estimate indicates that 390 million dengue infections occur every year; among these infections, 96 million manifest clinically (with any degree of disease severity) [2]. An estimated 3.9 billion people in 128 countries are at risk of infection with dengue virus [3], and approximately 500,000 cases require hospitalisation [1].

Dengue has a wide spectrum of clinical presentations, often with unpredictable clinical evolution and outcomes. The infection causes flu-like illness (dengue without warning signs—DWWS) and occasionally develops into a potentially lethal complication called severe dengue (SD) [1, 4]. Thrombocytopenia is commonly reported because immunological peripheral destruction of platelets and decreased platelet production due to bone marrow suppression and attenuation of megakaryocyte maturation occur in dengue fever; however, dengue thrombocytopenia is transient, and spontaneous platelet count recovery is always observed [5].

According to the WHO, the use of blood components can be exceptionally therapeutic, but the use of blood components, especially platelets, should be limited to 22–50% of adult patients in various settings; additionally, blood transfusion in dengue is polemic and about 22–23% of are considered inappropriate [6, 7]. Thus, research that contributes to patient safety programmes are necessary to implement measures to reduce risks and mitigate side effects [8]. The economic impact studies of inappropriate blood components transfusions in dengue is scarce, and the urgency of these studies to fill information gap is clear [9, 10].

Dengue has been associated with substantial cost to the healthcare sector and national economy in endemic countries; if control strategies could reduce dengue appreciably, billions of dollars could be saved globally [11–14].

Practices not recommended by the WHO increase the associated costs [15]. Nevertheless, recent economic literature regarding the transfusion of blood components is scarce and does not include any research that describes the economic impact of not following WHO guidelines for the transfusion of blood components (platelets, fresh frozen plasma—FFP, and packed red cells—PRC). The aim of this study was to describe the use of blood components in clinical practice and to assess its economic and patient health impact through hospitalised dengue cases generated by adherence or a lack of adherence to WHO recommendations.

## Methods

### Study site and design

This was a prospective observational study, conducted in two stages in Dourados City, which is located in Mato Grosso do Sul (MS) State in Midwest Brazil. Dourados is the second largest city in MS State, has an estimated population of 218,069 inhabitants [16] and is a health reference centre for 30 other surrounding cities. Additionally, this city has economic and political importance in the region.

The first stage included all dengue cases hospitalised from January to December 2010 during the largest dengue epidemic in the city of the last 8 years, and the second stage was conducted from March 2016 to December 2017 during the non-epidemic year. All patients included, were followed during all the time of hospitalization. In all cases, responses to a questionnaire were provided and primary medical records were analysed.

At both stages, all cases with clinically and laboratory-confirmed dengue using non-structural protein 1 (NS1), IgM antibody capture enzyme-linked immunosorbent assay (MAC-E-LISA) and/or reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) according to the manufacturer's instructions [17, 18]. The dengue cases included in our study were reported to the official database or the National System for Reportable Diseases (Sistema Nacional de Agravos de Notificação—SINAN).

Clinically suspected dengue was defined in accordance with the WHO as febrile illness with at least two or more of the following manifestations: headache, retro-orbital pain, myalgia, joint pain, rash or any bleeding symptoms. Next, a local team of epidemiologists conducted an investigation of each notification to confirm or exclude each case using WHO inclusion criteria [19].

A bottom-up approach was used [20, 21] to determine the direct medical costs of the hospitalisation of dengue cases using the Health System Agency Funding perspective. The costs of each hospital stay were obtained directly from hospital records [22, 23].

### Inclusion and exclusion criteria

The laboratory-confirmed dengue cases reported to SINAN during the study period hospitalised in the participating hospitals in this study, regardless of age, sex, race and clinical presentation were included. We excluded cases that received a modified diagnosis that excluded dengue virus infection. Confirmed dengue cases were defined as patients exhibiting symptoms and/or clinical signs such as febrile illness with at least one clinical manifestation suggestive of dengue illness, including headache, retro-orbital pain, myalgia, joint pain, rash or any bleeding symptoms with laboratorial confirmation [1].

### Criteria for the use of blood components

There is no agreement about the use of blood or blood component to dengue clinical management [24]. However, in this research the WHO/PAHO recommendations for the use of blood components are the criteria used for transfusion. Table 1 summarizes the recommendations [1, 25]. The Brazilian Ministry of Health uses the same recommendations for Severe Dengue treatment [26].

Patients who met the criteria described in Table 1 for transfusion were classified as "with criteria"; patients who did not meet those criteria were classified as "without criteria".

### Data collection

Data sets were collected through the analysis of medical records from hospitalised patients with confirmed diagnoses of dengue at selected hospitals. A structured questionnaire



**Table 1. WHO recommendations for the use of blood components.**

Blood component	WHO Recommendations
Platelet	Persistent uncontrolled bleeding after a state of shock, with corrected coagulation factors and with thrombocytopenia and prolonged bleeding time 1.5 times higher than normal.  Caesarean section or other emergency surgery with risk of bleeding, the platelet count should be $>50,000 \text{ mm}^3$ ; in eye surgery and neurosurgery, the platelet count should be $>100,000 \text{ mm}^3$ .
Packed Red Cell (PRC)	Blood transfusion should be given as soon as severe bleeding is suspected or recognised; Sudden drop in haematocrit is not accompanied by patient improvement; these findings indicate possible major bleeding and the need to cross-match and transfuse packed red blood cells (5 to 10 mL/kg).
Fresh Frozen Plasma (FFP)	Fibrinogen $>100 \text{ mg}$ and prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT) are more than 1.5 times the standard reference values, consider transfusion of frozen fresh plasma (10 ml/kg) within 30 minutes.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219287.t001>

(S1 Table) were applied for socio-demographic characterisation (age, sex, race, and schooling), epidemiologic characterisation (signs and symptoms, the results of exams, the presence of comorbidities, the use of blood components, with or without fitting the criteria recommended by the WHO, final classification of case and patient outcome (cure or death)). In addition, we obtained financial variables (type of hospitalisation, regular ward (RW) or intensive care unit (ICU), charges for medications and hospital supplies, examinations, daily allowances and fees).

All costs collected in 2010 were calculated in the local currency (real) and adjusted for inflation during the period from December 2010 to July 2017 before being converted to US dollars (US\$) using the exchange rate (R\$ 1 = US\$ 0.3206) of the Brazilian Central Bank on July 31, 2017 (<http://www.bcb.gov.br>). The 2016–2017 costs were not necessarily adjusted for inflation.

## Data analysis

The double typing of questionnaires was performed using EpiData version 3.1 (Lauristen JM (Ed.), Odense, Denmark), SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC) and R software (R Core Team, 2018) for statistical analyses. Categorical variables are expressed as proportions, and continuous variables are expressed as the means and standard deviations or medians and interquartile ranges (IQRs: 75<sup>th</sup> and 25<sup>th</sup>). Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were used to verify that the data were normally distributed. We used non-parametric tests, such as the Mann-Whitney U-test, to compare the medians, and the chi-squared test to compare the proportions, with a significance level of 5% ( $p < 0.05$ ).

To identify the variable that could increase the costs and hospital stay, generalised linear modelling (GLM) was performed. For the variable ‘time’, a Poisson GLM was used and for the variable ‘costs’, a Gaussian GLM was used, both with a logarithmic link function.

Stepwise analysis with the Akaike information criterion (AIC) for selection was used to choose a better model. The independent variables tested were sex, dengue classification, age, time of hospitalisation, type of hospitalisation such as ICU or RW or ICU plus RW, comorbidities, side effects by blood components and criteria for using blood components. The significance level was set at  $p > 0.05$ .

## Ethical considerations

The study was approved by the Human Research Ethics Committee of the Federal University of Grand Dourados (UFGD-protocol numbers 003/2011 and 1.481.062/2016) and was



registered at the Brazilian Ethical Office (Plataforma Brasil: <http://plataformabrasil.saude.gov.br/visao/pesquisador/gerirPesquisa/gerirPesquisaAgrupador.jsf>), and was conducted in accordance with all relevant tenets of the World Medical Association's Declaration of Helsinki. All participants provided written consent before study entry and their confidentiality was ensured during data collection by replacing names with alphanumeric codes.

## Results

From January 1<sup>st</sup>, 2010, to December 31<sup>st</sup>, 2010, and from March 1<sup>st</sup>, 2016, to December 31<sup>st</sup>, 2017, we assessed 361 eligible patients. Among these patients, the following 323 were included: 287 hospitalised (56.8% of all hospitalised cases in the city) in 2010 and 36 (97% of all hospitalised cases in the city) in 2016–2017. Among these 323 patients, 52 (16.1%) received transfusions of blood components; 25 (48%) received transfusions according to WHO recommendations (with criteria), and 27 (52%) received transfusions without criteria according to WHO recommendations. Among 271 patients that were not transfused, 12 should have received blood components according to WHO guidelines (with criteria). [Fig 1](#) describes the sampling protocol of this study.

The transfusion group received platelet transfusion ( $n = 44$ ), PRC transfusion ( $n = 03$ ), FFP transfusion ( $n = 02$ ), platelet plus PRC transfusion ( $n = 02$ ) and platelet plus FFP transfusion ( $n = 1$ ). The majority of transfusions (98%) occurred in 2010. The main laboratory and clinical indications are shown in [Table 2](#).

Characteristics such as age and comorbidities were higher in the transfused group (with criteria) but were nonsignificant ( $p = 0.562$ ). However, in the non-transfused group (with criteria), the adult population (15 to 59 years old) appeared to have a greater need for transfusion ( $p = 0.025$ ) than did children or the elderly. In addition, the presence of comorbidities was higher in the non-transfused group with criteria but was nonsignificant ( $p = 0.516$ ) ([Table 3](#)).

Between transfused patients with and without criteria for transfusion, SD was more frequent in patients with criteria (15/25; 60%) than in those without criteria (7/27; 25.9%). Furthermore, in these groups, staying in the ICU or RW plus ICU was more frequent in transfused patients with criteria than in those transfused without criteria ( $p = 0.048$ ). Additionally, transfusion side effects occurred in 4 patients (7.7%), 3 in the group without criteria and 1 in the group with criteria. These side effects included hypothermia plus urticarial rash ( $n = 2$ ), urticarial rash plus chest pain ( $n = 1$ ) and chest pain ( $n = 1$ ). No death was reported in association with side effects ([Table 3](#)).

All cases of death occurred among the patients who underwent transfusion with criteria ( $p = 0.048$ ). We could not show an association with the use of blood components; however, these transfused patients had exacerbating comorbidities, including three with type II diabetes, hypertensive and older age and one with liver cirrhosis. The final patient was 47 years old and had hypertension, diabetes, and systemic lupus erythematosus.

Regarding the hospital stay and costs, although nonsignificant ( $p = 0.107$ ), the length of hospitalisation was higher in patients transfused with criteria. However, when we analysed the cost, these values were lower in patients transfused with criteria (median US\$ 478.0) than in patients transfused without criteria (median US\$ 674.3) ( $p = 299$ ). In the non-transfused patient group (with criteria vs. without criteria), both time ( $p = 0.022$ ) and cost ( $p = 0.225$ ) were higher in non-transfused patients with WHO criteria for transfusion ([Table 4](#)).

In the multivariate analysis model, we observed the best model that fit the assumptions and obtained a better AIC score (lower AIC). The highest adjusted R-squared ( $R^2$ ) using hospital stay (days) and costs as the dependent variable is shown in [Table 5](#). These models explained

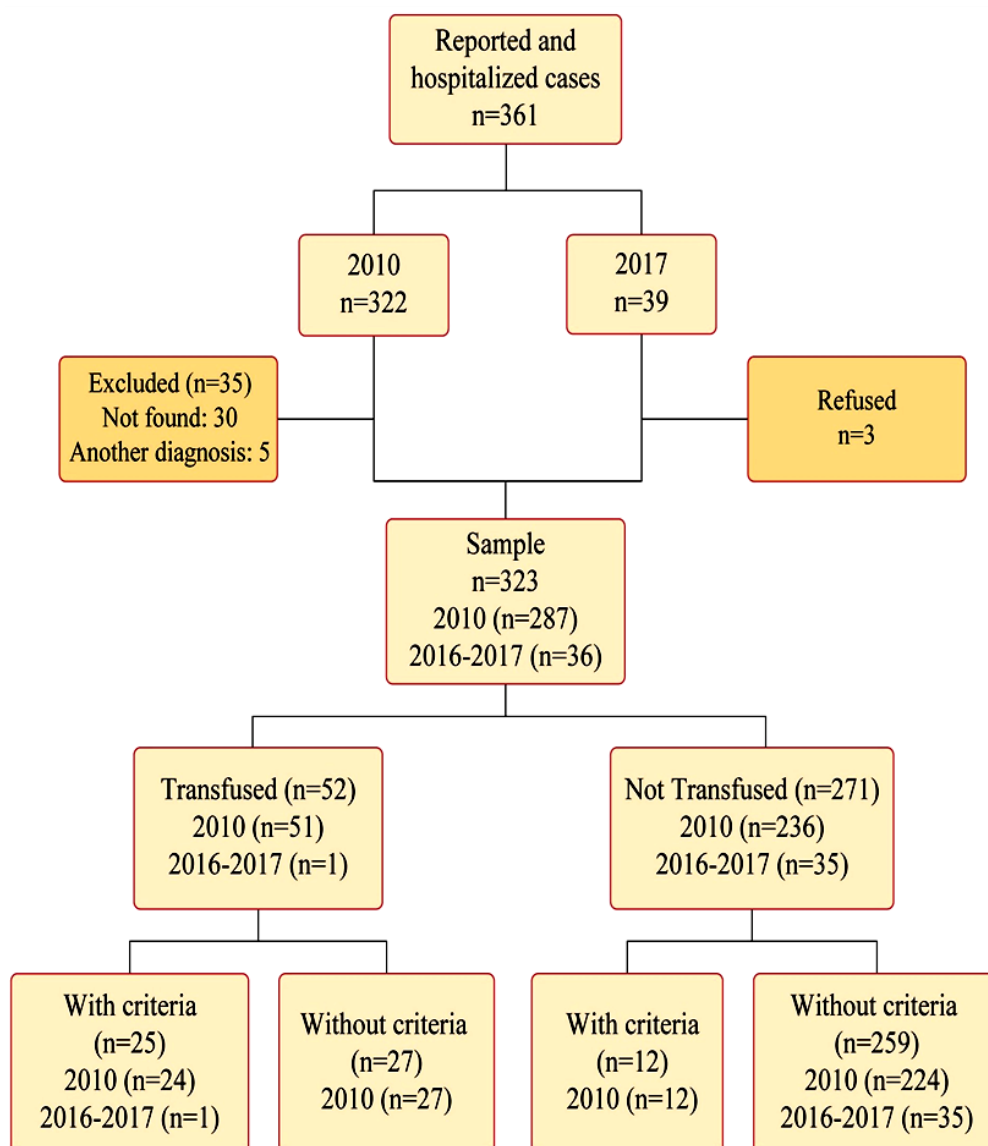


Fig 1. Flow chart of the selection and sampling.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219287.g001>

approximately 33.4% ( $R^2=0.334$ ) of hospitalisation time and 79.3% ( $R^2=0.793$ ) of hospitalisation costs.

