

**ANÁLISE DE CASOS DE DENGUE SEGUNDO
GRAVIDADE CLÍNICA, SÃO LUIS,
MARANHÃO, BRASIL**

SÃO LUÍS, MA - 2017

JOSÉ DE JESUS DIAS JÚNIOR

**ANÁLISE DE CASOS DE DENGUE SEGUNDO GRAVIDADE CLÍNICA, SÃO
LUIS, MARANHÃO, BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Maranhão como requisito parcial para obtenção do título de mestre em saúde coletiva.

Orientadora: Prof^a. Dra. Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco

SÃO LUIS, MA

2017

Dias Júnior, José de Jesus.

Análise de casos de dengue, segundo gravidade clínica, São Luís,
Maranhão, Brasil / José de Jesus Dias Júnior. - 2017.
77 f. il.

Orientador(a): Prof^a. Dra. Maria dos Remédios Freitas Carvalho
Branco.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Saúde
Coletiva/CCBS, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2017.

1. Criança. 2. Dengue Grave. 3. Vigilância em saúde pública.

I.Branco, Prof^a. Dra. Maria dos Remédios Freitas Carvalho. II.Título.

CDU 616.988-053.6 (812.1)

**ANÁLISE DE CASOS DE DENGUE SEGUNDO GRAVIDADE CLÍNICA, SÃO
LUIS, MARANHÃO, BRASIL**

José de Jesus Dias Júnior

Dissertação aprovada em _____ de _____ de _____ pela banca
examinadora constituída dos seguintes membros:

Banca Examinadora:

Prof^ª. Dr^ª. Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco
Orientadora
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Prof. Dr. Marcos Antonio Barbosa Pacheco
Examinador Externo
Universidade CEUMA

Prof^ª. Dr^ª. Alcione Miranda dos Santos
Examinador Interno
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Prof^ª. Dr^ª. Rejane Christine de Souza Queiroz
Suplente
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Dedico a todas as crianças que
morreram em razão da dengue
(*In memoriam*).

AGRADECIMENTOS

À DEUS sempre e por tudo.

A toda a minha grande família, pais, irmãos, minha única irmã, primos e famílias, minhas tias e tios paternos e maternos, sobrinhos e famílias por compreenderem a presença das minhas ausências e por sentirem a ausência da minha presença.

A todo o meu Povo pela mesma compreensão e pelo mesmo sentimento.

À profª Maria dos Remédios F. C. Branco, pela orientação e ajuda.

A todos, sem exceção, dos integrantes do grupo de estudos sobre a dengue, do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente da Universidade Federal do Maranhão, pelas valiosas contribuições.

Aos meus colegas professores e administrativos do Colégio Universitário da Universidade Federal do Maranhão – COLUN-UFMA, pelo sincero e importante incentivo.

Aos professores, aos alunos, aos funcionários e partícipes do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Maranhão por toda orientação e contribuições de todas as formas.

“...Você não pode prevenir-se e preparar-se para a guerra ao mesmo tempo...”

Albert Einstein

LISTA DE FIGURAS

Quadro 1 - Variáveis estudadas.	28
Figura 1 - Distribuição de casos de dengue, por ano e mês de ocorrência e de hospitalização, segundo faixa etária e gravidade clínica, São Luís - MA, 2002 a 2011.	50
Gráfico 1 - Distribuição de casos de dengue segundo sorotipo, gravidade clínica e ano de ocorrência, São Luís - MA, 2002 a 2011.	47
Gráfico 2 - Distribuição de casos de dengue, segundo letalidade, faixa etária e gravidade clínica, São Luís - MA, 2002 a 2011.	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais de casos de dengue, segundo faixa etária e gravidade clínica, São Luís - MA, 2002 a 2011. 49

Tabela 2 - Manifestações hemorrágicas e extravasamento plasmático segundo faixa etária e gravidade clínica, São Luís - MA, 2002 a 2011. 51

Tabela 3 - Análise univariada e multivariada de fatores associados à dengue grave, São Luís - MA, 2002 a 2011. 52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AST	Aspartato aminotransferase
ALT	Alanina aminotransferase
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DC	Dengue clássica
DCC	Dengue com complicações
DENV	Vírus da dengue
FHD	Febre hemorrágica da dengue
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
SCD	Síndrome de Choque da Dengue
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação

Dias Júnior, José de Jesus. **Análise de casos de dengue segundo gravidade clínica, São Luís, Maranhão, Brasil.** 2017. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 77 p.

RESUMO

No Brasil, os casos graves de dengue aumentaram a partir de 2001. No entanto, em menores de 15 anos, essa tendência teve início em 2007, principalmente no nordeste do país. No Maranhão os primeiros registros de casos graves de dengue remontam a 2002. O objetivo dessa pesquisa foi analisar a prevalência de casos de dengue grave por faixa etária e os possíveis fatores associados. Trata-se de estudo ecológico de casos de dengue em residentes de São Luís, Maranhão, Brasil, confirmados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) de 2002 a 2011. O diagnóstico e a classificação de dengue foram baseados nos critérios do Ministério da Saúde, dengue clássica, febre hemorrágica da dengue e dengue com complicações. Considerou-se como dengue grave: febre hemorrágica da dengue e dengue com complicações e como dengue não grave: dengue clássica. Realizou-se análise de regressão logística, tendo como desfecho dengue grave. No período estudado confirmaram-se 1.229 casos de dengue grave; destes, 812 eram menores de quinze anos (66%). Dentre os fatores de risco avaliados, ter idade inferior a 15 anos foi associado à dengue grave (OR=3,10; IC=2,69-3,57; p-valor = 0,001) e ser da raça branca (OR=1,35; IC=1,14-1,60; p-valor = 0,001). A prevalência de dengue grave em menores de quinze anos foi elevada e apenas a faixa etária menor de quinze anos e raça branca estiveram associadas à ocorrência de dengue grave.

Palavras-chave: Dengue Grave; Criança; Vigilância em saúde pública; Estudos ecológicos.

Dias Júnior, José de Jesus. **Análise de casos de dengue segundo gravidade clínica, São Luís, Maranhão, Brasil.** 2017. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 77 p.

ABSTRACT

In Brazil, the severe dengue cases have increased since 2001. However, in children under 15 years, this trend began in 2007, mainly in the northeast of country. In Maranhão the first records of severe dengue date back to 2002. The objective of this research was to analysis prevalence of severe dengue for age group and its possible associated factors. It is treated of ecologic study of dengue cases confirmed the National Mandatory Reporting System (SINAN) from 2002 to 2011 in São Luís, Maranhão, Brazil. The diagnosis and dengue classification were based on the criteria of the Brazilian Ministry of Health, dengue fever, dengue hemorrhagic fever and dengue with complications. It was considered as severe dengue: dengue hemorrhagic fever and dengue with complications and as not severe dengue: dengue fever. We conducted logistic regression analysis, with the severe dengue outcome. During the period studied, 1,229 cases of severe dengue were confirmed; 812 of these were children under fifteen years (66%). Among the risk factors evaluated, being less than 15 years was associated with severe dengue (OR = 3.10, CI = 2.69-3.57; p-value = 0.001) as well as identifying as white (OR = 1.35, CI = 1.14-1.60; p-value = 0.001). The prevalence of severe dengue in children under fifteen years was high and only the group below the age of fifteen and white were associated with the occurrence of severe dengue.

Keywords: Severe dengue; Child; Public health surveillance; Ecologic studies.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	18
2.1.	Objetivo geral	18
2.2	Objetivos específicos	18
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	19
3.1	Dengue: aspectos epidemiológicos e clínicos	19
3.2	Classificação da dengue	20
3.3	Dengue grave	22
3.4	Óbitos relacionados à dengue	23
3.5	Dengue em crianças	23
3.6	Fatores associados à gravidade clínica na dengue	25
4	ASPECTOS METODOLÓGICOS	27
4.1	Delineamento do estudo	27
4.2	População do estudo	27
4.2.1	Critérios de inclusão	27
4.2.2	Critérios de não inclusão	27
4.3	Procedimentos de coleta de dados	27
4.4	Análise estatística	29
4.5	Aspectos éticos	29
5	RESULTADOS	30

5.1	Artigo	30
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
	REFERÊNCIAS	54
	APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO	61
	ANEXO A - FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE DENGUE (SINAN, 2001).	62
	ANEXO B - FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE DENGUE (SINAN, 2006).	64
	ANEXO C - FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE DENGUE (SINAN, 2011).	66
	ANEXO D – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.	68
	ANEXO E - NORMAS DA REVISTA DO INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL DE SÃO PAULO.	72

1 INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença cujo agente etiológico é denominado vírus da dengue (DENV). O espectro clínico da doença varia desde infecção assintomática até quadros graves (WHO, 2012a).

O DENV é um arbovírus RNA da família *Flaviviridae* e seu ciclo replicativo ocorre em insetos da espécie *Aedes aegypti*. São conhecidos quatro sorotipos: DENV 1, DENV 2, DENV 3 e DENV 4 (LOPES, NOZAWA, LINHARES, 2014).

O mosquito *Aedes aegypti* tem origem na África sendo descoberto no Egito. É a principal espécie responsável pela transmissão da dengue sendo antropofílico e urbano com atividade hematofágica também diurna. Outro vetor transmissor de dengue que existe no Brasil desde 1986, é o *Aedes albopictus* que ocorre também em ambiente silvestre, porém não foi encontrado naturalmente infectado no país (TAUIL, 2002).

O tamanho do *Aedes aegypti* é menos de um centímetro e apresenta coloração café ou preta, listras brancas no corpo e nas pernas e um desenho em forma de lira no dorso. O acasalamento ocorre geralmente nos primeiros dias depois que chega à fase adulta. A fêmea guarda o esperma na espermateca após a cópula. Ela pica o homem, pois precisa do sangue para realizar o desenvolvimento completo dos ovos e maturação nos ovários. A fecundação acontece durante a postura. No momento da desova os ovos são brancos, alongados e fusiformes, porém devido ao contato com o oxigênio adquirem coloração preta brilhante (OLIVEIRA et al., 2015). A embriogênese se completa em dois a três dias com temperatura ambiente acima de 25° C e prolonga-se por mais tempo se a temperatura estiver abaixo de 20° C (FARNESI et al., 2009).

Após eclosão dos ovos surgem as larvas que se alimentam principalmente do material orgânico e possuem quatro estágios evolutivos dependendo das condições como temperatura, quantidade e qualidade do alimento e densidade das larvas no criadouro. A pupa, em forma de vírgula, ao contrário da larva no estágio anterior, não se alimenta e geralmente permanece na superfície da água, facilitando o nascimento do mosquito adulto finalizando o ciclo evolutivo do vetor (OLIVEIRA et al., 2015).

O mosquito se infecta após sugar o sangue de um indivíduo doente que está com as partículas do vírus circulando no sangue e um mesmo vetor pode se infectar com mais de um dos sorotipos. No mosquito, o vírus segue do estômago e dissemina-se ficando assim apto a transmitir o vírus. O vírus é introduzido no organismo humano por

meio da saliva do mosquito, injetada na corrente sanguínea por possuir uma série de substâncias analgésicas e anticoagulantes, que auxiliam o mosquito a não ser notado e sugar o maior volume possível de sangue (OLIVEIRA et al., 2015).

A transmissão vertical da dengue foi constatada em 1994 na Tailândia por Thaithumyanon et al. que identificaram uma parturiente com dengue confirmada por exame laboratorial e que o neonato apresentou sinais clínicos da doença que foram ratificados por isolamento viral. Outro caso de transmissão vertical foi verificado na Malásia, em 2008, onde pesquisadores encontraram baixa taxa de transmissão vertical (1,6%) e que esta poderia ser dependente da gravidade clínica apresentado pelas gestantes (TAN et al., 2008). Outros estudos relatam que essa transmissão é rara (SIRINAVIN et al., 2004; WADUGE et al., 2006). Também é possível a transmissão, assim como por qualquer outro vírus, por transfusão sanguínea (MOHAMMED et al., 2008).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que entre cinquenta a cem milhões de pessoas se infectem com a dengue anualmente em mais de cem países. Por ano, cerca de 550 mil doentes carecem de hospitalização e 20 mil morrem em consequência da doença. Calcula-se que 42% da população mundial vivem em áreas onde o vírus da dengue pode ser transmitido (WHO, 2012b).

Nas últimas cinco décadas a incidência da dengue aumentou 30 vezes e aproximadamente 2,5 bilhões de pessoas, mais de 40% da população mundial, estão sob a ameaça de contrair a doença, principalmente nas regiões tropicais e subtropicais. Em todos os anos são hospitalizadas por causa da doença cerca de 500 mil pessoas, entre as quais, um grande número de crianças e cerca de 12.500 delas morrem - uma estimativa de 264 anos de vida perdidos por milhão de habitantes (WHO, 2012a).

Nas Américas, durante o final da década de 1970, intensas epidemias de dengue já eram registradas na Colômbia. Posteriormente, durante a década de 1980, vários países da América do Sul voltaram a registrar epidemias, entre eles, o Brasil, Bolívia, Paraguai, Equador e Peru. Desde então, a doença tem afetado constantemente, com surtos e epidemias recorrentes, quase todos os países da América Central e do Sul. A Ásia é o continente mais atingido com 70% dos casos. Brasil e México respondem por perto de 14% dos casos graves que é o mesmo percentual de todo continente africano (BHATT et al. 2013).

Segundo San Martin et al. (2013), a distribuição etária dos casos de dengue difere entre, as Américas, onde todos os grupos etários têm sido atingidos, e o Sudeste

Asiático, onde principalmente as crianças são afetadas. Durante a epidemia de 2007 no Brasil, foi descrita uma mudança na distribuição etária da dengue, com aumento da carga em crianças naquele ano; mais de 53,0% dos casos hospitalizados de Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) foram em menores de 15 anos. Em relação ao total de casos notificados no país, a proporção em menores de 15 anos de idade aumentou de 17,0% em 2002 para 27,5% em 2008.

A partir de 2002, após a reentrada do sorotipo DENV-3 no país, o número de casos de dengue, no Brasil, aumentou significativamente, mas não se pode afirmar que seja exclusivamente por este motivo. Em 2007 uma epidemia nacional, com mais de 700 mil casos, marcou um novo padrão da doença o qual ainda é objeto de estudos. Em 2008 foram mais de 900 mil notificações, no ano de 2009 em torno de 600 mil e em 2010 o Brasil ultrapassou, pela primeira vez, mais de 1.300.000 casos confirmados (BRASIL, 2011a).

