



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU
MESTRADO EM ATENÇÃO À SAÚDE

Eduardo Rodrigues de Queiroz

**DENGUE GRAVE NO BRASIL CENTRAL: ASPECTOS CLÍNICOS E
EPIDEMIOLÓGICOS**

Goiânia

2016

Eduardo Rodrigues de Queiroz

**DENGUE GRAVE NO BRASIL CENTRAL: ASPECTOS CLÍNICOS E
EPIDEMIOLÓGICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Atenção à Saúde, da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, para obtenção do título de Mestre em Atenção à Saúde.

Área de concentração: Saúde e enfermagem

Linha de pesquisa: Teorias, Métodos e Processos de cuidar em saúde – Epidemiologia das doenças infecciosas e parasitárias.

Orientador: Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho

Goiânia

2016

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação Sistema de Biblioteca da PUC Goiás

Q3d Queiroz, Eduardo Rodrigues de
Dengue grave no Brasil Central [manuscrito] : aspectos
clínicos e epidemiológicos / Eduardo Rodrigues de
Queiroz.-- 2016.
78 f.; il.; 30 cm

Texto em português com resumo em inglês.
Dissertação (mestrado) -- Pontifícia Universidade
Católica de Goiás, Programa de Pós-Graduação STRICTO
SENSU em Atenção à Saúde, Goiânia, 2016
Inclui referências

1. Dengue - Brasil. 2. Epidemiologia. 3. Aedes aegypti.
4. Saúde pública. I.Carmo Filho, José Rodrigues do.
II.Pontifícia Universidade Católica de Goiás. III.
Título.

CDU: Ed. 2007 -- 616.995.7(043)

FOLHA DE APROVAÇÃO

Eduardo Rodrigues de Queiroz

DENGUE GRAVE NO BRASIL CENTRAL: ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação Stricto Sensu em Atenção à Saúde, da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, para obtenção do título de Mestre em Atenção à Saúde.

Aprovada em 14 de março de 2016.

BANCA EXAMINADORA:

Prof.º Dr.º José Rodrigues do Carmo Filho
Presidente da banca - PUC Goiás

Prof.ª Dr.ª Sandra Maria Brunini de Souza
Membro Efetivo, Externo ao Programa FEN/UFG

Prof.ª Dr.ª Maria Aparecida da Silva Vieira
Membro Efetivo, Interno ao Programa - PUC Goiás

Prof.ª Dr.ª Cristina Aparecida Borges Pereira Laval
Membro Suplente, PUC Goiás

DEDICATÓRIA

*A todos os profissionais de saúde, verdadeiros mestres na arte de cuidar.
A todos os pacientes que confiam nos profissionais de saúde seu bem mais valioso: a vida.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela força, fé e perseverança a mim concedida.

A minha família pelo amor, compreensão e apoio incondicional.

Aos meus amigos em especial ao Cássio de Queiroz e Alexandre Leopardo pela colaboração e por terem vivenciado comigo cada dia dessa luta.

Aos amigos Rodrigo Tavares e Andréia Dias de Freitas pela ajuda na elaboração do banco de dados e análises estatísticas.

Aos meus colegas do Mestrado em Atenção à Saúde pelo companheirismo nos dias bons e ruins.

Ao Comitê da Dengue e ao Sistema de Informação de Mortalidade da Secretaria de Saúde do Estado de Goiás pela colaboração irrestrita.

Ao meu orientador Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho pelos ensinamentos e orientação.

Aos professores do Mestrado em Atenção à Saúde pela dedicação.

EPÍGRAFE

É coisa preciosa, a saúde, e a única, em verdade, que merece que em sua procura empreguemos não apenas o tempo, o suor, a pena, os bens, mas até a própria vida; tanto mais que sem ela a vida acaba por tornar-se penosa e injusta.

Michel de Montaigne

RESUMO

A dengue é uma doença endêmica em mais de 125 países das regiões tropicais e subtropicais do planeta, nessas áreas concentram quase 40% da população mundial que vivem expostas a infecção por esse vírus. Pela abrangência e adaptabilidade do vetor *Aedes aegypti* a dengue é a mais prevalente infecção viral causada por um vetor e causa epidemias, morte e prejuízos nos países por ela acometidos. O Brasil é um dos países com maiores números de casos de dengue registrados sendo um grave problema de saúde pública. Objetivo geral é descrever as características epidemiológicas dos casos de dengue grave. Os objetivos específicos são: descrever o coeficiente de incidência, o coeficiente de mortalidade, as características clínicas e demográficas dos casos de dengue grave; descrever a evolução da incidência de dengue grave; descrever as complicações clínicas hemorrágicas manifestadas após a infecção pelo vírus da dengue; descrever a tendência temporal de casos e de mortalidade por dengue grave e relacionar os subtipos do vírus da dengue circulantes com os casos graves e óbitos por dengue. É um estudo descritivo, transversal das notificações das formas graves da dengue no Estado de Goiás, no período de 2010 a 2014 com todos os casos diagnosticados com classificação final a dengue grave, neste caso, incluem dengue com complicações, febre hemorrágica da dengue e síndrome do choque da dengue, notificados nos sistemas de informações do Sistema Único de Saúde: SINAN (Sistema Nacional de Agravos de Notificação) e SIM (Sistema de Informação de Mortalidade). A maior incidência da dengue grave ocorreu no sexo feminino (54,7%). A raça parda foi a mais prevalente (56,2%) ($p < 0,001$) e 99,1% ($p < 0,001$) residem na zona urbana. A maioria dos sujeitos possuíam o ensino fundamental 45,1% ($p < 0,001$). A distribuição dos casos de dengue grave por macrorregiões verifica-se que 82,3% dos casos concentraram na região metropolitana. No período em estudo, foram notificados 478.463 casos de dengue, dentre esses, os casos confirmados da dengue clássica foram 279.492 (58,4%), os casos de dengue grave corresponderam 4.882 (1%) e 344 foram a óbito. E que a maior incidência ocorreu entre os indivíduos com idade maior do que 60 anos, seguida por aqueles com idade entre 16 e 45 anos. Sendo que os maiores números de óbitos foram registrados entre aqueles com idade que variou entre 26 e 35 anos e acima dos 60 anos. As maiores incidências da dengue grave ocorreram nos anos de 2010, 2013 e 2014. Nos anos de maiores incidências, circulou os sorotipos 1, 2, 3 e 4; 1 e 4; e 1, 2, e 4, respectivamente. As maiores taxas de internação ocorreram nos anos de 2010 e 2013. As manifestações clínicas foram: petéquias (22,3%), gengivorragia (20,9%) e sangramento gastrointestinal (14,7%), (59,9%) apresentaram apenas uma manifestação hemorrágica. Mesmo com todos os esforços dos governos e das instituições internacionais, a dengue continua sendo uma doença de grande impacto mundial, com prejuízos incalculáveis para os países por ela afetados. A dengue é uma causa evitável de morte e pode ser prevenida por atividades de promoção da saúde e controle de vetores. No entanto, uma vez que uma pessoa é infectada, as mortes podem ser prevenidas através de diagnóstico precoce e adequado e gerenciamento dos doentes.

Palavras chaves: Dengue Grave; Epidemiologia; Mortalidade

ABSTRACT

Dengue is an endemic disease in more than 125 countries located in tropical and subtropical regions. These areas concentrate almost 40% of the world population, which is exposed to the infection caused by this virus. Given the wide range and adaptability of *Aedes aegypti*, dengue is the most prevalent viral infection caused by a vector leading to epidemics, death and loss in the countries affected by it. Brazil is one of the countries recording the highest number of cases where dengue is a severe public health problem. The general objective is to describe the epidemiological characteristics of severe dengue. The specific objectives include: describe the coefficient of incidence, coefficient of mortality, clinical and demographic characteristics of severe dengue; describe how the incidence of severe dengue progresses; list the hemorrhagic clinical complications manifested after an individual is infected by the virus; present the temporal tendency of cases and mortality caused by severe dengue; and relate the circulating subtypes of dengue fever with severe cases and deaths caused by it. This descriptive, cross-sectional study addresses cases of dengue in the state of Goiás, Brazil from 2010 to 2014, which were classified as severe dengue, that is, dengue with complications, dengue hemorrhagic fever, and dengue shock syndrome reported to the Brazilian Health System's information system: SINAN (Notifiable Diseases Information System) and SIM (Mortality Information System). The highest incidence of severe dengue occurred among women (54.7%) while prevalence was highest among those of mixed race (56,2%) ($p < 0.001$); 99,1% ($p < 0.001$) lived in the urban area. Most individuals had attended middle school 45,1% ($p < 0.001$). The distribution of severe dengue by macro-regions shows that 82.3% of cases concentrated in the metropolitan region. A total of 478,463 cases were reported within the study period, among which, 279,492 (58.4%) referred to classical dengue and 4,882 (1%) referred to severe dengue; 344 resulted in death. The highest incidence occurred among individuals older than 60 years old followed by those aged between 16 and 45 years old. Death most frequently occurred among individuals aged between 26 and 35 years old and above 60 years of age. The highest incidence of severe dengue was recorded in 2010, 2013 and 2014. Serotypes 1, 2, 3 and 4; 1 and 4; and 1, 2, and 4, were the types that circulated in the years with higher incidence, respectively. The highest rates of hospitalization were recorded in 2010 and 2013. Clinical manifestations included: petechiae (22,3%), bleeding gums (20,9%) and gastrointestinal bleeding (14,7%), 59,9% presented only one hemorrhagic event. Despite the effort of governments and international institutions, dengue remains a disease of global impact causing incalculable damage to the countries affected by it. Dengue is an evitable cause of death and can be prevented by promoting health measures and controlling the vector. Once individuals are infected, however, deaths are prevented only by early and appropriately establishing diagnosis and managing patients.

Key words: Severe Dengue; Epidemiology; Mortality

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

Figura 1 -	Estrutura do vírus da dengue	15
Figura 2 -	Genoma do vírus da dengue	16
Figura 3 -	Modelo da partícula do vírus da dengue	18
Figura 4 -	Fêmea do mosquito <i>Aedes aegypti</i> , transmissor da dengue	19
Figura 5 -	Ciclo de transmissão do vírus da dengue entre humanos e primatas	20
Figura 6 -	Fases de desenvolvimento do mosquito <i>A. aegypti</i>	21
Figura 7 -	Área em risco de dengue em nível global	23
Figura 8 -	Incidência da dengue nas Américas, 1980–2010	26
Figura 9 -	Série histórica de casos notificados de dengue por ano em Goiânia, de 2001 – 2014	29
Figura 10 -	Fluxograma da infecção pelo vírus da dengue	30
Figura 11 -	Mapa do Brasil, Estado de Goiás em destaque	36
Figura 12 -	Distribuição dos casos grave de Dengue por macrorregião do Estado de Goiás, Brasil, 2010 a 2014.	43
Figura 13 -	Distribuição da incidência dos casos de dengue grave, segundo mês de ocorrência, Goiás, Brasil, 2010 a 2014	45
Figura 14 -	Incidência de casos de dengue tipo grave e óbito segundo à faixa etária (anos), Goiás, Brasil, 2010 a 2014	46
Figura 15 -	Série histórica de dengue tipo grave, óbitos e internação por ano de notificação, Goiás, Brasil, 2010 a 2014	47
Figura 16 -	Incidência de casos observados e esperados de dengue grave no Estado Goiás, Brasil, 2010 a 2014	48
Figura 17 -	Coeficientes de incidência e mortalidade da dengue grave no Estado de Goiás, Brasil de 2010 a 2014.	49
Figura 18 -	Incidência de casos observados e esperados de óbito por dengue grave no Estado de Goiás, Brasil, 2010 a 2014	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Características demográficas dos pacientes com dengue grave confirmados em Goiás, Brasil, 2010 a 2014	42
Tabela 2-	Incidência de dengue segundo classificação, Brasil, 2010 a 2014.	44
Tabela 3-	Correlação entre subtipos do vírus da dengue e óbito	47
Tabela 4-	Correlação entre os subtipos da dengue e casos graves da dengue (clássica e grave)	48
Tabela 5-	Manifestações clínicas dos casos de dengue grave no Estado de Goiás, Brasil, 2010-2014	50
Tabela 6-	Manifestações clínicas hemorrágicas e óbitos por dengue grave no Estado de Goiás, Brasil, 2010-2014	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CID 10	Classificação Internacional de Doenças
DEN – 1	Vírus dengue 1
DEN – 2	Vírus dengue 2
DEN – 3	Vírus dengue 3
DEN – 4	Vírus dengue 4
FD	Febre da dengue
FHD	Febre hemorrágica da dengue
IL 2	Interleucina 2
MHC II	Moléculas MHC II
MHCI	Moléculas MHC I
MS	Ministério da Saúde
NS 1	Antígeno NS 1
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-americana de Saúde
SCD	Síndrome do choque da dengue
SDMO	Síndrome de disfunção de múltiplos órgãos
SIM	Sistema de informação de mortalidade
SINAN	Sistema Nacional de Agravos de Notificação
TCD 4	Linfócitos TCD 4
TCD 8	Linfócitos TCD 8
Th 1	Linfócitos Th1
Th 2	Linfócitos Th 2
TNF	Fator de necrose tumoral
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1.- INTRODUÇÃO	12
2. - OBJETIVOS	14
2.1 – Objetivo geral	14
2.2 – Objetivos específicos.....	14
3.- REVISÃO DA LITERATURA	15
3.1.Vírus da dengue	15
3.2. Vetor, ciclo biológico e transmissão.	18
3.3.- Epidemiologia da dengue.....	22
3.3.1.- A dengue no mundo	22
3.3.2.- A dengue nas Américas	24
3.3.3.- A dengue no Brasil	26
3.4.- Formas clínicas da dengue	29
3.4.1.- Dengue clássica	29
3.4.2.- Dengue grave.....	31
3.4.3.- Fisiopatologia da dengue grave	33
3.4.4.- Manejo clínico do paciente com dengue grave	34
4. – MÉTODO	39
4.1 - Tipo de estudo.....	39
4.2 - Região e área de estudo	39
4.3 - Critérios de inclusão.....	40
4.4 - Critérios de exclusão	40
4.5 - Coleta de dados	40
4.5.1 - Construção do banco de dados	41
4.6 - Considerações éticas	42
4.7 - Análise estatística	42
5 - RESULTADOS	44
6 - DISCUSSÃO	56
7- CONCLUSÃO	68
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
ANEXO A	79
ANEXO B	81
ANEXO C	82

1.- INTRODUÇÃO

A dengue é a mais importante arbovirose que afeta o ser humano, constituindo-se em sério problema de saúde pública no mundo. É transmitida pelo *Aedes aegypti* causando uma doença com manifestação clínica que pode variar desde a forma assintomática, a complicação hemorrágica potencialmente letal (WHO, 2015). A incidência da dengue aumentou, e cerca de 50 a 100 milhões de infecções são anualmente esperadas em mais de 100 países onde a doença é endêmica (OPAS, 2013; RUNGE-RANZINGER ET AL, 2014; WHO, 2015).

Nas Américas, o vírus da dengue tem se disseminado com surtos cíclicos a cada três ou cinco anos (OPAS, 2013) (SAN MARTIN, et al, 2010). No Brasil, a transmissão da doença ocorre de forma contínua desde 1986, intercalando-se com epidemias, geralmente associadas com a introdução de novos sorotipos, ou reemergência de um sorotipo (SIQUEIRA, et al, 2011) (TEIXEIRA et al, 2013). Na série histórica o maior surto, ocorrido no Brasil foi em 2013, com circulação dos quatro subtipos da doença. Entretanto, em 2015, no Brasil, foram registrados 1.649.008 casos de dengue, o maior número da história, com relevância para as regiões Centro-Oeste e Sudeste, do país, onde ocorre as maiores incidências (SIQUEIRA, et al, 2011; TEIXEIRA et al, 2013; BRASIL, 2016)

A taxa de mortalidade da dengue associada ao tipo grave é cerca de 20.000 mortes por ano, sabendo ainda que a mortalidade pode ser maior devido aos casos não notificados em diversos países onde a doença é hiperendêmica (WHO, 2012; BHATT et al. 2013; MESSINA et al. 2014).

No Brasil durante a década passada, de 2000 a 2010, houve um aumento global na distribuição e gravidade da dengue foram registrados 8,440,253 dentre esses 221,043 (2,6%), foram classificados como casos graves dos quais 1,6% evoluíram para óbito em outros países onde a dengue evolui de forma epidêmica, a taxa de mortalidade é semelhante à do Brasil (TEIXEIRA et al, 2013; THANACHARTWET, et al, 2015; HUANG, et al, 2015)

Em Goiás, na região central do Brasil, o vetor transmissor da dengue foi primeiramente identificado no final da década de 80 e rapidamente espalhou-se pela região iniciando os ciclos cada vez maiores de epidemia da doença, em uma escala

ascendente ano a ano sobretudo dos casos graves, mesmo com as medidas de controle adotadas (SOUZA et al, 2010).

Os fatores condicionantes para o surgimento e o agravamento das epidemias de dengue no Brasil estão relacionados ao crescimento desordenado dos centros urbanos, o aumento de uso de produtos descartáveis e a dificuldade do governo de garantir a infraestrutura adequada para a população, incluindo saneamento básico e coleta e tratamento dos resíduos sólidos. Assim, ainda com o clima favorável, tem-se a dificuldade á curto prazo de erradicar o vetor transmissor (VALADARES et al, 2013)

As epidemias de dengue determinam uma importante carga aos serviços de saúde e à economia dos países. Apesar de poucos estudos existentes sobre o tema, um recente trabalho realizado em oito países do continente americano e asiático, incluindo o Brasil, demonstrou que o custo das epidemias ocorridas nesses países foi de cerca de U\$ 1,8 bilhão, somente com despesas ambulatoriais e hospitalares, sem incluir os custos com as atividades de vigilância, controle de vetores e mobilização da população. O quadro epidemiológico do país aponta para a vulnerabilidade de ocorrências de epidemias, bem como um aumento das formas graves, possibilitando o risco de aumento de óbitos e da letalidade. Outro fator de preocupação é o aumento de casos na faixa etária mais jovem, inclusive crianças, cenário já observado em outros países (BRASIL, 2009).

A dengue impõe um encargo econômico e humano significativo nos países onde a doença é endêmica e, como tal, estima-se o ônus econômico e as doenças associadas que podem ajudar a informar os gestores políticos e ajudá-los na definição de prioridades para as estratégias de gestão de doença e para a introdução de novas tecnologias de enfrentamento das epidemias (MARTELLI *et al*, 2015).

A emergência do vírus da dengue e seus subtipos, assim como a reemergência de alguns subtipos, contribuíram para o aumento da incidência das formas graves da dengue, bem como de outras manifestações clínicas secundárias à infecção no Estado de Goiás?

2. - OBJETIVOS

2.1 – Objetivo geral

Descrever as características epidemiológicas dos casos de dengue grave.

2.2 – Objetivos específicos

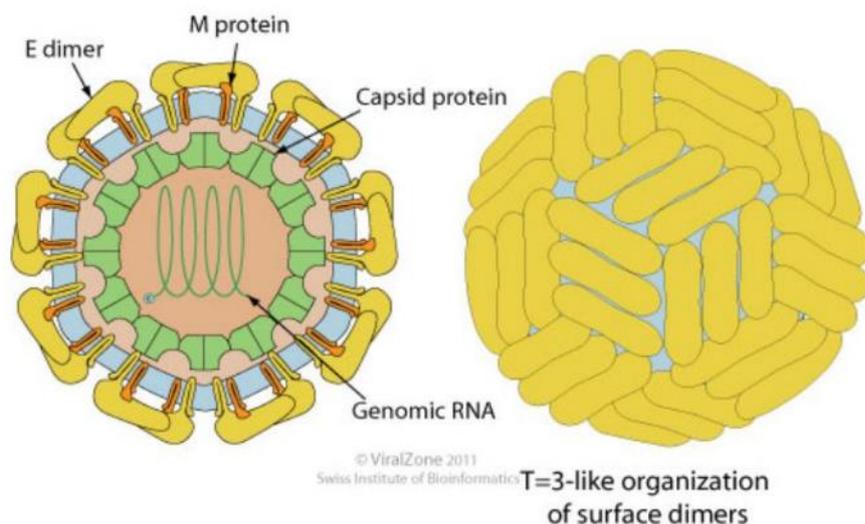
- 1 – Descrever o coeficiente de incidência, o coeficiente de mortalidade, as características clínicas e demográficas dos casos de dengue grave;
- 2 – Descrever a evolução da incidência de dengue grave;
- 3– Descrever as complicações clínicas hemorrágicas manifestadas após a infecção pelo vírus da dengue;
- 4 – Descrever a tendência temporal de casos e de mortalidade por dengue grave.
- 5 - Relacionar os subtipos do vírus da dengue circulantes com os casos graves e óbitos por dengue.

3.- REVISÃO DA LITERATURA

3.1.Vírus da dengue

O vírus da dengue é um arbovírus da família Flaviviridae e gênero *Flavivirus*. Possui estrutura esférica, com um diâmetro de 50 nm. Seu material genético é constituído por uma fita única de ácido ribonucleico (+ssRNA), revestido por um envelope de proteína (Proteína-C), formando o nucleocapsídeo. O envelope viral é formado por uma bicamada lipídica, a qual é formada pela membrana estrutural que contém a Proteína-M e as proteínas do envelope, cujo principal componente é a Proteína-E (Figura 1). Existem quatro sorotipos conhecidos: Dengue tipo 1 (DEN – 1), dengue tipo 2 (DEN – 2) dengue tipo 3 (DEN – 3) e dengue tipo 4 (DEN – 4), e todos podem causar tanto a forma clássica quanto as formas mais graves da doença (BARTH, 2010).