Regarding blood components, compared with not receiving transfusion, receiving transfusion (with or without criteria) increased the length of hospital stay by 1.29 days ( $p=0.0007$ ;  $IRR=1.29$ ) and increased the costs by 5.1 times ( $IRR=5.1$ ;  $p<0.001$ ). In addition, patients with comorbidities stayed 1.2 days more than those without comorbidities. However, the variable 'comorbidities' was nonsignificant with regard to hospital costs.

Moreover, compared with transfusion without following WHO recommendations (without criteria), transfusion used according to WHO recommendations reduced costs by approximately 96% ( $IRR=0.044$ ;  $p<0.001$ ;  $\beta=-3.12$ ). However, the variable 'criteria' was nonsignificant with regard to the increased duration of hospitalisation (Table 5).

Table 2. Laboratory and clinical characteristics of transfused and non-transfused patients.

	Transfused (n = 52)		Not transfused (n = 271)	
	With criteria (n = 25)	Without criteria (n = 27)	With criteria (n = 12)	Without criteria (n = 259)
<b>Platelets</b>				
<20,000 with bleeding	15	0	11	0
<20,000 without bleeding	0	10	0	58
20,000–50,000 with bleeding	3	0	1	0
20,000–50,000 without bleeding	0	10	0	76
>50,000	1	5	0	125
<b>Red Blood Cells</b>				
Hb < 7 g%	2	0	0	0
Hb > 7 g% with bleeding	1	0	0	0
<b>Plasma + Platelets</b>				
Haemorrhage with haemodynamic decompensation and platelets >20,000	1	0	0	0
<b>Platelets + Red Blood Cells</b>				
Haemorrhage with haemodynamic decompensation and platelets >54,000	2	0	0	0
<b>Plasma</b>				
Normal TTPA, no bleeding	0	2	0	0

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219287.t002>

In the cost evaluation by dengue disease WHO classifications, compared with patients with SD, patients with DWWS and dengue with warning signs (DWS) had an approximately 36.3% ( $p < 0.001$ ; IRR = 0.637) and 19.3% ( $p = 0.017$ ; IRR = 0.807) reduction in the duration of hospital stay, respectively. Costs were also lower in less severe cases of dengue fever (Table 5).

## Discussion

The current study found that 98% (51/52) of transfusions occurred in 2010; among these transfusions, 51.9% (27/52) were inconsistent with WHO recommendations (thrombocytopenia without bleeding), and this percentage was higher than that found by Pallavi et al. (36.62%) [27], Kumar et al. (34.1%) [28] and others [7, 29, 30]. However, these authors examined the use of platelets only. In 2017, only one patient was transfused with criteria, demonstrating a considerable reduction in the use of blood components from 2010 to 2017.

We could not assess why the use of transfusion reduced from 2010 to 2017; a potential explanation is that 2010 was an epidemic year, whereas 2017 was not. Some authors have suggested that in a dengue epidemic, ‘dengue panic syndrome’ may exist in which physicians tend to overestimate the platelet count as the sole condition to indicate transfusion [7, 31, 32]. Alternatively, we hypothesised that these changes occurred due to increased physician compliance with WHO guidelines, which disseminated more evidence regarding the importance and safety of not using prophylactic platelets in dengue [11, 33–36].

Thrombocytopenia is common in dengue fever, but transient and spontaneous recovery in platelet counts is usually observed [28, 36, 37]. However, bleeding is a dreaded clinical manifestation of dengue fever. Thus, for years, prophylactic platelet transfusion has been performed in many cases in an attempt to reduce this risk. In recent years, several studies have demonstrated the importance of not using prophylactic blood components, especially platelets [7, 24, 28, 34–36, 38] because they were not superior to supportive care in preventing bleeding and had a higher incidence of side effects [11, 24, 37, 39].

Table 3. Demographic and hospitalisation characteristics of study population (n = 323).

	Transfused (n = 52)				X <sup>2</sup>	Not Transfused (n = 271)				X <sup>2</sup>
	with criteria		without criteria			with criteria		without criteria		
	(n = 25)		(n = 27)			(n = 12)		(n = 259)		
	n	%	N	%		N	%	N	%	
<b>Sex</b>										
Male	11	44	10	37	0.421	6	50	95	36.7	0.297
Female	14	56	17	63		6	50	164	63.3	
<b>Age</b>										
< 15	4	16	5	18.5	0.562	0	0	54	20.9	0.025
15–60	12	48	19	70.4		9	75	150	57.9	
> 60	9	36	3	11.1		3	25	55	21.2	
<b>Dengue classification</b>										
Without warning signs	0	0	14	51.9	0.394	0	0	152	58.7	0.140
With warning signs	10	40	6	22.2		11	91.7	96	37.1	
Severe	15	60	7	25.9		1	8.3	11	4.2	
<b>Comorbidities</b>										
Yes	12	48	14	51.9	0.523	7	58.3	104	40.2	0.516
No	12	48	13	48.1		2	16.7	137	52.9	
Unknown	1	4	0	0		3	25	18	6.9	
<b>Type of hospitalisation</b>										
Regular Ward	15	60	21	77.8	0.048	10	83.3	248	95.8	0.371
Intensive care unit (ICU)	3	12	0	0		0	0	5	1.9	
Regular ward and ICU	7	28	6	22.2		2	16.7	6	2.3	
<b>Adverse events by blood components</b>										
Yes	1	4	3	11.1	0.337	-	-	-	-	-
No	24	96	24	88.9						
Urticarial rash	1	4	3	11						
Chest pain	0	-	1	3.7						
Hypothermia	1	4	2	7.4						
<b>Hospitalisation time</b>										
Median (IQR)	5(6–4)		2(4–1)		0.107 <sup>†</sup>	3(5–2)		3(4–2)		0.023 <sup>†</sup>
mean (± SD)	6.8(±7.4)		2.7(±1.7)			3.8(±3.4)		3.6(±3.1)		
<b>Case outcome</b>										
Recovery	21	84	27	100	0.048	12	100	259	100	0.3711
Death	4	16	0	0		0	0	0	0	

<sup>†</sup>Mann Whitney test-U-test

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219287.t003>

The inappropriate use of blood components included platelets as well as Fresh Frozen Plasma (FFP). Two patients received FFP transfusion without criteria. To our knowledge, no studies have evaluated the use of FFP in cases of dengue; however, studies of other diseases have indicated that approximately 30–50% of FFP transfusions are prophylactic with or without a planned procedure, and a large proportion (up to 50%) of FFP transfusions do not follow guidelines [40–42].

Multivariate analysis showed that following the WHO recommendations resulted in a significant reduction in hospital costs (IRR = 0.044;  $p < 0.001$ ). Although the difference between median costs was nonsignificant ( $p = 0.293$ ), patients transfused without WHO recommendations increased the direct median medical cost of hospitalisation. The average cost was

Table 4. Comparison of hospitalisation time and stratified costs for transfusion in patients with or without the WHO criteria (n = 323).

Variable	Transfused (n = 52)				Not Transfused (n = 271)			
	With criteria (n = 25)	Without criteria (n = 27)	U-test	All	With criteria (n = 12)	Without criteria (n = 259)	U-test	All
<b>Costs (US\$)</b>								
Median	478	674.3	0.293	504.4	220.4	164.4	0.225	170.7
(IQR)	1240.2–295.2	1072–403.8		1096.9–369.6	571–137.5	403.4–136.9		404.3–136.9
Mean	1220.3	1644.5		1440.5	675	366.2		379.8
(±SD)	2676.5	3190		2933.2	1008	604.2		627.9
<b>Time (days)</b>								
Median	5	2	0.107	6	4	3	0.022	3
(IQR)	(6–4)	(4–1)		(8–4)	(5–2)	(4–2)		(4–2)
Mean (±SD)	6.8 (±7.4)	2.7 (±1.7)		7 (±5.7)	3.8 (±3.4)	3.6 (±3.1)		3.7 (±3.1)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219287.t004>

approximately 41% higher (from US\$ 478 to US\$ 674.3), the equivalent of 53.7% to 75.8% of the median monthly Gross Domestic Product (GDP) (US\$ 889.7) of the city population studied [43].

Costs were higher in cases transfused without criteria despite the shorter hospitalisation time, type of hospitalisation Intensive Care Unit (RW) or Regular Ward (RW) and dengue classification. Importantly, hospitalisations in the ICU and Severe Dengue (SD) are more expensive, and longer hospitalisation time results in greater expenses [12, 15, 44, 45]. However, in patients not transfused with criteria, hospitalisation time was higher than that in patients not transfused without criteria ( $p = 0.022$ ).

Surprisingly, among the non-transfused group, 4.4% (12/271) should have received transfusions. Additionally, in the non-transfused group (not transfused with criteria), the median

Table 5. Results of the generalised linear modelling (GLM) with hospital stay and cost as the dependent variable (n = 323).

Variables	Hospital Stay (days)				Costs (US\$)			
	B	Std. Error	P-value	IRR <sup>a</sup>	B	Std. Error	P-value	IRR <sup>a</sup>
Intercept	1.509	0.095	<0.001	4.320	4.254	0.336	<0.001	70.41
Sex	}	}	}	}	}	}	}	}
Dengue Classification								
DWWS	-0.451	0.095	<0.001	0.637	-0.785	0.218	0.0003	0.456
DWS	-0.214	0.089	0.017	0.807	-1.508	0.229	<0.001	0.221
Criteria (yes) <sup>b</sup>	}	}	}	}	-3.120	0.204	<0.001	0.044
Comorbidities (yes)	0.141	0.055	0.010	1.151	}	}	}	}
Transfused (yes)	0.254	0.075	0.0007	1.290	1.626	0.151	<0.001	5.083
Age	}	}	}	}	0.041	0.003	<0.001	1.042
Type of hospitalisation								
Regular Ward	0.299	0.228	0.190	1.349	3.076	0.369	<0.001	21.672
ICU	-0.393	0.290	0.176	0.675	2.339	0.544	<0.001	10.371
Regular plus ICU	0.834	0.086	<0.001	2.303	1.010	0.087	<0.001	2.746
Time	-	-	-	-	0.129	0.009	<0.001	1.138

<sup>†</sup> Variables that did not remain in the final model, AIC criteria stepwise.

<sup>a</sup> Incidence Rate Ratio (IRR) is transformed from the coefficient and is equal to  $\exp(\beta)$ .

<sup>b</sup> Criteria (yes) means patients who met the criteria for transfusion

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219287.t005>



hospitalisation time (4 IQR 5–2) was significantly higher ( $p = 0.022$ ) than that in the non-transfused group without criteria (3 IQR 4–2). Although nonsignificant, the median costs were 34.1% higher for not transfused with criteria (US\$ 220.4 IQR 571–137.5) than for not transfused without criteria (US\$ 164.4 IQR 403.4–136.9), demonstrating that not performing transfusion when indicated may compromise proper patient recovery and increase costs.

The selected multivariate model could explain 79.3% of costs and 33.4% of hospitalisation time. Variables such as living alone, previous infection by dengue, and the presence or absence of obesity could better explain factors influencing the costs and length of hospital stay [46, 47], but this information was unavailable.

Although the variable ‘criteria’ explained the increase in costs in GLM analyses ( $p < 0.001$ ), other variables, such as dengue classification, age, type of hospitalisation, and side effects, also contributed to increased costs. Therefore, the absence of WHO criteria for the use of blood components contributes to increased costs; however, this factor does not completely account for increased costs. The mean length of stay was similar to that in other studies performed with patients hospitalised due to dengue in Brazil [12, 15, 48].

No references were found to compare the hospitalisation time in cases of transfusion in Brazil for patients without WHO criteria. However, our result was similar to a study conducted by Lye et al. [49] in Singapore; in this study, patients who received platelet transfusions had a median hospital stay of 6 days (4–8 days), while patients who did not receive a transfusion had a median stay of 5 days (4–7).

Although only 4 of 52 patients (7%) experienced side effects, 75% (3/4) of these side effects could have been avoided as they resulted from transfusion in patients without criteria. In addition, the side effects occurred in a greater proportion of patients who were transfused without criteria (3/27; 11%) than that of those with criteria (1/25; 4%); however, this difference was nonsignificant ( $p = 0.3363$ ). Moreover, the number of cases ( $n = 4$ ) was too small to allow for a robust assertion that patients transfused without criteria had a higher likelihood of presenting side effects.

Blood components are expensive and potentially dangerous, and their availability is often limited [50]. Fresh Frozen Plasma (FFP) transfusions may cause allergic reactions with immediate hypersensitivity (e.g., urticaria and anaphylaxis) and a respiratory distress syndrome associated with pulmonary infiltrates, non-cardiogenic pulmonary oedema, which is mediated by soluble agents (cytokines). In addition, similar to other blood components, these transfusions carry the risk of infectious disease transmission, including hepatitis B and C, syphilis and human immunodeficiency virus (HIV) [40].

As described in detail previously [8], Patient safety is a fundamental principle of health care, and some countries have published studies showing that significant numbers of patients are harmed during health care, either resulting in permanent injury, increased length of stay in health care facilities, or even death [8, 51, 52]. Studies on direct medical costs associated with poor care show that additional hospitalisation, litigation costs, infections acquired in hospitals, lost income, disability and medical expenses have cost some countries between US\$6 billion and US\$29 billion per year [53].

Unfortunately, the design of the present study was limited; we could not evaluate the costs according to a societal perspective or determine why physicians did not follow the WHO recommendations, including why blood transfusions decreased from 2010 to 2017. Additionally, we could not determine whether the deaths were directly related to the use of blood products. However, this study analysed and quantified the costs of dengue cases that involved the use of blood products, including platelets, FFP or Packed Red Cell (PRC), with or without adherence to WHO recommendations.

In conclusion, the use of blood components without criteria exposes patients to further risks, and adherence to WHO guidelines for the use of blood components reduces costs and hospitalisation times for patients hospitalised with dengue. We expect that our study will help policymakers and physicians raise awareness to promote patient safety.

## Supporting information

**S1 Table. Questionnaire.** Questionnaire used for data collection. (DOCX)

## Acknowledgments

We would like to acknowledge the Hospitals' health care professionals and Dr. Renan Dono-mae Iwamamoto for image design.

## Author Contributions

**Conceptualization:** Alessandra Aparecida Vieira Machado, Fábio Juliano Negrão, Maria Aparecida dos Santos Pires.

**Data curation:** Fábio Juliano Negrão.

**Formal analysis:** Júlio Croda, Elias Silva de Medeiros.

**Funding acquisition:** Fábio Juliano Negrão.

**Investigation:** Alessandra Aparecida Vieira Machado, Maria Aparecida dos Santos Pires.

**Methodology:** Alessandra Aparecida Vieira Machado, Fábio Juliano Negrão, Júlio Croda.

**Project administration:** Fábio Juliano Negrão.

**Resources:** Fábio Juliano Negrão, Júlio Croda.

**Supervision:** Alessandra Aparecida Vieira Machado, Fábio Juliano Negrão.

**Validation:** Alessandra Aparecida Vieira Machado, Fábio Juliano Negrão, Júlio Croda, Elias Silva de Medeiros, Maria Aparecida dos Santos Pires.

