

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

**DENGUE EM MINAS GERAIS: EPIDEMIOLOGIA, ANÁLISE DE
TENDÊNCIAS E FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO**

FREDERICO FIGUEIREDO AMÂNCIO

Belo Horizonte
2014

FREDERICO FIGUEIREDO AMÂNCIO

**DENGUE EM MINAS GERAIS: EPIDEMIOLOGIA, ANÁLISE DE
TENDÊNCIAS E FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade da Universidade Federal de Minas Gerais para a obtenção do título de Doutor em Medicina.

Área de concentração: Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical

Orientador: Profa. Mariângela Carneiro.

Co-orientador: Prof. José Roberto Lambertucci

**Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG
2014**

Amâncio, Frederico Figueiredo.
A484d Dengue em Minas Gerais [manuscrito]: epidemiologia, análise de
tendências e fatores associados ao óbito. / Frederico Figueiredo Amâncio.
-- Belo Horizonte: 2014.
177f.: il.
Orientador: Mariângela Carneiro.
Coorientador: José Roberto Lambertucci.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de
Medicina.

1. Dengue/epidemiologia. 2. Dengue/mortalidade. 3. Sorotipagem. 4.
Estudos de Casos. 5. Brasil. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Carneiro,
Mariângela. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de
Medicina. III. Título.

NLM: WC 528

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Dr. Jaime Arturo Ramírez

Vice-reitora: Profa. Dra. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-reitor de pós-graduação: Prof. Dr. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-reitor de pesquisa: Prof. Dra. Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-diretor: Prof. Dr. Humberto José Alves

Coordenador do centro de pós-graduação:

Professora Sandhi Maria Barreto

Subcoordenadora do centro de pós-graduação:

Professora Ana Cristina Cortes

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Área de Concentração: Infectologia e Medicina Tropical

Coordenador: Professor Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenador: Professor Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Membros do colegiado:

Professor Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha

Professor Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Professor Dr. Vandack Alencar Nobre Jr.

Professora Dra. Denise Utsch Gonçalves

Professora Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes

Professor Dr. Eduardo Antonio Ferraz Coelho

Lourena Emanuele Costa (Representante Discente Titular)



FOLHA DE APROVAÇÃO

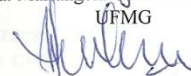
"DENGUE EM MINAS GERAIS: EPIDEMIOLOGIA, ANÁLISE DE TENDÊNCIAS E
FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO"

FREDERICO FIGUEIREDO AMANCIO

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para
obtenção do grau de Doutor em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS
DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL.


Aprovada em 16 de dezembro de 2014, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Mariângela Carneiro - Orientador
UFMG


Prof. Jose Roberto Lambertucci
UFMG


Prof. Luciana Cristina dos Santos Silva
UFMG


Prof. Luciana de Almeida Silva Teixeira
UFMG


Prof. Carlos Alexandre Antunes de Brito
UFPE


Prof. Carlos Mauricio de Figueiredo Antunes
SCMBH

Belo Horizonte, 16 de dezembro de 2014.



ATA DA DEFESA DE TESE DO ALUNO FREDERICO FIGUEIREDO AMANCIO

Realizou-se, no dia 16 de dezembro de 2014, às 14.00 horas, Sala 150 - 1º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 123ª defesa de tese, intitulada "DENGUE EM MINAS GERAIS: EPIDEMIOLOGIA, ANÁLISE DE TENDÊNCIAS E FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO", apresentada por FREDERICO FIGUEIREDO AMANCIO, número de registro 2011655646, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Medicina, à seguinte Comissão Examinadora: Profa. Mariângela Carneiro - Orientador (UFMG), Prof. Jose Roberto Lambertucci - coorientador (UFMG), Profa. Luciana Cristina dos Santos Silva (UFMG), Profa. Luciana de Almeida Silva Teixeira (UFTM), Prof. Carlos Alexandre Antunes de Brito (UFPE), Prof. Carlos Mauricio de Figueiredo Antunes (SCMBH).


A Comissão considerou a tese:

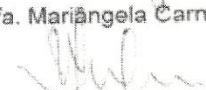
Aprovada

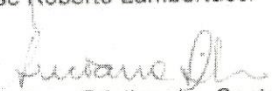
Reprovada

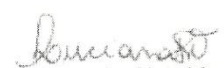
Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 16 de dezembro de 2014.


Profa. Mariângela Carneiro



Prof. Jose Roberto Lambertucci


Profa. Luciana Cristina dos Santos Silva


Profa. Luciana de Almeida Silva Teixeira


Prof. Carlos Alexandre Antunes de Brito


Prof. Carlos Mauricio de Figueiredo Antunes


CONFERE
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

Para Nara, Felipe e Pedro

Agradecimentos

À minha orientadora Professora Mariângela Carneiro pela ajuda e paciência durante este período de convívio. Agradeço pelos ensinamentos, pela simplicidade e pela dedicação de uma verdadeira orientadora.

Ao Professor José Roberto Lambertucci, meu eterno orientador. Obrigado por estar sempre contribuindo para o meu amadurecimento pessoal e profissional.

Agradeço a todos que participaram e participam deste projeto de forma direta ou indireta. Obrigado por cada minuto de contribuição e atenção.

Aos Pacientes, que, são objetivo final deste trabalho.

A toda equipe e amigos da vigilância epidemiológica do estado de Minas Gerais que me apoiaram e ajudaram durante os últimos anos. A Marcela Ferraz pelo sincero apoio e amizade durante todo o período. A Ana, Gabriela, Mariana, Luciana, Bruna, Alexandra, Marina e todos outros colegas da Secretária de Estado de Saúde de Minas Gerais. Agradeço ao Chico, Beto, Talita e Deise pelo ajuda e colaboração dadas pela Secretária de Estado de Saúde de Minas Gerais nos últimos cinco anos. Ao nosso eterno amigo Sullivam que ajudou recuperar bancos e mais bancos de dados esquecidos nos antigos computadores do Estado, que esteja em paz neste momento!

A equipe do Programa Nacional de Controle da Dengue do Ministério da Saúde, Giovanini Coelho, Rodrigo Said, Sulamita Brandão e demais técnicos e colegas pelo suporte e colaboração nos últimos dois anos.

Agradeço aos colegas e amigos da Fundação Ezequiel Dias; Maira, Felipe, Sonia Diniz, Glauco, Paulinha, Jessica, Duílio, Simone, Ana Iris, Simone, Mirian e todos aqueles que trabalharam nas bancadas da FUNED nos últimos vinte anos contribuindo para construir a história epidemiológica de um Estado.

Agradeço a toda equipe do laboratório de epidemiologia sob Coordenação da Professora Mariângela pelos conselhos técnicos e pelas horas que me escutaram durante os desabafos e frustrações. Agradeço pelos novos amigos, Val e Wendel, pelas horas gratuitas de terapia. Agradeço aos grandes pesquisadores; Letícia, Iara, Maria Helena, Gustavo, Gabriela, Fernanda e todos os outros colegas pelas gratas horas de convívio.

Por fim, agradeço a minha família, meus pais e minhas irmãs que sempre me apoiaram, e especialmente, a minha mulher e meus filhos, que me fazem lembrar diariamente o que é realmente importante na vida.

Nara,

agradeço a você por toda a paciência e dedicação para comigo e os meninos durante este período. Não teria sentido nenhum todo este tempo dedicado a esta tese senão tivesse você, Felipe e Pedro ao meu lado.

“Acabou, papai?!”

(Felipe Amâncio)

RESUMO

Introdução: A primeira notificação de dengue no estado de Minas Gerais ocorreu em 1987. Em maio de 1996 foram confirmados os primeiros casos na região metropolitana do Estado. A partir daí ocorre uma rápida dispersão da doença, culminando com a primeira grande epidemia no ano de 1998, com 147.418 casos notificados. A região metropolitana de Belo Horizonte respondeu por 87% dos casos notificados. Em 1999 ocorre uma diminuição significativa dos casos, porém já o ano seguinte apresenta nova tendência de aumento, culminando com novo aumento do número de casos no ano de 2002. Mais recentemente o Estado apresentou duas grandes epidemias em 2010 e 2013, com aproximadamente 250.000 e 500.000 casos notificados respectivamente. Apesar do expressivo número de casos no Estado, pouco se sabe da epidemiologia e das tendências da doença no território mineiro. O objetivo deste trabalho foi descrever e analisar as tendências epidemiológicas da doença no estado de Minas Gerais com ênfase no período de 2001 a 2010 e avaliar possíveis fatores associados ao óbito por dengue. **Métodos:** (i) Estudo ecológico com análises espacial e de séries temporais e estudo de série de casos realizados a partir dos dados coletados pela vigilância da dengue no estado de Minas Gerais com ênfase nos anos de 2001 a 2010, (ii) estudo de caso e (iii) série de casos de pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva. Foram usados como fonte secundária de dados o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), o Sistema de Informação Hospitalar (SIH), e dados oriundos de investigações de prontuários. **Resultados:** Dengue, no estado de Minas Gerais, apresenta história relativamente recente com três maiores epidemias (1998, 2010, 2013). Durante o período de 2001 a 2010 ocorreram 683.190 casos de dengue notificados com 237 óbitos por dengue. Os casos de dengue notificados ocorreram durante todo o ano com tendência a aumento nos meses de novembro e dezembro, e maior número de notificações nos meses de março e abril. O Estado apresentou uma estimativa de 3,79 (IC95%: 2,97; 4,71) casos de óbito por dengue para cada 10.000 casos notificados. Ocorreu um aumento de incidência em todas as faixas etárias, entretanto o aumento de incidência foi mais intenso em menores de 15 anos. Enquanto os sorotipos 1 e 2 predominaram até 2002, durante o período de 2003 a 2008 houve um predomínio do sorotipo 3. Adultos jovens apresentaram as maiores incidências durante o período, entretanto, pacientes com idade maior ou igual a 65 anos apresentaram maior risco de óbito. Em 2011 é introduzido pela primeira vez o sorotipo 4 no Estado culminando com a epidemia de 2013. Em dezembro de 2012 ocorre o primeiro óbito por dengue do sorotipo 4 no Estado, uma criança de 11 anos com história de púrpura autoimune. Durante o ano de 2013 o Estado conhece sua maior epidemia com importante contribuição do emergente DENV-4. O perfil dos óbitos mostra uma alta frequência de comorbidades e elevado risco de óbito para pacientes com idade maior ou igual a 65 anos. No período de 2008 a 2013, 370 casos suspeitos de dengue em adultos foram admitidos em unidades de terapia intensiva. Entre os 97 casos confirmados laboratorialmente incluídos neste estudo, a letalidade foi de 19,6%. A mortalidade hospitalar esteve associada aos escores APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) e SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). **Conclusão:** o Estado apresenta aumento crescente nas incidências de casos de dengue anualmente. Apesar de aumento na proporção de crianças menores de 15 anos com dengue, os idosos ainda são a população de mais alto risco de óbito.

Palavras-chaves: Dengue. Febre hemorrágica da dengue. Epidemiologia. Sorotipos. Minas Gerais. Brasil.

ABSTRACT

Introduction: The first reported case of dengue in the state of Minas Gerais occurred in 1987. In May 1996 the first cases were confirmed in the metropolitan region of the state. The disease spread fast resulting in the first major epidemic in 1998, with 147,418 reported cases. The metropolitan region of Belo Horizonte accounted for 87% of the reported cases. In 1999, the cases reduced greatly, but in the following year there was an increase, resulting in a greater occurrence of cases in 2002. The state had two major epidemics; 2010 and 2013, with approximately 250,000 and 500,000 reported cases. Despite the significant number of cases in the state, little is known of the epidemiology and disease trends. The objective of this study was to describe and analyze epidemiological trends in the state of Minas Gerais with emphasis on 2001-2010 period and assess potential factors associated with death by dengue.

Methods: (i) ecological study of spatial analysis, time series, and case-series study conducted from data collected from Minas Gerais surveillance system, from 2001 to 2010, (ii) case study and (iii) case series of patients admitted to intensive care units. Secondary data source from the Information System for Notifiable Diseases (SINAN), Hospital Information System (SIH), and data from medical records were used.

Results: Dengue, which is relatively recent in Minas Gerais, has resulted in three major epidemics (1998, 2010, 2013). From 2001 to 2010, 683,190 dengue cases were registered with 237 deaths. Dengue cases occur throughout the year with a tendency to increase in the months of November and December, with more notified cases in the months of March and April. The state presented an estimate of 3.79 (95% CI: 2.97; 4.71) deaths per 10,000 dengue cases reported. An increasing incidence occurred in all age groups, however the rate was greater in children under 15 years of age. While serotypes 1 and 2 predominated until 2002, from 2003-2008 there was a predominance of serotype 3. Young adults showed the highest occurrence during this period, however, patients 65 years or older had a higher risk of death. In 2011, serotype 4 was introduced for the first time in the state resulting in an outbreak in 2013. The first death due to dengue serotype 4 occurred in December 2012. The child was 11 years old with a history of autoimmune purpura. In 2013, the state reported its greatest epidemic, with significant DENV-4 contribution. The profile of deaths shows a high frequency of comorbidities and a higher risk of death in elderly groups (≥ 65 years old). From 2008 to 2013, 370 suspected cases of dengue in adults were admitted to the intensive care units. Mortality was 19.6% among the 97 laboratory confirmed cases included in this study. In-hospital mortality was significantly associated with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and the Sequential Organ Failure Assessment score.

Conclusion: The state has had annual increases in incidences of dengue cases. Although there has been a rise in the proportion of children affected with dengue under 15, the elderly still pose the highest risk of death.

Keywords: Dengue. Dengue hemorrhagic fever. Epidemiology. Serotypes. Minas Gerais. Brazil.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADROS

Quadro 1 – História da dengue no estado de Minas Gerais, Brasil.....	36
Quadro 2 – Diagnósticos diferenciais de dengue por síndrome clínica.....	51

FIGURAS

Figura 1 – História da dengue no estado de Minas Gerais, 1987 – 2013.....	17
Figura 2 – Casos de dengue notificados à Organização Mundial de Saúde nas últimas décadas.....	23
Figura 3 – Risco de transmissão de dengue baseado em múltiplas fontes de dados.....	24
Figura 4 – Incidência de dengue de acordo com o município de residência nos anos de 2002, 2008 e 2010.....	28
Figura 5 – Número de casos notificados dos 30 países com maior número de casos, durante o período de 2004 a 2010.....	29
Figura 6 – Mesorregiões e primeiras notificações de DENV-1, DENV-2 e DENV-4 no estado de Minas Gerais, Brasil.....	30
Figura 7 – Números de casos de dengue notificados e óbito por dengue em Minas Gerais, Brasil, no período de 1987 a 2013.....	32
Figura 8 – Percentagem anual e acumulada de municípios com presença do <i>Aedes aegypti</i> , durante os anos de 1996 a 2013, Minas Gerais, Brasil.....	32
Figura 9 – Percentagem anual e acumulada de municípios com registros de casos de dengue, no período de 1996 a 2013, Minas Gerais, Brasil.....	33
Figura 10 – Modificações no padrão de sorotipos de dengue em circulação no Estado, por ano, no período de 1999 a 2013, Minas Gerais, Brasil.....	34
Figura 11 – Números de casos de dengue notificados e casos hospitalizados suspeitos de dengue em hospitais públicos de Minas Gerais, Brasil, no período de 1987 a 2013.....	35
Figura 12 – Ciclo de vida do <i>Aedes aegypti</i>	40
Figura 13 – Fases de evolução da doença: febril, crítica e recuperação.....	43

Figura 14 – Zoneamento climático do estado de Minas Gerais baseado na classificação climática de Köppen-Geiger.....	60
---	----

TABELAS

Tabela 1 – Casos notificados de acordo com sexo, confirmação laboratorial, grupo etário, classificação clínica, no Brasil, 2002 – 2010.....	27
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Bti	<i>Bacillus thuringiensis israelensis</i>
C	Proteína de capsídeo
DC	Dengue Clássico
DCC	Dengue Com Complicação
DENV	Vírus da Dengue
DENV-1	Sorotipo 1 do vírus do Dengue
DENV-2	Sorotipo 2 do vírus do Dengue
DENV-3	Sorotipo 3 do vírus do Dengue
DENV-4	Sorotipo 4 do vírus do Dengue
E	Proteína do envelope
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FHD	Febre Hemorrágica da Dengue
FUNED	Fundação Ezequiel Dias
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IFN- α	Interferon alfa
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IOM	Instituto Oswaldo Magalhães
MS	Ministério da Saúde
NS	Proteína não estrutural do vírus da dengue
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	Reação em cadeia de polimerase
prM/M	Proteína precursora da membrana
RT-PCR	Reação em cadeia de polimerase em tempo real
RNA	Ácido ribonucléico
RR	Risco Relativo
SCD	Síndrome de Choque da Dengue
SES/MG	Secretária de Estado da Saúde de Minas Gerais

SIH	Sistema de Informação Hospitalares
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
STATA	Software de análise estatística
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UBV	Ultra baixo volume
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	15
2. INTRODUÇÃO.....	18
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	21
3.1.Histórico.....	22
3.1.1.No mundo.....	22
3.1.2.Nas Américas.....	24
3.1.3.No Brasil.....	25
3.1.4.Em Minas Gerais.....	29
3.2.O vírus.....	36
3.3.Vetores.....	38
3.4.Manifestações clínicas e laboratoriais da dengue.....	41
3.4.1.Quadro clínico.....	41
3.4.2.Sinais de alarme.....	45
3.4.3.Imunopatogênese.....	46
3.4.4.Exames específicos para confirmação laboratorial da dengue.....	47
3.4.4.1.Métodos sorológicos.....	48
3.4.4.2.Métodos de detecção viral e partículas virais.....	49
3.4.4.3.Testes rápidos.....	49
3.5.Diagnósticos diferenciais.....	50
3.6.Fatores de risco.....	52
3.7.Prevenção e controle.....	53
3.7.1.Controle vetorial.....	53
3.7.2.Vacinas.....	54
4.OBJETIVOS.....	56
4.1.Objetivo geral.....	57
4.2.Objetivos específicos.....	57
5. METODOLOGIA.....	58
5.1.Área do estudo.....	59
5.2.População do estudo.....	60
5.3.Definição de casos de dengue.....	60
5.4.Tipo de estudo.....	62

5.5.Fontes de dados.....	62
5.6.Pesquisa e normalização bibliográfica.....	63
6.RESULTADOS.....	64
6.1.Capítulo 1.....	65
6.2.Capítulo 2.....	86
6.3.Capítulo 3.....	93
6.4.Capítulo 4.....	98
7.CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	123
7.1.Tendências epidemiológicas.....	124
7.2.Vigilância laboratorial.....	125
7.3.Vigilância epidemiológica e classificações da dengue.....	126
7.4.Perfil clínico e fatores associados aos óbitos em unidades de terapia intensiva.....	127
7.5.Limitações.....	127
7.6.Perspectivas.....	128
8.CONCLUSÕES.....	130
 REFERÊNCIAS.....	132
 APÊNDICES E ANEXOS.....	145

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Há cerca de seis anos, após conclusão do mestrado, comecei a estudar dengue e outras febres hemorrágicas virais presentes no estado de Minas Gerais. A motivação foi a necessidade de prepararmos capacitações em dengue e seus diagnósticos diferenciais para profissionais de saúde do Estado. Observamos que havia escassez de dados sobre este grupo de doenças no Estado. Inicialmente o propósito do doutorado a ser desenvolvido sob a orientação da Professora Mariângela Carneiro seria realizar um levantamento dos dados colhidos em todo Estado pelo “Protocolo de Febres Hemorrágicas”, protocolo de vigilância síndrômica de enfoque epidemiológico e laboratorial voltado para o diagnóstico de febres hemorrágicas virais (dengue, febre amarela e hantavírus) e seus diagnósticos diferenciais. Coincidentemente, neste período, o estado de Minas Gerais enfrentou duas das três maiores epidemias de dengue de sua história. Este fato nos motivou a voltar nossa atenção para uma das arboviroses do “Protocolo de Febres Hemorrágicas”, a dengue.

Estudos haviam sido realizados no Estado, principalmente baseados em dados locais de municípios ou regiões, entretanto poucos dados gerais do Estado haviam sido publicados quanto ao comportamento epidemiológico e fatores associados ao óbito.

Desta forma, o objetivo geral do projeto foi definido como analisar as características epidemiológicas e virológicas da dengue no estado de Minas Gerais, no período de 1987 a 2013 e dar início a uma avaliação de fatores de risco associados ao óbito por dengue. Esta tese faz parte de um projeto maior intitulado: “Fatores de risco para óbito e casos graves por dengue” que tem apoio do Ministério de Saúde do Brasil.

Para responder ao objetivo proposto, a tese foi conduzida de acordo com os seguintes tópicos seguindo a história da dengue no Estado (Figura 1):

- 1) Revisão dos dados epidemiológicos e históricos da dengue no Estado;
- 2) Análise de tendências epidemiológicas com base nos dados epidemiológicos dos dez primeiros anos de implantação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no Estado;
- 3) Avaliação de fatores de risco para óbitos por dengue em pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva; e
- 4) Descrição do impacto da introdução do sorotipo 4 da dengue no Estado de Minas Gerais.

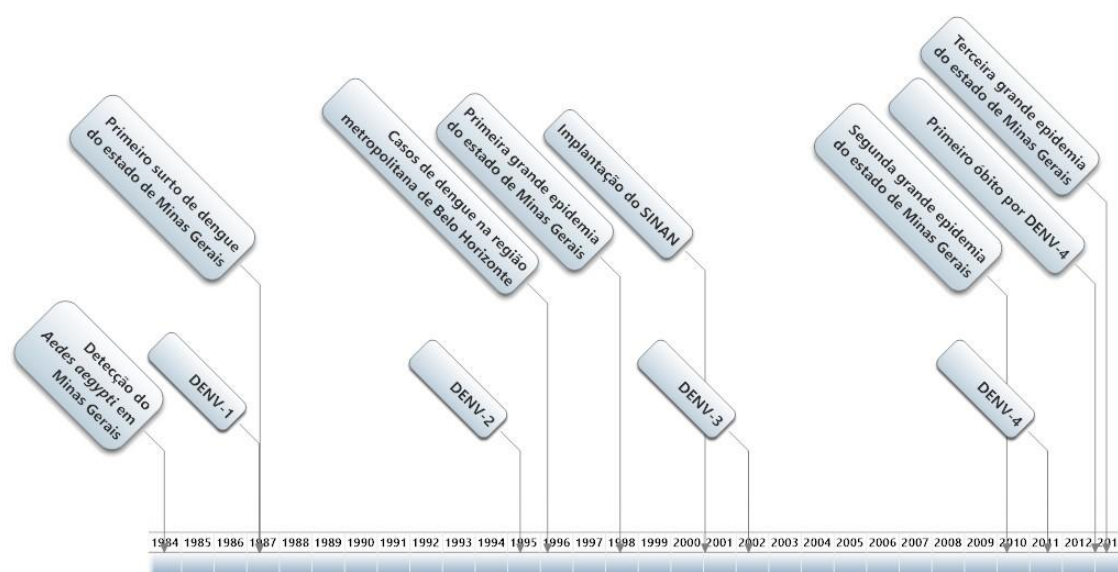


Figura 1 - História da dengue no estado de Minas Gerais, 1987-2013

O primeiro tópico voltado para a revisão histórica da dengue no Estado encontra-se no corpo da tese no tópico referente à revisão da literatura. A análise de tendências epidemiológicas baseado no SINAN, 2001 a 2010, encontra-se na sessão resultados, como capítulo 1 (Análise de tendências epidemiológicas da dengue no Estado no período de 2001 a 2010) a ser publicado como artigo em periódico da área. O impacto da introdução do vírus da dengue do sorotipo 4 no território mineiro encontra-se distribuído em dois capítulos: capítulo 2, que descreve os dados epidemiológicos da epidemia de dengue de 2013, com ênfase nos casos confirmados laboratorialmente, e capítulo 3, que relata o primeiro óbito por dengue, sorotipo 4, no Estado. Os capítulos 2 e 3 encontram-se na forma de artigo, já publicados. Por fim, em processo de submissão, encontra-se o capítulo 4; (1) perfil clínico e fatores associados ao óbito por dengue em pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva de Minas Gerais.

O presente estudo é parcialmente financiado pelo Ministério da Saúde/Programa Nacional de Controle da Dengue. É desenvolvido na área de Epidemiologia de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina em parceria com a Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais, Fundação Ezequiel Dias e o Laboratório de Epidemiologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias do Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

2 INTRODUÇÃO

Dengue é uma doença viral sistêmica e auto-limitada transmitida para o homem por mosquitos do gênero *Aedes sp.* O quadro clínico pode variar desde formas assintomáticas e oligossintomáticas até formas graves como a síndrome do choque da dengue (TEIXEIRA; BARRETO, 2009; WHO, 2011). Nos últimos cinquenta anos, sua incidência aumentou mais de trinta vezes como consequência da larga distribuição dos vetores e dispersão dos sorotipos. Dengue e malária são reconhecidas como as duas mais importantes doenças tropicais da atualidade (WHO, 2012).

Devido à rápida expansão, a doença é um desafio para a saúde pública, com significativo impacto social e econômico. Atualmente não há vacinas licenciadas e agentes terapêuticos específicos para a doença (SIMMONS et al., 2012).

Os quatro sorotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) são capazes de causar casos graves e óbitos e a circulação de mais de um sorotipo em determinada região aumenta o risco de formas graves da doença (HALSTEAD, 2007). A infecção por um sorotipo confere imunidade duradoura contra aquele sorotipo e imunidade temporária cruzada contra os demais sorotipos (MATHEUS et al., 2005).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 50 a 100 milhões de casos ocorrem por ano em aproximadamente 100 países e 2,5 bilhões de pessoas vivendo em regiões tropicais e subtropicais estão em risco (KROEGER et al., 2004). Como consequência, estima-se que anualmente ocorram cerca de dois milhões de casos graves e 20 mil óbitos pela doença nas regiões endêmicas da doença; Ásia, ilhas do Pacífico, África e Américas (WHO, 2009).

Os principais determinantes da epidemia global são o crescimento populacional, com intensa urbanização e adensamento populacional, e a intensa mobilidade de pessoas, vetores e possíveis reservatórios (SIMMONS et al., 2012). Na ausência de uma vacina eficaz, o controle vetorial e a vigilância epidemiológica tem sido as principais estratégias em todo mundo para prevenção da doença. Entretanto, estas estratégias não tem sido capazes de reduzir o número de casos de dengue. O *Aedes aegypti*, principal vetor e mais bem adaptado ao ambiente urbano, apresenta-se amplamente distribuído em latitudes tropicais e subtropicais. Seu controle tem sido apenas parcialmente efetivo e difícil de ser mantido de forma sistemática (WHO, 2012).

Nas Américas, a doença tem apresentado forte expansão nas últimas décadas. O vírus da dengue (DENV) hoje se encontra disperso por toda a América Central e do Sul (HALSTEAD, 2007).

No Brasil os quatro sorotipos estão em circulação desde 2010 (TEMPORÃO et al., 2011). O número de casos de dengue, casos graves e óbitos não apresentam tendência de redução (TEIXEIRA et al., 2013).

O estado de Minas Gerais apresentou seus primeiros casos de dengue em 1987 (SES/MG, 1995). Desde então, o Estado enfrentou três grandes epidemias; a primeira em 1998 e, mais recentemente, as epidemias de 2010 e 2013.

Minas Gerais é o segundo estado mais populoso do Brasil (IBGE, 2010) e nos últimos anos apresentou tendência crescente de aumento do número de casos de dengue. Nos últimos cinco anos, mais de 250 pessoas morreram resultantes da infecção pelo vírus e mais de 700.000 casos foram notificados. Desde 2011, com a introdução do DENV-4 no Estado, os quatro sorotipos encontram-se em circulação.

Poucos estudos foram realizados no território mineiro quanto à distribuição espacial e temporal, fatores de risco para o óbito, tendências epidemiológicas e análises de tendências da doença. A elaboração deste estudo pretende realizar uma revisão histórica da doença com ênfase nos aspectos epidemiológicos, sorológicos e espaciais da dengue no Estado. Espera-se que os resultados possam aprofundar o conhecimento da doença no estado de Minas Gerais e fornecer subsídios para futuras políticas de saúde pública.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Histórico

3.1.1 No mundo

O primeiro relato de prováveis casos de dengue ocorreu na Dinastia Chin (265 a 420 D.C.). Acredita-se que casos da doença também tenham ocorrido nas Antilhas Francesas e no Panamá, nos anos de 1635 e 1699, respectivamente. Entretanto, foi em 1780 que Benjamin Rush fez a primeira descrição detalhada da doença, durante um surto ocorrido na Filadélfia, nos Estados Unidos da América. Relatos de surtos de doença compatível com dengue ocorreram na mesma época na Ásia e na África (GUBLER, 1998). Em 1897, casos de dengue complicados com hemorragia e choque foram descritos na Austrália. Casos graves também foram descritos na Grécia em 1928 e em Formosa em 1931 (GUBLER, 1998). O padrão epidemiológico da doença descrita como dengue no período de 1780 a 1940 foi caracterizado por epidemias esporádicas, mas de largas proporções. É provável que o vírus tenha se tornado endêmico em vários centros urbanos tropicais durante este período. Até 1940 as epidemias eram marcadas pelo acometimento e incapacitação temporária de milhares de pessoas. Entretanto, a partir de 1954 é descrito uma forma mais grave da doença, caracterizada por manifestações hemorrágicas e choque, culminando com a morte de 40% dos doentes (HAMMON et al., 1960). A partir daí cunharam-se os termos Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) e Síndrome do Choque da Dengue (SCD).

Em 1906, Bancroft descobre que o vetor da dengue é o mesmo da Febre Amarela. Aparentemente, a propagação do vetor *Aedes aegypti* ocorreu a partir da África durante o comércio escravo, nos séculos XV e XIX, e através do continente asiático, no século XVIII e XIX, por meio das intensas vias comerciais (MOUSSON et al., 2005). No século XX, as alterações sócio-ambientais ocorridas durante e após a II Guerra Mundial no Sudeste Asiático e no Pacífico criaram as condições adequadas para a proliferação de doenças transmitidas por artrópodes como a dengue. Foi neste cenário que a pandemia de dengue deu-se início, com aumento da transmissão epidêmica, hiperendemicidade (co-circulação de múltiplos sorotipos virais) e epidemias de FHD no sudeste da Ásia (GUBLER, 1998).

Após a Segunda Guerra Mundial ocorreram várias epidemias no sudeste asiático. A primeira epidemia conhecida de FHD ocorreu em Manila, Filipinas, em 1953-54 (FRESH et al., 1969). A seguir ocorreram epidemias na Tailândia, em 1958 (NIMMANNITYA, et al., 1969), Vietnã do Sul, em 1960 (HALSTEAD, et al., 1965), Cingapura, em 1962, Malásia, em 1963, Indonésia, em 1969, e Birmânia em 1970 (WHO, 1986). Em meados da década de 70,

dengue havia se tornado a principal causa de hospitalização e óbitos entre crianças no sudeste asiático (WHO, 1986). A partir da década de 80 inicia-se o processo de expansão da dengue para as Américas com um crescimento expressivo dos casos (WHO, 2012).

Nas últimas cinco décadas ocorreu um aumento de trinta vezes na incidência da dengue em todo o mundo (Figura 2) (WHO, 2012).

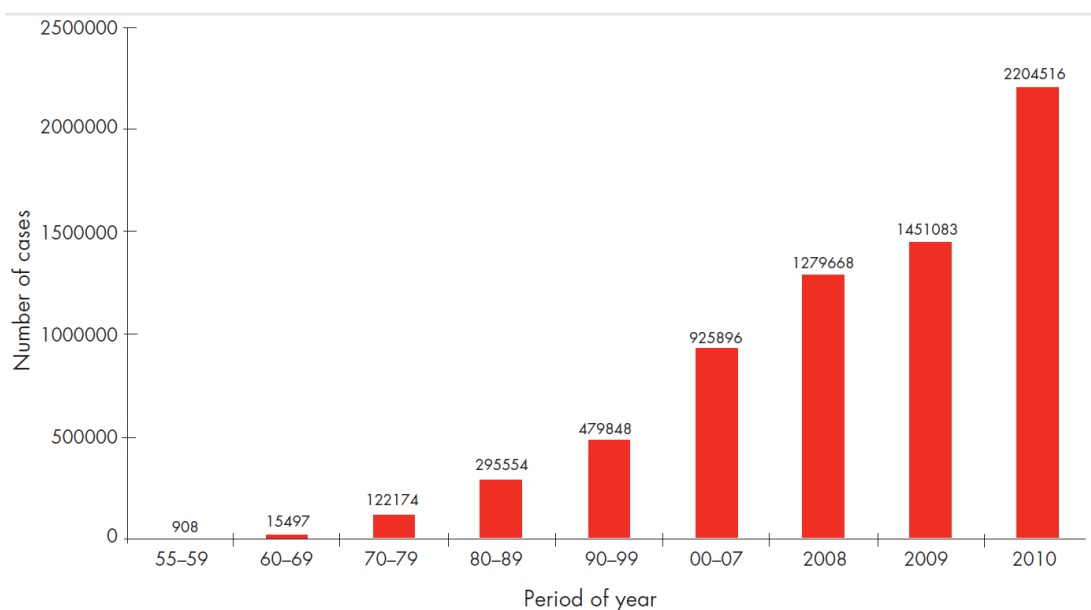


Figura 2 - Casos de dengue notificados à Organização Mundial de Saúde nas últimas décadas (WHO, 2012)

A ampliação do endemismo em várias partes do mundo foi facilitada pela intensa urbanização ocorrida na Ásia e na América Latina na segunda metade do século XX, resultando em aumento da densidade populacional e aumento da oferta de locais para proliferação do mosquito. Na África, os casos de dengue permanecem pouco notificados, mas surtos recentes sugerem que partes substanciais do continente podem estar em risco para o aumento da transmissão (SIMMONS et al., 2012). A globalização do comércio, em particular o comércio de pneus de veículos usados, é uma das explicações para a dispersão de ovos e formas imaturas destes vetores em novos países (LAMBRECHTS et al., 2010; REITER, 1998).

Atualmente a doença é endêmica na Ásia, nas Américas, em países do Mediterrâneo e no pacífico ocidental (Figura 3).

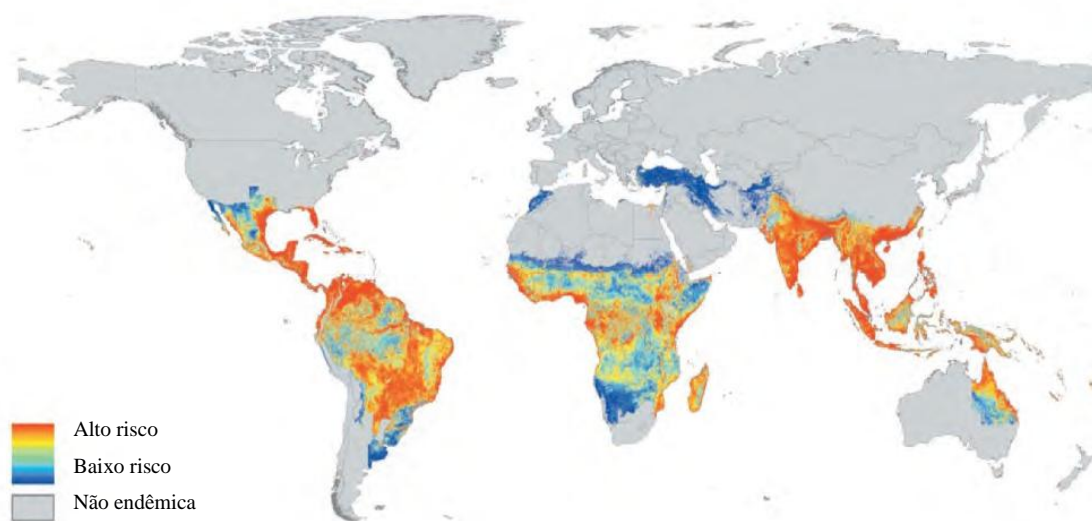


Figura 3 - Risco de transmissão de dengue baseado em múltiplas fontes de dados (Organização Mundial da Saúde, Centro de Controle de Doenças, Gideon, ProMED, Dengue Map, Eurosurveillance e literatura internacional)
Fonte: SIMMONS et al., 2012.

3.1.2 Nas Américas

Após o relato da primeira epidemia na Filadélfia em 1780 (RUSH, 1789), há descrição de três epidemias ocorridas de 1827 a 1880. Estas epidemias ocorreram com intervalo de 20 a 30 anos e foram caracterizadas por terem acontecido em cidades portuárias do Caribe (EHRENKRANZ et al., 1971). Um segundo período de epidemias ocorridas de 1885 a 1920 parece ter acontecido devido às atividades econômicas de várias cidades do continente americano como o Caribe (GUZMAN; KOURI, 2003). Casos foram descritos no Texas, Bermuda, Cuba, Porto Rico e Venezuela. Nos Estados Unidos da América, epidemias ocorreram no Texas em 1922, associadas à intensa urbanização, e em 1934, na Flórida, a partir de casos originários do Caribe. Na década de 40, casos ocorrem novamente na Venezuela, Cuba e no Panamá e, na década de 60, duas epidemias são descritas; em 1963-64, na Jamaica, com 1500 casos notificados e, em 1968-69, em Porto Rico, com 27.000 casos notificados (GUZMAN; KOURI, 2003).

No período de 1970 a 2000, mudanças importantes aconteceram quanto à ocorrência da dengue nas Américas.

Embora a circulação do vírus da dengue tenha sido largamente documentada nas Américas até 1970, os relatos de casos graves (febre hemorrágica da dengue e síndrome do choque da dengue) eram esporádicos, ao contrário da situação do Sudeste da Ásia e do

Pacífico Ocidental, onde os quatro sorotipos eram endêmicos e a dengue já era uma das principais causas de hospitalização e óbito em crianças desde a década de 50. Além disso, as epidemias eram restritas a determinadas áreas geográficas (GUBLER, 1998).

O cenário mudou quando em 1977, uma epidemia de dengue vírus do sorotipo 1 (DENV-1) iniciada na Jamaica, rapidamente se estendeu para Cuba, Porto Rico, Venezuela e o restante dos países caribenhos. A epidemia se disseminou para o México, América Central e o norte da América do Sul. No período de 1977 a 1980, cerca de 700.000 casos de dengue foram registrados nestas regiões (GUZMAN; KOURI, 2003).

Em 1981, a primeira epidemia com múltiplos casos de FHD ocorreu nas Américas, na ilha de Cuba. A epidemia atingiu todo o país com 344.203 casos notificados e 10.312 descritos como casos graves. Foram relatados 158 óbitos, sendo 101 crianças e 57 adultos (KOURI et al., 1989).

A partir dos anos 80, ocorre uma nova expansão da doença para países como Brasil, Bolívia, Paraguai, Equador e Peru (GUZMAN; KOURI, 2003).

Nas três últimas décadas do século XX, ocorreu aumento da densidade do vetor nas Américas e a manutenção da circulação de múltiplos sorotipos. Esta situação levou ao aumento da incidência e hiperendemicidade em vários países. Atualmente as epidemias têm sido cada vez maiores, em períodos que se repetem a cada 3-5 anos, quase de maneira regular. Entre 2001 e 2005, foram notificados 2.879.926 casos de dengue na região, sendo 65.235 de FHD, com 789 óbitos. As maiores incidências nesse período foram registradas pelo Brasil, Colômbia, Venezuela, Costa Rica e Honduras (82% do total) (OPAS, 2008).

3.1.3 No Brasil

Relatos de possíveis casos de dengue no Brasil ocorrem desde o século XIX, como surtos de dengue descritos em 1846 nos municípios do Rio de Janeiro, São Paulo e Salvador (MEIRA, 1916; PEDRO, 1923).

No início do século XX, com o programa de controle da Febre Amarela, desenvolvido pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), o *A. aegypti* é erradicado do Brasil (OPAS, 2008).

O último foco de *A. aegypti* foi encontrado em 1955, na zona rural do município de Santa Terezinha, Bahia (BRAGA; VALLE, 2007).

Com a descontinuação do programa e a circulação de múltiplos sorotipos, casos de dengue voltam a ocorrer.

Em 1967, foi relatada a primeira re-introdução do *A. aegypti* no Brasil, em Belém, estado do Pará. O vetor se dispersa para alguns municípios até o estado do Maranhão, mas com as ações de controle consegue-se a contenção do vetor no ano de 1973. Entretanto, em 1976, o vetor é encontrado em Salvador na Bahia e, em 1977, em várias capitais, incluindo o Rio de Janeiro (LIMA, 1985).

A ampla distribuição geográfica do vetor favoreceu em pouco tempo o aparecimento dos primeiros casos de dengue. A primeira epidemia documentada clínica e laboratorialmente ocorreu em 1981-1982, em Boa Vista, no estado de Roraima, causada pelos sorotipos 1 e 4 (OSANAI et al., 1983).

Após a introdução do vírus da dengue no Brasil em 1981, o país experimentou dois padrões epidêmicos: 1) surtos e epidemias restritas a regiões específicas (1986-1993) e 2) circulação endêmica do vírus em todo país (a partir de 1994 até os dias atuais) (SIQUEIRA JÚNIOR et al., 2005).

Epidemias ocorreram em 1986 no Rio de Janeiro (SCHATZMAYR et al., 1986) e em algumas capitais da região Nordeste. Nestas epidemias, identificou-se a circulação do sorotipo DENV1, inicialmente no Estado do Rio de Janeiro, disseminando-se, a seguir, para outros estados (DONALISIO, 1999; TEIXEIRA et al., 2009). No ano de 1990, foi identificada a circulação, pela primeira vez, do DENV-2, também no Estado do Rio de Janeiro (TEIXEIRA et al., 2005). Na década de 90, houve aumento da incidência de casos e da dispersão do *A. aegypti* no território nacional (DONALISIO, 1999). Na primeira metade dos anos 90, epidemias foram registradas, sobretudo nas regiões Sudeste e Nordeste, as regiões Centro-Oeste e Norte foram acometidas mais tardiamente, com epidemias registradas a partir da segunda metade da década de 90 (DONALISIO, 1999).

Em 1998 ocorre a primeira grande epidemia em escala nacional. Apenas os estados do Rio Grande do Sul e Santa Catarina, na Região Sul, e o Acre, na Região Norte, não relataram casos autóctones. A doença atinge mais de 500 mil notificações, incidência de 326,5 casos por 100 mil habitantes (SIQUEIRA JÚNIOR et al., 2005).

Minas Gerais apresenta o maior número de notificações do ano, com 147 mil notificações, concentradas na Região Metropolitana de Belo Horizonte (DUARTE; FRANÇA, 2006).

O vírus da dengue do sorotipo 3 (DENV-3) foi identificado pela primeira vez no ano 2001 (NOGUEIRA et al., 2001), no Estado do Rio de Janeiro e, posteriormente, no Estado de Roraima, em novembro de 2001 (BRASIL, 2002).

O ano de 2002 apresenta alta incidência da doença em vários estados brasileiros, associado ao aumento do número de casos de FHD e SCD, resultante da introdução do sorotipo DENV-3. Em 2004, 23 dos 27 estados dos pais já apresentavam a circulação simultânea dos sorotipos DENV-1, DENV-2 e DENV-3 (TEIXEIRA et al, 2005; TEIXEIRA et al, 2009). DENV-3, nos anos que se seguem, assume predominância entre os sorotipos (TEIXEIRA et al., 2005).

Em todo o país, desde as primeiras epidemias, as maiores incidências da doença têm ocorrido em adultos jovens, entretanto, no ano de 2006, alguns estados apresentaram a recirculação do vírus da dengue do sorotipo 2 (DENV-2) após alguns anos de predomínio do sorotipo DENV-3. Acredita-se que esta mudança de sorotipos tenha sido responsável pelo aumento no número de casos, de formas graves e de hospitalizações em crianças, principalmente em estados do nordeste (TEIXEIRA et al., 2009). Entretanto, provavelmente a causa seja multifatorial envolvendo aspectos como susceptibilidade a infecção, sequência de vírus, resposta imune do hospedeiro e tipo de infecção (primária ou secundária).

O ano de 2008 apresentou aumento importante do número de casos sendo que o estado do Rio de Janeiro contribuiu com aproximadamente 37% dos casos. O sorotipo DENV-2 foi o predominante (SIQUEIRA JÚNIOR et al., 2010).

O ano de 2010 foi caracterizado como um ano epidêmico, atingindo mais de 1 milhão e trezentos casos notificados (Figura 4). Três Estados (Minas Gerais, São Paulo e Goiás) contribuíram com mais de 50% dos casos e o sorotipo predominante foi o sorotipo DENV-1. Enquanto em 2008 e 2009 houve um aumento dos casos entre menores de 15 anos (Tabela 1), no ano de 2010, houve um incremento proporcional maior na faixa etária de maiores de 60 anos.

Tabela 1 – Casos notificados de acordo com sexo, confirmação laboratorial, grupo etário, classificação clínica, no Brasil, 2002-2010 (SIQUEIRA JÚNIOR et al., 2010).

