

KAUARA BRITO CAMPOS

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DOS CASOS GRAVES E
ÓBITOS POR DENGUE, MINAS GERAIS, 2008 A 2010**

Belo Horizonte

2012

KAUARA BRITO CAMPOS

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DOS CASOS GRAVES E
ÓBITOS POR DENGUE, MINAS GERAIS, 2008 A 2010**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical.

Orientadora: Profa. Dra. Mariângela Carneiro

Belo Horizonte

2012

C198e Campos, Kauara Brito.
Características clínico-epidemiológicas dos casos graves e óbitos por Dengue , Minas Gerais, 2008 a 2010 [manuscrito]. / Kauara Brito Campos. - - Belo Horizonte: 2012.
86f.: il.
Orientadora: Mariângela Carneiro.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Dengue/epidemiologia. 2. Dengue/mortalidade. 3. Dengue/diagnóstico. 4. Letalidade. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Carneiro, Mariângela. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WC 528

REITOR

Professor Célio Campolina Diniz

VICE-REITOR

Professora Rocksane de Carvalho Norton

PRÓ-REITOR DE GRADUAÇÃO

Professor Ricardo Santiago Gomez

PRÓ-REITOR DE PESQUISA

Professor Renato de Lima dos Santos

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Professor Francisco José Penna

VICE-DIRETOR

Professor Tarcizo Afonso Nunes

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Vandack Alencar Nobre Jr

**COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - ÊNFASE EM
INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Professor Manoel Otávio da Costa Rocha (Titular)
Professora Juliana de Assis Silva Gomes Estanislau (Suplente)
Professor Vandack Alencar Nobre Jr (Titular)
Professor Ricardo de Amorim Correa (Suplente)
Professor Antônio Luiz Pinho Ribeiro (Titular)
Professora Maria do Carmo Pereira Nunes (Suplente)
Professora Denise Utsch Gonçalves (Titular)
Professora Fabiana Simão Machado (Suplente)
Professor Antônio Lúcio Teixeira Jr. (Titular)
Professora Mariângela Carneiro (Suplente)
Antônio Vaz de Macedo (representante discente titular)
Gláucia Helena Martinho (representante discente suplente)



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos professores doutores: Mariângela Carneiro, José Eduardo Marques Pessanha e Pedro Luiz Tauil, aprovou a defesa de dissertação intitulada: **“CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DOS CASOS GRAVES E ÓBITOS POR DENGUE, MINAS GERAIS, 2008 A 2010”** apresentada pela mestrandia **KAUARA BRITO CAMPOS** para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 04 de abril de 2012.

Profa. Mariângela Carneiro
Orientadora

Prof. José Eduatdo Marques Pessanha

Prof. Pedro Luiz Tauil



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (31) 34099640 FAX: (31) 34099641



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE Mestrado de **KAUARA BRITO CAMPOS**, nº de registro 2010654301. Às quatorze horas do dia quatro do mês de abril de dois mil e doze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar o trabalho final intitulado: "CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DOS CASOS GRAVES E ÓBITOS POR DENGUE, MINAS GERAIS, 2008 A 2010", requisito final para a obtenção do grau de mestre em Ciências da Saúde – Infectologia e Medicina Tropical, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Mariângela Carneiro, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata, para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Mariângela Carneiro/Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. José Eduardo Marques Pessanha	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. Pedro Luiz Taui	Instituição: INB	Indicação: <u>Aprovado</u>

Pelas indicações, a candidata foi considerada: Aprovada

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 04 de abril de 2012.

Profa. Mariângela Carneiro Mariângela Carneiro

Prof. José Eduardo Marques Pessanha José Eduardo Marques Pessanha

Prof. Pedro Luiz Taui Pedro Luiz Taui

Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior/Coordenador Vandack Alencar Nobre Júnior

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.
Coordenador do Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Infectologia e Medicina Tropical
Faculdade de Medicina - UFMG

À memória de minhas queridas avós Lourdes

e Benedita, tão presentes em minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus pelas grandes oportunidades a mim ofertadas;

Ao “amigo irmão” Frederico Amâncio, por tanto incentivar minha entrada no caminho da pós-graduação e pelo constante auxílio diante das dificuldades;

Aos meus pais, irmãos e amigos pela compreensão desta fase da minha vida, certamente o trecho mais difícil já percorrido, quando poucas coisas eram tão importantes quanto o desenvolvimento desse trabalho;

À brilhante Professora Mariângela Carneiro, orientadora que compartilhou sua sabedoria sempre com bastante tranquilidade, dedicação e carinho;

À querida Valdelaine Araújo pela co-orientação, tão importante para o aperfeiçoamento de minhas idéias;

Aos sábios Professores da Faculdade de Medicina da UFMG, especialmente aos professores Manoel Otávio e Regina Lunardi, pelo grande auxílio durante a fase inicial deste trabalho;

Aos colegas da Superintendência de Epidemiologia da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, por permitirem e incentivarem a realização deste estudo, especialmente ao meu “pai” Francisco Leopoldo Lemos, pela confiança a mim depositada e ensinamentos desde nosso primeiro dia de convivência;

Aos novos amigos que fiz durante o mestrado, especialmente à Elsa Nhantumbo, que me ensinou tantas lições de vida com seu esforço;

À prima Rachel Lage, pelo “empurrão” aos primeiros passos no campo da saúde pública, permitindo assim o começo de tudo isso.

“Melhor que o conhecimento do jovem

é a experiência do velho.”

Provérbio Tibetano

RESUMO

Dengue é uma doença febril aguda, de curso benigno ou grave podendo levar ao óbito, a depender de sua forma de apresentação: inaparente, dengue clássico (DC), febre hemorrágica do dengue (FHD) ou dengue com complicações (DCC). A OMS estima que ocorram anualmente 80 a 100 milhões de infecções, 400.000 casos de FHD e 22.000 mortes por dengue, principalmente em crianças. Com a ocorrência de epidemias explosivas de dengue em grandes centros urbanos, a rápida propagação viral e potencial gravidade dos casos de FHD, a doença caracteriza-se como reemergente, de alto impacto econômico e importância para a saúde pública internacional.

Objetivos: Analisar o perfil clínico e epidemiológico dos casos graves e óbitos por dengue em Minas Gerais no período de 2008 a 2010, descrever a ocorrência dos casos graves e óbitos e os fatores associados à ocorrência de óbitos por dengue. **Métodos:** Foi realizado um estudo epidemiológico descritivo dos casos e óbitos por dengue e um estudo caso-controle para identificar fatores associados ao óbito por dengue dos pacientes de dengue grave (DCC e FHD), a partir de dados secundários provenientes da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais e dos sistemas de informação SINAN e SIM. As seguintes variáveis foram avaliadas: idade, sexo, população e mesorregião geográfica do município de residência, hospitalização, evolução do paciente, classificação final, sinais e sintomas clínicos (manifestações hemorrágicas: prova do laço positiva, epistaxe, metrorragia, gengivorragia, hematúria, petéquias espontâneas, sangramento do trato gastro-intestinal, sinais de extravasamento plasmático: derrame cavitário, hemoconcentração, hipoproteinemia), critério de confirmação do caso (laboratorial ou clínico epidemiológico), resultados de exames específicos e inespecíficos realizados, datas de início dos sintomas, internação e óbito, comorbidades e complicações. Foram analisadas as frequências de casos graves e óbitos segundo variáveis demográficas e clínicas, indicadores de incidência e taxa de letalidade, medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis contínuas. Análise de regressão logística univariada de acordo com a ocorrência de óbito ou cura permitiu a identificação de variáveis associadas ao óbito com um nível de significância de $p < 0,05$, para posterior inclusão na análise de regressão logística multivariada. **Resultados:** Os casos totalizam 2214, sendo 156 óbitos e 2058 curas. A taxa de taxa de letalidade por dengue grave foi 7,4% em 2008, 4,8% em 2009, e 8,0% em 2010. As maiores notificações de óbitos foram na Mesorregião Metropolitana de Belo Horizonte (27,6%), Zona da Mata (24,4%) e Vale do Rio Doce (17,3%), e as maiores incidência de casos graves ocorreram no Vale do Mucuri (57,0%), Vale do Rio Doce (37,3%) e Mesorregião Central (21,0%). 28,8% dos óbitos foram de municípios entre 10.000 e 50.000 habitantes, 24,4% entre 100.000 e 500.000 e 25,0% de municípios acima de 500.000 habitantes. A taxa de taxa de letalidade por dengue foi maior nos municípios com até 100.000 habitantes. Entre os casos graves, 48,3% eram homens, entre os óbitos 49,4%. Os casos de dengue grave foram classificados em 82,7% DCC e 27,4% FHD. Entre os óbitos, 62,2% foram DCC e 37,8% FHD. Em 40,2% dos óbitos por DCC faltou apenas um critério para sua classificação em FHD. A incidência de casos graves e taxa de taxa de letalidade foram maiores após os 65 anos (incidência de 20,2 casos a cada 100.000 habitantes, e taxa de taxa de letalidade 16,0%). A segunda maior taxa de taxa de letalidade foi entre crianças de até 5 anos (8,5%), e a menor ocorreu entre os 6 e 14 anos (4,6%). Alto percentual de sinais e sintomas em branco ou ignorado foi observado. Os sinais mais relatados foram petéquias (51,0% dos casos graves e 45,5% dos óbitos), prova do laço positiva (44,0% dos casos graves e 43,1% dos óbitos) e epistaxe (26,0% dos casos graves e 35,6% dos óbitos). O sinal menos relatado foi a hipoproteinemia (2,9% dos casos graves e 8,6% dos óbitos). A mediana do intervalo entre o início dos sintomas e a internação foi 5 dias, e entre o início dos sintomas e o óbito 8 dias. As comorbidades mais relatadas entre os óbitos foram doenças cardiovasculares e hipertensão. Apresentaram-se individual e significativamente associadas à maior chance de óbito por dengue: município de residência com menos de 100.000 habitantes (OR 2,46; IC95% 1,71-3,55), faixa etária

> 65 anos (OR 3,05; IC95% 1,99-4,68), extravasamento plasmático (OR 1,69; IC95% 1,16-2,46), confirmação por exame laboratorial específico (OR 2,34; IC95% 1,34-4,07) e classificação em FHD (OR 3,0 IC95% 2,02-4,47). **Conclusão:** Os casos graves e óbitos por dengue se distribuíram em todo o território de Minas Gerais, com maior frequência nas faixas etárias extremas, reforçando a recomendação dos manuais de tratamento para que esses pacientes recebam cuidados diferenciados desde os primeiros sintomas da doença. É necessário aumentar a sensibilidade do sistema de vigilância dos casos graves e óbitos, favorecendo intervenções adequadas para sua redução.

Palavras-chave: dengue, óbito, incidência, taxa de letalidade, sinais e sintomas.

ABSTRACT

Dengue is an acute benign or severe febrile disease and it can cause death, depending on its presentation: inapparent, classic dengue (CD), dengue hemorrhagic fever (DHF) or dengue with complications (DWC). The World Health Organization estimates that 80 to 100 million infections occur annually, 400,000 cases of DHF and 22,000 deaths from dengue, especially in children. Due to the dengue explosive epidemics in large urban centers, the rapid viral dispersion and potential severity of DHF cases, the disease is characterized as re-emerging, with high-impact and economic importance to international public health. **Objectives:** To analyze the clinical and epidemiological profile of severe cases and deaths from dengue in Minas Gerais in the period 2008 to 2010 and to describe the occurrence of severe cases, deaths and the factors associated with the occurrence of deaths due to dengue. **Methods:** We conducted a descriptive epidemiological study of deaths from dengue and a case-control to identify factors associated with death from dengue patients with severe dengue (DHF and DWC), based on secondary data from the Health Secretary of Minas Gerais State, Health Information System and Mortality Information System. The following variables were evaluated: age, gender, population, residence city, region, hospital, patient outcomes, final classification, clinical signs and symptoms (hemorrhagic manifestations: positive tourniquet test, epistaxis, menorrhagia, gingival bleeding, hematuria, spontaneous petechiae, gastrointestinal bleeding, signs of plasma leakage, cavity effusion, hemoconcentration, hypoproteinemia), criteria for case confirmation (epidemiological or clinical laboratory), tests results performed specific and unspecific, symptoms onset dates, hospitalization and death, and comorbidities complications. We analyzed the frequency of severe cases and deaths by demographic and clinical variables, incidence and mortality rates, central tendency and dispersion measures for continuous variables. Univariate logistic regression analysis according to the occurrence of death or cure permitted the identification of variables associated with death and with a significance level $p < 0.05$, for inclusion in the multivariate logistic regression analysis. **Results:** The total 2214 cases, with 156 deaths and 2058 healing. The severe dengue lethality in 2008 was 7.4%, 4.8% in 2009 and 8.0% in 2010. The major death reports were in Belo Horizonte Region (27.6%), Zona da Mata (24.4%) and Vale do Rio Doce (17.3%), and higher incidence of severe cases occurred in the Vale do Mucuri (57.0%), Vale do Rio Doce (37.3%) and Central Region (21.0%). 28.8% of the deaths were from municipalities between 10,000 and 50,000 inhabitants, 24.4% between 100,000 and 500,000 and 25.0% of cities over 500,000 inhabitants. Mortality due to dengue was higher in municipalities with up to 100,000. Among the serious cases, 48.3% were men, 49.4% among deaths. The cases of severe dengue were classified as DWC (82.7%) and FHD (27.4%). Among the deaths, 62.2% were DWC and 37.8% were FHD. In 40.2% of deaths from DWC missed only one criterion for their classification in DHF. The severe case and mortality incidence were higher after 65 years (incidence of 20.2 cases per 100,000 inhabitants, and 16.0% mortality). The second higher fatality was among children under 5 years (8.5%) and the lowest occurred between 6 and 14 years (4.6%). High percentage of signs and symptoms ignored or blank were observed. The most frequently reported signs were petechiae (51.0% of severe cases and 45.5% of deaths), positive tourniquet test (44.0% of severe cases and 43.1% of deaths) and epistaxis (26.0% of severe cases and 35.6% of deaths). The minus sign reported was hypoproteinemia (2.9% of severe cases and 8.6% of deaths). The median interval between symptom onset and hospitalization was 5 days, and between onset symptom and death was 8 days. Comorbidities more reported were cardiovascular disease and hypertension. They introduced themselves individually and significantly associated with increased chances of death from dengue: city of residence less than 100,000 population (OR 2,46; IC95% 1,71-3,55), age > 65 years (OR 3,05; IC95% 1,99-4,68), plasma extravasation (OR 1,69; IC95% 1,16-2,46), confirmed by specific laboratory tests (OR 2,34; IC95% 1,34-4,07) and classification in DHF (OR 3,0 IC95% 2,02-4,47). **Conclusion:** The severe cases and deaths from dengue were distributed throughout the

state of Minas Gerais, more often in extreme age groups, reinforcing the recommendation of treatment manuals for these patients receive special care from the onset of the disease. It is necessary to increase the sensitivity of the surveillance system of severe cases and deaths by promoting appropriate interventions for its reduction. **Keywords:** dengue, death, incidence, mortality rate, signs and symptoms.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Países/áreas de risco para transmissão do dengue, 2009.

Figura 2 - Evolução da transmissão de dengue nas Américas, 1980-2007.

Figura 3 - Sorotipos de dengue isolados no Brasil por UF, janeiro-agosto 2011.

Figura 4 - Mesorregiões geográficas do IBGE, Minas Gerais.

Figura 5 - Número de casos graves, óbitos e taxa de incidência semanal de dengue por 100.000 hab., Minas Gerais, 2008.

Figura 6 - Número de casos graves, óbitos e taxa de incidência semanal de dengue por 100.000 hab., Minas Gerais, 2009.

Figura 7 - Número de casos graves, óbitos e taxa de incidência semanal de dengue por 100.000 hab., Minas Gerais, 2010.

Figura 8 - Frequência absoluta anual de casos de dengue grave por mesorregião, Minas Gerais, 2008 a 2010.

Figura 9 - Frequência absoluta anual de óbitos por dengue por município, Minas Gerais, 2008 a 2010.

Figura 10 - Frequência absoluta de casos graves e óbitos por dengue segundo a faixa etária e o sexo, Minas Gerais, 2008 a 2010.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Taxa de incidência de dengue, porcentagem de casos graves e taxa de letalidade por febre hemorrágica do dengue nas Américas e no Brasil, 2000 a 2010.

Tabela 2 - Frequências absolutas anuais de casos e óbitos, percentual de casos graves, incidência e taxa de letalidade por dengue, Minas Gerais, 2008 a 2010.

Tabela 3 - Frequência de casos graves, óbitos e taxa de letalidade por dengue grave segundo a mesorregião geográfica, Minas Gerais, 2008 a 2010.

Tabela 4 - Frequência de casos graves e óbitos, municípios existentes, municípios com óbitos, percentual de municípios com óbitos e taxa de letalidade por dengue grave segundo a população, Minas Gerais, 2008 a 2010.

Tabela 5 - Exames laboratoriais dos casos de dengue com evolução para o óbito, Minas Gerais, 2008 a 2010.

Tabela 6 - Frequência de sinais de extravasamento plasmático e manifestações hemorrágicas em casos de dengue grave, Minas Gerais, 2008 a 2010.

Tabela 7 - Frequência de sinais de extravasamento plasmático e manifestações hemorrágicas em óbitos por dengue, Minas Gerais, 2008 a 2010.

Tabela 8 - Frequência de sinais de extravasamento plasmático e manifestações hemorrágicas em casos de dengue grave segundo a faixa etária, Minas Gerais, 2008 a 2010.

Tabela 9 - Frequência de sinais de extravasamento plasmático e manifestações hemorrágicas em óbitos por dengue segundo a faixa etária, Minas Gerais, 2008 a 2010.

Tabela 10 - Intervalos entre início dos sintomas, internação e óbito por dengue em dias,
Minas Gerais, 2008 a 2010.

Tabela 11 - Comorbidades relatadas em óbitos por dengue, Minas Gerais, 2008 a 2010.

Tabela 12 - Variáveis demográficas e clínicas analisadas segundo o óbito por dengue (sim x não),
Minas Gerais, 2008-2010 (regressão logística univariada).

Tabela 13 - Fatores associados ao óbito por dengue, Minas Gerais, 2008-2010 (regressão logística
multivariada).

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

FHD	Febre hemorrágica do dengue
SCD	Síndrome de choque do dengue
DCC	Dengue com complicações
DC	Dengue clássico
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IGA	Instituto de Geociências Aplicadas
SINAN	Sistema de Informações de Agravos de Notificação
SES-MG	Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPS	Organização Pan Americana de Saúde
TGI	Trato Gastro-intestinal
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	21
	2.1 DEFINIÇÃO.....	21
	2.2 CLASSIFICAÇÃO.....	26
	2.3 EPIDEMIOLOGIA.....	29
	2.4 FISIOPATOLOGIA.....	33
	2.5 DIAGNÓSTICO.....	36
	2.6 ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE.....	36
	2.7 SINAIS, SINTOMAS E FATORES DE RISCO PARA DENGUE GRAVE.....	38
3	HIPÓTESES.....	40
4	OBJETIVOS.....	40
	4.1 OBJETIVO GERAL.....	40
	4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	40
5	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	40
	5.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	40
	5.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	41
	5.3 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	43
	5.4 DEFINIÇÕES DE CASOS E CONTROLES.....	43
	5.5 FONTES DE DADOS.....	44
	5.6 MÉTODOS DE COLETA DE DADOS.....	45
	5.7 AVALIAÇÃO DA CONSISTÊNCIA DO BANCO DE DADOS.....	45
	5.8 DEFINIÇÕES DAS VARIÁVEIS DE ESTUDO.....	45

6	ANÁLISE DOS DADOS.....	46
	6.1 ANÁLISE DESCRITIVA DOS DADOS.....	46
	6.2 ANÁLISE DOS CASOS CLÍNICOS DE DENGUE GRAVE SEGUNDO A EVOLUÇÃO.....	47
7	RESULTADOS.....	48
	7.1 RESULTADOS DA ANÁLISE DESCRITIVA.....	48
	7.2 RESULTADOS DA ANÁLISE SEGUNDO A EVOLUÇÃO.....	64
8	DISCUSSÃO.....	67
9	CONCLUSÕES DO ESTUDO.....	70
10	PERSPECTIVAS.....	71
11	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	72
12	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73
13	ANEXOS.....	82
	A MUNICÍPIO DE RESIDÊNCIA, MESORREGIÃO GEOGRÁFICA, POPULAÇÃO, NÚMERO DE CASOS GRAVES, ÓBITOS E TAXA DE POR DENGUE GRAVE, MINAS GERAIS, 2008 A 2010.....	82
	B PARECER DE APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA PELO COEP/UFMG.....	84
	C FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE DENGUE (SINAN).....	85

1 INTRODUÇÃO

Dengue é uma doença febril aguda, de curso benigno ou grave podendo evoluir para óbito, a depender de sua forma de apresentação: formas inaparentes, dengue clássico (DC), febre hemorrágica do dengue (FHD) ou síndrome do choque do dengue (SCD). Apesar da proporção relativamente baixa de casos graves (FHD/SCD) em termo de números absolutos, quando comparados aos casos de dengue clássico, esses devem ser vistos de forma especial, considerando suas altas taxas de taxa de letalidade e cuidados que essas formas demandam em relação aos pacientes (BRASIL, 2005).

É considerada a doença de transmissão vetorial de maior crescimento no mundo, sendo estimadas 2,5 bilhões de pessoas em risco por viverem em regiões de transmissão, principalmente em países do sul e sudeste da Ásia, Caribe, América Central e do Sul, e mais recentemente na África (DENGUNET, 2002; FRANCO *et al.*, 2010; WHITEHORN & FARRAR, 2010).

A Organização Mundial da Saúde estima que ocorram anualmente 80 a 100 milhões de infecções, 400.000 casos de febre hemorrágica do dengue (FHD) e 22.000 mortes por dengue, principalmente em crianças (GUBLER, 2002; WHO, 2006; BRASIL, 2008f).

A doença ocorre em mais de 100 países e, apesar de a maioria dos casos ocorrerem no Sudeste Asiático e no Oeste do Pacífico, há um crescente aumento na incidência de dengue e dengue hemorrágica nas Américas (BRAGA & VALLE, 2007).