**Writing – original draft:** Alessandra Aparecida Vieira Machado, Fábio Juliano Negrão.

**Writing – review & editing:** Alessandra Aparecida Vieira Machado, Fábio Juliano Negrão, Júlio Croda, Elias Silva de Medeiros, Maria Aparecida dos Santos Pires.

## References

1. World Health Organization (2009). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. 2009. <http://www.who.int/tdr/publications/training-guideline-publications/dengue-diagnosis-treatment/en/>. Accessed 10 September 2018.
2. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013; 496(7446):504–7. <https://doi.org/10.1038/nature12060> PMID: 23563266
3. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG, et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6(8): e1760. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001760> PMID: 22880140
4. Deen JL, Harris E, Wills B, Balmaseda A, Hammond SN, Rocha C, et al. The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment. *Lancet*. 2006; 368(9530):170–3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69006-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69006-5) PMID: 16829301.

5. de Azeredo EL, Monteiro RQ, de-Oliveira Pinto LM. Thrombocytopenia in Dengue: Interrelationship between Virus and the Imbalance between Coagulation and Fibrinolysis and Inflammatory Mediators. *Mediators of inflammation*. 2015; 2015:313842. <https://doi.org/10.1155/2015/313842> PMID: [25999666](#)
6. Prashantha B, Varun S, Sharat D, Murali Mohan BV, Ranganatha R, Shivaprasad, et al. Prophylactic platelet transfusion in stable dengue Fever patients: is it really necessary? *Indian journal of hematology & blood transfusion: an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*. 2014; 30(2):126–9. <https://doi.org/10.1007/s12288-013-0242-7> PMID: [24839367](#)
7. Chaurasia R, Zaman S, Chatterjee K, Das B. Retrospective Review of Platelet Transfusion Practices during 2013 Dengue Epidemic of Delhi, India. *Transfusion medicine and hemotherapy: offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie*. 2015; 42(4):227–31. <https://doi.org/10.1159/000371500> PMID: [26557814](#).
8. World Health Organization. (2017) Patient Safety: Making health care safer. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255507/WHO-HIS-SDS-2017.11-eng.pdf>. Accessed 10 May, 2017.
9. Beatty ME, Beutels P, Meltzer MI, Shepard DS, Hombach J, Hutubessy R, et al. Health economics of dengue: a systematic literature review and expert panel's assessment. *Am J Trop Med Hyg*. 2011; 84(3):473–88. Epub 2011/03/03. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0521> PMID: [21363989](#)
10. Castro MC, Wilson ME, Bloom DE. Disease and economic burdens of dengue. *The Lancet Infectious diseases*. 2017; 17(3):e70–e8. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30545-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30545-X) PMID: [28185869](#).
11. Lye DC, Archuleta S, Syed-Omar SF, Low JG, Oh HM, Wei Y, et al. Prophylactic platelet transfusion plus supportive care versus supportive care alone in adults with dengue and thrombocytopenia: a multi-centre, open-label, randomised, superiority trial. *Lancet*. 389(10079):1611–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30269-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30269-6) PMID: [28283286](#).
12. Suaya JA, Shepard DS, Siqueira JB, Martelli CT, Lum LC, Tan LH, et al. Cost of dengue cases in eight countries in the Americas and Asia: a prospective study. *Am J Trop Med Hyg*. 2009; 80(5):846–55. PMID: [19407136](#).
13. Tam PT, Dat NT, Huu LM, Thi XCP, Duc HM, Tu TC, et al. High Household Economic Burden Caused by Hospitalization of Patients with Severe Dengue Fever Cases in Can Tho Province, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 2012; 87(3):554–8. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.12-0101> PMID: [22826478](#)
14. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(8):935–41. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00146-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00146-8) PMID: [27091092](#).
15. Vieira Machado AA, Estevan AO, Sales A, Brabes KC, Croda J, Negrao FJ. Direct costs of dengue hospitalization in Brazil: public and private health care systems and use of WHO guidelines. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8(9):e3104. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003104> PMID: [25188295](#)
16. IBGE. Censo demográfico Brasileiro 2010 [Internet]. Brasil. 2016 [cited 20/09/2017]. [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br).
17. Alcon S, Talamina A, Debruyne M, Falconar A, Deubel V, Flamand M. Enzyme-linked immunosorbent assay specific to Dengue virus type 1 nonstructural protein NS1 reveals circulation of the antigen in the blood during the acute phase of disease in patients experiencing primary or secondary infections. *J Clin Microbiol*. 2002; 40(2):376–81. Epub 2002/02/05. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.2.376-381.2002> PMID: [11825945](#)
18. Kumarasamy V, Chua SK, Hassan Z, Wahab AH, Chem YK, Mohamad M, et al. Evaluating the sensitivity of a commercial dengue NS1 antigen-capture ELISA for early diagnosis of acute dengue virus infection. *Singapore Med J*. 2007; 48(7):669–73. Epub 2007/07/05. PMID: [17609831](#).
19. DOURADOS (2011). Agravo Dengue. SINAN—sistema nacional de agravos notificáveis Dourados-MS: Secretaria Municipal de saúde-Setor de vigilância Epidemiológica.
20. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programs*: Oxford University Press; 2005.
21. Grosse SD, Krueger KV. The Income-Based Human Capital Valuation Methods in Public Health Economics Used by Forensic Economics. *Journal of Forensic Economics*. 2011; 22(1):43–57. <https://doi.org/10.5085/jfe.22.1.43>
22. Valores médios das intimações por dengue pelo SUS. Brasil—2010 [Internet]. 2012 [cited 2013/01/09]. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defhttm.exe?sih/cnv/qiuf.def>.
23. Brasil. Caderno de Informação da Saúde Suplementar: beneficiários, operadoras e planos. 1 ed. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde—Agência Nacional de saúde Suplementar (ANS); 2012 2012/december. 54p.
24. Rajapakse S, de Silva NL, Weeratunga P, Rodrigo C, Fernando SD. Prophylactic and therapeutic interventions for bleeding in dengue: a systematic review. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2017; 111(10):433–9. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trx079> PMID: [29385613](#).



25. Pan American Health Organization (PAHO). (2016) Dengue: guidelines for patient care in the Region of the Americas. <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/31207>. Accessed 10 May, 2017.
26. Brasil. Dengue: diagnóstico e manejo clínico—Adulto e Criança. (2016). Available from: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/14/dengue-manejo-adulto-crianca-5d.pdf>. Accessed 18 May, 2017.
27. Pallavi P, Ganesh CK, Jayashree K, Manjunath GV. Unfurling the rationale use of platelet transfusion in dengue Fever. *Indian journal of hematology & blood transfusion: an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*. 27(2):70–4. <https://doi.org/10.1007/s12288-011-0059-1> PMID: [22654295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22654295/).
28. Kumar ND, Tomar V, Singh B, Kela K. Platelet transfusion practice during dengue fever epidemic. *Indian J Pathol Microbiol*. 2000; 43(1):55–60. Epub 2003/02/14. PMID: [12583421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12583421/).
29. Lye DC, Lee VJ, Sun Y, Leo YS. Lack of efficacy of prophylactic platelet transfusion for severe thrombocytopenia in adults with acute uncomplicated dengue infection. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(9):1262–5. <https://doi.org/10.1086/597773> PMID: [19292665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19292665/).
30. Chaudhary R, Khetan D, Sinha S, Sinha P, Sonker A, Pandey P, et al. Transfusion support to Dengue patients in a hospital based blood transfusion service in north India. *Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2006; 35(3):239–44. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2006.08.007> PMID: [17097349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17097349/).
31. Kaur P, Kaur G. Transfusion support in patients with dengue fever. *International journal of applied & basic medical research*. 2014; 4(Suppl 1):S8–S12. <https://doi.org/10.4103/2229-516X.140708> PMID: [25298950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25298950/).
32. Ahluwalia G, Sharma SK. Dengue: current trends and challenges—an Indian perspective. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2004; 52:561–3. PMID: [15645983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15645983/).
33. Kalayanarooj S, Rothman AL, Srikiatkachom A. Case Management of Dengue: Lessons Learned. *J Infect Dis*. 215(suppl\_2):S79–S88. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw609> PMID: [28403440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28403440/).
34. Khan Assir MZ. Time to stop prophylactic platelet transfusion for adult dengue. *Lancet*. 389(10079):1583–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30545-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30545-7) PMID: [28283287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28283287/).
35. Kurukularatne C, Dimatatac F, Teo DL, Lye DC, Leo YS. When less is more: can we abandon prophylactic platelet transfusion in Dengue fever? *Ann Acad Med Singapore*. 40(12):539–45. PMID: [22294065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22294065/).
36. Lee TH, Wong JG, Leo YS, Thein TL, Ng EL, Lee LK, et al. Potential Harm of Prophylactic Platelet Transfusion in Adult Dengue Patients. *PLoS neglected tropical diseases*. 10(3):e0004576. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004576> PMID: [27015272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27015272/).
37. Whitehorn J, Rodriguez Roche R, Guzman MG, Martinez E, Gomez WV, Nainggolana L, et al. Prophylactic platelets in dengue: survey responses highlight lack of an evidence base. *PLoS neglected tropical diseases*. 6(6):e1716. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001716> PMID: [22745847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22745847/).
38. Khan Assir MZ, Kamran U, Ahmad HI, Bashir S, Mansoor H, Anees SB, et al. Effectiveness of platelet transfusion in dengue Fever: a randomized controlled trial. *Transfusion medicine and hemotherapy: offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie*. 40(5):362–8. <https://doi.org/10.1159/000354837> PMID: [24273491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24273491/).
39. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, McCullough J, Triulzi DJ, Strauss RG, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med*. 362(7):600–13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904084> PMID: [20164484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20164484/).
40. Pandey S, Vyas GN. Adverse effects of plasma transfusion. *Transfusion*. 2012; 52 Suppl 1:65S–79S. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03663.x> PMID: [22578374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22578374/).
41. Stanworth SJ, Grant-Casey J, Lowe D, Laffan M, New H, Murphy MF, et al. The use of fresh-frozen plasma in England: high levels of inappropriate use in adults and children. *Transfusion*. 2011; 51(1):62–70. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.02798.x> PMID: [20804532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20804532/).
42. Inaba K, Branco BC, Rhee P, Blackbourne LH, Holcomb JB, Teixeira PG, et al. Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *Journal of the American College of Surgeons*. 2010; 210(6):957–65. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.031> PMID: [20510805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20510805/).
43. Censo Demográfico Brasileiro: Estimativa 2017 [Internet]. IBGE—Instituto Brasileiro Geografia e de Pesquisa. 2017 [cited 16/05/2018]. <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ms/dourados/panorama>.
44. Shepard DS, Coudeville L, Halasa YA, Zambrano B, Dayan GH. Economic impact of dengue illness in the Americas. *Am J Trop Med Hyg*. 2011; 84(2):200–7. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0503> PMID: [21292885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292885/).
45. Halasa YA, Shepard DS, Zeng W. Economic Cost of Dengue in Puerto Rico. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2012; 86(5):745–52. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.11-0784> PMID: [22556069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22556069/).

46. Tan VPK, Ngim CF, Lee EZ, Ramadas A, Pong LY, Ng JI, et al. The association between obesity and dengue virus (DENV) infection in hospitalised patients. *PloS one*. 2018; 13(7):e0200698. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200698> PMID: 30016369
47. Dhanoa A, Hassan SS, Ngim CF, Lau CF, Chan TS, Adnan NA, et al. Impact of dengue virus (DENV) co-infection on clinical manifestations, disease severity and laboratory parameters. *BMC infectious diseases*. 2016; 16(1):406. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1731-8> PMID: 27514512
48. Martelli CM, Siqueira JB Jr., Parente MP, Zara AL, Oliveira CS Braga C, et al. Economic Impact of Dengue: Multicenter Study across Four Brazilian Regions. *PLoS neglected tropical diseases*. 2015; 9(9): e0004042. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004042> PMID: 26402905
49. Lye DC, Lee VJ, Sun Y, Leo YS. Lack of Efficacy of Prophylactic Platelet Transfusion for Severe Thrombocytopenia in Adults with Acute Uncomplicated Dengue Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2009; 48(9):1262–5. <https://doi.org/10.1086/597773> PMID: 19292665
50. Whitehom J, Roche RR, Guzman MG, Martinez E, Villamil Gomez W, Nainggolan L, et al. Prophylactic Platelets in Dengue: Survey Responses Highlight Lack of an Evidence Base. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6(6):e1716. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001716> PMID: 22745847
51. Makary MA, Daniel M. Medical error—the third leading cause of death in the US. *BMJ*. 2016; 353. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2139> PMID: 27143499
52. Makary MA, Daniel M. Medical error—the third leading cause of death in the US. *BMJ*. 2016; 353:i2139. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2139> PMID: 27143499
53. Kapoor P. Why quality in healthcare. *Medical journal, Armed Forces India*. 2011; 67(3):206–8. [https://doi.org/10.1016/S0377-1237\(11\)60040-3](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(11)60040-3) PMID: 27365805

**5.2 Artigo 2: Economic impact of dengue in an endemic region in Brazil: characterization of the direct and indirect costs of patients in public and private health care systems**

Memórias do Instituto Oswaldo Cruz – Artigo submetido

Qualis B2 em Medicina II

FI: 2.833

Link com as normas da revista: <https://memorias.ioc.fiocruz.br/instructions-to-authors>

## ECONOMIC IMPACT OF DENGUE IN AN ENDEMIC REGION IN BRAZIL: CHARACTERIZATION OF THE DIRECT AND INDIRECT COSTS OF PATIENTS IN PUBLIC AND PRIVATE HEALTH CARE SYSTEMS

Alessandra Aparecida Vieira Machado<sup>1</sup>; Fábio Juliano Negrão<sup>1,2\*</sup>, Júlio Croda<sup>3</sup>, Elias Silva de Medeiros<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Federal University of Grande Dourados. Faculty of Health Sciences. Post-Graduation Program in Health Sciences. Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil

<sup>2</sup> University Hospital of the Federal University of Grande Dourados. Teaching and Research Management. Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil

<sup>3</sup> Osvaldo Cruz Foundation. Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

<sup>4</sup> Federal University of Grande Dourados. Faculty of Exact Sciences and Technology. Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil

\*Corresponding author

Universidade Federal da Grande Dourados, FCS.

Km 12 - Unidade II, Caixa Postal: 364,

Dourados – MS – Brasil, Cep: 79.804-970

Email Address: [fabionegrao@ufgd.edu.br](mailto:fabionegrao@ufgd.edu.br)

ORCID iD <https://0000-0001-9695-8851>

### ABSTRACT

**BACKGROUND** There is differences in the costs of dengue among Brazilian regions; however, few studies about the economic impact of dengue have been published.

**OBJECTIVE** Describe the direct (medical and nonmedical) and indirect costs of hospitalized and ambulatory dengue patients treated in public and private health sectors in an endemic city in Brazil.

**METHODS** A prospective study were performed of patients in Dourados, Mato Grosso do Sul, from 2016-2017. We divided the patients into three age groups, children (<15 years), adults (15-59) and elderly people (≥60), and we estimated the bottom-up economic impact from the societal perspective. Socioeconomic information, direct and indirect costs were collected, and statistical differences were considered significant if  $p \leq 0.05$ .