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Casos notificados (n)	904.040	449.158	147.953	275.859	413.304	716.981	919.324	600.658	1.381.254
Casos Prováveis (n)	691.933	299.019	77.753	157.286	275.833	501.666	637.663	411.500	1.027.100
Sexo Feminino (%)	56,4	56,9	55,7	56,7	55,9	55,8	55,0	55,1	55,3
Confirmação Laboratorial (%)	18,4	30,1	37,2	36,7	40,6	35,4	21,4	27,0	33,5
Casos em menores de 15 anos (%)	17,0	16,2	16,3	17,0	17,0	17,6	27,5	22,7	18,7
Internações (n)	55.266	54.396	20.900	32.432	32.051	53.461	77.316	54.482	94.758
Dengue com complicações (n)	4.778	2.577	647	1.375	2.079	4.103	20.443	8.051	13.909
Óbitos por DCC (n)	31	35	11	38	66	142	309	175	370
Febre Hemorrágica da Dengue (n)	2.608	913	159	530	910	1.907	4.502	2.679	3.807
Óbitos por FHD (n)	121	54	8	40	81	150	266	178	308

DCC: Dengue com complicações; FHD: Febre Hemorrágica da Dengue

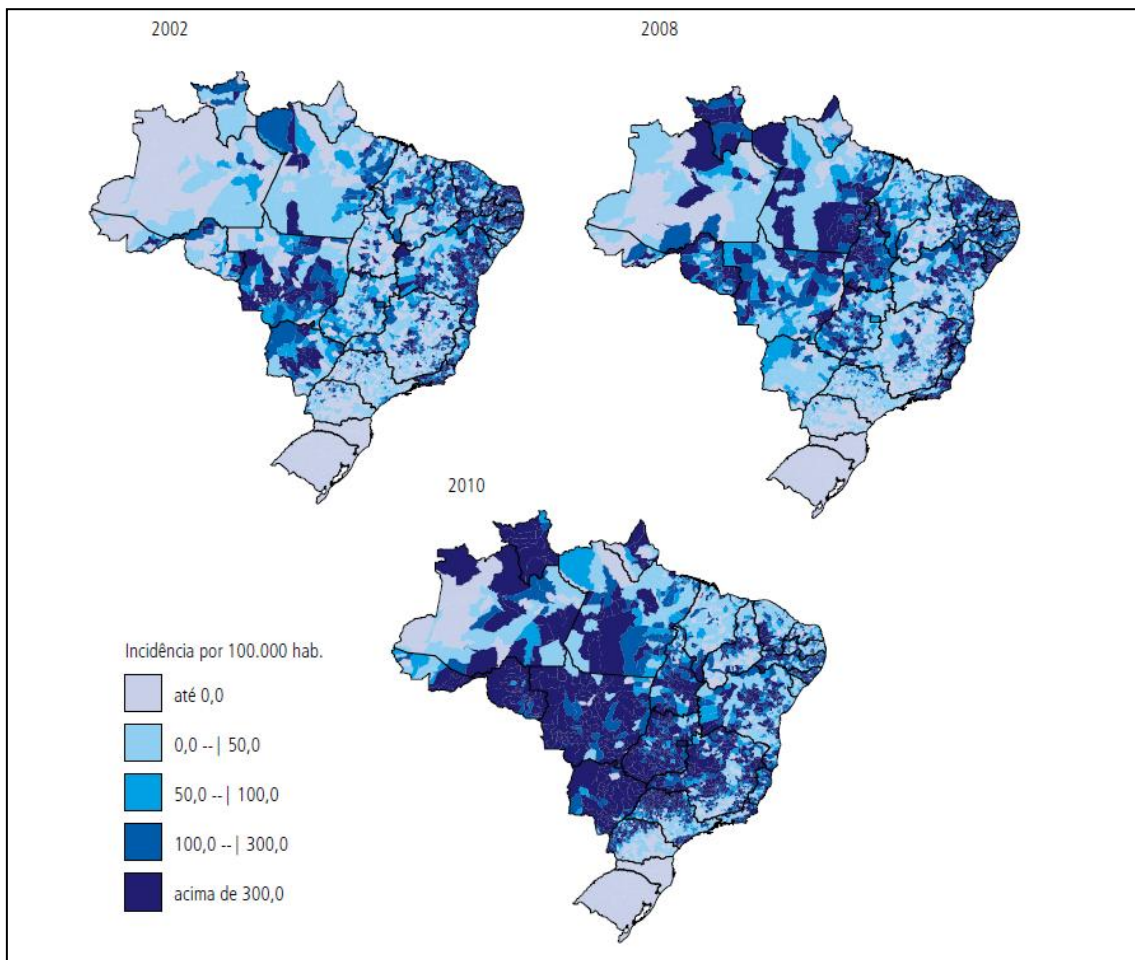


Figura 4 – Incidência de dengue de acordo com o município de residência, nos anos de 2002, 2008 e 2010

No ano de 2010 foi registrado, após 20 anos da sua primeira circulação em território nacional, novamente a circulação do vírus da dengue do sorotipo 4 (DENV-4) no estado de Roraima (TEMPORÃO et al., 2011). O vírus foi registrado também nos estados do Rio de Janeiro, São Paulo, Pará, Ceará, Piauí, Bahia (SIQUEIRA JÚNIOR et al., 2010) e Minas Gerais.

Nos últimos anos o Brasil se tornou o país com maior número de casos notificados de dengue em todo o mundo (Figura 5) (TEIXEIRA, 2012). A ampla dispersão do vetor *A. aegypti*, a circulação de quatro sorotipos e a história recente do vírus da dengue no Brasil, sugerem cenário futuro de manutenção de alta transmissão.

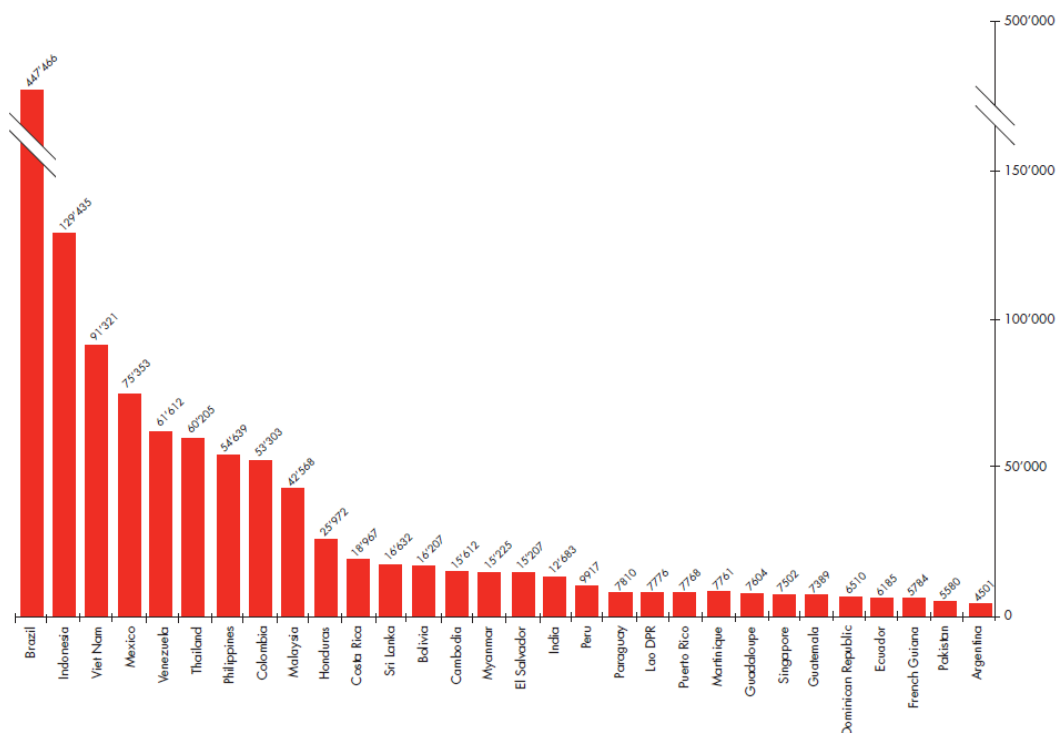


Figura 5 — Número de casos notificados dos 30 países com maior número de casos, durante o período de 2004 a 2010 (WHO,2012)

3.1.4 Em Minas Gerais

Em junho de 1984 foi detectada a primeira reinfestação pelo *A. aegypti* em Minas Gerais, no bairro Barreira do Triunfo, no município de Juiz de Fora, localizado na Zona da Mata Mineira. Em 1985 o número de municípios infestados aumenta para quatro quando focos de *A. aegypti* são detectados em Belo Horizonte, Contagem e Ubá. Em 1986, acompanhando as tendências dos estados vizinhos, Rio de Janeiro e Espírito Santo, ocorre uma rápida dispersão do vetor. Dos 723 municípios, 106 (15%) apresentavam focos de *A. aegypti*. O potencial vetor *Aedes albopictus* apresentava também ampla distribuição naquele ano, aproximadamente 69% dos municípios do Estado registraram a sua presença.

A primeira notificação de Dengue no Estado ocorreu em 1987 no município de Pirapetinga, Zona da Mata, limítrofe ao estado do Rio de Janeiro, com 527 casos notificados (SERUFO et al., 1993a) (Figura 6). Na época, houve descrição também de prováveis casos de dengue nos municípios vizinhos de Leopoldina e Mar de Espanha (SERUFO et al., 1993a). Nos anos de 1988 a 1990, não ocorreram novos registros de casos autóctones no Estado. Em 1991, 286 casos foram notificados no Triângulo Mineiro, envolvendo os municípios de Fronteira, Frutal, Nova Ponte e Prata. Posteriormente, em 1993, novos casos foram

notificados, agora em municípios maiores como Uberlândia, Ituiutaba, Araguari, Santa Vitória e Monte Alegre de Minas com 3728, 104, 79, 53 e 41 casos notificados, respectivamente. Nesta região, até 1995 foram registrados os maiores índices de infestação predial e a maior dispersão do *A. aegypti* no Estado. Até então, em Minas Gerais, havia sido relatada somente a circulação do vírus DENV-1. Em março de 1995 foi confirmado, no nordeste do estado, divisa com a Bahia, epidemia de dengue no município de Nanuque com isolamento do vírus DENV-2 e nova ocorrência de casos no Triângulo Mineiro, com notificação de casos em Uberlândia, Ituiutaba, Monte Alegre de Minas e Araporã. Naquela região apenas o DEN-1 havia sido comprovado. É possível que tenham ocorrido casos de dengue em outras regiões do Estado, mas sem a devida notificação.

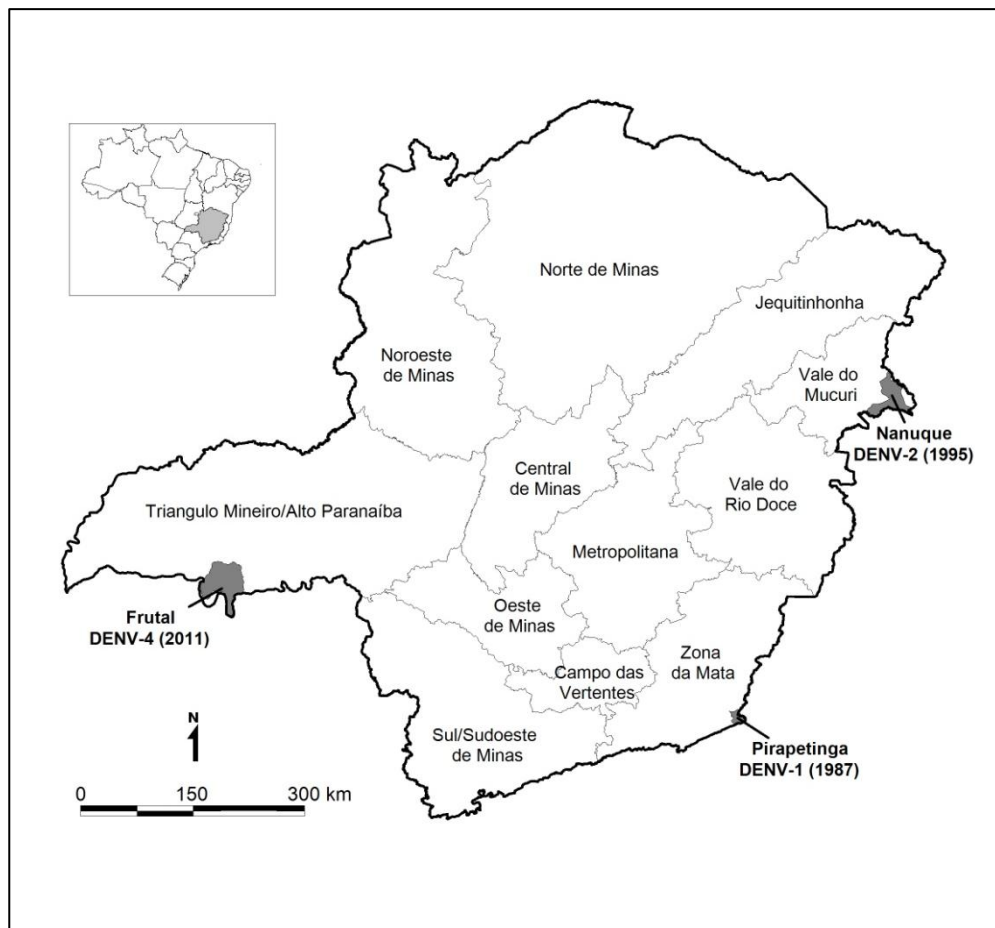


Figura 6 — Mesorregiões e primeiras notificações de DENV-1, DENV-2 e DENV-4 no estado de Minas Gerais, Brasil

Em março de 1996 foram confirmados os primeiros casos na região metropolitana do Estado, no município de Belo Horizonte (CORREA et al., 2005). A partir daí ocorre uma

rápida dispersão da doença, culminando com a primeira grande epidemia no ano de 1998, com 147.418 casos notificados (incidência de 862,08 casos por 100.000 habitantes). A região metropolitana de Belo Horizonte respondeu por 87% dos 147.418 casos notificados. Também neste ano são notificados os primeiros casos de FHD e óbitos em Minas Gerais. Em 1999 ocorre uma diminuição significativa dos casos, porém já no ano seguinte apresenta-se nova tendência de aumento, culminando com o segundo pico epidêmico, no ano de 2002.

Em Belo Horizonte, 105.603 casos foram notificados no período de 1996 a 2001, sendo confirmados 90,7% dos casos. Durante a epidemia de 1998, a capital registrou uma incidência anual acima de 4.000 casos/ 100.000 habitantes (ALMEIDA et al., 2008; CORREA et al., 2005).

O Programa Nacional de Controle da Dengue é implantado no ano de 2002 e, nos anos de 2003 e 2004, ocorre uma redução significativa no número de casos notificados no Estado. Não se sabe se a redução foi oscilação natural da doença ou fruto da implantação do programa no Estado.

No ano de 2004, todas as regiões do estado já apresentavam casos notificados de dengue, entretanto a transmissão apresentava-se mais intensa nas regiões Leste, Central, Oeste e Triângulo Mineiro. Até aquele momento, as regiões Nordeste e Sul eram as menos afetadas. No ano de 2004, os municípios situados no Vale do Aço e no Vale Rio Doce foram os que apresentaram o maior número de casos, contribuindo significativamente para o total de casos notificados no estado.

Dados da Secretária de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES/MG) demonstraram uma diminuição da incidência da dengue em Minas Gerais entre os anos 2001 e 2005 (228,0/100.000 e 105,5/100.000 respectivamente). No ano de 2006, a doença apresentou novamente tendência de aumento do número de casos, impulsionada pelas regiões Metropolitana de Belo Horizonte, do Triângulo e Norte de Minas. Atribuiu-se esse fato à introdução e à circulação do vírus DENV-3, a desmobilização político-administrativa dos programas municipais ocorrida após as eleições de 2004, a descontinuidade das ações de controle vetorial e a desinformação da população sobre a necessidade de ações permanentes de prevenção (MINAS GERAIS, 2008) (Figura 7).

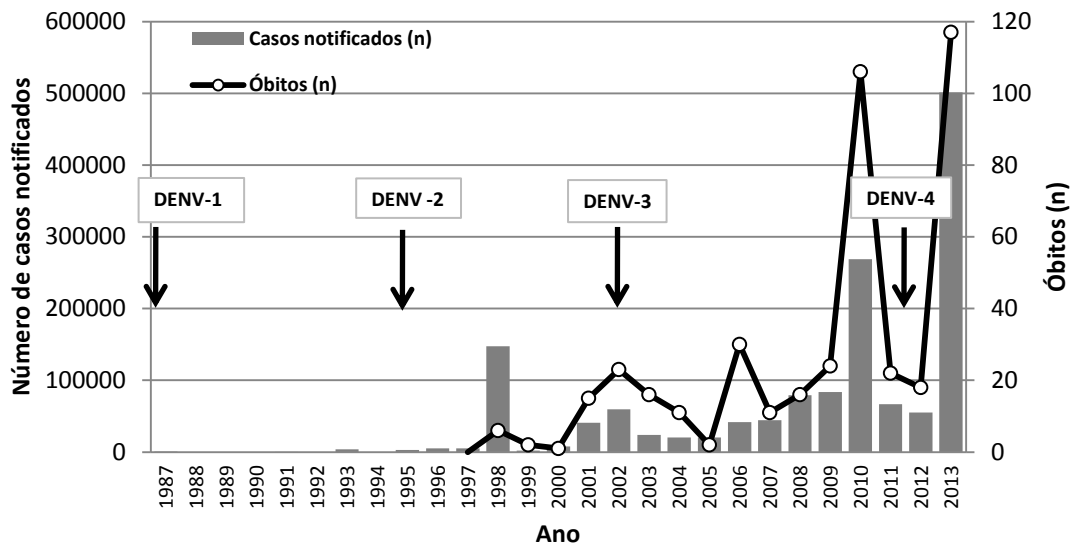


Figura 7 — Número de casos de dengue notificados e óbito por dengue em Minas Gerais, Brasil, no período de 1987 a 2013

Nos anos seguintes permanece a tendência de aumento do número dos municípios infestados (Figura 8) como também do número de municípios com casos confirmados de dengue (Figura 9).

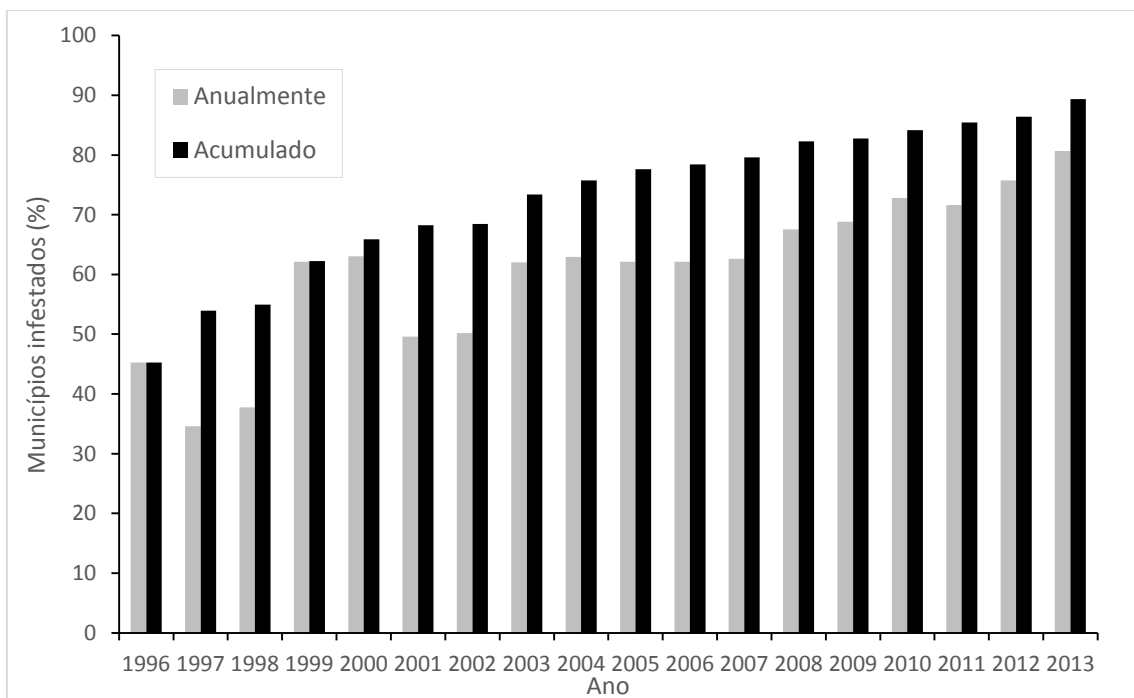


Figura 8— Porcentagem anual e acumulada de municípios com presença do *Aedes aegypti*, durante os anos de 1996 a 2013, Minas Gerais, Brasil

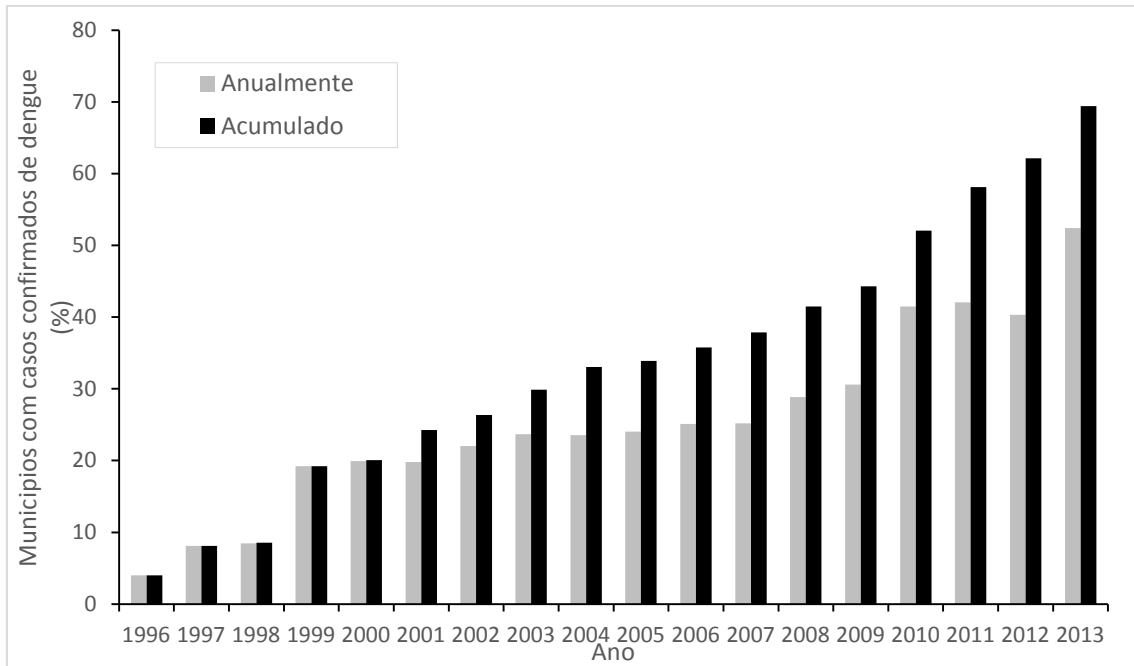


Figura 9 — Percentagem anual e acumulada de municípios com registro de casos de dengue, no período de 1996 a 2013, Minas Gerais, Brasil

Quanto à vigilância laboratorial, o diagnóstico sorológico foi implantado em Minas Gerais no ano de 1996. Inicialmente, apenas os laboratórios do Instituto Oswaldo Magalhães (IOM) da Fundação Ezequiel Dias (FUNED) e a Universidade Federal de Uberlândia realizavam os testes sorológicos. Em 1999, foi implantado o isolamento viral na FUNED. A partir do ano de 2001 foram descentralizados cinco laboratórios macrorregionais para as regiões de Montes Claros, Teófilo Otoni, Juiz de Fora, Pouso Alegre e Uberaba. Em 2003, os laboratórios municipais de Belo Horizonte, Contagem, Sete Lagoas, Timóteo e Betim, começam a realizar exames sorológicos para dengue.

No período de 1987 a 1994, apenas DENV-1 circulou no território mineiro, em 1995, DENV-2 foi detectado (Figura 10).

O DENV-3 foi identificado pela primeira vez no ano de 2002 e, no período de 2003 a 2008 foi o sorotipo predominante. O DENV-3 detectado nos anos de 2002 a 2004 foi identificado como do genótipo 1 (BARCELOS et al., 2008; VILELA et al., 2010).

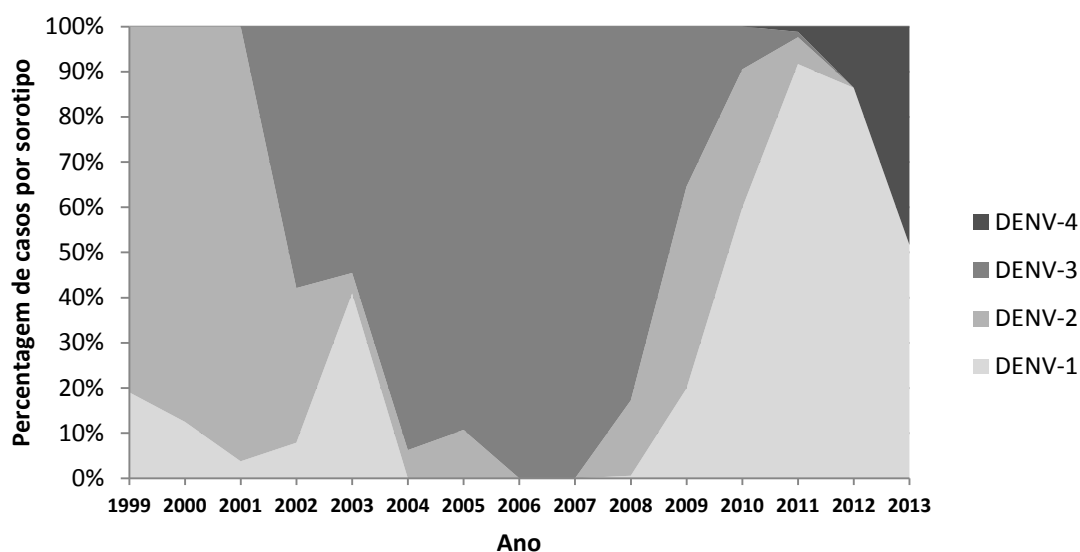


Figura 10 — Modificações no padrão de sorotipos de dengue em circulação no Estado, por ano, no período de 1999 a 2013, Minas Gerais, Brasil

Em 2011, no município de Frutal, Triângulo Mineiro, o DENV-4 foi identificado pela primeira vez no Estado. No período de dois anos tornou-se, ao lado do DENV-1, o sorotipo predominante durante a epidemia de 2013 com o primeiro óbito por DENV-4 notificado em dezembro de 2012 (AMÂNCIO et al., 2014).

A modificação no padrão de sorotipos de dengue circulante segue o padrão nacional (TEIXEIRA et al., 2013). Entretanto, apesar da expansão na cobertura, a vigilância quanto aos sorotipos circulantes no Estado ainda apresenta limitações. Baseado nos dados disponíveis pela FUNED, o número de amostras enviadas para isolamento viral e PCR no ano de 2013 representou aproximadamente 0,7% dos casos notificados. Além disso, em 2013, apenas 6,7% dos municípios mineiros enviaram amostras para definição do sorotipo (AMÂNCIO et al., 2014)

Até o momento, a epidemia de 2013 foi a principal epidemia do estado de Minas Gerais com aproximadamente meio milhão de casos notificados (AMÂNCIO et al., 2014). Apesar de quase o dobro de casos notificados em relação ao ano de 2010, a epidemia apresentou número semelhante de hospitalizações (Figura 11) (SIH- Sistema de Informações Hospitalares).

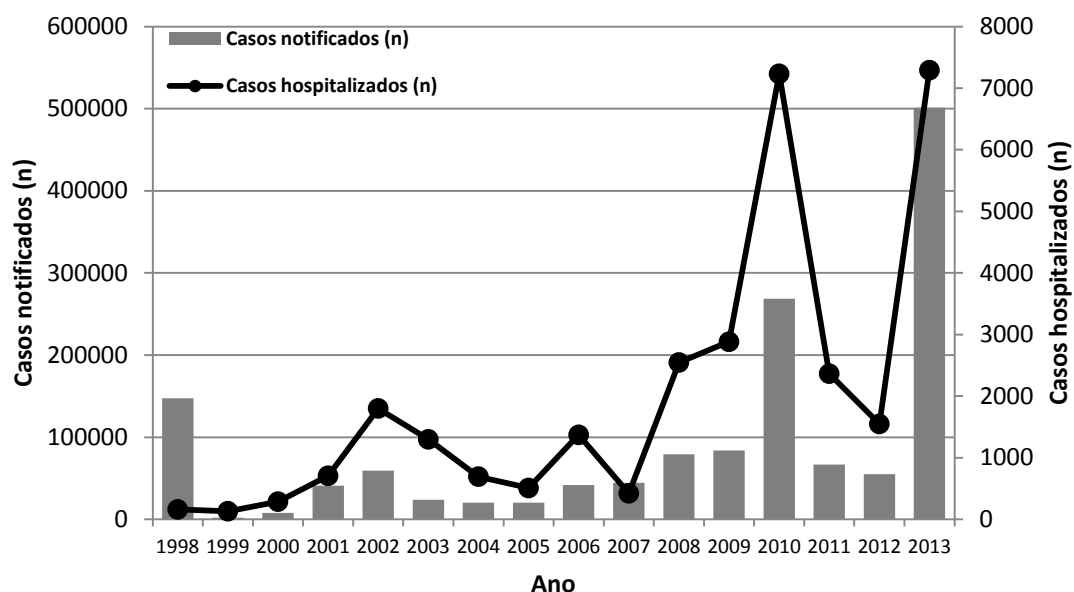


Figura 11 — Número de casos de dengue notificados e casos hospitalizados suspeitos de dengue em hospitais públicos de Minas Gerais, Brasil, no período de 1998 a 2013

A epidemia ocorrida em 2013 demonstrou que uma grande parte da população do Estado ainda se encontrava susceptível naquele ano. O Estado apresentou uma incidência acumulada de 2.514 casos notificados por 100.000 habitantes e as maiores incidências ocorreram na faixa etária de 30 a 64 anos (AMÂNCIO et al. 2014), seguindo mesmo padrão observado nos últimos anos.

Apenas dois inquéritos sorológicos foram realizados no Estado, os dois no município de Belo Horizonte. No primeiro inquérito realizado em 2001 encontrou-se soroprevalência de 23,3% (CUNHA et al., 2008), enquanto no inquérito realizado em 2007 a soroprevalência foi 11,9% (PESSANHA et al., 2010). Estes dados reforçam a susceptibilidade ainda existente da população mineira a futuras epidemias.

No quadro abaixo, encontram os principais eventos associados a dengue no estado de Minas Gerais desde 1984.

Quadro 1— História da dengue no estado de Minas Gerais, Brasil

Ano	Fato
1984	Primeira reinfestação pelo <i>Aedes aegypti</i> em Minas Gerais, ocorrida no município de Juiz de Fora.
1987	Primeiros casos de dengue no município de Pirapetinga, Zona da Mata. Sorotipo DENV-1 identificado.
1995	DENV-2 identificado pela primeira vez em casos autóctones do Estado no município de Nanuque.
1996	Primeiros casos na região Metropolitana de Belo Horizonte.
1998	Primeira grande epidemia do Estado (147.000 casos notificados).
2002	DENV-3 identificado pela primeira vez no Estado.
2010	Segunda grande epidemia do Estado (cerca de 260.000 casos notificados)
2011	DENV-4 identificado pela primeira vez no Estado no município de Frutal.
2013	Terceira grande epidemia do Estado com cerca de 500.000 casos notificados.

3.2 O Vírus

Os agentes etiológicos da Febre Amarela e da Dengue foram os primeiros microrganismos a serem denominados vírus, em 1902 e 1907, respectivamente. O isolamento do vírus da dengue ocorreu na década de 40, por Kimura em 1943 e Hotta em 1944. Sabin e Schlesinger, em 1945, isolaram uma variante do vírus do Havaí e no mesmo ano uma segunda variante de Nova Guiné. A primeira variante foi denominada sorotipo 1 (DENV-1) e a variante de Nova Guiné, denominada sorotipo 2 (DENV-2) (BARRETO; TEIXEIRA, 2008). Em 1956 foram isoladas mais duas variantes do vírus durante uma epidemia de FHD no

sudeste da Ásia, sendo denominados sorotipo 3 (DENV-3) e sorotipo 4 (DENV-4) (MARTINEZ-TORREZ, et al., 1990).

O DENV é um vírus RNA de fita única do gênero *Flavivirus* (família *Flaviviridae*). Apresenta quatro sorotipos; vírus da dengue sorotipo 1 (DENV-1), sorotipo 2 (DENV-2), sorotipo 3 (DENV-3) e sorotipo 4 (DENV-4), os quais divergem aproximadamente em 30% nas suas sequências protéicas (HOLMES; TWIDDY, 2006).

A família *Flaviviridae* apresenta mais de 70 diferentes tipos de vírus, incluídos os vírus da febre amarela, da encefalite japônesa, da encefalite do Oeste do Nilo e da encefalite viral transmitida por carrapatos. Todos flavivírus apresentam epítomos comuns localizados na membrana proteica responsáveis por alta frequência de reações sorológicas cruzadas (HEINZ; STIASNY, 2012).

Estudos genéticos sugerem que os quatro sorotipos virais da dengue evoluíram de um vírus ancestral único provavelmente infectante de primatas não humanos e que, há mais ou menos 500 anos, os sorotipos se dispersaram a partir de um local comum (HALSTEAD, 2007).

Atualmente, o vírus da dengue existe em dois ambientes: o ambiente urbano, onde os seres humanos e os mosquitos são os únicos hospedeiros conhecidos, e um ambiente silvestre, onde a transmissão do vírus ocorre entre primatas não humanos e, raramente, entre estes primatas e o homem (CARDOSA et al., 2009).

A partícula madura do vírus de dengue é esférica com um diâmetro de 50 nanômetros. Contém várias cópias das três proteínas estruturais, uma bicamada de membrana derivada do hospedeiro e o genoma em uma de fita simples de ácido ribonucléico (RNA). Durante a replicação, o genoma é clivado por proteases virais e do hospedeiro em três proteínas estruturais (capsídeo, C, o precursor de membrana, prM/M, proteína de envelope, E) e sete proteínas não estruturais (NS) (HEINZ; STIASNY, 2012).

O vírus e a proteína viral NS1 estão presentes no sangue dos pacientes durante a fase aguda da doença. Alta viremia e antigenemia por NS1 têm sido associadas a quadros clínicos mais graves (VAUGHN et al., 2000; LIBRATY et al., 2002a; LIBRATY et al., 2002b). A detecção da proteína viral NS1 também tem sido utilizada como forma de confirmação da doença (SIMMONS et al., 2012).

Diferentes genótipos ou linhagens (vírus altamente relacionados na sequência de nucleotídeos) têm sido identificados em cada sorotipo, demonstrando a extensa variabilidade genética dos sorotipos da dengue. Do ponto de vista evolutivo, apenas genótipos bem adaptados aos humanos e ao vetor são mantidos. Os genótipos "asiáticos" de DENV-2 e

DENV-3 são considerados os mais associados a quadros graves (LANCIOTTI et al., 1994; LEITMEYER, 1999; MESSER et al., 2003).

Apesar das diferenças antigênicas entre diferentes genótipos de um mesmo sorotipo, a infecção por um sorotipo produz imunidade permanente para o sorotipo infectante. Para os demais sorotipos a imunidade é apenas temporária. Pessoas vivendo em áreas endêmicas podem ser infectadas com três, e, provavelmente, quatro sorotipos de dengue durante a sua vida (SABIN, 1952).

A dinâmica dos vírus da dengue em populações urbanas é complexa, envolvendo o aparecimento e extinção de linhagens virais (MESSER et al., 2003). Apesar da globalização da doença, estudos sugerem que a história virológica de uma região é relativamente específica e localizada. Mudanças grandes apenas ocorrem através da introdução de vírus em áreas novas onde parcela da população ainda esteja susceptível àquele determinado vírus (MESSER et al., 2003). Quando o vírus é introduzido em populações susceptíveis, as taxas de ataque podem chegar a 70%. Como as infecções secundárias aumentam o risco de casos graves, áreas com transmissões concorrentes ou simultâneas de diferentes sorotipos virais apresentam maior frequência de casos de FHD e SCD (SANGKAWIBHA et al., 1984).

3.3 Vetores

O principal mosquito vetor da dengue, o *Aedes aegypti*, está distribuído em uma extensa área que vai da latitude de 35° norte até 35° sul (WHO, 1997). O *A. aegypti* já foi encontrado até 45° graus de latitude norte, entretanto apenas durante as estações mais quentes, não resistindo à estação de inverno. Também é incomum encontrá-los em áreas com altitudes maiores que 1000 metros (WHO, 2009). *Aedes albopictus* e *Aedes polynesiensis* também transmitem o vírus, embora em circunstâncias mais específicas e incomuns (FAVIER et al., 2005).

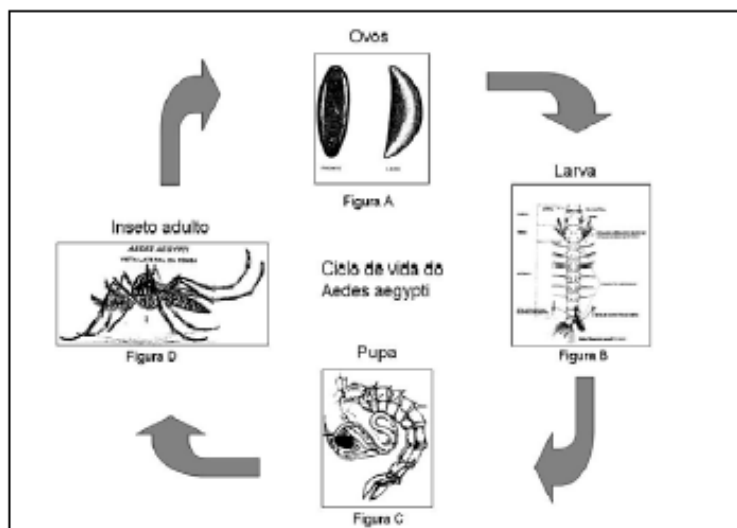
O *A. aegypti* é o principal vetor do dengue na escala global, por ser responsável pelo ciclo urbano endêmico/epidêmico. Além da dengue, este mosquito também transmite o agente etiológico da febre amarela urbana, o vírus amarílico, também da família *Flaviviridae*. Apesar da importância do *A. albopictus* na transmissão do dengue na Ásia, esse se configura apenas como um vetor secundário, tanto na Ásia como em outras partes do mundo (SERUFO et al., 1993b; BRASIL, 2001; SIMMONS et al., 2012). Enquanto o *A. aegypti* está associado a epidemias explosivas e em ambiente urbano, o *A. albopictus* está associado a epidemias de dispersão mais lenta e em ambientes com abundante vegetação (HALSTEAD, 2007).

Embora ocorra transmissão da dengue entre primatas não humanos na África e na Ásia, a transmissão entre humanos é o principal ciclo mantenedor da doença. A transmissão em ambiente silvestre entre primatas não-humanos provavelmente é apenas um resquício de um ciclo ancestral silvestre (SIMMONS et al., 2012).

O ciclo de vida do *A. aegypti* compreende o ovo, quatro estágios larvais, um estágio de pupa e a fase adulta (Figura 12). Após a ovoposição, os ovos se fixam nas paredes internas de recipientes, na área úmida acima da superfície da água. Seu desenvolvimento embrionário leva 48 horas em ambiente quente e úmido. Após o desenvolvimento os ovos se tornam altamente resistentes a dessecação, até por um ano. Quando em contato com água, os ovos eclodem rapidamente. Os ovos são formas de resistência do mosquito (BRASIL, 2001). Podem ser transportados por longas distâncias em pequenos recipientes e permanecem viáveis por períodos superiores a um ano mesmo em ambiente seco (DONALISIO; GLASSER, 2002). Após a eclosão dos ovos, as larvas passam por quatro estágios até formarem as pupas. Este período entre larva e pupa varia de cinco dias a semanas conforme condições de temperatura. As pupas não se alimentam, sua metamorfose para o indivíduo adulto dura de dois a três dias. Um a dois dias após emergirem os mosquitos adultos, ocorre o acasalamento. A ovoposição ocorre, geralmente, em recipientes escuros ou sombreados, com superfícies ásperas, com águas claras e limpas. A dispersão de um mosquito fêmea adulto é em média de 30 a 50 metros o que limita sua área de hematofagia (BRASIL, 2001).

Painel 1 - Ciclo de vida do *Aedes (stegomyia) aegypti*

Os mosquitos se desenvolvem por metamorfose completa envolvendo quatro fases distintas: Ovo, Larva (com quatro estágios), Pupa e adulto.



Ovo

A primeira fase se dá após a fecundação que ocorre durante a postura dos ovos. Os ovos são depositados fora da água, nas paredes internas dos reservatórios. Eclodem quando a água do reservatório sobe, no tempo aproximado de 30 minutos. O desenvolvimento dos embriões se completa em 48 horas (caso haja condições favoráveis de temperatura e umidade), depois de completo o desenvolvimento embrionário os ovos podem eclodir depois de 450 dias sem água.

Larva

Nesse período ocorre o crescimento e a alimentação, principalmente de matéria orgânica contida na parede e fundo do reservatório. Havendo condições ideais essa fase dura no máximo cinco dias.

Pupa

Fase onde ocorre a metamorfose para a fase adulta, esse período compreende de dois a três dias, posteriormente o inseto adulto emergirá da água. A pupa não se alimenta e se mantém em inatividade flutuando na superfície da água.

Inseto adulto

Após a fase de pupa o inseto adulto emerge da água, em dentro de 24 horas já podem acasalar, apenas uma inseminação é suficiente para a fecundação de todos os ovos da fêmea durante seu período de vida. A fêmea se alimenta de seiva de plantas e sangue, que serve como fonte de proteínas para os ovos. A alimentação ocorre durante o dia. O intervalo entre a alimentação e a postura dos ovos é em média de três dias. O inseto adulto vive em média de 30 a 35 dias, sendo que 50% não ultrapassam a primeira semana e 95% o primeiro mês.

Figura 12— Ciclo de vida do *Aedes aegypti* (Fonte: CATÃO, 2011)

O ciclo da doença inicia-se após a fêmea do mosquito *A. aegypti* alimentar-se do sangue de uma pessoa no período de viremia da doença. O mosquito leva uma a duas semanas para se tornar infectante (período de incubação extrínseca) e permanece transmitindo a doença

durante toda a sua existência (uma a quatro semanas). A atividade de hematofagia estimula a ovoposição que ocorre de uma a várias vezes durante o período de vida do mosquito fêmea. A ovoposição, além de perpetuar o ciclo do mosquito, é também oportunidade para que ocorra a transmissão vertical do vírus, passando o vírus para as novas gerações do mosquito. A transmissão vertical mantém o ciclo da doença mesmo que não ocorra a transmissão com a participação de seres humanos (ROSEN et al., 1983; DONALISIO; GLASSER, 2002; HALSTEAD, 2007).

O *A. aegypti* é bem adaptado para viver próximo às habitações humanas proliferando em coleções de água. Os mosquitos adultos se alojam dentro das casas e se alimentam em intervalos de 1 a 2 horas durante o dia. Apesar do deslocamento do mosquito chegar a 800 metros, as fêmeas de *A. aegypti* passam a maior parte do tempo próximo ao ambiente onde se desenvolveu, o que sugere que a dispersão viral é mais influenciada pela mobilidade das pessoas no ambiente do que do próprio mosquito. Nas áreas tropicais a transmissão ocorre durante todo o ano, mas intensifica e amplia-se no período chuvoso quando a umidade e o calor auxiliam na proliferação do mosquito e encurtam o período de incubação extrínseca (KUNO, 1995).

3.4 Manifestações clínicas e laboratoriais da dengue

As manifestações clínicas e laboratoriais da dengue são a expressão da interação entre fatores virais (KOURI et al., 1987) e características intrínsecas e extrínsecas do hospedeiro, o homem. A virulência do vírus associada ao passado de infecção por dengue, comorbidades, idade e características genéticas do paciente moldam a gravidade da doença (SIMMONS, 2011; WHITEHORN, 2011).

3.4.1 Quadro Clínico

O paciente infectado por qualquer um dos quatro sorotipos de dengue pode apresentar desde formas assintomáticas ou pouco sintomáticas até formas graves com sinais de choque e manifestações hemorrágicas graves (BURKE et al., 1988; ENDY, 2002; WHO, 2009; SIMMONS, 2012).

Os sintomas da doença iniciam-se geralmente três a sete dias após a picada do mosquito, mas o período de incubação poderá ser de três a 14 dias (WHO, 2009). Os sintomas iniciam-se de forma abrupta com febre e manifestações inespecíficas como mialgia, cefaléia e

prostração. Didaticamente, o quadro clínico pode ser dividido em três fases; fase febril, fase crítica e fase de recuperação (WHO, 2009; SIMMONS et al., 2012). A fase febril é classicamente caracterizada por febre alta acompanhada de cefaléia, dor retroorbitária, mialgia, artralgia, prostração ou exantema (WHO, 2009; BRASIL, 2011). O exantema ocorre em até 50% dos casos. É do tipo máculo-papular e comumente associa-se a prurido importante, evoluindo com descamação. As manifestações gastrointestinais como anorexia e diarreia podem ocorrer, e sua presença não exclui a dengue, sendo importante o diagnóstico diferencial com outras causas de diarreia (BRASIL, 2011).

Os pacientes podem apresentar ou não manifestações hemorrágicas (GUZMAN et al., 1984). Em crianças, os sinais e sintomas podem ser inespecíficos, como choro persistente, irritabilidade e prostração (ANDERSON et al., 2007; SIMMONS et al., 2012). Devido à inespecificidade dos sintomas em crianças, sugere-se considerar o diagnóstico de dengue em toda criança com quadro febril agudo sem sinais de localização (RODRIGUES et al., 2005).

Quanto aos idosos, estes podem apresentar manifestações clínicas diferentes quando comparados aos adultos jovens. Enquanto em adultos jovens, em virtualmente 100% dos casos ocorrerá febre, em idosos, até 9% dos pacientes poderão não apresentar febre. É também menos comum a mialgia, o exantema e a dor abdominal. Entretanto, em idosos é mais comum bacteremias concomitantes e sangramentos gastrointestinais (LEE et al., 2008a).

O hemograma apresenta trombocitopenia associada à leucopenia. Poderá ocorrer aumento das transaminases, entre leve a moderado. Na maior parte dos pacientes este período dura três a sete dias, evoluindo sem complicações (WHO, 2009).

Durante a transição da fase febril para a fase afebril (período de defervescência), pacientes sem aumento da permeabilidade capilar apresentarão melhora gradual dos sintomas e boa evolução clínica.

Entretanto, em menor proporção de pacientes, uma fase conhecida como crítica ocorre no período da defervescência da febre (Figura 13), por volta do terceiro ao sétimo dia (WHO, 2009; LEE et al., 2012). Nesta fase ocorre uma significativa perda da permeabilidade vascular e o paciente evolui com hemoconcentração e hipoalbuminemia, podendo surgir derrames cavitários como derrame pleural e ascite (SIMMONS et al., 2012). Este período de maior risco para extravasamento capilar ocorre do terceiro ao sexto dia de início dos sintomas (SRIKIATKHACHORN et al., 2007). Manifestações hemorrágicas são mais comuns e de maior gravidade nesta fase (TSAI et al., 1991). Podem ocorrer sinais e sintomas como dor abdominal, vômitos importantes, hepatomegalia dolorosa e desconforto respiratório. Sinais

como estes são conhecidos como sinais de alarme e refletem perda plasmática significativa, sendo prenúncio de choque.