No Rio de Janeiro - RJ, em 2008, apesar do maior número de notificações de dengue (54,0%) ter ocorrido na população de 15-49 anos de idade, foi em menores de 15 anos que se encontrou a maior gravidade da doença - 48,0% das internações foram de menores de 15 anos. Do total de óbitos confirmados, 42,0% ocorreu entre os menores de 15 anos de idade (RIO DE JANEIRO, 2008). Na cidade de Goiânia-GO, de 2007 a 2009, houve aumento dos casos graves de dengue em menores de 15 anos, assim como aumento na proporção de crianças em relação aos adultos (BARBOSA, FÉRES, RIBEIRO, 2015).

Em 2007, 1.710 casos de FHD foram relatados na região nordeste do país e deste 63,2% foram em menores de 15 anos (TEIXEIRA et al., 2008).

No estado do Maranhão há infestação pelo mosquito *Aedes aegypti* em 73,3% dos municípios. O mosquito *Aedes albopictus* apesar de confirmada sua presença no Estado, não está envolvido com transmissão da dengue. Em 2010, foram notificados 4.675 casos no Maranhão de acordo com a Secretaria Estadual de Saúde. Os casos graves passaram de 50, em 2009, para 185, em 2010 (BRASIL, 2011b). De 2012 a 2013 o Ministério da Saúde (MS) classificou 31 municípios maranhenses como áreas de risco eminente de epidemia de dengue, entre os quais a capital São Luís (MARANHÃO, 2013; MASULLO, 2013).

Em São Luís - MA, na epidemia do ano de 1996, houve 4.641 casos notificados e o sorotipo DENV-1 foi isolado pela primeira vez por meio de um inquérito

epidemiológico de base populacional para detecção da infecção pelo vírus da dengue. (VASCONCELOS et. al., 1999). O DENV-2 foi isolado em 2001. Em 2002, na capital maranhense, foram detectados os primeiros casos de FHD e os primeiros óbitos (GONÇALVES NETO; REBÊLO, 2004).

A infecção por dengue é um sério problema de saúde pública tanto pela propagação da doença, em escala mundial, bem como pelo aumento de casos graves e óbitos. Embora as formas graves da dengue apresentem-se proporcionalmente baixas em relação ao total de casos registrados, deve-se considerar o potencial de letalidade da doença (TORRES, 2005). Ainda não está claro de que forma a reinfecção pela dengue ocasiona uma enfermidade mais grave e por que somente alguns pacientes adoecem gravemente (SINGHI, S., KISSOON, N.; BANSAL, A., 2007). Segundo o Ministério da Saúde se for adequadamente conduzida, resulta em cura completa e imunização permanente contra aquele sorotipo infectante (BRASIL, 2009).

O desenvolvimento de estudos sobre a dengue serve para direcionamento, orientação, planejamento e operacionalização das ações de controle, além do desenvolvimento de planos de contingência em todas as áreas correlatas, para que se possa adotar abordagens distintas e ações diferenciadas nas localidades com maiores riscos de ocorrência da doença (BARBOSA et al., 2012).

Considerando-se também o aumento da incidência e da letalidade por dengue em crianças em São Luís - MA (BRANCO et al., 2014), se faz necessário aliar esforços de pesquisas numa perspectiva de trabalhos interdisciplinares, capazes de contribuir para o avanço do conhecimento dos mecanismos envolvidos na circulação viral nas populações humanas, visando identificar os fatores que influenciam nesta dinâmica, e que modulam a transição entre o aparecimento da dengue, dengue com sinais de alarme e dengue grave.

No atendimento ao paciente com suspeita de dengue, iniciar a hidratação oral mediante aos primeiros sintomas consiste numa medida eficaz para evitar mau prognóstico e que deve ser adotado em todos os níveis da atenção inclusive na Estratégia Saúde da Família. Além disso, objetiva-se nesse manejo reconhecer e reverter quadros potencialmente graves para reduzir o risco de morte. No reconhecimento de um caso grave existe a necessidade do entendimento da fisiopatologia da doença e de características que indicam gravidade, possibilitando consequentemente traçar condutas

diagnósticas e terapêuticas adequadas e oportunas para melhorar o prognóstico do paciente (VITA, 2009).

O presente estudo comparou o número de casos de dengue em duas faixas etárias: menores de 15 anos e maior ou igual aos 15 anos, com o intuito de responder à seguinte questão: Em São Luís, a ocorrência da dengue foi mais frequente e mais grave em menores de 15 anos?

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar a prevalência de dengue grave por faixa etária e os fatores associados, em São Luís - MA, no período de 2002 a 2011.

2.2 Objetivos específicos

- Determinar a prevalência dos casos de dengue grave e dengue não grave segundo duas faixas etárias: menor de 15 anos e maior ou igual a 15 anos, no período de 2002 a 2011;
- Comparar as características demográficas, epidemiológicas, manifestações hemorrágicas, extravasamento plasmático e sorotipos virais dos casos de dengue grave e dengue não grave nas duas faixas etárias;
- Descrever a letalidade nas duas faixas etárias;
- Determinar os possíveis fatores associados à prevalência da dengue grave.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Dengue: aspectos clínicos e gravidade

Para que a dengue ocorra, são necessários três componentes: o vírus; o vetor, no caso o mosquito *Aedes aegypti*, e uma pessoa susceptível (BRASIL, 2009).

A dengue é uma doença de notificação compulsória e de investigação obrigatória, principalmente quando se trata dos primeiros casos diagnosticados em uma determinada área. É considerada uma enfermidade dinâmica e sistêmica de curta duração, porém, com o passar dos dias, sua expressão pode se agravar de forma súbita e o doente necessitar de atendimento médico e acompanhamento sistemático durante o curso da doença (BRASIL, 2011b).

A maioria dos casos de dengue é autolimitada apresentando durante o curso da doença um quadro clínico inespecífico de febre, mal-estar e fraqueza. Caracteristicamente, intensas dores musculares e cefaléia retro-ocular podem ocorrer, com ou sem *rash* cutâneo. Nos exames laboratoriais evidenciam aumento de enzimas hepáticas, leucopenia e plaquetopenia que são alterações compatíveis, mas não específicas da dengue (TSAI, VAUGHN, SOLOMON, 2005).

Somente pela clínica inicial, não é possível distinguir aqueles pacientes que vão evoluir para formas graves daqueles com manifestação autolimitada (PESARO, D'AMICO, ARANHA, 2007).

A apresentação clínica da dengue varia, com o lugar, o tempo, a idade do paciente e o genótipo do vírus. Um diagnóstico preciso da doença, baseado apenas em critérios clínicos é quase sempre muito difícil, de modo que é importante a realização de exames complementares tipo: hemograma completo, proteína, albumina, radiografia, ultrassonografia e outros mais específicos, conforme a necessidade e disponibilidade. (TORRES, 2008). Alguns desses exames inespecíficos podem ser de utilidade no diagnóstico e no acompanhamento de suas complicações (BRASIL, 2013a).

A dengue impõe uma carga social difícil de mensurar, com grande demanda por atendimento médico, comprometimento laboral e de estudo, além do impacto negativo na qualidade de vida das pessoas e familiares afetados principalmente na ocorrência de gravidade clínica ou óbito (SUAYA et al., 2009).

3.2. Classificação da dengue

Em 1986, a OMS publicou um guia para o diagnóstico, tratamento e controle da dengue (WHO, 1986). Em 1997 foi produzida uma segunda edição (HADINEGORO, 2012; WHO, 1997) para ser uma publicação concisa e tornar amplamente disponíveis informações práticas sobre dengue em seus vários espectros clínicos. Nesta publicação a dengue é reconhecida como uma doença viral febril aguda e frequentemente se apresenta com cefaléia, dor retro-orbitária, dores nos ossos ou articulares, mialgias, erupção cutânea e leucopenia. Como forma grave se apresenta a FHD, caracterizada por quatro grandes manifestações clínicas: febre alta, fenômenos hemorrágicos (prova do laço positiva, melena, hematêmese, petéquias, equimoses), muitas vezes com hepatomegalia e sinais de insuficiência circulatória. Laboratorialmente pode apresentar trombocitopenia, aumento do hematócrito em 20% ou mais da média, derrame pleural, ascite e hipoproteïnemia. Tais pacientes podem desenvolver choque hipovolêmico, resultante do extravasamento de plasma. Isso se chama síndrome do choque da dengue (SCD) e pode ser fatal (WHO, 1997).

Ainda conforme essa publicação, a forma FHD é classificada em quatro graus de gravidade, logo abaixo, onde os graus III e IV são considerados como a SCD.

- Grau I: Febre acompanhada de sintomas constitucionais não específicos havendo manifestação hemorrágica induzida como a prova do laço positiva e / ou fácil contusão.
- Grau II: O sangramento espontâneo para além das manifestações de grau I, geralmente localizadas na pele ou outras hemorragias.
- Grau III: Insuficiência circulatória manifestada por hipotensão, um pulso rápido e fraco com a presença de frio, pele pegajosa e agitação.
- Grau IV: Choque profundo com pressão arterial de pulso ou indetectável (WHO, 1997).

Em 2009 a OMS revisou a classificação de dengue, passando a definir:

- Provável dengue: Viver em / viagens para área endêmica de dengue. Apresentar febre e dois dos seguintes critérios: náuseas, vômitos, *rash*, dores, prova do laço positiva, leucopenia, qualquer sinal de alarme.
- Dengue confirmada: por meio laboratorial (importante quando nenhum sinal de extravasamento de plasma).

- Dengue com sinais de alarme: dor abdominal ou sensibilidade, vômitos persistentes, edema, sangramento de mucosas, letargia, agitação, hepatomegalia > 2 centímetros e aumento do hematócrito concomitante com a diminuição rápida na contagem de plaquetas.
- Dengue grave: extravasamento de plasma levando a choque, edema com dispnéia, hemorragias e envolvimento de órgãos como o fígado (aspartato aminotransferase, AST ou alanina aminotransferase, ALT > =1000), Sistema Nervoso Central (alteração da consciência), coração e outros órgãos (WHO, 2009).

O MS no Brasil em 2013 editou uma portaria com a classificação revisada da OMS de caso de dengue conforme detalhamento a seguir e determinou que fosse adotada a partir de 2014.

- Um caso suspeito, segundo essa classificação revisada é uma pessoa que viva ou tenha viajado nos últimos 14 dias para área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha a presença do vetor, 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 do laço positiva, 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.
- 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, ou dor a palpação do abdômen, vômitos persistentes, acumulação de líquidos como por exemplos, ascites, derrame pleural, derrame pericárdico, sangramento de mucosas, letargia ou irritabilidade, hipotensão postural hepatomegalia maior do que 2 cm, aumento progressivo do hematócrito.
- Caso suspeito de dengue grave é todo caso de dengue que apresenta um ou mais dos seguintes resultados: 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 diferencial convergente ≤ 20 mm Hg, hipotensão arterial em fase tardia, acumulação de

- líquidos com insuficiência respiratória, sangramento grave, por exemplos, hematêmese, melena, metrorragia volumosa, sangramento do sistema nervoso central, comprometimento grave de órgãos como o fígado, sistema nervoso central, e coração ou outros órgãos.
- Caso confirmado é todo caso suspeito de dengue confirmado laboratorialmente: sorologia IgM, NS1 teste rápido ou ELISA, isolamento viral, PCR, imunohistoquímica (BRASIL, 2013b).

3.3 Dengue grave

Nos casos graves, a doença pode progredir rapidamente para um estágio de choque. O início do choque é agudo e geralmente ocorre no momento da remissão da febre. Os pacientes com FHD reclamam de dor abdominal intensa e aguda (HALSTEAD, 1997).

O fator determinante das formas graves da dengue são as alterações do endotélio vascular, com extravasamento plasmático, que leva ao choque hipovolêmico não hemorrágico, expressos por meio da hemoconcentração, hipoalbuminemia e ou derrames cavitários (TORRES, 2005).

A permeabilidade vascular aumentada é que leva à perda de plasma do compartimento vascular e resulta em hemoconcentração e outros sinais de choque (WHO, 1997). O choque hipovolêmico pode ocorrer como consequência de uma perda acentuada no volume do plasma, para os espaços serosos como as cavidades pleural e peritoneal (HALSTEAD, 1997).

Admite-se que a ativação de linfócitos T e a produção de citocinas são importantes na patogênese da FHD. As células dendríticas e as células de Langerhans são os alvos primários principais na infecção natural pelos vírus da dengue (ROTHMAN, 1999).

Com a defervescência da febre, podem surgir sinais que são indicativos de alarme, os quais são: abdômen agudo ou dor à palpação abdominal; vômitos persistentes; sangramento de mucosas ou hemorragias importantes como hematêmese e/ou melena; sonolência e/ou irritabilidade; oligúria; hipotermia; lipotímia; hepatomegalia dolorosa; aumento progressivo do hematócrito; queda abrupta do número de plaquetas; desconforto respiratório (TORRES, 2008; BRASIL, 2013b).

Nas formas mais graves podem apresentar a SCD e a FHD. O choque é decorrente de importante alteração da permeabilidade capilar e grande extravasamento de plasma para sítios extravasculares, e está associado à ativação imune com elevados níveis séricos de receptor de fator de necrose tumoral- α , interleucina-8 e outros fatores. A FHD pode desenvolver-se, como é visto em geral, em conjunto com choque e ocorre após período de dois a sete dias após defervescência (PESARO, D'AMICO, ARANHA, 2007).

Na prática clínica no acompanhamento de casos de dengue há uma supervalorização da plaquetopenia e da hemorragia como se fossem exclusivamente preditivos de mau prognóstico em detrimento dos demais sinais de alarme de gravidade. Pacientes que são atendidos pela primeira vez sem manifestações hemorrágicas e/ou plaquetopenia são liberados e podem retornar com o quadro gravemente avançado. A leucocitose, outro achado laboratorial, também sugestivo de infecção bacteriana, comumente se encontra nos pacientes que evoluem para formas graves (VITA, 2009).

3.4 Óbitos relacionados à dengue

Como o extravasamento plasmático na dengue pode não ser reconhecido previamente e conseqüentemente não tratado a tempo, existe a forte associação de que essa condição clínica possa levar os pacientes ao óbito (SRIKIATKHACHORN, 2007).

O surgimento de casos graves com conseqüente risco de morte vem aumentando entre os casos de dengue e em alguns países apresentam-se como determinantes para o óbito desde o despreparo técnico dos profissionais médicos para a suspeita diagnóstica, até mesmo a uma conduta com terapêutica ineficaz. No Brasil, a assistência inicial nem sempre é a adequada. A taxa de letalidade da dengue é baixa e os óbitos poderiam ser evitados. A SCD em uma etapa avançada é raramente reversível. É essencial a observação de sinais que possam sugerir evolução para gravidade clínica (VITA, 2009).

