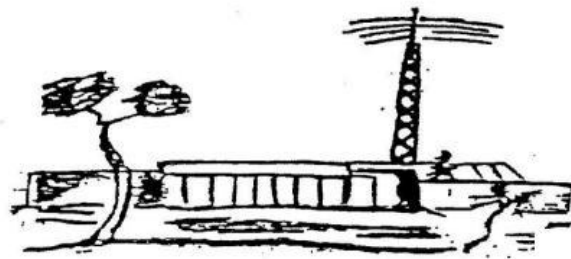


Maria Esther Janssen

**Fatores associados ao óbito por dengue no Distrito
Federal, Brasil, no período de 2007 a 2015: um estudo
de caso-controle de base hospitalar**



Brasília

2017

Maria Esther Janssen

Fatores associados ao óbito por dengue no Distrito Federal, Brasil, no período de 2007 a 2015: um estudo de caso-controle de base hospitalar

Dissertação apresentada ao curso de mestrado acadêmico do Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília

Área de Concentração: Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias

Professor orientador: Pedro Luiz Tauil

Brasília

2017

JES79f Janssen, Maria Esther
Fatores associados ao óbito por dengue no Distrito Federal, Brasil, no período de 2007 a 2015: um estudo de caso-controle de base hospitalar / Maria Esther Janssen; orientador Pedro Luis Tauil. -- Brasília, 2017.
155 p.

Tese (Doutorado - Mestrado em Medicina Tropical)
- Universidade de Brasília, 2017.

1. dengue. 2. letalidade. 3. hospitalar. 4. caso controle. 5. óbito. I. Tauil, Pedro Luis, orient. II. Título.

Composição da Banca Examinadora

Presidente:

Pedro Luiz Tauil

Titulares:

Wildo Navegantes

Margarita Urdaneta

Suplente:

Maria Regina Fernandes

Dedicatória

Dedico essa dissertação ao meu filho Luis, pelo apoio incondicional e constante incentivo.

Dedico também ao meu orientador, Pedro Luiz Tauil, pela confiança, paciência, incentivo e excelente orientação.

Agradecimentos

Aos professores, alunos, parentes e amigos que, com entusiasmo e vontade, me instigaram a prosseguir,

Muito obrigada

RESUMO

Introdução: os óbitos por dengue têm sido bastante estudados, porém não se conhece suficientemente bem todos os fatores associados a esses óbitos. **Objetivo:** identificar os fatores associados à mortalidade por dengue no Distrito Federal no período de 2007 a 2015. **Métodos:** estudo epidemiológico descritivo e analítico tipo caso-controle, de base hospitalar, de 71 óbitos por dengue ocorridos no Distrito Federal, Brasil, entre janeiro de 2007 e dezembro de 2015. O grupo de casos (pacientes que tiveram dengue com pelo menos um sinal de alarme, internados na rede pública ou privada do DF e evoluíram para óbito), foi comparado com o grupo controle (pacientes que tiveram dengue com pelo menos um sinal de alarme, internados na rede pública ou privada do DF e que sobreviveram). *Casos e controles* foram confirmados por critério laboratorial. As informações foram coletadas a partir de prontuários médicos, sendo analisadas, entre outras, algumas variáveis relacionadas à qualidade da assistência médica. Utilizou-se a regressão logística para a identificação dos fatores associados aos óbitos. A regressão logística multivariada foi realizada utilizando-se a análise de variância (ANOVA) do modelo completo, empregando-se, posteriormente, o teste qui-quadrado. **Resultados:** as seguintes variáveis foram selecionadas: “idade maior que 45 anos”, “presença de diabetes”, de “hipertensão arterial sistêmica”, de valores de “uréia maiores que 50 mg/dl”, de “leucócitos menores ou iguais a 4.000/mm³”, “tempo entre o início dos sintomas e o primeiro atendimento maior ou igual a 3 dias” e “percorreu três ou mais serviços de saúde”. **Conclusões:** as variáveis selecionadas foram consideradas fatores importantes para a ocorrência dos óbitos por dengue no Distrito Federal. Sugere-se a adoção de medidas nos serviços de saúde que garantam um atendimento mais adequado a esses pacientes.

ABSTRACT

Introduction: while there have been many studies about deaths by dengue, it is not well known all the risk factors associated with such deaths. **Objective:** to identify the risk factors associated with dengue mortality in the Brazilian Federal District during the period 2007 to 2015. **Methods:** a case-control, hospital-based, descriptive and analytical epidemiological study of 71 deaths from dengue in the Federal District, Brazil, occurred from January 2007 to December 2015. The case group (patients who had at least one warning sign, from the public or private hospital networks of Federal District, who died) was compared to the control group (patients who had at least one warning sign, from the public or private hospital networks of Federal District, who did not die). Cases and controls were confirmed by laboratorial criteria. The information was gathered by means of medical records, which were also analysed for quality of the medical service offered to the inpatients. Logistic regression was performed to identify the factors associated to the deaths. Multivariate logistic regression was performed using the analysis of variance (ANOVA) of the complete model, the chi-square test being used afterwards. **Results:** the following variables were selected: "age greater than 45 years", "presence of diabetes", "systemic arterial hypertension", "urea values greater than 50 mg / dl", "leukocytes less than or equal to 4,000 / mm³ ", "time between onset of symptoms and first care greater than or equal to 3 days "and" went through three or more health services". **Conclusions:** the selected variables were considered important factors for the occurrence of dengue deaths in the Federal District, Brazil. It is suggested to adopt measures in the health services that guarantee a more adequate care for these patients.

SUMÁRIO

	Título	Página
1	Introdução	15
2	Fundamentação teórica	18
3	Justificativa	37
4	Objetivos	45
4.1	Objetivo geral	45
4.2	Objetivos específicos	45
5	Métodos	46
6	Considerações éticas	56
7	Resultados	57
8	Discussão	73
8.1	Recomendações sugeridas	84
8.2	Limitações do estudo	88
8.3	Vantagens do estudo	90
9	Conclusões	91
10	Referências bibliográficas	93
11	Apêndice	122
12	Anexos	146

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Número de casos de dengue confirmados por critério laboratorial, por mês de ocorrência, no Distrito Federal, durante o período de 2007 a 2015.....	16
Figura 2. Ciclo Silvestre e urbano do DENV.....	19
Figura 3. Família <i>Flaviviridae</i>	20
Figura 4. Multiplicação do vírus da dengue.....	24
Figura 5. Imunopatologia das infecções por DENV.....	25
Figura 6. Amplificação Dependente de anticorpos/ Antibody-dependent enhancement-ADE.	26
Figura 7. Tipos de linfócitos TCD8+ envolvidos na resposta às infecções subsequentes.....	28
Figura 8. Produção de Anticorpos nas infecções por dengue.....	29
Figura 9. Especificidade e oportunidade de realização dos testes para diagnóstico da dengue.....	32
Figura 10. Comportamento da viremia e da resposta imune (primária e secundária) na infecção pelo vírus da dengue.....	33
Figura 11. Série Histórica de casos de dengue notificados, confirmados, autóctones e importados no DF no período de 1991 a 2016 e os Planos Nacionais de combate ao vetor.....	35
Figura 12. Incidência de dengue e hospitalizações, Brasil, 1990 a 2015.....	43
Figura 13. Número de óbitos e letalidade por dengue, Brasil, 1990 a 2015.....	43

Figura 14. Número de casos de dengue notificados e confirmados, por ano de ocorrência, no Distrito Federal, durante o período de 2007 a 2015.....	57
Figura 15. Distribuição por sorotipos virais do DENV circulantes no DF no período de 2007 a 2015.....	58
Figura 16. Número de casos de dengue com pelo menos um sinal de alarme e óbitos confirmados por critério laboratorial, por ano de ocorrência, no Distrito Federal, durante o período de 2007 a 2015.....	58
Figura 17. Coeficiente de Letalidade (%) por dengue no Distrito Federal, calculado sobre o número de casos confirmados laboratorialmente, no período de 2007 a 2015.....	59
Figura 18. Coeficiente de Letalidade (%) por dengue no DF, estratificado por faixa etária, calculado sobre o número de casos confirmados laboratorialmente, no período de 2013 a 2015.....	60
Figura 19: Fluxograma do processo de seleção dos óbitos por dengue classificados para estudo no Distrito Federal, Brasil, no período de 2007 a 2015.....	61
Figura 20: Média, Desvio Padrão e Valores discrepantes da idade de casos e controles selecionados para estudo no Distrito Federal, Brasil, no período de 2007 a 2015.....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Número de casos de dengue notificados (not) e confirmados (conf), autóctones (aut) e importados (imp), por ano de ocorrência, no Distrito Federal, durante o período de 1991 a 2006.....	17
Tabela 2: Receptores em células de mamíferos.....	22
Tabela 3: Receptores em células de insetos.....	23
Tabela 4: Manifestações atípicas de dengue.....	31
Tabela 5: Vacinas em desenvolvimento em 2015, principais instituições de pesquisa envolvidas e fases dos ensaios clínicos nas quais se encontram.....	36
Tabela 6: Variáveis demográficas da população em estudo no Distrito Federal, Brasil, de 2007 a 2015.....	62
Tabela 7: Variáveis relativas às características assistenciais da população em estudo no Distrito Federal, Brasil, de 2007 a 2015.....	63
Tabela 8: Variáveis relativas às doenças/condições associadas em casos e controles, Distrito Federal, Brasil, 2007 a 2015.....	65
Tabela 9: Variáveis relativas às doenças/condições encontradas apenas em casos ou em controles, Distrito Federal, Brasil, 2007 a 2015.....	66
Tabela 10: Variáveis relativas às manifestações hemorrágicas encontradas em casos e controles no Distrito Federal, Brasil, 2007 a 2015.....	67

Tabela 11: Variáveis relativas aos sinais de alarme encontrados em casos e controles no Distrito Federal, Brasil, 2007 a 2015.....	68
Tabela 12: Variáveis relativas às manifestações atípicas encontradas em casos e controles no Distrito Federal, Brasil, 2007 a 2015.....	69
Tabela 13: Variáveis relativa à manifestação atípica diarreia encontrada em casos e controles no Distrito Federal, Brasil, 2007 a 2015.....	70
Tabela 14: Variáveis relativas aos resultados dos exames laboratoriais e de exames de imagem de tórax de casos e controles no Distrito Federal, Brasil, 2007 a 2015.....	70

ABREVIATÓES

ADE:	Antibody-Dependent Enhancement (Amplificaçã Dependente de Anticorpos)
C:	Capsídeo
CHIKV:	Vírus chikungunya
CID:	Código Internacional de Doenças
DC-SIGN:	Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule
DENV:	Vírus da dengue
DF:	Distrito Federal
DM:	Diabetes Mellitus
DNA:	Ácido desoxiribonucleico
DNPCE:	Diretrizes Nacionais para Prevenção e Controle de Endemias da Dengue.
DO:	Declaração de Óbito
DPOC:	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
FII:	Ficha Individual de investigação
FIN:	Ficha individual de notificação
HAS:	Hipertensão Arterial Sistêmica
IDH:	Índice de Desenvolvimento Humano
IFN:	Interferon
IG:	Imunoglobulina
M:	Membrana
NS:	Não estrutural
OMS:	Organização Mundial de Saúde
OR:	Odds ratio
ORa:	Odds ratio ajustado
ORna:	Odds ratio não ajustado
PNCD:	Programa Nacional de Controle da Dengue.
RER:	Retículo Endoplasmático Rugoso
RNA:	Ácido ribonucleico
RTPCR:	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

SIH:	Sistema de Informação Hospitalar
SIM:	Sistema de Informação de Mortalidade
SINAN:	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIPNI:	Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações
TNF:	Fator de Necrose Tumoral
UTI:	Unidade de Tratamento Intensivo
VCAM:	Molécula Celular de Adesão Vascular
YFV:	Vírus da febre amarela
ZIKV:	Vírus Zika

1. INTRODUÇÃO

A incidência do dengue tem crescido dramaticamente em todo o mundo nas últimas décadas apesar da subnotificação existente (1). Uma estimativa recente (5) indica que ocorrem cerca de 390 milhões de infecções por dengue por ano (284-528 milhões), dos quais 96 milhões (67-136 milhões) apresentam manifestações clínicas. O impacto da doença na economia das regiões afetadas também é preocupante. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (2,6), em 2015, 2.35 milhões de casos de dengue foram notificados apenas no continente americano dos quais 10.200 foram classificados como dengue grave, originando 1.181 óbitos.

A situação epidemiológica da dengue no Brasil permanece sendo caracterizada pelo número crescente de casos graves e óbitos nos últimos anos, além de novos desafios impostos pela circulação simultânea dos vírus da febre chikungunya e Zika (3). De fato, as arboviroses são um dos principais problemas de saúde pública no Brasil e em diversos outros países situados na região dos trópicos.

No Distrito Federal a doença apresenta comportamento endêmico com padrão sazonal, havendo maior incidência de casos nos meses de fevereiro a maio devido à tríade de maior precipitação pluviométrica, médias de temperatura mais elevadas e aumento da população do mosquito vetor neste período (Figura 1).

Os primeiros casos suspeitos de dengue notificados no Distrito Federal-DF ocorreram em janeiro de 1991. Naquele ano foram notificados 70 casos suspeitos e confirmados 30 casos. Todas as infecções foram importadas e o sorotipo identificado naquela ocasião foi o DENV-2.

Nos anos subsequentes, até 1996, permaneceu apenas o registro de casos importados, conforme tabela 1. Em 1997, foram confirmados os primeiros cinco casos de transmissão autóctone do DF. Esses casos

ocorreram nas Cidades do Gama (3 casos), Taguatinga (1 caso) e Ceilândia (1 caso), com circulação simultânea dos sorotipos DENV-1 e DENV-2, havendo predominância do primeiro. A transmissão da dengue no Distrito Federal consolidou-se a partir de 1998, passando, a partir de então, a haver a notificação de casos todos os anos.

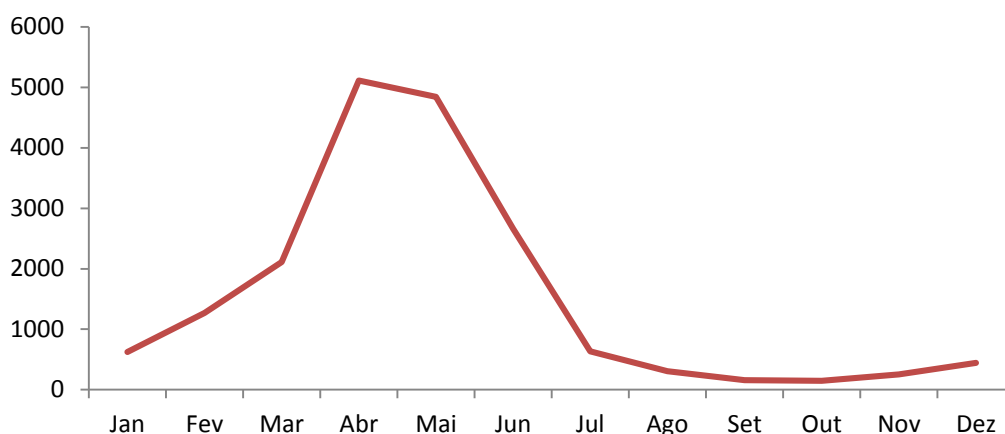


Figura 1. Número de casos de dengue confirmados por critério laboratorial, por mês de ocorrência, no Distrito Federal, durante o período de 2007 a 2015. Fonte: Secretaria de Saúde do DF.

Em 2002 ocorreu o primeiro surto de dengue no DF com a confirmação, por critério laboratorial, de 2.179 casos localizados principalmente na cidade de São Sebastião-DF. Após o ano de 2002, a dengue assumiu um padrão endêmico, com ocorrência de casos de forma diferenciada entre as cidades, evidenciando-se que algumas localidades possuíam condições epidemiológicas mais favoráveis à transmissão da doença.

No Distrito Federal, o período de 2007 a 2015 foi caracterizado pelo aumento da frequência de formas graves da doença e dos óbitos além do surgimento de epidemias no ano de 2010 e no período de 2013 a 2015.

Embora os coeficientes de letalidade por dengue abaixo de 1%, em relação aos casos graves, estejam sendo considerados aceitáveis no Brasil, a expressão clínica da dengue vem se agravando no decorrer do tempo em todo o país. A proporção de casos graves no Brasil, entre 1990 e 2000,

em relação ao total de notificações de dengue, esteve em torno de 0,06%, ao passo que no período de 2001 a 2011 foi quase sete vezes maior (7). Também a taxa de hospitalizações, outro indicador de gravidade, que até o ano 2000 apresentou valor máximo de 6 por 100 mil habitantes, em 2001 foi mais de duas vezes superior (14,1 por 100 mil habitantes); em 2010 atingiu o patamar de 49,7 por 100 mil habitantes (7).

Tabela 1. Número de casos de dengue notificados (Not) e confirmados (Conf), autóctones (Aut) e importados (Imp), por ano de ocorrência, no Distrito Federal, durante o período de 1991 a 2006.

Ano	DENGUE			
	Not	Conf	Aut	Imp
1991	70	30	0	30
1992	0	0	0	0
1993	5	3	0	3
1994	71	14	0	14
1995	130	32	0	32
1996	283	89	0	89
1997	722	65	5	60
1998	2103	461	83	378
1999	679	137	38	99
2000	589	189	28	161
2001	3103	1055	670	385
2002	6869	2179	1458	721
2003	2227	601	194	407
2004	967	188	53	135
2005	1131	303	114	189
2006	1374	353	122	231

Fonte: Secretaria de Saúde do DF.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A transmissão da dengue ao ser humano ocorre mediante a picada de vetores artrópodes infectados, fêmeas de mosquitos do gênero *Aedes*, principalmente *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. O *Aedes aegypti* é um vetor originário da África que se disseminou durante o comércio de escravos ocorrido durante os séculos XV a XIX. Posteriormente difundiu-se globalmente em consequência do incremento das viagens internacionais e do comércio ocorrido nos últimos 50 anos (4). São mosquitos antropofílicos de atividade hematofágica predominantemente diurna, alimentando-se preferencialmente até o meio da manhã e ao final da tarde. Estão adaptados à vida urbana e têm predileção por ambientes domésticos, fazendo seu repouso pós-prandial em espaços escuros dentro das casas, com dispersão usualmente limitada a cerca de 30-50 metros por dia (7).

O *Aedes albopictus*, originário da Ásia, é um vetor secundário da doença que expandiu drasticamente sua distribuição geográfica nas últimas décadas. Esse vetor não apresenta antropofilia e domesticação tão acentuadas como o *Aedes aegypti*, é encontrado tanto em áreas rurais quanto urbanas e tem dispersão natural de 400-600 metros (8). Embora a disseminação do vírus do intestino para as glândulas salivares seja menor no *Aedes albopictus* do que no *Aedes aegypti*, o *Aedes albopictus* é importante na transmissão da doença devido ao seu atual estado adaptativo, dentro da clássica tríade vetor-hospedeiro-ambiente (9,10). Até o momento, as estratégias de controle vetorial têm-se mostrado ineficazes e onerosas e ainda não existem vacinas efetivas e seguras ou antivirais licenciados para uso (11).

Ainda que a origem dos vírus da dengue esteja sob investigação, há consenso de que os sorotipos de DENV, que atualmente infectam humanos em várias áreas tropicais e subtropicais do mundo, tenham evoluído originalmente na África e na Ásia onde ciclos silvestres ainda existem envolvendo outras espécies de *Aedes*. Na Malásia, por exemplo, figura 2, há

registro da circulação de dengue tanto em ciclos urbanos como em ciclos silvestres e rurais (12).

Nas Américas, a transmissão de dengue tem característica essencialmente urbana e suburbana, especialmente à custa do vetor *Aedes aegypti*. Estudos recentes demonstraram, todavia, que mamíferos selvagens da América do Sul podem ser infectados pelo DENV em ciclos enzoóticos (13,14).

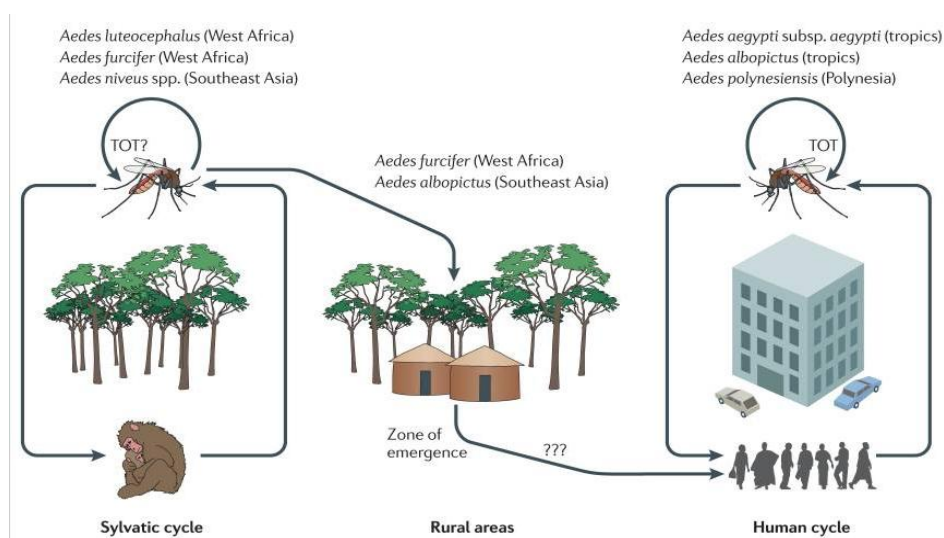


Figura 2: Ciclo Silvestre e urbano do DENV. Fonte: Fever from the forest: prospects for the continued emergence of sylvatic dengue virus and its impact on public health. Nikos Vasilakis et al. Nat Rev Microbiol. 2012 (12).

O período de incubação extrínseco, intervalo de tempo entre a ingestão do sangue infectado pelo artrópode e a presença do vírus na secreção salivar do inseto, é variável. Estima-se que à temperatura de 25°C, o período de incubação extrínseco varie de 5 a 33 dias (média de 15 dias). Quando as temperaturas aumentam para 30°C este período de incubação pode ser reduzido para 2 a 15 dias com média de 6,5 dias (15). O período de incubação extrínseco também varia com a carga viral infectante sendo que mosquitos infectados em primatas não humanos com baixos títulos de viremia e mantidos a 30°C não foram capazes de transmitir o vírus até 25 dias após o repasto sanguíneo (8).

O vírus da dengue foi isolado pela primeira vez em 1943 pelo pesquisador japonês Susumu Hotta da Universidade de Kyoto - em epidemias ocorridas no Japão no período da guerra (16) e, posteriormente, nos Estados Unidos da América pelo médico Albert Bruce Sabin e nas Filipinas e Tailândia por Willian McD. Hammon (17,18). Testes sorológicos cruzados entre o soro de pacientes convalescentes da doença e as cepas virais isoladas mostraram que, embora os vírus da dengue sejam, do ponto de vista epidemiológico, praticamente idênticos, são reconhecidos quatro sorotipos antigenicamente distintos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 (19). O vírus da dengue é classificado como pertencente à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus* (Figura 3). A família possui outros três gêneros que são: *Hepacivirus*, *Pegivirus* e *Pestivirus* (20). O gênero *Flavivirus* é composto por mais de 70 espécies (20,21) sendo muitos importantes patógenos humanos como o vírus da encefalite japonesa, o vírus da encefalite de St. Louis e o vírus da febre amarela. A inclusão do DENV neste gênero é baseada na sua reatividade antigênica com outros flavivirus, bem como na organização do genoma viral (21).

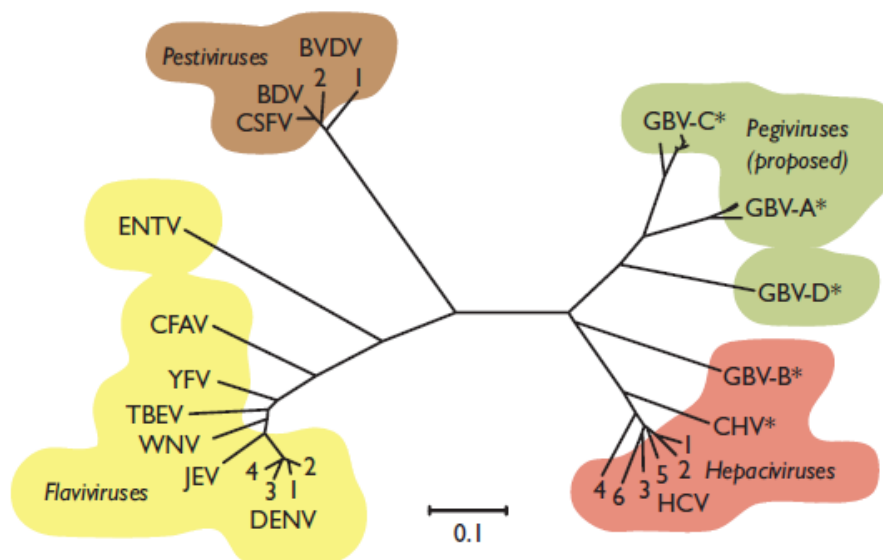


Figura 3: Família *Flaviviridae*. Fonte: Fields Virology 6Th Ed.p.747-790, 2013 (21).

O DENV possui morfologia esférica, tem tamanho de 40-60 nm e contém um nucleocapsídeo de simetria icosaédrica envolto por envelope

lipídico. O genoma viral é constituído por RNA de fita simples, de polaridade positiva e com tamanho de aproximadamente 11.000 pares de base.

Este genoma codifica três proteínas estruturais: proteína C do capsídeo, proteína pré-M/M associada à membrana e proteína E do envelope, além de sete proteínas não estruturais: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5. As extremidades genômicas 5' e 3' são compostas de regiões não codificadoras, com aproximadamente 100 e 450 nucleotídeos, respectivamente (21).

O ciclo de replicação inicia-se com a adsorção da partícula viral à célula-alvo por meio da ligação da proteína E a receptores celulares diversos. De fato, como mostram as tabelas 2 e 3, até o momento foram descritos dezesseis receptores para células de mamíferos e seis receptores para células de insetos (22).

Interações entre a proteína E e os receptores celulares são essenciais para internalização eficiente da partícula viral que pode ocorrer por diversos mecanismos: endocitose mediada por clatrina ou não, micropinocitose, fagocitose, entre outras - a depender do sorotipo viral e da célula hospedeira (22).

Na infecção primária, em seres humanos, a principal molécula de adesão envolvida é a DC-SIGN (dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3- grabbing nonintegrin), presente em células dendríticas da derme (23). Nas infecções secundárias, a entrada do vírus, sempre de um sorotipo diferente do primeiro, ocorre também por intermédio de receptores para a fração Fc gama IIa (24).

Nos mosquitos, a evolução da infecção pelo vírus dengue é determinada por complexas interações que vão do nível molecular e celular até as ambientais. Sabe-se que o mosquito *Aedes aegypti* tem resposta imune inata contra diversos arbovírus, aí incluindo-se o vírus dengue. Nessa resposta imune, o RNA de interferência (RNAi) tem papel determinante,

modulando a infecção, inibindo a replicação e a intensidade da infecção em alguns tecidos, ao longo do período de incubação extrínseco (25).

Tabela 2: Receptores em células de mamíferos. Fonte: Cruz-Oliveira Christine et al Receptors and routes of dengue virus entry into the host cells. *FEMS Microbiol Rev.* 2015 Mar;39(2):155-70 2014 (22).

Molecule	Type	Cells	Serotype	Reference(s)
Heparan sulfate	GAG	Vero CHO K1	DENV 2	Chen et al. (1997)
nLc4Cer (Gal β 1-4GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β 1-1'Cer)	Glyco-sphingolipid	K562 BHK-21	DENV 2	Aoki et al. (2006) Wichit et al. (2011)
DC-SIGN	C-type lectin	THP-1 Monocyte-derived dendritic cells	DENV 1, 2, 3 and 4	Navarro-Sanchez et al. (2003) Tassaneeritthep et al. (2003)
CD14	Protein	Monocytes/macrophages	DENV 2	Chen et al. (1999)
HSP90 HSP70	Protein	U937 SK-SY-5Y Monocyte-derived macrophages	DENV 2	Chen et al. (1999) Reyes-Del Valle et al. (2005)
Mannose receptor	Protein	NIH3T3 Monocytes Macrophages	DENV 1, 2, 3 and 4	Miller et al. (2008)
GRP78	Protein	HepG2	DENV 2	Jindadamrongwech et al. (2004) Upanan et al. (2008)
High-affinity laminin receptor	Protein	HepG2 PS Clone D	DENV 1, 2 and 3	Thepparit and Smith (2004) Tio et al. (2005)
TIM-1	Protein	A549 Huh7 5.1 Vero	DENV2 and 3	Meertens et al. (2012)
AXL	Protein	A549 Vero Human primary kidney epithelial cells Human primary astrocytes	DENV2 and/or DENV3	Meertens et al. (2012)
Claudin-1	Protein	Huh-7 Huh 7.5	DENV 2	Gao et al. (2010) Che et al. (2013)
65 kDa	Protein	N1E-115 SK-NSH	DENV-2	Ramos-Castaneda et al. (1997)
44 and 74 kDa	Protein	Vero	DENV-4	Martinez-Barragan and del Angel (2001)
29, 34 and 43 kDa	Unknown	ECV304	DENV-2	Wei et al. (2003)
Diverse	Protein	HepG2	DENV 2, 3 and 4	Jindadamrongwech and Smith (2004)

Tabela 3: Receptores em células de insetos Fonte: Cruz-Oliveira Christine et al Receptors and routes of dengue virus entry into the host cells. *FEMS Microbiol Rev.* 2015 Mar;39(2):155-70 2014 (22).

Molecule	Type	Cells and tissues	Serotype	Reference(s)
Prohibitin	Protein	C6/36 CCL-125	DENV 2	Kuadkitkan et al. (2010)
40 and 45 kDa	Glycoprotein	C6/36 cells Diverse mosquito tissues	DENV 4	Salas-Benito and del Angel (1997) Yazi Mendoza et al. (2002) Reyes-del Valle and del Angel (2004)
50 kDa	Protein		DENV 2, 3 and 4	Sakoonwatanyoo et al. (2006)
67 (enolase) and 80 kDa	Protein	C6/36 <i>A. aegypti</i> midguts	DENV 1, 2, 3 and 4	Munoz et al. (1998) Mercado-Curiel et al. (2006) Mercado-Curiel et al. (2008) Munoz Mde et al. (2013)
77, 58, 54 and 37 kDa	Unknown	<i>A. aegypti</i> salivary glands	DENV 1, 2, 3 and 4	Cao-Lormeau (2009)
67, 56, 54, 50 and 48 kDa	Unknown	<i>A. polynesiensis</i> salivary glands	DENV 1 and 4	Cao-Lormeau (2009)

Após a entrada na célula (figura 4), ocorre acidificação de vesícula endossomal onde se encontra a partícula viral. Alterações estruturais na proteína E promovem a liberação do genoma viral no citoplasma da célula infectada e o mesmo, sendo de polaridade positiva, comporta-se como um RNA mensageiro, dando início à tradução de uma poliproteína que é direcionada para a membrana do retículo endoplasmático rugoso-RER. O processo de maturação termina com a dimerização da glicoproteína E do envelope viral para finalmente ocorrer a liberação de progênie viral por via exocítica (26).

Após a picada do mosquito, as células dendríticas da pele são as primeiras a serem infectadas e nelas ocorre uma replicação inicial dos vírus e também a produção local de interferons tipo I e II que tendem a limitar a disseminação da infecção por contiguidade (26). Estas células infectadas migram para os linfonodos regionais onde o vírus se replica e se dissemina por meio dos vasos linfáticos, para o ducto torácico e daí para a circulação sanguínea e os órgãos.

Os vírus da dengue são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, por transporte passivo através do endotélio ou carreados

no interior de células infectadas (27). Embora exista evidência de multiplicação viral em linfócitos B (28), ainda não foi demonstrado de forma conclusiva se a presença, detectada por autópsia, de antígenos virais no endotélio dos sinusóides hepáticos, no endotélio vascular dos pulmões (29), nos neurônios (30) e hepatócitos (31) indicam replicação viral *in vivo*, nesses sítios. Ademais, o vírus utiliza diversos mecanismos de evasão da resposta imunológica do hospedeiro (27).

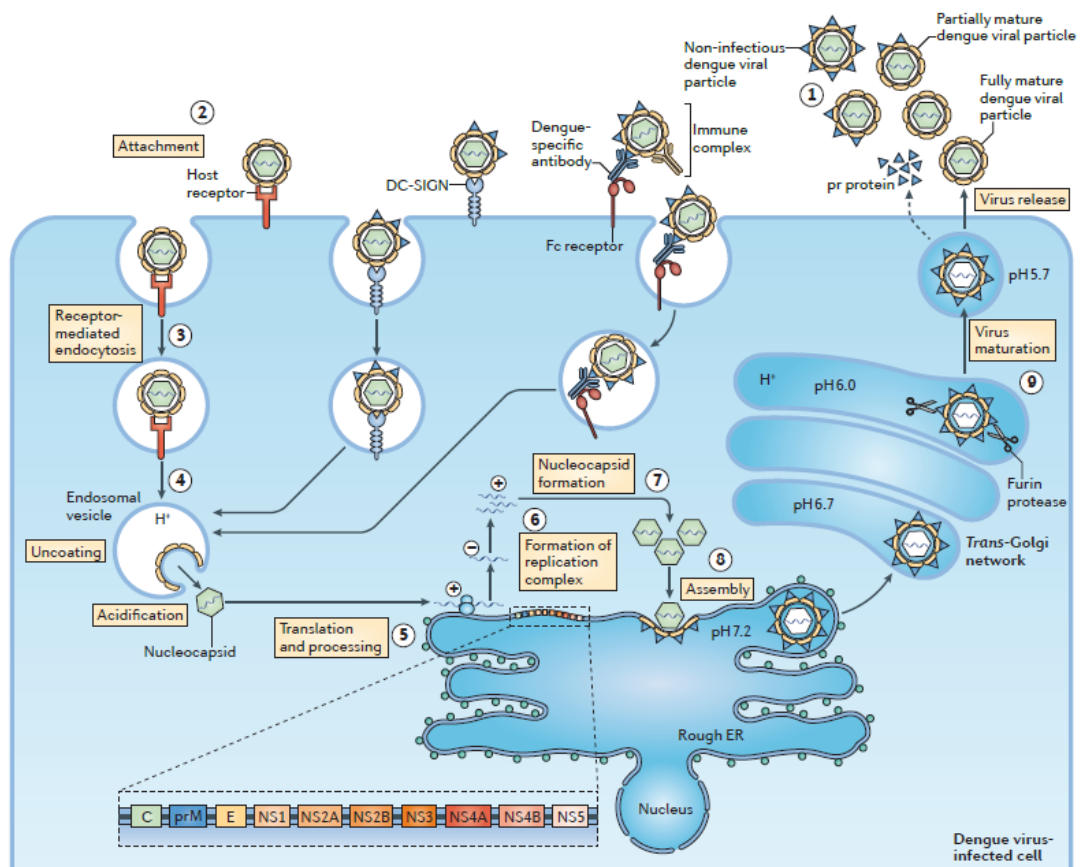


Figura 4: Multiplicação do vírus da dengue. Fonte: New insights into the immunopathology and control of dengue virus infection. Sreaton G, Mongkolsapaya J, Yacoub S, Roberts C. Nature Review Immunology. 2016 (26).

A forma grave da doença caracteriza-se pela perda de fluidos e proteínas, principalmente albumina, do leito vascular para o interstício e cavidades serosas, gerando diminuição do volume plasmático, hipotensão arterial e choque que pode levar ao óbito. Esse evento costuma ser rápido e

parece ser mediado por alterações na permeabilidade do endotélio, resultante da perda das suas junções celulares. A participação do endotélio vascular na síndrome de extravasamento plasmático das formas graves tem sido uma questão ainda não totalmente resolvida, pois, do ponto de vista anatomopatológico, não há lesão dessa barreira celular (32). Porém, níveis plasmáticos elevados de moléculas celulares de adesão vascular-1 (VCAM-1), TF, antígeno do fator de Von Willebrand e trombosmodulina solúvel, assim como a detecção de células endoteliais circulantes, evidenciam dano vascular (33).