**FINDINGS** We followed 121 patients (36 hospitalized and 85 ambulatory). The majority of cases occurred among adults (76%). The average cost for ambulatory and hospitalized patients in the public sector was US\$109 (SD 117) and US\$322 (SD 361.4), respectively. In the private sector, the costs were US\$170.6 (SD 199.7) among ambulatory patients and US\$444 (SD 422) among hospitalized patients ( $p < 0.05$ ). The costs among hospitalized and ambulatory patients corresponded to 84.3% and 29.7% of monthly family budgets, respectively.

**MAIN CONCLUSION** Dengue generates a great loss in family budgets. The prevalence is higher among adults, which increases the economic burden, as adults are financially productive.

**KEY WORDS:** dengue, costs and cost analysis, hospitalization

## INTRODUCTION

Dengue is a systemic infectious viral disease with a broad clinical spectrum ranging from asymptomatic cases to severe clinical manifestations. It is estimated that 390 million cases occur annually, of which 96 million are manifested clinically <sup>(1,2)</sup>. In 2016, more than 2 million cases of dengue were reported in the Americas, of which 912 resulted in death. Of this total, 68.9% of the cases and 70.4% of the deaths occurred in Brazil. In 2017, despite the global reduction in the number of cases, 43.4% of cases occurred in Brazil, and of the 308 deaths recorded, 133 occurred in Brazil <sup>(2)</sup>.

The numbers of hospitalizations, severe cases and negative economic impacts have increased in dengue-prevalent countries, particularly in Latin America <sup>(3,4)</sup>. Unfortunately, the current control strategies for reducing dengue have not reached the expected effectiveness, but the implementation of new approaches or new technologies could generate billions of dollars for the global economy <sup>(5)</sup>.

Brazil accounts for more than half of the dengue cases reported annually in the world <sup>(2)</sup>, Despite differences in the costs of dengue among Brazilian regions <sup>(6)</sup>; few studies about the economic impact of dengue in Brazil have been published <sup>(4,5)</sup>. To implement new health technologies such as vaccination <sup>(7)</sup> or vector control methods such as the Wolbachia method <sup>(8)</sup>, cost-benefit studies are necessary <sup>(9,10)</sup>. Economic research on dengue is a world health emergency <sup>(11)</sup>, and it is important to prioritize public investments <sup>(9)</sup>, as the quality of economic data is a barrier to the generation of data for managers to make decisions <sup>(10)</sup>.

This research aimed to describe the direct (medical and nonmedical) and indirect costs of hospitalized and ambulatory dengue patients treated in public and private health sectors.

## **METHODS**

### **Study design**

We conducted a prospective cohort evaluation using societal and health system-financing perspectives, the direct medical and nonmedical costs and the indirect costs of hospitalized and ambulatory care for patients with dengue. We collected microcost information via the bottom-up method <sup>(12)</sup>. Direct medical costs refer to expenses that are intrinsically related to health care, such as fees, medication payments, supplementary examinations, hospital stays, and miscellaneous fees. Nonmedical direct costs include the costs of transporting the patient to the health unit, home adaptations, food, lodging, and other costs. The indirect costs are those related to the loss of work capacity, absenteeism and a reduction in productivity <sup>(12)</sup>.

### **Study site**

We conducted research in the city of Dourados, located in the state of Mato Grosso do Sul, in the Central-West Region of Brazil, which has a population, according to the Brazilian Institute of Geography and Research (IBGE), of 218,069 inhabitants. It is the second largest city in the state, and currently, 33 municipalities make up the health region of Dourados (Figure 1). We selected five sites for data collection: 03 reference hospitals for hospitalizations of dengue cases, with 01 public and 02 private cases; 01 primary health care unit and 01 emergency care unit. The sites were selected because they presented the highest number of visits and incidences of dengue and had night care available.

### **Dengue epidemiological investigation and laboratory diagnosis**

We obtained the dengue case database of patients currently receiving healthcare by active surveillance in Dourados city; the research team performed an adequate investigation for the confirmation or exclusion of each patient using information from medical records and performed NS1 ELISA (BIO-RAD®), RT-PCR laboratory confirmation and serotyping tests <sup>(13,14)</sup>.

### **Final classification of dengue cases**

The final classification of dengue cases was performed using the guidelines of the World Health Organization (WHO) to classify cases into the following groups: dengue without warning signs (DWWS), dengue with warning signs (DWS) and severe dengue (SD) <sup>(15)</sup>. Hospitalized patients were defined as those who needed to stay in the care unit for 24 hours or more, and outpatients were those who remained in the unit for less than 24 hours after admittance <sup>(15)</sup>.

### **Data collection**

Data collection occurred between the 10th epidemiological week from 2016 to the 52nd epidemiological week of 2017 in three distinct phases: 1 - initial interview, 2 - additional interview and 3 - costing in institutions. Only patients who were confirmed to have dengue after an epidemiological and laboratory investigation were included in this study.

In the initial interview (phase 1), the patients or caregivers were informed of the research objectives, and after consent, blood samples were collected, socioeconomic and epidemiological variables were obtained, and the second interview was scheduled. To facilitate the recording of illness-related expenses, the patient or caregiver was provided a list of items of related expenses.

The additional interview (phase 2) was performed either at the health unit where the initial interview was conducted or by telephone. Each participant was contacted by phone, at least twice: patients were first contacted on the 7th day after phase 1 occurred to verify the clinical progression of the illness and that the information related to the costs was being recorded; the patients were contacted the second time on the 10th day. If the patient had already recovered from the illness, nonmedical and indirect and direct cost information was collected; otherwise, additional contact was made with the patient on the 15th day after phase 1.

Costing (phase 3) was performed according to the health system used by the patient (public or private) to acquire information related to direct medical costs. The values obtained in local currency (Real - R\$) were converted to the US\$ using the exchange rate of November 30, 2018 (US\$1 = R\$3.864). For all economic comparisons with other articles, the values were adjusted for inflation according to the National Extended Consumer Price Index (IPCA) up to the November 30, 2018, data from the Brazilian Central Bank (<http://www.bcb.gov.br>).

In the private sector, the information was obtained directly from the supplementary health plan (outpatients) or by analyzing medical records at the health institution (hospitalized patients). For patients who used the public sector, the direct costs of hospitalization were obtained directly from the hospital through the analysis of medical records and the invoice paid through the Hospital Inpatient Authorization (AIH). For outpatients, it was necessary to perform a survey of the materials and medicines used by the patients through the analysis of each medical record, and then a table provided by the municipality containing the values of the inputs and medicines was used to determine the total costs for each patient. For the costs of medical fees,



we used the value of a consultation paid by SUS in an emergency (US\$3.23 - code 0301060029), and for laboratory and image exams, we used the SUS table <sup>(16)</sup>.

### **Data analysis**

The data collected were double-typed and validated using EpiData version 3.1. (Lauritsen JM (Ed.), Odense, Denmark). Categorical variables were expressed by proportions and quantitative variables by mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (percentiles 25 and 75). We stratified the patients in the age groups 0 to 14, 15 to 59, and over 60 due to the lack of publications <sup>(5)</sup> that contained stratification by age and the limited possibilities for comparisons with studies that stratified age groups. The chi-square test was performed to compare the proportions. For comparisons between groups, we performed the Mann-Whitney U test, Student's t test or Kruskal-Wallis test as appropriate at a significance level of 5% ( $p \leq 0.05$ ).

### **Ethical considerations**

The project was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Grande Dourados (number 1.481.062) and was registered in the Brazilian Ethical Office (Plataforma Brasil: <http://plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf>). All participants or their guardians (for minors aged 18 years old) signed a written informed consent before study entry, and anonymity was guaranteed by replacing the participants name with an alphanumeric code.

## **RESULTS**

A total of 180 patients were recruited from the 10th epidemiological week of 2016 to the 52nd epidemiological week of 2017, of whom 59 were excluded due to a change

in diagnosis after epidemiological investigation and laboratory diagnosis. The final sample included 121 patients, of whom 70.3% (85/121) were outpatients and 29.7% (36/121) were hospitalized. The number of patients recruited corresponded to 22.9% of all outpatient cases ( $n = 372$ ) and 94.7% of hospitalizations ( $n = 38$ ) reported in the city during the same period. The female sex corresponded to 63.6% (77/121) of the total patients included in the study.

Of the hospitalized patients ( $n = 36$ ), 13 were in a public hospital, and 23 were in private hospitals; 85 outpatients were provided care in the public sector (primary care units and emergency care units), and 45 were provided care in private hospital clinics. The dynamics of the sampling are detailed in Figure 2.

Sociodemographic characteristics such as sex, race, schooling and income were similar between outpatients and hospitalized patients and are detailed in Table I.

DWWS accounted for 64.5% (78/121) of patients, and severe dengue and DWS occurred more frequently in hospitalized patients than in outpatients ( $p = 0.000048$ ), of which 63.8% (23/36) were diagnosed with DWS, 30.6% (11/36) were diagnosed with DWWS, and 2 were diagnosed with SD.

Regarding age, we found that the adults (15-60 years) represented 76% (92/121) of patients. Among patients under 15 years of age ( $n = 15$ ), ten patients required hospitalization, with a significant difference in the proportion of hospitalized patients and outpatients among age groups ( $p = 0.0035$ ). The mean age of the study population was 31.8 (SD 22.7) years for inpatients and 35 (SD 16.5) years for outpatients.

The mean time of work absenteeism was higher among the hospitalized patients (7.2 SD 3.5 days) than the outpatients (4.7 SD 2.8 days) ( $p = 0.0015$ ).

Regarding the patients served in the private and public sectors, the mean length of hospital stay was 3.9 (SD 5) days (Table 1). There was no statistically significant difference between the mean time of hospitalization in private hospitals (3.3 SD 1.4 days) and in public hospitals (4.9 DP 8 days;  $p = 0.37$ ). There were no cases of death among the study participants; however, two patients with SD required intensive care, and 1 of these two patients was hospitalized for 29 days. Excluding this atypical case, the mean length of hospital stay was 2.7 (SD 1.3) days in public hospitals.

### **Costs**

The total cost of dengue cases ( $n = 121$ ) was US\$26,378.00, of which US\$17,602.20 (66.7%) as associated with direct costs and US\$8,775.70 (33.4%) was associated with indirect costs. Direct and indirect outpatient costs (85/121) totaled US\$11,978.70, of which 51.3% (US\$6,145.20) was spent on direct costs in hospitalized cases ( $n=36$ ). These costs totaled US\$14,399.20, of which 79.6% (US\$11,457.00) was spent on direct costs, and 20.4% (US\$2,942.20) was spent on indirect costs.

Hospitalized patient and outpatient costs were higher in the private sector than in the public sector. In the private sector, the costs for outpatients and hospitalized patients were US\$170.60 (SD 199.7) and US\$444.00 (SD 422), respectively, and in the public sector, outpatient and hospitalized patient costs were US\$109.00 (SD 117) and US\$322.00 (SD 361.4), respectively. However, upon comparison of the direct (medical and nonmedical) and indirect costs, we found that there was no statistically significant difference in direct nonmedical costs and indirect costs when compared to

outpatient and hospitalized patients in the public and private sectors (Table II). Most of the resources were spent on fees and examinations. Table II describes the costs.

### **Costs by final classification**

Among the outpatients with DWWS, we found that the costs were higher in the private sector (US\$160.5; DP 200.6) than in the public sector (US\$92.2; DP 116.4;  $p \leq 0.001$ ), but there was no significant difference between costs in the public and private sectors for outpatients with DWS. In addition, we found that when we compared the costs of all hospitalized patients with DWWS (11/36) with outpatients with DWWS (67/85), we found that the costs of hospitalized patients with DWWS (\$495.9; DP 598.1) were higher than those of outpatients (US\$127.9; DP 169.4;  $p < 0.001$ ).

Direct costs accounted for most of the total expenditure, for both outpatients and inpatients; however, for outpatients in the public sector, overhead costs were higher than direct costs. The cost of hospitalization in the private sector was higher in cases of DSSA and DCSA, but this difference was not statistically significant. The result of the cost according to the classification of the disease severity is described in Table III.

There were no differences in cost between age groups (0 to 14, 15 to 59 and  $\geq 60$  years). Table IV summarizes outpatient and hospitalized patient costs by type of care (public and private) and age group.

## **DISCUSSION**

Dengue has a considerable economic impact on society, considering the average value of the study participants' monthly income (US\$474.8; SD 330.4) and the cost of outpatient care (public and private) analyzed in this study (US\$140.9; SD 167). The

expenditure was equivalent to 29.7% of monthly income, and in the cases of hospitalization, the average percentage was 84.3% (US\$400; SD 400.4).

The direct and indirect costs estimated in Mato Grosso do Sul in the period of 2016 was US\$3.7 million. This information and the total cases of reported dengue in Mato Grosso do Sul in 2016 (44,814 cases) indicates that the average of cost each case would be US\$82.6 <sup>(17)</sup>. However, this study used secondary data from other regions of Brazil to project costs related to Mato Grosso do Sul, which seems to have underestimated the values for the state, since in our results, the average cost of a case of dengue was US\$218 (US\$140.9/outpatient; US\$399.98/hospitalized patient). Previous research carried out with a methodology similar to that used in our study revealed that there were differences in costs of 395.9% among some of the cities/regions studied (cost of hospitalization in the private sector: Recife-Pernambuco, US\$1,577 SD 1,572; Belém-Pará; US\$318 SD 164). However, in this study, the Central-West Region was represented by the city of Goiânia-Goiás, which is 1,086 km from the place of our study <sup>(4)</sup>. The comparison of the results of their study with those of our study indicated that the mean cost for ambulatory patients in the public sector was US\$195.7 (SD 35), while in our study, it was US\$109 (SD 117); in the private sector, the costs found in the previous study were US\$414.9 (SD 334), while the cost determined in our study was US\$170.6 (SD 199.7). Among hospitalized patients, there were also differences. The cost for hospitalized patients in the public sector was US\$495 (SD 294), while in our study, the cost was US\$322 (DP 361.4); in the private sector, the cost for hospitalized patients was US\$709 (SD 287.8) in the previous study while that in our study was US\$444 (SD 422.1) <sup>(4)</sup>.

This difference may have occurred due to the sample size (n = 387 in Goiânia 2015) and the regional differences that impact nonmedical direct costs, such as

transportation, food and lodging, and indirect costs (absenteeism) <sup>(18)</sup>. These differences in results suggest that the use of dengue cost data from other states may under- or overestimate the economic impact generated by the disease in different regions and may even interfere with dengue management decisions because, given scarce financial resources, there is a need to prioritize the allocation of funds for a particular disease <sup>(19)</sup>.

In Brazil, a tetravalent vaccine, CYD-TDV (Dengvaxia®), has been available since December 2015 but only in private clinics. With a global efficacy of 66%, the vaccine would prevent 66,000 new cases in a country where 100,000 dengue cases occur annually. However, the WHO through the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) recommended that countries interested in introducing the CYD-TDV vaccine consider its administration only among people aged 9 to 45 years and in areas with serum prevalence  $\geq 70\%$ , since studies have indicated that vaccinated seronegative patients were at increased risk of developing severe dengue fever when contracting the disease. The SAGE also recommended that the age group with the highest incidence is should be prioritized <sup>(10,20)</sup>.

