

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



“Os efeitos da infecção pelo vírus da dengue na gestação”

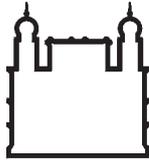
por

Anne Karin Madureira da Mota

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Saúde Pública e Meio Ambiente.

Orientador principal: Prof. Dr. Sérgio Koifman
Segunda orientadora: Prof.^a Dr.^a Valéria Saraceni

Rio de Janeiro, abril de 2012.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Esta dissertação, intitulada

“Os efeitos da infecção pelo vírus da dengue na gestação”

apresentada por

Anne Karin Madureira da Mota

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Patrícia Brasil

Prof.^a Dr.^a Rosalina Jorge Koifman

Prof. Dr. Sergio Koifman – Orientador principal

Dissertação defendida e aprovada em 17 de abril de 2012.

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

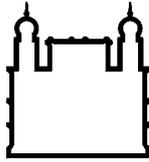
M917 Mota, Anne Karin Madureira da
Os efeitos da infecção pelo vírus da dengue na gestação. / Anne
Karin Madureira da Mota. -- 2012.
ix, 97 f. : tab. ; graf.

Orientador: Koifman, Sérgio
Saraceni, Valéria

Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública
Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2012

1. Dengue. 2. Gravidez. 3. Mortalidade Materna. 4. Risco.
5. Incidência. I. Título.

CDD - 22.ed. – 614.571



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

A U T O R I Z A Ç Ã O

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores.

Rio de Janeiro, 17 de abril de 2012.

Anne Karin Madureira da Mota

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Sérgio Koifman, por sua contribuição na minha formação acadêmica através de seus valiosos ensinamentos e orientação. Por transmitir tranquilidade, apoio e amizade nos momentos de adversidade. Um exemplo de pesquisador e ser humano a ser seguido.

A Valéria Saraceni, por compartilhar sua grande experiência em trabalhar com dados secundários do Sistema de Informação em Saúde (SIS), possibilitando a realização deste estudo.

Aos professores do Programa Saúde Pública e Meio Ambiente, em especial, as professoras Rosa, Gina e Inês, pelo conhecimento transmitido durante a realização do curso, contribuindo significativamente para mais esta etapa da minha formação.

Aos meus amigos Adalberto Luiz Miranda Filho, Helena Cherem Neves e Flávia Nascimento de Carvalho pela agradável convivência durante esses dois anos, proporcionando crescimento pessoal e acadêmico, tornando essa trajetória mais agradável.

A Fundação Oswaldo Cruz, em especial à Escola Nacional de Saúde Pública pela oportunidade de cursar o mestrado.

Aos meus pais, Eudorico e Miriam, e ao meu irmão, Marlos, que me apoiaram em mais essa jornada. Tenho certeza de que qualquer agradecimento é mínimo diante do que já fizeram por mim.

Ao meu companheiro Daniel pela cumplicidade, apoio incondicional e amor a mim dedicado.

A Deus, por estar sempre ao meu lado, iluminando meus caminhos.

“A MENTE QUE SE ABRE A UMA NOVA IDÉIA JAMAIS VOLTARÁ AO SEU
TAMANHO ORIGINAL”

Albert Einstein

RESUMO

Introdução: O impacto causado pela dengue durante a gestação não está completamente esclarecido, sendo controversa a ocorrência dos desfechos descritos na literatura como associados àquela exposição. **Objetivos:** Realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os efeitos da dengue durante a gestação nas condições de saúde da gestante e do concepto; e explorar a distribuição de efeitos reprodutivos na região Sudeste do Brasil em decorrência da infecção por dengue durante a gestação. **Metodologia:** Foram desenvolvidos dois trabalhos científicos. O primeiro consistiu em revisão sistemática da literatura abordando os desfechos adversos ocorridos nas condições de saúde das gestantes e/ou dos conceptos descritos como decorrentes da infecção por dengue na gestação. Esta revisão incluiu os artigos identificados nas bases de dados *Medline*, *Lilacs*, *Cochrane* e *Scielo* utilizando os descritores de assunto *dengue*, combinado com *pregnancy*, sem restrição de ano de publicação. O segundo tratou-se de estudo ecológico em municípios com mais de 80 mil habitantes na Região Sudeste do Brasil, explorando a contribuição da incidência de dengue na população em idade reprodutiva e a subsequente mortalidade em subgrupos populacionais de risco. Nestas localidades, foi determinada a correlação entre a incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos, e indicadores selecionados de mortalidade (materna, fetal, perinatal, neonatal, neonatal precoce e infantil) por meio do coeficiente de correlação de Spearman. **Resultados:** Os desfechos de maior relevância encontrados na revisão sistemática foram sangramento vaginal, ameaça de parto prematuro, parto prematuro, sofrimento fetal, óbito fetal, baixo peso ao nascer, índice de APGAR menor que 7 no 5º minuto após o parto, e a transmissão vertical de IgG. No estudo ecológico foi observada a presença de forte correlação positiva entre as medianas das taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos e as medianas das taxas de mortalidade materna ($r=0,88$; IC95%: 0,51-1,00), com coeficiente de determinação $R^2=0,78$. **Conclusão:** Os resultados da revisão sistemática geram indícios de que a exposição à dengue durante a gestação seja fator de risco para diversos desfechos adversos ocorridos nas condições de saúde das gestantes e seus produtos. No estudo ecológico, a magnitude da correlação observada entre a incidência de dengue e a mortalidade materna na Região Sudeste é sugestiva de que a ocorrência desta infecção durante a gravidez possa impactar negativamente a evolução da gestação, com repercussões para a mortalidade materna. **Palavras-chave:** Dengue; Gravidez; Mortalidade Materna; Risco

ABSTRACT

Introduction: The impact of dengue during pregnancy has not been comprehensively appraised, and the controversial occurrence of related outcomes persists. **Objectives:** To conduct a systematic literature review on the effects of dengue during pregnancy on maternal and offspring health; and to explore the distribution of reproductive effects potentially related to dengue infection during pregnancy in the Southeast of Brazil.

Methods: A systematic literature review on adverse outcomes for the pregnant and offspring subsequent to dengue infection during pregnancy was carried out using Medline, Lilacs, Scielo and Cochrane databanks. Used subject descriptors were dengue combined with pregnancy, with unrestricted year of publication. Further, an ecological study exploring the contribution of dengue infection during pregnancy to reproductive health was carried out in all municipalities with more than 80,000 people in the Southeastern of Brazil. Correlation coefficients were determined between dengue incidence in women 15-39 yr and selected mortality rates (maternal, fetal, perinatal, neonatal, early neonatal and in the first year) through the Spearman correlation coefficient. **Results:** Vaginal bleeding, premature labor contractions, premature delivery, fetal distress, fetal death, low birth weight, APGAR score < 7 at 5th minute after delivery, and vertical transmission of IgG were the main reported outcomes in the systematic review. A positive correlation between median dengue fever incidence rates in women 15-39 yr and median maternal mortality rates in the studied counties ($r=0.88$; 95%CI: 0.51; 1,00; determination coefficient, $R^2=0.78$) was observed. **Conclusion:** The results of systematic reviews generate evidence that exposure to dengue during pregnancy may act as a risk factor for many adverse hazardous health outcomes for the pregnant and the offspring. In the ecological study, the magnitude of the observed correlation between the incidence of dengue and maternal mortality in the Southeast is suggestive that the occurrence of this infection during pregnancy can negatively impact its evolution, and affecting maternal mortality.

Key-words: Dengue; Pregnancy; Maternal Mortality; Risk

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 10 |
| 2. REFERENCIAL TEÓRICO..... | 13 |
| 2.1. A DENGUE..... | 13 |
| 2.1.1. O vírus..... | 13 |
| 2.1.2. O vetor..... | 18 |
| 2.1.3. O hospedeiro humano..... | 21 |
| 2.1.4. A dinâmica de transmissão..... | 22 |
| 2.1.5. Diagnóstico clínico..... | 25 |
| 2.1.6. Diagnóstico laboratorial..... | 33 |
| 2.1.7. Tratamento..... | 35 |
| 2.2. O HISTÓRICO DAS EPIDEMIAS DE DENGUE NO BRASIL..... | 36 |
| 2.2.1. A dengue no estado do Rio de Janeiro..... | 37 |
| 2.3. A DENGUE NA GESTAÇÃO..... | 40 |
| 3. JUSTIFICATIVA..... | 50 |
| 4. OBJETIVOS..... | 51 |

| | |
|---|-----------|
| 4.1. OBJETIVO GERAL..... | 51 |
| 4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 51 |
| 5. PRIMEIRO ARTIGO..... | 52 |
| 6. SEGUNDO ARTIGO..... | 73 |
| 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 89 |
| 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 91 |

1. INTRODUÇÃO

A dengue é a arbovirose que mais rapidamente se disseminou no mundo, tendo sua incidência aumentada em cerca de 30 vezes nos últimos 50 anos. Este aumento foi acompanhado da expansão geográfica da doença para países sem antecedentes de infecção e, nesta última década, de áreas urbanas para áreas rurais (WHO, 2009).

Estima-se que, por ano, ocorram entre 50 e 100 milhões de casos de dengue em todo o mundo. Esta estimativa inclui 500 mil casos de febre hemorrágica da dengue (FHD) e pelo menos 22 mil mortes, principalmente entre crianças. Além disso, cerca de 2,5 bilhões de pessoas, ou seja, 40% da população mundial estão sob risco de contrair a doença, porque vivem em países endêmicos (CDC, 2009; WHO, 2009).

Devido a este cenário, a dengue tornou-se um problema de saúde pública de preocupação internacional com implicações para a segurança de saúde, por se tratar de uma doença que pode irromper e propagar como epidemia para além das fronteiras nacionais (WHO, 2009).

Nas Américas, os países do cone sul formados por Argentina, Brasil, Chile, Paraguai e Uruguai, notificaram 2.798.601 casos de dengue no período 2001-2007, incluindo 6.733 casos de FHD e 500 mortes, sendo o Brasil responsável por 98,5% destas notificações, obtendo também a mais alta taxa de letalidade da subregião (WHO, 2009).

No Brasil, no ano epidêmico de 2008, 806.036 casos de dengue foram notificados, com uma incidência de 425,1 casos novos por 100 mil habitantes. Neste mesmo ano, só o estado do Rio de Janeiro notificou 255.818 casos da doença, com uma incidência de 1.611,7 novos casos por 100 mil habitantes (Brasil, 2009a). Atualmente, a situação permanece preocupante com a vigência de uma nova epidemia e a entrada de um novo sorotipo (DENV-4) no país.

A dengue é uma doença infecciosa aguda causada por quatro sorotipos virais (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4). Os mais importantes vetores do vírus da dengue pertencem ao gênero *Aedes* e ao subgênero *Stegomyia*, sendo o *Aedes aegypti* o principal vetor de importância epidemiológica, seguido do *Aedes albopictus* (Istúriz *et al*, 2000; WHO, 1999; Teixeira, 1999; Gubler, 1998; Rodhain & Rosen, 1997). O vírus é mantido em um ciclo de transmissão que envolve *A. aegypti*–homem–*A. aegypti*, com surtos cíclicos, de picos epidêmicos cada vez maiores, com períodos que se repetem a

cada 3-5 anos, quase de maneira regular (Brasil, 2009b; Istúriz *et al*, 2000; Gubler, 1998; Gubler, 1995).

A infecção por qualquer um dos quatro sorotipos da dengue pode ser assintomática ou causar sintomas que variam desde uma síndrome viral não específica até uma doença hemorrágica grave e muitas vezes fatal (Gibbons & Vaughn, 2002; Istúriz *et al*, 2000; Gubler, 1995). Entretanto, os indivíduos infectados pela segunda vez, por outro subtipo viral, são mais propensos a experimentar formas mais graves da doença (Pouliot *et al*. 2010; WHO, 2009).

A gravidade da infecção pelo vírus da dengue é determinada por alguns fatores de risco relacionados com o vírus e com o hospedeiro humano. Um dos mais importantes para o desenvolvimento de formas mais graves da doença é a hiperendemicidade, pois aumenta a probabilidade de infecções secundárias e de ocorrência de cepas mais virulentas. Outros fatores de risco estão associados às características do hospedeiro como a idade, o estado imunológico, a predisposição genética, a presença de doenças crônicas, dentre outros (Pouliot *et al*, 2010; WHO, 2009; Istúriz *et al*, 2000; Gubler, 1995).

A infecção pelo vírus da dengue confere imunidade permanente apenas para o sorotipo com o qual ocorreu a infecção. Portanto, a população que vive em áreas endêmicas está susceptível a infecções pelos outros sorotipos (Pouliot *et al.*, 2010; WHO, 2009; Tolle, 2009; Gubler, 1995). Embora uma série de vacinas esteja atualmente sendo testada em ensaios clínicos, ainda não existe nenhuma que confira proteção para a dengue (Pouliot *et al*, 2010; WHO, 2009; Gubler, 1995).

Devemos considerar que no Brasil há a circulação simultânea de três sorotipos virais – DENV-1, DENV-2 e DENV-3 – e recentemente houve a introdução do sorotipo DENV-4 no país. No estado do Rio de Janeiro foram isolados os quatro sorotipos (Brasil, 2009b; WHO, 2009), porém atualmente há predominância do DENV-1.

Os adultos jovens têm sido os mais atingidos pela dengue desde a introdução do vírus no país (Brasil, 2009b). Em alguns surtos, um excesso de casos foi descrito em mulheres adultas e pré-escolares (Halstead, 1997). Entretanto, nos últimos anos, tem sido descrito alterações no perfil da doença no Brasil e outros países, caracterizando-se uma elevação no número de casos em crianças (Cavalcanti, *et al*, 2011; Pouliot *et al*, 2010; Brasil, 2009b).

A ocorrência da dengue durante a gestação deve ser considerada relevante, pois durante a gravidez há uma relativa imunossupressão materna para acomodar o feto, que

é um semi-alogênio (possui metade do material genético igual ao da mãe e metade distinto, de origem paterna). Esta condição pode determinar maior gravidade na evolução da doença nas gestantes, e também maior susceptibilidade fetal à infecção congênita durante a fase de desenvolvimento, mesmo que a infecção seja assintomática na mãe. Assim, com a exposição intraútero ou durante o parto, a criança pode tanto adquirir a infecção primária como os anticorpos maternos, que são heterólogos, através de transferência passiva, aumentando o seu risco de desenvolver infecções mais graves, caso seja infectado com outro sorotipo durante a infância (Pouliot *et al*, 2010; WHO, 2009; Malhotra *et al*, 2006).

Apesar da vulnerabilidade das gestantes, poucos estudos analíticos dedicaram-se a avaliar os impactos dos efeitos da doença durante a gestação. Desta maneira, permanece a identificação dos possíveis desfechos associados àquela exposição ainda relativamente obscura para o concepto e a gestante.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. A DENGUE

2.1.1. O vírus

A dengue é uma doença infecciosa aguda de etiologia viral causada por quatro vírus sorologicamente relacionados, mas antigenicamente distintos, designados DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, pertencentes ao gênero *Flavivirus*, da família *Flaviviridae*. Todos os quatro sorotipos têm história natural similar, que inclui os seres humanos como hospedeiro vertebrado primário e o mosquito do gênero *Aedes* e subgênero *Stegomyia* como vetor, e podem causar tanto o dengue clássico (DC) como a febre hemorrágica da dengue (FHD). Acredita-se que esses sorotipos tenham origem asiática em um ciclo florestal que envolve mosquitos e primatas. No entanto, é provável que antes de adaptarem-se aos primatas e aos humanos, os vírus da dengue acometiam apenas mosquitos (Cunha & Nogueira, 2005; Istúriz *et al*, 2000; Gubler, 1998; Chang, 1997; Henchal & Putnak, 1990).

Os vírus têm morfologia esférica e medem aproximadamente 50 nanômetros (nm) de diâmetro (Cunha & Nogueira, 2005; Istúriz *et al*, 2000; Gubler, 1998; Chang, 1997; Henchal & Putnak, 1990). São envelopados por uma bicamada lipídica, formadas pelas proteínas estruturais de membrana (M) e de envelope (E). A proteína E forma pequenas projeções de 5-10 nm de comprimento ao longo da superfície externa do vírus, com terminações arredondadas de cerca de 2 nm de diâmetro. O genoma, um ácido ribonucléico (RNA) de fita simples de polaridade positiva, é envolto por um nucleocapsídeo de simetria icosaédrica, de 30 nm de diâmetro, constituído por uma única proteína estrutural, denominada proteína de capsídeo (C) (Cunha & Nogueira, 2005; Chang, 1997; Henchal & Putnak, 1990).

O RNA viral, que mede aproximadamente 11 kilobases (kb) (aproximadamente 10.200 nucleotídeos), apresenta na extremidade 5' um cap do tipo I e na 3' falta da cauda poli-A (Cunha & Nogueira, 2005; Chang, 1997; Henchal & Putnak, 1990). Em cada extremidade há uma região não codificante, que é fundamental na regulação da replicação viral, e entre elas existe uma única fase aberta de leitura (*open reading frame* - ORF), que codifica uma poliproteína, posteriormente clivada em três proteínas estruturais (C, prM e E) e sete não-estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B,

NS5) (Cunha & Nogueira, 2005; Istúriz *et al*, 2000; Gubler, 1998; Chang, 1997; Henchal & Putnak, 1990).

A ORF possui 10.188, 10.173, 10.170 e 10.158 nucleotídeos no DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, os quais codificam uma poliproteína precursora de 3396, 3391, 3390 e 3386 aminoácidos, respectivamente. A ordem das proteínas codificadas é Cap5'-C-prM-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5-3' (Chang, 1997). Assim, os genes que codificam as proteínas estruturais (C, prM e E) estão localizados na região 5' e ocupam pouco mais de ¼ da capacidade de codificação do RNA viral. No sentido 3', estão localizados os genes que codificam as sete proteínas não-estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) (Chang, 1997; Henchal & Putnak, 1990).

A proteína C é o primeiro polipeptídeo viral sintetizado e está envolvida na formação do componente estrutural do nucleocapsídeo. É uma proteína pequena (9 a 12 kDa) que contém cerca de 112 a 117 aminoácidos. Possui carga altamente positiva porque é rica em resíduos de lisina e arginina. A grande proporção de aminoácidos básicos da proteína C a torna capaz neutralizar a carga negativa do RNA viral, com o qual está associado (Cunha & Nogueira, 2005; Chang, 1997; Henchal & Putnak, 1990).

A prM é uma glicoproteína (18,1 a 19,1 kDa) precursora da proteína M (7 a 9 kDa), que contém cerca de 75 aminoácidos. A clivagem proteolítica da prM durante a maturação viral, dá origem à proteína M, que é responsável pela organização da estrutura superficial e pela infectividade do vírus. Este processo de clivagem precede a extrusão do vírus da célula hospedeira (Cunha & Nogueira, 2005; Chang, 1997; Henchal & Putnak, 1990). Além disso, acredita-se que a prM seja necessária para o correto dobramento da proteína E (Chang, 1997).

A proteína E é o maior componente da superfície viral (55 a 60 kDa), contendo cerca de 494 a 501 aminoácidos, e está envolvida em várias atividades biológicas do ciclo viral, incluindo montagem viral, interação e fusão com receptores da superfície das células alvo, indução de anticorpos neutralizantes, além de possuir atividade hemaglutinante (Cunha & Nogueira, 2005; Chang, 1997; Henchal & Putnak, 1990).

A proteína NS1 é uma glicoproteína (42 a 50 kDa) que contém cerca de 353 a 354 aminoácidos. É encontrada na superfície celular ou no meio extracelular de culturas infectadas, sendo sugerido que ela desempenhe função na maturação viral e tenha importância imunológica, já que sua presença na membrana de células infectadas

determina a citólise imune (Cunha & Nogueira, 2005; Chang, 1997; Henschal & Putnak, 1990).

A proteína NS3 (67 a 70 kDa), que tem cerca de 618 a 623 aminoácidos, possui função de protease e de helicase. A NS5 é a maior proteína (104 a 106 kDa), com aproximadamente 900 a 905 aminoácidos, e apresenta atividade de RNA polimerase. A NS3 e a NS5 são altamente conservadas entre os Flavivírus (Cunha & Nogueira, 2005; Chang, 1997; Henschal & Putnak, 1990).

As funções das pequenas proteínas NS2A, NS2B, NS4A e NS4B são pouco conhecidas (Chang, 1997). Acredita-se que a NS2A esteja implicada no processamento da NS1 e, juntamente com a NS4A e a NS4B, esteja envolvida no processo de replicação do RNA (Cunha & Nogueira, 2005; Chang, 1997; Henschal & Putnak, 1990). A NS2B seria um co-fator essencial para a atividade de protease da NS3 (Cunha & Nogueira, 2005; Chang, 1997).

As células da linhagem fagocítica mononuclear são os alvos primários do vírus, especialmente os macrófagos (Istúriz *et al*, 2000; Gubler, 1998; Chang, 1997; Henschal & Putnak, 1990). No entanto, os fibroblastos, hepatócitos e linfócitos também podem ser acometidos pela infecção (Cordeiro *et al*, 2008). Os antígenos virais têm sido encontrados em monócitos obtidos do baço, pulmão, rim, pele, fígado e saliva, e em macrófagos CD68+ do cérebro, sugerindo que esta possa ser uma das vias de entrada do vírus no cérebro (Cordeiro *et al*, 2008; Istúriz *et al*, 2000).

O vírus ataca as células alvo por dois mecanismos mediados por receptor (Henschal & Putnak, 1990). No primeiro, a existência de anticorpos heterólogos para dengue permite o reconhecimento do vírus e a formação de um complexo antígeno-anticorpo com a imunoglobulina G (IgG), o qual é internalizado pelas células hospedeiras via receptores Fc encontrados em suas superfícies. Como o anticorpo é heterólogo, o vírus não é neutralizado, dando início à replicação e montagem de novas partículas virais dentro da célula hospedeira. Isto pode propiciar a infecção de um número maior de células alvo, obtendo-se titulações virais mais altas. Este processo é conhecido como *antibody dependent enhancement* (ADE), e quer dizer que na presença de anticorpos contra um sorotipo, a resposta imunológica do indivíduo sensibilizado seria ampliada pela segunda infecção, e tem sido relacionado com a patogênese da febre hemorrágica da dengue - FHD/síndrome do choque da dengue - SCD (Istúriz *et al*, 2000; Gubler, 1998; Chang, 1997; Henschal & Putnak, 1990; Halstead & O'rourke, 1977).

No segundo mecanismo, o vírus acomete as células alvo através da tripsina, um receptor hospedeiro sensível ao receptor viral. Acredita-se que este receptor celular do hospedeiro se vincule a regiões da proteína E (Henchal & Putnak, 1990).

O vírus penetra na célula hospedeira por fusão do envelope viral com a membrana plasmática, permitindo a entrada do nucleocapsídeo no citoplasma, ou por endocitose do vírus ainda envelopado (Cordeiro *et al*, 2008; Henchal & Putnak, 1990). A fusão entre as membranas viral e hospedeira parece ser pH dependente, ativada por condições ácidas, e a proteína E tem sido associada com este processo (Henchal & Putnak, 1990).

A classificação dos vírus da dengue em quatro sorotipos é baseada nas características antigênicas analisadas através de técnicas sorológicas (neutralização viral, imunofluorescência em cultura de células e fixação de complemento). Apesar de estas técnicas fornecerem as primeiras evidências de variação genética dentro de um sorotipo viral, elas não são satisfatórias para distinguir cepas, subtipos ou genótipos. Assim, a evolução e o aprimoramento nesse campo resultou na utilização de métodos moleculares (análise antigênica por painel de anticorpos monoclonais, hibridização de cDNA-RNA, hibridização com peptídeos sintéticos, análise com endonucleases de restrição de produtos de RT-PCR e análise em *T_ffingerprints*) (Cordeiro *et al*, 2008; Cunha & Nogueira, 2005; Deubel, 1997).

No entanto, somente o advento da técnica de seqüenciamento do genoma viral possibilitou a investigação da evolução filogenética dos sorotipos virais, dividindo cada sorotipo em *clusters* denominados topotipos, subtipos ou genótipos (Rico-Hesse, 2009; Deubel, 1997).

A similaridade na seqüência de nucleotídeos entre os *Flavivirus* de diferentes subgrupos pode ser menor que 40%. Contudo, a seqüência de aminoácidos de várias proteínas é altamente conservada. Essas regiões possivelmente correspondem a domínios envolvidos em funções biológicas determinantes para o ciclo de vida viral. Por outro lado, outras regiões são altamente variáveis, provavelmente refletindo rápida evolução, forte seleção imune de epítopos e/ou restrições na estrutura secundária do RNA (Deubel, 1997).

Como algumas regiões do genoma viral são bem conservadas, o seqüenciamento parcial de determinadas regiões tem sido utilizado para classificação de genótipos dentro de cada sorotipo (Cordeiro *et al*, 2008). Nesse sentido, Rico-Hesse (2003) analisou e comparou a seqüência completa do gene E de diversas cepas e propôs a

classificação apresentada na tabela 1, tendo como base a distribuição geográfica dos isolamentos primários das amostras dos vírus (Cordeiro *et al*, 2008; Cunha & Nogueira, 2005; Rico-Hesse, 2003).

Tabela 1 Classificação dos genótipos dentro dos sorotipos

| Genótipo | Região Geográfica |
|----------|---|
| DENV-1 | Tailândia; Ásia; Pacífico Sul; Américas/África; Malásia (Silvestre) |
| DENV-2 | Malásia/Índia Subcontinental; Sudeste Asiático; Américas; Oeste da África |
| DENV-3 | Sudeste Asiático/Pacífico Sul; Tailândia; Índia Subcontinental; Américas |
| DENV-4 | Indonésia; Sudeste Asiático; Malásia |

Fonte: Rico-Hesse, 2003.

Não há uma uniformidade na classificação dos vírus da dengue em genótipos. Ela pode variar dependendo da região do genoma viral estudado, do método de seqüenciamento e do tipo de análise utilizada (Rico-Hesse, 2003).

Estudos filogenéticos e epidemiológicos têm demonstrado que existem genótipos associados com a forma clássica da dengue enquanto outros são capazes de causar as formas mais graves da doença, sugerindo a existência de cepas mais virulenta do que outras. No entanto, pouco se conhece sobre os mecanismos virais que levam à doença grave, já que não existe nenhum modelo animal adequado que reproduza a doença humana (Leitmeyer, 2009; Rico-Hesse, 2003).

Epidemiologicamente, os genótipos podem ser classificados em baixo, médio ou alto impacto (Cordeiro *et al*, 2008). Tem sido observado que os genótipos de baixo impacto estão sendo substituídos por aqueles de maior virulência (Leitmeyer, 2009; Cologna *et al*, 2005; Rico-Hesse, 2003).

A cada epidemia de dengue um determinado sorotipo se sobrepõe aos demais (Cordeiro *et al*, 2008). Assim, a caracterização genotípica torna-se fundamental para a determinação da origem e dispersão dos vírus da dengue durante as epidemias no mundo. Além disso, a caracterização molecular e o conhecimento da associação entre determinados genótipos e formas mais graves da doença e/ou epidemias mais severas são importantes para avaliação do impacto causado por determinadas cepas sobre a população e para o desenvolvimento de estratégias efetivas no controle da doença (Leitmeyer, 2009; Rico-Hesse, 2003).

2.1.2. O vetor

Os mais importantes vetores do vírus da dengue pertencem ao gênero *Aedes* e ao subgênero *Stegomyia*, sendo as espécies *aegypti*, *albopictus* e *polynesiensis* (WHO, 1999; Rodhain & Rosen, 1997). Dependendo da área geográfica, outras espécies deste gênero têm sido relatadas como possíveis vetores do vírus. No entanto, o *Aedes aegypti* tem sido apontado como o principal vetor de importância epidemiológica, seguido pelo *A. albopictus* (Istúriz *et al*, 2000; Teixeira, 1999; Gubler, 1998; Rodhain & Rosen, 1997).

