



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
MESTRADO EM SAÚDE COMUNITÁRIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: PLANEJAMENTO GESTÃO E
AVALIAÇÃO DE SISTEMAS DE SAÚDE**

Tendência Temporal e Fatores Associados à Mortalidade por Dengue no Brasil

ENNY SANTOS DA PAIXÃO

Dissertação de Mestrado

Salvador
2013

ENNY SANTOS DA PAIXÃO

**Tendência Temporal e Fatores Associados à
Mortalidade por Dengue**

Dissertação sob a forma de Artigo apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Instituto de Saúde Coletiva/UFBA, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Área de Concentração: Planejamento Gestão e Avaliação de Sistemas de Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Maria da Conceição Nascimento Costa.

Salvador
2013

AGRADECIMENTOS

O primeiro agradecimento e mais especial vai para Deus Altíssimo, autor da vida, que tem cuidado de mim a todo instante e que nos momentos mais difíceis me carrega em seus braços demonstrando um amor infinito e imensurável. “Por que d’Ele, por Ele, para Ele são todas as coisas; à Ele a glória para sempre, amém”.

Em seguida agradeço ao meu marido Tiago, grande companheiro de todas as horas, me apoiando em todas as decisões. A você, meu amor, muito obrigado por cada palavra de amor e incentivo dada em diversos momentos. Seu apoio me estimula a dar o melhor de mim todos os dias de minha vida. Saiba que Deus não poderia ter me concedido um marido melhor!

Meus queridos pais, vocês são minha base, me ensinaram tudo de bom que hoje eu sei. Desde cedo, vocês me mostraram que com um sorriso eu seria capaz de conquistar o mundo. A vocês, eu dedico esta minha conquista. Saibam que sou muito grata a Deus, pois pais nós não temos a oportunidade de escolher, mas se essa oportunidade me fosse dada, com certeza, eu teria escolhido Pedro Sisnando da Paixão Filho e Margarete Santos da Paixão. Orgulho-me muitíssimo de tê-los como pais!

Ao meu *brother* Pepeu que com seu jeito único, “super carinhoso”, sempre me manda parar com o drama e diz que vou conseguir atingir meu objetivo. Amo você demais, maninho. Seus conselhos são muito sábios!

Uma pessoa muito importante neste processo foi minha orientadora, a Prof^a Dr^a Maria da Conceição N. Costa, que carinhosamente chamo de “ori querida do meu coração”. Deus a colocou em meu caminho como um anjo, que ao longo desses quase dois anos tem me incentivado, ajudado, ensinado, respeitado e até mesmo servido como psicóloga. Eu te agradeço professora, pelo carinho e cuidado destinado a mim, que foram muito além de uma simples orientadora de Mestrado. A senhora é uma pessoa muito especial e foi um prazer grande poder conviver com você. Espero que esse convívio não termine aqui.

Agradeço também à Prof^a Dr^a Maria da Glória Teixeira pelo carinho, incentivo, ensinamentos, dedicação e por cada oportunidade que me concedeu; espero não tê-la decepcionado.

Ao Prof. Dr Davide Rasella e à Prof^a Dr^a Alcione Cunha pelo apoio na construção desse trabalho. Agradeço também aos outros professores do ISC que com

suas exposições nos faziam refletir sobre o nosso objeto de estudo e a realidade que nos cerca.

Aos meus colegas de curso, e do quinto andar desse Instituto, com quem dividi problemas, dificuldades e alegrias em encontros intra ou extra-instituição que funcionavam quase como um grupo de apoio mútuo. Dentre eles, destaco Erika Almeida, Felipe Fagundes, Laise Ribeiro, Mariana Kikuti, Fabio Correia, Italo, Luciana Cardim, Débora Carneiro, Joilda Nery, Maria Yana Guimarães, e minha flor londrina Carolzinha Feitosa.

Agradeço também aos funcionários do Instituto de Saúde Coletiva, Anunciação, Luciana, Lane, Bia, Karla, Taís, Clinger, Gustavo e Moises pelas orientações e palavras de incentivo.

Ao Instituto de Saúde Coletiva, instituição que para mim, cursar o Mestrado neste centro de excelência, foi um sonho realizado.

Aos meus antigos mestres que, com o seu exemplo, me incentivaram a caminhar rumo ao Mestrado. Aos meus queridos amigos que suportaram tantos momentos de ausência e oraram por mim para que tudo saísse da melhor forma possível; enfim, agradeço a todos que contribuíram direta e indiretamente para que esse trabalho fosse viabilizado.