Despite controversy, some countries have decided to deploy immunization by targeting specific age groups, such as young people aged 9 to 14 <sup>(10)</sup>. Recently, it has been shown that the routine vaccination of 70% of 9-year-olds would reduce the incidence of dengue infection by 79% and would be cost effective for Brazil <sup>(21)</sup>.

In our study, we found that most of the cases of dengue (76%) occurred among adults (15 to 59 years), corroborating data from other studies that included Brazil <sup>(4,22)</sup>. If we consider that adults make up the economically active population, this population could be prioritized for future vaccination campaigns; however, for a final decision, cost-

effectiveness studies are necessary <sup>(12)</sup>. Currently, dengue is not the only disease transmitted by *Aedes aegypti*, as diseases such as Zika, Chikungunya and possibly Mayaro are also transmitted by this vector <sup>(23-25)</sup>. Thus, it is important to analyze the cost benefit and cost effectiveness of other health technologies to counteract the vector.

We did not find published studies on serum prevalence related to dengue in Mato Grosso do Sul; however, random sampling studies are scarce and show that there is great geographic variation, reaching 69% seroconversion in Salvador and 44% in Fortaleza <sup>(26)</sup>. Thus, there is a need for a serological survey to implement vaccination campaigns with CYD-TDV, as recommended by the WHO <sup>(10,20)</sup>.

Dengue costs are higher in the private sector than in the public sector <sup>(4,27)</sup>, and although the immunization system is not part of the procedures of private health plans, they can be economically beneficial by offering vaccination against dengue to their clients in endemic areas <sup>(28)</sup>.

In presenting the costs, we can affirm that dengue continues to be a serious public health problem beyond the epidemic period, since there is continuous transmission due to limitations in vector control and the lack of a vaccine in the national immunization program <sup>(9)</sup>. In addition, the cocirculation of other arboviruses such as Zika and Chikungunya increases the tendency for cases to have increased severity and, consequently, for the economic impact to increase, since it is possible to transmit these three diseases in a single infected vector bite <sup>(29,30)</sup>.

## LIMITATIONS

In our study, we did not collect costs for vector prevention and preventative actions due to the unavailability of such information in the city. In addition, due to the low incidence of dengue in the study period, we did not obtain enough cases of SD to compare the public and private sectors.

## **CONCLUSIONS**

Dengue is a serious public health problem that compromises at least 29.7% of the average monthly income per capita in the treatment of outpatients and 84.3% in the treatment of hospitalized patients. The direct costs of dengue are approximately 66.7% of the expenses of the disease, demonstrating that the methodology used in this study made it possible to assess these costs, which contributes to the cost effectiveness of the evaluation of health technologies for the control of dengue fever in endemic tropical regions independent of the source of health financing. Despite the limitations, this research provides unprecedented information on the costs of dengue Mato Grosso do Sul in addressing the economic impact both from the perspective of the financier of the health system (public and private sector) and from the perspective of society.

## **Acknowledgments**

To the professionals of basic attention, epidemiological surveillance and the hospitals of the city of Dourados, MS.

## **Funding**

Funding for this study was provided by FUNDECT – Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Pesquisa, Ciência e Tecnologia do Estado de Mato Grosso - do Sul (FUNDECT), process number 111/2016 – SIAFEM 25868, available



at fundect.ledes.net. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

### **Declaration of interests**

The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript.

### **Author's contribution**

AA VIEIRA-MACHADO and FJ NEGRÃO performed the conception, planning, analysis, interpretation and paper development. J CRODA helped in the interpretation and paper development and ES MEDEIROS participated in the analysis, interpretation and paper development. All authors read and approved the final manuscript.

### **REFERENCES**

1. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013; 496: 504-507. DOI: 10.1038/nature12060.
2. Paho. Casos Reportados de Dengue en las Américas por País o Territorio: Casos Acumulados. Pan American Health Organization, 2018.
3. Shepard DS, Coudeville L, Halasa YA, Zambrano B and Dayan GH. Economic impact of dengue illness in the Americas. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 84: 200-207.
4. Martelli CM, Siqueira JB, Jr., Parente MP, Zara AL, Oliveira CS, Braga C, et al. Economic Impact of Dengue: Multicenter Study across Four Brazilian Regions. *PLoS neglected tropical diseases* 2015; 9: e0004042. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004042.
5. Oliveira L, Itria A and Lima EC. Cost of illness and program of dengue: A systematic review. *PloS one* 2019; 14: e0211401. DOI: 10.1371/journal.pone.0211401.
6. Magalhães JCR and Miranda RB. Dinâmica da renda Per Capita, longevidade e educação nos municípios brasileiros. *Estudos Econômicos (São Paulo)* 2009; 39: 539-569.
7. Wichmann O, Vannice K, Asturias EJ, de Albuquerque Luna EJ, Longini I, Lopez AL, et al. Live-attenuated tetravalent dengue vaccines: The needs and challenges of post-licensure evaluation of vaccine safety and effectiveness. *Vaccine* 2017; 35: 5535-5542. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.08.066.

8. Caragata EP, Rocha MN, Pereira TN, Mansur SB, Dutra HLC and Moreira LA. Pathogen blocking in Wolbachia-infected *Aedes aegypti* is not affected by Zika and dengue virus co-infection. *PLoS neglected tropical diseases* 2019; 13: e0007443. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007443.
9. Brasil. Critérios para orientar o processo de decisão para introdução da vacina contra dengue no Programa Nacional de Imunizações (PNI). In: Ministério da Saúde SdVeS, (ed.). Brasília-DF2016.
10. WHO. Summary of the Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, 17-18 April 2018, [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2018/april/sage\\_meeting\\_summary\\_apr2018.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2018/april/sage_meeting_summary_apr2018.pdf?ua=1) (2018, accessed 15/05/2018 2018).
11. Beatty ME, Beutels P, Meltzer MI, Shepard DS, Hombach J, Hutubessy R, et al. Health economics of dengue: a systematic literature review and expert panel's assessment. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 84: 473-488. DOI: 10.4269/ajtmh.2011.10-0521.
12. Cunnam L, Sinanovic E, Ramma L, Foster N, Berrie L, Stevens W, et al. Using Top-down and Bottom-up Costing Approaches in LMICs: The Case for Using Both to Assess the Incremental Costs of New Technologies at Scale. *Health economics* 2016; 25 Suppl 1: 53-66. DOI: 10.1002/hec.3295.
13. Alcon S, Talarmin A, Debruyne M, Falconar A, Deubel V and Flamand M. Enzyme-linked immunosorbent assay specific to Dengue virus type 1 nonstructural protein NS1 reveals circulation of the antigen in the blood during the acute phase of disease in patients experiencing primary or secondary infections. *Journal of clinical microbiology* 2002; 40: 376-381. DOI: 10.1128/jcm.40.02.376-381.2002.
14. Kumarasamy V, Chua SK, Hassan Z, Wahab AH, Chem YK, Mohamad M, et al. Evaluating the sensitivity of a commercial dengue NS1 antigen-capture ELISA for early diagnosis of acute dengue virus infection. *Singapore medical journal* 2007; 48: 669-673.
15. World Health Organization. *Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control*. Third edition ed. Geneva, 2009, p.147.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). 2017.
17. Teich V, RA and LF. *Aedes aegypti* e sociedade: o impacto econômico das arboviroses no Brasil. *J Bras Econ Saúde* 2018; 9: 10. DOI: 10.21115/JBES.v9.n3.p267-76.
18. Albuquerque MVd, Viana ALdÁ, Lima LDd, Ferreira MP, Fusaro ER and Iozzi FL. Desigualdades regionais na saúde: mudanças observadas no Brasil de 2000 a 2016. *Ciência & Saúde Coletiva* 2017; 22: 1055-1064.
19. World Health Organization. *Commission on macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the commission on macroeconomics and health*. Genebra, 2001.
20. Halstead SB. Dengvaxia sensitizes seronegatives to vaccine enhanced disease regardless of age. *Vaccine* 35(47), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29029938> (2017, accessed Nov 7).
21. Shim E. Cost-Effectiveness of Dengue Vaccination Programs in Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2017; 96: 1227-1234. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0810.
22. Araújo VEMd, Bezerra JMT, Amâncio FF, Passos VMdA and Carneiro M. Aumento da carga de dengue no Brasil e unidades federadas, 2000 e 2015: análise do Global Burden of Disease Study 2015. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2017; 20: 205-216.

23. Bagno FF, Figueiredo MM, Villarreal J, Pereira GC, Godoi LC and da Fonseca FG. Undetected Chikungunya virus co-infections in a Brazilian region presenting hyper-endemic circulation of Dengue and Zika. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2019; 113: 27-30. DOI: 10.1016/j.jcv.2019.02.006.
24. Esposito DLA and Fonseca B. Will Mayaro virus be responsible for the next outbreak of an arthropod-borne virus in Brazil? *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases* 2017; 21: 540-544. DOI: 10.1016/j.bjid.2017.06.002.
25. Pauvolid-Correa A, Juliano RS, Campos Z, Velez J, Nogueira RM and Komar N. Neutralising antibodies for Mayaro virus in Pantanal, Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 2015; 110: 125-133. DOI: 10.1590/0074-02760140383.
26. Vasconcelos PF, Lima JW, da Rosa AP, Timbo MJ, da Rosa ES, Lima HR, et al. [Dengue epidemic in Fortaleza, Ceara: randomized seroepidemiologic survey]. *Rev Saúde Pública* 1998; 32: 447-454. 1999/02/25.
27. Vieira Machado AA, Estevan AO, Sales A, Brabes KC, Croda J and Negro FJ. Direct costs of dengue hospitalization in Brazil: public and private health care systems and use of WHO guidelines. *PLoS neglected tropical diseases* 2014; 8: e3104. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003104.
28. Alves DC, Ugá MAD and Portela MC. Promoção da saúde, prevenção de doenças e utilização de serviços: avaliação das ações de uma operadora de plano de saúde brasileira. *Cadernos Saúde Coletiva* 2016; 24: 153-161.
29. Faccini-Martínez ÁA, Botero-García CA, Benítez-Baracaldo FC and Pérez-Díaz CE. With regard about the case of Dengue, Chikungunya and Zika co-infection in a patient from Colombia. *Journal of Infection and Public Health* 2016; 9: 687-688. DOI: 10.1016/j.jiph.2016.01.001.
30. Mourya DT, Gokhale MD, Majumdar TD, Yadav PD, Kumar V and Mavale MS. Experimental Zika virus infection in *Aedes aegypti*: Susceptibility, transmission & co-infection with dengue & chikungunya viruses. *The Indian journal of medical research* 2018; 147: 88-96. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR\_1142\_17.

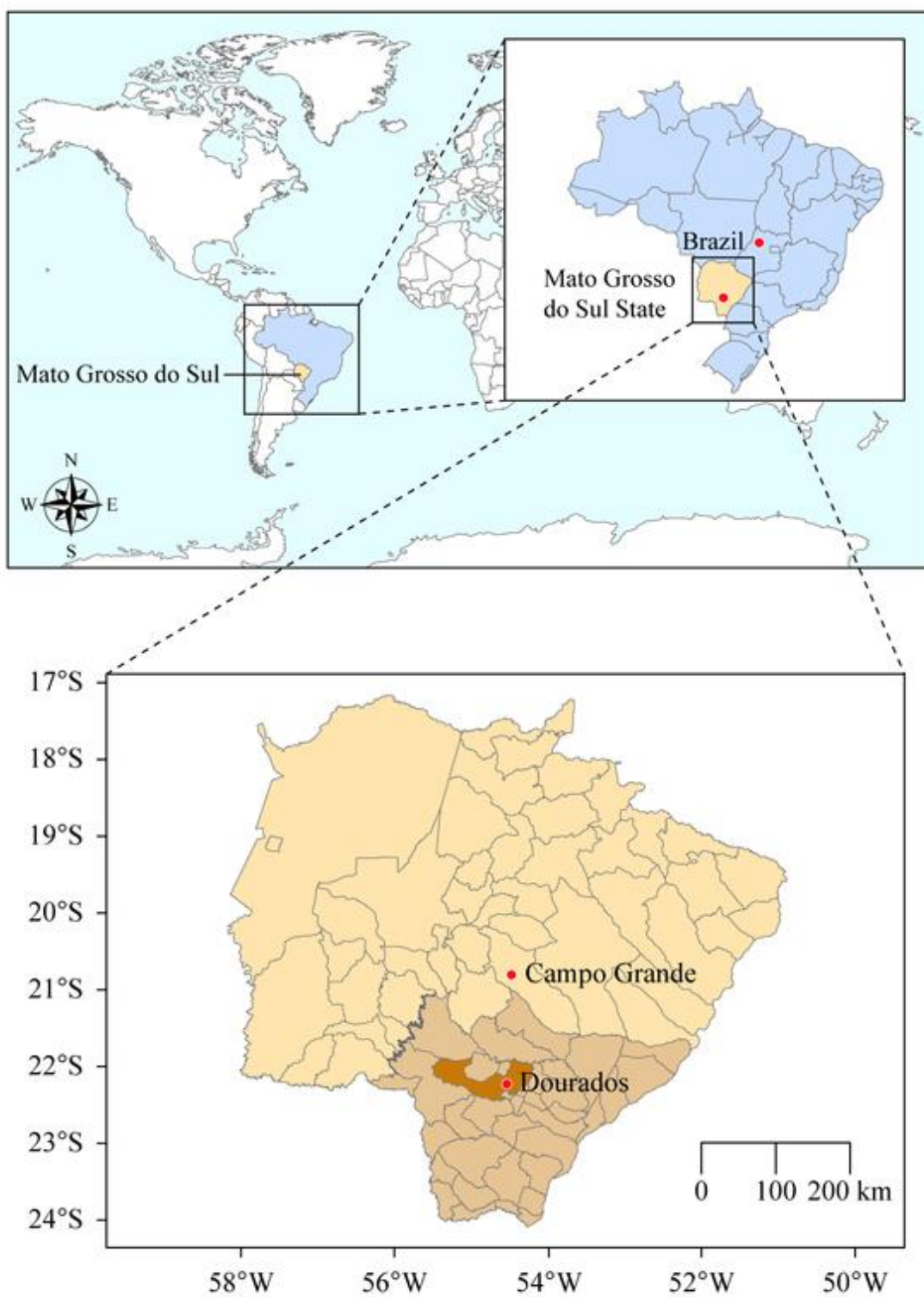


Figure 1- **Location of the study.** Dourados and the health care consortium network counties in dark area.