O *A. aegypti* é originário da África subsahariana, onde se domesticou e se adaptou ao ambiente urbano, tornando-se antropofílico, sendo suas larvas encontradas em depósitos artificiais de água. Essas características adaptativas permitiram sua rápida dispersão espacial através dos mais diversos meios de transporte e seu explosivo crescimento nas áreas urbanas (Barreto & Teixeira, 2008; Teixeira, 1999).

Apesar de esta espécie ser típica dos países tropicais e subtropicais, ela já está amplamente distribuída no mundo, sendo considerada cosmopolita (WHO, 2009; Barreto & Teixeira, 2008; Teixeira, 1999; Rodhain & Rosen, 1997). É encontrada principalmente entre as latitudes de 35° ao norte e 35° ao sul, o que corresponde a um inverno de 10°C. Durante os meses mais quentes ocorrem invasões a até 45° ao norte, porém as baixas temperaturas nos meses de inverno não permitem a sobrevivência do vetor nestas regiões. O mesmo ocorre com altitudes acima de 1000 metros do nível do mar (WHO, 2009; WHO, 1997). No entanto, a capacidade de adaptação do vetor tem sido ampliada, pois há registros de sua sobrevivência em áreas situadas acima desse limite de altitude (Barreto & Teixeira, 2008; Teixeira, 1999).

Existe uma variabilidade genética considerável entre as populações naturais do *A. aegypti*. Além disso, a biologia da larva e do adulto varia de acordo com as condições locais e com as características da população de mosquito da região (Rodhain & Rosen, 1997).

Em um mesmo ciclo de oviposição, a fêmea faz a postura dos ovos em vários recipientes, garantido a sobrevivência e dispersão da prole (Barreto & Teixeira, 2008). Este processo chamado de saltos de oviposição ocorre preferencialmente em reservatórios com armazenamento de água limpa. Estes recipientes incluem reservatórios que estocam água (cisternas, caixas d'água, barris, jarras, etc.), reservatórios de plantas (vasos, pratos, etc.), e lixo/entulho que acumula água (latas,

garrafas, pneus, etc.). Os dois primeiros reservatórios são produtivos durante todo o ano, enquanto que o último apenas o é nas estações chuvosas. Além disso, todos esses reservatórios artificiais são construídos pelo homem, sendo comumente encontrados ao redor das residências (Cunha & Nogueira, 2005; Barreto & Teixeira, 2008; Istúriz *et al*, 2000; Gubler, 1998; Rodhain & Rosen, 1997).

No entanto, pode ocorrer também a postura dos ovos em recipientes naturais, como ocos de árvores e bromélias, que também estão condicionados às chuvas para acumularem água (Cunha & Nogueira, 2005; Rodhain & Rosen, 1997). Assim, nos reservatórios que são normalmente produzidos em estações chuvosas a prevalência de larvas e mosquitos adultos está sujeita às variações sazonais (Rodhain & Rosen, 1997).

Ainda que os embriões necessitem de um período de dois a três dias em ambiente úmido para eclodir, os ovos podem resistir à dessecação por várias semanas e até por meses, aguardando o momento oportuno para submergir em água e então sair do ovo (Cunha & Nogueira, 2005; Rodhain & Rosen, 1997). Os estágios larval e pupal levam em torno de sete a nove dias e de dois a três dias, respectivamente, ambos a uma temperatura de 25°C, quando então se completa o ciclo evolutivo do ovo até o mosquito adulto (Rodhain & Rosen, 1997).

Os mosquitos adultos são pequenos, marcados com listras pretas e brancas em seu corpo e pernas (Istúriz *et al*, 2000; Gubler, 1998). São altamente antropofílicos e domiciliados, ficando preferencialmente abrigados em lugares escuros dentro das residências. Além disso, possuem grande capacidade de adaptação às transformações ambientais impostas pelo homem (Cunha & Nogueira, 2005; Donalísio & Glasser, 2002; Istúriz *et al*, 2000; Rodhain & Rosen, 1997).

Apenas a fêmea do mosquito é hematófaga, podendo alimentar-se tanto em humanos como em outros mamíferos e aves, o que é essencial para o desenvolvimento de seus ovos. A alimentação em humanos ocorre geralmente em dois períodos durante o dia, no meio da manhã e no fim da tarde, podendo a fêmea realizar múltiplas ingestões de sangue em diferentes indivíduos em um único ciclo gonadotrófico (Barreto & Teixeira, 2008; Cunha & Nogueira, 2005; Istúriz *et al*, 2000; Gubler, 1998; Rodhain & Rosen, 1997; Kuno, 1997).

As fêmeas vivem em média oito a quinze dias e o macho três a seis dias. Como a capacidade de deslocamento das fêmeas é de cerca de 30 a 50 m por dia, a dispersão espontânea do vetor é limitada. No entanto, através de todos os tipos de transporte, a dispersão passiva é muito comum (Rodhain & Rosen, 1997).

A população dos vetores *Aedes aegypti* nas diversas regiões é influenciada pela disponibilidade de criadouros artificiais. Assim, dependendo dos costumes das pessoas em armazenar água, as chuvas podem ter correlação positiva, negativa ou nenhuma correlação com as flutuações nas populações de mosquitos (Rodhain & Rosen, 1997).

O *A. albopictus* é uma espécie oriunda das selvas asiáticas e até recentemente permanecia restrita àquele continente. No entanto, em virtude do comércio marítimo intercontinental de pneus, esta espécie foi amplamente dispersa para outras regiões do mundo, possivelmente aumentando seu papel na transmissão da dengue (Barreto & Teixeira, 2008; Teixeira, 1999; Rodhain & Rosen, 1997).

Apesar de ter se adaptado ao ambiente humano, o *A. albopictus* não adquiriu o mesmo grau de domesticação que o *A. aegypti*. Nesse sentido, o *A. albopictus* tem hábitos antropofílicos e zoofílicos diurnos e fora dos domicílios. São mais adaptados ao frio, o que explica sua distribuição mais ao norte comparado com o *A. aegypti*. Os recipientes artificiais podem ser utilizados para oviposição, porém há uma preferência pelos reservatórios naturais, o que explica a abundância desta espécie em áreas rurais, periurbanas e parques. Os ovos também podem resistir à dessecação por vários meses (Barreto & Teixeira, 2008; Teixeira, 1999; Rodhain & Rosen, 1997).

Devido a seus hábitos de alimentação, suspeita-se que o *A. albopictus* poderia estar envolvido na transmissão do vírus da dengue dos primatas para o homem ou vice-versa (Teixeira, 1999; Rodhain & Rosen, 1997).

A densidade do *A. albopictus* é mais influenciada pelas estações chuvosas do que a do *A. aegypti*, pois são produzidos potenciais criadouros naturais para as larvas daquela espécie. A expectativa de vida dos mosquitos adultos é similar ou pouco maior que a do *A. aegypti*. A capacidade máxima de deslocamento da fêmea é de 400 a 600 m e, por ser menos domesticado, a dispersão passiva é pouco comum (Rodhain & Rosen, 1997).

Além da umidade, as altas temperaturas ambientais também influenciam a distribuição vetorial, o ciclo gonotrófico, a longevidade do vetor adulto, a frequência com que as fêmeas se alimentam de sangue humano, e o período de incubação do vírus nos mosquitos do gênero *Aedes* (Rodhain & Rosen, 1997; Kuno, 1997).

A competência e a capacidade vetorial variam entre as espécies e entre diferentes populações da mesma espécie. A competência do vetor diz respeito à habilidade da espécie em infectar-se, replicar e transmitir o vírus, enquanto que a capacidade vetorial está implicada no fato de que a competência do vetor pode ser modificada por fatores

ambientais como a frequência do contato humano-mosquito, a abundância do vetor, etc (Teixeira, 1999; Rodhain & Rosen, 1997).

É importante ressaltar que as características clínicas da dengue não têm sido relacionadas com nenhuma espécie particular do vetor (Rodhain & Rosen, 1997).

2.1.3. O hospedeiro humano

Alguns fatores relacionados com o hospedeiro humano têm contribuído para epidemias de dengue maiores e mais frequentes.

O crescimento populacional desordenado associado com a falta de infraestrutura cria condições ideais para o aumento da transmissão da dengue. O homem é responsável pela disseminação do mosquito e do vírus. A propagação da doença é facilitada em áreas de aglomeração populacional com infestação do vetor. Além disso, em áreas onde a dengue é endêmica, não há um controle vetorial efetivo, por ações de prevenção e controle. Ao contrário, a densidade vetorial cresce em virtude do aumento dos criadouros artificiais construídos pelo homem no ambiente doméstico (Gubler, 1998; Kuno, 1997).

Apesar das epidemias de dengue serem tipicamente urbanas, atualmente surtos da doença têm sido observados nas áreas rurais, sendo indício do aumento do fluxo humano e a urbanização dessas regiões (Kuno, 1997).

O aumento do tráfego aéreo também tem contribuído para a dispersão da dengue, pois através destes o vetor ou o hospedeiro infectado transporta a doença para as várias regiões do mundo (Gubler, 1998).

Enquanto o comportamento humano leva a uma desordem ambiental que contribui diretamente para uma maior disseminação e transmissão da dengue, alguns fatores de risco individuais do homem têm contribuído para o desencadeamento de quadros mais graves da doença, com destaque para a idade e o *status* imune (WHO, 2009; Gubler, 1998; Halstead, 1997; Kuno, 1997).

Na infecção primária, a expressão da doença em crianças geralmente varia de assintomática a doença febril indiferenciada, enquanto que nos adultos as manifestações clínicas são frequentemente as da dengue clássica. Na infecção secundária, enquanto os adultos podem apresentar quadro clínico que varia de leve a grave, as crianças têm maior risco de desenvolverem a SCD, pois são menos capazes de compensar o extravasamento plasmático (WHO, 2009; Halstead, 2006). Um estudo realizado em

Porto Rico observou que crianças menores de 1 ano tiveram maior risco para desenvolver a dengue grave e maior probabilidade de apresentar trombocitopenia (Dietz *et al*, 1987).

A infecção secundária heterotípica parece ter papel importante na gravidade da doença. A *antibody dependent enhancement* (ADE) (já descrita no item 2.1.1) tem sido sugerida como possível explicação do desencadeamento da dengue severa no curso da infecção secundária e da infecção primária em recém-natos que adquiriram anticorpos maternos intraútero ou durante o parto (Gubler, 1998; Kurane & Ennis, 1997; Halstead & O'rourke, 1977).

O aumento da permeabilidade vascular observada na FHD/SCD se dá por meio de mecanismos patogénéticos ainda pouco conhecidos. Citoquinas e mediadores químicos secretados durante a resposta imune, tais como fator de necrose tumoral α , interleucinas 1, 2 e 3, fator de ativação plaquetária, produtos de ativação do complemento (C3a e C5a), e histamina, tem sido apontados como base da patogênese da FHD (Gubler, 1998; Kurane & Ennis, 1997).

O tempo decorrido entre as infecções (primária e secundária), assim como a sequência dos sorotipos virais adquiridos pelo indivíduo também parecem influenciar no desenvolvimento de dengue grave (WHO, 2009).

A infecção pelo vírus da dengue confere imunidade permanente apenas para o sorotipo com o qual ocorreu a infecção. A imunidade cruzada (contra outros sorotipos) é temporária e parcial, podendo uma nova infecção acontecer após um curto período de tempo (WHO, 1997).

Os fatores relacionados tanto com o vírus como com o hospedeiro parecem influenciar a patogênese da dengue grave. Apesar de não serem totalmente conhecidas, diferentes manifestações clínicas da doença podem estar relacionados com diferentes mecanismos patogénéticos (Gubler, 1998).

2.1.4. A dinâmica de transmissão

Os estudos sorológicos e de isolamento viral têm demonstrado a existência de um ciclo de transmissão do vírus da dengue que envolve mosquitos do gênero *Aedes* e primatas nas florestas chuvosas da Ásia e da África. No entanto, não se sabe ao certo se este é um ciclo de transmissão primitivo ou se é um ciclo retrógrado de infecção para o homem. Evidências sugerem que esses vírus não circulam da floresta para as áreas

urbanas regularmente, porém tais ciclos podem ser importantes na manutenção do vírus da dengue na natureza (Gubler, 1998; Rodhain & Rosen, 1997).

O ciclo de transmissão do vírus da dengue mais importante para a saúde pública é o urbano/endêmico/epidêmico que ocorre nos grandes centros. Neste contexto, o vírus é mantido em um ciclo *A. aegypti*–homem–*A. aegypti* com epidemias periódicas e frequentemente com co-circulação de mais de um sorotipo viral na mesma região (hiperendemicidade) (Istúriz *et al.*, 2000; Gubler, 1998).

O vírus da dengue é transmitido ao homem através da picada do vetor infectado, e após um período de incubação de 4 a 7 dias, podendo variar de 2 até 15 dias, a pessoa pode experimentar um início agudo de febre acompanhada de sinais e sintomas inespecíficos. Durante a fase febril, que pode levar de 2 a 10 dias, o vírus da dengue circula no sangue periférico do homem, caracterizando o estágio virêmico da doença (WHO, 2009; Gubler, 1998; WHO, 1997).

As fêmeas dos mosquitos são infectadas por via oral através da ingestão de sangue de indivíduos virêmicos. O vírus infecta o intestino médio do vetor e se dissemina sistemicamente após um período de incubação extrínseco de 8 a 12 dias. A partir de então, o mosquito permanece infectado até o fim da sua vida, podendo transmitir o vírus a outros humanos suscetíveis (WHO, 2009; Gubler, 1998; WHO, 1997).

Muito pouco se conhece sobre a magnitude da viremia necessária para infectar os vetores. Contudo, sabe-se que durante uma infecção humana pelo vírus da dengue, a viremia varia não somente com o dia da doença, mas também de uma pessoa para outra para uma determinada cepa viral, e de uma epidemia para outra para diferentes cepas de um mesmo sorotipo (Rodhain & Rosen, 1997).

As diversas espécies de vetores e as várias cepas de um mesmo vetor têm susceptibilidade distinta à infecção oral pelo vírus da dengue. Surpreendentemente, o *A. aegypti* é menos suscetível à infecção oral do que o *A. albopictus* (Rodhain & Rosen, 1997; Kuno, 1997).

Esta relativa resistência do *A. aegypti* à infecção oral pode estar relacionada com a severidade da doença no homem, pois pode favorecer a propagação de cepas mais virulentas, que produzem maiores titulações virêmicas e causam manifestações clínicas mais graves. Similarmente, a maior susceptibilidade do *A. albopictus* à infecção oral favorece a propagação de cepas que produzem graus de viremia tanto baixo como alto, sendo menor o percentual de infecções com altas titulações virêmicas. Talvez seja por

isso que primatas infectados têm menor viremia e não apresentam sinais da doença (Rodhain & Rosen, 1997).

A dinâmica de replicação do vírus nos mosquitos infectados e o período de incubação extrínseco são influenciados pela temperatura ambiental, pela cepa viral ingerida e, possivelmente, pela espécie e cepa do vetor (WHO, 2009; Rodhain & Rosen, 1997).

A persistência do vírus da dengue em seus hospedeiros invertebrados através da transmissão vertical tem sido considerada. A transmissão vertical não é transovariana, como se pensava, ela ocorre no compartimento genital da fêmea, como óvulos maduros que são fertilizados durante a oviposição (Rodhain & Rosen, 1997).

Estudos experimentais observaram que a taxa de transmissão filial (percentual da prole infectada) também varia com a cepa do vírus e com a espécie e cepa do vetor. Para a mesma cepa viral, as diversas espécies de vetores e as várias cepas do mesmo vetor têm taxas de transmissão filial diferentes. As cepas virais que produzem maiores titulações virêmicas nos mosquitos parecem causar maiores taxas de transmissão filial. Assim, em condições experimentais, o *A. aegypti* raramente transmite a dengue para a sua prole, enquanto que o *A. albopictus* a transmite com taxas intermediárias. Além disso, a taxa de transmissão filial parece decrescer com os sucessivos ciclos ovarianos. Estudos de campo evidenciam a transmissão vertical do vetor à medida que são isolados mosquitos machos infectados, e sugerem que na natureza a taxa de transmissão filial possa ser aumentada por fatores ainda desconhecidos (Rodhain & Rosen, 1997).

Tem sido demonstrado que a transmissão sexual do vírus da dengue entre mosquitos da mesma espécie também pode ocorrer, ou seja, machos podem transmitir sexualmente a infecção para as fêmeas. No entanto, as fêmeas somente transmitem a infecção para os machos verticalmente. Assim, mosquitos machos também contribuem para a persistência viral nas fêmeas e nas próximas gerações de vetores (Rodhain & Rosen, 1997).

A ocorrência de dengue durante a gestação pode acarretar em transmissão da infecção primária ou dos anticorpos maternos para o conceito através da transferência passiva via placenta ou durante o parto (Pouliot *et al*, 2010; Kuno, 1997).

2.1.5. Diagnóstico clínico

A infecção por qualquer um dos quatro sorotipos virais da dengue pode ser assintomática ou sintomática. As infecções sintomáticas podem causar um amplo espectro clínico, que varia desde uma doença febril indiferenciada a uma doença hemorrágica grave e fatal (WHO, 2009; Cunha & Nogueira, 2005; Gubler, 1998; George & Lum, 1997; WHO, 1997).

a) febre da dengue (FD) ou dengue clássico (DC)

As manifestações clínicas da febre da dengue variam com a idade. Normalmente, os lactentes e pré escolares apresentam uma doença febril indiferenciada, por vezes acompanhada de *rash* maculopapular. As crianças maiores e os adultos podem apresentar uma síndrome febril leve ou o quadro clínico clássico (Cordeiro *et al*, 2008; Cunha & Nogueira, 2005; Gubler, 1998; WHO, 1997; George & Lum, 1997).

Na sua forma clássica, a dengue é uma doença febril não fatal. Seu período de incubação usualmente é de 5 a 7 dias, podendo variar de 3 a 14 dias. As características clínicas da dengue incluem febre de início súbito, que pode durar cerca de 5 a 7 dias, associada com uma série de sinais e sintomas não específicos (Cordeiro *et al*, 2008; Cunha & Nogueira, 2005; Gubler, 1998; WHO, 1997; George & Lum, 1997).

Cerca de 6 a 12 horas antes do primeiro aumento da temperatura, pode surgir dor de cabeça, dor nas costas, fadiga, anorexia, mal estar e *rash* (George & Lum, 1997). Há então o desenvolvimento súbito de febre alta, dor de cabeça importante (com dor retro-orbital associada ao movimento dos olhos e congestão conjuntival), mialgia e osteoartralgia intensas. Podem também estar presentes náusea, vômito e anorexia. Tipicamente a febre persiste por 5 a 6 dias, porém, ocasionalmente, no meio desse período ela pode ceder e tornar a aumentar, atingindo uma temperatura ainda maior, caracterizando uma febre de curso bifásico, denominada curva em sela (Cordeiro *et al*, 2008; Cunha & Nogueira, 2005; Gubler, 1998; WHO, 1997; George & Lum, 1997). Esse segundo pico febril pode durar 2 a 3 dias seguido da sua remissão, podendo haver recorrência de dor óssea e muscular. Algumas pessoas não apresentam a febre de curso bifásico, e em outras a febre pode durar 10 dias. A princípio, a frequência cardíaca pode aumentar com a temperatura, mas uma relativa bradicardia é observada depois de

poucos dias, e durante o período de convalescência uma bradicardia absoluta (Cunha & Nogueira, 2005; Gubler, 1998; George & Lum, 1997).

Durante o curso da doença, uma variedade de outros sinais e sintomas não específicos também podem ser observados, incluindo inflamação da garganta, tosse, fotofobia, disúria, alteração do paladar, delírio, letargia, constipação e diarreia. Linfadenopatia cervical posterior e retroauricular são comumente descritas. O meningismo e a encefalopatia têm sido relatados, e a esplenomegalia é rara. Cerca de 10 a 30% dos casos de FD desenvolvem a hepatomegalia (Gubler, 1998; WHO, 1997; George & Lum, 1997).

A presença de *rash* cutâneo parece variar com a cepa viral, porém tem sido descrito em mais de 50% das pessoas infectadas, sendo observado rubor ou manchas eritematosas em face, pescoço e/ou tórax, que surgem pouco antes ou concomitante com a febre, e desaparecem 1 a 2 dias depois do início dos sintomas ou se misturam com o eritema macular ou maculopapular que pode ocorrer entre o segundo e o sexto dia de doença. Geralmente, o segundo *rash* dura em torno de 2 a 3 dias, aparecendo no tronco e se propagando para a face e extremidades. Ocasionalmente, um padrão eritematoso intenso com ilhas de pele normal também é descrito. A remissão do exantema secundário pode ser acompanhada de prurido e descamação palmoplantar. Petéquias dispersas ou confluentes podem aparecer principalmente nas pernas e na mucosa oral no final da fase febril ou pouco depois da febre ceder (Cunha & Nogueira, 2005; Gubler, 1998; George & Lum, 1997).

As manifestações hemorrágicas no dengue clássico não são incomuns e ocorrem em 5 a 30% dos casos, em graus variáveis, de leve a grave, e incluem petéquias, púrpura, epistaxe, gengivorragia, metrorragia e sangramento gastrointestinal, geralmente surgindo entre o quinto e o oitavo dia de doença. Embora menos frequentes, a hematúria, a hemorragia pulmonar e o sangramento intracraniano também têm sido descritos. Os sangramentos importantes podem causar choque e levar à morte, tornando imprescindível a diferenciação dos casos de dengue clássico com complicações hemorrágicas daqueles de febre hemorrágica da dengue (Cordeiro *et al*, 2008; Cunha & Nogueira, 2005; Gubler, 1998; George & Lum, 1997).

O período de convalescência é geralmente prolongado, podendo ser acompanhado de prostração e depressão, principalmente em adultos. No entanto, nenhuma seqüela tem sido associada com a doença (Cunha & Nogueira, 2005; Gubler, 1998; George & Lum, 1997).

Os achados laboratoriais do dengue clássico são neutropenia, seguida por linfocitose, frequentemente associada à atipia linfocitária. A leucopenia é comum, encontrada em 50 a 90% dos casos, e a trombocitopenia, que tem sido descrita em 35 a 50% dos casos, pode estar ou não acompanhada de manifestações hemorrágicas. Na fase aguda da doença, a medula óssea apresenta hipocelularidade, que se normaliza no período de convalescência. Um aumento de eosinófilos e granulócitos tem sido descrito neste mesmo período. Na FD, o hematócrito, a hemoglobina, os tempos de protrombina e tromboplastina parcial são normais, não estando presente nenhum produto da degradação da fibrina. Porém, na FD com complicações hemorrágicas esses últimos achados podem estar alterados (Cordeiro *et al*, 2008; Gubler, 1998; George & Lum, 1997).

A FD pode ser clinicamente confundida com outras doenças virais por apresentarem sinais e sintomas semelhantes, por isso o diagnóstico diferencial deve ser considerado. Além disso, a apresentação clínica da dengue varia com o lugar, o tempo, a idade e o genótipo viral, tornando difícil um diagnóstico preciso baseado apenas em critérios clínicos, sendo necessária a confirmação laboratorial, principalmente nos períodos endêmicos e interepidêmicos (Cordeiro *et al*, 2008; WHO, 1997; George & Lum, 1997).

Assim, a OMS define como caso suspeito de FD a doença febril aguda associada a dois ou mais das seguintes manifestações: cefaléia intensa, dor retro-orbital, mialgia, artralgia, *rash*, leucopenia e manifestações hemorrágicas. Associado a esses sintomas, outros casos confirmados de FD devem ter ocorrido no mesmo tempo e local. Já o caso confirmado de FD contempla a confirmação laboratorial da doença. No Brasil, no curso de uma epidemia, o diagnóstico laboratorial é realizado nos primeiros casos da doença, podendo as próximas confirmações ser feitas por critério clínico epidemiológico (Brasil, 2009b; WHO, 1999; WHO, 1997; Cordeiro *et al*, 2008; George & Lum, 1997).

b) febre hemorrágica da dengue (FHD) e síndrome do choque da dengue (SCD)

A FHD acomete primariamente os menores de 16 anos de idade, mas também pode afetar os adultos. Após um período de incubação que varia de 5 a 8 dias, surge abruptamente a febre alta acompanhada de sinais e sintomas não específicos semelhantes ao do dengue clássico (Cunha & Nogueira, 2005; Gubler, 1998; WHO, 1997; Nimmannitya, 1997).

Nesta fase febril aguda, que tem duração entre 2 e 7 dias, é difícil distinguir a FHD do DC, assim como de outras doenças que apresentam manifestações clínicas semelhantes (Cunha & Nogueira, 2005; Gubler, 1998; WHO, 1997; Nimmannitya, 1997). Assim, o rubor facial, o eritema, a dor de cabeça e dor muscular podem estar presentes. Também são comuns a congestão faríngea, a anorexia, o vômito e a dor abdominal. Algumas vezes, pode ser observada congestão conjuntival. Rinite e tosse são raras, mas a inflamação da garganta pode ocorrer. A febre alta pode levar à convulsão, principalmente em lactentes. São menos frequentes na FHD o *rash* maculopapular, a mialgia e a artralgia (Cunha & Nogueira, 2005; WHO, 1997; Nimmannitya, 1997).

As manifestações hemorrágicas, nesta fase inicial da doença, são leves e incluem a tendência ao surgimento de equimoses, petéquias pequenas e dispersas na pele ou algumas vezes na cavidade oral e subconjuntival. Geralmente, a prova do laço é positiva no início da fase febril. São menos comuns a epistaxe, a gengivorragia e os sangramentos gastrointestinais. A hematúria é rara (Cunha & Nogueira, 2005; WHO, 1997; Nimmannitya, 1997).

Logo após o início da fase febril, o fígado pode estar aumentado, porém sem icterícia. A presença da hepatomegalia no curso da doença varia de uma epidemia para outra, sugerindo que o envolvimento do fígado esteja relacionado com determinados sorotipos/cepas virais, tanto no DC como na FHD. A linfadenopatia generalizada pode ser observada e a esplenomegalia é raramente encontrada em lactentes (Gubler, 1998; WHO, 1997; Nimmannitya, 1997).

O final da fase febril da doença culmina com o estágio crítico da FHD, quando distúrbios circulatórios ou hemorrágicos com variados graus de gravidade surgem concomitantes ou logo após uma rápida queda da temperatura corporal. São observados suor, inquietação e extremidades frias, com poucas alterações na pressão sanguínea e no pulso, refletindo um extravasamento plasmático de grau leve. Estas mudanças nos sinais vitais são pequenas e transitórias nos casos de FHD menos graves, havendo recuperação espontânea ou após um breve período de tratamento. No entanto, nos casos mais extremos, o extravasamento plasmático é crítico, e a doença progride para a SCD (Gubler, 1998; WHO, 1997; Nimmannitya, 1997).

A SCD tem início agudo e pode ocorrer entre o terceiro e o sétimo dia da doença. Os sinais e sintomas inicialmente observados são dor abdominal, frequentemente acompanhada de agitação, pele fria e úmida, pulso rápido e fraco, e

estreitamento da pressão de pulso (≤ 20 mmHg). Nessa situação existe risco de morte iminente e, se o tratamento apropriado não for prontamente instituído, há uma evolução rápida do quadro para um estágio de choque profundo, com pressão sanguínea e pulso indetectáveis. São também descritos a cianose periférica e circumoral, assim como o derrame pleural e a ascite. Apesar da gravidade do quadro, muitos pacientes permanecem conscientes. O curso do choque é curto e, usualmente o óbito ocorre dentro de 12-24 horas, quando não há tratamento adequado (Gubler, 1998; WHO, 1997; Nimmannitya, 1997).

O choque não corrigido pode ser complicado pela acidose metabólica, podendo culminar em coagulação intravascular disseminada, que ocasiona sangramentos maciços, sendo o mais comum o do trato gastrointestinal, podendo ocorrer hematêmese e/ou melena. Em alguns casos, o sangramento pode ser oculto e, se não reconhecido, a doença pode ter um curso ainda mais complexo. O sangramento intracraniano é uma manifestação hemorrágica incomum que pode ocasionar convulsão e coma, porém, quando presente, tem alta taxa de letalidade. A encefalopatia, apesar de infrequente, pode estar associada com os distúrbios metabólicos e eletrolíticos, a hemorragia intracraniana, ou a falência hepática (WHO, 1997; Nimmannitya, 1997).