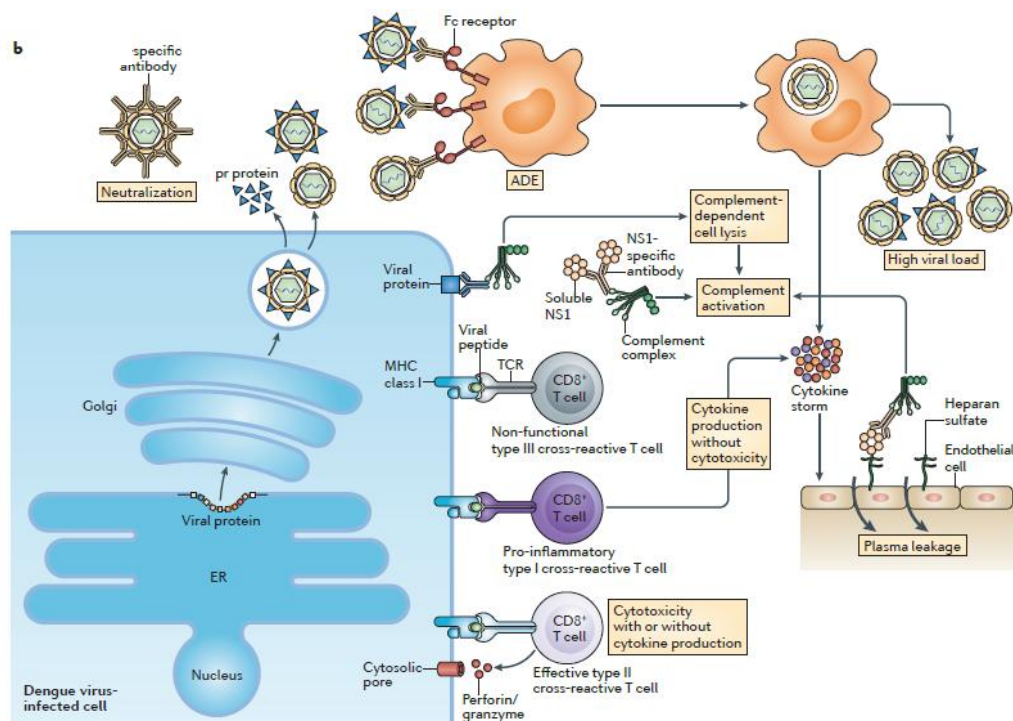


Figura 5: Imunopatologia das infecções por DENV. Fonte: New insights into the immunopathology and control of dengue virus infection. Sreaton G, Mongkolsapaya J, Yacoub S, Roberts C. Nature Review Immunology. 2015 (26).

Para explicar a origem das alterações que levam ao surgimento das formas graves da doença foram propostas diversas hipóteses, (Figura 5) sendo que a mais conhecida delas é a chamada teoria da exacerbação da infecção dependente de anticorpos (*antibody-dependent enhancement-ADE*), conforme mostrado na figura 6. De acordo com essa teoria, durante uma infecção secundária, anticorpos heterólogos antidengue

pré-existent, da classe IgG, não neutralizantes, opsonizam o vírus e aumentam a sua entrada e replicação em monócitos/macrófagos. Os anticorpos subneutralizantes formariam, com os vírus, complexos imunes que, uma vez ligados a fagócitos mononucleares seriam rapidamente internalizados, resultando em infecção celular seguida de replicação viral. Acredita-se que as manifestações da dengue grave sejam devidas à exacerbada replicação viral, a qual induz monócitos e macrófagos infectados a liberarem mediadores vasoativos envolvidos no aumento da permeabilidade capilar.

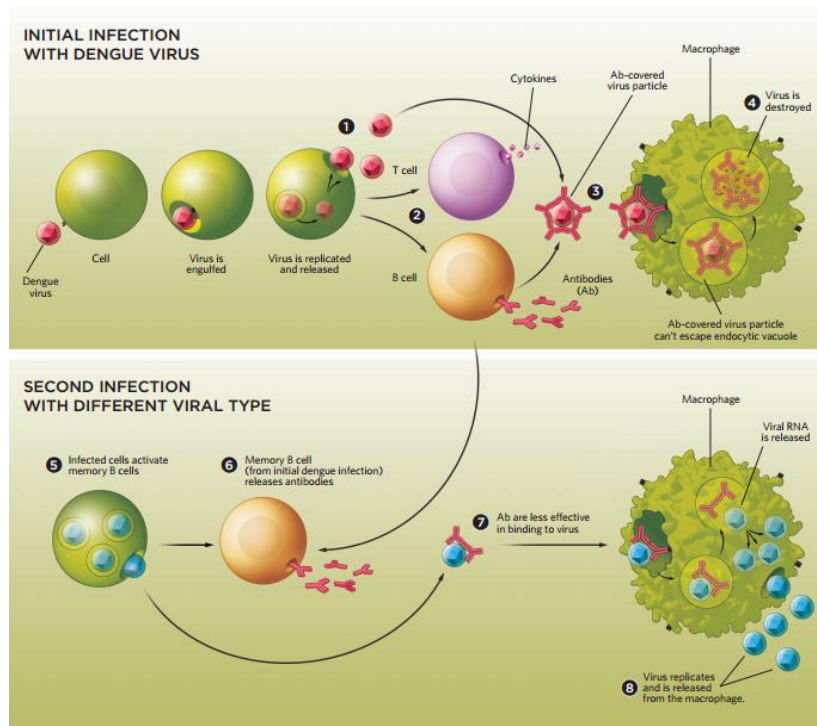


Figura 6: Amplificação Dependente de Anticorpos. Antibody-dependent enhancement-ADE. Fonte: "<http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/34586/title/Antibody-Dependent-Enhanced--ADE--Immunity/>" \t "_blank". Acessado em 23/03/2017 (70).

Embora essa teoria não seja uma formulação consensual, uma vez que casos graves também ocorrem em infecções primárias, ela mostra que a resposta imune tem um papel importante na fisiopatogênese de formas graves da doença. Estudos recentes comprovaram a importância de partículas virais imaturas, que apresentam grandes proporções da proteína pré-M, anteriormente consideradas não infecciosas. A proteína pré-M induz a

formação de anticorpos com elevada capacidade de reação cruzada entre os quatro sorotipos. Em uma segunda infecção, esses anticorpos facilitam a fagocitose das partículas virais e enzimas presentes nos fagolisossomas das células de defesa as transformam em vírus infectantes (26, 34, 35).

O agravamento do quadro clínico em um estágio da doença em que a viremia está sob controle, aliada à curta duração desse período crítico e à ausência de infiltrados inflamatórios que explicassem as alterações de permeabilidade vascular, geraram questionamentos. Essa situação direcionou grupos de pesquisa para o estudo do perfil de produção de citocinas nas diferentes formas de apresentação clínica da dengue e para o estudo da magnitude da resposta de células T.

De fato, diversas citocinas, mas em especial TNF-alfa, IL-1beta, IL-6 e IL-8, foram detectadas em níveis significativamente elevados nos casos mais graves (36-38). Foi observado também que o DENV tem a capacidade de induzir ativação anormal de células T, resultando em uma produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, com efeitos patológicos que são críticos, sobretudo, para o endotélio vascular. A entrada de DENV em macrófagos e monócitos nas infecções subsequentes resulta em apresentação de peptídeos virais por estas células que favorecem a interação das mesmas com células T de memória que, uma vez ativadas, induzem a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IFN-gama e TNF-alfa. A incapacidade de controlar o processo infeccioso provoca um aumento ainda maior na população destes linfócitos, gerando um ciclo vicioso, com maior produção de citocinas - esta reação foi denominada **pecado original antigênico**. A grande quantidade de mediadores químicos como, por exemplo, óxido nítrico, liberado por fagócitos mononucleares infectados e lisados por linfócitos TCD8+ juntamente com as citocinas pró-inflamatórias, afetariam diretamente as células endoteliais resultando em aumento da permeabilidade vascular observada na forma grave da doença. Esta teoria prediz que indivíduos com dengue grave teriam maiores níveis de citocinas e maior ativação de células T no sangue.

Estudos recentes (26) revelaram que três tipos de linfócitos TCD8+ são encontrados em infecções subsequentes, conforme mostrado na figura 7: o tipo I produz apenas citocinas inflamatórias durante as infecções secundárias; o tipo II pode sofrer degranulação e potencialmente lisar a célula alvo infectada e o tipo III, que tem baixa avidéz e pode reconhecer células infectadas mas não induz resposta imune. Se existir uma alta proporção de células do tipo I dirigidas à produção de citocinas inflamatórias sem citotoxicidade poderá haver imunopatologia na segunda infecção.

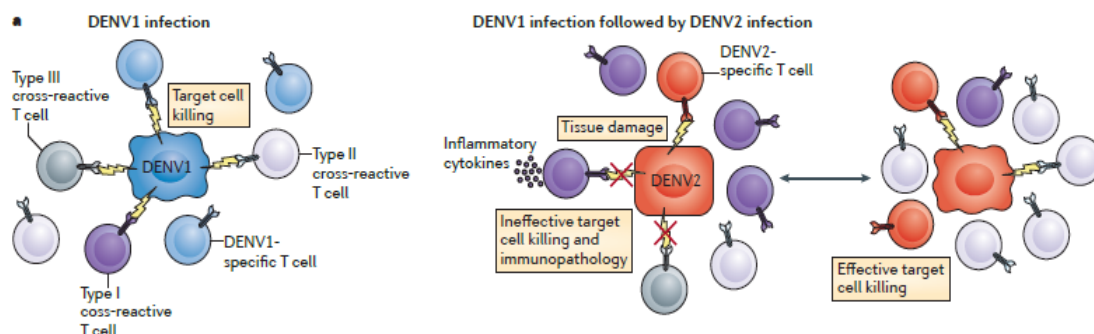


Figura 7: Tipos de linfócitos TCD8+ envolvidos na resposta às infecções subsequentes. Fonte: New insights into the immunopathology and control of dengue virus infection. Sreaton G, Mongkolsapaya J, Yacoub S, Roberts C. Nature Review Immunology.2015 (26).

Os anticorpos produzidos nas infecções por dengue, de acordo com a figura 8, são basicamente de três tipos: tipo I- anticorpos contra a proteína E, importantes na neutralização de partículas virais, mas que, em conjunto com os anticorpos contra a proteína pré-M (tipo II), participam do fenômeno de exacerbação da infecção dependente de anticorpos (*antibody-dependent enhancement-ADE*). E os anticorpos contra a proteína NS1 (tipo III) que têm um papel importante na mediação imunológica contra plaquetas. De fato, parece haver correlação entre a concentração da proteína não estrutural NS1 do vírus, alvo importante da resposta humoral e a gravidade da doença (39-44). Experimentos *in vitro* atribuíram aos anticorpos anti-NS1 papel na ativação do endotélio (40). Estudo com série de pacientes, porém, revelou a importância desses anticorpos na ativação do complemento, além de provável envolvimento com a síndrome de extravasamento plasmático

(41). Estão atualmente disponíveis técnicas que permitem avaliar a relação entre a expressão de um grande número de genes em células mononucleares do sangue periférico e a apresentação clínica da dengue. Com a utilização dessas técnicas, confirmaram-se os achados prévios que descrevem resposta inicial ao vírus dengue associada ao estímulo de genes do sistema interferon tipo 1, correspondendo a uma evolução benigna. Houve também confirmação de que genes relacionados à ativação de células B e T, produção de citocinas, ativação do complemento e apoptose de T se correlacionam com formas mais graves da doença (42).

A infecção por dengue causa uma doença cujo espectro inclui desde formas oligo ou assintomáticas, até quadros graves, podendo evoluir para óbito. Normalmente, a primeira manifestação da dengue é a febre alta (39° a 40°C) de início abrupto, que geralmente dura de 2 a 7 dias, acompanhada de cefaléia, mialgia, artralgia, prostração, astenia e dor retroorbital. Exantema, anorexia, náuseas e vômitos também podem ocorrer.

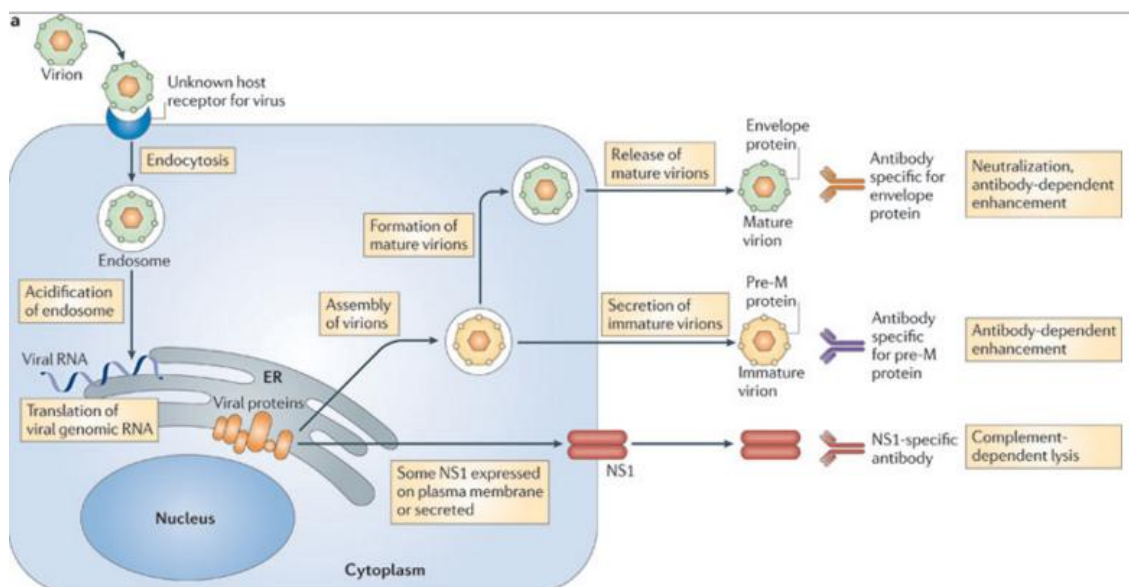


Figura 8. Produção de Anticorpos nas infecções por dengue. Fonte: Mosquito wars: an overview of dengue fever virus. Brian Dow. <https://biochemwar.wordpress.com/tag/dengue>, acessado em 22/04/2016 (71).

No período de desfervescência da febre, geralmente entre o 3º e 7º dia da doença, pode ocorrer o aumento da permeabilidade capilar em paralelo, com o aumento dos níveis de hematócrito. Isto marca o início da fase crítica da doença. Leucopenia progressiva, seguida por uma rápida diminuição na contagem de plaquetas, precede o extravasamento de plasma. Derrame pleural, pericárdico e ascite podem ser clinicamente detectáveis de acordo com o grau do extravasamento plasmático e o volume de fluidos infundidos.

O choque ocorre quando um volume crítico de plasma é perdido por meio do seu extravasamento, o que geralmente ocorre entre os dias 4 ou 5 (com intervalo entre 3 a 7 dias) de doença, geralmente precedido por sinais de alarme. O choque caracteriza-se por pulso rápido e fino, pressão arterial convergente (diferença entre as pressões sistólica e diastólica ≤ 20 mm Hg), extremidades frias, demora no enchimento capilar, pele pegajosa e agitação ou sonolência. Alguns pacientes podem ainda apresentar outras manifestações neurológicas, como convulsões e irritabilidade. O choque costuma ser de curta duração, e pode levar ao óbito em 12 a 24 horas, ou à recuperação rápida, após hidratação apropriada. O choque prolongado e a consequente hipoperfusão de órgãos resulta no seu comprometimento progressivo, bem como em acidose metabólica e coagulação intravascular disseminada. Isso, por sua vez, leva às hemorragias graves causando diminuição de hematócrito. Além disso, comprometimento grave de órgãos, como hepatites, encefalites, miocardites e/ou sangramento abundante (gastrointestinal, intracraniano, etc) podem também ocorrer sem extravasamento de plasma ou choque.

Após as 24-48 horas da fase crítica, uma reabsorção gradual do fluido que havia sido extravasado para o compartimento extravascular, ocorrerá nas 48-78 seguintes. Há uma melhora do estado geral, retorno do apetite, os sintomas gastrointestinais diminuem, o estado hemodinâmico estabiliza-se e a diurese retorna ao normal.

De acordo com a tabela 4, uma série de manifestações atípicas de dengue também podem ocorrer, gerando dificuldades para o reconhecimento oportuno desse agravamento (45).

Nas infecções por dengue, o diagnóstico laboratorial de casos suspeitos é importante para a vigilância da doença, o monitoramento dos sorotipos circulantes do vírus e para o diagnóstico diferencial de outras doenças que causam sinais e sintomas clínicos semelhantes à dengue.

Tabela 4: Manifestações atípicas de dengue. Fonte: Atypical manifestations of dengue. Sameer Gulati and Anu Maheshwari. Tropical Medicine and International Health, 2007 (69).

System	Manifestations	References
Neurological	Encephalopathy	Kho <i>et al.</i> (1981), Row <i>et al.</i> (1996), Thakare <i>et al.</i> (1996), Cam <i>et al.</i> (2001)
	Encephalitis/aseptic meningitis	Lum <i>et al.</i> (1996), Hommel <i>et al.</i> (1998)
	Intracranial haemorrhages/thrombosis	Luiz Jose de Souza <i>et al.</i> Brazilian Journal of Infectious Diseases vol.9 no.3 Salvador June 2005
	Mononeuropathies/polyneuropathies/ Guillane-Barre Syndrome	Soares <i>et al.</i> (2006)
Gastrointestinal/Hepatic	Myelitis	Leão <i>et al.</i> (2002)
	Hepatitis/fulminant hepatic failure	Lawn <i>et al.</i> (2003)
	Acalculous cholecystitis	Sharma <i>et al.</i> (2006), Goh & Tan (2006), Wu <i>et al.</i> (2003)
	Acute pancreatitis	Jusuf <i>et al.</i> (1998), Chen <i>et al.</i> (2004)
	Febrile diarrhea	Helbok <i>et al.</i> (2004)
Renal	Acute parotitis	Torres <i>et al.</i> (2000)
	Hemolytic uremic syndrome	Wiersinga <i>et al.</i> (2006)
Cardiac	Renal failure	Hommel <i>et al.</i> (1999), Wiwanitkit (2005a,b)
	Myocarditis	Promphan W <i>et al.</i> (Promphan <i>et al.</i> 2004)
	Conduction abnormalities	Veloso <i>et al.</i> (2003), Khongphatthallayothin <i>et al.</i> (2000), Chuah (1987)
Respiratory	Pericarditis	Nagaratnam <i>et al.</i> (1973)
	ARDS	Sen <i>et al.</i> (1999), Thong (1998), Lum <i>et al.</i> (1995)
Musculoskeletal	Pulmonary hemorrhage	Setlik <i>et al.</i> (2004), Liam <i>et al.</i> (1993)
	Myositis	Kalita <i>et al.</i> (2005)
Lymphoreticular	Rhabdomyolysis	Gunasekera <i>et al.</i> (2000), Davis & Bourke (2004)
	Spontaneous splenic rupture	Imbert <i>et al.</i> (1993), Redondo <i>et al.</i> (1997), Miranda <i>et al.</i> (2003)
	Lymph node infarction	Rao <i>et al.</i> (2005)

A confirmação laboratorial das infecções pelos vírus da dengue pode ser realizada por isolamento viral em cultura celular, pesquisa de anticorpos específicos, por meio de técnicas sorológicas, detecção de ácido nucleico viral com técnicas moleculares (RT-PCR), ensaios imunoenzimáticos para detecção da proteína NS1 ou ainda detecção de antígenos virais com técnicas histopatológicas e imuno-histoquímicas (7).

Basicamente, o diagnóstico pode ser feito em duas fases da doença: durante o período febril, quando há viremia, permitindo a detecção de RNA e antígenos virais como NS1, e logo depois do período febril, quando

há grandes quantidades de anticorpos da classe IgA, IgM e IgG. Os métodos de isolamento viral permanecem como padrão ouro para diagnóstico definitivo, mas os testes sorológicos para detecção de anticorpos dos tipos IgA, IgM e/ou IgG são os mais utilizados (Figura 9). A definição de qual o teste mais adequado a ser utilizado vai depender da fase da doença na qual se encontra o indivíduo e se a infecção é primária ou secundária (Figura 10).

Outros exames laboratoriais que podem auxiliar no diagnóstico e no manejo clínico são o hemograma com contagem de plaquetas, dosagem de albumina/proteínas totais, provas de função hepática e renal e dosagem de eletrólitos. Em situações específicas, especialmente se a instabilidade hemodinâmica for refratária à reposição volêmica, uma avaliação cardiológica pode ser necessária.

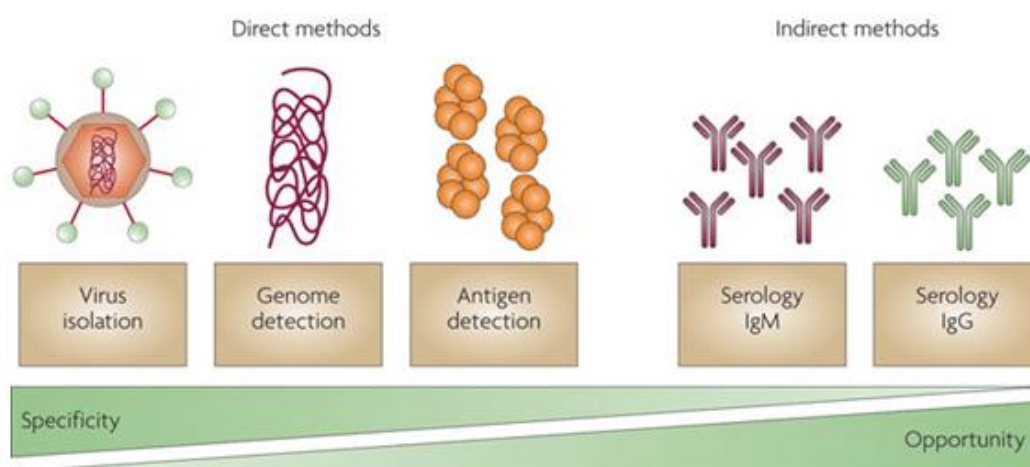


Figura 9. Especificidade e oportunidade de realização dos testes para diagnóstico da dengue. Fonte: [Evaluation of diagnostic tests: dengue](#). Peeling Rosanna W. et al. Nature Reviews Microbiology 8, S30-S37 (68).

Em alguns casos, exames de imagem devem ser requisitados. Por exemplo, na suspeita de derrame pleural, podem ser solicitadas radiografias de tórax, com incidência em decúbito lateral direito (Laurell). O uso da ultrassonografia abdominal tem como principal objetivo investigar a

presença de ascite e o espessamento da parede da vesícula biliar. Nos casos em que esse espessamento é igual ou maior que 5 mm, as possibilidades de evolução para o choque são grandes (7). Manifestações neurológicas podem suscitar a realização de tomografias para verificação de hemorragias/edema cerebral e assim por diante.

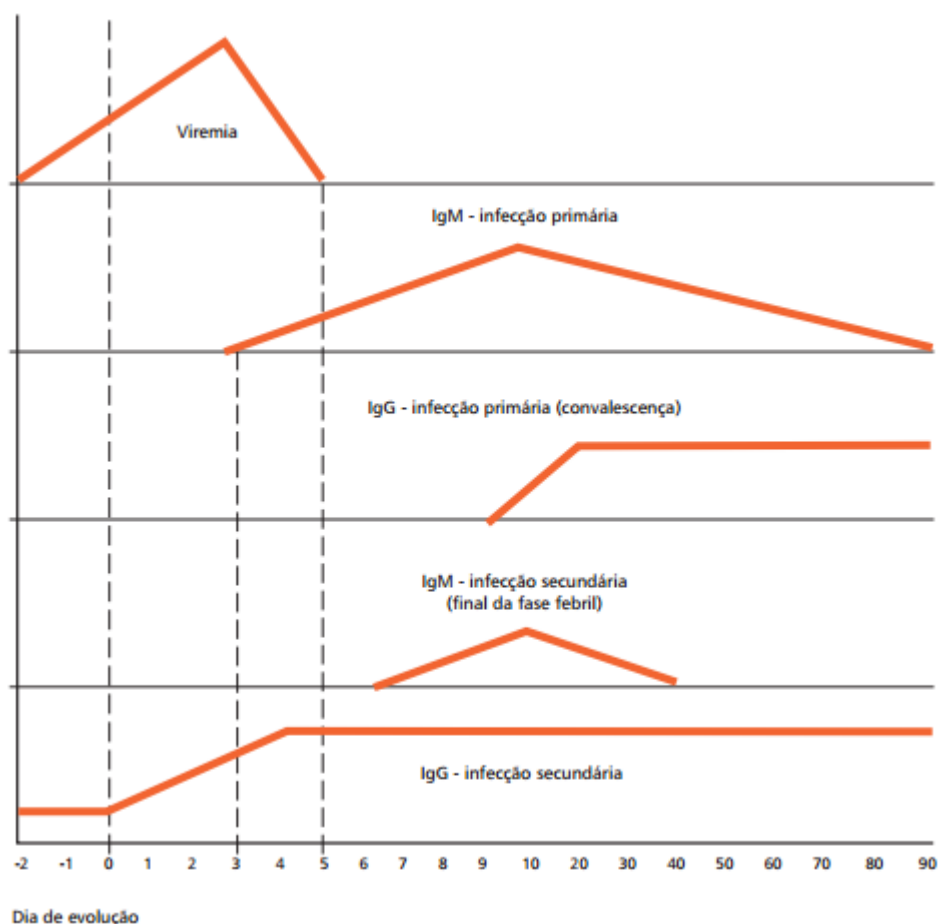


Figura 10: Comportamento da viremia e da resposta imune (primária e secundária) na infecção pelo vírus da dengue. Fonte: Ministério da Saúde. Dengue, roteiro para capacitação de profissionais médicos no diagnóstico e tratamento – Manual do monitor. Brasília, 2007 (72).

Atualmente o tratamento da dengue é apenas de suporte, uma vez que ainda não existem drogas antivirais eficazes licenciadas. Muitos ensaios clínicos de drogas antivirais estão sendo conduzidos com alguns demonstrando resultados promissores. Os alvos dessas terapias são principalmente o próprio vírus, as respostas imunológicas do hospedeiro ou

fatores do hospedeiro necessários para o DENV completar o seu ciclo replicativo.

A reposição hídrica permanece sendo de fundamental importância no tratamento dos pacientes. De acordo com a OMS, que definiu parâmetros de reposição adotados pelo Ministério da Saúde do Brasil (3), a hidratação visa à prevenção de complicações decorrentes do extravasamento plasmático e do choque hipovolêmico e deve ser instituída de acordo com a gravidade da doença. Soluções cristalóides são utilizadas preferencialmente, embora, ao menos teoricamente, as soluções colóides proporcionem maior expansão volumétrica.

Sangramentos pequenos sem instabilidade hemodinâmica são comuns e curam espontaneamente. Em pacientes com trombocitopenia grave (contagem de plaquetas menor que 20-25 mil por mm³) o repouso e a não utilização de drogas antiinflamatórias e procedimentos invasivos podem ser suficientes para reduzir o risco de sangramentos graves (46).

Atualmente os programas de controle da dengue estão focados no combate aos mosquitos vetores mediante ações continuadas de inspeções domiciliares, eliminação e tratamento de criadouros, associadas a atividades de educação em saúde e mobilização social. A finalidade das ações de rotina é manter a infestação do vetor em níveis incompatíveis com a transmissão da doença.

Contudo, inobstante a intensificação dessa estratégia, especialmente em períodos epidêmicos (Figura 11), o que tem ocorrido é o crescimento do número de localidades infestadas pelos vetores, a disseminação da resistência aos inseticidas e o esgotamento do painel de possibilidades de controle químico.

Vários pesquisadores têm apontado que as atividades de controle vetorial, isoladamente, têm sido insuficientes para interromper o processo de transmissão da dengue no Brasil (47-51).

Nesse cenário, o desenvolvimento de uma vacina contra a dengue tem criado grandes expectativas. Até o momento, apenas a vacina CYD-TDV, produzida pela Sanofi Pasteur, foi avaliada em ensaios clínicos controlados de fase 3. Todavia, apesar da importante contribuição que os estudos para desenvolvimento desta vacina proporcionaram, até o momento, as evidências apontam que esta vacina é eficaz para proteção contra infecções por DENV-3 e 4 mas tem eficácia limitada contra o DENV-1 o DENV-2 (52). Outro aspecto importante nos resultados sobre a eficácia desta vacina foi a variação dependente da soroprevalência basal da dengue no momento da vacinação.

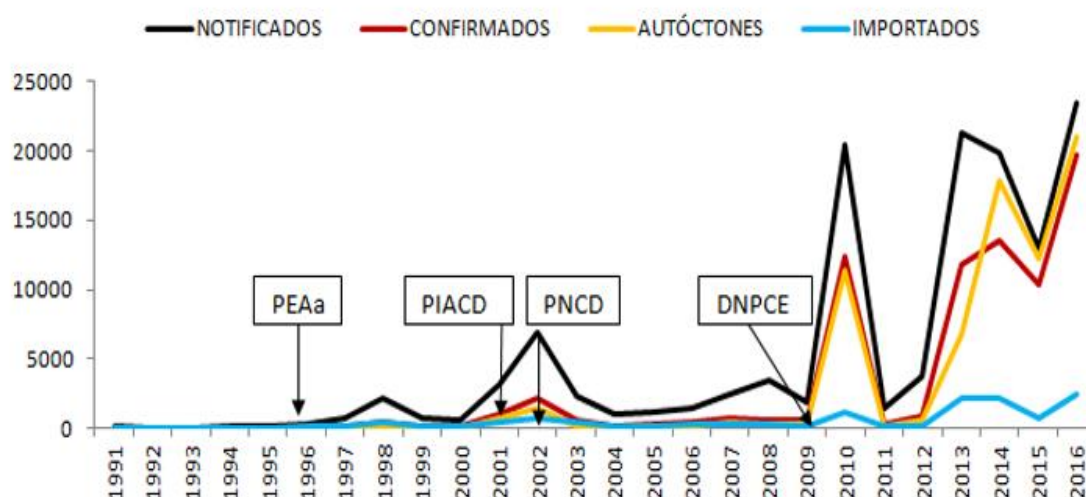


Figura 11. Série Histórica de casos de dengue notificados, confirmados, autóctones e importados no DF no período de 1991 a 2016 e os Planos Nacionais de combate ao vetor. PEAa: Plano Diretor de Erradicação do *Aedes aegypti*- 1996. PIACD: Plano de Intensificação das Ações de Controle do Dengue-2001. PNCD: Programa Nacional de Controle da Dengue-2002. DNPCE: Diretrizes Nacionais para Prevenção e Controle de Endemias da Dengue-2009. Fonte: SES-DF

A imunização constitui a via mais efetiva para a proteção de grandes populações contra as doenças infecciosas e atualmente já se dispõe de vacinas seguras e eficazes para alguns *Flavivirus* patogênicos para humanos como febre amarela, encefalite japonesa e encefalite transmitida pela picada de carrapatos (53). No caso da dengue, é imprescindível que a soroconversão com o uso da vacina ocorra para os quatro sorotipos e que sua proteção seja de longa duração.

Muitas estratégias para produção de vacinas contra a dengue estão em andamento com base em diferentes plataformas tecnológicas, que muito provavelmente resultarão no desenvolvimento de vacinas de segunda geração, incluindo vírus inativados, vacinas de DNA e *replicons* (Tabela 5). Por outro lado, embora o desenvolvimento de vacinas contra a dengue tenha sido relativamente lento em décadas passadas, o progresso dos últimos anos alcançou um ritmo sem precedentes.

Tabela 5. Vacinas em desenvolvimento em 2015, principais instituições de pesquisa envolvidas e fases de ensaios clínicos nos quais se encontram. Fonte: A Ghosh, L Dar. Dengue vaccines: Challenges, development, current status and prospects. Indian Journal of Medical Microbiology. Vol.33. Issue 1 Page 3-15. 2015(54).

Type of vaccine	Developer/Manufacturer	Phase of clinical trial
Cell culture passage based live attenuated viruses (Tetravalent vaccine)	Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR), GlaxoSmithKline Biologicals	II
Yellow fever- DENV chimeric viruses (Tetravalent vaccine)	National Institutes of Health (NIH) and St. Louis University Health Science Centre, Sanofi Pasteur	III
Mixture of cell culture passage based attenuated virus and dengue-dengue intertypic chimeric viruses (Tetravalent Vaccine)	Inviragen Inc.	II
Mixture of targeted mutagenesis based attenuated viruses and dengue-dengue intertypic chimeric viruses (Tetravalent vaccine)	National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID), National Institutes of Health (NIH), Butantan Institute	I
Purified inactivated dengue vaccine (Tetravalent vaccine)	Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR), GlaxoSmithKline Biologicals, Oswaldo Cruz Foundation	I
Recombinant subunit vaccine (Monovalent vaccine)	Merck and Co.	I
DNA vaccine expressing prM and E protein (Monovalent vaccine)	Naval Medical Research Centre, Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR)	I

Finalmente, as ações de prevenção da dengue necessitam de envolvimento de outros setores da sociedade, particularmente na questão da melhoria das condições de urbanização e de habitação, coleta regular de lixo, abastecimento permanente de água e educação em saúde (49).

3-JUSTIFICATIVA

Muitos estudos já foram realizados, em diversos países, na tentativa de determinar os fatores associados à mortalidade por dengue, porém ainda persistem dúvidas a esse respeito. As principais variáveis estudadas foram:

- **Idade:** a maior parte dos estudos concluiu que a frequência de casos fatais é maior em adultos (79-89) que em crianças (83, 90-93). Em dois estudos (94, 95), a idade não foi considerada um fator associado ao óbito por dengue. A variável idade foi a mais frequentemente citada em diversos estudos (79-95). Entre as crianças, o grupo etário mais afetado foi o de menores de 15 anos, especialmente o de menores de 5 anos. Nas Américas, houve uma frequência maior de óbitos em adultos. Essa variável também apresentou associação com o sorotipo de DENV envolvido, doenças associadas e infecções secundárias (146).
- **Sexo:** várias publicações descartaram o papel da variável sexo como determinante para a mortalidade por dengue (97, 99, 104, 111, 115, 117-124). Todavia, o sexo masculino foi associado a uma maior mortalidade por dengue em alguns estudos (87, 89, 91, 93-95, 107, 116) enquanto em outros, foi identificada uma maior mortalidade em pacientes do sexo feminino (79, 81, 82, 84, 110, 134, 135). Nesses estudos, em geral, embora a maior parte dos casos de dengue tenha sido descrita em pessoas do sexo feminino, a maior parte dos óbitos ocorreu em pacientes do sexo masculino (79, 81, 82, 87, 89, 93-95, 97, 99, 104, 107, 110, 111, 115-135). Diferenças estatisticamente significantes foram encontradas em relação à gravidade dos casos de dengue, mas não em relação à mortalidade (146). Algumas diferenças entre sexos foram atribuídas ao comportamento das mulheres que costumam procurar atendimento médico com maior frequência.
- **Raça/grupo étnico:** algumas publicações fizeram referência aos seguintes grupos: indígenas (82, 132, 136), chineses (82, 106, 132, 137,

138), malaios (82, 132), provenientes de Bangladeshi (82), negros/afro-descendentes (79, 81, 87, 89, 139, 140), brancos (79, 81, 87, 89, 134, 141, 142) e mestiços (81, 89, 91). Alguns estudos descreveram um risco de óbito por dengue semelhante entre todos os grupos étnicos/raciais, (104, 106, 112, 143) enquanto outros notaram um efeito protetor nos africanos e afro-descendentes (139). Em algumas análises, os resultados foram divergentes. Ou seja, enquanto que em algumas publicações foi demonstrado um risco maior de dengue grave entre os brancos (89), outras identificaram um risco maior de óbito por dengue em negros e afro-descendentes (140). Essas variações também foram atribuídas ao nível sócio-econômico e aos comportamentos culturais (79, 81, 82, 87, 89, 91, 104, 106, 112, 132, 136-143).

- **Educação:** muito poucos estudos fizeram referência à essa variável, (84, 87) sendo que apenas um demonstrou associação entre baixa escolaridade e mortalidade por dengue (140). Em um estudo (146) foi comentado que o nível educacional pode se associar à mortalidade por dengue influenciando a procura por serviços de saúde por parte dos pacientes, bem como as práticas assistenciais por parte dos profissionais envolvidos no atendimento.
- **Ocupação:** esse fator foi citado mais frequentemente em relatos de caso. Estudantes, donas de casa, membros das forças armadas e trabalhadores sem qualificação foram citados como mais propensos às formas graves, mas nenhum estudo demonstrou associação estatisticamente significativa desse fator à maior vulnerabilidade às formas graves de dengue. (84, 94, 110).
- **Renda:** essa variável não foi estudada, até o momento, no nível individual, mas apenas em estudos ecológicos, associada ao índice de desenvolvimento humano-IDH (144). Um estudo relatou a situação de pobreza como parcialmente responsável pelos óbitos que ocorreram (139), enquanto outro (144) identificou maior letalidade em países com baixos índices de desenvolvimento humano (IDH). Embora o fator renda

esteja relacionado ao nível sócio-econômico, até o momento nenhum estudo conseguiu demonstrar a associação desse fator com os óbitos por dengue (144).