3.5 Dengue em crianças

Alguns estudos referem que formas graves acometem mais crianças que adultos (GUZMÁN, KOURI, 2002; SIQUEIRA JUNIOR et al., 2005).

Em crianças a apresentação clínica da dengue é comumente inespecífica, além de ser usualmente oligossintomática e com rápida progressão para quadros clínicos

graves como o choque. A identificação de sinais preditores de gravidade particularmente em crianças é uma das principais estratégias para reduzir a letalidade (BALASUBRAMANIAN, RAMACHANDRAN, AMPERAYANI, 2012).

Tanto na criança maior quanto naquela com menos de um ano de idade, a resposta do hospedeiro à infecção pelo vírus da dengue está determinada em grande medida por mecanismos imunopatológicos capazes de desenvolver formas graves de dengue, como suas complicações ou FHD, porém isso ainda não está totalmente esclarecido (BHAMARAPRAVATI, 1980).

Crianças mais novas, particularmente, podem ser menos capazes que adultos de compensar o extravasamento capilar e estão conseqüentemente em maior risco de desenvolver formas graves como o choque da dengue. Estudos soro-epidemiológicos em Cuba e na Tailândia consistentemente corroboram o papel da infecção heterotípica secundária como um fator de risco para desenvolvimento de formas graves de dengue, como a FHD, embora existam alguns relatos de casos de que esta, esteja associada com a infecção primária (TORRES, 2008). Dengue grave é também observada durante infecção primária em bebês nascidos de mães imunes à dengue (BRASIL, 2014).

Nas Américas a FHD, conforme o espaço geográfico e a época predominam as infecções em crianças e posteriormente predominam as infecções em adultos ou vice-versa, porém não está totalmente esclarecido a razão dessas periodicidades (TORRES, 2005). Na Nicarágua, por exemplo, em 1985, todos os óbitos por FHD foram somente em adultos, e em 2005, a FHD foi predominantemente em menores de 15 anos, principalmente lactentes de quatro a nove meses (HAMMOND et al., 2005).

Em Cuba em 1981, durante a epidemia pelo sorotipo DENV-2, as taxas de letalidade em relação à idade, foram mais elevadas nas crianças mais jovens que nas maiores e se estabeleceu uma poderosa associação entre a idade do indivíduo e o risco de morrer por uma síndrome de permeabilidade vascular durante uma segunda infecção por sorotipo DENV-2. Em Havana as mortes por formas graves de dengue foram 14,5 vezes mais frequentes em crianças do que em adultos jovens de 15 a 39 anos (GUZMÁN et al., 2002).

No Brasil, a incidência de FHD é maior em adultos. No Rio de Janeiro - RJ, em 2008, apesar do maior número de notificações de dengue (54,0%) ter ocorrido na população de 15-49 anos de idade, foi em menores de 15 anos que se encontrou a maior gravidade da doença - 48,0% das internações foram de menores de 15 anos. Do total de óbitos confirmados, 42,0% ocorreu entre os menores de 15 anos de idade (RIO DE

JANEIRO, 2008). Na cidade de Goiânia-GO, de 2007 a 2009, houve aumento dos casos graves de dengue em menores de 15 anos, assim como aumento na proporção de crianças em relação aos adultos (BARBOSA, FÉRES, RIBEIRO, 2015).

De 2006 a 2007, um padrão diferente na distribuição por faixa etária foi observado no Estado do Amazonas, com proporção maior de ocorrência em menores de 15 anos. Aproximadamente 95% dos casos de FHD ocorreram em menores de 15 anos de idade e 5% ou mais ocorreram em lactentes (ROCHA, TAUIL, 2009). Em 2007, 1.710 casos de FHD foram relatados na região nordeste do país e deste 63,2% foram em menores de 15 anos (TEIXEIRA et al., 2008). Essa transição poderia estar acontecendo em todo o país (BARBOSA, FÉRES, RIBEIRO, 2015; CASTRO PASSOS, FIGUEIREDO, 2012; CAVALCANTI et al., 2010).

3.6 Fatores associados à gravidade clínica da dengue

Alguns dos principais fatores descritos como associados ao desenvolvimento de formas graves são: sorotipo, fenótipo branco, sexo feminino, idade inferior a 15 anos, estado imunológico e presença de doenças crônicas como diabetes, asma, dentre outras (MORAES, DUARTE, 2009).

Fatores de risco poderiam explicar as formas graves da doença como a) fatores relativos ao hospedeiro, onde a experiência imunológica teria papel fundamental; b) fatores de risco de caráter individual, como idade, sexo feminino, raça branca e doenças crônicas – diabetes e asma; c) fatores relativos ao vírus como virulência e cepa infectante e d) fatores relativos ao meio ambiente, por favorecer alta densidade do vetor (KOURI, et al., 1987).

Estudo realizado na América Latina e no Sudeste Asiático concluiu que existe a possibilidade de que determinados genótipos do vírus sejam mais virulentos, infectando maior número de células e resultando em ativação mais potente do sistema imunológico e no consequente desenvolvimento de formas mais graves da doença (RICO-HESSE et al., 1997).

No Rio de Janeiro – RJ, de 2001 a 2002, indivíduos infectados pelo sorotipo DENV-3 apresentaram dengue com maior gravidade e tiveram uma chance de até seis vezes de evoluírem para um quadro clínico grave em relação a quem foi infectado pelo sorotipo DENV-2 (PASSOS et al., 2008).

Em Cuba, em 1981, a FHD ocorreu mais em indivíduos do fenótipo branco do que em indivíduos da raça negra, o que pode levantar a suspeita de que fatores genéticos ainda não totalmente esclarecidos, também estejam envolvidos na evolução para a gravidade da doença (GUZMAN et al., 1990).

4 ASPECTOS METODOLÓGICOS

4.1 Delineamento do estudo

Estudo ecológico de base populacional, com abordagem analítica e descritiva, dos casos de dengue confirmados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

4.2 População de estudo

A população em estudo refere-se aos casos de dengue no período de 2002 a 2011 - São Luís – MA.

4.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os casos de dengue confirmados no SINAN no período de 2002 a 2011, cujo local de residência era em São Luís- MA.

4.2.2 Critérios de não inclusão

Não foram incluídos aqueles casos de dengue notificados e classificados como descartados no SINAN.

4.3 Procedimentos de coleta de dados

O estudo foi realizado no município de São Luís, capital do Estado do Maranhão, com uma população de 1.014.837 habitantes, sendo 958.522 (94,4%) residentes na zona urbana (IBGE, 2010).

Os dados do SINAN foram coletados na Superintendência de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde de São Luís, Maranhão.

No período estudado a ficha de investigação de dengue do SINAN sofreu mudanças (Anexos A, B e C).

O diagnóstico de dengue foi baseado nos critérios do MS, que define dengue clássica como caso suspeito confirmado laboratorialmente, ou, durante uma epidemia,

confirmado pelos critérios clínico-epidemiológicos. A FHD é definida como caso confirmado laboratorialmente e que apresente os seguintes critérios: febre ou história de febre recente de sete dias; trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$); tendências hemorrágicas (evidenciadas por prova do laço positiva, petéquias, equimoses ou púrpuras, sangramentos de mucosas do trato gastrointestinal e outros); extravasamento de plasma devido ao aumento de permeabilidade capilar (manifestado por hematócrito apresentando aumento de 20% sobre o basal na admissão; queda do hematócrito em 20%, após o tratamento adequado; presença de derrame pleural, ascite ou hipoproteinemia). A Dengue com complicações (DCC) é definida como todo caso grave que não se enquadra nos critérios da OMS de FHD e quando a classificação de dengue clássica (DC) é insatisfatória, ou seja, quando um dos achados é encontrado: alterações graves do sistema nervoso, disfunção cardiorrespiratória, insuficiência hepática, plaquetopenia igual ou inferior a $20.000/\text{mm}^3$, hemorragia digestiva, derrames cavitários, leucometria global igual ou menor que $1.000/\text{mm}^3$, caso suspeito de dengue com evolução para óbito mas sem todos os critérios de encerramento para FHD (BRASIL, 2009). Foram criadas duas categorias: dengue grave e dengue não grave a partir da classificação final de caso na ficha do SINAN. A dengue grave é constituída por FHD ou DCC. A dengue não grave corresponde à DC.

A taxa de letalidade foi calculada tomando-se o número de óbitos no ano e dividindo-se pelo número de casos graves naquele ano.

As variáveis estudadas foram obtidas a partir da ficha de investigação da dengue do SINAN sendo as seguintes:

Quadro 1 – Variáveis estudadas.

Variáveis demográficas
Idade (anos)
Raça
Sexo
Zona de residência
Variáveis temporais
Ano de hospitalização
Ano de ocorrência
Mês de hospitalização
Mês de ocorrência

Variáveis clínicas e laboratoriais
Manifestações hemorrágicas: epistaxe; gengivorragia; metrorragia; petéquias; hematúria; sangramento gastrointestinal; prova do laço positiva.
Classificação final da dengue: DC, FHD e DCC
Critérios de dengue com complicações: derrames cavitários; plaquetas < 20.000/mm ³ ; complicações cardiorrespiratórias e neurológicas; “não se enquadra em FHD”.
Dengue grave: sim ou não
Taxa de letalidade (%)
Hospitalização: sim ou não
Hematócrito (%)
Contagem de plaquetas por mm ³
Extravasamento plasmático: sim ou não
Sorotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4

4.4 Análise estatística

Os dados do SINAN foram transferidos para uma planilha Excel. Para a análise estatística foi utilizado o STATA[®], versão 14.0 (Stata Corporation, College station, TX, USA).

As variáveis qualitativas foram apresentadas em frequências absolutas e em proporções. Para variáveis quantitativas, medidas de tendência central e de dispersão foram calculadas.

Para testar a associação entre as variáveis utilizou-se o teste do qui-quadrado e para a estimação do *odds ratio* utilizou-se regressão logística tendo-se como desfecho a dengue grave.

4.5 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Maranhão, conforme parecer nº 1.073.650 de 21/05/2015 e CAAE nº 43437114.2.0000.5087 (Anexo D), atendendo-se aos princípios éticos para a realização de pesquisas que envolvem seres humanos, conforme Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

5 RESULTADOS

Artigo

**ANÁLISE DE CASOS DE DENGUE SEGUNDO
GRAVIDADE CLÍNICA, SÃO LUIS, MARANHÃO,
BRASIL.**

Será submetido à Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.

Análise de casos de dengue segundo gravidade clínica, São Luís, Maranhão, Brasil.

Analysys of dengue cases according clinical severity, São Luís, Maranhão, Brasil.

José de Jesus Dias Júnior¹; Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco².

¹Aluno de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão.

²Docente. Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Universidade Federal do Maranhão.

Resumo

No Brasil, os casos graves de dengue aumentaram a partir de 2001 e no Maranhão os primeiros registros remontam a 2002. O objetivo dessa pesquisa foi determinar a prevalência de casos de dengue grave por faixa etária e os possíveis fatores de risco. Trata-se de estudo ecológico de dados secundários dos casos de dengue em residentes de São Luís, Maranhão, Brasil, confirmados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) de 2002 a 2011. O diagnóstico e a classificação de dengue foram baseados nos critérios do Ministério da Saúde, dengue clássica, febre hemorrágica da dengue e dengue com complicações. Consideraram-se como dengue grave: febre hemorrágica da dengue e dengue com complicações e como dengue não grave: dengue clássica. Realizou-se análise de regressão logística, tendo como desfecho dengue grave. No período estudado foram notificados e confirmados 1.229 casos de dengue grave; destes, 812 eram menores de quinze anos (66%). Dentre os fatores de risco avaliados, ter idade inferior a 15 anos foi associada à dengue grave (OR=3,10; IC=2,69-3,57; p-valor = 0,001) e ser da raça branca (OR=1,35; IC=1,14-1,60; p-valor = 0,001). A prevalência de dengue grave em menores de quinze anos foi elevada e apenas a faixa etária menor de quinze anos e raça branca estiveram associadas à ocorrência de dengue grave.

Palavras-chave: Dengue grave; Criança; Vigilância em saúde pública; Estudos ecológicos.

Abstract

In Brazil, the severe dengue cases have increased since 2001. However, in children under 15 years, this trend began in 2007, mainly in the northeast of country. In Maranhão the first records of severe dengue date back to 2002. The objective of this research was to determine the prevalence of severe dengue for age group and its possible associated factors. It is treated of ecologic study of secondary data of dengue cases confirmed the National Mandatory Reporting System (SINAN) from 2002 to 2011 in São Luís, Maranhão, Brazil. The diagnosis and dengue classification were based on the criteria of the Brazilian Ministry of Health, dengue fever, dengue hemorrhagic fever and dengue with complications. It was considered as severe dengue: dengue hemorrhagic fever and dengue with complications and as not severe dengue: dengue fever. We conducted logistic regression analysis, with the severe dengue outcome. During the period studied, 1,229 cases of severe dengue were confirmed; 812 of these were children under fifteen years (66%). Among the risk factors evaluated, being less than 15 years was associated with severe dengue (OR = 3.10, CI = 2.69-3.57; p-value=0.001) as well as identifying as white (OR = 1.35, CI = 1.14-1.60; p-value=0.001). The prevalence of severe dengue in children under fifteen years was high and only the group below the age of fifteen and white were associated with the occurrence of severe dengue.

Keywords: Severe dengue; Child; Public health surveillance; Ecologic studies.

INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença cujo agente etiológico é denominado vírus da dengue. A Organização Mundial da Saúde (OMS) calcula que 42% da população mundial vive em áreas onde o vírus da dengue pode ser transmitido¹. O espectro clínico da doença varia desde infecção assintomática até quadros graves².

A infecção por dengue é um sério problema de saúde pública tanto pela propagação da doença, em escala mundial, bem como pelo aumento de casos graves e óbitos. Ainda não está claro de que forma a reinfeção pela dengue ocasiona uma enfermidade mais grave e por que somente alguns pacientes adoecem gravemente³.

Nas Américas, Brasil e México respondem por aproximadamente 14% dos casos graves que é o mesmo percentual de todo continente africano⁴. Durante a epidemia de 2007 no Brasil, foi descrita uma mudança na distribuição etária da dengue, com aumento da carga em crianças naquele ano⁵.