SUMÁRIO

SIGLAS E ABREVIATURAS _____	5
LISTA DE FIGURAS _____	6
LISTA DE TABELAS _____	6
APRESENTAÇÃO _____	8
ARTIGO	
Tendência Temporal e Fatores Associados à Mortalidade por Dengue	
RESUMO _____	8
ABSTRACT _____	10
1. INTRODUÇÃO _____	11
2. METODOLOGIA _____	13
Desenho do estudo e fontes de dados _____	13
Análise da evolução temporal _____	13
Análise de fatores associados _____	14
Aspectos Éticos _____	15
3. RESULTADOS _____	15
Evolução temporal da letalidade por FHD/SCD e da mortalidade por Dengue _____	16
Fatores associados à letalidade e à mortalidade por Dengue _____	17
4. DISCUSSÃO _____	19
5. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES _____	22
6. REFERÊNCIAS _____	23
7. APÊNDICE: PROJETO DE PESQUISA _____	32

SIGLAS E ABREVIATURAS

FD – Febre do dengue

FHD – Febre Hemorrágica do Dengue

SCD – Síndrome do Choque do Dengue

PNCD – Programa Nacional de Controle do Dengue

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

SUS – Sistema Único de Saúde

SIM – Sistema de Informação sobre Mortalidade

SINAN - Sistema de Informação sobre Agravos de Notificação

SIH - Sistema de Informações Hospitalares

CNES - Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde

OMS – Organização Mundial de Saúde

RR – Risco Relativo

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Evolução temporal das taxas de letalidade por dengue. Brasil e Regiões, 2001-2011.....27
- Figura 2.** Evolução temporal das taxas de letalidade por dengue por faixa etária. Brasil e Regiões, 2001- 201128
- Figura 3.** Evolução temporal das taxas de mortalidade por dengue. Brasil e Regiões. 2000-2011.....29
- Figura 4.** Evolução temporal das taxas de mortalidade por dengue por faixa etária. Brasil e Regiões, 2000-2011.....30

LISTA DE TABELAS

<i>Tabela</i> - Riscos Relativos obtidos mediante Análise de Regressão Binomial Negativa multivariada para a associação entre taxas de mortalidade e de letalidade por dengue e indicadores socioeconômicos e de atenção à saúde de municípios de médio e grande porte (N = 604). Brasil, 2008-2011.	31
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

APRESENTAÇÃO

Esta Dissertação representa o produto final do curso de Mestrado em Saúde Comunitária com concentração em Planejamento, Gestão e Avaliação de Serviços de Saúde, iniciado em março de 2012. Apresenta-se sob a forma de um artigo original, cujo objetivo foi analisar a tendência temporal e fatores associados à mortalidade por dengue. Seus resultados indicaram como evoluíram a mortalidade e a letalidade por dengue no Brasil e identificaram características dos municípios do país que se mostraram mais vulneráveis à ocorrência deste evento e que, portanto, requerem atenção especial no planejamento de ações de saúde.

A dengue no Brasil vem apresentando crescimento em seus indicadores de morbimortalidade, razão pela qual requer atenção das autoridades sanitárias. Este é o país da América do Sul que concentra a maioria dos óbitos por dengue. Assim, esta temática em especial, demanda a necessidade de pesquisas de modo a produzir informações que possam subsidiar a definição de políticas públicas voltadas para reduzir a sua magnitude de ocorrência desta virose e tentar elucidar os determinantes envolvidos dos óbitos por esta causa.

Encontra-se anexa a este trabalho a versão final do Projeto desta Dissertação, após terem sido incorporadas as sugestões da Banca Examinadora, quando submetido ao Exame de Qualificação.

RESUMO

Com o objetivo de analisar a tendência temporal da mortalidade e letalidade por dengue e identificar fatores associados a esse desfecho no Brasil, realizou-se estudo de série temporal e agregados espaciais dos óbitos por dengue, registrados de 2000 a 2011, utilizando-se como fontes de dados Sistemas Oficiais de Informação. Ano-calendário e município foram unidades de análise. Curvas de tendência temporal das taxas de mortalidade e letalidade foram construídas para o Brasil, Regiões e faixa-etária. Avaliou-se associação entre essas taxas (média em 2008-2011) e indicadores sócio-econômicos e de atenção à saúde, mediante Regressão Binomial Negativa. De 2000 a 2011, a tendência da letalidade por FHD/SCD foi crescente no Brasil ($\beta=0,67$; $p=0,036$), na Região Sudeste ($\beta=1,17$; $p=0,003$) e nos grupos de 0-14 e 15 anos e mais ($\beta=0,48$; $p=0,03$ e $\beta=1,1$; $p<0,001$, respectivamente). A mortalidade também apresentou tendência crescente significativa. Renda média *per capita* (RR=0,99; $p=0,029$), percentual da população em domicílios com coleta de lixo (RR=0,95; $p=0,001$) e número de Unidades Básicas de Saúde (RR= 0,85; $p=0,015$) mostraram-se associadas à letalidade por dengue. Para a taxa de mortalidade, somente as variáveis do grupo socioeconômico apresentaram associação significativa: Índice de Gini (RR= 1,06; $p<0,001$); Renda média *per capita* (RR=0,99; $p<0,001$); Percentual da população com coleta de lixo (RR=0,92; $p=0,044$) e proporção de pessoas extremamente pobres (RR=0,96; $p=0,001$). A gravidade que a dengue vem exibindo no Brasil, principalmente em municípios mais pobres, é bastante preocupante. Embora parte dos óbitos por esta doença possa ser evitada, ainda não se dispõe de arsenal terapêutico capaz de evitar sua totalidade, o que torna imperativa a realização de pesquisas voltadas para aprimoramento do tratamento e, principalmente, desenvolvimento de novos instrumentos de controle para reduzir a circulação do agente da dengue.