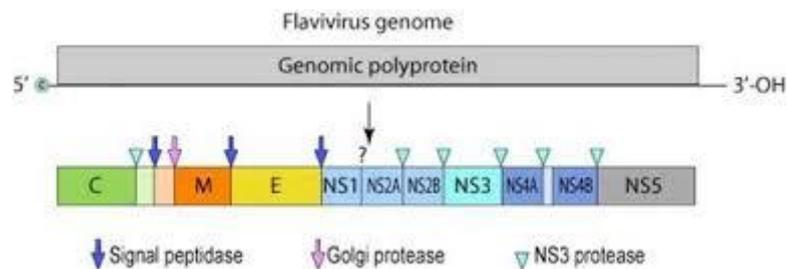
Figura 1. Estrutura do vírus da dengue.



O quinto subtipo viral da dengue, o DEN – 5, já foi descoberto na Malásia, mas ainda não foi reconhecido pelo International Committee on Taxonomy of Viruses – ICTV (MUSTAFA, 2015).

O genoma do vírus da dengue é do tipo RNA de cadeia positiva (Figura 2) de cerca de 10 a 200 nucleótidos que codificam para as três proteínas estruturais (capsídeo, membrana e envelope) e sete proteínas não estruturais (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5) (POOJA et al, 2014).

Figura 2. Genoma do vírus da dengue



Fonte: Viralzone, 2014.

A proteína do invólucro (E) desempenha um papel chave em diversos processos importantes, incluindo receptor de ligação, no sangue desencadeia a hemaglutinação de células, a indução de uma resposta imune protetora, a fusão da membrana e montagem virion. Esta é uma glicoproteína de aproximadamente 55 kDa, com 3 distintos domínios. Usando a técnica de cristalografia de raios X, estes domínios foram caracterizados por DEN-2 e DEN-3. O domínio I está localizado no centro, e o domínio II contém um circuito interno de fusão que está envolvida na membrana fusão e a dimerização da proteína E. O Domínio III é semelhante a imunoglobulina e acredita-se estar envolvida na célula de ligação ao receptor. O domínio II é importante, pois ele contém principalmente *Flavivirus* grupo e sub grupo epítomos de reação cruzada. A proteína M, o que é importante na formação e a maturação da partícula viral, (Figura 3) é composto por sete antiparalelo β fios estabilizados por três pontes de dissulfeto (POOJA et al, 2014).

A forma endêmica do vírus da dengue pode ter sido originada a partir de adaptação da forma silvestre. Acredita-se que todos os genótipos do vírus DEN resultam da evolução independente, a partir de uma linhagem ancestral silvestre,

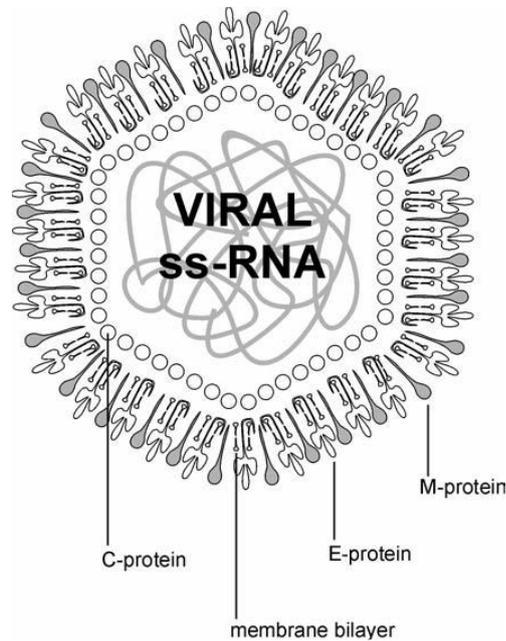
talvez na Malásia. No entanto, somente os subtipos silvestres DEN - 1, DEN - 2 e DEN - 4 foram isoladas e a soroconversão de macaco contra DEN - 1, DEN - 2 e DEN - 3 foram demonstradas. A incidência de infecção envolvendo o subtipo silvestre DEN - 2 têm sido relatada, principalmente, no oeste da África (TEOH et al, 2010).

A dengue silvestre ainda é endêmica nas regiões da África Ocidental, especialmente em áreas com ocupação humana densa próxima de áreas florestais. Relatos esporádicos da dengue silvestre pode ser o resultado de baixa incidência das formas graves da doença nessas regiões, porém esta forma é rara em outras partes do mundo, especialmente no Sudeste Asiático, onde a dengue é hiperendêmica. O dengue silvestre (DEN - 1, DEN - 2 e DEN - 4) foram a última forma isolada de macacos na Malásia em 1970 (YANG et al, 2013).

Sabe-se agora que pode haver um ciclo silvestre, que serve como um ciclo enzoótico envolvendo macacos e mosquitos selvagens. Há evidências mostrando que o DEN - 2 circulante pode ter sua origem proveniente de cepas silvestres. O dengue é um dos 70 membros do gênero *Flavivirus*; que consiste em quatro subtipos intimamente relacionados, originalmente classificados com base em suas características sorológicas (TEOH et al, 2010)

A dengue é uma doença de evolução benigna, na maioria dos casos, como no dengue clássico, mas pode apresentar uma evolução grave para febre hemorrágica da dengue e síndrome do choque da dengue (COSTA et al, 2002).

Figura 3 - Modelo da partícula do vírus da dengue.



Fonte: FIOCRUZ, 2010.

3.2. Vetor, ciclo biológico e transmissão.

O mosquito transmissor da dengue é originário do Egito, na África, e vem se espalhando pelas regiões tropicais e subtropicais do planeta desde o século 16, período das Grandes Navegações. Admite-se que o vetor foi introduzido no Novo Mundo, no período colonial, por meio de navios que traficavam escravos. Ele foi descrito cientificamente pela primeira vez em 1762, quando foi denominado *Culex aegypti*. O nome definitivo – *Aedes aegypti* – foi estabelecido em 1818, após a descrição do gênero *Aedes*. Relatos da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) mostram que a primeira epidemia de dengue no continente americano ocorreu no Peru, no início do século 19, com surtos no Caribe, Estados Unidos, Colômbia e Venezuela (OPAS, 2013; FIOCRUZ, 2014)

O *Aedes aegypti* é o principal vetor da dengue nas Américas (Figura 4), entretanto, outro vetor o *Aedes albopictus* também pode transmitir o mesmo vírus. Nas Américas, esse mosquito não foi envolvido na transmissão da dengue. Essa espécie é oriunda das selvas asiáticas e até recentemente era restrita a esse continente. Nas últimas décadas, em consequência do intenso comércio intercontinental, por intermédio dos transportes marítimos, o *A. albopictus* se

disseminou para as Américas, mas não está envolvido na transmissão de dengue provavelmente por apresentar hábitos silvestres (BARRETO & TEIXEIRA,2008)

Figura 4. Fêmea do mosquito *Aedes aegypti*, transmissor da dengue

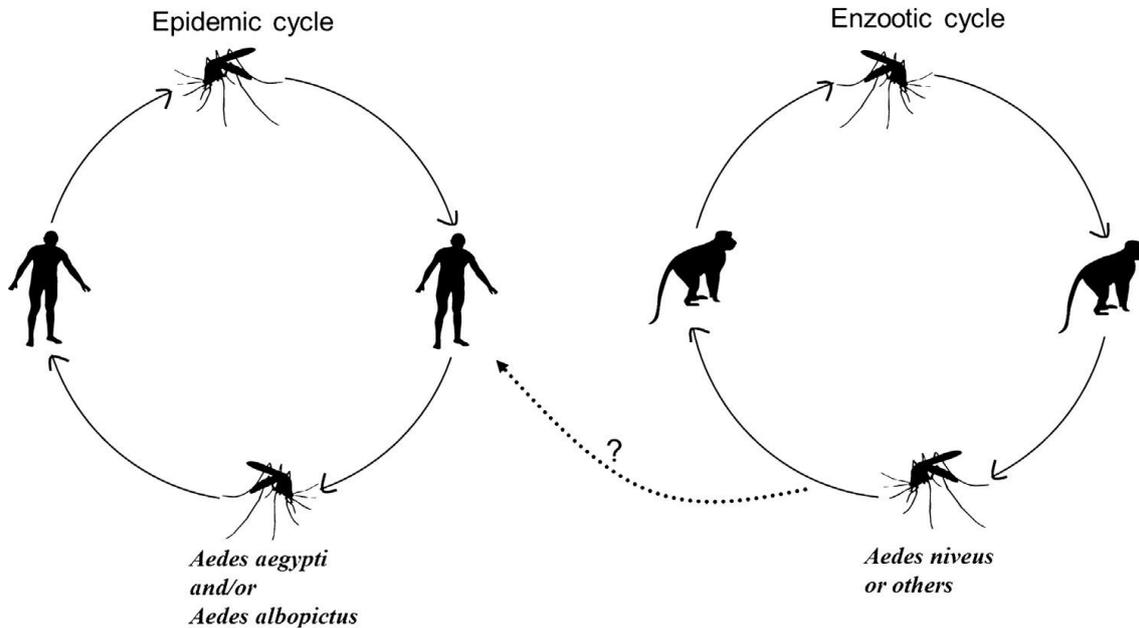


Fonte: FIOCRUZ, 2014

O vírus da dengue só pode infectar o homem e os primatas superiores, sendo introduzido por meio de picada da fêmea, que apresenta hábitos hematófagos. Este é o único caminho até o momento considerado de importância clínico-epidemiológico, uma vez que não foi descrita transmissão pelas vias aéreas, sexual ou oral como em outros vírus. No entanto, há também a pouco frequente e ainda pouco documentada transmissão vertical e a possibilidade de transmissão por transfusão de sangue, aparentemente com uma ocorrência muito escassa (TORRES, 2008).

A transmissão do vírus da dengue está dividida em dois ciclos, o endêmico mantido entre humanos e o silvestre, mantidos entre primatas não humanos (Figura 5). Sabe-se que o ciclo silvestre serve como um ciclo enzoótico envolvendo macacos e mosquitos da selva e que em algum momento passaram a infectar seres humanos (YANG et al, 2014).

Figura 5 – Ciclo de transmissão do vírus da dengue entre humanos e primatas



Fonte – YANG et al, 2014.

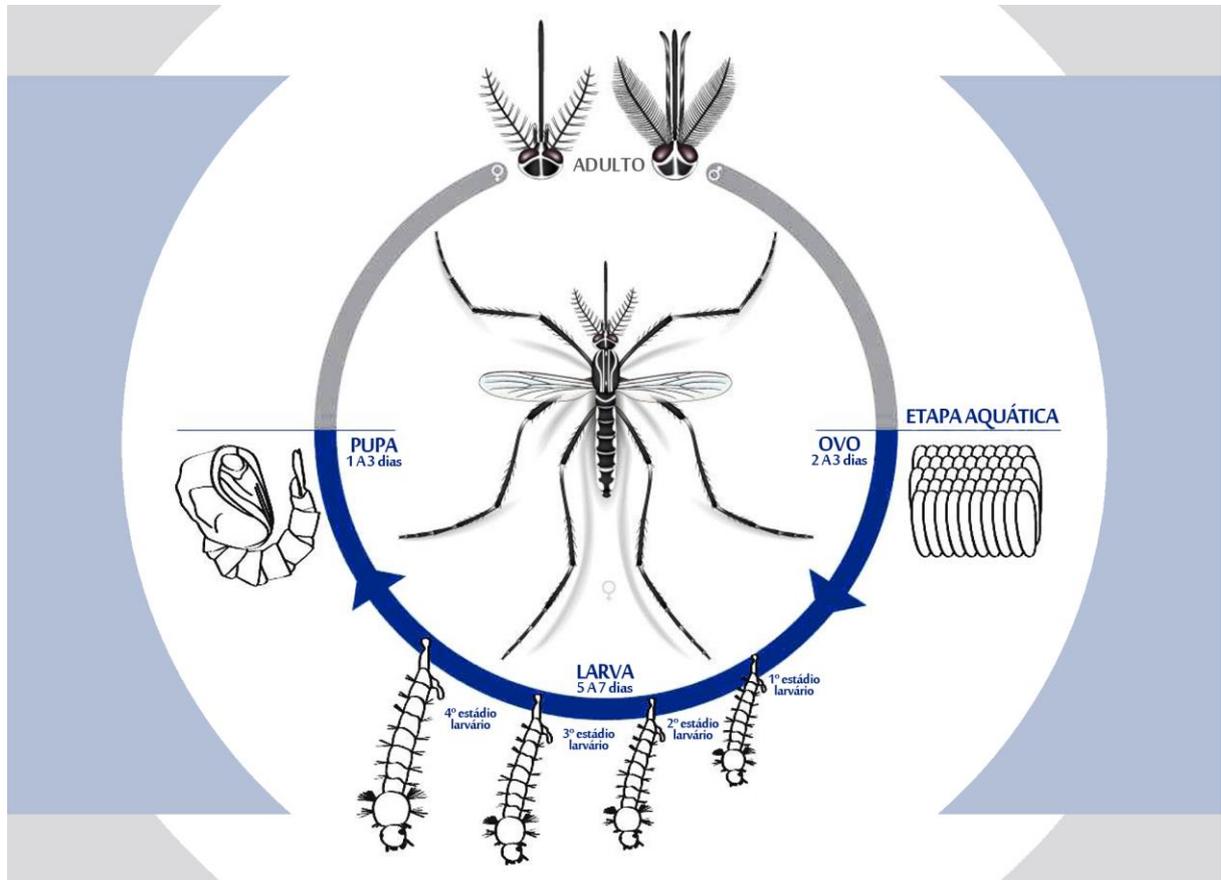
O *A. aegypti* vive em habitats urbanos e deposita seus ovos principalmente em recipientes artificiais que contenham água limpa e parada (Figura 6). Ao contrário de outras espécies, o *A. aegypti* possui hábitos diurnos, realizando sua alimentação nos períodos da manhã e antes do anoitecer. A fêmea do *Aedes aegypti* realiza o repasto sanguíneo em várias pessoas durante cada período de alimentação e assim transmite o vírus de pessoa a pessoa (WHO, 2013).

O vírus possui período de incubação de 4-10 dias e em um mosquito infectado o vírus persiste durante toda a sua vida. Humanos infectados são os principais portadores e multiplicadores do vírus, que serve como uma fonte de infecção para os mosquitos. Os pacientes infectados com o vírus da dengue podem retransmitir a infecção (por 4-5 dias; máximo 12), após o aparecimento dos primeiros sintomas (WHO, 2014b).

As manifestações clínicas da dengue geralmente começam entre 3 a 10 dias após a picada do mosquito. Para que a transmissão ocorra o mosquito deve alimentar em uma pessoa durante o período de viremia, ou seja, quando grandes quantidades de vírus estão presentes na corrente sanguínea, ou antes, da manifestação dos primeiros sinais e sintomas (período prodrômico). Após a

inoculação e o período de incubação ocorre a infecção do vetor por ocasião do repasto sanguíneo (CDC, 2013).

Figura 6 – Fases de desenvolvimento do mosquito *A. aegypti*



Fonte - MARTINHO, 2013.

Após a ingestão de uma quantidade de sangue contendo o vírus, há infecção das células epiteliais que revestem o intestino da fêmea do *A. aegypti*. O vírus depois escapa do epitélio do intestino médio na hemocele e infecta a glândula salivar. Finalmente, o vírus é secretado na saliva, causando infecção durante a picada do inseto. O trato genital também está infectado e o vírus pode entrar no ovo totalmente desenvolvido no momento da oviposição. Para que a transmissão ocorra, a fêmea do *A. aegypti* deve picar um humano infectado durante a fase de viremia da doença, que geralmente dura de 4 a 5 dias, mas pode durar até 12 dias. A espécie *A. aegypti* pode ser infectada com dois tipos diferentes de vírus, sem afetar o desenvolvimento do vírus. O período de incubação extrínseco refere-se ao tempo necessário para torna-se infeccioso. Este período varia entre 8 a 12 dias. O

comportamento alimentar do mosquito é caracterizado pela alimentação facilmente interrompida e repetida picada de um ou vários pontos (POOJA et al , 2014).

3.3.- Epidemiologia da dengue

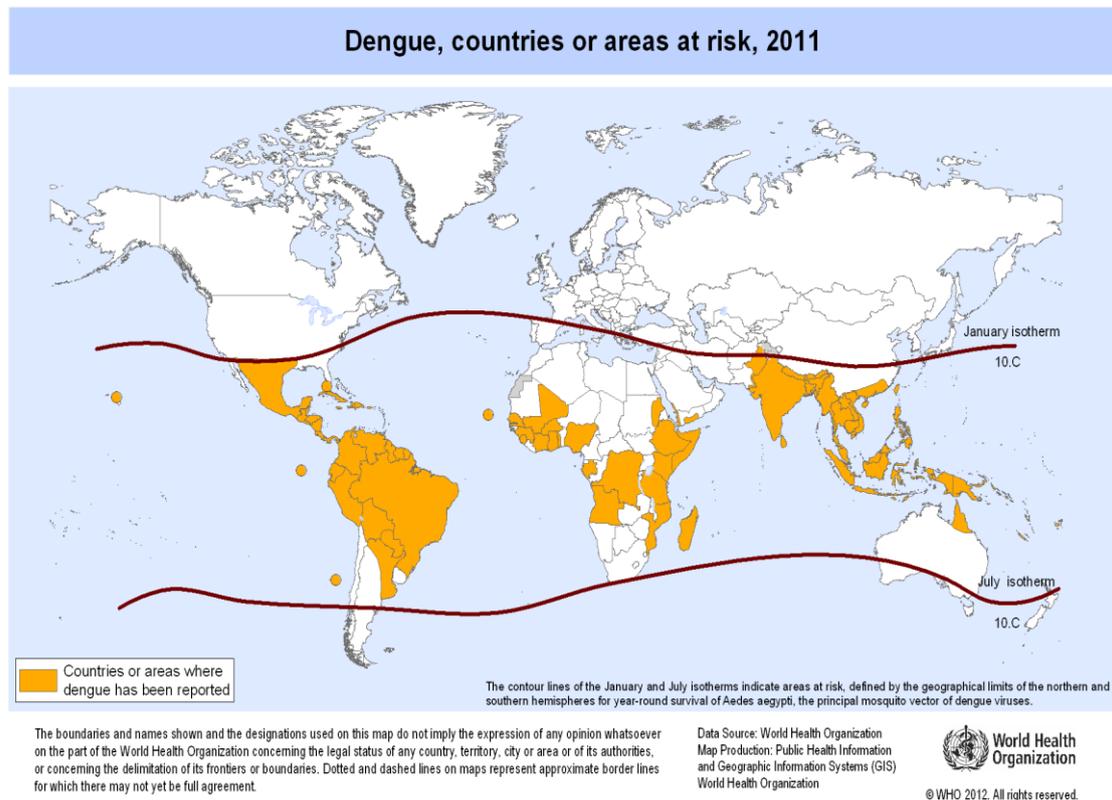
3.3.1.- A dengue no mundo

A dengue tornou-se uma das principais preocupações de saúde pública internacional. Em torno de 2,5 bilhões de pessoas no planeta vivem em áreas onde o vírus da dengue pode ser transmitido (cerca de 40% da população mundial) e cerca de 50 a 100 milhões de casos da doença ocorrem todos os anos (Figura 7). Acredita-se que a incidência da doença seja superior aos dados já registrados em decorrência da subnotificação, sobretudo nos países menos desenvolvidos (WHO,2013).

Descrições do quadro clínico de epidemias compatíveis com essa enfermidade estão registradas em uma enciclopédia chinesa datada de 610 d.C. Surtos epidêmicos de doença febril aguda foram descritos no oeste da Índia Francesa, em 1635, e no Panamá, em 1699, foram relacionados à dengue, porém sem muito consenso, tendo em vista que a infecção pelo vírus Chikungunya, endêmico na América Central, evolui com as mesmas características clínicas que a dengue. Considera-se que as ocorrências mais bem documentadas antes do isolamento dos agentes são as da Filadélfia (1778) e da ilha de Java, em Jacarta, e do Egito, em 1779 (MACIEL et al, 2008).

As primeiras notificações que sugerem a existência de epidemias da dengue ocorreram em 1779 e 1780 na Ásia, África e América do Norte. As ocorrências simultâneas e próximas de epidemias nos três continentes indicam que o vírus e o vetor estão distribuídos nos trópicos há mais de 200 anos. As epidemias de dengue tiveram início no sudeste Asiático durante e após a Segunda Guerra Mundial, nas décadas de 1940 e 1950, e se expandiram para o resto do mundo nas décadas posteriores (CDC, 2013).

Figura 7 – Área em risco de dengue em nível global.



Fonte – WHO, 2012.

A dengue, durante muitos séculos, foi considerada uma doença benigna, mas após o período da Segunda Guerra Mundial começou a apresentar outras características, devido ao aumento da circulação de vários sorotipos em uma mesma área geográfica, o que favoreceu a ocorrência de uma febre hemorrágica grave posteriormente relacionada a uma forma grave da dengue (BARRETO & TEIXEIRA, 2008).