No estado do Maranhão, em São Luís, em 2002, foram detectados pela primeira vez casos de dengue hemorrágica e óbitos por dengue⁶. No Maranhão, os casos graves passaram de 50, em 2009, para 185, em 2010⁷.

O desenvolvimento de estudos sobre a dengue serve para direcionamento, orientação, planejamento e operacionalização das ações de controle, além do desenvolvimento de planos de contingência em todas as áreas correlatas, para que se possa adotar abordagens distintas e ações diferenciadas nas localidades com maiores riscos de ocorrência da doença⁸.

É importante qualificar a assistência em atendimento à dengue, objetivando reconhecer e reverter quadros potencialmente graves possibilitando dessa forma traçar condutas eficazes e apresentar características que possam indicar essa evolução a fim de proporcionar melhor entendimento da fisiopatologia da doença e possibilitar intervenções terapêuticas adequadas com melhor prognóstico ao paciente⁹.

O presente estudo analisou a prevalência de dengue grave comparando o número de casos de dengue em duas faixas etárias, menores de 15 anos e maior ou igual aos 15 anos, em São Luís – MA, no período de 2002 a 2011, com o intuito de responder à seguinte questão: Em São Luís, a ocorrência da dengue foi mais frequente e mais grave em menores de 15 anos?

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo ecológico de base populacional com abordagem analítica e descritiva de dados secundários dos casos de dengue confirmados no SINAN de residentes em São Luís, Maranhão, Brasil. Foram incluídos todos os casos de dengue confirmados no período de 2002 a 2011.

O diagnóstico de dengue foi baseado nos critérios do Ministério da Saúde (MS), que define dengue clássica (DC) como caso suspeito confirmado laboratorialmente, ou, durante uma epidemia, confirmado pelos critérios clínico-epidemiológicos. A febre hemorrágica da dengue (FHD) é definida como caso confirmado laboratorialmente e que apresente os seguintes critérios: febre ou história de febre recente de sete dias; trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$); tendências hemorrágicas (evidenciadas por prova do laço positiva, petéquias, equimoses ou púrpuras, sangramentos de mucosas do trato gastrointestinal e outros); extravasamento de plasma devido ao aumento de permeabilidade capilar (manifestado por hematócrito apresentando aumento de 20% sobre o basal na admissão; queda do hematócrito em 20%, após o tratamento adequado; presença de derrame pleural, ascite ou hipoproteïnemia). A dengue com complicações (DCC) é definida como todo caso grave que não se enquadra nos critérios da OMS de FHD e quando a classificação de dengue clássica é insatisfatória, ou seja, quando um dos achados é encontrado: alterações graves do sistema nervoso, disfunção cardiorrespiratória, insuficiência hepática, plaquetopenia igual ou inferior a $20.000/\text{mm}^3$, hemorragia digestiva, derrames cavitários, leucometria global igual ou menor que $1.000/\text{mm}^3$, caso suspeito de dengue com evolução para óbito mas sem todos os critérios de encerramento para FHD¹⁰.

Para a análise estatística foi utilizado o STATA®, versão 14.0 (Stata Corporation, College station, TX, USA). Na análise descritiva as variáveis qualitativas foram apresentadas em frequências absolutas e em proporções. Para as variáveis quantitativas, medidas de tendência central e de dispersão foram calculadas. Na análise estatística foram criadas duas variáveis categóricas: dengue grave e dengue não grave a partir da classificação final de caso na ficha do SINAN. A dengue grave é constituída por FHD e DCC. A dengue não grave corresponde à DC. Para testar a associação entre as variáveis utilizou-se o teste do qui-quadrado e para a estimação do *odds ratio* utilizou-se regressão logística tendo-se como desfecho a variável dengue grave com nível de significância de 5% e intervalo de confiança de 95%. Segundo Venticinque et

al.¹¹ o modelo logístico é apropriado para analisar o comportamento de uma variável dependente categórica e pode-se analisar com modelos logísticos vários tipos de estudos: bioensaios, epidemiologia, experimentos clínicos, pesquisa de mercado, distribuição de espécies, entre outros.

RESULTADOS

Em São Luís- MA, os casos graves de dengue começaram a ser notificados a partir de 2002. No período de 2002 a 2011 foram notificados 16.762 casos de dengue, sendo 1.229 (7,09%) casos de dengue grave. Destes, 812 (66,07%) eram menores de quinze anos de idade e 417 (33,93%) tinham quinze anos ou mais de idade. Houve predomínio do sexo feminino e da raça parda, independentemente da faixa etária e da gravidade. Dentre os casos classificados como DCC, os critérios mais frequentes foram derrames cavitários e contagem de plaquetas $<20.000/\text{mm}^3$ em ambas as faixas etárias. Os menores valores da média $\pm$ DP da contagem de plaquetas foram encontrados em pacientes com dengue grave, independente da faixa etária (Tabela 1).

Dentre os critérios de DCC, hemorragia digestiva foi encontrada em 11 menores de 15 anos e em sete casos com idade maior ou igual a 15 anos; complicações cardiorrespiratórias: quatro em cada uma das faixas etárias; e complicações neurológicas: sete em menores de 15 anos e um caso na faixa etária igual ou maior a quinze anos. No critério “não se enquadra em FHD” houve 62 casos entre os menores de quinze e 23 entre indivíduos com idade maior ou igual a 15 anos.

Foi realizado isolamento viral em 47 pacientes. Nos casos de dengue grave: houve maior ocorrência de isolamento dos sorotipos DENV-1 (12,50%) e DENV-2 (87,50%) em menores de quinze anos e dos sorotipos DENV-3 (57,14%) e DENV-2 (28,57%) em pessoas com quinze anos ou mais. Não houve isolamento viral nos anos de 2005, 2006 e 2009 (Gráfico 1).

Em dois anos foi detectada a circulação simultânea de três sorotipos: DENV-1, DENV-2 e DENV-3 em 2007 e DENV-1, DENV-2 e DENV-4 em 2011. O DENV-1 não foi isolado em pessoas com quinze anos ou mais de idade com dengue grave. O DENV-2 foi detectado em ambas as faixas etárias, independente da gravidade clínica. O DENV-3 não foi isolado em menores de 15 anos com dengue grave. O DENV-4 não foi isolado em menores de quinze anos (Gráfico 1).

Considerando-se a zona de residência, na faixa etária maior ou igual a 15 anos 391 (94,63%) casos graves e, dentre os menores de 15 anos, 667 casos graves (88,34%) residiam na zona urbana.

Houve maior frequência de casos graves em 2007, 630 casos (51,26%), especialmente em menores de quinze anos (60,71%) e em 2011, 225 casos (20,35%). A maioria dos casos ocorreu no período de abril a agosto. A maioria das internações dos

casos graves ocorreu no mês de maio e dos casos não graves no mês de agosto a despeito da faixa etária. A distribuição dos meses de internação do período total estudado acompanha a distribuição dos meses de internação dos anos com maiores números absolutos de casos - 2005, 2007, 2010 e 2011 (Figura 1).

Os primeiros óbitos ocorreram em 2002, concomitantemente aos primeiros registros de dengue grave. No total houve 58 óbitos, sendo 32 em menores de 15 anos. Nessa série histórica 2002-2011 destaca-se a elevação abrupta do número de óbitos em menores de quinze anos em 2007, além das altas taxas de letalidade por dengue grave principalmente em 2005 (Gráfico 2).

As manifestações clínicas mais ocorrentes foram dor abdominal intensa (72,86%), petéquias (66,43%), e sangramento gastrointestinal (25,93%) predominando em menores de 15 anos (Tabela 2).

Na análise univariada houve significativa associação entre dengue grave e faixa etária menor de 15 anos, raça branca e zona urbana de residência, mas não foi significativa a associação com sexo. Na análise multivariada permaneceu associação com raça branca e faixa etária menor de 15 anos (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Neste estudo houve associação entre dengue grave com a raça branca. Em 1981, em Havana, Kouri et al.¹² identificaram dentre adultos e crianças falecidos em razão de dengue grave que a maioria (80,4%) era de fenótipo branco com associação estatística significativa. Uma investigação conduzida por Ayllón et al.¹³, em 1989, evidenciaram que meninas do fenótipo branco tinham maior susceptibilidade para desenvolver formas graves mesmo quando se tratasse de dengue secundária.

No presente trabalho houve uma chance maior de três vezes de desenvolver dengue grave em menores de 15 anos. Segundo Lilic et al.¹⁴, o alto risco de se apresentarem formas graves de dengue na infância poderia refletir particularidades do amadurecimento do sistema imunológico que são dependentes da idade. Na Tailândia, Gamble et al.¹⁵, encontrou 97,4% de dengue grave em menores de 15 anos ao comparar com adultos, resultados que assemelharam-se aos aqui descritos.

No nosso estudo não houve associação significativa entre sexo e dengue grave, entretanto, dengue grave foi mais frequente no sexo feminino, inclusive em menores de 15 anos de idade.

Estudo realizado no Sudeste da Ásia, por Ooi et al., evidenciou que pacientes do sexo feminino estavam mais propensas a desenvolver formas graves de dengue¹⁶. Também em outro estudo desenvolvido no Sudeste Asiático em 1970, Halsted et al.¹⁷ apontaram que o sexo masculino predominou entre os indivíduos com doença mais branda, mas no sexo feminino a doença foi mais grave e foi encontrada mais em meninas do que em meninos, com idade abaixo de 15 anos, com dengue grave.

Na Nicarágua em estudo feito com adultos e crianças que desenvolveram formas graves de dengue, encontrou-se uma proporção entre os adultos de 3:2 na relação mulher/homem e 1:1 entre crianças¹⁸.

Como foi previsto por Vasconcelos et al.¹⁹ no clássico estudo sorológico do surto de dengue ocorrido entre os anos de 1995 e 1996 em São Luís, de que havia um alto risco do desenvolvimento de formas graves na cidade pelo isolamento e sensibilização da população ao DENV-1, a partir de 2002, isso se concretizou e ocorreram epidemias com apresentações de formas graves e também os primeiros óbitos.

Os critérios mais encontrados para classificar o caso como DCC foram derrames cavitários e plaquetopenia. O surgimento de complicações em indivíduos acometidos pela dengue, como derrames cavitários e trombocitopenia caracterizam a gravidade clínica do paciente. Consequentemente, a precisão no diagnóstico das complicações apresentadas pelo paciente necessita não só do embasamento em critérios clínicos, mas da realização de exames complementares - laboratoriais e ultrassonográficos^{20,21}.

A trombocitopenia pode ser causada por uma interação direta ou indireta do vírus com as plaquetas sendo um constante achado em pacientes com formas graves de dengue²². Em estudo realizado em Recife a contagem de plaquetas foi em média de $48.538/\text{mm}^3$ em pacientes que evoluíram para óbito²³. Em estudo realizado no Ceará, em 2003, os pacientes que morreram apresentaram contagem de plaquetas com valores menores do que aqueles com desfecho favorável; além de evoluírem com queda progressiva da contagem de plaquetas até o óbito²⁴.

Na série histórica de dez anos deste estudo foi feito isolamento viral em 47 casos; enquanto em Manaus em dois anos o sorotipo foi identificado em 41 casos²⁵, o que demonstra a dificuldade de suporte laboratorial da vigilância epidemiológica da dengue em São Luís. Ressalta-se ainda que o isolamento de três sorotipos DENV-1, DENV-2 e DENV-3 simultaneamente em 2007, possivelmente contribuiu para a elevação abrupta de casos graves, principalmente em menores de 15 anos.

Em 2011 novamente houve circulação simultânea de três sorotipos DENV-1, DENV-2 e DENV-4 e verificou-se nova elevação do número de casos e também aumento de casos com gravidade clínica em menores de 15 anos. A circulação de três sorotipos DENV-1, DENV-2 e DENV-3 no Brasil, a partir do ano de 2000 e mais recentemente a reintrodução do DENV-4, associada à dispersão de seu principal vetor, *Aedes aegypti*, em mais de dois terços dos municípios do país, tem contribuído para o agravamento da situação epidemiológica da doença⁷.

Evidenciamos o isolamento do sorotipo DENV-2 em todas as faixas etárias, tanto em pacientes com dengue grave quanto naqueles que não evoluíram para gravidade.

Segundo Watts et al.²⁶ um genótipo americano do sorotipo DENV-2, isolado, no Peru, no ano de 1995 não esteve relacionado com o surgimento de formas

graves. Porém um genótipo do DENV-2, oriundo do Sudeste Asiático, esteve relacionado a epidemias de formas mais graves em 2008 no Brasil.

O sorotipo DENV-2 também foi isolado, em conjunto com outros dois sorotipos, nos anos de grande aumento de casos, a saber, os anos de 2007 e 2011, tanto entre os casos graves quanto entre os não graves. Passos et al.²⁷ afirmam, em estudo desenvolvido no Rio de Janeiro entre os anos de 2001/2002, que indivíduos acometidos pelo sorotipo DENV-3 apresentaram dengue com maior gravidade clínica. Em Manaus em 2006/2007 houve circulação simultânea dos sorotipos DENV-1 e DENV-2, o que facilitou o surgimento de casos graves em menores de 15 anos²⁵.

A imunoamplificação, hipótese mais aceita, proposta por Halstead et al.¹⁷, explica que pessoas que já possuem anticorpos de um sorotipo de dengue adquiridos de forma ativa ou passiva, na presença de uma segunda infecção por um dos outros sorotipos, podem desenvolver formas graves de dengue. Essa teoria não explica, entretanto, a totalidade dos acontecimentos de casos graves segundo o próprio Halstead.

A maioria das internações se deu no primeiro semestre de cada ano, período chuvoso em São Luís. Estudos realizados em 1999, em São Luis-MA²⁸, de 2002 a 2006 em Teresina-PI²⁹, e de 2001 a 2002, em São Sebastião-SP³⁰, demonstraram que a maioria das ocorrências de dengue ocorreu no período chuvoso em cada uma dessas cidades. A defervescência na dengue pode se dar em até sete dias e nesse período o paciente pode apresentar sinais que caracterizem complicações e/ou gravidade o que pode explicar as internações no mesmo período das notificações. Reconstruindo a história natural da dengue em menores de 15 anos que faleceram, em 1981, em Cuba, Bravo et al.³¹ verificaram que o terceiro dia da doença era o das manifestações hemorrágicas mais importantes, o quarto dia foi o do choque e o quinto dia, do óbito.

A maioria das internações concentrou-se nos períodos de 2005/2007 e de 2010/2011. A gravidade da dengue tem sido relacionada à circulação consecutiva/simultânea de dois ou mais sorotipos³², também explicada pela teoria da imunoamplificação¹⁷.