Com a ocorrência de epidemias explosivas de dengue em grandes centros urbanos, a rápida propagação viral e potencial gravidade dos casos de FHD, a doença se caracteriza como reemergente, de alto impacto econômico e importância para a saúde pública internacional (SUAYA *et al.*, 2007; MACIEL, SIQUEIRA, MARTELLI, 2008).

Estudos realizados na Tailândia e no Brasil mostraram que o impacto social e econômico nestes países é equivalente ao da malária (CLARK *et al.*, 2005; LUZ, GRINSZTEJN, GALVANI, 2009; WHITEHORN & FARRAR, 2010). Os efeitos negativos sobre a economia são gerados pelo alto

custo de controle das epidemias, pelo absenteísmo no trabalho, efeitos indiretos na redução do turismo, entre outros.

Estudos foram realizados nas Américas (Brasil, El Salvador, Guatemala, Panamá e Venezuela) e Ásia (Camboja, Malásia, Tailândia) para estimar o custo com tratamento de casos não fatais de dengue. O custo médio estimado foi U\$828, sendo U\$514 para casos com tratamento ambulatorial, e U\$1491 se houver hospitalização. Esta estimativa é bastante inferior ao real custo do dengue, por não considerar os casos não notificados e o custo das ações de vigilância e controle vetorial (SUAYA *et al.*, 2009; WHO, 2009). O valor total anual gasto com tratamento dos casos foi estimado em U\$587 milhões. Ajustes considerando os casos subnotificados chegam a US\$ 1.800 milhões (WHO, 2010).

A carga da doença em anos perdidos com a deficiência (DALY) é de 0,42 por 1000 pessoas, que é semelhante à da meningite, duas vezes à da hepatite e um terço da do HIV/AIDS. Entretanto, as pesquisas sobre dengue não receberam o mesmo valor de financiamento de outras doenças tropicais infecciosas. Atualmente não há medicamentos disponíveis ou vacina licenciada, e o diagnóstico em áreas endêmicas é em grande parte clínico (FARRAR *et al.*, 2007; WHITEHORN & FARRAR, 2010).

Há relatos de epidemias de dengue no Brasil no período de 1846 a 1853, ocorridas em São Paulo e Rio de Janeiro, mas as primeiras citações na literatura científica datam de 1916, em São Paulo (MEIRA, 1916), e em Niterói, estado do Rio de Janeiro, em 1923 (PEDRO, 1923), sem diagnóstico laboratorial (BARRETO & TEIXEIRA, 2008). A primeira epidemia documentada clínica e laboratorialmente ocorreu em 1981-1982, em Boa Vista – RR (BRASIL, 2005).

A partir de 1986, foram registradas epidemias em diversos estados. As maiores epidemias detectadas no país ocorreram nos anos de 1998 com cerca de 530 mil, 2002 com 780 mil, 2008 com 735 mil e 2010 com 940 mil casos notificados, respectivamente (WHO, 2010).

Apesar da importância do agravo, há poucos estudos descrevendo o comportamento da doença no estado de Minas Gerais. O presente estudo representa a união entre pesquisa e vigilância

epidemiológica, na tentativa de possibilitar o melhor direcionamento das ações de prevenção e controle, através da análise do perfil clínico-epidemiológico, áreas e períodos de maior ocorrência dos óbitos e da identificação de possíveis fatores de risco.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO

É uma doença de etiologia viral aguda e sistêmica, causada por quatro espécies sorologicamente diferenciáveis do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, as quais correspondem quatro diferentes sorotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 (MONATH, 1996; FIGUEIREDO, 2000; ICTV, 2008).

Os diferentes sorotipos compartilham analogias estruturais e patogênicas e qualquer um deles pode produzir as formas graves da doença, embora os sorotipos 2 e 3 tenham sido associados com maior quantidade de casos graves e mortes. Os vírus são constituídos por partículas esféricas de 40 a 50 nm de diâmetro compostas de proteínas estruturais do envelope (E), membrana (M) e capsídeo (C) e de um genoma de ácido ribonucléico (RNA). Possuem também outras proteínas não estruturais (NS): NS1, NS2A, NS2b, NS3, NS4A, NS4B e NS5-3 (GUBLER, 1998; MARTÍNEZ, 2008).

Indivíduos infectados com um sorotipo viral adquirem imunidade duradoura específica para o sorotipo viral infectante, mas não para os outros três sorotipos. Não existe, portanto, imunidade cruzada de sorotipos, exceto dura

nte as primeiras semanas ou meses após a infecção (HALSTEAD, 1970; HALSTEAD, 1980).

Pessoas que moram em áreas endêmicas do dengue podem apresentar várias infecções por sorotipos diferentes no decorrer da vida (MACIEL, SIQUEIRA, MARTELLI, 2008).

O vírus é transmitido pela picada do mosquito fêmea do gênero *Aedes* (subgênero *stegomya*) que se encontra distribuído nas regiões tropicais e subtropicais do mundo, predominantemente em áreas urbanas e semi-urbanas (TAUIL, 2001; MCCALL & KITTAYAPONG, 2006; MEDRONHO, 2006).

Esse vetor está presente em mais de 100 países nas diferentes regiões do mundo: Sudeste Asiático, Américas (Sul, Central e Norte), África, Pacífico e Mediterrâneo, conforme observado na figura 1 (MALAVIGE *et al.*, 2004; WHO, 2007; MACIEL, SIQUEIRA, MARTELLI, 2008).

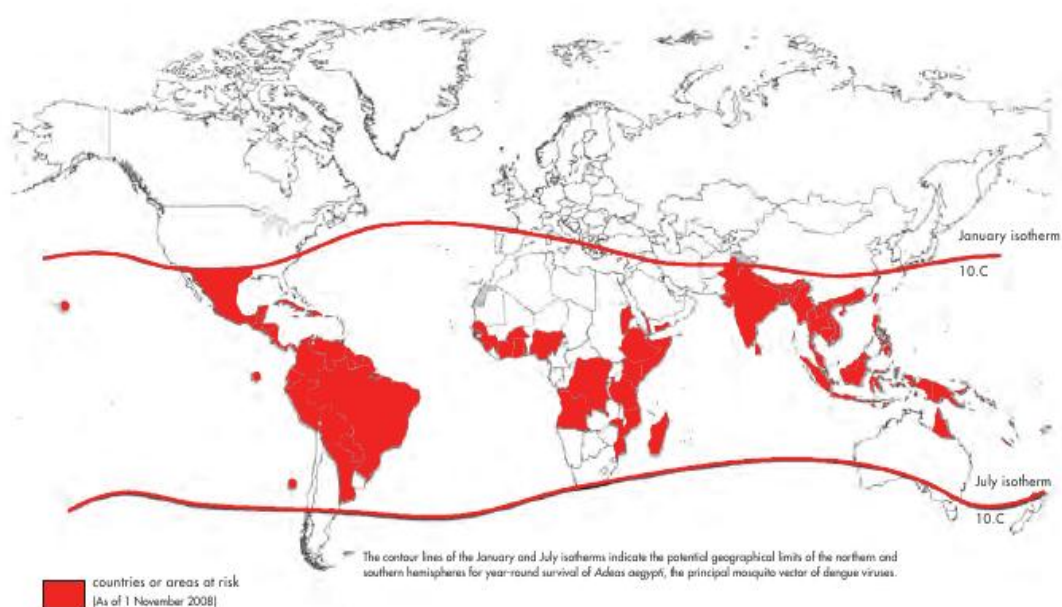


Figura 1- Países/áreas de risco para transmissão do dengue, 2009

Fonte: WHO, 2009.

As linhas isotérmicas da figura 1 representam os limites geográficos potenciais nos hemisférios norte e sul de sobrevivência do *Aedes aegypti*, o principal mosquito vetor do vírus do dengue.

Cerca de um milhão de casos confirmados de dengue são notificados anualmente à OMS (WHO, 2010). Em 2007, havia estimativas de que 975 milhões a 2,5 bilhões de pessoas residiam em regiões consideradas endêmicas de dengue, principalmente em áreas urbanas, números estes que

correspondiam a quase a metade da população global (FARRAR *et al.*, 2007; NATHAN & DAYAL-DRAGER, 2007). Estão em risco, ainda, mais de 400 milhões de viajantes da Europa e América do Norte, que todos os anos visitam os países da Ásia, África e América Latina (WICHMANN *et al.*, 2007; PINAZO *et al.*, 2008; MARTÍNEZ, 2008).

Para que a transmissão da doença ocorra devem estar presentes simultaneamente no local o vírus, o vetor e o hospedeiro suscetível. O hospedeiro entra em fase de viremia 5 a 7 dias após a infecção, passando a ser o reservatório da doença. O *Aedes aegypti* é o mais importante vetor do vírus do dengue conhecido. Esta espécie acompanha o homem em sua casa e ambiente, porque a fêmea tem preferência pelo sangue humano para a maturação dos seus ovos. A fêmea pode viver até dois meses e picar várias vezes durante o dia (hematofagia diurna) para realizar cada postura de ovos, em depósitos naturais ou artificiais de água, locais onde os ovos se transformarão em larvas, pupas e mosquitos adultos. O mosquito *A. aegypti* tem sido encontrado em um número cada vez maior de municípios do Brasil, o que demonstra sua crescente adaptação ao meio urbano (MACIEL, SIQUEIRA, MARTELLI, 2008).

Epidemias de dengue têm sido atribuídas também a outras espécies de *Aedes* - *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis* e *Aedes scutellaris* - cada uma com ecologia, comportamento e distribuição geográfica particular (WHO, 2009).

Em décadas recentes o *A. albopictus* se espalhou da Ásia para a África, Américas e Europa, através do comércio internacional de pneus usados contendo ovos depositados em seu interior. Os ovos podem permanecer viáveis por vários meses na ausência de água. Atualmente, o *A. albopictus* está presente na maioria dos países das Américas (MARTÍNEZ, 2008; WHO, 2009).

Os vírus do dengue só são capazes de infectar seres humanos e primatas superiores se introduzidos pela picada do mosquito vetor, não havendo transmissão pelas vias oral, respiratória ou sexual. No entanto, existem documentadas recentemente a transmissão vertical (MAROUN *et al.*, 2008) e a transfusional (BLANCO, 2008; TAMBYAH *et al.*, 2008).

Estima-se que ocorram 50 milhões de infecções por ano, meio milhão de hospitalizações e mais de 25 000 mortes. Segundo WHO, 1997 e Jacobs, 2000, em torno de 100 países têm relatado casos de dengue e/ou febre hemorrágica do dengue e 60 relatam regularmente, todos os anos. Por esses

motivos a Organização Mundial de Saúde considera o dengue um dos principais problemas de saúde da humanidade em termos de morbidade, mortalidade, e do alto envolvimento social e econômico (KINDHAUSER, 2003; GUZMÁN *et al.*, 2004; MARTÍNEZ, 2008).

A expansão geográfica do dengue e o aumento da incidência de casos têm sido frequentemente relacionados a fatores climáticos como o aquecimento global e os fenômenos *el niño* e *la niña*, que influenciam na intensidade das chuvas e produzem alterações na biodiversidade dos países em desenvolvimento, nas regiões tropicais e subtropicais, facilitando a permanência do *A. aegypti* (WHO, 2004; MARTÍNEZ, 2008).

A combinação de vários fatores estruturais e conjunturais também favorece a expansão e a manutenção da circulação do vírus e seus vetores. Infra-estrutura básica urbana inadequada (habitação deficiente, reservatórios de água inadequados, limpeza de lixo insuficiente, etc.) decorrente, sobretudo, da migração rural-urbana nas últimas décadas e da ausência de políticas públicas, tem dificultado o controle vetorial. O aumento da produção de objetos descartáveis e a rápida mobilidade de grupos populacionais contribuem de maneira significativa para a dispersão do vetor (DONALÍSIO & GLASSE, 2002; TAUIL, 2002; GUBLER, 2004; FARRAR *et al.*, 2007; MACIEL, SIQUEIRA, MARTELLI, 2008; HSIEH & CHEN, 2009; WHITEHORN & FARRAR, 2010).

São citados também, como fatores macro determinantes para o aumento da ocorrência do dengue, o aumento da população mundial e a falta de programas nacionais e internacionais efetivos contra essa enfermidade e seu vetor (GUBLER, 2005; MARTÍNEZ, 2008).

Atualmente o eixo dos programas de controle do dengue é o combate aos vetores, porém tais atividades têm sido insuficientes para interromper o processo de transmissão (TEIXEIRA, BARRETO, GUERRA, 1999; BARBOSA DA SILVA *et al.*, 2002; TAUIL, 2002; PENNA, 2003; MACIEL, SIQUEIRA, MARTELLI, 2008).

Para que a prevenção seja efetiva, são necessárias medidas de educação sanitária e rearranjo ambiental, com participação comunitária e multissetorial. Medidas preventivas estão relacionadas ao controle vetorial e requerem mudanças nos hábitos da população (ESPINOZA-GOMEZ *et al.*, 2002; PEREZ-GUERRA *et al.* 2005, SÁNCHEZ *et al.*, 2008; MARTÍNEZ, 2008).

Nas últimas décadas, continua crescendo exponencialmente a notificação do número anual acumulado de casos de dengue e dengue hemorrágico à Organização Mundial da Saúde. No período de 2000 até 2005, o número anual acumulado de casos foi de 925.896, quase o dobro dos registros de 1990 a 1999, quando ocorreram 479.848 casos (NATHAN & DAYAL-DRAGER, 2007; MACIEL, SIQUEIRA, MARTELLI, 2008).

Nas Américas, houve um incremento progressivo dos casos de dengue durante as últimas três décadas e a doença se espalhou para quase todos os países do continente (KOURI, 2006; MARTÍNEZ, 2008).

Tabela 1- Taxa de incidência de dengue, porcentagem de casos graves e taxa de letalidade por febre hemorrágica do dengue nas Américas e no Brasil, 2000 a 2010

Ano	Taxa de incidência de dengue ¹		Porcentagem de casos graves ²		Taxa de letalidade por FHD ³	
	Américas	Brasil	Américas	Brasil	Américas	Brasil
2000	80,1	136,1	1,4	0,0	1,6	5,1
2001	103,4	239,4	2,4	0,2	0,9	4,3
2002	203,1	452,4	1,4	0,3	1,8	5,6
2003	103,5	198,1	2,1	0,2	1,5	5,3
2004	53,4	65,4	3,7	0,1	0,7	3,9
2005	85,5	118,1	3,4	0,2	1,1	9,9
2006	110,4	200,8	2,6	0,2	1,3	10,7
2007	180,2	295,8	2,9	0,3	1,2	10,3
2008	183,6	425,6	2,8	1,4	1,2	2,1
2009	175,2	212,5	2,8	1,1	1,5	3,9
2010	300,7	492,0	2,3	1,0	2,3	3,8

Fonte: <http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd>; acesso em 08/08/2011.

¹Casos de dengue/população*100.000; ²Casos de dengue grave/casos de dengue*100;

³Em 2010, a OMS passou a utilizar a taxa de letalidade por dengue grave.

Segundo dados da OPS, a taxa de incidência da doença nas Américas variou entre 53,41 e 300,70 casos por 100.000 habitantes entre os anos 2000 e 2010 (Tabela 1). No Brasil este valor foi superior durante todo o período avaliado, variando entre 65,44 e 492,03 casos por 100.000 habitantes. Já a porcentagem de casos graves foi menor no Brasil se comparada à das Américas no período avaliado, o que pode ter sido causado pela subnotificação dos casos graves no Brasil ou pela circulação de mais de um sorotipo viral nos outros países do continente.

De acordo com a OMS, o tratamento dos pacientes de dengue grave com hidratação intravenosa pode reduzir a taxa de letalidade por FHD a menos de 1% (WHO, 2009). Atingir esse valor foi uma das metas do Programa de Controle da Dengue no Brasil a partir de 2002 (BRASIL, 2002). A taxa de letalidade por FHD no Brasil foi bastante alta em todos os anos avaliados e chegou a atingir mais de 10% em 2006 e 2007, sendo maior que a taxa de letalidade das Américas.

2.2 CLASSIFICAÇÃO

O dengue apresenta amplo espectro clínico-patológico variável desde infecção assintomática, formas febris com menor ou maior acometimento do organismo (oligosintomáticos ou dengue clássico), até formas onde o paciente é mais afetado com prostração e evolução desfavorável. As formas graves são a febre hemorrágica do dengue (FHD) e a síndrome do choque por dengue (SCD), com hemorragias e choque que podem levar ao óbito em poucas horas. Há também formas clínicas atípicas resultantes do comprometimento grave de um órgão ou sistema: cardiomiopatia, encefalopatia, doença hepática, insuficiência renal aguda e outros, também associados a maior taxa de letalidade (WHO, 1997; KALAYANAROOJ *et al.*, 1997; MACIEL, SIQUEIRA, MARTELLI, 2008; MARTÍNEZ, 2008; WHITEHORN & FARRAR, 2010).

Em infecções clinicamente aparentes, os sintomas se desenvolvem após um período de incubação de 4-7 dias com início abrupto de febre, muitas vezes acompanhada de dores de cabeça e retro-orbital. A febre indiferenciada é frequente em crianças (MARTÍNEZ, 2008).

Alguns pacientes desenvolvem artralgia grave, explicando o nome histórico de febre quebra-ossos. Pode ocorrer eritema de pele na fase inicial da doença, petéquias na fase crítica, erupções maculares no início da convalescença, fadiga e depressão mesmo após a recuperação do dengue clássico. Pequenos sangramentos na superfície da pele e mucosas podem ser vistos em infecções não complicadas. Trombocitopenia e hepatite leve são frequentemente observadas em infecções por dengue, mas patologia hepática grave, encefalite e disfunção renal são relativamente raras (TSAI *et al.*, 1991; THISYAKORN & THISYAKORN, 1994; KABRA *et al.*, 1999; McBRIDE, 1999; ENDY *et al.*, 2002; SEET, QUEK, LIM, 2007; WHITEHORN & FARRAR, 2010).

Segundo a OMS, caso de dengue clássico é aquele no qual ocorrem febre e no mínimo dois dos seguintes sintomas: dor de cabeça, retroocular ou osteomioarticular, erupção cutânea, leucopenia, algum sangramento, náuseas ou vômitos. (WHO, 1997; MARTÍNEZ, 2008).

Para a classificação de caso como febre hemorrágica do dengue deve ter ocorrido febre nos últimos sete dias, sangramento espontâneo ou provocado pela prova do laço, trombocitopenia (menos de 100.000 plaquetas/mm³) e extravasamento plasmático. O extravasamento precisa estar evidenciado por hematócrito aumentado em 20%, hematócrito reduzido em 20% após a fase crítica, derrame pleural, ascite ou derrame pericárdico comprovados através de exames de imagem (OPS, 1997; MARTÍNEZ, 2008).

Os casos de FHD são classificados quanto à sua gravidade. No grau I a única manifestação hemorrágica existente é a prova do laço positiva; já no grau II estão presentes manifestações hemorrágicas espontâneas como petéquias, epistaxe, gengivorragia entre outros. Nos casos de FHD de grau III já existe colapso circulatório com pulso fraco e rápido, diminuição da pressão arterial ou hipotensão, pele pegajosa e fria e inquietação; e no grau IV ocorre choque profundo, com pressão arterial e pulso imperceptíveis. Os graus III e IV de FHD são também chamados de síndrome do choque do dengue (BRASIL, 2009).

Os critérios para classificação de FHD e SCD (síndrome do choque do dengue) foram desenvolvidos após observações de crianças hospitalizadas em Bangkok na década de 1960, e essas diretrizes têm sido adotadas na prática clínica em áreas endêmicas (DEEN *et al.*, 2006; WHITEHORN & FARRAR, 2010).

Nos últimos anos têm sido publicados artigos que questionam a utilidade desta classificação, considerando-a rígida, muito dependente de resultados laboratoriais, não inclusiva de pacientes com outras formas de gravidade, tais como comprometimento do sistema nervoso central (encefalite), coração (miocardite) ou fígado (hepatite grave) e com baixa sensibilidade (BALMASEDA *et al.*, 2005; SETIATI *et al.*, 2007; MARTÍNEZ, 2008; SRIKIATHACHORN, 2010; WHITEHORN & FARRAR, 2010).

Por esta razão, a OMS desenvolveu um estudo objetivando criar uma melhor classificação para os

casos de dengue e identificar sinais de alarme úteis para melhorar o protocolo de tratamento dos pacientes. Informações clínicas foram obtidas de cerca de 2.000 pacientes com dengue confirmado, provenientes de sete países em dois continentes. Através do estudo concluiu-se que 18-40% do total dos casos e mais de 15% dos casos com choque não poderiam ser classificados como FHD ou SCD, por não cumprirem com algum dos critérios necessários (SUMARMO, 1983; WHO, 1997; PHUONG, 2004; DEEN *et al.*, 2006; WHITEHORN & FARRAR, 2010).

Estes problemas levaram ao desenvolvimento de novas orientações pela OMS, que passou a categorizar os casos em dengue simples ou grave. Os critérios para classificação de um caso como dengue grave são extravasamento plasmático importante, expresso por choque hipovolêmico e/ou dificuldade respiratória, sangramento grave e acometimento de órgãos, como hepatite grave (transaminases acima de 1000 unidades), encefalite, miocardite ou outros. Esses critérios de gravidade tiveram sensibilidade de 95% e especificidade de 97% (DENGUENET, 2002; MARTÍNEZ, 2008; WHO, 2009; WHITEHORN & FARRAR, 2010).

O estudo também identificou alguns sinais e sintomas presentes na maioria dos pacientes um dia antes do agravamento da doença. Estes sinais permitem a identificação precoce dos pacientes que evoluirão para dengue grave e o início da terapia de reposição intravenosa de fluidos, melhorando assim o prognóstico. Os sinais de alerta para a doença grave incluem dor abdominal importante, sangramento de mucosas, letargia ou agitação, evidência de acúmulo de líquido nas cavidades corporais, hepatomegalia e aumento do hematócrito acompanhado por queda de plaquetas. Reconhecer tais sinais é muito importante para o manejo clínico de sucesso. (WHO, 2009; WHITEHORN & FARRAR, 2010).