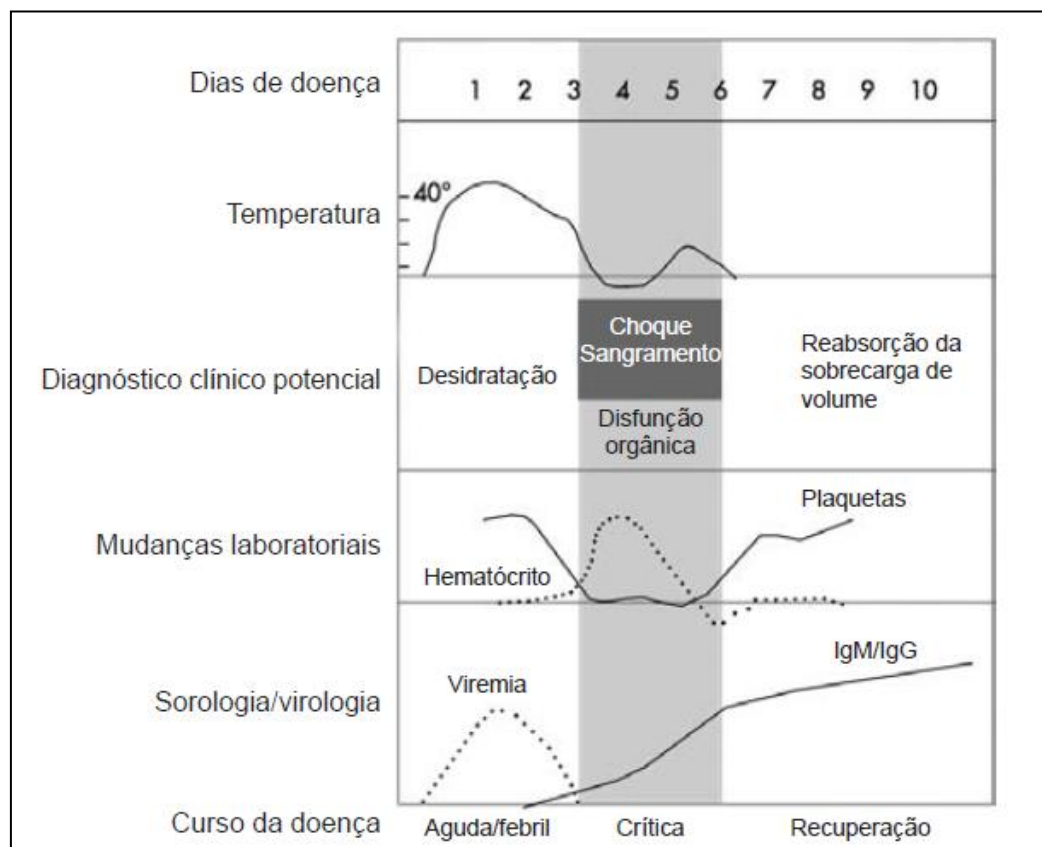


Figura 13— Fases de evolução da doença: febril, crítica e recuperação

Adaptado de: WHO. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New edition. Genebra, 2009.

Inicialmente, ocorre um aumento de mecanismos fisiológicos compensatórios no intuito de equilibrar as perdas decorrentes do extravasamento vascular e favorecer a perfusão de órgãos nobres. Ocorre aumento da resistência vascular periférica, diminuição da amplitude de pulso com manutenção da pressão sistólica. Entretanto, caso não ocorra restabelecimento do volume intravascular o paciente evolui para o quadro de choque da dengue propriamente dito com hipotensão e hipoperfusão tecidual.

A evolução para o choque em alguns pacientes poderá ocorrer sem evidências de sangramento, o que reforça a necessidade da pesquisa rotineira de sinais de extravasamento plasmático.

Durante a fase crítica, é comum ocorrer trombocitopenia importante com contagem de plaquetas menor que $20.000/\text{mm}^3$. É também comum um aumento do tempo de

tromboplastina parcial ativado e uma diminuição do fibrinogênio (WILLS et al., 2002; WILLS et al., 2009). A trombocitopenia observada na dengue é resultante tanto da diminuição da produção quanto do aumento da destruição das plaquetas. A redução do número de plaquetas associada ao aumento da fragilidade vascular aumenta o risco de sangramentos (WHITEHORN; SIMMONS, 2011).

Pacientes com boa evolução durante a fase crítica iniciam uma fase de gradual reabsorção dos líquidos do componente extravascular. Nesta fase, conhecida como fase de recuperação, ocorre retorno do apetite e melhora da astenia do paciente. O leucograma apresenta tendência à melhora da leucopenia e, mais tardiamente, para a normalização da contagem de plaquetas (SIMMONS et al., 2012). Pacientes que foram hidratados de forma vigorosa na fase crítica podem apresentar sinais de hipervolemia nesta fase (ascite, derrame pleural e congestão) (BRASIL, 2011).

A prova do laço, usada como método de classificação e estadiamento, avalia a fragilidade vascular dos casos suspeitos. A prova do laço positiva no contexto de epidemia apresenta valor preditivo alto para dengue (KALAYANAROOJ et al., 1997). Da mesma forma, prova do laço positiva alerta para maior risco de evolução para formas graves de dengue. Entretanto, o resultado negativo não exclui o diagnóstico de dengue (CAO et al., 2002)

Além do quadro clássico de dengue, pacientes podem apresentar manifestações atípicas ou pouco usuais da doença. Manifestações neurológicas têm sido relatadas, principalmente associadas às formas graves da doença. Pacientes podem apresentar encefalite, meningite e/ou meningoencefalite (LUM et al., 1995; CHHOUR et al., 2002; ARAUJO et al., 2012), como também Síndrome de Reye (NIMMANNITYA et al., 1987), demência, radiculopatias (MISRA et al., 2006), Síndrome de Guillain-Barré e alterações do humor (BRASIL, 2011). Acometimento oftalmológico pode ocorrer na forma de uveíte, descolamento de retina e vasculites (CHAN et al., 2006). Quanto ao acometimento hepático, aumento leve a moderado de transaminases ocorre em virtualmente todos os casos de dengue (TRUNG et al., 2010). Insuficiência hepática, apesar de rara, tem sido relatada como uma das manifestações associadas a casos graves (LUM et al., 1993; KUMAR et al., 2008; OOI et al., 2008)

Até recentemente, os casos de dengue eram classificados como dengue clássica e FHD, sendo que a síndrome do choque da dengue era um subgrupo dos pacientes com FHD que apresentavam hipotensão e choque (WHO, 1997). Entretanto, observou-se que esta classificação não era muito apropriada para propósitos clínicos por não distinguir bem os casos graves (BALMASEDA et al., 2005), além de ser de difícil aplicação nas unidades de saúde de baixa complexidade (DEEN et al., 2006).

Outro aspecto importante refere-se ao termo FHD, pois este enfatiza o componente hemorrágico, apesar do extravasamento plasmático e o choque serem as características mais importantes dos casos graves. Com o intuito de reforçar o componente de extravasamento plasmático e tornar as classificações mais úteis no manejo clínico do paciente, tem-se recomendado atualmente classificações que categorizam os pacientes como dengue, dengue com sinais de alarme e dengue grave (ALEXANDER et al., 2011; BARNIOL et al., 2011).

3.4.2 Sinais de Alarme

Talvez um dos maiores avanços ocorridos nos últimos dez anos no manejo clínico dos pacientes com dengue tenha sido a melhor descrição de um conjunto de sinais e sintomas associados com evolução desfavorável dos pacientes. Os sinais de alarme são indicativos de evolução para formas graves (RIGAU-PÉREZ; LAUFER, 2006; LEO et al., 2011) e orientam o médico quanto à necessidade de hospitalização e hidratação endovenosa. Os sinais de alarme são os seguintes:

- dor abdominal intensa e contínua;
- vômitos persistentes;
- sonolência e/ou irritabilidade;
- hipotensão postural e/ou lipotímia;
- hepatomegalia dolorosa;
- sangramento de mucosa ou hemorragias importantes (hematêmese e/ou melena);
- diminuição da diurese;
- diminuição repentina da temperatura corpórea ou hipotermia;
- desconforto respiratório;
- aumento repentino do hematócrito e queda abrupta das plaquetas;
- derrames cavitários.

Os atuais manuais de manejo clínico da dengue do Ministério da Saúde do Brasil e da OMS recomendam que os sinais de alarme sejam pesquisados rotineiramente em todo

paciente suspeito de dengue (BRASIL, 2011; WHO, 2009). A recomendação do Ministério da Saúde do Brasil é que diante do aparecimento de qualquer sinal de alarme o médico indique a internação hospitalar, o uso de hidratação endovenosa e mantenha o paciente em observação rigorosa por no mínimo 48 horas (BRASIL, 2011).

A plaquetopenia não constitui por si só fator de risco para sangramentos ou formas graves (LUM et al., 2002), mas a queda progressiva das plaquetas indica necessidade de um acompanhamento mais atento, sendo considerado um sinal de alarme e indicativo de formas graves (MORAES et al., 2013). Da mesma forma, a elevação das plaquetas, associada à melhora clínica do paciente, indicam boa recuperação.

A evolução para formas graves na criança pode ocorrer de forma súbita e os sinais de alarme podem ser mais difíceis de serem detectados resultando em atraso no tratamento adequado (SRIKIATKHACHORN et al., 2007).

Em recente estudo realizado no nordeste do Brasil, os autores verificaram que os sinais de alarme não são pesquisados rotineiramente nos pacientes suspeitos de dengue e sugeriram que a ocorrência do óbito naquelas unidades estava associada ao manejo não adequado dos pacientes pelos profissionais de saúde, incluído a não pesquisa rotineira dos sinais de alarme (FIGUEIRÓ et al., 2011).

3.4.3 Imunopatogênese

Nas primeiras 24 horas após a picada do mosquito fêmea infectado, o vírus da dengue é encontrado apenas no local da picada. Tanto fibroblastos quanto células de *Langerhans* já foram sugeridas como células alvo do vírus no tecido cutâneo, mas este ainda é um ponto não definido. Após as 24 horas da fase inicial, o vírus pode ser encontrado em linfonodos regionais próximos aos locais da picada. O vírus se replica dentro de células do sistema mononuclear fagocitário, células dendríticas e células endoteliais (LEONG et al., 2007). Entretanto, os locais de replicação viral provavelmente são muito mais dispersos já que o vírus foi encontrado infectando leucócitos do sangue periférico, fígado, baço, linfonodos, medula óssea, timo, coração, rins, estômago, pulmões e até o cérebro (HAYES; GLUBER, 1992). Neste período, de incubação, ocorre a amplificação da carga viral até o aparecimento dos sintomas.

A viremia em humanos é detectada de 6 a 18 horas após o início dos sintomas e desaparece após a resolução da febre (VAUGHN et al., 1997). O pico da viremia plasmática

e os níveis circulantes da proteína NS1 do vírus do dengue relacionam-se com a gravidade das infecções causadas pelo dengue (LIBRATY et al., 2002b).

Tanto a resposta imune inata quanto a adaptativa é ativada no intuito de realizar o clareamento viral. O aumento do número de células infectadas resulta em maior produção de citocinas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e o interferon alfa (IFN- α). O TNF- α e o IFN- α levam à ativação de outras células dendríticas, infectadas ou não com o vírus (CHAKRAVARTI; KUMARIA, 2006; LEONG et al., 2007). Isto resulta em um processo cíclico que amplifica a liberação de citocinas inflamatórias e outros mediadores químicos, os quais são responsáveis pelo aumento da permeabilidade vascular e extravasamento capilar, levando a hipovolemia, choque e coagulopatias. Dados sugerem que ocorra uma temporária disfunção da camada de glicocálice do endotélio favorecendo a perda de albumina e a proteinúria vistas em casos de dengue (SIMMONS et al., 2012). Além das citocinas, há evidências de que as células endoteliais também sofrem apoptose, levando a ruptura da barreira das células endoteliais e contribuindo para a síndrome de extravasamento vascular generalizado vista nos casos de dengue grave (LIN et al., 2002).

Infecções secundárias apresentam maior risco de evolução para formas graves (SIMMONS et al., 2012). Ainda não está claro de que forma a reinfeção por dengue ocasiona uma enfermidade mais grave. Uma das hipóteses é que anticorpos residuais produzidos durante a primeira infecção são incapazes de neutralizar uma nova infecção por sorotipo diferente, e na verdade, seriam responsáveis por formas mais graves da doença. Este fenômeno é chamado de imunoamplificação dependente de anticorpos. Os anticorpos pré-existentes não-neutralizantes gerados a partir de infecção primária prévia se ligariam às partículas virais, mas não as neutralizariam. Essas partículas virais recobertas com anticorpos seriam incorporadas mais rapidamente pelas células dendríticas teciduais, monócitos e macrófagos. Isto resultaria em cargas virais mais altas e um maior efeito na permeabilidade capilar (HALSTEAD, 1998).

3.4.4 Exames específicos para confirmação laboratorial da dengue

Apenas o quadro clínico não permite a confirmação do diagnóstico de dengue (POTTS; ROTHMAN, 2008; MAYXAY et al., 2011). Para a confirmação, o diagnóstico deverá ser feito por métodos sorológicos ou pela detecção do vírus e antígenos virais (PEELING et al., 2010). Na maior parte dos casos, a confirmação do diagnóstico de dengue é

retrospectiva e as condutas e o manejo dos pacientes são realizados a partir da suspeita clínica (BRASIL, 2011).

Na fase aguda a confirmação poderá ser feita através da pesquisa da proteína NS1 no sangue do paciente (GUZMAN et al., 2010; CHATERJI et al., 2011), através do isolamento viral ou pela técnica de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) (DE OLIVEIRA et al., 2005; PEELING et al., 2010). A partir do sexto dia da doença, os métodos sorológicos são os testes com melhor sensibilidade (WHO, 2009; PEELING et al., 2010).

3.4.4.1 Métodos sorológicos

Apesar dos anticorpos da classe IgM por método de imunoenaios enzimáticos (Elisa) serem detectáveis a partir do quarto dia de início dos sintomas, uma boa sensibilidade é encontrada apenas a partir do sexto. Aproximadamente 93% dos pacientes apresentam IgM reagente entre o sexto e o décimo dia da doença. Os títulos atingem o pico na segunda semana após o início dos sintomas e 99% dos pacientes apresentam IgM detectável nesta fase (PEELING et al., 2010; BRASIL, 2011; BLACKSELL et al., 2012). A soroconversão dos anticorpos da classe IgM em amostras pareadas é considerada confirmatória de infecção aguda. A positividade em amostra única com quadro clínico compatível estabelece a dengue como diagnóstico presuntivo (SIMMONS et al., 2012). Alguns fatores interferem na sua sensibilidade e especificidade. Os anticorpos persistem positivos por 30 a 90 dias, desta forma, resultados positivos podem ser apenas sinal de infecção recente e não de uma verdadeira infecção aguda. Além disso, em infecções secundárias os níveis de IgM podem não ser detectáveis mesmo após o sexto dia de início dos sintomas (VAUGHN et al., 1997).

A detecção de anticorpos da classe IgG isoladamente é um método pouco utilizado na prática assistencial, pois necessita de duas amostras (fase aguda e fase de convalescência) para confirmação do diagnóstico. Sua soroconversão ou o aumento de quatro vezes no seu título indica infecção aguda. Como em alguns casos de infecção secundária, os títulos de IgM podem ser baixos, a dosagem de anticorpos da classe IgG em amostras pareadas pode ser indicada nestas situações (SIMMONS et al., 2012).

3.4.4.2 Métodos de detecção viral ou partículas virais

Devido à complexidade do isolamento viral e do RT-PCR, a utilização destes métodos é restrita à vigilância epidemiológica, no intuito de detectar o sorotipo circulante em uma dada região ou para conclusão de casos graves e óbitos suspeitos de dengue (BRASIL, 2011). Soro e plasma são as amostras preferidas para isolamento viral, entretanto o vírus também pode ser isolado de fragmentos de fígado. A sensibilidade é maior quanto mais precoce for a coleta da amostra biológica (ROSEN; KHIN, 1989).

Para o isolamento viral a técnica mais comumente utilizada é a partir da linhagem celular de mosquito *A. albopictus*, clone C6/36 (IGARASHI, 1978). Os vírus isolados são identificados através da técnica de imunofluorescência indireta (HENCHAL et al., 1982), utilizando-se anticorpos monoclonais para cada sorotipo. A técnica leva uma a duas semanas para obter o resultado definitivo.

O RT-PCR apresenta sensibilidade comparável ao isolamento viral e também maior sensibilidade nos primeiros dias. Sua grande vantagem é o resultado ser obtido em um ou dois dias (CHIEN et al., 2006; JOHNSON et al., 2005).

A detecção de proteína não-estrutural NS1 por método *ELISA* apresenta sua melhor sensibilidade nos primeiros três dias da doença (BLACKSELL et al., 2008). A técnica apresenta uma alta especificidade, mas apenas moderada sensibilidade, o que não permite excluir um caso de dengue utilizando apenas esta técnica (FELIX et al., 2012; SEA et al., 2013). Baixas sensibilidades, até de 37,7%, foram descritas, associadas à infecção secundária e infecção pelo sorotipo 4 (FELIX et al., 2012; SEA et al., 2013).

A pesquisa imunohistoquímica, principalmente em órgãos como fígado e baço, apresenta boa sensibilidade para detecção da infecção (HALL et al., 1991; JESSIE et al., 2004). Sua maior vantagem é definição de causa da morte de pacientes suspeitos de dengue com amostra de tecido coletada.

3.4.4.3 Testes rápidos

Testes rápidos são geralmente definidos como testes diagnósticos capazes de fornecer o resultado em 20 a 30 minutos com a possibilidade de serem executados na beira do leito ou sob condições laboratoriais mínimas. Existem no mercado vários testes rápidos para dengue de diversas metodologias que permitem a detecção tanto de anticorpos quanto de antígenos

(BLACKSELL et al., 2006). Os testes rápidos trazem um futuro promissor quanto ao diagnóstico precoce e a possibilidade de um manejo clínico mais adequado dos pacientes, entretanto não foi ainda demonstrado que sua utilização diminua o risco de casos graves e óbitos (ANDRIES, et al., 2012). Como qualquer teste diagnóstico para dengue, o resultado negativo isoladamente não exclui o diagnóstico de dengue (GUZMAN et al., 2010; CHATERJI et al., 2011).

Por fim, apesar da possibilidade de confirmação diagnóstica de dengue em tempo real, não é incomum a presença de bacteremia associada a casos graves e pacientes idosos, o que implica que o diagnóstico de dengue não exclui a possibilidade de estarmos diante de infecção bacteriana associada (LEE et al., 2008a).

3.5 Diagnósticos diferenciais

O diagnóstico diferencial é amplo e depende dos sinais e sintomas apresentados pelo paciente. Apesar da plaquetopenia e da leucopenia estarem mais frequentemente associadas ao diagnóstico de dengue quando comparado a outras doenças febris agudas, nenhum sinal clínico ou laboratorial isoladamente é capaz de distinguir a doença de outras síndromes febris agudas, já que doenças como hepatites, leptospirose e sepse bacteriana podem apresentar as mesmas manifestações (POTTS; ROTHMAN, 2008) (Quadro 2).

Importante ressaltar que, entre os diagnósticos diferenciais de dengue, vários necessitam de tratamento específico, como é o caso da leptospirose, da malária, da meningococemia e do choque séptico (COTA et al., 2008).

Quadro 2— Diagnósticos diferenciais de dengue por síndrome clínica

Síndrome febril aguda	Enteroviroses, influenza e outras viroses respiratórias, hepatites virais, malária, febre tifóide e outras arboviroses (oropouche).
Síndrome exantemática febril	Rubéola, sarampo, escarlatina, eritema infeccioso, exantema súbito, enteroviroses, mononucleose infecciosa, parvovirose, citomegalovirose, outras arboviroses (Mayaro), farmacodermias, sífilis, doença de Kawasaki, febre maculosa brasileira, chikungunya, doença de Henoch-Schonlein, etc.
Síndrome hemorrágica febril	Hantavirose, febre amarela, leptospirose, malária grave, febre maculosa brasileira e púrpuras.
Síndrome dolorosa abdominal	Apendicite, obstrução intestinal, abscesso hepático, abdome agudo, pneumonia, infecção urinária, colecistite aguda, etc.
Síndrome do choque	Meningococemia, septicemia, febre purpúrica brasileira, síndrome do choque tóxico e choque cardiogênico (miocardites).
Síndrome meníngea	Meningites virais, meningite bacteriana e encefalites.

Na fase febril inicial, são diagnósticos diferenciais: influenza, sepse bacteriana, infecções por adenovírus e enterovírus, entre outros. Doenças exantemáticas como sarampo, rubéola, infecções pelo vírus parvovírus B19 e escarlatina são diagnósticos diferenciais importantes frente a um caso suspeito de dengue com exantema (DELMINA et al., 2006). Malária deve entrar entre os diagnósticos diferenciais quando o paciente apresentar história de viagem a áreas endêmicas, como África e estados da região norte do país. Riquetsioses como a Febre

Maculosa Brasileira devem ser consideradas quando houver história de picadas de carrapatos ou atividades com possível exposição a estes animais. Outras doenças como leptospirose, hepatites virais e febre tifóide podem apresentar o mesmo quadro clínico da dengue nas suas fases iniciais. Como a dor abdominal pode fazer parte do quadro clínico da dengue, principalmente nos casos graves, afecções abdominais agudas como apendicite, colecistite e peritonites fazem parte dos possíveis diagnósticos diferenciais. Em regiões como no Triângulo Mineiro, o diagnóstico diferencial com hantavirose se faz necessário, devido sua alta letalidade e frequente necessidade de suporte respiratório (FIGUEIREDO, 2006).

3.6 Fatores de risco

Estudos epidemiológicos identificaram vários fatores de risco associados com formas graves de dengue. Entre eles destacam-se os extremos de idade, sexo feminino, obesidade, presença de comorbidades, cepas virais, infecções secundárias e características genéticas dos pacientes (RICO-HESSE et al., 1997; NGUYEN et al., 2005; ANDERS et al., 2011; KHOR et al., 2011). O risco maior de evolução para formas graves visto em infecções secundárias parece estar relacionado ao fenômeno de imuno-amplificação dependente de anticorpos. Anticorpos pré-existentes gerados a partir de infecções prévias se ligam parcialmente ao sorotipo viral novo, mas não o neutralizam completamente. Estas partículas virais recobertas por anticorpos não-neutralizantes são incorporadas mais rapidamente pelas células dendríticas, monócitos e macrófagos. Isto favorece a replicação viral e grandes quantidades de vírus são reproduzidas (HALSTEAD, 1989).

Gestantes apresentam maior risco de aborto no primeiro trimestre e trabalho de parto prematuro. Ocorre também maior incidência de baixo peso ao nascer em crianças nascidas de mulheres que tiveram dengue durante a gravidez (WIWANITKIT et al., 2006; CARROLL et al., 2007).

Recente revisão sistemática aponta que os principais fatores associados à ocorrência da síndrome do choque da dengue são: idade, sexo feminino, manifestações neurológicas, presença de náuseas e vômitos, dor abdominal, sangramentos gastrointestinais, sinais de hemoconcentração, ascite, derrame pleural, hipoalbuminemia, hipoproteinemia, hepatomegalia, trombocitopenia e infecção pelo sorotipo 2 da dengue (HUY et al., 2013).

A mais atual metanálise avaliando fatores preditivos de dengue grave respalda a nova classificação de dengue (WHO, 2009) e aponta como fatores preditivos a presença de

sangramento gastrointestinal, náuseas e vômitos, dor abdominal e hepatomegalia (ZHANG et al., 2014).

Estudo conduzido em Minas Gerais apontou como fatores associados ao óbito por dengue a presença de extravasamento plasmático, idade maior que 65 anos e ser residente em municípios com população menor que 100.000 habitantes (CAMPOS et al., 2014).

Estudo brasileiro de base populacional avaliando 12.321 casos graves e 1.062 óbitos por dengue apontou como fatores associados ao óbito: idade maior que 65 anos, residência em área rural e aumento do hematócrito (MORAES et al., 2013). Diferentemente de outros estudos, mulheres apresentaram menor risco de óbito. As autoras sugerem que o motivo esteja associado à procura mais precoce do sistema de saúde pelas mulheres quando comparado aos homens.

Quanto às comorbidades, algumas estão associadas a maior risco de evolução desfavorável. Entre elas podemos citar; hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, asma brônquica, doenças hematológicas ou renais crônicas, doenças cardiovasculares, hepatopatias, doença ácido-péptica e doenças auto-imune (BRASIL, 2001).

3.7 Prevenção e controle

O controle do mosquito *A. aegypti* e o desenvolvimento de vacinas são os principais métodos de controle e prevenção em desenvolvimento. As dificuldades para o controle do vetor é um desafio no Brasil e no mundo (TAUIL, 2006).

O isolamento dos portadores do vírus é considerado pouco efetivo, pois grande parte dos casos é assintomática ou pouco sintomática, não permitindo isolar todos pacientes no pico da viremia (TAUIL, 2006).

3.7.1 Controle Vetorial

Programas de controle de *A. aegypti* para controle da febre amarela urbana entre os anos de 1940 e 1970 apresentaram enorme sucesso. Foram capazes de reduzir a transmissão da dengue e o número de locais infestados pelo vetor (GLUBER, 1998). Entretanto, a redução na atenção ao controle e nos investimentos dos programas levou ao retorno do vetor na década de 70. Após sua re-emergência, não houve no mundo, atualmente, país que tenha eliminado a transmissão do dengue (TAUIL, 2006).

Atualmente, o controle vetorial passa por três grandes eixos: saneamento ambiental, ações de informação e educação, e combate direto ao vetor (BRASIL, 2009).

O saneamento ambiental implica em manter infra-estrutura adequada nas cidades no intuito de evitar criadouros do mosquito e depende de melhoria do abastecimento de água, da coleta regular do lixo, das condições de moradia e da educação da população (KUNO, 1995; TAUIL, 2006). As ações de informação e educação são aquelas que têm como objetivo informar e estimular a população a executar hábitos para reduzir a proliferação do vetor no peridomicílio. As ações de controle direto do vetor são: controle mecânico, químico e biológico. Constituem em medidas contra as larvas e contra os mosquitos adultos (BRASIL, 2009).

O controle mecânico consiste na adoção de práticas capazes de impedir a procriação do vetor, tendo como principais atividades a proteção, a destruição ou a destinação adequada de criadouros. É considerada uma das formas de controle prioritárias, pois evita o uso de drogas antilarvárias, evitando o aparecimento de resistência aos inseticidas pelos mosquitos adultos e larvas (TAUIL, 2002; TAUIL, 2006).

O controle químico consiste no uso de inseticidas para o controle do vetor nas fases larvárias e adultas. A aplicação espacial de inseticida, em ultra baixo volume (UBV), é reservada para situações de surtos epidêmicos, pois apresenta baixa eficácia, causa danos ao meio ambiente e apresenta custo elevado (TAUIL, 2006).

O controle biológico vem ganhando espaço nos últimos anos. Dentre as alternativas disponíveis, o uso do *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti) para utilização como larvicida biológico vem se destacando pela eficácia descrita em estudos de campo. O Bti tem elevada propriedade larvicida e seu mecanismo de ação baseia-se na produção de endotoxinas protéicas que, ingeridas pelas larvas, provoca sua morte (BRASIL, 2009). Uma alternativa em estudo é o uso da bactéria *Wolbachia spp.* como forma de controle da doença. A presença da bactéria no *A. aegypti* o torna parcialmente resistente a infecções pelo vírus da dengue (SIMMONS et al., 2012).

3.7.2 Vacinas

O desenvolvimento de uma vacina para dengue tem se mostrado difícil principalmente porque necessita demonstrar segurança e apresentar resposta aos quatro sorotipos virais. Respostas parciais aos sorotipos poderiam levar a maior risco de formas graves da doença na população vacinada. Além disso, a escolha dos grupos etários para aplicação da vacina

candidata provavelmente dependerá do perfil epidemiológico da dengue em cada país ou região (NDEFFO et al., 2014).

Apesar das dificuldades, nos últimos cinco anos ocorreram progressos significativos e estudos clínicos fase 2 e 3 foram e estão sendo realizados no intuito de demonstrar a eficácia de algumas possíveis candidatas. A principal vacina candidata, produto da empresa farmacêutica Sanofi Pasteur, é uma formulação tetravalente de cepas atenuadas do vírus 17D da febre amarela capazes de expressar as proteínas prM e E do vírus da dengue (GUY et al., 2011).

Ensaio clínico de fase 2 com 2.669 crianças tailandesas demonstrou eficácia de 30,3% na proteção contra infecções pelo vírus da dengue (SABCHAREON et al., 2012). Os indivíduos receberam três doses da vacina nos tempos zero, seis e 12 meses, e foram acompanhados por até dois anos após a primeira dose. A vacina mostrou uma eficácia de 90% para sorotipos DENV-1, DENV-3 e DENV-4, mas uma eficácia de apenas 9,2% para DENV-2, o que impactou negativamente a proteção geral. Infelizmente, menos de 5% dos vacinados e controles foram estudados sorologicamente com reações de soroneutralização após a conclusão do esquema vacinal. Curiosamente, após dois anos de proteção incompleta contra os quatro sorotipos não houve aumento da incidência de casos de dengue ou dengue grave no grupo vacinado, o que sugere que a imunidade trivalente não representou maior risco de infecções secundárias (DEL ANGEL; REYES-DEL VALLE, 2013).

Outras vacinas candidatas são compostas do vírus da dengue atenuado ou subunidades do vírus recombinadas (DURBIN et al., 2012) e estão em desenvolvimento.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Analisar as características epidemiológicas e virológicas da dengue no estado de Minas Gerais e fatores de risco associados ao óbito.

4.2 Objetivos específicos

4.2.1 – Descrever as características epidemiológicas e virológicas da dengue no estado de Minas Gerais, como suas tendências no período.

4.2.2 – Analisar a evolução temporal e espacial da incidência de dengue em Minas Gerais de 2001 a 2010.

4.2.3 – Analisar o perfil clínico-epidemiológico dos casos de dengue no período de 2001 a 2010.

4.2.4 – Descrever o primeiro óbito por dengue sorotipo 4 no estado de Minas Gerais.

4.2.5 – Descrever a epidemia de dengue 2013 ocorrida em Minas Gerais com base nos casos confirmados laboratorialmente.

4.2.6 – Avaliar fatores de risco associados ao óbito por dengue em pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva do Estado.

5 METODOLOGIA

5.1 Área de estudo

O estado de Minas Gerais localiza-se na região sudeste do Brasil e é uma das suas 27 unidades federativas. É o quarto maior estado em área territorial (586.522.122 km²) e o segundo em número de habitantes. Apresentava em 2010 uma população de 19.597.330 habitantes (IBGE, 2010) e população estimada de 20.593.356 habitantes. Apresenta limites territoriais com sete unidades federativas; ao sul e sudoeste faz divisa com o estado de São Paulo, a oeste com o Mato Grosso do Sul, a noroeste com Goiás e Distrito Federal, a norte e nordeste com a Bahia, a leste com o Espírito Santo e a sudeste com o Rio de Janeiro. Com 853 municípios é o estado com maior número de municípios. Localizado entre os paralelos de 14°13'58" e 22°54'00" de latitude sul e os meridianos 39°51'32" e 51°02'35" de longitude oeste, seus pontos extremos de norte a sul e leste a oeste apresentam distâncias de 986 km e de 1248 km, respectivamente.

A capital Belo Horizonte ocupa a região central do estado. Com 2.375.151 habitantes apresenta uma das maiores densidades demográficas do Estado com 7.167 habitantes/Km².

Em Minas Gerais predominam quatro tipos de clima (FIG.14): clima tropical com inverno seco (Aw, segundo a Classificação climática de Köppen-Geiger) (SA JUNIOR et al., 2011), que predomina no Triângulo Mineiro, na Zona da Mata, Vale do Rio Doce e em quase toda a metade norte do estado, tendo estação seca no inverno e chuvas abundantes no verão, com precipitações anuais entre 750 mm a 1.800 mm; o clima subtropical de altitude (Cwb), que ocorre nas regiões mais elevadas das serras da Canastra, Espinhaço e Mantiqueira e em pequenas áreas próximas às cidades de Araguari e Carmo do Paranaíba, tendo estiagens no inverno e temperaturas amenas durante o ano e cuja temperatura média do mês mais quente é inferior a 22 °C; o clima subtropical de inverno seco (Cwa), com temperaturas inferiores a 18 °C e verão quente com temperaturas maiores de 22 °C, observado a norte das serras do Espinhaço e do Cabral; e o clima seco com chuvas no verão (BSh), que ocorre no norte mineiro, com precipitações anuais sempre inferiores a 1.000 mm e por vezes menores que 750 mm. A capital do Estado, o município de Belo Horizonte, apresenta características de climas Aw e Cwa dependendo da região do município.

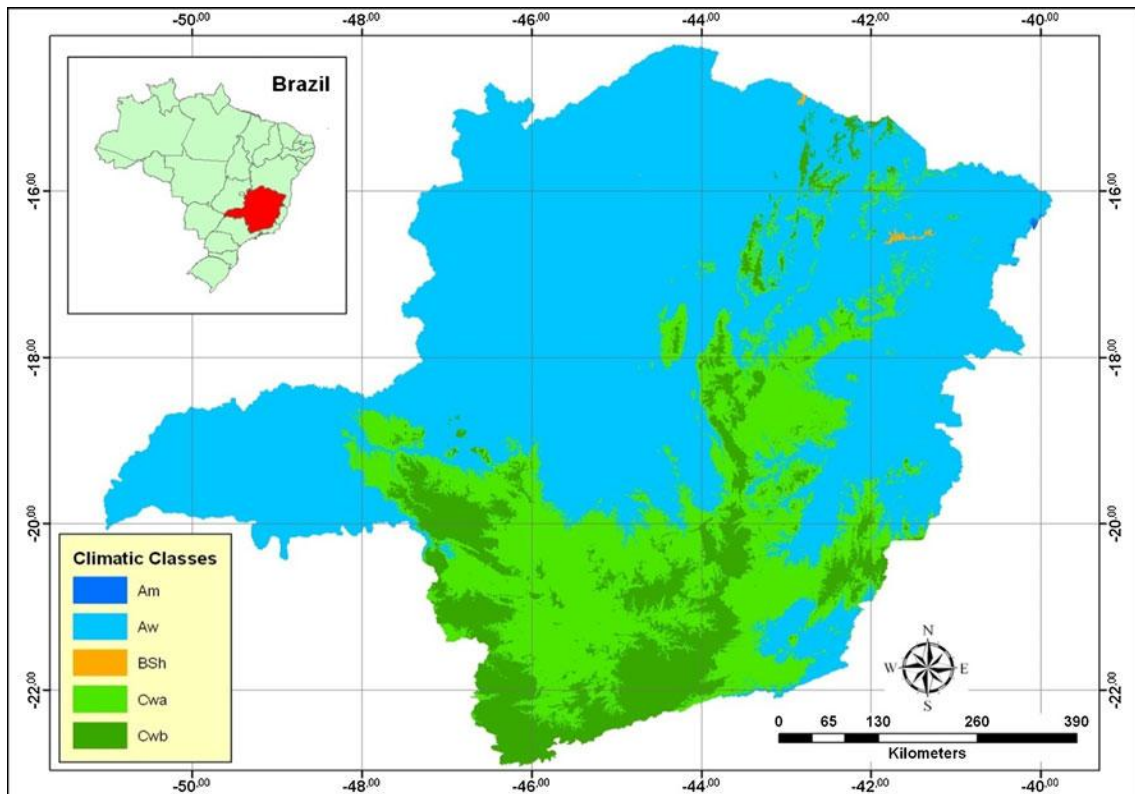


Figura 14 —Zoneamento climático do estado de Minas Gerais, baseado na classificação climática de Köppen-Geiger.

5.2 População de estudo

Casos suspeitos e confirmados de dengue notificados à Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais até o ano de 2013.

5.3 Definição de casos de dengue

As definições de caso de dengue foram as preconizadas pelo Ministério da Saúde do Brasil, baseadas na classificação da OMS de 1997 (WHO, 1997).

Caso suspeito de dengue clássico (DC) é todo paciente com doença febril aguda, com duração máxima de sete dias, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sintomas: cefaléia, dor retroorbital, mialgia, artralgia, prostração, exantema. Além desses sintomas, o paciente deve ter estado nos últimos quinze dias em área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha a presença de *Aedes aegypti*.

Caso suspeito de FHD é todo caso suspeito de dengue clássico que também apresente manifestações hemorrágicas, variando desde prova do laço positiva até fenômenos mais graves como hematêmese, melena e outros. A ocorrência de manifestações hemorrágicas, acrescidas de sinais e sintomas de choque cardiovascular (pulso arterial fino e rápido ou ausente, diminuição ou ausência de pressão arterial, pele fria e úmida, agitação), classifica o caso de FHD como síndrome do choque da dengue.

Caso confirmado de DC é o caso confirmado laboratorialmente.

No curso de uma epidemia, a conclusão do caso pode ser feita através de critério clínico-epidemiológico, exceto nos primeiros casos da área, que deverão ter confirmação laboratorial.

Caso confirmado de FHD é o caso em que estejam presentes todos os critérios abaixo:

- febre ou história de febre recente, com duração de sete dias ou menos;
- trombocitopenia, evidenciada por contagem de plaquetas ≤ 100 mil/mm³;
- manifestações hemorrágicas evidenciadas por qualquer um dos seguintes sinais: prova do laço positiva, petéquias, equimoses, púrpuras, sangramentos de mucosas, sangramentos do trato gastrointestinal e outros sangramentos;
- extravasamento de plasma, devido ao aumento de permeabilidade capilar, manifestado por: hematócrito apresentando um aumento de 20% do valor basal (valor do hematócrito anterior à doença) ou valores superiores a: 45% em crianças; 48% em mulheres e 54% em homens; ou queda do hematócrito em 20%, após o tratamento; ou presença de derrame pleural, ascite e hipoproteinemia;
- confirmação laboratorial específica.

Caso de dengue com complicações (DCC) é todo caso grave que não se enquadre nos critérios de FHD. Nessa situação, a presença de um dos itens a seguir caracteriza o quadro: alterações neurológicas; disfunção cardiorrespiratória; insuficiência hepática; plaquetopenia igual ou inferior a 50 mil/mm³; hemorragia digestiva; derrames cavitários; leucometria global igual ou inferior a 1 mil/mm³; óbito.

O **caso descartado** é aquele caso suspeito com diagnóstico laboratorial negativo (2 resultados negativos, amostras pareadas IgM), desde que se comprove que as amostras foram coletadas e transportadas adequadamente, ou o caso suspeito de dengue com diagnóstico laboratorial de outra entidade clínica, ou o caso suspeito, sem exame laboratorial, cujas investigações clínica e epidemiológica são compatíveis com outras patologias.

5.4 Tipo de estudo

Trata-se de (i) estudo ecológico com análises espacial e de séries temporais e estudo de série de casos realizados a partir dos dados coletados pela vigilância da dengue no estado de Minas Gerais, (ii) estudo de caso e (iii) série de casos de pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva. No primeiro capítulo é realizada análise de tendências utilizando-se dados dos primeiros dez anos de implantação do SINAN no Estado. Este assume características descritivas e analíticas ao serem analisadas tendências e a distribuição temporal e espacial dos casos notificados. As principais variáveis selecionadas para este componente do estudo foram: data do início dos sintomas, diagnóstico confirmatório, sexo, faixa etária, sorotipos circulantes, formas da doença (dengue clássica, febre hemorrágica da dengue) e letalidade.

O segundo capítulo descreve e analisa com base nos dados do SINAN e das investigações de óbito do Estado a última epidemia ocorrida no ano de 2013. No terceiro capítulo descreve-se o primeiro óbito confirmado por DENV-4 com ênfase nos aspectos epidemiológicos e fatores de risco associados. Por fim, no quarto capítulo descrevemos os resultados do estudo conduzido em unidades de terapia intensiva de Minas Gerais, estudo este com metodologia específica descrita no próprio capítulo.

5.5 Fontes de dados

Como fonte para a informação utilizou-se o Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde. A dengue é uma doença de notificação compulsória em todo Brasil e o sistema de vigilância para dengue foi implantado na década de 1980 após a reintrodução do vírus ocorrida em 1981. O sistema de vigilância é caracterizado como um sistema de vigilância passivo que inclui tanto a rede pública quanto a privada e abrange todos os níveis de complexidade do sistema de saúde.

Quanto aos dados referentes aos sorotipos foi utilizado banco de dados de dengue da Fundação Ezequiel Dias. Amostras de sangue e/ou soro de pacientes com suspeita clínica de infecção pelo vírus dengue atendidos pela rede pública de saúde e/ou privada são enviadas à FUNED desde o início dos anos 90. As informações referentes aos casos notificados no período estudado foram obtidas junto à Diretoria de Vigilância Epidemiológica da Secretaria

de Saúde do Estado de Minas Gerais e através da revisão de relatórios internos, documentos oficiais e boletins epidemiológicos.

5.6 Pesquisa e normalização bibliográfica

A pesquisa bibliográfica foi realizada sem restrição de idiomas ou datas utilizando-se a página eletrônica do PubMed (*National Library of Medicine, Washington DC*; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e as seguintes bases de dados: LILACS, BIREME/PAHO/WHO – Virtual Health Library (*database MEDLINE*), Cochrane library e SciELO, além dos sítios IMS, IBGE e Ministério da Saúde do Brasil.

Os principais descritores utilizados na busca eletrônica foram: dengue, Minas Gerais, Brasil, epidemiologia, febre hemorrágica da dengue, síndrome de choque da dengue.

A normalização bibliográfica foi realizada de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) para publicações técnico-científicas (FRANÇA; VASCONCELOS, 2014). Utilizou-se para este trabalho o sistema de citação autor-data e as referências foram organizadas em ordem alfabética pelo sobrenome do primeiro autor. Para os artigos, seguimos as regras dos periódicos para os quais os trabalhos foram ou serão enviados.

6 RESULTADOS

6.1 CAPÍTULO 1

Dengue em Minas Gerais, Brasil, 2001-2010: análise de tendências epidemiológicas, espaciais e virológicas

Autores

Frederico Figueiredo Amâncio, Marcela Lencine Ferraz, Valdelaine Etelvina Miranda de Araujo, Ilka Afonso Reis, José Roberto Lambertucci, Mariângela Carneiro

Dengue em Minas Gerais, Brasil, 2001-2010: análise de tendências epidemiológicas, espaciais e virológicas

1 Introdução

Dengue é a mais importante arbovirose da atualidade (1). Os quatro sorotipos deste *Flavivirus* estão em circulação em todo o mundo, principalmente em áreas tropicais e subtropicais (2). Anualmente, ocorrem 50-100 milhões de casos da doença, com estimativa de 250-500 mil casos graves e 20 mil mortes pela doença (3,4). Não há vacina licenciada para uso, como também não há droga antiviral com eficácia terapêutica comprovada (2). O controle vetorial é apenas parcialmente efetivo e sua manutenção em médio e longo prazo é difícil de ser sustentada. Nos últimos 50 anos, a incidência da doença em todo mundo aumentou em cerca de 30 vezes. Apresenta-se endêmica em aproximadamente 100 países com maior incidência no Sudeste Asiático, nas ilhas do Pacífico e na América Latina (3).

O Brasil é responsável por aproximadamente 70% dos casos notificados da doença na América Latina e foi o país com maior número de casos em todo mundo na primeira década do século XXI (5,6,7). A doença ocorre no território brasileiro com marcada sazonalidade. Na maior parte do país, o número de casos aumenta durante o verão (dezembro-fevereiro), quando o período chuvoso e as altas temperaturas favorecem a proliferação do mosquito *Aedes Aegypti* (8).

Minas Gerais é o quarto maior estado brasileiro com 586.528Km² e tem a segunda maior população (19.507.330 habitantes). Localizado no sudeste do Brasil, faz divisa com seis estados brasileiros. O clima é predominantemente tropical com índice pluviométrico anual na maior parte do território variando entre 1.000 a 1.500mm (9). No ano de 2010, Minas Gerais foi o estado com maior número de casos notificados, com aproximadamente 21% dos casos de dengue do território nacional (10). Apesar da presença do *Aedes albopictus* (11), a doença é transmitida principalmente pelo *A. aegypti* (12). Os primeiros casos confirmados da doença ocorreram em 1987 no município de Pirapetinga, na Zona da Mata Mineira, divisa com o estado do Rio de Janeiro. Três grandes epidemias ocorreram no Estado; 1998, 2010 e 2013, com aproximadamente, 140mil, 260 mil e 500 mil casos notificados, respectivamente. Apesar de ser responsável por parcela significativa dos casos de dengue no Brasil, existem poucos estudos epidemiológicos no território mineiro sobre a dinâmica da doença e suas tendências.

O propósito deste estudo é analisar tendências epidemiológicas e a dinâmica dos casos de dengue em Minas Gerais, no período de 2001 a 2010.

2 Métodos

2.1. Desenho do Estudo e Sistema de Informação

Foi realizado um estudo ecológico espaço-temporal dos casos de dengue em residentes de Minas Gerais, notificados no Estado no período de primeiro de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2010. Como fonte de dados dos casos de dengue, utilizou-se o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). O período investigado refere-se aos primeiros 10 anos de implantação do SINAN e abrange os 853 municípios mineiros. A vigilância epidemiológica da dengue no Estado baseia-se na notificação passiva de casos suspeitos e segue as orientações e recomendações do Ministério da Saúde do Brasil (13). Todo caso suspeito de dengue é de notificação compulsória (14). Uma ficha padronizada é usada em todas as unidades de saúde (públicas e privadas) em qualquer nível do sistema, desde atenção primária até unidades de alta complexidade. São coletados dados demográficos (endereço completo, idade, sexo), a classificação final do caso (dengue clássica, dengue com complicações (DCC), febre hemorrágica do dengue (FHD), síndrome do choque da dengue (SCD) e descartado), o critério de classificação (laboratorial, vínculo epidemiológico) e a evolução do caso (óbito, cura). A ficha é preenchida por profissionais de saúde e enviada para os núcleos de vigilância epidemiológica do município ou da região, onde é realizada a digitação no SINAN. Os dados são automaticamente enviados para a vigilância epidemiológica estadual e nacional.

2.2 Definições de caso

Durante o período analisado, o Estado, de acordo com as normas do Ministério da Saúde do Brasil, adotou as definições de caso propostas pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)/Organização Mundial de Saúde (OMS) para casos suspeitos e casos confirmados de dengue e Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) (15). Devido às dificuldades encontradas para classificação e disparidades encontradas para interpretação da definição de FHD, o Ministério da Saúde do Brasil adotou, desde 2000, uma classificação de caso complementar para casos graves. São considerados como dengue com complicações (DCC)

aqueles casos graves prováveis de FHD, porém com um dos critérios ausentes, ou pacientes com dengue e disfunção sistêmica grave (disfunção neurológica, disfunção cardiorrespiratória, insuficiência hepática, plaquetopenia igual ou inferior a 50 mil/mm^3 , hemorragia digestiva, derrames cavitários, leucometria global igual ou inferior a 1 mil/mm^3) ou óbito por dengue. Na presente análise, foram considerados casos graves de dengue todos aqueles classificados como DCC, FHD ou SCD. Foram considerados casos prováveis de dengue, todos os casos notificados excluídos os casos descartados por critério clínico-epidemiológico ou laboratorial.