A patogênese da FHD/SCD é explicada por duas teorias não mutuamente exclusivas. A primeira hipótese (já descrita no item 2.1.1) sugere que as pessoas que experimentam a infecção secundária têm maior risco de desenvolver FHD/SCD devido à presença de anticorpos heterólogos da dengue. A segunda hipótese tem como base a mudança genética do vírus como resultado de um processo seletivo. Essas mudanças genéticas podem causar expressões fenotípicas do genoma viral que podem incluir aumento do poder de replicação viral (causando maior viremia), aumento do potencial epidêmico, e aumento da virulência, ocasionando maior gravidade da doença. É possível que ambos, fatores genéticos virais e imunológicos do hospedeiro, estejam implicadas na patogênese da FHD/SCD (Istúriz *et al*, 2000; Gubler, 1998; Chang, 1997; Henchal & Putnak, 1990).

A fisiopatologia da FHD/SCD envolve o aumento agudo da permeabilidade do endotélio vascular, com conseqüente extravasamento de fluidos e proteínas, principalmente albumina, para os compartimentos intersticiais e cavidades serosas, resultando em hemoconcentração. Esse aumento da permeabilidade vascular parece ser causado por citocinas e mediadores químicos produzidos e secretados pelas células da linhagem mononuclear em resposta à infecção pelos vírus da dengue. Esses mediadores

parecem ter atividade curta, pois a mudança na função vascular é transitória e não têm sido relatadas lesões vasculares destrutivas (Cunha & Nogueira, 2005; Gubler, 1998).

A SCD tem prognóstico favorável quando tratada corretamente, mesmo nos casos de choque profundo, podendo a recuperação ocorrer dentro de 2 a 3 dias. O período de convalescência da FHD, com ou sem choque, é curto e sem intercorrências, e pode estar acompanhado de bradicardia e *rash* petequial confluyente nas extremidades, assim como no DC (Gubler, 1998; WHO, 1997; Nimmannitya, 1997).

Os achados laboratoriais na FHD incluem inicialmente uma contagem de células brancas sanguíneas que pode variar entre leve leucocitose e leucopenia. Já no final da fase febril, há uma queda na contagem de células brancas em decorrência da neutropenia. Após o período febril, ocorre a linfocitose, com presença de linfócitos atípicos. Uma leve albuminúria transitória e sangue oculto nas fezes podem ser encontrados. A trombocitopenia e a hemoconcentração são achados constantes. Entre o terceiro e o oitavo dia de doença, antes da defervescência e antes do início do choque, o número de plaquetas cai ($\leq 100.000 \text{ mm}^3$). Isso ocorre pouco antes ou juntamente com o aumento do hematócrito ($\geq 20\%$), como consequência do extravasamento plasmático. O quanto o nível do hematócrito aumenta está normalmente relacionado com a perda de plasma e com a gravidade da doença. Porém, essa hemoconcentração pode ser afetada pela reposição hídrica e pelo sangramento excessivo. A hipoalbuminemia e a hiponatremia também são achados que evidenciam o extravasamento plasmático. Os tempos de protrombina e tromboplastina parcial podem estar prolongados, e alterações em vários fatores de coagulação são descritos. Além disso, a aspartato aminotransferase (AST) pode estar mais elevada do que a alanina aminotransferase (ALT) (Gubler, 1998; WHO, 1997; Nimmannitya, 1997).

Ao contrário do DC, é possível diagnosticar corretamente a FHD baseado nas manifestações clínicas da doença. Por isso, a OMS orienta a adoção dos seguintes critérios para definição de caso de FHD: febre ou história de febre aguda com duração de 2 a 7 dias (ocasionalmente bifásica); tendências hemorrágicas evidenciadas pela prova do laço positiva, petéquias, equimoses ou púrpura, sangramento de mucosas (do trato gastrointestinal ou outros), hematêmese ou melena; trombocitopenia ($\leq 100.000 \text{ mm}^3$); evidência de extravasamento plasmático manifestado pelo aumento do hematócrito ($\geq 20\%$ do valor basal anterior à doença) ou pela queda do hematócrito ($\geq 20\%$) após tratamento de reposição de volume e presença de derrame pleural, ascite ou hipoalbuminemia (Brasil, 2009b; WHO, 1997; Nimmannitya, 1997).

Para a definição de caso de SCD, a OMS orienta que os critérios da FHD devem ser preenchidos e somados à evidência de falência circulatória manifestada por pulso rápido e fraco, estreitamento da pressão de pulso (≤ 20 mmHg), hipotensão, agitação e pele fria e úmida (WHO, 1997).

De acordo com a OMS, a FHD pode ser classificada em quatro graus, de acordo com a gravidade da doença. Os graus I e II contemplam a FHD sem choque, sendo que no primeiro as únicas manifestações hemorrágicas são a prova do laço positiva e/ou a tendência a equimoses, enquanto que no segundo ocorre sangramentos espontâneos como petéquias, púrpura, equimoses, epistaxe, gengivorragia, e outros. Os graus III e IV são considerados SCD. No grau III a falência circulatória é manifestada por pele fria e úmida, agitação, pulso rápido e fraco, estreitamento da pressão de pulso (≤ 20 mmHg) ou hipotensão. Já no grau IV, há sinais de choque profundo evidenciados por pressão sanguínea e pulso indetectáveis (Brasil, 2009b; WHO, 1999; WHO, 1997; Nimmannitya, 1997).

É importante enfatizar que a diferença entre DC, particularmente os casos com complicações hemorrágicas, e FHD graus I e II é a presença de trombocitopenia com concomitante hemoconcentração (WHO, 1997; Nimmannitya, 1997).

Assim como no DC, durante o início da fase febril da doença, o diagnóstico diferencial deve ser considerado e inclui outras infecções virais, bacterianas e parasitárias que apresentam sinais e sintomas similares aos da FHD, como sarampo, rubéola, influenza, leptospirose, malária, hepatite A, sepse bacteriana, entre outras. No entanto, quando ocorre a queda do número de plaquetas, acompanhada do aumento do hematócrito, o diagnóstico de FHD torna-se evidente (WHO, 1997; Nimmannitya, 1997).

As dificuldades na aplicação dos critérios de FHD na prática clínica, somadas ao aumento de casos de dengue clinicamente grave não atendendo àqueles critérios, levou a OMS a criar uma nova classificação da dengue segundo níveis de gravidade. A dengue não grave se enquadra nos critérios de caso de FD já descrito, sendo subdividida em: dengue com ou sem sinais de alarme (dor abdominal, vômitos persistentes, sangramento das mucosas, letargia/inquietação, aumento do fígado maior do que 2 cm, e aumento do hematócrito concomitante com a diminuição da contagem de plaquetas). A dengue grave agrupa os casos com extravasamento plasmático grave, hemorragia, e comprometimento orgânico grave. Deve-se ter em mente que mesmo pacientes com dengue sem sinais de alerta, podem desenvolver dengue grave (WHO, 2009).

c) apresentações clínicas incomuns

As manifestações clínicas atípicas têm sido relatadas na FD e na FHD/SCD, merecendo destaque as desordens neurológicas e o comprometimento hepático. No entanto, podem também ocorrer e comprometimento esplênico, falência renal e disfunções cardiorrespiratórias.

Segundo Nimmannitya (1997), existem três tipos de sintomas neurológicos associados à dengue. O primeiro é mais comumente observado no DC e abrange dor de cabeça, tonturas, delírio, insônia, agitação e irritabilidade mental. O segundo engloba manifestações mais graves como depressão do sensorio, letargia, confusão, convulsão, meningismo, paresia e coma, sendo ocasionalmente indistinguível de encefalite. Normalmente, o início dos sintomas desses dois primeiros tipos de comprometimento neurológico é observado durante a fase febril, porém pode ocorrer em qualquer fase da doença. Por fim, o terceiro inclui sintomas tardios, que estão relacionados com a encefalopatia pós-infecção, como paralisia das extremidades e da laringe, epilepsia, tremores, amnésia, perda da sensação, psicose maníaca, depressão, demência e síndrome de Guillain-Barré. Todos os quatro sorotipos podem causar estas desordens neurológicas, porém os DENV-2 e 3 têm sido implicados na etiologia das alterações mais importantes (Nimmannitya, 1997).

A meningoencefalite pode ser outra complicação neurológica que inclui convulsão, vômitos, alteração da consciência, sonolência, coma e alucinações, podendo estar acompanhado de sinais de irritação meníngea (Nimmannitya, 1997).

A encefalopatia pode estar associada aos distúrbios metabólicos e/ou ao comprometimento hepático, e também pode ser complicada pela hemorragia intracraniana e/ou pelo extravasamento plasmático, que podem causar herniação cerebral devido ao edema (WHO, 1997; Nimmannitya, 1997).

Tem sido relatado presença de anticorpos IgM específicos para a dengue no líquido cefalorraquidiano de pessoas com sintomas neurológicos. Uma possível explicação seria a capacidade desses anticorpos ou do próprio vírus de atravessar barreira hematoencefálica. Entretanto, tem sido raro o isolamento viral tanto no líquido cefalorraquidiano como no cérebro de casos que evoluíram para o óbito (Nimmannitya, 1997).

A falência hepática pode complicar o curso clínico da doença, pois pode contribuir diretamente para hemorragia e indiretamente para a coagulopatia

intravascular disseminada. Há evidências de que haja um tropismo de certas cepas virais pelos hepatócitos. Porém, ainda não está bem definido se o comprometimento hepático é reflexo da variação da cepa viral ou é uma consequência da predisposição do hospedeiro humano gerada por algumas doenças, como por exemplo, a cirrose alcoólica, dentre outras (WHO, 1997; Nimmannitya, 1997).

Em virtude dessas manifestações clínicas incomuns observadas, o Ministério da Saúde classifica como “caso de dengue com complicações” as situações em que um caso de dengue evolui para a forma grave da doença ou para óbito, porém não apresenta os critérios para ser encerrado como FHD; um caso de dengue que apresente uma das seguintes alterações clínicas e/ou laboratoriais: desordens neurológicas, disfunção cardiorrespiratória, insuficiência hepática, hemorragia digestiva importante, derrame pleural, pericárdico e ascite, plaquetopenia inferior a $20.000/\text{mm}^3$, ou leucometria $\leq 1.000/\text{mm}^3$ (Brasil, 2009b).

2.1.6. Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial da dengue tem como propósito confirmar os casos da doença (possibilitando a detecção precoce dos casos graves e a diferenciação de outras doenças infecciosas de apresentação clínica similar), e dar suporte a vigilância e controle da transmissão do vírus, através da identificação do sorotipo e genótipo circulante (WHO, 2009; Cordeiro *et al*, 2008; Gubler, 1998; Vorndam & Kuno, 1997).

A confirmação laboratorial da dengue envolve o isolamento viral, a detecção do genoma viral, a demonstração do antígeno viral, a sorologia e o estudo histopatológico (Brasil, 2009b; WHO, 1997).

O isolamento viral é o método mais acurado para identificação do sorotipo viral responsável pela infecção. Pode ser realizada em amostras de soro, líquido cefalorraquidiano e fragmentos de tecidos de necropsia, utilizando-se a técnica de imunofluorescência (Brasil, 2009b; Vorndam & Kuno, 1997).

A detecção do genoma viral é feita por reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) e também pode ser realizada em amostras de soro, líquido cefalorraquidiano e fragmentos de tecidos de necropsia (Brasil, 2009b; Who, 1997).

A demonstração do antígeno viral é realizada por imunofluorescência, imunohistoquímica ou ELISA em amostras de soro, tecidos de necropsia ou fluido

cerebroespinhal. A pesquisa de antígenos virais específicos da dengue, do tipo NS1, é realizada em amostras de soro pelo método imunoenzimático (ELISA) (Brasil, 2009b).

Para a sorologia, a captura de anticorpos da classe IgM por MAC Elisa (*IgM antibody capture enzyme-linked immunosorbent assay*) é o método mais empregado. Outras técnicas estão disponíveis, como a pesquisa de IgG (ELISA) e o teste de inibição de hemaglutinação (IH), porém exigem o uso de amostras pareadas da fase aguda e convalescente (Brasil, 2009b; Cunha e Nogueira, 2005; WHO, 1997).

O histopatológico é realizado em amostras de tecidos de necropsia, sendo o diagnóstico presumível após avaliações das lesões anatomopatológicas e confirmado pela pesquisa de antígenos virais por imunohistoquímica (Brasil, 2009b).

O momento adequado para a coleta de sangue e a escolha do tipo de exame para o qual a amostra se destinará são fundamentais para a eficiência do diagnóstico laboratorial e para a interpretação dos resultados obtidos (Cordeiro *et al*, 2008).

Para o isolamento do vírus, detecção do RNA ou demonstração do antígeno viral, a amostra de sangue deve ser coletada durante a fase aguda da doença, quando o vírus permanece detectável na corrente sanguínea até 3-5 dias após o início dos sintomas (WHO, 2009, Cordeiro *et al*, 2008; Vorndam & Kuno, 1997).

A sorologia é o método de escolha quando a amostra de sangue é obtida a partir do final da fase aguda da doença. A pesquisa de anticorpos contra o vírus da dengue também permite verificar se a resposta imune do hospedeiro é primária ou secundária (WHO, 2009, Cordeiro *et al*, 2008).

A infecção primária é caracterizada pelo aumento lento dos anticorpos específicos para a dengue, sendo a IgM o primeiro anticorpo a ser detectado. Os anticorpos IgM são produzidos durante a fase aguda da doença, geralmente a partir do quinto dia, tendo seu maior pico duas semanas após o início dos sintomas aproximadamente, e persistem por no máximo 60 a 90 dias, sendo uma boa medida indicativa de infecção ativa ou recente. A IgG aparece poucos dias após a IgM, geralmente no final da primeira semana do início dos sintomas, permanecendo detectável por vários meses ou até por toda a vida (WHO, 2009, Cordeiro *et al*, 2008; Vorndam & Kuno, 1997).

Na infecção secundária, a titulação dos anticorpos aumenta rapidamente. A IgM, no início da fase de convalescência, apresenta níveis menores quando comparada com a infecção primária, podendo ser indetectável em alguns casos. Já a IgG torna-se

detectável em altos níveis, até na fase aguda da doença (WHO, 2009, Cordeiro *et al*, 2008; Vorndam & Kuno, 1997).

Desta maneira, na infecção primária são detectados anticorpos relativamente monotípicos, enquanto que na infecção secundária são encontrados anticorpos para dois ou mais dos sorotipos da dengue. A especificidade da resposta imune na infecção secundária é uma ampla reação cruzada, isto é, a titulação mais alta é encontrada para o vírus que infectou previamente o hospedeiro, dificultando a interpretação dos testes (Cordeiro *et al*, 2008; Vorndam & Kuno, 1997).

2.1.7. Tratamento

O manejo da FD é de suporte, incluindo hidratação e tratamento dos sintomas, principalmente da febre e da dor. Os salicilatos e os antiinflamatórios não esteróides devem ser evitados pelo potencial que essas drogas têm para causar sangramentos. O tratamento pode ser ambulatorial desde que a desidratação esteja ausente e haja uma boa capacidade para ingestão de líquidos. Os familiares devem ser orientados a procurar o serviço de saúde imediatamente na presença de sinais de alarme (dor abdominal contínua e intensa, extremidades frias e úmidas, vômitos persistentes, sonolência e/ou irritabilidade, hemorragias importantes, diminuição ou ausência de diurese, hipotermia, hipotensão postural e/ou lipotímia, desconforto respiratório). Na vigência de sinais de desidratação; incapacidade de ingestão de líquidos; e/ou de sinais de alarme, a internação deve ser requerida e a hidratação parenteral instituída (Brasil, 2009b; WHO, 2009; Brasil, 2007b; George & Lum, 1997; WHO, 1997). São também indicativos de internação os casos de dengue com descompensação de comorbidades (diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, uso de dicumarínicos, crise asmática, etc.) (Brasil, 2007b).

O tratamento da FHD graus I e II também devem ser de suporte (conforme descrito anteriormente), acrescido da determinação e o acompanhamento do hematócrito, já que o seu aumento em 20% ou mais reflete a ocorrência de extravasamento plasmático, precedendo as alterações no pulso e na pressão arterial, e indica a necessidade de internação para administração de hidratação venosa e maior monitoramento (WHO, 2009; Brasil, 2007b; Nimmannitya, 1997; WHO, 1997). A internação também é indicada nos casos de plaquetopenia $< 20.000/\text{mm}^3$, mesmo sem

repercussão clínica, para realizar avaliação clínica e laboratorial a cada 12 horas (Brasil, 2007b).

O manejo da FHD graus III e IV (SCD) requer pronta e vigorosa terapia de reposição de volume. Pode ocorrer distúrbios hidroeletrólíticos (hiponatremia, acidose metabólica, hipocalcemia e ocasionalmente hipoglicemia), aumentando o potencial para desenvolvimento da coagulopatia intravascular disseminada (CID), que pode favorecer hemorragias importantes e/ou choque irreversível. A correção desses distúrbios é fundamental. Devem ser mensurados o coagulograma, o tempo de protrombina, o tempo parcial de tromboplastina e o tempo de trombina para determinar o início da CID. A hemotransfusão é indicada quando há suspeita de hemorragia interna significativa, cujo reconhecimento pode ser dificultado na presença de hemoconcentração. Nestes casos, o declínio do hematócrito (de 40 a 50%) mesmo depois de adequada reposição de volume aponta para a presença de hemorragia interna significativa, sendo indicada hemotransfusão. O concentrado de hemácias é o mais indicado quando há hemorragias importantes com descompensação hemodinâmica. As plaquetas são utilizadas nos casos de plaquetopenia menor que 50.000/mm³ com suspeita de sangramento do sistema nervoso central e de plaquetopenia inferior a 20.000/mm³ na presença de sangramentos importantes. O plasma fresco deve ser utilizado, juntamente com a vitamina K, nos casos de sangramentos com alterações de TAP (atividade < 40% e INR > 1,25) (WHO, 2009; Brasil, 2007b; Nimmannitya, 1997; WHO, 1997). O prognóstico da SCD depende do diagnóstico precoce e do reconhecimento do extravasamento plasmático (Nimmannitya, 1997).

2.2. O HISTÓRICO DAS EPIDEMIAS DE DENGUE NO BRASIL

A primeira ocorrência de dengue no Brasil foi clinicamente registrada por Antônio Pedro em 1923 na cidade de Niterói (Pedro, 1923). Em 1954, Causey e Theiler realizaram um estudo sorológico de arboviroses no Amazonas e encontraram anticorpos para os sorotipos 1 e 2 da dengue. Entretanto, em nenhum indivíduo menor de 25 anos foi encontrado sorologia positiva, sugerindo que se tratava de infecções prévias (Causey & Theiler, 1958).

Campanhas de erradicação do *Aedes aegypti* para prevenção de epidemias de febre amarela, realizadas pela Organização Panamericana de Saúde (OPAS) nas Américas, nas décadas de 40, 50 e 60 do século passado, contribuíram para a

interrupção da cadeia de transmissão do vírus da dengue na região (WHO, 2009; Istúriz *et al*, 2000; Gubler, 1998).

No entanto, no início da década de 70, as medidas de prevenção, controle e vigilância não foram sustentadas e a reinfestação do mosquito (WHO, 2009; Istúriz *et al*, 2000), após “*o rompimento da lábil barreira que se antepunha às pressões representadas pela existência do vetor em países limítrofes e a circulação do vírus do dengue em todo o Caribe e América Central, desde a pandemia de 1977*” (Osanai, 1983), contribuiu para a reintrodução do vírus da dengue no Brasil (Nogueira *et al*, 2007).

Um surto de dengue ocorrido na cidade de Boa Vista, em Roraima, no final de 1981 e início de 1982, foi documentado clínica e laboratorialmente, causado pelos sorotipos 1 e 4. Nesta ocasião, a Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (SUCAM) detectou alto índice de infestação predial na região, e iniciou um plano emergencial de combate ao vetor (Osanai *et al*, 1983). Como consequência do controle vetorial, não houve registros de dengue no Brasil nos quatro anos seguintes (Nogueira *et al*, 2007).

Entretanto, em 1986, uma epidemia no Estado do Rio de Janeiro foi registrada (Schatzmayr *et al*, 1986), e a partir de então, a dengue tornou-se um problema de saúde pública nacional (Nogueira *et al*, 2007), pois deu início a um período de intensa atividade viral com um grande impacto populacional (Nogueira *et al*, 1999).

2.2.1. A dengue no estado do Rio de Janeiro

O Estado do Rio de Janeiro é uma região importante na epidemiologia da dengue no Brasil, já que foi o local de introdução e disseminação dos sorotipos 1, 2 e 3 no país, além de ser um centro turístico com alta infestação de *Aedes aegypti* (Nogueira *et al*, 2007).

Após Antônio Pedro descrever em 1923 uma doença clinicamente semelhante à dengue em Niterói, nenhum caso foi registrado no Estado do Rio de Janeiro nos 63 anos seguintes (Nogueira *et al*, 1999; Pedro, 1923).

O primeiro surto de dengue do Estado do Rio de Janeiro foi inicialmente identificado no município de Nova Iguaçu, subúrbio localizado a cerca de 25 km do centro da cidade do Rio de Janeiro, em 1986, onde foi isolado o DENV-1 (Schatzmayr *et al*, 1986). Este município tinha uma população numerosa, que diariamente se

deslocava para áreas vizinhas, o que contribuiu para uma rápida disseminação do vírus para outras regiões do estado e do país, ocasionando uma epidemia com estimativa de 95 mil casos notificados no período de 1986-1987 (Nogueira *et al*, 2007; Nogueira *et al*, 1999; Nogueira, 1988).

Devido ao pouco conhecimento sobre a doença, a subnotificação de casos foi observada por estudos sorológicos realizados após a epidemia, sendo feito uma estimativa real de três milhões de casos (Nogueira *et al*, 1999). Foram observados sinais e sintomas de FD, porém, ao longo do curso da epidemia, um aumento de manifestações hemorrágicas foi descrito (Nogueira *et al*, 1988). Nesta ocasião, houve registro de um caso fatal sorologicamente confirmado (Nogueira *et al*, 2007; Nogueira *et al*, 1988), e todas as idades foram afetadas, sugerindo a ausência da infecção na década anterior (Schatzmayr *et al*, 1986).

Os anos seguintes foram caracterizados pela manutenção de um baixo patamar de transmissão da doença. No entanto, em 1990, houve novamente um período de alta atividade viral do DENV-1, durante o qual foi identificado na cidade de Niterói o DENV-2 (Nogueira *et al*, 2007; Nogueira *et al*, 1999; Nogueira, 1990).

A circulação simultânea desses dois sorotipos no Estado do Rio de Janeiro ocasionou, no período de 1990-1991, uma epidemia de dimensão maior que a anterior, com cerca de 140 mil casos notificados (Nogueira *et al*, 2007; Nogueira, 1999).

Nesta epidemia, muitos pacientes apresentaram trombocitopenia e quadro clínico mais grave (NOGUEIRA *et al*, 2007). Em Niterói, um caso fatal de FHD/SCD devido a DENV-2 foi identificado em um jovem de 35 anos com história prévia de infecção pelo DENV-1 em 1987, sorologicamente confirmado pelo IgG para anti-DENV-1, caracterizando infecção secundária (Nogueira *et al*, 1999; Nogueira *et al*, 1991).

O período de 1992-1994 manteve baixo nível de atividade viral (Nogueira, 1999), porém em 1995-1996 outra epidemia foi reconhecida, novamente com circulação dos vírus DENV-1 e DENV-2, sendo notificados 51.465 casos da doença (Nogueira *et al*, 2007; Nogueira *et al*, 1999).

Enquanto em 1997 poucos casos de FD foram notificados, em janeiro de 1998 uma nova epidemia ocorreu no Vale do Paraíba, com rápida disseminação, inclusive para a região dos Lagos, que é uma importante área turística do Estado (Nogueira *et al*, 2007; Nogueira *et al*, 1999), havendo novamente co-circulação dos vírus DENV-1 e DENV-2 (Nogueira *et al*, 2007).

Em dezembro de 2000, o sorotipo DENV-3 foi isolado no Estado, novamente na cidade de Nova Iguaçu, em uma paciente com sintomas de FD (Nogueira, 2001) e também no vetor *Aedes aegypti* (Lourenço-de-Oliveira, 2002). A partir de então, se iniciou um período de co-circulação dos sorotipos DENV-1, DENV-2 e DENV-3 (Nogueira, 2005). A introdução deste novo sorotipo contribuiu para o aumento do número de casos no Estado em 2001 (Nogueira, 2007). No entanto, foi durante o verão de 2002 que ocorreu a maior e mais importante epidemia já observada até então no Estado (Nogueira, 2005), com 288.245 casos notificados, incluindo 1.831 casos de FHD/SCD e 91 mortes (Nogueira, 2007). Neste ano, o Brasil notificou cerca de 800 mil casos da doença (Barreto & Teixeira, 2008).

Uma queda na incidência da doença foi observada após esse ano, porém o aumento da endemicidade foi identificado a partir de 2005, culminando na epidemia de 2008 (Barreto & Teixeira, 2008), quando o Brasil notificou 806.036 mil casos de dengue, com uma incidência de 425,1 casos novos por 100 mil habitantes, sendo que 255.818 destes casos ocorreram no estado do Rio de Janeiro, com uma incidência de 1611,7 novos casos por 100 mil habitantes (Brasil, 2009a).

Em 2009, apesar de haver um decréscimo da incidência da doença em relação ao ano anterior, o Brasil ainda notificou 529.237 casos de dengue, com uma incidência de 276,4 casos novos por 100 mil habitantes. No entanto, o estado do Rio de Janeiro apresentou uma redução considerável do número de casos, notificando 10.970 casos da doença, com uma incidência de 68,5 novos casos por 100 mil habitantes. Destes casos notificados pelo Estado, 2.727 concentrava-se no município do Rio de Janeiro, com uma incidência de 44 novos casos por 100 mil habitantes (Brasil, 2009a).

Até a semana epidemiológica 26 de 2010, 482.284 casos de dengue foram confirmados no Brasil. Foram notificados no país 9.688 casos graves da doença (2.271 FHD e 7.417 DCC) e 367 óbitos (185 por FHD e 182 por DCC). O estado do Rio de Janeiro concentra 16.289 casos de dengue, incluindo 1.368 casos graves (280 FHD e 1.088 DCC) e 23 óbitos (9 por FHD e 14 por DCC) (Brasil, 2010).

Uma avaliação dos meses de janeiro a março/2011 aponta para o registro de 254.734 casos notificados de dengue, sendo a região Sudeste responsável pelo maior número de notificações (81.179). O estado do Rio de Janeiro notificou 31.412 casos (incluindo 1.064 casos graves e 19 óbitos confirmados), sendo o município do Rio de Janeiro responsável por 11.934 destes casos. Ambos, Estado e Município apresentam

uma tendência de aumento da notificação, inclusive dos casos graves, quando comparado ao mesmo período de 2010 (Brasil, 2011).

É importante ressaltar que, entre 2002 e 2006, o DENV-3 foi o sorotipo predominante na maioria dos estados brasileiros, e que entre 2007 e 2009 o DENV-2 voltou a ser o mais frequente, ocasionando um deslocamento dos casos graves para os menores de 15 anos. O monitoramento dos sorotipos circulantes em 2009/2011 aponta para a recirculação do DENV-1, o que pode ocasionar um aumento ainda maior das formas graves da doença, principalmente em crianças e adolescentes, já que na última década houve baixa circulação deste sorotipo (Brasil, 2011; Brasil, 2010).

Além disso, a entrada do DENV-4 no país pelo estado de Roraima e sua disseminação para outras regiões, pois já há registros deste sorotipo viral nas regiões Norte (Amazonas, Pará e Roraima), Nordeste (Bahia, Pernambuco e Piauí) e Sudeste (Rio de Janeiro) (Brasil, 2011), pode culminar em epidemias ainda mais severas (Brasil, 2011; Brasil, 2010).

2.3. A DENGUE NA GESTAÇÃO

O risco de infecção por dengue durante a gestação deve ser levado em consideração, principalmente nos países endêmicos, e a possibilidade de sua ocorrência aumenta frente às maiores epidemias.