A contagem de hematócrito e plaquetas é essencial no acompanhamento do paciente suspeito de evolução para dengue grave, com sangramento ou prova do laço positiva. No Rio de Janeiro, em 2002, os resultados de exames laboratoriais de pacientes com dengue mostraram a importância de leucocitose e hemoconcentração como indicadores de mau prognóstico pela frequência dessas alterações nos pacientes que evoluíram para óbito, bem como elevações das transaminases, principalmente TGO (AZEVEDO *et al.*, 2002).

A nova classificação dos casos de dengue ainda precisa ser validada na prática, apesar de seu suporte científico rigoroso. A OMS definiu sua aplicação durante um novo período em um número

maior de países, para conhecer sua utilidade e viabilidade em situações endêmicas e durante epidemias, tanto em hospitais como em unidades de Atenção Primária à Saúde (MARTÍNEZ, 2008).

2.3 EPIDEMIOLOGIA

As primeiras notificações de epidemias de dengue ocorreram em 1779 e 1780 na Ásia, África e América do Norte. As ocorrências simultâneas e próximas de epidemias nos três continentes indicam que o vírus e o mosquito vetor estão distribuídos nos continentes há mais de 200 anos (MAHMOOD, 2006; CDC, 2007).

As epidemias de dengue tiveram início no sudeste Asiático durante e após a Segunda Guerra Mundial, nas décadas de 1940 e 1950, e se expandiram para o resto do mundo nas décadas posteriores (PINHEIRO & NELSON, 1997).

Os primeiros casos de febre hemorrágica do dengue apareceram na década de 1950, durante as epidemias nas Filipinas e na Tailândia. A partir dos anos 70, o dengue tornou-se uma das principais causas de internação e morte de crianças em alguns países da região. Atualmente, ainda afeta a maioria dos países da Ásia e representa uma das principais causas de hospitalização e morte de crianças (HALSTEAD, 2006; MACIEL, SIQUEIRA, MARTELLI, 2008).

Nos países Mediterrâneos da África, estima-se que os casos de dengue registrados pelo sistema de vigilância epidemiológica sejam subnotificados, não representando, portanto, a situação epidemiológica (WHO, 2006). Em vários países dessas regiões, foram registradas recentes epidemias de dengue em 2005-2006: Madagascar, Paquistão, Arábia Saudita, Sudão e Iêmen. A Europa é o único continente onde o dengue não é endêmico (WHO, 2006; NATHAN & DAYAL-DRAGER, 2007; MACIEL, SIQUEIRA, MARTELLI, 2008).

Nas Américas, a reemergência do dengue ocorreu nas décadas de 1960 e 1970 e os primeiros casos de FHD, na década de 1980 (WHO, 2001; WILSON *et al.*, 2002; GUZMÁN *et al.*, 2003). Por mais de três décadas, em vários países das Américas a reintrodução do dengue sofreu uma grande influência do trabalho de erradicação do *A. aegypti* pelo programa de erradicação da Febre Amarela urbana no continente (PINHEIRO & CORBER, 1997; GUBLER, 2005).

A descontinuidade do programa no início da década de 1970 em países que já haviam erradicado levou à reinfestação de forma gradual e, em 1987, quase todos os países já estavam com *A. aegypti* em seu território, facilitando a reintrodução do dengue (VASCONCELOS *et al.*, 1999; MACIEL, SIQUEIRA, MARTELLI, 2008).

O DENV-1 foi reintroduzido nas Américas na década de 1970, mas foi nos últimos anos que a incidência do dengue apresentou uma tendência de ascensão em todas as sub-regiões com picos epidêmicos em intervalos de 3 a 5 anos (OPS, 1997).

Na década de 1980, ocorreu em Cuba (1981) a primeira epidemia de FDH nas Américas, causada pelo sorotipo DENV-2. Foram notificados cerca de 344.000 casos de dengue/FHD, com 116.143 internações, 10.312 casos graves e 158 óbitos. Uma segunda epidemia ocorreu na Venezuela entre 1989 e 1990, com 3.108 casos de FDH e 73 mortes. Com a reintrodução do DENV-3 em 1994 e sua expansão para os demais países da América Central, México e Brasil, surgiram novas epidemias nas Américas (GUZMAN *et al.*, 1984; NOGUEIRA *et al.*, 2002; MACIEL, SIQUEIRA, MARTELLI, 2008).

A figura 2 apresenta o aumento das áreas de transmissão da doença nas Américas desde a década de 1970 e o número de casos a partir de 1980 (MARTÍNEZ, 2008).

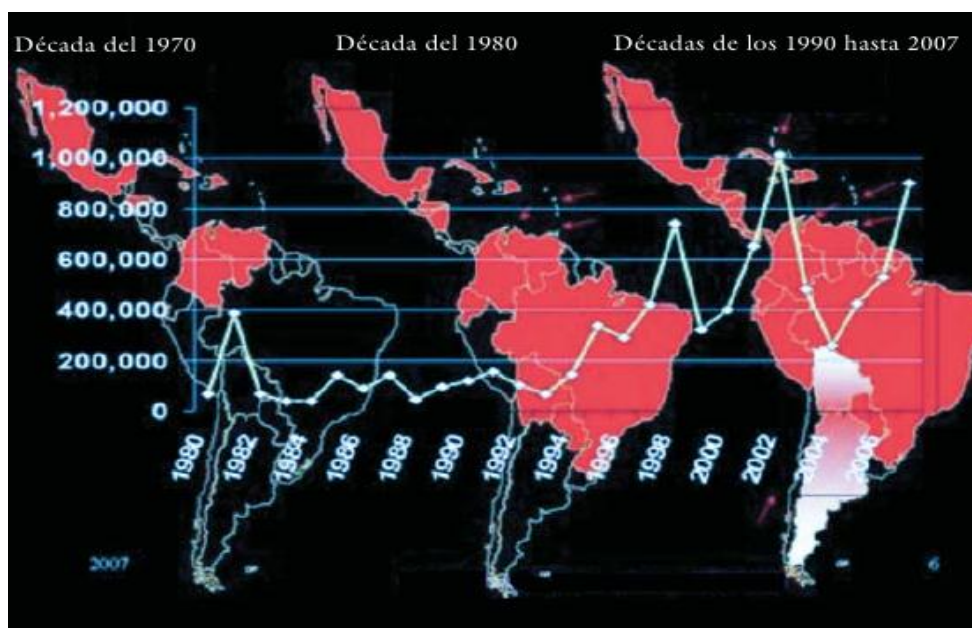


Figura 2 - Evolução da transmissão de dengue nas Américas, 1980-2007

Fonte: OPS/OMS (MARTÍNEZ, 2008).

Após a reinfestação do *A. aegypti* no Brasil em 1976-1977, foi documentada clínica e laboratorialmente a primeira epidemia do país no início da década de 1980 no estado de Roraima, causada pelos sorotipos DENV-1 e DENV-4 e ficando circunscrita em nível regional (TAUIL, 2002; OSANAI *et al.*, 1983).

Em 1986, o Rio de Janeiro foi porta de entrada para o dengue com o sorotipo DENV-1. A localização da cidade do Rio de Janeiro próxima dos grandes centros urbanos e o intenso fluxo de pessoas contribuíram para a dispersão da doença para os estados do Nordeste e para sua interiorização, alcançando São Paulo, Minas, Mato Grosso do Sul e, posteriormente outros estados, na década de 1990 (MIAGOSTOVICH *et al.*, 1993; NOGUEIRA *et al.*, 2002; MACIEL, 1999). A situação epidemiológica agravou-se com a entrada do vírus DENV-2 no Rio de Janeiro em 1990, com incidência de 613,8 casos por 100 mil habitantes e o registro dos primeiros casos de FHD (SIQUEIRA JR *et al.*, 2005).

Em sequência, os vírus DENV-1 e DENV-2 foram se disseminando para outros estados do país já infestados pelo *Aedes aegypti*, aumentando o número casos de dengue e a ocorrência de epidemias (TEIXEIRA *et al.*, 1999; NOGUEIRA *et al.*, 2002). Em 1994, após 15 anos de ausência, o DENV-3 foi reintroduzido nas Américas e, em 2000, no Brasil (NOGUEIRA *et al.*, 2001). Na epidemia de dengue ocorrida em 2002 no Brasil, com mais de 1,2 milhões de casos notificados, DENV-1, DENV-2 e DENV-3co-circulavam (SIQUEIRA *et al.*, 2005; MEDRONHO, 2006; MACIEL, SIQUEIRA, MARTELLI, 2008).

A partir de 1986, foram registradas epidemias em diversos estados. As maiores epidemias detectadas no país ocorreram nos anos de 1998 com cerca de 530 mil, 2002 com 780 mil, 2008 com 735 mil e 2010 com 940 mil casos notificados, respectivamente (WHO, 2010).

No período de 1998 a 2002, ocorreu aumento da proporção de casos de FHD em menores de 15 anos em alguns estados do Brasil, apontando para uma potencial mudança do perfil epidemiológico (SIQUEIRA JR *et al.*, 2005).

Em 2010, ocorreu a reintrodução do DENV-4 no estado de Roraima, 28 anos após sua ausência no Brasil. Atualmente o sorotipo já foi isolado em todas as regiões do país, e hoje o Brasil é o país das Américas mais afetado em número de casos de dengue, sendo responsável por, aproximadamente, 70% dos casos notificados. A circulação concomitante de diferentes sorotipos virais na maioria dos

estados tem aumentado o número de casos graves e a taxa de hospitalização (SIQUEIRA *et al.*, 2005; OPS, 2007).

Considerando toda a extensão do país, o Brasil apresenta como característica do dengue um padrão sazonal, com maior incidência nos meses mais quentes e úmidos, o que corresponde aos primeiros cinco meses do ano (janeiro a maio). A característica epidemiológica de concentração de casos de dengue em grandes centros urbanos vem sendo alterada com aumento da incidência em municípios de pequeno e médio porte (BRASIL, 2006; BRASIL, 2007; BRASIL, 2008).

A característica de concentração de casos em centros urbanos vem sendo alterada com aumento da incidência em municípios de pequeno e médio porte. Atualmente, municípios com população menor que 100.000 habitantes notificaram 52% dos casos em 2007 e 16% das notificações ocorreram em municípios com população entre 100.000 e 500.000 habitantes (BRASIL, 2007; BRASIL, 2008; MACIEL, SIQUEIRA, MARTELLI, 2008). A dinâmica de circulação viral e os dados de expansão da transmissão para os municípios com população < 100.000 habitantes permite deduzir que a incidência do dengue e a ocorrência de surtos dependem da imunidade de grupo, da população susceptível e da densidade vetorial, conforme a teoria de transmissão dos processos infecciosos e a experiência acumulada sobre dengue no mundo (ANDERSON *et al.*, 1991; KUNO, 1995; TEIXEIRA *et al.*, 2002; MACIEL, SIQUEIRA, MARTELLI, 2008).

A primeira notificação em Minas Gerais ocorreu em 1987. Até 1996 a doença restringiu-se a alguns municípios do interior do estado, e nesse mesmo ano foram confirmados os primeiros casos na Região Metropolitana de Belo Horizonte. Em 1998, Minas Gerais enfrentou sua primeira epidemia que atingiu todo o estado, com 147.418 casos notificados (MINAS GERAIS, 2009).

Nos anos seguintes a transmissão da doença continuou com um número menor de casos notificados ao ano, e em 2002 ocorreu nova epidemia seguida de queda na transmissão. Entre 2003 e 2005, os casos se mantiveram em torno de 20.000 ao ano. A partir de 2006 houve um incremento significativo nesse número principalmente nas regiões do Triângulo, da capital e do Norte de Minas. Em 2008, ocorreram aproximadamente 79 mil casos, em 2009, 83 mil casos e em 2010, aproximadamente 260 mil casos de dengue notificados, o maior número já alcançado em Minas Gerais (MINAS GERAIS, 2009).

Acompanhando essa tendência houve um importante aumento de óbitos por dengue registrados no

Estado a partir do ano de 2006, com a co circulação dos sorotipos DENV-1, 2 e 3. O primeiro óbito por dengue em Minas Gerais ocorreu em 2003, e até o ano de 2007 o número aumentou em um óbito ao ano, exceto em 2005, quando não houve mortalidade por dengue. O aumento da ocorrência de óbitos tornou-se significativo após 2007, quando de 4 óbitos o número saltou para 19 em 2008, 27 em 2009 e 110 em 2010.

No ano de 2010, foi identificada a circulação do sorotipo DENV-4 no estado de Roraima, 28 anos após sua primeira identificação no país. Dessa vez, entretanto, a circulação do sorotipo não ficou restrita àquele estado, e em pouco tempo o sorotipo DENV-4 já circulava em diversos estados do Brasil (Figura 3). O primeiro caso de dengue pelo sorotipo DENV-4 identificado em Minas Gerais ocorreu em maio de 2011 (BRASIL, 2011a).

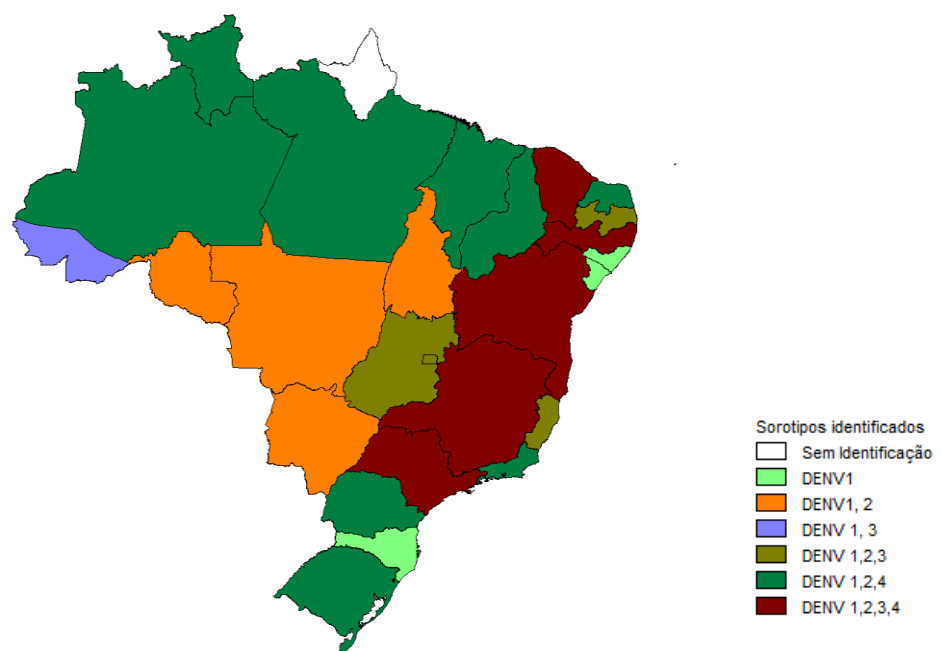


Figura 3 – Sorotipos de dengue isolados no Brasil por UF, janeiro-agosto 2011

Fonte: BRASIL, 2011a

2.4 FISIOPATOLOGIA

Quando o vírus é introduzido na pele, as primeiras células alvo são as células dendríticas na epiderme (PALUCKA, 2000; KWAN *et al.*, 2005), principalmente as células de Langerhans, que se

ativam e apresentam o vírus aos linfócitos T. Da mesma forma, os vírus que invadem o sangue são identificados pelos monócitos e células endoteliais, que também cumprem a função apresentadora. Os primeiros linfócitos a serem ativados são os CD4, e posteriormente os CD8, com liberação de citocinas (CARDIER *et al.*, 2005).

A resposta imune do hospedeiro pode ser de proteção ou patogênica, expressa por uma produção excessiva de citocinas, bem como uma mudança na resposta TH1 para TH2 e inversão do índice CD4/CD8 (MABALIRAJAN *et al.*, 2005).

O derrame de citocinas, que inclui fator de necrose tumoral alfa, interferon gama, interleucina 6 e interleucina 2 produzem um aumento da permeabilidade vascular que resulta em extravasamento de plasma (KURANE *et al.* 1991; HOBER *et al.*, 1993).

Essa é a alteração fisiopatológica fundamental da dengue, mediante a qual escapam água e proteínas para o espaço extra vascular e se produz hemoconcentração, que pode levar ao choque hipovolêmico (BASU, 2008; MARTÍNEZ, 2008).

A infecção viral induz apoptose de linfócitos T nos primeiros dias, e de acordo com sua intensidade pode influenciar favoravelmente na eliminação do vírus ou provocar a lise de células, diminuindo temporariamente a competência imunológica do paciente e provocando danos aos tecidos do hospedeiro, como endotélio, hepatócitos, cardiomiócitos, neurônios, células tubulares renais, e outros (LIMONTA *et al.*, 2007).

Trombocitopenia é causada pela destruição de plaquetas no sangue periférico por mecanismos imunomediados. Os sangramentos não estão diretamente relacionados à intensidade da trombocitopenia, pois são produzidos por um conjunto de fatores (GOMBER *et al.*, s.d.; SCHEXNEIDER & REEDY, 2005).

As causas de sangramento na dengue são muitas (SRICHAIKUL & NIMMANNITYA, 2000), incluindo causas vasculares e alguns distúrbios hemorrágicos por ação cruzada de alguns anticorpos antivirais contra o plasminogênio e outras proteínas, assim como um desequilíbrio entre os mecanismos de coagulação e fibrinólise (MARTÍNEZ, 2008).

Segundo Martina, 2009; os quatro sorotipos da dengue podem ser classificados em diferentes

genótipos com base nas variações do nucleotídeo. Estudos sugeriram que diferenças estruturais entre cepas do vírus podem ocasionar habilidades distintas para infectar diversos tipos celulares ou causar doença grave (SANCHEZ & RUIZ, 1996; LEITMEYER *et al.*, 1999; VAUGHN *et al.*, 2000; DIAMOND *et al.*, 2000).

No entanto, dado que apenas uma pequena percentagem de doentes infectados com dengue desenvolve doença grave, é claro que fatores do hospedeiro têm um papel importante na patogênese da doença (MARTINA, KORAKA, OSTERHAUS, 2009; WHITEHORN & FARRAR, 2010).

Estudos epidemiológicos têm mostrado que a doença grave é mais comumente observada após infecção secundária, sugerindo que infecções sucessivas por diferentes sorotipos aumentam o risco de desenvolver FHD (HALSTEAD, 1970; HALSTEAD, 1980; GRAHAM *et al.*, 1999; WHITEHORN & FARRAR, 2010).

Como os níveis de anticorpos neutralizantes caem ao longo do tempo, os anticorpos não neutralizantes ou sub neutralizantes formam complexos com o novo vírus infectante, sendo produzida uma resposta infrequente quase exclusiva da infecção por dengue: uma amplificação dependente de anticorpos (ADA), que resulta na replicação viral elevada e aumento da viremia, condicionando e favorecendo o desenvolvimento da forma grave da doença (GUZMAN *et al.*, 1992; HALSTEAD, 2002; MARTÍNEZ, 2008).

No entanto, doença grave pode ocorrer em infecções primárias e secundárias e a maioria das infecções não resultar em doença grave, indicando que existem outros fatores associados (GUZMAN, 2002; WICHMANN, 2004; DEJNIRATTISAI *et al.*, 2010).

Outra hipótese de gravidade de quadro clínico levantada é o efeito protetor da raça negra (CLYDE *et al.*, 2006; HALSTEAD, 2006; SIERRA *et al.*, 2007; GUILARDE *et al.*, 2008; MACIEL, SIQUEIRA, MARTELLI, 2008).

A patogênese da dengue é complexa e multifatorial, e nenhuma hipótese isoladamente é suficiente para explicar o desenvolvimento de doença grave. É a interação entre os fatores de vírus e de fatores genéticos do hospedeiro que determina a evolução da doença no paciente (WHITEHORN & FARRAR, 2010).

2.5 DIAGNÓSTICO

O cultivo e isolamento do vírus da dengue a partir do sangue dos pacientes na fase febril é o método padrão ouro, porém é caro e trabalhoso, além de existirem poucos laboratórios adequados para sua execução. Mais viável é a aplicação de técnicas de biologia molecular para a detecção do genoma viral. É utilizada a reação em cadeia da polimerase (PCR) para identificar o sorotipo e a PCR em tempo real para determinar cargas virais (GUZMÁN & KOURI, 2004). Esses são os métodos mais confiáveis existentes, embora não os mais utilizados (MACIEL, SIQUEIRA, MARTELLI, 2008).

As técnicas sorológicas de diagnóstico são as mais utilizadas internacionalmente, em especial para determinar a imunoglobulina específica dengue M (IgM) e imunoglobulina G (IgG) por ELISA ou outros métodos. Sorologia para IgM deve ser realizada preferencialmente a partir do 6º dia da doença. Não é, portanto, essencial para o médico determinar condutas de tratamento, no entanto é importante como tripé diagnóstico juntamente com a clínica e epidemiologia. Testes laboratoriais para identificação de antígenos virais, em particular, as proteínas não estruturais dos vírus da dengue (determinação do antígeno NS1) estão em processos de validação. Eles são especialmente úteis nos primeiros quatro dias da fase febril da doença (MACIEL, SIQUEIRA, MARTELLI, 2008).

Para o diagnóstico laboratorial do dengue, deve ocorrer pelo menos um dos critérios:

- Isolamento do vírus da dengue a partir de soro, plasma, leucócitos ou amostras de autópsia;
- Aumento em até quatro vezes dos títulos recíprocos de anticorpos IgG ou IgM contra um ou mais antígenos do vírus dengue em amostras de soro;
- Detecção do antígeno do vírus da dengue em tecido de autópsia por imuno-histoquímica ou imunofluorescência, ou amostras de soro por técnicas de imunoensaio;
- Detecção de seqüências genômicas virais no tecido da autópsia, soro ou líquido cefalorraquidiano por reação em cadeia de polimerase (PCR).

2.6 ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE

Os casos de dengue clássico representam mais de 95% do total de casos de dengue, já que nos últimos 10 anos o maior percentual de casos graves (FHD, SCD e DCC) foi 3,7% nas Américas e

1,4% no Brasil (Tabela 1). A maioria dos pacientes de dengue requer tratamento ambulatorial ou hospitalar apenas se houver risco de agravamento ou desenvolvimento de sinais de alarme. Caso contrário é necessário tratamento sintomático com hidratação, analgésicos e antitérmicos, realizado no nível de atenção primária à saúde. O diagnóstico precoce e tratamento adequado podem reduzir a taxa de letalidade por dengue a menos de 1%, segundo a OMS (WHO, 2009).