Quanto à confirmação laboratorial, foram considerados casos confirmados laboratorialmente aqueles com; (1) exames sorológico (teste imunoenzimático (ELISA) para detecção de anticorpos circulantes da classe IgM para o vírus da dengue) reagentes, ou (2) Isolamento viral positivo; (3) Imunohistoquímica reagentes; (4) Detecção do ácido nucléico viral pelo método da transcrição reversa seguida da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) reagentes; e (5) detecção de antígenos NS1 positiva.

Os dados referentes à circulação dos sorotipos virais foram oriundos do banco de dados do laboratório de referência estadual, Fundação Ezequiel Dias (FUNED).

2.3. Padronização das bases de dados e avaliação de consistência

No período estudado, houve duas versões do SINAN empregadas pelo Ministério da Saúde, Sinan-Windows (2001-2006) e Sinan-NET (2007-2010). Foi necessário padronizar as bases de dados no intuito de gerar um banco de dados único com as mesmas variáveis para análise.

Para cada paciente, foram criadas duas variáveis idade; uma calculada pela subtração da idade de início de sintomas e data de nascimento e outra baseada no campo idade já descrito na ficha de notificação. Quando as duas idades apresentaram mesmo valor foi mantida a idade descrita na ficha de notificação. Nos casos onde a idade era ignorada, foi utilizada a idade calculada pela subtração da data de início dos sintomas e data de nascimento como substitutiva, desde que não apresentassem valores inconsistentes.

2.4 Análise dos dados

As taxas de incidências anuais gerais e específicas por idade foram calculadas utilizando-se os dados populacionais dos censos dos anos de 2000 e 2010 e a população

estimada para os demais anos obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (16).

Para análises de tendência foram utilizados o teste chi-quadrado de tendência para variáveis categóricas (17), e modelo de regressão linear generalizado para as taxas de incidências (18). As análises foram realizadas com auxílio do software STATA, versão 8.2 (StataCorp LP, College Station, TX).

Na análise espacial foi calculada a taxa de incidência bruta de dengue em cada município utilizando-se os casos notificados e a população de residência de cada município. Para minimizar a instabilidade nas taxas de incidências por cidade, que esta associada a ocorrência de eventos raros em populações pequenas, foi utilizado o estimador Bayesiano empírico local (19). O estimador Bayesiano empírico local permite estimar a incidência de um município utilizando-se as taxas de incidência dos municípios geográficos vizinhos, convergindo para uma média local. Para o teste de autocorrelação espacial, utilizou-se o Índice de Moran, que identifica o grau de autocorrelação espacial dos municípios. Para análise de cluster, foi utilizada a função LISA (Índice de Moran Local) identificando aglomerado de municípios com maior ou menor risco de dengue (20). O software GeoDa. Versão 1.4.1 foi utilizado para análise espacial (21).

2.5 Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE n.16718113.2.0000.5149). Os dados foram analisados anonimamente.

3 Resultados

3.1 Análise descritiva, avaliação de tendências e sazonalidade, 2001-2010.

Durante o período estudado, ocorreram 683.190 casos de dengue notificados com 237 óbitos por dengue. Os casos de dengue notificados ocorreram durante todo o ano, com tendência a aumento nos meses de novembro e dezembro, e maior número de notificações nos meses de março e abril (Fig.1). O Estado apresentou estimativa de 3,79 (IC95%: 2,97; 4,71) casos de óbito por dengue para cada 10.000 casos notificados. A partir de 2006, o Estado apresentou aumento sustentado nos casos de dengue, culminando com o ano epidêmico de 2010.

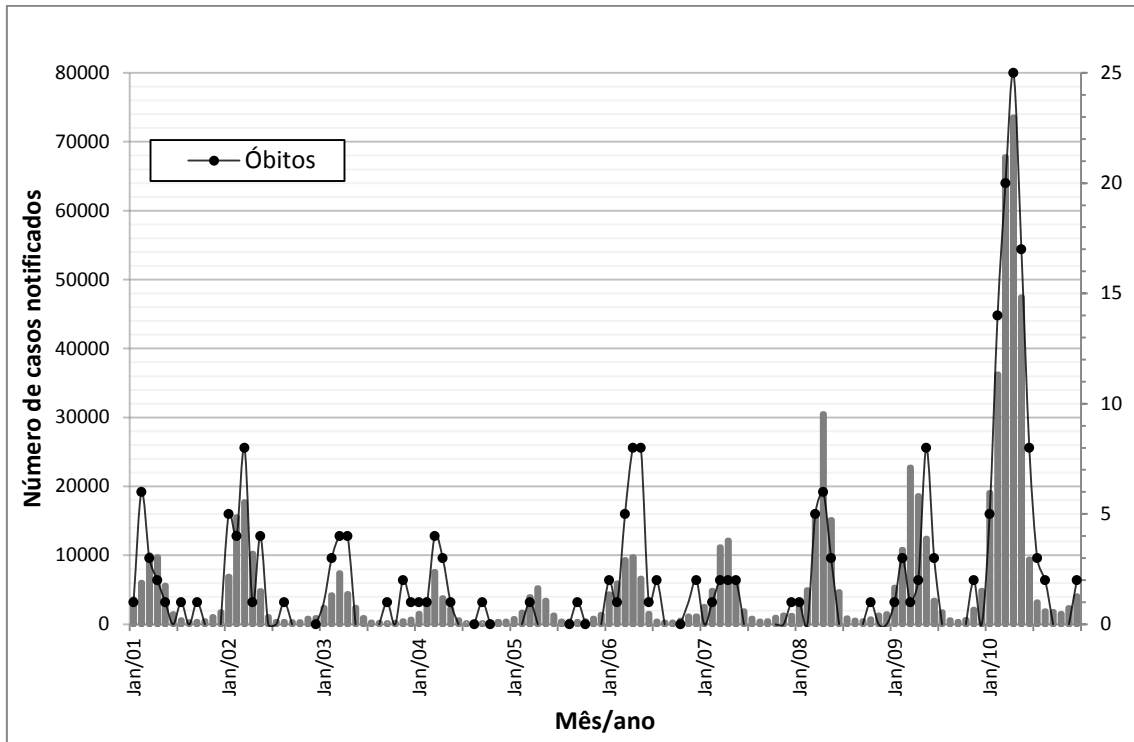


Figura 1 —Número de casos notificados de dengue mensalmente e óbitos por dengue, 2001-2010, Minas Gerais, Brasil

A incidência de casos notificados variou de 105,5 a 1368,7 casos notificados de dengue para cada 100.000 habitantes, sendo as maiores incidências verificadas nas faixas etárias entre 15 e 64 anos (Tabela 1).

Durante a década, 52,3% dos casos notificados no Estado foram concluídos por critério laboratorial, entretanto, houve tendência de redução de encerramento dos casos por esse critério, chegando a 43,9% em 2010 ($p < 0,01$; teste chi quadrado de tendência) (Tabela1).

Entre os casos notificados, 72% foram considerados como casos prováveis de dengue e 28% dos casos foram descartados. A taxa de letalidade por casos de dengue variou de 1,77 a 10,75 óbitos para cada 10.000 casos de dengue, sendo que, nos últimos quatro anos do período analisado, houve tendência de aumento.

Tabela 1 — Casos de dengue, dengue grave e óbitos por dengue notificados no estado de Minas Gerais, Brasil, 2001-2010

Parâmetros	Ano									
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Casos (n)	41.008	59.486	23.818	20.479	20.294	41.782	44.468	79.414	83.782	268.659
Casos prováveis^a(n)	32.377	39.617	14.891	13.754	11.318	30.055	28.835	51.898	55.874	213.208
Casos testados^b (%)	63,2	57,4	63,8	52,3	60,8	55,87	58,0	58,1	55,9	43,9
Casos confirmados^c(n)	12.951	15.450	7.688	5.609	5.239	13.915	13.736	21.346	26.449	82.888
Óbitos (n)	15	23	16	11	02	30	8	16	20	96
Letalidade (por 10.000 casos notificados)^d	3,66	3,87	6,72	5,37	0,99	7,18	1,80	2,02	2,39	3,57
Letalidade (por 10.000 casos prováveis)^e	4,63	5,81	10,75	8,00	1,77	9,98	2,77	3,08	3,58	4,50
DCC,SCD,FHD^f	37	522	379	141	44	206	74	258	565	1409
%	0,11	1,32	2,55	1,03	0,39	0,69	0,26	0,50	1,01	0,66
Letalidade (% por casos graves)	---	4,41	4,22	7,80	4,55	14,56	10,8	6,20	3,54	6,81
FHD/SCD	21	97	82	25	18	24	9	60	133	190
%	0,06	0,25	0,55	0,18	0,16	0,08	0,03	0,17	0,24	0,09
Sorotipo viral isolado, (%)										
DENV-1	3,8	61,0	40,9	0	0	0	0	0,6	20,0	60,0
DENV-2	96,2	7,0	4,5	6,3	10,7	0	0	11,7	45,0	30,6
DENV-3	0	32,0	54,6	93,7	89,3	100	100	87,7	35,0	9,4
Incidência específica por idade (por 100.000 hab)										
0-4 anos	49,9	96,4	36,9	26,8	22,1	49,9	57,8	165,9	176,5	542,2
5-14 anos	117,8	201,9	71,7	68,2	59,7	131,6	149,2	359,2	354,8	1079,1
15-29 anos	267,2	405,9	157,3	136,2	125,8	251,2	291,9	515,6	546,8	1776,5
30-49 anos	310,7	410,0	164,4	137,6	138,6	268,6	270,9	437,8	471,6	1528,7
50-64 anos	272,6	354,9	155,7	125,4	131,6	280,4	233,8	360,2	372,1	1283,4
65 ou mais	160,9	208,6	96,3	82,2	89,3	199,2	146,2	234,6	225,5	855,7
Total	224,5	323,2	127,8	109,1	105,5	214,5	224,9	398,6	417,2	1368,7

^a Casos notificados para dengue excluídos os casos descartados

^b Percentagem de casos testados laboratorialmente em relação aos casos notificados

^c Casos confirmados por critério laboratorial

^d Letalidade por 10.000 casos notificados de dengue

^e Letalidade por 10.000 casos prováveis

^f Percentagem de casos graves em relação aos casos prováveis. Casos graves foram aqueles classificados como dengue com complicações (DCC), síndrome do choque da dengue (SCD) e febre hemorrágica da dengue (FHD).

Quando analisados apenas os casos prováveis de dengue, 43,6% foram do sexo masculino, uma relação de 1,3 mulheres com dengue para cada homem. Esta relação manteve-se estável por todo o período analisado (Figura 2.B.). Quanto às faixas etárias, o grupo etário entre 15 e 50 anos foi responsável por 67% dos casos. Crianças (<15 anos) corresponderam por 14,5% dos casos, sendo que ocorreu tendência a aumento na proporção

de crianças com dengue durante o período analisado ($p < 0,01$; chi-quadrado de tendência) (Figura 2.A).

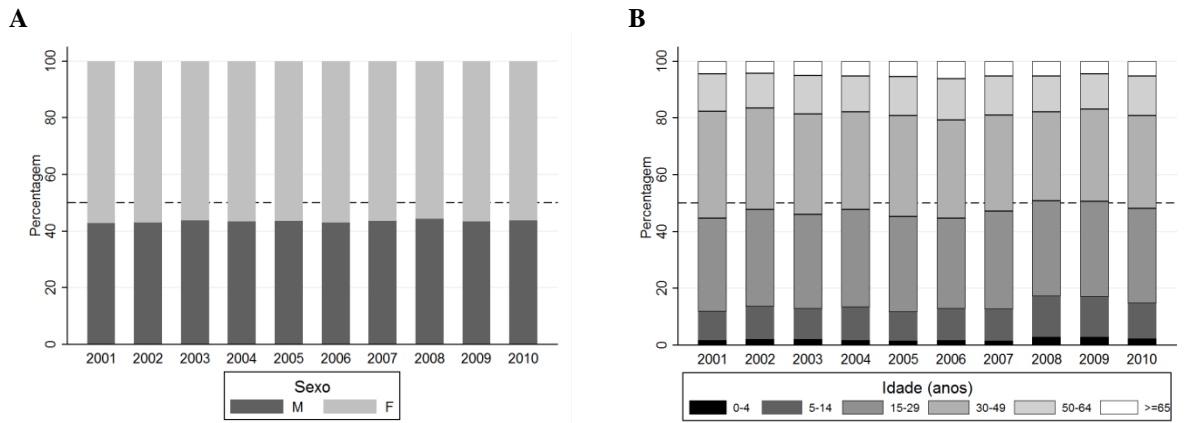


Figura 2 —Tendências epidemiológicas da dengue em Minas Gerais, 2001-2010. A) Proporção de casos prováveis de acordo com o sexo, M- Masculino; F- Feminino. B) Proporção de casos prováveis de acordo com a faixa etária.

Houve discreta diminuição da idade dos casos de dengue e aumento na idade dos casos graves durante o período avaliado ($p < 0,01$). Em relação aos óbitos ocorreu tendência de aumento na idade dos pacientes que evoluíram para o óbito, mas não estatisticamente significativa (Figura 3).

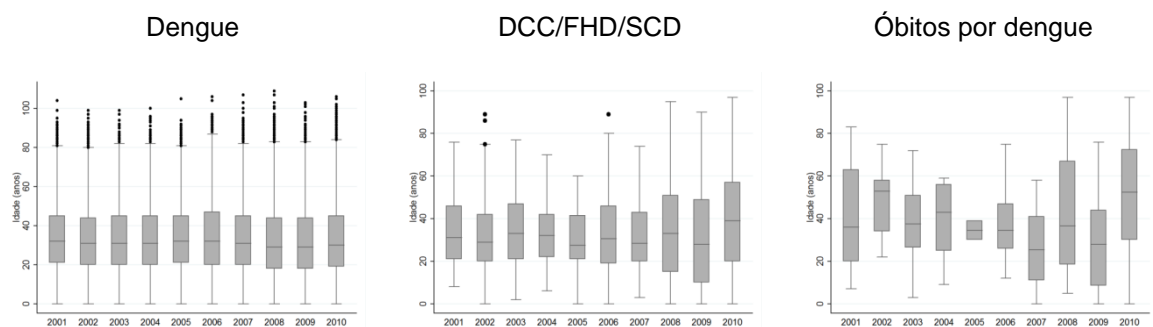


Figura 3- Idade dos pacientes com dengue, dengue grave e óbito por dengue durante o período estudado

Quanto à incidência de casos prováveis de dengue por faixa etária, as faixas etárias de menores de 15 anos e ≥ 65 anos apresentaram as menores taxas de incidências (Tabela 2). Utilizando-se o grupo etário de 0-4 anos como referência, verifica-se uma redução do risco relativo de dengue nas demais faixas etárias a partir de 2008 (Tabela 2).

Utilizando modelo de regressão linear generalizado com variável resposta do tipo *Poisson* e a variável ano como variável independente na série temporal, verifica-se que taxa de incidência aumentou em todas as faixas etárias. Entretanto, o aumento foi maior nas faixas etárias com menos de 15 anos (Tabela 3) (Figura 4) (Apêndice 1). Análise de coorte das taxas de incidência por faixa etária mostraram resultados semelhantes (Apêndice 2).

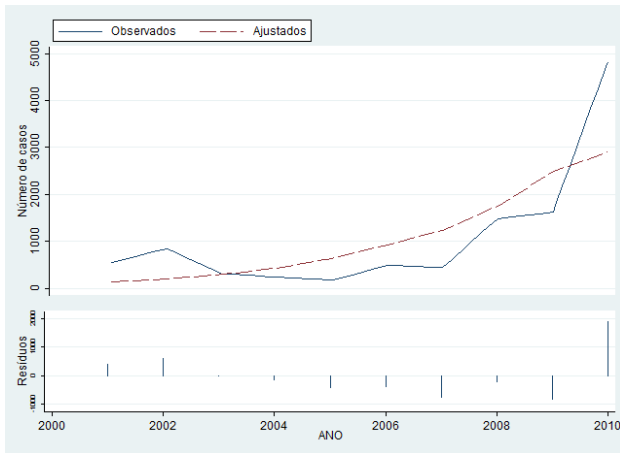
Tabela 2— Incidência de casos prováveis de dengue (casos prováveis/100.000 habitantes) e risco relativo por faixa etária, Minas Gerais, 2001-2010

Idade	Ano									
	2001		2002		2003		2004		2005	
	Incidência	RR	Incidência	RR	Incidência	RR	Incidência	RR	Incidência	RR
0-4	33,6	1,0	51,2	1,0	18,3	1,0	14,0	1,0	9,7	1,0
5-14	92,2	2,7	127,7	2,5	45,0	2,5	44,5	3,2	31,1	3,2
15-29	209,9	6,2	263,9	5,2	91,2	5,0	90,2	6,5	71,0	7,3
30-49	245,7	7,3	283,9	5,5	94,1	5,1	93,0	6,7	77,0	8,0
50-64	222,2	6,6	250,3	4,9	89,6	4,9	88,7	6,3	77,1	8,0
≥65	130,2	3,9	150,4	2,9	61,8	3,4	61,2	4,4	51,8	5,4
Total	177,3		215,3		74,5		73,3		58,8	
Idade	Ano									
	2006		2007		2008		2009		2010	
	Incidência	RR	Incidência	RR	Incidência	RR	Incidência	RR	Incidência	RR
0-4	28,2	1,0	27,5	1,0	93,3	1,0	103,5	1,0	378,8	1,0
5-14	88,8	3,2	95,7	3,5	223,7	2,4	238,5	2,3	844,8	2,2
15-29	176,5	6,3	184,4	6,7	324,3	3,5	350,9	3,4	1380,8	3,6
30-49	197,0	7,0	177,1	6,4	292,2	3,1	319,7	3,1	1225,9	3,2
50-64	213,4	7,6	161,4	5,9	256,2	2,7	263,2	2,5	1058,1	2,8
≥65	155,6	5,5	104,0	3,8	180,5	1,9	167,4	1,6	709,6	1,9
Total	154,2		145,8		260,4		278,2		1085,1	

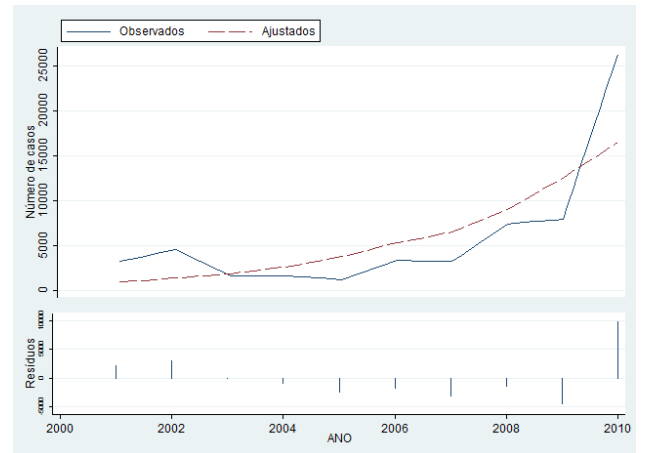
RR:Risco relativo

Tabela 3 — Modelos lineares generalizados das taxas de incidência de dengue específicas por faixa etária, Minas Gerais, 2001 a 2010 (distribuição de Poisson)

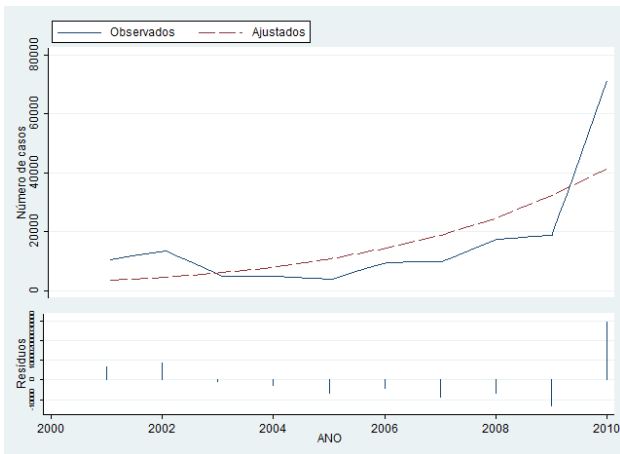
Faixa etária (anos)	Ano			
	Exponencial de β_i (IC95%)	Aumento do RR (%)	p	R ²
1-4	1,442 (1,429-1,454)	44,2	<0,01	0,6508
5-14	1,393 (1,389-1,398)	39,3	<0,01	0,6692
15-29	1,317 (1,315-1,320)	31,7	<0,01	0,5723
30-49	1,266 (1,263-1,268)	26,6	<0,01	0,5028
50-64	1,261 (1,258-1,266)	26,1	<0,01	0,5098
≥65	1,279 (1,272-1,285)	27,9	<0,01	0,5442
Total	1,306 (1,304-1,307)	30,6	<0,01	0,7681



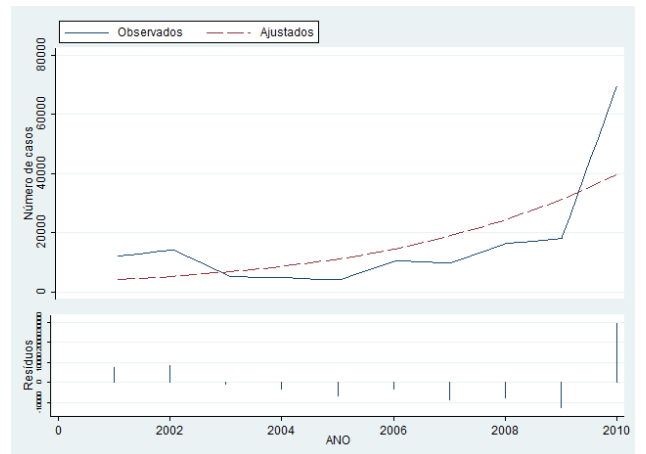
a. Faixa etária até 4 anos



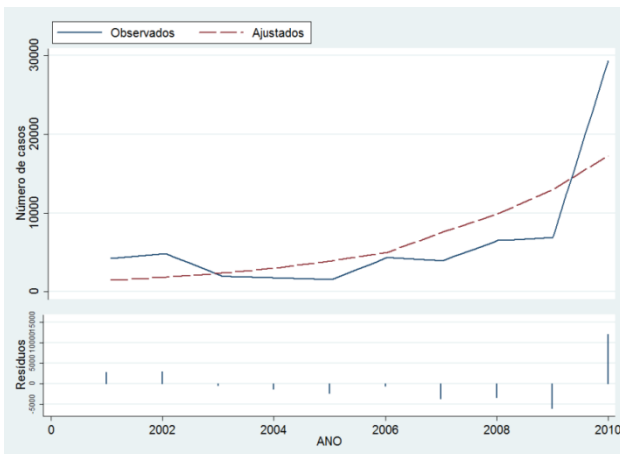
b. Faixa etária de 5 a 14 anos



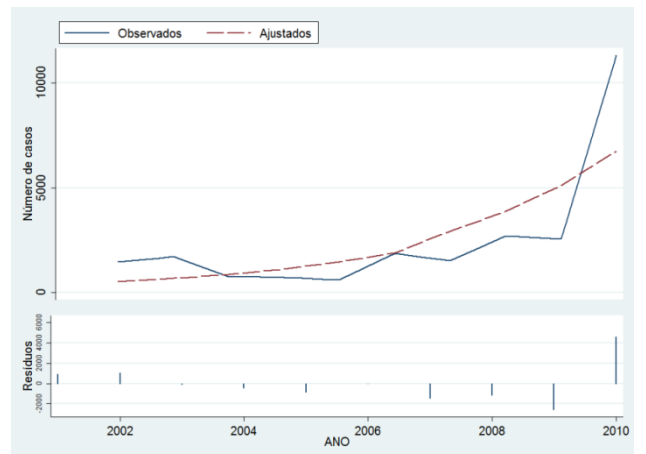
c. Faixa etária de 15 a 29 anos



d. Faixa etária de 30 a 49 anos



e. Faixa etária de 50 a 64 anos



f. Faixa etária com idade maior ou igual a 65 anos

Figura 4 — Resultados dos modelos lineares generalizados ajustados à incidência de dengue por faixa etária, Minas Gerais, 2001 a 2010 (Regressão de Poisson)

As maiores taxas de letalidade foram observadas nos grupos etários até 4 anos e entre pacientes com 50 anos ou mais. Quando comparados ao grupo etário de 15-29 anos, pacientes de 50-64 anos e pacientes com 65 anos ou mais apresentaram 2,9 e 7,5 vezes maior risco de óbito. Quanto ao sexo, não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de letalidade, apesar de maior letalidade entre os homens (Tabela 4).

Tabela 4 — Letalidade (óbitos/100 casos) e risco de óbito por faixa etária e sexo no estado de Minas Gerais, 2001-2010.

Variável	Casos	Óbitos	Letalidade	RR† (95%IC)	<i>p</i>
Faixa etária					
0-4	11.003	9	0,082	3,20 (1,56-6,58)	0,002
5-14	60.248	18	0,030	1,16 (0,67-2,03)	0,579
15-29	164.327	42	0,026	1	--
30-49	164.297	71	0,043	1,69 (1,15-2,48)	0,007
50-64	65.389	49	0,075	2,93 (1,94-4,43)	0,000
≥65	25.160	48	0,191	7,48 (4,94-11,31)	0,000
Ignorado	1.403	0	0,000	-- --	--
Sexo					
Feminino	277.614	120	0,043	1	
Maculino	214.188	117	0,055	1,26 (0,98-1,63)	0,071
Ignorado	25	0	0,000	-- --	--
Total	491.827	237	0,048		

†Risco relativo

3.2 Sorotipos virais

Até 2001, apenas DENV-1 e DENV-2 haviam sido isolados de amostras de casos autóctones do Estado. Em 2001, o vírus da dengue foi isolado em 53 pacientes, dos quais 51 (96,2%) foram positivos para DENV-2 e dois positivos para DENV-1. Em 2002, DENV-3 foi isolado pela primeira vez no Estado e manteve-se como sorotipo predominante do período de 2003 a 2009. Nos anos de 2005 e 2006 ocorreram epidemias localizadas na região do Triângulo Mineiro e o DENV-3 foi o sorotipo determinante. No ano epidêmico de 2010, DENV-1 foi novamente o sorotipo mais prevalente; 60% (258) pacientes apresentaram

isolamento positivo para DENV-1, seguidos pelos sorotipos DENV-2 (30,6%) e DENV-3 (9,4%).

3.3 Distribuição espacial dos casos notificados de dengue por ano, 2001-2010.

O estado de Minas Gerais divide-se em 12 mesorregiões (Figura 5). Nos anos de 2001 a 2003, municípios com incidência anual acumulada maior que 300 casos notificados por 100.000 habitantes foram observados principalmente nas regiões central, oeste, metropolitana de Minas Gerais e no Vale do Rio Doce. De 2004 a 2006, os casos notificados apresentaram distribuição mais localizada. Enquanto, em 2004, o Vale do Rio Doce foi região com maior número de municípios com incidência acumulada maior que 300 casos notificados por 100.000 habitantes, em 2005 e 2006 os casos apresentaram tendência de localização na região do Triângulo Mineiro. Os anos de 2007 a 2009 apresentaram três áreas com maior concentração de municípios com incidência acumulada maior que 300 casos notificados por 100.000 habitantes: (1) Triângulo Mineiro; (2) área compreendendo a região oeste, metropolitana e central de Minas; (3) faixa que se estende da Zona da Mata ao nordeste do Vale do Jequitinhonha, passando pelo Vale do Rio Doce e Vale do Mucuri. No ano de 2010, observou-se aumento em todo território mineiro de municípios com incidência maior que 300 e 1000 casos/100.000 habitantes. As regiões norte e noroeste do Estado, regiões que, até 2009, apresentavam baixo número de notificações, passam a apresentar padrão semelhante às regiões mais acometidas do Estado (Figura 6).

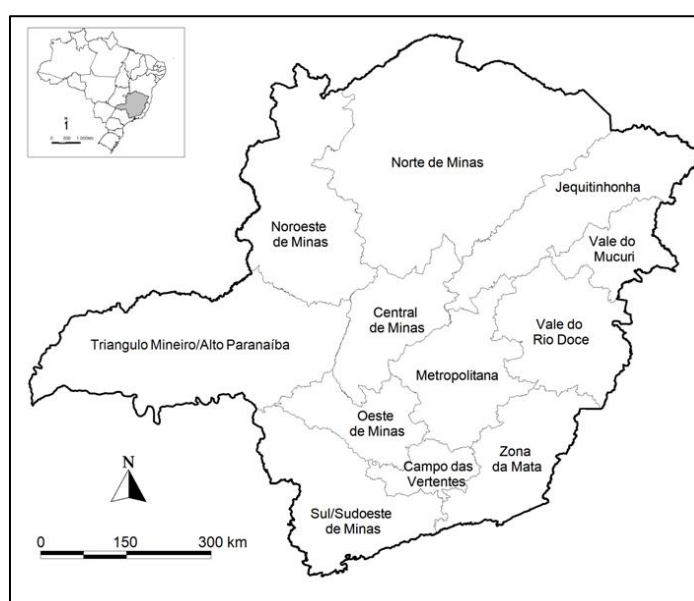


Figura 5 - Mesoregiões do estado de Minas Gerais

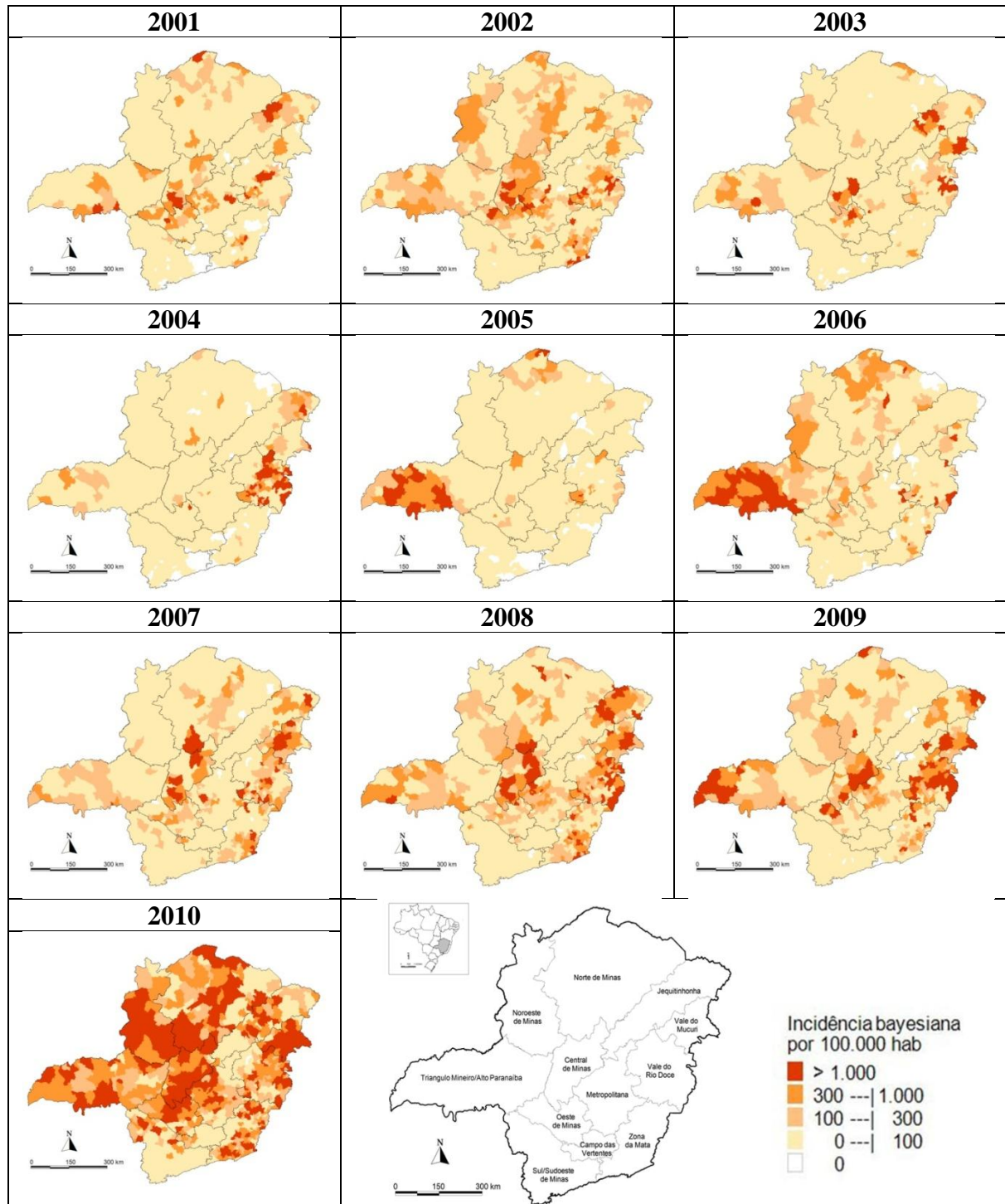


Figura 6 — Incidência bayesiana de casos notificados de dengue em Minas Gerais, 2001 a 2010

Por análise de cluster, observa-se que, durante o período estudado, as regiões Sul/Sudoeste e Campo das Vertentes apresentaram, durante os anos avaliados, tendência sustentada de cluster de municípios com baixa incidência de casos, mesmo no ano epidêmico de 2010. Este padrão ocorreu também no sul do Vale do Jequitinhonha (Figura 7).

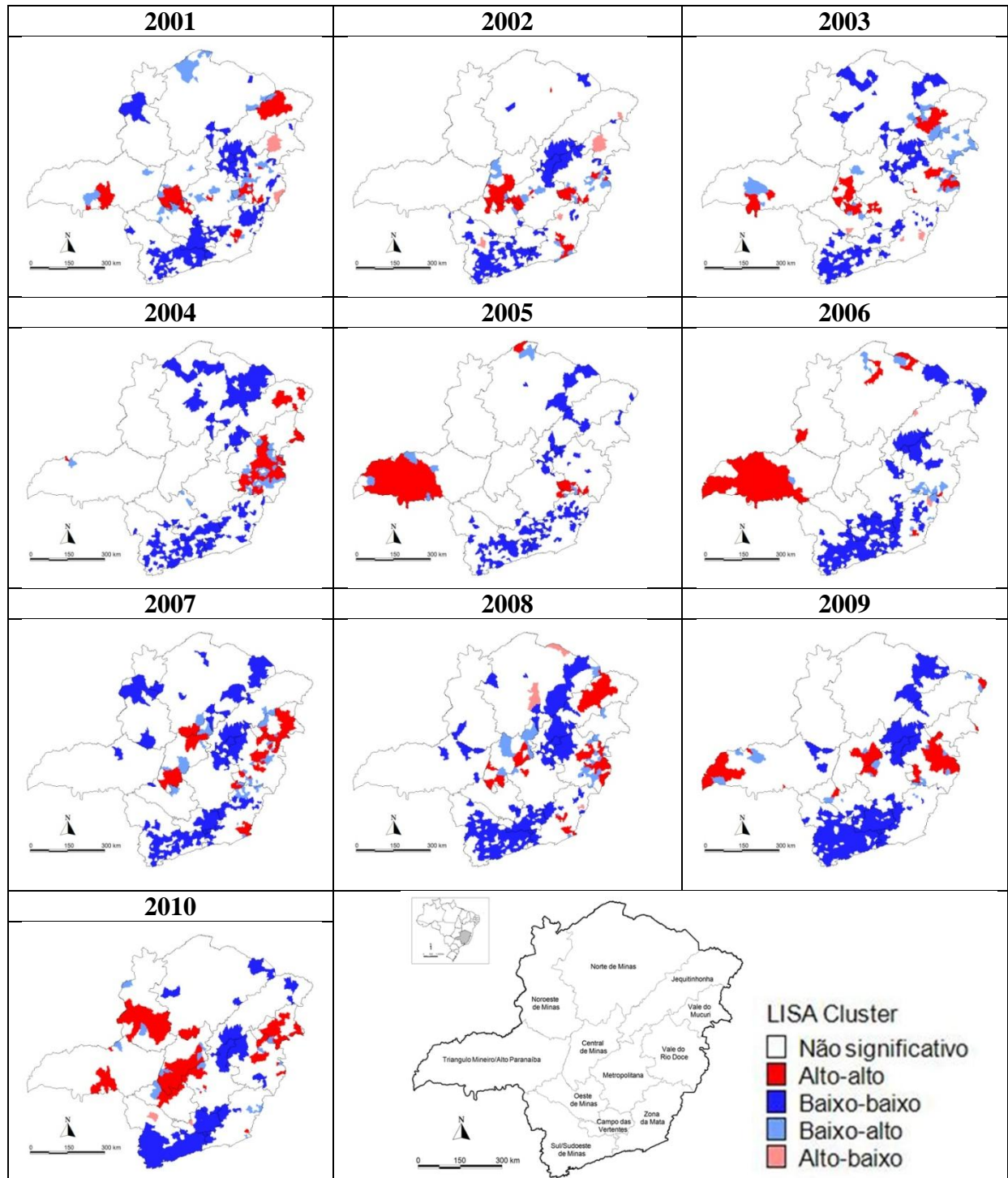


Figura 7 — Análise de cluster dos municípios do estado de Minas Gerais de acordo com a incidência de casos notificados, Minas Gerais, 2001-2010

4 Discussão

Este é o primeiro estudo publicado com os dados de vigilância epidemiológica de dengue em Minas Gerais. O estudo abrangeu os primeiros dez anos de implantação do SINAN, período entre 2001 a 2010. Durante o período, a incidência de casos notificados de dengue apresentou tendência a aumento, variando de 105,5 casos notificados/100.000 habitantes no ano de 2005 a 1368,7 casos notificados/100.000 habitantes no ano de 2010. Aumento sustentado da incidência ocorreu a partir do ano de 2006, culminando com a segunda grande epidemia estadual em 2010. O aumento da incidência pode ser explicado em parte pelas dificuldades técnicas de implantação e manutenção de métodos eficazes do controle de vetor. Estas foram verificadas em outros Estados brasileiros e em todo o mundo (22-25).

Os casos ocorreram principalmente no verão com maior pico de incidência nos meses de março e abril, época em que as altas temperaturas e altos índices pluviométricos favorecem a proliferação do vetor e de seus criadouros.

A incidência da doença por grupo etário foi menor entre menores de 15 anos e no grupo etário com idade maior ou igual a 65 anos. A incidência de dengue por faixa etária apresenta ampla variação em todo o mundo. Enquanto na América Latina, na Malásia e Singapura, maiores incidências são observadas em adultos (26), Tailândia, Vietnã e Camboja apresentam maiores incidências em crianças (27,28,29). Alguns fatores são apontados como causa desta variação; predominância e variação dos sorotipos, características demográficas da população, tempo de exposição da população ao vírus da dengue e efetividade do controle vetorial (26). Outros fatores podem também contribuir para as incidências menores encontradas nestas faixas etárias. Crianças e idosos frequentemente apresentam quadro clínico de dengue diferente do padrão clássico da doença (30-32). Crianças podem apresentar mais frequentemente quadros assintomáticos ou oligossintomáticos (30, 31) e idosos com maior frequência não apresentam febre e outros sinais clássicos da doença (32). Estes fatos podem diminuir as chances de crianças e idosos serem notificados para dengue.

Apesar das maiores incidências de casos notificados e prováveis terem sido observadas no grupo entre 15 a 64 anos, houve maior tendência de aumento do número de casos entre crianças (menores de 15 anos). Esta tendência pôde ser observada pelo aumento da proporção de casos prováveis de dengue em menores 15 anos como também no maior aumento da incidência neste grupo, durante o período analisado. Outro dado que corrobora este achado é a diminuição da idade média de pacientes com dengue a cada ano. Entretanto, o número de casos graves apresentou tendência contrária. A média de idade dos casos graves

apresentou tendência de aumento no período analisado. A permanência de susceptibilidade aos novos sorotipos em adultos e idosos associada ao envelhecimento da população são fatores que podem explicar este achado (16,33).

Apesar da maior incidência de casos em adultos jovens, as maiores letalidades foram observadas nos extremos de idade, principalmente em pacientes com idade ≥ 65 anos. O risco 7,5 vezes maior de evoluir para óbito verificado no grupo de ≥ 65 anos, pode ser explicado em parte pela maior vulnerabilidade do idoso ao stress agudo e pela sua menor reserva funcional de órgãos como rins, pulmões e coração (32,34). Os altos volumes contínuos sugeridos para hidratação de pacientes com dengue, geralmente bem tolerados em pacientes jovens, podem aumentar o risco de complicações como edema pulmonar e insuficiência respiratória em pacientes com idade ≥ 65 anos.

Quanto ao encerramento dos casos, houve tendência de diminuição de encerramento de casos por critério laboratorial na década analisada. Ainda assim, a menor proporção ocorrida no ano de 2010 foi quatro vezes maior que a determinada pelo Ministério da Saúde (10%) e maior que a sugerida em outros países, como o México (30%) (36). Como os sinais e sintomas de dengue são inespecíficos, a redução do encerramento de casos por critério laboratorial pode ter importantes implicações em outras doenças em saúde pública, como a subnotificação de casos e surtos de doenças como leptospirose, febre amarela, chikungunya e outras arboviroses emergentes, que são notificadas como dengue.

Quanto à variação dos sorotipos virais no Estado, o cenário é muito semelhante ao observado no Brasil no mesmo período (37). Em Minas Gerais, DENV-1 foi o primeiro sorotipo descrito e esteve associado às duas primeiras epidemias ocorridas; 1998 e 2010 (37,38). Apesar da introdução do DENV-2 em 1995, o sorotipo foi apenas predominante no ano de 2001 e não foi responsável por nenhum dos anos epidêmicos do Estado. Este é um importante aspecto, pois é considerado o sorotipo associado a maior letalidade (39) e provavelmente grande parte da população do estado ainda está susceptível. O período de 2003 a 2008 foi marcado por uma predominância do DENV-3. Durante este período, epidemias localizadas ocorreram principalmente no Triângulo Mineiro. O ano de 2009 foi marcado pela reemergência do DENV-1 e DENV-2. A reemergência destes sorotipos, associada ao aumento do número de casos ocorridos de 2006 a 2009, culminou com a principal epidemia da década, com predominância do DENV-1.

Considerando outras regiões do mundo com história de epidemias de dengue desde meados do século XX (2,3), a história da dengue no Estado é relativamente recente, o que determina maior susceptibilidade da população mineira a novas epidemias. Dois inquéritos

sorológicos em Belo Horizonte, capital do Estado, em 2000 (41) e em 2006/2007 (40), corroboram esta baixa susceptibilidade, demonstrando baixa prevalência de pessoas naturalmente imunizadas para qualquer um dos sorotipos virais. No inquérito realizado em 2000, a prevalência global da infecção foi de 23,3%, 17,9% apresentaram infecção prévia pelos sorotipos DENV-1 e DEN-2, 4,6% somente pelo DEN-1 e 0,8% somente pelo DEN-2 (41). No inquérito realizado em 2007 encontrou-se soroprevalência para dengue de 11,9% na população estudada (40).

A análise espacial demonstrou que a incidência da doença ocorre de forma desigual no Estado. Áreas de baixa incidência persistiram durante todo o período, provavelmente associadas às condições ambientais destas regiões como baixas temperaturas e maiores altitudes no sul do Estado. Entretanto, as regiões de alta incidência mostraram mudanças ao longo do tempo, com anos de alta incidência bem localizadas independentes das demais, o Triângulo Mineiro nos anos de 2005 e 2006, e o Vale do Rio Doce em 2004. Foi possível caracterizar três áreas contíguas agindo de forma semelhante durante os anos estudados: (1) Triângulo Mineiro; (2) área compreendendo a região oeste, metropolitana e central de Minas; (3) faixa que se estende da Zona da Mata ao nordeste do Vale do Jequitinhonha, passando pelo Vale do Rio Doce e Vale do Mucuri. A definição destas áreas poderá ajudar futuramente no planejamento e ações regionalizadas específicas para as áreas tanto para combate ao vetor quanto para planejamento assistencial.

A utilização de dados do SINAN, baseados em notificação passiva de casos, apresenta limitações. Existe subnotificação de parcela dos casos e esta subnotificação pode não ocorrer de forma homogênea. A subnotificação pode ser maior em hospitais privados do que públicos, menor para casos graves, e pode ser diferente entre municípios (42). A classificação de dengue da OMS de 1997 (43), utilizada no Brasil durante o período em estudo, apresenta dificuldades na sua interpretação, além disso, como é baseada em critérios laboratoriais e exames de imagem, depende da disponibilidade dos exames nas unidades de saúde de atendimento para uma precisa classificação.

Apesar das limitações, nossas observações mostram que os padrões de incidência de dengue por sexo e por faixa etária no Estado mantiveram-se constantes durante o período estudado indicando uma razoável estabilidade nos dados epidemiológicos gerados pelo SINAN. Quanto ao isolamento viral, o número de amostras coletadas para exame viral foi baixo, principalmente nos anos iniciais da série histórica, o que pode ser pouco representativo da circulação viral em áreas específicas do Estado. Entretanto, a tendência geral de circulação viral durante a década foi similar ao Brasil no mesmo período (37).

5 Conclusões

Minas Gerais apresenta aumento crescente da incidência de dengue no período estudado. O aumento da incidência foi maior nos grupos etários mais jovens. As maiores incidências foram observadas nos grupos etários entre 15 e 64 anos. Entretanto o maior risco de óbito por dengue ocorreu nos extremos de idade, principalmente naqueles com idade ≥ 65 anos. A história recente da dengue no Estado associada à dificuldade de controle do vetor sugere manutenção de altas incidências de dengue no Estado nos próximos anos. O desenvolvimento de melhores técnicas de controle do vetor, o desenvolvimento de uma vacina eficaz aplicável em todas as faixas etárias e uma melhora na assistência prestada aos pacientes são condições fundamentais para diminuir o número de casos e óbitos por dengue.