A distribuição geográfica dos mosquitos vetores e os vírus contribuíram para o ressurgimento da epidemia global de dengue e o aparecimento da febre hemorrágica da dengue (FHD) nos últimos 25 anos, com o desenvolvimento de hiperendemicidade em muitos centros urbanos dos trópicos (WHO,2014a).

A expansão geográfica de dengue e o aumento da incidência de casos têm sido frequentemente relacionados a fatores climáticos, como o aquecimento global e os fenômenos *el niño* e *la niña*, que influenciam na intensidade das chuvas e conseqüentemente na biodiversidade dos países em desenvolvimento, nas regiões

tropicais e subtropicais, facilitando a permanência do seu principal transmissor, o *Aedes aegypti* (MACIEL et al, 2008).

A inadequada infra-estrutura básica urbana (habitação deficiente, reservatórios de água inadequados, remoção de lixo insuficiente, etc.), decorrente sobretudo da migração rural-urbana nas últimas décadas e da ausência de políticas públicas, dificulta sobremaneira o controle vetorial. Outros fatores de interesse mercadológico que levam à produção de grande quantidade de lixo (BHATT, et al, 2013).

Antes de 1970, apenas nove países tinham registro de casos de dengue hemorrágica (FHD), no entanto após este período houve disseminação da doença e, outros países também passaram a registrar essa forma clínica. Na pandemia em 1998 cinquenta e seis países notificaram 1,2 milhões de casos de dengue clássica e dengue hemorrágica. Posteriormente, nos anos de 2001 a 2002 outra pandemia foi registrada com magnitude comparável à de 1998 (WHO,2014a).

Hoje, mais de 70% dos casos de dengue ocorrem na Ásia e no Pacífico, seguido pelas Américas, África e Oriente Médio. Embora ambos dengue e FHD e síndrome do choque da dengue (SCD) foram amplamente reconhecido na Ásia e no Pacífico na década de 1960 e 1970, a expansão para as Américas em 1980 e 1990 e, mais recentemente, para o Oriente Médio e África tem sido observado, com relatos dos quatro vírus em circulação em áreas endêmicas. Um relatório recente sugere que metade da população mundial está em risco de infecção por dengue (GUZMAN, 2009).

3.3.2.- A dengue nas Américas

A dengue continua a ser um grande problema de saúde pública nas Américas, apesar dos esforços dos países membros da OPAS (Organização Pan americana de Saúde) e da OMS (Organização Mundial de Saúde) para parar e mitigar o impacto de epidemias na região.

O mosquito transmissor da dengue, e a própria infecção, foram introduzidos na América do Sul por meio de navios negreiros provenientes da África, no período colonial, junto com os escravos. Houve casos em que os barcos ficaram

com a tripulação tão reduzida, dizimados pelo vírus da dengue, que passaram a vagar pelos mares, constituindo "navios-fantasmas" (BRASIL, 2011a).

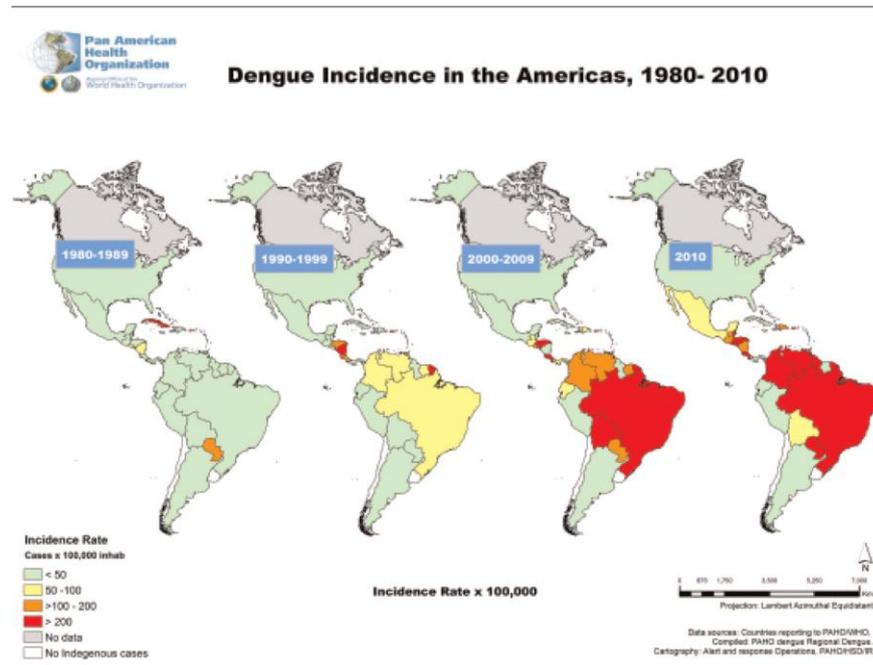
Campanhas de erradicação do *A. aegypti*, principalmente durante a década de 1960 e início de 1970, resultou na interrupção da transmissão da dengue em grande parte das Américas. No entanto, as medidas de vigilância e controle do vetor não foram sustentadas e havia reinfestações subsequentes do mosquito, seguidos por surtos no Caribe, na América Central e na América do Sul. A dengue, desde então, se espalhou com surtos cíclicos que ocorrem a cada 3 - 5 anos. O maior surto ocorreu em 2002 com mais de 1 milhão de casos relatados (OPAS,2013).

Em 2001, as Américas sozinhas relataram mais de 600 mil casos da doença, dos quais 15.500 era febre hemorrágica da dengue (FHD), quase o dobro dos casos registrados para a mesma região em 1995. De 2001 a 2007, mais de 30 países das Américas notificaram juntos 4 332 731 casos da dengue. O número de casos da FHD no mesmo período foi de 106 037 e com registro de 1.299 óbitos registrados. A taxa de letalidade foi de 1,2% para a FHD. Os quatro sorotipos do vírus da dengue circulam na região (WHO, 2014a). A figura 8 mostra a incidência da dengue nas Américas, 1980–2010.

No ano de 2013, a dengue apresentou-se como uma epidemia clássica para a região das Américas, com os maiores registros históricos já relatados. No total, os países das Américas notificaram mais de 2,3 milhões de casos de dengue confirmados, com 37.692 casos de dengue grave e 1.280 mortes, para uma taxa de mortalidade de 0,05%. A taxa de incidência média de dengue no ano de 2013 em todas as Américas foi de 430,8/100.000 habitantes (OPAS, 2013).

A circulação de todos os quatro sorotipos foi relatada na região, com o movimento simultâneo de todos os sorotipos em 11 países e / ou territórios. Até a semana epidemiológica 8 em 2014, um total de 73.763 casos de dengue foram notificados em todo o continente americano (WHO, 2014b).

Figura 8. Incidência da dengue nas Américas, 1980–2010.



Fonte: SAN MARTIN, et. al., 2010

3.3.3.- A dengue no Brasil

A dengue é conhecida no Brasil desde os tempos de colônia. O *A. aegypti* de origem africana chegou ao Brasil junto com os navios negreiros, onde desenvolveram seu ciclo biológico dentro dos depósitos de água das embarcações. O primeiro caso da doença foi registrado em 1685, em Recife (PE). Em 1692, a dengue provocou 2 mil mortes em Salvador (BA), reemergindo em novo surto em 1792. Em 1846, o mosquito *A. aegypti* tornou-se conhecido quando uma epidemia de dengue atingiu o Rio de Janeiro, São Paulo e Salvador. Entre 1851 e 1853 e em 1916, São Paulo foi atingida por epidemias da doença. Em 1923, Niterói, no estado do Rio, lutou contra uma epidemia em sua região oceânica (FIOCRUZ, 2014)

Desde 1846, há relatos de epidemias de dengue no Brasil, no período de 1846 a 1853, ocorridas em São Paulo e Rio de Janeiro, mas as primeiras citações na literatura científica datam de 1916 em São Paulo (BARRETO & TEIXEIRA, 2008).

Em 1903, Oswaldo Cruz, então Diretor Geral da Saúde Pública, implantou um programa de combate ao mosquito que alcançou seu auge em 1909. Em 1957,

anunciou-se que a doença estava erradicada do Brasil, principalmente devido às campanhas de erradicação do vetor, entretanto no ano de 1982, o dengue reemergiu causando uma epidemia em Roraima (BRASIL, 2011a).

A primeira epidemia de dengue documentada, tanto na clínica e laboratório no Brasil ocorreu em 1981, em Boa Vista Estado de Roraima, e identificou tanto DEN - 1 e DEN - 4. Em 1986, ocorreram epidemias atingindo o Rio de Janeiro e algumas capitais da região Nordeste. Em 1990, também foi detectado DEN - 2 na cidade do Rio de Janeiro o qual foi responsável por um grande surto no país e o surgimento dos primeiros casos graves. Uma das maiores epidemias da dengue no Brasil ocorreu em 2002, quando foram notificados quase 800 mil casos da doença, a maioria deles foi causada pelo DEN - 3. O DEN - 4 ressurgiu no país em 2010 e 2011, nos municípios de Boa Vista e Cantá, em Roraima (COLOMBO et al, 2013)

Na epidemia de 1986, identificou-se a ocorrência da circulação do sorotipo DEN - 1, inicialmente no Estado do Rio de Janeiro, disseminando-se, a seguir, para outros seis estados até 1990. Nesse ano, foi identificada a circulação de um novo sorotipo, o DEN - 2, também no Estado do Rio de Janeiro. Durante a década de 90, ocorreu um aumento significativo da incidência, reflexo da ampla dispersão do *A. aegypti* no território nacional. A presença do vetor, associada à mobilidade da população, levou à disseminação dos sorotipos DEN - 1 e DEN - 2 para 20 dos 27 estados do país. Entre os anos de 1990 e 2000, várias epidemias foram registradas, sobretudo nos grandes centros urbanos das regiões Sudeste e Nordeste do Brasil, responsáveis pela maior parte dos casos notificados. As regiões Centro-Oeste e Norte foram acometidas mais tardiamente, com epidemias registradas a partir da segunda metade da década de 90 (BRASIL, 2009).

A circulação do sorotipo DEN - 3 do vírus foi identificada, pela primeira vez, em dezembro de 2000, também no Estado do Rio de Janeiro e, posteriormente, no Estado de Roraima, em novembro de 2001. Em 2002, foi observada a maior incidência da doença, quando foram confirmados cerca de 697.000 casos, refletindo a introdução do sorotipo DEN - 3. Essa epidemia levou a uma rápida dispersão do sorotipo DEN - 3 para outros estados, sendo que, em 2004, 23 dos 27 estados do país já apresentavam a circulação simultânea dos sorotipos DEN - 1, DEN - 2 e DEN - 3 do vírus da dengue (BRASIL, 2011b).

No Brasil, os adultos jovens foram os mais atingidos pela doença desde a introdução do vírus. No entanto, a partir de 2006, alguns estados apresentaram a recirculação do sorotipo DEN - 2 após alguns anos de predomínio do sorotipo DEN - 3. Esse cenário levou a um aumento no número de casos, das formas graves e de hospitalizações em crianças, principalmente no Nordeste do país. Em 2008 foram notificados 585.769 casos e novas epidemias causadas pelo sorotipo DEN - 2 ocorreram em diversos estados do país, marcando o pior cenário da doença no Brasil, em relação ao total de internações e óbitos até aquele momento. Essas epidemias foram caracterizadas por um padrão de migração de gravidade para as crianças, que representaram mais de 50% dos pacientes internados nos municípios de maior contingente populacional. Mesmo em municípios com menor população, mais de 25% dos pacientes internados por dengue eram crianças, o que ressalta que todo o país sofria, de maneira semelhante, essas alterações no perfil da doença (BRASIL, 2009).

Exemplo concreto foi a epidemia ocorrida no município do Rio de Janeiro em 2008, que atingiu outras cidades desse Estado, onde foram notificados mais de 240 mil casos de dengue com incidência de 1.527/100.000 hab, mais de onze mil hospitalizações, 1.364 casos de FHD, 169 óbitos confirmados. Quase metade dos casos de FHD ocorreu em menores de quinze anos de idade e o risco de morrer foi cinco vezes maior em crianças (BARRETO & TEIXEIRA, 2008).

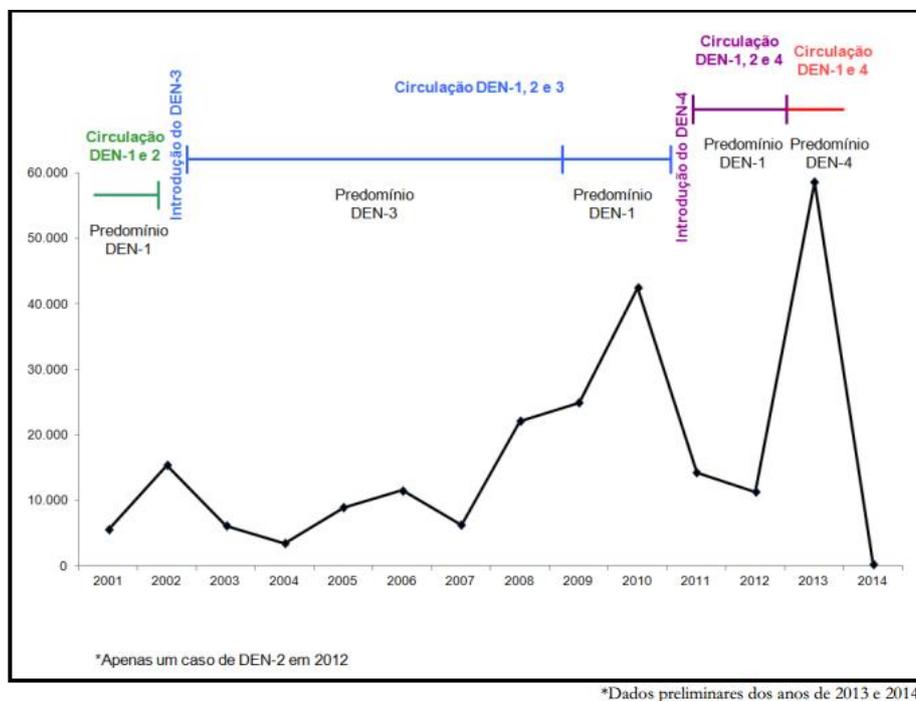
Atualmente, o Brasil é o país das Américas mais afetado em número de casos de dengue, sendo responsável por, aproximadamente, 70% dos casos notificados. Segundo os dados, de 1 de janeiro até 16 de fevereiro de 2013, foram notificados 204.650 casos no país. Deste total, 324 foram notificados como casos graves e 33 óbitos. Comparando esses resultados com igual período de 2012, o que notou foi um aumento de 190% nos casos notificados (70.489 casos em 2012), e uma importante redução de 44% nos casos graves (577 casos em 2012) e de 20% nos óbitos. As regiões Centro-Oeste e Sudeste lideraram em número notificações, com 80.976 casos e 80.876, respectivamente, o que equivale a 79% dos casos notificados no país. Nas demais regiões foram notificados os seguintes números: Norte (18.435), Nordeste (11.943) e Sul (12.420) (OPAS,2013).

O município de Goiânia apresentou epidemias sucessivas de dengue na última década. A partir de 2008 foram observados três anos consecutivos de epidemias com um número crescente de casos (Figura 9) e circulação viral de DEN -

1, 2 e 3. A reintrodução no país do DEN - 4 ocorreu em 2010 e em novembro de 2011, houve o diagnóstico do primeiro caso com isolamento viral para DEN - 4 em Goiânia. Em 2013, até o momento, foram isolados os sorotipos DEN-1 e DEN - 4 com predominância do DEN - 4 (60%) (SMS, 2014).

No ano de 2013 foram notificados 58.024 casos suspeitos de dengue, com incidência de 4.350/100.000 habitantes; vinte e dois óbitos foram encerrados por dengue (6 FHD e 16 SCD). Para 2014, até a SE 15 foram notificados 11.214 casos com incidência de 840,8/100.000 habitantes; 02 óbitos foram encerrados por dengue (SCD) (SMS, 2014).

Figura 9 - Série histórica de casos notificados de dengue por ano em Goiânia, de 2001 – 2014



Fonte: SINAN/DVE/DVS/SMS-Goiânia, 2014.

3.4.- Formas clínicas da dengue

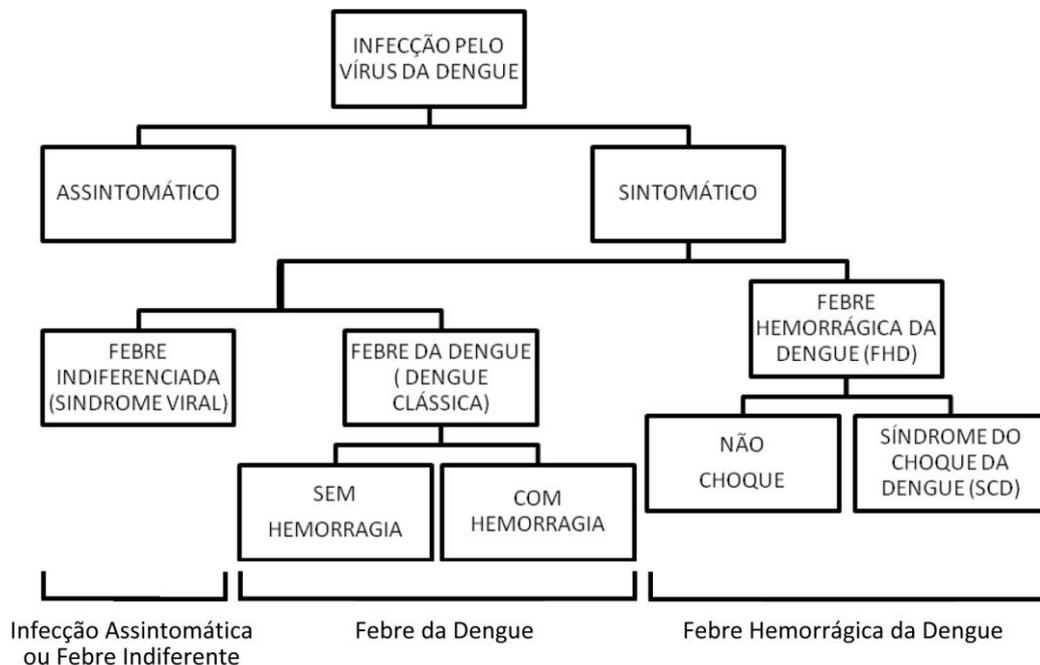
3.4.1.- Dengue clássica

A palavra *dengue* tem origem espanhola e quer dizer "melindre", "manha". O nome faz referência ao estado de moleza e prostração em que fica a pessoa contaminada pelo arbovírus. (BRASIL, 2011a).

Há mais de três décadas, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece e recomenda a classificação de dengue em: dengue (DF) e febre hemorrágica da dengue (FHD), com ou sem síndrome do choque da dengue (SCD). Para ser considerado como uma DF (ou dengue clássica) ,(Figura 10) o paciente deve apresentar febre e dois sintomas a partir dos seguintes : dor de cabeça, dor retroocular ,dores osteomioarticulares , erupções cutâneas, leucopenia, e algum tipo de sangramento (WHO,2013).

Na apresentação clássica, a primeira manifestação é a febre, geralmente alta com temperatura variando de 39 °C a 40° C, de início insidioso, associada a cefaleia, adinamia, mialgias, artralguas, dor retro-orbitaria. O exantema clássico ocorre em 50% dos casos, e predominantemente do tipo maculo-papular, atingindo face, tronco e membros de forma aditiva, não poupando plantas de pés e mãos, podendo apresentar-se sob outras formas com ou sem prurido, frequentemente no desaparecimento da febre (BRASIL, 2011b).

Figura 10 – Fluxograma da infecção pelo vírus da dengue



Fonte: CDC, 2013

3.4.2.- Dengue grave

A dengue grave, também conhecida como dengue hemorrágica foi descrita pela primeira vez na década de 1950, durante as epidemias de dengue nas Filipinas e Tailândia. Hoje, a dengue grave afeta a maioria dos países asiáticos e latino-americanos e se tornou uma das principais causas de hospitalização e morte entre as crianças nestas regiões (WHO, 2014a).

Antes de 1970, apenas em nove países havia ocorrido epidemias de dengue grave. Posteriormente, a doença tornou-se endêmica em mais de 100 países na África, nas Américas, no Mediterrâneo Oriental, Sudeste Asiático e do Pacífico Ocidental. As regiões do Pacífico ocidental, da América e Sudeste Asiático são os mais gravemente afetados (WHO, 2014b).

Casos nas Américas, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental ultrapassaram 1,2 milhões de casos em 2008 e mais de 2,3 milhões em 2010. Recentemente, o número de casos notificados continua a aumentar. Em 2010, foram registrados 1,6 milhões de casos de dengue nas somente nas Américas, dos quais 49.000 eram casos de dengue grave (WHO, 2014a).

Há uma série de teorias para explicar as patogênicas formas graves de dengue. De acordo com a teoria sequencial, uma segunda infecção causada por outro sorotipo resulta em uma amplificação dos anticorpos mediada pela infecção, ou imunoamplificação, com uma replicação viral ampla e um aumento na viremia, que determina a severidade da doença. Outras teorias consideram que as diferenças na patogenicidade das estirpes virais explicam as formas graves de dengue. Em termos práticos, em uma mesma epidemia de dengue, há uma coexistência de fatores associados ao hospedeiro e fatores associados ao vírus, bem como fatores epidemiológicos ou fatores ambientais (MACIEL et al, 2009).