A classificação dos pacientes suspeitos de dengue de acordo com as condições clínicas que apresentam é fundamental para a decisão da conduta a ser tomada no acompanhamento de sua evolução. Conseqüentemente, o estadiamento dos pacientes contribui com a redução da taxa de letalidade por dengue ao reduzir o tempo até o recebimento do tratamento. Podem ser submetidos a tratamento em casa os pacientes capazes de tolerar volumes adequados de líquidos por via oral, que mantêm boa diurese e não apresentam sinais de alerta, particularmente durante a defervescência (HARRIS *et al.*, 2003).

Devem ser hospitalizados para melhor observação e tratamento os pacientes de faixas etárias extremas (menos de um ano de idade ou idosos), os que apresentam sinais de alerta, comorbidades ou condições médicas que possam torná-los complicados, como: gravidez, obesidade, diabetes mellitus, doença hemolítica crônica ou qualquer outra doença crônica, pacientes em tratamento com anticoagulantes ou corticosteróides. Recomenda-se hospitalizar também aqueles que vivem sozinhos ou longe da unidade saúde sem meio confiável de transporte (MARTÍNEZ, 2008).

Apesar de não durar mais de uma semana em quase 90% dos casos, o dengue é muito dinâmico e sua expressão pode mudar ao longo dos dias ou agravar subitamente, o que torna necessário acompanhamento médico diário. O curso da doença passa por três estágios clínicos: fase febril, fase crítica e fase de recuperação. Na fase febril, única para a maioria dos pacientes, as manifestações do dengue clássico predominam e ainda não é possível saber se o paciente desenvolverá o dengue grave. Possui duração variável e está associada à presença do vírus no sangue (MARTÍNEZ, 2008).

A fase crítica geralmente tem início entre o 3º e o 6º dias da doença em crianças, e entre o 4º e o 6º dias em adultos, com o surgimento de alguns sinais de alerta. Ocorrem queda da febre, dor abdominal intensa e constante, derrame pleural ou ascite, aumento da frequência de vômitos, sonolência e/ou irritabilidade e queda brusca de temperatura conduzindo à hipotermia e às vezes associada a lipotímia, frieza de pele, pulso fino, taquicardia e hipotensão. Às vezes existe a

associação de grandes hemorragias digestivas, comprometimento hepático ou de outros órgãos. O aparecimento de qualquer desses sinais anuncia complicações e é o momento mais freqüentemente de instalação do choque (RIGAU & LAUFER, 2006).

O hematócrito sobe, e sua elevação máxima coincide com o choque. A contagem de plaquetas mostra um declínio progressivo até atingir os valores mais baixos no dia do choque e depois sobem rapidamente, normalizando dentro de dias. O choque ocorre com uma frequência 4 ou 5 vezes maior no momento da queda da febre ou nas primeiras 24 horas após sua queda, que durante a fase febril (MARTÍNEZ, 2008).

O paciente passa tempo variável na fase de recuperação, que também requer atenção médica, pois durante este período é que o paciente deve remover fisiologicamente o excesso de fluido que tinha extravasado para normalizar suas funções vitais. Em crianças e adultos saudáveis o aumento da diurese é bem tolerado, mas pacientes cardíacos, nefropatas ou idosos devem ser bem monitorados. Podem ocorrer co-infecção bacteriana, principalmente pulmonar, e erupções cutâneas tardias (MARTÍNEZ, 2008).

2.7 SINAIS, SINTOMAS E FATORES DE RISCO PARA DENGUE GRAVE

Estudo realizado na Índia em 2006 por Kulkarni *et al.* descreveu os sintomas de 948 crianças hospitalizadas por dengue, sendo 58,3% classificados em DC e 41,7% em FHD. A gravidade dos casos foi maior entre as garotas, sendo que 12% delas desenvolveram choque, e entre os garotos essa proporção foi de 6%. A faixa etária mais comum foi entre 6 e 12 anos (45,78%). Sinais hemorrágicos ocorreram em maior proporção nos pacientes com trombocitopenia grave, sendo presentes em 44,5% do total de casos. A prova do laço positiva ocorreu em 31,6%, sendo o único sinal hemorrágico apresentado em 9,2% dos casos. Epistaxe foi a mais comum manifestação de sangramento espontâneo (25%), como citado por Aggarwall *et al.* em 1998. Trombocitopenia foi documentada em 84% dos casos.

Outro estudo realizado na Índia avaliou os fatores de risco para o desenvolvimento de choque por dengue em 483 crianças hospitalizadas por FHD (GUPTA *et al.*, 2011). Idade maior que 5 anos foi

um fator associado ao choque, como referido por Whichmann *et al.* em 2004 e Pham *et al.* em 2007. Entretanto, Shah *et al.*(2004) e Hamond *et al.*(2005) demonstraram a predisposição de idades mais jovens ao desenvolvimento do choque por dengue.

Anders *et al.*(2011) também relataram em um estudo realizado no Vietnã que o maior risco para desenvolvimento de SCD foi em crianças maiores que 6 anos. A mortalidade, porém, foi maior em crianças entre zero e 5 anos, e diminuiu em 46% entre 6 e 10 anos e 73% entre 11 e 15 anos. Em relação ao sexo, as garotas apresentaram maior risco de desenvolver SCD e óbito pela doença.

Trombocitopenia foi considerada um fator associado ao choque por dengue nos estudos de Chacko *et al.*(2008), Hammond *et al.*(2005) e Pham *et al.*(2007), porém não foi considerada da mesma maneira por Potts *et al.*(2010) e Gupta *et al.*(2011). Sangramentos espontâneos, leucopenia menor que 4000 mm^{-3} e extravasamento capilar evidenciado por ascite e/ou efusão pleural foram fatores significativamente associados à síndrome do choque por dengue nos estudos de Chacko *et al.* (2008) e Gupta *et al.* (2011). A hepatomegalia foi outro fator associado à ocorrência de choque citado por Shah *et al.* (2004) e Gupta *et al.* (2011).

Montenegro *et al.*(2006) analisaram dados de prontuários médicos e necrópsias dos 14 óbitos por dengue ocorridos na cidade do Recife, Brasil, em 2002, entre os quais a maioria foi do sexo masculino (57,2%) com idade entre 20 e 59 anos (57,2%). Entre os óbitos, 144 (92,3%) foram confirmados por exame específico positivo. A duração média da internação foi sete dias e o intervalo médio entre o início dos sintomas e o óbito foi 11 dias. Entre os critérios da OMS para classificação dos casos em FHD, apenas cinco pacientes preenchem todos, sendo a febre e a plaquetopenia os mais frequentes. Em sete dos pacientes não foi realizada a pesquisa completa de hemoconcentração, principalmente a pesquisa de derrames cavitários e a dosagem das proteínas séricas. Manifestações hemorrágicas ocorreram em 10 (71%) dos pacientes, e o sítio de sangramento mais presente foi o digestivo, seguido do nasal e do pulmonar. Oito pacientes apresentaram hemorragia em múltiplos sítios que poderia ter ocasionado o óbito. O derrame cavitário mais encontrado foi ascite (71,4%), seguido dos derrames pleural (57,1%) e pericárdico (28,6%). O choque foi causa de 12 (85,7%) dos óbitos e, desses pacientes, quatro não apresentaram sinais de sangramentos significativos mesmo após a realização de necropsia. O valor médio do hematócrito foi 40,7% e das plaquetas $56.313/\text{mm}^3$. Plaquetopenia ocorreu em 92,3% dos casos. Hepatite com níveis elevados de transaminases foi encontrada na maioria dos casos, geralmente sem icterícia.

3 HIPÓTESES

“Existe um padrão em termos de localização territorial para a alta ocorrência de casos graves e óbitos por dengue em Minas Gerais”.

“É possível identificar fatores associados ao óbito por dengue a partir de dados de notificação e investigação de óbitos em Minas Gerais”.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

- Analisar o perfil clínico e epidemiológico dos casos graves e óbitos por dengue em Minas Gerais no período de 2008 a 2010.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a ocorrência dos casos graves e óbitos por dengue no estado de Minas Gerais nos anos de 2008 a 2010.
- Descrever os fatores associados à ocorrência de óbitos por dengue.

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto referente a essa pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aos 17/08/2011, através do parecer nº. CAAE: 0361.203.000-11 (Anexo II).

O presente estudo analisou os casos graves e óbitos por dengue do estado de Minas Gerais no período de 2008 a 2010. Os dados foram obtidos nos registros existentes nos prontuários e sistemas de informação. As informações das fichas e prontuários médicos dos pacientes necessárias ao estudo foram coletadas, digitadas em planilhas e identificadas por numeração, de maneira que os dados de identificação dos pacientes e instituições de saúde foram preservados pelos pesquisadores. Nenhuma identificação pessoal será utilizada em qualquer relatório ou publicação resultante do estudo, preservando integralmente o anonimato dos sujeitos.

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP dispensou a utilização do Termo de Consentimento livre e esclarecido, pois a coleta de dados seria feita através de fontes secundárias (prontuários do pacientes e sistemas de informação) e não serão divulgados dados individuais, de maneira a se preservar a identidade dos sujeitos da pesquisa.

5.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

O estado de Minas Gerais está localizado na região sudeste do Brasil, sendo o quarto estado do país em extensão territorial, com área de 586.520,368 km² e 853 municípios. De acordo com o censo 2010, sua população é de 19.597.330 pessoas, dividindo-se entre 49,2% de homens e 50,8% de mulheres. A distribuição da população mineira por faixa etária mostrou que 22,4% possuem até 14 anos; 55,3% entre 15 e 49 anos; 14,1% entre 50 e 64 anos e os restantes 8,1% possuem 65 anos ou mais. Sua densidade demográfica é 33,41 hab./km², e a população residente em áreas urbanas é 16.715.216 de pessoas (IBGE, 2011).



Figura 4 - Mesorregiões geográficas do IBGE, Minas Gerais.

Fonte: IGA, 2011

O Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE) divide Minas Gerais em 12 mesorregiões (Figura 4). De acordo com o IBGE, este sistema de divisão tem aplicações importantes na elaboração de políticas públicas e no subsídio ao sistema de decisões quanto à localização de atividades econômicas, sociais e tributárias. Contribuem também para as atividades de planejamento, estudos e identificação das estruturas espaciais de regiões metropolitanas e outras formas de aglomerações urbanas e rurais.

As mesorregiões foram fixadas para cada unidade da Federação com base nos seguintes critérios: o processo social como determinante, o quadro natural como condicionante e a rede de comunicação e de lugares como elemento da articulação espacial. As mesorregiões estabelecidas para Minas Gerais são as seguintes: Noroeste de Minas, Norte de Minas, Jequitinhonha, Vale do Mucuri, Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Central Mineira, Metropolitana de Belo Horizonte, Vale do Rio Doce, Oeste de Minas, Sul e Sudoeste de Minas, Campos das Vertentes e Zona da Mata (MINAS GERAIS, 2011).

5.3 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O estudo foi conduzido em Belo Horizonte, capital do estado de Minas Gerais. Foi realizado um estudo epidemiológico descritivo dos casos e óbitos confirmados por dengue e um estudo epidemiológico observacional do tipo caso- controle, em que os casos foram os óbitos por dengue e os controles foram os casos de dengue grave (dengue com complicações, febre hemorrágica do dengue e síndrome do choque do dengue) com evolução para a cura, a partir de dados secundários de uma série cronológica de três anos (2008 – 2010).

5.4 DEFINIÇÕES

Foram incluídos os casos confirmados de dengue grave (DCC, FHD e SCD) com residência em municípios de Minas Gerais; data de início de sintomas da doença entre 01 de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2010; evolução para a cura e notificados no SINAN. O critério de exclusão foi possuir classificação final como dengue clássico. Foram notificados 241 casos graves de dengue com evolução para a cura em 2008, 539 em 2009 e 1278 em 2010, totalizando 2058 casos.

Os critérios para seleção de óbitos foram ter o dengue como causa básica; possuir residência em municípios de Minas Gerais e data de início de sintomas da doença entre 01 de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2010. Consideraram-se apenas os óbitos confirmados, sejam por critério laboratorial ou clínico-epidemiológico. Foram incluídos os óbitos por dengue notificados à Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais pelo envio de cópia de prontuários médicos às Secretarias Municipais e Secretaria Estadual de Saúde ou pelo preenchimento das Fichas de Notificação e Investigação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN); além dos óbitos por dengue notificados no Sistema de Informações de Mortalidade (SIM). Os óbitos totalizam 156, sendo 19 no ano de 2008, 27 em 2009 e 110 em 2010.

5.5 FONTES DE DADOS

Os estudos foram realizados por meio de levantamento secundário de dados das fichas de notificação e investigação epidemiológica dos casos graves e óbitos por dengue, disponíveis no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), e da Diretoria de Vigilância Ambiental/Superintendência de Epidemiologia (DVA/SE) da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES-MG).

O SINAN é o sistema que tem como objetivo coletar dados sobre as doenças que constam na lista de doenças de notificação compulsória. Os instrumentos para coleta de informações sobre os casos de dengue são a ficha de notificação (Anexo III), preenchida no momento da suspeita clínica da doença, e a ficha de investigação. As informações coletadas possibilitam conhecer as características do paciente, a identificação do local da infecção e a caracterização da doença, incluindo sinais, sintomas, exames laboratoriais realizados e evolução do caso. As fichas de notificação e investigação são encaminhadas pelas unidades assistenciais aos serviços responsáveis pela vigilância epidemiológica, para alimentação das informações no SINAN.

De acordo com a Portaria MS 104/2011 os casos graves de dengue, dengue causado por sorotipo DENV4 nos estados sem transmissão endêmica deste sorotipo e óbitos suspeitos de dengue devem ser notificados pelos serviços de saúde à vigilância epidemiológica em até 24 horas (BRASIL, 2011). A vigilância realiza a investigação dos óbitos com o objetivo de planejar ações de prevenção e controle da transmissão da doença e evitar a ocorrência de novos óbitos. Os serviços municipais de vigilância epidemiológica recebem as notificações de óbitos suspeitos dos serviços de saúde locais, e encaminham à vigilância epidemiológica estadual as fichas de notificação e investigação, cópias de prontuários médicos e exames laboratoriais realizados.

O Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) da SES-MG foi utilizado para complementação e/ou checagem dos dados. O SIM reúne dados das Declarações de Óbito e constitui importante elemento para o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica, tanto como fonte principal de dados, quando há falhas de registro no SINAN, quanto como fonte complementar, por também dispor de informações sobre as características de pessoa, tempo e lugar, assistência prestada ao paciente, causas básicas e associadas de óbito, extremamente relevantes e muito utilizadas no diagnóstico da situação de saúde da população (BRASIL, 2005).

O número de habitantes dos municípios e a mesorregião geográfica de cada município do estado foram obtidos através do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010).

5.6 MÉTODOS DE COLETA DE DADOS

Para realização deste estudo, a coleta de dados dos sistemas de informação, fichas de notificação, fichas de investigação e arquivos de prontuários foi realizada na Superintendência de Epidemiologia da Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (DVA/SE/SES-MG). No Laboratório de Epidemiologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias, Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (ICB/UFMG) os bancos de dados foram digitados em arquivos EXCEL Starter 2010® (Microsoft) e analisados com o auxílio do software estatístico Epi Info® (Centers for Disease Control and Prevention, USA), versão 3.5.3. Para confecção de mapas foi utilizado o software TABWIN (DATASUS) versão 3.6b.

5.7 AVALIAÇÃO DA CONSISTÊNCIA DO BANCO DE DADOS

Para maior consistência dos dados e confiabilidade do estudo, foram complementadas as informações do SINAN com dados do SIM, o Sistema de Informações sobre Mortalidade, e dos prontuários médicos encaminhados pelas Secretarias Municipais de Saúde à Secretaria de Estado de Saúde. A duplicidade de dados constantes nos bancos de dados foi excluída e foi realizada correção de erros de digitação.

5.8 DEFINIÇÕES DAS VARIÁVEIS DE ESTUDO

Após avaliação da consistência dos dados, as seguintes variáveis foram mantidas no estudo: idade, sexo, população e mesorregião geográfica do município de residência; hospitalização; evolução do paciente; classificação final (DCC e FHD); sinais e sintomas clínicos (manifestações hemorrágicas: prova do laço positiva, epistaxe, metrorragia, gengivorragia, hematúria, petéquias espontâneas,

sangramento do trato gastro intestinal, extravasamento plasmático: derrame cavitário, hemoconcentração, hipoproteinemia), critério de confirmação do caso (laboratorial ou clínico epidemiológico), gestante ou não gestante, resultados de exames específicos e inespecíficos realizados, intervalos entre início dos sintomas, internação e óbito comorbidades e complicações.

No SINAN muitos dados se encontram sem preenchimento ou ignorados. Algumas variáveis foram excluídas do estudo pelo alto percentual de informações ignoradas em 2009, como ocupação (88,45%), raça (31,11%) e escolaridade (23,43%).

A forma clínica foi obtida por meio da classificação final do caso: febre hemorrágica do dengue (FHD) e dengue com complicações (DCC). Os critérios considerados para a classificação clínica e laboratorial foram aqueles utilizados pela Organização Mundial de Saúde e pelo Ministério da Saúde.

O diagnóstico laboratorial específico dos pacientes com suspeita de dengue pode ser feito por meio de isolamento viral, pesquisa de anticorpos (ELISA), detecção de genoma viral (RT-PCR) ou por estudo histopatológico seguido de pesquisa de antígenos virais por Imunohistoquímica (BRASIL, 2009).

Os municípios de residência foram recodificados por mesorregiões geográficas, para possibilitar a análise de dados condensados por região. Minas Gerais possui 12 mesorregiões, que incluem municípios com características econômicas e climáticas semelhantes.

6 ANÁLISE DOS DADOS

6.1 ANÁLISE DESCRITIVA DOS DADOS

A análise dos dados foi realizada com o auxílio do Epi Info® (Centers for Disease Control and Prevention, USA), versão 3.5.3. Essa análise incluiu o cálculo das frequências de casos graves e de óbitos segundo variáveis demográficas e clínicas, dos indicadores de incidência e de taxa de letalidade, dos intervalos de tempo entre as datas de início de sintomas e de internação, de início de sintomas e de óbito.

Para as variáveis contínuas, foram obtidas as medidas de tendência central e de dispersão. O teste do qui-quadrado foi utilizado para análise das variáveis demográficas e clínicas segundo a evolução (cura ou óbito por dengue grave).

6.2 ESTUDO CASO-CONTROLE

O estudo caso-controle foi realizado a partir da seleção dos casos, os 156 óbitos por dengue ocorridos no estado de Minas Gerais no período de 2008 a 2010, e dos controles, os 2058 casos de dengue grave com evolução para a cura, ocorridos no local e espaço de tempo. Os critérios de seleção para os casos clínicos foram descritos na Seção 5.4 deste estudo.

Primeiramente, foi realizada uma análise de regressão logística univariada, em que as variáveis demográficas e clínicas foram avaliadas de acordo com a ocorrência de óbito por dengue ou cura. Essa etapa permitiu a identificação de variáveis associadas ao óbito por dengue com um nível de significância de até 0,25 ($p < 0,25$) para posterior inclusão na análise de regressão logística multivariada.

Variáveis que apresentaram alto percentual de perda foram excluídas dos modelos finais. Entre as variáveis que apresentaram colinearidade, foram selecionadas aquelas que melhor ajustaram no modelo final. Variáveis com várias categorias foram transformadas em variáveis indicadoras (dummies).

Para a seleção de variáveis para compor os modelos finais de regressão logística multivariada foi adotado o procedimento de seleção passo a passo, a partir de modelos completos e descartes das variáveis não significativas. Portanto, nos modelos finais, permaneceram as variáveis que, ajustadas em relação às demais, apresentaram associação com a ocorrência de óbito, considerando o nível de significância de $p < 0,05$. A força da associação foi medida por meio da *Odds Relativa* (OR), com intervalo de confiança de 95%. Para o ajuste do modelo foi comparada a razão de verossimilhança.

7 RESULTADOS

7.1 RESULTADOS DA ANÁLISE DESCRITIVA

Entre os anos de 2008 e 2010 foram notificados em Minas Gerais 281.159 casos confirmados de dengue, segundo dados do SINAN. As taxas de incidência de dengue por 100.000 habitantes foram: 211,4 em 2008; 242,3 em 2009; 949,7 em 2010. Entre os casos, o número de casos graves foi 2.186 (FHD, SCD e DCC).

O número de óbitos no período estudado foi 156, sendo 19 (12,2%) em 2008, 27 (17,3%) em 2009 e 110 (70,5%) em 2010. O aumento do número de óbitos seguiu a mesma tendência de aumento dos casos confirmados de dengue. A taxa de letalidade por dengue grave em 2008 foi 7,4% e reduziu para 4,8% em 2009, ano em que o percentual de casos graves aumentou de 0,7% para 1,1%. Em 2010, a taxa de letalidade voltou a aumentar para 8,0% (Tabela 2).

Tabela 2 - Frequências absolutas anuais de casos e óbitos, percentual de casos graves, incidência e taxa de letalidade por dengue, Minas Gerais, 2008 a 2010

Indicador	2008	2009	2010
Casos de dengue ¹	42.347	48.546	190.266
Casos de dengue grave ²	257	561	1368
Percentual de casos graves (%)	0,7	1,1	0,7
Óbitos por dengue	19	27	110
Taxa de incidência/100.000 habitantes ²	211,4	242,3	949,7
Taxa de letalidade por dengue grave ³	7,4	4,8	8,0

Fontes: SINAN online e DVA/SE/SESMTG

¹Casos confirmados

²Calculada pelo total de casos (DC, FHD e DCC)

³Calculada pelo n°. de casos graves (FHD e DCC)

As figuras 5, 6 e 7 mostram a semelhança entre as curvas de transmissão do dengue em Minas Gerais nos três anos analisados. O período de alta transmissão dura aproximadamente 20 semanas (semanas epidemiológicas 2 a 22), e a queda da incidência começa em torno da semana epidemiológica 20 em todos os anos. O pico da incidência ocorreu entre as semanas 12 e 14 nos anos avaliados. Nos últimos meses do ano a transmissão do dengue costuma ser baixa, porém em

2009 observa-se o aumento dos casos graves e da incidência a partir da semana epidemiológica 50, antecipando o considerável aumento de transmissão ocorrido em 2010 (Figuras 6 e 7).