Referências

1. World Health Organization (WHO), Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR): Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control [Internet]. New Edition. Geneva: WHO; 2009. [cited 2013 Sep 9]. Available from: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>.
2. Halstead SB. Dengue. *Lancet*. 2007;370:1644-52. Review.
3. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen vV, Wills B. Dengue. *N Engl J Med*. 2012;366:1423-32.
4. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moves CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496:504-7.
5. Teixeira, MG. Few characteristics of dengue's fever epidemiology in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2012;54:S1-S4.
6. Pan American Health Organization. Number of reported cases of dengue and dengue hemorrhagic fever (DHF), Region of the Americas (by country and subregion). Washington, DC: Pan American Health Organization, 2008.
7. Nogueira RMR, Miagostovich MP, Schatzmayr HG. Dengue viruses in Brazil. *Dengue Bulletin* [Internet]. 2002 [cited 2013 Sep 30];26:77-83. Available from: <http://repository.searo.who.int/handle/123456789/15884>.
8. Siqueira JB Jr, Martelli CM, Coelho GE, Simplicio AC, Hatch DL. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:48-53.
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE. Censo demográfico 2010 [Internet]. [citado 2013 Sep 30]. Available from: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=mg>.
10. Siqueira JB Jr, Vinhal LC, Said RFC, Hoffmann JL, Martins J, Barbiratto SB, et al. Dengue no Brasil: tendências e mudanças na epidemiologia, com ênfase nas epidemias de 2008 e 2010. In: Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação em Saúde. *Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde*. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. p. 157-71.
11. Serufo JC, Souza AM, Tavares VA, Jammal MC, Silva JG. Dengue in the south-eastern region of Brazil: historical analysis and epidemiology. *Rev Saude Publica*. 1993;27:157-67.

12. Teixeira MG, Costa MC, Barreto F, Barreto ML. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2009;25(Suppl.1):S7-18.
13. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica. 7ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
14. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 104, de 25 de janeiro de 2011: lista de doenças de notificação compulsória imediata. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
15. Organización Panamericana de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. Washington: Pan-American Health Organization; 1995.
16. IBGE. Estimativas das populações residentes, 2001 a 2010 [Internet]. [citado 2013 sep. 30]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2013/default.shtm>.
17. Cuzick J. Wilcoxon-type test for trend. *Stat Med*. 1985;4:87-90.
18. McCullagh P, Nelder JA. Generalized linear models. 2nd ed. London: Chapman & Hall/CRC; 1989.
19. Anselin L. Global spatial autocorrelation. In: GeoDa 0.9 user's guide. Urbana: Spatial Analysis Laboratory, University of Illinois; 2003.p. 88-105.
20. Anselin L. An introduction to spatial autocorrelation analysis with GeoDa [Internet]. Urbana: Spatial Analysis Laboratory, University of Illinois; 2003. 20 p. [cited 2013 Sep 30]. Available: http://geodacenter.asu.edu/system/files/spauto_0.pdf.
21. GeoDa Center, for geospatial analysis and computation [Internet]. 2013. [cited 2013 Sep 30]. Available: <http://geodacenter.asu.edu/software/downloads>.
22. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RA, Barata RB, Rodrigues LC. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research needs. *Lancet*. 2011;377(9780):1877-89.
23. Tauil PL. Perspectives of vector borne diseases control in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39:275-7.
24. Pessanha JE, Caiaffa WT, César CC, Proietti FA. Evaluation of the Brazilian National Dengue Control Plan. *Cad Saude Publica*. 2009;25:1637-41.
25. 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:e1760.
26. Halstead SB. Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ? *Rev Panam Salud Publica*. 2006;20:407-15.
27. Halstead SB, Scanlon JE, Umpaivit P, Udomsakdi S. Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962–1964. IV. Epidemiologic studies in the Bangkok metropolitan area. *Am J Trop Med Hyg*. 1969;18:997-1021.
28. Kongsomboon K, Singhasivanon P, Kaewkungwal J, Nimmannitya S, Mammen MP Jr, Nisalak A, et al. Temporal trends of dengue fever/dengue hemorrhagic fever in Bangkok, Thailand from 1981 to 2000: an age-period-cohort analysis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2004;35:913-7.

29. Thai KT, Nagelkerke N, Phuong HL, Nga TT, Giao PT, Hung LQ, et al. Geographical heterogeneity of dengue transmission in two villages in southern Vietnam. *Epidemiol Infect.* 2010;138:585-91.
30. Yoon IK, Srikiatkachorn A, Hermann L, Buddhari D, Scott TW, Jarman RG, et al. Characteristics of mild dengue virus infection in Thai children. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89:1081-7.
31. Rodrigues MB, Freire HB, Corrêa PR, Mendonça ML, Silva MR, França EB. Is it possible to identify dengue in children on the basis of Ministry of Health criteria for suspected dengue cases? *J Pediatr.* 2005;81:209-15.
32. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Clinical and laboratory characteristics and risk factors for fatality in elderly patients with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;79:149-53
33. Pessanha JE, Caiaffa WT, Kroon EG, Proietti FA. Dengue fever in three sanitary districts in the city of Belo Horizonte, Brazil: a population-based seroepidemiological survey, 2006 to 2007. *Rev Panam Salud Publica.* 2010;27:252-8.
34. Resnick NM, Marcantonio ER. How should clinical care of the aged differ? *Lancet.* 1997;350:1157-8.
35. Pessanha JE, Caiaffa WT, Almeida MC, Brandão ST, Proietti FA. Diffusion pattern and hotspot detection of dengue in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *J Trop Med.* 2012;2012:760951.
36. Badurdeen S, Valladares DB, Farrar J, Gozzer E, Kroeger A, Kuswara N, et al. European Union, World Health Organization (WHO-TDR) supported IDAMS study group. Sharing experiences: towards an evidence based model of dengue surveillance and outbreak response in Latin America and Asia. *BMC Public Health* [Internet]. 2013[cited 2013 Aug 18];13:607. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3697990/pdf/1471-2458-13-607.pdf>
37. Teixeira MG, Siqueira JB Jr, Ferreira GL, Bricks L, Joint G. Epidemiological trends of dengue disease in Brazil (2000-2010): a systematic literature search and analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e2520.
38. Almeida MC, Assunção RM, Proietti FA, Caiaffa WT. Intra-urban dynamics of dengue epidemics in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil, 1996-2002. *Cad Saude Publica.* 2008;24:2385-95.
39. Díaz-Quijano FA, Waldman EA. Factors associated with dengue mortality in Latin America and the Caribbean, 1995-2009: an ecological study. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86:328-34.
40. Pessanha JE, Caiaffa WT, Kroon EG, Proietti FA. Dengue fever in three sanitary districts in the city of Belo Horizonte, Brazil: a population-based seroepidemiological survey, 2006 to 2007. *Rev Panam Salud Publica.* 2010;27:252-8.
41. Cunha MCM, Caiaffa WT, Oliveira CL, Kroon EG, Pessanha JEM, Lima, JÁ, et al. Fatores associados à infecção pelo vírus do dengue no Município de Belo Horizonte, Estado de Minas Gerais, Brasil: características individuais e diferenças intra-urbanas. *Epidemiol Serv Saude.* 2008;17:217-30.
42. Duarte HH, França EB. Data quality of dengue epidemiological surveillance in Belo Horizonte, Southeastern Brazil. *Rev Saude Publica.* 2006;40:134-42.
43. World Health Organization. *Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control.* 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 1997.

6.2 CAPÍTULO 2

Artigo publicado

Dengue virus serotype 4 in a highly susceptible population in Southeast of Brazil

Autores

Frederico Figueiredo Amâncio, Marcela Lencine Ferraz, Maria Cristina de M. Almeida, José Eduardo Pessanha, Felipe Campos de Melo Iani, Gabriela L. Fraga, José Roberto Lambertucci, Mariângela Carneiro.



ELSEVIER

SHORT REPORT


<http://www.elsevier.com/locate/jiph>

Dengue virus serotype 4 in a highly susceptible population in Southeast Brazil

Frederico F. Amâncio^{a,*}, Marcela L. Ferraz^b,
 Maria Cristina de M. Almeida^c, José Eduardo M. Pessanha^c,
 Felipe C.M. Iani^d, Gabriela L. Fraga^b,
 José Roberto Lambertucci^a, Mariângela Carneiro^a

^a Federal University of Minas Gerais, Minas Gerais, Brazil

^b Epidemiology Department of the State of Minas Gerais Health Secretariat, Minas Gerais, Brazil

^c Municipal Health Secretariat of Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

^d Ezequiel Dias Foundation, Minas Gerais, Brazil

Received 6 May 2014; received in revised form 14 July 2014; accepted 18 July 2014

KEYWORDS

Dengue;
 Brazil;
 Outbreak;
 Dengue serotype 4;
 Epidemiology

Summary In Minas Gerais, Brazil, almost 500,000 dengue fever cases were reported to the State Surveillance System between November 2012 and July 2013. An analysis of the laboratory-confirmed cases revealed a higher age-specific incidence in adults and a higher case fatality rate in people aged ≥ 50 . Dengue virus serotypes 1 and 4 (the latter of which is an emerging serotype in Brazil) were responsible for the outbreak.

© 2014 King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Minas Gerais is one of 26 Brazilian states; it is located in southeast Brazil and, with 19,597,330 inhabitants, is the second most populous state. In addition, Minas Gerais has the fourth largest area (586,528 km²) in the country [1]. The dengue virus was first described in Minas Gerais in 1987,

* Corresponding author at: Internal Medicine Department, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil. Tel.: +55 31 9957 0930.

E-mail address: manzoff@gmail.com (F.F. Amâncio).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2014.07.016>

1876-0341/© 2014 King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

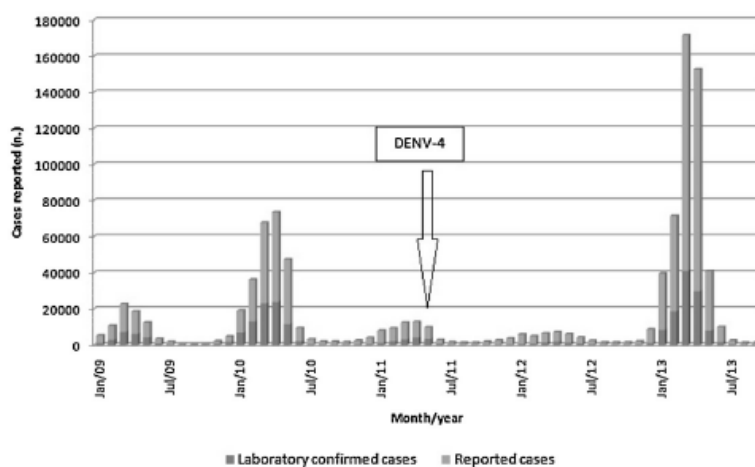


Figure 1 The number of reported and laboratory-confirmed dengue cases in Minas Gerais, Brazil, by month, from 2009 to 2013.

and since 1996, regular outbreaks have caused considerable illness in the state. The disease in Minas Gerais has shown marked seasonality, with increases in the number of reported cases occurring during November and December and peaking in March and April (Fig. 1). Prior to 2011, two major outbreaks occurred; approximately 147,000 cases were reported in 1998, and 269,000 cases were reported in 2010. Between 1987 and 2010, only three dengue virus serotypes were reported to be in circulation (DENV-1, DENV-2, and DENV-3). DENV-1 was associated with both previous epidemic years. DENV-4 was first detected in Brazil in 1981 [2]; however, this serotype was not reported again in Brazilian territory until 2010 [3]. In May 2011, DENV-4 was identified in Minas Gerais for the first time. Although only one case caused by DENV-4 was identified that year, in the first half of 2012, 15.8% of all isolates were typed as DENV-4. DENV-1 continued to be the most frequent serotype observed in 2011 and 2012. At the end of 2012, an important increase in the incidence was detected by the state surveillance system, marking the largest ever dengue outbreak in Minas Gerais. The purpose of this study was to describe this dengue outbreak, with an emphasis on the emergence of DENV-4.

Materials and methods

Dengue is a reportable disease in Brazil. Health professionals report dengue cases to local health departments using a standardized form. Deaths are investigated with a more extensive standardized form, focusing on comorbid conditions and risk factors. All reported cases are registered in

the National Notifiable Diseases Surveillance System (SINAN). Laboratory confirmation of cases is based on serologic tests (IgM enzyme-linked immunosorbent assay [ELISA]), virus isolation, real-time polymerase chain reaction (PCR), or NS1 antigen detection. Immunohistochemical studies were performed on samples from patients who died from dengue. The State Laboratory of Public Health (Fundação Ezequiel Dias, Minas Gerais, Brazil) performed IgM ELISA using the Panbio, Brisbane, Australia and IgM-capture immunoenzymatic technique (MAC-ELISA) developed by Kuno et al. [4] for the detection of IgM antibodies. For NS1 detection, the Platelia dengue NS1 Ag assay (Bio-Rad) was employed. DENV were isolated on C3/36 cells and the virus serotype was identified by an immunofluorescence assay using monoclonal antibodies as described by Gubler et al. [5]. PCR were performed using RT-PCR with primers and methodology described previously by Lanciotti et al. [6]. The Brazilian Ministry of Health and the Minas Gerais Health Secretary recommend testing all suspected cases of severe dengue and cases with dengue warning signs, regardless of whether there is an outbreak [7,8].

We evaluated surveillance data for all reported case-patients for whom symptom onset occurred from November 1, 2012 to July 31, 2013. We described the demographic characteristics of laboratory-confirmed cases, and we also calculated the age-specific incidence and the relative risk of death by age group. STATA version 11.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA) was used for data analyses. This study was approved by the Ethical Review Committee of the Federal University of Minas Gerais, Brazil (no. 16718113.2.0000.5149).

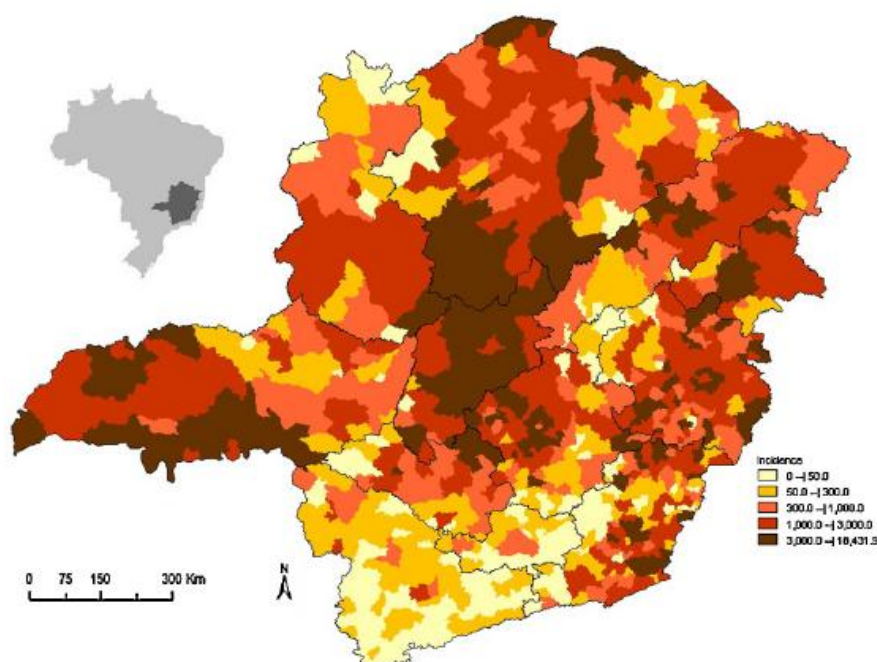


Figure 2 The incidence of reported dengue cases per 100,000 population in Minas Gerais, Brazil, from November 2012 to July 2013.

Results

During the period analyzed, 499,264 cases of dengue were reported statewide, confirming a major epidemic (Fig. 1) and one of the largest epidemics worldwide. The overall incidence for the state was 2514 reported case-patients per 100,000 people; the incidence peaked during March and April (Fig. 1). A total of 788 of the 853 (92.4%) municipalities reported dengue cases, and 485 municipalities had incidences of ≥ 300 reported cases per 100,000 people (Fig. 2).

The predominant serotypes circulating during the current epidemic are DENV-4 and DENV-1. Of the 853 Minas Gerais municipalities, serotyping surveillance was performed in 57 (6.7%). DENV-4 was isolated in samples from 41 (71.9%) municipalities, while DENV-1 was circulating in 35 (61.4%) municipalities. Nineteen (17.5%) municipalities reported both serotypes. Of the samples from 469 patients who tested positive by PCR or virus isolation; 224 (47.8%) were positive for DENV-4 and 245 (52.2%) for DENV-1.

The incidence and case fatality rates were associated with age. The risk of dengue among case-patients aged 30–64 (age-specific incidence approximately 670 per 100,000) was 2.1 times higher than the risk for case-patients aged 0–14

(age-specific incidence approximately 315.6 per 100,000) (Table 1). There were a total of 96 laboratory-confirmed deaths due to dengue. Of the eight case-patients for whom it was possible to define the serotype, DENV-4 was identified in six (75%) and DENV-1 in two (25%). The mean age of the 96 case-patients who died was 52.2 years (range 5–96 years), and 58 case-patients (60.4%) were ≥ 50 years (Table 1). Of the case-patients who died, 58.3% had histories of comorbid conditions (Table 2). As expected, the frequency of comorbidities increased in the older age groups (χ^2 for linear trend: 16.3, $p=0.000$). The median time from the date of symptom onset to the date of death was 7 days. The risk of death was higher in case-patients aged ≥ 50 years. The elderly (≥ 65 years of age) had an approximately 11.2 times higher risk of death than the 0–14 age group (Table 1).

Conclusions

From 2012 to 2013, the combination of an emergent serotype (DENV-4) and a highly susceptible population created the most severe epidemic observed in Minas Gerais State, Brazil.

The incidence was highest among young and middle-aged adults. The lower incidence observed

Table 1 Age-specific incidence, overall incidence, and case fatality rates of laboratory-confirmed dengue cases in Minas Gerais, Brazil, November 2012–July 2013.

Age group	Cases	Population	Incidence ^a	RR	(95% IC) ^b	Deaths	CFR ^c	RR	(95% CI) ^d	Comorbid conditions, n (%) ^e
0–14	14,050	4,451,989	315.6	1		5	0.036	1		1 (20.0)
15–29	31,178	5,227,624	596.4	1.89	(1.85–1.93)	10	0.032	0.90	(0.31–2.64)	5 (50.0)
30–49	38,549	5,756,921	669.6	2.12	(2.08–2.16)	23	0.059	1.68	(0.64–4.41)	5 (21.7)
50–64	18,825	2,805,306	671.0	2.13	(2.08–2.17)	28	0.149	4.18	(1.61–10.82)	20 (71.4)
≥65	7557	1,613,492	468.4	1.48	(1.44–1.53)	30	0.397	11.16	(4.33–28.74)	25 (83.3)
Total	110,159	19,855,332	554.8			96	0.087			56 (58.3)

^a Incidence rate by 100,000 inhabitants.^b RR, relative risk (incidence).^c CFR, case fatality rate.^d RR, relative risk (case fatality rate).^e History of comorbid conditions among case-patients who died because of dengue.**Table 2** History of comorbid conditions among case-patients who died of dengue, Minas Gerais, November 2012–July 2013.

Comorbid conditions	n (%)
History of comorbid conditions	56 (58.3)
Hypertension	12 (12.5)
Hypertension with COPD and cardiac disease	2 (2.1)
Hypertension with obesity	1 (1.1)
Hypertension with diabetes mellitus	3 (3.1)
Diabetes mellitus	1 (1.1)
Diabetes mellitus and previous stroke	1 (1.1)
Diabetes mellitus with COPD	1 (1.1)
Diabetes mellitus with hypertension and renal chronic disease	1 (1.1)
Cardiac disease and hypertension	4 (4.2)
Cardiac disease (cardiomyopathy, coronary artery disease, or valvular heart disease)	2 (2.1)
Cardiac disease and previous stroke	1 (1.1)
Chronic pulmonary disease (COPD, pulmonary hypertension, asthma)	3 (3.1)
Chronic renal disease	3 (3.1)
Hypothyroidism	3 (3.1)
Lupus erythematosus	3 (3.1)
Alzheimer disease	2 (2.1)
Epilepsy	1 (1.1)
Biliary disease	1 (1.1)
Cirrhosis	1 (1.1)
Immune thrombocytopenia	1 (1.1)
Leukemia	1 (1.1)
Major Depression	1 (1.1)
Peptic ulcer	1 (1.1)
Pregnancy	1 (1.1)
Renal cancer	1 (1.1)
Rheumatoid arthritis	1 (1.1)
Sickle-cell disease	1 (1.1)
Thyroid cancer	1 (1.1)
Vascular disease, severe	1 (1.1)
No history of comorbid conditions	40 (41.7)
Total	96 (100)

COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

in case-patients aged 0–14 and ≥65 can be partially explained by nonspecific symptoms in these age groups. Whereas primary and secondary infections in adults are more symptomatic and more frequently present as classical dengue fever, in children, a primary infection by any serotype is generally unapparent or causes mild disease [9]. In elderly patients, fever, a criterion for dengue diagnosis, may be absent in 9% of the population (≥65 years of age) with dengue. Other typical dengue clinical presentations (rashes, bone pain,

and abdominal pain) are also less frequent in the elderly [10].

Despite the higher proportion of cases among case-patients aged 15–49, the highest case fatality rates occurred among those ≥ 50 years of age, especially in case-patients aged ≥ 65 . We believe that the increased risk of death in this group is caused by the difficulty in managing dengue in a population with a high frequency of comorbidities. In addition, in areas where the occurrence of dengue is relatively recent, as in Minas Gerais and most of Brazil [11], older people are not entirely immune and carry an increased risk for secondary infection [12] and, consequently, more severe disease.

Although recent studies in Brazil have shown an increasing trend in the number of severe cases in children [11,13] that confirm the predictions of proximity to the incidence pattern of some Asian countries [14–16], these studies were conducted prior to the emergence of DENV-4. It is possible that the emergence of DENV-4 has postponed this trend; this argument is supported by the current viral susceptibility models [17,18].

This brief report demonstrates that over a period of nearly two years, the introduction of a new dengue virus serotype (DENV-4) in a region with a high mosquito spread and high human susceptibility was able to cause a large outbreak and a significant number of deaths. Young and middle-aged adults had a high incidence of dengue fever; however, the elderly had the highest risk of death. Our data raise the following important issues: (1) considering the aging population in Brazil, similar to that of many developed countries, as well as the high susceptibility to emerging serotypes worldwide, any vaccine program should consider targeting older age groups; (2) as the clinical management of dengue is based primarily on the replacement of large volumes of fluids, clinical studies should investigate whether the current management of dengue is appropriate for adults and the elderly, particularly those with comorbid conditions; and (3) guidelines should emphasize the need for the close clinical monitoring of adults and elderly patients with comorbidities, as they are at increased risk of death.

Funding

No funding sources.

Competing interests

None declared.

Ethical approval

This study was approved by the Ethical Review Committee of the Federal University of Minas Gerais, Brazil (n.o.16718113.2.0000.5149).

Acknowledgments

We would like to thank the entire team at the Epidemiology Department of the State of Minas Gerais Health Secretariat for their assistance with data collection and the State Public Health Laboratory (Fundação Ezequiel Dias) for laboratory support.

The entire project was financially supported by the Brazilian Dengue Control Program, Ministry of Health of Brazil (grant number 258/2012).

References

- [1] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Censo demográfico; 2010. Available from: <http://www.ibge.gov.br> [cited 01.09.13].
- [2] Osanai CH, Travassos da Rosa AP, Tang AT, do Amaral RS, Passos AD, Tauil PL. Dengue outbreak in Boa Vista, Roraima. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1983;25:53–4 [in Portuguese].
- [3] Temporão JG, Penna GO, Carmo EH, Coelho GE, do Socorro Silva Azevedo R, Nunes MR. Dengue virus serotype 4, Roraima State, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2011;17:938–40 [letter].
- [4] Kuno G, Gomez I, Gubler DJ. Detecting artificial anti-dengue IgM immune complexes using an enzyme-linked immunosorbent assay. *Am J Trop Med Hyg* 1987;36:153–9.
- [5] Gubler DJ, Kuno G, Sather GE, Velez M, Oliver A. Mosquito cell cultures and specific monoclonal antibodies in surveillance for dengue viruses. *Am J Trop Med Hyg* 1984;33:158–65.
- [6] Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GJ, Vorndam AV. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992;3:545–51.
- [7] Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. Dengue: diagnóstico e manejo clínico – adulto e criança. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
- [8] Badurdeen S, Valladares DB, Farrar J, Gozzer E, Kroeger A, Kuswara N, et al. Sharing experiences: towards an evidence based model of dengue surveillance and outbreak response in Latin America and Asia. *BMC Public Health* 2011;13:607.
- [9] Halstead SB. Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ. *Rev Panam Salud Publica* 2006;20:407–15.
- [10] Lee IK, Liu JW, Yang KD. Clinical and laboratory characteristics and risk factors for fatality in elderly patients with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 2008;79:149–53.
- [11] Siqueira Jr JB, Martelli CM, Coelho GE, Simplicio AC, Hatch DL. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981–2002. *Emerg Infect Dis* 2005;11:48–53.
- [12] Cordeiro MT, Silva AM, Brito CA, Nascimento EJ, Magalhães MC, Guimaraes GF, et al. Characterization of a

- dengue patient cohort in Recife, Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77:1128–34.
- [13] Teixeira MG, Costa MC, Coelho G, Barreto ML. Recent shift in age pattern of dengue hemorrhagic fever, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1663 [letter].
- [14] Halstead SB, Scanlon JE, Umpaivit P, Udomsakdi S. Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962–1964, IV. Epidemiologic studies in the Bangkok metropolitan area. *Am J Trop Med Hyg* 1969;18:997–1021.
- [15] Kongsomboon K, Singhasivanon P, Kaewkungwal J, Nimmannitya S, Mammen Jr MP, Nisalak A, et al. Temporal trends of dengue fever/dengue hemorrhagic fever in Bangkok, Thailand from 1981 to 2000: an age-period-cohort analysis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004;35:913–7.
- [16] Thai KT, Nagelkerke N, Phuong HL, Nga TT, Giao PT, Hung LQ, et al. Geographical heterogeneity of dengue transmission in two villages in southern Vietnam. *Epidemiol Infect* 2010;138:585–91.
- [17] Rodriguez-Barraquer I, Cordeiro MT, Braga C, de Souza WV, Marques ET, Cummings DA. From re-emergence to hyperendemicity: the natural history of the dengue epidemic in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5:e935.
- [18] Egger JR, Ooi EE, Kelly DW, Woolhouse ME, Davies CR, Coleman PG. Reconstructing historical changes in the force of infection of dengue fever in Singapore: implications for surveillance and control. *Bull World Health Organ* 2008;86:187–96.

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

6.3 CAPÍTULO 3

Artigo publicado

Fatal outcome of infection by dengue 4 in a patient with thrombocytopenic purpura as a comorbid condition in Brazil

Autores

Frederico Figueiredo Amâncio, Maira Alves Pereira, Felipe Campos de Melo Iani, Lorena D'anunciação, Jorge Luiz Carvalho de Almeida, Janer Aparecida Silveira Soares, Marcela Lencine Ferraz, Thiago Cardoso Vale, José Roberto Lambertucci, Mariângela Carneiro.

CASE REPORT

FATAL OUTCOME OF INFECTION BY DENGUE 4 IN A PATIENT WITH THROMBOCYTOPENIC PURPURA AS A COMORBID CONDITION IN BRAZIL

Frederico Figueiredo AMÂNCIO(1), Maira Alves PEREIRA(2), Felipe Campos de Melo IANI(2), Lorena D'ANUNCIACÃO(2), Jorge Luís Carvalho de ALMEIDA(3), Janer Aparecida Silveira SOARES(4), Marcela Lencine FERRAZ(5), Thiago Cardoso VALE(6), José Roberto LAMBERTUCCI(1) & Mariângela CARNEIRO(1,7)

SUMMARY

Dengue is currently a major public-health problem. Dengue virus (DENV) is classified into four distinct serotypes, DENV 1-4. After 28 years of absence, DENV-4 was again detected in Brazil in 2010 in Roraima State, and one year later, the virus was identified in the northern Brazilian states of Amazonas and Pará, followed by Rio de Janeiro and São Paulo. In Minas Gerais, the first confirmed case of DENV-4 occurred in the municipality of Frutal in 2011 and has now been isolated from a growing number of patients. Although DENV-2 is associated with the highest risk of severe forms of the disease and death due to the infection, DENV-4 has also been associated with severe forms of the disease and an increasing risk of hemorrhagic manifestations. Herein, the first fatal case of confirmed DENV-4 in Brazil is reported. The patient was an 11-year-old girl from the municipality of Montes Claros in northern Minas Gerais State, Brazil. She had idiopathic thrombocytopenic purpura as a comorbid condition and presented with a fulminant course of infection, leading to death due to hemorrhagic complications. Diagnosis was confirmed by detection of Dengue-specific antibodies using IgM capture enzyme-linked immunosorbent assay and semi-nested RT-PCR. Primary care physicians and other health-care providers should bear in mind that DENV-4 can also result in severe forms of the disease and lead to hemorrhagic complications and death, mainly when dengue infection is associated with coexisting conditions.

KEYWORDS: Dengue; Risk factors; Dengue serotype 4; Epidemiology; Minas Gerais.

INTRODUCTION

Dengue is currently a major public health problem, having become the most significant vector-borne viral disease worldwide. Approximately two billion people live in risk areas, consisting primarily of tropical and subtropical developing countries¹¹. The number of countries reporting dengue virus (DENV) cases has increased dramatically in the past decades as a reflection of the expanding habitat of the vector *Aedes* spp., the poorly planned urbanization of many cities in developing countries, an increased number of susceptible human hosts, and the rapid spread of DENV serotypes through global human travel networks²⁶.

DENV is classified into four distinct serotypes (DENV 1-4). DENV-4 was not detected in Brazil for 28 years after the first clinical and laboratory reports of dengue fever cases in Roraima State during 1981-1982²². Since then, no additional cases have been reported in the country until the reemergence of DENV-4 in Boa Vista, Roraima State, in 2010^{1,18,27}.

Following those first recent detections of DENV-4 in Brazil, the virus was identified in the northern Brazilian states of Amazonas and Pará²⁰. In the Southeast, the first episode of the disease occurred in the state of Rio de Janeiro in 2011¹⁹. The first isolations of DENV-4 in São Paulo occurred in February and March of 2011, and both patients (a 31-year-old woman and a 49-year-old man) made complete recoveries²³.

The four serotypes of dengue virus have been reported in Minas Gerais State. In Minas Gerais, DENV-4 was previously reported and confirmed in the municipality of Frutal in 2011 (unpublished observations). In 2012, DENV-4 was isolated from a growing number of patients in various counties in the state of Minas Gerais. Up to July 2013, there are no published reports of severe DENV-4 cases. To the best of our knowledge, we herein present the first fatal case of confirmed DENV-4 infection in Brazil. The patient lived in Montes Claros, a municipality located in the northern region of the state (16°44'S 43°51'W; 361,971 inhabitants).

(1) Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

(2) Fundação Ezequiel Dias, Belo Horizonte, MG, Brazil.

(3) Hospital Universitário Clemente Faria, Montes Claros, MG, Brazil.

(4) Universidade Estadual de Montes Claros, MG, Brazil.

(5) Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

(6) Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

(7) Departamento de Parasitologia, Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

Correspondence to: Dr. Frederico Figueiredo Amancio, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Alfredo Balena 190, Campus Saúde, 30130-100 Belo Horizonte, MG, Brasil. Phone/Fax: +55.31.3409-9820. E-mail: manzoff@gmail.com

CASE REPORT

An 11-year-old girl with a past relevant medical history of idiopathic thrombocytopenic purpura presented on the 26th of December 2012 complaining of a two-day fever, retro-orbital pain, arthralgia and malaise. Upon examination, she was febrile (39.5 °C), with a maculopapular rash and oropharyngeal hyperemia. The initial blood hematocrit results and platelet count were unrevealing, the patient did not have low platelet counts or plasma leakage (Table 1). She was treated with analgesics (acetaminophen) and oral hydration. The initial suspicion was dengue. The following day, she returned to the hospital with persistent fever and received dipyrone, paracetamol and amoxicillin due to a presumptive diagnosis of bacterial pharyngitis. On the fifth day of symptoms, she was readmitted to the hospital with a high axillary temperature (41 °C), and the disease evolved with dizziness, dyspnea, hiccups and eight episodes of vomiting combined with nasal and gingival bleeding. In the emergency room, resuscitation was initiated with an isotonic crystalloid solution combined with a vasopressor (dopamine). She was transferred to the intensive care unit with severe systemic signs of refractory shock. Upon a physical examination, she had an enlarged palpable liver. Due to altered consciousness and respiratory distress, the patient required orotracheal intubation. Five units of platelets, 1200 mL of fresh frozen plasma and 300 mL of red blood cells were transfused due to a low platelet count and low hematocrit (Table 1).

Table 1
Laboratory data

Date	26/12/2012	29/12/2012 (19:09)	29/12/2012 (21:47)
Hemoglobin (g/dL)	12.6	8.6	6.7
Hematocrit (%)	38.2	25.3	19.8
White blood cells (x10 ³ /mL)	3.8	30.6	36.2
Neutrophils %	74	47	44
Bands %	8	33	36
Lymphocytes (%)	13	16	15
Monocytes (%)	5	3	4
Eosinophils	0	1	1
Platelet count (x10 ³ /mL)	163	32	42
INR*			2.11
Sodium (mEq/L)		136	134
Potassium (mEq/L)		4.3	5.2
Urea (mg/dL)		64	42
Creatinine (mg/dL)		2.32	1.57

INR: International normalized ratio.

Despite intensive care, the patient deteriorated and became hypotensive, hypothermic and died of hemorrhagic shock, possibly secondary to gastrointestinal bleeding, on the sixth day after the start of symptoms. Further history revealed that all of her family had a dengue-like clinical picture (myalgia, fever and rash). Her mother had symptom

onset on December 13th, her father on the 15th and her grandmother on the 20th. There were no recent trips and no contact with natural waters, tick bites or excrement from rats or other animals. Serological tests for yellow fever, hepatitis A and B, leptospirosis and rickettsia were negative. Blood cultures isolated no bacteria. Dengue-specific antibodies were detected in the plasma using an IgM and IgG capture enzyme-linked immunosorbent assay (PanBio, Brisbane, Australia). The sample was collected on the 29th of December 2012, on the fifth day of symptoms. DENV-4 was confirmed by conventional semi-nested reverse transcriptase polymerase chain reaction (semi-nested RT-PCR), which was performed according to LANCIOTTI *et al.*¹³ (Fig. 1).

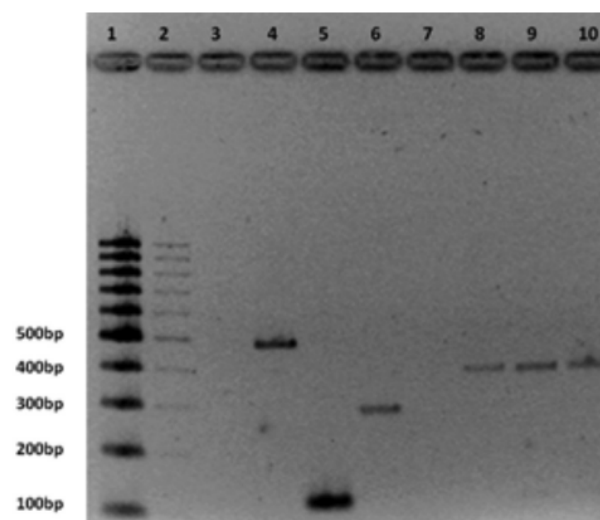


Fig. 1 - Agarose (2%) gel analysis of semi nested RT-PCR products from Dengue virus. Lane 1: 100bpDNA ladder (Bio Labs); Lane 3: negative control; Lane 4: positive control DENV-1 (482bp); Lane 5: positive control DENV-2 (119bp); Lane 6: positive control DENV-3 (290bp); Lane 8 and 9: sample patient (392bp); Lane 10: positive control DENV-4 (392bp).

DISCUSSION

This is the first published case of a confirmed fatal DENV-4 infection in Brazil. Although numerous prospective studies have considered DENV-2 as the dengue virus with the highest risk for severe forms of the disease and death, DENV-4 has also been associated with severe forms of the disease¹⁷ and an increasing risk of hemorrhagic manifestations¹². Among 29 laboratory-confirmed cases of dengue hemorrhagic fever during an outbreak in Puerto Rico in 1986, DENV-4 was isolated from eight patients⁷. In India, two cases of severe DENV-4 were reported in 2009 and 2010, one of them fatal⁴. In Brazil, up to July 2013, there are no published reports of severe dengue cases or death caused by DENV-4.

Serotype is not the only factor that influences dengue severity. Several epidemiologic studies have shown that the risk of severe disease is higher during a secondary dengue virus infection^{6,10,28}. Our patient had positive dengue IgM and IgG antibodies on the fifth day of symptoms. VAZQUEZ *et al.*, found that Panbio Dengue IgM and IgG assays are highly accurate in classifying dengue infection types (primary or secondary infections). According to the author, patients with positive IgM and IgG antibodies could accurately have been classified as having a secondary infection

based on the Panbio assay²⁹. A secondary dengue infection may partially explain the severity of the case report here.

Age has also been associated with severity and poor prognosis. Previous studies have pointed out that children younger than 14 years old were at a higher risk of severe dengue^{9,21} but these findings were not replicated by other researchers. The current WHO³⁰ and the Brazilian guidelines² for dengue management consider, respectively, infancy and children younger than two years old as groups requiring special care. This topic still remains open and needs further studies to define the exact age group at the highest risk.

Apart from serotype, secondary infection, age and a presence of comorbidities are reported as risk factors for severe dengue. To name a few, sickle cell anemia, autoimmune diseases, asthma, hypertension, uremia and diabetes mellitus have already been linked to poorer outcome and severe forms of the disease^{3,5,8,16}. Their presence renders a more complex dengue management and increases the risk of complications³⁰. Idiopathic thrombocytopenic purpura or immune thrombocytopenic purpura in children is an immune-mediated thrombocytopenia, usually benign, with an average recovery time of three months. A small number of children will have recurrent acute thrombocytopenia²⁴. In 1997, RODRÍGUEZ-ANGULO *et al.* reported the case of a 35-year-old man with immune thrombocytopenic purpura who developed dengue with hemorrhagic manifestations; the authors suggested that dengue could have exacerbated the chronic immune process producing more severe thrombocytopenia and bleeding²⁵.

In this report, age, the presence of immune thrombocytopenic purpura and the hemorrhagic manifestations (nasal, gingival and intestinal bleeding) might have contributed to the poor prognosis and death. There was no evidence of plasma leakage and hemorrhagic shock was the probable mechanism of death, as indicated by an abrupt drop in the hemoglobin count and massive digestive bleeding. It is difficult to define exactly if dengue infection was the determinant factor for the patient's death. In our opinion, dengue was the underlying cause of death as the infection initiated the train of events leading to the death. So the patient might have died from dengue instead of dying with dengue.

Despite the negative blood cultures, a diagnosis of concomitant bacterial infection cannot be discarded in the present case. LEE *et al.* have reported concurrent bacteremia in 5.5% of the patients with severe dengue¹⁴. According to the author, patients with bacteremia had higher frequencies of gastrointestinal bleeding and altered consciousness, as observed in our report. The leukocytosis may have been secondary to a bacterial infection; nevertheless, leukocytosis can also occur in the presence of hemorrhagic shock as a consequence of stressful stimuli. LEE *et al.* observed leukocytosis in six of nine patients, who died from dengue, suggesting that massive bleeding and bacteremia were the major causes of leukocytosis in dengue patients¹⁵. Regardless of the cause, the authors have suggested that leukocytosis is associated with poor prognosis in dengue patients and this laboratory abnormality could be useful as a warning sign¹⁵. The authors still suggest that, especially in dengue patients with altered consciousness and leukocytosis, antibiotics should be empirically initiated until a bacterial infection can be excluded.

In Brazil, the dengue hyperendemicity and recent circulation of DENV-4 may partially explain the increase in severe cases and associated

deaths. This case shows that primary care physicians and other healthcare providers should bear in mind that any serotype, including DENV-4, can cause severe forms of disease and lead to hemorrhagic complications and death, mainly when dengue infection is associated with coexisting conditions.

RESUMO

Óbito por dengue 4 no Brasil em paciente com púrpura trombocitopênica idiopática

Dengue é atualmente um importante problema de saúde pública. O vírus da dengue (DENV) é classificado em quatro sorotipos distintos, DENV 1-4. Após 28 anos de ausência, o DENV-4 foi detectado novamente no Brasil em 2010 no Estado de Roraima, e um ano depois, o vírus foi identificado em outros estados do norte do país, Amazonas e Pará, seguido pelos estados do Rio de Janeiro e São Paulo. Em Minas Gerais, o primeiro caso confirmado de DENV-4 ocorreu no município de Frutal em 2011 e, desde então, o sorotipo foi isolado em um número crescente de pacientes. Apesar do DENV-2 estar associado a um maior risco de formas graves e morte, o DENV-4 também tem sido associado a casos graves e a risco aumentado de manifestações hemorrágicas. Neste relato, descrevemos o primeiro caso fatal confirmado por DENV-4 no Brasil. A paciente era uma menina de 11 anos do município de Montes Claros, no norte de Minas Gerais, Brasil. Apresentava púrpura trombocitopênica idiopática e evoluiu de forma fulminante durante a infecção por dengue, com óbito associado a complicações hemorrágicas. O diagnóstico foi confirmado pela detecção de anticorpos IgM específicos para dengue, por método imunoenzimático, e por semi-nested RT-PCR. Médicos e outros profissionais de saúde devem estar cientes que infecções por DENV-4 também podem resultar em formas graves da doença com complicações hemorrágicas e óbito, principalmente em pacientes com comorbidades.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank the staff of the Ezequiel Dias Foundation for their laboratorial support and the Minas Gerais Department of Health for epidemiological data. This report was partially supported by the Brazilian National Dengue Control Program.

REFERENCES

1. Acosta PO, Maito RM, Granja F, Cordeiro JS, Siqueira T, Cardoso MN, *et al.* Dengue virus serotype 4, Roraima State, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:1979-80.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. Dengue: diagnóstico e manejo clínico - adulto e criança. 4º ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
3. Bravo J, Guzmán MG, Kouri GP. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? 1. Individual risk factors for dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1987;81:816-20.
4. Cecilia D, Kakade MB, Bhagat AB, Vallentyne J, Singh A, Patil JA, *et al.* Detection of dengue-4 virus in Pune, Western India after an absence of 30 years - its association with two severe cases. *Virology*. 2011;8:46.
5. Cunha RV, Schatzmayr HG, Miagostovich MP, Barbosa AM, Paiva FG, Miranda RM, *et al.* Dengue epidemic in the State of Rio Grande do Norte, Brazil, in 1997. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999;93:247-9.

AMÂNCIO, F.F.; PEREIRA, M.A.; IANI, F.C.M.; D'ANUNCIACÃO, L.; ALMEIDA, J.L.C.; SOARES, J.A.S.; FERRAZ, M.L.; VALE, T.C.; LAMBERTUCCI, J.R. & CARNEIRO, M. - Fatal outcome of infection by dengue-4 in a patient with thrombocytopenic purpura as a comorbid condition in Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, 56(3): 267-70, 2014.

6. Díaz A, Kourí G, Guzmán MG, Lobaina L, Bravo J, Ruiz A, *et al.* Description of the clinical picture of dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS) in adults. *Bull Pan Am Health Organ*. 1988;22:133-44.
7. Dietz V, Gubler DJ, Ortiz S, Kuno G, Casta-Vélez A, Sather GE, *et al.* The 1986 dengue and dengue hemorrhagic fever epidemic in Puerto Rico: epidemiologic and clinical observations. *P R Health Sci J*. 1996;15:201-10.
8. Figueiredo MA, Rodrigues LC, Barreto ML, Lima JW, Costa MC, Morato V, *et al.* Allergies and diabetes as risk factors for dengue hemorrhagic fever: results of a case control study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4:e699.
9. Guzmán MG, Kouri GP, Bravo J, Valdes L, Vazquez S, Halstead SB. Effect of age on outcome of secondary dengue 2 infections. *Int J Infect Dis*. 2002;6:118-24.
10. Guzmán MG, Kourí G, Martínez E, Bravo J, Riverón R, Soler M, *et al.* Clinical and serologic study of Cuban children with dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Bull Pan Am Health Organ*. 1987;21:270-9.
11. Halstead SB. Dengue. *Lancet*. 2007;370:1644-52.
12. Kumaria R. Correlation of disease spectrum among four dengue serotypes: a five years hospital based study from India. *Braz J Infect Dis*. 2010;14:141-6.
13. Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GJ, Vorndam V. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*. 1992;30:545-51.
14. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Clinical characteristics and risk factors for concurrent bacteremia in adults with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72:221-6.
15. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults: emphasizing the evolutionary pre-fatal clinical and laboratory manifestations. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6:e1532.
16. Lee MS, Hwang KP, Chen TC, Lu PL, Chen TP. Clinical characteristics of dengue and dengue hemorrhagic fever in a medical center of southern Taiwan during the 2002 epidemic. *J Microbiol Immunol Infect*. 2006;39:121-9.
17. Loroño Pino MA, Farfán Ale JA, Rosado Paredes EP, Kuno G, Gubler DJ. Epidemic dengue 4 in the Yucatán, México, 1984. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1993;35:449-55.
18. Naveca FG, Souza VC, Silva GA, Maito RM, Granja F, Siqueira T, *et al.* Complete genome sequence of a dengue virus serotype 4 strain isolated in Roraima, Brazil. *J Virol*. 2012;86:1897-8.
19. Nogueira RM, Eppinghaus AL. Dengue virus type 4 arrives in the state of Rio de Janeiro: a challenge for epidemiological surveillance and control. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106:255-6.
20. Nunes MR, Faria NR, Vasconcelos HB, Medeiros DB, Silva de Lima CP, Carvalho VL, *et al.* Phylogeography of dengue virus serotype 4, Brazil, 2010-2011. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:1858-64.
21. Ooi EE, Goh KT, Wang DN. Effect of increasing age on the trend of dengue and dengue hemorrhagic fever in Singapore. *Int J Infect Dis*. 2003;7:231-2.
22. Osanai CH, Travassos da Rosa AP, Tang AT, do Amaral RS, Passos AD, Tauil PL. Surto de dengue em Boa Vista, Roraima. *Nota prévia*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1983;25:53-4.
23. Rocco IM, Silveira VR, Maeda AY, Silva SJ, Spenassatto C, Bisordi I, *et al.* First isolation of dengue 4 in the state of São Paulo, Brazil, 2011. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2012;54:49-51.
24. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, *et al.* Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113:2386-93.
25. Rodríguez-Angulo EM, Sosa-Muñoz J, García-Miss MR, Farfán-Ale JA, Loroño-Pino MA. A case of autoimmune thrombocytopenic purpura and dengue. *Rev Invest Clin*. 1997;49:47-9.
26. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen VV, Wills B. Dengue. *N Engl J Med*. 2012;366:1423-32.
27. Temporão JG, Penna GO, Carmo EH, Coelho GE, do Socorro Silva Azevedo R, Teixeira Nunes MR, *et al.* Dengue virus serotype 4, Roraima State, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:938-40.
28. Thein S, Aung MM, Shwe TN, Aye M, Zaw A, Aye K, *et al.* Risk factors in dengue shock syndrome. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;56:566-72.
29. Vazquez S, Hafner G, Ruiz D, Calzada N, Guzman MG. Evaluation of immunoglobulin M and G capture enzyme-linked immunosorbent assay Panbio kits for diagnostic dengue infections. *J Clin Virol*. 2007;39:194-8.
30. WHO. Handbook for clinical management of dengue. Geneva: World Health Organization; 2012.