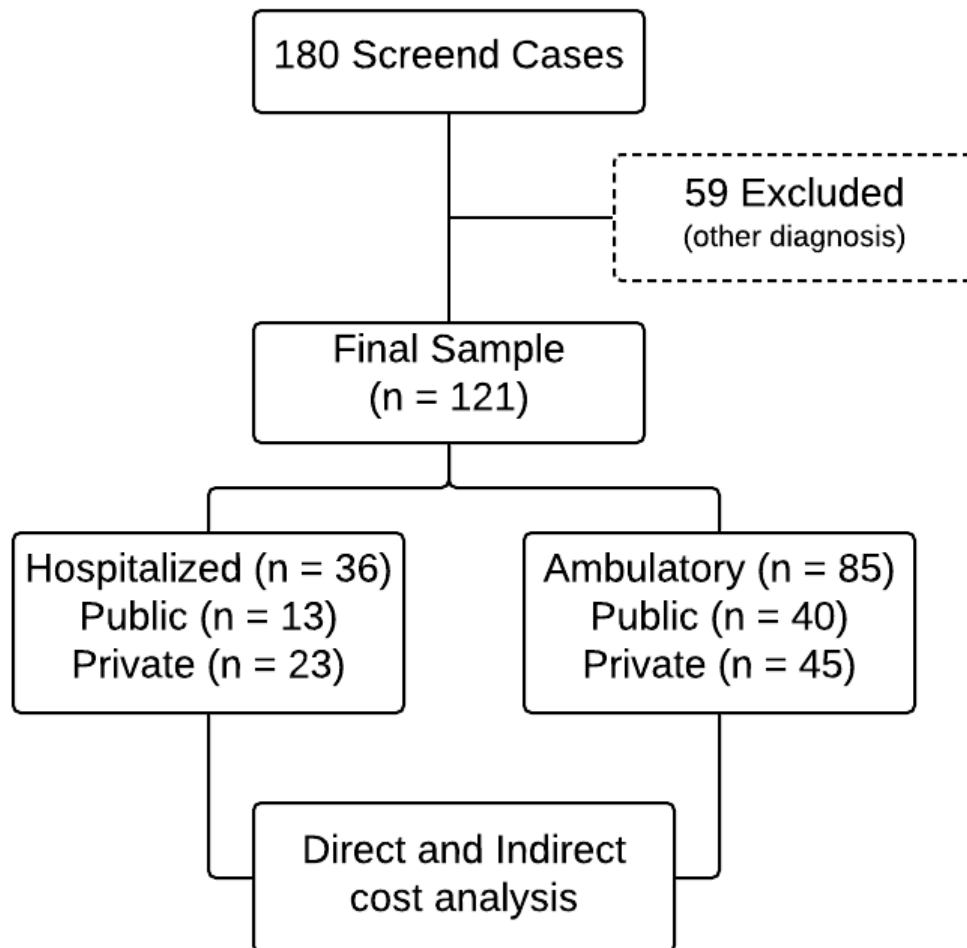


Figure 2 – Selection and sampling flowchart.

**Table I.** Characteristics of the patients recruited in the study (n = 121).

	Service			P value
	Hospitalized (n=36)	Ambulatory (n= 85)	Total (n=121)	
<b>Final Classification</b>				
DWWS	11 (30.6%)	67 (78.8%)	78 (64.5%)	<0.001 <sup>a</sup>
DWS	23 (63.8%)	18 (21.2%)	41 (33.8%)	
SD	2 (5.6%)	0 (0%)	2 (1.7%)	
<b>Laboratory test (positive)</b>				
IgG	13 (36.1%)	36 (42.4%)	49 (40.5%)	0.137 <sup>a</sup>
<b>Sex</b>				
Male	10 (27.8%)	34 (40%)	44 (35.4%)	0.201 <sup>a</sup>
Female	26 (72.2%)	51 (60%)	77 (63.6%)	
<b>Age</b>				
0 – 14	10 (27.8%)	5 (5.9%)	15 (12.4%)	0.004 <sup>a</sup>
15 – 59	22 (61.1%)	70 (82.4%)	92 (76%)	
≥ 60	4 (11.1%)	10 (11.7%)	14 (11.6%)	
Mean Age (±SD)	31.8 (±22.7)	35 (±16.5)	34 (±18.5)	
<b>Color</b>				
White	26 (72.2%)	48 (56.5%)	74 (61.2%)	0.270 <sup>a</sup>
Black	2 (5.6%)	4 (4.6%)	6 (5%)	
Mixed	8 (22.2%)	31 (36.5%)	39 (32.2%)	
Asian	0	2 (2.4%)	2 (1.6%)	
<b>Education level</b>				
Illiterate/incomplete elementary	3 (8.3%)	2 (2.4%)	5 (4.2%)	0.404 <sup>a</sup>
< 9	12 (33.4%)	25 (29.4%)	37 (30.6%)	
9 to 12	9 (25%)	23 (27%)	32 (26.4%)	
≥ 12	10 (27.7%)	33 (38.8%)	43 (35.5%)	
Not applicable <sup>c</sup>	2 (5.6%)	2 (2.4%)	4 (3.3%)	
<b>Type of employment</b>				
Public service	3 (8.4%)	12 (14.1%)	15 (12.4%)	0.028 <sup>a</sup>
Employee	6 (16.7%)	41 (48.2%)	47 (38.8%)	
Self-employed	3 (8.4%)	5 (5.9%)	8 (6.6%)	
Businessman/employer	4 (11%)	2 (2.4%)	6 (5%)	
Unemployed	4 (11%)	9 (10.6%)	13 (10.7%)	
Not applicable <sup>c</sup>	10 (27.8%)	5 (5.9%)	15 (12.4%)	
Retired	7 (19.4%)	10 (11.8%)	17 (14%)	
<b>Family income</b>				
US\$ Mean (SD)	451.3 (354.5)	483.9 (323.3)	474.8 (330.4)	0.522 <sup>b</sup>

Number of people living in the household (Mean $\pm$ SD)	3.6 ( $\pm$ 1.3)	3.3 ( $\pm$ 1.3)	2.2 ( $\pm$ 1)	0.837 <sup>b</sup>
<b>Absence</b>				
School/college	7.5 ( $\pm$ 5.2)	5.3 ( $\pm$ 3.3)	7.6 ( $\pm$ 4.4)	0.121 <sup>a</sup>
Work	7.2 ( $\pm$ 3.5)	4.7 ( $\pm$ 2.8)	10.5 ( $\pm$ 5.2)	0.015 <sup>a</sup>
<b>Clinical outcome</b>				
Recovery	36 (100%)	85 (100%)	121 (100%)	0.535 <sup>b</sup>
Hospitalization time (days)	3.9 ( $\pm$ 4.8)	-	-	-

<sup>a</sup> P value calculated by the chi-square test

<sup>b</sup> P value calculated by Student's t test

<sup>c</sup> Patients of nonschool age

**Table II.** Characterization of the direct and indirect costs of outpatients and hospitalized patients with dengue according to type of care (public or private).

Costs (US\$)	Ambulatory Patients				P Value <sup>a</sup>
	Public (n= 41)		Private (n= 44)		
	Median (IQR)	Mean (SD)	Median (IQR)	Mean (SD)	
<b>Medical direct costs</b>					
Doctor's fee	5.2 (8-2.6)	11.9 (18.9)	20.5 (37.3 -16.7)	27.3 (16)	<0.001
Laboratory tests	5.7 (9.8 -3.2)	7.6 (7.5)	21 (40.4 - 12.5)	30.5 (34)	<0.001
Image exams	0 (0-0)	0.26 (0.9)	0 (0-0)	8.9 (43)	0.203
Medicines	5.3 (47.3 -1.2)	9.3 (10.8)	8.3 (64.5 -1)	14.2 (13.9)	0.002
Fee	-	-	15 (33 -5)	27.1 (36.1)	-
Hospital supplies	3.9 (8 -2)	7.4 (10)	11.6 (11.9 -3.1)	10 (11.6)	0.297
<b>Nonmedical direct costs</b>					
Food	3.3 (6.9 -0)	5 (7.1)	3.4 (6.7 - 0)	4.1 (8.5)	0.228
Accommodations	0	0	0	0	-
Transport	4.2 (7.6 -3.1)	5.9 (5)	4.9 (7.7 -3.2)	6.4 (5.5)	0.685
<b>Direct costs (medical and nonmedical)</b>	24.9 (37.9 -20.7)	41.3 (37.4)	80.9 (120.2 - 56.5)	101.3 (98.9)	<0.001
Total US\$	1.690.9	-	US\$4,454,3	-	-
<b>Indirect costs</b>					
Work absence	46 (95.3 -19.5)	77 (96.4)	51.8 (91.2 -37.5)	110 (224.7)	0.342
School absence	15 (39.4 -10)	26 (20.5)	26.4 (44 -17.9)	30 (14)	0.293
Work and school absence	47.9 (95 -22)	79.4 (94)	43.1 (72.5 - 27.4)	87.3 (194.5)	0.561
<b>Total US\$<sup>b</sup></b>	US\$2,778.2	-	US\$3,052.7	-	-
<b>Hospitalized Patients</b>					
	Public (n= 13)		Private (n= 23)		

	Median (IQR)	Mean (SD)	Median (IQR)	Mean (SD)	P value <sup>a</sup>
<b>Medical direct costs</b>					
Doctor's fee	9.1 (10.9 -2.1)	12.4 (15)	31 (51.8 - 21.3)	59.7 (73)	<0.001
Laboratory tests	0 (6.5 -0)	8.6 (21.6)	30.5 (49.5 – 6.8)	38.6 (38.6)	<0.001
Image exams	10 (10.8 – 3.3)	10.2 (8.8)	0 (6.5 - 0)	6.6 (12.6)	0.035
Regular (daily)	69.6 (79.7-31.4)	125.2 (222)	108.7 (162 -77.6)	149 (181)	0.019
ICU (daily)	0 (0 - 0)	117.2 (322)	-	-	-
Hospital supplies	0 (0 - 0)	0.2 (0.6)	8 (10 – 4.7)	12.1 (17)	<0.001
Medicines	0 (4.9 - 0)	3 (4)	42.8 (64.5 - 23)	56.6 (51)	<0.001
Fees	-	-	0 (5.2 - 0)	8.9 (28.7)	-
<b>Nonmedical direct costs</b>					
Food	11.8 (16.6 - 2)	11.8 (11.4)	7.5 (16.3 – 2.6)	10.6 (10)	0.779
Accommodations	0 (27.2 - 0)	13.8 (24.6)	0.57 (2.7)	0 (0 - 0)	0.078
Transport	15.1 (11.8)	9.5 (22.4 – 7)	10 (15.5 – 7.3)	15.2 (15.9)	0.960
<b>Direct costs (medical and nonmedical)</b>					
Total US\$	131.8 (223.7-96)	246.3 (344.5)	279.2 (402.7-208.5)	359 (362)	<0.001
<b>Indirect costs</b>					
Work absence	51.8 (72 -18)	51.4 (40)	74 (123-41)	84.9 (60.6)	0.141
School absence	16.4 (27.3 -0)	17.2 (19.3)	15 (17 – 8)	12.6 (20.2)	0.427
Work and school absence	69.8 (73.6 -32.4)	65.7 (51.5)	83.3 (129.4 - 41.4)	87.2 (59.2)	0.341
<b>Total US\$<sup>b</sup></b>	788.7		US\$8,255.3	US\$3,201.6	

<sup>a</sup> P value calculated by the Mann-Whitney test

<sup>b</sup> Total (direct and indirect costs)



**Table III.** Direct and indirect costs of ambulatory and hospitalized dengue patients according to the final classification of the disease and health system.

	Public			Private			P value <sup>a</sup>	All <sup>b</sup>
	Direct cost	Indirect cost	Total costs	Direct cost	Indirect cost	Total costs		
<b>Ambulatory patients</b>								
<b>DWWS</b>	<b>n= 32</b>			<b>n= 35</b>				<b>n= 67</b>
Median (SD)	31.4 (32.7)	69 (99.5)	92.2 (116.4)	87.9 (39)	84.9 (208.2)	160.5 (200.6)		127.9 (169.4)
Median	24.2	46.6	61.9	78.5	42	122.7	<0.001	91.4
IQR	34.1 – 17.6	67.3 -19.4	97.7 -36	118.2 – 58	70 – 27.4	158.8 -87.5		146.6 -61.8
<b>DWS</b>	<b>n= 8</b>			<b>n= 10</b>				<b>n= 18</b>
Mean (SD)	72.6 (42.9)	117.4 (70.2)	175.3 (109.1)	153.3 (205.7)	102 (83.5)	209.9 (194.2)		193.6 (156.2)
Median	66.2	105.4	168	91	73.3	164.3	0.976	164.3
IQR	94.8 -35.7	186.4 -45.2	255.5 -91	147.2 -40.7	178 -40.3	244.5 -90.7		246.2 -90.7
<b>Total</b>	<b>n= 40</b>			<b>n= 45</b>				<b>n=85</b>
Mean (SD)	41.3 (37.4)	79.4 (94)	109 (117)	101.3 (98.9)	87.3 (194.5)	170.6 (199.7)		140.9 (167)
Median	24.9	47.9	64.8	80.9	43.1	128.4	<0.001	110
IQR	37.9 – 20.7	95 -22	128.8 -38	120.2 -56.5	72.5 -27.4	171.4 -89.4		165.6 -3.5
<b>Hospitalized patients</b>								
<b>DWWS</b>	<b>n= 3</b>			<b>n= 8</b>				<b>n= 11</b>
Mean (SD)	129 (90.2)	56.1 (28.5)	194.1 (108.2)	486.2 (591.3)	108 (67)	609 (673.8)		495.9 (598.1)
Median	98.2	71.5	135.9	283.5	129	386.9	0.066	319
IQR	230.5 -58.2	73.6 -23.3	319 -127.5	438.7 -192.2	185 – 41	624.8 -242.1		616.3 (146.1)
<b>DWS</b>	<b>n= 8</b>			<b>n= 15</b>				<b>n= 23</b>

Mean (SD)	165.9 (100.3)	74.1 (66.6)	242 (131.8)	291.1 (129.9)	72.7 (49.4)	356.1 (170.9)		316.4 (164.9)
Median	152.6	72.5	249.4	279.2	70	340.5	0.121	309
IQR	213.5 -96.4	79 -13	322.6 -136.8	366.6 -211.8	83.5 -41.4	499.7 -222.7		382.4 -175.4
<b>SD</b>	<b>n= 2</b>			<b>n= 0</b>			-	<b>n= 2</b>
Mean (SD)	743.8 (865.5)	50.9 (13.4)	833.5 (893.7)	-	-	-	-	743.8 (865.5)
Median	743.8	51	833.5	-	-	-	-	743.8
IQR	1,355.7 -131.8	60.3 - 41.4	1,465.4 -201.5	-	-	-	-	
<b>Total</b>	<b>n= 13</b>			<b>n= 23</b>			0.046	
Mean (SD)	246.3 (344.5)	65.7 (52.6)	322 (361.4)	359 (362)	87.2 (59.2)	444 (422)		400 (400.4)
Median	131.8	69.8	223	279.2	83.3	346.6		314
IQR	223.7 -96	73.6 -32.4	327.6 -131.7	402.7 -208.5	129.4 -41.4	574.5 -222		423.9 -188.4

<sup>a</sup> P value calculated by Mann-Whitney test; the values were tested for the comparison between the total costs (direct and indirect) between the public and private sector (financing source)

<sup>b</sup> Direct and indirect costs in the public and private sector

<sup>c</sup> P value calculated by Student's t test

**Table IV.** Direct and indirect costs of ambulatory and hospitalized patients with dengue according to age group and health system.