A resposta imune do hospedeiro a infecção do vírus da dengue pode ser protetora (e levar à cura) ou patogênico, expressa por uma "desregulação" que é caracterizada por uma produção excessiva de citocinas, bem como por uma alteração na resposta do tipo Th1 para Th2 e a inversão do índice T CD4 +/T CD8 +. A produção excessiva de citocinas causa um aumento na permeabilidade vascular que é expresso em uma fuga de plasma, o que é fundamental alteração fisiopatológica do dengue, por meio da qual a água e as proteínas extravassam para

o espaço extravascular resultando em uma hemoconcentração e, às vezes, choque hipovolêmico (BASU,2008).

A infecção viral induz a apoptose de linfócitos T ao longo dos primeiros dias da infecção, o que, de acordo com sua gravidade, podem exercer uma influência favorável no desaparecimento do vírus, ou podem causar a lise de grandes quantidades destas células e transitoriamente diminuir a competência imunológica do paciente, como bem causar danos para as outras células e tecidos do hospedeiro, tais como o endotélio hepatócitos, miocardiócitos, neurônios, células tubulares renais, e outros, o que poderia explicar a danos a muitos órgãos durante esta infecção (TORRES, 2008).

A trombocitopenia é causada pela destruição de plaquetas no sangue periférico por meio de um mecanismo mediado pelo sistema imune. Os sangramentos que ocorrem durante a dengue não estão diretamente associados à intensidade da trombocitopenia, uma vez que eles são produzidos por um conjunto de fatores. As causas dos sangramentos do dengue são múltiplas, incluindo alterações vasculares e algumas alterações na coagulação por meio da interação de alguns anticorpos antivirais contra o plasminogênio e outras proteínas (PESARO et al, 2007).

A febre hemorrágica da dengue requer a presença dos seguintes quatro critérios: a) febre (ou o paciente ter apresentado febre na semana passada), b) algum tipo de sangramento espontâneo - geralmente petéquias, ou, pelo menos, ter uma prova do laço positiva; c) trombocitopenia inferior a 100.000 por mm³; e d) a fuga do plasma, evidenciada por uma elevação 20% de hematócrito, ou por uma diminuição de 20% do hematócrito após a fase crítica, ou pela verificação de fugas pleural ascite ou derrame pericárdico por meio de estudos de imagem, geralmente ultra-sonografia (OPAS, 2013).

O sangramento de mucosas e as manifestações hemorrágicas, como epistaxe, gengivorragia, metrorragia, hematemese, melena, hematuria e outros, bem como a queda abrupta de plaquetas, podem ser observadas em todas as apresentações clínicas de dengue, devendo, quando presentes, manter-se alerta para o risco da doença evoluir para as formas graves, sendo considerados sinais de alarme. É importante ressaltar que pacientes podem evoluir para o choque sem evidências de sangramento espontâneo ou prova do laço positiva, reforçando que o

fator determinante das formas graves da dengue são as alterações do endotélio vascular, com extravasamento plasmático (BRASIL, 2011b).

A FHD/SCD é caracterizada pelo extravasamento de fluidos e proteínas do leito vascular para os espaços intersticiais e cavidades serosas, devido ao aumento de permeabilidade vascular generalizada, ocasionada por uma resposta inflamatória sistêmica generalizada ou seletiva, que, quando desregulada, leva a formas de choque e Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos (SDMO) (PENNA, et. al, 2011).

3.4.3.- Fisiopatologia da dengue grave

A infecção pelo vírus do dengue resulta em um amplo espectro clinicopatológico, variando de um quadro assintomático até quadros sintomatológicos de febre do dengue (FD) e quadros graves de Febre Hemorrágica do Dengue (FHD) e Síndrome do Choque de Dengue (SCD), que podem evoluir para óbito (MACIEL et al, 2009).

As formas mais graves incluem a síndrome do choque por dengue e a dengue hemorrágica. O choque é decorrente de importante alteração da permeabilidade capilar e grande extravasamento de plasma para sítios extravasculares, e está associado à ativação do sistema imune com elevados níveis séricos de fator de necrose tumoral (TNF), interleucina (IL)-8 e outros fatores. A dengue hemorrágica desenvolve-se, em geral, em conjunto com choque e ocorre no período de dois a sete dias após de fervescência. Clinicamente, não é possível distinguir aqueles pacientes que vão evoluir com a forma hemorrágica daqueles com manifestação autolimitada (TORRES, 2008).

A hiper-resposta imune mediada por anticorpos heterólogos, o aumento de TNF, IL-2 e CD8 solúvel sugerem hiperativação de células CD4 e CD8 de memória. Há evidência de hiperexpressão de receptores Fc e antígenos MHC classes I e II e aumento sérico de vários mediadores inflamatórios como consequência da lise de células endoteliais e mononucleares. O resultante da hiperresposta imunológica é uma combinação de vasculopatia e coagulopatia de consumo. A diátese hemorrágica da dengue é causada por vasculopatia, trombocitopenia e coagulopatia

leve, que são responsáveis pelos sangramentos cutâneos e mucosos (PESARO et al,2007)

3.4.4.- Manejo clínico do paciente com dengue grave

Não há nenhum medicamento específico para o tratamento de uma infecção por dengue. Pessoas que apresentarem sintomas suspeitos de dengue devem usar analgésicos como paracetamol ou dipirona. Medicamento que contenha ibuprofeno, naproxeno ou aspirina em sua composição, deve ser evitado por potencializar o risco de hemorragias. Além disso, os pacientes devem ser submetidos a repouso, a uma constante ingestão de líquidos para evitar a desidratação. Ambientes protegidos do mosquito enquanto febril é importante devido a capacidade de transmissão da doença. Tal como acontece com a dengue, não há medicação específica para a dengue hemorrágica, portanto, se o diagnóstico clínico é feito precocemente, um prestador de cuidados de saúde pode efetivamente tratar DHF usando a terapia de reposição de fluidos e geralmente esta forma requer hospitalização (CDC, 2013).

Não é correto dizer que as formas graves e clássicas da doença não podem ser tratadas. A falta de uma droga antiviral ou outro medicamento específico pode ser substituída com sucesso pela aplicação de procedimentos e cuidados que permitem a classificação de pacientes de acordo com os seus sintomas e a fase da infecção viral, assim, como o início reconhecimento dos sinais de alarme que anunciam a iminência do choque, permitindo ao médico antecipar as complicações e decidir sobre os procedimentos terapêuticos adequados (TORRES, 2008).

O profissional da saúde que for atender deve questionar cada paciente febril com visão clínica e epidemiológica, solicitando detalhes sobre a duração dos sintomas a partir do primeiro dia de febre; para, além disso, o médico deve submeter o paciente ao exame físico, a fim de diagnosticar outras causas de febre podem ocorrer durante as epidemias de dengue. As perguntas que o profissional da saúde deve fazer quando estiver diante de um paciente com suspeita de dengue são quatro:

A) Será que ele tem dengue?

B) será que ele apresenta algum sangramento, qualquer co morbididade ou sinais de alarme?

C) Será que ele está em estado de choque?

As respostas a essas perguntas permitem ao profissional classificar o paciente em um dos quatro grupos (A, B, C e D) e decidir sobre os procedimentos:

- Enviar para casa com orientação e tratamento ambulatorial (Grupo A);
- Mantê-lo em observação até resultado de exames (grupo B);
- Hospitalização por uma estreita observação e tratamento médico (grupo C);
- Tratamento intensivo urgente (grupo D) (BRASIL, 2013).

Grupo C

Caracterização

- a) Febre por até sete dias, acompanhada de pelo menos dois sinais e sintomas inespecíficos (cefaléia, prostração, dor retro-orbitaria, exantema, mialgias, artralgias) e história epidemiológica compatível.
- b) Presença de algum sinal de alarme.
- c) Manifestações hemorrágicas presentes ou ausentes

Sinais de alarme na dengue

- a) dor abdominal intensa e contínua;
- b) vômitos persistentes;
- c) hipotensão postural e/ou lipotímia;
- d) hepatomegalia dolorosa;
- e) sangramento de mucosa ou hemorragias importantes (hematêmese e/ou melena);
- f) sonolência e/ou irritabilidade;
- g) diminuição da diurese;
- h) diminuição repentina da temperatura corpórea ou hipotermia;
- i) aumento repentino do hematócrito;
- j) queda abrupta de plaquetas;
- k) desconforto respiratório.

Conduta terapêutica do grupo C

- a) Acompanhamento: leito de internação por um período mínimo de 48h.
- b) Reposição volêmica:

Adulto

- Fase de expansão: hidratação IV imediata: 20 ml/kg/h em duas horas, com soro fisiológico ou Ringer Lactato.
- Reavaliação clínica e de hematócrito em 2 horas (após a etapa de hidratação).
- Repetir fase de expansão até três vezes, se não houver melhora do hematócrito ou dos sinais hemodinâmicos
- Se resposta inadequada após as três fases de expansão = conduzir como Grupo D.
- Se houver melhora clínica e laboratorial após fases de expansão, iniciar fase de manutenção:

Primeira fase: 25 ml/kg em 6 horas

Se melhora:

Segunda fase: 25 ml/kg em 8 horas,

sendo 1/3 com soro fisiológico e 2/3 com soro glicosado

Crianças

- Fase de expansão: soro fisiológico ou Ringer Lactato: 20ml/kg/h em duas horas, podendo ser repetida até três vezes.
 - Reavaliação clínica e de hematócrito em 2 horas (após a etapa de hidratação).
 - Repetir fase de expansão até três vezes, se não houver melhora do hematócrito ou dos sinais hemodinâmicos.
 - Se resposta inadequada após as três fases de expansão = conduzir como Grupo D.
 - Se houver melhora clínica e laboratorial após fases de expansão, iniciar fase de manutenção: necessidade hídrica basal, segundo a regra de Holliday-Segar.
 - Até 10 kg: 100 ml/kg/dia;
 - 10 a 20 kg: 1.000 ml+50 ml/kg/dia para cada kg acima de 10 kg;
 - Acima de 20 kg: 1.500 ml+20 ml/kg/dia para cada kg acima de 20 kg;
 - Sódio: 3 mEq em 100 ml de solução ou 2 a 3 mEq/kg/dia;
 - Potássio: 2 mEq em 100 ml de solução ou 2 a 5 mEq/kg/dia.
 - Fase de reposição de perdas estimadas (causadas pela fuga capilar):

SF 0,9% ou Ringer lactato 50% das necessidades hídricas basais, em Y com dupla via ou em dois diferentes acessos.
- c) Sintomáticos: (conforme orientação apresentada anteriormente).

- d) Notificar imediatamente o caso.
- e) Retorno após a alta.

Após preencher critérios de alta, o retorno para reavaliação clínica e laboratorial segue orientação conforme Grupo B. Preencher cartão de acompanhamento.

Grupo D

Caracterização

- a) Febre por até sete dias, acompanhada de pelo menos dois sinais e sintomas inespecíficos (cefaléia, prostração, dor retro-orbitaria, exantema, mialgias, artralgias) e história epidemiológica compatível.
- b) Presença de sinais de choque, desconforto respiratório ou disfunção grave de órgãos.
- c) Manifestações hemorrágicas presentes ou ausentes.

Sinais de choque

- a) choque;
- b) pressão arterial convergente (PA diferencial ≤ 20 mmHg);
- c) extremidades frias, cianose;
- d) pulso rápido e fino;
- e) enchimento capilar lento (> 2 segundos)
- f) hipotensão arterial.

Conduta terapêutica do grupo D

- a) Acompanhamento: leito de terapia intensiva.
- b) Reposição volêmica (adultos e crianças):
 - iniciar imediatamente fase de expansão rápida parenteral, com solução salina isotônica: 20 ml/Kg em até 20 minutos.Se necessário, repetir por até três vezes, de acordo com avaliação clínica.
- c) Reavaliação clínica a cada 15-30 minutos e de hematócrito em 2 horas. Repetir fase de expansão até três vezes.

- d) Se houver melhora clínica e laboratorial após fases de expansão, retornar para a fase de expansão do Grupo C e seguir a conduta recomendada para o grupo.
- e) **Se a resposta for inadequada, avaliar a hemoconcentração:**
- hematócrito em ascensão e choque, após reposição volêmica adequada – utilizar expansores plasmáticos: (albumina 0,5-1 g/kg); preparar solução de albumina a 5%: para cada 100 ml desta solução, usar 25 ml de albumina a 20% e 75 ml de SF a 0,9%); na falta desta, usar colóides sintéticos – 10 ml/kg/hora;
 - hematócrito em queda e choque – investigar hemorragias e coagulopatia de consumo:
se hemorragia, transfundir o concentrado de hemácias (10 a 15 ml/kg/dia);
 - se coagulopatia, avaliar;
 - investigar coagulopatias de consumo e avaliar necessidade de uso de plasma (10 ml/kg), vitamina K e Crioprecipitado (1 U para cada 5-10 kg);
- f) Hematócrito em queda sem sangramentos:
- Se instável, investigar hiper-volume, insuficiência cardíaca congestiva e tratar com diminuição da infusão de líquido, diuréticos e inotrópicos, quando necessário;
 - Se estável, melhora clínica;
 - Reavaliação clínica e laboratorial contínua.
- g) Notificar imediatamente o caso.

4. – MÉTODO

4.1 - Tipo de estudo

Estudo descritivo, transversal das notificações das formas graves da dengue no Estado de Goiás, na região Centro Oeste do Brasil, no período de 2010 a 2014.

4.2 - Região e área de estudo

O estudo foi realizado no Estado de Goiás, cuja área total é de 340.111,783 Km², e altitude média de 758,2 metros localizada na região central do Brasil (Figura 11.) (BRASIL, 2010).

Figura 11 – Mapa do Brasil, Estado de Goiás em destaque.



Fonte: Modificado de OPAS, 2013

O Estado de Goiás possui 6.610.681 habitantes, com percentual de 90,29% da população vivendo na zona urbana e 9,71% na zona rural. A sua densidade demográfica é de 17,65 hab/km² e taxa de crescimento geométrico populacional de 1,84%. (BRASIL, 2015).

O clima predominante no Estado de Goiás é tropical quente e úmido. A temperatura anual média é de 26°C, mas pode atingir temperaturas máximas de 40°C e mínima de 8°C. A estação chuvosa prolonga-se de outubro a abril ao passo que o período seco vai de maio a setembro, com a média pluviométrica anual de 1.800 mm (GOIAS, 2014).

4.3 - Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os casos de dengue grave (dengue com complicações, febre hemorrágica da dengue, síndrome do choque da dengue notificados e confirmados no SINAN (Sistema Nacional de Agravos de Notificação) e os óbitos por dengue registrados no SIM (Sistema de Informação de Mortalidade) em Goiás de janeiro de 2010 a dezembro de 2014.

4.4 - Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os casos cujo registro não apresentava a classificação final segundo a ficha do SINAN.

4.5 - Coleta de dados

A classificação clínica dos casos de dengue foi definida de acordo com a ficha de notificação do SINAN (Ministério da Saúde), como: Dengue Clássica (DC), Dengue com Complicação (DCC), Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) e Síndrome do Choque da Dengue (SCD). Os casos de DCC, FHD e SCD, foram considerados como Dengue Grave para fins deste estudo segundo a ficha de notificação do SINAN até 2013. A partir de 2014 o Ministério da Saúde adotou nova classificação clínica da dengue, seguindo a classificação da OMS: dengue clássica, dengue com sinais de alarme e dengue grave, neste caso foi usado nesse estudo (WHO, 2009; BRASIL, 2014).

4.5.1 - Construção do banco de dados

O estudo foi desenvolvido com os dados dos registros de dengue em dois sistemas de informação do Sistema Único de Saúde: Sistema de Notificação de Agravos (SINAN) e o Sistema de Informações de Mortalidade (SIM). Para evitar a ocorrência de duplicidade e perda de informação foi feito o *cross link* entre os bancos. A identificação de duplicidade de registros nos sistemas de informação foi feita mediante comparação das seguintes variáveis: nome do paciente, nome da mãe, data nascimento, sexo e data da notificação.

Para realização desse estudo foi solicitado à Secretaria Estadual da Saúde do Estado de Goiás o acesso às bases de dados dos dois sistemas de informação. Para a base de dados do SINAN foram requeridas às variáveis que constam na ficha de notificação e investigação da dengue do Estado de Goiás no período de 2010 a 2014 (anexo A). Para a base de dados do SIM foram obtidas as informações referentes aos óbitos causados por Dengue ou Febre Hemorrágica do dengue, Síndrome Choque do Dengue ocorrido no Estado de Goiás, no período de 2010 a 2014.

O universo deste estudo foi composto por todos os casos diagnosticados como forma grave da Dengue.

Para a definição da forma grave da dengue foi adotada a classificação do Código Internacional de Doenças (CID):

- a) Casos classificados como Febre Hemorrágica da Dengue - CID 10:A91 – no SINAN.
- b) Óbito com causa básica por Febre Hemorrágica do Dengue e Síndrome do Choque por Dengue - CID 10: A90 e A91 - no SIM

Os dados obtidos no sistema de informação foram transcritos para um banco de dados formados em uma planilha que contém as seguintes variáveis: Nome, idade, data de nascimento, sexo, município de residência, data da notificação, município de notificação, idade (em dias, meses e anos), raça/cor, escolaridade (em anos de estudo concluídos), nome da mãe, zona, sinais clínicos (febre, prova do laço, exantema, cefaleia, dor retro-orbitária, mialgia, prostração, náusea/vômito, artralgia, diarreia, outros), manifestações hemorrágicas espontâneas (epistaxe, petéquias, gengivorragia, metrorragia, hematúria e sangramento

gastrointestinal), derrame cavitário (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico), sinais de alerta e ou gravidade (dor abdominal intensa, hepatomegalia dolorosa, miocardite, hipotensão arterial/postural, choque hipovolêmico, manifestações neurológicas, insuficiência hepática, outros), ocorreu hospitalização, isolamento viral: sorotipo 1, 2, 3, 4 ou não detectado, classificação final (dengue clássico, síndrome do choque de dengue, dengue com complicações, dengue hemorrágica, descartado), febre hemorrágica do dengue (grau 1, 2, 3, e 4), e evolução do caso (cura, óbito e ignorado).

4.6 - Considerações éticas

O projeto foi encaminhado à Secretaria de Estado de Saúde do Estado de Goiás para análise e liberação com o número de processo 201400010010577 e aprovado para ser realizada a pesquisa com despacho do secretário nº 2620/2014 (anexo B) e posteriormente foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás via Plataforma Brasil e aprovado com o número de parecer 877.531 de 19 de novembro de 2014 (anexo C). Medidas para preservar o sigilo e segurança dos registros foram adotadas: o acesso restrito do pesquisador e orientador aos dados nominais e a exclusão dos arquivos do computador após a realização do relacionamento.

4.7 - Análise estatística

A análise da tendência foi realizada através de modelos de regressão polinomial. Optou-se pelo modelo polinomial pela possibilidade de encontrar a melhor curva que se ajusta aos dados, com intuito de descrever a relação entre a variável dependente Y (mortalidade de dengue grave) e a variável independente X (ano de estudo). Os modelos de regressão polinomial foram testados e a escolha do mesmo se deu pela análise do diagrama de dispersão, do valor do coeficiente de determinação (r^2) e da análise dos resíduos.

Os dados foram digitados em banco de dados no software Excel, para posterior análise no software SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 21.0.

Os resultados foram descritos em forma de tabela e figura, apresentando frequência absoluta e percentual nas variáveis absolutas, a idade foi apresentada em valores de média e desvio-padrão. Para a análise de tendência e taxa de crescimento foi utilizado a análise de regressão linear, afim de confirmar se o aumento ou diminuição dos casos de dengue do tipo grave em relação aos anos, foi significativa ou não.

A análise de regressão logística, foi usada para verificar se os tipos de dengue circulantes foram fatores de risco ou não para o óbito por dengue. O teste qui-quadrado foi usado para verificar a existência de diferença significativa ou não em relação as categorias das variáveis referente as questões sócio-demográficas. Para todos os testes fixou-se nível de 95% de confiança, sendo considerado $p < 0,05$ significativo.

5 - RESULTADOS

No período em estudo, foram notificados 478.463 casos de dengue. A classificação final não estava disponível para 199.110 (41,6%) e 279.492 (58,4%) foram confirmados como dengue clássica, 4.882 (1,0%) como dengue grave; entre esses, 344 (7,05%) morreram.

A maior incidência da dengue grave foi no sexo feminino (54,7%) ($p < 0,001$), porém a maior taxa de mortalidade (51,7%) ocorreu no sexo masculino, porém não significativa ($p=0,518$). Dentre as raças declaradas, a parda foi a mais incidente (56,2%) ($p < 0,001$) e com maior mortalidade ($p < 0,001$). A maioria da população (99,1%) ($p < 0,001$) residia na zona urbana, bem como os que morreram (97,8%) ($p < 0,001$). A maioria dos participantes possuía o ensino fundamental (754) (45,1%) ($p < 0,001$) e que morreram por dengue grave, 61,2% tinha o ensino fundamental (60) ($p < 0,001$) (Tabela 1).