Received: 8 May 2013

Accepted: 2 October 2013

6.4 CAPÍTULO 4

Artigo submetido

Clinical profiles and factors associated with death in adults with dengue admitted to intensive care units, Minas Gerais, Brazil

Autores

Frederico Figueiredo Amâncio, Tiago Pires Heringer, Cristina da Cunha Hueb Barata de Oliveira, Liliane Boaventura Fassy, Frederico Bruzzi de Carvalho, Daniela Pagliari Oliveira, Claudio Dornas de Oliveira, Fernando Otoni Botoni, Fernanda do Carmo Magalhães, José Roberto Lambertucci, Mariângela Carneiro

Clinical profiles and factors associated with death in adults with dengue admitted to intensive care units, Minas Gerais, Brazil

Authors:

Frederico Figueiredo Amâncio^{1,2*}, Tiago Pires Heringer³, Cristina da Cunha Hueb Barata de Oliveira⁴, Liliane Boaventura Fassy⁵, Frederico Bruzzi de Carvalho^{6,7}, Daniela Pagliari Oliveira², Claudio Dornas de Oliveira⁸, Fernando Otoni Botoni^{9,10}, Fernanda do Carmo Magalhães¹¹, José Roberto Lambertucci¹, Mariângela Carneiro^{1,11}

1Pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

2Hospital João XXIII, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

3Hospital Cesar Leite, Manhuaçu, Minas Gerais, Brazil

4Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, Minas Gerais, Brazil

5Hospital Dr. Moises Magalhaes Freire, Pirapora, Minas Gerais, Brazil

6Hospital Eduardo de Menezes, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, Brazil

7Hospital Odilon Behrens, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

8Hospital Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brazil

9Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

10 Hospital Risoleta Tolentino Neves, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

11Departamento de Parasitologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

***Correspondence to the following:** Dr. Frederico Figueiredo Amâncio

Faculdade de Medicina da UFMG, Departamento de Clínica Médica

Avenida Alfredo Balena, 190. Belo Horizonte - Minas Gerais - Brazil

CEP: 30130-100, Phone: +55-31-34099820, E-mail: manzoff@gmail.com

Abstract

The purpose of our study was to describe the clinical profile of dengue-infected patients admitted to Brazilian intensive care units (ICU) and evaluate factors associated with death.

A longitudinal, multicenter case series study was conducted with laboratory-confirmed dengue patients admitted to nine Brazilian ICUs situated in Minas Gerais state, southeastern Brazil from January 1, 2008, to December 31, 2013. Demographic, clinical and laboratory data; disease severity scores; and mortality were evaluated. A total of 97 patients were studied. The in-ICU and in-hospital mortality rates were 18.6% and 19.6%, respectively. Patients classified as having severe dengue according to current World Health Organization classifications showed an increased risk of death in a univariate analysis. Nonsurvivors were older, exhibited lower serum albumin concentrations and higher total leukocyte counts and serum creatinine levels. Other risk factors (vomiting, lethargy/restlessness, dyspnea/respiratory distress) were also associated with death in a univariate analysis. Multivariate analysis indicated that in-hospital mortality was significantly associated with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and the Sequential Organ Failure Assessment score. The ICU and in-hospital mortality observed in this study were higher than values reported in similar studies. An increased frequency of ICU admission due shock/hypotension, respiratory failure, higher severity indices and scarcity of ICU beds may explain the higher mortality.

Key words: intensive care unit; dengue; dengue hemorrhagic fever; dengue shock syndrome; organ failure.

Introduction

Dengue is the most important arbovirolosis in the world, with 2.5 billion people at risk and 50 million new cases every year. The World Health Organization (WHO) estimates that 20,000 people die from dengue every year [1,2]. Most cases and deaths occur in developing countries and are managed in primary care settings or general clinical wards; however, a significant proportion of severe cases require intensive care [1,3]. Few studies have addressed the clinical and laboratory aspects of dengue cases treated in intensive care units [4-6].

Currently, Brazil is the leading country in terms of the number of dengue cases reported worldwide [1]. The country has experienced an expansion of basic health assistance over the last 20 years, but there are still tertiary care centers that lack a sufficient number of hospital beds [7]. In developing countries, such as Brazil, where ICU beds can be a limited health resource, understanding the causes of dengue admissions and deaths could improve the management of critical dengue patients.

Minas Gerais state is the second most populous state in Brazil (Brazilian Institute of Geography and Statistics - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE 2014) [8], and an increased number of deaths from dengue have been reported here over the last decade. Since 2011, with the introduction of dengue serotype 4 in Minas Gerais state, all four serotypes now circulate, and, in 2013, a major epidemic occurred with approximately half a million dengue cases reported [9].

The purpose of this study was to describe the clinical aspects of dengue patients admitted to intensive care units and to identify the factors associated with death.

Methods

Study site

The study was carried out in Minas Gerais state, which is located in southeast Brazil and is the second most populous Brazilian state (19,597,330 inhabitants) (Brazilian Institute of Geography and Statistics - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE 2013) [8]. Dengue is endemic in most parts of Minas Gerais, and two major epidemics occurred between 2008 and 2013; approximately 269,000 and 500,000 dengue cases were reported statewide in 2010 and 2013, respectively [9,10].

Study design and subjects

This study is a longitudinal, multicenter case series study that included only adult patients (≥ 15 years) with laboratory-confirmed cases of dengue admitted to nine intensive care units (ICUs) in Minas Gerais state, Brazil, from January 1, 2008, to December 31, 2013. Only the first ICU admission was considered. Laboratory-confirmed dengue cases included those with at least one of the following positive laboratory results: dengue polymerase chain reaction (PCR), dengue immunoglobulin-M (IgM), nonstructural protein 1 (NS1) antigen test, or viral isolation.

This study was approved by the Universidade Federal de Minas Gerais Institutional Ethical Review Board and by the Ethical Review Boards of the hospitals that had one; the need to obtain a signed informed consent form from the participants was waived.

Data collection

Investigators (AFF, FLB, HTP), who are all physicians with dengue experience, reviewed the medical records of patients using standardized forms. To facilitate comparability, this study was undertaken using similar definitions to those used previously in other studies [5,6]. Based on the patient medical records, the cause of each patient's admission was assigned by the investigator to one of the following groups: **respiratory failure**, patients who required oxygen supplementation and/or mechanical ventilation; **neurological failure**, patients with an altered consciousness and/or seizures; **shock or hypotension due systemic inflammatory response syndrome**, patients with hypotension or shock who required volume or vasopressor agents; **severe thrombocytopenia with or without minor bleeding manifestations**; **severe gastrointestinal bleeding**, hypotension or shock due to melena or hematemesis; **renal failure**, defined as the need for renal replacement; **cardiac failure**, myocarditis, heart failure or pulmonary embolism; and **miscellaneous**, patients with any other cause. If more than one cause was identified, the investigator reported the primary cause that instigated the request for ICU treatment. Data were collected regarding age, sex, Charlson index [11], laboratory exam results (including serum albumin and transaminase levels during the first 24 hours of ICU admission), use of invasive mechanical ventilation and vasopressor agents, and length of the hospital and ICU stays. The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score [12] and the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score [13] were determined for each patient on the first ICU day. Each patient was classified upon ICU admission according WHO 1997 [14] and WHO 2009 criteria [15]. Definitions of dengue hemorrhagic fever (DHF) and grading of DHF were based on WHO 1997 criteria [14]. DHF patients had to fulfill the following criteria: (1) signs and symptoms compatible with dengue according to the WHO; (2) plasma leakage according to clinical or radiological evidence of fluid accumulation or increased hematocrit by at least 20% or hypoalbuminemia (albumin level < 3.5 g/dL); (3)

hemorrhagic manifestations at any site or positive tourniquet test; (4) platelet count $\leq 100,000$ cell/mm³. According to the WHO 2009 criteria [15], patients were classified as having dengue with warning signs if there were reports of abdominal pain or tenderness, vomiting, clinical fluid accumulation, mucosal bleeding, lethargy or restlessness, hepatomegaly and a rise in hematocrit concurrent with a rapid drop in platelet count. Severe dengue criteria included the following symptoms: (1) severe plasma leakage leading to shock or fluid accumulation with respiratory distress, (2) severe bleeding, (3) severe organ involvement or (4) transaminase levels ≥ 1000 units/L. We recorded survival at the time of ICU discharge and at hospital discharge.

Statistical Analysis

A database was generated using EpiData (version 3.2, EpiData Association, Odense, Denmark) and analyzed using Statistical Package for Social Sciences software (SPSS, version 12.0). Continuous data were compared using the Student's *t* test or the Wilcoxon rank-sum test. Categorical variables were analyzed using the chi-square or Fisher exact tests. The strength of association was evaluated using an odds ratio (OR) and a 95% confidence interval (CI). Variables associated with death from dengue at a significance level of 0.20 in the univariate analysis were included in the multivariate analysis. A step-by-step backward selection procedure was used to select the variables and to produce the final multivariate logistic regression models. Only the variables that showed significant associations ($p < 0.05$) with death from dengue remained in the final model. Final model fit was assessed using the Hosmer-Lemeshow test [16]. Receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed for the continuous laboratory variables and severity scores [17].

Results

Descriptive

During the period of study, 370 patients with cases of suspected dengue (≥ 15 years) were admitted to public intensive care units statewide (Table S1). A total of 97 laboratory-confirmed dengue patients were included in our study. All patients had just one admission to the ICU. The mean age was 42.6 ± 20.3 years, ranging from 15 to 91 years old, and 49.5% of the patients were men. Shock or hypotension due to a systemic inflammatory response, severe thrombocytopenia with or without minor bleeding and respiratory failure were the main causes of admission, comprising 22 (22.7%), 22 (22.7%) and 21 (21.6%) patients, respectively. Fever, myalgia and headache were the most frequent dengue symptoms. Among the warning signs, abdominal pain and vomiting were the most common. Hemorrhagic manifestations were reported in 71 (73.2%) patients. Spontaneous skin hemorrhagic manifestations were reported in 29 patients, petechiae in 23 patients (23.7%), ecchymosis in nine patients (9.3%) and suffusions in 6 patients (6.2%). Mucosal bleeding was reported in 29 patients, gum bleeding in 13 (13.4%), epistaxis in 12 (12.4%) and hematuria in 9 (9.3%) (Table 1). Some patients presented more than one hemorrhagic manifestation. Tourniquet tests were reported for eight patients, and six of these were positive. The serum albumin concentration was available for 69 patients. Median serum albumin was 2.9 g/dL, and 56 (81.2%) patients had serum albumin levels of less than 3.5 g/dL.

Treatments, events and interventions are shown in Table 2. Antibiotics were employed in 45 (45.4%) patients: 21 due to pneumonia, 13 due to unspecified sepsis, 5 due to urinary infection, 2 due to pharyngitis and the rest due to endocarditis (1), phlebitis (1), diverticulitis (1) and diarrhea (1). Twenty-two (22.7%) patients were treated for septic shock, and 14 (14.4%) were given steroids as adjuvant septic shock therapy during their ICU stay. Thirty patients required inotropic or vasopressor agents (30.9%), and 29 required mechanical

ventilation (29.9%) during their ICU stay. Fifteen patients (15.5%) were on mechanical ventilation before ICU admission, and twelve (12.4) were using inotropic or vasopressor agents. Two patients had cardiorespiratory arrest before ICU admission.

The in-ICU and in-hospital mortality rates were 18.6 and 19.6%, respectively. One patient who was discharged alive from the ICU died five days later in a ward.

Factors associated with death

Given that just one patient died after discharge from the ICU, we performed univariate and logistic regression analyses based on in-hospital mortality. Then, the 19 nonsurvivors were compared with the 78 survivors.

Nonsurvivors were older than survivors and more frequently reported hypertension, chronic renal disease, smoking history and a Charlson index value of ≥ 2 . Among the warning signs, vomiting, lethargy or restlessness were more common in nonsurvivors. Hemorrhagic bleeding and its variations were not associated with death (Table 3). In-hospital mortality was significantly associated with the APACHE II and SOFA scores.

The duration of illness preceding hospital admission and the length of time in the ICU were similar between survivors and nonsurvivors. Nonsurvivors spent a shorter length of time in the hospital than that of survivors (Table 3).

Regarding laboratory results, nonsurvivors were found to have lower serum albumin levels, higher serum creatinine levels and higher leucocyte counts compared to survivors. There was a trend of increased cell band percentages among nonsurvivors. Although this continuous variable was not statistically significant, when categorized patients who presented cell band percentages $\geq 10\%$ at ICU admission showed an increased risk of death (OR: 4.47, 95% CI: 1.40-14.30, $p=0.008$). Transaminase levels were reported in 85 out of 97 patients

(87.6%) upon admission. Three patients demonstrated $AST \geq 1000$, and two patients had $ALT \geq 1000$. Transaminase levels were similar between survivors and nonsurvivors.

APACHE II and SOFA scores demonstrated excellent areas under the ROC curve (AUROCs) for the prediction of hospital mortality; the APACHE II AUROC was 0.935 (95% CI: 0.887-0.982), and the SOFA AUROC was 0.912 (95% CI: 0.830-0.993) (Fig. 1). The respiratory and cardiovascular components of SOFA were the best predictors, whereas the SOFA coagulation and hepatobiliary scores could not be used to discriminate between survivors and nonsurvivors. Hematocrit, platelet counts, AST and ALT ROC curve analysis were not able to discriminate nonsurvivors from survivors. Hematocrit, platelets, AST and ALT each demonstrated AUROC values of 0.499 (95% CI: 0.347-0.651), 0.465 (95% CI: 0.322-0.609), 0.624 (95% CI: 0.463-0.785) and 0.568 (95% CI: 0.406-0.731), respectively. Serum albumin and leucocyte counts were moderately accurate in discriminating survivors from nonsurvivors. The AUROC values were 0.740 (95% CI: 0.576-0.903) and 0.774 (95% CI: 0.658-0.889), respectively. We defined the cutoff for serum albumin and the leucocyte count as a compromise between sensibility and specificity. Patients with serum albumin ≤ 2.8 g/dL demonstrated an 8.5 times increased risk of dying in-hospital (OR: 8.50, 95% CI: 1.72-42.07, $p=0.007$), and those with leucocyte counts $\geq 6,000$ cells had an 8.53 higher risk of death (OR: 8.53, 95% CI: 2.29-31.78, $p < 0.001$).

Patients classified as having severe dengue upon ICU admission had a 10.7 times higher risk of dying than did those classified as having dengue with warning signs (Table 3). DHF categories were not associated with death; however, when we analyzed DHF grades III and IV versus DHF grades I and II and DF, there was a trend towards an increased risk of death among the first group (OR: 2.92, 95% CI: 0.96-8.82, $p=0.051$).

Among treatments and interventions, inotropic support and mechanical ventilation before and during the ICU stay were associated with death, as was the need for renal

replacement. Nonsurvivors reported an increased frequency of blood transfusions, antibiotic use and septic shock (Table 3).

Because APACHE II and SOFA demonstrated significant collinearity (Pearson correlation: 0.727, $p < 0.001$), we performed a multivariate analysis with each score in an independent model. However, none of the other variables that showed statistical significance in the univariate analysis and were included in both models remained in the final model.

Dengue WHO classifications

According to the current WHO (2009) classifications, all patients were classified as having dengue with warning signs or severe dengue. Thirty-four (50.7%) out of sixty-seven patients classified as having severe dengue were not classified as DHF, and of those forty-seven dengue patients classified as DHF, fourteen (29.8%) were not classified as having severe dengue (Table 4).

Both classifications showed a significant overlap in severity grade between their categories (Fig. 2). Patients classified as having severe dengue had median and interquartile ranges for SOFA and APACHE II scores of 6.0 (4.0-9.0) and 14.0 (8.0-20.0), respectively, and those classified as having warning signs had values of 3.0 (1.0-4.0) and 6.0 (4.0-10.25), respectively. Patients classified as DF, DHF I and II, and DHF III and IV had median SOFA values of 4.0 (1.0-7.25), 4.0 (3.0-6.0) and 8.5 (5.25-12.75), respectively, and median APACHE II values of 9.5 (4.75-16.0), 10.0 (5.0-15.0) and 16.0 (11.75 -24.75), respectively. However, according to the WHO 2009 classifications, all patients with $\text{SOFA} \geq 8$ were classified as having severe dengue, and 32 of 35 patients (91.4) with $\text{APACHE II} \geq 15$ were classified as having severe dengue (Fig. 2).

Discussion

To the best of our knowledge, our study is one of few to focus on dengue patients admitted to ICUs and the first of these studies to be conducted in Brazil. Furthermore, it is the first to evaluate dengue WHO classifications in the intensive care setting. Unlike other studies that evaluated factors associated with death in general dengue-infected populations [18-20], our evaluation examined a population of dengue patients with a high frequency of organ dysfunction, hemorrhagic manifestations and warning signs.

The in-ICU and in-hospital mortality rates observed in our study exceeded the desirable mortality rate suggested by the WHO [1,3]. Indian studies have reported variable mortalities; Chandralekha [4] and Juneja [6] reported mortalities of 11.1% (8 deaths among 72 patients) and 6.1% (12 deaths among 198 patients), respectively, in similar studies conducted in Indian ICUs. Although the first study did not report severity score data, the latter reported a median APACHE II score of 7.5, which indicate more severe disease in the patients included in our study. The clinical characteristics of our population, such as an increased proportion of patients admitted with shock, respiratory failure, higher severity indices and lower albumin levels, may explain the higher mortality. Schmitz study [5], who only included patients who fulfilled the criteria for dengue hemorrhagic fever or dengue shock syndrome, noted a similar mortality rate of 19%.

Several studies have showed that older dengue patients have an increased risk of dying [21,22]. The increased risk is likely associated with an increased number of comorbid conditions [21] and the progressive deterioration of cardiovascular reserves that occurs during aging [3,21].

Interestingly, leucocyte counts and serum albumin levels were associated with death, whereas hematocrit and platelet count were not. Cell band percentages revealed a trend towards an association with mortality. Low levels of serum albumin have been associated

with an increased risk of death for dengue patients and among the general population of critical care patients [23,24]. Hypoalbuminemia is a classical marker of plasma leakage in dengue patients and can be useful as a early sign of severity [23,25]. Regarding leucocyte count, a recent study showed that increased leucocyte and cell band counts were associated with bacterial infection and a higher risk of death in dengue patients [26]. The authors still suggested that leukocytosis and cell band percentages could be used as warning signs in dengue patients [26]. Our results reinforce the importance of blood cell analysis in critical dengue patients. In addition to evaluating hemoconcentration and decreased platelet counts, the presence of increased leucocyte counts and bands could indicate an increased risk of a non-favorable outcome.

Although several univariate analysis variables were associated with death, none of them remained in the models when APACHE II and SOFA scores were included. It is likely that the high predictive ability of the scores and the low number of events (deaths) limited the performance of those variables in the multivariate models. However, this finding emphasizes the fact that, independent of other possible risk factors, the severity of disease according to APACHE II and organ dysfunction levels upon ICU admission are the main factors associated with death.

In our study, 45 patients received antibiotics, and half were treated for septic shock. It can be difficult to decide between treating bacterial sepsis in dengue shock or dengue with severe organ dysfunction, as the clinical picture for severe sepsis or septic shock can be very similar to that for severe dengue patients [27-29]. Although delaying antibiotic use may increase the risk of death in possibly coinfecting patients, indiscriminate use may increase the risk of multiresistant bacteria [30]. In addition, steroid use could be an additional point of conflict during the treatment of severe dengue cases. Sepsis survival protocols advocate steroids for selected patients with septic shock [30], whereas their use during dengue shock is

not recommended due the potential for harm [15]. Dual infection was important because, based on death certificates from the nineteen dengue patients who died during our study, seven (36.8%) presumably died from bacterial infection associated with dengue (Table S2). Although some studies have addressed these questions regarding septic shock treatment and steroid use in critical dengue patients [27,29], they remain important issues that should be clarified.

The WHO 2009 dengue classifications are better able to discriminate compared with the previous WHO classifications when comparing nonsurvivors to survivors. The great advantage of the current WHO dengue classifications (WHO 2009) is that they incorporate the definition of any organ dysfunction as a criterion for severe dengue [15], whereas the WHO (1997) dengue classifications considered only cardiovascular dysfunction (hypotension or shock) as the criterion for DHF grade III and IV [14]. However, as shown here, even those patients classified as having severe dengue are part of a continuum that includes patients with low and high risks for death. Despite controversies regarding dengue classification, our data suggest that, among dengue patients who are admitted to ICU, organ failure and the severity index based on APACHE II are more valuable than are the dengue WHO classifications for predicting survival.

Several studies have shown that comorbid conditions, such as preexisting diabetes mellitus, hypertension and renal chronic disease, are risk factors for death [15,31-33]. In our study, hypertension, chronic renal disease and Charlson index values of at least 2 were associated with death, as was a history of smoking. Comorbid conditions make dengue management challenging, as fluid management becomes more difficult with comorbidities associated with cardiopulmonary and renal dysfunctions [3,15].

Our finds reinforce the studies of Juneva [6] and Shmitiz [5], who showed the importance of nonhematologic dysfunction among the factors associated with death in ICU

settings. Second to bone marrow suppression and increased peripheral destruction, thrombocytopenia appears to be more of a dengue marker than a real dysfunction predictor of mortality in most critical dengue patients.

With regard to warning signs, our data highlighted the fact that even in critical dengue patients, certain warning signs could be reliable markers of unfavorable outcomes. It is likely that vomiting and lethargy are early markers of associated organ dysfunction. Whereas vomiting could be a sign of splanchnic hypoperfusion, lethargy can be an early sign of neurological dysfunction.

Our study had several limitations. It was conducted only in public hospitals, which may not be representative of the dengue population admitted in ICUs during the time period studied. Furthermore, as a retrospective study, data collected from medical charts may be inadequate due to omitted or inaccurate information. Misclassification due to the complexity of categorizing the participants into specific groups (according to the causes of admission and WHO dengue classifications) is also a limitation.

We believe that, rather than prioritizing patients with severe dengue for intensive care treatment, earlier admission during the initial phase of organ dysfunction and close monitoring of dengue with warning signs for early recognition of organ failure and hypoperfusion signs could help decrease mortality. Moreover, considering that one of the major functions of the intensive care unit is to provide advanced physiological monitoring to titrate fluids and therapies and avoid fluid overload, intensive monitoring of dengue patients with multiple preexisting comorbidities or limited cardiopulmonary reserves could prevent the progressive deterioration of disease.

In conclusion, the in-ICU and in-hospital mortalities observed in this study were higher than those reported in similar studies. High proportions of ICU admission due to shock/hypotension, respiratory failure and higher severity indices, as well as a scarcity of ICU

beds, may explain the higher mortality reported here. Prompt ICU admission of severe dengue cases during the early stages of organ dysfunction and increased numbers of ICU beds are important strategies to decrease mortality.

Acknowledgments

This study had financial support from the Brazilian Ministry of Health (grant no. 258/2012). The authors thank all health staff from the hospitals involved, the Minas Gerais Epidemiology State Department and the Brazilian Ministry of Health for their cooperation and support.

References

1. World Health Organization (2012) Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020. World Health Organization.
Available:<http://www.who.int/denguecontrol/9789241504034/en/>. Accessed 25 June 2013.
2. Gubler DJ, Meltzer MI (1999) Impact of dengue/ dengue hemorrhagic fever on the developing world. *Advances in Virus Research* 53: 35-70.
3. World Health Organization (2012) Handbook for clinical management of dengue.
Available: http://www.who.int/tdr/publications/handbook_dengue/en/. Accessed 25 June 2013.
4. Chandralekha, Gupta P, Trikha A (2008) The north Indian dengue outbreak 2006: a retrospective analysis of intensive care unit admissions in a tertiary care hospital. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 102: 143-147.
5. Schmitz L, Prayag S, Varghese S, Jog S, Bhargav-Patil P, et al. (2011) Nonhematological organ dysfunction and positive fluid balance are important determinants of outcome in adults with severe dengue infection: a multicenter study from India. *J Crit Care* 26: 441-448.
6. Juneja D, Nasa P, Singh O, Javeri Y, Uniyal B, et al. (2011) Clinical profile, intensive care unit course, and outcome of patients admitted in intensive care unit with dengue. *J Crit Care* 26: 449-452.
7. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J (2011) The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet* 377: 1778-1797.

8. Brazil (2010) Censo Demográfico Brasileiro. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Available: <http://www.ibge.gov.br>. Accessed 25 June 2013.
9. Amâncio FF, Ferraz ML, Almeida MC, Pessanha JE, Iani FC, et al. (2014) Dengue virus serotype 4 in a highly susceptible population in Southeast Brazil. *J Infect Public Health* doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2014.07.016>
10. Campos KB, Amâncio FF, de Araújo VE, Carneiro M (2014) Factors associated with death from dengue in the state of Minas Gerais, Brazil: historical cohort study. *Trop Med Int Health* doi: 10.1111/tmi.12425
11. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40: 373-83.
12. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13: 818-829.
13. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, et al. (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22: 707-710.
14. World Health Organization (WHO) (1997). Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: World Health Organization.
15. World Health Organization (2009) Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. First ed. Geneva.
16. Hosmer DW, Lemeshow S (1989) Applied logistic regression. New York: John Wiley & Sons. 307 p.
17. Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD (2000) Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests. *Prev Vet Med* 45: 23-41.
18. Bravo J, Guzmán MG, Kouri GP. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? (1987) 1. Individual risk factors for dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 81: 816-820.
19. Thein S, Aung MM, Shwe TN, Aye M, Zaw A, et al. (1997) Risk factors in dengue shock syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 56:566-572.
20. Figueiredo MA, Rodrigues LC, Barreto ML, Lima JW, Costa MC, et al. (2010) Allergies and diabetes as risk factors for dengue hemorrhagic fever: results of a case control study. *PLoS Negl Trop Dis* 4:e699.

21. Lee IK, Liu JW, Yang KD (2008) Clinical and laboratory characteristics and risk factors for fatality in elderly patients with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 79:149-153.
22. Moraes GH, de Fátima Duarte E, Duarte EC (2013) Determinants of mortality from severe dengue in Brazil: a population-based case-control study. *Am J Trop Med Hyg* 88: 670-676.
23. McCluskey A, Thomas AN, Bowles BJ, Kishen R (1996) The prognostic value of serial measurements of serum albumin concentration in patients admitted to an intensive care unit. *Anaesthesia* 51: 724-727.
24. Villar-Centeno LA, Díaz-Quijano FA, Martínez-Vega RA (2008) Biochemical alterations as markers of dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 78:370-374.
25. Brito CA, Albuquerque Mde F, Lucena-Silva N (2007) Plasma leakage detection in severe dengue: when serum albumin quantification plays a role?. *Rev Soc Bras Med Trop* 40:220-223.
26. Lee IK, Liu JW, Yang KD (2012) Fatal dengue hemorrhagic fever in adults: emphasizing the evolutionary pre-fatal clinical and laboratory manifestations. *PLoS Negl Trop Dis* 6:e1532.
27. Lee IK, Liu JW, Yang KD (2005) Clinical characteristics and risk factors for concurrent bacteremia in adults with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 72:221-226.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão (2013) *Dengue: diagnóstico e manejo clínico - adulto e criança*. 4^o ed. Brasília: Ministério da Saúde. 80p.
29. See KC, Phua J, Yip HS, Yeo LL, Lim TK (2013) Identification of concurrent bacterial infection in adult patients with dengue. *Am J Trop Med Hyg* 89:804-810.
30. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, et al. (2013) Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012*. *Crit Care Med* 41: 580-637.
31. Pang J, Salim A, Lee VJ, Hibberd ML, Chia KS, et al (2012) Diabetes with hypertension as risk factors for adult dengue hemorrhagic fever in a predominantly dengue serotype 2 epidemic: a case control study. *PLoS Negl Trop Dis* 6: e1641.

32. Thein TL, Leo YS, Fisher DA, Low JG, Oh HM, et al (2013) Risk factors for fatality among confirmed adult dengue inpatients in Singapore: a matched case-control study. *PLoS One* 22: e81060.
33. Karunakaran A, Ilyas WM, Sheen SF, Jose NK, Nujum ZT (2014) Risk factors of mortality among dengue patients admitted to a tertiary care setting in Kerala, India. *J Infect Public Health* 7:114-120.

Tables:

Table 1 – Characteristics of 97 laboratory-confirmed dengue patients admitted to ICUs from 2008-2013 in Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

Characteristics	Patients, <i>n</i> =97
Age (years), mean (SD)	42.6 (20.3)
Male sex, n (%)	48 (49.5)
Main reason for ICU admission, n (%)	
Shock or hypotension due to SRIS	22 (22.7)
Severe thrombocytopenia with or without minor bleeding	22 (22.7)
Respiratory failure	21 (21.6)
Gastrointestinal bleeding	9 (9.3)
Neurological failure	5 (5.2)
Renal failure	5 (5.2)
Cardiac failure	3 (3.1)
Other	10 (10.2)
Comorbid conditions, n (%)	
Hypertension	28 (28.9)
Diabetes mellitus	14 (14.4)
Renal chronic disease	4 (4.1)
Smoking	9 (9.3)
Charlson Index, n (%)	
0	67 (69.1)
1	15 (15.5)
2	9 (9.2)
3	4 (4.1)
4	2 (2.1)
Signs and symptoms, n (%)	
Fever	94 (96.9)
Myalgia	91 (93.8)
Headache	66 (68.0)
Retro-orbital pain	49 (50.5)
Arthralgia	29 (29.9)
Rash	18 (18.6)
Cough	13 (13.4)
Diarrhea	18 (18.6)
Plasma leakage signs	
Cavitary effusion	28 (28.9)
Edema	12 (12.4)
Hematocrit increase	12 (12.4)
Warning signs	
Abdominal pain and/or tenderness	58 (59.8)
Vomiting	43 (44.3)
Hepatomegaly	14 (14.4)

Hypotension and/or syncope	49 (50.5)
Dyspnea and/or respiratory distress	42 (43.3)
Lethargy or restlessness	20 (20.6)
Oliguria	12 (12.4)
Hemorrhagic manifestations (any)	71 (73.2)
Mucosal bleeding	29 (29.9)
Spontaneous bleeding of the skin	29 (29.9)
Gastrointestinal bleeding	22 (22.7)
APACHE II score, median (IR)	11 (6-16.5)
SOFA score, median (IR)	4 (2-8)
Duration of ICU stay (days), median (IR)	2.0 (1.0-5.0)
Duration of hospital stay (days), median (IR)	6.0 (4.0-12.5)
Time from symptoms onset to hospitalization (days), median (IR)	4.0 (3.0-6.0)
Dengue according to WHO 2009 criteria at ICU admission, n (%)	
Dengue with warning signs	29 (29.9)
Severe dengue	68 (70.1)
Dengue according to WHO 1997 criteria at ICU admission, n (%)	
Dengue	50 (51.6)
Dengue hemorrhagic fever grade I and II	27 (27.8)
Dengue hemorrhagic fever grade III and IV	20 (20.6)
Mortality	
In-ICU mortality, n (%)	18 (18.6)
In-hospital mortality, n (%)	19 (19.6)

SD, standard deviation; SRIS, systemic inflammatory response syndrome; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; IR, interquartile range; WHO, World Health Organization; ICU, intensive care unit.

Table 2 – Laboratory results, events and interventions in the 97 dengue patients admitted to intensive care units in Minas Gerais, Brazil.

Characteristics	Patients (n=97)
Laboratory values	
Albumin (g/dL), mean ± SD	2.8 ± 0.6
Platelet count, mean ± SD	95,217 ± 72,478
Leukocyte count, mean ± SD	7,671 ± 6,498
Hematocrit, mean ± SD	34.7 ± 6.9
Hemoglobin (g/dL), mean ± SD	11.7 ± 2.4
Bast cell (%), mean ± SD	5.2 ± 7.8
Creatinine (g/dL), median (IR)	0.9 (0.6-1.3)
AST (U/L), median (IR)	69 (31-197)
ALT (U/L), median (IR)	52 (30-126)
Cardiorespiratory arrest before ICU, n (%)	2 (2.1)
Vasopressor or inotropic support before ICU, n (%)	12 (12.4)
Mechanical ventilation before ICU, n (%)	15 (15.5)
Mechanical ventilation during ICU stay, n (%)	29 (29.9)
Vasopressor or inotropic support during ICU stay, n (%)	30 (30.9)
Renal-replacement therapy, n (%)	12 (12.4)
Red blood cell transfusion, n (%)	12 (12.4)
Platelet transfusion, n (%)	23 (23.7)
Fresh frozen plasma transfusion, n (%)	14 (14.4)
Septic shock during ICU stay, n (%)	22 (22.7)
Steroid use, n (%)	14 (14.4)
Antibiotic treatment, n (%)	45 (45.4)

SD, standard deviation; IR, interquartile range; ICU, intensive care unit; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase.

Table 3 – Univariate analysis of variables associated with in-hospital mortality among laboratory-confirmed dengue patients admitted to ICUs in Minas Gerais, Brazil.

Variable	Nonsurvivors	Survivors	OR (IC)	<i>p</i>
Age (years), mean (SD)	51.7 (18.2)	40.4 (20.4)		0.029
Male sex, n (%)	13 (68.4)	35 (44.9)	2.66 (0.92-7.72)	0.066
Duration of ICU stay (days), median (IR)	2.0 (1.0-6.0)	2.5 (1.0-4.3)		0.532
Duration of hospital stay (days), median (IR)	4.0 (3.0-8.0)	7.0 (4.0-13.3)		0.011
Time from symptoms onset to hospitalization (days), median (IR)	4.0 (3.0-7.0)	4.0 (2.0-6.0)		0.187
Diabetes, n (%)	2 (10.5)	12 (15.4)	0.65 (0.13-3.17)	0.730
Hypertension, n (%)	9 (47.4)	19 (24.4)	2.80 (0.99-7.89)	0.047
Renal chronic disease, n (%)	3 (15.8)	1 (1.3)	14.44 (1.41-147.85)	0.023
Smoking, n (%)	5 (26.3)	4 (5.1)	6.61 (1.58-27.71)	0.013
Charlson index ≥ 2 , n (%)	6 (31.6)	9 (11.5)	3.54 (1.08-11.64)	0.030
SOFA, mean (SD)	10.4 (3.3)	4.1 (2.9)		<0.001
APACHE II, mean (SD)	22.2 (4.9)	9.7 (6.3)		<0.001
Abdominal pain and/or tenderness, n (%)	13 (68.4)	45 (57.7)	1.59 (0.55-4.62)	0.392
Vomiting, n (%)	13 (68.4)	30 (38.5)	3.47 (1.19-10.10)	0.018
Hepatomegaly, n (%)	3 (15.8)	11 (14.1)	1.14 (0.29-4.58)	1.000
Hypotension and/or syncope, n (%)	11 (57.9)	38 (48.7)	1.45 (0.53-3.99)	0.473
Lethargy or restlessness, n (%)	8 (42.1)	12 (15.4)	4.00 (1.33-12.00)	0.022
Dyspnea or respiratory distress, n (%)	13 (68.4)	29 (37.2)	3.66 (1.26-10.68)	0.014
Cavitary effusion, n (%)	7 (36.8)	21 (26.9)	1.58 (0.55-4.56)	0.392
Clinical edema, n (%)	2 (10.5)	10 (12.8)	0.80 (0.16-4.00)	1.000
Hemorrhagic manifestations (any), n (%)	11 (57.9)	60 (76.9)	0.41 (0.14-1.18)	0.093
Mucosal bleeding, n (%)	5 (26.3)	24 (30.8)	0.80 (0.26-2.48)	0.704
Spontaneous bleeding of the skin, n (%)	7 (36.8)	22 (28.2)	1.49 (0.52-4.26)	0.461
Gastrointestinal bleeding, n (%)	4 (21.1)	18 (23.1)	0.89 (0.26-3.02)	0.850
Hemoglobin (g/dL), mean \pm SD	11.4 \pm 2.8	11.8 \pm 2.3		0.917
Hematocrit (%), mean \pm SD	34.2 \pm 7.6	34.8 \pm 6.7		0.913
Platelets (%), mean \pm SD	83,338 \pm 76,224	98,186 \pm 71,973		0.602
Leucocyte count, mean \pm SD	12,667 \pm 8,313	6,450 \pm 5,835		0.024
Cell bands (%), median (IR)	9.3 \pm 12.0	4.1 \pm 6.0		0.051
Creatinine (mg/dL), median (IR)	1.7 (0.9-2.6)	0.8 (0.6-1.1)		0.007
ALT (U/L), median (IR)	63 (31-157)	47 (30-117)		0.374
AST (U/L), median (IR)	151 (43-474)	67 (31-172)		0.126
Albumin (g/dL), mean \pm SD	2.5 \pm 0.6	2.9 \pm 0.6		0.007
Dengue according to WHO 2009 criteria at ICU admission, n (%)				
Dengue with warning signs	1 (5.3)	29 (37.2)	1	
Severe dengue	19 (94.7)	49 (62.8)	10.7 (1.4-84.0)	0.007
Dengue according to WHO 1997 criteria at ICU admission, n (%)				
Dengue	10 (52.6)	40 (51.3)	1	
Dengue hemorrhagic fever grade I and II	2 (10.6)	25 (32.1)	0.32 (0.06-1.58)	
Dengue hemorrhagic fever grade III and IV	7 (36.8)	13 (16.6)	2.15 (0.68-6.80)	0.062
Cardiorespiratory arrest before ICU, n (%)	2 (10.5)	0 (0.0)	---	0.037
Vasopressor or inotropic support before ICU, n (%)	7 (36.8)	5 (6.4)	8.52 (2.32-31.25)	<0.001

Mechanical ventilation before ICU, n (%)	9 (47.4)	6 (7.7)	10.80 (3.17-36.82)	<0.001
Dialysis during ICU, n (%)	6 (31.6)	6 (7.7)	5.54 (1.55-19.85)	0.005
Vasopressor or inotropic support during ICU, n (%)	16 (84.2)	14 (17.9)	24.38 (6.25-95.18)	<0.001
Mechanical ventilation during ICU, n (%)	19 (100.0)	10 (12.8)	---	<0.001
Red blood cell transfusion, n (%)	5 (26.3)	7 (9.0)	3.62 (1.01-13.06)	0.040
Fresh frozen plasma transfusion, n (%)	5 (26.3)	9 (11.5)	2.74 (0.79-9.41)	0.100
Platelet transfusion, n (%)	4 (21.1)	19 (24.7)	0.83 (0.25-2.80)	0.761
Antibiotic treatment, n (%)	16 (84.2)	28 (35.9)	9.52 (2.55-35.55)	<0.001
Septic shock treatment, n (%)	9 (47.4)	13 (16.7)	4.50 (1.53-13.25)	0.004
Steroid use, n (%)	5 (26.3)	9 (35.9)	2.74 (0.79-9.41)	0.100

SD, standard deviation; ICU, intensive care unit; IR, interquartile range; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; ALT, alanine aminotransferase ; AST, aspartate aminotransferase; WHO, World Health Organization

Table 4 – Comparison between the WHO 1997 dengue classification and WHO 2009 dengue classification for laboratory-confirmed dengue patients admitted to ICUs in Minas Gerais, Brazil

	DF n (%)	DHF I & II n (%)	DHF III & IV n (%)	Total n (%)
Dengue with warning signs	16 (16.5)	14 (14.4)	-	30 (30.9)
Severe dengue	34 (35.1)	13 (13.4)	20 (20.6)	67 (69.1)
Total	50 (51.6)	27 (27.8)	20 (20.6)	97 (100)

DF: dengue fever; DHF I & II: dengue hemorrhagic fever grade I and II; DHF III & IV: dengue hemorrhagic fever grade III and IV.

Figures:

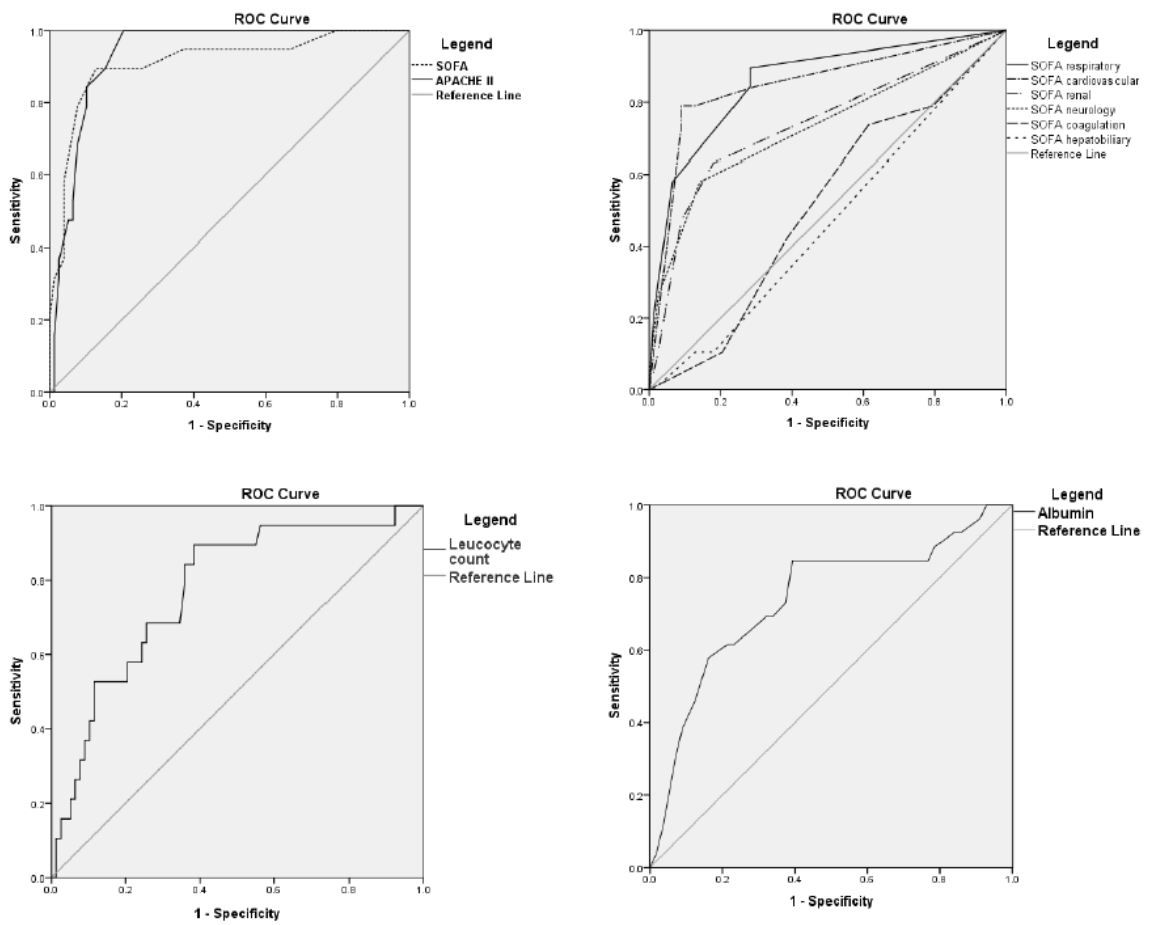


Figure 1 – APACHE II score, SOFA score, total leukocyte count and serum albumin concentration AUROCs

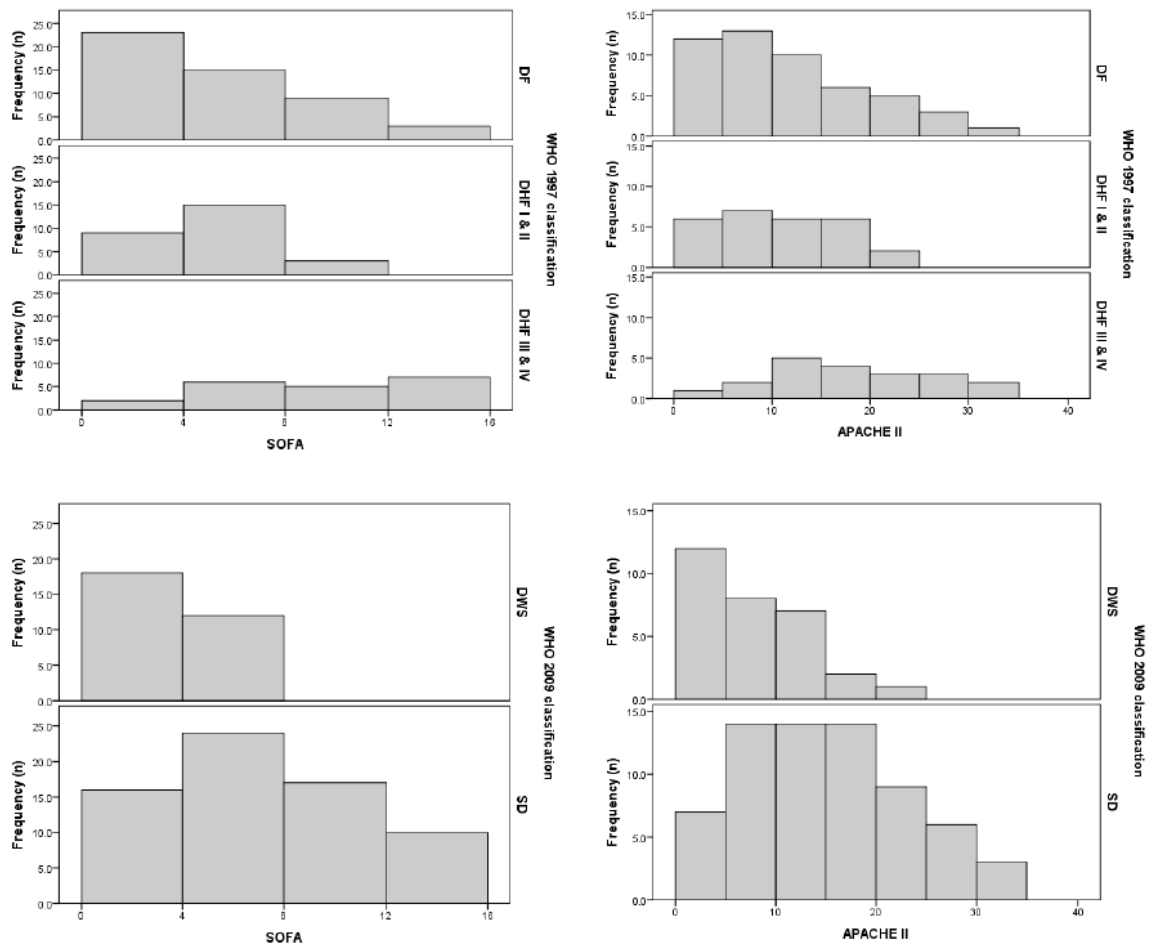


Figure 2 – Number of patients in the WHO 1997 and 2009 dengue classifications according to SOFA and APACHE II scores

DF: dengue fever; DHF I & II: dengue hemorrhagic fever grade I and II; DHF III & IV: dengue hemorrhagic fever grade III and IV; DWS: dengue with warning signs; SD: severe dengue.