A grande maioria dos óbitos ocorreu entre os meses de fevereiro e junho (90,4%), sendo maio o mês de maior ocorrência (22,4%). Observa-se aumento importante na ocorrência de casos graves no ano de 2009, sem aumento proporcional na ocorrência de óbitos (Figura 6). Em 2010 ocorreram óbitos em todas as semanas do período de alta transmissão, e aumento da incidência semanal e do número de casos graves (Figura 7).

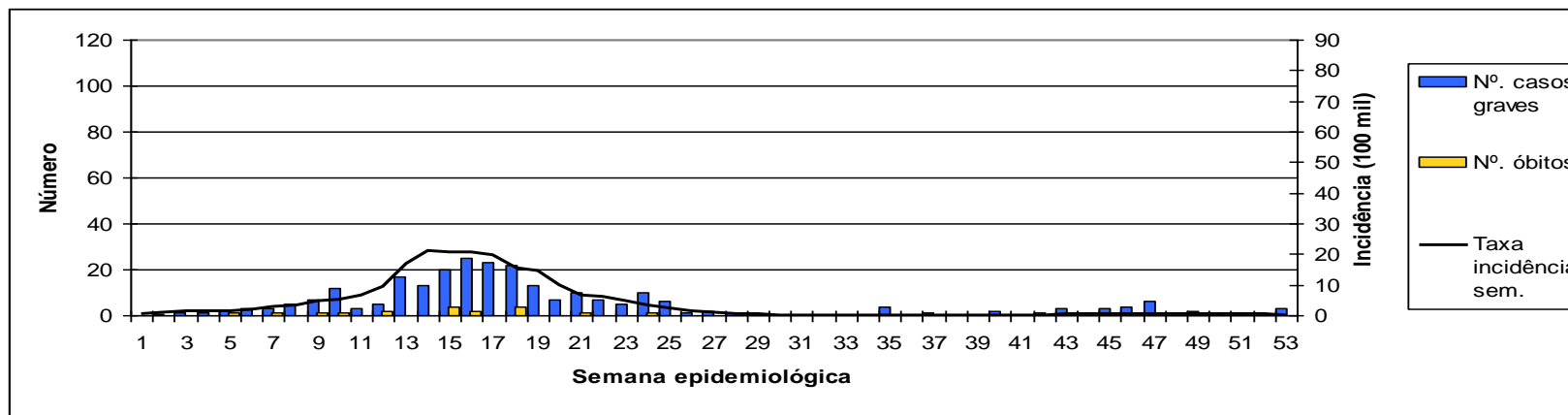


Figura 5 - Números de casos graves, óbitos e taxa de incidência semanal de dengue por 100.000 hab., Minas Gerais, 2008

Fontes: SINAN *online* e DVA/SE/SESMG

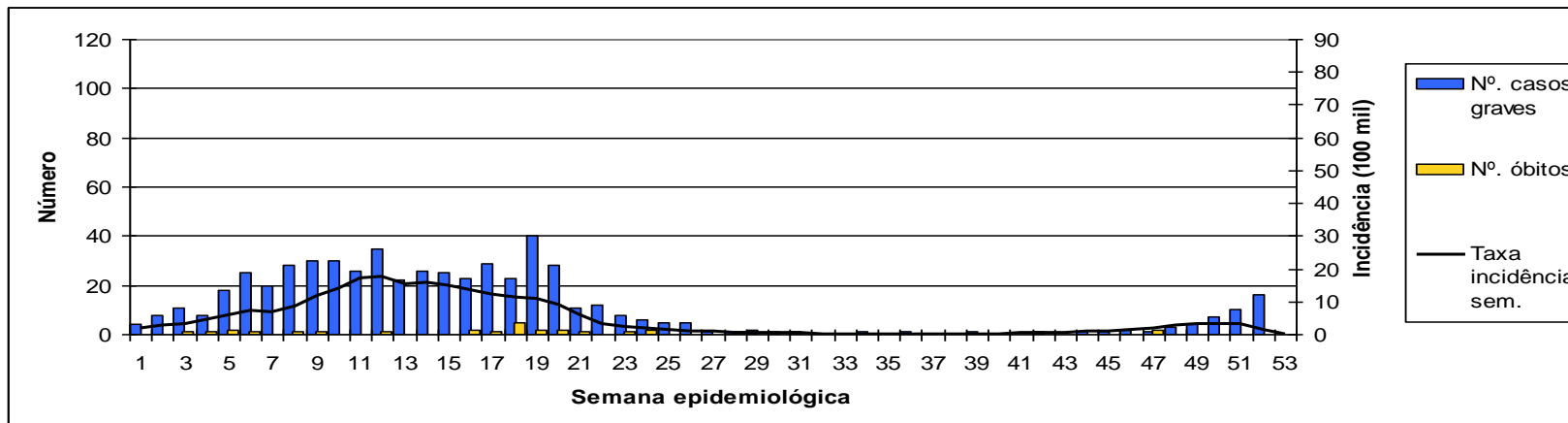


Figura 6 - Número de casos graves, óbitos e taxa de incidência semanal de dengue por 100.000 hab., Minas Gerais, 2009

Fontes: SINAN *online* e DVA/SE/SESMG

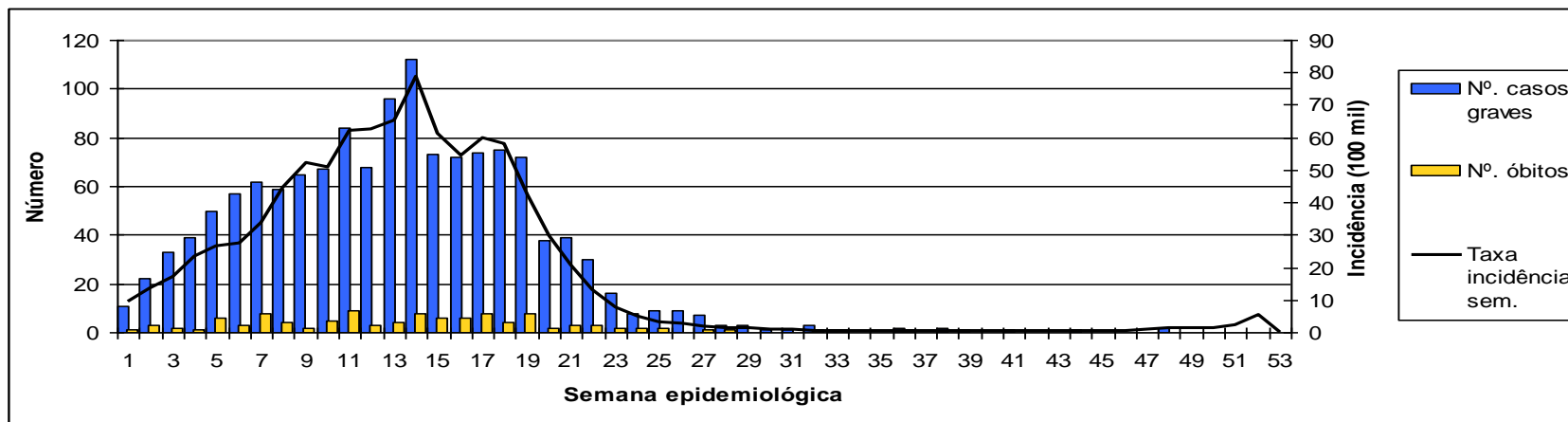


Figura 7- Números de casos graves, óbitos e taxa de incidência semanal de dengue por 100.000 hab., Minas Gerais, 2010

Fontes: SINAN *online* e DVA/SE/SESMG

De acordo com a tabela 3, as distribuições dos casos graves e óbitos pelo território do estado no período estudado apresentaram-se bastante desiguais. Os percentuais de 74,3% dos casos graves e 69,3% dos óbitos se concentraram em 3 das 12 mesorregiões geográficas. A Mesorregião Metropolitana de Belo Horizonte notificou 27,6% dos óbitos, seguida pela Zona da Mata com 24,4% e pelo Vale do Rio Doce, com 17,3% destes. Os óbitos restantes (30,7%) distribuíram-se entre outras sete mesorregiões, sendo que na Mesorregião do Jequitinhonha foram notificados 0,6% dos óbitos, e na Noroeste de Minas não foi notificado nenhum óbito por dengue no período.

A maior incidência de casos graves é observada no Vale do Mucuri (57,0%), seguida do Vale do Rio Doce (37,3%) e Central (21,0%). Importante destacar a alta taxa de letalidade da mesorregião Campo das Vertentes (22,2%), o que pode ter sido causado por subnotificação dos casos graves. Outras cinco mesorregiões apresentaram taxas de taxa de letalidade acima de 10%: Oeste (14%), Central (13,3%), Zona da Mata (13,2%), Sul e Sudoeste (12,2%) e Norte (11,8%). Apenas a mesorregião Noroeste apresentou taxa de letalidade abaixo do limite de 1% recomendado pela OMS.

Tabela 3 - Frequência e incidência de casos graves, óbitos e taxa de letalidade por dengue grave segundo a mesorregião geográfica, Minas Gerais, 2008 a 2010

Mesorregião geográfica	Casos graves		Incidência de casos graves ¹	Óbitos		Taxa de letalidade ²
	nº	(%)		nº	(%)	
Metropolitana de Belo Horizonte	764	34,5	12,1	43	27,6	5,6
Vale do Rio Doce	593	26,8	37,3	27	17,3	4,6
Zona da Mata	287	13	13,2	38	24,4	13,2
Vale do Mucuri	211	9,5	57,0	6	3,8	2,8
Central	98	4,4	21,0	13	8,3	13,3
Oeste de Minas	86	3,9	9,3	12	7,7	14,0
Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba	60	2,7	2,8	5	3,2	8,3
Sul e Sudoeste de Minas	41	1,9	1,7	5	3,2	12,2
Norte de Minas	34	1,5	1,3	4	2,6	11,8
Jequitinhonha	22	1,0	3,2	1	0,6	4,5
Campo das Vertentes	9	0,4	1,5	2	1,3	22,2
Noroeste de Minas	9	0,4	2,6	0	0	0
Total	2214	100	10,7	156	100	7,0

Fontes: SINAN e DVA/SE/SESMG

¹ Nº de casos graves/população*100.000; ² Nº óbitos/casos graves*100

A frequência absoluta anual de casos de dengue grave segundo mesorregião de residência está representada na figura 8, e a frequência absoluta anual de óbitos por dengue segundo município de residência na figura 9. Os 156 óbitos ocorreram em 70 municípios de residência diferentes. Assim como na distribuição territorial, o número de óbitos por município apresentou-se bastante variável. O anexo I apresenta a frequência absoluta de óbitos por município entre 2008 e 2010.

Em 2008, apenas a mesorregião Metropolitana de Belo Horizonte apresentou mais de 50 casos graves notificados. As mesorregiões Metropolitana de BH, Vale do Rio Doce, Campo das Vertentes, Zona da Mata, Oeste e Central apresentaram até três óbitos por dengue em alguns municípios neste ano (Figuras 8 e 9).

No ano de 2009, a mesorregião Vale do Mucuri notificou entre 50 e 100 casos graves, a Metropolitana de Belo Horizonte entre 150 e 200 e a Vale do Rio Doce mais de 200 casos graves. As mesorregiões Vale do Mucuri e Vale do Rio Doce apresentaram municípios com 3 a 6 óbitos, sendo que na última um maior número de municípios notificou óbitos (Figuras 8 e 9).

Em 2010, duas mesorregiões notificaram entre 50 e 100 casos graves, uma entre 100 e 150 e três notificaram mais de 250 casos graves. Nas mesorregiões Metropolitana de BH e Zona da Mata estão os municípios com maior número de óbitos notificados. A mesorregião Noroeste não notificou óbitos (Figuras 8 e 9).

Os casos graves se distribuem entre os municípios de todas as faixas populacionais, atingindo principalmente aqueles que possuem entre 100.000 e 500.000 habitantes (38,5%), os maiores de 500.000 habitantes (29,2%) seguidos dos entre 10.000 e 50.000 habitantes (20,1%). Os municípios de residência dos 156 pacientes que foram a óbito também possuem populações bastante variáveis, sendo que 28,8% dos óbitos foram provenientes de municípios entre 10.000 e 50.000 habitantes, 24,4% entre 100.000 e 500.000 e 25,0% acima de 500.000 habitantes (Tabela 4).

Vale ressaltar que apenas 0,5% dos 853 municípios do estado possuem mais de 500.000 habitantes, 2,7% entre 100.000 e 500.000 habitantes, e 44,3% dos 70 municípios com óbitos no período avaliado apresentam de 10.000 a 50.000 habitantes. De acordo com a tabela 4 a taxa de letalidade

por dengue foi notavelmente maior nos municípios com até 100.000 habitantes, porém é importante ressaltar que estes municípios notificam muito menos casos graves, sendo que em diversos deles o óbito foi o único caso de dengue notificado (Anexo I).

Tabela 4 - Frequência de casos graves e óbitos, municípios existentes, municípios com óbitos, percentual de municípios com óbitos e taxa de letalidade por dengue grave segundo a população, Minas Gerais, 2008 a 2010

Número de habitantes	Frequência		Municípios existentes	Municípios com óbitos	percentual (%)	Taxa de letalidade (%)
	dengue grave	óbitos n°. (%)				
≤ 10.000	112 (5,1)	13 (8,3)	489 (57,3)	12 (17,1)	2,5	11,6
10.001 a 50.000	444 (20,1)	45 (28,8)	299 (35,1)	31 (44,3)	10,4	10,1
50.001 a 100.000	158 (7,1)	21 (13,5)	38 (4,5)	11 (15,7)	28,9	13,3
100.001 a 500.000	853 (38,5)	38 (24,4)	23 (2,7)	13 (18,6)	56,3	4,5
> 500.000	647 (29,2)	39 (25,0)	4 (0,5)	3 (4,3)	75,0	6,0
Total	2214 (100,0)	156 (100,0)	853 (100)	70 (100)	...	7,1

Fontes: SINAN e DVA/SE/SESMG

Nota: óbitos segundo município de residência

Considerando o percentual de municípios com óbitos em cada faixa de população, observa-se que os maiores percentuais encontram-se entre os municípios mais populosos.

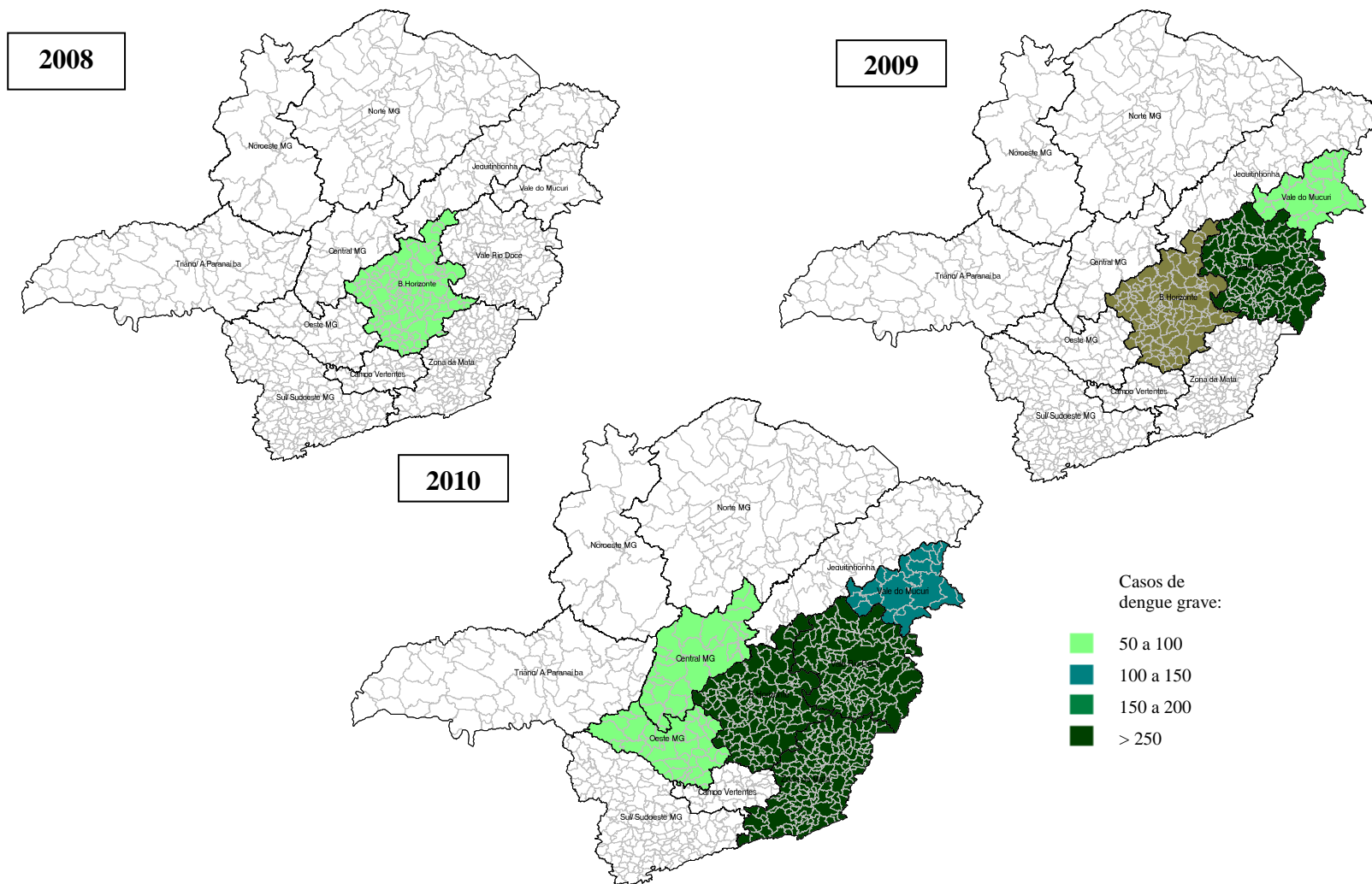


Figura 8 – Frequência absoluta anual de casos de dengue grave segundo mesorregião de residência, Minas Gerais, 2008 a 2010
 Fontes: SINAN *online* e DVA/SE/MG

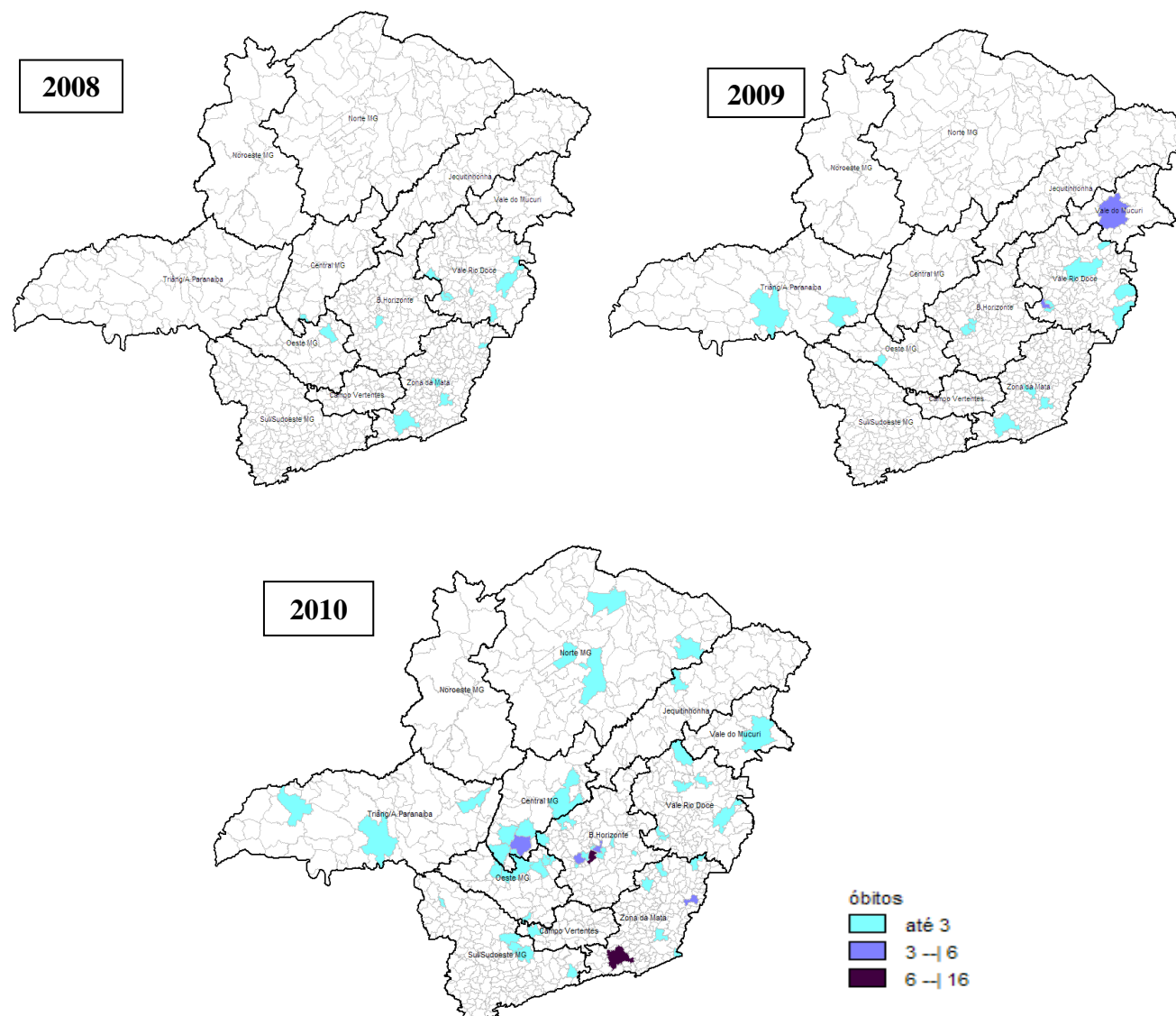


Figura 9 - Frequência absoluta anual de óbitos por dengue segundo município de residência, Minas Gerais, 2008 a 2010

Fontes: SINAN *online* e DVA/SE/SESMG

Os casos graves se dividiram por sexo em 48,3% de homens e 51,7% de mulheres, e os óbitos em 49,4% de homens e 50,6% de mulheres. Na distribuição por faixa etária ocorreram maiores variações. A incidência de casos graves, após os 65 anos, foi 20,2 casos a cada 100.000 habitantes. Nessa faixa etária a taxa de letalidade foi também a mais alta (16,0%). A menor taxa de letalidade ocorreu nos 6 a 14 anos (4,6%) (Figura 10).