As altas taxas de letalidade aqui encontradas podem ser resultantes da subnotificação de casos graves inclusive no ano de 2005. Ressalta-se que a taxa de letalidade aceitável da dengue deve ser inferior a 1% segundo a OMS³³. Encontrou-se na pesquisa presente, taxas de letalidade elevadas em menores de quinze anos. Em estudo no Rio de Janeiro-RJ, a maioria de óbitos por dengue encontrou-se na faixa etária de menores de quinze anos⁹. Entretanto, Passos et al.³³ em estudo na Bahia, de

2001 a 2009 encontraram em seus resultados que a maioria de óbitos foram na faixa etária igual ou maior a 15 anos.

Os pontos fortes desse trabalho são: o número de casos; um dos poucos estudos sobre dengue grave em crianças no Brasil; análise de dados secundários do SINAN que podem servir de subsídios para a gestão, inclusive no que se refere à assistência aos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global Alert and Response. Dengue/dengue/Haemorrhagic Fever. 2016. [Acesso em 18 de set. 2016]. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>>
2. _____. Dengue and Severe Dengue. Fact Sheet N°117 January 2012. [Acesso em 18 de set. 2015]. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>>.
3. Singhi S, Kissoon N, Bansal A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. *Jornal de Pediatria*. 2007;83:S22-S35.
4. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina PJ, Farlow AW, Moyes LC et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496:504–7.
5. Teixeira MG, Costa MCN, Coelho G, Barreto ML. Recent Shift in Age Pattern of Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*. 2008;14:1663.
6. Gonçalves VS, Rebêlo JMM. Aspectos epidemiológicos do dengue no Município de São Luís, Maranhão, Brasil, 1997-2002. *Cadernos de Saúde Pública*. 2004;20:1424-31.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema nacional de vigilância em saúde: relatório de situação: Maranhão. 5. ed. Brasília, DF: O Ministério; 2011.
8. Barbosa IR, Araújo LF, Carlota FC, Araújo RS, Maciel IJ. Epidemiologia do dengue no Estado do Rio Grande do Norte, Brasil, 2000 a 2009. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2012;21:149-157.
9. Vita WP, Araujo NCC, Azevedo MB. Dengue: alertas clínicos e laboratoriais da evolução grave da doença. *Revista Brasileira de Clínica Médica*. 2009;7:11-14.

10. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. [Acesso em 18 de nov. 2015]. Disponível em:<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Diretrizes_epidemias_dengue_11_02_10.pdf>.
11. Venticinque EM, Carneiro JS, Moreira MP, Ferreira L. O uso de regressão logística para espacialização de probabilidades. *Megadiversidade*. 2007;3:25-37.
12. Kouri GP, Guzman MG, Bravo JR. Hemorrhagic dengue in Cuba: history of an epidemic. *Paho Bulletin*. 1986;20:24-30.
13. Ayllón L, Martinez E, Guzmán MG, Kouri G. Factores del huésped en la fiebre hemorrágica dengue/síndrome de shock por dengue en el niño. *Revista cubana de pediatría*. 1989;61:498-517.
14. Lilic D, Cant AJ, Abinun M, Calvert JE, Spickett GP. Cytokine production differs in children and adults. *Pediatric research*. 1997;42:237-40.
15. Gamble J, Bethell D, Day NPJ, Loc PP, Phu NH, Gartside IB et al. Age-related changes in microvascular permeability: a significant factor in the susceptibility of children to shock?. *Clinical Science*. 2000;98:211-16.
16. Ooi EE, Hart TJ, Tan HC, Chan SH. Dengue seroepidemiology in Singapore. *Lancet*. 2001;357:68
17. Halstead SB; Nimmannitya S; Cohen SN. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. IV. Relation of disease severity to antibody response and virus recovered. *The Yale Journal of Biology and Medicine*. 1970;42:311-28.
18. Hammond SN, Balmaseda A, Perez L, Tellez Y, Saborío SI, Mercado JC, et al. Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-

based study in Nicaragua. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2005;73:1063-70.

19 Vasconcelos PDC, Lima JW, Raposo ML, Rodrigues SG, Travassos RJFS, Amorim SM, et al. Inquérito soro-epidemiológico na Ilha de São Luís durante epidemia de dengue no Maranhão. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1999;32:171-9.

20 Thulkar S, Sharma S, Srivastava DN, Sharma SK, Berry M, Pandey RM. Sonographic findings in grade III dengue haemorrhagic fever in adults. *Journal of Clinical ultrasound*. 2000;28:34-7.

21 Vabo KA, Neto GT, Santos AAS, Vabo TP, Santos MLO, Marchiori E. Achados ultrasonográficos abdominais em pacientes com dengue. *Radiologia Brasileira*. 2004;37:159-62.

22 Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clinical Microbiology Reviews*. 1998;11:480-96.

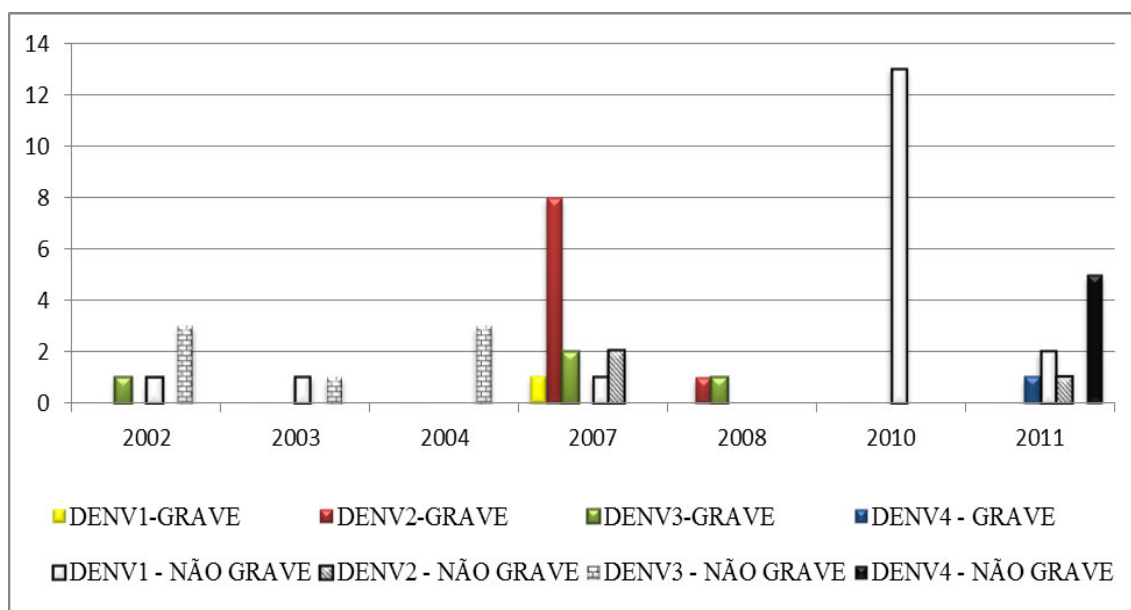
23 Montenegro D, Lacerda HR, Lira TM, Oliveira DSCD, Lima AAFD, Guimarães MJB, et al. Aspectos clínicos e epidemiológicos da epidemia de dengue no Recife, PE, 2002. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2006;39:9-13.

24 Cavalcanti LPDG, Coelho ICB, Vilar DCLF, Holanda SGS, Escóssia KNFD, Souza-Santos R. Clinical and epidemiological characterization of dengue hemorrhagic fever cases in northeastern, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2010;43:355-58.

25 Rocha LA, Tauil, PL. Dengue em criança: aspectos clínicos e epidemiológicos, Manaus, Estado do Amazonas, no período de 2006 e 2007. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2009;42:18-22.

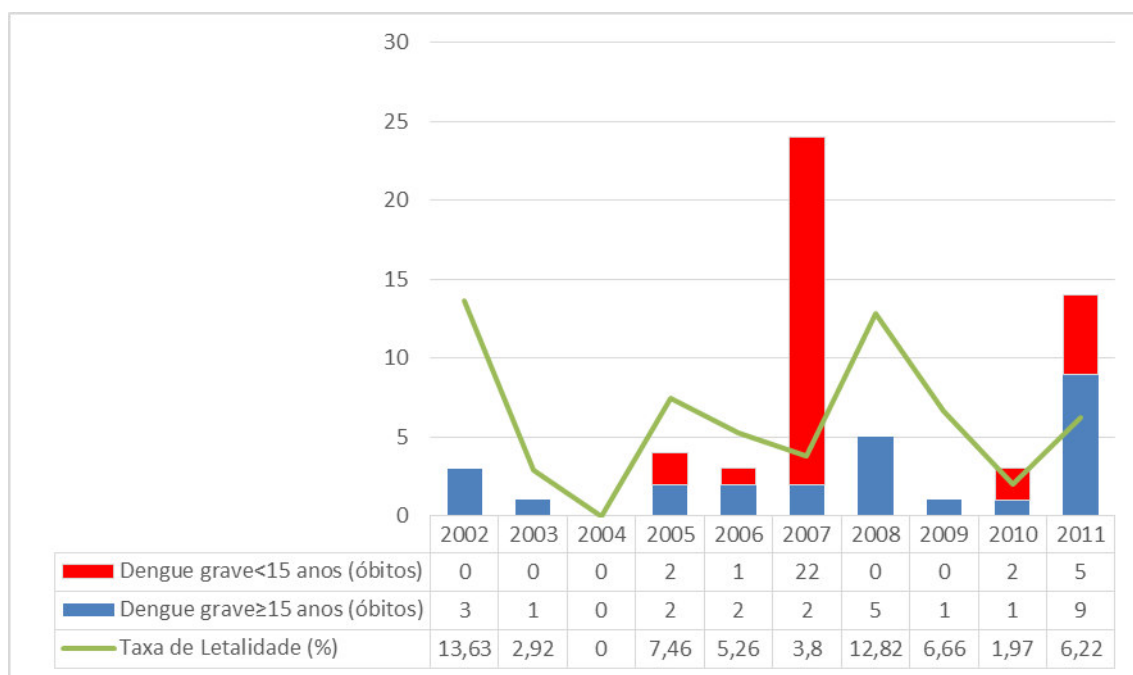
- 26 Watts DM, Porter KR, Putvatana P, Vasquez B, Calampa C, Hayes CG et al. Failure of secondary infection with American genotype dengue 2 to cause dengue haemorrhagic fever. *The Lancet*, 1999;354:1431-34.
- 27 Passos MNP, Santos LMJG, Pereira MRR, Casali CG, Fortes BPMD, Valencia LIO, et al. Diferenças clínicas observadas em pacientes com dengue causadas por diferentes sorotipos na epidemia de 2001/2002, ocorrida no município do Rio de Janeiro. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2004;37:293-5.
- 28 Rebêlo JMM, Costa JML, Silva FS, Pereira YNO, Silva JM. Distribuição de *Aedes aegypti* e do dengue no Estado do Maranhão, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. Fiocruz. 1999;15:477-86.
- 29 Monteiro ESC, Coelho ME, Cunha ISD, Cavalcante MDAS, Carvalho FADA. Aspectos epidemiológicos e vetoriais da dengue na cidade de Teresina, Piauí-Brasil, 2002 a 2006. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2009;18:365-74.
- 30 Ribeiro A, Marques GRAM, Voltolini JC, Condino MLF. Associação entre incidência de dengue e variáveis climáticas. *Revista de Saúde Pública*. 2006;40:671-6.
- 31 Bravo JR, Kouri GP, Guzman MG. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? 2. An integral analysis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1987;81:821-3.
- 32 Morens DM, Marchette NJ, Chu MC, Halstead SB. Growth of dengue type 2 virus isolates in human peripheral blood leukocytes correlates with severe and mild dengue disease. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1991;45:644-51.
- 33 World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis treatment, prevention and control. Geneva: WHO Press. New edition. 2009.
- 34 Passos MC, Figueiredo, MAA. Mortalidade por dengue no Estado da Bahia. *Revista Baiana de Saúde Pública*. 2011;35:687-94.

Gráfico 1 – Distribuição de casos de dengue segundo sorotipo, gravidade clínica e ano de ocorrência, São Luís - MA, 2002 a 2011.



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Gráfico 2 – Distribuição de casos de dengue, segundo letalidade, faixa etária e gravidade clínica, São Luís - MA, 2002 a 2011.



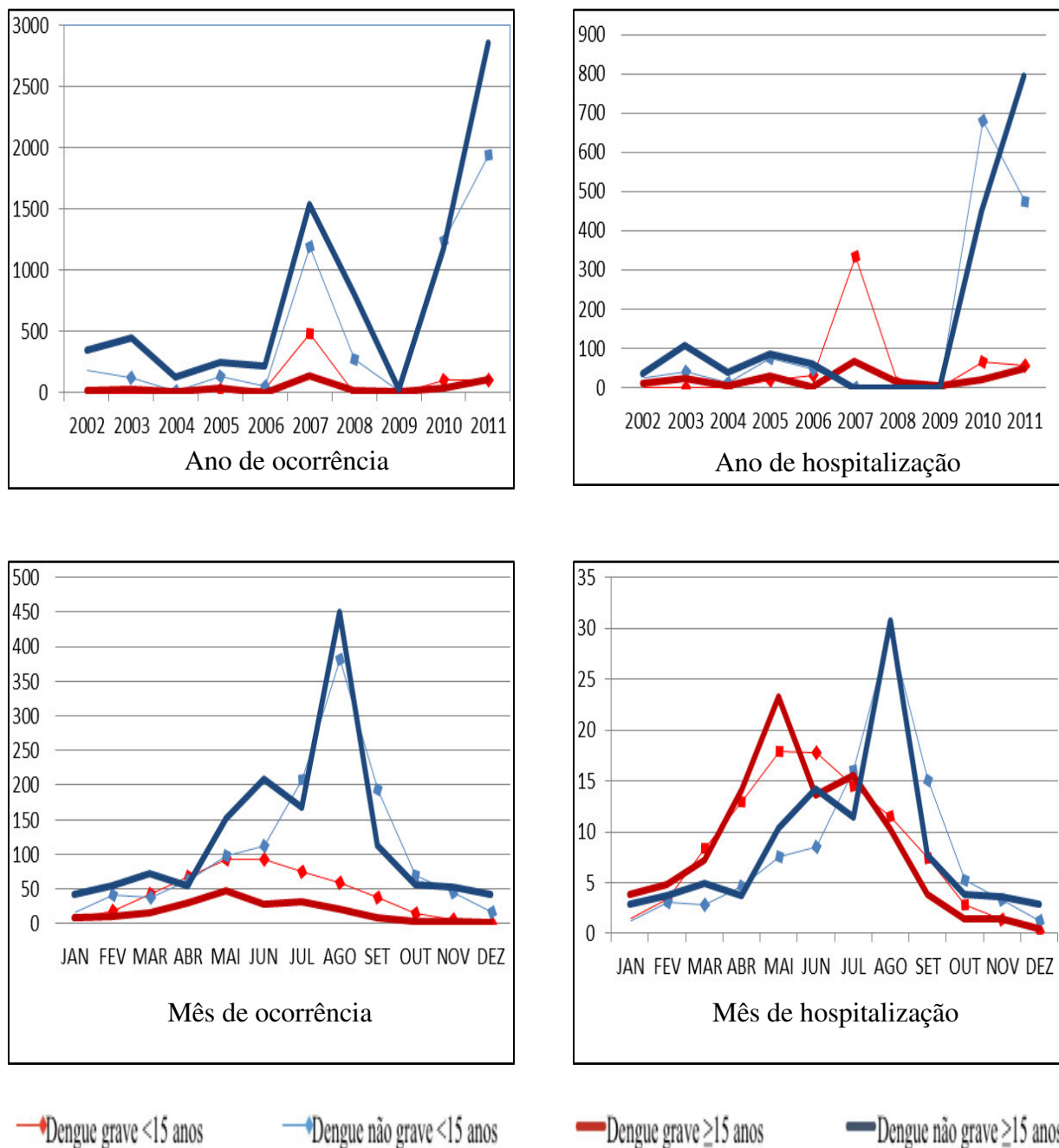
Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Tabela 1 - Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais de casos de dengue, segundo faixa etária e gravidade clínica, São Luís - MA, 2002 a 2011.