As conseqüências da doença na evolução da gravidez, para a gestante e para o concepto, têm sido pouco estudadas e os resultados existentes são contraditórios (León *et al*, 2007; Waduge *et al*, 2006; Restrepo *et al*, 2003). Enquanto alguns trabalhos não encontraram intercorrências no curso da gravidez e parto, tanto para as gestantes quanto para os conceptos, outros estudos relataram a ocorrência de transmissão vertical, parto prematuro, baixo peso ao nascer, óbito materno e fetal, complicações hemorrágicas ocorridas durante e/ou após partos vaginais e cesáreos (Pouliot *et al*, 2010), além de sinais e sintomas de dengue desenvolvidos por recém-natos (RN) que são muitas vezes confundidos com a sepse neonatal (León *et al*, 2007; Maroun *et al*, 2008; Petdachai *et al*, 2004; Kerdpanich *et al*, 2001; Boussemart *et al*, 2001).

Uma recente revisão sistemática, realizada por Pouliot *et al*. (2010), encontrou 30 estudos sobre o tema, sendo 19 relatos de casos, 9 séries de casos e apenas 2 estudos comparativos.

Os relatos de casos e séries de casos sugerem que as conseqüências da dengue durante a gravidez para a gestante e para o concepto dependem da severidade da doença e do período gestacional em que a infecção ocorre (Pouliot *et al*, 2010).

O estado gravídico parece alterar de alguma maneira os aspectos clínicos da dengue, aumentando a possibilidade de desenvolvimento da FHD na infecção primária, diferindo do padrão usual da doença. A observação deste fato foi descrita no Sri Lanka, onde a ocorrência de um excesso de casos (56%) de FHD foi notada nas gestantes com infecção primária (Waduge *et al*, 2006).

As manifestações clínicas da dengue, principalmente a trombocitopenia, o aumento da permeabilidade vascular e os distúrbios da coagulação, podem trazer sérias conseqüências para a gestante e para o concepto (Waduge *et al*, 2006).

As complicações hemorrágicas ocorridas durante ou após o parto tem sido observadas e relatadas por alguns autores. Nas Antilhas Francesas, uma gestante com dengue (IgM/IgG positivas) e achados laboratoriais de trombocitopenia foi submetida ao parto cesáreo por questões obstétricas (febre persistente e apresentação pélvica do concepto) e apresentou dificuldade de homeostase pós cirúrgica (Boussemart *et al*, 2001). Na Malásia, foi relatado um caso de gestante com SCD (IgM/IgG positivas) que, após cesárea (realizada em decorrência de sangramento devido a placenta prévia), apresentou hemorragia complicada pela CID (Ismail *et al*, 2006). No México, uma gestante com FHD (IgM positiva) apresentou sangramento pós cesárea, com hematoma dissecante da artéria uterina esquerda (León *et al*, 2007). Na Índia, foi observada uma gestante com dengue (IgM/IgG positivas) e trombocitopenia, a qual apresentou hemorragia 12 horas após o parto (Singh *et al*, 2008).

As complicações hemorrágicas parecem ser mais comumente observadas quando a dengue ocorre próximo ao parto. A baixa contagem de plaquetas parece não predizer a chance de sangramento. Entretanto, a dengue pode predispor ou potencializar hemorragias em gestantes de alto risco, com placenta prévia, hematoma retroplacentário, etc (Carles *et al*, 1999).

Tem sido sugerido que o parto vaginal deve ser o procedimento obstétrico de escolha no manejo de gestantes com dengue, devido ao risco de sangramentos (Pouliot *et al*, 2010). No entanto, tem sido descrito alguns casos de hemorragia pós-parto vaginal com necessidade de transfusão (Sirinavin, 2004; Chotigeat *et al*, 2003; Chye *et al*, 1997).

As alterações fisiológicas que normalmente ocorrem nos diversos sistemas orgânicos durante o curso de uma gravidez podem ser atenuados pela dengue, dificultando o reconhecimento de alguns sinais fundamentais no diagnóstico da doença. A hemodiluição própria de uma gestação normal pode dissimular a hemoconcentração associada ao extravasamento plasmático da FHD (Singh *et al*, 2008; Waduge *et al*, 2006).

Outras manifestações clínicas da dengue podem ser confundidas com complicações obstétricas. Waduge *et al* (2006) descreveu o caso de uma gestante com tosse e falta de ar que foi diagnosticada como tromboembolismo pulmonar, sendo inicialmente tratada com infusão de heparina. Caso o diagnóstico de dengue não tivesse sido feito a tempo, o tratamento equivocadamente indicado poderia ter exacerbado os efeitos hemorrágicos da FHD. Da mesma maneira, casos de sangramento vaginal decorrentes das manifestações clínicas da dengue foram primariamente associados a causas obstétricas (Waduge *et al*, 2006).

A dengue grave durante a gestação também pode ocasionar o óbito materno. Na Malásia, três gestantes morreram em decorrência de complicações da síndrome do choque da dengue, incluindo a CID e a falência renal (Ismail *et al*, 2006).

O parto prematuro em gestantes com dengue tem sido descrito por alguns autores, sugerindo-se que a dengue durante a gestação seja um possível fator de risco para a prematuridade (Pouliot *et al*, 2010; León *et al*, 2007; Ismail *et al*, 2006). Um caso de parto prematuro, ocorrido na 33ª semana de gestação de uma mulher com dengue (IgM positiva) foi relatado por Boussemart *et al* (2001). Ismail *et al* (2006), na Malásia, descreveram 4 casos de prematuridade dentre 16 gestantes com dengue suspeito ou confirmado. A ocorrência de um parto prematuro na 36ª semana de gestação foi relatada dentre 26 gestantes com dengue confirmado laboratorialmente no Sri Lanka (Waduge *et al*, 2006). O estudo de coorte retrospectiva realizado na Colômbia encontrou três casos (13,6%) de prematuridade dentre 22 RN filhos de mulheres infectadas com dengue durante a gestação e nenhum caso de nascimento prematuro entre as 24 mulheres não infectadas (sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos) (Restrepo *et al*, 2003). No México, ocorreu um caso de ameaça de parto prematuro dentre oito gestantes com dengue confirmado (León *et al*, 2007). Na Guiana Francesa, ocorreram três partos prematuros de conceptos de mulheres com FD (Carles *et al*, 1999).

Apesar do baixo peso ao nascer (BPN) ser descrito por alguns autores, a sua ocorrência enquanto desfecho adverso associado com a exposição intrauterina à dengue

tem que ser analisada com cautela. Esta questão decorre do fato de que a ocorrência de BPN descrita em alguns estudos está associada à prematuridade ou outras patologias e/ou exposições maternas. Isto pode ser observado tanto no estudo de Boussemart *et al.* (2001), com um caso de um RN com BPN e prematuridade, como no de Waduge *et al.* (2006), que descreveu quatro casos de BPN, sendo dois destes considerados secundários à hipertensão materna. Restrepo *et al.* (2003), em seu estudo analítico, encontraram quatro RN com BPN na coorte exposta à dengue e nenhum caso na coorte não exposta, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos. No entanto, em um destes casos, apesar da dengue e do retardo no crescimento terem sido detectados no primeiro trimestre de gestação, a mãe relatava antecedentes de tabagismo.

A dengue durante a gestação também tem sido apontada como possível causa de óbito fetal, principalmente se as manifestações clínicas da doença forem severas e/ou a infecção ocorrer no primeiro trimestre da gestação. Na Malásia, um caso de óbito fetal pode ter ocorrido em virtude da FHD (Ismail *et al.*, 2006). Na investigação realizada no Sri Lanka, houve um aborto concomitante com os sintomas agudos da dengue, neste caso a gestante desenvolveu FHD no primeiro trimestre da gestação (Waduge *et al.*, 2006). No México, foi relatado um caso de ameaça de aborto (León *et al.*, 2007). Na Guiana Francesa, foram descritos três óbitos fetais, entre a 17^a e a 25^a semanas de gestação, seguidos do início da FD (Carles *et al.*, 1999).

Os efeitos produzidos pela dengue na placenta ou na circulação placentária são desconhecidos. Acredita-se que o extravasamento plasmático ocorrido na FHD possa comprometer a circulação fetoplacentária, podendo resultar em óbito fetal (Waduge *et al.*, 2006).

Alguns estudos sugerem que a dengue seja verticalmente transmitida para o feto intrauterino ou no momento do parto (Maroun *et al.*, 2008; Petdachai *et al.*, 2004; Boussemart *et al.*, 2001; Kerdpanich *et al.*, 2001). A imunopatogênese da transmissão vertical não está ainda bem esclarecida (Maroun *et al.*, 2008). Acredita-se que os anticorpos maternos possam atravessar a barreira placentária por transferência passiva (Figueiredo *et al.*, 1994), ou o aumento da permeabilidade vascular na FHD possa resultar em rompimento da barreira placentária e contribuir para a transmissão vertical da infecção (Waduge *et al.*, 2006). Outros autores mencionam a possibilidade da transmissão vertical ocorrer pelo contato direto do concepto (via ingestão, aspiração ou pele) com o sangue (virêmico) materno (Thaithumyanon *et al.*, 1994).

No Brasil, Maroun *et al* (2008) relataram o caso de um RN do sexo feminino, a termo e com peso ao nascer de 3.940g, cuja mãe havia apresentado febre e sintomas compatíveis com dengue 3 dias antes do parto. O concepto no quinto dia de vida apresentou febre, hipoatividade e rash cutâneo. Posteriormente, foi evidenciado plaquetopenia importante e aumento das enzimas hepáticas. O RN recebeu hidratação, transfusão de plaquetas e terapia antimicrobiana por 7 dias pela suspeita de infecção bacteriana, quando a IgM foi positiva pelo método de ELISA, e DENV-2 foi detectado por PCR-RT. A IgM materna também foi positiva.

Boussemart *et al* (2001) descreveram dois casos de transmissão vertical. No primeiro, o RN do sexo masculino, prematuro (33 semanas de gestação), com baixo peso ao nascer (2.000g), e APGAR 8 e 8 no primeiro e no quinto minutos, respectivamente, apresentou no 9º dia da vida trombocitopenia e leucopenia, e no 11º dia febre, diarreia, trombocitopenia severa e leucócitos normais, sendo confirmado dengue no 13º dia (IgM positiva). A mãe (IgM positiva) apresentou febre 10 horas após o parto, de 4 dias de duração, acompanhada de dor de cabeça. No segundo caso, o RN masculino a termo, pesando 3.310g e com Apgar 10 no primeiro e 10 no quinto minutos, apresentou no 3º dia de vida febre, irritabilidade e lesões purpúricas, e no 6º dia trombocitopenia importante, que melhorou no 18º dia sem transfusão. No 9º dia as enzimas hepáticas estavam alteradas. Terapia antimicrobiana foi instituída por suspeita de infecção bacteriana. A mãe apresentou sintomas da dengue acompanhado de trombocitopenia na 38ª semana de gestação, sendo confirmado dengue secundária na mãe (IgM/IgG positivas) e primária no concepto (IgM positiva/IgG negativa).

Na Tailândia, Kerdpanich *et al* (2001) relataram o caso de uma gestante com história de hipertensão crônica controlada, a qual apresentou FHD na 38ª semana de gestação, quando entrou em trabalho de parto e desenvolveu pré eclampsia. O concepto nasceu de parto cesáreo, pesando 2.970 g, com Apgar 7 e 9 no 1º e 5º minutos, respectivamente. Já no primeiro dia de vida apresentou taquipnéia, hipoglicemia, intolerância alimentar, febre, petéquias, hepatomegalia e plaquetopenia. Foi transfundido com plaquetas e recebeu antibioticoterapia por suspeita de infecção bacteriana. No quinto dia de vida, a contagem de plaquetas normalizou. A transmissão vertical foi comprovada pelos achados laboratoriais do sangue materno (IgM positiva), do cordão umbilical e do RN (ambos RT-PCR positivo para DENV-2).

Petdachai *et al* (2004), também na Tailândia, descreveram o caso de uma gestante com FD na 37ª semana de gestação submetida ao parto cesáreo. O RN nasceu

com 3.150g e apresentou no primeiro dia de vida febre e petéquias, sendo iniciada terapia antimicrobiana para sepse neonatal. Evoluiu com taquipnéia, plaquetopenia, queda do hematócrito e hepatomegalia, com aumento da aspartato aminotransferase (AST). O diagnóstico laboratorial foi compatível com infecção secundária materna (IgG maior do que IgM pelo método de ELISA) e primária no RN (IgM cinco vezes maior do que IgG por ELISA e RT-PCR positivo para DENV-1).

León *et al* (2007) descreveram dois RN, filhos de mães com FD e FHD, que apresentaram febre nas primeiras 24 horas de vida. No entanto, ambos tiveram a sepse neonatal como diagnóstico provável. Não foram realizados exames laboratoriais nos RN para confirmar transmissão vertical.

Singh *et al* (2008) relataram um caso de uma gestante que apresentou na 39ª semana de gestação febre alta por um dia e diminuição dos movimentos fetais, sendo o parto cesáreo induzido pela presença de mecônio no líquido amniótico, com consequente diminuição da frequência cardíaca fetal durante o trabalho de parto. No segundo dia de pós-operatório a mulher desenvolveu febre e no quarto dia plaquetopenia, e recebeu transfusão de plaquetas e antibioticoterapia. A IgM e a IgG foram positivas para dengue. O RN apresentou febre no terceiro dia de vida, extremidades frias, rash eritematoso, hepatoesplenomegalia e trombocitopenia, e recebeu transfusão de plaquetas e terapia antimicrobiana por suspeita de sepse neonatal. A IgM do RN foi positiva e DENV-2 foi confirmado por RT-PCR.

Em Bangladesh, uma gestante com 36 semanas de gestação e história de febre, dor no corpo e prova do laço positiva, apresentou no terceiro dia da doença diminuição dos movimentos fetais, sendo realizado parto cesáreo de emergência devido ao sofrimento fetal, sendo detectado mecônio no líquido amniótico. No período de pós-operatório houve persistência da febre, com o aparecimento de gengivorragia. Foram detectados leve derrame pleural bilateral e hepatomegalia. As IgM e IgG foram positivas para dengue nos soros coletados na fase aguda e convalescente da doença, concluindo-se que tratava-se de um caso de FHD por infecção secundária. O RN teve APGAR 6 no primeiro e 8 no quinto minutos, sendo necessárias manobras de ressuscitação. No terceiro dia de vida, ele apresentou febre, dificuldade respiratória e intolerância alimentar, e no terceiro dia de doença evoluiu com plaquetopenia, recebendo transfusão de plaquetas e antibioticoterapia por suspeita de sepse neonatal. No sangue colhido na fase aguda da doença a IgG foi positiva e IgM negativa, e no sangue convalescente, ambas IgM e IgG foram positivos (Fatimil *et al*, 2003).

O período de incubação da dengue nos RN varia entre 2 e 6 dias (Boussemart *et al*, 2001), sendo mais curto nos filhos de mães com infecção secundária (Kerdpanich *et al*, 2001; Boussemart *et al*, 2001) do que naquelas com dengue primária (Petdachai *et al*, 2004; Boussemart *et al*, 2001). Observa-se que a febre é a primeira manifestação clínica dos RN (Maroun *et al*, 2008; Petdachai *et al*, 2004; Kerdpanich *et al*, 2001; Boussemart *et al*, 2001).

Tem sido sugerido que o período gestacional em que a dengue é transmitida para o concepto influencia no desfecho adverso observado (Petdachai *et al*, 2004). A infecção ocorrida no primeiro trimestre da gestação parece aumentar o risco de aborto, como no caso ocorrido no Sri Lanka (Waguge *et al*, 2006). Quando a infecção ocorre no último trimestre ou próximo ao parto, os RN podem apresentar os sinais e sintomas da FD, usualmente com boa recuperação e sem maiores intercorrências (Maroun *et al*, 2008; Tagore *et al*, 2007; Petdachai *et al*, 2004; Kerdpanich *et al*, 2001; Boussemart *et al*, 2001). No entanto, os anticorpos maternos adquiridos pelos conceptos aumentam o risco de FHD e de SCD na infância caso ocorra infecção por outro sorotipo viral (Pouliot *et al*, 2010; Petdachai *et al*, 2004). Além disso, alguns genótipos virais associados às cepas mais virulentas também podem influenciar na gravidade da doença. A via do parto parece não interferir no curso da doença para os RN (Petdachai *et al*, 2004). Nenhum efeito teratogênico da dengue foi descrito até o momento (Carles *et al*, 1999).

O RN pode desenvolver FHD/SCD na infecção primária transmitida verticalmente. Isso ocorre quando a gestante já possui anticorpos (adquiridos antes da gestação) contra algum sorotipo viral da dengue e os transmite para o concepto via placenta. Na vigência de infecção por outro sorotipo viral próximo ao parto, o organismo materno não tem tempo hábil para produzir anticorpos contra este novo sorotipo. Assim, o RN em contato com este novo sorotipo pode desenvolver a FHD/SCD pelo fenômeno da *antibody dependent enhancement* (ADE) (Maroun *et al*, 2008; Fatimil *et al*, 2003; Halstead & O'rourke, 1977).

O diagnóstico de dengue neonatal deve ser considerado nas regiões onde a doença é endêmica e durante as epidemias, mesmo na suspeita de sepse neonatal, principalmente quando a gestante apresenta sinais e sintomas sugestivos da doença. Além disso, quando a gestante apresenta sinais e sintomas da dengue muito próximo ou durante o trabalho de parto, o tempo de observação sobre o concepto deve ser estendido (Boussemart *et al*, 2001), pois se acredita que a transmissão vertical possa ser

favorecida quando a viremia encontra-se alta, ou seja, na fase febril da doença ou na presença de infecção secundária materna (Petdachai *et al.*, 2004), podendo o RN desenvolver doença mais grave (Maroun *et al.*, 2008; Fatimil *et al.*, 2003).

Observa-se em diferentes estudos que as manifestações clínicas da dengue no RN são difíceis de distinguir da sepse neonatal (Maroun *et al.*, 2008; Petdachai *et al.*, 2004; Kerdpanich *et al.*, 2001; Boussemart *et al.*, 2001), contribuindo para a possibilidade da infecção pelo vírus da dengue transmitida da mãe para o concepto ser subdiagnosticada. Além disso, a transmissão vertical pode ocorrer e a infecção ser assintomática no RN (Boussemart *et al.*, 2001).

Outros estudos não encontraram evidências de transmissão vertical da infecção. Um estudo de coorte prospectivo realizado por Tan *et al.* (2008) testou 64 soros de cordão umbilical para anticorpos IgM provenientes de 63 mulheres IgM positivas no momento do parto, e encontrou uma taxa de transmissão vertical de 1,6% e nenhuma diferença nos desfechos gestacionais ocorridos entre as mulheres IgM positivas e negativas. No entanto, para avaliar os resultados encontrados por esta investigação, algumas limitações impostas pelo desenho devem ser levadas em consideração. Primeiramente, a IgM persiste por aproximadamente 60 a 90 dias após a infecção, sendo o método capaz de realizar a detecção somente dentro dos últimos 2-3 meses de gestação, ou seja, excluindo o primeiro e o segundo trimestre. A IgM específica pode não ser detectável em uma proporção de infecções secundárias, o que diminui a sensibilidade do teste para detectar a infecção. Não foram testados pelo método RT-PCR todos os soros, sendo possível que casos assintomáticos tenham sido perdidos e a taxa de transmissão vertical tenha sido subestimada (Tan *et al.*, 2008). Além disso, a utilização do sangue do cordão umbilical para evidenciar a infecção no RN pode não ser adequada, em virtude da possibilidade do soro coletado ser materno, sendo a utilização do sangue periférico do RN o procedimento mais fidedigno para a avaliação da transmissão vertical.

Em Singapura, Tagore *et al.* (2007) relataram o caso de uma primípara de 28 anos, com ameaça de parto prematuro na 35ª semana de gestação, tratada com tocólise e corticoterapia. Internada na 36ª semana por apresentar febre, mialgia, disúria e contrações irregulares por 1 semana, no 5º dia de internação apresentou plaquetopenia e hipotensão. A dengue foi confirmada por PCR-RT, sendo diagnosticado SCD. No 8º dia apresentou sangramento vaginal, abdome flácido, 2 cm de dilatação da cérvix com apagamento parcial, baixa contagem de hemoglobina e TAP/PTT prolongados, sendo

transfundida com plaquetas, plasma e concentrado de hemácias. No 11º dia teve parto vaginal, apresentando eclâmpsia 22 horas depois, sendo necessário intubação orotraqueal. A TC de crânio evidenciou isquemia nos lobos parietal e frontal bilateral. Posteriormente foi diagnosticada encefalopatia reversível secundária a eclâmpsia. Três meses depois, não havia nenhum déficit neurológico. O RN do sexo masculino nasceu saudável, pesando 2560g, com Apgar 9 e 9 (1º e 5º minutos), e PCR-RT negativo para dengue.

Os resultados de um estudo realizado em Ribeirão Preto sugerem a ocorrência transmissão vertical dos anticorpos maternos para os fetos, através da observação do decréscimo das IgG específicas contra o DENV-1, após o nascimento. Entretanto, a ausência de anticorpos IgM nos RN evidencia que os fetos não foram infectados durante a gestação. A ausência de desfechos adversos da gestação corrobora com a hipótese de não infecção intrauterina (Figueiredo *et al*, 1994).

Chhabra & Malhotra (2006), na Índia, descreveram o caso de uma primípara de 25 anos e 37 semanas de gestação que apresentou febre, dor de cabeça, dor generalizada, petéquias e trombocitopenia severa, sendo transfundida com plaquetas, além de edema, hipertensão, leve albuminúria e hepatomegalia com aumento das enzimas hepáticas. O quadro clínico confundiu-se com a síndrome de HELLP¹, sendo realizado parto cesáreo pela apresentação pélvica do concepto e 6 cm de dilatação com apagamento completo (com anestesia geral e transfusão de plaquetas pré e intra operatório). Confirmada FHD com hepatite viral (IgM/IgG positivas). O RN do sexo masculino nasceu saudável, com APGAR 7 e 10 e sorologia negativa para dengue.

A dengue pode ser clinicamente confundida com a síndrome de HELLP, pois ambas podem apresentar trombocitopenia, albuminúria, hemoconcentração, dor abdominal e aumento das enzimas hepáticas (Chhabra & Malhotra, 2006; Waduge *et al*, 2006; Malhotra *et al*, 2006; Phupong, 2001). Por isso, o diagnóstico diferencial deve ser considerado nas áreas endêmicas (Chhabra & Malhotra, 2006).

Apesar de a dengue ser uma doença com altas taxas de incidência, principalmente nos países tropicais e subtropicais, uma baixa taxa de transmissão vertical pode ser observada. Isso pode ser explicado pela questão do subdiagnóstico, ou

¹ A síndrome de HELLP é caracterizada por hemólise (H=*hemolysis*), elevação de enzimas hepáticas (EL=*elevated liver functions tests*) e plaquetopenia (LP=*low platelets count*). É considerada como agravamento do quadro de pré-eclâmpsia, embora possa acompanhar outras doenças (Brasil, 2010).

ainda pela imunidade adquirida pelas mulheres em idade fértil ao longo das epidemias contra os vários subtipos virais (Boussemart *et al*, 2001).

Alguns estudos prospectivos têm sido realizados com o intuito de determinar a incidência de alterações decorrentes da infecção pelo vírus da dengue na gestação. Estes, entretanto, apresentam como limitações o reduzido universo amostral analisado, como a investigação realizada em Medellín, na Colômbia (Restrepo *et al*, 2003), com 22 gestantes, outra no Sri Lanka (Waduge *et al*, 2006), com 26 gestantes, e em Ribeirão Preto (Figueiredo *et al*, 1994), com 10 gestantes.

Neste sentido, as observações existentes necessitam ser reanalisadas com investigações desenhadas com poder de estudo apropriado para confirmar esses achados.

3. JUSTIFICATIVA

À luz dos dados aqui apresentados, os estudos que analisem a associação entre a dengue na gestação e seus efeitos nas condições de saúde das gestantes e seus conceitos podem ser ainda considerados relativamente insuficientes para se determinar a existência de possíveis associações de natureza causal. Muito pouco ainda se conhece sobre os efeitos da dengue na gestante e nos respectivos produtos, sendo necessário o desenvolvimento de mais investigações a fim de que possamos consolidar o conhecimento científico acerca desta temática.

Neste sentido, a consolidação do conhecimento da magnitude desses desfechos adversos é de fundamental importância para que novas práticas sejam tomadas nos serviços de saúde, para a implementação de políticas de vigilância e assistência de forma mais estreita das mulheres grávidas com dengue, dados os possíveis efeitos nocivos sobre a saúde das gestantes e de seus produtos.

Além disso, o presente estudo buscará alcançar resultados que possam contribuir para a elaboração de diretrizes de políticas públicas capazes de reduzir o impacto das complicações causadas pela dengue na saúde da gestante e de seus produtos.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

Explorar os efeitos da dengue ocorrida durante a gravidez nas condições de saúde das gestantes e dos respectivos recém-nascidos.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1) Realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os efeitos da dengue durante a gestação nas condições de saúde da gestante e do concepto.

2) Explorar a distribuição de efeitos reprodutivos na região Sudeste do Brasil em decorrência da infecção por dengue durante a gestação.

Os objetivos propostos foram alcançados por meio do desenvolvimento de dois trabalhos científicos:

Primeiro artigo: Os efeitos da dengue durante a gestação: revisão sistemática da literatura.

Segundo artigo: Mortalidade materna e incidência de dengue na Região Sudeste do Brasil: estudo ecológico no período 2001-2005.

5. PRIMEIRO ARTIGO

Os efeitos da dengue durante a gestação: revisão sistemática da literatura

The effects of dengue during pregnancy: systematic review of literature

Anne Karin Madureira da Mota ¹, Valéria Saraceni ², Sérgio Koifman ¹

¹ Programa de Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil.

² Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro, Brasil.

Resumo

Introdução: O impacto causado pela dengue durante a gestação não está completamente esclarecido, sendo controversa a ocorrência dos desfechos relatados na literatura. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os efeitos descritos da dengue durante a gestação. **Fonte de dados:** Foi realizada uma revisão sistemática de artigos identificados nas bases de dados *MEDLINE*, *LILACS*, *COCHRANE* e *SCIELO* utilizando os descritores de assunto *dengue* combinado com *pregnancy*, sem restrição de ano de publicação. Estudos adicionais foram identificados nas referências de revisões sistemáticas identificadas na pesquisa eletrônica, além da indicação de artigos por *experts*. **Seleção dos estudos:** Foram incluídos artigos que trataram de desfechos adversos ocorridos nas condições de saúde das gestantes e/ou dos conceitos, e associados à exposição a dengue na gestação. **Extração dos dados:** Foi realizada de forma independente por dois autores por meio de um formulário pré-estabelecido. **Síntese dos dados:** Nos 19 artigos selecionados para a realização da revisão, os desfechos encontrados de maior relevância foram o sangramento vaginal (RR= 9,1; p<0,01); ameaça de parto prematuro (RR= 3,7; p<0,01); parto prematuro (frequência em expostos cerca de duas vezes maior que na população geral, com diferença significativa entre os grupos); sofrimento fetal (frequência de 21,6% apenas em expostos, p=0,002); óbito fetal (taxa de mortalidade fetal de 131,5/1000 nascidos vivos no grupo exposto versus 18/1000 na população geral de gestantes, p<0,0001); baixo peso ao nascer (com médias dos pesos ao nascer nos grupos exposto e não exposto, respectivamente, de 2.909 e 3.205,7, p=0,045); índice de APGAR menor que 7 no 5º minuto após o parto (incidência de 29,7% apenas entre os conceitos de gestantes expostas, p=0,0002); e 100% de transmissão vertical de IgG. **Conclusão:** Os resultados desta revisão geram indícios de que a exposição a dengue durante a gestação seja fator de risco para diversos desfechos adversos ocorridos nas condições de saúde das gestantes e seus produtos.