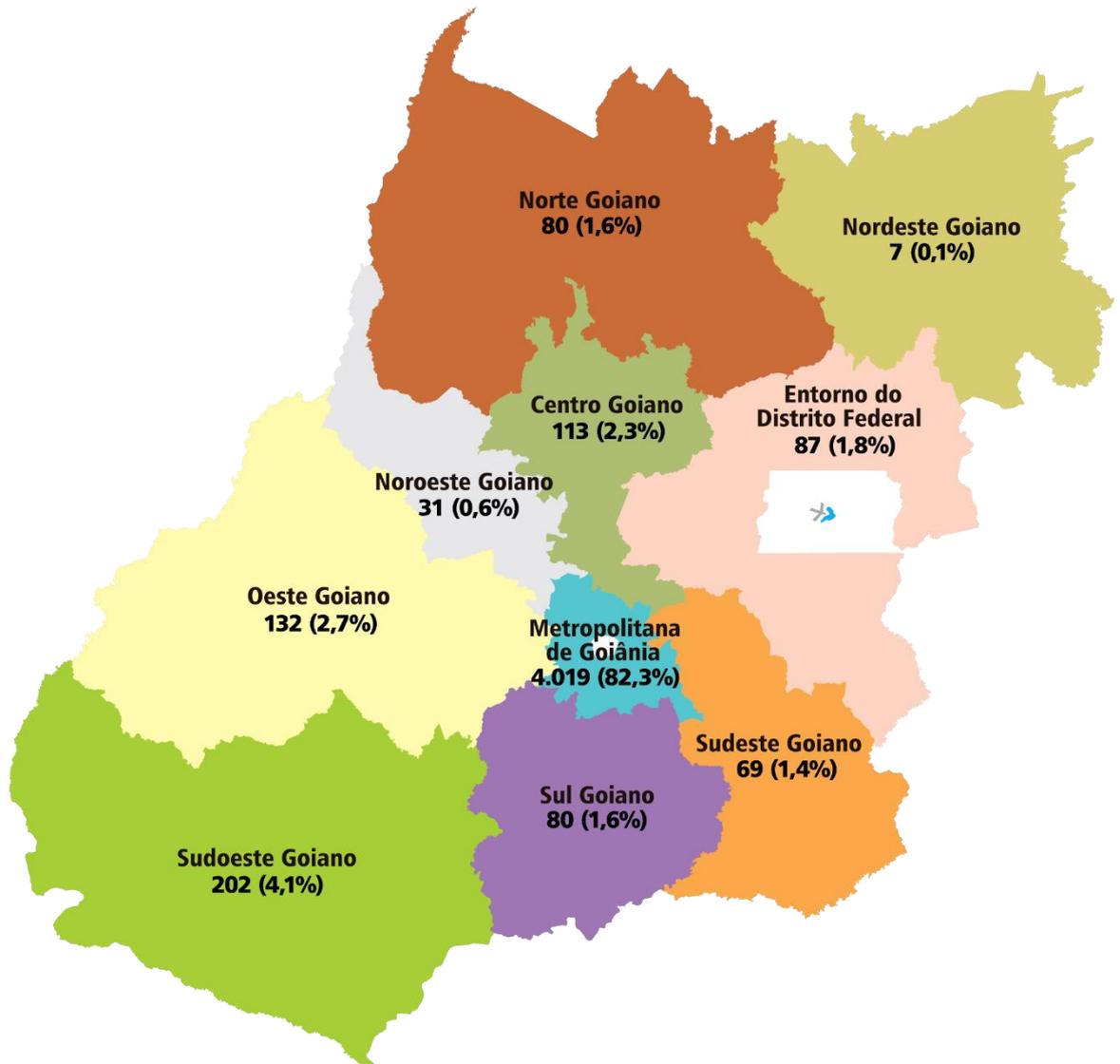
Tabela 1 – Características demográficas dos pacientes com dengue grave confirmados em Goiás, Brasil, 2010 a 2014.

Características demográficas	Número de casos			Número de óbitos		
	N	%	P	N	%	P
Sexo						
Feminino	2.670	54,7		166	48,3	
Masculino	2.207	45,3	< 0,001	178	51,7	0,518
Raça						
Branca	1.188	37,5		78	34,2	
Amarela	60	1,9		1	0,4	
Parda	1.782	56,2	< 0,001	136	59,6	<0,001
Preta	139	4,4		13	5,7	
Zona						
Urbana	4.704	99,1		314	97,8	
Rural	39	0,8	< 0,001	7	2,2	< 0,001
Periurbana	4	0,1				
Escolaridade						
Ensino fundamental	754	45,1		60	61,2	
Ensino médio	652	38,9		26	26,5	< 0,001
Ensino Superior	268	16,0	< 0,001	12	12,2	

Teste Usado: Qui-quadrado

A distribuição dos casos de dengue grave por macrorregiões verifica-se que 82,3% dos casos concentraram na região metropolitana, seguida pelas macrorregiões sudoeste (4,1%) e a centro goiano (2,3%). (Figura 12)

Figura 12 – Distribuição dos casos grave de Dengue por macrorregião do Estado de Goiás, Brasil, 2010 a 2014.



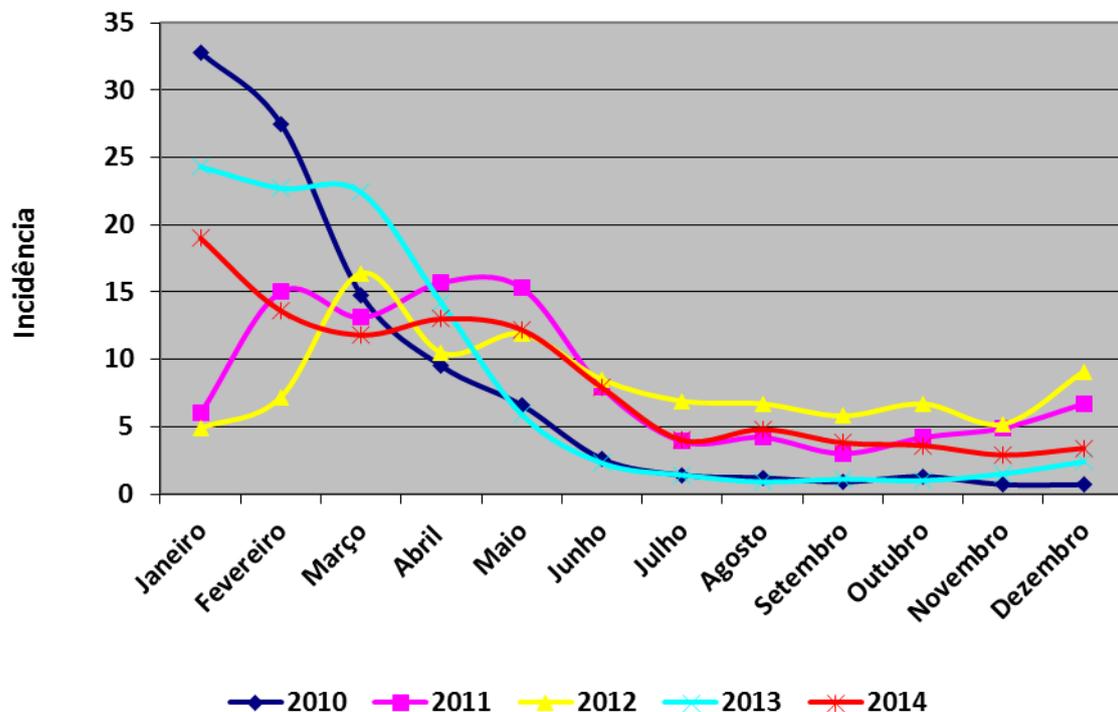
As maiores incidências da dengue grave ocorreram nos anos de 2010 com 1095 casos, seguido por 2013 com 1.349 casos. O estudo demonstrou que a proporção entre a incidência de dengue clássica e grave foi maior em 2012 (4,4%) quando comparado com os demais períodos. A variação entre as proporções entre os casos graves de dengue na série histórica foi significativa ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Incidência de dengue segundo classificação, Brasil, 2010 a 2014.

Forma clínica da dengue	2010		2011		2012		2013		2014		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Dengue clássica	73121	98,5	19515	97,2	17969	95,6	88137	98,5	75729	98,6	274471	98,2
Dengue grave	1095	1,5	567	2,8	821	4,4	1349	1,5	1050	1,4	4882	1,8
Total	74216	100	20082	100	18790	100	89486	100	76779	100	279353	100

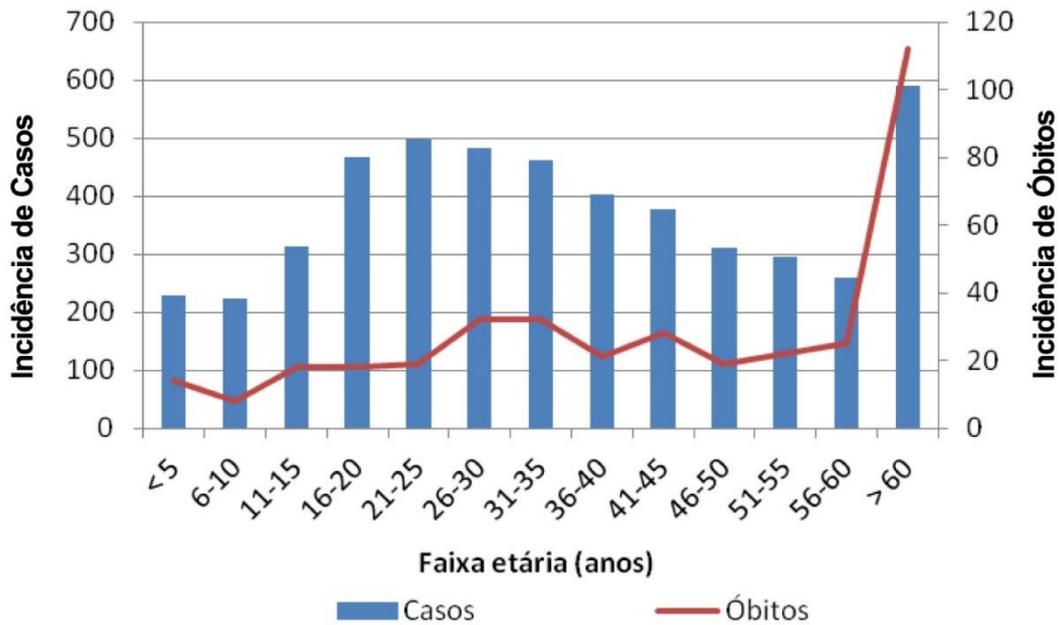
As maiores taxas de incidência da dengue grave ocorreram no período de maior pluviosidade e temperaturas elevadas, entre os meses de janeiro e março, entretanto, cabe ressaltar que durante os meses em que há menores pluviosidades e menores temperaturas quando comparadas com aquelas registradas no verão, também ocorreu registros de casos de dengue grave. No ano de 2012, as taxas de incidência de dengue grave foram maiores que os outros períodos do estudo durante todo o período de menor pluviosidade. (Figura 13).

Figura 13 – Distribuição da incidência dos casos de dengue grave, segundo mês de ocorrência, Goiás, Brasil, 2010 a 2014.



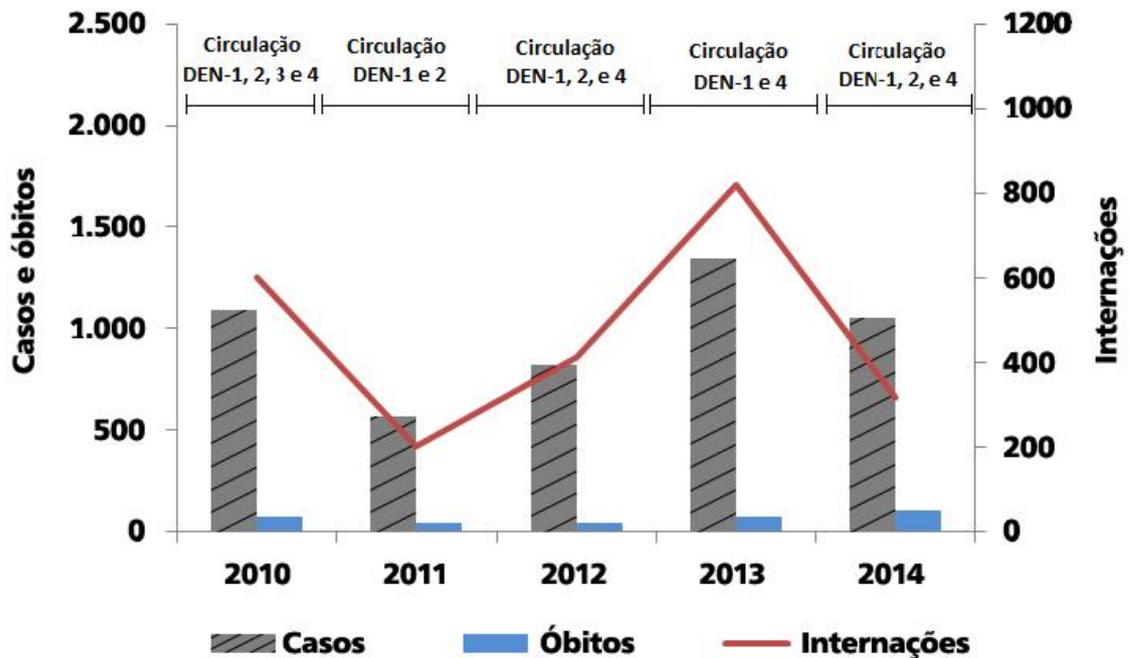
A idade dos indivíduos que evoluíram para a forma grave da variou de 0 a 99 anos, com média de $35,1 \pm 19,4$; (IC 95%: 34,6-35,7). E que a maior incidência ocorreu entre os indivíduos com idade maior do que 60 anos, seguida por aqueles com idade entre 16 e 45 anos. Sendo que os maiores números de óbitos foram registrados entre aqueles com idade que variou entre 26 e 35 anos e acima dos 60 anos (Figura 14)

Figura 14 – Incidência de casos de dengue tipo grave e óbito segundo à faixa etária (anos), Goiás, Brasil, 2010 a 2014.



As maiores frequências da dengue grave ocorreram nos anos de 2010, 2013 e 2014. Nos anos de maiores incidências, circulou os sorotipos 1, 2, 3 e 4; 1 e 4; e 1, 2, e 4, respectivamente. No período do estudo as variações da incidência da dengue grave ($p = 0,54$) e óbitos ($p = 0,28$) não foram significativas. As maiores taxas de internação ocorreram nos anos de 2010 e 2013 (Figura 15).

Figura 15 – Série histórica de dengue tipo grave, óbitos e internação por ano de notificação, Goiás, Brasil, 2010 a 2014.



Taxa de variação anual dos casos (2010-2014) = 69,2; valor de $p = 0,54$

Taxa de variação anual de óbitos (2010-2014) = 9,8 ; valor de $p = 0,28$

Não foi verificada correlação entre os sorotipos circulantes do vírus da dengue e óbitos (Tabela 3).

Tabela 3 - Correlação entre subtipos do vírus da dengue e óbito

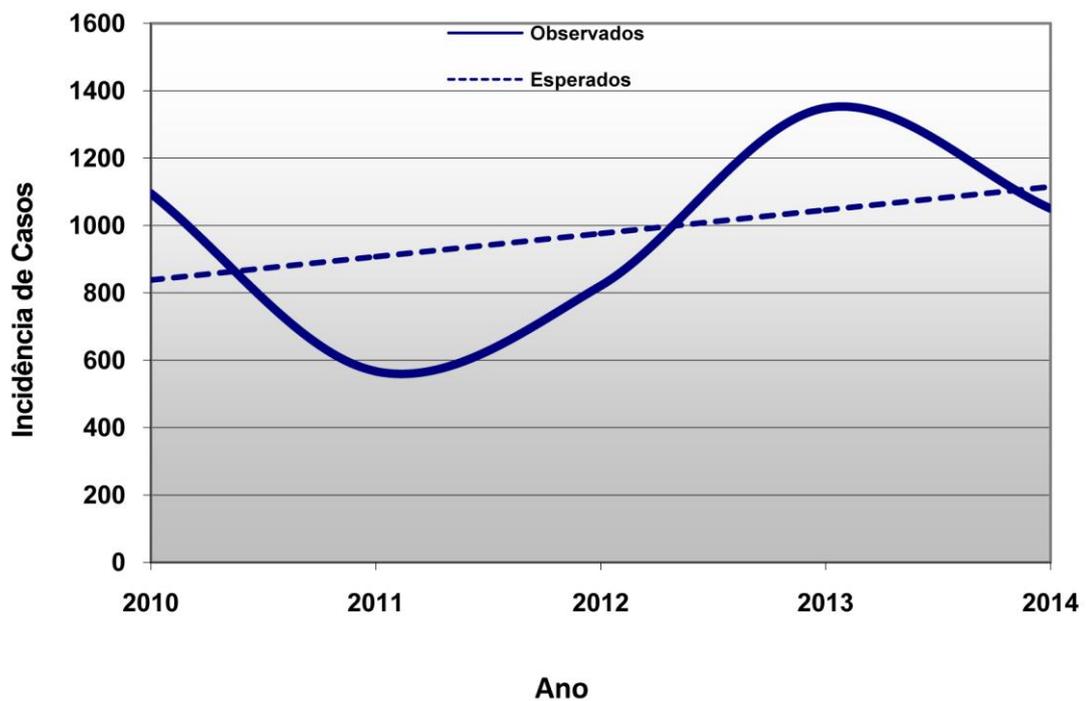
Tipo de dengue	B*	P	OR	IC 95%
Dengue tipo 1	-0,36	0,45	0,69	0,27-1,80
Dengue tipo 2	1,13	0,144	3,10	0,68-14,14
Dengue tipo 3	0,87	0,483	2,40	0,21-27,77
Dengue tipo 4	-0,15	0,783	0,86	0,31-2,44

*Teste de regressão logística.

Tabela 4 – Correlação entre os subtipos da dengue e casos graves da dengue (clássica e grave)

Tipo de dengue	B	p	OR	IC 95%
Dengue tipo 1	-0,83	< 0,001	0,43	0,30-0,64
Dengue tipo 2	1,49	<0,001	4,43	1,96-10,01
Dengue tipo 3	1,25	0,056	3,48	0,97-12,49
Dengue tipo 4	0,57	0,006	1,77	1,18-2,65

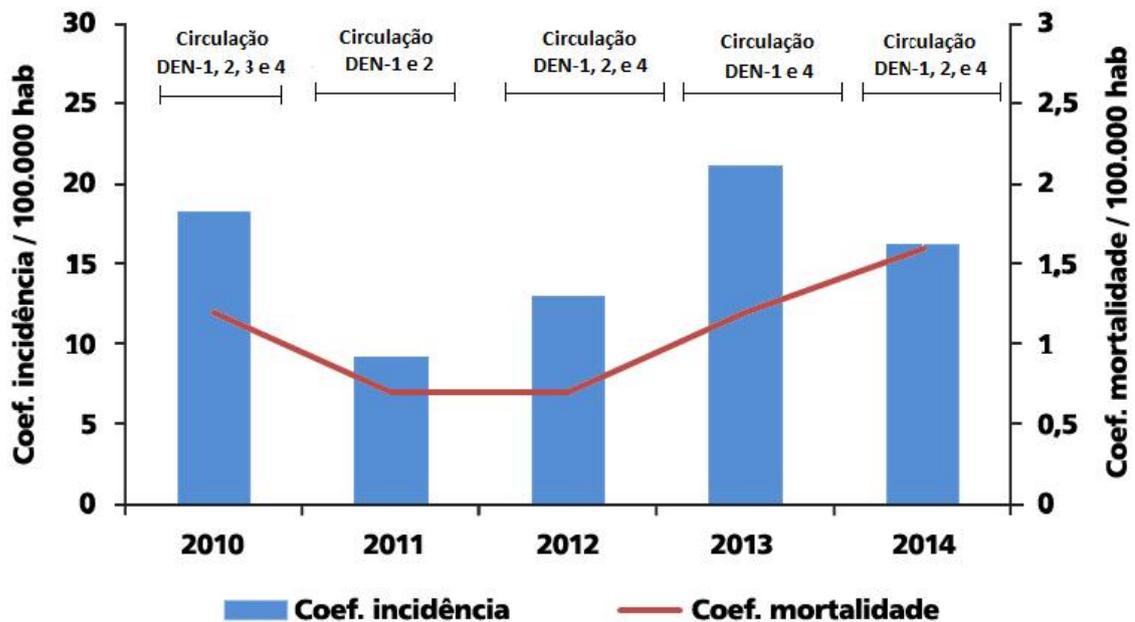
A frequência dos casos de dengue grave observados e os casos esperados de dengue grave, segundo o cálculo de regressão linear, no período em estudo variou, porém não foi significativa ($p=0,54$) (Figura 16).

Figura 16 – Incidência de casos observados e esperados de dengue grave no Estado Goiás, Brasil, 2010 a 2014

Taxa de variação anual (2010-2014) = 69,2; $p=0,54$

Os coeficientes de incidência e mortalidade apresentaram comportamentos diferentes ao longo do período analisado com variações anuais, mas em 2013 ocorreu o maior coeficiente de incidência (20,9 por 100.000 habitantes e em 2010, 18,2 por 100 mil habitantes. As maiores taxas de mortalidade foram em 2014 (1,6 por 100.000 hab). (Figura 17)

Figura 17 – Coeficientes de incidência e mortalidade da dengue grave no Estado de Goiás, Brasil de 2010 a 2014.