Características	Menores de 15 anos				Maior ou igual a 15 anos			
	Dengue grave		Dengue não grave		Dengue grave		Dengue não grave	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sexo	812	100,00	5316	100,00	417	100,00	8235	100,00
Masculino	380	46,80	2657	49,98	190	45,45	3771	45,79
Feminino	432	53,20	2659	50,02	228	54,55	4464	54,21
Raça	673	100,00	3823	100,00	334	100,00	5813	100,00
Branca	148	22,00	591	15,50	69	20,65	1099	18,90
Preta	37	5,49	184	4,80	22	6,60	493	8,46
Amarela	02	0,30	68	1,77	08	2,40	110	1,90
Parda	485	72,06	2975	77,80	235	70,35	4095	70,44
Indígena	01	0,15	05	0,13	00	0,0	16	0,30
Classificação final	812	100,00	5316	100,00	417	100,00	8235	100,00
Dengue Clássica	-	-	5316	100,00	-	-	8235	100,00
DCC	618	76,11	-	-	326	78,23	-	-
FHD	194	23,89	-	-	91	21,27	-	-
Critério de confirmação	589	100,00	4944	100,0	267	100,00	7745	100,00
Laboratorial	349	59,25	1475	29,83	193	72,28	2174	28,07
Clínico-epidemiológico	240	40,75	3469	70,17	74	27,72	5571	71,93
Plaquetas/mm³								
N		499		72		174		116
Mediana		43000		63500		36100		76000
Média±DP		51255,78±45375,01		67258,33±39044,30		45199,48±39445,23		84421,55±53175,76
Valor mínimo		1000		5000		2000		5000
Valor máximo		385000		198000		320000		322000
Hematócrito (%)								
N		62		136		77		313
Mediana		39,25		38,35		41		40,1
Média±DP		39,17±4,64		38,23±5,67		40,73±6,26		40,12±5,82
Valor mínimo		26		5,8		20		6
Valor máximo		52,3		51		54		65

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Figura 1 - Distribuição de casos de dengue, por ano e mês de ocorrência e de hospitalização, segundo faixa etária e gravidade clínica, São Luís - MA, 2002 a 2011.



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Tabela 2 - Manifestações hemorrágicas e extravasamento plasmático, segundo faixa etária e gravidade clínica. São Luís - MA, 2002 a 2011.

Características clínicas	Menores de 15 anos				Maior ou igual a 15 anos			
	Grave		Não grave		Grave		Não grave	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Manifestações hemorrágicas	357/428	74,07	1/1	100,00	111/1	78,17	1/1	100,00
Epistaxe	49/428	11,45	24/620	3,87	35/208	16,83	39/1713	2,23
Gengivorragia	29/428	6,78	8/623	1,28	37/209	17,70	18/1762	1,02
Metrorragia	11/229	4,80	3/254	1,18	8/123	14,63	17/744	2,28
Petéquias	285/428	66,43	66/621	10,63	109/208	52,40	120/1753	6,85
Hematúria	22/428	5,14	3/500	0,60	19/207	9,18	15/1331	1,13
Sangramento gastrintestinal	111/428	25,93	7/500	1,40	32/207	15,46	14/1331	1,05
Prova do laço positiva	152/349	43,55	1/1	100,00	40/207	37,38	1/1	100,00
Extravasamento plasmático	408/428	95,32	23/620	3,70	85/148	57,43	16/16	100,00

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Tabela 3 - Análise univariada e multivariada de fatores associados a dengue grave, São Luís - MA, 2002 a 2011.

Variável	Univariada			Multivariada		
	OR	IC 95%	valor de p	OR	IC 95%	valor de p
Sexo masculino	0,95	0,85-1,07	0,477	0,99	0,86-1,13	0,891
Menor de 15 anos	3,01	2,66-3,41	0,001	3,10	2,69-3,57	0,001
Zona urbana	0,68	0,55-0,83	0,001	0,73	0,58-0,92	0,090
Raça (branca)	1,29	1,10-1,51	0,002	1,35	1,14-1,60	0,001
Raça (preta)	0,82	0,62-1,08	0,166	0,86	0,48-1,54	0,615
Raça (amarela)	0,53	0,28-1,01	0,054	0,71	0,21-2,36	0,583
Raça (parda)	0,91	0,78-1,05	0,202	1,51	0,33-6,84	0,592
Raça (indígena)	0,45	0,06-3,38	0,442	0,42	0,56-3,20	0,407

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em São Luís - MA, o surgimento de tantos casos graves de dengue e altas taxa de letalidade, principalmente em populações pediátricas, desvela que pode estar havendo uma mudança no perfil de pacientes que agravam e que a cidade pode estar seguindo um padrão que vem se instalando no país, desde a década passada. A endemicidade da doença se deve principalmente às falhas das políticas de saúde no controle da dengue.

Recomendamos educação em saúde, continuada para os profissionais de saúde que desenvolvem atividades ligadas à doença, a fim de prestar assistência satisfatória principalmente com menores de 15 anos.

A falta de apoio logístico, que ficou evidente neste trabalho, como a carência de suporte laboratorial ou situações que envolvem atrasos nas análises laboratoriais não podem ser desconsideradas na evolução para gravidade / óbitos. As políticas públicas têm um papel primordial nesse sentido e devem suprir tais carências para melhoria do atendimento à população.

Algumas incompletudes no preenchimento das fichas do SINAN foram observadas abrindo questionamentos sobre o processo de trabalho realizado.

As ações de vigilância epidemiológica devem ser cada vez mais ampliadas, com a contratação e formação de profissionais, com apoio logístico do poder público para o exercício de atividades no controle do vetor. Pesquisas precisam ser seguidas de divulgação às autoridades ligadas à saúde coletiva, criando pontes entre a academia e poder público para criação e o desenvolvimento de ações que resultem na melhoria da assistência prestada aos pacientes com dengue.

REFERÊNCIAS

- BHATT, S.; GETHING, P.W.; BRADY, J.O. *et al.* The global distribution and burden of dengue. **Nature**. v. 496, n. 7446, p. 504-507, 2013.
- BALASUBRAMANIAN, S.; RAMACHANDRAN, B.; AMPERAYANI, S. Dengue viral infection in children: a perspective. **Archives of Disease in Childhood**, v. 97, n. 10, p. 907-1012, 2012.
- BARBOSA, C.; FÉRES, V.; RIBEIRO, F. Dengue em crianças: série histórica de casos notificados em Goiânia-GO, 2007-2013. **Revista de Biotecnologia & Ciência**, v. 4, n. 1, 2015.
- BARBOSA, I. R. *et al.* Epidemiologia da dengue no Estado do Rio Grande do Norte, Brasil, 2000 a 2009. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 21, n. 1, p. 149-157, 2012.
- BHAMARAPRAVATI, N. Pathology and pathogenesis of DHF. In: **New Delhi: WHO Meeting**. 1980.
- BRANCO, M. R. F. C. *et al.* Risk Factors Associated with Death in Brazilian Children with Severe Dengue: a case-control study. **Clinics**, v. 69, n. 1, p. 55-60, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Dengue instruções para pessoal de combate ao vetor: manual de normas técnicas**. Brasília. Ministério da Saúde, 2001.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Diretrizes_epidemias_dengue_11_02_10.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de bolso: doenças infecciosas e parasitárias**. 8. ed. Brasília, DF, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Informe epidemiológico da dengue: análise de situação e tendência**. Brasília, DF, 2011a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Sistema nacional de vigilância em saúde: relatório de situação: Maranhão**. 5ª. ed. Brasília, DF, 2011b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Dengue: manual de diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança**. 4ª. ed. Brasília, DF, 2013a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Nova classificação da dengue – OMS**. sinanweb. Brasília: Ministério da Saúde, 2013b. Disponível em: < http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/no-vo/download/Nova_classificacao_de_caso_de_dengue_OMS.pdf.>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância em saúde**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/27/guia-vigilancia-saude-linkado-27-11-14.pdf>.>

CASTRO PASSOS, M.; FIGUEIREDO, M. A. A. Mortalidade por dengue no estado da Bahia. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 35, n. 3, p. 687, 2012.

CAVALCANTI, L. P. G. et al. Clinical and epidemiological characterization of dengue hemorrhagic fever cases in northeastern, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 4, p. 355-358, 2010.

ESCOSTEGUY, C. C. et al. Diferenças, segundo faixa etária, do perfil clínico-epidemiológico dos casos de dengue grave atendidos no Hospital Federal dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro-RJ, Brasil, durante a epidemia de 2008. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 22, n. 1, p. 67-76, 2013.

FARNESI, L. C. et al. Embryonic development of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae): influence of different constant temperatures. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 1, p. 124-126, 2009.

GONÇALVES NETO, V. S., REBÊLO, J. M. M. Aspectos epidemiológicos do dengue no Município de São Luís, Maranhão, Brasil, 1997-2002. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, n. 5, p. 1424-1431, 2004.

GUZMÁN, M. G. et al. Dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1981: a retrospective seroepidemiologic study. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 42, n. 2, p. 179-184, 1990.

GUZMÁN, M. G.; KOURI, G. Dengue: an update. **The Lancet infectious diseases**, v. 2, n. 1, p. 33-42, 2002.

GUZMÁN, M. G. et al. Effect of age on outcome of secondary dengue 2 infections. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 6, n. 2, p. 118-124, 2002.

HADINEGORO, S. R. S. The revised WHO dengue case classification: does the system need to be modified?. **Paediatrics and International Child Health**, v. 32, n. 1, p. 33-38, 2012.

HAMMOND, S. N. et al. Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 73, n. 6, p. 1063-1070, 2005.

HALSTEAD, S. B. Epidemiology of dengue and dengue hemorrhagic fever. In GUBLER, D. J.; KUNO, G. **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. Wallingford, UK: **CAB International**, p. 23-44, 1997.

IBGE. Maranhão. São Luís. **Infográficos: dados gerais do município**. Disponível em: < <http://cod.ibge.gov.br/2341A> >.

KOURI, G. P; GUZMAN, M. G.; BRAVO, J. R. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? 2. An integral analysis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 81, n. 5, p. 821-823, 1987.

LOPES, N.; NOZAWA C.; LINHARES R. E. C. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 5, n. 3, p. 55-64, 2014.

MARANHÃO. Secretaria de Saúde do Estado do Maranhão. Diretoria de Epidemiologia. **Boletim epidemiológico: dengue**. Semana Epidemiológica, 52/2013, São Luis, 2013. Documento de circulação interna.

MASULLO, Y. A. G. **Avaliação da dinâmica espacial da dengue em relação às questões socioambientais no distrito sanitário da COHAB no município de São Luís – MA**. Dissertação (Mestrado em Geografia) – Universidade Estadual do Maranhão, Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento Socioespacial e Regional. 2013.

MOHAMMED, H. et al. Dengue virus in blood donations, Puerto Rico, 2005. **Transfusion**, v. 48, n. 7, p. 1348-1354, 2008.

MORAES, G.H.; DUARTE, E.C. Reliability of dengue mortality data in two national health information systems, Brazil, 2000-2005. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 11, p. 2354-2364, 2009.

OLIVEIRA, R. L. Biologia e comportamento do vetor. In: Valle, D.; PIMENTA, N. P.; CUNHA, R. V. (Org.). **Dengue: teorias e práticas**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2015. 75-92.

OLIVEIRA, R. V. B. et al. Valor da ultrassonografia em crianças com suspeita de febre hemorrágica do dengue: revisão da literatura. **Radiologia Brasileira**, v. 43, n. 6, p. 401-407, 2010.

PASSOS, M. N. P. et al. Diferenças clínicas observadas em pacientes com dengue causadas por diferentes sorotipos na epidemia de 2001/2002, ocorrida no município do Rio de Janeiro. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, n. 4, p. 293-5, 2004.

PESARO, A. E., DAMICO, E.; ARANHA, L., F. C. Dengue: cardiac manifestations and implications in antithrombotic treatment. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 89, n. 2, p. e12-e15, 2007.

RICO-HESSE, R. et al. Origins of dengue type 2 viruses associated with increased pathogenicity in the Americas. **Virology**, v. 230, n. 2, p. 244-251, 1997.

RIO DE JANEIRO. Secretaria de Estado de Saúde. Defesa Civil. Disponível em:< http://www.saude.rj.gov.br/Docs/Acoes/dengue/Relatório de Casos de Dengue_15-05-2008-16h30m_.pdf.

ROTHMAN, A. L.; ENNIS, F. A. Immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever. **Virology**. v. 257, n. 1, p. 1-6, 1999.

ROCHA, L. A.; TAUIL, P. L. Dengue em criança: aspectos clínicos e epidemiológicos, Manaus, Estado do Amazonas, no período de 2006 e 2007. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 1, p. 18-22, 2009.

SAN MARTÍN, J. L. et al. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 82, n. 1, p. 128-135, 2010.