Supplementary Table 1 – Number of suspected dengue cases (ages ≥ 15 years old)

hospitalized in public health hospitals, admitted to public intensive care units and deceased from 2008-2013 in Minas Gerais, Brazil

Variable	Year						Total
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	
Patients hospitalized (n)	1,908	2,132	5,916	1,858	1,172	6,025	19,011
Deaths (n)	14	25	51	27	11	55	183
Patients admitted to ICU (n)	35	23	121	32	16	143	370
Deaths among ICU-treated patients (n)	6	2	24	13	5	33	83
ICU case-fatality rate	17.1	8.7	19.8	40.6	31.3	23.1	22.4
Dengue suspected patients who died without ICU treatment, n (%)	8 (57.1)	23 (92.0)	27 (52.9)	14 (51.9)	6 (54.5)	22 (40.0)	100 (54.6)

Source: Unified Health System (Sistema Único de Saúde, SUS) Hospital Information System (SIH)

Supplementary Table 2 – Death certificates from 19 dengue patients admitted to intensive care units in Minas Gerais, Brazil

Cause of death	n (%)
Shock due to dengue	4 (21.1)
Septic shock from pneumonia due to dengue	3 (15.8)
Cardiogenic shock from myocarditis due to dengue	2 (10.5)
Disseminated intravascular coagulation from shock due to dengue	1 (5.3)
Sepsis from endocarditis due to dengue	1 (5.3)
Sepsis from peritonitis due to dengue	1 (5.3)
Cardiogenic shock from pulmonary embolism due to dengue	1 (5.3)
Hemorrhagic stroke due to dengue	1 (5.3)
Respiratory failure (metabolic acidosis) due to dengue	1 (5.3)
Septic shock	1 (5.3)
Hemorrhagic shock due to dengue in a cirrhotic patient	1 (5.3)
Ischemic stroke due to dengue shock	1 (5.3)
Pneumonia from hemorrhagic stroke due to dengue	1 (5.3)
Total	19 (100.0)

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo é o primeiro a realizar uma revisão dos dados epidemiológicos do estado de Minas Gerais. O estudo permite criar uma perspectiva histórica da doença como também apontar pontos a serem aperfeiçoados nos próximos anos. A análise dos casos admitidos em unidades de terapia intensiva é a primeira no Brasil e a quarta no mundo com ênfase em pacientes críticos. Descrevemos a entrada dos quatro sorotipos no território mineiro, a repercussão da entrada do vírus DENV-4 como também o primeiro óbito por DENV-4 no estado, o primeiro relatado no Brasil.

7.1 Tendências epidemiológicas

Comparado a outras regiões do mundo, Dengue em Minas Gerais apresenta uma história relativamente recente. Assim como outros estados brasileiros, a doença tornou-se endêmica a partir de meados da década de 90 (SIQUEIRA et al., 2005). Isto explica a baixa soroprevalência encontrada nos dois inquéritos realizados na capital mineira (CUNHA et al., 2008; PESSANHA et al., 2014) e indica ainda alta susceptibilidade da população do Estado.

Nosso estudo demonstra que a doença ocorre de forma heterogênea no Estado e que algumas áreas apresentam comportamento específico independente da situação epidemiológica do Estado. Nos anos de 2005 e 2006, como exemplo, aumento do número de casos ocorreu prioritariamente na região do Triângulo Mineiro sem demais repercussões em outras áreas do Estado. Considerando a extensão territorial do Estado, nossa análise reforça a necessidade de planejamentos de controle de vetor e planos de contingência assistenciais que superem os limites municipais, mas que tenham especificidades regionais.

Apesar da história recente, aproximadamente 20 anos após a detecção do mosquito *Aedes aegypti* na Zona da Mata, o Estado apresenta em torno de 90% dos seus municípios infestados com o vetor e 70% com casos confirmados da doença. As únicas barreiras que ainda parecem impor alguma resistência à dispersão do vetor e a da doença são as barreiras naturais resultando em menor número de casos nas áreas do Estado com clima subtropical de altitude e regiões de altitudes mais elevadas das serras da Canastra, Espinhaço e Mantiqueira.

A série histórica de Minas Gerais apresenta um aumento continuado da incidência dos casos. Os dados de incidência da doença entre os anos 2001 a 2010 indica uma tendência maior de aumento na incidência entre crianças do que em outras faixas etárias. Entretanto, considerando o envelhecimento da população (IBGE, 2010), a alta susceptibilidade ainda encontrada em adultos (CUNHA et al., 2008; PESSANHA et al., 2014) e a perspectiva de

vacina (DURBIN et al., 2010), talvez o Estado nunca apresente padrão de incidência semelhante ao encontrada no sudoeste asiático onde as crianças são as mais afetadas.

7.2 Vigilância laboratorial

De 1987 a 2011 ocorre a introdução consecutiva dos quatro sorotipos de dengue. Os dados de identificação viral demonstram um padrão muito semelhante ao nacional (TEIXEIRA et al., 2013); forte predomínio de DENV-1 e DENV-2 até o início da primeira década do milênio, DENV-3 predominado principalmente entre 2003 e 2009, retorno do DENV-1 e DENV-2 no início desta década e reintrodução do DENV-4. Entretanto, é importante salientar que, da mesma forma que a incidência, a distribuição dos sorotipos virais não ocorreu de forma homogênea. Os anos de predominância de DENV-3, 2003 a 2008, apresentaram altas incidências localizadas no Vale do Rio Doce e Triângulo Mineiro poupando regiões classicamente endêmicas para a doença como a Região Metropolitana de Belo Horizonte e Oeste de Minas. Este fato sugere uma alta susceptibilidade para DENV-3 em grande parte do território mineiro. Uma análise mais profunda das variações regionais quanto aos sorotipos é limitada devida à baixa coleta de amostras para determinação dos sorotipos em determinados anos e áreas. A FUNED expandiu nos últimos anos o número de amostras enviadas para isolamento viral e incorporou novas técnicas de determinação virológica como RT-PCR. Atualmente todas as regionais de saúde do Estado possuem capacidade de coleta de amostras para determinação do sorotipo viral o que tornará a vigilância laboratorial dos sorotipos de dengue mais representativa das diversas regiões do Estado.

Nosso estudo demonstrou que com o aumento do número de casos de dengue, houve uma tendência de decréscimo de casos confirmados ou descartados por critério laboratorial. Este aumento de casos concluídos por critério clínico-epidemiológico pode resultar em maior fragilidade do sistema de vigilância de doenças virais e outras síndromes febris agudas, principalmente porque são doenças com sinais e sintomas inespecíficos de difícil diferenciação com base apenas em dados clínicos. O atual contexto epidemiológico com iminente chegada do vírus Chykungunya, epidemia de Ebola na África e a presença de outras doenças febris agudas endêmicas de Minas Gerais, reforça a necessidade de aprimoramento do sistema de vigilância laboratorial para doenças febris agudas. Vários países já possuem sistemas de vigilância laboratorial baseados em síndromes infecciosas com realização de múltiplos exames diagnósticos específicos (LUCINDA et al., 2006; FORSHEY et al., 2010;

NADJM et al., 2012) no intuito de definir e identificar em tempo oportuno novas doenças ou mudanças no padrão das atuais. No Brasil, esforços têm sido realizados neste sentido, não obstante de âmbito regional ou temporário (OLIVEIRA et al., 2001; MORAES et al., 2011).

7.3 Vigilância epidemiológica e classificações de dengue

Analisar a letalidade por dengue envolve vários desafios. Um dos principais é encontrar um denominador estável que possa ser utilizado como base de um indicador confiável e que seja de fácil reprodutibilidade. A classificação de dengue proposta pela Organização Mundial de Saúde em 1997 durante vários anos foi aceita com este propósito, entretanto ao longo dos anos observou-se uma dificuldade de aplicação clínica e epidemiológica (WHO, 2009) principalmente associada à necessidade de dados laboratoriais e dificuldade de interpretar sinais de extravasamento plasmático. A nova classificação proposta em 2009 favorece a utilização clínica, mas sua aplicação como base de um indicador de letalidade ainda necessita de futuras avaliações. O Brasil utilizou o termo dengue com complicações como substituto para os casos graves que não preenchiam os critérios de febre hemorrágica da dengue. O termo permitiu que muitos casos graves e óbitos fossem incluídos como base do indicador da letalidade. Nossos dados referentes ao período 2001 a 2010 sugerem que, mesmo com a inclusão do termo “dengue com complicações”, os indicadores de letalidade para casos graves ainda se mostraram instáveis, provavelmente pela subnotificação e dificuldade de categorização de casos como graves (febre hemorrágica da dengue ou dengue com complicações). A partir de 2014, o Brasil incorporou a nova classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde para definição de casos em todo Brasil. Futuros estudos são necessários para avaliar se a nova classificação permitirá uma melhor comparação entre dados de letalidade entre regiões e países.

Outro aspecto que merece ser ressaltado é que apesar de todo esforço em definir um denominador, pouco tem sido discutido sobre o que é um óbito por dengue. A definição internacionalmente aceita e corroborada Ministério da Saúde do Brasil é que a causa básica de óbito é “a doença ou lesão que iniciou a cadeia de acontecimentos patológicos que conduziram diretamente à morte” (BRASIL, 2011). Não obstante, muitos profissionais de saúde ou profissionais da vigilância epidemiológica comumente confundem causa básica com causa terminal. Como exemplo, se um paciente com dengue desenvolver um acidente vascular hemorrágico e evoluir com pneumonia, choque séptico e óbito, ainda assim a causa que iniciou a cadeia de acontecimentos patológicos permanece sendo dengue. A discussão é

importante, pois comumente casos como este são concluídos como óbitos por outras causas não entrando nas estatísticas oficiais. Omissões ou classificações indevidas de óbito causam substancial impacto nos indicadores de letalidade impossibilitando comparações e interpretações adequadas dos dados.

7.4 Perfil clínico e fatores associados aos óbitos em unidades de terapia intensiva

A análise dos dados referentes aos pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva reforça a importância de alguns sinais clínicos como vômitos, dispneia e letargia como preditores de evolução desfavorável. Enfatiza ainda a importância do achado de aumento dos leucócitos e presença aumentada de bastonetes no hemograma como fator associado ao óbito. Por fim, sugere que em pacientes críticos com dengue disfunções cardiorespiratórias são melhores preditores de óbito que fatores clássicos descritos como plaquetopenia e hemoconcentração (MORAES et al., 2013).

A despeito de ampla discussão envolvendo sinais de alarme e fatores associados aos óbitos por dengue, observamos em nosso estudo uma letalidade principalmente associada à gravidade do paciente admitido na UTI. Baseado nos dados do SIH-SUS foi possível verificar que aproximadamente 54% dos casos suspeitos de dengue registrados que evoluíram para o óbito não foram admitidos em UTIs. Mesmo considerando que a maior parte dos casos de dengue é de acompanhamento ambulatorial ou serão tratados em enfermarias, pacientes com disfunções orgânicas e casos graves apresentam necessidades de monitorização e cuidados especiais, apenas disponíveis em unidades de maior complexidade.

Maior oferta de leitos de unidades de terapia intensiva durante epidemias e internações precoces de pacientes em fases iniciais de disfunções orgânicas poderão prevenir futuros óbitos.

7.5 Limitações

Como limitações deste estudo, ressaltamos que os diversos resultados apresentados são baseados em dados secundários, ou oriundos de bancos de dados ou prontuários, com potencial de perdas, omissões e registros incorretos de dados. A respeito das notificações, sabemos que a subnotificação de casos de dengue ocorre e pode-se apresentar de forma heterogênea entre unidades de saúde (DUARTE et al., 2006).

Além disso, bases oficiais como o SINAN e o SIH não apresentam informações clínicas e epidemiológicas mais abrangentes, como comorbidades ou alguns sinais e sintomas clínicos, o que impede análises mais profundas em relação a tendências ou outros fatores potencialmente associados ao óbito. Apesar das limitações, vale ressaltar que o Brasil se destacou nos últimos anos como um dos principais países na manutenção e desenvolvimento de bancos de dados em saúde o que possibilitou que vários estudos como este fossem realizados (SIQUEIRA et al., 2005; CAMPOS et al., 2014).

O preenchimento correto e padronizado de fichas de notificações e a manutenção de bancos de dados de boa qualidade tornam-se essenciais como base para estudos epidemiológicos e instrumentos facilitadores de tomadas de decisões para serviços e gestores em saúde pública.

7.6 Perspectivas

A análise dos dados epidemiológicos da dengue no estado de Minas Gerais sugere a permanência de altas incidências de casos nos próximos anos. A ausência de vacinas licenciadas e as dificuldades associadas ao controle do vetor impõem a necessidade de aprofundarmos os estudos referentes aos fatores de risco para formas graves e óbitos pela doença. Considerando a circulação dos quatro sorotipos no estado de Minas Gerais e a história epidemiológica de outras regiões endêmicas é provável que epidemias de grande porte sejam mais frequentes, de três a cinco anos. A perspectiva de uma vacina é uma das armas que pode alterar substancialmente este panorama.

Vários estudos têm apontado o manejo clínico insatisfatório e o não seguimento de protocolos assistenciais como as principais causas associadas às altas letalidades (FIGUEIRÓ et al.). Recente revisão realizada aponta uma redução da letalidade de casos de síndrome do choque da dengue nos últimos 40 anos no sudeste asiático (HUY et al., 2013). Os autores sugerem que os programas de educação em saúde orientados para profissionais de saúde e para população com base em hidratação precoce foram uma das razões da melhora na letalidade. Entretanto, é importante ressaltar que vários fatores externos aumentam o risco de erros de informação e cognitivos no manejo assistencial dos casos. Entre elas podemos ressaltar a sobrecarga dos serviços de saúde, disponibilidade limitada de leitos para internação hospitalar e ausência de educação continuada para profissionais de saúde, principalmente aqueles envolvidos em unidades de urgência e emergência (MORRISON & RUDOLPH, 2011). Envolvimento institucional no intuito de assegurar condições assistenciais de menor

risco ao paciente e manutenção de programas de educação permanente para profissionais de saúde são medidas necessárias para melhorar a qualidade do manejo clínico dos pacientes.

8 CONCLUSÕES

Principais conclusões do estudo:

- O estado de Minas Gerais apresentou aumento da incidência de casos de dengue durante o período de 2001 a 2010.
- A maior incidência de casos de dengue no período de 2001 a 2010 foi observada entre adultos jovens, entretanto o maior risco de óbito foi observado entre pessoas com idade maior ou igual a 65 anos.
- A distribuição espacial da dengue no território mineiro apresenta-se de forma heterogênea. As regiões Sul/Sudoeste e Campo das Vertentes apresentaram, durante os anos avaliados, baixa incidência de casos, enquanto as áreas de alta incidência apresentaram distribuição variável, conforme o ano analisado.
- O Estado apresenta, desde 2011, a circulação dos quatro sorotipos da dengue.
- Em um período de aproximadamente dois anos o DENV-4 se tornou um dos sorotipos virais predominantes e contribuiu com a maior epidemia observada no Estado, no ano de 2013, sendo responsável por parte dos óbitos observados.
- Durante a epidemia de dengue de 2013, o maior risco de óbitos ocorreu na faixa etária ≥ 65 anos.
- O primeiro óbito descrito por DENV-4 em Minas Gerais ocorreu em uma criança com história prévia de púrpura trombocitopênica autoimune e provável infecção prévia pelo vírus da dengue.
- As principais variáveis associadas ao óbito entre os pacientes com dengue admitidos em unidades de terapia intensiva foram os escores prognósticos APACHE II e SOFA.
- A nova classificação de dengue definida pela OMS em 2009 apresentou melhor predição de óbito entre os pacientes admitidos em UTI do que a classificação anterior definida em 1997.

REFERÊNCIAS

ALEXANDER, N. et al. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American Countries. **Trop. Med. Int. Health**, Oxford, v. 16, n. 8, p. 936-948, 2011.

ALMEIDA, M. C. M. et al. Dinâmica intra-urbana das epidemias de dengue em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 1996-2002. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 10, p. 2385-2395, 2008.

AMÂNCIO, F. F. et al. Fatal outcome of infection by dengue 4 in a patient with thrombocytopenic purpura as a comorbid condition in Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, São Paulo, v. 56, n. 3, p. 267-270, 2014.

ANDERS, K. L. et al. Epidemiological factors associated with dengue shock syndrome and mortality in hospitalized dengue patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, Baltimore, v. 84, p. 127-134, 2011.

ANDERSON, K.B., et al. Burden of symptomatic dengue infection in children at primary school in Thailand: a prospective study. **Lancet**, London, v. 369, n. 9571, p. 1452-1459, 2007.

ANDRIES, A. C. et al. Field evaluation and impact on clinical management of a rapid diagnostic kit that detects dengue NS1, IgM and IgG. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, San Francisco, v. 6, n. 12, p. e1993, 2012.

ARAÚJO, F. M. et al. Central nervous system involvement in dengue: a study in fatal cases from a dengue endemic area. **Neurology**, New York, v. 78, n. 10, p. 736-742, 2012.

BALMASEDA, A. et al. Assessment of the World Health Organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, Baltimore, v. 73, p. 1059-1062, 2005.

BARCELOS, F. L. et al. Dengue virus 3 genotype 1 associated with dengue fever and dengue hemorrhagic fever, Brazil. **Emerg. Infect. Dis.**, Atlanta, v. 14, n. 2, p. 314-316, 2008.

BARNIOL, J. et al. Usefulness and applicability of revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. **BMC Infect. Dis.**, London, v. 11, p. 106, 2011.

BARRETO, M. L.; TEIXEIRA, M. G. Dengue in Brazil: epidemiological situation and contributions for a research agenda. **Estud. Av.**, São Paulo, v. 22, p. 53-72, 2008.

BLACKSELL, S. D. et al. Comparison of seven commercial antigen and antibody enzyme-linked immunosorbent assays for detection of acute dengue infection. **Clin. Vaccine Immunol.**, Washington, v. 19, n. 5, p. 804-810, 2012.

BLACKSELL, S. D. et al. Evaluation of the Panbio dengue virus nonstructural 1 antigen detection and immunoglobulin M antibody enzyme-linked immunosorbent assays for the diagnosis of acute dengue infections in Laos. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, New York, v. 60, n. 1, p. 43-49, 2008.

BLACKSELL, S. D. et al. The comparative accuracy of 8 commercial rapid immunochromatographic assays for the diagnosis of acute dengue virus infection. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 42, n. 34, p. 1127-1134, 2006.

BRAGA, I. A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 16, n. 2, p. 113-118, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Federal de Medicina. Centro Brasileiro de Classificação de Doenças. **A declaração de óbito**: documento necessário e importante. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. 40 p

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Dengue no Brasil: situação atual e atividades de controle e prevenção. **Bol. Eletrôn. Epidemiol.**, Brasília, ano 2, n. 3, p. 1-8, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Dengue**: instruções para pessoal de combate ao vetor: manual de normas técnicas. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2001. 84 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**, 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 816 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. **Dengue**: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 80 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 160 p.

BURKE, D. S. et al. A prospective study of dengue infections in Bangkok. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, Baltimore, v. 38, p. 172-180, 1988.

CAMPOS, K. B. et al. Factors associated with death from dengue in the state of Minas Gerais, Brazil: historical cohort study. **Trop. Med. Int. Health**, Oxford, Oct. 2014. In press.

CAO, X. T. et al. Evaluation of the World Health Organization standard tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Vietnam. **Trop. Med. Int. Health**, Oxford, v. 7, p. 125-132, 2002.

CARDOSA, J. et al. Dengue virus serotype 2 from a sylvatic lineage isolated from a patient with dengue hemorrhagic fever. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, San Francisco, v. 3, n. 4, p. e423, 2009.

CARROL, I. D.; TOOWY, S.; GOMPEL, A. V. Dengue fever and pregnancy: a review and comment. **Travel Med. Infect. Dis.**, Amsterdam, v. 5, n. 3, p. 183-188, 2007.

CATÃO, R. C. **Dengue no Brasil**: abordagem geográfica na escala nacional. São Paulo: Cultura Acadêmica, 2012. 175 p.

CHAKRAVARTI, A.; KUMARIA, R. Circulating levels of tumour necrosis factor-alpha & interferon-gamma in patients with dengue & dengue haemorrhagic fever during an outbreak. **Indian J. Med. Res.**, New Delhi, v. 123, p. 25-30, 2006.

CHAN, D. P. et al. Ophthalmic complications of dengue. **Emerg. Infect. Dis.**, Atlanta, v. 12, n. 2, p. 285-289, 2006.

CHATERJI, S. et al. Evaluation of the NS1 rapid test and the WHO classification schemes for use as bedside diagnosis of acute dengue fever in adults. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, Baltimore, v. 84, n. 2, p. 224-228, 2011.

CHHOUR, Y. M. et al. Hospital-based diagnosis of hemorrhagic fever, encephalitis, and hepatitis in Cambodian children. **Emerg. Infect. Dis.**, Atlanta, v. 8, n. 5, p. 485-489, 2002.

CHIEN, L.J. et al. Development of real-time reverse transcriptase PCR assays to detect and serotype dengue viruses. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 44, n. 4, p. 1295-1304, 2006.

CORRÊA, P. R. et al. *Aedes aegypti* infestation and occurrence of dengue in the city of Belo Horizonte, Brazil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 39, p. 33-40, 2005.

COTA, G. F.; ANDRADE, V. A.; BROCK, D. R. Características clínicas, laboratoriais e epidemiológicas de pacientes com suspeita de febre hemorrágica em um centro de referência em doenças infecciosas. **RBM Rev. Bras. Med.**, São Paulo, v. 65, n. 9, p. 292-296, 2008.

CUNHA, M. C. M. et al. Fatores associados à infecção pelo vírus do dengue no Município de Belo Horizonte, Estado de Minas Gerais, Brasil: características individuais e diferenças intra-urbanas. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 17, n. 3, p. 217-230, 2008.

DE OLIVEIRA POERSCH, C. et al. Dengue virus infections: comparison of methods for diagnosing the acute disease. **J. Clin. Virol.**, Amsterdam, v. 32, n. 4, p. 272-277, 2005.

DEEN, J. L. et al. The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment. **Lancet**, London, v. 368, n. 9530, p. 170-173, 2006.

DEL ANGEL, R. M.; REYES-DEL VALLE, J. Dengue vaccines: strongly sought but not a reality just yet. **PLoS Pathog.**, San Francisco, v. 9, n. 10, p. e1003551, 2013.

DELMINA, S. et al. Etiology of exanthema in children in a dengue endemic area. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 5, p. 354-358, 2006.

DONALISIO, M. R.; GLASSER, C. M. Vigilância entomológica e controle de vetores do dengue. **Rev. Bras. Epidemiol.**, São Paulo, v. 5, p. 259-270, 2002.

DONALISIO, M. R. **O dengue no espaço habitado**. São Paulo: Hucitec/Funcraf, 1999.

DUARTE, H. H.; FRANÇA, E. B. Data quality of dengue epidemiological surveillance in Belo Horizonte, Southeastern Brazil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, n. 1, p. 134-142, 2006.

DURBIN, A. P. et al. A single dose of any of four different live attenuated tetravalent dengue vaccines is safe and immunogenic in flavivirus-naive adults: a randomized, double-blind clinical trial. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v. 207, p. 957-965, 2012.

EHRENKRANZ, N. J. et al. Pandemic dengue in Caribbean countries and the southern United States; past, present and potential problems. **New Engl. J. Med.**, Boston, v. 285, p. 1460-1469, 1971.

ENDY, T. P. et al. Epidemiology of inapparent and symptomatic acute dengue virus infection: a prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. **Am. J. Epidemiol.**, Baltimore, v. 156, n. 1, p. 40-51, 2002.

FAVIER, C. et al. Influence of spatial heterogeneity on an emerging infectious disease: the case of dengue epidemics. **Proc. Biol. Sci.**, London, v. 272, n. 1568, p. 1171-1177, 2005.

FELIX, A. C. et al. Low sensitivity of NS1 protein tests evidenced during a dengue type 2 virus outbreak in Santos, Brazil, in 2010. **Clin. Vaccine Immunol.**, Washington, v. 19, n. 12, p. 1972-1976, 2012.

FIGUEIREDO, L. T. M. Febres hemorrágicas por vírus no Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, v. 39, n. 2, p. 203-210, 2006.

FIGUEIRÓ, A. C. et al. Death from dengue fever as a sentinel event for evaluation of quality of healthcare: a case study in two municipalities in Northeast Brazil, 2008. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 12, p. 2373-2385, 2011.

FORSHEY, B. M. et al. Arboviral etiologies of acute febrile illnesses in Western South America, 2000-2007. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, San Francisco, v. 4, n. 8, p. e787, 2010.

FRANÇA, J. L.; VASCONCELLOS, A. C. **Manual para normalização de publicações técnico-científicas**. 9. ed. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2014. 263 p.

FRESH, J. W. et al. Philippine hemorrhagic fever: a clinical, laboratory, and necropsy study. **J. Lab. Clin. Med.**, St. Louis, v. 73, n. 3, p. 451-458, 1969.

GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Clin. Microbiol. Rev.**, Washington, v. 11, n. 3, p. 480-496, 1998.

GUY, B. et al. From research to phase III: preclinical, industrial and clinical development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine. **Vaccine**, Kidlington, v. 29, n. 42, p. 7229-7241, 2011.

GUZMAN, M. G.; KOURI, G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. **J. Clin. Virol.**, Amsterdam, v. 27, n. 1, p. 1-13, 2003.

GUZMAN, M. G. et al. Dengue haemorrhagic fever in Cuba. II. Clinical investigations. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, London, v. 78, n. 2, p. 239-241, 1984.

GUZMAN, M. G. et al. Multi-country evaluation of sensitivity and specificity of two commercially-available NS1 Elisa assays for dengue diagnosis. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, San Francisco, v. 4, n. 8, p. e811, 2010.

HALL, W. C. et al. Demonstration of yellow fever and dengue antigens in formalin-fixed paraffin-embedded human liver by immunohistochemical analysis. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, Baltimore, v. 45, n. 4, p. 408-417, 1991.

HALSTEAD, S. B. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. **Science**, Washington, v. 239, p. 476-481, 1998.

HALSTEAD, S. B. Dengue. **Lancet**, London, v. 370, p. 1644-1652, 2007.

HALSTEAD, S. B. Antibody, macrophages, dengue virus infection, shock, and hemorrhage: a pathogenetic cascade. **Rev. Infect. Dis.**, Chicago, v. 11, p. S830-S839, 1989.

HALSTEAD, S. B. et al. Dengue hemorrhagic fever in South Vietnam: report of the 1963 outbreak. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, Baltimore, v. 14, n. 5, p. 819-830, 1965.

HAMMON, W. M.; RUDNICK, A.; SATHER, G. E. Viruses associated with epidemic hemorrhagic fevers of the Philippines and Thailand. **Science**, Washington, v. 15, n. 131, p. 1102-1103, 1960.

HAYES, E. B.; GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v. 11, p. 311-317, 1992.

HEINZ, F. X.; STIASNY, K. Flaviviruses and their antigenic structure. **J. Clin. Virol.**, Amsterdam, v. 55, n. 4, p. 289-295, 2012.

HENCHAL, E. A. et al. Dengue virus-specific and flavivirus group determinants identified with monoclonal antibodies by indirect immunofluorescence. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, Baltimore, v. 31, n. 4, p. 830-836, 1982.

HO, L. J. et al. Infection of human dendritic cells by dengue virus causes cell maturation and cytokine production. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 166, p. 1499-1506, 2001.

HOLMES, E. C.; TWIDDY, S. S. The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus. **Infect. Genet. Evol.**, Amsterdam, v. 3, p. 19-28, 2006.

HUY, N. T. et al. Factors associated with dengue shock syndrome: a systematic review and meta-analysis. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, San Francisco, v. 26, n. 7, p. e2412, 2013.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo demográfico 2010**. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=mg>>. Acesso em: 10 set. 2013.

IGARASHI, A. Isolation of a Singh's *Aedes albopictus* cell clone sensitive to dengue and Chikungunya viruses. **J. Gen. Virol.**, London, v. 40, n. 3, p. 531-544, 1978.

JESSIE, K. et al. Localization of dengue virus in naturally infected human tissues, by immunohistochemistry and in situ hybridization. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v. 189, p. 1411-1418, 2004.

JOHNSON, B. W.; RUSSELL, B. J.; LANCIOTTI, R. S. Serotype-specific detection of dengue viruses in a fourplex real-time reverse transcriptase PCR assay. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 43, p. 4977, 2005.

KALAYANAROOJ, S. et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v. 176, p. 313-321, 1997.

KHOR, C. C. et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for dengue shock syndrome at MICB and PLCE1. **Nat. Genet.**, New York, v. 43, p. 1139-1141, 2011.

KOURI, G. P. et al. Dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic, 1981. **Bull. World Health Organ.**, Geneve, v. 67, p. 375-380, 1989.

KOURI, G. P.; GUZMAN, M. G.; BRAVO, J. R. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? A integral analysis. **Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.**, London, v. 81, p. 821-823, 1987.

KROEGER, A. et al. Dengue. **Nat. Rev. Microbiol.**, London, v. 2, n. 5, p. 360-361, 2004.

KUMAR, R. et al. Prevalence of dengue infection in north Indian children with acute hepatic failure. **Ann. Hepatol.**, Mexico, v. 7, n. 1, p. 59-62, 2008.

KUNO, G. Review of the factors modulating dengue transmission. **Epidemiol. Rev.**, Baltimore, v. 17, p. 321-335, 1995.

LAMBRECHTS, L.; SCOTT, T. W.; GUBLER, D. J. Consequences of the expanding global distribution of *Aedes albopictus* for dengue virus transmission. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, San Francisco, v. 4, n. 5, p. e646, 2010.

LANCIOTTI, R. S. et al. Molecular evolution and epidemiology of dengue-3 viruses. **J. Gen. Virol.**, London, v. 75, p. 65-75, 1994.

LEE, I. K.; LIU, J. W.; YANG, K. D. Clinical and laboratory characteristics and risk factors for fatality in elderly patients with dengue hemorrhagic fever. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, Baltimore, v. 79, n. 2, p. 149-153, 2008.

LEE, I. K.; LIU, J. W.; YANG, K. D. Clinical characteristics and risk factors for concurrent bacteremia in adults with dengue hemorrhagic fever. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, Baltimore, v. 72, n. 2, p. 221-226, 2008.

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.**, San Francisco, v. 6, n. 2, p. e1532, 2012.

LEITMEYER, K. C. Dengue virus structural differences that correlate with pathogenesis. **J. Virol.**, Washington, v. 73, n. 6, p. 4738-4747, 1999.

LEO, Y. S. et al. Confirmed adult dengue deaths in Singapore: 5-year multi-center retrospective study. **BMC Infect. Dis.**, London, v. 11, p. 123, 2011.

LEONG, A. S. et al. The pathology of dengue hemorrhagic fever. **Semin. Diagn. Pathol.**, Philadelphia, v. 24, p. 227-236, 2007.

LIBRATY, D. H. et al. Differing influences of virus burden and immune activation on disease severity in secondary dengue-3 virus infections. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v. 185, p. 1213-1221, 2002a.

LIBRATY, D. H. et al. High circulating levels of the dengue virus nonstructural protein NS1 early in dengue illness correlate with the development of dengue hemorrhagic fever. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v. 186, p. 1165-1168, 2002b.

LIMA, J. F. Risco de urbanização da febre amarela no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 3, p. 377-384, 1985.

LIN, C. F. et al. Endothelial cells apoptosis induced by antibodies against dengue virus nonstructural protein 1 via production of nitric oxide. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 169, p. 657-664, 2002.

LUM, L. C. S. et al. Risk factors for hemorrhage in severe dengue infection. **J. Pediatr.**, St. Louis, v. 140, p. 629-631, 2002.

LUM, L. C. S. et al. Dengue encephalitis: a true entity? **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, Baltimore, v. 54, n. 3, p. 256-923, 1995.

LUM, L. C. S. et al. Fulminant hepatitis in dengue infection. **Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health**, Bangkok, v. 24, n. 3, p. 467-471, 1993.

MARTINEZ-TORRES, M. E. **Dengue hemorrágico em crianças**: editorial. Havana: José Martí, 1990. 180p

MATHEUS, S. et al. Discrimination between primary and secondary dengue virus infection by an immunoglobulin G avidity test using a single acute-phase serum sample. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 43, n. 6, p. 2793-2797, 2005.

- MAYXAY, M., et al. Predictive diagnostic value of the tourniquet test for the diagnosis of dengue infection in adults. **Trop. Med. Int. Health**, Oxford, v. 16; n. 1, p. 127-133, 2011.
- MEIRA, R. “Urucubaca”, gripe ou dengue? Dengue. **Clín.Méd.**, São Paulo, p.273-285, 1916.
- MESSER, W. B. et al. Emergence and global spread of a dengue serotype 3, subtype III virus. **Emerg. Infect. Dis.**, Atlanta, v. 9, p. 800-809, 2003.
- MINAS GERAIS. Secretária de Estado da Saúde. Superintendência de Epidemiologia. **Análise da situação de saúde de Minas Gerais**. Belo Horizonte: SES/MG, 2008.
- MISRA, U. K. et al. Neurological manifestations of dengue virus infection. **J. Neurol. Sci.**, Amsterdam, v. 244, p. 117, 2006.
- MORAES, G. H. et al. Determinants of mortality from severe dengue in Brazil: a population-based case-control study. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, Baltimore, v. 88, n. 4, p. 670-676, 2013.
- MORAES, J. C. et al. Etiologies of rash and fever illnesses in Campinas, Brazil. **J Infect Dis.**, Chicago, v. 204, Suppl. 2, p. S627-636, 2011.
- MORRISON, J. B.; RUDOLPH, J. W. Learning from accident and error: avoiding the hazards of workload, stress, and routine interruptions in the emergency department. **Acad. Emerg. Med.**, Philadelphia, v. 18, n. 12, p. 1246-1254, 2011.
- MOUSSON, L. et al. Phylogeography of *Aedes (Stegomyia) aegypti* (L.) and *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) based on mitochondrial DNA variations. **Genet. Res.**, London, v. 86, p. 1-11, 2005.
- NADJM, B. et al. Severe febrile illness in adult hospital admissions in Tanzania: a prospective study in an area of high malaria transmission. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, London, v. 106, n. 11, p. 688-695, 2012.
- NDEFFO, M. L. et al. Country- and age-specific optimal allocation of dengue vaccines. **J. Theor. Biol.**, Amsterdam, v. 7, n. 342, p. 15-22, 2014.
- NGUYEN, T. H. et al. Association between sex, nutritional status, severity of dengue hemorrhagic fever, and immune status in infants with dengue hemorrhagic fever. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, Baltimore, v. 72, p. 370-374, 2005.
- NIMMANNITYA, S, et al. Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964. I. Observations on hospitalized patients with hemorrhagic fever. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, Baltimore, v. 18, n. 6, p. 954-971, 1969.
- NIMMANNITYA, S., THISYAKORN, U., HEMSRICHART, V. Dengue haemorrhagic fever with unusual manifestations. **Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health**, Bangkok, v. 18, p. 398-406, 1987.

- NOGUEIRA, R. M. R. et al. Dengue virus type 3 in Rio de Janeiro, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 96, n. 7, p.925-926, 2001.
- OLIVEIRA, S. A. et al. The aetiology of maculopapular rash diseases in Niterói, State of Rio de Janeiro, Brazil: implications for measles surveillance. **Epidemiol. Infect.**, Cambridge, v. 127, n. 3, p. 509-516, 2001.
- OOI, E. T. et al. Gastrointestinal manifestations of dengue infection in adults. **Med. J. Malaysia**, Singapore, v. 63, n. 5, p.401-405, 2008.
- OPAS. Pan American Health Organization, **Number of reported cases of dengue and dengue hemorrhagic fever (DHF), Region of the Americas** (by country and subregion). Washington: OPAS, 2008.
- OSANAI, C. H. et al. Dengue outbreak in Boa Vista, Roraima. Preliminary report. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, São Paulo, v. 25, n. 1, p. 53-54, 1983.
- PEDRO, A. O dengue em Nicteroy. **Brazil Médico**, v. 1, p. 173-177, 1923.
- PEELING, R. W. et al. Evaluation of diagnostic tests: dengue. **Nat. Rev. Microbiol.**, London, v. 8, n. 12, p. S30-8, 2010.
- PESSANHA, J. E. M. et al. Dengue em três distritos sanitários de Belo Horizonte, Brasil: inquérito soropidemiológico de base populacional, 2006 a 2007. **Rev. Panam. Salud Pública**, Washington, v. 27, n. 4, p. 252-258, 2010.
- POTTS, J. A.; ROTHMAN, A. L. Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illnesses in endemic populations. **Trop. Med. Int. Health**, Oxford, v. 13, n. 11, p. 1328-1340, 2008.
- REITER, P. *Aedes albopictus* and the world trade in used tires, 1988-1995: the shape of things to come? **J. Am. Mosq. Control Assoc.**, Fresno, v. 14, p. 83-94, 1998.
- RICO-HESSE, R. et al. Origins of dengue type 2 viruses associated with increased pathogenicity in the Americas. **Virology**, New York, v. 230, p. 244-251, 1997.
- RIGAU-PÉREZ, J. G.; LAUFER, M. K. Dengue-related deaths in Puerto Rico, 1992-1996: diagnosis and clinical alarm signals. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 42, p. 1241-1246, 2006.
- RODRIGUES, M. B. et al. Is it possible to identify dengue in children on the basis of Ministry of Health criteria for suspected dengue cases? **J. Pediatr.**, St. Louis, v. 81, n.3, p. 209-215, 2005.
- ROSEN, L. et al. Transovarial transmission of dengue viruses by mosquitoes: *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, Baltimore, v. 32, n. 5, p. 1108-1119, 1983.
- ROSEN, L.; KHIN, M. M. Recovery of virus from the liver of children with fatal dengue: reflections on the pathogenesis of the disease and its possible analogy with that of yellow fever. **Res. Virol.**, Amsterdam, v. 140, n. 4, p. 351-360, 1989.

RUSH, A. B. An account of the bilious remitting fever, as it appeared in Philadelphia in the summer and autumn of the year 1780. In: —. **Medical inquiries and observations**. Philadelphia:Prichard and Hall, 1789. p. 104-117.

SÁ JÚNIOR, A. et al. Application of the Köppen classification for climatic zoning in the state of Minas Gerais, Brazil. **Theor. Appl. Climatol.**, Vienna, v. 108, n. 1-2, p. 1-7, 2011.

SABCHAREON, A. et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. **Lancet**, London, v. 380, p. 1559-1567, 2012.

SABIN, A. B. Research on dengue during World War II. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, Baltimore, v. 1, n.1, p. 30-50, 1952.

SANGKAWIBHA, N. et al. Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak. **Am. J. Epidemiol.**, Baltimore, v. 120, p. 653-669, 1984.

SCHATZMAYR, H. G.; NOGUEIRA, R. M. R.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A. An outbreak of dengue virus at Rio de Janeiro. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 81, p. 245–246, 1986.

SEA, V. R. et al. Underreporting of dengue-4 in Brazil due to low sensitivity of the NS1 Ag test in routine control programs. **PLoS One**, San Francisco, v. 8, n. 5, p. e64056, 2013.

SERUFO, J. C. et al. Dengue in the south-eastern region of Brazil: historical analysis and epidemiology. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 27, n. 3, p. 157-167, 1993a.

SERUFO, J. C., et al. Isolation of dengue virus type 1 from larvae of *Aedes albopictus* in Campos Altos city, State of Minas Gerais, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 88, n. 3, p. 503-504, 1993b.

SES/MG.Secretária Estadual de Saúde de Minas Gerais. Dengue. **Informe Técnico**, Belo Horizonte, n. 18, 1995.

SIMMONS, C. P. et al. Dengue. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 366, p. 1423-1432, 2012.

SIQUEIRA JÚNIOR, J. B. et al., Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. **Emerg. Infect. Dis.**, Atlanta, v. 11, n. 1, p. 48-53, 2005.

SIQUEIRA JÚNIOR, J. B. et al. Dengue no Brasil: tendências e mudanças na epidemiologia, com ênfase nas epidemias de 2008 e 2010. In: BRASIL.Ministério da Saúde,Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação em Saúde. **Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. cap. 7, p. 157-171.

SRIKIATKHACHORN A. et al. Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever: a serial ultrasonographic study. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v. 26, n. 4, p. 283-290, 2007.

TAUIL, P. L. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, p. 867-871, 2002.

TAUIL, P. L. Perspectives of vector borne diseases control in Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, v. 39, n. 3, p.275-277, 2006.

TEIXEIRA, M. G. et al. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.25, suppl. 1, p.S7-18, 2009.

TEIXEIRA, M. G.; BARRETO, M. L. Diagnosis and management of dengue. **BMJ**, London, v.18; n. 339, p. b4338, 2009.

TEIXEIRA, M. G. Few characteristics of dengue's fever epidemiology in Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop.São Paulo**, São Paulo, v. 54, suppl. 18, p. S1-4, 2012.

TEIXEIRA, M. G. et al. Dengue and dengue hemorrhagic fever epidemics in Brazil: what research is needed based on trends, surveillance, and control experiences? **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, p. 1307-1315, 2005.

TEIXEIRA, M. G., et al. Epidemiological trends of dengue disease in Brazil (2000-2010): a systematic literature search and analysis. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, San Francisco, v. 19, n. 7, p. e2520, 2013.

TEMPORÃO, J. G. et al. Dengue virus serotype 4, Roraima State, Brazil. **Emerg. Infect. Dis.**, Atlanta, v. 17, n. 5, p. 938-940, 2011.

TROYES R, L. et al. Etiología del síndrome febril agudo en la Provincia de Jaén, Perú 2004-2005. **Rev. Peru. Med. Exp. Salud Publica**, Lima, v. 23, n. 1, p. 5-11, 2006.

TRUNG, D .T. et al. Liver involvement associated with dengue infection in adults in Vietnam. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, Baltimore, v. 83, n. 4, p.774-780, 2010.

TSAI, C .J. et al. Upper gastrointestinal bleeding in dengue fever. **Am. J. Gastroenterol.**, New York, v. 86, n. 1, p.33-35, 1991.

VAUGHN, D. W. et al. Dengue in the early febrile phase: viremia and antibody responses. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v. 176, n. 2, p. 322-330, 1997.

VAUGHN, D. W. et al. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v. 81; n.1, p.2-9, 2000.

VILELA, A. P. et al. Dengue virus 3 genotype I in *Aedes aegypti* mosquitoes and eggs, Brazil, 2005-2006. **Emerg. Infect. Dis.**, Atlanta, v. 16, n. 6, p. 989-992, 2010.

ZHANG H, et al. Predictive symptoms and signs of severe dengue disease for patients with dengue fever: a meta-analysis. **Biomed. Res. Int.**, New York, v. 2014, p. 359308, 2014.

WHITEHORN, J.; SIMMONS, C. P. The pathogenesis of dengue. **Vaccine**, Kidlington, v. 29; n. 42, p. 7221-7228, 2011.

WHO. World Health Organization. **Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment and control**. Geneva, 1986.

WHO. World Health Organization. **Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention, and control**. 2. ed. Geneva, 1997.

WHO. World Health Organization. **Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control**. New edition .Geneva, 2009.

WHO .World Health Organization. **Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020**. Geneva, 2012.

WHO. World Health Organization. Regional Office for Southeast Asia. **Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever**. Revised and expanded version. New Delhi, 2011. (SEARO Technical Publication Series)

WILLS, B. A. et al. Size and charge characteristics of the protein leak in dengue shock syndrome. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v. 190; n. 4, p. 810-818, 2004.

WILLS, B. A. et al. Coagulation abnormalities in dengue hemorrhagic fever: serial investigations in 167 Vietnamese children with dengue shock syndrome. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 35, p. 277-285, 2002.

WIWANITKIT, V. Dengue haemorrhagic fever in pregnancy: appraisal on Thai cases. **J. Vector Borne Dis.**, New Delhi, v. 43, n 4, p. 203-205, 2006.

APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE 1 (CAPÍTULO 1) - MODELO GLM COM ANO E FAIXA ETÁRIA

```
. glm CASO i.IC ANO, family(poisson) link(log) exposure(POP) eform

Iteration 0:  log likelihood = -110640.03
Iteration 1:  log likelihood = -94481.512
Iteration 2:  log likelihood = -94226.728
Iteration 3:  log likelihood = -94225.78
Iteration 4:  log likelihood = -94225.78

Generalized linear models          No. of obs   =      60
Optimization      : ML              Residual df   =      53
                                          Scale parameter =      1
Deviance          = 187849.314      (1/df) Deviance = 3544.327
Pearson          = 220896.5889      (1/df) Pearson = 4167.86

Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function     : g(u) = ln(u)      [Log]

Log likelihood    = -94225.78039      AIC          = 3141.093
                                          BIC          = 187632.3
```

CASO	OIM					[95% Conf. Interval]	
	IRR	Std. Err.	z	P> z			
IC							
2	2.520333	.0261294	89.16	0.000	2.469637	2.57207	
3	4.380038	.0431347	149.99	0.000	4.296307	4.465402	
4	4.224556	.0416076	146.30	0.000	4.143789	4.306898	
5	3.776014	.0389249	128.89	0.000	3.700488	3.853081	
6	2.485152	.0284126	79.62	0.000	2.430084	2.541469	
ANO	1.301542	.0007736	443.41	0.000	1.300027	1.303059	
_cons	1.5e-233	1.8e-233	-449.31	0.000	1.5e-234	1.6e-232	
ln(POP)	1	(exposure)					

```
. glm CASO IC i.ANO, family(poisson) link(log) exposure(POP) eform

Iteration 0:  log likelihood = -29782.121
Iteration 1:  log likelihood = -24106.173
Iteration 2:  log likelihood = -24090.217
Iteration 3:  log likelihood = -24090.214
Iteration 4:  log likelihood = -24090.214

Generalized linear models          No. of obs   =      60
Optimization      : ML              Residual df   =      49
                                          Scale parameter =      1
Deviance          = 47578.18043      (1/df) Deviance = 970.9833
Pearson          = 41929.58971      (1/df) Pearson = 855.7059

Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function     : g(u) = ln(u)      [Log]

Log likelihood    = -24090.2136      AIC          = 803.3738
                                          BIC          = 47377.56
```

CASO	OIM					[95% Conf. Interval]	
	IRR	Std. Err.	z	P> z			
IC	1.091978	.0011809	81.36	0.000	1.089665	1.094295	
ANO							
2002	1.214723	.009126	25.89	0.000	1.196968	1.232742	
2003	.4510374	.0044774	-80.21	0.000	.4423466	.4598989	
2004	.4135208	.0042139	-86.65	0.000	.4053436	.4218631	
2005	.3319504	.0036285	-100.89	0.000	.3249143	.3391389	
2006	.8705787	.0069863	-17.27	0.000	.856993	.8843798	
2007	.8134745	.0066054	-25.42	0.000	.8006307	.8265244	
2008	1.450902	.0103096	52.38	0.000	1.430836	1.47125	
2009	1.547451	.0108423	62.31	0.000	1.526345	1.568848	
2010	5.996717	.035925	299.00	0.000	5.926717	6.067543	
_cons	.0013178	8.84e-06	-988.57	0.000	.0013006	.0013353	
ln(POP)	1	(exposure)					

APÊNDICE 2 – INCIDÊNCIA DE CASOS NOTIFICADOS DE DENGUE POR COORTE DE IDADE E ANO DE NASCIMENTO

Tabela 1 suplementar capítulo 1 – Incidência de casos notificados de dengue por faixa etária (coorte) durante o período de 2005 a 2010.