As manifestações clínicas mais identificadas foram a presença de petéquias (22,3%), gengivorragia (20,9%) e sangramento gastrointestinal (14,7%) (Tabela 5). A maioria dos casos (59,9%) apresentou apenas uma manifestação hemorrágica. Também, o maior número de óbitos 62,3% foi relatado nos casos que apresentaram apenas uma manifestação hemorrágica (Tabela 6)

Tabela 5 – Manifestações clínicas dos casos de dengue grave no Estado de Goiás, Brasil, 2010-2014

	Número de casos	
	N	%
Manifestações clínicas		
Nenhuma	775	14,6
Hematúria	194	3,7
Metrorragia	275	5,2
Epistaxe	443	8,3
Prova do laço positiva	552	10,4
Sangramento Gastrointestinal	779	14,7
Gengivorragia	1.112	20,9
Petéquias	1.182	22,3

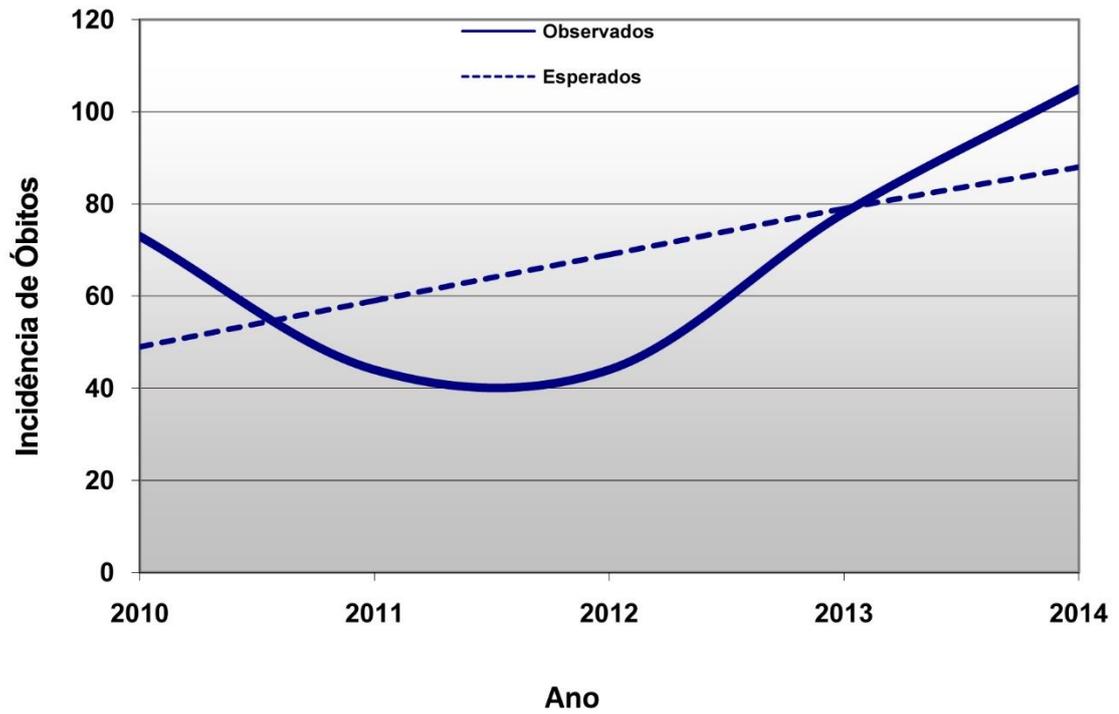
Tabela 6– Manifestações clínicas hemorrágicas e óbitos por dengue grave no Estado de Goiás, Brasil, 2010-2014

	Número de casos		Óbitos	
	N	%	N	%
Número de manifestações hemorrágicas				
1 manifestação	1740	59,9%	109	62,3%
2 manifestações	813	28,0%	44	25,1%
3 manifestações	269	9,3%	13	7,4%
4 manifestações	59	2,0%	4	2,3%
5 ou mais manifestações	23	0,8%	5	2,9%

A distribuição dos casos de dengue grave evoluiu para o óbito e os óbitos esperados no período em estudo variou, porém não foi significativo ($p=0,28$)

O aumento temporal dos óbitos por dengue grave entre os casos observados e esperados sofreu variações com tendência de aumento dos óbitos, porém não foi significativa ($p=0,28$) (Figura 18).

Figura 18 – Incidência de casos observados e esperados de óbito por dengue grave no Estado de Goiás, Brasil, 2010 a 2014



Taxa de variação anual (2010-2014) = 9,8 ; $p = 0,28$

6 - DISCUSSÃO

Observou-se no estudo que a maioria dos casos de dengue manifestou-se com um curso clínico não grave típico, e menos de 2% desenvolveu para dengue grave. Esse quantitativo de casos graves foi o mesmo relatado em todo o Brasil durante a última década (de 2000 a 2010) (TEIXEIRA et al, 2013) e em outros países onde a dengue é endêmica como por exemplo na China, em Guangdong na epidemia de 2014 foi relatado 1,96% dos casos como casos graves (HUANG et al, 2015).

Existe um conjunto de fatores aos quais foram atribuídos o aumento da incidência da dengue como urbanização desorganizada, fatores climáticos, bem como determinantes sociais que influenciam o estado de saúde dos indivíduos e da sociedade, da mesma forma a etnia e gênero que desempenham papel na presença da dengue (WHO, 2008; WHO, 2010; CARDOSO et al 2011; DÍAZ-QUIJANO et al. 2012). As incidências da dengue, em relação ao sexo é controversa. Há países onde os homens são mais infectados do que as mulheres, enquanto em outros, a doença é mais frequente em mulheres (NASCIMENTO et al, 2015; KHAN & KHAN, 2015), e a maior incidência de óbitos em homens, porém faz-se necessário novas investigações se há nas populações algum fator social ou biológico que determina a evolução para a forma grave da doença, não somente segundo o sexo, mas também referente à raça, área de habitação e nível de escolaridade

O estudo demonstrou um maior número de casos de dengue grave em mulheres que em homem. O fato de que no Brasil os homens procuram serviços de saúde com menos frequência e, geralmente, mais tarde do que as mulheres pode atrasar a oportunidade para o diagnóstico e tratamento adequado da dengue Esta hipótese é consistente com um número total mais elevado de mortes observadas entre os homens do que as mulheres relataram para o Brasil, o mesmo que foi observado nesse estudo e enfatiza não só a uma explicação biológica, mas também de risco comportamental (MORAES, et al; 2013)

Nesse estudo a elevada incidência da forma grave da dengue e de óbitos está relacionada a indivíduos pardos ($p < 0,001$), isso não significa dizer que a dengue é uma doença ligada à raça, porém em Cuba e em outros países do Caribe e África a incidência da febre hemorrágica da dengue é menor entre

afrodescendentes (SIERRA *et al*, 2007; BLANTON *et al*. 2008). Como a maioria da população brasileira se auto declara parda é de se esperar que a maior incidência de dengue grave ocorra nessa grupo populacional (BRASIL, 2010). Resultado diferente ao apresentado por Sierra *et al*, (2007), foi identificado na cidade do Rio de Janeiro, onde a taxa de incidência da dengue severa aumentou entre aqueles que declararam ser da raça negra (GIBSON *et al*. 2014). O estudo desenvolvido em Cuba, propõe que a baixa incidência de dengue hemorrágica populações negras do Continente Africano e do Caribe, deve-se ao compartilhamento de um pool de genes, que regula a resposta imune associada a severidade da doença, pode ser distribuída de forma desigual entre negros e brancos (SIERRA *et al*. 2007).

A maior quantidade de casos estão relacionados a indivíduos pardos e com menor escolaridade, porém não engloba a realidade da infestação do vetor da dengue e da doença em si, pois os registros nos sistemas oficiais de informação relatam os casos que buscam assistência médica nos serviços públicos, não incluindo grande parte dos casos que ocorrem nos bairros da cidade com melhores condições de vida, o que pode levar a distorções no conhecimento da distribuição da circulação do vírus da dengue (TEIXEIRA, NASCIMENTO, 2003)

No Brasil durante a década passada, de 2000 a 2010, houve um aumento global na distribuição e gravidade da dengue com um número total de 8,440,253 casos relatados (o valor mais elevado na história da dengue na região) com o maior número de casos graves (221,043; 2,6%) e casos fatais (3058 ; 0,036% do total de casos e 1,38% dos casos graves relatados). Em 2011 e 2012 houve diminuição dos casos de dengue e conseqüentemente diminuição dos casos de dengue grave, mas o padrão de aumento dos casos foi observado novamente nos anos seguintes (TEIXEIRA *et al*, 2013). A compreensão da epidemiologia da dengue no Brasil é complexa, ainda é preciso esclarecer o padrão epidemiológico e compreender diferenças epidemiológicas regionais, a diversidade de genótipos de sorotipos circulantes e a extensão da imunidade por faixa etária (TEIXEIRA *et al*, 2013)

As observações de surtos de dengue em Cuba ao longo de vários anos têm demonstrado um perfil epidemiológico importante, como as diferenças de susceptibilidade à dengue grave entre grupos raciais naquele país. Considerando que a população de Cuba compartilha um reservatório comum de genes africanos, assim como outros países do Caribe, isso poderia explicar, pelo menos parcialmente, a baixa incidência de febre hemorrágica da dengue em Cuba, Caribe e

os países africanos. Fornecendo evidências de uma resistência ao vírus maior na raça negra (GUZMAN *et al*, 2007)

O nível de educação pode estar associado com o aumento da incidência da dengue, o qual pode ser uma barreira que influencia negativamente na capacidade de compreensão do real risco que a doença representa para a população, bem como dificulta a comunicação e o acesso aos meios de informação, impossibilitando compreender e apreender as informações sobre a prevenção e tratamento da doença. Fato esse que dificulta o acesso aos serviços médicos, aumentando a morbidade e a mortalidade (KOURI *et al*, 2007; MENA, *et al*, 2011).

A maior incidência de dengue grave observados no estudo foi encontrado na região metropolitana de Goiânia. A capital do Estado de Goiás, Goiânia e os 19 municípios que juntos concentram quase 40% da população do Estado (aproximadamente 2 milhões e meio de habitantes) e compõem a região metropolitana, apresentam mais de 80% dos casos de dengue grave do período de 2010 a 2014. O rápido crescimento da região metropolitana nos últimos anos e a falta de infraestrutura, saneamento e planejamento podem estar relacionadas com o grande número de casos de dengue uma vez que a principal causa da transmissão da doença é a presença do vetor, *A. aegypti*, é consequente que a falta de infraestrutura adequada, coleta de lixo eficaz e ações da população para evitar os criadouros do mosquito podem justificar esse aumento do número de casos de dengue (IBGE, 2015).

Em duas cidades fronteiriças no norte México, Matamoros e Brownsville, no sul do Texas, Estados Unidos, pôde-se destacar a importância dos fatores socioeconômicos sobre a transmissão de dengue, onde os fatores climáticos são semelhantes. A prevalência da infecção da dengue foi estimada em 77% em Matamoros e 39% em Brownsville, mostrando que em ambientes de clima e geografia, habitat do vetor e densidade do vetor semelhantes, os fatores socioeconômicos como a infraestrutura da cidade, coleta e tratamento adequada do lixo e ambientes climatizados são importantes para minimizar a prevalência da dengue (CLARK, 2008).

As estimativas evidenciam que a subnotificação de casos de dengue é muito alta, mesmo com a não especificidade do quadro clínico de dengue clássico, que frequentemente é confundido com outras doenças febris e as falhas do sistema de vigilância epidemiológica são alguns dos fatores que podem estar contribuindo para

as subnotificações. A questão não é a subnotificação em si, pois não é necessária notificação universal para se perceber a magnitude e a gravidade de um problema de saúde, mas sim a redução de incidência de casos que se verifica após as explosivas epidemias, que pode ser indevidamente interpretada, particularmente pelas autoridades de saúde, como se a situação estivesse sob controle (TEIXEIRA; NASCIMENTO, 2003).

No estudo a maioria dos participantes declararam ter o ensino fundamental ou médio. Na América Central e México mostraram uma relação positiva entre focos da dengue e pouca escolaridade dos moradores. O baixo nível educacional em uma região pode prejudicar a compreensão real do risco que a dengue representa para a população, enquanto que o reduzido conhecimento básico relacionado ao vetor dificulta o seu controle (MENA, et al, 2011)

Como a presença da dengue depende da presença do vetor, os períodos do ano mais favoráveis a proliferação do mosquito é o período que mais ocorre casos de dengue. Já foi demonstrada maior incidência de dengue na estação chuvosa e nas altas temperaturas, quando aumentam a longevidade do *A. aegypti* e a possibilidade de transmissão, também demonstrou a associação entre dengue com altitudes e ventos (DE SOUZA, et al; 2010).

No período do estudo as maiores incidências foram registradas nos meses de maior pluviosidade e temperaturas mais elevadas, de janeiro a março com pico de casos em janeiro de 2010 e março de 2013 e 2012. Vale ressaltar que durante o período de menor pluviosidade, nos meses de junho a novembro, houve diminuição dos casos, mas não interrupção deles. E o ano de 2012 foi o ano que mais teve casos de dengue grave no período de menor pluviosidade.

Na transmissão de dengue, mesmo sabendo que a pluviosidade não é fator determinante ao desaparecimento do mosquito porque não depende exclusivamente dos criadouros que surgem com o período chuvoso, o mosquito transmissor mantém o ciclo de vida nos períodos sem chuva, através de criadouros artificiais permanentes, como caixas d'água e caixas de passagem do sistema hidrossanitário. O mosquito sobrevive em densidade baixa, mas o suficiente para manter a transmissão contínua, embora em declínio, confirmados pelos casos de dengue no período de menor pluviosidade (DE SOUZA, et al; 2010).

A ocorrência do agravo está associada à elevação dos índices pluviométricos e às variações de temperatura, principalmente no primeiro semestre de cada ano.

Trata-se do período de pluviosidade e temperatura mais elevados na maior parte do Brasil, o que contribuiu para o aumento do número de criadouros e, conseqüentemente, dos casos da dengue (VIANA; IGNOTTI, 2013)

Neste contexto, as alterações climáticas deverá agravar-se a situação epidemiológica da dengue. As mudanças temporais e espaciais de temperatura, precipitação e umidade irá afetar a biologia e ecologia dos vetores e, conseqüentemente, o risco de transmissão do vírus. Estima-se que , com o aumento de temperatura esperada de 2 °C, o potencial significativo de transmissão aumentará. A temperatura da água mais elevada , as larvas de mosquito tendem a ter um tempo mais curto para amadurecer e, conseqüentemente, há uma maior capacidade para produzir mais descendentes durante o período de transmissão. Em condições mais quentes, os mosquitos podem digerir sangue mais rápido e alimentar com mais freqüência, aumentando assim a transmissão da dengue. Além disso, o período extrínseca do vírus dentro do vetor pode se tornar mais curto e, por conseguinte, aumentar a proporção de mosquitos infectados (GUZMAN, 2009).

É importante compreender a influência das estações anuais em ciclos de transmissão da dengue, no verão e no outono. Nestes ciclos temos os picos de transmissão que são precedidos por picos da densidade de mosquitos, seguindo a estação úmida típica normal que sugeriram um aumento da população de mosquitos no verão, com um impacto sobre a variação sazonal de dengue (NAISH *et al*, 2014).

Mesmo com a vulnerabilidade aos extremos de temperatura, essa característica do vetor não é o suficiente para interromper a transmissão do vírus da dengue, como ocorreu nas regiões Centro-Oeste e Sul do país onde o mosquito encontra condições ideais para proliferação. Esse fato evidenciado nos municípios do Estado do Tocantins onde a incidência dos casos de dengue foi constatada em todo o período do ano, com concentrações de casos na estação chuvosa (VALADARES *et al*, 2013).

A faixa etária de maior incidência da forma grave da dengue pode variar entre países e as diferentes regiões de um mesmo país, principalmente daqueles com dimensão continental, pois há que considerar as características demográfica, sociais, econômicas e a existência de comorbidades (FIGUEIRO *et al*, 2011; GIBSON *et al*. 2014; AMANCIO *et al*, 2015).

A evolução clínica da dengue é mais desfavorável entre os indivíduos adultos, cuja faixa etária varia entre 25 a 30 anos, como ocorre no Brasil, em países

do continente asiático, do Caribe e da Oceania (GOES CAVALCANTI *et al*, 2010; GIBSON,2014; NAISH *et al*, 2014). Todavia, estudos demonstram o deslocamento epidemiológico da dengue grave para faixas etárias menores 15 anos, assim como para grupos etários com maior idade (16-45 anos) (SIMMONS, *et al*, 2009; KARYANTI *et al*, 2014; GIBSON,2014; MISTRY *et al*, 2015; THANACHARTWET, *et al*, 2015; ALERA *et al*, 2016)

A faixa etária que mais foi afetada pela doença foi de 21 a 35 anos e acima dos 60 anos, com o maior número de óbitos também nessas faixas etárias. Diferentemente do observado no estudo, em outras regiões do Brasil e no sudeste asiático a faixa etária que foi mais afetada por todas as formas clínicas da doença eram crianças e adolescentes de 6-15 anos de idade, maiores taxas de incidência foram encontradas nessa faixa etária em comparação com outros grupos etários (GIBSON,2014). Em Cuba e Porto Rico têm demonstrado predominância de casos de dengue grave em adultos e em algumas regiões do Brasil também demonstraram essa predominância assim como foi relatado nesse estudo (DE GOES CAVALCANTI *et al*, 2010).

Em norte de Queensland, Austrália a incidência de dengue ocorreu em todos os grupos etários, mas foi maior entre homens e mulheres da faixa etária entre 25-29. As razões para as diferenças nas taxas de incidência entre grupos etários e de gênero são desconhecidas, mas podem incluir diferença nas taxas de exposição ou outros fatores de risco comportamentais (NAISH *et al*, 2014).

Na região de Saurashtra na Índia, a maioria dos casos de dengue foram em grupo de idade de 16-25 anos (33,9%) e 26-45 anos (31,1%). A proporção de casos masculinos (60,8%) foi mais elevada do que para o sexo feminino e dois terços (68,7%) dos casos suspeitos residiam em áreas urbanas. A dengue foi reconhecida como sendo uma doença da infância precoce nos países do sudeste asiático, mas, agora, há evidências de aumento na incidência de dengue no grupo etário mais velho (16-45 anos) na Índia e em outros países (MISTRY *et al*, 2015)

Com a evolução da epidemia da dengue e com o envelhecimento da população é provável que a dengue em idosos seja comum. O diagnóstico neste grupo pode ser um desafio como a apresentação pode ser atípica. O diagnóstico tardio pode atrasar intervenções que podem evitar muitos óbitos nessa faixa etária. Pacientes idosos têm piores resultados em comparação com jovens contrapartes com aumento das taxas de dengue hemorrágica, síndrome do choque e

mortalidade. Os idosos têm um tempo de internação aumentados como resultado de grave doença e comorbidade por eles apresentadas. Consequentemente causando pressão adicional nos sistemas hospitalares já sobrecarregados (ROWE et al, 2014).

O diagnóstico da dengue em crianças é mais difícil, pois as manifestações clínicas das doenças próprias dessa idade sobrepõe aos de outras doenças infecciosas comuns dessa faixa etária (JAIN & CHATURVID, 2010), entre os quais as comorbidades como asma, *diabetes mellitus* e anemia falciforme, aumentam o risco de gravidade (GUZMÁN , VÁSQUEZ , KOURI. 2009). De maneira semelhante, expansão da epidemia da dengue expõe a população idosa que possui maior risco de evoluir para a forma grave da doença. O diagnóstico neste grupo supostamente seja mais difícil uma vez que a manifestação da clínica pode ser atípica e retardar as intervenções terapêuticas que eventualmente resulta em muitos óbitos (ROWE et al, 2014).