SINGHI, S., KISSOON, N.; BANSAL, A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 2, p. S22-S35, 2007.

SIRINAVIN, S., et al. Vertical dengue infection: case reports and review. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 23, n. 11, p. 1042-1047, 2004.

SIQUEIRA JÚNIOR, J. B. et al. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981–2002. **Emerging Infectious Diseases**, v. 11, n. 1, p. 48, 2005.

SRIKIATKHACHORN, A. et al. Virus-induced decline in soluble vascular endothelial growth receptor 2 is associated with plasma leakage in dengue hemorrhagic fever. **Journal of Virology**, v. 81, n. 4, p. 1592-1600, 2007.

SUAYA, J. A. et al. Cost of dengue cases in eight countries in the Americas and Asia: a prospective study. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 80, n. 5, p. 846-855, 2009.

TAN, Peng Chiong et al. Dengue infection in pregnancy: prevalence, vertical transmission, and pregnancy outcome. **Obstetrics & Gynecology**, v. 111, n. 5, p. 1111-1117, 2008.

TAUIL, P. L. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 18, n. 3, p. 867-871, 2002.

TEIXEIRA, M.G.; COSTA, M.C.N.; COELHO, G.; BARRETO, M. L. Recent Shift in Age Patern of Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**. v. 14, p. 1663, 2008.

THAITHUMYANON, P.; DEEROJNAWONG, J.; INNIS, B. L. P. Dengue infection complicated by severe hemorrhage and vertical transmission in a parturient woman. **Clinical infectious diseases**, v. 18, n. 2, p. 248-249, 1994.

TORRES, E. M. **Dengue**. Rio de janeiro: Editora Fiocruz, 2005. 344 p.

TORRES, E. M. Dengue. **Estudos avançados**, v. 22, n. 64, p. 33-52, 2008.

VASCONCELOS, P. F. C. et al. Inquérito soro-epidemiológico na Ilha de São Luís durante epidemia de dengue no Maranhão. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 32, n. 2, p. 171-9, 1999.

VITA, W. P. et al. Dengue: alertas clínicos e laboratoriais da evolução grave da doença. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 7, p. 11-14, 2009.

WADUGE, R. et al. Dengue infections during pregnancy: a case series from Sri Lanka and review of the literature. **Journal of clinical virology**, v. 37, n. 1, p. 27-33, 2006.

World Health Organization. **Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment and control**. Geneva: WHO Press. 2th ed. ISBN 9241545003, 1986.

World Health Organization. **Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control**. Geneva: WHO Press. 2th ed. ISBN 9241545003, 1997.

World Health Organization. **Dengue guidelines for diagnosis treatment, prevention and control**. Geneva: WHO Press. New edition. ISBN 9789241547871. 2009.

World Health Organization. Dengue and Severe Dengue. **Fact sheet** N°117 January 2012a. Disponível em:<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>>.

World Health Organization. **Global Alert and Response. Dengue/dengue/Haemorrhagic Fever**. 2012b. Disponível em<<http://www.who.int/csr/disease/Dengue/en>>.

APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO

TÍTULO DO PROJETO: Análise de casos de dengue segundo gravidade clínica, São
Luís, Maranhão, Brasil

Idade: ____ Sexo: () M () F Escolaridade (em anos de estudo): _____

Localidade de residência: _____

Distrito sanitário de residência: _____

Classificação final: () dengue clássica () dengue com complicações () febre
hemorrágica da dengue

Data de primeiros sintomas: ____/____/____

Sinais e sintomas: _____

Exames inespecíficos: hematócrito ____ contagem de plaquetas _____

Exames específicos: sorologia: () reagente () não reagente; isolamento viral: sorotipo
____ Outro: _____

Unidade de atendimento: _____

Localidade da unidade: _____

Distrito sanitário da unidade notificadora: _____

Hospitalização: () sim () não Data de internação: ____/____/____

Evolução: () cura () óbito

Data de alta: ____/____/____

Data de óbito: ____/____/____

Data de notificação: ____/____/____

Data de investigação: ____/____/____

Data de encerramento do caso: ____/____/____

ANEXO A – FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE DENGUE (SINAN), 2001

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO DENGUE		Nº
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação	2- Individual		2 Data da Notificação
	3 Município de Notificação			Código (IBGE)
	4 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)			Código
Dados do Caso	5 Agravado	DENGUE		Código (CID10) A 9 0
	6 Data dos Primeiros Sintomas			7 Nome do Paciente
	8 Data de Nascimento			9 (ou) Idade
	10 Sexo	11 Raça/Cor	12 Escolaridade (em anos de estudo concluídos)	
	13 Número do Cartão SUS	14 Nome da mãe		
Dados de Residência	15 Logradouro (rua, avenida,...)			Código
	16 Número			17 Complemento (apto., casa, ...)
	18 Ponto de Referência			19 UF
	20 Município de Residência	Código (IBGE)	Distrito	
	21 Bairro	Código (IBGE)	22 CEP	
	23 (DDD) Telefone	24 Zona	25 País (se residente fora do Brasil)	
Dados Complementares do Caso				
Antecedentes Epidemiológicos	26 Data da Investigação	27 Ocupação / Ramo de Atividade Econômica		
	28 Deslocamento (datas e locais frequentados no período de 15 dias anteriores ao início de sinais e sintomas)			
	Data	Município	UF	País
Dados Clínicos	29 Teve Dengue Antes?	30 Caso Sim	31 Vacinado Contra Febre Amarela?	32 Data da Última Dose
	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	Ano	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	
	Sinais e Sintomas			
	33 Febre	34 Data de Início da Febre	35 Duração da Febre em Dias	36 Prova do Laço
	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado			1 - Positiva 2 - Negativa 3 - Não Realizada
	37 Outros Sinais e Sintomas	Cefaléia	Dor Retro-Orbitária	Mialgia
	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	Exantema	Prostração	Náuseas/Vômitos
	38 Manifestações Hemorrágicas Espontâneas	Epistaxe	Gengivorragia	Hematúria
1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	Petéquias	Metrorragia	Sangramento Gastrointestinal	
39 Derrame Cavitário	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	Ascite	Derrame Pleural	Derrame Pericárdico
40 Sinais de Alerta e/ou Gravidade	Dor Abdominal Intensa	Hipotensão Arterial/Postural	Manifestações Neurológicas	
1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	Hepatomegalia Dolorosa	Choque Hipovolêmico	Insuficiência Hepática	
41 Data do Choque ou Hipotensão	Miocardite	Outros:		

Dengue

CENEPI 02.4 30/05/01

Atendimento	42 Ocorreu Hospitalização? ☐ 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		43 Data da Internação		44 UF	45 Município do Hospital			
	46 Nome do Hospital					47 (DDD) Telefone			
	48 Endereço do Hospital								
Dados do Laboratório	49 Data da Coleta		50 Hematócrito (maior) %		51 Data da Coleta		52 Plaquetas (maior) mm ³		
	53 Data da Coleta		54 Hematócrito (menor) %		55 Data da Coleta		56 Plaquetas (menor) mm ³		
	Sorologia								
	57 Data da Coleta (1ª Amostra)		58 Data da Coleta (2ª Amostra)		59 Resultado			Títulos	
					1 - Reagente 2 - Não Reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado			IgM IgG S1 ☐ ☐ S2 ☐ ☐ 1: 1:	
	60 Data do Resultado (1ª Amostra)		61 Data do Resultado (2ª Amostra)						
	Isolamento Viral								
	62 Colheu Material 1 - Sim ☐ 2 - Não 9 - Ignorado		63 Tipo de Material 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		Soro 1ª Amostra Soro 2ª Amostra Tecidos		64 Resultado 1 - Sorotipo 1 2 - Sorotipo 2 3 - Sorotipo 3 4 - Sorotipo 4 5 - Não Detectado		
	Patologia								
	65 Histopatologia 1 - Compatível 2 - Negativo 3 - Não Realizado				66 Imunohistoquímica 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado				
Conclusão	67 Tipo de Amostra 1 - Soro 2 - Tecidos		68 Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo		69 Tipo de Amostra 1 - Soro 2 - Tecidos Téc. Utilizada		70 Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo		
	71 Classificação Final 1 - Dengue Clássico 4 - Síndrome do Choque de Dengue 2 - Dengue com Complicações 5 - Descartado 3 - Febre Hemorrágica do Dengue - FHD							72 Critério de Confirmação/Descarte 1 - Laboratório 2 - Vínculo-Epidemiológico	
	73 No Caso de FHD Especificar 1 - Grau I 2 - Grau II 3 - Grau III 4 - Grau IV								
	Local Provável de Infecção (no período de 15 dias)								
	74 UF	75 País		76 Município		77 Bairro			
	78 Distrito					79 Doença Relacionada ao Trabalho 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado			
	80 Evolução do Caso 1 - Cura 2 - Óbito 9 - Ignorado				81 Data do Óbito		82 Data do Encerramento		
	Observações:								
Investigador	83 Município/Unidade de Saúde					84 Cód. da Unid. de Saúde			
	85 Nome		86 Função		87 Assinatura				

ANEXO B – FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE DENGUE (SINAN), 2006

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO		DENGUE		Nº	
CASO SUSPEITO: Paciente com febre com duração máxima de 7 dias, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sintomas: cefaléia, dor retroorbital, mialgia, artralgia, prostração, exantema e com exposição à área com transmissão de dengue ou com presença de <i>Aedes aegypti</i> nos últimos quinze dias.							
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual			
	2	Agravado/doença		Código (CID10)	3	Data da Notificação	
	DENGUE		A 90				
	4	UF	5	Município de Notificação	Código (IBGE)		
Notificação Individual	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7	Data dos Primeiros Sintomas	
	8	Nome do Paciente		9	Data de Nascimento		
	10	(ou) Idade	11	Sexo	12	Gestante	
	13	Raça/Cor					
Dados de Residência	14	Escolaridade					
	15	Número do Cartão SUS		16	Nome da mãe		
	17	UF	18	Município de Residência	Código (IBGE)	19	Distrito
	20	Bairro	21	Logradouro (rua, avenida,...)	Código		
Dados laboratoriais e conclusão (dengue clássico)	22	Número	23	Complemento (apto., casa, ...)	24	Geo campo 1	
	25	Geo campo 2		26	Ponto de Referência	27	CEP
	28	(DDD) Telefone	29	Zona	30	País (se residente fora do Brasil)	
			1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado				
Dados laboratoriais	31	Data da Investigação		32	Ocupação		
	33	Data da Coleta		34	Resultado		
			1 - Reagente 2 - Não Reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado				
	35	Data da Coleta		36	Resultado		
Conclusão	37	Data da Coleta		38	Resultado		
			1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado				
	39	Sorotipo					
			1 - DEN 1 2 - DEN 2 3 - DEN 3 4 - DEN 4				
Conclusão	40	Resultado		41	Resultado		
	1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado		1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado				
	42	Classificação Final		43	Critério de Confirmação/Descarte		
	1 - Dengue Clássico 2 - Dengue com Complicações 3 - Febre Hemorrágica do Dengue - FHD 4 - Síndrome do Choque da Dengue - SCD 5 - Descartado		1 - Laboratório 2 - Clínico-Epidemiológico				
Os casos de dengue com complicações, FHD e SCD: preencher a página seguinte.							
Conclusão	Local Provável de Infecção (no período de 15 dias)						
	44	O caso é autóctone do município de residência?		45	UF	46	País
	1-Sim 2-Não 3-Indeterminado						
	47	Município	Código (IBGE)	48	Distrito	49	Bairro
Conclusão	50	Doença Relacionada ao Trabalho		51	Evolução do Caso		
	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		1-Cura 2- Óbito por dengue 3- Óbito por outras causas 9- Ignorado				
	52	Data do Óbito		53	Data do Encerramento		

ANEXO C – FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE DENGUE (SINAN), 2011

 REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE ESTADO DE SÃO PAULO SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE		 SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO DENGUE		Nº
CASO SUSPEITO: Paciente com febre com duração máxima de 7 dias, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sintomas : cefaléia, dor retroorbital, mialgia, artralgia, prostração, exantema e com exposição à área com transmissão de dengue ou com presença de Aedes aegypti nos últimos quinze dias.				
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual
	2	Agravado/doença		DENGUE
	3	Data da Notificação		
Dados Gerais	4	UF	5	Município de Notificação
	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código
	7	Data dos Primeiros Sintomas		
Notificação Individual	8	Nome do Paciente		9
	10	(ou) Idade	11	Sexo
	12	Gestante		13
Notificação Individual	14	Escolaridade		15
	16	Número do Cartão SUS		17
	18	Município de Residência		19
Dados de Residência	20	Bairro		21
	22	Número		23
	24	Geo campo 1		25
Dados de Residência	26	Ponto de Referência		27
	28	(DDD) Telefone		29
	30	Pais (se residente fora do Brasil)		31
Dados laboratoriais e conclusão (dengue clássico)				
Inv.	32	Data da Investigação		33
	34	Resultado		35
	36	Resultado		37
Dados laboratoriais	38	Resultado		39
	40	Resultado		41
	42	Resultado		43
Dados laboratoriais	44	Classificação		45
	46	Local Provável de Infecção (no período de 15 dias)		47
	48	Pais		49
Conclusão	50	Distrito		51
	52	Doença Relacionada ao Trabalho		53
	54	Data do Óbito		55

[illegible]

ANEXO D – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/MA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise de casos de dengue de residentes em São Luís, notificados no período de 2000 a 2011

Pesquisador: Maria dos Remedios Freitas Carvalho Branco

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 43437114.2.0000.5087

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.073.650

Data da Relatoria: 29/04/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo descritivo com uso de dados secundários dos casos e óbitos de dengue notificados e confirmados no SINAN. As variáveis estudadas serão idade, sexo, localidade de residência, distrito sanitário de residência, escolaridade (em anos de estudo), classificação final (dengue clássica, dengue com complicações, febre hemorrágica da dengue), data de primeiros sintomas, sinais e sintomas, exames inespecíficos (hematócrito, contagem de plaquetas), exames específicos (sorologia, isolamento viral, reação em cadeia de polimerase e imunohistoquímica), unidade de atendimento, localidade da unidade, distrito sanitário da unidade notificadora, hospitalização (sim ou não), data de internação, data de alta/óbito, evolução (cura/óbito), data de notificação, data de investigação, data de encerramento do caso. Os dados do SINAN serão transferidos para uma planilha Excel. Para a análise estatística será utilizado o STATA software versão 10.0. Para variáveis quantitativas, medidas de tendência central e de dispersão serão calculadas. As variáveis qualitativas serão apresentadas em frequências absolutas e em proporções. A distribuição espacial dos casos de dengue será realizada a partir da informação da localidade de residência conforme registro nas bases de dados. O total de casos será agrupado por localidade / distrito sanitário; em seguida esses dados serão organizados de forma que haja uma relação à informação espacial. Para tanto, inicialmente será realizado o processo de geocodificação

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho

Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética

CEP: 65.080-040

UF: MA

Município: SÃO LUÍS

Telefone: (98)3272-8708

Fax: (98)3272-8708

E-mail: cepufma@ufma.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO/MA



Continuação do Parecer: 1.073.650

(geocoding). Posteriormente, os dados serão carregados em um sistema de informações cartográficas (TerraView versão 4.2.0). O cálculo da incidência de dengue segundo ano de ocorrência, distrito sanitário, faixa etária e sexo, será realizado, utilizando-se o número médio de casos durante todo o período de estudo e o dado populacional disponibilizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística no Censo Demográfico de 2010. Para analisar a concordância entre as variáveis serão utilizados testes de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e índice de Kappa. Para análise de associação será utilizado um modelo de regressão de Poisson com variância robusta, estimando-se os valores de razão de prevalência com intervalo de 95% de confiança (IC95%). Serão empregados exclusivamente dados de acesso ao público obtidos do SINAN, sem identificação dos indivíduos participantes, atendendo-se aos princípios éticos para a realização de pesquisas que envolvem seres humanos, conforme Resolução nº466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

Analisar as características demográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos casos de dengue de residentes em São Luís, notificados e confirmados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN, no período de 2000 a 2011.