- **Fatores ambientais e geográficos:** índices pluviométricos foram relacionados à ocorrência de surtos/epidemias em vários estudos (79, 144, 147, 148). Barreiras geográficas, como grandes distâncias ou limitações de transporte para acesso aos serviços de saúde, não foram associados à mortalidade por dengue em uma análise (145), enquanto em outra publicação, residência em área rural foi associada à maior probabilidade de óbito por dengue (140).
- **Presença do vetor:** aumento da área de dispersão do vetor, dificuldades para controle vetorial, crescimento urbano e aumento dos deslocamentos humanos foram fatores determinantes para o surgimento de casos de dengue de acordo com várias publicações, porém não foram associados a um maior risco de óbito (139, 147, 149, 150).
- **Doenças/condições associadas:** esses fatores foram apresentados, tanto como condições pré-existentes já conhecidas, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes, uso de anticoagulantes, gestação, etc. (81, 82, 95-103), como doenças que apareceram durante o curso das infecções por dengue, como as infecções bacterianas que se sobrepuseram (96, 104-108). Esses fatores foram apenas descritos, ou seja, não foram explicitamente associados como determinantes da mortalidade por dengue. Ou seja, embora possam agravar a evolução clínica dos pacientes com dengue, não foram descritos como diretamente associados aos óbitos (81, 82, 95-108). A sobreposição de mais de um agravo no mesmo paciente pode dificultar o diagnóstico de dengue e a adoção, em momento oportuno, de medidas de suporte adequadas. As doenças/condições associadas mais citadas foram: diabetes, gestação e infecções bacterianas.
- **Sequência das infecções e estado imunológico:** os óbitos foram mais frequentemente associados aos pacientes com infecções

secundárias por DENV e casos de dengue com sinais de alarme, do que com pacientes que tiveram dengue sem sinais de alarme, especialmente durante a primeira infecção (81, 86, 98, 107, 109-114). A mortalidade por dengue também foi maior em pacientes com manifestações atípicas (115, 116). Assim sendo, pode-se concluir que infecções secundárias, formas de dengue com sinais de alarme e manifestações atípicas estão associadas com maior número de óbitos por dengue de acordo com algumas referências: 81, 86, 98, 107, 109-116.

- **Comportamento individual:** a ausência ou o atraso na procura de atendimento por parte dos pacientes foi associada à maior gravidade do caso ou mesmo à fatalidade em alguns estudos (129). Óbito por dengue ocorreu com maior frequência em pacientes que procuraram atendimento após o quarto ou quinto dia de febre, enquanto aqueles que se recuperaram procuraram assistência durante os primeiros três dias (81-83, 128, 132, 145, 146).
- **Fatores virais:** características virais descritas, tanto como sorotipo viral envolvido em infecções sequenciais, virulência de determinados sorotipos ou co-infecções por sorotipos diferentes de DENV ou envolvendo DENV e outros arbovírus como CHIKV ou ZIKV ou ainda, outras famílias de vírus como vírus influenza (H1N1), das hepatites virais, entre outros, estiveram presentes em vários estudos (81, 84, 85, 89, 93, 104, 107, 112, 114, 118, 122, 125, 131, 132, 135, 140, 151-162), em algumas análises houve associação com maior mortalidade (81, 82, 84, 85, 89, 93, 104, 107, 112, 118, 125-127, 131, 132, 140, 151, 155, 160), enquanto em outras não houve (156-159, 161, 162). Fatores virais associados aos fatores imunitários do hospedeiro foram descritos como importantes determinantes para fatalidade por dengue (146).
- **Acesso aos serviços de saúde:** dificuldades de acesso aos serviços de atenção primária, secundária ou terciária ou tipo de serviço prestado (público ou privado) ou casos em que houve impedimento do atendimento médico, por questões de horário de funcionamento dos

serviços, e limitação de gastos do governo para melhorar a prestação de serviços públicos de saúde, também influenciaram a evolução dos casos para maior gravidade ou óbito, de acordo com algumas publicações (82-84, 91, 92, 113, 117, 121, 129). Em alguns casos, limitações de acesso a serviços privados também foram responsáveis por desfechos fatais (144, 147). De fato, a falta de acesso aos serviços de atenção médica ou barreiras para obtenção de medicamentos, realização de exames complementares, entre outras situações semelhantes, estiveram frequentemente associadas à maior mortalidade por dengue (146). Embora a cobertura de serviços de saúde pudesse facilitar o acesso, esse fator não foi descrito como protetor contra a ocorrência dos óbitos em algumas análises (144, 146, 147).

- **Oportunidade de atendimento:** dificuldades para obtenção de atendimento em momento oportuno foram responsáveis pelo diagnóstico tardio do agravo em referência, adiamento do manejo adequado dos casos e encaminhamento tardio aos serviços de maior complexidade, de acordo com alguns estudos: 82-84, 92, 117, 121, 140, 145, 163. Dessa forma, limitações de acesso a serviços de maior complexidade para tratamento do choque, das hemorragias graves ou falência de órgãos ou liberação precoce de pacientes com sinais de alarme, foram as limitações mais frequentemente listadas em alguns estudos (82-84, 92, 117, 121, 140, 145 e 163).
- **Qualidade do atendimento:** descrições sobre a qualidade do atendimento recebido foram apresentadas em seis publicações. Erros de diagnóstico, manejo inadequado dos casos (como correção inadequada do choque), liberação precoce dos pacientes sem orientações de retorno em caso de surgimento de sinais de alarme, não utilização de exames laboratoriais necessários para classificação de risco ou mesmo falta de conhecimento de características da doença, especialmente em situações atípicas, foram destacadas em alguns documentos como relacionadas à maior mortalidade por dengue (84, 92, 117, 121, 129, 145, 163).

- **Duração do período de hospitalização:** algumas publicações descreveram uma rápida evolução para o óbito já na chegada ao hospital ou nas primeiras vinte e quatro horas (82, 84, 92, 117, 132). Outros estudos identificaram que os óbitos frequentemente ocorreram após o terceiro dia do início dos sintomas, algumas vezes com períodos de hospitalização que excederam mais de vinte dias (81, 91, 132). Assim sendo, essa variável não demonstrou associação com os óbitos ocorridos na maior parte dos estudos.
- **Conhecimento médico:** o conhecimento médico do diagnóstico e manejo adequado dos casos foi aferido em alguns estudos. Algumas publicações registraram que melhorias nas condutas de manejo clínico e diagnóstico tiveram impacto positivo em termos de diminuição da letalidade pelo agravo (84, 103, 117, 143, 145, 163).
- **Vigilância epidemiológica:** a necessidade de uma vigilância integrada à assistência para melhoria do atendimento prestado aos pacientes foi frequentemente assinalada (84, 103, 121, 143, 144, 147). Os principais objetivos dessa atividade seriam: evitar a ocorrência das infecções pelo vírus da dengue em áreas livres de circulação, detectar precocemente as epidemias, controlar as epidemias em curso, reduzir o risco de transmissão da dengue nas áreas endêmicas, promovendo a redução das formas graves e conseqüentemente as taxas de letalidade pelo agravo, além de identificar aspectos que possam contribuir para a melhoria da qualidade da assistência prestada aos enfermos.

De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, as variações nas taxas de hospitalização e de letalidade por dengue acompanham a incidência de casos e a entrada em circulação de novos sorotipos de DENV no país (Figuras 12 e 13).

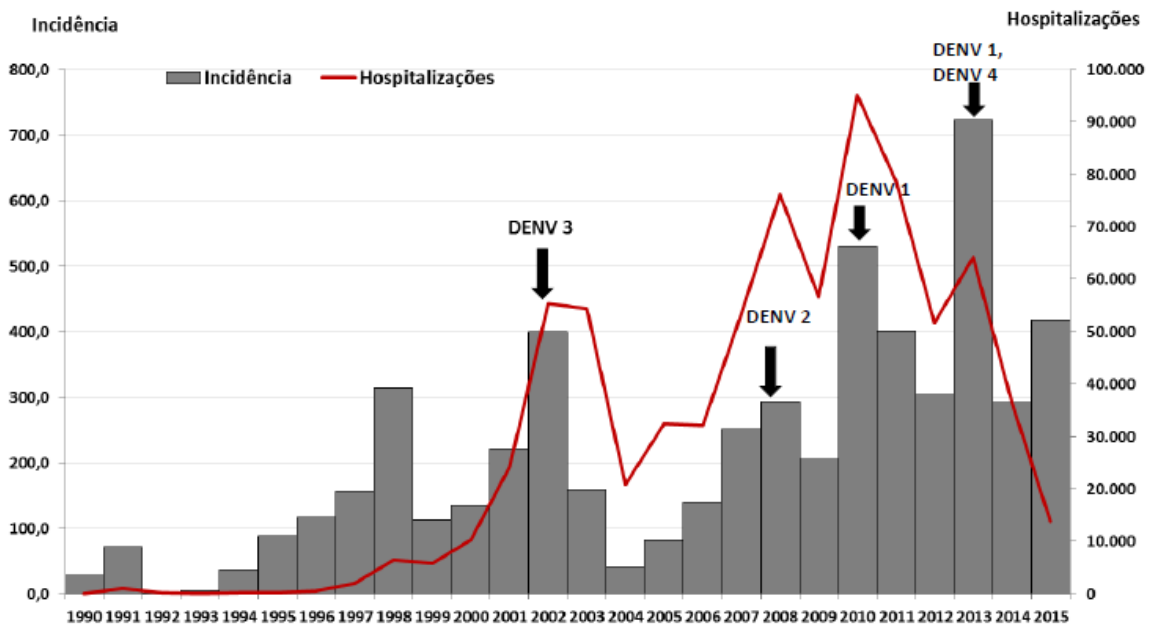


Figura 12: Incidência de dengue e hospitalizações, Brasil, 1990 a 2015*. Fonte: Ministério da Saúde. * Dados até semana epidemiológica 18/2015 (78).

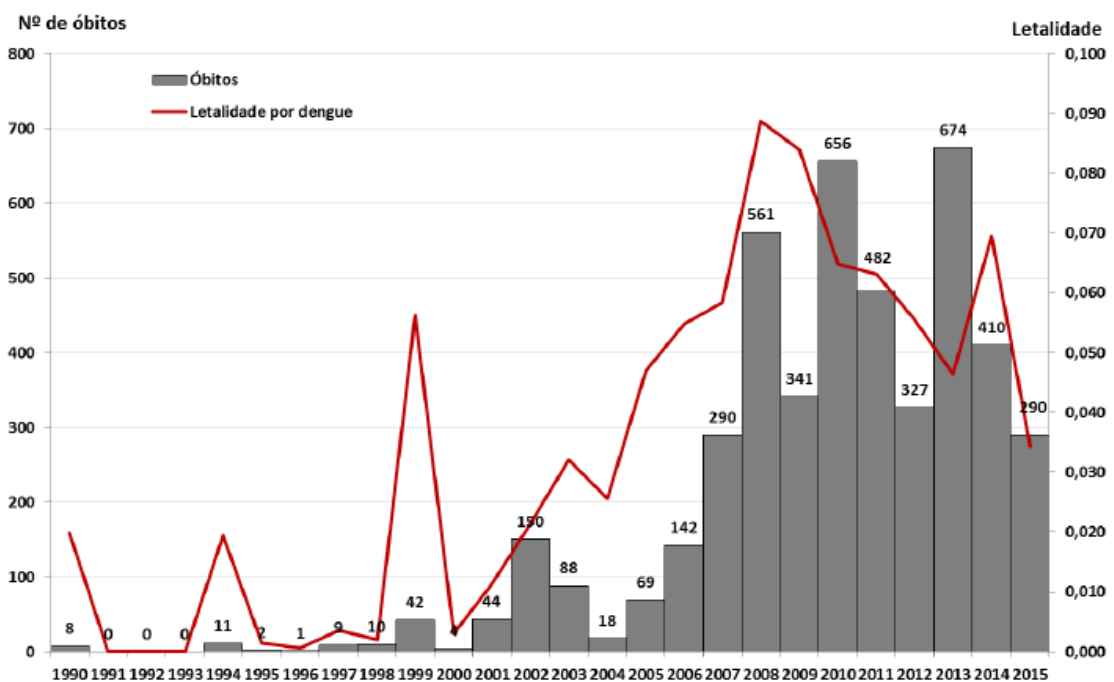


Figura 13: Número de óbitos e letalidade por dengue, Brasil, 1990 a 2015*. Fonte: Ministério da Saúde. * Dados até semana epidemiológica 18/2015 (78).

De fato, em consonância com os argumentos do Ministério da Saúde, a maior incidência de casos que vem ocorrendo no DF, sobretudo no período de 2013 a 2015, foi acompanhada de um número cada vez maior de formas graves e óbitos.

De acordo com a figura 15, o sorotipo isolado com mais frequência no Distrito Federal, de 2010 a 2015 foi o sorotipo 1 mas, em 2013 houve a circulação simultânea dos sorotipos 1 e 4 e, em 2015, dos sorotipos 1 e 3. Note-se, contudo, que o percentual de pacientes que teve a determinação do sorotipo viral foi extremamente pequeno - 0,96% (549/57.096), em relação ao total de pessoas com diagnóstico de dengue confirmado por critério laboratorial no período em análise.

Assim sendo, a magnitude e a gravidade da dengue no Distrito Federal, e as dificuldades enfrentadas para controlar a incidência crescente desse agravo, indicam a necessidade urgente de realização de pesquisas, especialmente aquelas direcionadas à identificação das causas para o aumento da letalidade, tendo em vista que a redução incidência de casos de dengue dependerá, entre outros aspectos, do desenvolvimento de vacinas e de procedimentos mais eficazes para o controle das espécies de *Aedes*.

4-OBJETIVOS

4.1-OBJETIVO GERAL

Identificar os fatores associados ao óbito por dengue no Distrito Federal, Brasil, no período de 2007 a 2015.

4.2-OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever todos os casos de dengue com sinais de alarme e óbitos notificados no Distrito Federal-DF, em residentes e não-residentes, no período de 2007 a 2015.
2. Avaliar o número de casos e óbitos por dengue ocorridos no DF, por local de residência, características assistenciais e variáveis biológicas no período em referência.
3. Verificar os fatores associados para evolução ao óbito pela doença no DF, no período referido.

5- MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico com componentes descritivo e analítico, do tipo caso-controle, realizado no Distrito Federal, Brasil, com base em dados de pacientes que adoeceram no período de 2007 a 2015, registrados no SIM (Sistema de Informações sobre Mortalidade) e no SIH (Sistema de Informação Hospitalar) e notificados ao SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), que apresentaram pelo menos um sinal de alarme da doença laboratorialmente confirmada e que evoluíram para óbito (*casos*) ou não (*controles*), na rede pública e privada, sejam eles residentes no DF ou provenientes de outras Unidades da Federação.

O Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM utiliza a Declaração de Óbito-DO como instrumento padronizado de coleta - impressa em 3 vias. Constitui importante elemento para o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica, como fonte principal de dados, quando há falhas de registro de casos no SINAN. Pode-se obter a mortalidade proporcional por causas, faixa etária, sexo, local de ocorrência e residência e letalidade de agravos dos quais se conheça a incidência, bem como taxas de mortalidade geral, infantil, materna ou por qualquer outra variável contida na DO, uma vez que são disponibilizadas várias formas de cruzamento dos dados.

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN é alimentado, principalmente, pela notificação e investigação de casos de doenças e agravos constantes da lista nacional de doenças de notificação compulsória, mas é facultado a estados e municípios incluir outros problemas de saúde regionalmente importantes. O formulário padrão contém duas partes. A Ficha Individual de Notificação (FIN), que é preenchida para cada paciente, quando da suspeita de alguma doença de notificação compulsória ou de interesse nacional, estadual ou municipal, a qual é encaminhada pelas unidades assistenciais aos serviços responsáveis pela informação e/ou vigilância epidemiológica. A Ficha Individual de Investigação (FII), permite

obter dados que possibilitam a identificação da fonte de infecção e mecanismos de transmissão da doença. Trazem como indicadores: coeficiente de incidência ou prevalência e coeficiente de letalidade. Com as fichas de investigação, muitas outras informações podem ser obtidas, como os sintomas/sinais apresentados pelos pacientes, evolução dos casos, o percentual de casos suspeitos e confirmados, entre outras.

Sistema de Informações Hospitalares - SIH/SUS é uma importante fonte de informação por registrar em torno de 80% das internações hospitalares realizadas no país e por gerar muitos indicadores como: mortalidade hospitalar geral ou por alguma causa ou procedimento específico; percentual de utilização por faixa etária e/ou sexo, geral ou por causa; índice de hospitalização por faixa etária e/ou sexo, geral ou por causa; gasto com hospitalização por faixa etária e/ou sexo, geral ou por causa; tempo médio de permanência geral ou por causa específica; valor médio da internação, geral ou por causa; proporção de internação por causa ou procedimento selecionado; utilização de UTI e outros.

Apesar da utilidade de todos esses sistemas, as informações que puderam ser extraídas dos bancos de dados (SIM, SINAN e SIH) apresentaram uma série de limitações e inconsistências as quais foram também relatadas em outros estudos (60-67). Optou-se, portanto, na presente análise, pela utilização dos prontuários como principal fonte de informação. Os prontuários são constituídos de informações objetivas como dados de identificação do paciente e informações subjetivas – compreensão dos sintomas das doenças e interpretação dos exames. Na verdade, trata-se de uma documentação complexa produzida pela equipe de saúde e também com auxílio da pessoa doente ou de seus familiares. Embora tais documentos sejam produzidos para emprego em uma situação precisa e para uma clientela específica, podem ser também utilizados por outras pessoas, tanto da saúde como de áreas afins, sendo, portanto, uma rica fonte de informação.

Assim sendo, nas primeiras fases desse estudo, foi realizada uma pesquisa no banco de dados do SINAN em relação aos pacientes cuja evolução (campo 65) foi registrada como: “óbito pelo agravo, óbito por outras causas e óbito em investigação” e no tocante à classificação final (campo 62) “dengue, dengue clássico, dengue com sinais de alarme, dengue grave, FHD e SCD” no período de 2007 a 2015.

No SIM, considerando-se o mesmo período, foi realizada uma pesquisa selecionando-se todas as declarações de óbito nas quais no campo 49 (parte I ou II) houve o registro de CID (Código Internacional de Doenças) A90: dengue (dengue clássico) ou A91: febre hemorrágica devida ao vírus da dengue. Apesar das imperfeições encontradas no preenchimento das declarações de óbito, esse sistema foi muito importante para a identificação de óbitos que ocorreram em hospitais privados não conveniados ao SUS.

No banco de dados do SIH foi realizado um levantamento, ordenado por data de internação, de todos os casos com diagnóstico final A90: dengue (dengue clássico) ou A91: febre hemorrágica devida ao vírus da dengue. Muitos pacientes internados com diagnóstico de dengue nesse sistema apresentaram outras doenças sem nenhuma relação com dengue e foram, portanto, excluídos. Outros, com diagnóstico confirmado laboratorialmente, não haviam sido notificados no SINAN e nem no SIM.

Os dados dos três bancos foram comparados, verificando-se que em todos haviam falhas e/ou inconsistências. Por exemplo, houve pacientes notificados no SINAN *on line* cuja evolução (campo 65) foi assinalada a opção “1” (cura), mas, o mesmo paciente possuía uma Declaração de Óbito-DO com registro no campo 49 parte I ou II dos CID A90 ou A91. Outros casos foram notificados no SINAN com evolução 2 (óbito pelo agravo) no campo 65, mas na DO constavam, no campo 49, causas pouco específicas como choque hipovolêmico, falência múltipla de órgãos,

pneumonia, parada cardíaca, sem menção à infecção por dengue em quaisquer dos campos de preenchimento.

Os registros do SIH permitiram a identificação de pacientes que foram internados com pelo menos um sinal de alarme ou com dengue grave e que não estavam notificados no SINAN ou estavam classificados apenas como dengue no campo 62. O levantamento dos dados desse banco permitiu a correção de várias notificações do SINAN que no campo 50 (hospitalização) constava a opção 2 (não foi hospitalizado).

Após a identificação nominal dos pacientes incluídos no grupo de *casos e controles*, passou-se ao resgate dos prontuários. Para acesso aos prontuários, foram obtidos previamente apoio e consentimento dos hospitais, assegurando-se total sigilo das informações coletadas. Em 2009, a Secretaria de Saúde do DF implantou os prontuários eletrônicos na maior parte dos serviços de saúde, o que facilitou bastante o acesso às informações desse tipo de documento, especialmente porque alguns pacientes percorreram várias unidades de atendimento. Mas, mesmo assim, foi necessária a busca de prontuários em serviços públicos que até hoje ainda não implantaram os prontuários eletrônicos, em serviços privados e em todas as unidades que registraram a ocorrência de óbitos ou casos de dengue, com pelo menos um sinal de alarme, em anos anteriores à implantação dos prontuários eletrônicos pela Secretaria de Saúde do DF.

Consideram-se sinais de alarme para finalidade desse estudo: vômitos persistentes, dor abdominal intensa e contínua, desconforto respiratório, com ou sem evidência de acúmulo de líquidos (derrame pleural/pericárdico/ascite), hipotensão postural e/ou lipotimia, hepatomegalia, sangramentos, com ou sem instabilidade hemodinâmica, alterações neurológicas (letargia e/ou irritabilidade) e diminuição da contagem de plaquetas para valores menores que 25.000/mm³ (3).

Os pacientes foram caracterizados de acordo com variáveis demográficas, características assistenciais, clínicas e laboratoriais. Aqueles

que evoluíram para óbito constituíram os casos e os que sobreviveram foram os *controles*. Os prováveis fatores associados à ocorrência de óbitos no período referido foram caracterizados. A razão de chances (*odds ratio-OR*) foi a medida de associação utilizada para avaliar a relação entre os óbitos e os fatores estudados.

Considerou-se nesse estudo a classificação de casos de dengue adotada pela Organização Mundial de Saúde-OMS em 2009, a qual discrimina os casos em dengue com e sem sinais de alarme e dengue grave (46). Essa classificação foi adotada no Brasil no ano de 2013, de forma que todos os pacientes que adoeceram antes desse ano, no DF, tiveram que ser reclassificados de acordo com os novos critérios, para as finalidades deste estudo. Assim sendo, atualmente os casos são classificados da seguinte forma:

“1.Caso Suspeito

Pessoa que viva ou tenha viajado nos últimos 14 dias para área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha a presença de Aedes aegypti, que apresenta febre, usualmente entre 2 e 7 dias, e apresente duas ou mais das seguintes manifestações: náusea/vômitos, exantema, mialgias/artralgia, cefaléia, dor retroorbital, petéquias ou prova de laço positiva e leucopenia.

Também pode ser considerado caso suspeito toda criança proveniente ou residente em área com transmissão de dengue, com quadro febril agudo, usualmente entre 2 a 7 dias, e sem foco de infecção aparente.

2.Caso suspeito de dengue com sinais de alarme

É todo caso de dengue que, no período de defervescência da febre, apresenta um ou mais dos seguintes sinais de alarme: dor abdominal intensa e contínua, vômitos persistentes, evidência de extravasamento plasmático com ou sem acumulação de líquidos (ascite, derrame pleural, pericárdico), sangramento de mucosas, letargia ou irritabilidade, hipotensão postural (lipotímia), hepatomegalia maior do que 2 cm ou aumento progressivo do hematócrito.

3.Caso suspeito de dengue grave

É todo caso de dengue que apresenta um ou mais das seguintes manifestações: choque devido ao extravasamento grave de plasma evidenciado por taquicardia, extremidades frias e tempo de enchimento capilar igual ou maior a três segundos, pulso débil ou indetectável, pressão arterial convergente ≤ 20 mm Hg; hipotensão arterial em fase tardia,

acumulação de líquidos com insuficiência respiratória e/ou sangramento grave, segundo a avaliação do médico (exemplos: hematêmese, melena, metrorragia volumosa, sangramento do sistema nervoso central) e/ou comprometimento grave de órgãos tais como: dano hepático importante (AST o ALT>1000), sistema nervoso central (alteração da consciência), coração (miocardite) ou outros órgãos.

4.Caso Confirmado

É todo caso suspeito de dengue confirmado laboratorialmente por sorologia IgM, NS1 teste rápido ou ELISA, isolamento viral, PCR ou imuno histoquímica. No curso de uma epidemia, a confirmação pode ser feita por meio de critério clínico-epidemiológico, exceto nos primeiros casos da área, que deverão ter confirmação laboratorial.

5.Óbito por dengue

Todo paciente que cumpra os critérios da definição de caso suspeito ou confirmado que morreu como consequência da dengue. Pacientes com dengue e doenças associadas que evoluírem para óbito durante o curso da doença, a causa principal do óbito dever ser considerada a dengue.

6.Caso Descartado

Todo caso suspeito de dengue que possui um ou mais dos seguintes critérios: diagnóstico laboratorial negativo, devendo-se confirmar se as amostras foram coletadas no período adequado, não tenha critério de vínculo clínico-epidemiológico, tenha diagnóstico laboratorial de outra entidade clínica, seja um caso sem exame laboratorial, cujas investigações clínica e epidemiológica são compatíveis com outras doenças”.

Após a seleção dos casos e controles, a sua reclassificação de acordo com os critérios da OMS (2009) e o resgate dos prontuários, decidiu-se estudar as variáveis demográficas, de características assistenciais, clínicas e laboratoriais dos pacientes selecionados.

As variáveis demográficas analisadas nesse estudo foram:

- sexo (masculino ou feminino),
- idade (maior ou igual a 45 anos e menor de 45 anos) e
- local de residência (Distrito Federal-DF ou fora do DF).

O ponto de corte da variável idade (45 anos) foi estabelecido tendo-se em consideração o coeficiente de letalidade estratificado por faixa etária da figura 18. Optou-se por analisar o local de residência (DF ou outras UF's) porque os pacientes provenientes de municípios vizinhos, por diversas razões, costumam ser atendidos no DF em estado mais grave.

As variáveis referentes às características assistenciais foram:

- tempo decorrido entre início dos sintomas e o primeiro atendimento (maior ou igual a três dias e menor que três dias),
- local de ocorrência dos óbitos (hospital público ou privado),
- número de serviços percorridos até o óbito (maior ou igual a três serviços e menor que três serviços),
- acesso ou não à UTI e
- tempo de internação até a ocorrência do óbito (maior ou igual a cinco dias e menor que cinco dias).

As variáveis clínicas analisadas foram:

- presença ou não de doenças ou condições associadas como: diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença cardíaca, renal ou hepática prévia, hipotireoidismo/hipopituitarismo, gestação, hiperlipidemia, déficit cognitivo, outras doenças infecciosas, obesidade, anemia falciforme, uso de corticosteróides por doença reumatológica, câncer, acidente vascular cerebral prévio, doença prostática, uso de anticoagulantes para tratamento de doenças tromboembólicas, uso de álcool ou drogas ilícitas,
- registro de manifestações hemorrágicas com e sem comprometimento hemodinâmico,
- presença ou ausência de manifestações atípicas como: abdome agudo, colecistite alitiásica, diarreia, encefalite, Síndrome de Guillain Barré, hemorragia pulmonar, hepatite, hepatoesplenomegalia, miocardite e rabdomiólise.

Muitas das variáveis assistenciais e clínicas escolhidas para análise nesse estudo já foram descritas em publicações anteriores como associadas à maior mortalidade por dengue, por essa razão foram selecionadas.

As variáveis laboratoriais e em exames de imagem de tórax analisadas foram:

- hematócrito (maior ou igual a 50% e menor que 50%),
- número de plaquetas (menor ou igual a 25.000/mm³ ou maior que 25.000/mm³),
- número de leucócitos (menores ou iguais a 4.000/mm³ ou maior que 4.000 por mm³).
- albumina (menor ou igual a 3,4g/dl ou maior que 3,4g/dl),
- proteína total (menor ou igual a 6g/dl ou maior que 6g/dl),
- TGO (AST) (maior ou igual a 114U/l ou menor que 114U/l),
- TGP (ALT) (maior ou igual a 123U/l ou menor que 123U/l),
- bilirrubina total (maior ou igual a 1 mg/dl ou menor que 1mg/dl),
- bilirrubina direta (maior ou igual a 0,2 mg/dl ou menor que 0,2 mg/dl),
- bilirrubina indireta (maior ou igual a 0,8 mg/dl ou menor que 0,8 mg/dl),
- sódio (menor ou igual a 135 mEq/l ou maior que 135 mEq/l),
- potássio (menor ou igual a 3,6 mEq/l ou maior que 3,6 mEq/l),
- uréia (maior ou igual a 50 mg/dl ou menor que 50 mg/dl),
- creatinina (maior ou igual a 1,4 mg/dl ou menor que 1,4 mg/dl),
- presença ou não de alterações radiológicas,
- sorologia IgG reagente ou não reagente e
- presença ou ausência de derrame pleural e/ou pericárdico.

Todos os exames laboratoriais dessa relação foram solicitados no primeiro dia de internação. Todos, com exceção das sorologias e dos exames de imagem, tiveram os resultados apresentados no mesmo dia.

As pessoas com hematócrito maior de 50% no primeiro dia de internação já poderiam estar apresentando extravasamento plasmático, uma

manifestação de gravidade da doença. Todavia, aquelas que estivessem com algum sangramento importante também poderiam estar em estado grave, apesar de o hematócrito estar dentro dos valores da normalidade ou abaixo do limite de referência inferior. Mesmo sendo uma variável ambígua, ela foi incluída no estudo por ser considerada um sinal de alarme.

Contagem de plaquetas menor que 100.000/mm³ pode ser considerada um sinal de alarme, visto que predispõe ao surgimento de sangramentos. Todavia, o mesmo número de *casos* e *controles* nesse estudo apresentou contagem de plaquetas menor que esse limite. Foi necessário reduzir o limite para menos que 25.000/mm³ para que houvesse diferença entre os grupos.

Em relação aos leucócitos, alguns estudos (164-166) concluíram que leucocitose importante pode ser considerada um fator associado à maior gravidade dos casos de dengue. Contudo, na presente análise, apenas seis *casos* desenvolveram leucocitose importante (> 20.000 leucócitos/mm³). Em um paciente, houve o isolamento de *Bacteroides fragilis* e em outro o isolamento de *Enterococcus faecalis*, fortalecendo o argumento de que pacientes com dengue grave são vulneráveis à infecção generalizada por bactérias do trato gastrointestinal. Este fenômeno pode resultar da hipovolemia e consequente desintegração da barreira da mucosa intestinal, favorecendo a translocação bacteriana. Dois pacientes desenvolveram pneumonia associada à ventilação mecânica, em um deles foi isolado *Streptococcus pneumoniae* e em outro *Haemophilus influenzae*. Em dois pacientes não foi isolada qualquer bactéria, provavelmente pelo uso precoce de antibióticos. A maior parte de *casos* e *controles* selecionados para esse estudo desenvolveram leucopenia ao invés de leucocitose, razão pela qual essa variável foi incluída e não a leucocitose.

A diminuição da albuminemia (e consequentemente das proteínas totais no plasma), com ou sem sinais radiológicos de extravasamento plasmático (derrame pleural, pericárdico ou ascite), foi incluída no estudo por também ser um fator associado à dengue grave.

As alterações de transaminases, especialmente ALT, e bilirrubinas evidenciam dano hepático. A disfunção hepática em casos de infecções por DENV pode ser consequência da agressão viral ou da resposta imune desregulada.

Hiponatremia (sódio menor ou igual a 135 mEq/l) é cerca de 10 vezes mais frequente em casos de dengue que em outras doenças infecciosas febris, especialmente nas formas graves. Ocorre em pacientes com dengue por estímulo do hormônio antidiurético, desencadeado pela diminuição do volume circulante efetivo. Hipocalcemia (potássio menor ou igual a 3,6 mEq/l) pode ser atribuída à perda renal secundária à lesão tubular, ao aumento de catecolaminas ou à entrada de potássio para o meio intracelular e às perdas causadas por vômitos ou diarreia. Alterações nos níveis de sódio e potássio indicam, portanto, evolução para maior gravidade.

Os valores de uréia e creatinina são marcadores de insuficiência renal que costumam estar presentes em 2-5% dos casos de dengue grave e, geralmente, estão associados à hipotensão, rabdomiólise ou hemólise.

Sorologia IgG reagente significa que o paciente já teve contado anteriormente com o vírus da dengue, mesmo que não tenha apresentado sintomas da doença. De acordo com a teoria de amplificação dependente de anticorpos (ADE) já citada anteriormente, esta seria uma das explicações para o surgimento de formas graves.

A regressão logística multivariada foi feita utilizando-se a análise de variância (ANOVA) do modelo completo, empregando-se posteriormente o teste qui-quadrado. As variáveis foram sendo introduzidas progressivamente no modelo (*stepwise*). Para o processamento eletrônico dos dados foi utilizado o software R versão 3.2.3. R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>

6-CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente trabalho foi realizado de acordo com os princípios éticos que regem a pesquisa com seres humanos constantes na Declaração de Helsinque. Essa declaração é um importante documento na história da ética em pesquisa, e surge como o primeiro esforço significativo da comunidade médica para regulamentar a investigação em si. É considerada como sendo o 1º padrão internacional de pesquisa biomédica.

7-RESULTADOS

Desde o ano de 2002, a dengue vinha assumindo um padrão endêmico no Distrito Federal-DF, com ocorrência de casos de forma diferenciada entre as cidades. Em 2010 ocorreu a primeira epidemia com a notificação de cerca de 19 mil casos e 7 óbitos.

As epidemias repetiram-se anualmente a partir de 2013 com incidências superiores a 300 casos/100.000 habitantes.

A figura 14 apresenta o número de casos de dengue notificados e confirmados no Distrito Federal no período de 2007 a 2015 e a figura 15 apresenta os sorotipos de DENV isolados no período.

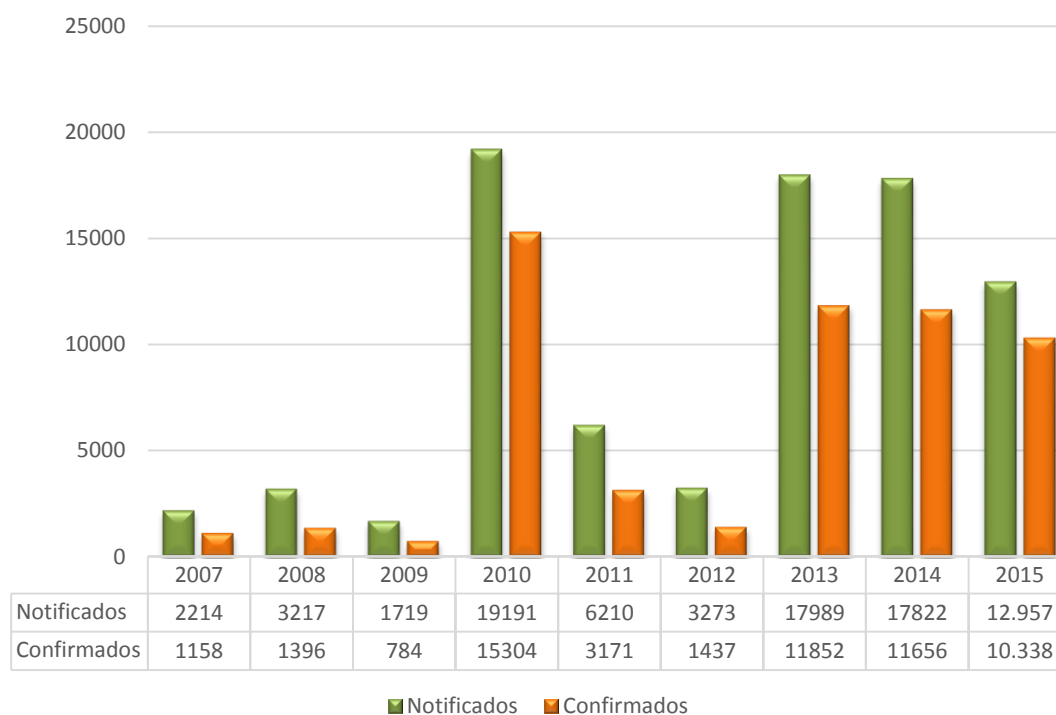


Figura 14. Número de casos de dengue notificados e confirmados, por ano de ocorrência, no Distrito Federal, durante o período de 2007 a 2015. Fonte: Secretaria de Saúde do DF.