Em Minas Gerais , na região sudeste do Brasil , a mortalidade por dengue nas unidades de terapia intensiva (UTI) e nos hospitais observados foram maiores que os relatados em outros estados. Altas proporções de internação em UTI com maior gravidade e disfunção orgânica grave podem explicar em parte a maior mortalidade relatada nesse Estado. Outros fatores, como qualidade da gestão clínica dos pacientes com dengue e escassez de leitos de UTI pode ter contribuído para a taxa mais elevada de pacientes a óbito (AMANCIO et al, 2015)

Na Indonésia a incidência de dengue hemorrágica aumentou substancialmente nos últimos 45 anos, com surtos epidêmicos sobrepostos e requer execução de práticas de vigilância mais eficientes. Em contraste, a taxa de letalidade foi claramente diminuída durante o mesmo período. O padrão etário está mudando para grupos etários mais velhos (acima de 15 anos de idade) o que deve ter consequências para as estratégias de prevenção específicas (KARYANTI *et al*, 2014)

A emergência e a reemergência de subtipos do vírus da dengue, é outro determinante para a manifestação da forma grave da doença. A correlação entre os subtipos 1 e 4 e os óbitos foi negativa, enquanto que para os subtipos 2 e 3 foi positiva, mas não foi estatisticamente significativa. Mas mostra o mesmo que em outras regiões do mundo onde os genótipos de DENV- 2 e 3 principalmente na Ásia, têm sido associados com epidemias de dengue hemorrágica. A variedade de

subtipos do vírus acrescenta mais complexidade ao problema que é multifatorial (GUZMAN, 2009; TEIXEIRA et al, 2013)

Na Tailândia a maioria dos adultos hospitalizados com dengue tiveram uma segunda infecção por dengue entretanto, não houve associação consistente entre uma segunda infecção e o desenvolvimento de dengue grave. No entanto, um certo número de relatórios demonstraram que o secundário infecção por dengue foi associada com dengue grave. Além disso, em contraste com outros países mostrando que DENV 2 e DEN 3 foram associados com a ocorrência de dengue grave, essa associação entre sorotipos de dengue e gravidade da doença não foi encontrada na Tailândia (THANACHARTWET et al, 2015)

A elevada incidência da dengue grave, no ano de 2010 e depois em anos posteriores, provavelmente está associada à introdução do subtipo 4 do vírus, cuja população, até então, não teve contato anterior a esse subtipo viral, o qual tem potencial para dar origem a epidemias na região, associado ao provável aumento do índice de infestação predial do vetor (VALADARES, et al, 2013; OLIVEIRA et al. 2015). Em 2013, houve co-circulação dos subtipos DENV-1 e DENV-4, o que possa explicar o aumento no número de mortes e da forma mais graves da doença. Estudos demonstram que a forma grave da dengue foi associada com uma segunda infecção em indivíduos previamente infectados por outro sorotipo do vírus (ALVAREZ et al. 2006; HALSTEAD 2007). Fato esse favorecido pelo aumento do número de indivíduos susceptíveis ao vírus circulante ou ao outro subtipo que reemergiu, aumentando a incidência da forma grave da doença, acometimento maior entre as crianças (TEIXEIRA; COSTA; BARRETO; BARRETO, 2009)

O co-circulação de vários sorotipos DENV e alta endemicidade da dengue pode ser responsável pelo aumento da ocorrência de formas graves de dengue e aumento do número de hospitalizações relacionadas com a doença. Além disso, o aumento do número de casos graves de dengue e uma mudança na faixa etária com predomínio de formas graves observadas confirmam que a dengue deve continuar a ser uma prioridade de saúde pública no Brasil (TEIXEIRA et al, 2013)

A infecção em sequência de sorotipos diferentes da dengue tem sido associada com o desenvolvimento de formas graves da doença. Na Indonésia verificou-se que a maioria dos casos com infecções de sorotipos diferentes de sequências bem caracterizadas tinha DENV-2 como o sorotipo infectante anterior. Além disso FHD mais frequentemente ocorreu quando DENV-3 (40%) foi o sorotipo

infectante para a segunda infecção em comparação com DENV-4 ou DENV-1, embora essa diferença não foi significativa (KOSASIH et al, 2016)

Existem controvérsias sobre a evolução para a forma da dengue grave, como apontam os resultados do estudo desenvolvido na Tailândia onde a maioria dos adultos hospitalizados com dengue tiveram uma segunda infecção. Entretanto, não houve associação consistente entre a segunda infecção e o desenvolvimento de dengue grave (THANACHARTWET et al, 2015). Além disso, em contraste com outros países mostrando que DENV 2 e DEN 3 foram associados com a ocorrência de dengue grave, essa associação entre sorotipos de dengue e gravidade da doença não foi identificada na Tailândia (GUZMAN, 2008; THANACHARTWET et al, 2015).

A mortalidade da dengue foi cerca de 2,5 vezes maior quando o sorotipo dengue 2 estava circulando. Quando a mortalidade foi ajustada para outros fatores, esta associação foi enfraquecida, mas permaneceu estatisticamente significativa. Este resultado é consistente com os estudos epidemiológicos e clínicos que mostram que o sorotipo dengue 2, especialmente o genótipo do Sudeste Asiático é altamente virulenta (DÍAZ-QUIJANO et al, 2012).

O coeficiente de incidência e de mortalidade, respectivamente, tiveram tendência a aumento gradual, porém não significativo ($p = 0,54$; $p = 0,28$). Esse resultado evidencia a necessidade de maior controle do vetor, diagnóstico precoce e intervenção clínica rápida para diminuir a evolução para dengue grave e para o óbito (RUNGE-RANZINGER et al, 2014). A tendência de mortalidade por dengue grave, na área do estudo, pode ser o resultado das entre os determinantes sociais e ambientais, cuja intervenção feita não reduziu a mortalidade (DÍAZ-QUIJANO et al, 2012).

No Brasil, os óbitos são resultantes, sobretudo, da insuficiência na observação dos protocolos de manejo clínico da doença, principalmente quanto ao estadiamento dos casos e utilização dos exames clínicos, nos serviços de saúde. O não seguimento dos procedimentos preconizados para os casos graves de dengue foi reconhecido pela inadequação do diagnóstico da doença, na identificação tardia dos sinais de agravamento, na condução do tratamento e na referência inadequada dos casos (FIGUEIRÓ et al, 2011; TEIXEIRA et al, 2013).

Após décadas de epidemias a Organização Mundial de Saúde decidiu definir a nova classificação da dengue de acordo com a evolução clínica do paciente. Os pacientes que evoluíram para dengue grave são aqueles que apresentam os sinais de alarme, dentre eles: a dor abdominal, vômitos persistentes, hipotensão postural, hipotensão arterial, pressão arterial convergente, hepatomegalia dolorosa, hemorragias importantes, extremidades frias, cianose, pulso rápido e fino, agitação e/ou letargia, oligúria e/ou anúria, hipotermia repentina e aumento abrupto do hematócrito. O Ministério da Saúde do Brasil adotou essa mesma classificação da OMS em 2013, para fins desse estudo os casos de dengue com complicações e dengue grave foram incluídos como casos grave (WHO,2009)

Mas o que se encontra no cotidiano clínico, no acompanhamento de casos de dengue, uma supervalorização da plaquetopenia e da hemorragia em detrimento dos demais sinais de alerta de gravidade, como se apenas aqueles fossem diacríticos de mau prognóstico. Com isso muitos pacientes que chegam pela primeira vez para atendimento sem manifestações hemorrágicas e/ou plaquetopenia são liberados e muitas vezes retornam com o quadro clínico gravemente avançado (VITA *et al*; 2009)

Nesse estudo verificou-se a que a maioria dos casos considerados graves não apresentaram nenhuma manifestação clínica hemorrágica ou não foi informado, o que nos leva a observar as falhas nos sistemas de informação por parte dos profissionais que preenchem as fichas de notificação, dificultando ainda mais a veracidade das informações e conseqüentemente as decisões tomadas pelos órgãos públicos e profissionais no combate à doença.

As manifestações clínicas mostraram semelhança entre adultos e pacientes pediátricos durante epidemia em Taiwan (HO *et al*, 2013). No entanto, verificou-se que epistaxe e vômitos persistentes foram também sinais de alarme associados à morte em crianças com dengue grave (BRANCO *et al*, 2014).

Estima-se que nas Américas (com dados disponíveis da OPAS , 2000-2007) um custo anual associado a dengue para as Américas em US\$ 2,1 bilhões. Cerca de 60 % deste custo relacionado a perdas indiretas ou produtividade , e os custos de prevenção não foram incluídos. Em doze países do Sudeste da Ásia (utilizando dados disponíveis de 2001 a 2010) mostraram um encargo econômico anual agregado de US\$ 950 milhões entre as doze nações, com aproximadamente 52% destes custos provenientes da perda de produtividade (MURRAY *et al*, 2013)

A carga econômica total de dengue no Brasil a partir de uma perspectiva social foi estimada em US \$ 468 milhões (90% CI: 349-590) (sem ajuste de sub-registro), dos quais, a maioria (67%) estava associada com casos de ambulatório. Custos indiretos (ou seja, a produtividade perdida) constituíram a maior percentagem dos custos totais para casos ambulatoriais em ambos os setores público e privado, de forma compatível com uma avaliação do ônus econômico custo anterior de episódios de dengue no Brasil (MARTELLI *et al*, 2015)

Durante o período analisado no estudo verificou-se a quantidade elevada de casos notificados que posteriormente foram descartados, também houve um grande número de casos confirmados que estavam em duplicidade e principalmente com o preenchimento dos dados na ficha de notificação incompletos ou insuficientes. Esse fato dificulta a veracidade das informações e as escolhas das medidas adotadas pelos órgãos públicos e profissionais no enfrentamento dessa infecção.

O sistema de notificação da dengue tem uma baixa sensibilidade e os registros não representam a real carga da doença no Brasil. Devido à definição de caso de dengue ser pouco específica é provável que os profissionais de saúde não a utilizem em suas rotinas para a suspeição da doença, e além disso a suspeição de dengue nos prontuários não é registrada, influenciado na baixa sensibilidade do sistema em capturar os casos (SILVA, 2015)

Quatro avaliações de sistemas de vigilância da dengue de rotina em 6 países (Brasil, Bolívia, Camboja, Indonésia, Maldivas e Tailândia) que utilizam esses sistemas ,foram analisados utilizando protocolos semelhantes para o monitoramento de tendências e detecção de surtos, com base nas diretrizes do CDC.. Todos os sistemas de relatórios de rotina, com ou sem apoio laboratorial, foram percebidos para ser útil no monitoramento de tendências e planejamento nacional. No entanto sem o uso de limiares adequados ou sinais de alerta ou componentes de vigilância adicionais para aumentar a oportunidade ou sensibilidade esses sistemas de vigilancia tinham pouca capacidade de detecção precoce de surtos (RUNGE-RANZINGER *et al*, 2014)

Achados no nordeste do Brasil demonstraram que os óbitos por dengue deveram-se, sobretudo, à insuficiência na observação dos protocolos de manejo clínico da doença, principalmente quanto ao estadiamento dos casos e utilização dos exames clínicos, nos serviços de saúde avaliados. O não seguimento dos procedimentos preconizados para os casos graves de dengue foi observado na

inadequação do diagnóstico da doença, na identificação tardia dos sinais de agravamento, na condução do tratamento e na referência inadequada dos casos, conforme o registro dos prontuários médicos (FIGUEIRÓ et al, 2011)

Limitações no estudo foram identificadas, tais como: para 199.110 (41,6%) dos casos a classificação final não estava disponível dos casos registrado, o que certamente pode ter uma repercussão na análise do conjunto dos dados. Da mesma forma, pode ter ocorrido a perda de informações, consequente ao aumento do trabalho desencadeado pela epidemia da dengue, comprometendo a classificação final, e por fim, a possível existência da subnotificação dos casos, subclínicos ou daqueles que tiveram com infecção por doenças cuja manifestação clínica é muito semelhante à dengue.

7- CONCLUSÃO

Esse estudo concluiu que os casos de dengue grave e óbitos tendem a aumentar, porém não foram significativos esse aumento sobretudo nos grupos mais jovens e idosos. Apesar de que o aumento dos casos graves não tenha sido significativo indica que medidas adotadas para erradicar o vetor ainda é a única medida eficaz no combate à doença aliada a ações de educação para boas práticas preventivas. O diagnóstico e tratamento precoce são imprescindíveis para diminuição dos agravos e da mortalidade. Cabe destacar que a identificação de fatores ambientais, culturais e biológicos das populações regionais devem ser consideradas na implementação de ações atenção primária, bem como a representação social da dengue para essas populações.

Confrontar os protocolos clínicos vigentes com a realidade do atendimento dos serviços de saúde e os dados fornecidos por esses serviços aos órgãos reguladores é de fundamental importância para o planejamento das ações que serão utilizadas para o controle das epidemias de dengue e para a diminuição dos casos graves e possíveis óbitos decorrentes das complicações dessa infecção

Portanto, estudos que possam trazer informações epidemiológicas acerca da dengue são úteis no planejamento e no auxílio de tomada de decisões que podem significar economia significativa para os serviços de saúde pública e para o setor produtivo em geral, buscando a melhoria da qualidade de vida da população como um todo e diminuição das taxas de mortalidade por essa doença.

A incapacidade dos governos federal, estadual e municipal em colocar em prática o Plano de Contingência Nacional para Epidemias de Dengue é um problema que merece total atenção. Neste documento são definidas as responsabilidades no nível federal e a organização necessária para atender a situações de emergência relacionadas à dengue, visando à integralidade das ações, à prevenção e ao controle dos processos epidêmicos.

A dengue é uma ameaça global e é endêmica ou epidêmica, em quase todos os países localizados em trópicos. Enquanto esperamos por novas ferramentas, como vacinas, medicamentos antivirais e melhor diagnóstico, o melhor que pode ser feita é as intervenções que estão atualmente disponíveis combatendo o vetor e o

desafio que nos espera no futuro próximo será a forma de prevenção até implantação de novas ferramentas no combate a dengue.

As consequências das epidemias de dengue são conhecidas e provocam sérios danos às pessoas, ao meio ambiente e à economia dos entes integrantes do Sistema Único de Saúde. O combate ao mosquito transmissor da dengue atualmente é a única maneira de evitar a doença e temos o agravante que o *A. aegypti* também transmite o zika vírus e o vírus chikungunya que também estão causando graves problemas na saúde pública no Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALERA M.T, SRIKIATKHACHORN A, VELASCO, J. M., TAC-NA, I. A., LAGO, C. B., CLAPHAM, H.E., et al. (2016) Incidence of Dengue Virus Infection in Adults and Children in a Prospective Longitudinal Cohort in the Philippines. **PLoS Negl Trop Dis** 10(2): e0004337.

ALVAREZ M, RODRIGUEZ-ROCHE R, BERNARDO L, VAZQUEZ S, MORIER L, GONZALEZ D et al. Dengue Hemorrhagic Fever Caused by Sequential Dengue 1-3 Virus Infections over a Long Time Interval: Havana Epidemic, 2001-2002. **Am J Trop Med Hyg.** 2006;75:1113–1117.

AMÂNCIO, F.F., HERINGER, T.P., OLIVEIRA, C.D.C.H.B.D., FASSY L.B., CARVALHO, F.B.D., OLIVEIRA, D.P., et al. (2015) Clinical Profiles and Factors Associated with Death in Adults with Dengue Admitted to Intensive Care Units, Minas Gerais, Brazil. **PLoS ONE** 10(6): e0129046. doi:10.1371/journal.pone.0129046

BERTOLACCI-ROCHA, L.G; CUNHA R. V.; LICHES, G. G. C; FABBRO, M. M. F.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. Introduction of the dengue virus type 4 in the State of Mato Grosso do Sul, Brazil **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 30(8):1789-1792, ago, 2014

BARRETO, M. L.; TEIXEIRA, M. G. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. **Estudos avançados**, São Paulo, v.22, n.64, Dezembro,2008. Disponível em : <<http://www.scielo.br>> Acesso em: 02 de abril de 2014.

BARTH, O. M. Atlas of Dengue vírus morphology and morphogenesis. **Fundação Oswaldo Cruz**. Rio de Janeiro, 2010; p.17.
Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/ioc/media/2010%20Atlas%20completo%20rede.pdf>> Acesso em: 31 de março de 2014.

BASU, U. C. Vascular endothelium: the battlefield of dengue virus. **FEMS Immunology & Medical Microbiology**, p.1-13, 2008.

BHATT, S.,GETHING, P. W., BRADY, O. J., MESSINA, J. P., FARLOW, A. W.,MOYES, C.L., DRAKE, J. M., BROWNSTEIN, J.S.,HOEN, A. G., SANKOH, O. MYERS, M. F. GEORGE, D. B. JAENISCH,T.,WINT, G. R. W., SIMMONS, C. P., SCOTT, T. W. JEREMY J., FARRAR, J. J., HAY, S. I. The global distribution and burden of dengue, **Nature** 496,504–507(25 April 2013) doi:10.1038/nature12060
Disponível em: < <http://www.nature.com/nature/journal/v496/n7446/full/nature12060.html>>
Acesso em : 04 de abril de 2014

BRANCO, MR *et al.* Risk factors associated with death in Brazilian children with severe dengue: a case-control study. **Clinics**, v. 69, n. 01, p. 55–60, 2014.

BLANTON R.E., SILVA L.K., MORATO, V.G., PARRATO, A.R., DIAS, J.P., MELO, P.R., et al. Genetic ancestry and income are associated with dengue hemorrhagic fever in a highly admixed population. **Eur J Hum Genet** 2008; 16:762-765.

BRASIL. Assunto: Nova classificação de caso de dengue - OMS. 2014 <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>.

BRASIL. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. (IBGE). Goiânia e região metropolitana. Disponível em: <http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=520870&search=goias%7Cgoiania>. Acesso em: 10 de novembro de 2015

BRASIL, INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. (IBGE). Características gerais da população: Brasil e Goiás, 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/> Acesso em: 01 de fevereiro de 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – **Boletim Epidemiológico dengue**, Volume 47 N° 2- 2016

BRASIL, MINISTERIO DA SAÚDE, **Combate a dengue**, 2011 a. Disponível em: <http://www.combateadengue.com.br/o-que-e-dengue/#ixzz2yPu5eBC1> Acesso em: 10 de abril de 2014

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. Dengue: diagnóstico e manejo clínico – adulto e criança / **Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão. – 4. Ed.** – Brasília : Ministério da Saúde, 2011b. 80 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue / **Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica.** – Brasília: Ministério da Saúde, 2009.160 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Dengue: informações técnicas**, 2015a. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/informacoes-tecnicas-dengue> Acesso em : 12 de setembro de 2015

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – **Boletim Epidemiológico dengue**, Volume 46 N° 24- 2015b

CARDOSO, I.M., CABIDELLE, A.S.A., BORGES, P.C.L., LANG, C.F., CALENTI, F.G., NOGUEIRA, L.O., et al. Dengue: clinical forms and risk groups in a high incidence city in the southeastern region of Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**; 2011;44(4):430

CLARK, G. G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in northern Mexico and south Texas: do they really respect the border? **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 78, n. 3, p. 361–2, 2008.

CLINICAL DESCRIPTION FOR CASE DEFINITIONS (CDC), **Dengue fever**, janeiro 2013. Disponível em: <http://www.cdc.gov/dengue/clinicalLab/caseDef.html>
Acesso em: 04 de abril de 2014

COLOMBO, T. E., VEDOVELLO, D., ARAKIA, C. S., MOREIRA, H.C., SANTOS, I. N. P., REIS, A. F. N., COSTA, F. R. ARÃO, L. E., CRUZ, A., CASAGRANDE, L. REGATIERI, L. J., FERREIRA JR, J., BRONZONI, R. V. M., SCHMIDT, D.J., NOGUEIRA, M.L., Dengue-4 false negative results by Panbio® Dengue Early ELISA assay in Brazil, **Journal of Clinical Virology** 58 (2013) 710– 712.

COSTA, M. C. N., TEIXEIRA, M.G., BARRETO, M. L., FERREIRA, L.D., VASCONCELOS, P. F. C., CAIRNCROSS, S. Dynamics of dengue virus circulation: a silent epidemic in a complex urban area Dynamics of dengue virus circulation: a silent epidemic in a complex urban área
Tropical Medicine & International Health Volume 7, Issue 9, pages 757–762, Setembro, 2002.

DE GOES CAVALCANTI, Luciano Pamplona *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.

DE SOUZA, Sócrates Siqueira; DA SILVA, Ionizete Garcia; DA SILVA, Heloísa Helena Garcia. Associação entre incidência de dengue, pluviosidade e densidade larvária de *Aedes aegypti*, no Estado de Goiás. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 2, p. 152–155, 2010

DÍAZ-QUIJANO F.A, WALDMAN E. A. Factors associated with dengue mortality in Latin America and the Caribbean, 1995-2009: an ecological study. **Am J Trop Med Hyg**. 2012 Feb;86(2):328-34.

FIGUEIRÓ AC, HARTZ ZM, BRITO CA, SAMICO I, SIQUEIRA FILHA NT, CAZARIN G, et al. (2011) Death from dengue fever as a sentinel event for evaluation of quality of healthcare: a case study in two municipalities in Northeast Brazil. **Cad Saude Publica** 27: 2373–2385. PMID: 22218580

FUNDAÇÃO DO INSTITUTO OSVALDO CRUZ (FIOCRUZ), **Dengue vírus e vetor**. Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <<http://www.ioc.fiocruz.br/dengue/textos/longatraje.html>> Acesso em: 18 de maio de 2014.

FUNDAÇÃO DO INSTITUTO OSVALDO CRUZ (FIOCRUZ) . Estrutura do vírus da dengue. **Atlas completo**., 2010. Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/ioc/media/2010%20Atlas%20completo%20rede.pdf>> Acesso em 30 de março de 2014.

GIBSON, Gerusa *et al.* Occurrence of severe dengue in Rio de Janeiro: an ecological study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, n. 6, p. 684–691, 2014

GOIAS. **Características físicas do Estado: relevo, clima e hidrografia**,2014. Disponível em: <<http://www.goias.gov.br/paginas>>. Acesso em: 01 de maio de 2014

GUZMAN, Maria Guadalupe; SIERRA, Beatriz de La C.; KOURI, Gustavo, Race: a risk factor for dengue hemorrhagic fever. **Archives of Virology**, volume 152, p533-52, 2007.

GUZMAN, M.G, KOURI, G. Dengue haemorrhagic fever integral hypothesis: confirming observations, 1987-2007. **Trans R Soc Trop Med Hyg.** 2008 Jun;102(6):522-3. doi: 10.1016/j.trstmh.2008.03.001. Epub 2008 Apr 16.