Palavras-chave: dengue; gestação; mortalidade; risco; revisão sistemática

Abstract

Introduction: The impact of dengue during pregnancy is not completely understood, and controversial occurrence of outcomes reported in the literature. **Objective:** To conduct a systematic review of the literature of the effects described of dengue during pregnancy. **Data Sources:** We performed a systematic review of articles identified in MEDLINE, LILACS, COCHRANE and SCIELO database using descriptors dengue combined with pregnancy, with no restriction on year of publication. Additional studies were identified in the references of systematic reviews identified in electronic searches, as well as indication of articles by experts. **Study selection:** We included articles that addressed adverse outcomes occurred in the health status of pregnant and/or conceptus, and associated with exposure of dengue in pregnancy. **Data extraction:** We performed independently by two authors using a pre-established form. **Data synthesis:** Of the 19 articles selected for carrying out the review, the outcomes of greatest relevance were found vaginal bleeding (RR=9.1, $p<0.01$); threat of premature delivery (RR=3.7, $p<0.01$), preterm delivery (often in exposed about two times higher than the general population, with significant difference between groups), fetal distress (21.6% frequency of exposed only, $p=0.002$), fetal death (fetal mortality rate of 131.5/1,000 live births in the exposed group versus 18/1000 in the general population of pregnant women, $p<0.0001$), low birth weight (with mean birth weight in exposed and unexposed groups, respectively, 2909 and 3205.7, $p=0.045$), APGAR score less than 7 at 5 minutes after delivery (incidence of 29.7% only among the conceptus of pregnant women exposed, $p=0.0002$), and 100% of vertical transmission of IgG. **Conclusion:** The results of this review generate evidence that exposure to dengue during pregnancy is a risk factor for many adverse outcomes occurred in the health of pregnant women and their products. **Key-words:** dengue; pregnancy; mortality; risk; systematic review

Introdução

Com uma estimativa de 100 milhões de casos por ano no mundo, a dengue é considerada a arbovirose mais comum e um dos maiores problemas de saúde pública dos trópicos ^{1,2,3,4,5}.

Desde a reintrodução das epidemias pelo vírus da dengue no Brasil a partir da década de 1980, os adultos jovens têm sido os mais atingidos pela doença ⁶. Entretanto, uma elevação no número de casos de crianças infectadas, tanto no Brasil como em outros países, tem sido descrita nos últimos anos ^{6,7,8}.

Assim, o risco de infecção por dengue durante a gestação deve ser considerado, principalmente nos países endêmicos, aumentando a probabilidade de sua ocorrência frente às maiores epidemias.

O impacto causado pela dengue durante a gestação não está completamente esclarecido, sendo controversa a ocorrência dos desfechos relatados na literatura ^{9,10,11}.

No entanto, é plausível supor que a relativa imunossupressão fisiológica materna durante a gestação possa contribuir para ocorrência de infecções que evoluam com maior gravidade em gestantes. Adicionalmente, a infecção pode contribuir para aumentar a susceptibilidade fetal à infecção congênita, podendo assim desencadear desfechos adversos na saúde de ambos, gestantes e conceptos^{5,8,12}.

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os efeitos descritos da dengue durante a gestação, abrangendo tanto as condições de saúde da gestante como as do concepto.

Metodologia

Foi realizada uma revisão sistemática de artigos identificados nas bases de dados eletrônicas *MEDLINE*, *LILACS*, *COCHRANE* e *SCIELO* utilizando os descritores de assunto *dengue* combinado com *pregnancy*, sem restrição de ano de publicação. Esta revisão adotou a metodologia descrita por Liberati e colaboradores¹³, sendo incluídos os artigos identificados na pesquisa eletrônica (n=96), artigos adicionais identificados nas revisões sistemáticas (n=4), e artigos indicados por especialistas (n=2).

Foram elegíveis os trabalhos que utilizaram como população de estudo as gestantes e/ou recém-natos, tendo como exposição de interesse a ocorrência da dengue durante a gestação. Para serem incluídos na revisão, os artigos deveriam tratar de desfechos adversos ocorridos nas condições de saúde das gestantes e/ou dos conceptos, serem associados à exposição a dengue na gestação, e constituírem estudos descritivos e/ou analíticos. Foram excluídos neste trabalho os artigos de revisão sistemática, meta-análise, relatos de casos, cartas ao editor, artigos abordando exclusivamente as características de pesquisa básica ou clínica relativa à dengue.

A seleção dos artigos identificados ocorreu por meio da leitura dos títulos e resumos de todas as publicações inicialmente identificadas sobre o tema de estudo. A avaliação da elegibilidade foi realizada de forma independente por dois autores (AKMM e SK), sendo os desacordos resolvidos por consenso.

Para extração dos dados dos artigos selecionados, foi construído um formulário, o qual incluiu: a identificação dos autores; local de realização do estudo; ano da publicação; desenho do estudo; tamanho da população do estudo; idade das gestantes; idade gestacional e/ou trimestre da gestação de ocorrência da dengue; critérios de determinação do diagnóstico de infecção (laboratorial e/ou clínico-epidemiológico);

sorotipo viral; classificação clínica da dengue (febre da dengue, febre hemorrágica da dengue, ou síndrome de choque da dengue); e desfechos adversos ocorridos na gestante e/ou no conceito referente à ocorrência da dengue durante a gestação. Os desfechos de interesse incluíram a realização de parto cesáreo, sangramento vaginal, hemorragias obstétricas, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, ameaça de parto prematuro, parto prematuro (antes de 37 semanas de gestação), baixo peso ao nascer (menor que 2.500g), retardo no crescimento uterino, anomalia congênita, índice de APGAR menor do que 7, óbito fetal (entre a 22^a semana de gestação e o nascimento), óbito perinatal (da 22^a semana de gestação ao 7^o dia de vida), óbito neonatal precoce (do 1^o ao 7^o dia de vida), óbito materno (durante a gestação e até o 42^o dia pós parto), sofrimento fetal, aborto, transmissão vertical da infecção (sinais e sintomas de dengue neonatal comprovada ou não pela presença de imunoglobulina M, IgM), e transmissão vertical de imunoglobulina G (IgG) materna.

Foi realizado um teste piloto com quatro dos artigos incluídos, selecionados aleatoriamente. Um dos autores (AKMM) realizou a extração dos dados dos artigos, enquanto outro (SK) verificou a conformidade dos dados extraídos. As divergências foram resolvidas por discussão entre os autores da revisão.

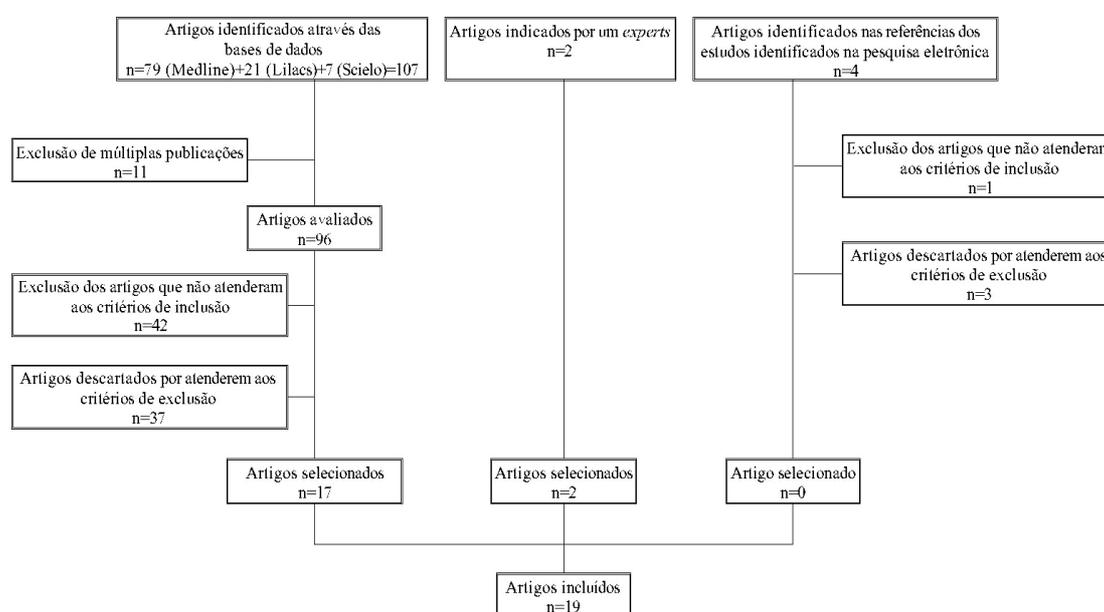
A análise das séries de casos incluiu a determinação das distribuições de frequência, bem como medidas de tendência central e dispersão relativas aos desfechos de interesse. Nos estudos de coorte, quando possível, a razão de riscos (RR) dos eventos adversos foi estimada. Não foi possível conduzir uma meta-análise dos estudos comparativos devido à heterogeneidade dos desfechos mensurados nos estudos analisados.

Resultados

Na pesquisa pela web foram identificados 79 artigos na base de dados *MEDLINE*, 21 artigos na base *LILACS*, 7 artigos na base *SCIELO*, não sendo encontrado artigos na base *COCHRANE*. Foi observado que as três bases de dados compartilhavam 2 artigos, as bases *LILACS* e *SCIELO* tinham 3 artigos iguais, as bases *MEDLINE* e *SCIELO* também tinham 2 estudos em comum, e as bases *MEDLINE* e *LILACS* tinham 2 artigos idênticos. Depois do ajuste das duplicidades, 96 artigos foram avaliados, sendo 42 (43,8%) eliminados por claramente não atenderem os critérios de inclusão pré-estabelecidos após leitura de seus resumos. Assim, 54 estudos foram

examinados com maior detalhe, dos quais 37 foram descartados, sendo as seguintes causas de exclusão observadas nesta etapa: relatos de casos – 26 (48,1%); cartas ao editor – 5 (9,3%); pesquisa básica/clínica – 3 (5,6%); e revisões sistemáticas – 3 (5,6%). Desta maneira, foram incluídos 17 artigos a partir da busca nas bases de dados. Dos quatro estudos adicionais identificados nas referências das revisões sistemáticas, nenhum foi selecionado, pois 1 não atendia os critérios de inclusão, 2 foram excluídos por serem relatos de casos, e 1 tratava-se de pesquisa básica/clínica. Os artigos indicados por especialistas atenderam aos critérios de elegibilidade sendo incluídos na seleção, totalizando assim 19 artigos selecionados para a realização da revisão (figura 1).

Figura 1- Diagrama de fluxo de seleção dos estudos



Os artigos científicos selecionados encontravam-se nos idiomas Inglês, Francês, Espanhol e Português.

Do ponto de vista do desenho de estudo, foram incluídos 14 estudos de série de casos e 5 estudos de coorte. Os estudos foram realizados em onze países entre os anos de 1965 a 2010, entre os quais 3 na Colômbia, 3 na Guiana Francesa, 2 no Brasil, 2 em Cuba, 2 na Malásia, 2 no Sri Lanka, 1 no México, 1 na Índia, 1 no Sudão, 1 na Tailândia e 1 no Vietnam (tabelas 1 e 2).

Todos os artigos selecionados confirmaram laboratorialmente a exposição das gestantes ao vírus da dengue, com exceção de três ^{11,14,15}, nos quais, 27,3%, 29% e

100% das gestantes expostas tiveram, respectivamente, seus diagnósticos estabelecidos mediante critério clínico-epidemiológico.

Os desfechos de interesse encontrados pelos estudos selecionados foram os seguintes:

- Sangramento vaginal: descrito por quatro séries de casos ^{9,16,17,18} com uma frequência mediana de ocorrência em 9% das gestações (mínima de 3,8% e máxima de 38,5%). Dois estudos de coorte também descreveram a ocorrência deste desfecho, tendo se observado uma razão de riscos, RR = 9,1 (incidência de 37,5% em gestantes expostas e 4,1% em não expostas à dengue, $p < 0,01$) ¹⁴. O outro estudo ¹⁹ relatou a ocorrência do desfecho apenas no grupo de exposição, com incidência de 17,9%.

- Ameaça de aborto: foi descrita por uma série de casos, com uma frequência de 12,5% ¹⁰, e dois estudos de coortes ^{14,19}. Um dos estudos de coorte relatou uma RR = 3,5 (incidência de 29,2% no grupo exposto à dengue e 8,3% no grupo não exposto, $p=0,068$) ¹⁴. O outro estudo de coorte descreveu uma incidência de 13,2% entre gestantes expostas e 5,3% entre não expostos, com RR = 2,5 ($p=0,215$) ¹⁹.

- Abortamento espontâneo: foi relatada sua ocorrência em quatro séries de casos ^{9,17,18,20} e também em dois estudos de coorte ^{14,19}. Entre as séries de casos, o desfecho apresentou frequência mediana de 6,3% (mínimo de 3,8% e máximo de 12,5%). Nos estudos de coorte, foi descrita uma incidência de aborto de 8,3% em gestantes expostas à dengue, e nenhum caso naquelas não expostas ($p=0,245$) ¹⁴. No segundo estudo ¹⁹, as incidências observadas foram de 5,1% no grupo de exposição e nenhum caso nas não expostas ($p=0,246$).

- Pré-eclâmpsia: relatada em um estudo de série de casos ²¹, com uma frequência de 6,7%, e em dois estudos de coorte. No primeiro estudo ¹⁴, foi relatada uma incidência de pré-eclâmpsia de 8,3% em gestantes expostas à infecção por dengue e 4,1% nas não expostas (RR = 2,0, $p=0,55$), enquanto que no segundo trabalho, as incidências foram de, respectivamente, 7,7% e 5,3% (RR= 1,4, $p=0,50$) ¹⁹.

- Ameaça de parto prematuro: relatada por quatro estudos de séries de casos ^{9,10,20,22}, com uma frequência mediana de 45,8% (mínima 12,5% e máxima de 55,0%), e por dois estudos de coorte. Entre estes, um estudo relatou incidência de 13,3% em gestantes

expostas à infecção e 3,6% nas não expostas (RR= 3,7, $p < 0,01$)²³. No outro trabalho¹⁴, as incidências observadas foram, respectivamente, de 25% e 16,6% (RR = 1,5, $p = 0,471$).

- Parto prematuro: sua ocorrência foi descrita em nove estudos de série de casos^{9,15,16,17,18, 20,21,22,24} e três estudos de coorte^{11,14,19}. Dentre as séries de casos, a frequência mediana de parto prematuro foi de 17,9% (mínimo de 3,8% e máximo de 53,8%). Em série de casos de gestantes com confirmação laboratorial para dengue na Guiana Francesa, subsequentemente acompanhadas, foi observada frequência de parto prematuro de 21%, cerca de duas vezes mais elevada que a existente na população geral, com diferença significativa entre os grupos²². Entre os estudos de coorte, um trabalho¹⁴ relatou incidência de parto prematuro de 12,5% em gestantes expostas à infecção e nenhum caso entre as não expostas ($p = 0,117$). Em outra investigação¹¹, as incidências observadas foram, respectivamente, de 13,6% e zero ($p = 0,10$); e no terceiro trabalho¹⁹, as incidências em ambos os grupos foram similares, 7,7% ($p = 1,0$).

- Parto cesáreo: em seis estudos de série de casos^{9,10,16,17,18,21} foi descrita a realização de parto cesáreo em gestantes expostas à infecção pelo vírus da dengue, com uma frequência mediana de 22,4% (mínimo de 6,7%, máximo de 53,8%).

- Hemorragia pós-parto: foi relatada em três estudos de série de casos^{9,10,20}, com frequência mediana de 8,1% (mínimo de 2,6%, e máximo de 12,5%).

- Sofrimento fetal: foi relatado em quatro estudos de série de casos^{9,17,20,22}, com frequência mediana de 11,5% (mínimo de 9,4% e máximo de 30,8%). Este desfecho adverso também foi descrito por três estudos de coorte, tendo a incidência descrita de sofrimento fetal em expostas a infecção por dengue na gestação variado entre 10%²³, 13,6%¹¹ e 21,6%¹⁹. Em todos estas investigações, não foi observada a ocorrência do desfecho nas gestantes não expostas à infecção, diferença esta estatisticamente significativo ($p = 0,002$) no estudo de Restrepo *et al*¹⁹.

- Óbito materno: foi descrito em cinco estudos de série de casos^{9,16,17,20,21}. Entre os estudos de série de casos, a frequência mediana de óbito materno foi de 15,4% (mínimo

de 1,9% e máximo de 21,7%). A incidência de óbito materno no estudo de coorte entre as gestantes expostas foi de 2,6%, e inexistente entre as gestantes não expostas ¹⁹.

-Baixo peso ao nascer (BPN): desfecho relatado em seis estudos de série de casos ^{9,16,17,18,21,24}, com uma frequência mediana de 19,9% (mínimo de 6,7% e máximo de 41,7%). Um estudo de coorte ¹¹ relatou incidência de 18,8% de baixo peso ao nascer em gestantes expostas a infecção pela dengue e nenhum caso no grupo de gestantes não expostas. As distribuições de peso ao nascer em ambos os grupos foram, respectivamente, de: peso médio ao nascer, 2.909 g (mínimo de 1.200 g e máximo de 4.000 g) e 3.205,7 g (mínimo de 2.547 g e máximo de 3.750 g), $p=0,045$. Em outra coorte ¹⁹, foi descrito 10,8% de baixo peso ao nascer no grupo de gestantes expostas e 10,3% no grupo de gestantes não expostas à infecção.

- Óbito fetal: sete estudos de série de casos relataram a ocorrência de óbito fetal ^{9,15,17,20,21,22,24}, tendo uma frequência mediana de 7,7% (mínimo de 1,0%, e máximo de 13,6%). Carles *et al* ²⁴ descrevem a ocorrência de óbitos fetais em 13,6% das gestações que apresentaram infecção por dengue, observando-se uma proporção de 1,9% nas demais gestantes da unidade de Ginecologia no mesmo hospital na Guiana Francesa ($p=0,2$). Em outro estudo de série de casos ²² a taxa de mortalidade fetal encontrada nas gestantes expostas à dengue foi de 131,5/1.000, contra 18,0/1.000 na população geral de gestantes ($p<0,0001$).

- Óbito perinatal: foi descrito por três estudos de série de casos ^{9,16,17}, com frequência mediana de 7,7% (mínimo de 5,7% e máximo de 8,9%).

- Índice de APGAR: o relato de índice de APGAR menor que 7 no 5º minuto após o parto foi descrito por dois estudos de coorte ^{11,19}. Em um dos estudos, a incidência deste desfecho foi observada em 37,5% dos recém-natos de mães expostas à dengue na gestação (média de 7,4, sendo o valor mínimo de 2 e máximo de 10), verificando-se a presença de valores adequados (Apgar variando de 9 a 10) no grupo de gestantes não expostas a infecção (média de 9,9, sendo mínimo de 9 e máximo de 10) ¹¹. No outro estudo, o índice de APGAR menor que 7 no 5º minuto teve uma incidência de 29,7% entre os conceptos de gestantes expostas à infecção, observando-se igualmente a ausência do desfecho em produtos de gestantes não expostas, $p=0,0002$ ¹⁹. Já em relação

à aferição do indicador no 10º minuto, o índice de APGAR médio foi de 8,9 no grupo de conceptos de gestantes expostas, e 9,9 no grupo de filhos de gestantes não expostas à infecção ¹¹.

- Transmissão vertical da infecção e/ou de anticorpos maternos: quatro estudos de série de casos ^{9,17,22,25} e dois estudos de coorte ^{19,26} descreveram a transmissão vertical da infecção. O desfecho apresentou uma frequência mediana de 19,1% (mínimo de 10,5% e máximo de 57,1%) entre as séries de casos. Tan *et al* ²⁶ encontraram apenas uma amostra de soro do cordão umbilical com IgM positiva entre 64 testados (1,6%). Restrepo *et al* ¹⁹ relataram dois (5,4%) recém-natos com titulação positiva para IgM.

A transmissão vertical dos anticorpos maternos (IgG) foi descrita por dois estudos de série de casos, com uma frequência de 100% em ambos ^{27,28}. Watanaveeradej *et al* ²⁷ avaliaram não só a transmissão da IgM e IgG da mãe para o concepto através da placenta, mas também o intervalo de tempo para que essa imunoglobulina se tornasse indetectável no sangue dos lactentes. Estes autores descreveram que dos 250 pares de soros avaliados (materno e do cordão umbilical), 96,8% dos soros maternos eram soropositivos (IgG +), e todas as mães soropositivas transferiram anticorpos (IgG) para seus respectivos conceptos ²⁷. Adicionalmente, 52,9% dos soros dos cordões tinham titulações maiores do que aquelas observadas nos soros maternos, sugerindo um transporte ativo de anticorpos através da placenta ²⁷. A média das subclasses das IgG 1, 2, 3 e 4 nos soros maternos foi de, respectivamente, 53,1, 8,4, 0,14, e 1,1 mg/dl, e nos soros dos cordões da ordem de 87,0, 11,7, 0,11 e 1,0 mg/dl, observando-se um predomínio da subclasse 1 ²⁷. O seguimento dos soros de 101 conceptos foi realizado, observando-se que 3% negataram os anticorpos aos 2 meses de idade; 19% aos 4 meses; 72% aos 6 meses; 99% aos 9 meses e 100% aos 12 meses, sendo a meia vida observada dos anticorpos maternos nos conceptos de 41,2 dias ²⁷.

Figueiredo *et al* ²⁸ observaram que, em uma amostra de dez soros (maternos e fetais) avaliados no nascimento, todas as mães apresentavam titulação positiva para IgG, e apenas duas mulheres apresentaram positividade para IgM. Todos os recém-natos apresentaram títulos positivos para IgG e negativos para IgM. Foi também observado que em três casos, a titulação sérica era maior nos soros fetais que nos maternos. Adicionalmente, foi relatado o decréscimo da titulação sérica de IgG para dengue tipo 1, sendo ainda detectável em 7 de 8 lactentes testados aos 3 meses de idade, e após 8

meses, negativa em 6 de um total de 6 lactentes avaliados; em relação à IgM, esta encontrava-se já negativa os 3 meses de vida em 4 de 4 lactentes²⁸.

- Outros desfechos: os artigos selecionados para esta revisão incluíram o relato da ocorrência de outros desfechos reprodutivos subsequentes à infecção pela dengue durante a gestação.

O retardo no crescimento intrauterino foi descrito por dois estudos de coorte^{11,23}, sendo que em um deles, observou-se uma incidência deste desfecho da ordem de 10% no grupo de gestantes expostas a infecção e 3,6% nos conceptos das gestantes não expostas, RR = 2,8, $p < 0,01$ ²³. O outro estudo relatou uma incidência de 4,5% do mesmo desfecho nos conceptos de gestantes expostas, e a ausência de casos entre aqueles cujas mães não apresentaram a infecção na gestação, $p = 0,47$ ¹¹.

A ocorrência de anomalias congênitas foi descrita por um estudo de série de casos¹⁵ com frequência de 0,96%, incluindo assimetria da mandíbula e pé torto bilateral em uma única criança. Um estudo de coorte¹⁹ também descreveu o desfecho apenas no grupo exposto, sendo da ordem de 8,8% ($p = 0,096$), compreendendo as seguintes anomalias: foveolas pré-auriculares, hemangiomas frontal e occipital, e linha simiana unilateral, todas descritas em uma mesma criança. Outra criança apresentou micrognasia, nevus frontal e arqueamento acentuado de sobrancelhas; e uma terceira criança apresentou ectrodactília¹⁹.

Em outro estudo de coortes, foi relatada uma incidência de ruptura precoce de membrana em 16,6% das gestantes expostas à infecção, versus uma incidência de 4,1% naquelas não expostas, RR = 4,1 ($p = 0,173$)¹⁴.

A incidência de parto distócico em estudo de coortes foi de 33,3% entre gestantes exposta à infecção e de 14,3% naquelas não expostas, RR = 2,3 (IC95% 1,03-8,71)²³. Este último estudo também descreveu uma incidência de placenta patológica diagnosticada por ultrassonografia em 6,7% das gestantes expostas à infecção e nenhum caso entre as não expostas²³.

A ocorrência de hematoma retroplacentário foi descrita por dois estudos de série de casos, com frequências variando de 1,9%⁹ a 2,6% em período febril e sem hipertensão associada²².

O óbito neonatal precoce foi mencionado em um estudo de série de casos, com uma frequência de 6,3%²⁰. Também a ocorrência de descolamento prematuro da placenta foi descrita por um estudo de série de casos, com uma frequência de 2,6%²².

Tabela 1. Estudos de Série de Casos

| Autor/ano/país | Idade materna | TG/IG | Avaliação da exposição | Sorotipo viral | Classificação da dengue | Desfechos |
|---|--|--|--|---------------------------------------|--|---|
| Kariyawasam, S. & Senanayake, H./2010/Sri Lanka | Mín. 22 e máx. 41 anos | 20% 2º trimestre 80% 3º trimestre | 40% IgM + e IgG - (infecção primária) 60% IgM + e IgG + (infecção secundária) | NI | 20% FD 20% FHD grau I 46,7% FHD grau II 6,7% FHD grau III 6,7% FHD grau IV | 6,7% óbito materno 6,7% pré-eclampsia 6,7% parto prematuro 6,7% parto cesáreo 13,3% óbitos fetais 6,7% baixo peso ao nascer |
| Adam, I. et al./2010/Sudão | Média de 28,9 anos (dp: 6,8) | IG média de 29,4 semanas (dp: 8,2) | 100% IgM + | NI | 58,9% FD 23% FHD 15,3% SCD | 6,4% sangramento vaginal 21,7% óbito materno 17,9% parto prematuro 10,2% parto cesáreo 24,3% baixo peso ao nascer 8,9% óbito perinatal |
| Basurko, C. et al./2009/Guiana Francesa | Mín. 15 e máx. 35 anos (média de 26,4) | 5,7% 1º trimestre 94,3% 2º trimestre | 56,6% IgM + 37,7% detecção viral + 5,7% soroconversão | 70% DENV-2 25% DENV-1 5% DENV-3 | 100% FD | 3,8% sangramento vaginal 41,5% ameaça de parto prematuro 19,6% parto prematuro 3,8% aborto espontâneo 21,6% parto cesáreo 1,9% hematoma retroplacentário 9,8% hemorragia pós parto 1,9% óbito materno 3,8% óbito fetal 9,4% sofrimento fetal 12,8% baixo peso ao nascer 5,7% óbito perinatal 15% transmissão vertical da infecção |
| Alvarenga, C. F.; et al./2009/Brasil | Média de 24 anos | 7,7% 1º trimestre 7,7% 2º trimestre 84,6% 3º trimestre | 100% diagnósticos confirmados laboratorialmente | NI | 69,2% FD 23,1% FHD 7,7% SCD | 53,8% parto prematuro 38,5% sangramento vaginal 15,4% óbito materno 7,7% aborto 53,8% parto cesáreo 30,8% sofrimento fetal 41,7% baixo peso ao nascer 7,7% óbito fetal 7,7% óbito perinatal 23,1% transmissão vertical da infecção |
| León, R. R., et al./2007/México | Mín. 19 e máx. 33 anos | 12,5% 1º trimestre 25% 2º trimestre 62,5% 3º trimestre | 100% gestantes IgM + | NI | 37,5% FD 62,5% FHD | 12,5% ameaça de parto prematuro 12,5% hemorragia pós parto 50% parto cesáreo 12,5% - ameaça de aborto |

| | | | | | | |
|---|--|--|--|--|---|---|
| Ismail, N. A. M., et al./2006/Malásia | Média de 30,19 anos (dp: 6,85) | IG média de 24,4 semanas | 50% gestantes IgM + 68,8% gestantes IgG + | NI | 68,8% FD 12,5% FHD 18,8% SCD | 18,8% óbito materno 6,3% aborto 50% ameaça de parto prematuro 25% parto prematuro 6,3% hemorragia pós parto 6,3% óbito fetal 12,5% sofrimento fetal 6,3% óbito neonatal precoce |
| Waduge, R., et al./2006/Sri Lanka | Média de 29 anos (dp: 4,2) | 3,8% 1º trimestre 7,7% 2º trimestre 77% 3º trimestre 11,5% pós parto imediato | 65,3% IgM + (infecção primária) 35,7% IgM e IgG + (infecção secundária) | NI | 38,5% FD 23,1% FHD grau I 38,5% FHD grau II | 3,8% aborto 3,8% parto prematuro 23,1% parto cesáreo 11,5% sangramento vaginal 15,4% baixo peso ao nascer |
| Malhotra, N, et al./2006/Índia | NI | 25% 1º trimestre 37,5% 2º trimestre 37,5% 3º trimestre | 100% sorologias + | NI | 75% FD 25% FHD | Nenhum desfecho adverso associado com a dengue |
| Watanaveeradej, V., et al./2003/Tailândia | Média de 26,4 anos (mín. 15 e máx. 45) | NI | 96,9% soropositivas | 93,3% DENV-1 93,9% DENV-2 95,5% DENV-3 95,1% DENV-4 | NI | 100% transmissão vertical anticorpos maternos |
| Carles, G. et al./2000/Guiana Francesa | NI | 10,5% 1º trimestre 31,6% 2º trimestre 57,9% 3º trimestre | 100% confirmação laboratorial | NI | 100% FD | 55% ameaça de parto prematuro 22% parto prematuro 13,2% óbito fetal 10,5% sofrimento fetal 10,5% transmissão vertical da infecção 2,6% óbito neonatal 2,6% hematoma retroplacentário 2,6% complicação hemorrágica severa intra parto 2,6% descolamento prematuro placenta |
| Carles, G., et al./1999/Guiana Francesa | NI | 13,6% 1º trimestre 40,9% 2º trimestre 45% 3º trimestre | 68,2% IgM + 27,3% soroconversão 4,5% ↑ 4 vezes ou mais nas IgG e IgM | 18,2% DENV-2 4,5% DENV-1 | 100% FD | 27,3% baixo peso ao nascer 13,6% óbito fetal 13,6% parto prematuro |
| Feranandez, R., et al./1994/Cuba | NI | NI | 22% (13/59) AcIH + 54,5% (6/11) AcFC + | 100% DENV-2 (por suposição) | NI | 57,1% transmissão vertical da infecção |
| Figueiredo, L. T. M., et al./1994/Brasil | NI | 100% entre a 10ª e a 28ª semana de gestação por suposição | 100% sorologia + | 100% DENV-1 | NI | 100% transmissão vertical anticorpos maternos |
| Mirovsky J. et al./1965/Vietnam | NI | 13,5% concepção 57,7% 1º trimestre 8,7% 2º trimestre 20,2% NI | 100% critério clínico-epidemiológico | NI | NI | 16,6% parto prematuro 0,96% óbito fetal 0,96% anomalia congênita |

N: número da amostra; TG/IG: trimestre da gestação ou idade gestacional de ocorrência da dengue; CE: coorte exposta; CNE: coorte não exposta; FD: febre da dengue; FHD: febre hemorrágica da dengue; SCD: síndrome do choque da dengue; NI: não informado.