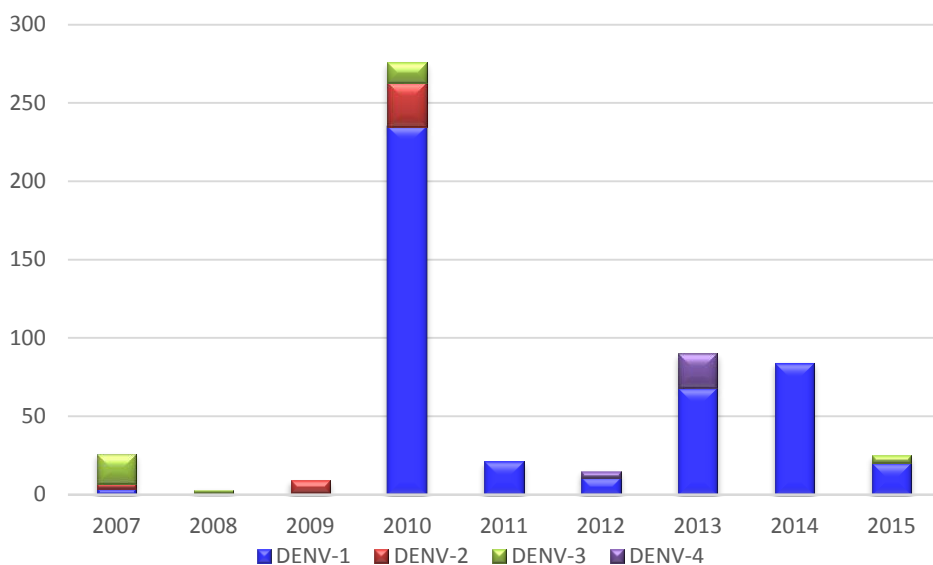


Figura 15. Distribuição por sorotipos virais do DENV circulantes no DF no período de 2007 a 2015. Fonte: Secretaria de Saúde do DF.

A figura 16 apresenta o número de casos de dengue com pelo menos um sinal de alarme e o número de óbitos atribuídos à doença, confirmados por critério laboratorial, no período de 2007 a 2015.

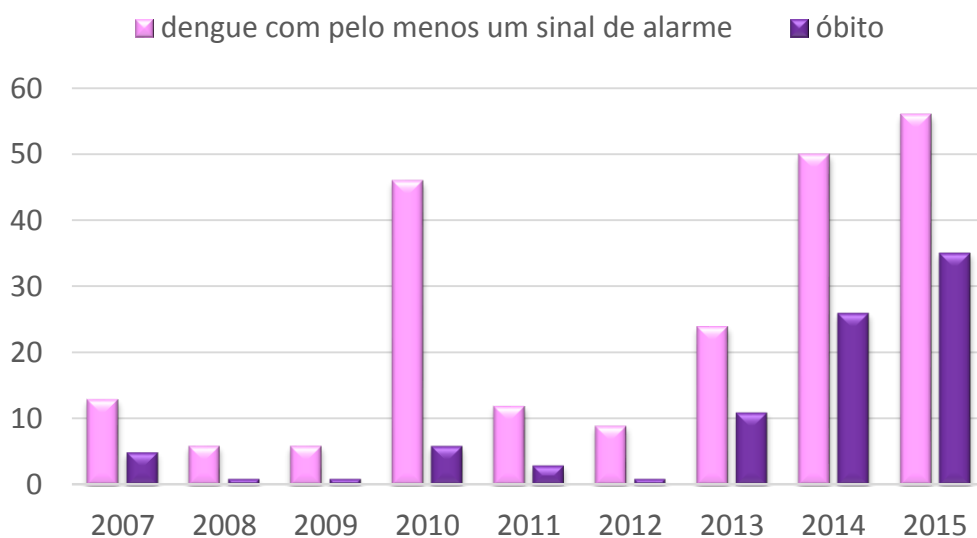


Figura 16. Número de casos de dengue com pelo menos um sinal de alarme e óbitos confirmados por critério laboratorial, por ano de ocorrência, no Distrito Federal, durante o período de 2007 a 2015. Fonte: Secretaria de Saúde do DF.

O coeficiente de letalidade por dengue no Distrito Federal, calculado sobre o número de casos confirmados laboratorialmente, no período de 2007 a 2015, variou de acordo com a figura 17.

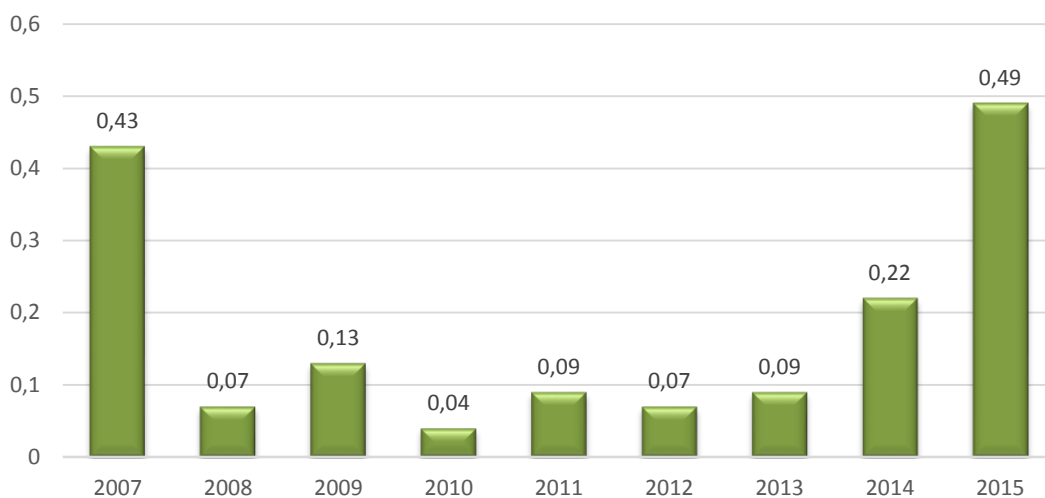


Figura 17. Coeficiente de Letalidade (%) por dengue no DF, calculado sobre o número de casos confirmados laboratorialmente, no período de 2007 a 2015. Fonte: Secretaria de Saúde do DF.

A partir de 2013, a Secretaria de Saúde do DF passou a receber a notificação e o registro de um número maior de óbitos com confirmação laboratorial de dengue, quer pelo Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), quer pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) ou ainda, pelo Sistema de Informação Hospitalar (SIH), com impacto significativo do coeficiente de letalidade.

No período de 2007 a 2012, a confirmação dos casos ocorria principalmente por meio da sorologia IgM que costumava ser realizada em torno do décimo dia. Muitos pacientes não retornaram para confirmação laboratorial do agravo, podendo ter havido um subregistro de casos confirmados laboratorialmente nesse período.

No período de 2007 a 2012, a confirmação dos casos ocorria principalmente por meio da sorologia IgM que costumava ser realizada por volta do décimo dia. Muitos pacientes não retornavam para confirmação

laboratorial do agravo, podendo ter havido um sub registro de casos confirmados laboratorialmente nesse período. Como no presente estudo, o critério de confirmação foi o laboratorial, esse aspecto gerou uma distorção no cálculo desse indicador, sobretudo no ano de 2007.

Estratificando-se o coeficiente de letalidade da dengue no DF por faixa etária (Figura 18), observa-se que no período de 2013 a 2015, o maior aumento ocorreu no grupo etário de maiores de 45 anos, especialmente no grupo de maiores de 65 anos.

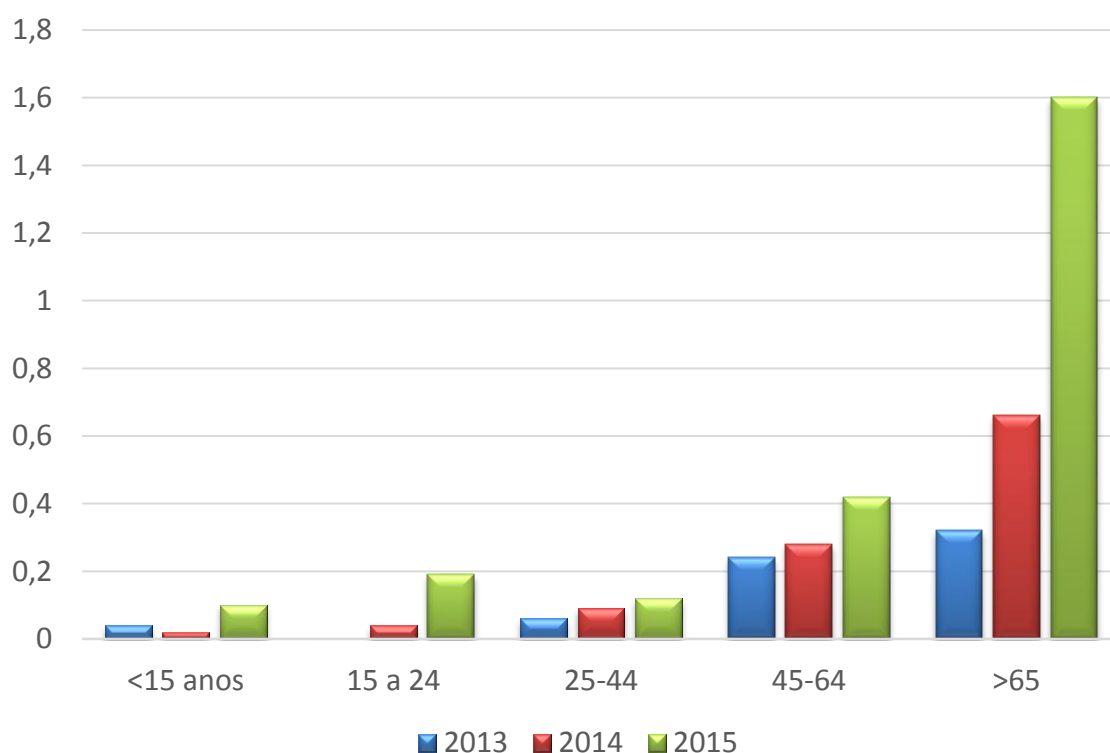


Figura 18. Coeficiente de Letalidade (%) por dengue no DF, estratificado por faixa etária, calculado sobre o número de casos confirmados laboratorialmente, no período de 2013 a 2015,. Fonte: Secretaria de Saúde do DF.

No período de 2007 a 2015 foram confirmados 93 óbitos por dengue no DF, contudo 19 foram confirmados por critério clínico-epidemiológico e três apresentaram exames de confirmação do diagnóstico de dengue com resultados discordantes, esses casos foram excluídos da presente análise. (Figura 19)

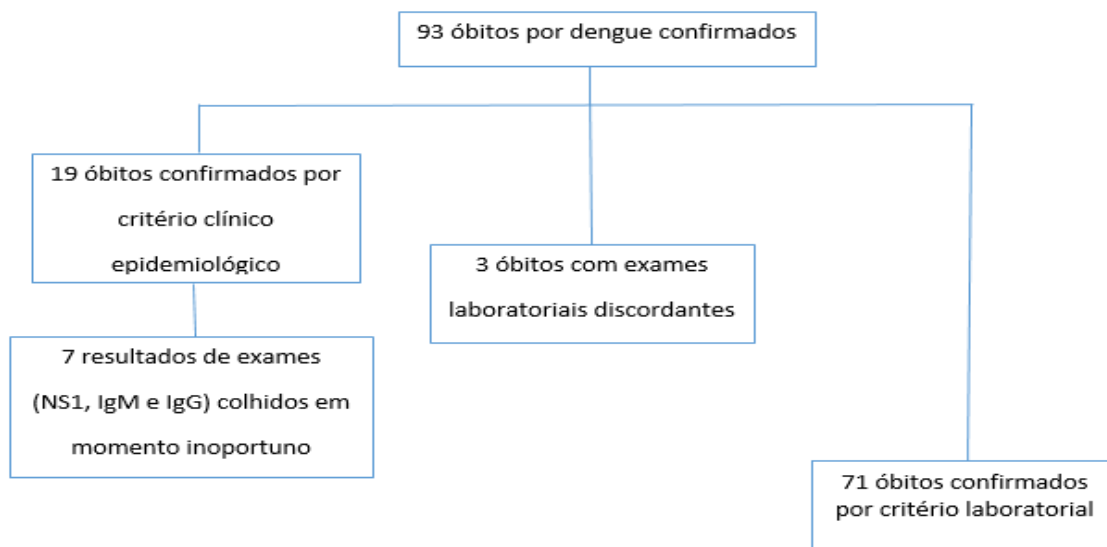


Figura 19: Fluxograma do processo de seleção dos óbitos por dengue classificados para estudo no Distrito Federal, Brasil, no período de 2007 a 2015.

Foram selecionados para este estudo os 71 óbitos por dengue confirmados por critério laboratorial, os quais foram definidos como casos. Para o grupo *controle* foram selecionados 71 pacientes com dengue com sinais de alarme, também confirmados por critério laboratorial, internados na rede pública ou privada do DF, na mesma semana da internação dos casos.

Em relação à idade dos casos (Figura 20), a média encontrada foi de 49 anos (desvio padrão = 21,9), com idade mínima de 6 anos e máxima de 97 anos. Entre os *controles*, verificou-se média de 28,5 anos de idade (desvio padrão= 21,2), com idade mínima de 2 anos e máxima de 84 anos.

No grupo dos casos, 54% (39/71) foi do sexo masculino. A mesma proporção foi encontrada no grupo *controle*.

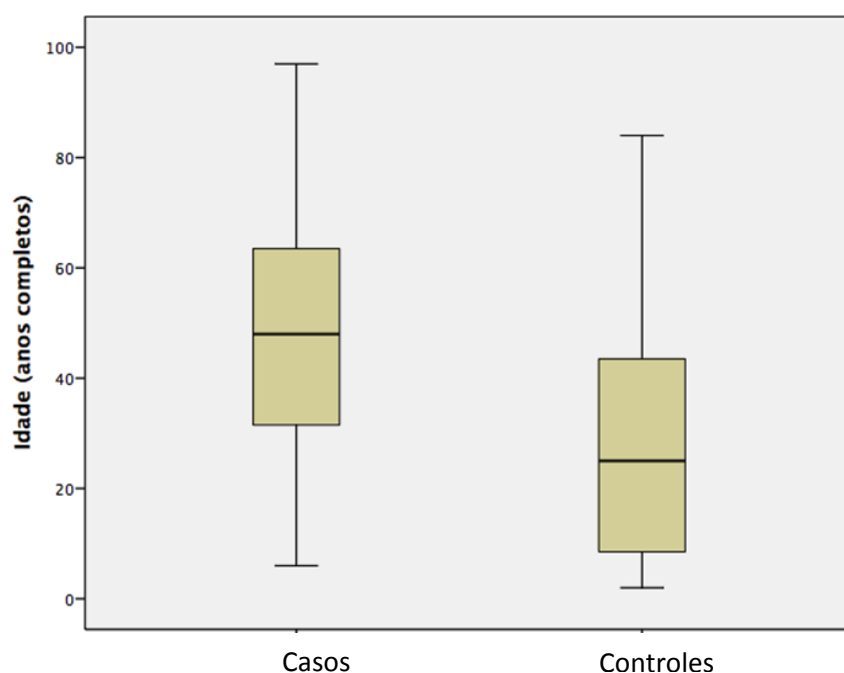


Figura 20: Média, desvio padrão e valores discrepantes da idade de casos e controles selecionados para estudo no Distrito Federal, Brasil, no período de 2007 a 2015.

A análise estatística segundo variáveis relativas às características demográficas da população em estudo no Distrito Federal, de 2007 a 2015, está apresentada na tabela 6.

Tabela 6: Variáveis demográficas da população em estudo no Distrito Federal, Brasil, de 2007 a 2015.

variáveis	casos		controles		ORna	ORa	IC 95%	Valor de p
	N=71	%	N=71	%				
Idade>45 anos								
Sim	41	57,8	17	24	4,34	4,29	2,00-9,55	<0,001
Não	30	42,2	54	76				
Sexo masculino								
Sim	39	54,9	39	54,9	1	1	0,49 - 2,04	1
Não	32	45	32	45				
Reside no DF								
Sim	52	73,2	61	85,9	0,449	0,451	0,0171-1,127	0,095
Não	19	26,7	10	14				

ORna= Odds ratio não ajustado. ORa= Odds ratio ajustado

No tocante às características assistenciais, representadas na tabela 7, observa-se que a maior parte dos casos (64,7%) demorou mais

de três dias para procurar atendimento, muitas vezes já apresentando sinais de alarme na primeira consulta o que pode ter retardado o início de medidas de suporte adequado, favorecendo a evolução para o desfecho fatal. A demora na procura de atendimento foi responsável por uma chance três vezes maior de ocorrência de óbito no grupo dos casos.

A maior parte dos atendimentos dos *casos e controles* ocorreu em hospitais públicos onde a OR foi considerada um fator de proteção (OR=0,285, p=0,028).

Tabela 7: Variáveis relativas às características assistenciais da população em estudo no Distrito Federal, Brasil, de 2007 a 2015.

Variáveis	Casos N=71	%	Controles N=71	%	ORna	ORa	IC 95%	Valor de p
Tempo entre início dos sintomas e 1º atendimento maior ou igual a 3 dias								
Sim	46	64,7	27	38	2,999	2,974	1,435-6,292	0,002
Não	25	35,2	44	61,9				
Local de ocorrência do último atendimento em hospital público								
Sim	56	78,8	66	92,9	0,283	0,285	0,076-0,892	0,028
Não	15	21,1	5	7				
Número de serviços percorridos maior ou igual a 3								
Sim	17	23,9	4	5,6	5,273	5,216	1,576-22,57	0,004
Não	54	76	67	94,3				
Acesso à UTI								
Sim	34	47,8	2	2,8	31,7	30,99	7,269-280,8	<0,001
Não	37	52,1	69	97,1				
Tempo de internação maior ou igual 5 dias								
Sim	13	18,3	1	1,4	15,69	15,46	2,2-676,1	0,001
Não	58	81,6	70	98,5				

ORna= Odds ratio não ajustado. ORa= Odds ratio ajustado

Por outro lado, os pacientes que percorreram três ou mais serviços de saúde tiveram uma chance 5,27 vezes maior de evolução para o óbito. As variáveis acesso à UTI e tempo de internação maior que 5 dias apresentaram os maiores valores de *odds ratio* 31,7 e 15,69 respectivamente.

Os óbitos por dengue podem ocorrer por choque hipovolêmico/cardiogênico, sangramentos volumosos ou grave comprometimento de órgãos (3). Do total de óbitos por dengue analisados neste estudo, 66% (47/71) apresentaram instabilidade hemodinâmica e choque, 28% (20/71) apresentaram grave envolvimento de órgãos e 5% (4/71) apresentaram sangramentos graves.

Entre os pacientes que apresentaram grave envolvimento de órgãos, 15,4% (11/71) apresentaram AST/ALT >1.000 U/l; 11,2% (8/71) apresentaram comprometimento miocárdico e houve um caso de encefalite grave - 1,4% (1/71). Dos casos que, pela avaliação clínica e laboratorial, apresentaram sangramento grave, 4,2% (3/71) apresentaram hematêmese/melena e 1,4% (1/71) apresentou hemorragia grave no SNC. No grupo *controle*, 5% (4/71) apresentou instabilidade hemodinâmica, mas não houve neste grupo, comprometimento grave de órgãos nem sangramentos graves. A proporção de pacientes com doenças associadas foi maior no grupo de casos que no grupo *controle*, 59% (42/71) e 35% (25/71), respectivamente (OR= 2,65, p<0,01, IC=1,28-5,56). Entre os 18 casos com idade superior a 65 anos, apenas dois não apresentavam doenças associadas. As doenças que mais frequentemente estiveram associadas no grupo dos casos foram em ordem decrescente: hipertensão arterial sistêmica-HAS 30,9% (22/71), doença pulmonar obstrutiva crônica-DPOC 12,6% (9/71), doenças cardíacas 11,2% (8/71) e diabetes mellitus-DM 9,8% (7/71). No grupo *controle*, as principais doenças associadas em ordem decrescente foram: HAS 12,6% (9/71), déficit cognitivo 5,6% (4/71), DM 4,2% (3/71) e doença cardíaca prévia 4,2% (3/71), porém, nenhuma delas foi estatisticamente significativa.

A tabela 8 mostra as variáveis relativas às doenças ou condições associadas em casos e controles desse estudo.

Tabela 8: Variáveis relativas às doenças/condições associadas em casos e controles, Distrito Federal, Brasil, 2007 a 2015.

Variáveis	Casos		Controles		ORna	ORa	IC 95%	Valor de p
	N=71	%	N=71	%				
DM								
• sim	7	9,8	3	4,2	2,479	2,464	0,534-15,4	0,326
• não	64	90,1	68	95,7				
DPOC								
• sim	9	12,6	1	1,4	10,16	10,03	1,326-451,6	0,017
• não	62	87,3	70	98,5				
D. cardíaca prévia								
• sim	8	11,2	3	4,2	2,878	2,858	0,649-17,46	0,208
• não	63	88,7	68	95,7				
D. hepática prévia								
• sim	3	4,2	2	2,8	1,522	1,518	0,168-18,7	1
• não	68	95,7	69	97,1				
HAS								
• sim	22	30,9	9	12,6	3,093	3,069	1,225-8,29	0,014
• não	49	69	62	87,3				
Hipotireoidismo/hipopituitarismo								
• sim	2	2,8	3	4,2	0,657	0,659	0,053-5,94	1
• não	69	97,1	68	95,7				
Gestação								
• sim	1	1,4	4	5,6	0,239	0,240	0,005-2,521	0,366
• não	70	98,5	67	94,3				
D. renal prévia								
• sim	4	5,6	2	2,8	2,06	2,05	0,283-23,37	0,681
• não	67	94,3	69	97,1				
Hiperlipidemia								
• sim	2	2,8	1	1,4	2,029	2,019	0,103-121,4	1
• não	69	97,1	70	98,5				
Outras doenças infecciosas (HIV: 2 controles, D. Chagas: 1 caso, Hepatite B: 1 caso)								
• sim	2	2,8	2	2,8	1	1	0,071-14,16	1
• não	69	97,1	69	97,1				
Déficit cognitivo								
• sim	4	5,6	4	5,6	1	1	0,178-5,604	1
• não	67	94,3	67	94,3				

ORna= Odds ratio não ajustado. ORa= Odds ratio ajustado

Algumas doenças/condições associadas foram encontradas apenas em casos ou em controles, conforme tabela 9.

Tabela 9: Variáveis relativas às doenças/condições encontradas apenas em casos ou em controles, Distrito Federal, Brasil, 2007 a 2015.

Variáveis	Casos		Controles	
	N=71	%	N=71	%
Obesidade	5	7	0	0
Anemia falciforme	4	5,6	0	0
D. reumatológica (uso de corticosteróide)	3	4,2	0	0
Câncer	4	5,6	0	0
TEP/TVP (uso de anticoagulantes)	2	2,8	0	0
AVC prévio	0	0	1	1,4
D. prostática	0	0	1	1,4
Usuários de drogas lícitas (álcool) e ilícitas	2	2,8	0	0

Entre os *casos*, 7% (5/71) apresentaram obesidade, 5,6% (4/71) anemia falciforme, 4,2% (3/71) estavam em uso de corticosteróides para tratamento de doenças reumatológicas, 5,6% (4/71) já possuíam diagnóstico prévio de neoplasias malignas, 2,8% (2/71) estavam em uso de anticoagulantes para tratamento de doenças tromboembólicas e 2,8% (2/71) faziam uso de bebida alcoólica ou drogas ilícitas. Essas características não estiveram presentes no grupo *controle*. Por outro lado, doença prostática e sequelas de acidente vascular cerebral prévio estiveram presentes apenas no grupo *controle* na proporção de 1,4% (1/71) cada.

De acordo com a tabela 10, manifestações hemorrágicas estiveram presentes em 67,6% (48/71) dos *casos* e em 47,8% (34/71) dos *controles*. Contudo, hemorragias pequenas, sem impacto hemodinâmico foram, inclusive, mais frequentes nos *controles* que nos *casos* e apenas as hemorragias com alteração hemodinâmica ou envolvimento do SNC apresentaram significância estatística.

Em relação à localização dos sangramentos, epistaxe esteve presente em 18,3% (13/71) dos *casos* e 15,4% (11/71) dos *controles*, sangramento gengival em 14% (10/71) dos *casos* e 9,8% (7/71) dos *controles*, hematúria em 12,6% (9/71) dos *casos* e 7% (5/71) dos *controles*, petéquias

espontâneas em 5,6% (4/71) dos *casos* e 7% (5/71) dos *controles*, sangramentos gastrointestinais em 18,3% (13/71) dos *casos* e 4,2% (3/71) dos *controles*, hemorragia pulmonar em 14% (10/71) dos *casos* e 1,4% (1/71) dos *controles*, hemorragia subconjuntival em 2,8% (2/71) dos *casos* e 2,8% (2/71) dos *controles*, metrorragia em 8,4% (6/71) dos *casos* e 5,6% (4/71) dos *controles*, equimoses ou hematomas em 11,2% (8/71) dos *casos* e 2,8% (2/71) dos *controles*. Os sangramentos em mediastino, hemorragias cerebrais e sangramentos em locais de punção venosa estiveram presentes apenas nos *casos* nas seguintes proporções, respectivamente: 1,4% (1/71), 8,4% (6/71) e 9,8% (7/71).

Tabela 10: Variáveis relativas às manifestações hemorrágicas encontradas em casos e controles no Distrito Federal, Brasil, 2007 a 2015.

Variáveis	Casos		Controles		ORna	ORa	IC 95%	Valor de p
	N=71	%	N=71	%				
Hemorragia sem alteração hemodinâmica								
• sim	21	29,5	32	45	0,512	0,514	0,241-1,08	0,082
• não	50	70,4	39	54,9				
Hemorragia com alteração hemodinâmica ou envolvimento de SNC								
• sim	27	38	2	2,8	21,17	20,78	4,825-189	<0,001
• não	44	61,9	69	97,1				

ORna= *Odds ratio* não ajustado. ORa= *Odds ratio* ajustado

Os principais sinais de alarme encontrados nos *casos* no dia da admissão no hospital foram, em ordem decrescente: contagem de plaquetas <100.000/mm³ e/ou sangramentos leves- 74,6% (53/71), desconforto respiratório 61,9% (44/71), manifestações neurológicas 36,6% (26/71) e vômitos persistentes 32,3% (23/71). Nos *controles* os principais sinais de alarme encontrados foram, em ordem decrescente: contagem de plaquetas <100.000/mm³ e/ou sangramentos leves- 57,7% (41/71), vômitos persistentes 45% (32/71), dor abdominal intensa e contínua 43,6% (31/71) e manifestações neurológicas 30% (22/71). Derrame pericárdico e ascite estiveram presentes apenas nos *casos*, nas seguintes proporções respectivamente: 5,6% (4/71) e 4,2% (3/71). A tabela 11 apresenta os dados da análise estatística que foi realizada em *casos* e *controles*, onde é possível

a verificação de que apenas o desconforto respiratório apresentou significância estatística.

Tabela 11: Variáveis relativas aos sinais de alarme encontrados em casos e controles no Distrito Federal, Brasil, 2007 a 2015.

Variáveis	Casos N =71	%	Controles N =71	%	ORna	ORa	IC 95%	Valor de p
Vômitos persistentes								
• sim	23	32,3	32	45	0,584	0,586	0,278-1,22	0,168
• não	48	67,6	39	54,9				
Dor abdominal intensa e contínua								
• sim	20	28,1	31	43,6	0,506	0,509	0,236-1,075	0,080
• não	51	71,8	40	56,3				
Desconforto respiratório								
• sim	44	61,9	9	12,6	11,23	11	4,526-29,43	<0,001
• não	27	38	62	87,3				
Lipotimia/hipotensão postural								
• sim	13	18,3	4	5,6	3,754	3,721	1,072-16,54	0,036
• não	58	81,6	67	94,3				
Manifestações neurológicas								
• sim	25	35,2	21	29,5	1,294	1,292	0,603-2,787	0,591
• não	46	64,7	50	70,4				
Hepatomegalia								
• sim	12	16,9	6	8,4	2,203	2,191	0,707-7,589	0,206
• não	59	83	65	91,5				
Derrame pleural								
• sim	15	21,1	7	9,8	2,449	2,434	0,86-7,588	0,103
• não	56	78,8	64	90,1				
Derrame pericárdico								
• sim	4	5,6	0	0				0,12
• não	67	94,3	71	100				
Ascite								
• sim	3	4,2	4	5,6	0,739	0,741	0,105-4,558	1
• não	68	95,7	67	94,3				

ORna= Odds ratio não ajustado. ORa= Odds ratio ajustado

Manifestações atípicas de dengue estiveram presentes em 36,6% (26/71) dos *casos* e 8,4% (6/71) dos *controles*, sendo que o abdome agudo, Síndrome de Guillain Barré e a colecistite alitiásica estiveram presentes na mesma proporção em *casos* e *controles*, ou seja, 1,4% (1/71). Diarréia esteve presente em 2,8% dos *casos* (2/71) e 5,6% dos *controles* (4/71). Hemorragia pulmonar, hepatoesplenomegalia, miocardite e hepatite com AST/ALT maior que 1.000 U/l estiveram presentes apenas nos *casos*, nas seguintes proporções respectivamente: 5,6% (4/71), 1,4% (1/71), 11,2% (8/71) e 15,4% (11/71). Por outro lado, rabdomiólise esteve presente apenas no grupo *controle* na proporção de 1,4% (1/71). A encefalite esteve presente em 1,4% dos *casos* e *controles* (1/71) de acordo com a tabela 12.

Tabela 12: Variáveis relativas às manifestações atípicas encontradas em casos e controles no Distrito Federal, Brasil, 2007 a 2015.

Variáveis	Casos		Controles	
	N=71	%	N=71	%
Abdome agudo	1	1,4	1	1,4
Colecistite alitiásica	1	1,4	1	1,4
S. Guillain Barre	1	1,4	1	1,4
Encefalite	1	1,4	1	1,4
Diarréia	2	2,8	4	5,6
Rabdomiólise	0	0	1	1,4
Hemorragia pulmonar	4	5,6	0	0
Hepatoesplenomegalia	1	1,4	0	0
Miocardite	8	11,2	0	0
Hepatite com AST/ALT >1.000U/l	11	15,4	0	0

De todas as manifestações atípicas apenas a diarréia esteve presente em *casos* e *controles* (Tabela 13). As principais alterações em exames complementares e em exames de imagem de tórax, apresentadas durante a internação, foram resumidas na tabela 14 onde é possível a observação de que foram estatisticamente significantes as variáveis: albumina abaixo de 3,4 g/dl, transaminases elevadas, bilirrubinas elevadas, hiponatremia e uréia/creatinina elevadas.

Com referência ao tratamento recebido, 32,3% (23/71) dos casos receberam Paracetamol, 26,7% (19/71) Dipirona e 7% (5/71) Dipirona e Paracetamol. Em 24 prontuários não havia informação de analgésico/antitérmico utilizado. Administração intravenosa de SF 0,9% foi realizada em 100% dos *casos e controles* mas, na maior parte dos prontuários não havia registro do peso do paciente para cálculo da dose a ser administrada conforme orientações do manual do Ministério da Saúde (3). Em alguns prontuários havia apenas a informação de que “hidratação vigorosa” foi realizada. A utilização de aminas vasoativas foi realizada em 95,7% (68/71) dos casos sendo que 8,4% (6/71) realizou diálise.

Tabela 13: Variáveis relativas à manifestação atípica diarreia encontrada em casos e controles no Distrito Federal, Brasil, 2007 a 2015.

Variáveis	Casos		Controles		ORna	ORa	IC 95%	Valor de p
	N =71	%	N =71	%				
Diarréia								
sim	2	2,8	4	5,6	0,486	0,487	0,043-3,534	0,681
não	69	97,1	67	94,3				

ORna= *Odds ratio* não ajustado. ORa= *Odds ratio* ajustado

Proporcionalmente, 35% (25/71) dos casos receberam transfusão de plaquetas, 28,5% (20/70) concentrado de hemácias e 8,4% (6/71) outros hemocomponentes como: plasma- 5,6% (4/71), albumina-2,8% (2/71) e crioprecipitado- 1,4% (1/71).

No grupo *controle*, 36,6% (26/71) utilizaram Dipirona, a mesma proporção Paracetamol, 11,2% (8/71) Dipirona e Paracetamol, 2,8% (2/71) Nimesulida, 1,4% (1/71) Ibuprofeno, a mesma proporção Paracetamol e AAS e 1,4% (1/71) Dipirona e Ibuprofeno. Não houve utilização de sangue/hemoderivados neste grupo, nem realização de diálise.

Tabela 14: Variáveis relativas aos resultados dos exames laboratoriais e de exames de imagem de tórax de casos e controles no Distrito Federal, Brasil, 2007 a 2015.

Var	Casos		Controles		ORna	ORa	IC 95%	Valor de p
	N=71	%	N=71	%				

Hematócrito maior ou igual a 50%

sim	6	8,4	2	2,8	3,185	3,161	0,540-33,11	0,275
não	65	91,5	69	97,1				
Plaquetas menores ou iguais a 25.000/mm3								
sim	15	21,1	6	8,4	2,902	2,881	0,975-9,696	0,057
não	56	78,8	65	91,5				
Leucócitos menores ou iguais a 4.000/ mm3								
sim	22	30,9	33	46,4	0,517	0,52	0,245-1,084	0,085
não	49	69	38	53,5				
Albumina < 3,4 g/dl								
sim	35	49,2	15	21,1	3,63	3,595	1,644-8,167	<0,001
não	36	50,7	56	78,8				
Proteína total < menor ou igual a 6g/dl								
sim	22	30,9	11	15,4	2,449	2,434	1,014-6,139	0,046
não	49	69,0	60	84,5				
TGO maior ou igual a 114 U/l								
sim	40	56,3	19	26,7	3,531	3,498	1,653-7,615	<0,001
não	31	43,6	52	73,2				
TGP maior ou igual a 123 U/l								
sim	24	33,8	10	14	3,115	3,09	1,276-7,987	0,01
não	47	66,1	61	85,9				
Bilirrubina total maior ou igual a 1 mg/dl								
sim	32	45	5	7	10,83	10,65	3,704-37,94	<0,001
não	39	54,9	66	92,9				
Bilirrubina direta maior ou igual a 0,2 mg/dl								
sim	34	47,8	9	12,6	6,33	6,244	2,579-16,53	<0,001
não	37	52,1	62	87,3				
Bilirrubina indireta > maior ou igual a 0,8 mg/dl								
sim	21	29,5	3	4,2	9,52	9,385	2,593-51,81	<0,001
não	50	70,4	68	95,7				
Sódio menor ou igual a 135 mEq/l								
sim	18	25,3	2	2,8	11,72	11,55	2,584-107	<0,001
não	53	74,6	69	97,1				
Potássio menor ou igual a 3,6 mEq/l								
sim	12	16,9	4	5,6	3,407	3,379	0,957-15,16	0,061
não	59	83	67	94,3				
Uréia maior ou igual a 50 mg/dl								
sim	50	70,4	3	4,2	53,97	52	14,59-287	<0,001
não	21	29,5	68	95,7				
Creatinina maior ou igual a 1,4 mg/dl								
sim	43	60,5	1	1,4	107,5	104,1	16,11-4403	<0,001
não	28	39,4	70	98,5				
Alterações em radiografias de tórax								
sim	21	29,5	7	9,8	3,84	3,804	1,417-11,47	0,005
não	50	70,4	64	90,1				

ORna= Odds ratio não ajustado. ORa= Odds ratio ajustado

A regressão logística multivariada realizada utilizando-se a análise de variância (ANOVA) do modelo completo, empregando-se, posteriormente, o teste qui-quadrado selecionou as seguintes variáveis: “idade maior que 45 anos”, “presença de diabetes”, de “hipertensão arterial sistêmica”, de valores de “uréia maiores que 50 mg/dl”, de “leucócitos menores ou iguais a 4.000/mm³”, “tempo entre o início dos sintomas e o primeiro atendimento maior ou igual a 3 dias” e “percorreu três ou mais serviços de saúde”. Todavia, as variáveis “presença de diabetes” e “leucócitos menores ou iguais a 4.000/mm³” apresentaram valores de p maiores que 0,05, ou seja, tiveram baixa significância estatística, sendo que a última apresentou OR de 0,52, podendo ser considerada um fator de proteção.

8-DISCUSSÃO:

Não resta dúvida de que no DF, o grupo etário de maiores de 45 anos é o mais vulnerável à ocorrência de óbito por dengue. A frequência maior de doenças associadas no grupo etário de maiores de 65 anos também foi encontrada em outros estudos (41, 44). Portanto, embora até o momento, as principais orientações emanadas do Ministério da Saúde, apontem como grupo de risco os idosos acima de 60 anos, no Distrito Federal há que se considerar também essa faixa etária. Uma das razões para esse efeito pode ser a maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica-HAS e diabetes mellitus-DM nesse grupo etário, em relação aos mais jovens.

Embora não sejam considerados “sinais de alarme”, deve-se tomar, portanto, cuidados adicionais com os pacientes com doenças associadas que dificultam o manejo clínico da dengue, como DM e HAS.

De fato, sabendo-se que tanto a hipertensão arterial sistêmica como o diabetes mellitus aumentam em prevalência com a idade e que ambas podem produzir vasculopatias que comprometem a função de vários órgãos/tecidos, pode-se dizer que a maior parte dos fatores agrupados no tópico “características individuais” estão interrelacionados. Durante o nosso estudo, foi possível notar que, sobretudo as lesões renais e cardíacas que se comportavam de forma subclínica, nesse grupo de pacientes, desencadearam quadros muitas vezes fatais de infarto agudo do miocárdio (porque a perfusão miocárdica já estava parcialmente comprometida e pode ter sido agravada no período de instabilidade hemodinâmica da dengue), edema agudo de pulmão (desencadeado mais pela falência miocárdica que pelo aporte excessivo de fluidos) e quadros de insuficiência renal com evolução rápida (porque provavelmente já existia algum comprometimento renal anterior, ainda que inaparente).