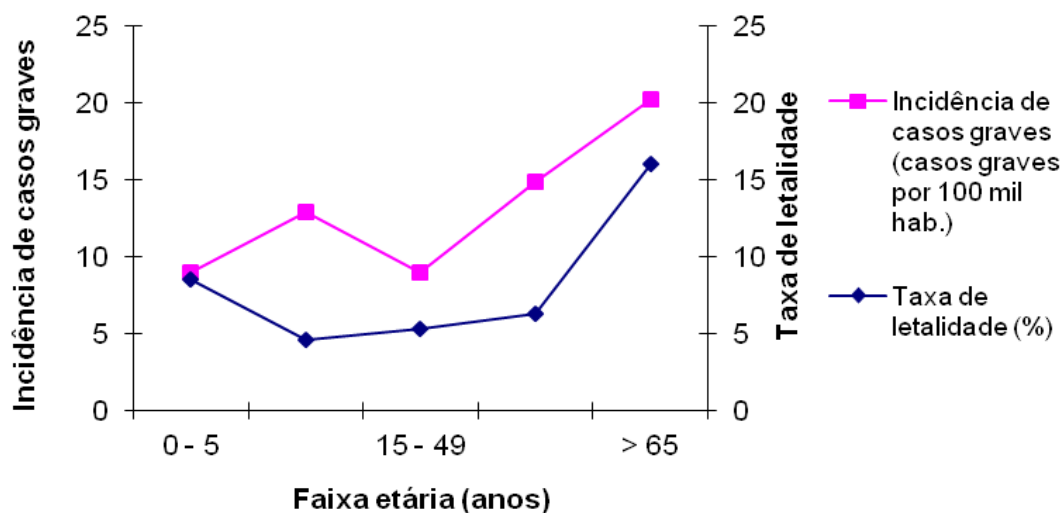


Figura 10 - Incidência de casos graves e taxa de letalidade por dengue segundo a faixa etária, Minas Gerais, 2008 a 2010

Os critérios definidos pela Organização Mundial da Saúde para classificação de um caso como febre hemorrágica do dengue (FHD) são, além dos sintomas de dengue clássico, a presença de manifestações hemorrágicas, sinais de extravasamento plasmático, trombocitopenia (plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$) e comprovação da doença por exame laboratorial específico. Já um caso de dengue com complicações é, segundo o Ministério da Saúde, aquele que não se enquadra nos critérios de FHD e quando a classificação de dengue clássico é insatisfatória, dado o potencial de risco. Dessa forma, muitos casos acabam sendo classificados em DCC pela inexistência de informações sobre os critérios exigidos para sua classificação em FHD, como a realização de exames laboratoriais.

Entre os casos de dengue grave ocorridos em MG no período estudado, 82,7% (1830/2214) foram classificados em dengue com complicações (DCC) e 27,4% (384/2214) em febre hemorrágica do dengue (FHD). Já entre os óbitos, 62,2% (97/156) foram classificados em DCC e 37,8% (59/156) em FHD. Em 40,2% dos óbitos por DCC faltou apenas um critério para que fossem classificados

em FHD, em 36,1% deles faltaram dois critérios, e em 20,6% faltaram três critérios. As informações sobre a ocorrência de extravasamento plasmático foram as mais ignoradas ou deixadas em branco (45,4%). Em 35,16% (135/384) das notificações de FHD o campo de classificação em graus apresentou-se em branco ou ignorado, e os dados presentes nos prontuários médicos também foram insuficientes para classificar o grau da doença.

Entre os 156 óbitos estudados, 135 apresentaram confirmação laboratorial. Segundo dados do SINAN, 78,8% dos óbitos apresentam resultado positivo de sorologia para dengue (Tabela 5). Destaca-se a baixa frequência de realização de isolamento viral (11,6% dos óbitos), com alta frequência de resultados inconclusivos (7,1% dos óbitos) e apenas cinco resultados positivos (3,2% dos óbitos). Foi isolado em um caso o sorotipo DENV- 1, em três casos o sorotipo DENV-2 e em um caso o sorotipo DENV-3. Grande quantidade de informações a respeito dos exames laboratoriais apresenta-se ignorada no SINAN, principalmente no que diz respeito ao exame de PCR (91,7%).

Tabela 5- Exames laboratoriais dos casos de dengue com evolução para o óbito, Minas Gerais, 2008 a 2010

Exame laboratorial	Positivo		Negativo		Inconclusivo		Não realizado		Ignorado	
	nº.	(%)	nº.	(%)	nº.	(%)	nº.	(%)	nº.	(%)
Histopatológico	5	3,2	2	1,3	9	5,8	95	60,9	45	28,8
Imunohistoquímica	9	5,8	0	0,0	10	6,4	93	59,6	44	28,2
Isolamento viral	5	3,2	2	1,3	11	7,1	111	71,2	27	17,3
PCR	2	1,3	1	0,6	10	6,4	0	0,0	143	91,7
Sorologia (ELISA)	123	78,8	9	5,8	7	4,5	12	7,7	5	3,2

Fontes: SINAN *online* e DVA/SE/SESMG

De acordo com a tabela 6, a avaliação de sinais e sintomas relatados nos casos de dengue grave mostra alto percentual de informações em branco ou ignorado (53,6% de prova do laço positiva, 46,5% de gengivorragia, 46,0% de sangramento do trato gastro-intestinal, 45,7% de epistaxe, 45,5% petéquias espontâneas, 42,8% de manifestações hemorrágicas). Entre os sinais e sintomas relatados (sintoma presente ou ausente, excluindo aqueles com informação em branco ou ignorado), as manifestações hemorrágicas estiveram presentes em 98,8% dos casos relatados e extravasamento plasmático em 31,6% deles. Os sinais mais relatados entre os casos graves foram o surgimento de petéquias (51,0%), prova do laço positiva (44,0%) e epistaxe (26,0%).

Tabela 6 - Frequência de sinais de extravasamento plasmático e manifestações hemorrágicas em casos de dengue grave, Minas Gerais, 2008 a 2010

Sinal clínico	Presente		Ausente		Branco/ignorado	
	nº.	(%) ¹	nº.	(%) ¹	nº.	(%)
Extravasamento plasmático	587	31,6	1272	68,4	355	16,0
Manifestações hemorrágicas	1251	98,8	15	1,2	948	42,8
Epistaxe	313	26,0	889	74,0	1012	45,7
Gengivorragia	263	22,2	921	77,8	1030	46,5
Hematúria	124	10,6	1046	89,4	1044	47,2
Metrorragia	36	2,1	1661	97,9	517	23,4
Petéquias espontâneas	615	51,0	591	49,0	1008	45,5
Prova do laço positiva	452	44,0	575	56,0	1187	53,6
Sangramento TGI	251	21,0	944	79,0	1019	46,0

Fontes: SINAN e DVA/SE/SESMG

¹ Percentual em relação ao nº de casos relatados (exceto ignorados/em branco)

Tabela 7 – Frequência de sinais de extravasamento plasmático e manifestações hemorrágicas em óbitos por dengue, Minas Gerais, 2008 a 2010

Sinal clínico	Presente		Ausente		Branco/ignorado	
	nº.	(%) ¹	nº.	(%) ¹	nº.	(%)
Extravasamento plasmático	64	46,4	74	47,4	18	11,5
Manifestações hemorrágicas	89	98,9	1	0,6	66	42,3
Epistaxe	31	35,6	56	35,9	69	44,2
Gengivorragia	21	18,8	91	58,3	44	28,2
Hematúria	9	10,7	75	48,1	72	46,2
Metrorragia	2	1,7	119	76,3	35	22,4
Petéquias espontâneas	40	45,5	48	30,8	68	43,6
Prova do laço positiva	31	43,1	41	26,3	84	53,8
Sangramento TGI	27	30,7	61	39,1	68	43,6

Fontes: SINAN e DVA/SE/SESMG

¹ Percentual em relação ao nº de casos relatados (exceto ignorados/em branco)

Conforme mostrado na tabela 7, a avaliação de sinais e sintomas relatados nos óbitos mostra percentual de informações em branco/ignorado próximo ao dos casos graves (53,8% de prova do laço positiva, 43,6% de sangramento do TGI, 44,2% de epistaxe, 43,6% petéquias espontâneas). Entre os sinais relatados nos casos com evolução para o óbito (sintoma presente ou ausente, excluindo aqueles com informação em branco ou ignorado), manifestações hemorrágicas estiveram presentes em 98,9% dos óbitos, seguidos de extravasamento plasmático (46,4%), petéquias

(45,5%), prova do laço positiva (43,1%) e epistaxe (35,6% cada).

Tabela 8 - Frequência de extravasamento plasmático e manifestações hemorrágicas em casos de dengue grave segundo a faixa etária, Minas Gerais, 2008 a 2010

Sinal clínico	Faixa etária ^a				
	0-5 (n=141)	6-14 (n=366)	15-49 (n=979) n°. (%)	50-65 (n=428)	>65 (n=300)
Extravasamento plasmático					
Derrame cavitário	13 (9,2)	18 (4,9)	91 (9,3)	61 (14,3)	67 (22,3)
Hemoconcentração	16 (11,3)	43 (11,7)	112 (11,4)	71 (16,6)	57 (19,0)
Hipoproteinemia	4 (2,8)	11 (3,0)	11 (1,1)	3 (0,7)	18 (6,0)
Manifestações hemorrágicas					
Epistaxe	19 (13,5)	43 (11,7)	129 (13,2)	77 (18,0)	45 (15,0)
Gengivorragia	16 (11,3)	39 (10,7)	116 (11,8)	57 (13,3)	35 (11,7)
Hematúria	12 (8,5)	22 (6,0)	37 (3,8)	24 (5,6)	29 (9,7)
Metrorragia ¹	1 (1,4)	5 (2,9)	17 (3,2)	11 (5,0)	2 (1,3)
Petéquias espontâneas	28 (19,9)	76 (20,8)	252 (25,7)	148 (34,6)	111 (37,0)
Prova do laço positiva	21 (14,9)	61 (16,7)	199 (20,3)	116 (27,1)	55 (18,3)
Sangramento TGI	13 (9,2)	33 (9,0)	83 (8,5)	54 (12,6)	68 (22,7)

Fontes: SINAN e DVA/SE/SESMG

Nota: ^aFaixa etária em anos

¹Calculada através do n°. de casos de dengue grave do sexo feminino

Nas tabelas 8 e 9 são apresentadas as frequências de sinais hemorrágicos e de extravasamento plasmático ocorridos nos casos graves e óbitos por dengue segundo as diferentes faixas etárias. Entre os casos graves, os sinais de derrame cavitário, hemoconcentração, epistaxe, petéquias e sangramento gastro intestinal são mais relatados entre os pacientes a partir dos 50 anos de idade. A frequência de petéquias aumenta com a idade, a hematúria apresenta frequência um pouco maior nas faixas etárias extremas, e a gengivorragia apresenta distribuição bastante semelhante entre as diversas faixas, variando entre 10,7% e 13,3% (Tabela 8).

Entre os óbitos de pacientes de até 5 anos não foram relatados prova do laço positiva e metrorragia, e as frequências de hematúria e petéquias foram baixas (8,3%). Nas faixas etárias acima dos 5 anos, as petéquias foram notavelmente mais relatadas entre os óbitos se comparados aos casos graves. O sangramento gastro intestinal apareceu em frequência muito maior entre os óbitos de 0 a 14 anos, diferentemente dos casos graves com evolução para a cura, onde esse sinal é mais relatado a partir dos 50 anos de idade (Tabela 9).

Tabela 9- Frequência de sinais de extravasamento plasmático e manifestações hemorrágicas em óbitos por dengue segundo a faixa etária, Minas Gerais, 2008 a 2010

Sinal clínico	Faixa etária ^a				
	0-5 (n=12)	6-14 (n=17)	15-49 (n=52)	50-65 (n=27)	>65 (n=48)
	n°. (%)				
Extravasamento plasmático					
Derrame cavitário	3 (25,0)	6 (35,3)	6 (11,6)	5 (18,5)	6 (12,5)
Hemoconcentração	3 (25,0)	4 (23,5)	10 (17,3)	8 (29,6)	14 (29,2)
Hipoproteinemia	1 (8,3)	2 (11,8)	5 (9,6)	2 (7,4)	6 (12,5)
Manifestações hemorrágicas					
Epistaxe	3 (25,0)	3 (17,6)	12 (23,1)	5 (18,5)	4 (8,3)
Gengivorragia	2 (16,7)	2 (11,8)	12 (23,1)	2 (7,4)	3 (6,3)
Hematúria	1 (8,3)	4 (23,5)	5 (9,6)	4 (14,8)	6 (12,5)
Metrorragia ¹	0 (0,0)	1 (14,3)	3 (11,5)	0 (0,0)	1 (3,8)
Petéquias espontâneas	1 (8,3)	10 (58,8)	19 (36,5)	13 (48,1)	16 (33,3)
Prova do laço positiva	0 (0)	3 (17,6)	13 (25,0)	6 (22,2)	4 (8,3)
Sangramento TGI	6 (50,0)	12 (70,6)	12 (23,1)	7 (25,9)	10 (20,8)

Fontes: SINAN e DVA/SE/SESMG

Nota: ^aFaixa etária em anos

¹Calculada através do n°. de óbitos do sexo feminino

O intervalo, em dias, entre a data de início dos sintomas e a internação (DIS – DI) não apresentou grandes variações entre as diferentes faixas etárias (Tabela 10). A internação ocorreu em média após quatro dias do início da doença nas crianças e idosos, e após cinco dias do início da doença nos jovens e adultos. Já o intervalo até o óbito foi maior nas faixas etárias extremas, ou seja, entre 0 e 5 anos e nos maiores de 65 anos. Entre 6 e 49 anos, o intervalo entre o início de sintomas e o óbito foi bastante curto, sendo em média de 6 dias para a faixa etária de 6 a 14 anos e 7 dias para a faixa de 15 a 49 anos. Esses pacientes, portanto, permaneceram internados em média por dois dias. De forma geral, a mediana do intervalo entre o início dos sintomas e a internação foram 5 dias, e entre o início dos sintomas e o óbito foram 8 dias.

Tabela 10 - Intervalos entre início dos sintomas, internação e óbito por dengue em dias,
Minas Gerais, 2008 a 2010

Faixa etária ^a	DIS - DI ¹		DIS - DO ²	
	Mediana (Q1;Q3)	Média (DP)	Mediana (Q1;Q3)	Média (DP)
0-5	4,0 (4,0;5,0)	4,9 (2,8)	10,5 (5,7;16,0)	12,3 (9,2)
6-14	4,0 (3,0;5,0)	4,5 (2,2)	6,0 (5,0;8,0)	6,4 (3,2)
15-49	5,0 (4,0;6,0)	5,1 (2,0)	7,0 (6,0;9,0)	9,8 (10,0)
50-65	5,0 (3,0;6,0)	5,3 (4,0)	9,5 (6,3;21,5)	15,5 (12,5)
>65	4,0 (3,0;6,0)	4,6 (4,6)	11,1 (7,7;16,2)	14,1 (11,3)
Geral	5,0 (3,0;6,0)	4,9 (2,6)	8,0 (6,0;14,0)	11,9 (10,6)

Fontes: SINAN e DVA/SE/SESMG

Nota: ^afaixa etária em anos

¹Intervalo entre início de sintomas e internação em dias

²Intervalo entre início de sintomas e óbito em dias

Diversas comorbidades foram citadas nas fichas de investigação e prontuários dos pacientes com óbitos por dengue (Tabela 11). As mais relatadas foram doenças cardiovasculares e hipertensão.

Tabela 11- Comorbidades relatadas em óbitos por dengue, Minas Gerais, 2008 a 2010

Comorbidades	n°.
Hipertensão	10
Doença cardiovascular	9
Diabetes <i>Mellitus</i>	6
Doença de Alzheimer	5
Doença renal crônica	3
Doença de Chagas	2
Meningococemia	2
Anemia falciforme	1
Artrite reumatoide	1
Asma	1
Doença hematológica crônica	1
Epilepsia	1
Hipertensão arterial sistêmica	1
Hepatite C	1
Hérnia de disco	1
Hipertireoidismo	1
Hipotireoidismo	1
HIV positivo	1
Insuficiência hepática	1
Labirintite	1
Leishmaniose visceral	1
Neuropatia	1
Obesidade	1
Osteoporose	1
Parkinson	1
Portador de deficiência de fator V	1
Síndrome de <i>Down</i>	1
Tumor gástrico (linfoma)	1
Tumor renal	1

Fontes: SINAN e DVA/SE/SESMG

7.2 RESULTADOS DA ANÁLISE SEGUNDO A EVOLUÇÃO

Os resultados da análise de regressão logística univariada segundo a variável resposta óbito por dengue são apresentados na Tabela 12. As seguintes variáveis, sem ajuste em relação às demais, apresentaram-se significativamente mais frequentes nos indivíduos que evoluíram para o óbito ($p < 0,05$): população do município de residência menor que 100.000 habitantes, faixa etária > 65

anos, presença de extravasamento plasmático, epistaxe e sangramento do trato gastro intestinal, confirmação por exame laboratorial específico e classificação em FHD.

As variáveis associadas à maior chance de óbito por dengue com $p < 0,25$ foram selecionadas para compor o modelo de regressão logística multivariada. Na análise multivariada, a categoria “dados desconhecidos” foi incluída em cada uma das variáveis em substituição à ausência de preenchimento de dados (missing). A adição dessa categoria foi realizada com o intuito de evitar o viés de seleção e permitir melhor ajuste do modelo aos dados. As variáveis que apresentaram colinearidade foram avaliadas e permaneceram no modelo final aquelas mais representativas para explicar os óbitos por dengue. O procedimento não alterou os resultados obtidos, pois o modelo foi o mesmo com inclusão ou não do unknown como categoria válida.

O modelo obtido através dessa análise está representado na Tabela 13. Apresentaram-se individual e significativamente associadas à maior chance de óbito por dengue: município de residência com menos de 100.000 habitantes, faixa etária > 65 anos, extravasamento plasmático, confirmação por exame laboratorial específico e classificação em FHD. Foram incluídos no modelo final 1859 casos: 16% de perda em consequência da variável extravasamento plasmático.

Tabela 12 - Variáveis demográficas e clínicas analisadas segundo o óbito por dengue (sim x não), Minas Gerais, 2008-2010 (regressão logística univariada)

Variáveis (n) ¹	Óbito por dengue				Odds ratio	IC 95%	p
	Sim		Não				
	nº.	(%)	nº.	(%)			
<i>População do município de residência (habitantes) (n=2214)</i>							
> 100.000 (n=1500)	77	49,4	1423	69,1	1,00	(2)
Até 100.000 (n=714)	79	50,6	635	30,9	2,30	1,66-3,19	0,000*
<i>Sexo (n=2214)</i>							
Masculino (n=1070)	77	49,4	993	48,3	1,00	(2)
Feminino (n=1144)	79	50,6	1065	51,7	0,96	0,69-1,32	0,789
<i>Faixa etária (anos) (n=2214)</i>							
0 a 5 (n=141)	12	7,7	129	6,3	1,00	(2)
6 a 14 (n=366)	17	10,9	349	17,0	0,52	0,24-1,13	0,098
15 a 49 (n=979)	52	33,3	927	45,0	0,60	0,31-1,16	0,130
50 a 65 (n=428)	27	17,3	401	19,5	0,75	0,37-1,52	0,430
> 65 (n=300)	48	30,8	252	12,2	2,00	1,02-3,90	0,043*
<i>Sinal clínico</i>							
Extravasamento plasmático (n=1859)	64	41,0	523	25,4	1,75	1,19-2,57	0,004*
Derrame cavitário (n=290)	25	16,0	265	12,9	1,00	(2)
Hemoconcentração (n=241)	28	17,9	213	10,3	1,39	0,79-2,46	0,253
Hipoproteïnemia (n=38)	7	4,5	31	1,5	2,39	0,96-5,99	0,062
Dois ou mais evidências de extravasamento plasmático (n=12)	2	1,2	10	0,4	2,12	0,44-10,22	0,349
Manifestações hemorrágicas (n=1266)	89	57,1	1162	56,5	1,07	0,14-8,24	0,946
Epistaxe (n=1202)	31	19,9	282	13,7	1,63	1,03-2,59	0,036*
Gengivorragia (n=1184)	21	13,5	242	11,8	0,88	0,51-1,53	0,652
Hematúria (n=1170)	9	5,8	115	5,6	1,01	0,49-2,08	0,971
Petéquias espontâneas (n=1206)	40	25,6	575	27,9	0,89	0,61-1,29	0,537
Prova do laço positiva (n=1027)	31	19,9	421	20,5	0,96	0,59-1,56	0,865
Sangramento do trato gastro intestinal (n= 1195)	27	89,2	224	10,8	1,74	1,08-2,81	0,022*
<i>Hospitalização (n=2034)</i>	136	82,3	1693	87,2	1,98	0,95-4,10	0,066
<i>Critério de confirmação do caso (n=2214)</i>							
Clínico-epidemiológico (n=613)	21	13,5	592	28,8	1,00	(2)
Laboratorial (n=1601)	135	86,5	1466	71,2	2,60	1,62-4,15	0,000*
<i>Classificação final (n=2214)</i>							
DCC (dengue com complicações) (n=1830)	97	62,2	1733	84,2	1,00	(2)
FHD (febre hemorrágica do dengue) (n=384)	59	37,8	325	15,8	3,24	2,29-4,58	0,000*
Fontes: SINAN e DVA/SE/SESMG							
Notas: 2214 casos de dengue grave (FHD, DCC e SCD) confirmados no período de 2008-2010, sendo 156 óbitos e 2058 curas.							
⁽¹⁾ número de indivíduos para os quais a variável foi registrada							
⁽²⁾ não se aplica dado numérico							
* estatisticamente significativo							

Tabela 13 - Fatores associados ao óbito por dengue, Minas Gerais, 2008-2010 (regressão logística multivariada)

Variável	Odds ratio (IC 95%)	Odds ratio	p
		ajustada (IC 95%)	
Confirmação laboratorial do caso	2,60 (1,62-4,15)	2,34 (1,34-4,07)	0,003
Classificação final em FHD	3,24 (2,29-4,58)	3,00 (2,02-4,47)	0,000
Extravasamento plasmático	1,75 (1,19-2,57)	1,69 (1,16-2,46)	0,006
Faixa etária > 65 anos	2,00 (1,02-3,90)	3,05 (1,99-4,68)	0,000
População do município de residência < 100.000 hab.	2,30 (1,66-3,19)	2,46 (1,71-3,55)	0,000
Log likelihood = 1003,3491			

Fontes: SINAN e DVA/SE/SESMG

8 DISCUSSÃO

Algumas mesorregiões geográficas do estado apresentaram alta taxa de letalidade, como Campo das Vertentes (22,2%), Oeste (14%), Central (13,3%), Zona da Mata (13,2%), Sul e Sudoeste (12,2%) e Norte (11,8%). Apenas a mesorregião Noroeste apresentou taxa de letalidade abaixo do limite de 1% recomendado pela OMS. É importante ressaltar que a taxa de letalidade pode ser superestimada pela subnotificação dos casos, um importante viés. Estudos anteriores demonstraram que o SINAN possui baixa sensibilidade tendendo a notificar casos mais graves, com subnotificação avaliada em 37% (DUARTE & FRANÇA, 2006).