Faixa etária (anos)	Ano		Aumento na incidência (x)
	2005	2010	
	Incidência (casos/100.000 hab.)		
20-24	133,41	1848,29	---
25-29	142,65	1749,41	13,11
30-34	129,88	1641,31	11,51
35-39	136,29	1558,82	12,00
40-44	139,52	1479,21	10,85
45-49	142,16	1425,40	10,22
50-54	141,79	1371,58	9,65
55-59	129,74	1295,04	9,13
60-64	109,31	1139,82	8,79
65-69	106,71	1033,96	9,46
70-74	98,33	944,43	8,85
75-79	76,09	750,37	7,63

Tabela 2 suplementar capítulo 1 – Incidência de casos notificados de dengue por faixa etária (coorte) durante o período de 2001 a 2009 por ano de nascimento.

Ano de nascimento	Ano				
	2001	2003	2005	2007	2009
	Incidência (casos/100.000 hab.)				
2008					103,03
2006				29,90	94,70
2004			9,61	22,81	129,17
2002		23,94	8,41	38,04	151,63
2000	32,22	12,72	11,74	51,09	202,50
1998	32,12	18,55	16,74	78,20	263,67
1996	45,68	25,32	28,14	108,27	324,40
1994	52,86	38,27	37,07	135,24	362,27
1992	68,12	52,46	44,66	313,29	339,57
1990	100,87	57,40	52,77	175,36	349,04
1988	128,96	81,44	58,15	197,05	
1986	160,40	79,75	60,52		
1984	152,50	84,37			
1982	197,20				

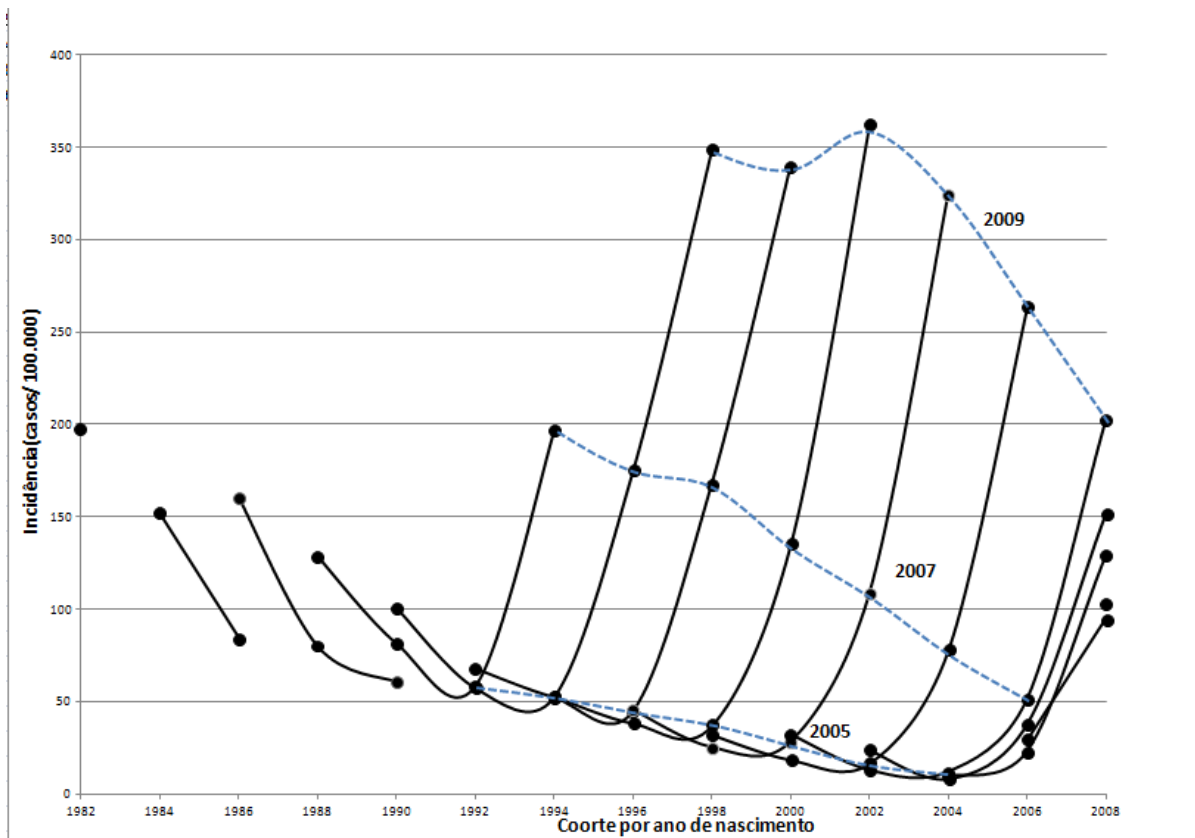


Figura 1 suplementar capítulo 1 – Incidência de casos notificados de dengue (período de 2001 a 2009) por coorte de ano de nascimento.

Parte 3 – Comorbidades

	Presente	Ausente
Comorbidades	[]	[]
Infarto Agudo do Miocárdio (relato ou confirmado)	[]	[]
Insuficiência Cardíaca Congestiva	[]	[]
Arritmia Cardíaca, especifique:	[]	[]
Doença Vascular Periférica	[]	[]
Doença cérebro-vascular (acidente vascular cerebral)	[]	[]
Demência	[]	[]
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	[]	[]
Asma	[]	[]
Doença do Tecido Conjuntivo (LES, artrite reumatóide)	[]	[]
Doença ulcerosa péptica	[]	[]
Diabetes em uso de medicação, mas sem complicações	[]	[]
Diabetes com disfunção orgânica (nefro, retinopatia ou neuro)	[]	[]
Hemiplegia ou paraplegia	[]	[]
Doença renal severa ou moderada	[]	[]
Neoplasia	[]	[]
Leucemia	[]	[]
Linfoma	[]	[]
Doença hepática leve	[]	[]
Doença hepática severa ou moderada	[]	[]
Neoplasia maligna com metástase(s)	[]	[]
AIDS	[]	[]
Depressão	[]	[]
Hipertensão arterial	[]	[]
Obesidade	[]	[]
Tabagismo	[]	[]
Alcoolismo (cl clinicamente relevante a ponto de ser relatado)	[]	[]
Anemia falciforme	[]	[]
Outras, especifique:	[]	[]

Total Índice Charlson: _____

Parte 4 – Sinais de alarme e sinais/sintomas de dengue

Sinais e sintomas iniciais do paciente até a admissão na UTI	Presente	Ausente
Febre	[]	[]
Mialgia	[]	[]
Cefaléia	[]	[]
Dor retro-orbitária	[]	[]
Artralgia	[]	[]
Exantema	[]	[]
Tosse	[]	[]
Diarréia	[]	[]
Sinais de alarme prévios à admissão na UTI	Presente	Ausente
Dor abdominal	[]	[]
Vômitos	[]	[]
Vômitos persistentes (dois ou mais episódios)	[]	[]
Hepatomegalia dolorosa	[]	[]
Hipotensão postural e/ou lipotímia	[]	[]
Letargia ou torpor	[]	[]
Irritabilidade	[]	[]
Oligúria (redução do volume urinário)	[]	[]
Hipotermia (temperatura menor que 36°C)	[]	[]
Desconforto respiratório ou dispnéia	[]	[]
Derrames cavitários evidenciado por método de imagem	[]	[]
Derrame pleural	[]	[]
Ascite	[]	[]
Derrame pericárdico	[]	[]
Edemas em partes do corpo ou anasarca	[]	[]
Aumento do hematócrito	[]	[]
Queda de plaquetas (< 50.000)	[]	[]
Manifestações hemorrágicas	[]	[]
Petéquias	[]	[]
Sufusões hemorrágicas	[]	[]
Equimoses	[]	[]

Epistaxe	[]	[]
Gengivorragia	[]	[]
Hematêmese (vômitos com sangue)	[]	[]
Melena (fezes enegrecidas com odor fétido, aspecto borra de café)	[]	[]
Sangue vivo nas fezes	[]	[]
Hematúria	[]	[]
Metrorragia	[]	[]
Outros:	[]	[]

Parte 5 – Escores prognósticos e parâmetros laboratoriais

SOFA (admissão na UTI): [_____]					
Pontos	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FIO ₂	>400	≤400	≤300	≤200 com suporte ventilatório	≤100 com suporte ventilatório
Plaquetas (x 10 ³ /mm ³)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Bilirrubina	>1,2	1,2 a 1,9	2,0 a 5,9	6 a 11,9	>12
Cardiovascular	PAM normal	PAM < 70	Dopa ≤ 5 ou dobuta qualquer dose	Dopa > 5 ou epi ≤ 0,1 ou nor ≤ 0,1	Dopa > 15 ou epi > 0,1 ou nor > 0,1
Escala de Glasgow	15	13 a 14	10 a 12	6 a 9	< 6
Creatinina ou Diurese	< 1,2	1,2 a 1,9	2,0 a 3,4	3,5 a 4,9 ou < 500 ml/dia	> 5,0 ou < 200 ml/dia

Hemograma (D1_UTI)	Bioquímica (D1_UTI)	Hemograma (DX_UTI) Último dia na UTI
Hb:	Na:	Hb:
Htc:	K:	Htc:
LG:	Ureia:	LG:
Neutrófilos:	Creat:	Neutrófilos:
Bastonetes:	TGO:	Bastonetes:
Linfócitos:	TGP:	Linfócitos:
Plaquetas:	Albumina:	Plaquetas:

1. SCORE APACHE II	□□□
2. Taxa Mortalidade APACHE II	□□□□ %

Parte 6 – Condições prévias à admissão na UTI

Condições prévias à admissão na UTI	Sim	Não
Parada cardio-respiratória prévio à UTI (PCR necessitando de reanimação cardiopulmonar seja ela massagem cardíaca ou desfibrilação)	[]	[]
Uso de amins vasoativas prévio à UTI (Uso de dopamina, noradrenalina, dobutamina ou adrenalina em infusão contínua por mais de 1 horas)	[]	[]
Ventilação mecânica invasiva ou não invasiva prévio à UTI (Uso de ventilação mecânica invasiva ou não-invasiva, exceto uso de cateter nasal ou mascara de oxigênio)	[]	[]
Hemorragia digestiva (hematêmese ou melena) massiva (Hemorragia digestiva associada à instabilidade hemodinâmica com necessidade de hemotransfusão)	[]	[]

Parte 7 – Evolução na UTI

Evolução na UTI	Sim	Não
Fez uso de terapia de substituição renal (hemodiálise, hemofiltração, diálise peritoneal)	[]	[]
Uso de amins vasoativas (Uso de dopamina, noradrenalina, dobutamina ou adrenalina em infusão contínua por mais de 1 horas)	[]	[]
Hemorragia digestiva (hematêmese ou melena) massiva (Hemorragia digestiva associada à instabilidade hemodinâmica com necessidade de hemotransfusão)	[]	[]
Ventilação mecânica invasiva ou não invasiva (Uso de ventilação mecânica invasiva ou não-invasiva, exceto uso de cateter nasal ou mascara de oxigênio)	[]	[]

Recebeu concentrado de hemácias:	[]	[]
Recebeu plasma fresco congelado:	[]	[]
Recebeu transfusão de plaquetas:	[]	[]
Uso de corticóide (hidrocortisona, metilprednisolona)	[]	[]
Uso de antibioticoterapia endovenosa	[]	[]
Provável foco de infecção		
Data de inicio do ATB endovenoso: / /	[]	[]
Choque séptico (foi tratado como choque séptico?)	[]	[]
Choque séptico confirmado microbiologicamente?	[]	[]

Parte 8 – Exames específicos para dengue

Houve coleta de exames específicos para dengue: [1]- Sim [2] - Não			
Pesquisa NS1	[1]- Reagente	[2]- Não reagente	[8]- Não realizado
Sorologia IgM	[1]- Reagente	[2]- Não reagente	[8]- Não realizado
Sorologia IgG(1)	[1]- Reagente	[2]- Não reagente	[8]- Não realizado
Sorologia IgG(2)	[1]- Reagente	[2]- Não reagente	[8]- Não realizado
PCR	[1]- Reagente	[2]- Não reagente	[8]- Não realizado
Isolamento viral	[1]- Reagente	[2]- Não reagente	[8]- Não realizado
Outros:	[1]- Reagente	[2]- Não reagente	[8]- Não realizado

Parte 9 - Classificação do caso quanto ao diagnóstico de dengue

Classificação:
[1] Caso confirmado laboratorialmente
[2] Caso provável de dengue sem confirmação laboratorial
[3] Caso descartado para dengue com outro diagnóstico provável: _____
[8] Inconclusivo

Parte 10 – Classificação epidemiológica

Classificação inicial do paciente à admissão na UTI		
Classificação OMS 1997		
<input type="checkbox"/> Dengue	<input type="checkbox"/> Febre Hemorrágica da Dengue	<input type="checkbox"/> FHD I <input type="checkbox"/> FHD II <input type="checkbox"/> FHD III (SCD) <input type="checkbox"/> FHD IV (SCD)
Classificação OMS 2009 nova:		
<input type="checkbox"/> Dengue sem sinais de alarme	<input type="checkbox"/> Dengue com sinais de alarme	<input type="checkbox"/> Dengue grave
Classificação Ministério da Saúde:		
Dengue (Ministério da Saúde), Grupos: [A] [B] [C] [D]		
Classificação final do paciente		
Classificação OMS 1997		
<input type="checkbox"/> Dengue	<input type="checkbox"/> Febre Hemorrágica da Dengue	<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III (SCD) <input type="checkbox"/> IV (SCD)
Classificação OMS 2009 nova:		
<input type="checkbox"/> Dengue sem sinais de alarme	<input type="checkbox"/> Dengue com sinais de alarme	<input type="checkbox"/> Dengue grave
Classificação Ministério da Saúde:		
Dengue (Ministério da Saúde), Grupos: [A] [B] [C] [D]		

Parte 11 – Declaração de óbito

a.
b.
c.

Parte 12 – Provável mecanismo de óbito

→	→	→	
---	---	---	--

Exemplo:

Dengue → Hemorragia digestiva → Choque hemorrágico → Óbito

Dengue → AVC hemorrágico → Óbito

Parte 12 – Observações

Observações:

ANEXO A – PARECER COMITÊ DE ÉTICA – UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 09701612.6.0000.5149

Interessado(a): Profa. Mariângela Carneiro
Departamento de Parasitologia
Instituto de Ciências Biológicas - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 28 de novembro de 2012, o projeto de pesquisa intitulado "**Aspectos clínicos e epidemiológicos das síndromes febris agudas de importância em saúde pública no Estado de Minas Gerais**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Aspectos clínicos e epidemiológicos das febres hemorrágicas virais no estado de Minas Gerais

Pesquisador: MARIÂNGELA CARNEIRO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 16718113.2.0000.5149

Instituição Proponente: PRO REITORIA DE PESQUISA ((UFMG))

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 295.472

Data da Relatoria: 05/06/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um "estudo analítico com delineamento ecológico considerando como unidade de análise os 853 municípios do estado de Minas Gerais. Os dados de número de casos, municípios com casos suspeitos e confirmados, e óbitos por agravo serão obtidos dos bancos de sistemas de informações. Os dados demográficos, ambientais e geográficos serão obtidos através do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Será realizada a análise espaço-temporal das taxas de incidências mensais e anuais dos agravos notificados e sua associação com características demográficas e ambientais dos municípios".

Outra parte do estudo será descritivo com uma série de 20.000.000 casos notificados de dengue, febre amarela e hantavírus do Estado do período de 1995 a 2014, verificando-se seus aspectos clínicos, demográficos e de evolução, por meio dos sistemas de informação. O projeto será executado parcialmente nas dependências da Diretoria de Vigilância Ambiental e no Laboratório de Epidemiologia/ICB/UFMG. Há descrição da análise estatística, cronograma adequado e não há custo, segundo a pesquisadora.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: - Analisar a distribuição espaço-temporal dos casos de febres hemorrágicas virais no estado de Minas Gerais nos anos de 1995 a 2014; - Avaliação de tendências de mudança

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 295.472

no perfil clínico-laboratorial e demográfico dos agravos estudados.

Objetivos Secundários: - Determinar regiões e municípios de maior risco para os agravos estudados; - Determinar períodos (sazonalidade) de maior risco para os agravos estudados; - Determinar os fatores ambientais e sócio-demográficos associados com o risco de ocorrência do agravo; - Avaliar a letalidade específica para cada agravo e as tendências de mudança nas letalidades; - Avaliar possíveis fatores de risco associados ao óbito entre os pacientes com confirmação laboratorial para os agravos pesquisados e também entre

os pacientes sem confirmação laboratorial; - Descrever as flutuações nas frequências dos sorotipos de vírus da dengue encontradas no território mineiro.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo será submetido à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa também das outras instituições envolvidas, quando necessário, segundo a pesquisadora. Os dados serão extraídos do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN), do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH SUS) e por meio dos resultados de amostras laboratoriais enviados à FUNED. "Nenhuma informação será divulgada de forma nominal sobre os sujeitos do estudo". A pesquisadora pede dispensa do TCLE, garantindo o anonimato dos sujeitos participantes.

Segundo a pesquisadora, "O estudo ecológico proporcionará uma ampla avaliação e descrição da distribuição espaço-temporal das doenças febris hemorrágicas virais no território mineiro, como também apontar regiões e fatores associados à maior risco de ocorrência. O estudo de série de caso permitirá a descrição do perfil de doenças causadoras das febres hemorrágicas virais no Estado, como também avaliar tendências e mudanças no perfil clínico e demográfico dos agravos estudados". Isto pode auxiliar médicos e outros profissionais de saúde no diagnóstico clínico precoce dos agravos estudados, verificar os preditores de risco e identificar as áreas de risco, tendo em vista eventos com grande participação da população, como os jogos mundiais.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Há uma escassez de estudos sobre a distribuição temporal e espacial dos agravos relacionadas às febres hemorrágicas virais no estado de Minas Gerais. Este estudo proporcionará conhecimentos epidemiológicos sobre estes dados clínicos, demográficos e de evolução, objetivando o planejamento de estratégias para melhor abordagem com impacto favorável para os pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Anexados o projeto de pesquisa também no formulário antigo do COEP, anuência da diretora de

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**

Continuação do Parecer: 295.472

vigilância ambiental da Secretaria de Estado de Saúde de MG, parecer consubstanciado do programa de pós-graduação em Medicina Tropical e Infectologia, carta de concordância do Departamento de Parasitologia do ICB com o parecer citado e folha de rosto com assinatura da pesquisadora e do diretor do ICB e carimbo.

Recomendações:

A FUNED faz parte da Secretaria do Estado de Saúde de MG e tem CEP. Como assumido pela própria pesquisadora, este projeto também será submetido à apreciação daquela instituição, uma vez que serão utilizados dados das amostras laboratoriais realizados por ela. Não foi colocada a FUNED como coparticipante, apesar de que há a carta de anuência da Secretaria de Saúde de MG.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está adequado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado conforme parecer.

BELO HORIZONTE, 06 de Junho de 2013

Assinador por:
Maria Teresa Marques Amaral
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

ANEXO B – ANUÊNCIA E COLABORAÇÃO SECRETÁRIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS
SUBSECRETARIA DE VIGILÂNCIA E PROTEÇÃO À SAÚDE
SUPERINTENDÊNCIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, AMBIENTAL E SAÚDE DO TRABALHADOR
DIRETORIA DE VIGILÂNCIA AMBIENTAL

REGISTRO DE COLABORAÇÃO EM TRABALHO CIENTÍFICO

Belo Horizonte, 26 de abril de 2013.

Ilma. Sra.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral.

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

Universidade Federal de Minas Gerais

Senhora Coordenadora,

Venho por meio desta, realizar junto a V.Sa o registro da colaboração no projeto de pesquisa intitulado “Aspectos clínicos e epidemiológicos das febres hemorrágicas virais no estado de Minas Gerais”, a ser desenvolvido pelo Laboratório de Epidemiologia de Doenças Infecciosas e Parasitárias - Instituto de Ciências Biológicas/Departamento de Parasitologia - da Universidade Federal de Minas Gerais, sob a coordenação da Profa. Mariângela Carneiro.

Atenciosamente,


Dra. Marcela Lencine Ferraz

Diretora de Vigilância Ambiental/SVEAST

Secretaria de Estado de Saúde - Governo de Minas

ANEXO C – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA – UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 30850914.1.0000.5149

Interessado(a): Profa. Mariângela Carneiro
Departamento de Parasitologia
Instituto de Ciências Biológicas - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 28 de maio de 2014, o projeto de pesquisa intitulado "**Aspectos clínicos e fatores de risco para óbito em pacientes com dengue admitidos em unidades de terapia intensiva**".

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Aspectos clínicos e fatores de risco para óbito em pacientes com dengue admitidos em Unidades de Terapia Intensiva

Pesquisador: MARIÂNGELA CARNEIRO

Área Temática:

Versão:

CAAE: 30850914.1.0000.5149

Instituição Proponente: PRO REITORIA DE PESQUISA

Patrocinador Principal: Secretaria de Vigilância em Saúde

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 666.629

Data da Relatoria: 28/05/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo de coorte, observacional, retrospectivo, com uma casuística de 100 pacientes com dengue admitidos na UTI, no período de 2008 a 2013, dos seguintes hospitais 1- Hospital Eduardo de Menezes (FHEMIG) 2- Hospital João Paulo II FHEMIG, 3- Hospital João XXIII, FHEMIG, 4- Hospital Santa Casa de Belo Horizonte 5- Hospital Odilon Behrens, 6- Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba 7- Fundação Hospitalar Moisés Magalhães Freire, Pirapora 8- Hospital Cesar Leite, Manhuaçu 9- Hospital Risoleta Neves. Serão verificados dados dos prontuários dos pacientes e calculados escores de risco. Há critérios de inclusão, exclusão, cronograma adequado, descrição de análise estatística e custo de dez mil reais, com financiamento da Secretaria de Vigilância em Saúde.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: "determinar a letalidade dos pacientes suspeitos de dengue admitidos em UTIs no estado de Minas Gerais no período de 2008 a 2013".

Objetivos Secundários: "1.Determinar a letalidade, na UTI e na alta hospitalar, de pacientes com dengue admitidos em UTIs; 2.Caracterização do perfil clínico-laboratorial dos pacientes com suspeita de dengue admitidos em UTIs; 3.Determinar os fatores de risco associados à ocorrência de óbito".

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 666.629

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores, quanto aos riscos, o estudo será feito "sem envolvimento direto com os pacientes e nenhuma mudança na conduta assistencial dos mesmos. Apenas os dados de prontuário serão colhidos. O anonimato dos mesmos está plenamente garantido. No banco de dados, os pacientes serão identificados apenas pelo seu número no estudo. Entendemos que a necessidade de termo de consentimento inviabilizaria o estudo em grande parte das instituições, o que impediria o acesso ao conhecimento pleno do perfil epidemiológico, das características clínicas e dos fatores de risco associados ao óbito dos pacientes com dengue admitidos em UTI. Assim, solicitamos a dispensa da necessidade de obtenção de termo de consentimento. Para evitar quebra de sigilo, após a coleta de dados dos prontuários dos pacientes, as informações serão manuseadas de forma confidencial, com codificação e armazenamento em arquivos com acesso restrito. Nenhuma identificação pessoal será utilizada em qualquer relatório ou publicação".

E quanto aos benefícios "Trata-se de estudo observacional, sem envolvimento direto com os pacientes e nenhuma mudança na conduta assistencial dos mesmos. Apenas os dados de prontuário serão colhidos. O anonimato dos mesmos está plenamente garantido. No banco de dados, os pacientes serão identificados apenas pelo seu número no estudo. Entendemos que a necessidade de termo de consentimento inviabilizaria o estudo em grande parte das instituições, o que impediria o acesso ao conhecimento pleno do perfil epidemiológico, das características clínicas e dos fatores de risco associados ao óbito dos pacientes com dengue admitidos em UTI. Muitos pacientes evoluíram para o óbito e os demais não são acompanhados de forma rotineira pelos serviços, por dengue ser uma doença aguda. Assim, solicitamos a dispensa da necessidade de obtenção de termo de consentimento. Para evitar quebra de sigilo, após a coleta de dados dos prontuários dos pacientes, as informações serão manuseadas de forma confidencial, com codificação e armazenamento em arquivos com acesso restrito. Nenhuma identificação pessoal será utilizada em qualquer relatório ou publicação resultante do estudo".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Há literatura escassa sobre a evolução de pacientes com dengue nas unidades de terapia intensiva. O estudo em questão poderá fornecer subsídios para um melhor manejo clínico daqueles pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Além do projeto de pesquisa também na versão antiga do COEP, foram anexados fichas clínicas, parecer consubstanciado e carta de aprovação do Departamento de Parasitologia, carta de anuência de todos os hospitais envolvidos, e folha de rosto devidamente preenchida e assinada. É

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 666.629

solicitada a dispensa do TCLE por ser um estudo retrospectivo, com dados colhidos dos prontuários dos pacientes, sendo que alguns evoluíram para o óbito e os que tiveram alta não são acompanhados nos citados serviços de saúde.

Recomendações:

Naqueles hospitais nos quais há comitê de ética em pesquisa, o projeto também deverá ser apreciado por estes comitês.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado conforme parecer.

BELO HORIZONTE, 29 de Maio de 2014

Assinado por:
Maria Teresa Marques Amaral
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

ANEXO D – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA – HOSPITAL EDUARDO DE MENEZES

HOSPITAL EDUARDO DE
MENEZES/ HEM/ FHEMIG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Aspectos clínicos e fatores de risco para óbito em pacientes com dengue admitidos em Unidades de Terapia Intensiva

Pesquisador: MARIÂNGELA CARNEIRO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 30850914.1.3001.5124

Instituição Proponente: PRO REITORIA DE PESQUISA

Patrocinador Principal: Secretaria de Vigilância em Saúde

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 757.725

Data da Relatoria: 13/08/2014

Apresentação do Projeto:

A dengue é uma doença infecciosa causada por um vírus de genoma RNA. São conhecidos quatro sorotipos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4. Caracteriza-se por apresentar quadro febril inespecífico, classificado clinicamente como febre do dengue (FD) ou dengue clássica, até manifestações graves, com hemorragia, na febre hemorrágica do dengue (FHD), e síndrome do choque do dengue (SCD), podendo levar ao óbito. Tem grande repercussão econômica e social ao afetar a força de trabalho, prejudicar o comparecimento escolar e a organização do atendimento à saúde.

O estado de Minas Gerais é região endêmica para doença. Três grandes epidemias ocorridas em 1998 e, mais recentemente, em 2010 e 2013, ressaltaram a importância de manter as unidades de saúde alertas e prontas para novas ameaças futuras. Apesar da maior parte dos casos de dengue evoluir de forma benigna, uma porcentagem dos casos evolui para formas graves como a síndrome do choque da dengue e a febre hemorrágica da dengue. Vários destes pacientes necessitarão de leitos em unidades de terapia intensiva (UTI).

Estudo retrospectivo baseado na análise de dados secundários. Todos os casos de dengue admitidos nas UTIs envolvidas neste estudo durante os anos de 2008 a 2013 serão avaliados por meio dos seus prontuários. Os dados da admissão de cada paciente serão coletados através de

Endereço: Av. Dr.Cristiano Rezende, 2213

Bairro: Bonsucesso

CEP: 30.622-020

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3328-5084

Fax: (31)3328-5006

E-mail: hem.cep@fhemig.mg.gov.br

HOSPITAL EDUARDO DE MENEZES/ HEM/ FHEMIG



Continuação do Parecer: 757.725

formulário padronizado. Serão registrados; idade, sexo, data de admissão no hospital e na UTI, data de alta hospitalar e da UTI, variáveis laboratoriais e clínicas. Através dos registros dos dados laboratoriais, dados vitais e diurese do paciente nas primeiras 24 horas de permanência na UTI será preenchido um escore preditor de mortalidade (APACHEII) e um escore de disfunção orgânica (SOFA). Serão realizadas análises para estabelecimento dos fatores de risco associados ao óbito.

O estudo será realizado pelo Laboratório de Epidemiologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias/ICB/UFMG sob responsabilidade da Professora Mariângela Carneiro. A coleta de dado será realizada pelo pesquisador Frederico Figueiredo Amâncio utilizando formulário padronizado para coleta e ocorrerá nos hospitais participantes do estudo. Hospitais participantes: 1- Hospital Eduardo de Menezes (FHEMIG), Belo Horizonte 2- Hospital João Paulo II (FHEMIG), Belo Horizonte 3- Hospital João XXIII, FHEMIG, Belo Horizonte 4- Hospital Santa Casa de Belo Horizonte 5- Hospital Odilon Behrens, Belo Horizonte 6- Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba 7- Fundação Hospitalar Moisés Magalhães Freire, Pirapora 8- Hospital Cesar Leite, Manhuaçu 9- Hospital Risoleta Neves, Belo Horizonte.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

1. Determinar a letalidade dos pacientes suspeitos de dengue admitidos em UTIs no estado de Minas Gerais no período de 2008 a 2013.

Objetivo Secundário:

1. Determinar a letalidade, na UTI e na alta hospitalar, de pacientes com dengue admitidos em UTIs;
2. Caracterização do perfil clínico-laboratorial dos pacientes com suspeita de dengue admitidos em UTIs;
3. Determinar os fatores de risco associados à ocorrência de óbito.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores afirmam que trata-se de estudo observacional, sem envolvimento direto com os pacientes e nenhuma mudança na conduta assistencial dos mesmos. Apenas os dados de prontuário serão colhidos. O anonimato dos mesmos está plenamente garantido. No banco de dados, os pacientes serão identificados apenas pelo seu número no estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Poucos trabalhos têm estudado pacientes com dengue no âmbito da terapia intensiva. Pouco é conhecido sobre o tempo de permanência, necessidades de leitos de UTI, letalidade, causas de óbito e fatores de risco para o óbito destes pacientes quando admitidos em UTIs. O objetivo deste trabalho é fornecer subsídios para um melhor manejo clínico dos pacientes com dengue admitidos

Endereço: Av. Dr. Cristiano Rezende, 2213

Bairro: Bonsucesso

CEP: 30.622-020

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3328-5084

Fax: (31)3328-5006

E-mail: hem.cep@fhemig.mg.gov.br

HOSPITAL EDUARDO DE
MENEZES/ HEM/ FHEMIG



Continuação do Parecer: 757.725

em UTIs como fornecer informações que auxiliem os gestores a estimarem demandas de leitos durante epidemias, como, por exemplo, tempo de permanência destes pacientes em UTIs.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

É solicitada a dispensa do TCLE por ser um estudo retrospectivo, com dados colhidos dos prontuários dos pacientes, sendo que alguns evoluíram para o óbito e os que tiveram alta não são acompanhados nos citados serviços de saúde. A necessidade de termo de consentimento inviabilizaria o estudo em grande parte das instituições.

Está garantido o anonimato dos dados colhidos nos prontuários do paciente. Para evitar quebra de sigilo, após a coleta de dados dos prontuários dos pacientes, as informações serão manuseadas de forma confidencial, com codificação e armazenamento em arquivos com acesso restrito. Nenhuma identificação pessoal será utilizada em qualquer relatório ou publicação resultante do estudo.

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências ou inadequações.

Propomos sua aprovação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

BELO HORIZONTE, 20 de Agosto de 2014

Assinado por:
JADER BERNARDO CAMPOMIZZI
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr.Cristiano Rezende, 2213

Bairro: Bonsucesso

CEP: 30.622-020

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3328-5084

Fax: (31)3328-5006

E-mail: hem.cep@fhemig.mg.gov.br

ANEXO E – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA – HOSPITAL MUNICIPAL ODILON BEHRENS

HOSPITAL MUNICIPAL ODILON
BEHRENS-MG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Aspectos clínicos e fatores de risco para óbito em pacientes com dengue admitidos em Unidades de Terapia Intensiva

Pesquisador: MARIÂNGELA CARNEIRO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 30850914.1.3003.5129

Instituição Proponente: PRO REITORIA DE PESQUISA

Patrocinador Principal: Secretaria de Vigilância em Saúde

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 708.417

Data da Relatoria: 12/06/2014

Apresentação do Projeto:

O objetivo deste estudo é avaliar os aspectos clínicos, a letalidade e fatores de risco para o óbito entre os pacientes admitidos em UTIs com dengue. Através dos dados encontrados pretendemos fornecer informações que auxiliem médicos e serviços de saúde realizar um melhor manejo dos pacientes com dengue nas suas formas graves. Metodologia

Será um estudo retrospectivo baseado na análise de dados secundários (prontuários). Todos os casos de dengue admitidos nas UTIs envolvidas neste estudo durante os anos de 2008 a 2013 serão avaliados por meio dos seus prontuários. Serão analisados dados dos pacientes internados com diagnóstico inicial de dengue, em nove UTIs do Estado de Minas Gerais. Os dados da admissão de cada paciente serão coletados através de formulário padronizado, usando definições previamente estabelecidas. Serão registrados; idade, sexo, data de admissão no hospital e na UTI, data de alta hospitalar e da UTI, variáveis laboratoriais e clínicas. Através dos registros dos dados laboratoriais, dados vitais e diurese do paciente nas primeiras 24 horas de permanência na UTI será preenchido um escore preditor de mortalidade (APACHEII) e um escore de

Endereço: Rua Formiga 50 Sala 108

Bairro: São Cristovão

CEP: 31.110-430

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3277-6120

E-mail: cephob@gmail.com

**HOSPITAL MUNICIPAL ODILON
BEHRENS-MG**

Continuação do Parecer: 708.417

disfunção orgânica (SOFA). Serão realizadas análises univariadas e multivariadas (regressão logística) para estabelecimento dos fatores de risco associados ao óbito.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar aspectos clínicos, letalidade e fatores de risco para óbito em portadores de dengue.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Trata-se de estudo observacional, sem envolvimento direto com os pacientes e nenhuma mudança na conduta assistencial dos mesmos. Apenas os dados de prontuário serão colhidos. O anonimato dos mesmos está plenamente garantido. No banco de dados, os pacientes serão identificados apenas pelo seu número no estudo

Benefícios: para os doentes do estudo não haverá benefício, já que serão avaliados apenas dados de prontuário, porém o conhecimento de fatores que possam alterar a conduta em pacientes com dengue pode ser benéfico ao atendimento de novos doentes e em questões de saúde pública e gestão de serviços de urgência, durante períodos de Endemia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trabalho muito pertinente e coerente com as necessidades dos serviços de urgência e terapia intensiva.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta todos os termos e documentos necessários.

Recomendações:

Não há recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:**Endereço:** Rua Formiga 50 Sala 108**Bairro:** São Cristovão**CEP:** 31.110-430**UF:** MG**Município:** BELO HORIZONTE**Telefone:** (31)3277-6120**E-mail:** cephob@gmail.com

HOSPITAL MUNICIPAL ODILON
BEHRENS-MG



Continuação do Parecer: 708.417

BELO HORIZONTE, 03 de Julho de 2014

Assinado por:
Lúcia de Fátima Pais de Amorim
(Coordenador)

Endereço: Rua Formiga 50 Sala 108

Bairro: São Cristóvão

CEP: 31.110-430

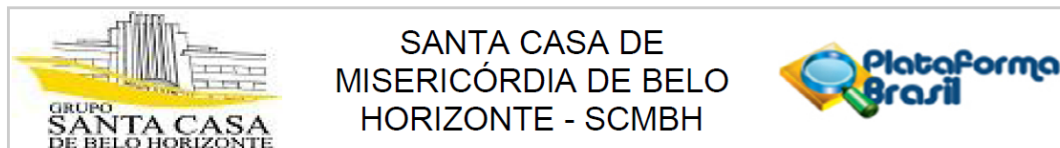
UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3277-6120

E-mail: cephob@gmail.com

ANEXO F – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA – HOSPITAL SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE BELO HORIZONTE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Aspectos clínicos e fatores de risco para óbito em pacientes com dengue admitidos em Unidades de Terapia Intensiva

Pesquisador: MARIÂNGELA CARNEIRO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 30850914.1.3004.5138

Instituição Proponente: PRO REITORIA DE PESQUISA

Patrocinador Principal: Secretaria de Vigilância em Saúde

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 703.464

Data da Relatoria: 25/06/2014

Apresentação do Projeto:

Dengue é uma doença endêmica no Brasil, com incidência maior no período de chuvas e calor, que vai de novembro a maio; no Brasil tivemos dois grandes surtos recentes: 1998 e 2010 a 13. Esta doença pode ser manifestar de várias formas, desde a clássica até as formas graves (hemorrágica) e levar a óbito. Patologia esta que afeta todas as faixas etárias. Na literatura, é escasso dados relacionando aspectos clínicos com a evolução do paciente, principalmente nas formas graves da doença. Este estudo tem como objetivo principal tentar identificar estes fatores de riscos para o evento fatal. Estudo será conduzido pelo departamento de Parasitologia da UFMG, em colaboração com a secretaria de vigilância em saúde do Ministério da Saúde. A pesquisadora propõe um estudo retrospectivo caso-controle para levantar hipóteses de fatores de risco para morte.

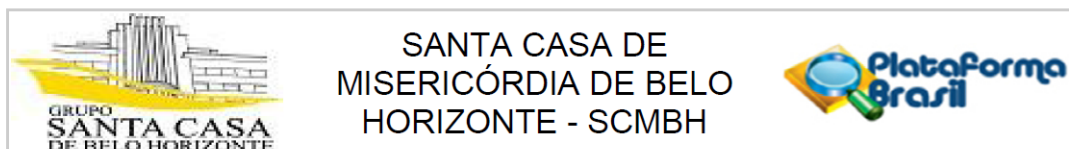
Objetivo da Pesquisa:

Avaliar dados clínicos e correlacionar com o risco de desenvolvimento da forma grave da dengue através de análise estatística (regressão multivariada), e relacionar com risco de morte.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Por se tratar de análise retrospectiva de prontuários, não tem risco físico para os pacientes incluídos no estudo. O pesquisador reafirma no projeto, manter em sigilo dos dados pessoais do paciente, tomando cuidado na manipulação dos dados.

Endereço: Rua Domingos Vieira 590		CEP: 30.150-240
Bairro: Santa Efigênia		
UF: MG	Município: BELO HORIZONTE	
Telefone: (31)3238-8933	Fax: (31)3238-8838	E-mail: cep@santacasabh.org.br



Continuação do Parecer: 703.464

Os possíveis benefícios são: identificar fatores de maior risco para óbito, podendo ter impacto na mudança de atendimento aos próximos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante no ponto de vista de saúde pública, podendo fornecer dados para identificar pacientes com risco de morte devido à dengue;

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Devidamente apresentados.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomendada a aprovação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

BELO HORIZONTE, 30 de Junho de 2014

Assinado por:
Francisco das Chagas Lima e Silva
 (Coordenador)

Endereço: Rua Domingos Vieira 590
Bairro: Santa Efigênia **CEP:** 30.150-240
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3238-8933 **Fax:** (31)3238-8838 **E-mail:** cep@santacasabh.org.br

**ANEXO G – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA – HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO**



UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO
Serviço de Vigilância em Saúde HC-UFTM
5261/5812 - ccib@he.uftm.edu.br

Uberaba, 03 de Julho de 2014

Prof. Dr. Hélio de Moraes
Gerente de ensino e Pesquisa

Assunto: Aprovação para realização de Pesquisa

Encaminho documentação necessária para pedido de ciência e aprovação para realização de pesquisa como centro participante no projeto intitulado "Aspectos clínicos e fatores de risco para óbito em pacientes com dengue admitidos em Unidades de Terapia Intensiva". Projeto este desenvolvido pela UFTM em parceria com a Secretaria de Vigilância em Saúde de Minas Gerais e o Programa Nacional de Combate a Dengue do Ministério da Saúde.

Toda a investigação dos prontuários do nosso serviço será realizada sob minha supervisão para garantia da privacidade e sigilo das informações. Estamos de acordo com a participação neste projeto e assim garantir a priorização das medidas de combate a Dengue no nosso município.

Atenciosamente,

Cristina Hueb Barata

Profª. Adjunta do Departamento de Clínica Médica
Chefe do Serviço de Vigilância em Saúde

Recebi
03/07
/2014



UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO
HOSPITAL DE CLÍNICAS – Filial EBSERH
Gerência de Ensino e Pesquisa
Av Getúlio Guarita, 130 - Cep: 38.025-440 – Uberaba MG
Fone: (34) 3318 5527 - E-mail – diretoria.pesquisa@hc.uftm.edu.br

Mem.70/2014/GEP/HC/UFTM.

Em 07 de julho de 2014.

À Profa. Cristina Hueb Barata
Profa. Adjunta do Departamento de Clínica Médica
Chefe do Serviço de Vigilância em Saúde

Assunto: Autorização de projeto de pesquisa

Prezada professora,

1. Acusamos o recebimento do projeto de pesquisa intitulado: **“Aspectos clínicos e fatores de risco para óbito em pacientes com dengue admitidos em Unidades de Terapia Intensiva”**, desenvolvido em parceria com a UFMG, Vigilância em Saúde de Minas Gerais, Programa Nacional de Combate a Dengue do Ministério da Saúde e UFTM, sob sua coordenação local.
2. Ressaltamos que esta Gerência dá também o seu "de acordo", recomendando que a pesquisa deverá ser iniciada somente após aprovação pelo CEP/UFMG, cuja cópia deverá ser encaminhada a esta Gerência.

Atenciosamente,


Dr. Helio Moraes de Souza

Gerente de Ensino e Pesquisa/HC/UFTM-EBSERH- filial

ANEXO H – CARTA DE ANUÊNCIA– HOSPITAL RISOLETA TOLENTINO NEVES

HOSPITAL
RISOLETA TOLENTINO NEVES



Carta de Anuência

Declaro conhecer o projeto de pesquisa intitulado (Aspectos clínicos e fatores de risco para óbito em pacientes com dengue admitidos em Unidades de Terapia Intensiva), sob a responsabilidade do pesquisador Frederico Figueiredo Amâncio, CPF (002271856-76), e da Professora Mariângela Cerneiro, a ser executado no Hospital Risoleta Tolentino Neves.

Estou ciente e de acordo com a sua execução.

Assinatura e Carimbo

Dra. Edna Marilea Meireles Leite

Edna M. M. Leite
MÉDICA CCIH - CRM/MG 10.963
HRTN / UFMG / FUNDEP

Belo Horizonte, 18 de julho de 2014.

ANEXO I – FICHA DE NOTIFICAÇÃO DENGUE

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO DENGUE		Nº
CASO SUSPEITO: Paciente com febre com duração máxima de 7 dias, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sintomas: cefaléia, dor retroorbital, mialgia, artralgia, prostração, exantema e com exposição à área com transmissão de dengue ou com presença de <i>Aedes aegypti</i> nos últimos quinze dias.				
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2 - Individual		3 Data da Notificação	
	2 Agravado/doença DENGUE		Código (CID10) A 90	3 Data da Notificação
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)	
Notificação Individual	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7 Data dos Primeiros Sintomas
	8 Nome do Paciente			9 Data de Nascimento
	10 (ou) Idade 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	11 Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	12 Gestante 1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4- Idade gestacional Ignorada 5-Não 6- Não se aplica 9- Ignorado	13 Raça/Cor 1- Branca 2- Preta 3- Amarela 4- Parda 5- Indígena 9- Ignorado
14 Escolaridade 0- Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4- Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5- Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6- Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7- Educação superior incompleta 8- Educação superior completa 9- Ignorado 10- Não se aplica				
Dados de Residência	15 Número do Cartão SUS		16 Nome da mãe	
	17 UF	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito
	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida, ...)	
	22 Número		23 Complemento (apto., casa, ...)	
	24 Geo campo 1		25 Geo campo 2	
	26 Ponto de Referência		27 CEP	
	28 (DDD) Telefone		29 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado	
Dados laboratoriais e conclusão (dengue clássico)				
Inv.	31 Data da Investigação		32 Ocupação	
	Exame Sorológico (IgM)			
Dados laboratoriais	33 Data da Coleta		34 Resultado 1 - Reagente 2 - Não Reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado	
	35 Data da Coleta		36 Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado	
	37 Data da Coleta		38 Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado	
	39 Sorotipo 1 - DEN 1 2 - DEN 2 3 - DEN 3 4 - DEN 4		39 Sorotipo	
40 Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado		41 Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado		42 Classificação Final 1 - Dengue Clássico 3 - Febre Hemorrágica do Dengue - FHD 2 - Dengue com Complicações 4 - Síndrome do Choque da Dengue - SCD 5 - Descartado
Os casos de dengue com complicações, FHD e SCD: preencher a página seguinte.				
Conclusão	Local Provável de Infecção (no período de 15 dias)			
	44 O caso é autóctone do município de residência? 1-Sim 2-Não 3-Indeterminado		45 UF	46 País
	47 Município		Código (IBGE)	48 Distrito
	49 Bairro		50 Doença Relacionada ao Trabalho 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	
	51 Evolução do Caso 1-Cura 2- Óbito por dengue 3- Óbito por outras causas 4- Óbito em investigação 9- Ignorado		52 Data do Óbito	
53 Data do Encerramento				