O comprometimento funcional de vários órgãos /sistemas em casos de dengue grave, mesmo em pacientes hígidos previamente, pode ocorrer não apenas por hipoperfusão (decorrente da hipovolemia) como por

edema (extravasamento plasmático), hemorragias (desencadeadas por coagulopatias/plaquetopenia grave), alterações na homeostasia dos eletrólitos ou uma combinação desses fatores.

Nos pacientes diabéticos, em particular, a hipoperfusão que pode ocorrer na fase crítica da dengue pode resultar em acidose metabólica, descompensação do diabetes e coagulação intravascular disseminada; esta, por sua vez, pode levar à hemorragia grave (como hematêmese/melena) ou hemorragias internas que podem comprometer ainda mais a perfusão miocárdica, pulmonar, hepática, renal, entre outras, causando diminuição do hematócrito ao invés do aumento esperado. Portanto, a classificação de risco feita com base apenas no hematócrito desses pacientes gerou, algumas vezes, a ilusão de que o paciente estaria tendo uma hidratação adequada quando, na verdade, já apresentava sangramentos internos, os quais foram evidenciados nos exames de necropsia. Note-se, contudo, que a falta de insumos para diagnóstico, sobretudo das coagulopatias, na rede de serviços do DF, também prejudicou a avaliação desses pacientes.

Observou-se, ainda, na análise dos prontuários, que os pacientes diabéticos foram particularmente propensos ao desenvolvimento de infecções bacterianas secundárias, especialmente na fase de recuperação da dengue, aumentando o período de permanência nos hospitais. É possível que a leucopenia desencadeada principalmente por depressão medular - infecção dos precursores hematopoiéticos e células estromais medulares - tenha contribuído, ao menos parcialmente, para essa ocorrência, outros vírus já o fazem, como o vírus do sarampo, contudo, a presente análise não permitiu, especialmente pelo pequeno tamanho da amostra, que se fizessem associações, com significância estatística, entre os vários graus de leucopenia, desencadeados pelas infecções por DENV e o aumento na frequência das infecções bacterianas secundárias, especialmente no grupo dos diabéticos.

A depressão medular pode contribuir também para a plaquetopenia na dengue. A observação de RNA viral em amostras da medula

óssea de pacientes com dengue sugere que o vírus pode infectar células desse tecido. No entanto, infecção dessas células só foi verificada *in vitro* (263) e, mais recentemente, em modelo animal (264). Estudos com infecção de células medulares mostram que tanto a infecção direta dos precursores hematopoiéticos quanto a infecção de células estromais medulares são capazes de inibir a hematopoiese de diversas linhagens (265).

Independentemente da presença de DM ou HAS, muitos estudos apontam, contudo, uma relação direta entre o aumento da idade e uma maior susceptibilidade às infecções (167-169). Os fatores que podem predispor ao agravamento das doenças infecciosas em idosos incluem: senilidade imunológica, alterações anatômicas e funcionais de diversos órgãos e sistemas e grau de exposição às infecções. Algumas doenças infecciosas podem contribuir para descompensação ou agravamento de doenças pré-existentes como diabetes, neoplasias malignas, insuficiência renal, hepática, entre outras, ou contribuir para redução da qualidade de vida de idosos podendo mesmo acelerar a evolução para fatalidade de outros agravos de origem não infecciosa.

Os pacientes hipertensos, por outro lado, podem apresentar hipoperfusão com níveis pressóricos mais elevados, dificultando o diagnóstico da fase crítica da dengue. Nesses casos, faz-se necessário atentar para outros sinais de gravidade da doença como oligúria ou redução da perfusão periférica. De acordo com o Ministério da Saúde, redução de 40% em relação aos níveis pressóricos progressivos pode significar, nesses casos, hipotensão arterial. Nessas situações, os medicamentos hipotensores devem prontamente ser suspensos (3). Há que se ponderar, todavia, acerca do risco de suspensão das medicações betabloqueadoras e a clonidina, pelo risco de hipertensão rebote.

Indivíduos com pressão arterial limítrofe e pacientes hipertensos também podem ter aumento do risco cardiovascular pela agregação de outros fatores como tabagismo, dislipidemias, intolerância à glicose e diabetes mellitus. O dano miocárdico, independentemente do fator

causal, compromete o tratamento dos pacientes com dengue uma vez que a principal medida de suporte recomendada é a administração de grandes volumes de líquidos. De fato, a maior parte dos estudos aponta que existe envolvimento pulmonar em praticamente todos os casos fatais de dengue (180-195).

Alguns pesquisadores (196) destacaram que todos os casos fatais de dengue por eles analisados apresentaram algum envolvimento pulmonar como: dano alveolar difuso, edema pulmonar não cardiogênico, tromboembolismo, broncopneumonia, pneumonite e hemorragia intra-alveolar. De acordo com estes autores a insuficiência respiratória foi a causa do óbito em dois terços dos casos fatais estudados. Um estudo semelhante realizado em Yunnan também demonstrou resultados semelhantes (197).

Com o registro cada vez mais frequente de miocardites por dengue, a presença de edema pulmonar cardiogênico também vem sendo cada vez mais descrita. No nosso estudo apenas os casos - 11,2% (8/71) - foram diagnosticados como tendo algum comprometimento miocárdico. A verdadeira incidência das miocardites por dengue é desconhecida por conta da variedade de apresentações clínicas que possam apresentar e dificuldades para o seu diagnóstico.

Raramente as miocardites são diagnosticadas em vida (198). Os sinais de miocardite podem variar desde aumento subclínico dos biomarcadores cardíacos ou detecção de alterações eletrocardiográficas assintomáticas até manifestações graves que possam levar à morte súbita (199).

A miocardite fulminante pode representar um fenômeno à parte no qual a genética do hospedeiro ou cardiomiotropismo viral permite a infecção generalizada dos cardiomiócitos (203, 205). Sustenta-se a possibilidade de que certos sorotipos ou genótipos de dengue possam ter maior tropismo pelo coração (203).

Considerando-se que pacientes idosos, terão um prognóstico pior se acometidos por miocardite por dengue, seria importante pesquisar

sinais de comprometimento cardíaco nesse grupo etário, especialmente se apresentarem HAS e DM como doenças associadas.

Em um estudo realizado no Brasil, de oitenta e um adultos com dengue, doze (15%) apresentaram elevação de biomarcadores cardíacos (peptídeo natriurético tipo B-BNP e troponina I). O ecocardiograma demonstrou anormalidades em quatro de dez pacientes que se submeteram a este procedimento revelando, sobretudo, a presença de anormalidades regionais na parede do miocárdio e derrame pericárdico. O comprometimento miocárdico foi confirmado por ressonância magnética e os achados foram semelhantes a outras miocardites virais (200).

Mas, as crianças também podem ser acometidas. Em outro estudo, realizado na Índia (201), com cinquenta e quatro crianças hospitalizadas por dengue, os achados de ecocardiograma revelaram que 17% possuíam evidências de disfunção sistólica ventricular (fração de ejeção < 50%). Estudo semelhante realizado na Tailândia (202) com noventa e uma crianças revelou uma frequência ainda maior de disfunções cardíacas. Nesse estudo, disfunções ventriculares estiveram presentes em 36% dos pacientes com dengue grave. Os pacientes com disfunção ventricular esquerda tiveram mais complicações relacionadas à sobrecarga hídrica.

Em um estudo de histopatologia realizado em casos fatais de dengue no Brasil (204), achados de miocardite com degradação de fibras cardíacas foram encontrados nas análises do coração onde antígenos virais também foram detectados, principalmente na região perinuclear das fibras miocárdicas, em monócitos/macrófagos e no endotélio. A replicação do DENV foi observada com a detecção de NS3 nesses locais e foi confirmada por hibridização *in situ*, onde os resultados revelaram reações positivas no endotélio e nas fibras cardíacas.

O envelhecimento da população do Distrito Federal, acompanhado de um aumento na prevalência de casos de diabetes e hipertensão arterial sistêmica, sobretudo na população de maiores de 45

anos, predispõe também ao surgimento de doenças renais crônicas que podem sofrer agravamento pela ocorrência de doenças infecciosas que possam levar à instabilidade hemodinâmica, como a dengue. Ou seja, o comprometimento da função renal também pode estar relacionado ao envelhecimento. Sabe-se há décadas que a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) declina em paralelo à idade (170). A prevalência de doença renal crônica entre as mulheres na população chinesa geral aumentou de 7,4% entre aquelas com idades entre 18-39 anos para 18,0% e 24,2% entre aquelas com idade entre 60-69 e mais de 70 anos, respectivamente (174). Aumentos relativos, na prevalência de doença renal crônica com a idade, são igualmente relevantes para as populações do Canadá e Europa (176, 177) embora existam diferenças entre esses países na prevalência absoluta.

A presença da variável “uréia maior ou igual a 50 mg/dl” também foi selecionada, no modelo de regressão logística desse estudo como relacionada à ocorrência de óbitos por dengue no DF, apesar das limitações do tamanho da amostra. Contudo, há que se destacar que, na coleta de dados dos prontuários, foram registrados apenas os exames realizados no primeiro dia da internação. Esse momento, provavelmente refletiu a fase mais crítica dos pacientes, antes da tomada de medidas de suporte para reversão do quadro, o que pode ter interferido nos resultados dessa análise.

Contudo, a prevalência de insuficiência renal aguda em pacientes com dengue grave variou de 0,9% a 33,3% de acordo com diversos estudos (208-213). Estudos retrospectivos de série de casos demonstraram que essa alteração foi associada a uma permanência mais prolongada nos hospitais e a uma maior mortalidade (214-216). Os principais achados de histopatologia nesses casos foram: necrose tubular aguda, microangiopatia trombótica e glomerulopatia aguda (217-220). Vários mecanismos foram propostos para explicar a etiopatogênese da insuficiência renal aguda em casos graves de dengue como: ação direta do vírus, instabilidade hemodinâmica, rabdomiólise, hemólise e lesão glomerular aguda (221), mas, provavelmente, dois ou mais mecanismos estarão presentes

simultaneamente, sendo que idosos do sexo masculino e portadores de doenças associadas foram aqueles que proporcionalmente mais apresentaram esse tipo de manifestação (206).

Antígenos virais já foram detectados em células epiteliais tubulares (221-224) todavia, alguns pesquisadores, analisando amostras de tecidos renais recolhidos de ratos artificialmente infectados, não encontraram RNA viral nas amostras, sugerindo que a replicação viral não ocorre nesses tecidos (223). O aumento da permeabilidade vascular responsável pela instabilidade hemodinâmica ou mesmo choque pode prejudicar a perfusão renal e provocar lesão tubular aguda (207).

Em um estudo retrospectivo de 223 pacientes com dengue, confirmados sorologicamente, a ocorrência de insuficiência renal aguda foi associada com hipotensão e sepse além da necessidade de drogas inotrópicas (225). Em cerca de 80% dos casos de dengue com presença de insuficiência renal aguda descritos na literatura, o choque ou hipotensão foram mencionados (226-230). No entanto, também são descritos casos de insuficiência renal aguda em pacientes com dengue sem instabilidade hemodinâmica (217, 226).

Embora a rabdomiólise seja considerada uma complicação rara nas infecções por DENV, estão sendo descritos relatos cada vez mais frequentes desse achado nesses pacientes. Na presente análise, essa manifestação ocorreu em 1,4% (1/71) do grupo *controle*. Alterações histológicas em amostras de rim, fraquesa muscular, mialgia e elevações nos níveis de Creatina quinase-CK são descritas em diferentes estudos (231-236). A patogênese da rabdomiólise associada à dengue ainda não foi completamente esclarecida. O dano muscular pode ser causado por invasão direta viral como alguns estudos *in vitro* têm demonstrado (237) ou mediado por citocinas com propriedades citotóxicas como o fator de necrose tumoral-TNF (238). Biópsias musculares, realizadas em pacientes com dengue, revelam desde infiltrados inflamatórios até áreas de mionecrose (232). A

rabdomiólise é uma causa bastante conhecida de insuficiência renal aguda por provocar vasoconstrição intrarrenal, lesão tubular e/ou obstrução tubular (240). No entanto, existem relatos de casos de dengue com rabdomiólise onde apesar da extrema elevação dos níveis de CK, não houve o desenvolvimento de insuficiência renal aguda (239, 241, 242) possivelmente porque a instabilidade hemodinâmica, acidose e acidúria também são importantes para o desenvolvimento da insuficiência renal.

Atualmente, a doença renal crônica afeta cerca de 11,6% da população adulta dos Estados Unidos (171) e frequentemente ocorre em associação com diabetes e hipertensão, sugerindo comprometimento microvascular (172,173,175). A Federação Internacional do Diabetes estima que o número de pessoas com diabetes no mundo, em 2013, era de 387 milhões de pessoas, 46% delas sem diagnóstico (179). Para a América Central e a América do Sul, essa estimativa era de 24 milhões de pessoas, podendo chegar a 38,5 milhões em 2035 – um aumento projetado de 60%. Para o Brasil, o contingente estimado, de 11,9 milhões de casos, pode alcançar 19,2 milhões em 2035 (179). No Brasil, o diabetes mellitus atinge atualmente 7,4% da população e 17,4% se for considerada apenas a faixa etária entre 60 e 69 anos. As taxas de prevalência de hipertensão arterial sistêmica no Brasil, por outro lado, mostram que cerca de 20% dos adultos apresentam esse agravo, sem distinção por sexo, mas também com evidente tendência de aumento com a idade (178).

Ou seja, é provável que a prevalência de HAS e de DM na população do DF aumente no futuro acompanhando a tendência de envelhecimento populacional que vem ocorrendo no Brasil nas últimas décadas. As características principais desse processo, no DF em particular são, de um lado, a rapidez com que esse envelhecimento está ocorrendo e de outro lado, o fato do envelhecimento populacional estar se dando sem que tenha havido uma melhoria significativa na oferta e na qualidade dos serviços de saúde prestados à população. Isso ficou particularmente evidenciado nesse estudo pela seleção das variáveis “tempo entre o início dos sintomas e

o primeiro atendimento maior ou igual a 3 dias” e “percorreu três ou mais serviços de saúde” como associadas ao óbito por dengue.

De fato, muitos pacientes não procuraram atendimento ou não foram atendidos nos primeiros três dias do início dos sintomas. Na análise atual, a maior parte dos casos 64,7% (46/71) procurou atendimento após 3 dias do início dos sintomas, muitas vezes já na fase crítica da dengue, enquanto os *controles* procuraram atendimento mais precocemente – a maior parte dos mesmos 61,9% (44/71) procurou atendimento nos primeiros 3 dias de doença. Isso pode ter influenciado positivamente o reconhecimento de sinais de alarme e a utilização de hidratação/analgésicos/antitérmicos de forma adequada, influenciando para a não ocorrência dos óbitos.

Há que se ponderar, contudo, que a população idosa pode ter maior dificuldade de acesso aos serviços de saúde por problemas de locomoção, comprometimento cognitivo, necessidade de acompanhantes e, muitas vezes, o próprio ambiente onde vivem pode favorecer a manutenção de criadouros de vetores tornando-os mais expostos.

Por outro lado, apesar de o Distrito Federal possuir, em relação às outras UF's, uma boa estrutura de serviços de saúde é provável que limitações de acesso estejam ocorrendo. As contribuições de diferentes estudiosos do acesso aos serviços de saúde, sinalizam a complexidade do tema e sua relação com a percepção das necessidades de saúde, para a conversão dessas necessidades em demandas e estas em uso (243). Nesse contexto, é pertinente compreender os fatores que influenciaram a utilização dos serviços de saúde no DF identificando razões para possíveis diferenças na procura, na satisfação com o cuidado recebido e nos resultados alcançados.

A presente análise não teve por objetivo analisar as limitações que podem estar sofrendo os pacientes com dengue atendidos no DF, contudo, outros pesquisadores já assinalaram que a aceitabilidade do sistema de saúde pelos usuários, a relação deles com os profissionais de saúde, a

adequação do número de profissionais para a prestação de serviços, a atenção secundária/terciária ou de referência e restrições ao financiamento da rede de atenção respondem por uma boa parte do problema (243-251).

A presente análise também demonstrou que a frequência de pacientes que tiveram que percorrer três ou mais serviços de saúde foi maior no grupo de *casos* que no grupo *controle*, 23,9% e 5,6%, respectivamente. Isso pode representar uma falta de resolutividade de alguns serviços de saúde no DF ou dificuldades para o estabelecimento do diagnóstico de dengue na fase inicial da doença, onde sintomas inespecíficos são apresentados pelos enfermos ou, ainda, problemas na integralidade da assistência prestada.

A integralidade, pressupõe a necessidade de formar profissionais mais responsáveis pelos resultados das práticas de atenção, mais capazes de acolhimento, de vínculo com os usuários das ações e serviços de saúde e, também, mais sensíveis às dimensões do processo saúde/doença. Fazer encaminhamentos sem haver esgotado as possibilidades diagnósticas ou sem as informações necessárias sobre o quadro mórbido, revela um certo modo de operar o trabalho em saúde, em que falta solidariedade com o serviço e responsabilização no cuidado ao usuário, gerando importantes pontos de estrangulamento (252).

A maioria dos pacientes incluídos na presente análise, que procurou atendimento médico previamente à internação, o fez em Unidades de Pronto Atendimento-UPAS ou em emergências de hospitais. De acordo com alguns pesquisadores (252-255) esse tipo de atendimento é executado de forma pontual, desarticulado do processo de assistência médica como um todo. Não há dúvidas de que esse tipo de cuidado está em desacordo com o conceito de integralidade previsto na Lei 8080/90 e representa uma quebra do compromisso hierárquico que pressupõe o modelo assistencial.

Embora a inferência da causalidade seja uma tarefa complexa que envolve diferentes áreas como epistemologia, epidemiologia, estatística, dentre outras, as variáveis selecionadas nesse estudo como associadas ao

óbito por dengue no DF preenchem alguns dos critérios de Hill de causalidade como: força da associação, consistência, temporalidade, plausibilidade biológica, coerência, evidências experimentais e analogia com outros estudos já realizados.

8.1- RECOMENDAÇÕES SUGERIDAS

O Distrito Federal já possui serviços de referência para diversos agravos de notificação compulsória como hanseníase, tuberculose, HIV/aids, os quais permitem um tratamento diferenciado para os casos mais difíceis. Uma alternativa para a melhoria do tratamento dos casos de dengue mais complexos, que poderia funcionar a curto prazo, pode ser a criação de centros de referência para essa finalidade específica, com mais recursos de diagnóstico e tratamento além de capacitações frequentes para os profissionais envolvidos.

Embora não sejam considerados *sinais de alarme*, os pacientes com dengue no DF, que simultaneamente apresentem HAS, DM ou algum comprometimento da função renal deveriam ser monitorados cautelosamente, especialmente se estiverem incluídos no grupo etário de maior risco. A verificação da mesma tendência em outras localidades do país poderia contribuir para o aperfeiçoamento dos manuais de manejo clínico atualmente disponíveis no Brasil.

A redução da mortalidade por dengue no DF requer, portanto, um processo organizado para a triagem e a tomada de decisões clínicas em todos os níveis da rede de saúde, desde a atenção primária até a terciária. Os níveis primário e secundário são ainda mais importantes, pois é ali que os doentes são vistos e avaliados pela primeira vez, permitindo a identificação daqueles que estão em risco de desenvolver formas graves e por isso necessitam de atendimento diferenciado. Ou seja, a triagem feita de forma criteriosa em todas as unidades de saúde do DF, sejam públicas ou privadas, permitiria a identificação do grupo de pessoas com risco potencial de evoluir com complicações que dificultam o manejo clínico (7).

Algumas deficiências foram observadas no acesso a exames laboratoriais e de imagem na presente análise. Foi notória, por exemplo, a mínima proporção de pacientes que realizou a identificação do sorotipo viral

envolvido 5,6% (8/142) enquanto que apenas 26% (37/142) realizaram sorologia IgG. O desconforto respiratório foi apontado por 44 casos e 7 *controles* – 35,9% (51/142) da amostra estudada. No entanto, apenas 21 casos e 7 *controles* - 19,7% (28/152) tiveram alterações em radiografias de tórax que deveriam ter sido repetidas posteriormente. Dor abdominal intensa e contínua foi referida por 20 casos e 31 *controles*- 35,9% (51/142) dos pacientes selecionados para estudo, todavia, ultrassonografias abdominais foram realizadas em apenas 3 casos e 4 *controles*- 4,9% (7/142). Em relação aos cuidados intra-hospitalares, foi possível deduzir que ter algum exame não realizado, foi um fator determinante para postergar a internação, retardar a adoção de medidas de suporte e predizer o óbito.

Os principais procedimentos não realizados ressaltam uma deficiência em termos de estrutura, que pode estar relacionada aos aspectos materiais e/ou organizacionais dos serviços de saúde praticados no DF e talvez em outras localidades do país. Reverter essas deficiências pode ser um desafio especialmente na atual conjuntura de restrição de gastos do governo.

Por outro lado, o DF ainda não possui um serviço de verificação de óbitos-SVO que permitiria a avaliação de casos com causa da morte desconhecida ou duvidosa e isso pode estar contribuindo para o subregistro de óbitos por dengue. O objetivo desse serviço, seria o de fornecer elucidação diagnóstica e informações complementares para o serviço de epidemiologia e políticas de saúde pública em geral, o que para a sociedade seria de suma importância, pois pode colocar em evidência os possíveis riscos a saúde que estão em emergência, tanto os já conhecidos quanto os que não são comuns, ou ainda doenças, cujo padrão de mortalidade ainda não se conhece, como o das infecções pelo vírus Mayaro, Oropouche, Zika ou Chikungunya. Na análise da mortalidade, os óbitos classificados como mal definidos representam importante lacuna no conhecimento da distribuição segundo causas. Constituem obstáculo para a alocação racional dos recursos de saúde com base em perfil epidemiológico, visto que podem alterar os coeficientes de mortalidade por doenças específicas (266).

Também ainda não foi implantado no DF o Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações- SIPNI cujo objetivo seria o de possibilitar aos gestores envolvidos no programa uma avaliação dinâmica do risco quanto à ocorrência de surtos ou epidemias, a partir do registro das vacinas aplicadas, do quantitativo populacional que completou os esquemas vacinais e sua relação nominal. O *linkage* dos dados desse banco com a relação nominal dos pacientes desse estudo permitiria, por exemplo, a verificação da possibilidade de algum efeito protetor de vacinas contra outros flavivírus, por exemplo da vacina contra a febre amarela, na proteção contra formas graves de dengue. Alguns países asiáticos já concluíram, por exemplo, que a vacinação contra o vírus da encefalite japonesa protege contra formas graves de dengue (262).

Não há dúvida de que o SIM, SINAN e SIH vêm melhorando acentuadamente, quer quanto à cobertura quer quanto à qualidade de seus dados, mesmo que, relativamente à causa básica de morte, as informações do SIM possam deixar ainda um pouco a desejar. No DF, particularmente, o preenchimento de dados nas fichas de notificação de dengue do SINAN ainda precisa ser aprimorado porque foram encontrados muitos erros na classificação dos casos, no seu encerramento e na identificação dos pacientes, apenas para citar os principais. As informações do SIH, como têm por objetivo principal o faturamento, precisam ser checadas para verificação da presença real do agravo. E, finalmente, os prontuários, particularmente os eletrônicos, vêm permitindo que evoluções dos pacientes sejam feitas apenas copiando as do dia anterior. Ou seja, foi relativamente frequente o achado da mesma redação, por vários dias seguidos, nos prontuários dos pacientes. Esta prática ocorreu em todos os hospitais da rede pública do DF e em alguns hospitais da rede privada. Alguns dados, de fundamental importância, como o peso dos pacientes, para cálculo do volume de fluidos a ser administrado, foi omitido na maior parte desses documentos, entre outras igualmente relevantes.

As atividades de vigilância precisam ser mais valorizadas no DF. Muitos gestores, em geral, não se dão conta de que uma das finalidades da informação é, exatamente, fornecer subsídios para ações adequadas no setor. Somente com a disponibilidade adequada e oportuna de dados básicos, indicadores e análises das condições de saúde e suas tendências, será possível o planejamento de ações/atividades que possibilitem o atendimento das reais necessidades da população e o gasto mais eficiente dos recursos disponíveis.

8.2- LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Como somente participaram do estudo pacientes internados em hospitais, existe o comprometimento da validade externa, a qual diz respeito ao grau de aplicabilidade, ou de generalização, dos resultados alcançados para toda a população do DF.

Por outro lado, os resultados dos exames laboratoriais, utilizados nesse estudo, foram obtidos no primeiro dia da internação dos *casos* e dos *controles*. Esse momento pode ser considerado o mais crítico para os pacientes uma vez que, na maior parte dos casos, o tratamento ainda não havia sido instituído, influenciando no resultado das análises.

Na fase de planejamento do estudo, decidiu-se calcular o *Odds ratio* para a variável “último atendimento em hospital público” presumindo-se, antecipadamente, que os atendimentos na rede privada teriam uma qualidade melhor. Contudo, o inverso mostrou-se verdadeiro. Ou seja, se fosse realizado o cálculo para a variável “último atendimento em hospital privado” observar-se-ia que a chance de evolução para óbito por dengue seria 3,5 vezes maior nos hospitais privados. Isso aponta a necessidade de melhorar a fiscalização dos serviços prestados por essas unidades no DF.

Os pacientes que percorreram três ou mais serviços de saúde tiveram uma chance 5,27 vezes maior de evolução para o óbito. As variáveis acesso à UTI e tempo de internação maior que 5 dias apresentaram os maiores valores de *odds ratio* 31,7 e 15,69 respectivamente. Contudo, essas variáveis podem ter interagido, uma vez que os pacientes internados em UTI e com período de internação mais prolongado, apresentaram quadros clínicos mais graves.

Conforme citado anteriormente, não foi possível a investigação de muitas variáveis que poderiam interferir no desfecho final

como: identificação dos sorotipos de DENV, infecções anteriores por outros sorotipos de DENV ou ainda, a influência da vacinação contra outros flavivírus (como vacina contra a febre amarela).

A maior parte de *casos* e *controles* não realizou sorologia IgG, conforme demonstrado anteriormente. Registros de antecedentes de infecções por dengue não foram encontrados nos prontuários, de forma que a presente análise não permitiu o estabelecimento de associação entre as infecções subsequentes por DENV e os óbitos por esse agravo. Também não foi possível estabelecer alguma associação entre os sorotipos virais e a gravidade do quadro clínico, ou mesmo óbito.

Conforme citado anteriormente, muitos prontuários não possuíam o registro de dados que melhorariam a qualidade da análise desse estudo, como peso (necessário para o cálculo do volume de líquidos a ser administrado), utilização de analgésicos e hidratação antes da internação, história de deslocamentos (para aferir se novos sorotipos identificados no DF vieram de outras localidades ou foram adquiridos localmente). Após a introdução dos prontuários eletrônicos, muitas evoluções passaram a ser copiadas de dias anteriores e, finalmente, muitos resultados de exames que ficaram prontos após o óbito, como resultados de exames de imunohistoquímica, não estavam anexados aos prontuários. Muitas inconsistências foram observadas nos sistemas de informação, particularmente SIM, SINAN e SIH, da Secretaria de Saúde do DF.

8.3-VANTAGENS DO ESTUDO

Utilização de três sistemas de informação - SINAN, SIM e SIH - permitiu a captação de maior número de *casos* e *controles* contribuindo para que algumas variáveis analisadas não tivessem um IC 95% tão impreciso. Como os dados foram obtidos a partir de prontuários, sem a aplicação de entrevistas, acredita-se que um problema que muitas vezes ocorre em estudos de caso-controle, viés de memória/ruminação, não tenha ocorrido.

O delineamento empregado neste trabalho, tipo caso-controle, com análise de prontuários, possibilitou uma maior confiabilidade em relação à definição da causa básica dos óbitos e em relação aos fatores analisados como variáveis determinantes. Ademais, como o desfecho final é bastante objetivo: “óbito” acredita-se que o viés de aferição do desfecho não tenha ocorrido.

Todos os *casos* e *controles* foram reclassificados de acordo com os critérios da OMS (2009), facilitando a inclusão dos pacientes no estudo. No SINAN, muitos erros de classificação foram corrigidos com base nos dados do SIM, do SIH-SUS e dos prontuários.

Os resultados desse estudo foram obtidos de forma relativamente rápida, com a investigação simultânea de muitas variáveis. Não houve a necessidade de acompanhamento dos participantes e mesmo com pequeno número de pacientes foi possível analisar um número grande de variáveis.

9-CONCLUSÕES

A opção por um estudo tipo caso-controle para letalidade por dengue, com controles hospitalares, representa uma restrição à sua validade externa, pois teoricamente apenas um grupo social estaria sendo analisado: a clientela dos hospitais. De outra forma, todavia, não seria possível uma análise que priorizasse a qualidade da assistência, com enfoque particular para a qualidade do processo de assistência médica. Os resultados permitem inferir que os *casos* chegaram mais graves aos hospitais e mantiveram-se mais graves durante a permanência no hospital, pois a proporção dos pacientes que se submeteram à diálise, transfusão de hemoderivados e aminas vasoativas foi maior no grupo de pacientes que evoluiu para óbito.

No estudo de caso-controle, a existência de registros adequados ou a possibilidade de diagnosticar corretamente casos e controles, de reunir uma amostra de tamanho adequado, convenientemente selecionada e de retratar fielmente o passado das pessoas, é de fundamental importância. Muitas falhas de preenchimento de dados existem, tanto nos sistemas de informação, como nos prontuários dos pacientes. Por outro lado, muitas vezes os indivíduos não valorizaram a emissão de comprovantes, como a carteira de vacinação e o cartão da dengue pelos quais seria possível o resgate de algumas informações.

Em relação ao tratamento recebido, em que pese a ausência de registro, em boa parte dos prontuários, dos analgésicos/antitérmicos ou outros medicamentos utilizados antes da hospitalização, foi notória a mínima proporção de *casos* e *controles* que receberam albumina ou outros expansores plasmáticos- apesar de a hipoalbuminemia estar presente em 35 *casos* e 15 *controles* e de sinais de extravasamento plasmático estarem presentes em pelo menos 14 *casos* e 7 *controles* - com 3 *casos* apresentando simultaneamente derrame pleural, pericárdico e ascite. Alguns estudos apontam que, pelo menos em algumas situações, soluções coloidais podem ser superiores às cristalóides na recuperação de pacientes graves (256-260),

embora outros assegurem que soluções coloidais não apresentam resultados melhores que as cristalóides (261,226).

A condição sob investigação nesse estudo (óbito), afeta com maior frequência o grupo com idade mais avançada, considerando-se, entre outros aspectos, que as doenças crônico-degenerativas aumentam de prevalência com a idade. No grupo de *casos* a média das idades foi maior que no grupo *controle*. A presença de doenças associadas nesse grupo também foi maior. Outros fatores como senilidade imunológica, sorotipo envolvido, infecções prévias por outros sorotipos de DENV e intervalo de tempo entre as infecções por DENV, podem ter contribuído para o desfecho estudado em pessoas com idade mais avançada. Há que se ponderar, portanto, a influência do conjunto de variáveis que possam estar associadas ao óbito por dengue em idosos.

Medicamentos como o ácido acetil salicílico-AAS estava sendo utilizado por um *controle* para profilaxia de doença tromboembólica. Não houve registro, nos prontuários, do uso dessa substância para tratamento da dengue, talvez como resultado da conscientização de profissionais de saúde e da própria população quanto aos riscos do seu uso.

O conjunto de determinantes dos óbitos por dengue é bastante amplo e complexo, existindo entre esses uma rede de interações que precisa ser melhor conhecida. O presente trabalho procurou analisar também algumas variáveis pouco estudadas, como as referentes à qualidade da assistência, na tentativa de redimensionar o papel dos serviços de saúde na evitabilidade dos óbitos por dengue. As características individuais dos pacientes influenciaram em parte o desfecho final em estudo, contudo, há que se apontar a co-responsabilidade do atendimento ambulatorial e hospitalar como um dos fatores importantes para evitabilidade dos óbitos por esse agravo, sendo necessária a adoção de intervenções setoriais específicas.

10-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. **Dengue and severe dengue**. Fact sheet number 117 revised January 2012. Acessado em 01/05/2015. Disponível em www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs117/en/ - 42k.
2. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW et al. **The global distribution and burden of dengue**. Nature 496: 504-507.
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico adulto e criança**. 2016. 5ª Edição. 58.:II.
4. Mousson, L. et al. **Phylogeography of *Aedes (Stegomyia) aegypti* (L.) and *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) based on mitochondrial DNA variations**. Genet Res, v.86, n.1, p.1-11. Aug 2005.
5. World Health Organization. **Dengue control. Epidemiology**. Disponível em: <http://www.who.int/denguecontrol/epidemiology/en/> Acessado em 07/03/2017.
6. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG et al. **Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus**. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6:e1760. doi:10.1371/journal.pntd.0001760.
7. Valle Denise, Pimenta DN, Cunha R.V. **Dengue: teorias e práticas**. Editora Fiocruz:61-63. 2015.
8. Halstead, S.B. **Epidemiology**. London Imperial College Press, 2008.
9. Lambrechts L; Scott T.W; Gubler DJ. **Consequences of the expanding global distribution of *Aedes albopictus* for dengue virus transmission**. PLoS Negl Trop Dis, v.4, n.5, p.e646, 2010.
10. Whitehorn J et al. **Comparative Susceptibility of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* to Dengue Virus Infection After Feeding on**

Blood of Viremic Humans: Implications for Public Health J Infect Dis. (2015)doi: 10.1093/infdis/jiv173First published online: March 17, 2015

11. Candice YY Chan, Eng Eong Ooi. **Dengue: an update on treatment options.** Future Microbiology. December 2015 ,Vol. 10, No. 12, Pages 2017-2031.
12. Nikos Vasilakis, Jane Cardosa, Kathryn A. Hanley, Edward C. Holmes and Scott C. Weaver: **Fever from the forest: prospects for the continued emergence of sylvatic dengue virus and its impact on public health.** Nat Rev Microbiol. 2012.
13. Thoisy B et al. **Dengue infection in Neotropical Forest Mammals.** Vector-borne and zoonotic diseases. Volume 9, Number 2, 2009.
14. Dussart P, Kazanji M. **Wild terrestrial rainforest mammals as potential reservoirs for flaviviruses (yellow fever, dengue 2 and St Louis encephalitis viruses) in French Guiana.** Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 98:7 2004 Jul pg 409-12.
15. Chan M; Johansson MA. **The incubation periods of dengue viruses.** PLoS One, v.7, n. 11, p.e50972,2012.
16. Hotta,S. **Experimental studies on dengue. I. Isolation, identification and modification of the virus.** J. Infect Dis. V. 90, n.1, p. 1-9, 1952. Jan-Feb 1952.
17. Sabin AB. **The dengue group of viruses and its family relationships.** Bacteriol Rev. v. 14, n. 3, p. 225-32, Sep 1950.
18. Hammon WMB, Rudnick A, Sather GE. **Viruses associated with epidemic hemorrhagic fevers of Philippines and Thailand.** Science, v.131, n.3407, p. 1102-3, Apr 1960.
19. Sweet BH, Sabin AB. **Properties and antigenic relationships of hemagglutinins associated with dengue viruses.** J Immunol, v. 73, n.5,p.363-73, Nov 1954.