	Ambulatory patients (n= 85)						P value
	0 -14 (n= 5)		15 - 59 (n= 71)		≥ 60 (n= 9)		
	Median (IQR)	Mean (SD)	Median (IQR)	Mean (SD)	Median (IQR)	Mean (SD)	
<b>Public</b>	<b>n= 2</b>		<b>n= 34</b>		<b>n= 5</b>		
Direct cost	61.1 (111.4 - 10.8)	61.1 (71)	24.5 (37.2 -21)	40.4 (38)	30.7 (56.4-26)	39.1 (23.5)	0.409
Indirect cost	60.7 (67.3 -54)	60.7 (9.4)	46.6 (95.3 -20)	77.3 (96.8)	130.5 (211-49.2)	130.5 (115)	0.7
Direct and indirect costs	121.8 (178.6 -65)	121.8 (80.5)	65.2 (121.6 -40)	110.9 (121.4)	32.2 (183 -29)	91.2 (114)	0.513
<b>Private</b>	<b>n= 3</b>		<b>n= 37</b>		<b>n= 4</b>		
Direct cost	110 (172.5 -64)	115.5 (54.5)	78.4 (118.5-54)	84 (37.2)	140.2 (426-74.4)	250.2 (297)	0.281
Indirect cost	36.6 (72.5 -27.4)	45.5 (23.8)	43.3 (73 -29)	91.2 (203.2)	na***		0.746 <sup>a</sup>
Direct and indirect costs	146.6 (245 -91.4)	161 (77.8) 145.3 (71.5)	125 (171.4 -86.9)	163 (198)	140.2 (426 -74) 73.8 (228.3 - 31.4)	250.2 (297)	0.53
<b>Total<sup>b</sup></b>	146.6 (211.8 -78)	(71.5)	110 (159 -64.7)	138 (166.7)		162 (216)	0.488
	Hospitalized patients (n= 36)						P value
	0 -14 (n= 9)		15 - 59 (n= 21)		≥ 60 (n= 6)		
	Median (IQR)	Mean (SD)	Median (IQR)	Mean (SD)	Median (IQR)	Mean (DP)	
<b>Public</b>	<b>n= 6</b>		<b>n= 6</b>		<b>n= 1</b>		
Direct cost	200.8 (230.5 - 115)	200.8 (94)	115 (217 -52.2)	317 (512.6)	98.3		0.336 <sup>a</sup>
Indirect cost	73 (79.1 -68.2)	83.6 (66.2)	51 (71.5 -23.3)	47.9 (26.3)	Na <sup>c</sup>		0.2 <sup>a</sup>

Direct and indirect costs	297.2 (336 -223)	298.3 (99.5)	168.7 (309-127.5)	383 (537.1)	98.3	98.3	0.2 <sup>a</sup>
<b>Private</b>	<b>n= 3</b>		<b>n= 15</b>		<b>n= 5</b>		
Direct cost	293.9 (328 -176)	265.8 (80)	281.3 (475 - 211.8)	426.2 (434.8)	212.3 (282 -145)	213.1 (75)	0.303
Indirect cost	23 (41.4 -21.5)	28.7 (11)	83.4 (155 -49)	97.5 (59.4)		Na <sup>c</sup>	0.138 <sup>a</sup>
Direct and indirect costs	332.4 (387 -207)	309 (92.3)	382.4 (616.3 - 277)	535.6 (499)	222.7 (363.6- 152)	250.7 (108.4)	0.215
<b>Total<sup>b</sup></b>	319 (361.7 - 215.2)	301.9 (91.4)	346.54 (600 - 170)	492 (501.6)	190 (340.5 -146)	226.6 (115.2)	0.31

<sup>a</sup> P value calculated by the Mann-Whitney test; in the others, the Kruskal-Wallis test was performed.

<sup>b</sup> Values of public and private cases.

<sup>c</sup> Not applicable (na): participant was retired; therefore, no absenteeism was calculated.

### 5.3 Questionário utilizado para coleta de dados



PESQUISA - Caracterização dos custos diretos da dengue em MS

Nome e Sobrenome: \_\_\_\_\_

Número Identificador (com 3 dígitos): \_\_\_\_\_

--

PARA PROTEGER A CONFIDENCIALIDADE DO PACIENTE, ESTA PÁGINA SERÁ SEPARADA E RETIRADA DESTE FORMULÁRIO PELO COORDENADOR OU PELO ENTREVISTADOR PRINCIPAL DEPOIS DA ENTREVISTA E ANTES QUE A INFORMAÇÃO CONTIDA NESTE FORMULÁRIO SEJA INCORPORADA EM UMA BASE DE DADOS E POSTERIORMENTE ANALISADA. TODOS OS FORMULARIOS QUE CORRESPONDEREM AO MESMO PACIENTE DEVEM TER O MESMO NÚMERO DE IDENTIFICAÇÃO PARA QUE SE POSSA AGRUPAR AS INFORMAÇÕES PROVENIENTES DE FORMULÁRIOS DIFERENTES DO MESMO PACIENTE QUE PARTICIPA DO ESTUDO DE INVESTIGAÇÃO. --  
------(destaque aqui)-----

O objetivo deste estudo é entender todos os acontecimentos relevantes que tem ocorrido ou que estão ocorrendo com o paciente e seus familiares desde que o paciente apresentou os primeiros sintomas deste episódio de enfermidade. O paciente ou o responsável darão duas entrevistas. A primeira entrevista será relativa ao período que vai desde o aparecimento dos primeiros sintomas de dengue até o momento que ocorre a primeira entrevista. A segunda entrevista cobrirá o período de tempo que vai desde a primeira entrevista até o momento da segunda entrevista. O período compreendido por cada entrevista é chamado de "Período de Referência". Por favor

Observe o calendário abaixo e determine as datas necessárias para determinar o período de referência.

**Telefone para contato:**

**Email:**

Dom	Seg	Ter	Quar	Qui	Sex	Sab

O Período de Referência \_\_\_\_\_ (dia da \_\_\_\_/\_\_\_\_/201\_\_  
**começa em:** \_\_\_\_\_ semana) \_\_\_\_\_

O Período de Referência \_\_\_\_\_ (dia da \_\_\_\_/\_\_\_\_/201\_\_  
**Termina em:** \_\_\_\_\_ semana) \_\_\_\_\_

Período de referência  
em dias:

<b>Q1</b>	Identificação do Paciente (mesmo nº. identificador)	<b>Q1</b>	
-----------	---	-----------	--

<b>Q2</b>	Foi um paciente recrutado (incluído neste estudo) como: ambulatório (1) ou hospitalização (2)	Q2	
<b>Q2-B</b>	Tipo de estabelecimento: 1- Público 2- Privado	Q2-B	
<b>Q2-C</b>	Nome do Convênio: 1- Unimed 2- Cassems 3- Particular 4- Cartão Saúde 5- PAX 6- CASSi 7- S. Bradesco 8- outro 9- São Francisco	Q2-C	
<b>Q3</b>	Local do recrutamento (escreva o nome do estabelecimento de saúde):	Q3	
<b>Q4</b>	Você está entrevistando o paciente ou um responsável? 1- Paciente 2- Responsável 3- Ambos	Q4	
<b>Q5</b>	Se for responsável, indique grau de parentesco: 1- Mãe 2- Pai 3- Avô 4- Avó 5- Irmão maior 6- Outro	Q5	
<b>Q6</b>	Qual o local da entrevista? 1- Ambulatório 3- Internação 5- Domicílio 2- Emergência 4- Centro de Saúde/consultório 6- Outro	Q6	
<b>Q7</b>	Data da Entrevista (dd/mm/aa) n.1:	Q7	
<b>Q7-A</b>	Data da Entrevista (dd/mm/aa) n.2:	Q7-A	
<b>Q7 - B</b>	Data da Entrevista (dd/mm/aa) n.3: obs. Não havendo marque 9	Q7 - B	
<b>Q8</b>	Data de Nascimento: (dd/mm/aa)	Q8	
<b>Q9</b>	Idade em anos (completo):	Q9	
<b>Q10</b>	Sexo: 1- Masculino 2- Feminino	Q10	
<b>Q11</b>	Raça / Cor: 1-Branco 2- Negro 3- Pardo 4- Oriental 9- Ignorado	Q11	
<b>Q12</b>	Estado Civil: 1- Casado 2- Solteiro 3- União Estável 4- Separado 5- Viúvo 9- Não se aplica	Q12	
<b>Q13</b>	Qual o nível de escolaridade: 1- Sem educação formal 2- Fundamental incompleto 3- Fundamental completo	Q13	

	4- Ensino médio incompleto 6- Curso Profissionalizante ou técnico 8- Superior Incompleto 00- Não se aplica	5- Ensino médio completo 7- Superior Completo 9- Pós – graduação		
<b>Q14</b>	Quantos anos de ensino teve o paciente?	(total em anos)	Q14	
<b>Q15</b>	Qual é atualmente o tipo de emprego do paciente? 1 - Funcionário Público 2 - Empregado não governamental 5 - Sem emprego remunerado	3 – Autônomo 4 - Empresário/Patrão 9- Não aplicável 10- Aposentado	Q15	
<b>ATENÇÃO: INFORMAÇÃO DO RESPONSÁVEL, preencher para pacientes menores de idade.</b>				
<b>Q15-A</b>	Qual a idade do responsável ( <i>em Anos</i> )?		Q15-A	
<b>Q15-B</b>	Qual é o nível de escolaridade do responsável? 1- Sem educação formal incompleto 3- Fundamental completo 5- Ensino médio completo 7- Superior Completo 9- Pós – graduação		Q15-B	
<b>Q16</b>	Qual é o valor médio de sua remuneração? (Valor arredondado inteiro em R\$ - ex. 2000)		Q16	
<b>Variáveis epidemiológicas / fatores de risco</b>				
<b>Q17</b>	Início dos sintomas há quantos dias? (indicar o n. de dias)		Q17	
<b>Q18</b>	Você está com algum sintoma agora? 1- Sim 2- Não		Q18	
Quais dos seguintes sinais e sintomas você apresentou durante o período de referência?				
<b>Q19</b>	Vômito?	1- Sim 2- Não 3- não sabe	Q19	
<b>Q20</b>	Náusea? não sabe	1- Sim 2- Não 3-	Q20	
<b>Q21</b>	Sede excessiva? não sabe	1- Sim 2- Não 3-	Q21	

<b>Q22</b>	Diurese reduzida? não sabe	1- Sim	2- Não	3-	Q22	
<b>Q23</b>	Dor de cabeça?	1- Sim	2- Não	3- não sabe	Q23	
<b>Q24</b>	Petéquias?	1- Sim	2- Não	3- não sabe	Q24	
<b>Q25</b>	Dor nos olhos?	1- Sim	2- Não	3- não sabe	Q25	
<b>Q26</b>	Dor articular ou muscular?	1- Sim não sabe	2- Não	3-	Q26	
<b>Q27</b>	Sangramentos? (pequenos pontos vermelhos na pele, machucados espontâneos ou provocados ,sangramentos pelo nariz, sangramento nas gengivas ou outro tipo de sangramento)	1- Sim	2- Não	3- não sabe	Q27	
<b>Q28</b>	Dor Abdominal? 3- não sabe	1- Sim	2- Não		Q28	
<b>Q29</b>	Diarréia?	1- Sim	2- Não	3- não sabe	Q29	
<b>Q30</b>	Dor de garganta ou secreção nasal? 3- não sabe	1- Sim	2- Não		Q30	
Possui algum dos problemas de saúde abaixo?						
<b>Q32</b>	Diabete?	1- Sim	2- Não	3- não sabe	Q32	
<b>Q33</b>	HAS?	1- Sim não sabe	2- Não	3-	Q33	
<b>Q34</b>	Obesidade? (IMC $\geq$ 30)? não sabe	1- Sim	2- Não	3-	Q34	
<b>Q35</b>	Hepatopatia?	1- Sim não sabe	2- Não	3-	Q35	
<b>Q36</b>	Alergias?	1- Sim	2- Não sabe	3- não	Q36	
<b>Q37</b>	Cardiopatia?	1- Sim	2- Não sabe	3 não	Q37	
<b>Q38</b>	Extremo de idade? (>60 e <2 anos)?	1- Sim	2- Não	3- não sabe	Q38	
<b>Q39</b>	Imunodepressão? 3- não sabe	1- Sim	2- Não		Q39	
<b>Q40</b>	Risco Social? ( <i>morar sozinho, idoso sem acompanhante, difícil acesso a unidade de saúde, dificuldade de transporte</i> )	1- Sim	2- Não	3- não sabe	Q40	
<b>Q41</b>	Paciente apresenta algum fator de risco? ( <i>se foi marcado algum campo entre Q32 e Q 40 marcar como SIM</i> )	1- Sim	2- Não	3- Não sabe	9- Ignorado	Q41



<b>Q42</b>	Qual a Classificação da Dengue no período de Referência? 1- Dengue sem sinais de alerta 2- Dengue com sinal de Alerta 3- Dengue Grave 4- outro diagnóstico	Q42	
<b>Q43</b>	Qual a Classificação Final da doença conforme SINAN? 1- Dengue sem sinais de alerta 2- Dengue com sinal de Alerta 3- Dengue Grave 4- outro diagnóstico	Q43	
Quais foram os exames laboratoriais que confirmaram o caso de dengue?			
<b>Q44</b>	NS1: 1- Positivo 2- Negativo 3- Não Realizado	Q44	
<b>Q45</b>	IgG 1- Positivo 2- Negativo 3- Não Realizado	Q45	
<b>Q46</b>	IgM 1- Positivo 2- Negativo 3- Não Realizado	Q46	
<b>Q47</b>	Realizou o exame RT-PCR? 1- Sim aplicável 2- Não 9- Não	Q47	
<b>Q48</b>	Qual foi o sorotipo encontrado? (escrever o sorotipo ex: DENV-1)	Q48	
<b>Q49</b>	Evolução do caso: 1- Cura 2- óbito por dengue 3- óbito por outras causas	Q49	
<b>VARIÁVEIS FIANÇEIRAS (CUSTOS DIRETOS) - CASOS AMBULATORIAIS</b> (Se for caso hospitalizado, pular para questão nº Q64)			
<b>Q50-A</b>	Esta entrevistando um caso ambulatorial? 1-SIM 2-NÃO	<b>Q50-A</b>	
<b>Q50</b>	Quanto foi gasto com honorários médicos? R\$ <i>obs colocar o valor em reais, não usar (.) ex: R\$ 1200,20 (se houver taxas extras diversas pagas pelo paciente, marcar neste ítem</i>	Q50	
<b>Q51</b>	Quanto foi gasto com exames laboratoriais? R\$ <i>Obs. Se houver taxas extra por realização de exame, marcar.</i>	Q51	
<b>Q52</b>	Quanto foi gasto com exames de imagem? R\$ (incluem: RX, Tomografia, Ressonância magnética, USG)	Q52	
<b>Q53</b>	Quanto você gastou com alimentação por causa da doença? <i>obs. Alimentação em restaurante por causa da doença</i>	Q53	
<b>Q54</b>	Quanto você gastou com hospedagem?	Q54	