Tabela 2. Estudos de Coorte

| Autor/ano/país | N | Idade materna | TG/IG | Avaliação da exposição | Sorotipo viral | Classificação da dengue | Desfecho | % Expostas | % Não expostas | p-valor | RR (IC95%) |
|---------------------------------------|--------------------|---|--|---|----------------|---|----------------------------------|------------|----------------|---------|---------------|
| Barroso, R. L., et al./2010/Cuba | CE: 30 CNE: 56 | NI | NI | CE: IgM + | CE: DENV-3 | NI | Ameaça de parto prematuro | 13,3% | 3,6% | 0,000 | 3,7 |
| | | | | | | | Placenta patológica | 6,7% | 0 | - | - |
| | | | | | | | Parto distócico | 33,3% | 14,3% | 0,039 | 3 (1,03-8,71) |
| | | | | | | | Sofrimento fetal | 10% | 0 | - | - |
| | | | | | | | Retardo crescimento uterino | 10% | 3,6% | 0,000 | 2,8 |
| Restrepo, B. N., et al./2002/Colombia | CE: 24 CNE: 24 | CE: média de 23,8 anos (mín.=16 e máx.=38) CNE: média de 23,7 anos (mín.=16 e máx.=38) | 50% 1º trimestre 33,3% 2º trimestre 16,7% 3º trimestre | 71% IgM + 29% critério clínico-epidemiológico | NI | 8,3% FHD 91,7% FD (68,2% com manifestações hemorrágicas) | Ameaça de aborto | 29,2% | 8,3% | 0,068 | 3,5 |
| | | | | | | | Aborto | 8,3% | 0 | 0,245 | - |
| | | | | | | | Ameaça de parto prematuro | 25% | 16,6% | 0,471 | 1,5 |
| | | | | | | | Parto prematuro | 12,5% | 0 | 0,117 | - |
| | | | | | | | Sangramento vaginal | 37,5% | 4,1% | 0,000 | 9,1 |
| | | | | | | | Ruptura precoce de membrana | 16,6% | 4,1% | 0,173 | 4,0 |
| | | | | | | | Pré-eclâmpsia | 8,3% | 4,1% | 0,550 | 2,0 |
| Restrepo, B. N., et al./2004/Colombia | CE: 39 CNE: 39 | Coortes semelhantes quanto à média de idade (p=0,631) | 30,8% 1º trimestre 33,3% 2º trimestre 35,9% 3º trimestre | CE: realizados ELISA e RT-PCR | NI | 35,9% FHD 64,1% FD (64% com manifestações hemorrágicas) | Sangramento vaginal | 17,9% | 0 | 0,005 | - |
| | | | | | | | Ameaça de aborto | 13,2% | 5,3% | 0,215 | 2,5 |
| | | | | | | | Aborto | 5,1% | 0 | 0,246 | - |
| | | | | | | | Parto prematuro | 7,7% | 7,7% | 1,000 | 1,0 |
| | | | | | | | Pré-eclâmpsia | 7,7% | 5,3% | 0,500 | 1,5 |
| | | | | | | | Óbito materno | 2,6% | 0 | - | - |
| | | | | | | | Sofrimento fetal | 21,6% | 0 | 0,002 | - |
| | | | | | | | APGAR < 7 no 5º min | 29,7% | 0 | 0,0002 | - |
| | | | | | | | Anomalia congênita | 8,8% | 0 | 0,096 | - |
| | | | | | | | Baixo peso ao nascer | 10,8% | 10,3% | 1,000 | 1,0 |
| | | | | | | | Transmissão vertical da infecção | 5,4% | 0 | - | - |
| Tan, P. C. et al./2008/Malásia | CE: 63 CNE:2468 | CE: média de 30,6 anos (dp: 5,2) CNE: média de 29,2 anos (dp: 4,9) | 100% 3º trimestre | CE: 100% IgM + CNE: 100% IgM - | NI | NI | Transmissão vertical da infecção | 1,6% | 0 | - | - |
| | | | | | | | | | | | |
| Restrepo, B. N., et al./2003/Colombia | CE: 22 CNE: 24 | CE: média de 23,7 anos e CNE: 23,6 anos (t de Student p=0,477) | 45,4% 1º trimestre 36,4% 2º trimestre 18,2% 3º trimestre | GE: 72,7% - mães IgM + 27,3% - mães com critério clínico epidemiológico | NI | NI | Parto prematuro | 13,6% | 0 | 0,101 | - |
| | | | | | | | Sofrimento fetal | 13,6% | 0 | 0,101 | - |
| | | | | | | | Retardo no crescimento uterino | 4,5% | 0 | 0,47 | - |
| | | | | | | | Apgar < 7 no 5º minuto | 37,5% | - | - | - |
| | | | | | | | Baixo peso ao nascer | 18,8% | - | - | - |

N: número da amostra; TG/IG: trimestre da gestação ou idade gestacional de ocorrência da dengue; RR: razão de risco; IC95%: intervalo de confiança de 95%; CE: coorte exposta; CNE: coorte não exposta; FD: febre da dengue; FHD: febre hemorrágica da dengue; NI: não informado.

Discussão

Os resultados desta revisão de literatura são sugestivos de que a exposição a dengue durante a gestação possa estar associada à ocorrência de desfechos adversos nas condições de saúde das gestantes e dos respectivos conceptos.

O sangramento vaginal foi um dos achados relevantes desta revisão. Foi observada uma razão de riscos deste desfecho 9,1 vezes maior entre gestantes expostas à dengue relativamente às não expostas¹⁴, sendo esta heterogeneidade nas distribuições estatisticamente significativa ($p < 0,01$). A ocorrência de sangramento vaginal pode ser uma manifestação clínica da dengue consequente à trombocitopenia e/ou ao aumento da permeabilidade vascular, que ocorre por mecanismos patogênicos ainda pouco conhecidos, provavelmente mediados por citocinas e mediadores químicos secretados durante a resposta imune^{3,29}. Entretanto, devemos considerar que tal desfecho pode representar uma ameaça para a continuidade da gestação, podendo induzir ao aborto ou a ameaça de sua ocorrência.

Os riscos de abortamento espontâneo e de ameaça de aborto parecem aumentar quando a dengue ocorre no primeiro trimestre da gestação, como no estudo de série de casos de Waduge *et al*¹⁸, os quais descreveram um aborto em uma gestante com febre hemorrágica da dengue (FHD) no primeiro trimestre da gestação. Nos estudos analisados nesta revisão, a minoria das gestantes apresentou a dengue durante o primeiro trimestre da gestação. Os poucos estudos com relatos da doença ocorrendo em sua maioria no primeiro trimestre, incluíram coortes com reduzido universo amostral, o que pode ter contribuído para a observação de resultados estatisticamente não significativos.

Outro importante achado foram os elevados percentuais de ameaça de parto prematuro, gerando indícios de que a dengue durante a gestação seja um possível fator de risco para a sua ocorrência. Esta revisão evidenciou uma alta frequência deste evento entre os estudos de séries de casos (mediana de 45,8%), além de uma razão de riscos 3,7 vezes maior entre gestantes expostas a dengue em relação às não expostas ($p < 0,01$)²³. Da mesma maneira, o parto prematuro parece ser um desfecho de ocorrência factível em gestantes expostas a dengue, sendo descrito no estudo de Carles *et al*²², com uma frequência duas vezes maior neste grupo em relação à população geral de gestantes ($p < 0,05$).

Uma observação relevante desta revisão foi o relato da ocorrência de óbito fetal subsequente à infecção por dengue na gestação. Carles *et al*²² descreveram taxa de mortalidade fetal da ordem de 131,5/1000 nascidos vivos no grupo de gestantes expostas à dengue, versus 18/1000 na população geral de gestantes ($p < 0,0001$). Os efeitos introduzidos pela dengue na placenta ou na circulação placentária são desconhecidos. No entanto, acredita-se que o extravasamento plasmático ocorrido na FHD possa comprometer a circulação fetoplacentária, podendo resultar em óbito fetal/perinatal¹⁸, embora a ocorrência de óbito fetal tenha também sido observada em gestantes com febre da dengue (FD), como no estudo de Carles *et al*²⁴.

Há, ainda, evidências de que a dengue grave pode ocasionar o óbito materno, em virtude da elevada distribuição deste desfecho nos estudos de séries de casos (mediana de 15,4%). As causas do óbito materno estão relacionadas com a falência múltipla de órgãos e/ou com a coagulopatia intravascular disseminada (CID) presentes na doença grave, como relatado em diversos estudos^{9,15,17,19,21}.

Outro achado relevante foi a observação de uma incidência elevada de baixo peso ao nascer (BPN) nas séries de casos (mediana de 19,9%), além do relato de Restrepo *et al*¹¹ relativo à diferença estatisticamente significativa entre as médias dos pesos ao nascer nos grupos expostos e não expostos à dengue na gestação, respectivamente, pesos médios de 2.909 g e 3.205,7 g ($p = 0,045$). Entretanto, o BPN enquanto desfecho adverso associado à exposição intrauterina à dengue necessita ser analisado com cautela, uma vez que o BPN poder estar associado à prematuridade ou outras patologias e/ou exposições maternas. Relatos neste sentido foram descritos por Kariyawasam & Senanayake²¹ e Alvarenga *et al*¹⁷, com casos de recém-natos com BPN e prematuridade; por Waduge *et al*¹⁸, que descreveram caso de BPN secundários à hipertensão arterial materna; e por Restrepo *et al*¹¹, que apresentaram caso de BPN e tabagismo.

No que diz respeito à transmissão vertical da infecção, enquanto os estudos de série de casos apresentam uma proporção elevada de ocorrência deste desfecho (mediana de 19,1%), o estudo de coorte de Tan *et al*²⁶ descreveu uma taxa de transmissão vertical de 1,6%. Entretanto, para avaliar os resultados encontrados por esta investigação, algumas limitações impostas pelo desenho devem ser levadas em consideração. Primeiramente, a IgM persiste por aproximadamente 60 a 90 dias após a infecção, sendo o método capaz de realizar sua detecção somente nos últimos 2-3 meses de gestação, isto é, excluindo o primeiro e o segundo trimestre. A IgM específica pode

não ser detectável em uma proporção de infecções secundárias, o que diminui a sensibilidade do teste para detectar a infecção. Todos os soros analisados não foram testados pelo método RT-PCR, sendo possível que casos assintomáticos tenham sido perdidos, e a taxa de transmissão vertical tenha sido subestimada. Além disso, a utilização do sangue do cordão umbilical para evidenciar a infecção no recém-nascido pode não ser adequada, sendo a utilização do sangue periférico do recém-nascido o procedimento mais fidedigno para a avaliação da transmissão vertical.

A imunopatogênese da transmissão vertical não está ainda bem esclarecida³⁰. Acredita-se que os anticorpos maternos possam atravessar a barreira placentária por transferência passiva²⁸, ou que o aumento da permeabilidade vascular na FHD possa resultar em rompimento da barreira e contribuir para a ocorrência desse desfecho¹⁸. Além disso, supõe-se que a transmissão vertical da infecção possa ser influenciada pelo período gestacional de exposição materna à dengue, aumentando o risco deste evento quando a infecção ocorre no último trimestre da gravidez ou próxima ao parto^{30,31,32,33,34}, como observado na série de casos de Carles *et al*²².

A transmissão vertical da infecção se traduz em dengue neonatal, a qual tem manifestações clínicas de difícil distinção com a sepse neonatal, o que pode contribuir para que a dengue transmitida da mãe para o concepto seja subnotificada^{30,32,33,34}. Outra possível explicação para o subregistro no diagnóstico é que a infecção seja assintomática no recém-nascido³⁴. Por esta razão, o diagnóstico de dengue neonatal deve sempre ser considerado nas regiões onde a doença é endêmica ou durante epidemias. Adicionalmente, quando a gestante apresenta sinais e sintomas da dengue muito próximo ou durante o trabalho de parto, o tempo de observação sobre o concepto deve ser estendido³⁴. Este procedimento apóia-se no fato de se acreditar que a transmissão vertical da infecção possa ser favorecida quando a viremia encontra-se elevada, ou seja, na fase febril da doença, ou na presença de infecção secundária materna³², podendo o recém-nascido vir a desenvolver um quadro mais grave da doença^{30,35}. Em contrapartida, a não ocorrência da transmissão vertical da infecção poderia ser decorrência da imunidade adquirida pelas mulheres em idade fértil ao longo das epidemias contra os vários subtipos virais³⁴.

Outro resultado digno de menção foi a frequência observada de 100% de transmissão de anticorpos maternos (IgG) para o concepto encontrada pelos dois estudos de séries de casos que investigaram este desfecho^{27,28}. Nesse sentido, devemos refletir sobre a possibilidade de que a transmissão vertical das IgG aumente o risco de

FHD e de SCD na infância, caso ocorra infecção por outro sorotipo viral ^{8,32}. Adicionalmente, o recém-nascido pode desenvolver FHD/SCD na infecção primária transmitida verticalmente. Isso ocorre quando a gestante já possui anticorpos adquiridos antes da gestação contra algum sorotipo viral da dengue, e os transmite para o concepto via placenta. Na vigência de infecção por outro sorotipo viral próximo ao parto, o organismo materno não teria tempo hábil para produzir anticorpos contra este novo sorotipo. Assim, o recém-nascido em contato com este novo sorotipo circulante poderia desenvolver a FHD/SCD ^{30,35}.

Por fim, a exposição materna ao vírus da dengue durante a gestação pode ter sido responsável pela observação de 29,7% dos recém-nascidos com índice de Apgar menor do que 7 no 5º minuto, condição ausente no grupo sem antecedentes de dengue gestacional, $p < 0,0002$ ¹⁹.

Pode-se concluir através desta revisão, que a dengue na gestação não é inócua, e os riscos para gestantes e conceptos variam de acordo com a gravidade da doença, e do período gestacional em que a infecção ocorre. A gravidade da infecção pelo vírus da dengue é determinada por fatores de risco associados com o vírus e com o hospedeiro humano, sendo a hiperendemicidade um dos mais importantes, pois aumenta a probabilidade de ocorrência de cepas mais virulentas e infecções secundárias ^{5,8,36,37}.

Na infecção secundária, a existência de anticorpos heterólogos facilita a penetração do vírus nas células hospedeiras. Ao não conseguirem neutralizá-lo, propicia-se a infecção de um número maior de células alvo, obtendo-se titulações virais mais elevadas. Este processo é conhecido como *antibody dependent enhancement* (ADE), e tem sido relacionado com a patogênese da febre hemorrágica da dengue (FHD) e da síndrome do choque da dengue (SCD) ^{3,36,38,39,40}.

No entanto, o estado gravídico parece alterar de alguma forma os aspectos clínicos da dengue, aumentando a possibilidade de desenvolvimento da FHD na infecção primária, diferindo do padrão usual da doença. A observação deste fato foi descrita no Sri Lanka, onde a ocorrência de um excesso de casos (56%) de FHD foi relatada em gestantes com infecção primária ¹⁸.

Por esta razão, deve-se guardar atenção, pois o reconhecimento de alguns sinais fundamentais no diagnóstico da dengue pode ser dificultado pelas alterações fisiológicas que normalmente ocorrem nos diversos sistemas orgânicos durante o curso de uma gravidez. A hemodiluição própria de uma gestação normal pode dissimular a hemoconcentração associada ao extravasamento plasmático da FHD ^{18,41}, e as

manifestações clínicas da dengue, principalmente a trombocitopenia, o aumento da permeabilidade vascular e os distúrbios da coagulação, podem trazer sérias consequências para a gestante e para o concepto¹⁸.

O impacto gerado para os serviços de saúde pelas consequências da dengue na gestação inclui o aumento dos custos hospitalares decorrente do tratamento das complicações subjacentes à exposição. Adicionalmente, os fatores relacionados com a falta de ações de prevenção e capacitação de profissionais de saúde voltadas para os riscos específicos aos quais as gestantes estão expostas, podem ser importantes definidores do padrão dos desfechos adversos observados.

Algumas limitações deste trabalho devem ser consideradas. Primeiramente, a maioria dos estudos incluídos nesta revisão são de base hospitalar, o que pode ter ocasionado uma superestimação dos desfechos encontrados. Adicionalmente, 14 dos 19 artigos analisados constituem séries de casos, ou seja, apontam resultados na ausência de grupos de comparação, impossibilitando estimar a magnitude relativa das frequências dos desfechos adversos descritos entre gestantes expostas e não expostas à dengue. Por último, o reduzido universo amostral dos estudos analíticos não permitiu a observação de resultados estatisticamente significativos para muitos desfechos. Por esta razão, os estudos que analisem a associação entre a dengue na gestação e seus efeitos nas condições de saúde das gestantes e seus conceptos podem ser ainda considerados relativamente insuficientes para se determinar a existência de possíveis associações de natureza causal. Neste sentido, a consolidação do conhecimento da magnitude desses desfechos adversos é de fundamental importância para que novas práticas sejam tomadas nos serviços de saúde, e para a implementação de políticas de vigilância e assistência de forma mais estreita das mulheres grávidas com dengue, considerando-se os possíveis efeitos nocivos sobre a saúde das gestantes e de seus produtos.

Conclusão

Os resultados desta revisão geram indícios de que a exposição à dengue durante a gestação seja fator de risco para diversos desfechos adversos ocorridos nas condições de saúde das gestantes e seus produtos. Entretanto, em virtude de que a maior parte dos artigos analisados serem estudos de série de casos, e a maioria dos estudos analíticos realizados apresentem reduzido universo amostral, as evidências descritas não são suficientemente robustas para confirmar a existência de associações de natureza causal,

necessitando seus resultados ser confirmados por meio de investigações futuras com desenho e/ou poder de estudo apropriado.

Referências Bibliográficas

1. Centers for Disease Control and Prevention. *Dengue homepage* [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2009 [acesso em: 05/05/2010]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/dengue/epidemiology/index.html>.
2. Gibbons, R. V.; Vaughn, D. W. Dengue: an escalating problem. *BMJ*. 2002; 324: 1563-6.
3. Gubler, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clinical Microbiology Reviews*. 1998; 11 (3): 480-96.
4. Kuno G. *Factors influencing the transmission of dengue viruses*. In: GUBLER, D. J., KUNO, G. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Wallingford: Cab. International, 1997, p. 70-88.
5. World Health Organization. *Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control – new edition*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009. 147p.
6. Cavalcanti, L. P. *et al.* Change in age pattern of persons with dengue, Northeastern Brasil. *Emerging Infectious Disease*. 2011; 17 (1): 132-4.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue*. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 160p.
8. Pouliot, S. H., *et al.* Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2010; 65 (2): 107-18.
9. Basurko C. *et al.* Maternal and foetal consequences of dengue fever during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009; 147: 29-32.
10. León, R. R. *et al.* Dengue durante el embarazo: comunicación de casos. *Ginecol Obstet Mex*. 2007; 75 (11): 687-90.
11. Restrepo, B. N. *et al.* Dengue em el embarazo: efectos en el feto y el recién nacido. *Biomédica*. 2003; 23 (4): 416-23.
12. Malhotra N., Chanana C.; Kumar S. Dengue infection in pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2006; 94: 131-2.

13. Liberati A. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009; 6(7): 1-28.
14. Restrepo, B. N. J. *et al.* Efectos Del virus Del dengue durante el embarazo. Medellín, Colombia. *Infectio.* 2002; 6 (4): 197-203.
15. Mirovsky, J. *et al.* Influence de la dengue sur la grossesse et le foetus. *Gyn. Obst. (Paris).* 1965; 64 (5): 673-6.
16. Adam, I. *et al.* Maternal and perinatal outcomes of dengue in PortSudan, Eastern Sudan. *Virology Journal.* 2010; 7: 153.
17. Alvarenga, C. F. *et al.* Dengue during pregnancy: a study of thirteen cases. *American Journal of Infectious Disease.* 2009; 5 (4): 298-303.
18. Waduge R. *et al.* Dengue infections during pregnancy: a case series from Sri Lanka and review of the literature. *J Clin Virol.* 2006; 37: 27-33.
19. Restrepo, B. N. *et al.* Dengue y embarazo en Antioquia, Colombia. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública.* 2004; 22 (1): 7-14.
20. Ismail N. A. M. *et al.* Dengue in pregnancy. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2006; 37 (4): 681-3.
21. Kariyawasam, S. & Senanayake, H. Dengue infections during pregnancy: case series from a tertiary care hospital in Sri Lanka. *J Infect Dev Ctries.* 2010; 4 (11): 767-75.
22. Carles, G. *et al.* Dengue et grossesse: étude de 38 cas en Guyane Française. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2000; 29: 758-62.
23. Barroso, R. L. *et al.* Repercusión Del dengue serotipo 3 sobre el embarazo y producto de la concepción. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología.* 2010; 36(2): 42-50.
24. Carles G.; Puffer H.; Talarmin A. Effects of dengue fever during pregnancy in French Guiana. *Clinical Infectious Disease.* 1999; 28: 637-40.
25. Fernandez, R. *et al.* Estudio de la relación dengue-embarazo en un grupo de madres cubanas. *Rev Cubana Med Trop.* 1994; 46 (2): 76-8.
26. Tan, P. C. *et al.* Dengue infection in pregnancy: prevalence, vertical transmission and pregnancy outcomes. *Obstetrics & Gynecology.* 2008; 111 (5): 1111-7.
27. Watanaveeradej, V. *et al.* Transplacentally transferred maternal-infant antibodies to dengue virus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2003; 69 (2): 123-8.

28. Figueiredo, L. T. M.; Carlucci, R. H.; Duarte, G. Estudo prospectivo com lactentes cujas mães tiveram dengue durante a gravidez. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*. 1994; 36 (5): 417-21.
29. Kurane I.; Ennis, F. A. *Immunopathogenesis of dengue virus infection*. In: Gubler, D. J., Kuno, G. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Wallingford: Cab. International, 1997, p. 273-90
30. Maroun, S. *et al.* Case report: vertical dengue infection. *J. Pediatr.* 2008; 84 (6): 556-9.
31. Tagore, S.; Yim, C. F.; Kwek, K. Dengue haemorrhagic fever complicated by eclampsia in pregnancy. *Singapore Med. J.* 2007; 48 (10): 281-3.
32. Petdachai, W. *et al.* Neonatal dengue infection: report of dengue fever in a 1-day-old infant. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health.* 2004; 35 (2):403-7.
33. Kerdpanich, A. *et al.* Case report: perinatal dengue infection. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* 2001; 32 (3): 488-93.
34. Boussemart, T. *et al.* Prenatal transmission of dengue: two new cases. *Journal of Perinatology.* 2001; 21: 255-257.
35. Fatimil, L. E. *et al.* Vertical transmission of dengue: first case report from Bangladesh. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* 2003; 34 (4): 800-3.
36. Istúriz R. E.; Gubler, D. J.; Castillo, J. B. Dengue and dengue hemorrhagic fever in Latin America and the Caribbean. *Infectious Disease Clinics of North America.* 2000; 14 (1): 121-40.
37. Gubler, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem. *Emerging Infectious Disease.* 1995; 1 (2): 55-7.
38. Chang, G. J. *Molecular biology of dengue viruses*. In: Gubler, D. J., Kuno, G. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Wallingford: Cab. International, 1997, p. 175-198.
39. Henchal, E. J.; Putnak, R. The Dengue Viruses. *Clinical Microbiology Reviews.* 1990; 3 (4): 376-96.
40. Halstead, S. B. & O'rourke, E. J. Dengue viruses and mononuclear phagocytes. *The Journal of Experimental Medicine.* 1977; 146: 201-17.
41. Singh N. *et al.* A successful management of dengue fever in pregnancy: report of two cases. *Indian Journal of Medical Microbiology.* 2008; 26 (4): 377-80.

6. SEGUNDO ARTIGO

Este trabalho foi submetido aos Cadernos de Saúde Pública em 06 de julho de 2011, tendo sua versão final reapresentada em 08 de fevereiro de 2012, e aceita em 15 de março de 2012, sendo intitulado “*Mortalidade materna e incidência de dengue na Região Sudeste do Brasil: estudo ecológico no período 2001-2005*”.

ARTIGO ORIGINAL

Mortalidade materna e incidência de dengue na Região Sudeste do Brasil: estudo ecológico no período 2001-2005

Maternal mortality and impact of dengue in Southeastern Brazil: ecological study in the period 2001 and 2005

*Anne Karin Madureira da Mota*¹, *Adalberto Luiz Miranda Filho*¹, *Sérgio Koifman*¹, *Valeria Saraceni*²

¹ Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

² Superintendência de Vigilância em Saúde, Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

Correspondência: A. K. M. Mota. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz. Rua Leopoldo Bulhões 1480, sala 821, Rio de Janeiro, RJ. 21041-210, Brasil. annekarinmm@gmail.com

Resumo

O objetivo desse estudo foi explorar a distribuição de efeitos reprodutivos em decorrência da infecção por dengue durante a gestação, entre 2001 e 2005. Foi realizado estudo epidemiológico com delineamento ecológico cujas unidades de análise foram municípios com mais de 80 mil habitantes na Região Sudeste do Brasil. Nestes, foi determinada a correlação entre a incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos e indicadores selecionados de mortalidade (materna, fetal, perinatal, neonatal, neonatal precoce e infantil) por meio do coeficiente de correlação de Spearman. Foi observada a presença de forte correlação positiva entre as medianas das taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos e as medianas das taxas de mortalidade materna ($r=0,88$; IC95%: 0,51; 1,00), com coeficiente de determinação $R^2=0,78$. A magnitude da

correlação observada entre a incidência de dengue e a mortalidade materna na Região Sudeste é sugestiva de que a ocorrência desta infecção durante a gravidez possa impactar negativamente a evolução desta, com repercussões para a mortalidade materna.