20. Goto Kuno, Gwong-Jen J. Chang, K. Richard Tsuchiya, Nick Karabatsos, and C. Bruce Cropp. **Phylogeny of the Genus *Flavivirus*** J Virol. 1998 Jan; 72(1): 73–83.
21. Fields **Virology** 6 Th Edition. p. 747-790. 2013.
22. Cruz-Oliveira Christine et al **Receptors and routes of dengue virus entry into the host cells.** FEMS Microbiol Rev. 2015 Mar;39 (2):155-70 2014.
23. Tassaneetrithep, B et al. **DC-SIGN mediates dengue virus infection of human dendritic cells.** Journal of Experimental Medicine, 197: 823-29, 2003.
24. Boonnak K et al. **Role of dendritic cells in antibody-dependent enhancement of dengue virus infection.** Journal of virology, 82:3939-51, 2008.
25. Ciota AT, Kramer LD. **Insights into arbovirus evolution and adaptation from experimental studies.** Viruses 2: 2594-2617, 2010.
26. Screaton G, Mongkolsapaya J, Yacoub S, Roberts C. **New insights into the immunopathology and control of dengue virus infection.** Nature Review Immunology. 2016.
27. Diamond MS. **Evasion of innate and adaptative immunity by flaviviruses.** Immunol Cell Biol, v. 81, n.3, p.196-206, jun 2003.
28. King AD et al. **B cells are the principal circulating mononuclear cells infected by dengue virus.** Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health, 30: 718-28, 1999.
29. Jessie, K. ET AL. **Localization of dengue virus in naturally infected human tissues, by immunohistochemistry and *in situ* hybridization.** The Journal of Infectious Diseases, 189:1.411-18, 2004.
30. Nogueira, RM et al. **Dengue virus infection of the central nervous system: a case report from Brazil.** Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health, 33: 68-71, 2002.
31. Rosen, L. Drouet, MT, Deubel V. **Detection of dengue virus RNA by reverse transcription-polimerase chain reaction in the liver and**

- lymphoid organs but not in the brain in fatal human infection.** The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 61: 720-724, 1999.
32. Bhamarapravati N., Boonyapaknavik R. **Pathogenetic studies on thai haemorrhagic fever: immunofluorescent localization on dengue virus in human tissue.** Bulletin of the World Health Organization, 35:50-51,1966.
33. Cardier JE et al. **Evidence of vascular damage in dengue disease: demonstration of high levels of soluble cell adhesion molecules and circulating endothelial cells.** Endothelium 13: 335-340, 2006.
34. Dejnirattisai W ET AL. **Cross-reacting antibodies enhance dengue virus infection in humans.** Science, 328: 745-748, 2010.
35. Rodenhuis-Zybert IA; Wilschut J, Smith JM. **Partial maturation: an immune-evasion strategy of dengue virus?** Trends in microbiology, 19:248-254, 2011.
36. Hober D et al. **Serum levels of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interleukin 1 beta in dengue infected patients.** The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 48: 324-331, 1993.
37. Green S, Rothman A. **Immunopathological mechanisms in dengue and dengue hemorrhagic fever.** Current opinion in Infectious Diseases, 19: 429-436, 2006.
38. Juffrie M et al. **Inflammatory Mediators in dengue virus infection in children: interleukin-8 and its relationship to neutrophil degranulation.** Infection and Immunity, 68: 702-707, 2000.
39. Libraty DH ET AL. **High circulating levels of dengue virus nonstructural protein NS1 early in dengue illness correlate with the development of dengue hemorrhagic fever.** The Journal of Infectious Diseases, 186: 1165-1168, 2002.
40. Lin CF et al. **Expression of cytokine, chemokine and adhesion molecules during endothelial cell activation induced by antibodies against dengue virus nonstructural protein 1.** Journal of Immunology 174: 395-403, 2005.

41. Avirutnan P et al. **Vascular leakage in severe dengue virus infections: a potential role for the nonstructural viral protein NS1 and complement.** The Journal of infectious diseases, 193: 1078-1088, 2006.
42. Laurent Thomas. **Relationship between Nonstructural Protein 1 Detection and Plasma Virus Load in Dengue Patients.** Am. J. Trop. Med. Hyg., 83(3), 2010, pp. 696–699.
43. Shiran Ajith Paranavitane .**Dengue NS1 antigen as a marker of severe clinical disease.** Paravitane et al. BMC Infectious Diseases 2014, 14:570
44. Yung-Chun Chuang, Shu-Ying Wang, Yee-Shin Lin, Hong-Ru Chen and Trai-Ming Yeh. **Re-evaluation of the pathogenic roles of nonstructural protein 1 and its antibodies during dengue virus infection.** Journal of Biomedical Science 2013 20:42.
45. Sameer Gulati and Anu Maheshwari. **Atypical manifestations of dengue .** Tropical Medicine and International Health, volume 12 no 9 pp 1087–1095 september 2007.
46. World Health Organization. **DENGUE: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control** (New Edition). WHO, Geneva, Switzerland, 1–160 (2009).
47. Teixeira MG, Barreto ML. Guerra Z. **Epidemiologia e Medidas de Prevenção do Dengue.** Informe Epidemiológico do SUS, 8: 5-33, 1999.
48. Tauil P. **Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil.** Cad Saúde Pública 18: 867-871, 2002. 63.
49. Tauil PL. **Urbanization and dengue ecology.** Cad Saude Publica 17 Suppl: 99-102, 2001
50. Barbosa da Silva J Jr, Siqueira JB Jr, Coelho GE, Vilarinhos PT, Pimenta FG Jr. **Dengue in Brazil: current situation and prevention and control activities.** Epidemiol Bull 23: 3-6, 2002.

51. Penna ML. **A challenge for the public health system in Brazil: dengue control.** Cad Saude Publica 19: 305-309, 2003.
52. Hernández-Ávila M, Santos-Preciado JI. **Analysis of the evidence on the efficacy and safety of CYD-TDV dengue vaccine and its potential licensing and implementation through Mexico's Universal Vaccination Program.** Salud Publica Mex 2016.
53. Ernesto Marcos López y Carlos López Abarategui. **Dengue: patogénesis y estado actual del desarrollo de vacunas.** Revista CENIC Ciencias Biológicas, Vol. 40, No. 3, 2009.
54. A Ghosh, L Dar. **Dengue vaccines: Challenges, development, current status and prospects.** Indian Journal of Medical Microbiology. Vol.33. Issue 1 Page 3-15. 2015
55. CHEN, H.-L. et al. **Evolution of Dengue Virus Type 2 during Two Consecutive Outbreaks with an Increase in Severity in Southern Taiwan in 2001-2002.** American Journal of Tropical Medicine, v.79, n.4, p.495-505, 2008.
56. NGUYEN, T. H. et al. **Association between sex, nutritional status, severity of dengue hemorrhagic fever, and immune status in infants with dengue hemorrhagic fever.** Am. J. Trop. Med. Hyg., v.72, p.370-4, 2005.
57. BLANTON, R. et al. **Genetic ancestry and income are associated with dengue hemorrhagic fever in a highly admixed population.** European Journal of Human Genetics, v.13, p.15-8, 2008.
58. SAKUNTABHAI, A. et al. **A variant in the CD209 promoter is associated with severity of dengue disease.** Nat. Genet., v.37, p.507-13, 2005.
59. Paixão Enny Santos et al. **Trends and factors associated with dengue mortality and fatality in Brazil.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop. vol.48 no.4 Uberaba July/Aug. 2015
60. Laurenti Ruy, Mello Jorge Maria Helena Prado , Gotlieb Sabina Léa Davidson. **Evaluation of Health Information Systems in Brazil.** Cad. Saúde Colet., Rio de Janeiro, 18 (1): 07 - 18, 2010.

61. Bittencourt, A. S.; Camacho, L. A. B.; Leal, M. C. **O Sistema de informação hospitalar e sua aplicação na saúde coletiva.** Cadernos de Saúde Pública, v. 22, n. 1, p. 19-30, 2006.
62. Fernandes, W. J. et al. **Accuracy of the information about the diagnosis in the discharges in public hospitals in Brazil.** WHO Collaborating Centre for the Family of International Classification in Portuguese. WHO Collaborating Center Heads Meeting, Rio de Janeiro, Brasil, 2000.
63. Laguardia, J. et al. **Sistema de informação de agravos de notificação (Sinan): desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde.** Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 13, n. 3, p. 135-147, 2004.
64. Laurenti, R. et al. **Estatísticas de saúde.** 2. ed. rev. atual. São Paulo: EPU, 2005.
65. Mathias, T. A. F.; Soboll, M. L. M. S. **Confiabilidade de diagnósticos nos formulários das AIH.** Revista de Saúde Pública, v. 32, p. 26-32, 1998.
66. Laurenti, R.; Gotlieb, S. L. D. **Análise da qualidade das estatísticas vitais brasileiras: a experiência da implantação do SIM e do SINASC.** Revista Ciência e Saúde Coletiva, v. 12, n. 3, p. 643-654, 2007.
67. Veras, C. M. T.; Martins, M. S. **A confiabilidade dos dados nos formulários de autorização de internação hospitalar (AIH), RJ, Brasil.** Cadernos de Saúde Pública, v. 10, p. 339-395, 1994.
68. Peeling Rosanna W. et al. **Evaluation of diagnostic tests: dengue.** Nature Reviews Microbiology 8, S30-S37.
69. Sameer Gulati and Anu Maheshwari. **Atypical manifestations of dengue.** Tropical Medicine and International Health, 2007 (69).
70. Amplificação Dependente de Anticorpos. **Antibody-dependent enhancement-ADE.** Fonte: www.the-scientist.com. Acessado em 09/03/2017.

71. Brian Dow. **Mosquito wars: an overview of dengue fever virus.**
Fonte: <https://biochemwar.wordpress.com/tag/dengue>, acessado em 22/04/2016.
72. Ministério da Saúde. **Dengue, roteiro para capacitação de profissionais médicos no diagnóstico e tratamento** – Manual do monitor. Brasília, 2007.
73. Moraes GH, de Fátima DE, Duarte EC: **Determinants of mortality from severe dengue in Brazil: a population-based case-control study.** Am J Trop Med Hyg 2013, 88(4):670–676. 17.
74. Pinto RC, Castro DBd, Albuquerque BCd, Sampaio VdS, Passos RAd, Costa CFd, et al. (2016) **Mortality Predictors in Patients with Severe Dengue in the State of Amazonas, Brazil.** PLoS ONE 11(8): e0161884. doi:10.1371/journal.pone.0161884.
75. Brito Campos Kauara . **Factors associated with death from dengue in the state of Minas Gerais, Brazil: historical cohort study.** Tropical Medicine and International Health volume 20 no 2 pp 211–218 february 2015.
76. Carvalho Branco Maria dos Remédios Freitas et al. **Risk factors associated with death in Brazilian children with severe dengue: a case-control study** Clinics (Sao Paulo). 2014 Jan; 69(1): 55–60.
77. Amâncio FF, Heringer TP, Oliveira CdCHBd, Fassy LB, Carvalho FBd, Oliveira DP, et al. (2015) **Clinical Profiles and Factors Associated with Death in Adults with Dengue Admitted to Intensive Care Units, Minas Gerais, Brazil.** PLoS ONE 10(6): e0129046. doi:10.1371/journal.pone.0129046
78. CGPNCD/ DEVIT Secretaria de Vigilância em Saúde Ministério da Saúde. **Situação epidemiológica da dengue, Brasil – 2015.** Apresentação em power point ocorrida em maio de 2015.
79. Cardoso IM, Cabidelle ASA, Borges PCL, Lang CF, Calenti FG, Nogueira LO, et al. **Dengue: clinical forms and risk groups in a high incidence city in the southeastern region of Brazil.** Rev Soc Bras Med Trop. 2011;44(4):430–5.

80. Corwin AL, Larasati RP, Bangs MJ, Wuryadi S, Arjoso S, Sukri N, et al. **Epidemic dengue transmission in southern Sumatra, Indonesia.** *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2001;95(3):257–65.
81. Guzmán MG, Alvarez M, Rodriguez R, Rosario D, Vázquez S, Valdés L, et al. **Fatal dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1997.** *Int J Infect Dis.* 1999;3(3):130–5.
82. Sam SS, Omar SF, Teoh BT, Abd-Jamil J, AbuBakar S. **Review of Dengue hemorrhagic fever fatal cases seen among adults: a retrospective study.** *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(5), e2194.
83. Bunnag T, Kalayanarooj S. **Dengue shock syndrome at the emergency room of Queen Sirikit National Institute of Child Health, Bangkok, Thailand.** *J Med Assoc Thai.* 2011;94 Suppl 3:S57–63.
84. Fajardo-Dolci G, Meljem-Moctezuma J, Vicente-González E, Venegas-Páez FV, Villalba-Espinoza I, Pérez-Cardoso AL, et al. **Defunciones por dengue en México** Análisis del año 2009. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2012;50(6):589–98.
85. Sharp TM, Hunsperger E, Santiago GA, Muñoz-Jordan JL, Santiago LM, Rivera A, et al. **Virus-specific differences in rates of disease during the 2010 dengue epidemic in Puerto Rico.** *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(4), e2159.
86. Wang C-C, Lee I-K, Su M-C, Lin H-I, Huang Y-C, Liu S-F, et al. **Differences in clinical and laboratory characteristics and disease severity between children and adults with dengue virus infection in Taiwan, 2002.** *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009;103(9):871–7
87. Figueiredo M. **Mortalidade por dengue no estado da Bahia.** *Revista Baiana de Saúde Pública.* 2011;35(3):687–94.
88. Cordeiro MT, Schatzmayr HG, Nogueira RMR, Oliveira VF, Melo WT, Carvalho EF. **Dengue and dengue hemorrhagic fever in the State of Pernambuco, 1995–2006.** *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007;40(6):605–11.
89. González D, Castro OE, Kourí G, Perez J, Martinez E, Vazquez S, et al. **Classical dengue hemorrhagic fever resulting from two dengue**

- infections spaced 20 years or more apart: Havana, Dengue 3 epidemic, 2001–2002.** *Int J Infect Dis.* 2005;9(5):280–5.
90. Salgado DM, Panqueba CA, Vega MR, Garzón M, Castro D, Rodríguez JA. **Mortalidad por dengue hemorrágico en niños en Colombia: más allá del choque / Dengue hemorrhagic fever mortality in children: beyond shock.** *Infectio.* 2008;12(1):21–7.
91. Contreras-Arita A, Villatoro-Godoy G. **Perfil Clínico-epidemiológico del dengue hemorrágico en niños atendidos en el Hospital Materno Infantil.** *Rev Med Post Unah.* 1999;4(2):122–8.
92. Tomashek KM, Gregory CJ, Rivera Sanchez A, Bartek MA, Garcia Rivera EJ, Hunsperger E, et al. **Dengue deaths in Puerto Rico: lessons learned from the 2007 epidemic.** *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(4), e1614.
93. Raghupathy R, Chaturvedi UC, Al-Sayer H, Elbishbishi EA, Agarwal R, Nagar R, et al. **Elevated levels of IL-8 in dengue hemorrhagic fever.** *J Med Virol.* 1998;56(3):280–5.
94. Ahmed S, Mohammad WW, Hamid F, Akhter A, Afzal RK, Mahmood A. **The 2011 dengue haemorrhagic fever outbreak in Lahore – an account of clinical parameters and pattern of haemorrhagic complications.** *J CollegePhysicians and Surgeons–Pakistan: JCPSP.* 2013;23(7):463–7.
95. Arismendi-Morillo G, Mauriello-Rivas C, Maldonado-Reverol M, Fernández-Abreu M, Larreal M, Torres-Nava G, et al. **Correlación clínico-patológica em casos fatales de dengue en Maracaibo. Venezuela** *Revista Cubana de Medicina Tropical.* 2011;63(1):44–51.
96. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascón J. **Neurological complications of dengue virus infection.** *The Lancet Neurology.* 2013;12(9):906–19.
97. Mohamed NA, El-Raouf EA, Ibraheem HA. **Respiratory manifestations of dengue fever in Taiz-Yemen.** *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2013;62(2):319–23.

98. Azevedo LS, Carvalho DB, Matuck T, Alvarenga MF, Morgado L, Magalhaes I, et al. **Dengue in renal transplant patients: a retrospective analysis.** *Transplantation.* 2007;84(6):792–4.
99. Karunakaran A, Ilyas WM, Sheen SF, Jose NK, Nujum ZT. **Risk factors of mortality among dengue patients admitted to a tertiary care setting in Kerala, India.** *J Infect Public Health.* 2013;7(2):114–20.
100. Chesneau P, Mehdaoui H, Drault JN, de Heaulmes O, Flament F, Elisabeth L. **Dengue hémorragique chez un patient traité au long cours par un antiagrégant plaquettaire : à propos d'un cas mortel en Martinique.** *Réanimation Urgences.* 1998;7(6, Part 1):665–7.
101. Adam I, Jumaa AM, Elbashir HM, Karsany MS. **Maternal and perinatal outcomes of dengue in PortSudan, Eastern Sudan.** *Virology J.* 2010;7:153.
102. Pouliot SH, Xiong X, Harville E, Paz-Soldan V, Tomashek KM, Breart G, et al. **Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review.** *Obstet Gynecol Surv.* 2010;65(2):107–18.
103. Mota AKM, Miranda Filho AL, Saraceni V, Koifman S. **Mortalidade materna e incidência de dengue na Região Sudeste do Brasil: estudo ecológico no período 2001–2005.** *Cad Saude Publica.* 2012;28(6):1057–66.
104. Jackson ST, Mullings A, Bennett F, Khan C, Gordon-Strachan G, Rhoden T. **Dengue infection in patients presenting with neurological manifestations in a dengue endemic population.** *West Indian Med J.* 2008;57(4):373–6.
105. Verma R, Varatharaj A. **Epilepsia partialis continua as a manifestation of dengue encephalitis.** *Epilepsy Behav.* 2011;20(2):395–7.
106. Tsai J-J, Hsieh M-H, Liu L-T, Hsiao H-M, Perng GC. **Mortality from septic shock in a dengue infected patient: a case report.** *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2013;44(4):623–9.

107. 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.
108. Arboleda M, Campuzano M, Restrepo BN, Cartagena G. **Caracterización clínica de los casos de dengue hospitalizados en la E.S.E. Hospital “Antonio Roldán Betancur”, Apartadó, Antioquia, Colombia, 2000.** Biomedica. 2006;26(2):286–94. Vita WP, Nicolai CCA.
109. Vita WP, Nicolai CCA, Azevedo MB, Souza MF, Baran M. **Dengue: alertas clínicos e laboratoriais da evolução grave da doença.** Rev Soc Bras Med Trop. 2009;7(1):11–4.
110. Ron-Guerrero CS, Ron-Magaña AL. **Dengue fatal: reporte de cuatro casos em Nayarit, México.** Medicina Interna de México. 2011;27(4):386.
111. Casali CG, Pereira MRR, Santos LMJG, Passos MNP, Fortes BDPMD, Ortiz Valencia LI, et al. **A epidemia de dengue/dengue hemorrágico no município do Rio de Janeiro, 2001/2002.** Rev Soc Bras Med Trop. 2004;37(4):296–9.
112. Alejandria MM: **Dengue haemorrhagic fever or dengue shock syndrome in children.** Clinical Evidence 2009; published online 12 January 2009.
113. Wichmann O, Hongsiriwon S, Bowonwatanuwong C, Chotivanich K, Sukthana Y, Pukrittayakamee S. **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(9):1022–9.
114. Ocazonez RE, Cortes FM, Villar LA, Gomez SY. **Temporal distribution of dengue virus serotypes in Colombian endemic area and dengue incidence. Re-introduction of dengue-3 associated to mild febrile illness and primary infection.** Mem Inst Oswaldo Cruz. 2006;101(7):725–31.

115. Méndez Á, González G. **Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños.** Biomedica. 2006;26(1):61–70.
116. Misra UK, Kalita J, Syam UK, Dhole TN. **Neurological manifestations of dengue virus infection.** J Neurol Sci. 2006;244(1–2):117–22.
117. Chaudhuri M, Pahari A. **Dengue: clinical issues in management.** Apollo Medicine. 2005;2(4):364–73.
118. Ho T-S, Wang S-M, Lin Y-S, Liu C-C. **Clinical and laboratory predictive markers for acute dengue infection.** J Biomed Sci. 2013;20(1):75.
119. Kamath SR, Ranjit S. **Clinical features, complications and atypical manifestations of children with severe forms of dengue hemorrhagic fever in South India.** Indian J Pediatr. 2006;73(10):889–95.
120. Lee VJ, Lye DCB, Sun Y, Fernandez G, Ong A, Leo YS. **Predictive value of simple clinical and laboratory variables for dengue hemorrhagic fever in adults.** J Clin Virol. 2008;42(1):34–9.
121. Rigau-Pérez JG. **Clinical manifestations of dengue hemorrhagic fever in Puerto Rico, 1990–1991.** Rev Panam Salud Publica. 1997;1(6):435–43.
122. Rocha LA, Tauil PL. **Dengue em criança: aspectos clínicos e epidemiológicos, Manaus, Estado do Amazonas, no período de 2006 e 2007.** Rev Soc Bras Med Trop. 2009;42(1):18–22.
123. Shamim M. **Frequency, pattern and management of acute abdomen in dengue fever in Karachi, Pakistan.** Asian J Surg. 2010;33(3):107–13.
124. Sukri NC, Laras K, Wandura T, Didi S, Larasati RP, Rachdyatmaka JR, et al. **Transmission of epidemic dengue hemorrhagic fever in easternmost Indonesia.** Am J Trop Med Hyg. 2003;68(5):529–35.

125. Almas A, Parkash O, Akhter J. **Clinical factors associated with mortality in dengue infection at a tertiary care center.** Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2010;41(2):333–40.
126. Araújo FMC, Araújo MS, Nogueira RMR, Brilhante RSN, Oliveira DN, Rocha MFG, et al. **Central nervous system involvement in dengue: A study in fatal cases from a dengue endemic area.** Neurology. 2012;78(10):736–42.
127. Juneja D, Nasa P, Singh O, Javeri Y, Uniyal B, Dang R. **Clinical profile, intensive care unit course, and outcome of patients admitted in intensive care unit with dengue.** J Crit Care. 2011;26(5):449–52.
128. Malavige GN, Velathanthiri VGNS, Wijewickrama ES, Fernando S, Jayaratne SD, Aaskov J, et al. **Patterns of disease among adults hospitalized with dengue infections.** QJM. 2006;99(5):299–305.
129. Montenegro D, Lacerda HR, Lira TM, Oliveira DSC, Lima AAF, Guimarães MJB, et al. **Aspectos clínicos e epidemiológicos da epidemia de dengue no Recife, PE, em 2002.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2006;39(1):9–13.
130. Navarrete-Espinosa J, Gómez-Dantés H, Germán Celis-Quintal J, Vázquez-Martínez JL. **Clinical profile of dengue hemorrhagic fever cases in Mexico.** Salud Publica Mex. 2005;47(3):193–200.
131. Nisalak A, Endy TP, Nimmannitya S, Kalayanaroj S, Thisyakorn U, Scott RM, et al. **Serotype-specific dengue virus circulation and dengue disease in Bangkok, Thailand from 1973 to 1999.** Am J Trop Med Hyg. 2003;68(2):191–202.
132. Ong A, Sandar M, Chen MI, Sin LY. **Fatal dengue hemorrhagic fever in adults during a dengue epidemic in Singapore.** Int J Infect Dis. 2007;11(3):263–7.
133. Schmitz L, Prayag S, Varghese S, Jog S, Bhargav-Patil P, Yadav A, et al. **Nonhematological organ dysfunction and positive fluid balance are important determinants of outcome in adults with**

- severe dengue infection: a multicenter study from India.** J Crit Care. 2011;26(5):441–8.
134. Janssen HLA, Bienfait HP, Jansen CL, van Duinen SG, Vriesendorp R, Schimsheimer RJ, et al. **Fatal cerebral oedema associated with primary dengue infection.** J Infect. 1998;36(3):344–6.
135. Pontes RJS, Ruffino-Netto A. **Vigilância e busca ativa de casos suspeitos de dengue hemorrágico em Ribeirão Preto, São Paulo** / Surveillance and active search system for suspect cases of hemorrhagic dengue in Ribeirão Preto, São Paulo. Rev Panam Salud Publica. 1997;11(3):186–92.
136. Lee C-H, Teo C, Low AF. **Fulminant dengue myocarditis masquerading as acute myocardial infarction.** Int J Cardiol. 2009;136(3):e69–71.
137. Marques N, Gan V, Leo Y-S. **Dengue myocarditis in Singapore: two case reports.** Infection. 2013;41(3):709–14.
138. Mok Y, Quah J, Siau C. **A rare but potentially lethal complication of dengue.** Asian Pacific J Tropical Med. 2013;6(6):500–1.
139. Teixeira MG, Costa MCN, Barreto F, Barreto ML. **Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil: [review]** / Dengue: vinte e cinco anos da reemergência no Brasil: [revisão]. Cad Saude Publica. 2009;25(supl.1):S7–18.
140. Moraes GH, de Fatima DE, Duarte EC. **Determinants of mortality from severe dengue in Brazil: a population-based case-control study.** Am J Trop Med Hyg. 2013;88(4):670–6.
141. Jensenius M, Berild D, Ormaasen V, Mæhlen J, Lindegren G, Falk KI. **Fatal subarachnoidal haemorrhage in a Norwegian traveller with dengue virus infection.** Scand J Infect Dis. 2007;39(3):272–4.

142. Huhtamo E, Vuorinen S, Uzcátegui NY, Vapalahti O, Haapasalo H, Lumio J. **Fatal dengue virus infection in a Finnish traveler.** J Clin Virol. 2006;37(4):323–6.
143. Mia MS, Begum RA, Er AC, Abidin RDZRZ, Pereira JJ. **Trends of dengue infections in Malaysia, 2000–2010.** Asian Pacific J Tropical Med. 2013;6(6):462–6.
144. Díaz-Quijano FA, Waldman EA. **Factors associated with dengue mortality in Latin America and the Caribbean, 1995–2009: an ecological study.** Am J Trop Med Hyg. 2012;86(2):328–34.
145. Figueiró AC, Hartz ZMA, Brito CAA, Samico I, Siqueira Filha NT, Cazarin G, et al. **Óbito por dengue como evento sentinela para avaliação da qualidade da assistência: estudo de caso em dois municípios da Região Nordeste, Brasil, 2008.** Cad Saude Publica. 2011;27(12):2373–85.
146. Carabali et al. **Why are people with dengue dying? A scoping review of determinants for dengue mortality** BMC Infectious Diseases (2015) 15:301.
147. Chakravarti A, Arora R, Luxemburger C. **Fifty years of dengue in India.** Trans R Soc Trop Med Hyg. 2012;106(5):273–82.
148. Larrieu S, Cassadou S, Rosine J, Chappert JL, Bateau A, Ledrans M, et al. **Lessons raised by the major 2010 dengue epidemics in the French West Indies.** Acta Trop. 2014;131:37–40.
149. Nogueira RMR, Araújo JMG, Schatzmayr HG. **Dengue viruses in Brazil, 1986–2006.** Rev Panam Salud Publica. 2007;22(5):358–63.
150. Souza TBB, Dias JP. **Perfil epidemiológico da dengue no Município de Itabuna (BA), 2000 jun. 2009.** Revista Baiana de Saúde Pública. 2010;34:3.
151. Guzmán MG, Kourí G, Valdés L, Bravo J, Vázquez S, Halstead S. **Aumento de la gravedad de las infecciones secundarias por dengue-2: tasa de mortalidad en los brotes cubanos de 1981 y 1997.** Revista Panamerica de Salud Pública. 2002;11(4):223–7.

152. Cafferata ML, Bardach A, Rey-Ares L, Alcaraz A, Cormick G, Gibbons L, et al. **Dengue epidemiology and burden of disease in Latin America and the Caribbean: a systematic review of the literature and meta-analysis.** Value in Health Regional Issues. 2013;2(3):347–56.
153. Nogueira R, Filippis A, Coelho J, Sequeira P, Schatzmayr H, Paiva F, et al. **Dengue virus infection of the central nervous system (CNS): a case report from Brazil.** Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2002;33(1):68–71.
154. Nogueira R, Schatzmayr H, de Filippis A, dos Santos F, da Cunha R, Coelho J, et al. **Dengue virus type 3, Brazil, 2002.** Emerg Infect Dis. 2005;11(9):6.
155. Ramos C, Sánchez G, Pando RH, Baquera J, Hernández D, Mota J, et al. **Dengue virus in the brain of a fatal case of hemorrhagic dengue fever.** J Neurovirol. 1998;4(4):465–8.
156. Colombo Tatiana Elias et al. **Co-infection of dengue virus by serotypes 1 and 4 in patient from medium sized city from Brazil.** Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo vol.55 no.4 São Paulo July/Aug. 2013.
157. de Figueiredo Regina M.P. et al. **Co-infection of Dengue virus by serotypes 3 and 4 in patients from Amazonas, Brazil.** Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo vol.53 no.6 São Paulo Nov./Dec. 2011.
158. Furuya-Kanamori Luis et al. **Co-distribution and co-infection of chikungunya and dengue viroses.** BMC Infect Dis. 2016; 16: 84.
159. Dupont-Rouzeyro Myrielle. **Co -infection with Zika and Dengue Viruses in 2 Patients, New Caledonia, 2014.** Emerging Infectious Diseases. Volume 21, Number 2—February 2015.
160. Perdigão Anne Carolinne Bezerra. **Coinfection with influenza A(H1N1) and dengue virus in fatal cases.** Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 111(9): 588-591, September 2016.
161. Villamil-Gómez Wilmer E et al. **Zika, dengue, and chikungunya co-infection in a pregnant woman from Colombia.** International

Journal of Infectious Diseases. Volume 51, October 2016, Pages 135–138.

162. Volchkova Elena. **Co-infection of dengue fever and hepatitis A in a Russian traveler.** ID Cases Volume 5, 2016, Pages 67–68.
163. Chheng K, Carter MJ, Emary K, Chanpheaktra N, Moore CE, Stoesser N, et al. **A prospective study of the causes of febrile illness requiring hospitalization in children in Cambodia.** PLoS One. 2013;8(4), e60634.
164. 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.
165. . Vejchapipat P, Theamboonlers A, Chongsrisawat V, Poovorawan Y (2006) **An evidence of intestinal mucosal injury in dengue infection.** Southeast Asian J Trop Med Public Health 37: 79–82.
166. Limonta D, Capo´ V, Torres G, Pe´rez AB, Guzmá´n MG (2007) **Apoptosis in tissues from fatal dengue shock syndrome.** J Clin Virol 40: 50–54.
167. Gardner, I. D. **The effect of aging on susceptibility to infection.** Reviews of Infectious Disease 1980; 2:801-810.
168. Schneider, E. L. **Infectious diseases in the elderly.** Annals of Internal Medicine 1983; 98:395-400.
169. Yoshikawa, T. T., Norman, D. C., and Grahn, D. **Infections in the aging population.** Journal of the American Geriatrics Society 1985; 33:496-503.
170. Davies DF, Shock NW. **Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males.** J Clin Invest 1950;29:496-507.
171. Andrew S. Levey. **Chronic kidney disease, diabetes, and hypertension: what's in a name?** July 1, 2010 Volume 78, Issue 1, Pages 19–22

172. Bakhtawar K Mahmoodi, Kunihiro Matsushita, Mark Woodward, Peter J Blankestijn, Massimo Cirillo, Takayoshi Ohkubo, Peter Rossing, Mark J Sarnak, Bénédicte Stengel, Kazumasa Yamagishi, Kentaro Yamashita, Luxia Zhang, Josef Coresh, Paul E de Jong, Brad C Astor. **Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis.** *The Lancet*, 2012; DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61272-0
173. Caroline S Fox, Kunihiro Matsushita, Mark Woodward, Henk JG Bilo, John Chalmers, Hiddo J Lambers Heerspink, Brian J Lee, Robert M Perkins, Peter Rossing, Toshimi Sairenchi, Marcello Tonelli, Joseph A Vassalotti, Kazumasa Yamagishi, Josef Coresh, Paul E de Jong, Chi-Pang Wen, Robert G Nelson. **Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis.** *The Lancet*, 2012; DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61350-6
174. Zhang L, Wang F, Wang L, Wang W, Liu B, Liu J, et al. **Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey.** *Lancet* 2012;379:815-22.
175. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. **Prevalence of chronic kidney disease in the United States.** *JAMA* 2007;298:2038-47.
176. Zhang QL, Rothenbacher D. **Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review.** *BMC Public Health* 2008;8:117.
177. Arora P, Vasa P, Brenner D, Iglar K, McFarlane P, Morrison H, et al. **Prevalence estimates of chronic kidney disease in Canada: results of a nationally representative survey.** *CMAJ* 2013;185:E417-23.
178. Passos VMA et al. **Hipertensão arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional.** [Epidemiologia e Serviços de Saúde 2006; 15(1) : 35 – 45.

179. Brussels: International Diabetes Federation International Diabetes Federation. **IDF Diabetes Atlas** [Internet]. 6th ed.; 2014 [cited 2014 Jan 19]. Disponível em: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
180. Wiwanitkit V. **Magnitude and pattern of pulmonary pathology in fatal cases of dengue hemorrhagic fever in Thailand.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(9):1060.
181. Sharma SK, Gupta BS, Devpura G, Agarwal A, Anand S. **Pulmonary haemorrhage syndrome associated with dengue haemorrhagic fever.** *J Assoc Physicians India* 2007; 55:729-30.
182. Spiropoulou CF, Srikiatkachorn A. **The role of endothelial activation in dengue hemorrhagic fever and hantavirus pulmonary syndrome.** *Virulence* 2013; 4(6):525-36.
183. Rodrigues RS, Brum AL, Paes MV, Póvoa TF, Basilio-de-Oliveira CA, Marchiori E, Borghi DP, Ramos GV, Bozza FA. **Lung in dengue: computed tomography findings.** *PLoS One* 2014; 9(5):e96313.
184. Marchiori E, Ferreira JL, Bittencourt CN, de Araújo Neto CA, Zanetti G, Mano CM, Santos AA, Vianna AD. **Pulmonary hemorrhage syndrome associated with dengue fever, high-resolution computed tomography findings: a case report.** *Orphanet J Rare Dis* 2009; 5;4:8.
185. von Ranke FM, Zanetti G, Hochegger B, Marchiori E. **Infectious diseases causing diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: a state-of-the-art review.** *Lung.* 2013; 191(1):9-18.
186. Marchiori E, von Ranke F, Zanetti G, Hochegger B. **Dengue hemorrhagic fever: another cause of diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients.** *Respir Med.* 2012; 106(12):1807
187. Cadélis G. **Intra-alveolar hemorrhage associated with dengue and leptospirosis.** *Rev Pneumol Clin* 2012; 68(5):323-6
188. Zaki SA. **Pleural effusion and ultrasonography in dengue Fever.** *Indian J Community Med* 2011; 36(2):163.

189. Azim A, Sahoo JN, Baronia AK, Gurjar M, Singh RK, Poddar B, Ahmed A, Garg P, Saigal S. **Severe dengue with massive pleural effusion requiring urgent intercostal chest tube drainage: a case report.** Am J Emerg Med 2012; 30(2):389.e1-2
190. Karanth SS, Gupta A, Prabhu M. **Unilateral massive hemothorax in Dengue hemorrhagic fever: a unique presentation.** Asian Pac J Trop Med 2012;5(9):753-4.
191. Nagassar RP, Bridgelal-Nagassar RJ, McMorris N, Roye-Green KJ. **Staphylococcus aureus pneumonia and dengue virus coinfection and review of implications of coinfection.** BMJ Case Rep 2012; 2012. pii: bcr0220125804.
192. Miyata N, Yoshimura Y, Tachikawa N, Amano Y, Sakamoto Y, Kosuge Y. **Cavity Forming Pneumonia Due to Staphylococcus aureus Following Dengue Fever.** Am J Trop Med Hyg 2015; pii: 15-0045.
193. Karoli R, Bhat S, Fatima J, Verma P. **Acute lung injury after platelet transfusion in a patient with dengue fever.** Asian J Transfus Sci 2014; 8(2):131-4.
194. Premaratna R, Liyanaarachchi E, Weerasinghe M, de Silva HJ. **Should colloid boluses be prioritized over crystalloid boluses for the management of dengue shock syndrome in the presence of ascites and pleural effusions?** BMC Infect Dis 2011; 11:52
195. Kumar N, Gadpayle AK, Trisal D. **Atypical respiratory complications of dengue fever.** Asian Pac J Trop Med 2013; 6(10):839-40.
196. Arismendi-Morillo G, Mauriello-Rivas C, Maldonado-Reverol M, Fernández-Abreu M, Larreal M, Torres-Nava VG, Romero-Amaro Z. **Clinical and pathological correlation in fatal dengue cases found in Maracaibo, Venezuela.** Rev Cubana Med Trop 2011; 63(1):44-51.
197. Zhang FC, Zhao H, Li LH, Jiang T, Hong WX, Wang J, Zhao LZ, Yang HQ, Ma DH, Bai CH, Shan XY, Deng YQ, Qin CF. **Severe dengue outbreak in Yunnan, China, 2013.** Int J Infect Dis 2014;27:4-6.