Q54-A	Quanto você gastou com medicação fora do hospital?	Q54-A	
Q55	Quanto você gastou com transporte para acompanhamento do Tratamento de saúde da doença?	Q55	
Q55-A	Gastos com materiais /insumos na unidade de saúde	Q55-A	
Q55-B	Gastos com medicação no Hospital ou Unidade de saúde.	Q 55-B	
Q55-C	Taxas e cobranças diversas (ex: taxa de uso de equipamento ou de uso de sala)	Q55-C	
Q56	<b>Valor total dos custos diretos (somatória de Q50 a Q55)</b>	Q56	
<b>CUSTOS INDIRETOS - CASOS AMBULATORIAIS</b>			
Q57	Quantos dias de aula você perdeu?	Q57	
Q58	Quanto, em valores, custou essa perda de aula?	Q58	
Q59	Quantos dias você ficou impossibilitado de trabalhar?	Q59	
Q60	Quanto custou esses dias não trabalhados?	Q60	
Q60-A	Quantos pessoas vivem na casa? (Incluindo o paciente)	Q60-A	
Q60-B	Quantas pessoas menores de 18 anos vivem em sua casa? (Incluindo o paciente)	Q60-B	
Q60-C	Quantas pessoas têm algum tipo de renda?	Q60-C	
Q60-D	Qual a renda total da família no último mês?	Q60-D	
Q61	Alguém de sua família precisou se ausentar do trabalho ou da escola para te auxiliar durante o tempo que esteve com dengue? 1- Sim 2- Não 3- não sabe	Q61	
Q62	Qual o valor da redução do rendimento financeiro da família devido a este episódio de dengue (em R\$)? 1-(menor que 50) 2- (50 a 100) 3- (100 a 200) 4- (200 a 300) 5- (300 a 500) 6- (acima de 600)	Q62	
Q63	<b>Valor total dos custos indiretos (somatória de Q58 a Q62)</b>	Q63	
Q63-A	Esta entrevistando um caso hospitalizado? 1-SIM 2-NÃO	Q63-A	
<b>VARIÁVEIS FIANÇEIRAS (CUSTOS DIRETOS) - CASOS HOSPITALIZADOS</b>			
Q64	Qual o tipo de acomodação do paciente? 1- Enfermaria 3- Isolamento 5- Quarto e UTI	Q64	

	2- Apartamento	4- UTI	9- Ignorado		
<b>Q65</b>	Tempo de internação em enfermaria, quarto, isolamento?			Q65	
<b>Q66</b>	Tempo de internação em UTI?			Q66	
<b>Q66-B</b>	Tempo total de internação (setor e UTI) ?			Q66-B	
<b>Q67</b>	Quanto foi gasto com honorários médicos?		R\$	Q67	
<b>Q68</b>	Quanto foi gasto com exames laboratoriais?		R\$	Q68	
<b>Q68-1</b>	Custos com taxas diversas não cobertas pelo plano? <i>(exemplo: pagamento de taxas de consulta e etc.)</i>			Q68-1	
<b>Q69</b>	Quanto foi gasto com exames de imagem? <i>(incluem: RX, Tomografia, Ressonância magnética, USG)</i>		R\$	Q69	
<b>Q70</b>	Quanto você gastou com alimentação por causa da doença? obs. Alimentação em restaurante por causa da doença			Q70	
<b>Q71</b>	Quanto você gastou com hospedagem?			Q71	
<b>Q72</b>	Quanto você gastou com transporte para acompanhamento do tratamento de saúde da doença?			Q72	
<b>Q73</b>	Quanto foi gasto com diárias de apartamento / enfermaria?			Q73	
<b>Q74</b>	Quanto foi gasto com diárias de UTI?			Q74	
<b>Q75</b>	Quanto foi gasto com insumos/materiais hospitalares?			Q75	
<b>Q76</b>	Quanto foi gasto com medicamentos?			Q76	
<b>Q77</b>	Quanto foi gasto com taxas administrativas?			Q77	
<b>Q78</b>	<b>Valor total dos custos diretos (somatória de Q67 a Q77)</b>			Q78	
<b>CUSTOS INDIRETOS - CASOS HOSPITALIZADOS</b>					
<b>Q79</b>	Quantos dias de aula você perdeu?			Q79	
<b>Q80</b>	Quanto, em valores, custou essa perda de aula?			Q80	
<b>Q81</b>	Quantos dias você ficou impossibilitado de trabalhar?			Q81	
<b>Q82</b>	Quanto custou esses dias não trabalhados?			Q82	
<b>Q83</b>	Quantas pessoas vivem na casa? (Incluindo o paciente)			Q83	
<b>Q84</b>	Quantas pessoas menores de 18 anos vivem em sua casa? (Incluindo o paciente)			Q84	

<b>Q84-A</b>	Quantas pessoas têm algum tipo de renda?		Q84-A	
<b>Q84-B</b>	Qual a renda total da família no último mês?		Q84-B	
<b>Q84-C</b>	Alguém de sua família precisou se ausentar do trabalho ou da escola para te auxiliar durante o tempo que esteve com dengue? 1- Sim      2- Não      3- não sabe		Q84-C	
<b>Q84-D</b>	Qual o valor da redução do rendimento financeiro da família devido a este episódio de dengue (em R\$)? 1-(menor que 50)      2- (50 a 100)      3- (100 a 200) 4- (200 a 300)      5- (300 a 500)      6- (acima de 600)		Q84-D	
<b>Q85</b>	<b>Valor total dos custos indiretos (somatória de Q80 a Q84)</b>		Q85	
<b>INFORMAÇÕES SOBRE A HOSPITALIZAÇÃO</b>				
<b>Q86</b>	O paciente fez uso de hemoderivado?	1- sim   2- Não	Q86	
<b>Q87</b>	<b>Concentrado de Hemácias</b>	1- sim   2- Não	Q87	
<b>Q88</b>	Qual o Valor do Hematócrito quando solicitado a transfusão? obs. Anotar o valor do exame		Q88	
<b>Q89</b>	Qual o valor da Hemoglobina quando solicitado a transfusão?		Q89	
<b>Q90</b>	Fez uso de plaquetas?	1- Sim   2- Não	Q90	
<b>Q91</b>	Qual o Valor das plaquetas quando solicitado a transfusão? obs. Anotar o valor do exame		Q91	
<b>Q92</b>	Apresentava algum indício de hemorragia ativa? 1- Sim   2- Não		Q92	
<b>Q93</b>	Desenvolveu infecção hospitalar durante o período de internação? 1- SIM   2- NÃO		Q93	
<b>Quais dos seguintes sinais de alarme o paciente apresentou durante a internação?</b>				
<b>Q94</b>	Plaquetopenia ( $\leq 20.000$ )	1- SIM   2- NÃO	Q94	
<b>Q95</b>	Recusa de ingesta de líquido ou alimento?	1- SIM   2- NÃO	Q95	
<b>Q96</b>	Impossibilidade de retorno na unidade?	1- SIM   2- NÃO	Q96	
<b>Q97</b>	Presença de Co-morbidade?	1- SIM   2- NÃO	Q97	
<b>Q98</b>	Comprometimento orgânico grave?	1- SIM   2- NÃO	Q98	
<b>Q99</b>	Extravasamento plasmático? (derrame pleural, derrame pericárdico, distensão abdominal, hepatomegalia, ascite)	1- SIM   2- NÃO	Q99	
<b>Q100</b>	Diminuição da perfusão (diminuição da pressão arterial, convergência da	1- SIM   2- NÃO	Q100	

	pressão arterial, diminuição volume urinário, extremidades frias, pele fria e úmida, letargia, inquietude)				
--	--	--	--	--	--

**Informações importantes:**

Ensino fundamental completo: 9 anos de estudo

Ensino completo: 03 anos de estudo

**Classificação****Critérios para dengue com e sem sinais de alarme**

Febre há menos de 7 dias em paciente que esteve em área de transmissão de dengue ou com a presença de *Aedes aegypti* nos últimos 15 dias, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas:

<b>Sem sinais de alarme</b>	<b>Com sinais de alarme</b>
<b>Suspeita de dengue</b>	<b>Sinais de alarme</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefaléia</li> <li>• Dor retroorbitária</li> <li>• Mialgia</li> <li>• Artralgia</li> <li>• Prostração</li> <li>• Exantema</li> <li>• Prova do laço positiva</li> <li>• Leucopenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dor abdominal intensa e contínua</li> <li>• Vômito persistente</li> <li>• Hipotensão postural ou lipotímia</li> <li>• Sonolência, agitação ou irritabilidade</li> <li>• Hepatomegalia</li> <li>• Sangramento espontâneo das mucosas</li> <li>• Diminuição da diurese</li> <li>• Hemoconcentração concomitante a queda abrupta das plaquetas</li> </ul>

**Dengue grave****Extravasamento plasmático/hipovolemia****Comprometimento orgânico grave****Hemorragia, hematêmese, melena**

- Choque
- Acúmulo de líquido no terceiro espaço com insuficiência respiratória
- Comprometimento orgânico grave (alterações hepáticas – transaminases > 1000 U/mL, miocardite, encefalite, comprometimento de outros órgãos).

#### 5.4 Roteiro de anotação de custos pelo paciente



#### Roteiro de anotação de custos pelo paciente PROJETO DENGUE UFGD – Universidade Federal da Grande Dourados

Prezado (a), agradecemos sua participação nesta pesquisa! Informamos que dentro de 7 a 15 dias, um (a) pesquisador (a) do projeto entrará em contato por telefone para coletar algumas informações relacionadas aos custos que o Sr. (a) e sua família tiveram devido a este episódio de doença. Para facilitar e agilizar a próxima entrevista, por gentileza, anote abaixo os custos/gastos que tiveram:

1- Combustível ou passagem de ônibus

---

2- Consultas médicas (quantas vezes foi ao médico? Pagou algo? Valor?)

---

3- Exames de laboratório.

---

4- Exames de imagem (RX, Ultrassom e etc)

---

5- Hospedagem ou taxa de acompanhante

---

6- Medicação

---

7- Quantos dias faltou ao trabalho (para cuidar de alguém)

---

8- Quantos dias faltou à escola/faculdade

---

## 6 CONCLUSÕES

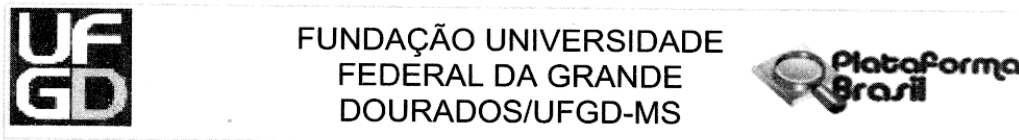
No Brasil poucos estudos foram realizados utilizando a metodologia *botton up* e a utilização dos critérios da OMS para o uso de hemoderivados, além disso, o estudo é inédito no Mato Grosso do Sul, permitindo pormenorizar os custos diretos e indiretos de maneira mais detalhada e fidedigna, disponibilizando para a sociedade e gestores, informações relevantes que auxiliarão na tomada de decisão quanto ao enfrentamento da dengue em regiões que registram surtos e epidemias periódicas.

Mesmo com a circulação de outras arboviroses como por exemplo a Zika e a Chikungunya juntamente com a dengue em um momento de epidemia, os custos da dengue são altos, os dados apresentados demonstram que a dengue continua sendo um grave problema de saúde pública comprometendo, no mínimo, 29,7% da renda familiar mensal no tratamento dos casos ambulatoriais e 84,3% nos casos hospitalizados. E, os custos indiretos e os diretos não médicos decorrentes da dengue correspondem a cerca de 50% dos custos com a doença, demonstrando que a metodologia utilizada nesse estudo possibilitou a aferição mais precisa dos custos contribuindo para a avaliação de custo efetividade das políticas de controle da dengue em regiões tropicais endêmicas independente da fonte de financiamento da saúde.

**7 ANEXOS**



## 7.1 Parecer Consubstanciado do CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Caracterização dos custos diretos de Dengue em Mato Grosso do Sul

**Pesquisador:** Fábio Juliano Negrão

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 52889416.0.0000.5160

**Instituição Proponente:** Fundação Universidade Federal da Grande Dourados/UF GD-MS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.481.062

#### Apresentação do Projeto:

Será uma coorte prospectiva, utilizando dados primários por meio de entrevistas e seguimento dos pacientes para coletar dados referentes aos custos médicos e não médicos diretos e indiretos despendidos durante o tratamento da dengue. A população do estudo será constituída por pacientes notificados ao Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), atendidos em ambulatórios e hospitais públicos e privados de Dourados, que apresenta alta incidência anualmente.

#### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:**

Estimar o impacto econômico da dengue sob a perspectiva da sociedade, por meio da análise dos custos diretos e indiretos gerados em decorrência da doença.

**Objetivo Secundário:**

Realizar levantamento dos custos médicos diretos e indiretos, no atendimento aos pacientes com diagnóstico de dengue hospitalizados ou acompanhados ambulatorialmente; Quantificar o valor econômico dos recursos perdidos por causa da doença ou consumidos no seu tratamento e cuidados; Estratificar os custos por faixa etária.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos no projeto bem como os benefícios foram bem descritos.

**Endereço:** Rua Melvin Jones, 940

**Bairro:** Jardim América

**UF:** MS

**Município:** DOURADOS

**CEP:** 79.803-010

**Telefone:** (67)3410-2853

**E-mail:** cep@ufgd.edu.br



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE  
FEDERAL DA GRANDE  
DOURADOS/UFMS



Continuação do Parecer: 1.481.062

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa apresenta uma grande relevância para a sociedade pois pretende medir o impacto econômico direto e indiretos causados pela dengue em Dourados.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O pesquisador apresentou todos os termos obrigatórios conforme solicitados na Resolução no. 466/12.

**Recomendações:**

Sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O pesquisador atendeu todas as recomendações do parecer consubstanciado no. 1.444.690 do Colegiado do CEP/UFMS, com isso atende ao que é solicitado na Resolução no. 466/12, julgo então o projeto aprovado para realização.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_636223.pdf	23/03/2016 15:37:50		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CORRIGIDO.pdf	23/03/2016 15:37:12	Fábio Juliano Negrão	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_plat_Brasil.pdf	29/01/2016 19:23:16	Fábio Juliano Negrão	Aceito
Folha de Rosto	folha_dengue.pdf	29/01/2016 11:15:14	Fábio Juliano Negrão	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacao_HU.pdf	29/01/2016 11:02:03	Fábio Juliano Negrão	Aceito
Outros	Resolucao_FCS.PDF	30/11/2015 22:03:17	Fábio Juliano Negrão	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_diversos.pdf	30/11/2015 21:54:26	Fábio Juliano Negrão	Aceito
Outros	Questionario_dengue.pdf	30/11/2015 21:38:43	Fábio Juliano Negrão	Aceito

**Endereço:** Rua Melvin Jones, 940

**Bairro:** Jardim América

**CEP:** 79.803-010

**UF:** MS

**Município:** DOURADOS

**Telefone:** (67)3410-2853

**E-mail:** cep@ufgd.edu.br



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE  
FEDERAL DA GRANDE  
DOURADOS/UGD-MS



Continuação do Parecer: 1.481.062

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

DOURADOS, 06 de Abril de 2016

**Assinado por:**

**Paulo Roberto dos Santos Ferreira  
(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Melvin Jones, 940

**Bairro:** Jardim América

**CEP:** 79.803-010

**UF:** MS

**Município:** DOURADOS

**Telefone:** (67)3410-2853

**E-mail:** cep@ufgd.edu.br