Objetivos específicos

1. Correlacionar gravidade dos casos com variáveis demográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos casos de dengue.
2. Determinar o coeficiente de incidência de dengue segundo ano de ocorrência, sexo e faixa etária e distrito sanitário.
3. Realizar a distribuição temporal e espacial dos casos graves de dengue.
4. Analisar a concordância da notificação, investigação e encerramento dos casos graves de dengue.
5. Comparar dados clínicos e laboratoriais dos casos graves de dengue em menores de 15 anos e maiores ou iguais a 15 anos de idade.
6. Comparar dados clínicos e laboratoriais dos casos graves de dengue em pacientes com evolução para cura e pacientes que evoluíram a óbito.

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho

Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética

CEP: 65.080-040

UF: MA

Município: SÃO LUIS

Telefone: (98)3272-8708

Fax: (98)3272-8708

E-mail: cepufma@ufma.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/MA



Continuação do Parecer: 1.073.650

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS E DESCONFORTOS ASSOCIADOS AO ESTUDO

Os procedimentos a serem realizados serão análise dos dados que estão registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN.

BENEFÍCIOS

Participando deste estudo não haverá obtenção de qualquer benefício adicional, mas sim a contribuição para ampliar os conhecimentos sobre a dengue e poder prestar cuidados adequados para as pessoas com dengue.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente estudo possui o caráter retrospectivo, onde os dados coletados fazem parte do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, desta forma há solicitação de dispensa de TCLE (Manual 2005,p.32)

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE: o pesquisador solicita dispensa deste por se tratar pesquisa com caráter retrospectivo, por se tratar de levantamento de dados junto a base de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, havendo dificuldade na localização das pessoas devido à mudança de logradouro e falecimento, o que pode comprometer a qualidade final do relatório de pesquisa.

Há anexado ao projeto o termo de autorização para coleta de dados da SEMUS (São Luis-MA)

Recomendações:

Não há recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há inadequações

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho

Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética

CEP: 65.080-040

UF: MA

Município: SÃO LUIS

Telefone: (98)3272-8708

Fax: (98)3272-8708

E-mail: cepufma@ufma.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/MA



Continuação do Parecer: 1.073.650

SAO LUIS, 21 de Maio de 2015

Assinado por:
FRANCISCO NAVARRO
(Coordenador)

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

ANEXO E – INSTRUÇÕES DA REVISTA DO INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL DE SÃO PAULO.

Instructions to Authors

Scope and policy

The Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (Journal of the São Paulo Institute of Tropical Medicine) is a journal devoted to research on different aspects of tropical infectious diseases. The Journal welcomes original work on all infectious diseases, provided that data and results are directly linked to human health.

The journal publishes, besides original articles, review articles, case reports, brief communications, and letters to the editor. The journal publishes manuscripts only in English.

From 2016 on, the Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (Journal of the São Paulo Institute of Tropical Medicine) is published on-line only, maintaining the free access.

The manuscripts must be submitted only written in English, so we strongly advise authors with English as a foreign language to have their manuscripts checked by a scientist with English as a first language or preferably by one of the suggested specialized companies:

American Journal Experts:

<http://www.journalexperts.com/>

Nature Publishing Group Editing Service:

<https://languageediting.nature.com/>

authorserv:

<http://www.authorserv.com/>

Comprehensive Language Editing and Proofreading:

www.comprehensiveproof.com/index.htm

The receipt of a manuscript with the English usage considered inappropriate can lead to the return of the paper to the authors even before the beginning of the review process.

In January 2016, the Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo established a fee per published article. Beginning on January the 1st, 2016, all the submitted articles will be charged if they are accepted for publication.

These publication fees will supplement public funding from the Universidade de São Paulo and other grants from foundations of the State of São Paulo, as well as from federal supporting agencies. This additional support is essential to ensure quality, the increment of the journal's impact factor and number of citations, the maintenance of the

electronic manuscript submission and review system, the review of the English style and of grammar issues.

The fees will be of US\$400 for original articles and reviews; and of US\$250 for case reports, technical reports, brief communications and letters to the editor, provided that the number of pages are in accordance with the type of article. Only for Brazilian citizens the fees will be of BRL 1,500.00 for original articles and reviews; and of BRL 1,000.00 for case reports, brief communications and letters to the editor. Once the manuscript has been approved, the corresponding author will receive the instructions for the payment of the publication fee. Thereafter, the corresponding author will receive the proof of payment to be able to apply for funding agencies reimbursement.

All types of manuscripts should be sent to the Editor of the Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo and they will be peer-reviewed by two or three reviewers of the Editorial Board and/or ad hoc reviewers.

The decision of acceptance for publication lies with the Editors and is mainly based on the recommendations of these reviewers.

A form stating the following items should be sent to the Editorial Office signed by the corresponding author: 1) The manuscript and all parts of it have not been submitted elsewhere; 2) There are no financial or other relationships of any of the authors of the manuscript that might lead to any conflict of interest; 3) The submitted manuscript has been read by all authors carefully. All authors agree that the manuscript represents their work. 4) Describe sources of funding that have supported the work. Please also describe the role of the study sponsor(s), if any, in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing of the paper; and decision to submit it for publication; 5) The corresponding author is indicated below and will be responsible for the communication with the other authors about revisions and final approval of the paper. The manuscripts will be received only by online submission at: <http://mc04.manuscriptcentral.com/rimtsp-scielo>

At the same site the authors can check the status of the submission any time. The electronic file will be used for editorial assessment and online refereeing, and the editorial decisions on the manuscript will be communicated to the corresponding author.

Authors may suggest up to four potential reviewers for their work provided that they give the e-mail address and affiliation of each scientist they have proposed. Please do not suggest scientists of the same affiliations of the authors.

Form and preparation of manuscripts

Original Articles – The text should be preceded by a short summary not exceeding 200 words, and should then proceed to sections of Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Acknowledgements and References. Pages should be numbered consecutively in Arabic numerals. Tables and figures should be referred to in the text. Tables should be numbered and contain a brief specific title. Figures as drawings,

photographs, photomicrographs or electron micrographs, should be planned to suit the size of a single or double page column. Figures should be submitted in TIF format.

Review Articles are intended to investigators who have made substantial contributions to a specific area of transmissible diseases. These manuscripts will be published upon invitation of the editorial board, however their appropriateness will be judged by the editors, and according to editorial criteria, eventually by peer reviewers. A review article should be presented in the same format as a full paper, except that it should not be divided into sections of introduction, material and methods, results and discussion.

Case Reports, Brief Communications and Letters to the Editor are reserved for reporting new observations of critical importance. They should not exceed two or three printed pages, including the illustrations and references.

Acknowledgments:

Should be brief, and should not include thanks to anonymous referees and editors, or effusive comments. Grant or contribution numbers may be acknowledged. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo encourages authors to include a statement to specify the individual contributions of each co-author, which will be published under a separate subheading "Author contributions" following the Acknowledgments

References:

The list of references, including only those actually mentioned in the text or tables, should be in Vancouver format, listed in order of the citation on the text, and numbered consecutively in Arabic numerals. Listing should be as follows:

a) Articles from journals: Last names and initials of all authors (unless there are more than six, when only the first six should be given followed by et al.), full title of the article, title of the journal (title abbreviations by NLM can be found on <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>), the year of publication, the volume number, the first and last page numbers.

Ex.: Velho PE, Faria AV, Cintra ML, Souza EM, Moraes AM. Larva migrans: a case report and review. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2003;45:167-71.

Ex.: Costa E, Lopes AA, Sacramento E, Costa YA, Matos ED, Lopes MB, et al. Penicillin at the late stage of leptospirosis: a randomized controlled trial. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2003;45:141-5.

b) Books: Last names and initials of all authors, full title of the book, edition, place of publication, the publisher, and the year.

Ex.: Lewin JK. Genes and virus. 2nd ed. Boston: Jones and Bartlett; 2008.

c) Chapter of book: Last names and initials of all authors of the chapter, full title of the chapter, last names and initials of all authors of the book, full title of the book, edition, place of publication, the publisher, the year, the pages of the chapter.

Ex.: Ferreira HO. Doença de Chagas. In: Farhat CF, Carvalho ES, Carvalho LH, Succi RC, editores. Infectologia pediátrica. São Paulo: Atheneu; 1998. p. 531-7.

d)Websites:Name of the organization, full title of the document cited, place of publication (if available), the Publisher (if available), the year (if available), date of citing, URL of the precise document cited (not the organization URL)

Ex.: World Health Organization. Leprosy elimination. Geneva: WHO; 2014 [cited 2014 Dec 15]. Available from: http://www.who.int/lep/situation/new_cases/en/

Ex.: Brasil. Ministério da Saúde. Malária. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. [cited 2015 Nov 05]. Available from: <http://www.saude.gov.br/malaria>

e)Thesis:

The Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paul will not accept the citation of master of Science, PhD theses, or similar work.

Ethical Guidelines: Papers must state in the Material and Methods section that: 1) informed consent was obtained from all human adult participants and from parents or legal guardians of minors together with the approved consent of the Ethical Commission 2) a consent term was applied to study participants in the case of children over the age of seven and adolescents besides the consent obtained from parents or legal guardians of minors together with the approved consent of the Ethical Commission 3) the maintenance of experimental animals complies with the guidelines of the use of laboratory animals prevailing in the country.

Numbers:

Numbers that begin a sentence or those that are less than 10 should be spelled out using letters. Centuries and decades should be spelled out, e.g. the Eighties or nineteenth century. Laboratory parameters, time, temperature, length, area, mass, and volume should be expressed using digits.

Units:

The International Unit System must be used, with the exception of blood pressure values which are to be reported in mmHg. Please use the metric system for the expression of length, area, mass, and volume. Temperatures are to be given in degrees Celsius.

Devices and equipment:

The Materials and Methods section must include sufficient technical information to allow the experiments to be repeated. The sources of all media (i.e., name and location of manufacturer) or components of a new formulation must be provided.

When centrifugation conditions are mentioned, give enough information to enable another investigator to repeat the procedure: brand of the centrifuge (manufacturer), model of the equipment and modelo of the rotor, temperature, time at maximum speed, and centrifugal force (X g rather than revolutions per minute).

For devices and other products, the specific brand or trade name, the manufacturer and their location (city, state, country) should be provided the first time the device or product is mentioned in the text, for example, “IBM SPSS Statistics version 21.0 was used (IBM Corp., Armonk, NY, USA)”. Another example: QIAamp® DNA Mini Kit

(QIAGEN Inc., Hilden, USA). Thereafter, the generic term (if appropriate) should be used.

Names and identification of drugs and other products:

Authors are asked to use the Recommended International Nonproprietary Name (rINN) for medicinal substances, unless the specific trade name of a drug is actually relevant to the discussion. Generic drug names should appear in lowercase letters in the text. If a specific proprietary drug needs to be identified, the brand name may appear only once in the manuscript in parentheses following the generic name the first time the drug is mentioned in the text.

The description of new methods should be complete and give sources of unusual chemicals, reagents, equipment, or microbial strains. When large numbers of microbial strains or mutants are used in a study, authors are asked to include tables identifying the immediate sources (i.e., sources from whom the strains were obtained) and properties of the strains, mutants, bacteriophages, and plasmids, etc.

Patient identification:

The informed consent is not needed if the patient cannot be identified from any material in a manuscript. In the absence of the informed consent, identifying details, such as patient initials, specific dates, specific geographic exposures, or other identifying features (including body features in figures), should be omitted, but this must not alter the scientific meaning.

Important information that is relevant to the scientific meaning should be stated so that the patient cannot be identified, e.g., by stating a season instead of a date, or a region instead of a city.

If a patient can be identified from the material in a manuscript, the informed consent is required. It can be obtained from the patient(s) or their parents/legal guardians in the case of minors.

For children of seven years old or more, beyond the informed consent of the parents/legal guardians, an informed assent of the child should be provided.

The Informed consent requires that the patient has had the opportunity to see and approve the manuscript prior to submission. The written informed consent must state either that the patient has seen and approved the complete manuscript, or that the patient declines to do so.

The patient consent should be attached as an additional file at the time of the manuscript submission. A statement attesting the receipt and archiving of the written consent of the patient should be included in the published article.

Randomized Controlled Trials and Clinical Trials:

The Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo supports the policy of Clinical Trials registration delivered by WHO and the International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE) recognizing the importance, in open access, of these initiatives for the registration and international knowledge of the information on clinical studies. Therefore, from 2007 on, only papers of clinical research dealing with these issues having an identification number provided by one of the clinical assays validated by established criteria from WHO and ICMJE will be accepted. The addresses can be

found in the ICMJE site (<http://www.icmje.org>). The trial registration number should be written at the end of the summary.

Submission of manuscripts

The manuscripts will be received only by on-line submission at: <http://mc04.manuscriptcentral.com/rimtsp-scielo>, where the authors can check the status of the submission any time. The electronic file will be used for editorial assessment and online refereeing, and the editorial decisions on the manuscript will be communicated to the corresponding author by e-mail.