A taxa de letalidade por dengue foi notavelmente maior nos municípios com até 100.000 habitantes, porém estes municípios notificam muito menos casos graves, sendo que em diversos deles o óbito foi o único caso de dengue notificado.

A distribuição dos casos graves entre os sexos não apresentou grandes diferenças (48,3% de homens), resultado parecido ao do estudo realizado por Cavalcanti *et al.* no Ceará (2010), onde 44,7% dos casos de FHD eram do sexo masculino. Entre os óbitos a distribuição foi semelhante (49,4% homens), porém ocorreram diferenças entre faixas etárias. Entre os casos graves, a faixa mais acometida foi dos 15 aos 49 anos (44,2%), seguida da faixa dos 50 aos 65 anos (19,3%). Os óbitos acometeram principalmente as faixas dos 15 aos 49 anos (33,3%) e os maiores de 65 anos (30,8%).

Apesar da detecção do aumento da proporção de casos de FHD em menores de 15 anos em alguns estados do Brasil no período de 1998 a 2002 (SIQUEIRA *et al.*, 2005), a predominância de casos graves em adultos ainda tem sido relatada. Conforme estudo realizado entre 2004 e 2006 no Recife (BRITO, 2007), FHD foi mais prevalente em adultos (30/211) do que em crianças (1/65) (OR=10,55; p=0,005).

Entre os sinais e sintomas avaliados, os mais relatados entre os casos graves foram petéquias (27,8%), prova do laço positiva (20,4%) e epistaxe (14,1%), e o menos relatado foi a hipoproteinemia (1,7%).

Estudo realizado no Ceará, que também analisou dados do SINAN, encontrou maiores prevalências para as manifestações hemorrágicas: gengivorragia (86%), petéquias (71%) e epistaxe (47%) (CAVALCANTI *et al.*, 2010). Em outro estudo realizado entre 2004 e 2006 com pacientes de dengue de dois hospitais do Recife, a prova do laço positiva esteve presente em 83% (25/30) dos casos de FHD ($p < 0,0001$; OR 24,31; IC 95% 7,49 - 79,63), hemoconcentração em 23% (7/30), hipoproteinemia e albuminemia em 93% (28/30) dos casos de FHD (BRITO, 2007).

Os sinais mais presentes entre os óbitos foram petéquias (25,6%), hemoconcentração (17,9%) e sangramento gastrointestinal (17,3%). A hipoproteinemia foi relatada em 4,5% dos óbitos, o que pode ter sido influenciado pela maior realização de exames laboratoriais com o agravamento do quadro, aumentando a detecção deste sinal.

Entre os casos graves, os sinais derrame cavitário, hemoconcentração, epistaxe, petéquias e sangramento gastrointestinal são mais relatados entre os pacientes a partir dos 50 anos de idade. A frequência de petéquias aumentou com a idade, a hematúria apresentou frequência maior nas faixas etárias extremas, e a gengivorragia apresentou distribuição bastante semelhante entre as diversas idades.

Entre os óbitos de crianças de até 5 anos não foram relatados prova do laço positiva e metrorragia, e as frequências de hematúria e petéquias foram baixas (8,3%). Nas faixas etárias acima dos 5 anos, as petéquias foram mais relatadas entre os óbitos se comparado aos casos graves. O sangramento gastrointestinal apareceu em frequência muito maior entre os óbitos de 0 a 14 anos, porém nos casos graves com cura foi mais relatado a partir dos 50 anos.

Entre os pacientes que foram ao óbito, a mediana do intervalo entre o início de sintomas e internação foi 5 dias, e entre início de sintomas e óbito foi 8 dias. Para as crianças de até 5 anos e idosos com mais de 65 anos, a mediana do intervalo entre início de sintomas e internação foi menor (4 dias para ambos) e até o óbito foi maior (10,5 dias para crianças e 11,1 para idosos). Lee, Liu e Yang relataram no Taiwan (2012) dados semelhantes aos do presente estudo para adultos: intervalo médio entre início de sintomas e internação 4,5 dias, e entre início de sintomas e óbito 7,5 dias. Estudos realizados no Brasil há quase uma década relataram intervalos de início de sintomas e óbito de 10 dias no Ceará, e de 11 dias no Recife; o que sugere uma redução na duração da doença até o

óbito ao longo dos anos (CAVALCANTI *et al.*; 2010; MONTENEGRO *et al.*; 2006).

Diversas comorbidades foram relatadas entre os óbitos por dengue, sendo as mais frequentes: hipertensão arterial (18,5%), doença cardiovascular (16,7%) e Diabetes *Mellitus* (11,11%). De acordo com a 2ª edição do manual “Dengue: diagnóstico e manejo clínico”, publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil (2005) e baseado em experiências de especialistas, pacientes com algumas comorbidades possuem maior risco de evolução desfavorável, necessitando de cuidados clínicos diferenciados. As comorbidades citadas são hipertensão arterial sistêmica, Diabetes *Mellitus*, doenças hematológicas ou renais crônicas, doença grave do sistema cardiovascular, doença auto-imune, doença ácido-péptica e asma brônquica. Destas, apenas as duas últimas não foram relatadas entre os 156 óbitos avaliados.

Na análise de regressão logística univariada, as seguintes variáveis apresentaram-se significativamente mais frequentes nos indivíduos que evoluíram para o óbito: população do município de residência menor que 100.000 habitantes, faixa etária > 65 anos, extravasamento plasmático, epistaxe, sangramento do TGI, confirmação por exame laboratorial específico e classificação em FHD. Na regressão logística multivariada, apresentaram-se individual e significativamente associadas à maior chance de óbito por dengue: município de residência com menos de 100.000 habitantes, faixa etária > 65 anos, extravasamento plasmático, confirmação por exame laboratorial específico e classificação em FHD.

O fato dos pacientes de dengue de municípios com menos de 100.000 habitantes apresentarem maior chance de evolução para o óbito deve ser analisado com cuidado, já que existe uma tendência de subnotificação dos casos nestes municípios, aumentando assim a taxa de letalidade. Apesar desse viés, a maior chance de óbito pode representar falhas como a demora do primeiro atendimento dos pacientes suspeitos de dengue, ou a internação tardia dos pacientes graves, levando ao maior agravamento dos casos.

Estudo de 291 casos de FHD ocorridos no ano de 2003 no estado do Ceará mostrou maior risco de progressão para óbito ($p < 0,05$) entre os casos com desenvolvimento dos sinais: hemorragia digestiva, ascite, derrame pleural e pericárdico, hepatomegalia, hipotensão e choque. O risco de óbito de acordo com a faixa etária não foi avaliado neste estudo (CAVALCANTI *et al.*; 2010).

No Taiwan, foram comparados os sinais e sintomas entre pacientes adultos internados por dengue em determinado hospital, segundo a evolução para óbito ou a cura. Foram significativas as seguintes variáveis: sangramento do TGI (90,0% vs. 1,6%), sangramento TGI extensivo (50,0% vs. 0,7%), choque hipovolêmico acompanhado de sangramento TGI extensivo (50,0% vs. 0,7%), edema pulmonar (30,0% vs. 2,8%), sexo masculino (80,0% vs. 44,1%), bacteremia (37,5% vs. 3,9%), bacteremia e choque (25,0% vs. 1,3%), SCD (40,0% vs. 2,3%), insuficiência renal aguda (57,1% vs. 4,4%), hipotermia (20,0% vs. 0%), hemorragia subaracnóide (10,0% vs. 0%) e alteração de consciência (40,0% vs. 0%). De acordo com o estudo, o sangramento do TGI foi responsável por mais óbitos que o choque (LEE, LIU, YANG, 2012).

Extravasamento plasmático, hepatite aguda e trombocitopenia grave definiram pacientes com maiores índices de hospitalização e mortalidade por dengue no estudo de Thomas *et al.*(2010), em que dor abdominal e tosse foram relatados como preditores do extravasamento plasmático.

9 CONCLUSÕES DO ESTUDO

- O estado de Minas Gerais apresentou durante o período avaliado casos graves e óbitos por dengue em praticamente todo o seu território.
- Em diversos municípios pequenos com ocorrência de óbitos por dengue não foram notificados casos graves da doença, o que sugere a baixa sensibilidade do Sistema de Vigilância Epidemiológica.
- O percentual de informações ignoradas a respeito das manifestações clínicas dos pacientes no SINAN é alto, limitando o entendimento dos fatores relacionados ao óbito.
- Grande parte dos casos de DCC não foi classificada como FHD pela falta de apenas um dos critérios estabelecidos pela OMS. A classificação dos casos de dengue em simples ou graves (WHO, 2009) possui maior sensibilidade na detecção de casos graves do que a classificação em FHD.
- A avaliação das medianas dos intervalos entre início de sintomas e internação mostrou intervalo menor em crianças e idosos. A comparação do intervalo entre início de sintomas e óbito com os intervalos relatados em outros estudos sugere uma redução do tempo até o

óbito nos últimos anos, o que pode significar um agravamento da doença.

- A incidência de casos graves de dengue no período avaliado foi maior na faixa dos 50 a 65 anos (14,9%), seguida dos 6 a 14 anos (12,9%). A taxa de letalidade por dengue foi mais alta nas faixas etárias extremas, de crianças entre 0 e 5 anos (8,5%) e entre os maiores de 65 anos (16,0%), reforçando a recomendação dos manuais de tratamento para que esses pacientes recebam cuidados diferenciados desde os primeiros sintomas da doença.
- Apresentaram-se individual e significativamente associadas à maior chance de óbito por dengue: município de residência com menos de 100.000 habitantes (OR 2,46; IC95% 1,71-3,55), faixa etária > 65 anos (OR 3,05; IC95% 1,99-4,68), extravasamento plasmático (OR 1,69; IC95% 1,16-2,46), confirmação por exame laboratorial específico (OR 2,34; IC95% 1,34-4,07) e classificação em FHD (OR 3,0 IC95% 2,02-4,47).

10 PERSPECTIVAS

Os achados deste estudo poderão aprimorar os conhecimentos sobre a epidemiologia do dengue em Minas Gerais, podendo auxiliar as ações de prevenção e controle;

Um maior conhecimento das características dos casos graves e óbitos e dos fatores de risco para o óbito por dengue poderá contribuir para o aperfeiçoamento das orientações para o tratamento dos pacientes, e conseqüentemente para a redução da taxa de letalidade pela doença.

Outros estudos sobre dengue ainda se fazem necessários para que novos conhecimentos sobre métodos de controle do vetor e da transmissão, diagnóstico, sintomatologia e fatores de risco para o óbito, tratamento dos pacientes, desenvolvimento de vacinas, entre outros reduzam o impacto causado pela doença na população.

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A confirmação laboratorial dos óbitos se deu em sua grande maioria através da sorologia. O número de exames de isolamento viral realizado foi muito pequeno, sendo necessário que mais exames sejam realizados, em regiões diferentes do território, para maior conhecimento a respeito da circulação viral no estado e da influência de cada sorotipo na ocorrência de casos graves e de óbitos.

O banco de dados de casos graves de dengue do SINAN apresenta alto percentual de informações ignoradas ou em branco, sendo um viés importante do presente estudo. Isso demonstra a necessidade de aumentar a sensibilidade do sistema de vigilância dos casos graves e óbitos para reduzir a subnotificação de casos, principalmente nos municípios pequenos, e melhorar a qualidade dos dados sobre dengue no SINAN, uma vez que algumas informações foram excluídas do estudo por apresentar alto percentual de ausência de preenchimento.

Não existem, na Ficha de Investigação do SINAN, informações sobre o desenvolvimento dos sinais de alarme. Como o acesso aos prontuários médicos dos pacientes é restrito, perde-se muita informação importante a respeito dos sintomas desenvolvidos até o agravamento dos casos. A inclusão de tais informações na ficha de investigação do SINAN pode contribuir com os estudos sobre a doença.

A maior chance de óbito por dengue entre os pacientes com mais de 65 anos já foi relatada em diversos estudos, e reforça a necessidade de atenção especial aos pacientes idosos, desde a suspeição do caso.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGGARWAL A, CHANDRA J, ANEJA S, *et al.* An epidemic of dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome in children in Delhi. *Indian Pediatr.* 1998;35:727-32.

ANDERS KL, NGUYET NM, CHAU NVV, *et al.* Epidemiological factors associates with dengue shock syndrome and mortality in hospitalized dengue patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;January 5; 84(1): 127–134.

ANDERSON RM, MAY RM. *Infectious Diseases of Humans.* Oxford University Press, New York. 1991. 757 pp.

AZEVEDO MB, *et al.* O previsível e o prevenível: mortes por dengue na epidemia carioca. *Saúde em Foco/Informe Epidemiol Saúde Colectiva*, Rio de Janeiro, v.24, p.65-80, 2002.

BARBOSA DA SILVA J JR, SIQUEIRA JB JR. *et al.* In Brazil: current situation and prevention and control activities. *Epidemiol Bull.* 2002;23: 3-6.

BARRETO, ML; TEIXEIRA MG. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. *Estud. av.*, São Paulo, 2008; v. 22, n. 64, Dec .

BASU, UC. Vascular endothelium: the batel field of dengue virus. *FEEMS Immunol. Med. Microbiol*, 2008; p.1-13.

BLANCO, C. Dengue and *Chikungunya* virases in blood donations: risks to the blood supply? *Transfusin.* 2008; v.48, p.1279-81.

BRAGA IA; VALLE D. *Aedes aegypti*: Histórico do controle no Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde.* 2007;volume 16, nº 2, abr/jun.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Dengue. Brasília: Ministério da Saúde/Fundação Nacional de Saúde, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. 6. Ed. Brasília: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - 2006. Ministério da Saúde. Brasília. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_dengue_dez2006.pdf>. Acessado em: 31/03/2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Balanço Dengue Janeiro a Setembro de 2007. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/balanco_dengue_setembro.pdf>. Acessado em: 31/03/2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Febre amarela. 2008. Disponível em: <<http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/febreamarela/viajantes.php>>. Acessado em: 31/03/2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Nacionais para a prevenção e Controle de Epidemias de Dengue. Brasília: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria Nº 104, de 25 de janeiro de 2011. Diário Oficial da União. Brasília, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Dengue. Balanço Dengue - semana epidemiológica 1 a 39 de 2011. 2011a. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_dengue_2011_37_39.pdf>. Acessado em: 16/10/2011.

BRITO, CAA. Dengue em Recife, Pernambuco: padrões clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e fatores de risco associados à forma grave da doença. 2007. Tese (Doutorado em Saúde Pública). Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, 2007. B862d.

CARDIER JE, *et al.* Pro inflammatory factors present in sera from patients with acute dengue infection induce activation and apoptosis of human microvascular endothelial cells: possible role of TNF-alpha in endothelial cell damage in dengue. *Cytokine*. 2005;v.30, n.6, p.359-65.

CAVALCANTI LPG, COELHO ICB, VILAR DCLF, *et al.* Clinical and epidemiological characterization of dengue hemorrhagic fever cases in northeastern, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010; 43(4):355-358, jul-ago.

CDC. Dengue Fever. 2007. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue>>. Acessado em: 16 de Novembro 2007.

CHACKO B, SUBRAMANIAN G. Clinical, laboratory and radiological parameters in children with dengue fever and predictive factors for dengue shock syndrome. *J Trop Pediatr*. 2008;54:137-40.

CLARK DV, MAMMEN MP JR, NISALAK A, *et al.* Economic impact of dengue fever/dengue hemorrhagic fever in Thailand at the family and population levels. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72:786-91.

CLYDE K, KYLE JL, HARRIS E. Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. *J Virol*. 2006; 80: 11418-11431.

DEEN JL, HARRIS E, WILLS B, *et al.* The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment. *Lancet*. 2006;368:170-3.

DEJNIRATTISAI W, JUMNAINSONG A, ONSIRISAKUL N, *et al.* Cross-reacting antibodies enhance dengue virus infection in humans. *Science*. 2010;328:745-8.

DENGUNET- WHO's Internet- based system for the global surveillance of dengue fever and dengue haemorrhagic fever (dengue / DHF). *Dengue / DHF— global public health burden*. *Wkly Epidemiol Rec*. 2002;77:300-4. Disponível em: <<http://www.who.int/denguenet>>.

DIAMOND M, EDGIL D, ROBERTS T, *et al.* Infection of human cells by dengue virus is modulated by different cell types and viral strains. *J Virol*. 2000;74:7814-23.

DONALÍSIO MR, GLASSE CM. Vigilância Entomológica e Controle de Vetores do Dengue. *Ver Bras Epidemiol*. 2002; 5: 259-272.

DUARTE HHP, FRANÇA EB. Qualidade dos dados da vigilância epidemiológica da dengue em Belo Horizonte, MG. *Ver Saúde Pública*. 2006; 40:134-142.

ENDY TP, CHUNSUTTIWAT S, NISALAK A, *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.* 2002;156:40–51.

ESPINOZA-GÓMEZ F, *et al.* Educational campaign virus malathion spraying for the control of *Aedes aegypti* in Colima, Mexico. *J Epidemiol Comm Health.* 2002; v.56, n.2, p.148-52.

FARRAR J, FOCKS D, GUBLER D, *et al.* Towards a global dengue research agenda. *Trop Med Int Health.* 2007;12:695–9.

FIGUEIREDO LT. The Brazilian flaviviruses. *Microbes Infect.* 2000; 2: 1643-1649.

FRANCO L, CARO AD, CARLETTI F, *et al.* Recent expansion of dengue virus serotype 3 in West Africa. *Euro Surveill.* 2010;15:19490.

GOMBER S, *et al.* Hematological observations as diagnostic markers in dengue hemorrhagic fever: a reappraisal. *Indian Pediatr. s. d; v.38, n.5, p.477-81.*

GRAHAM RR, JUFFRIE M, TAN R, *et al.* A prospective seroepidemiologic study on dengue in children four to nine years of age in Yogyakarta, Indonesia I. Studies in 1995–1996. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;61:412–9.

GUBLER, DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev.* 1998; 11: 480-496.

GUBLER DJ. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends Microbiol.* 2002;10:100–3.

GUBLER DJ. The changing epidemiology of yellow fever and dengue, 1900 to 2003: full circle? *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2004;27:319-30.

GUBLER DJ. The emergence of epidemic dengue fever and dengue hemorrhagic fever in the Americas: a case of failed public health policy. *Rev Panam Salud Publica.* 2005; 17: 221-224.

GUPTA V, TRIBHUVAN PY, RAVINDRA MP, *et al.* Risk factors of dengue shock syndrome in children. *J Trop Pediatr.* 2011. Disponível em <tropej.oxfordjournals.org>. Acesso em 19/04/2011.

GUZMÁN MG, KOURI G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol.* 2003; 27: 1-13.

GUZMÁN MG, *et al.* Dengue, one of the great emerging health challenges of the 21st century. *Expert Rev. Vaccines.* 2004; v.3, n.5, p.511-20.

GUZMÁN MG, KOURÍ, G. Dengue diagnosis, advances and challenges. *Int J Infect Dis.* 2004; v.8, p.69-80.

HALSTEAD SB, MARCHETTE NJ SB. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. VI. Hypotheses and discussion. *Yale J Biol Med.* 1970; 42: 350-362.

HALSTEAD SB, MARCHETTE NJ SB. Dengue hemorrhagic fever - a public health problem and a field for research. *Bull World Health Organ.* 1980; 58: 1-21.

HALSTEAD SB, MARCHETTE NJ, SB. Dengue haemorrhagic fever: two infections and antibody dependent enhancement, a brief history and personal memoir. *Rev Cubana Med Trop.* 2002; v.54, n.3, p.171-9.

HALSTEAD SB, MARCHETTE NJ SB. Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ? *Rev Panam Salud Publica.* 2006; 20: 407-416.

HAMMOND SN, BALMASEDA A, PEREZ L, *et al.* Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73:1063-70.

HARRIS E *et al.* Fluid intake and decreased risk for hospitalization for dengue fever, Nicaragua. *Emerg Infect Dis.* 2003; v.9, n.8, p.1003-6.

HOBER D, POLI L, ROBLIN B, *et al.* Serum levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-1 beta (IL-1 beta) in dengue-infected patients. *Am J Trop Med Hyg.* 1993;48:324-31.

HSIEH YH, CHEN CW. Turning points, reproduction number, and impact of climatological events for multi-wave dengue outbreaks. *Trop Med Int Health* 2009;14:628-38.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Sinopse do Censo Demográfico 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/temas.php?sigla=mg&tema=sinopse_censodemog2010>. Acesso em 24/10/2011.

ICTV. International Committee on the Taxonomy of Viruses. Disponível em: <<http://www.ictvonline.org/>>. Acessado em 20/07/2008.