198. Torres F.A. et al. **Lymphocytic myocarditis at autopsy in patients with dengue fever.** Braz J Infect Dis vol.17 no.5 Salvador Sept./Oct. 2013.
199. Kindermann I et al. **Update on myocarditis.** 2012 J. Am. Coll. Cardiol. 59, 779-792
200. Miranda CH et al. **Evaluation of cardiac involvement during dengue viral infection.** Clin Infect. Dis. 812-819. 2013.
201. Kabra SK et al. **Myocardial dysfunction in children with dengue haemorrhagic fever.** Natl Med J. India 11, 59-61. 1998.
202. Khongphatthanayothin A et al. **Myocardial depression in dengue haemorrhagic fever: prevalence and clinical description.** Pediatr. Crit. Care Med. 8, 524-529, 2007.
203. Yacoub S et al. **Cardiovascular manifestations of the emerging dengue pandemic.** Nature reviews cardiology. 2014, 335-345.
204. Póvoa TF, Alves AMB, Oliveira CAB, Nuovo GJ, Chagas VLA, Paes MV (2014) **The Pathology of Severe Dengue in Multiple Organs of Human Fatal Cases: Histopathology, Ultrastructure and Virus Replication.** PLoS ONE 9(4): e83386. doi:10.1371/journal.pone.0083386
205. Miranda, CH et al. **A case presentation of a fatal dengue myocarditis showing evidence for dengue virus induced lesion.** Eur. Heart. J Acute Cardiovasc. Care 2. 127-130. 2013.
206. Lizarrag Karlo and Nayer Ali . **Dengue-associated kidney disease.** Journal Nephropathol. 2014; 3(2): 57–62.
207. Picollo Oliveira JF, Burdmann Emmanuel . **Dengue-associated acute kidney injury.** Clin Kidney J (2015) 8 (6): 681-685.
208. Mendez A, Gonzalez G. **Dengue hemorrhagic fever in children: ten years of clinical experience.** Biomedica. 2003;23:180–193.

209. Lee IK, Liu JW, Yang KD. **Clinical characteristics and risk factors for concurrent bacteremia in adults with dengue hemorrhagic fever.** Am J Trop Med Hyg. 2005;72:221–226.
210. Khan NA, Azhar EI, El-Fiky S, Madani HH, Abuljadial MA, Ashshi AM. et al. **Clinical profile and outcome of hospitalized patients during first outbreak of dengue in Makkah, Saudi Arabia.** Acta Trop. 2008;105(1):39–44.
211. Wiwanitkit V. **Acute renal failure in the fatal cases of dengue hemorrhagic fever, a summary in Thai death cases.** Ren Fail. 2005;27(5):647.
212. Lee IK, Liu JW, Yang KD. **Clinical characteristics, risk factors, and outcomes in adults experiencing dengue hemorrhagic fever complicated with acute renal failure.** Am J Trop Med Hyg. 2009;80(4):651–5.
213. Laoprasopwattana K, Pruekprasert P, Dissaneewate P, et al. **Outcome of dengue hemorrhagic fever-caused acute kidney injury in Thai children.** J Pediatr. 2010; 157: 303–309.
214. Khalil MA, Sarwar S, Chaudry MA, et al. **Acute kidney injury in dengue virus infection.** Clin Kidney J 2012; 5: 390–394.
215. Khalil MA, Tan J, Khalil MA, et al. **Predictors of hospital stay and mortality in dengue virus infection-experience from Aga Khan University Hospital Pakistan.** BMC Res Notes 2014; 7: 473
216. Kuo MC, Lu PL, Chang JM, et al. **Impact of renal failure on the outcome of dengue viral infection.** Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1350–1356
217. Mohsin N, Mohamed E, Gaber M, et al. **Acute tubular necrosis associated with non-hemorrhagic dengue fever: a case report.** Renal Fail 2009; 31: 736–739

218. Repizo LP, Malheiros DM, Yu L, et al. **Biopsy proven acute tubular necrosis due to rhabdomyolysis in a dengue fever patient: a case report and review of literature.** Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2014; 56: 85–88
219. Wiersinga WJ, Scheepstra CG, Kasanardjo JS, et al. **Dengue fever-induced hemolytic uremic syndrome.** Clin Infect Dis 2006; 43: 800–801.
220. Upadhaya BK, Sharma A, Khaira A, et al. **Transient IgA nephropathy with acute kidney injury in a patient with dengue fever.** Saudi J Kidney Dis Transpl 2010; 21:521–525
221. Libraty DH, Endy TP, Hough H-SH et al. **Differing influences of virus burden and immune activation on disease severity in secondary dengue-3 virus infections.** J. Infect. Dis. 185(9), 1213–1221 (2002).
222. Vaughn DW, Green S, Kalayanaraj S et al. **Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity.** J. Infect. Dis. 181(1), 2–9 (2000).
223. Murgue B, Roche C, Chungue E, Deparis X. **Prospective study of the duration and magnitude of viraemia in children hospitalised during the 1996–1997 dengue-2 outbreak in French Polynesia.** J. Med. Virol. 60(4), 432–438 (2000).
224. Wang W-K, Chao D-Y, Kao C-L et al. **High levels of plasma dengue viral load during defervescence in patients with dengue hemorrhagic fever: implications for pathogenesis.** Virology 305(2), 330–338 (2003).
225. Wang W-K, Chen H-L, Yang C-F et al. **Slower rates of clearance of viral load and virus-containing immune complexes in**

- patients with dengue hemorrhagic fever. Clin. Infect. Dis. 43(8), 1023–1030 (2006).
226. Candice YY Chan, Eng Eong Ooi. **Dengue: an update on treatment options.** Future Microbiology Vol. 10, No. 12, Pages 2017-2031 December 2015.
227. Ngo NT, Cao XT, Kneen R et al. **Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour.** Clin. Infect. Dis. 32(2), 204–213 (2001).
228. Wagner BK, D'Amelio LF. **Pharmacologic and clinical considerations in selecting crystalloid, colloidal, and oxygen-carrying resuscitation fluids, Part 1.** Clin. Pharm. 12(5), 335–346 (1993).
229. Wills BA, Nguyen MD, Ha TL et al. **Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome.** N. Engl. J. Med. 353(9), 877–889 (2005).
230. Dung NM, Day NP, Tam DT et al. **Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens.** Clin. Infect. Dis. 29(4), 787–794 (1999).
231. Karakus A, Banga N, Voorn GP, et al. **Dengue shock syndrome and rhabdomyolysis.** Neth J Med 2007;65: 78–81
232. Malheiros SM, Oliveira AS, Schmidt B, et al. **Dengue. Muscle biopsy findings in 15 patients.** Arq Neuropsiquiatr 1993; 51: 159–164
233. Kalita J, Misra UK, Mahadevan A, et al. **Acute pure motor quadriplegia: is it dengue myositis?** Electromyogr Clin Neurophysiol 2005; 45: 357–361

234. Said SM, Elsaeed KM, Alyan Z. **Benign acute myositis in association with acute dengue viruses' infections.** Egypt J Neurol Psychiat Neurosurg 2008; 45: 193–200
235. Misra UK, Kalita J, Maurya PK, et al. **Dengue-associated transient muscle dysfunction: clinical, electromyography and histopathological changes.** Infection 2012; 40: 125–130
236. Huang SY, Lee IK, Liu JW, et al. **Clinical features of and risk factors for rhabdomyolysis among adult patients with dengue virus infection.** Am J Trop Med Hyg 2015; 92: 75–81.
237. Nath P, Agrawal DK, Mehrotra RM. **Ultrastructural changes in skeletal muscles in dengue virus-infected mice.** J Pathol 1982; 136: 301–305
238. Gandini M, Reis SR, Torrentes-Carvalho A, et al. **Dengue-2 and yellow fever 17DD viruses infect human dendritic cells, resulting in an induction of activation markers, cytokines and chemokines and secretion of different TNF- α and IFN- α profiles.** Mem Inst Oswaldo Cruz 2011; 106: 594–605
239. Davis JS, Bourke P. **Rhabdomyolysis associated with dengue virus infection.** Clin Infect Dis 2004; 38: e109–e111
240. Bosch X, Poch E, Grau JM. **Rhabdomyolysis and acute kidney injury.** N Engl J Med 2009; 361: 62–72
241. Finsterer J, Kongchan K. **Severe, persisting, steroid-responsive dengue myositis.** J Clin Virol 2006; 35: 426–428
242. Lim M, Goh HK. **Rhabdomyolysis following dengue virus infection.** Singapore Med J 2005; 46: 645–646
243. Viegas Anna Paula Bise. **Factors associated to the access to health services from the point of view of professionals and users of basic reference unit.** Saúde Soc. São Paulo, v.24, n.1, p.100-112, 2015.
244. Almeida, C. et al. **Health sector reform in Brazil: a case study of inequity.** International Journal of Health Services, Baltimore, v. 30, n. 1, p. 129-162, 2000.

245. Donabedian, A. **An introduction to quality assurance in health care.** New York: Oxford University, 2003
246. Giovanella, L.; Fleury, S. **Universalidade da atenção à saúde: acesso como categoria de análise.** In: EIBENSCHUTZ, C. (Org.). Política de saúde: o público e o privado. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1996. p. 177-198.
247. Jesus, W. L. A.; Assis, M. M. A. **Revisão sistemática sobre o conceito de acesso nos serviços de saúde: contribuições do planejamento.** Ciência & Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 161-170, 2010.
248. Mendoza-Sassi, R.; Beria, J. U. **Utilización de los servicios de salud: una revisión sistemática sobre los factores relacionados.** Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 17, n. 4, p. 819- 832, 2001.
249. Rosa Filho, L. A. et al. **Fatores associados à continuidade interpessoal na atenção à saúde: estudo de base populacional.** Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, p. 915-925, 2008.
250. Santos, L.; Andrade, L. O. M. **Acesso às ações e serviços de saúde: uma visão polissêmica.** Ciência & Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 17, n. 11, p. 2876-2878, 2012.
251. Travassos, C.; Martins, M. **Uma revisão sobre os conceitos de acesso e utilização de serviços de saúde.** Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 20, n. 2, p. 190-198, 2004.
252. Mattos RA. **Os sentidos da integralidade: algumas reflexões acerca de valores que merecem ser defendidos.** In: Pinheiro R, Mattos RA, organizadores. Os sentidos da integralidade na atenção e no cuidado à saúde. Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro/ABRASCO; 2001, p. 39-64.
253. Cecílio, L. C. **As Necessidades de saúde como centro estruturante na luta pela integralidade e eqüidade na atenção em saúde.** In: PINHEIRO, R.; MATTOS, R. A. de (Org.). *Os sentidos da*

integralidade na atenção e no cuidado à saúde. Rio de Janeiro: UERJ/IMS/ABRASCO, 2001. p.113-126.

254. Mattos, R. A. de. **Os Sentidos da integralidade: algumas reflexões acerca dos valores que merecem ser defendidos**. In: PINHEIRO, R; MATTOS, R. A. de (Org.). *Os sentidos da integralidade*. Rio de Janeiro: IMS/UERJ/ABRASCO, 2001. p. 39-64.
255. Pinheiro, R. **As práticas do cotidiano na relação oferta e demanda dos serviços de saúde: um campo de estudo e construção de integralidade**. In: Pinheiro, R.; MATTOS, R. A. de (Org.). *Os sentidos da integralidade na atenção e no cuidado à saúde*. Rio de Janeiro: UERJ/IMS/Abrasco, 2001, p. 65-112.
256. Ngo NT, Cao XT, Kneen R et al. **Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour**. *Clin. Infect. Dis.* 32(2), 204–213 (2001).
257. Wagner BK, D'Amelio LF. **Pharmacologic and clinical considerations in selecting crystalloid, colloidal, and oxygen-carrying resuscitation fluids**, Part 1. *Clin. Pharm.* 12(5), 335–346 (1993).
258. Wills BA, Nguyen MD, Ha TL et al. **Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome**. *N. Engl. J. Med.* 353(9), 877–889 (2005).
259. Dung NM, Day NP, Tam DT et al. **Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens**. *Clin. Infect. Dis.* 29(4), 787–794 (1999).
260. Kalayanaroj S. **Choice of colloidal solutions in dengue hemorrhagic fever patients**. 2008 *J. Med. Assoc. Thai.* 91(Suppl. 3), S97–S103.
261. Perel P, Roberts I. **Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients**. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6:CD000567.

262. Hoke CH1, Nisalak A, Sangawhipa N, Jatanasen S, Laorakapongse T, Innis BL, Kotchasene S, Gingrich JB, Latendresse J, Fukai K, et al. **Protection against Japanese encephalitis by inactivated vaccines.** N Engl J Med. 1988 Sep 8;319(10):608-14.
263. Basu et al. **Dengue 2 virus inhibits in vitro megakaryocytic colony formation and induces apoptosis in thrombopoietin-inducible megakaryocytic differentiation from cord blood CD34+ cells.** Immunology and Medical microbiology, 61-65, 2008.
264. Noisakran S et al. **Infection of bone marrow cells by dengue virus in vivo.** Experimental hematology, 43-54, 2012.
265. La Russa, VF, Innis **BL Mechanisms of dengue virus-induced bone marrow suppression.** Clinical Haematology, 1995.
266. Laurenti Ruy, Mello Jorge Maria Helena Prado, Davidson Gotlieb Sabina Léa . **Quality analysis of Brazilian vital statistics: the experience of implementing the SIM and SINASC systems.** Ciência & Saúde Coletiva, 12(3):643-654, 2007.

APÊNDICE

RESUMO

Introdução: os óbitos por dengue têm sido bastante estudados, porém não se conhece suficientemente bem todos os fatores associados.

Objetivo: identificar os fatores associados à mortalidade por dengue no Distrito Federal, Brasil, no período de 2007 a 2015.

Métodos: estudo epidemiológico com componentes descritivo e analítico, tipo caso-controle, de base hospitalar, de 71 óbitos por dengue ocorridos no Distrito Federal, Brasil, entre janeiro de 2007 e dezembro de 2015. O grupo de casos (pacientes que tiveram dengue com pelo menos um sinal de alarme, internados na rede pública ou privada do DF e evoluíram para óbito), foi comparado com o grupo controle (pacientes que tiveram dengue com pelo menos um sinal de alarme, internados na rede pública ou privada do DF e que sobreviveram). *Casos e controles* foram confirmados por critério laboratorial. As informações foram coletadas a partir de prontuários médicos, sendo analisadas, entre outras, algumas variáveis relacionadas à qualidade da assistência médica. Utilizou-se a regressão logística para a identificação dos fatores associados aos óbitos. A regressão logística multivariada foi realizada utilizando-se a análise de variância (ANOVA) do modelo completo, empregando-se, posteriormente, o teste qui-quadrado.

Resultados: as seguintes variáveis foram associadas aos óbitos: “idade maior que 45 anos”, “presença de diabetes”, de “hipertensão arterial sistêmica”, de valores de “uréia maiores que 50 mg/dl”, de “leucócitos menores ou iguais a 4.000/mm³”, “tempo entre o início dos sintomas e o primeiro atendimento maior ou igual a 3 dias” e “percorreu três ou mais serviços de saúde”.

Conclusões: as variáveis selecionadas foram consideradas fatores importantes para a ocorrência dos óbitos por dengue no Distrito Federal. Sugere-se a adoção de medidas nos serviços de saúde que garantam um atendimento mais adequado a esses pacientes.

ABSTRACT

Introduction: while there have been many studies about deaths by dengue, it is not well known all the risk factors associated with such deaths.

Objective: to identify the risk factors associated with dengue mortality in the Brazilian Federal District, Brazil, during the period 2007 to 2015.

Methods: an epidemiological study with a descriptive and an analytical components, a case-control, hospital-based, of 71 deaths from dengue in the Federal District, Brazil, occurred from January 2007 to December 2015. The case group (patients who had at least one warning sign, from the public or private hospital networks of Federal District, who died) was compared to the control group (patients who had at least one warning sign, from the public or private hospital networks of Federal District, who did not die). Cases and controls were confirmed by laboratorial criteria. The information was gathered by means of medical records, which were also analysed for quality of the medical service offered to the inpatients. Logistic regression was performed to identify the factors associated to the deaths. Multivariate logistic regression used the analysis of variance (ANOVA) of the complete model, and the chi-square test afterwards.

Results: the following variables were associated to deaths: "age greater than 45 years", "presence of diabetes", "systemic arterial hypertension", "urea values greater than 50 mg / dl", "leukocytes less than or equal to 4,000 / mm³," time between onset of symptoms and first care greater than or equal to 3 days "and" went through three or more health services".

Conclusions: the selected variables were considered important factors for the occurrence of dengue deaths in the Federal District, Brazil. It is suggested to adopt measures in the health services that guarantee a more adequate care for these patients.

INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença infecciosa aguda viral transmitida pela picada de mosquitos do gênero *Aedes*. O vírus da dengue (DENV), pertence ao gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, com quatro sorotipos antígenicamente distintos - DENV-1,-2,-3 e -4. Atualmente, a dengue está presente na maior parte dos países asiáticos e da América Latina e tem se tornado uma causa frequente de hospitalização e morte nestas regiões (1). No Distrito Federal, o período de 2007 a 2015, foi caracterizado pelo aumento da frequência de formas graves da doença e dos óbitos, além do surgimento de epidemias no ano de 2010 e no período de 2013 à 2015.

Embora os coeficientes de letalidade por dengue abaixo de 1%, em relação aos casos graves, estejam sendo considerados aceitáveis no Brasil, a expressão clínica da dengue vem se agravando no decorrer do tempo em todo o país. A proporção de casos graves no Brasil, entre 1990 e 2000, em relação ao total de notificações de dengue, esteve em torno de 0,06%, ao passo que no período de 2001 a 2011 foi quase sete vezes maior (2). Também a taxa de hospitalizações, outro indicador de gravidade, que até o ano 2000 apresentou valor máximo de 6 por 100 mil habitantes, em 2001 foi mais de duas vezes superior (14,1 por 100 mil habitantes); em 2010 já havia alcançado o patamar de 49,7 por 100 mil habitantes (2).

Os determinantes da letalidade por dengue são complexos e variados, envolvendo fatores biológicos do hospedeiro, de virulência do DENV, assistenciais - que dizem respeito ao atendimento e à qualidade dos serviços de saúde - e socioeconômicos que podem se relacionar às dificuldades de acesso aos serviços de saúde, retardando o início de medidas de suporte adequadas (3).

Visto que, na maioria das circunstâncias, o óbito por dengue é considerado um evento evitável, a redução do coeficiente de letalidade por este agravo torna-se um desafio (4). Neste contexto, os objetivos deste trabalho foram identificar os fatores associados ao óbito por dengue no Distrito Federal, Brasil.

MÉTODO:

Estudo epidemiológico com componentes descritivo e analítico, do tipo caso-controle, realizado no Distrito Federal, Brasil, com base em dados de pacientes que adoeceram no período de 2007 a 2015, registrados no SIM (Sistema de Informações sobre Mortalidade) e no SIH (Sistema de Informação Hospitalar) e notificados ao SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), que apresentaram pelo menos um sinal de alarme da doença, laboratorialmente confirmada, e que evoluíram para óbito (*casos*) ou não (*controles*), na rede pública e privada, sejam eles residentes no DF ou provenientes de outras Unidades da Federação.

Foram considerados sinais de alarme para finalidade desse estudo: vômitos persistentes, dor abdominal intensa e contínua, desconforto respiratório com ou sem evidência de acúmulo de líquidos (derrame pleural/pericárdico/ascite), hipotensão postural e/ou lipotimia, hepatomegalia, sangramentos com ou sem instabilidade hemodinâmica, alterações neurológicas (letargia e/ou irritabilidade) e diminuição da contagem de plaquetas para valores menores que 25.000/mm³ (2).

Os pacientes foram caracterizados de acordo com variáveis demográficas, características assistenciais, clínicas e laboratoriais. Aqueles que evoluíram para óbito constituíram os *casos* e os que sobreviveram foram os *controles*. A razão de chances (*odds ratio-OR*) foi a medida de associação utilizada. Os *controles* foram selecionados por meio de sorteio aleatório no banco do SIH entre as pessoas internadas na mesma semana de ocorrência do *caso*, com pelo menos um sinal de alarme, cujo diagnóstico foi confirmado por critério laboratorial. A listagem para sorteio dos *controles* foi ordenada por data de internação.

As informações tanto dos *casos* como dos *controles* foram obtidas a partir dos prontuários dos pacientes cujo acesso foi obtido mediante consentimento prévio, assegurando-se total sigilo das informações coletadas. Considerou-se nesse estudo, a classificação de casos de dengue adotada pela Organização Mundial de Saúde em 2009 a qual discrimina os casos em dengue com e sem sinais de alarme e dengue grave (1).

As tabelas numeradas de 1 a 6, mostram a caracterização das variáveis em estudo e os resultados das análises estatísticas. A regressão logística multivariada foi feita utilizando-se a análise de variância (ANOVA) do modelo completo, empregando-se, posteriormente, o teste qui-quadrado. Para o processamento eletrônico dos dados foi utilizado o software R versão 3.2.3. R Core Team (2015). O presente trabalho foi realizado de acordo com os princípios éticos que regem a pesquisa com seres humanos constantes na Declaração de Helsinque. Essa declaração é um importante documento na história da ética em pesquisa, e surge como o primeiro esforço significativo da comunidade médica para regulamentar a investigação em si. É considerada como sendo o 1º padrão internacional de pesquisa biomédica.

RESULTADOS:

A dengue vinha assumiu um padrão endêmico no Distrito Federal, no período de 2007 a 2015, com ocorrência de casos de forma diferenciada entre as cidades. Epidemias com incidência de casos superiores a 300 casos/100.000 habitantes ocorreram nos anos de 2010 e no período de 2013-2015. O principal sorotipo isolado no período foi o DENV1. O coeficiente de letalidade por dengue no Distrito Federal, calculado sobre o número de casos confirmados laboratorialmente, no período de 2007 a 2015, variou de 0,07 a 0,49 %. Estratificando-o por faixa etária, observou-se que no período estudado, o maior aumento ocorreu no grupo etário de maiores de 45 anos. De 2007 a 2015, foram confirmados 93 óbitos por dengue no DF, contudo 19 foram confirmados por critério clínico-epidemiológico e três apresentaram exames de confirmação do diagnóstico de dengue com resultados discordantes, esses casos foram excluídos da presente análise (Figura 1).

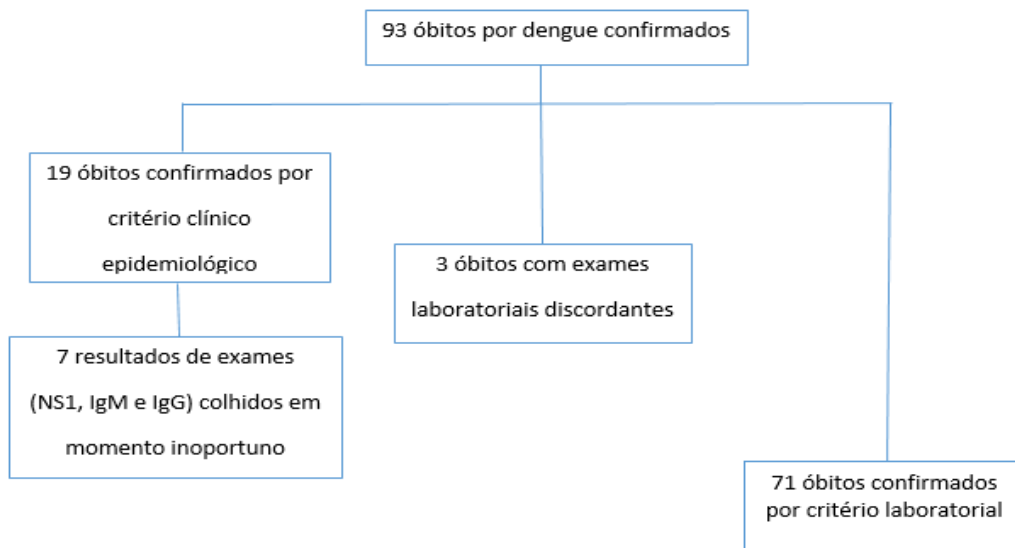


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos óbitos por dengue classificados para estudo no Distrito Federal, Brasil, no período de 2007 a 2015.

Foram selecionados os 71 óbitos por dengue, confirmados por critério laboratorial, os quais foram definidos como *casos*. Para o grupo *controle*, foram selecionados 71 pacientes com dengue, com pelo menos um sinal de alarme, também confirmados por

critério laboratorial, internados na rede pública ou privada do DF, na mesma semana da internação dos *casos*.

Em relação à idade dos *casos*, a média encontrada foi de 49 anos (desvio padrão = 21,9), com idade mínima de 6 anos e máxima de 97 anos. Entre os *controles*, verificou-se média de 28,5 anos de idade (desvio padrão= 21,2), com idade mínima de 2 anos e máxima de 84 anos. No grupo dos *casos*, 54% (39/71) foram do sexo masculino. A mesma proporção foi encontrada no grupo *controle*. A análise estatística, segundo variáveis relativas às características demográficas da população em estudo, no Distrito Federal, de 2007 a 2015, estão apresentadas na tabela 1.

Tabela 1. Variáveis demográficas da população em estudo no Distrito Federal, Brasil, de 2007 a 2015.

Variáveis	casos		controles		ORna	ORa	IC 95%	Valor de p
	N=71	%	N=71	%				
Idade>45 anos								
Sim	41	57,8	17	24	4,34	4,29	2,00-9,55	<0,001
Não	30	42,2	54	76				
Sexo masculino								
Sim	39	55	39	55	1	1	0,49 - 2,04	1
Não	32	45	32	45				
Reside no DF								
Sim	52	73,3	61	86	0,449	0,451	0,0171-1,127	0,095
Não	19	26,7	10	14				

ORna= *Odds ratio* não ajustado. ORa= *Odds ratio* ajustado

Em relação às características assistenciais, apresentadas na tabela 2, observa-se que, a maior parte dos *casos* (64,7%), demorou mais de três dias para procurar atendimento, muitas vezes já apresentando sinais de alarme na primeira consulta, o que pode ter retardado o início de medidas de suporte adequado, favorecendo a evolução para o desfecho fatal. A demora na procura de atendimento, foi responsável por uma chance três vezes maior de ocorrência de óbito no grupo dos *casos*.

Tabela 2. Variáveis relativas às características assistenciais da população em estudo no Distrito Federal, Brasil, de 2007 a 2015.

Variáveis	Casos		Controles		ORna	ORa	IC 95%	Valor de p
	N=71	%	N=71	%				
Tempo entre início dos sintomas e 1º atendimento maior ou igual a 3 dias								

Sim	46	64,8	27	38	2,999	2,974	1,435-6,292	0,002
Não	25	35,2	44	62				
Local de ocorrência do último atendimento em hospital público								
Sim	56	78,8	66	93	0,283	0,285	0,076-0,892	0,028
Não	15	21,2	5	7				
Número de serviços percorridos maior ou igual a 3								
Sim	17	24	4	5,7	5,273	5,216	1,576-22,57	0,004
Não	54	76	67	94,3				
Acesso à UTI								
Sim	34	47,8	2	2,8	31,7	30,99	7,269-280,8	<0,001
Não	37	52,2	69	97,2				
Tempo de internação maior ou igual 5 dias								
Sim	13	18,3	1	1,4	15,69	15,46	2,2-676,1	0,001
Não	58	81,7	70	98,6				

ORna= *Odds ratio* não ajustado. ORa= *Odds ratio* ajustado

A maior parte dos atendimentos dos *casos* e *controles* ocorreu em hospitais públicos, onde o *odds ratio* foi considerado um fator de proteção (OR=0,285). Por outro lado, os pacientes que tiveram que percorrer três ou mais serviços de saúde, tiveram uma chance 5,27 vezes maior de evolução para o óbito. As variáveis, acesso à UTI e tempo de internação maior que 5 dias, apresentaram os maiores valores de *odds ratio* 31,7 e 15,69 - respectivamente. Contudo, essas variáveis podem ter interagido, uma vez que os pacientes internados em UTI e com período de internação mais prolongado, apresentaram quadros clínicos mais complicados.

Os óbitos por dengue podem ocorrer por: choque hipovolêmico, sangramentos volumosos ou grave comprometimento de órgãos (2). Do total de óbitos por dengue analisados neste estudo 66% (47/71) apresentaram instabilidade hemodinâmica e choque, 28% (20/71) apresentaram grave envolvimento de órgãos e 5% (4/71) apresentaram sangramentos graves.

Entre os pacientes que apresentaram grave envolvimento de órgãos, 15,4% (11/71) tiveram AST/ALT >1.000 U/l; 11,2% (8/71) mostraram evidências laboratoriais de dano miocárdico e houve um caso de encefalite grave - 1,4% (1/71). Dos *casos* que,

pela avaliação clínica e laboratorial, evidenciaram sangramento grave, 4,2% (3/71) tiveram hematêmese/melena e 1,4% (1/71) apresentou hemorragia grave no SNC. No grupo *controle* 5% (4/71) tiveram instabilidade hemodinâmica, mas não houve neste grupo, comprometimento grave de órgãos nem sangramentos graves.

A proporção de pacientes com doenças associadas, foi maior no grupo de *casos* que no grupo *controle*, 59% (42/71) e 35% (25/71), respectivamente (OR= 2,65, p<0,01, IC=1,28-5,56). Entre os 18 *casos* com idade superior a 65 anos, apenas dois não apresentavam doenças associadas. As doenças que mais frequentemente estiveram associadas no grupo dos *casos* foram em ordem decrescente: hipertensão arterial sistêmica-HAS 30,9% (22/71), doença pulmonar obstrutiva crônica-DPOC 12,6% (9/71), doenças cardíacas 11,2% (8/71) e diabetes mellitus-DM 9,8% (7/71). No grupo *controle*, as principais doenças associadas em ordem decrescente foram: HAS 12,6% (9/71), déficit cognitivo 5,6% (4/71), DM 4,2% (3/71) e doença cardíaca prévia 4,2% (3/71). A tabela 3 mostra as variáveis relativas às doenças ou condições associadas em casos e controles desse estudo. Entre os *casos*, 7% (5/71) apresentaram obesidade, 5,6% (4/71) apresentaram anemia falciforme, 4,2% (3/71) estiveram em uso de corticosteróides para tratamento de doenças reumatológicas, 5,6% (4/71) já possuíam diagnóstico prévio de neoplasias malignas, 2,8% (2/71) estavam em uso de anticoagulantes para tratamento de doenças tromboembólicas e 2,8% (2/71) faziam uso de bebida alcoólica ou drogas ilícitas. Essas características não estiveram presentes no grupo *controle*. Por outro lado, doença prostática e sequelas de acidente vascular cerebral prévio estiveram presentes apenas no grupo *controle* na proporção de 1,4% (1/71) cada.

Tabela 3. Variáveis relativas às doenças/condições associadas em casos e controles, Distrito Federal, Brasil, 2007 a 2015.

Variáveis	Casos		Controles		ORna	ORa	IC 95%	Valor de p
	N=71	%	N=71	%				
DM								
• sim	7	9,9	3	4,3	2,479	2,464	0,534-15,4	0,326
• não	64	90,1	68	95,7				
DPOC								

ORna= Odds ratio não ajustado. ORa= Odds ratio ajustado

• sim	9	12,6	1	1,4	10,16	10,03	1,326-451,6	0,017
• não	62	87,4	70	98,6				
D. cardíaca prévia								
• sim	8	11,2	3	4,2	2,878	2,858	0,649-17,46	0,208
• não	63	88,8	68	95,8				
D. hepática prévia								
• sim	3	4,3	2	2,9	1,522	1,518	0,168-18,7	1
• não	68	95,7	69	97,1				
HAS								
• sim	22	30,9	9	12,7	3,093	3,069	1,225-8,29	0,014
• não	49	69,1	62	87,3				
Hipotireoidismo/hipopituitarismo								
• sim	2	2,9	3	4,3	0,657	0,659	0,053-5,94	1
• não	69	97,1	68	95,7				
Gestação								
• sim	1	1,4	4	5,6	0,239	0,240	0,005-2,521	0,366
• não	70	98,6	67	94,4				
D. renal prévia								
• sim	4	5,6	2	2,8	2,06	2,05	0,283-23,37	0,681
• não	67	94,4	69	97,2				
Hiperlipidemia								
• sim	2	2,8	1	1,4	2,029	2,019	0,103-121,4	1
• não	69	97,2	70	98,6				
Outras doenças infecciosas (HIV: 2 controles, D. Chagas:1 caso, Hepatite B: 1 caso)								
• sim	2	2,8	2	2,8	1	1	0,071-14,16	1
• não	69	97,2	69	97,2				
Déficit cognitivo								
• sim	4	5,6	4	5,6	1	1	0,178-5,604	1
• não	67	94,4	67	94,4				

As manifestações hemorrágicas, conforme a tabela 4, estiveram presentes em 67,6% (48/71) dos *casos* e em 47,8% (34/71) dos *controles*. Contudo, hemorragias pequenas, sem impacto hemodinâmico, foram, inclusive, mais frequentes nos *controles* do que nos *casos*. Em relação à localização dos sangramentos, epistaxe esteve presente em

18,3% (13/71) dos *casos* e 15,4% (11/71) dos *controles*, sangramento gengival em 14% (10/71) dos *casos* e 9,8% (7/71) dos *controles*, hematúria em 12,6% (9/71) dos *casos* e 7% (5/71) dos *controles*, petéquias espontâneas em 5,6% (4/71) dos *casos* e 7% (5/71) dos *controles*, sangramentos gastrointestinais em 18,3% (13/71) dos *casos* e 4,2% (3/71) dos *controles*, hemorragia pulmonar em 14% (10/71) dos *casos* e 1,4% (1/71) dos *controles*, hemorragia subconjuntival em 2,8% (2/71) dos *casos* e 2,8% (2/71) dos *controles*, metrorragia em 8,4% (6/71) dos *casos* e 5,6% (4/71) dos *controles*, equimoses ou hematomas em 11,2% (8/71) dos *casos* e 2,8% (2/71) dos *controles*. Os sangramentos em mediastino, hemorragias cerebrais e sangramentos em locais de punção venosa estiveram presentes apenas nos *casos* nas seguintes proporções, respectivamente: 1,4% (1/71), 8,4% (6/71) e 9,8% (7/71).

Tabela 4. Variáveis relativas às manifestações hemorrágicas encontradas em casos e controles no Distrito Federal, Brasil, 2007 a 2015.

Variáveis	Casos		Controles		ORna	ORa	IC 95%	Valor de p
	N=71	%	N=71	%				
Hemorragia sem alteração hemodinâmica								
• sim	21	29,5	32	45	0,512	0,514	0,241-1,08	0,082
• não	50	70,5	39	55				
Hemorragia com alteração hemodinâmica ou envolvimento de SNC								
• sim	27	38	2	2,8	21,17	20,78	4,825-189	<0,001
• não	44	62	69	97,2				

ORna= Odds ratio não ajustado. ORa= Odds ratio ajustado

Os principais sinais de alarme encontrados nos *casos*, no dia da admissão no hospital, foram em ordem decrescente: contagem de plaquetas <100.000/mm³ e/ou sangramentos leves- 74,6% (53/71), desconforto respiratório 61,9% (44/71), manifestações neurológicas 36,6% (26/71) e vômitos persistentes 32,3% (23/71). Nos *controles* os principais sinais de alarme encontrados foram em ordem decrescente: contagem de plaquetas <100.000/mm³ e/ou sangramentos leves- 57,7% (41/71), vômitos persistentes 45% (32/71), dor abdominal intensa e contínua 43,6% (31/71) e manifestações neurológicas 30% (22/71). Derrame pericárdico e ascite estiveram presentes apenas nos *casos*, nas seguintes proporções respectivamente: 5,6% (4/71) e

4,2% (3/71). A tabela 5 apresenta os dados da análise estatística que foi realizada em *casos e controles*.

Manifestações atípicas de dengue estiveram presentes em 36,6% (26/71) dos *casos* e 8,4% (6/71) dos *controles* sendo que o abdome agudo, Síndrome de Guillain Barré e a colecistite alitiásica estiveram presentes na mesma proporção em *casos e controles*, ou seja, 1,4% (1/71). Diarréia esteve presente em 2,8% dos *casos* (2/71) e 5,6% dos *controles* (4/71). Hemorragia pulmonar, hepatoesplenomegalia, miocardite e hepatite com AST/ALT maior que 1.000 U/l estiveram presentes apenas nos *casos*, nas seguintes proporções respectivamente: 5,6% (4/71), 1,4% (1/71), 11,2% (8/71) e 15,4% (11/71). Por outro lado, rabdomiólise esteve presente apenas no grupo *controle* na proporção de 1,4% (1/71). A encefalite esteve presente em 1,4% dos *casos e controles* (1/71).

Tabela 5. Variáveis relativas aos sinais de alarme encontrados em casos e controles no Distrito Federal, Brasil, 2007 a 2015.

Variáveis	Casos		Controles		ORna	ORa	IC 95%	Valor de p
	N =71	%	N =71	%				
Vômitos persistentes								
• sim	23	32,3	32	45	0,584	0,586	0,278-1,22	0,168
• não	48	67,7	39	55				
Dor abdominal intensa e contínua								
• sim	20	28,1	31	43,6	0,506	0,509	0,236-1,075	0,080
• não	51	71,9	40	56,4				
Desconforto respiratório								
• sim	44	62	9	12,7	11,23	11	4,526-29,43	<0,001
• não	27	38	62	87,3				
Lipotimia/hipotensão postural								
• sim	13	18,3	4	5,6	3,754	3,721	1,072-16,54	0,036
• não	58	81,7	67	94,4				
Manifestações neurológicas								
• sim	25	35,2	21	29,5	1,294	1,292	0,603-2,787	0,591
• não	46	64,8	50	70,5				

Hepatomegalia									
•	sim	12	17	6	8,5	2,203	2,191	0,707-7,589	0,206
•	não	59	83	65	91,5				
Derrame pleural									
•	sim	15	21,2	7	9,8	2,449	2,434	0,86-7,588	0,103
•	não	56	78,8	64	90,2				
Derrame pericárdico									
•	sim	4	5,6	0	0				0,12
•	não	67	94,4	71	100				
Ascite									
•	sim	3	4,3	4	5,7	0,739	0,741	0,105-4,558	1
•	não	68	95,7	67	94,3				

ORna= *Odds ratio* não ajustado. ORa= *Odds ratio* ajustado

As principais alterações em exames complementares e em exames de imagem de tórax apresentadas durante a internação, foram apresentadas na tabela 6.