GUZMAN, Maria Guadalupe; VÁZQUEZ, Susana; KOURI, Gustavo, Dengue: where are we today?, **The Malaysian journal of medical sciences : MJMS**, v. 16, n. 3, p. 4–11, 2009.

HALSTEAD SB. Dengue. **Lancet.** 2007;370:1644–1652

HO, Tzong-Shiann *et al.*, Clinical and laboratory predictive markers for acute dengue infection., **Journal of biomedical science**, v. 20, n. 1, p. 75, 2013.

HUANG, L *et al.* Epidemiology and characteristics of the dengue outbreak in Guangdong, Southern China, in 2014. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, February 2016, Volume 35, Issue 2, pp 269-277. First online: 23 December 2015.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. (IBGE). **Características gerais da população: Goiás, 2010.** Disponível em: <http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/tabela/listabl> Acesso em: 01 de maio de 2014

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. (IBGE). **Goiânia e região metropolitana.** Disponível em: <http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=520870&search=goias%7Cgoiania>. Acesso em: 10 de novembro de 2015

JAIN A, CHATURVEDI UC. Dengue in infants: an overview. **FEMS Immunol Med Microbiol.** 2010;59:119-30.

KARYANTI, Mulya Rahma *et al.*, The changing incidence of Dengue Haemorrhagic Fever in Indonesia: a 45-year registry-based analysis., **BMC infectious diseases**, v. 14, n. 1, p. 412, 2014.

KHAN J, KHAN A. Incidence of dengue in 2013: Dengue outbreak in District Swat, Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. **IJFBS** 2015; 2 (1): 01-07.

KOSASIH H, ALISJAHBANA B, NURHAYATI , DE MAST Q, RUDIMAN IF, WIDJAJA S, et al. (2016) The Epidemiology, Virology and Clinical Findings of Dengue Virus Infections in a Cohort of Indonesian Adults in Western Java. **PLoS Negl Trop Dis** 10(2): e0004390. doi:10.1371/journal.pntd.0004390

KOURI G, PELEGRINO J, MUNSTER B. Sociedad, economia, inequidades y dengue. **Rev. Cubana Med. Trop.** 2007; 59(3). Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v59n3/mtr01307.pdf> (accessed February 26, 2016).

MESSINA JP, BRADY OJ, SCOTT TW, ZOU C, PIGOTT DM, DUDA KA, et al. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. **Trends Microbiol.**;22(3):138, 2014.

MACIEL, I. J. SIQUEIRA JR, J. B. MARTELLI, C. M. T. Epidemiologia e desafios no controle da dengue, **Revista de Patologia Tropical**, Vol. 37 (2): 111-130. maio-jun. 2008

MAHIDOL. Estrutura do vírus da dengue, 2011. Disponível em: <http://www.mahidol.ac.th/en/>. Acesso em: 10 de outubro de 2014

MARTINHO, Natacha, Fases de desenvolvimento do mosquito *Aedes aegypti*. 2013. Disponível em: <http://imagens.casadaciencia.org/mosquito2.jpg>. Acesso em: 05 de maio de 2014

MENA N, TROYO A, BONILLA-CARRIÓN R, CALDERÓN-ARGUEDAS Ó. Factores asociados con la incidencia de dengue en Costa Rica. **Rev Panam Salud Publica.** 2011;29(4):234–42

MORAES, G. H.; DE FATIMA DUARTE, E.; DUARTE, E. C. Determinants of Mortality from Severe Dengue in Brazil: A Population-Based Case-Control Study. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 88, n. 4, p. 670–676, 2013. Disponível em: <<http://www.ajtmh.org/cgi/doi/10.4269/ajtmh.11-0774>>.

MURRAY, Natasha Evelyn Anne; QUAM, Mikkel B.; WILDER-SMITH, Annelies. Epidemiology of dengue: Past, present and future prospects. **Clinical Epidemiology**, v. 5, n. 1, p. 299–309, 2013.

MUSTAFA, M.S. *et al*, Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control, **Medical Journal Armed Forces India**, v. 71, n. 1, p. 67–70, 2015

MISTRY, M., GOSWAMI, Y., CHUDASAMA, R. K.; THAKKAR, D. Epidemiological and demographic characteristics of dengue disease at a tertiary care centre in Saurashtra region during the year 2013 **J Vector Borne Dis** 52, December 2015, pp. 299–303

NAISH, Suchithra *et al*. Spatial and temporal patterns of locally-acquired dengue transmission in Northern Queensland, Australia, 1993-2012. **PLoS ONE**, v. 9, n. 4, p. 1981–1991, 2014.

NASCIMENTO, L. B. do et al . Caracterização dos casos suspeitos de dengue internados na capital do estado de Goiás em 2013: período de grande epidemia. **Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília** , v. 24, n. 3, p. 475-484, set. 2015

OLIVEIRA, A.F.M.; CARMO FILHO, J.R.; SOUSA, A.L.L., MIRANDA, D.B.. Larval infestation indicator and environmental factors related to impact of dengue. **J Nurs UFPE on line.**, Recife, 9(12):1290-5, Dec., 2015

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE, (OPAS). Description of the current epidemiological trends of dengue in the Americas, Washington, 2013. Disponível em: <http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4494&Itemid=2481&lang=en> Acesso em: 10 de maio de 2014

PESARO, A. E., D'AMICO, E. ARANHA, L. F. C. Dengue: Manifestações Cardíacas e Implicações na Terapêutica Antitrombótica. **Arq Bras Cardiol** 2007; 89(2): e12-e15.

PENNA, G. O., DOMINGUES, C. M., SIQUEIRA JR, J. B., ELKHOURY, A. N., CECHINEL, M. P., GROSSI, M. A., GOMES, M. D., SEMA, J. M. PEREIRA, G. F., LIMA JR, F. E., SEGATTO, T. C., MELO, .F. C., ROSA, F. M., SILVA, M. M., NICOLAU, R. A. Dermatological diseases of compulsory notification in Brazil. **An Bras Dermatol**, 2011, 86 (5), 865-877.

POOJA, C. AMRITA, Y. VINEY, C. Clinical implications and treatment of dengue, **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine** ,2014, p.169-178. Disponível em: <<http://www.elsevier.com/locate/apjtm>> Acesso em: 24 de maio de 2014.

ROWE, Emily K. *et al.* Challenges in Dengue Fever in the Elderly: Atypical Presentation and Risk of Severe Dengue and Hospital-Acquired Infection. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 4, p. e2777, 2014.

RUNGE-RANZINGER, S, MCCALL, P. J., KROEGER, A., HORSTICK, O. Dengue disease surveillance: an updated systematic literature review. **Tropical Medicine and International Health** doi:10.1111/tmi.12333, volume 19 no 9 pp 1116–1160 september 2014

SAN MARTIN, J. L., BRATHWAITE,O., ZAMBRANO,B., SOLORZANO,J.O., BOUCKENOOOGHE,A.,DAYAN,G.H., GUZMAN, M. G. The Epidemiology of Dengue in the Americas Over the Last Three Decades: A Worrisome Reality. **American Journal Tropical medicine and Hygiene**, 82(1), 2010, p.128-135

SANTOS, K. C. dos et al. Avaliação dos atributos de aceitabilidade e estabilidade do sistema de vigilância da dengue no estado de Goiás, 2011. **Epidemiol. Serv. Saúde** [online]. 2014, vol.23, n.2, pp. 249-258. ISSN 2237-9622.

SIERRA, B. de La, GUZMAN, M. G.; C.; KOURI, G., Race: a risk factor for dengue hemorrhagic fever. **Archives of Virology**, volume 152, p533-52, 2007

SILVA, M. M. O. Avaliação da validade do sistema nacional de vigilância da dengue. 54 f. il. Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, **Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz**, Salvador, 2015.

SIMMONS CP, FARRAR J. Changing Patterns of Dengue Epidemiology and Implications for Clinical Management and Vaccines. **PLoS Med** 6(9): 2009. e1000129. doi:10.1371/journal.pmed.1000129

SIQUEIRA-JÚNIOR JB, VINHAL LC, SAID RFC, HOFFMANN JL, MARTINS J, BARBIRATO SB, et al. Dengue no Brasil: tendências e mudanças na epidemiologia, com ênfase nas epidemias de 2008 e 2010. Ministério da Saúde. **Secretaria de Vigilância em Saúde**. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Saúde Brasil 2010: análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. (Série G. Estatística e Informação em Saúde). p. 157-71

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE GOIÂNIA (SMS), **Informe Técnico Semanal Dengue**, Edição nº 246 – Atualizado em 23/05/2014. Disponível em : <http://www.saude.goiania.go.gov.br/docs/divulgacao/Informe%20dengue%2023%2005%202014%20SE%2020.pdf> . Acesso em: 25 de maio de 2014.

SOUZA, S. S. de; SILVA, I. G. da; SILVA, H. H. G. da. Associação entre incidência de dengue, pluviosidade e densidade larvária de *Aedes aegypti*, no Estado de Goiás. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba , v. 43, n. 2, p. 152-155, abr. 2010

TEIXEIRA, G; NASCIMENTO, C. Dinâmica de circulação do vírus da dengue em uma área metropolitana do Brasil Dynamics of dengue virus circulation in a metropolitan area of Brazil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 12, n. 2, p. 87 – 97, 2003.

TEIXEIRA, M. G., SIQUEIRA,, J. B., FERREIRA, G. L. C., BRICKS, L., & JOINT, G. 2013. Epidemiological Trends of Dengue Disease in Brazil (2000–2010): A Systematic Literature Search and Analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, 7(12), e2520.

TEIXEIRA MG, COSTA MC, BARRETO F, BARRETO ML. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. **Cad Saude Publica** 2009;25 (Suppl 1):S7-18.

TEOH, B.T., SAM, S.S., ABD-JAMIL, J., ABUBAKAR, S., Isolation of ancestral sylvatic dengue virus type 1, Malaysia. **Emerg. Infect. Dis.**, 2010, 16, 1783–1785

THANACHARTWET, V. *et al*, Identification of clinical factors associated with severe dengue among Thai adults : a prospective study, **BMC Infectious Diseases**, p. 1–11, 2015.

TORRES, E. M. Dengue. **Estudos avançados**, São Paulo, v. 22, n. 64, Dezembro. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142008000300004&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 25 de Maio de 2014. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-40142008000300004>.

VALADARES, A., F; RODRIGUES C. FILHO, J.,; PELUZIO, J. M.. Impacto da dengue em duas principais cidades do Estado do Tocantins: infestação e fator ambiental (2000 a 2010). **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 22, n. 1, p. 59–66, 2013

VIANA, D. V.; IGNOTTI, E.. A ocorrência da dengue e variações meteorológicas no Brasil: revisão sistemática. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 16, n. 2, p. 240–256, 2013.

VIRALZONE. Genoma do vírus da dengue, 2014. Disponível: http://viralzone.expasy.org/all_by_species/24.html. Acesso em 10 de setembro de 2015.

VITA, Wendell Paiva *et al.* Dengue : alertas clínicos e laboratoriais da evolução grave da doença * Dengue : clinical and laboratory alerts of the evolution of the serious illness. **Revista Brasileira Clínica Medica**, v. 7, p. 11–14, 2009

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Commission on Social Determinants of Health-CSDH. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. Final report of the Commission on Social Determinants of Health. Geneva; 2008. p. 256.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control, **Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases**, p. x, 147, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, (WHO) Blas E, Kurup AS. Equity, social determinants and public health programmes. Geneva; 2010

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), Áreas de risco para infecção do vírus da dengue, 2012. Disponível em: <<http://www.who.int/dengue>. Acesso em 12 de abril de 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), **Dengue and severe dengue**, 2014a – Fact sheet N°117. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>> Acesso em: 02 de abril de 2014

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), **Global Alert and Response (GAR) Impact of Dengue**, 2014b. Disponível em : <http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/> Acesso em : 05/04/2014

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), **Dengue/dengue haemorrhagic fever**, 2013. Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/dengue/en/> Acesso em: 04 de abril de 2014

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), **Dengue control**, 2015 Disponível em: <http://www.who.int/denguecontrol/en/>. Acesso em : 13 de setembro de 2015

YANG, C. F., HOU, J. N., CHEN, T. H., CHEN, W. J. Discriminable roles of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in establishment of dengue out breaks in Taiwan, **Acta Tropica** 130, 2014, p.17–23

ANEXOS

ANEXO A

SINAN			
República Federativa do Brasil SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO			
Ministério da Saúde FICHA DE INVESTIGAÇÃO DENGUE Nº			
CASO SUSPEITO: pessoa que viva ou tenha viajado nos últimos 14 dias para área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha presença de <i>Ae. aegypti</i> que apresenta febre, usualmente entre 2 e 7 dias, e apresente duas ou mais das seguintes manifestações: náuseas, vômitos, exantema, mialgias, artralgia, cefaléia, dor retroorbital, petéquias ou prova do laço positiva e leucopenia.			
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2 - Individual		
	2 Agravado/doença Código (CID10) A 90 3 Data da Notificação		
	4 UF 5 Município de Notificação Código (IBGE)		
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora) Código 7 Data dos Primeiros Sintomas		
Notificação Individual	8 Nome do Paciente 9 Data de Nascimento		
	10 (ou) Idade 11 Sexo M - Masculino <input type="checkbox"/> F - Feminino <input type="checkbox"/> 1- Ignorado 12 Gestante <input type="checkbox"/> 13 Raça/Cor <input type="checkbox"/>		
	14 Escolaridade 0 - Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5-Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6-Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10- Não se aplica		
	15 Número do Cartão SUS 16 Nome da mãe		
	17 UF 18 Município de Residência Código (IBGE) 19 Distrito		
Dados de Residência	20 Bairro 21 Logradouro (rua, avenida,...) Código		
	22 Número 23 Complemento (apto., casa, ...) 24 Geo campo 1		
	25 Geo campo 2 26 Ponto de Referência 27 CEP		
	28 (DDD) Telefone 29 Zona 1 - Urbana 2 - Rural <input type="checkbox"/> 3 - Periurbana 9 - Ignorado 30 País (se residente fora do Brasil)		
	Dados laboratoriais e conclusão		
	Inv.	31 Data da Investigação 32 Ocupação	
33 Exame Sorológico (IgM) Data da Coleta 34 Resultado 1 - Reagente 2 - Não Reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado 35 Exame NS1 Data da Coleta 36 Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado			
Dados laboratoriais	37 Isolamento Viral Data da coleta 38 Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado 39 RT-PCR Data da Coleta 40 Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado		
	41 Sorotipo 1 - DEN 1 2 - DEN 2 3 - DEN 3 4 - DEN 4 42 Histopatologia Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado 43 Imunohistoquímica Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado		
	44 Classificação 5 - Descartado 10 - Dengue 11 - Dengue com sinais de alarme 12 - Dengue Grave 45 Critério de Confirmação/Descarte 1 - Laboratório 2 - Clínico-Epidemiológico 3 - Em Investigação		
	Local Provável de Infecção (no período de 15 dias)		
Conclusão	46 O caso é autóctone do município de residência? 47 UF 48 País		
	49 Município Código (IBGE) 50 Distrito 51 Bairro		
	52 Doença Relacionada ao Trabalho 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado 53 Evolução do Caso 1 - Cura 2 - Óbito por dengue 3 - Óbito por outras causas 4 - Óbito em investigação 9 - Ignorado		
	54 Data do Óbito 55 Data do Encerramento		
	Dengue Sinan Online SVS 11/12/2013		

ANEXO B



SECRETARIA
DE ESTADO DA SAÚDE

GOVERNO DE
GOIÁS

GABINETE DO SECRETÁRIO
Gerência da Secretaria Geral



PROCESSO Nº: 201400010010577

INTERESSADO : EDUARDO RODRIGUES DE QUEIROZ

ASSUNTO : PROJETO

DESPACHO nº 2620/2014-GAB/SES – Tratam os presentes autos de requerimento, formulado por Eduardo Rodrigues de Queiroz, aluno do curso de Mestrado em Atenção Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, para que seja autorizada a execução da pesquisa intitulada “Epidemiologia da dengue grave e suas manifestações clínicas no período de 2010 a 2014”, no Comitê da Dengue – SUVISA.

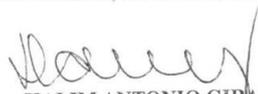
A Superintendência de Educação em Saúde e Trabalho para o SUS, por meio do Despacho nº 266/2014-GAB/SEST-SUS/SES-GO (fls. 51), expôs que: “Tendo em vista a anuência prévia da Diretoria da Unidade onde a pesquisa será realizada (fls. 40), verifica-se que todas as formalidades necessárias pertinentes aos aspectos administrativos de competência desta Secretaria, foram cumpridas. Portanto, neste sentido, o projeto de pesquisa está em condições de ser apresentado ao Comitê de Ética”.

Destarte, consubstanciado na manifestação da Superintendência de Educação em Saúde e Trabalho para o SUS, **autorizo** a pesquisa intitulada “Epidemiologia da dengue grave e suas manifestações clínicas no período de 2010 a 2014”, conforme solicitação formulada por Eduardo Rodrigues de Queiroz, aluno do curso de Mestrado em Atenção Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

Acrescenta-se que, conforme Declaração constante à fl. 41, os pesquisadores envolvidos no aludido projeto deverão citar a Secretaria de Estado da Saúde como instituição parceira em todas as matérias relacionadas com o projeto desenvolvido e, entregar à Escola de Saúde Pública Cândido Santiago uma cópia digital do produto final da pesquisa.

Encaminhem-se os presentes autos à **Superintendência de Educação em Saúde e Trabalho para o SUS – SEST/SUS**, para ciência e prosseguimento do feito.

Secretaria de Estado da Saúde, em Goiânia, aos 10 dias do mês de setembro de 2014.


HALIM ANTONIO GIRADE
Secretário de Estado da Saúde

gab/gsg/mmos

ANEXO C**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA****Título da Pesquisa:** EPIDEMIOLOGIA DA DENGUE GRAVE E SUASMANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NO PERÍODO DE 2010 A 2014 NO ESTADO DE GOIÁS,
BRASIL**Pesquisador:** Eduardo Rodrigues de Queiroz**Área Temática:****Versão:** 1**CAAE:** 37295514.3.0000.0037**Instituição Proponente:** Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC/Goiás**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio**DADOS DO PARECER****Número do Parecer:** 877.531**Data da Relatoria:** 21/10/2014**Apresentação do Projeto:**EPIDEMIOLOGIA DA DENGUE GRAVE E SUAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NO
PERÍODO DE 2010 A 2014 NO ESTADO DE GOIÁS, BRASIL**Objetivo da Pesquisa:**

4.1 – Objetivo geral

Analisar a tendência temporal dos casos de dengue grave diagnosticados no Estado de Goiás, Brasil, no período de 2010 a 2014.

4.2 – Objetivos específicos

- 1 – Descrever o coeficiente de incidência, o coeficiente de mortalidade, as características clínicas e demográficas dos casos de dengue grave;
- 2 – Descrever a evolução da incidência de dengue grave no Estado de Goiás;

Continuação do Parecer: 877.531

- 3 – Analisar e comparar o manejo terapêutico do paciente com dengue grave com o protocolo oficial;
- 4– Descrever as complicações clínicas manifestadas após a infecção pelo vírus da dengue.
- 5 – Relacionar as formas graves da doença com os subtipos do vírus circulantes.
- 6 – Analisar a tendência de mortalidade por dengue grave.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com os pesquisadores:

Riscos:

O risco que se pode ter é o pesquisador conhecer algum paciente da pesquisa o que não será exposto de acordo com as normas da ética em pesquisa.

Benefícios:

Conhecer a real situação dos casos graves de dengue no estado de Goiás nesse período de 2010 a 2014 e fornecer essas informações para as instituições que necessitarem dessas informações para combater as epidemias.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pesquisadores solicitam dispensa de TCLE.

O estudo será desenvolvido com os dados dos registros de dengue em três sistemas de informação de agravo do Sistema Único de Saúde: Sistema de Notificação de Agravos (SINAN); Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e o Sistema de Informações de Mortalidade (SIM). Para realização desse estudo será solicitado à Secretaria Estadual da Saúde do Estado de Goiás o acesso às bases de dados dos três sistemas de informação. Para a base de dados do SINAN serão requeridas as informações referentes à ficha de notificação e investigação da dengue do Estado de Goiás no período de 2010 a 2014. Para a base de dados do SIM serão obtidas as informações referentes aos óbitos causados por Dengue ou Febre Hemorrágica do dengue, Síndrome Choque do Dengue ocorrido no Estado de Goiás, no período de 2010 a 2014. Para a base de dados do SIH serão solicitadas as informações registradas na Autorização de Internação Hospitalar (AIH) referentes às internações ocorridas no Estado de Goiás cujo diagnóstico principal ou secundário foi dengue grave.

Continuação do Parecer: 877.531

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

N/A

Recomendações:

N/A

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

A aprovação deste, conferida pelo CEP, não isenta o Pesquisador de prestar satisfação sobre sua Pesquisa em casos de alteração de amostra ou centros de coparticipação. É exigido a entrega do relatório final após conclusão da pesquisa.

GOIANIA, 19 de Novembro de 2014

Assinado por:

NELSON JORGE DA SILVA JR.

(Coordenador)