IGA. Instituto de Geociências Aplicadas. Setores. Cartografia. Mesorregiões do IBGE. Disponível em: <http://www.iga.br/siteIGA/IGA_09_Cartografia.php#Meso>. Acessado em 23/10/2011.

JACOBS, M. Dengue: emergence as a global public health problem and prospects for control. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000; v.94, n.1, p.7-8.

KABRA SK, JAIN Y, SINGHAL T, *et al.* Dengue hemorrhagic fever: clinical manifestations and management. *Indian J Pediatr.* 1999;66:93-101.

KALAYANAROOJ S, VAUGHN DW, NIMMANNITYA S, *et al.* Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis.* 1997;176:313-21.

KINDHAUSER, MK. Dengue y fiebre hemorrágica dengue. In: *Defensa Global ante La amenaza de Enfermedades Infecciosas.* Ginebra: Organización Mundial de La Salud. 2003; p.140-3.

KOURI, G. El dengue, um problema crescente de salud em las Americas. *Rev Panam Salud Publica.* 2006; v.19, n.3, p.143-5.

KULKARNI MJ, SARATHI V, BHALLA V, *et al.* Clinico-epidemiological Profile of Children Hospitalized with dengue. *Indian J Pediatr.* 2010;77:1103-7.

KUNO G. Review of the factors modulating dengue transmission. *Epidemiol Rev* 1995; 17: 321-335.

KURANE I, INNIS BL, NIMMANNITYA S, *et al.* Activation of T lymphocytes in dengue virus infections. High levels of soluble interleukin 2 receptor, soluble CD4, soluble CD8, interleukin 2, and interferon-gamma in sera of children with dengue. *J Clin Invest.* 1991;88:1473–80.

KWAN WH, *et al.* Dendritic cell precursors are permissive to dengue virus and Human Immunodeficiency Virus infection. *J Virol.* 2005; v.79, n.12, p.7291-99.

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(2): e1532. Doi:10.371/journal.pntd.0001532.

LEITMEYER K, VAUGHN D, WATTS D, *et al.* Dengue virus structural differences that correlate with pathogenesis. *J Virol.* 1999;73:4738–47.

LIMONTA D, *et al.* Apoptosis in tissues from fatal dengue shock syndrome. *J Clin Virol.* 2007; v.40, p.50-4.

LUZ PM, GRINSZTEJN B, GALVANI AP. Disability adjusted life years lost to dengue in Brazil. *Trop Med Int Health.* 2009;14:237–46.

MACIEL I. Avaliação epidemiológica do dengue no município de Goiânia no período de 1994 a 1997. Mestrado. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. Universidade Federal de Goiás: Goiânia. 1999. 119 pp.

MACIEL IJ, SIQUEIRA-JR JB, MARTELLI CMT. Epidemiologia e desafios no controle do Dengue. *Rev Pat Trop.* 2008;37(2):111-130.

MAHMOOD S. Dengue: an epidemic is largely a failure in public health administration! The Role of Dhaka City Corporation, DCC of Bangladesh. *World Health & Population*, 2005. Disponível em: <<http://www.longwoods.com/product.php?productid=17900>>. Acessado em: 31/03/2008.

MALAVIGE GN, FERNANDO S, FERNANDO DJ, *et al.* Dengue viral infections. *Postgrad Med J.* 2004; 80: 588-601.

MAROUN SLC, *et al.* Case report: vertical dengue infection. *J Pediatr.*, Rio de Janeiro. 2008; v.84, n.6.

MARTINA BE, KORAKA P, OSTERHAUS AD. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22:564–81.

MARTÍNEZ, E. Dengue. *Estud av.*, São Paulo, 22(64), 33-52. Dec. 2008.

McBRIDE JH. Dengue Fever. An Australian perspective. *Aust Fam Physician.* 1999;28:319–23.

McCall P, KITTAYAPONG P. Control of dengue vectors: tools and strategies. Report of the Scientific Working Group on Dengue, TDR/SWG: 110-119, 2006.

- MEDRONHO R. Dengue e o ambiente urbano. Ver Bras Epidemiol. 2006; 9:159-161.
- MEIRA, R. "Urucubaca" gripe ou dengue? Dengue. In:_____. Clínica médica. São Paulo: Gráfica O Estado de S. Paulo, 1916. p.273-85.
- MIAGOSTOVICH MP, NOGUEIRA RMR, SMB, *et al.* Dengue epidemic in the state of Rio de Janeiro, Brazil: virological and epidemiological aspects. Rev Inst Med trop Sao Paulo; 1993; 35: 149-154.
- MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde. Linha guia de atenção à saúde: dengue. Belo Horizonte: SAS/MG, mar. 2009. 104 p.
- MINAS GERAIS. Portal do Governo do Estado de Minas Gerais. Conheça Minas - Geografia: Mesorregiões e microrregiões. Disponível em: <<http://www.mg.gov.br/governomg/portal/c/governomg/conheca-minas/geografia/5669-localizacao-geografica/69547-mesorregioes-e-microrregioes-ibge/5146/5044>>. Acesso em: 23/10/2011.
- MONATH TPH. Flaviviruses. Lippincott, Philadelphia, 1996. 1034 pp.
- MONTENEGRO D, *et al.* Aspectos clínicos e epidemiológicos da epidemia de dengue no Recife, PE, em 2002. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Brasília. 2006; v.39, p.9-13.
- NATHAN MB, DAYAL-DRAGER R. Recent Epidemiological Trends, the Global Strategy and Public Health Advances in Dengue. In: UNDP UNICEF, World Bank, WHO, Scientific working group report on dengue. 2007. p. 30-34.
- NOGUEIRA RM, MIAGOSTOVICH MP, DE FILIPPIS AM, *et al.* Dengue vírus type 3 in Rio de Janeiro, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2001; 96: 925-926.
- NOGUEIRA RMP, MIAGOSTOVICH MP, SCHATZMAYR HG. Dengue Viruses in Brazil. Dengue Bulletin. 2002; 26: 77-83.
- OPS. Enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes, Región de las Américas- 2007. Disponível em: <<http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/eid-eer-2007-09-26.htm>>. Acessado em: 31/03/2008.
- OPS. Resurgimiento del dengue em las Américas. Boletín Epidemiológico. 1997; 18: 1-6.
- OSANAI CH, *et al.* Dengue outbreak in Boa Vista, Roraima. Preliminary report. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1983; 25: 53-54.
- PALUCKA AK. Dengue virus and dendritic cells. Nature Med. 2000; v.6, n.7, p.748-9.
- PEDRO, A. O dengue em Nictheroy. Brazil-Médico, v.1, n.13, p.173-7, 1923.
- PENNA ML. A challenge for the public health system in Brazil: dengue control. Cad Saúde Pública. 2003; 19: 305-309.
- PÉREZ-GUERRA C, *et al.* Knowledges and attitudes in Puerto Rico concerning dengue prevention. Rev Pan Salud Publica. 2005; v.17, n.84, p.243-53.

PHAM TB, NGUYEN TH, VU TQ, *et al.* Predictive factors of dengue shock syndrome at the children Hospital No. 1, Ho-chi-Minh City, Vietnam. *Bull Soc Pathol Exot.* 2007;100:43-7.

PHUONG CX, NHAN NT, KNEEN R, *et al.* Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the world health organization classification system helpful? *Am J Trop Med Hyg.* 2004;70:172–9.

PINAZO MJ, *et al.* Imported dengue hemorrhagic fever, Europe *Emerg Infect Dis.* 2008; v.14, n.8, p.1329-30.

PINHEIRO F, NELSON M. Re-emergence of dengue and emergence of dengue haemorrhagic fever in the Americas. *Dengue Bulletin.* 1997; 21: 16-24.

POTTS JA, GIBBONS RV, ROTHMAN AL, *et al.* Prediction of dengue disease severity among pediatric Thai patients using early clinical laboratory indicators. *PloS Negl Trop Dis.* 2010;4:e769.

RIGAU JG, LAUFER MK. Dengue-related deaths in Puerto Rico, 1992-1996: diagnosis and clinical alarm signals. *Clin Infect Dis.* 2006, v.42, p.1241-6.

SÁNCHEZ L, *et al.* Estrategia de educación popular para promover la participación comunitaria em La prevención del dengue en Cuba. *Rev Panam Salud Publica.* 2008; v.24, n.1, p.61-9.

SCHEXNEIDER, KI; REEDY, EA. Thrombocytopenia in dengue fever. *Curr Hemaol Rep.* 2005; v.4, n.2, p.145-8.

SHAH I, DESHPANDE GC, TARDEJA PN. Outbreak of dengue in Mumbai and predictive markers for dengue shock syndrome. *J Trop Pediatr.* 2004;50:301–5.

SIERRA BC, KOURI G, GUZMÁN MG. Race: a risk factor for dengue hemorrhagic fever. *Arch Virol.* 2007; 152: 533-542.

SIQUEIRA JR JB, MARTELLI CM, COELHO GE, *et al.* Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11: 48-53.

SRICHAIKUL, T; NIMMANNITYA, S. Haematology in dengue and dengue haemorrhagic fever. *Baillieres Best Pract. Res Clin Haematol.* 2000; v.13, n.2, p.261-76.

SUAYA JA, SHEPARD DS, BEATTY ME. Dengue: burden of disease and costs of illness. In UNDP, UNICEF, World Bank, WHO, Scientific working group report on dengue, 2007. p. 35-49.

SUAYA JA, SHEPARD DS, SIQUEIRA JB, *et al.* Costs of dengue cases in 8 countries in the Americas and Asia: A prospective study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 2009, 80:846-855.

TAMBYAH PA, *et al.* Dengue Hemorrhagic Fever transmitted by blood transfusion. *N Engl J Med* 359, 14. [www. NEJM. Org](http://www.nejm.org), October 2, 2008. Disponível em: <www.nejm.org>. Acesso em 7 de outubro de 2008.

TAUIL P. Urbanização e ecologia do dengue. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 17(Suplemento).* 2001;99-102.

- TAUIL P. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2002; 18: 867-871.
- TEIXEIRA MG, BARRETO ML, GUERRA Z MG, *et al*. Recent shift in age pattern of dengue hemorrhagic fever, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2008; v.14, n.10, p.1663.
- TEIXEIRA MG, BARRETO ML, GUERRA Z MG. *Epidemiologia e Medidas de Prevenção do Dengue*. Informe Epidemiológico do SUS. 1999; 8: 5-33.
- TEIXEIRA MG, GUERRA Z MG, BARRETO ML, COSTA MDA C, *et al*. Dynamics of dengue virus circulation: a silent epidemic in a complex urban area. *Trop Med Int Health*. 2002; 7: 757-762.
- THISYAKORN U, THISYAKORN C. Dengue infection with unusual manifestations. *J Med Assoc Thai*. 1994;77:410-3.
- THOMAS L, BROUSTE Y, NAJIOULLAH F, *et al*. Prospective and descriptive study of adult dengue cases in an emergency department, in Martinique. *Médecine et maladies infectieuses*. 2010; 40:480-489.
- THOMAS L, BROUSTE Y, NAJIOULLAH F, *et al*. Predictors of severe manifestations in a cohort of adult dengue patients. *Journal of Clinical Virology*. 2010; 48:96-99.
- TSAI CJ, KUO CH, CHEN PC, *et al*. Upper gastrointestinal bleeding in dengue fever. *Am J Gastroenterol*. 1991;86:33-5.
- VASCONCELOS PR, PINHEIRO FP, RODRIGUES SG, *et al*. *Aedes aegypti*, Dengue and Re-urbanization of yellow fever in Brazil and other South American countries-past and present situation and future perspectives *Dengue Bulletin*. 1999; 23: 55-66.
- VAUGHN DW, GREEN S, KALAYANAROOJ S, *et al*. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *J Infect Dis*. 2000;181:2-9.
- WHITEHORN J, FARRAR J. Dengue. *Br Med Bull*. 2010;95(1): 161-173.
- WHO – World Health Organization. *Dengue Haemorrhagic Fever. Diagnosis, treatment, prevention and control*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 1997: p.1-84.
- WHO – World Health Organization. *Dengue / dengue haemorrhagic fever in the Americas. Summary of research and control in the Americas*. *TDR News* 64: 12, 2001. Disponível em: <<http://www.who.int/tdr/publications/tdrnews/news64/dengue.htm>>. Acessado em: 31/03/2008.
- WHO – World Health Organization. *Using climate to predict infectious diseases outbreaks: a review – 2004*. Disponível em: <<http://www.who.int/globalchange/publications/en/oe0401.pdf>>. Acessado em: 31/03/2008.
- WHO – World Health Organization. *World Health Organization Report on Dengue*. 2006. Disponível em: <http://www.who.int/tdr/publications/publications/swg_dengue_2.htm>. Acessado em: 16 de Novembro 2007.
- WHO – World Health Organization. *World Health Organization Impact of Dengue – 2007*. Disponível em: <<http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/index.html>>. 2007a. Acessado em: 16 de Novembro, 2007.

WHO – World Health Organization. WHO Report on Global Surveillance of Epidemic-prone Infectious Diseases - Dengue and dengue haemorrhagic fever. 2008. Disponível em: <http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/CSR_ISR_2000_1/en/print.html>. Acessado em: 31/03/2008.

WHO – World Health Organization. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control, new edn. Geneva: World Health Organization, 2009.

WHO – World Health Organization. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: First WHO report on neglected tropical diseases. Geneva: World Health Organization, 2010.

WICHMANN O, *et al.* Severe dengue virus infection in travelers: risk factors and laboratory indicators. *J Infect Dis.* 2007; v.195, p.1089-96.

WICHMANN O, HONGSIRIWON S, BOWONWATANUWONG C, *et al.* Risk factors and clinical features associated with severe dengue infection in adults and children during the 2001 epidemic in Chonburi, Thailand. *Trop Med Int Health.* 2004;9:1022-9.

WILSON ME, CHEN LH. Dengue in the Americas. *Dengue Bulletin.* 2002; 26: 44-61.

13 ANEXOS

**ANEXO A MUNICÍPIO DE RESIDÊNCIA, MESORREGIÃO GEOGRÁFICA,
POPULAÇÃO, NÚMERO DE CASOS GRAVES, ÓBITOS E TAXA DE LETALIDADE
POR DENGUE GRAVE, 2008 – 2010, MINAS GERAIS**

Município	Mesorregião	População 2009	Casos graves ¹	Óbitos	Letalidade (%) ²
Água Boa	Vale do Rio Doce	16643	1	1	100,0
Aimorés	Vale do Rio Doce	24825	6	1	16,7
Arcos	Oeste de Minas	36456	15	2	13,3
Belo Horizonte	Metropolitana	2 452 612	515	18	3,5
Betim	Metropolitana	441749	142	6	4,2
Bom Despacho	Central	44 267	37	5	13,5
Brasília de Minas	Norte de Minas	32441	1	1	100,0
Cana Verde	Oeste de Minas	5 925	1	1	100,0
Carangola	Zona da Mata	33 180	90	4	4,4
Carlos Chagas	Vale do Mucuri	21207	5	1	20,0
Carmo do Paranaíba	Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba	32061	1	1	100,0
Cataguases	Zona da Mata	70506	6	6	100,0
Central de Minas	Vale do Rio Doce	6835	5	1	20,0
Conselheiro Pena	Vale do Rio Doce	22540	14	2	14,3
Contagem	Metropolitana	625390	15	4	26,7
Coroaci	Vale do Rio Doce	11132	2	1	50,0
Coronel Fabriciano	Vale do Rio Doce	105042	108	7	6,5
Curvelo	Central	73 791	47	1	2,1
Divinópolis	Oeste de Minas	216100	9	4	44,4
Dores de Guanhães	Vale do Rio Doce	5749	1	1	100,0
Dores do Indaiá	Central	14 370	32	2	6,3
Frei Inocência	Vale do Rio Doce	9 342	6	1	16,7
Governador Valadares	Vale do Rio Doce	263 278	198	2	1,0
Ibiá	Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba	23 068	1	1	100,0
Igaratinga	Oeste de Minas	7734	1	1	100,0
Iguatama	Oeste de Minas	8 368	1	1	100,0
Ipanema	Vale do Rio Doce	17 909	2	1	50,0
Ipatinga	Vale do Rio Doce	244 509	137	2	1,5
Itaú de Minas	Sul e Sudoeste de Minas	15 256	1	1	100,0
Ituiutaba	Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba	96 760	8	1	12,5
Jaíba	Norte de Minas	32187	3	1	33,3
João Monlevade	Metropolitana	75 320	8	1	12,5
Juiz de Fora	Zona da Mata	527 709	117	17	14,5
Lavras	Central	92 552	4	2	50,0
Liberdade	Sul e Sudoeste de Minas	5 605	1	1	100,0
Luz	Central	17 833	2	1	50,0
Malacacheta	Vale do Mucuri	18 182	2	1	50,0
Manhumirim	Zona da Mata	20 932	1	1	100,0
Martinho Campos	Central	12 663	7	3	42,9
Moema	Central	7 047	4	2	50,0
Montes Claros	Norte de Minas	363226	3	1	33,3
Muriáe	Zona da Mata	99628	2	2	100,0
Nova União	Metropolitana	5 838	1	1	100,0
Paraopeba	Metropolitana	23415	1	1	100,0
Pescador	Vale do Rio Doce	4199	2	1	50,0
Pimenta	Oeste de Minas	8524	1	1	100,0
Pirapetinga	Zona da Mata	10631	1	1	100,0
Pitangui	Metropolitana	26038	2	2	100,0
Ponte Nova	Zona da Mata	57657	2	1	50,0
Resplendor	Vale do Rio Doce	17608	7	1	14,3
Ribeirão das Neves	Metropolitana	349306	4	1	25,0
Rio Casca	Zona da Mata	15 181	4	1	25,0
Sabará	Metropolitana	126195	3	1	33,3
Salinas	Jequitinhonha	38796	1	1	100,0
Santa Luzia	Metropolitana	231 610	8	4	50,0
Santo Antônio do Monte	Norte de Minas	25 900	2	1	50,0

Município	Mesorregião	População 2009	Casos graves ¹	Óbitos	Letalidade (%) ²
São Gonçalo do Pará	Campo das Vertentes	11 248	2	1	50,0
São João do Oriente	Vale do Rio Doce	8 125	1	1	100,0
São Joaquim de Bicas	Metropolitana	23 985	3	1	33,3
Simonésia	Zona da Mata	17 940	1	1	100,0
Teófilo Otoni	Vale do Mucuri	130 519	130	4	3,1
Timóteo	Vale do Rio Doce	79 813	18	4	22,2
Três Corações	Central	75 777	17	1	5,9
Três Pontas	Sul e Sudoeste de Minas	54147	4	1	25,0
Ubá	Zona da Mata	5021	8	1	12,5
Uberaba	Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba	99 706	5	2	40,0
Varginha	Noroeste de Minas	124 501	3	1	33,3
Vespasiano	Metropolitana	101 844	3	3	100,0
Virgem da Lapa	Sul e Sudoeste de Minas	14684	1	1	100,0
Visconde do Rio Branco	Zona da Mata	37 228	18	2	11,1

Fontes: IBGE, SINAN e SESMG

Notas: ¹Casos graves de dengue: dengue com complicações (DCC) + febre hemorrágica do dengue (FHD) + síndrome do choque por dengue (SCD)

²Taxa de letalidade por dengue: n° óbitos por dengue/casos de dengue grave*100

ANEXO B PARECER DE APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA PELO COEP/UFMG**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Comitê de Ética em Pesquisa – COEP
PARECER**

No do Processo: 361-11

Título: Avaliação dos óbitos por dengue no estado de Minas Gerais ocorridos entre 2008-2010

Recebido pelo parecerista: 3-8-11

Área do conhecimento: medicina

Pesquisador: Prof Mariângela Carneiro

Instituição responsável: ICB - UFMG

Folha de rosto: 437083

Instituição onde será realizado: ICB

Documentação:

Folha de rosto CONEP e protocolo COEP – termo de compromisso com a resolução 196/96 assinado pelo pesquisador, carta de encaminhamento ao COEP;

Parecer e aprovação da Câmara Departamental; questionário, carta solicitando a dispensa do TCLE

Curriculum vitae plataforma Lattes do pesquisador.

Resumo do Projeto:

A dengue é doença endêmica no Brasil de etiologia viral e com grande impacto na saúde coletiva. Minas enfrentou sua 1ª epidemia em 1998.

O objetivo principal do presente estudo é descrever as características clinico-epidemiológicas dos óbitos por dengue no estado de Minas Gerais no período de 2008-2010. Serão levantados dados secundários nas diversas fontes do SUS (SINAN, SIM). Foi apresentada carta de solicitação de dispensa de aplicação do TCLE.

Mérito e voto:

Estudo meritório, exequível de ser realizado, pesquisadores capacitados, bem justificado e delineado. Poderá contribuir para melhor enfrentamento da epidemia de Dengue. Sou, smj, pela sua aprovação

ANEXO C FICHA DE INVESTIGAÇÃO DENGUE – SINAN

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		
	2 Agravado/doença	DENGUE	Código (CID10) A 90	3 Data da Notificação
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)	
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código	7 Data dos Primeiros Sintomas	
Notificação Individual	8 Nome do Paciente			9 Data de Nascimento
	10 (ou) Idade	11 Sexo	12 Gestante	13 Raça/Cor
	14 Escolaridade			
	15 Número do Cartão SUS	16 Nome da mãe		
Dados de Residência	17 UF	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito
	20 Bairro	21 Logradouro (rua, avenida,...)		Código
	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	30 País (se residente fora do Brasil)
	31 Data da Investigação			
	32 Ocupação			
	Dados laboratoriais	33 Exame Sorológico (IgM) Data da Coleta		34 Resultado
35 Isolamento Viral Data da Coleta		36 Resultado		
37 RT-PCR Data da Coleta		38 Resultado		
39 Sorotipo		40 Resultado		
41 Imunohistoquímica Resultado		42 Classificação Final		
43 Critério de Confirmação/Descarte		44 O caso é autóctone do município de residência?		
Conclusão	Os casos de dengue com complicações, FHD e SCD: preencher a página seguinte.			
	Local Provável de Infecção (no período de 15 dias)			
	47 Município		Código (IBGE)	48 Distrito
	49 Bairro		50 Doença Relacionada ao Trabalho	
	51 Evolução do Caso		52 Data do Óbito	
53 Data do Encerramento				