Palavras-chave: Mortalidade Materna; Dengue; Gravidez

Abstract

The aim of this study was to explore the distribution of reproductive effects subsequent to dengue virus infection during pregnancy during 2001-2005. An ecological epidemiological study was carried out in all counties with population higher than 80,000 inhabitants in the Southeastern region of Brazil. Further, correlation between dengue incidence rates in women 15-39 yr. and selected indicators (maternal, fetal, perinatal, neonatal and infantile mortality) in these counties was explored, and Spearman correlation coefficients ascertained. A positive correlation between the medians of dengue incidence rates in women 15-39 yr and maternal mortality median rates ($r=0.88$; 95% C.I. 0.51; 1.00) and determination coefficient $R^2=0.78$ were observed. The correlation between dengue fever incidence among women at reproductive age and reproductive outcomes in the Southeastern region is suggestive that the occurrence of such infection during pregnancy could impact negatively its evolution, and to affect maternal mortality.

Key-words: Maternal Mortality; Dengue; Pregnancy

Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que ocorram anualmente cerca de 50 a 100 milhões de casos de dengue em todo o mundo. Esta estimativa inclui 500 mil casos de febre hemorrágica por dengue (FHD) e pelo menos 22 mil mortes. Adicionalmente, cerca de 2,5 bilhões de pessoas, ou seja, 40% da população mundial, estão sob risco de contrair a doença porque vivem em países endêmicos ^{1,2}. Devido a este cenário, a dengue tornou-se um problema de preocupação internacional para a saúde pública e com implicações para a segurança de saúde, por se tratar de uma doença que pode propagar uma epidemia para além das fronteiras nacionais ¹.

Os adultos jovens têm sido os mais atingidos pela dengue desde a introdução do vírus no país ³. Em alguns surtos, um excesso de casos foi descrito em mulheres adultas e pré-escolares ⁴. Nos últimos anos, tem sido descrita uma elevação no número de casos em crianças, no Brasil e em outros países ^{3,5}. Assim, o risco de infecção pelo vírus da dengue durante a gestação deve ser levado em consideração, principalmente nos países endêmicos, uma vez que há possibilidade de aumento de sua ocorrência nas maiores epidemias.

Apesar de as implicações da dengue na evolução da gravidez terem sido pouco estudadas ^{6,7,8}, alguns fatores, descritos por alguns estudos, têm contribuído para a

identificação de desfechos adversos ocorridos na saúde das gestantes e dos conceptos. O próprio estado de relativa imunossupressão materna, o que é fisiológico da gestação, poderia determinar o desencadeamento de infecções mais graves nas gestantes e também maior susceptibilidade fetal à infecção congênita^{1,5,9}. Algumas manifestações clínicas da dengue, como, principalmente, a trombocitopenia, o aumento da permeabilidade vascular e os distúrbios da coagulação, poderiam trazer sérias conseqüências para a gestante e para o concepto⁷. Adicionalmente, o período gestacional em que a infecção ocorre também poderia influenciar sobre o desfecho observado⁷. Portanto, alguns desfechos adversos parecem estar associados com aquela exposição viral.

A dengue grave durante a gestação tem sido descrita como causa de óbitos materno, fetal e perinatal¹⁰⁻¹⁴. Alguns autores têm relatado as complicações hemorrágicas ocorridas durante ou após o parto, as quais parecem ser mais comumente observadas quando a infecção pela doença ocorre próximo ao parto^{6,13-15}. Além disso, a dengue pode predispor ou potencializar hemorragias em gestantes de alto risco¹⁶, e o parto prematuro em gestantes com dengue também tem sido descrito na literatura^{5,6,14}.

O objetivo desse estudo foi explorar a distribuição de efeitos reprodutivos na Região Sudeste do Brasil em decorrência da infecção por dengue durante a gestação durante o período 2001-2005.

Material e Métodos

Desenho e população de estudo

Trata-se de um estudo ecológico, cujas unidades de análise foram constituídas pelos municípios da Região Sudeste do Brasil. Foram incluídos no estudo os 154 municípios que, no censo do ano 2000, apresentaram população superior a 80 mil habitantes. Optou-se em incluir na análise apenas os municípios de maior porte, pois os dados dos Sistemas de Informações em Saúde (SIS) brasileiros tendem a ser mais precisos¹⁷, limitando a imprecisão dos indicadores de saúde analisados.

Um conjunto de 14 municípios no Estado de São Paulo (Araras, Atibaia, Avaré, Franca, Itapeçerica da Serra, Itatiba, Jacareí, Leme, Pindamonhangaba, Presidente Prudente, Suzano, Taubaté, Valinhos, Votorantim) foi excluído por não apresentarem casos notificados de dengue em mulheres na faixa etária de 15 a 39 anos, no período

compreendido entre 2001-2005. Tal quadro pode ser decorrente da subnotificação de casos ¹⁸.

Coleta e análise de dados

As variáveis de estudo consistiram nas taxas de incidência de dengue em mulheres de 15-39 anos, taxas de mortalidade materna, mortalidade fetal, mortalidade perinatal, mortalidade neonatal, mortalidade neonatal precoce e mortalidade infantil. Estas foram obtidas por meio de consulta ao Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), ao Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Já os dados populacionais foram obtidos mediante estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

As taxas foram calculadas segundo a conceituação dos indicadores básicos de saúde disponíveis na Rede Interagencial de Informações para a Saúde (RIPSA) ¹⁹ e na OMS ²⁰:

- Mortalidade materna: razão entre o óbito materno (morte ocorrida durante a gestação ou 42 dias após o seu término, independentemente da duração ou localização da gravidez, em virtude de qualquer causa relacionada com ou agravada pela gestação ou por medidas relacionadas a ela, excetuando-se causas acidentais ou incidentais) e o número de nascimentos vivos, sendo esta divisão multiplicada por 100.000;
- Mortalidade infantil: razão entre o número de óbitos de menores de um ano de idade e o número de nascimentos vivos, sendo esta divisão multiplicada por 1.000;
- Mortalidade perinatal: razão entre o número de óbitos fetais (ocorridos com 22 semanas de gestação ou mais) somado ao número de óbitos de crianças de 0 a 6 dias completos de vida e o total de nascimentos (nascidos vivos mais óbitos fetais de 22 semanas ou mais de gestação), sendo esta razão multiplicada por 1.000;
- Mortalidade neonatal precoce: razão entre o total de óbitos de 0 a 6 dias de vida e o total de nascimentos vivos, sendo esta razão multiplicada por 1.000;
- Mortalidade neonatal: razão entre o total de óbitos de 0 a 27 dias de vida e o total de nascimentos vivos, sendo esta razão multiplicada por 1.000;
- Mortalidade fetal: razão entre o total de óbitos fetais (morte de um produto da concepção, antes da expulsão ou extração completa do corpo da mãe, independentemente da duração da gravidez) e o total de nascimentos (nascidos vivos mais óbitos fetais), sendo esta razão multiplicada por 1.000.

- Incidência de dengue em mulheres de 15-39 anos: razão entre o número de casos novos em mulheres de 15-39 anos da região estudada e a população total desta faixa etária, sendo esta razão multiplicada por 100.000 habitantes.

Para conferir maior estabilidade às variáveis e incluir ano epidêmico com disponibilidade de dados durante a realização da investigação (ano 2002), optou-se por calcular as taxas relativas ao período 2001-2005. As taxas de incidência de dengue foram padronizadas por idade utilizando-se a população mundial como padrão de referência²¹, já que estão sujeitas à influência de variações na composição etária da população¹⁹.

Os municípios foram estratificados em percentis, segundo a magnitude das respectivas taxas de incidência de dengue em mulheres de 15-39 anos. Em cada percentil desta distribuição, foram determinadas as medianas das taxas de incidência de dengue em mulheres de 15-39 anos e as medianas das taxas de mortalidade materna, fetal, perinatal, neonatal, neonatal precoce e infantil no período do estudo.

Em seguida, foram determinados os coeficientes de correlação de Spearman, e seus respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%), pelo método de Wald. Para as análises estatísticas, foi utilizado o *software* SPSS versão 15 (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos).

Resultados

Entre os anos de 2001 e 2005, ocorreram 146.332 casos de dengue em mulheres de 15-39 anos nos municípios com população superior a 80 mil habitantes, na Região Sudeste. Os casos notificados de dengue aumentaram consideravelmente de 2001 para 2002, elevando-se de 35.592 para 87.842 em mulheres na faixa etária em estudo.

A Tabela 1 apresenta os parâmetros descritivos das distribuições das variáveis analisadas no período 2001-2005. Com relação à taxa de mortalidade materna, houve acentuada variabilidade entre aquela de maior magnitude (Barra Mansa, no Rio de Janeiro, com 110,9/100 mil nascidos vivos) e outros sem óbitos maternos notificados (Guaratinguetá, Lorena, Santana de Parnaíba e São Carlos, em São Paulo; Ituiutaba, Passos, Pouso Alegre e São João Del Rei, em Minas Gerais). A taxa de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos apresentou-se igualmente heterogênea entre os valores extremos: Niterói, no Rio de Janeiro, com taxa de 3.476,9/100 mil habitantes, e Americana, em São Paulo, com 0,4/100 mil habitantes.

Tabela 1. Análise descritiva da incidência de dengue e indicadores selecionados de mortalidade na idade reprodutiva e na infância. Região Sudeste, Brasil, 2001-2005.

| Variáveis | Média | Desvio Padrão | Mínimo | Máximo | Percentil | | |
|--|-------|---------------|--------|--------|-----------|---------|-------|
| | | | | | 25 | Mediana | 75 |
| Incidência de dengue em mulheres (15-39anos) * | 483,1 | 704,5 | 0,4 | 3476,9 | 11,2 | 116,9 | 665,8 |
| Mortalidade materna* | 40,0 | 24,9 | 0 | 110,9 | 20,1 | 36,6 | 55,0 |
| Mortalidade fetal* | 8,7 | 3,2 | 1,2 | 23,6 | 7,0 | 8,6 | 10,9 |
| Mortalidade Infantil* | 9,9 | 4,4 | 0,6 | 25,5 | 6,3 | 10,1 | 13,1 |
| Mortalidade neonatal* | 7,4 | 3,3 | 0,5 | 21,3 | 4,9 | 7,4 | 9,5 |
| Mortalidade neonatal precoce* | 5,6 | 2,6 | 0,5 | 18,4 | 3,7 | 5,5 | 7,3 |
| Mortalidade perinatal* | 13,3 | 4,8 | 2,1 | 31,8 | 10,0 | 13,3 | 16,4 |

*Taxas relativas ao período 2001-2005

Os coeficientes de correlação apresentados na Tabela 2 apontam para a presença de correlação positiva de magnitude elevada, estatisticamente significativa, entre as medianas das taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos e as medianas das taxas de mortalidade materna ($r=0,88$; IC95%: 0,51; 1,00). Foram também observadas correlações positivas moderadas, porém sem significância estatística, das medianas das taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos com as medianas das taxas de mortalidade neonatal ($r=0,45$; IC95%: -0,45; 1,00) e com as medianas das taxas de mortalidade infantil ($r=0,48$; IC95%: -0,33; 0,98). As medianas das taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos apresentaram correlações fracas, sem significância estatística, com as medianas das taxas dos demais indicadores selecionados.

A Figura 1 apresenta o diagrama de dispersão da correlação entre as medianas das taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos e as medianas das taxas de mortalidade materna, segundo percentis de incidência da doença nos municípios correspondentes. Correlação linear positiva entre as variáveis e coeficiente de determinação $R^2=0,78$ foram observados. Não foi encontrada correlação entre as taxas de mortalidade materna e as taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos, nos municípios situados nos percentis 80 e 90 ($r= -0,08$; IC95%: -0,45; 0,29).

Tabela 2. Correlação entre as medianas dos percentis das taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos* e as medianas dos percentis das taxas de mortalidade.**

Região Sudeste, Brasil, 2001-2005.

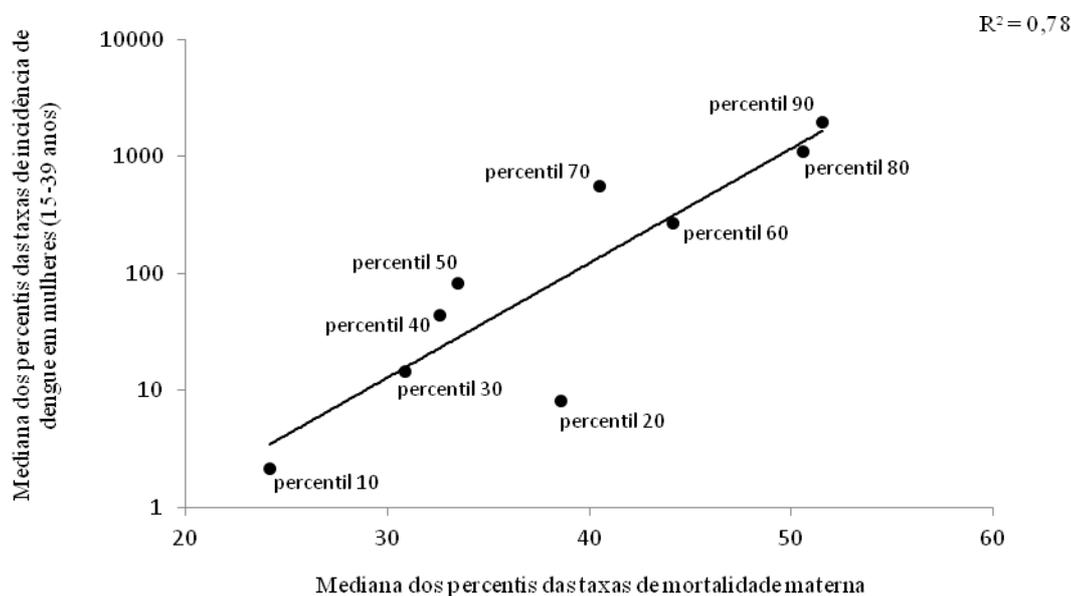
| Variáveis | Incidência de dengue em mulheres (15-39 anos) | |
|------------------------------|---|------------------|
| | <i>r</i> | IC95% |
| Mortalidade materna | 0,88 | 0,51-1,00 |
| Mortalidade fetal | 0,33 | (-0,37)-0,86 |
| Mortalidade perinatal | 0,35 | (-0,43)-0,95 |
| Mortalidade neonatal | 0,45 | (-0,45)-1,00 |
| Mortalidade neonatal precoce | 0,15 | (-0,74)-0,84 |
| Mortalidade Infantil | 0,48 | (-0,33)-0,98 |

IC95%: intervalo de 95% de confiança; r: coeficiente de correlação de Spearman.

*Mediana das taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos em municípios, segundo percentis de incidência da doença.

**Mediana das taxas de mortalidade (indicadores selecionados) nos municípios correspondentes.

Figura 1. Diagrama de correlação entre as medianas das taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos e as medianas das taxas de mortalidade materna, segundo subgrupos de municípios categorizados por percentis da distribuição da incidência de dengue.



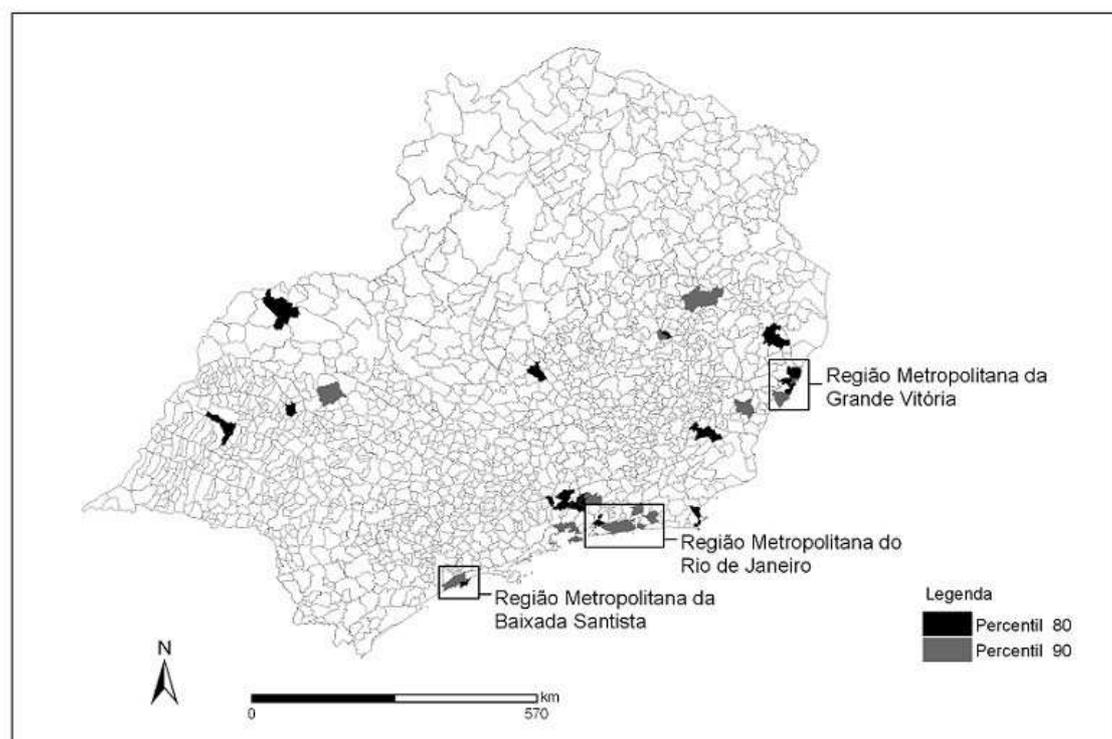
A Tabela 3 apresenta os municípios que estão agrupados nos percentis 80 e 90. Observa-se que 12 destes municípios (37,5%) estão localizados no Estado do Rio de Janeiro, oito (25%), no Estado de São Paulo, sete (21,9%), no Estado do Espírito Santo e cinco (15,6%), no Estado de Minas Gerais. No Estado do Rio de Janeiro, verifica-se que cinco municípios (Itaguaí, Itaboraí, Magé, Niterói e Rio de Janeiro) estão

localizados na Região Metropolitana do Rio de Janeiro. No Estado de São Paulo, cinco municípios fazem parte da Região Metropolitana da Baixada Santista (Cubatão, Praia Grande, Santos, São Vicente, Guarujá). No Estado do Espírito Santo, cinco municípios fazem parte da Região Metropolitana de Vitória (Cariacica, Serra, Vila Velha, Guarapari e Vitória). No Estado de Minas Gerais, a distribuição se mostrou geograficamente dispersa, não se observando qualquer concentração dos municípios na Região Metropolitana de Belo Horizonte nem em outras grandes áreas urbanas (Figura 2).

Tabela 3. Municípios (com mais de 80 mil habitantes) situados nos percentis 80 e 90 das taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos e respectivas taxas de mortalidade materna. Região Sudeste, Brasil, 2001-2005.

| Percentil 80 | | | Percentil 90 | | |
|--------------------------|----------------------|---------------------|----------------------------|----------------------|---------------------|
| Município | Incidência de dengue | Mortalidade materna | Município | Incidência de dengue | Mortalidade materna |
| Itaguaí/RJ | 1.381,8 | 36,9 | Niterói/RJ | 3.476,9 | 64,0 |
| Serra/ES | 1.329,3 | 58,7 | Cachoeiro de Itapemirim/ES | 2.782,2 | 51,2 |
| Colatina/ES | 1.296,3 | 54,4 | Santos/SP | 2.666,9 | 35,5 |
| Ipatinga/MG | 1.274,2 | 17,3 | Coronel Fabriciano/MG | 2.364,2 | 25,3 |
| Vila Velha/ES | 1.221,8 | 32,0 | Vitória/ES | 2.263,0 | 18,7 |
| Araçatuba/SP | 1.198,3 | 39,9 | Praia Grande/SP | 2.117,7 | 64,8 |
| Cariacica/ES | 1.196,9 | 56,0 | Guarapari/ES | 2.042,4 | 50,7 |
| Divinópolis/MG | 1.113,1 | 45,2 | Magé/RJ | 1.979,4 | 82,4 |
| Resende/RJ | 1.079,8 | 82,7 | Barra do Piraí/RJ | 1.950,0 | 77,8 |
| São José do Rio Preto/SP | 1.057,1 | 21,0 | Cubatão/SP | 1.883,2 | 80,6 |
| Itaperuna/RJ | 1.051,6 | 46,8 | Angra dos Reis/RJ | 1.789,4 | 16,9 |
| Volta Redonda/RJ | 1.034,7 | 86,9 | São Vicente/SP | 1.766,2 | 65,2 |
| Cabo Frio/RJ | 1.016,1 | 54,5 | Itaboraí/RJ | 1.738,9 | 63,1 |
| Guarujá/SP | 939,3 | 73,2 | Barretos/SP | 1.697,4 | 14,6 |
| Ituiutaba/MG | 902,8 | 0 | Governador Valadares/MG | 1.580,6 | 36,8 |
| Barra Mansa/RJ | 902,1 | 110,9 | Rio de Janeiro/RJ | 1.401,6 | 51,9 |

Figura 2. Distribuição geográfica dos municípios da Região Sudeste, Brasil, com mais de 80 mil habitantes pertencentes aos percentis 80 e 90 de incidência de dengue em mulheres (15-39 anos).



Discussão

A dengue é uma doença infecciosa aguda de etiologia viral causada por quatro vírus sorologicamente relacionados, mas antigenicamente distintos, designados DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, pertencentes ao gênero *Flavivirus*, da família *Flaviviridae*²²⁻²⁷. O *Aedes aegypti*, espécie pertencente ao subgênero *Stegomyia*, tem sido apontado como principal vetor de transmissão do vírus da dengue ao homem²³⁻²⁶. O vírus é mantido em um ciclo de transmissão que envolve *A. aegypti*–homem–*A. aegypti*, com epidemias periódicas^{23,24,26}.

A infecção pelo vírus da dengue confere imunidade permanente apenas para o sorotipo com o qual ocorreu a infecção. Portanto, a população que vive em áreas endêmicas está susceptível a infecções pelos outros sorotipos^{1,5,26,28}. A infecção por qualquer um dos quatro sorotipos da dengue pode ser assintomática ou pode causar sintomas que variam desde uma síndrome viral não específica até uma doença hemorrágica severa e muitas vezes fatal^{23,26,29}; entretanto, os indivíduos infectados pela segunda vez são mais propensos a experimentar formas mais graves da doença^{1,24}. Embora uma série de vacinas esteja atualmente sendo testada em ensaios clínicos, nenhuma ainda confere proteção para a dengue^{1,5,26}.

A gravidade da infecção pelo vírus da dengue é determinada por alguns fatores de risco. Um dos mais importantes para o desenvolvimento de formas mais graves da doença é a hiperendemicidade, pois aumenta a probabilidade de infecções secundárias e de ocorrência de cepas mais virulentas. Outros fatores de risco estão associados às características do hospedeiro, como a idade, os *status* imune e nutricional, a predisposição genética, a presença de infecções secundárias e doenças crônicas, dentre outros ^{1,5,23,26}.

No Brasil, o ano de 2002 foi marcado por uma das maiores e mais importantes epidemias de dengue ³⁰, o que é ressaltado pelo aumento considerável no número de casos notificados da doença em mulheres de 15 a 39 anos (35.592 casos em 2001 e 87.842 casos em 2002). Após este ano, os casos de dengue declinaram sensivelmente, passando para 3.782 em 2005 na faixa etária em questão.

O presente estudo encontrou uma forte correlação linear positiva entre as medianas das taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos e as medianas das taxas de mortalidade materna em municípios da Região Sudeste. Esse resultado indica que, no nível ecológico, o aumento de ambas as variáveis apresenta a mesma direcionalidade nos municípios correspondentes. Adicionalmente, foi observado um elevado coeficiente de determinação ($R^2=0,78$), sugerindo que esta relação linear poderia explicar um percentual elevado da variação verificada nas medianas da mortalidade materna.

Como se trata de um estudo ecológico, esses achados podem não ser observados no nível individual. No entanto, quando a unidade de análise é o indivíduo, a ocorrência de óbito materno tem sido influenciada por meio da infecção pelo vírus da dengue durante a gestação, sendo associado à dengue grave. Em uma série de casos na Malásia¹⁴, com 16 gestantes expostas à infecção pela dengue durante a gestação, foram observados três óbitos em decorrência de complicações da síndrome do choque da dengue, incluindo a coagulopatia intravascular disseminada e a falência renal. Kariyawasam & Senanayake ¹⁰ relataram a falência múltipla orgânica secundária à dengue na gestação como causa de óbito fetal e materno, em um dentre 15 casos estudados no Sri Lanka. Adam *et al.* ¹¹ descreveram, no Sudão, 78 casos dentre os quais 17 óbitos maternos ocorreram em virtude de hemorragia e falência múltipla de órgãos. Alvarenga *et al.* ¹² relataram dois óbitos por síndrome da angústia respiratória aguda dentre 13 gestantes expostas à dengue no Brasil.

Acredita-se que a patogênese da FHD esteja relacionada à virulência da cepa viral circulante e a infecções seqüenciais por diferentes sorotipos do vírus. A presença de anticorpos heterólogos facilita a entrada do vírus nas células hospedeiras sem neutralizá-lo, favorecendo a infecção de um número maior de células e a obtenção de titulações virêmicas maiores ^{23-25,27}. Por sua vez, a fisiopatologia da FHD envolve o aumento agudo da permeabilidade do endotélio vascular, causado por citocinas e mediadores químicos produzidos e secretados pelas células da linhagem mononuclear em resposta a infecção pelo vírus da dengue. Dessa forma, há um conseqüente extravasamento de fluidos e proteínas, principalmente albumina, para os compartimentos intersticiais e cavidades serosas, resultando em hemoconcentração ^{22,24}.

Os aspectos clínicos da dengue parecem ser alterados, de algum modo, pelo estado gravídico, aumentando o risco de desenvolvimento de formas mais graves da doença na infecção primária, diferindo do padrão usual da doença. No Sri Lanka, um excesso de casos de FHD (56%) foi observado entre gestantes com infecção primária ⁷.

A hemodiluição própria da gestação normal pode mascarar a hemoconcentração associada ao extravasamento plasmático da FHD, dificultando o diagnóstico da doença grave, a qual, quando não prontamente tratada, pode resultar em choque hipovolêmico, prejuízo orgânico e morte ^{7,31}. Outras manifestações clínicas da dengue também podem ser confundidas com complicações obstétricas. Waduge *et al* ⁷ descreveram a ocorrência de sangramentos vaginais decorrentes das manifestações clínicas da dengue que foram primariamente associados a causas obstétricas.

A dengue durante a gestação também tem sido apontada como possível causa de óbito fetal/perinatal, principalmente na vigência de doença grave e/ou da ocorrência da infecção no primeiro trimestre da gestação. A patogênese que leva ao óbito fetal/perinatal é desconhecida. Acredita-se que o aumento da permeabilidade vascular, com o conseqüente extravasamento plasmático ocorrido na FHD, possa comprometer a circulação feto-placentária e resultar em óbito fetal ⁷. Basurko *et al* ¹³, na Guiana Francesa, estudaram uma série de 53 gestantes expostas ao vírus da dengue durante a gestação e relataram cinco casos de óbito fetal/perinatal. Em uma série de 26 gestantes hospitalizadas com dengue no Sri Lanka, Waduge *et al* ⁷ observaram um aborto concomitante com os sintomas agudos da dengue; neste caso, a mulher desenvolveu FHD no primeiro trimestre de gestação. Na Malásia, foi descrita a ocorrência de um óbito fetal possivelmente em virtude de FHD durante a gravidez ¹⁴. No México, foi relatado um caso de ameaça de aborto subsequente à infecção por dengue na gestação ⁶.

Na Guiana Francesa, foram descritos três óbitos fetais, entre a 17^a e a 25^a semanas de gestação, seguidos do início da febre da dengue ¹⁶.