Tabela 6. Variáveis relativas aos resultados dos exames laboratoriais e de imagem de tórax de casos e controles no Distrito Federal, Brasil, 2007 a 2015.

Var	Casos		Controles		ORna	ORa	IC 95%	Valor de p
	N=71	%	N=71	%				
Hematócrito maior ou igual a 50%								
sim	6	8,4	2	2,8	3,185	3,161	0,540-33,11	0,275
não	65	91,6	69	97,2				
Plaquetas menores ou iguais a 25.000/mm³								
sim	15	21,2	6	8,4	2,902	2,881	0,975-9,696	0,057
não	56	78,8	65	91,6				
Leucócitos menores ou iguais a 4.000/ mm³								
sim	22	30,9	33	46,4	0,517	0,52	0,245-1,084	0,085
não	49	69,1	38	53,6				
Albumina < 3,4 g/dl								
sim	35	49,2	15	21,2	3,63	3,595	1,644-8,167	<0,001
não	36	50,8	56	78,8				
Proteína total < menor ou igual a 6g/dl								
sim	22	30,9	11	15,4	2,449	2,434	1,014-6,139	0,046
não	49	69,1	60	84,6				
TGO maior ou igual a 114 U/l								
sim	40	56,4	19	26,7	3,531	3,498	1,653-7,615	<0,001
não	31	43,6	52	73,3				

TGP maior ou igual a 123 U/l								
sim	24	33,8	10	14	3,115	3,09	1,276-7,987	0,01
não	47	66,2	61	86				
Bilirrubina total maior ou igual a 1 mg/dl								
sim	32	45	5	7	10,83	10,65	3,704-37,94	<0,001
não	39	55	66	93				
Bilirrubina direta maior ou igual a 0,2 mg/dl								
sim	34	47,9	9	12,7	6,33	6,244	2,579-16,53	<0,001
não	37	52,1	62	87,3				
Bilirrubina indireta > maior ou igual a 0,8 mg/dl								
sim	21	29,6	3	4,3	9,52	9,385	2,593-51,81	<0,001
não	50	70,4	68	95,7				
Sódio menor ou igual a 135 mEq/l								
sim	18	25,4	2	2,8	11,72	11,55	2,584-107	<0,001
não	53	74,6	69	97,2				
Potássio menor ou igual a 3,6 mEq/l								
sim	12	17	4	5,7	3,407	3,379	0,957-15,16	0,061
não	59	83	67	94,3				
Uréia maior ou igual a 50 mg/dl								
sim	50	70,4	3	4,2	53,97	52	14,59-287	<0,001
não	21	29,6	68	95,8				
Creatinina maior ou igual a 1,4 mg/dl								
sim	43	60,5	1	1,4	107,5	104,1	16,11-4403	<0,001
não	28	39,5	70	98,6				
Alterações em radiografias de tórax								
sim	21	29,6	7	9,9	3,84	3,804	1,417-11,47	0,005
não	50	70,4	64	90,1				

ORna= Odds ratio não ajustado. ORa= Odds ratio ajustado

Com referência ao tratamento recebido 32,3% (23/71) dos *casos* receberam Paracetamol 26,7% (19/71), Dipirona e 7% (5/71) Dipirona e Paracetamol. Em 24 prontuários não havia informação de analgésico/antitérmico utilizado. Administração intravenosa de SF 0,9% foi realizada em 100% dos *casos e controles* mas, na maior parte dos prontuários não havia registro do peso do paciente para cálculo da dose a ser administrada. A utilização de amins vasoativas foi realizada em 95,7% (68/71) dos *casos* sendo que 8,4% (6/71) realizou diálise. Proporcionalmente, 35% (25/71) dos *casos* receberam transfusão de plaquetas, 28,5% (20/70) concentrado de hemácias e 8,4% (6/71) outros hemocomponentes como: plasma- 5,6% (4/71), albumina-2,8% (2/71) e crioprecipitado- 1,4% (1/71).

No grupo *controle*, 36,6% (26/71) utilizaram Dipirona, a mesma proporção Paracetamol, 11,2% (8/71) Dipirona e Paracetamol, 2,8% (2/71) Nimesulida, 1,4% (1/71) Ibuprofeno, a mesma proporção Paracetamol e AAS e 1,4% (1/71) Dipirona e Ibuprofeno. Não houve utilização de sangue/hemoderivados neste grupo, nem realização de diálise.

A regressão logística multivariada realizada utilizando-se a análise de variância (ANOVA) do modelo completo, empregando-se, posteriormente, o teste qui-quadrado selecionou as seguintes variáveis: “idade maior que 45 anos”, “presença de diabetes”, de “hipertensão arterial sistêmica”, de valores de “uréia maiores que 50 mg/dl”, de “leucócitos menores ou iguais a 4.000/mm³”, “tempo entre o início dos sintomas e o primeiro atendimento maior ou igual a 3 dias” e “percorreu três ou mais serviços de saúde”. Todavia, as variáveis “presença de diabetes” e “leucócitos menores ou iguais a 4.000/mm³” apresentaram valores de p maiores que 0,05, ou seja, tiveram baixa significância estatística, sendo que a última apresentou OR de 0,52, podendo ser considerada um fator de proteção.

DISCUSSÃO:

A faixa etária de maiores de 45 anos é o mais vulnerável à ocorrência de óbito por dengue no DF sendo que uma das razões para esse efeito pode ser a maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica-HAS e diabetes mellitus-DM nesse grupo. Embora não sejam considerados “sinais de alarme”, deve-se tomar cuidados adicionais com os pacientes com doenças associadas, que dificultam o manejo clínico da dengue, especialmente idosos, porque já possuem alterações funcionais e anatômicas prévias (6,7, 11-13).

Nos pacientes diabéticos, a hipoperfusão, que pode ocorrer na fase crítica da dengue, pode resultar em acidose metabólica e coagulação intravascular disseminada; esta, por sua vez, pode levar à hemorragia grave ou hemorragias internas que podem comprometer ainda mais a perfusão de vários órgãos/tecidos. Os diabéticos também costumam ser mais propensos ao desenvolvimento de infecções bacterianas secundárias. É possível que a leucopenia desencadeada principalmente por depressão medular - contribua, ao menos parcialmente, para essa ocorrência (8-10).

Os hipertensos, por outro lado, podem apresentar hipoperfusão com níveis pressóricos mais elevados, dificultando o diagnóstico da fase crítica da dengue. Ademais, esses indivíduos podem ter aumento do risco cardiovascular pela agregação de outros fatores como tabagismo, dislipidemias, intolerância à glicose e diabetes mellitus. O dano miocárdico, independentemente do fator causal, compromete o tratamento dos pacientes com dengue uma vez que a principal medida de suporte recomendada é a administração de grandes volumes de líquidos (14-18).

A variável “uréia maior ou igual a 50 mg/dl” também foi selecionada, no modelo de regressão logística, como relacionada à ocorrência de óbitos por dengue, embora tenha tido um intervalo de confiança amplo (IC 95%: 14,59-287). A prevalência de insuficiência renal aguda em pacientes com dengue grave variou de 0,9% a 33,3%, de acordo com diversos estudos (16-21). Vários mecanismos foram propostos para explicar a etiopatogênese da insuficiência renal aguda em casos graves de dengue como: ação direta do vírus, instabilidade hemodinâmica, rabdomiólise, hemólise e

lesão glomerular aguda, mas, provavelmente, dois ou mais mecanismos estão presentes simultaneamente (22-24, 30-37).

De acordo com a Federação Internacional do Diabetes, no Brasil, existe um contingente estimado, de 11,9 milhões de diabéticos, que pode alcançar 19,2 milhões em 2035. As taxas de prevalência de hipertensão arterial sistêmica no Brasil, por outro lado, mostram que cerca de 20% dos adultos apresentam esse agravo, sem distinção por sexo, mas também com evidente tendência de aumento com a idade. Ou seja, é provável que a prevalência de HAS e de DM na população do DF aumente no futuro acompanhando a tendência de envelhecimento populacional que vem ocorrendo no Brasil, nas últimas décadas. O envelhecimento populacional no DF está ocorrendo sem que tenha havido uma melhoria significativa na oferta e na qualidade dos serviços de saúde prestados à população. Isso ficou particularmente evidenciado, nesse estudo, pela seleção das variáveis “tempo entre o início dos sintomas e o primeiro atendimento maior ou igual a 3 dias” e “percorreu três ou mais serviços de saúde” como associadas ao óbito por dengue.

De fato, muitos pacientes não procuraram atendimento ou não foram atendidos nos primeiros três dias do início dos sintomas. Na análise atual, a maior parte dos *casos* 64,7% (46/71) procurou atendimento após 3 dias do início dos sintomas, muitas vezes já na fase crítica da dengue, enquanto os *controles* procuraram atendimento mais precocemente – a maior parte dos mesmos 61,9% (44/71) procurou atendimento nos primeiros 3 dias. Há que se ponderar, contudo, que a população idosa pode ter maior dificuldade de acesso aos serviços de saúde por problemas de locomoção, comprometimento cognitivo ou necessidade de acompanhantes. Alguns pesquisadores sinalizam a complexidade desse tema (38,39) e, nesse contexto, seria pertinente a realização de estudos para compreender os fatores que influenciaram a utilização dos serviços de saúde no DF.

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

A opção por um estudo tipo caso-controle para letalidade por dengue, com controles hospitalares, representa uma restrição à sua validade externa, pois teoricamente, apenas um grupo social estaria sendo analisado: a clientela dos hospitais. De outra forma, todavia, não seria possível uma análise que priorizasse a qualidade da assistência. Os resultados permitem inferir que os *casos* chegaram mais graves aos hospitais e mantiveram-se mais graves durante a permanência no hospital.

Não foi possível a investigação de muitas variáveis que poderiam interferir no desfecho final porque muitos prontuários não possuíam o registro de dados que melhorariam a qualidade da análise desse estudo. Muitas lacunas foram encontradas, também, nos sistemas de informação, particularmente SIM, SINAN e SIH, da Secretaria de Saúde do DF.

Como os dados foram obtidos a partir de prontuários, acredita-se que o viés de memória e de ruminação assim como o viés de aferição do desfecho não tenham ocorrido. Os resultados desse estudo foram obtidos de forma relativamente rápida com a investigação simultânea de muitas variáveis. Não houve a necessidade de acompanhamento dos participantes e, mesmo com pequeno número de pacientes, foi possível analisar um número grande de variáveis.

Como fator passível de prevenção, os resultados desse estudo apontam a co-responsabilidade do atendimento ambulatorial e hospitalar como um dos principais para evitabilidade dos óbitos por dengue, sendo necessária a adoção de intervenções setoriais específicas.

AGRADECIMENTOS

Nós agradecemos a Márcia Souza Reis e ao professor David Duarte Lima por terem participado da análise estatística desse estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO Librarry Catalog Publication Data. **Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Chapter 1: Epidemiology, burden of disease and transmission.** 2009; Pag 11.
2. Valle Denise, Pimenta DN, Cunha R.V. **Dengue: teorias e práticas.** Editora Fiocruz:61-63. 2015.
3. Tauil PL. **Aspectos críticos do controle da dengue no Brasil.** Cad. Saúde Pública vol 18 nº 3 RJ May/June 2002.
4. Figueiró AC ET AL. **Óbito por dengue como evento sentinela para avaliação da qualidade da assistência: estudo de caso em dois municípios da Região Nordeste, Brasil, 2011.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 27(12):2373-2385.
5. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico adulto e criança.** 2016. 5ª Edição. 58.:Il.
6. Schneider, E. L. **Infectious diseases in the elderly.** Annals of Internal Medicine 1983; 98:395-400.
7. McDevitt MA. **Aging and the blood.** In: Fillit HM, Rockwood K, Woodhouse K, eds. Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. 7th ed. Philadelphia PA: Elsevier Saunders; 2010:chap 21.
8. Basu et al. **Dengue 2 virus inhibits in vitro megakaryocytic colony formation and induces apoptosis in thrombopoietin-inducible megakaryocytic differentiation from cord blood CD34+ cells.** Immunology and Medical microbiology, 61-65, 2008.
9. Noisakran S et al. **Infection of bone marrow cells by dengue virus in vivo.** Experimental hematology, 43-54, 2012.
10. La Russa, VF, Innis BL **Mechanisms of dengue virus-induced bone marrow suppression.** Clinical Haematology, 1995.

11. Gardner, I. D. **The effect of aging on susceptibility to infection.** Reviews of Infectious Disease 1980; 2:801-810.
12. Schneider, E. L. **Infectious diseases in the elderly.** Annals of Internal Medicine 1983; 98:395-400.
13. Yoshikawa, T. T., Norman, D. C., and Grahn, D. **Infections in the aging population.** Journal of the American Geriatrics Society 1985; 33:496-503.
14. Wiwanitkit V. **Magnitude and pattern of pulmonary pathology in fatal cases of dengue hemorrhagic fever in Thailand.** Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9(9):1060.
15. Torres F.A. et al. **Lymphocytic myocarditis at autopsy in patients with dengue fever.** Braz J Infect Dis vol.17 no.5 Salvador Sept./Oct. 2013.
16. Póvoa TF, Alves AMB, Oliveira CAB, Nuovo GJ, Chagas VLA, Paes MV (2014) **The Pathology of Severe Dengue in Multiple Organs of Human Fatal Cases: Histopathology, Ultrastructure and Virus Replication.** PLoS ONE 9(4): e83386. doi:10.1371/journal.pone.0083386
17. Davies DF, Shock NW. **Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males.** J Clin Invest 1950;29:496-507.
18. Paixão Enny Santos et al. **Trends and factors associated with dengue mortality and fatality in Brazil.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop. vol.48 no.4 Uberaba July/Aug. 2015.
19. Wiwanitkit V. **Acute renal failure in the fatal cases of dengue hemorrhagic fever, a summary in Thai death cases.** Ren Fail. 2005;27(5):647.
20. Lee IK, Liu JW, Yang KD. **Clinical characteristics, risk factors, and outcomes in adults experiencing dengue hemorrhagic fever complicated with acute renal failure.** Am J Trop Med Hyg. 2009;80(4):651–5.
21. Khalil MA, Tan J, Khalil MA, et al. **Predictors of hospital stay and mortality in dengue virus infection-experience from Aga Khan University Hospital Pakistan.** BMC Res Notes 2014; 7: 473

22. Libraty DH, Endy TP, Hounq H-SH et al. **Differing influences of virus burden and immune activation on disease severity in secondary dengue-3 virus infections.** *J. Infect. Dis.* 185(9), 1213–1221 (2002).
23. Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S et al. **Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity.** *J. Infect. Dis.* 181(1), 2–9 (2000).
24. Murgue B, Roche C, Chungue E, Deparis X. **Prospective study of the duration and magnitude of viraemia in children hospitalised during the 1996–1997 dengue-2 outbreak in French Polynesia.** *J. Med. Virol.* 60(4), 432–438 (2000).
25. Karakus A, Banga N, Voorn GP, et al. **Dengue shock syndrome and rhabdomyolysis.** *Neth J Med* 2007;65: 78–81
26. Kalita J, Misra UK, Mahadevan A, et al. **Acute pure motor quadriplegia: is it dengue myositis?** *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2005; 45: 357–361
27. Said SM, Elsaed KM, Alyan Z. **Benign acute myositis in association with acute dengue viruses' infections.** *Egypt J Neurol Psychiat Neurosurg* 2008; 45: 193–200
28. Misra UK, Kalita J, Maurya PK, et al. **Dengue-associated transient muscle dysfunction: clinical, electromyography and histopathological changes.** *Infection* 2012; 40: 125–130
29. Huang SY, Lee IK, Liu JW, et al. **Clinical features of and risk factors for rhabdomyolysis among adult patients with dengue virus infection.** *Am J Trop Med Hyg* 2015; 92: 75–81.
30. Nath P, Agrawal DK, Mehrotra RM. **Ultrastructural changes in skeletal muscles in dengue virus-infected mice.** *J Pathol* 1982; 136: 301–305
31. Gandini M, Reis SR, Torrentes-Carvalho A, et al. **Dengue-2 and yellow fever 17DD viruses infect human dendritic cells, resulting in an induction of activation markers, cytokines and chemokines and secretion of different TNF- α and IFN- α profiles.** *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011; 106: 594–605

32. Malheiros SM, Oliveira AS, Schmidt B, et al. **Dengue. Muscle biopsy findings in 15 patients.** Arq Neuropsiquiatr 1993; 51: 159–164
33. Bosch X, Poch E, Grau JM. **Rhabdomyolysis and acute kidney injury.** N Engl J Med 2009; 361: 62–72
34. Davis JS, Bourke P. **Rhabdomyolysis associated with dengue virus infection.** Clin Infect Dis 2004; 38: e109–e111
35. Finsterer J, Kongchan K. **Severe, persisting, steroid-responsive dengue myositis.** J Clin Virol 2006; 35: 426–428
36. Lim M, Goh HK. **Rhabdomyolysis following dengue virus infection.** Singapore Med J 2005; 46: 645–646
37. Andrew S. Levey. **Chronic kidney disease, diabetes, and hypertension: what's in a name?** July 1, 2010 Volume 78, Issue 1, Pages 19–22
38. Viegas Anna Paula Bise. **Factors associated to the access to health services from the point of view of professionals and users of basic reference unit.** Saúde Soc. São Paulo, v.24, n.1, p.100-112, 2015.
39. Almeida, C. et al. **Health sector reform in Brazil: a case study of inequity.** International Journal of Health Services, Baltimore, v. 30, n. 1, p. 129-162, 2000.

ANEXOS



Declaração de Óbito

I	Cantão	1) Cantão	Código	2) Registro	3) Data	
		4) Município	5) UF	6) Cemitério		
II	Identificação	7) Tipo de Óbito 1 - Nat. <input type="checkbox"/> 2 - Mat. <input type="checkbox"/>	8) Óbito Dia: _____ Hora: _____	9) R/C	10) Naturalidade	
		11) Nome do falecido				
		12) Nome do pai	13) Nome da mãe			
		14) Data de nascimento Ano: _____ Meses: _____ Dia: _____ Horas: _____ Minutos: _____ Ignorado: <input type="checkbox"/>	15) Idade Anos completos: _____ Meses: _____ Dias: _____	16) Sexo M - Masc. <input type="checkbox"/> F - Fem. <input type="checkbox"/> Ignorado: <input type="checkbox"/>	17) Religião 1 - Sem religião <input type="checkbox"/> 2 - Presb. <input type="checkbox"/> 3 - Angl. <input type="checkbox"/> 4 - Cat. <input type="checkbox"/> 5 - Evang. <input type="checkbox"/>	
18) Estado civil 1 - Solteiro <input type="checkbox"/> 2 - Casado <input type="checkbox"/> 3 - Viúvo <input type="checkbox"/> 4 - Separado Judicialmente <input type="checkbox"/> 5 - União Consensual <input type="checkbox"/> 6 - Ignorado <input type="checkbox"/>	19) Escolaridade (Em anos de estudo concluídos) 1 - Nenhuma <input type="checkbox"/> 2 - De 1 a 2 <input type="checkbox"/> 3 - De 3 a 7 <input type="checkbox"/> 4 - De 8 a 11 <input type="checkbox"/> 5 - 12 e mais <input type="checkbox"/> 6 - Ignorado <input type="checkbox"/>		20) Ocupação habitual e ramo de atividade (Se aposentado, indicar a ocupação habitual anterior) Código: _____			
III	Residência	21) Logradouro (Rua, praça, avenida etc.)	Código	Número	Complemento	
		22) Bairro/Distrito	Código	23) Município de residência	Código	
		24) UF				
IV	Ocorrência	25) Local de ocorrência do óbito 1 - Hospital <input type="checkbox"/> 2 - Centro de saúde <input type="checkbox"/> 3 - Domicílio <input type="checkbox"/> 4 - Via pública <input type="checkbox"/> 5 - Outra <input type="checkbox"/> 6 - Ignorado <input type="checkbox"/>	26) Estabelecimento		Código	
		27) Endereço de ocorrência, se fora do estabelecimento ou da residência (Rua, praça, avenida, etc.)	Número	Complemento	28) CEP	
		29) Bairro/Distrito	Código	30) Município de ocorrência	Código	
V	Fetal ou menor que 1 ano	31) Preenchimento exclusivo para óbitos fetais e de menores de 1 ano - Informações sobre a mãe 32) Idade Anos: _____	33) Escolaridade (Em anos de estudo concluídos) 1 - Nenhuma <input type="checkbox"/> 2 - De 1 a 3 <input type="checkbox"/> 3 - De 4 a 7 <input type="checkbox"/> 4 - De 8 a 11 <input type="checkbox"/> 5 - 12 e mais <input type="checkbox"/> 6 - Ignorado <input type="checkbox"/>		34) Ocupação habitual e ramo de atividade da mãe Código: _____	
		35) Número de filhos tidos Cem. vivos <input type="checkbox"/> Cem. mortos <input type="checkbox"/>				
VI	Condições e causas do óbito	36) Duração da gestação (Em semanas) 1 - Menos de 22 <input type="checkbox"/> 2 - De 22 a 27 <input type="checkbox"/> 3 - De 28 a 31 <input type="checkbox"/> 4 - De 32 a 36 <input type="checkbox"/> 5 - De 37 a 41 <input type="checkbox"/> 6 - 42 e mais <input type="checkbox"/> 7 - Ignorado <input type="checkbox"/>	37) Tipo de Gravidez 1 - Útero <input type="checkbox"/> 2 - Duplo <input type="checkbox"/> 3 - Tripla e mais <input type="checkbox"/> 4 - Ignorado <input type="checkbox"/>	38) Tipo de parto 1 - Vaginal <input type="checkbox"/> 2 - Cesáreo <input type="checkbox"/> 3 - Ignorado <input type="checkbox"/>	39) Morte em relação ao parto 1 - Antes <input type="checkbox"/> 2 - Durante <input type="checkbox"/> 3 - Depois <input type="checkbox"/> 4 - Ignorado <input type="checkbox"/>	
		40) Obitos em mulheres 41) A morte ocorreu durante a gravidez, parto ou aborto? 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/> 3 - Ignorado <input type="checkbox"/>		42) A morte ocorreu durante o puerpério? 1 - Sim até 42 dias <input type="checkbox"/> 2 - Sim de 43 dias a 1 ano <input type="checkbox"/> 3 - Não <input type="checkbox"/> 4 - Ignorado <input type="checkbox"/>		
		43) Diagnóstico confirmado por: Exame complementar? <input type="checkbox"/> 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/> 3 - Ignorado <input type="checkbox"/>		44) Cirurgia? <input type="checkbox"/> 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/> 3 - Ignorado <input type="checkbox"/>		
		45) Assistência médica 46) Recobeu assist. médica durante a doença que ocasionou a morte? 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/> 3 - Ignorado <input type="checkbox"/>		47) Necropsia? 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/> 3 - Ignorado <input type="checkbox"/>		
		48) CAUSAS DA MORTE - PARTE I Doença ou estado médico que causou diretamente a morte				
		a) _____ Devido ao seguinte de: _____				
		b) _____ Devido ao seguinte de: _____				
		c) _____ Devido ao seguinte de: _____				
		d) _____ Devido ao seguinte de: _____				
		49) PARTE II Outras condições significativas que contribuíram para o óbito, e que não estiveram incluídas na cadeia acima.				
VII	Médico	50) Nome do médico	51) CRM	52) O médico que assina atendeu ao falecido? 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Substituiu <input type="checkbox"/> 3 - Não <input type="checkbox"/> 4 - SVG <input type="checkbox"/> 5 - Outra <input type="checkbox"/>		
		53) Meio de contato (Telefone, fax, e-mail etc.)	54) Data do atestado	55) Assinatura		
VIII	Causas externas	56) PROVÁVEIS CIRCUNSTÂNCIAS DE MORTE NÃO NATURAL (informações de caráter estritamente epidemiológico) Tipo: 1 - Acidente <input type="checkbox"/> 2 - Suicídio <input type="checkbox"/> 3 - Intencional <input type="checkbox"/> 4 - Outra <input type="checkbox"/> 5 - Ignorado <input type="checkbox"/>				
		57) Acidente de trabalho 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/> 3 - Ignorado <input type="checkbox"/>		58) Fonte de informação 1 - Registro de Declaração <input type="checkbox"/> 2 - Hospital <input type="checkbox"/> 3 - Família <input type="checkbox"/> 4 - Outra <input type="checkbox"/> 5 - Ignorado <input type="checkbox"/>		
		59) Descrição sumária do evento, incluindo o tipo de local de ocorrência				
IX	Localidade física	60) SE A OCORRÊNCIA FOR EM VIA PÚBLICA, ANOTAR O ENDEREÇO		61) Logradouro (Rua, praça, avenida etc.)		
		62) Declarante	63) Testemunhas			

SINAN

República Federativa do Brasil SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO
 Ministério da Saúde FICHA DE INVESTIGAÇÃO DENGUE E FEBRE DE CHIKUNGUNYA Nº

Caso suspeito de dengue: pessoa que viva ou tenha viajado nos últimos 14 dias para área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha presença de *Ae.aegypti* que apresente febre, usualmente entre 2 e 7 dias, e apresente duas ou mais das seguintes manifestações: náuseas, vômitos, exantema, mialgias, cefaléia, dor retroorbital, petéquias ou prova do laço positiva e leucopenia.

Caso suspeito de Chikungunya: febre de início súbito e artralgia ou artrite intensa com início agudo, não explicado por outras condições, que resida ou tenha viajado para áreas endêmicas ou epidêmicas até 14 dias antes do início dos sintomas, ou que tenha vínculo epidemiológico com um caso importado confirmado.

Dados Gerais

1 Tipo de Notificação 1 - Individual 2 - Coletiva

2 Agravo/Doença 1- DENGUE 2- CHIKUNGUNYA Código (OD10) A 90 A 92

3 Data de Notificação

4 UF 5 Município de Notificação Código (IBGE)

6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificador) Código 7 Data dos Primeiros Sintomas

Notificação Individual

8 Nome do Paciente 9 Data de Nascimento

10 (ou) Idade 1- Hom 11 Sexo 1- Masculino 12 Gestante 13 Raça/Cor
 2- Dir 3- Feme 4- Aus 5- Gestante 6- Não Gestante 7- Gestante 8- Não Gestante 9- Gestante 10- Não Gestante 11- Gestante 12- Não Gestante 13- Gestante 14- Não Gestante 15- Gestante 16- Não Gestante 17- Gestante 18- Não Gestante 19- Gestante 20- Não Gestante 21- Gestante 22- Não Gestante 23- Gestante 24- Não Gestante 25- Gestante 26- Não Gestante 27- Gestante 28- Não Gestante 29- Gestante 30- Não Gestante 31- Gestante 32- Não Gestante 33- Gestante 34- Não Gestante 35- Gestante 36- Não Gestante 37- Gestante 38- Não Gestante 39- Gestante 40- Não Gestante 41- Gestante 42- Não Gestante 43- Gestante 44- Não Gestante 45- Gestante 46- Não Gestante 47- Gestante 48- Não Gestante 49- Gestante 50- Não Gestante 51- Gestante 52- Não Gestante 53- Gestante 54- Não Gestante 55- Gestante 56- Não Gestante 57- Gestante 58- Não Gestante 59- Gestante 60- Não Gestante 61- Gestante 62- Não Gestante 63- Gestante 64- Não Gestante 65- Gestante 66- Não Gestante 67- Gestante 68- Não Gestante 69- Gestante 70- Não Gestante 71- Gestante 72- Não Gestante 73- Gestante 74- Não Gestante 75- Gestante 76- Não Gestante 77- Gestante 78- Não Gestante 79- Gestante 80- Não Gestante 81- Gestante 82- Não Gestante 83- Gestante 84- Não Gestante 85- Gestante 86- Não Gestante 87- Gestante 88- Não Gestante 89- Gestante 90- Não Gestante 91- Gestante 92- Não Gestante 93- Gestante 94- Não Gestante 95- Gestante 96- Não Gestante 97- Gestante 98- Não Gestante 99- Gestante 100- Não Gestante

14 Escolaridade 1- Analfabeto 2- 1ª a 4ª série incompleta 3- 1ª a 4ª série completa 4- Ensino fundamental incompleto 5- Ensino fundamental completo 6- Ensino médio incompleto 7- Ensino médio completo 8- Educação superior incompleta 9- Educação superior completa 10- Ignorado 11- Não responde

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 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado 30 País (se residente fora do Brasil)

Dados clínicos e laboratoriais

31 Data de Investigação 32 Ocupação

Dados clínicos

33 Sinais clínicos 1-Sim 2-Não

Febre Cefaléia Vômito Dor nas costas Artrite Petéquias Prova do laço positiva
 Mialgia Exantema Náuseas Conjuntivite Artralgia intensa Leucopenia Dor no retroorbital

34 Doenças pré-existentis 1-Sim 2-Não

Diabetes Hepatopatia Hipertensão arterial Doenças auto-imunes
 Doenças hematológicas Doença renal crônica Doença ácido-péptica

Dados laboratoriais

Sorologia (IgM) Chikungunya

35 Data da Coleta da 1ª Amostra (S1) 36 Data da Coleta da 2ª Amostra (S2) 37 Exame PRNT Data da Coleta 38 Resultado
 S1 S2 PRNT
 1 - Reagente 2 - Não Reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado

Sorologia (IgM) Dengue

39 Data da Coleta 40 Resultado 41 Exame NS1 Data da Coleta 42 Resultado
 1- Positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4- Não realizado 1- Positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4- Não realizado

43 Isolamento Data da Coleta 44 Resultado 45 RT-PCR Data da Coleta 46 Resultado
 1- Positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4- Não Realizado 1- Positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4- Não Realizado

47 Sorotipo 48 Histopatologia 49 Imunohistoquímica
 1- DENV1 2- DENV2 3- DENV3 4- DENV4 1- Compatível 2- Incompatível 3- Inconclusivo 4- Não realizado 1- Positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4- Não realizado

Hospitalização	50 Ocorreu Hospitalização? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado <input type="checkbox"/>					51 Data da Internação		52 UF	53 Município do Hospital		Código (IBGE)				
	54 Nome do Hospital						Código		55 (DDD) Telefone						
Conclusão	Local Provável de Infecção (no período de 15 dias)														
	56 O caso é autóctone do município de residência? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 3-Indeterminado					57 UF		58 País							
	59 Município			Código (IBGE)		60 Distrito			61 Bairro						
	62 Classificação <input type="checkbox"/> 5- Descartado 10- Dengue 11- Dengue em Sinais de Alarme 12- Dengue Grave 13- Chikungunya					63 Critério de Confirmação/Descarte <input type="checkbox"/> 1- Laboratório 2- Clínico-Epidemiológico 3-Em investigação			64 Apresentação clínica <input type="checkbox"/> 1- Aguda 2- Crônica						
	65 Evolução do Caso <input type="checkbox"/> 1-Cura 2-Óbito pelo agravamento 3-Óbito por outras causas 4-Óbito em investigação 9-Ignorado					66 Data do Óbito			67 Data do Encerramento						
Preencher os sinais clínicos para Dengue com Sinais de Alarme e Dengue Grave															
Dados Clínicos - Dengue com Sinais de Alarme e Dengue Grave	68 Dengue com sinais de alarme <input type="checkbox"/> 1-Sim 2- Não														
	<input type="checkbox"/> Vômitos persistentes			<input type="checkbox"/> Aumento progressivo do hematócrito			<input type="checkbox"/> Hipotensão postural e/ou hipotímia			<input type="checkbox"/> Hepatomegalia > = 2cm			69 Data de início dos sinais de alarme:		
	<input type="checkbox"/> Queda abrupta de plaquetas			<input type="checkbox"/> Dor abdominal intensa e contínua			<input type="checkbox"/> Letargia ou irreflexidade			<input type="checkbox"/> Acúmulo de líquidos			<input type="checkbox"/> Sangramento de mucosas/outras hemorragias		
70 Dengue grave 1-Sim 2- Não															
Estrevasamento grave de plasma:															
<input type="checkbox"/> Pulso débil ou indetectável			<input type="checkbox"/> Taquicardia			<input type="checkbox"/> Hematêmese			<input type="checkbox"/> Metrorragia volumosa						
<input type="checkbox"/> PA convergente <= 20 mmHg			<input type="checkbox"/> Extremidades frias			<input type="checkbox"/> Melena			<input type="checkbox"/> Sangramento do SNC						
<input type="checkbox"/> Tempo de enchimento capilar			<input type="checkbox"/> Hipotensão arterial em fase tardia			<input type="checkbox"/> Comprometimento grave de órgãos:			<input type="checkbox"/> AST/ALT > 1000						
<input type="checkbox"/> Acúmulo de líquidos com insuficiência respiratória			<input type="checkbox"/> Outros órgãos, especificar:			<input type="checkbox"/> Miocardite			<input type="checkbox"/> Alteração da consciência						
71 Data de início dos sinais de gravidade:															
Informações complementares e observações															
Observações Adicionais															
Investigador	Município/Unidade de Saúde								Cód. da Unid. de Saúde						
	Nome				Função				Assinatura						

Chikungunya/Dengue

Sinan Online

SVS 14/03/2016

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 *Aedes aegypti* nos últimos quinze dias.

Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual				
	2	Agravadoença		Código (CID10)	3 Data de Notificação			
	DENGUE		A 90					
	4	UF	5	Município de Notificação	Código (BGE)			
	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 M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	12	Estado		
	13		Raça/Cor		14			
	15		Escolaridade		16			
	17		Número do Cartão SUS		18			
Dados de Residência	17	UF	18	Município de Residência	Código (BGE)	19	Bairro	
	20	Rua		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	Pais (se residente fora do Brasil)	
	31		Data de Investigação		32		Ocupação	
	33		Exame Sorológico (IgM)		34		Resultado	
	35		RT-PCR		36		Resultado	
Dados Laboratoriais	37		Data de Coleta		38		Resultado	
	39		Histopatologia		40		Resultado	
	41		Imunohistoquímica		42		Resultado	
	43		Classificação Final		44		Critério de Confirmação/Descarte	
Os casos de dengue com complicações, FHD e SCD: preencher a página seguinte.								
Concluinte	Local Provável de Infecção (no período de 15 dias)							
	45	O caso é autóctone do município de residência?			46	UF	47	Pais
	48		Município		Código (BGE)	49	Bairro	
	50	Doença Relacionada ao Trabalho		51	Evolução do Caso			
	52	Data do Óbito		53	Data do Encerramento			

Dados clínicos (dengue com complicações, FHD e SCD)

A FHD em geral desenvolve-se entre o 3º e o 5º dia de doença, quando há o recrudescimento da febre. A presença de dor abdominal intensa, hepatomegalia dolorosa, hipotermia com sudorese, letargia/agitação, cianose, arritmias, hipotensão arterial/postural, vômitos persistentes, manifestações neurológicas são indicadores de que o paciente pode evoluir para FHD ou para um quadro mais grave de dengue.

64 Manifestações Hemorrágicas? **65** Se sim, quais? 1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado

1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado

Epistaxe Gengivorragia Metorragia Petéquias

Hematúria Sangramento Gastrointestinal Prova do Laço Positiva

66 Houve esvaziamento plaquetário? **67** Se sim, Evidenciado por:

1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado

1 - Hemococentração 2 - Demarças centrais 3 - Hipoproteïnemia

68 Plaquetas (menor) **69** No Caso de FHD/SCD Especificar

_____ mm³

1 - Grau I 2 - Grau II 3 - Grau III 4 - Grau IV

70 No Caso de Dengue com complicações, que tipo de complicações?

1 - Alterações neurológicas 2 - Distúrbio cardiopulmonar 3 - Insuficiência hepática 4 - Plaquetas <50.000 mm³

5 - Hemorragia digestiva 6 - Demarças centrais 7 - Leucopenia <1000 8 - Não se enquadra nos critérios de FHD

81 Ocorreu Hospitalização? **82** Data de Internação **83** UF **84** Município do Hospital Código (BGE)

1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado

85 Nome do Hospital Código **86** (DDD) Telefone

Informações complementares e observações

Observações Adicionais

Observações Adicionais

Investigador

Município/Unidade de Saúde Cod. de Unid. de Saúde

Nome Função Assinatura

Dengue Sman NET SVS 25/09/2008