Dos municípios que se distribuem nos maiores percentis de incidência de dengue e mortalidade materna, muitos estão localizados nas regiões metropolitanas dos estados do Rio de Janeiro, Espírito Santo e São Paulo. Por outro lado, os municípios pertencentes ao Estado de Minas Gerais não apresentaram o mesmo padrão no período analisado.

De fato, a urbanização e o crescimento populacional definitivamente contribuem para epidemias de dengue maiores e mais freqüentes, justificando as altas taxas de incidência da doença nos grandes centros urbanos. Em localizações com populações menores, o número de casos tende a esgotar-se depois de um período de intensa transmissão. No entanto, uma conjunção de muitos outros fatores relacionados ao vetor, ao hospedeiro humano e ao vírus influencia a dinâmica de transmissão do vírus da dengue ³².

Os fatores relacionados com a dificuldade de acesso, baixa qualidade do atendimento e a falta de ações e capacitação de profissionais de saúde voltadas para os riscos específicos aos quais as gestantes estão expostas são importantes definidores do padrão da mortalidade materna dos municípios ^{33,34}. Nesse sentido, poder-se-ia esperar a observação de taxas de mortalidade materna de magnitude mais reduzida nas regiões metropolitanas, já que estas, no contexto do país, apresentam maior desenvolvimento socioeconômico e disponibilidade de serviços de saúde. No entanto, as altas taxas de mortalidade materna encontradas podem dever-se à melhor qualidade dos dados gerados por essas regiões.

Os resultados observados devem ser analisados com cautela, pois esta investigação consistiu em um estudo ecológico, o qual possui limitações inerentes ao seu desenho, como a impossibilidade de controlar variáveis de confundimento no nível individual ³⁴. Alguns fatores são importantes definidores das causas de morte materna, como os relacionados aos socioeconômicos e acesso aos serviços de saúde. Além disso, no conjunto de causas de morte materna, há um predomínio das obstétricas diretas, sendo as síndromes hemorrágicas um dos destaques ³⁵. Deve-se também tomar em consideração o fato de que a infecção pelo vírus da dengue durante a gestação pode contribuir para o desencadeamento ou agravamento de um quadro hemorrágico com conseqüências imprevisíveis, podendo ser uma justificativa para a observação de altas taxas de mortalidade nos percentis de maior incidência de dengue.

O uso de informações geradas a partir de dados secundários sempre requer cautela, uma vez que o cálculo dos indicadores selecionados é sensível às limitações dos SIS brasileiros. O SIM apresenta como deficiências o inadequado preenchimento das declarações de óbito e a subnotificação de mortes, principalmente no que diz respeito aos natimortos e aos óbitos fetais e perinatais. Já o SINAN tem como principal limitação a subnotificação de casos de dengue.

A esse respeito, Duarte & França¹⁸ verificaram 37% de subnotificação de casos de dengue no período entre 1997-2002 em Belo Horizonte, com chance oito vezes maior de ocorrência em hospitais da rede privada do que nos públicos (OR=8,42, IC 95%: 2,26-31,3), chance duas vezes maior em casos internados sem manifestações hemorrágicas (OR=2,81; IC 95%: 1,28-6,15), e chance quatro vezes maior na ausência de resultado de sorologia para a doença em prontuário (OR=4,07; IC 95%: 1,00-16,5). Mesmo incluindo apenas municípios com mais de 80 mil habitantes e determinando-se taxas de incidência em períodos de cinco anos para minimizar o efeito de tais lacunas, a grande variação da taxa de incidência de dengue em mulheres de 15-39 anos observada nesse estudo sugere a existência de sub-registro de casos.

Parece improvável a suposição de que as altas taxas de mortalidade materna nos grandes centros urbanos reflitam apenas os efeitos da maior acessibilidade aos bens sociais, aos serviços de saúde e à melhora na subnotificação de casos. De alguma maneira, a gravidade da dengue se reflete nesse indicador, seja como causador/potencializador de síndromes hemorrágicas, seja por causa do despreparo dos serviços de saúde e das suas equipes no manejo clínico das possíveis intercorrências causadas pela doença durante a gestação. Outras correlações, como aquelas entre mortalidade neonatal e infantil, devem igualmente ser analisadas com cautela, pois a reduzida magnitude observada pode ser decorrente da subnotificação de mortes e o inadequado preenchimento das declarações de óbitos.

Mesmo considerando as ressalvas apresentadas na interpretação dos resultados descritos nesta investigação, estes ressaltam a necessidade de as autoridades de saúde ampliem o monitoramento das gestantes enquanto grupo de risco de óbito, sobretudo nas epidemias de dengue. Esta conduta permitirá o conseqüente reforço nas medidas de vigilância epidemiológica já existentes para que possam modificar a evolução da história natural da doença no grupo populacional considerado.

Conclusão

Foi observada correlação de magnitude elevada entre a incidência de infecção por dengue em mulheres de 15 a 39 anos e a mortalidade materna nos estados da Região Sudeste do Brasil, com coeficiente de correlação de Spearman $r=0,88$ (IC95%: 0,51; 1,00) e coeficiente de determinação $R^2=0,78$. Os resultados observados nesta investigação reforçam o conceito vigente de que a infecção pelo vírus da dengue durante a gestação pode acarretar riscos elevados de óbito materno, sendo necessário implementarem-se medidas de vigilância epidemiológicas pertinentes na presença daquela infecção no subgrupo populacional considerado.

Colaboradores: A. K. M. Mota e A. L. Miranda Filho participaram nas atividades de coleta, análise, interpretação de dados e redação do artigo. V. Saraceni contribuiu nas atividades de análise, interpretação de dados e na redação do artigo. S. Koifman colaborou na elaboração do estudo, análise, interpretação de dados e redação do artigo.

Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. *Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control – new edition*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009. 147p.
2. Centers for Disease Control and Prevention. *Dengue homepage* [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2009 [acesso em: 05/05/2010]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/dengue/epidemiology/index.html>.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue*. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 160p.
4. Halstead, S. B. *Epidemiology of dengue and dengue hemorrhagic fever*. In: Gubler, D. J., Kuno, G. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. Wallingford: Cab. International, 1997, p. 23-44.
5. Pouliot, S. H., *et al.* Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2010; 65 (2): 107-18.

6. León, R. R. *et al.* Dengue durante el embarazo: comunicación de casos. *Ginecol Obstet Mex.* 2007; 75 (11); 687-90.
7. Waduge R. *et al.* Dengue infections during pregnancy: a case series from Sri Lanka and review of the literature. *J Clin Virol.* 2006; 37: 27-33.
8. Restrepo, B. N. *et al.* Dengue em el embarazo: efectos en el feto y el recién nacido. *Biomédica.* 2003; 23 (4): 416-23.
9. Malhotra N., Chanana C.; Kumar S. Dengue infection in pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2006; 94: 131-2.
10. Kariyawasam, S. & Senanayake, H. Dengue infections during pregnancy: case series from a tertiary care hospital in Sri Lanka. *J Infect Dev Ctries.* 2010; 4 (11): 767-75.
11. Adam, I. *et al.* Maternal and perinatal outcomes of dengue in PortSudan, Eastern Sudan. *Virology Journal.* 2010; 7: 153.
12. Alvarenga, C. F. *et al.* Dengue during pregnancy: a study of thirteen cases. *American Journal of Infectious Disease.* 2009; 5 (4): 298-303.
13. Basurko C. *et al.* Maternal and foetal consequences of dengue fever during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 147: 29-32.
14. Ismail N. A. M. *et al.* Dengue in pregnancy. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2006; 37 (4): 681-3.
15. Carles, G. *et al.* Dengue et grossesse: étude de 38 cas en Guyane Française. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2000; 29: 758-62.
16. Carles G.; Puffer H.; Talarmin A. Effects of dengue fever during pregnancy in French Guiana. *Clinical Infectious Disease.* 1999; 28: 637-40.
17. Szwarcwald, C. L., et al. Mortalidade infantil no Brasil: Belíndia ou Bulgária? *Cad Saúde Pública.* 1997; 13 (3): 503-15.
18. Duarte, H. H. P.; França, E. B. Qualidade dos dados da vigilância epidemiológica da dengue em Belo Horizonte, MG. *Rev Saúde Pública.* 2006; 40 (1): 134-42.
19. Rede Interagencial de Informação para a Saúde (RIPSA). *Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações.* Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2008. 349 p.
20. Organização Mundial de Saúde. *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID-10.* 8ª ed. rev. e ampl. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2009. vol. 2.
21. Segi, M. *Cancer Mortality for Selected Sites in 24 Countries (1950-57).* Sendai: Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine, 1960.

22. Cunha, R. V.; Nogueira, R. M. R. *Dengue e dengue hemorrágico*. In: Coura, J. R. Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005, p. 1767-1780.
23. Istúriz R. E.; Gubler, D. J.; Castillo, J. B. Dengue and dengue hemorrhagic fever in Latin America and the Caribbean. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2000; 14 (1): 121-40.
24. Gubler, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clinical Microbiology Reviews*. 1998; 11 (3): 480-96.
25. Chang, G. J. *Molecular biology of dengue viruses*. In: Gubler, D. J., Kuno, G. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Wallingford: Cab. International, 1997, p. 175-198.
26. Gubler, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem. *Emerging Infectious Disease*. 1995; 1 (2): 55-7.
27. Henchal, E. J.; Putnak, R. The Dengue Viruses. *Clinical Microbiology Reviews*. 1990; 3 (4): 376-96.
28. Tolle E, M. A. Mosquito-borne Diseases. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2009; 39: 97-140.
29. Gibbons, R. V.; Vaughn, D. W. Dengue: an escalating problem. *BMJ*. 2002; 324: 1563-6.
30. Nogueira, R. M. R, et al. Dengue virus type 3, Brazil, 2002. *Emerging Infectious Diseases*. 2005; 11 (9): 1376-81.
31. Singh N. et al. A successful management of dengue fever in pregnancy: report of two cases. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2008; 26 (4): 377-80.
32. Kuno G. *Factors influencing the transmission of dengue viruses*. In: GUBLER, D. J., KUNO, G. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Wallingford: Cab. International, 1997, p. 70-88.
33. Laurenti R; Jorge, M. H; Gotlieb, S. L. D. A mortalidade materna nas capitais brasileiras: algumas características e estimativa de um fator de ajuste. *Rev Bras Epidemiol*. 2004; 7 (4): 449-60.
34. Mogenstern, H. Estudos ecológicos. In: Rothman, K. J. *et al*. Epidemiologia moderna. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2011, p. 599-621.
35. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Manual dos comitês de mortalidade materna*. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007. 104 p.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dengue é considerada a arbovirose mais comum e um dos maiores problemas de saúde pública dos trópicos, tendo uma estimativa de 100 milhões de casos por ano no mundo (WHO, 2009; CDC, 2009; Gibbons & Vaughn, 2002; Gubler, 1998; Kuno, 1997).

Os adultos jovens têm sido os mais atingidos pela dengue no Brasil, mas elevação na distribuição de casos na infância tem sido igualmente descrita (Cavalcanti, *et al*, 2011; Pouliot *et al*, 2010; Brasil, 2009b). Assim, o risco de infecção por dengue durante a gestação deve ser considerado, principalmente nos países endêmicos, aumentando a probabilidade de sua ocorrência frente às maiores epidemias. O impacto causado pela dengue no período gestacional não está completamente esclarecido, sendo controversa a ocorrência dos desfechos relatados na literatura (Basurko *et al*, 2009; Léon *et al*, 2007; Restrepo *et al*, 2003).

Diante dessa temática, foram propostos para esta dissertação dois estudos. No primeiro, foi realizada uma revisão sistemática da literatura sobre os desfechos adversos ocorridos nas condições de saúde das gestantes e/ou dos conceitos associados à exposição a dengue na gestação. Os seguintes desfechos foram observados como os mais relevantes descritos na literatura: sangramento vaginal, ameaça de parto prematuro, parto prematuro, sofrimento fetal, óbito fetal, baixo peso ao nascer, índice de APGAR menor que 7 no 5º minuto após o parto, e a transmissão vertical de IgG.

No segundo estudo, foi desenvolvido estudo ecológico em municípios com mais de 80 mil habitantes na Região Sudeste do Brasil, explorando a contribuição da incidência de dengue na população em idade reprodutiva e a subsequente mortalidade em subgrupos populacionais de risco. Nestes, foi determinada a correlação entre a incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos e indicadores selecionados de mortalidade (materna, fetal, perinatal, neonatal, neonatal precoce e infantil), sendo observada a presença de forte correlação positiva entre as medianas das taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos e as medianas das taxas de mortalidade materna.

Assim, as análises realizadas nesta dissertação apontam para a existência de indícios de que a exposição à dengue durante a gestação seja fator de risco para diversos desfechos adversos ocorridos nas condições de saúde das gestantes e seus produtos.

Nesse sentido, ressalta-se a necessidade das autoridades de saúde ampliar o monitoramento das gestantes enquanto grupo de risco de óbito, sobretudo nas epidemias de dengue. Esta conduta permitirá o consequente reforço nas medidas de vigilância epidemiológica já existente para que possam modificar a evolução da história natural da doença no grupo populacional considerado.

Os fatores relacionados com a falta de ações de prevenção e capacitação de profissionais de saúde voltadas para os riscos específicos aos quais as gestantes estão expostas podem ser importantes definidores do padrão dos desfechos adversos observados. Adicionalmente, o impacto gerado pela dengue na gestação inclui o aumento dos custos hospitalares decorrente do tratamento das complicações subjacentes àquela exposição.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adam, I. *et al.* Maternal and perinatal outcomes of dengue in Port Sudan, Eastern Sudan. *Virology Journal*. 2010; 7: 153.
2. Alvarenga, C. F. *et al.* Dengue during pregnancy: a study of thirteen cases. *American Journal of Infectious Disease*. 2009; 5 (4): 298-303.
3. Barreto, M. L.; Teixeira, M. G. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. *Estudos Avançados*. 2008; 22 (64): 53-72.
4. Barroso, R. L. *et al.* Repercusión Del dengue serotipo 3 sobre el embarazo y producto de la concepción. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2010; 36(2): 42-50.
5. Basurko C. *et al.* Maternal and foetal consequences of dengue fever during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009; 147: 29-32.
6. Boussemart, T. *et al.* Prenatal transmission of dengue: two new cases. *Journal of Perinatology*. 2001; 21: 255-257.
7. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Gestação de alto risco: manual técnico. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 302 p.
8. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Manual dos comitês de mortalidade materna*. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007a. 104 p.
9. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Balanço dengue: informe janeiro a março/2011*. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_dengue_2011_janeiro_e_marco_13_04.pdf>. Acesso em 30/04/2011.
10. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Informe epidemiológico da dengue: semanas de 1 a 52 de 2009a*. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_epidemiologico_semana_1a52_09_revirevi.pdf>. Acesso em 26/07/2010.
11. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Informe epidemiológico da dengue: análise da situação e tendências – 2010*. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_dengue_se_26_final_11_8_10.pdf>. Acesso em 12/10/2010.

12. Brasil. Ministério da Saúde. *Manual de instruções para o preenchimento da declaração de nascido vivo*. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde/Fundação Nacional de Saúde, 2001. 32 p.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue*. Brasília: Ministério da Saúde, 2009b. 160p.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. *Dengue: diagnóstico e manejo clínico – Adulto e Criança – 3. ed.*. Brasília: Ministério da Saúde, 2007b. 28 p.
15. Carles G.; Puffer H.; Talarmin A. Effects of dengue fever during pregnancy in French Guiana. *Clinical Infectious Disease*. 1999; 28: 637-40.
16. Carles, G. *et al.* Dengue et grossesse: étude de 38 cas en Guyane Française. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2000; 29: 758-62.
17. Causey, O. R. & Theiler, M. *Virus antibody survey on sera of residents of the Amazon valley in Brazil*. Disponível em: <http://iah.iec.pa.gov.br/iah/fulltext/memo_iec/v6p65-77.pdf>. Acesso em: 26/07/2010.
18. Cavalcanti, L. P. *et al.* Change in age pattern of persons with dengue, Northeastern Brasil. *Emerging Infectious Disease*. 2011; 17 (1): 132-4.
19. Centers for Disease Control and Prevention. *Dengue homepage* [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2009. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/dengue/epidemiology/index.html>>. Acesso em: 05/05/2010.
20. Chang, G. J. *Molecular biology of dengue viruses*. In: Gubler, D. J., Kuno, G. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. Wallingford: Cab. International, 1997, p. 175-198.
21. Chhabra, A.; Malhotra, N. Anesthetic management of a pregnant patient with dengue hemorrhagic fever for emergency cesarean section. *Int. J. Obstet. Anesth*. 2006; 15: 306-10.
22. Chotigeat, U.; Kalayanarooj, S.; Nisalak, A. Vertical transmission of dengue infection in Thai infants: two case reports. *J. Med. Assoc. Thai*. 2003; 86(3): 628-32.
23. Chye, J. K. *et al.* Vertical transmission of dengue. *Clin. Infect. Dis*. 1997; 25: 1374-77.
24. Cologna, R.; Armstrong, P. M.; Rico-Hesse, R. Selection for virulent dengue viruses occurs in humans and mosquitoes. *Journal of Virology*. 2005; 79 (2): 853–9.

25. Cordeiro, M. T. *et al.* *Vinte anos de evolução da dengue no Estado de Pernambuco*. Recife: Ed. Universitária da UFPE, 2008. 225 p.
26. Cunha, R. V.; Nogueira, R. M. R. *Dengue e dengue hemorrágico*. In: Coura, J. R. *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005, p. 1767-1780.
27. DeCS [base de dados na Internet]. São Paulo (SP): BIREME (Biblioteca Virtual em Saúde), 2011. Disponível em: <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>. Acesso em: 12/06/2011.
28. Deubel, V. *The contribution of molecular techniques to the diagnosis of dengue infection*. In: Gubler, D. J., Kuno, G. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. Wallingford: Cab. International, 1997, p. 335-65.
29. Dietz *et al.* The 1986 dengue fever outbreak in Puerto Rico. *Dengue Surveillance Summary*. 1987; 40: 1-2.
30. Donalísio, M. R.; Glasser, C. M. Vigilância entomológica e controle de vetores do dengue. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2002. 5 (3): 259-72.
31. Duarte, H. H. P.; França, E. B. Qualidade dos dados da vigilância epidemiológica da dengue em Belo Horizonte, MG. *Rev Saúde Pública*. 2006; 40 (1): 134-42.
32. Fatimil, L. E. *et al.* Vertical transmission of dengue: first case report from Bangladesh. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. 2003; 34 (4): 800-3.
33. Fernandez, R. *et al.* Estudio de la relación dengue-embarazo en un grupo de madres cubanas. *Rev Cubana Med Trop.* 1994; 46 (2): 76-8.
34. Figueiredo, L. T. M.; Carlucci, R. H.; Duarte, G. Estudo prospectivo com lactentes cujas mães tiveram dengue durante a gravidez. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*. 1994; 36 (5): 417-21.
35. George, R.; Lum, L. C. S. *Clinical spectrum of dengue infection*. In: Gubler, D. J., Kuno, G. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. Wallingford: Cab. International, 1997, p. 89-113.
36. Gibbons, R. V.; Vaughn, D. W. Dengue: an escalating problem. *BMJ*. 2002; 324: 1563-6.
37. Goulart, A. G. *Caracterização da população neonatal*. In: Benjamin, I. K. *et al.* *Diagnóstico e tratamento em neonatologia*. São Paulo: Atheneu, 2004, p. 3-11.
38. Gubler, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clinical Microbiology Reviews*. 1998; 11 (3): 480-96.

39. Gubler, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem. *Emerging Infectious Disease*. 1995; 1 (2): 55-7.
40. Halstead, S. B. Dengue in the Americas and southeast Asia: do they differ? *Rev. Panam. Salud. Publica/Pan. Am. J. Public Health*. 2006; 20(6): 407-15.
41. Halstead, S. B. *Epidemiology of dengue and dengue hemorrhagic fever*. In: Gubler, D. J., Kuno, G. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Wallingford: Cab. International, 1997, p. 23-44.
42. Halstead, S. B. & O'rourke, E. J. Dengue viruses and mononuclear phagocytes. *The Journal of Experimental Medicine*. 1977; 146: 201-17.
43. Henschel, E. J.; Putnak, R. The Dengue Viruses. *Clinical Microbiology Reviews*. 1990; 3 (4): 376-96.
44. Ismail N. A. M. *et al*. Dengue in pregnancy. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2006; 37 (4): 681-3.
45. Istúriz R. E.; Gubler, D. J.; Castillo, J. B. Dengue and dengue hemorrhagic fever in Latin America and the Caribbean. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2000; 14 (1): 121-40.
46. Kariyawasam, S. & Senanayake, H. Dengue infections during pregnancy: case series from a tertiary care hospital in Sri Lanka. *J Infect Dev Ctries*. 2010; 4 (11): 767-75.
47. Kerdpanich, A. *et al*. Case report: perinatal dengue infection. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. 2001; 32 (3): 488-93.
48. Kuno G. *Factors influencing the transmission of dengue viruses*. In: GUBLER, D. J., KUNO, G. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Wallingford: Cab. International, 1997, p. 70-88.
49. Kurane I.; Ennis, F. A. *Immunopathogenesis of dengue virus infection*. In: Gubler, D. J., Kuno, G. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Wallingford: Cab. International, 1997, p. 273-90
50. Laurenti R; Jorge, M. H; Gotlieb, S. L. D. A mortalidade materna nas capitais brasileiras: algumas características e estimativa de um fator de ajuste. *Rev Bras Epidemiol*. 2004; 7 (4): 449-60.
51. Leitmeyer, K. C. *et. al*. Dengue virus structural differences that correlate with pathogenesis. *Journal of Virology*. 1999; 73 (6): 4738-47.
52. León, R. R. *et al*. Dengue durante el embarazo: comunicación de casos. *Ginecol. Obstet. Mex*. 2007; 75 (11); 687-690.

53. Liberati A. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009; 6(7): 1-28.
54. Lourenço-de-Oliveira, R., *et al.* Dengue virus type 3 (DEN-3) isolation from *Aedes aegypti* in the municipality of Nova Iguaçu, State of Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2002; 97 (6): 799-800.
55. Malhotra N., Chanana C.; Kumar S. Dengue infection in pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2006; 94: 131-2.
56. Maroun, S. *et al.* Case report: vertical dengue infection. *J. Pediatr.* 2008; 84 (6): 556-9.
57. Mirovsky, J. *et al.* Influence de la dengue sur la grossesse et le foetus. *Gyn. Obst. (Paris).* 1965; 64 (5): 673-6.
58. Mogenstern, H. Estudos ecológicos. In: Rothman, K. J. *et al.* *Epidemiologia moderna.* 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2011, p. 599-621.
59. Nimmannitya, S. *Dengue hemorrhagic fever: diagnosis and management.* In: Gubler, D. J., Kuno, G. *Dengue and dengue hemorrhagic fever.* Wallingford: Cab. International, 1997, p. 133-45.
60. Nogueira, R. M. R., *et al.* Dengue virus type 3, Brazil, 2002. *Emerging Infectious Diseases.* 2005; 11 (9): 1376-81.
61. Nogueira, R. M. R. *et al.* Dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/ DSS) caused by serotype 2 in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1991; 86 (2): 269.
62. Nogueira, R. M. R. *et al.* Dengue in the State of Rio de Janeiro, Brazil, 1986 -1998. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1999; 94 (3): 297-304.
63. Nogueira, R. M. R. *et al.* Dengue viruses in Brazil, 1986-2006. *Rev. Panam. Salud Publica.* 2007; 22 (5): 358-63.
64. Nogueira, R. M. R. *et al.* Isolation of dengue virus type 2 in Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1990; 85 (2): 253.
65. Nogueira, R. M. R. *et al.* Virological study of dengue type 1 epidemic at Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1988; 83 (2): 219-225.
66. Nogueira, R. M. R., *et al.* Dengue type 3 in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001; 96 (7): 925-6.
67. Organização Mundial de Saúde. *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID-10.* 8ª ed. rev. e ampl. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2009. vol. 2.

68. Osanai C. H. *et al.* Surto de dengue em Boa Vista em Roraima. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1983; 25 (1): 53-4.
69. Pedro A. O dengue em Nictheroy. *Brazil-Medico*. 1923; 1 (13): 174-7. Disponível em: <<http://labutes.vilabol.uol.com.br/dengnit.htm>>. Acesso em 26/07/2010.
70. Petdachai, W. *et al.* Neonatal dengue infection: report of dengue fever in a 1-day-old infant. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health*. 2004; 35 (2):403-7.
71. Phupong, V. Dengue fever in pregnancy: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2001; 1:7.
72. Pouliot, S. H., *et al.* Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2010; 65 (2): 107-18.
73. Rede Interagencial de Informação para a Saúde – Ripsa. *Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações*. 2. ed. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2008. 349 p.
74. Restrepo, B. N. *et al.* Dengue em el embarazo: efectos en el feto y el recién nacido. *Biomédica*. 2003; 23 (4): 416-23.
75. Restrepo, B. N. *et al.* Dengue y embarazo en Antioquia, Colombia. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*. 2004; 22 (1): 7-14.
76. Restrepo, B. N. J. *et al.* Efectos Del vírus Del dengue durante el embarazo. Medellín, Colombia. *Infectio*. 2002; 6 (4): 197-203.
77. Rico-Hesse, R. Dengue virus markers of virulence and pathogenicity. *Future Virol*. 2009; 4(6): 581.
78. Rico-Hesse, R. Microevolution and virulence of dengue viruses. *Advances in Virus Research*. 2003; 59: 315-41.
79. Rodhain, F; Rosen, L. *Mosquito vectors and dengue virus-vector relationships*. In: Gubler, D. J., Kuno, G. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Wallingford: Cab. International, 1997, p. 45-60.
80. Schatzmayr, H. G. *et al.* An outbreak of dengue virus at Rio de Janeiro -1986. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1986; 81 (2): 245-6.
81. Segi, M. *Cancer Mortality for Selected Sites in 24 Countries (1950-57)*. Sendai: Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine, 1960.
82. Singh N. *et al.* A successful management of dengue fever in pregnancy: report of two cases. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2008; 26 (4): 377-80.
83. Sirinavin, S. *et al.* Vertical dengue infection: case reports and review. *Ped. Infect. Dis. J*. 2004; 23: 1042-47.

84. Szwarcwald, C. L., *et al.* Mortalidade infantil no Brasil: Belíndia ou Bulgária? *Cad Saúde Pública*. 1997; 13 (3): 503-15.
85. Tagore, S.; Yim, C. F.; Kwek, K. Dengue haemorrhagic fever complicated by eclampsia in pregnancy. *Singapore Med. J.* 2007; 48 (10): 281-3.
86. Tan, P. C. *et al.* Dengue infection in pregnancy: prevalence, vertical transmission and pregnancy outcomes. *Obstetrics & Gynecology*. 2008; 111 (5): 1111-7.
87. Teixeira, M. G.; Barreto, M. L.; Guerra, Z. Epidemiologia e Medidas de Prevenção do Dengue. *Informe Epidemiológico do SUS*. 1999, 8 (4):5-33.
88. Thaithumyanoa, P. *et al.* Dengue infection complicated by severe hemorrhage and vertical transmission in a parturient woman. *Clin. Infect. Dis.* 1994; 18: 248-9.
89. Tolle E, M. A. Mosquito-borne Diseases. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2009; 39: 97-140.
90. Vorndam, V.; Kuno, G. Laboratory diagnosis of dengue virus infections. In: Gubler, D. J., Kuno, G. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Wallingford: Cab. International, 1997, p. 313-33.
91. Waduge R. *et al.* Dengue infections during pregnancy: a case series from Sri Lanka and review of the literature. *J Clin Virol*. 2006; 37: 27-33.
92. Watanaveeradej, V. *et al.* Transplacentally transferred maternal-infant antibodies to dengue vírus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2003; 69 (2): 123-8.
93. World Health Organization. *Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control – second edition*. Geneva: World Health Organization, 1997. 84p.
94. World Health Organization. *Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control – new edition*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009. 147p.
95. World Health Organization. *Guidelines for of dengue fever/dengue haemorrhagic fever in small hospitals*. New Delhi: World Health Organization, 1999. 28p.