Palavras-chaves: dengue; mortalidade; letalidade; tendência temporal; fatores associados.

ABSTRACT

To analyze the trends in dengue mortality and fatality and to identify factors associated with this outcome, an ecological study was carried out using data on dengue deaths, recorded from 2000 to 2011. Official Brazilian Information Systems were the database, and calendar-year and municipality were the units of analysis. Curves of the trends for mortality and lethality according to Brazil, Regions and age groups were constructed. It was evaluated the association between these rates (average 2008-2011) and socio-economic conditions, and health care indicators using Negative Binomial Regression. From 2000 to 2011, the fatality from hemorrhagic dengue fever/dengue shock syndrome showed increasing trend in Brazil ($\beta=0.67$, $p=0.036$), in the Southeast Region ($\beta=1.17$, $p=0.003$) and in the groups of 0-14 and 15 years old ($\beta=0.48$, $p=0.03$ and $\beta=1.1$, $p<0.001$, respectively). Also, there was evidence of increasing trend for mortality. Furthermore, the main factors associated with the dengue fatality were: average income *per capita* (RR=0.99, $p=0.029$); percentage of the population in households with garbage collection (RR=0.95, $p=0.001$); and number of Basic Health Units (RR= 0.85; $p=0.015$). For dengue mortality, only the socioeconomic variables showed a significant association: Gini index (RR=1.06, $p<0.001$); average income *per capita* (RR=0.99, $p<0.001$); percentage of population with garbage collection (RR=0.92, $p=0.044$) and proportion of extremely poor (RR = 0.96, $p=0.001$). The severity of dengue in Brazil, especially in the poorest municipalities, is worrying. Although it is possible avoid some of the deaths from this disease, there is no therapeutic with able to prevent its entirety, yet there is no therapeutic with able to prevent its entirety. Thus, it is necessary to conduct research focused in improving the treatment and especially the development of new control instruments, in order to reduce the circulation of the agent of dengue.

Keywords: dengue; mortality; lethality; trend; associated factors

1. INTRODUÇÃO

A crescente ocorrência da dengue nas últimas décadas, sua ampla distribuição territorial e, em especial, seu potencial para evoluir para formas graves de alta letalidade tornaram esta virose a mais importante doença infecciosa transmitida por vetor, do mundo (1). Aliado a isto, sua prevenção e controle representam um grande desafio para gestores dos serviços de saúde, em razão da complexidade de sua determinação que abrange uma variedade de fatores sociais, relacionados ao hospedeiro, ao ambiente físico e ao agente etiológico, muitos dos quais ainda não estão compreendidos na sua totalidade.

Cerca de 2,5 bilhões de pessoas, ou seja, mais de 40% da população mundial, está sob o risco de ser acometida por esta doença (2). Estima-se que destas, anualmente, 50 a 100 milhões são infectadas pelo vírus da dengue, 500.000 desenvolvem um quadro de febre hemorrágica do dengue/síndrome do choque do dengue (FHD/SCD) e, aproximadamente, 22.000 indivíduos evoluem para o óbito por esta causa (2). Embora a maioria dos casos de febre do dengue (FD) seja autolimitado, a magnitude das epidemias e a evolução de parcela dos casos para formas graves, muitos dos quais fatais (3), colocam esta arbovirose em uma posição relevante entre os principais problemas de saúde da população.

A mortalidade por dengue já era considerada um grave problema de saúde nos países do Sudeste Asiático, desde a década de 1970, onde atingia principalmente as crianças (4). De 1954 até 2004, foram notificados nesta região e em alguns países da região do Pacífico, em média, 1.682 óbitos por ano (5). Entretanto, nos últimos dez anos, esta área apresentou uma ligeira redução na letalidade (6).

No século XX, as primeiras epidemias com relato de casos fatais de dengue nas Américas começaram a surgir nos anos de 1980 e, desde então, tem-se verificado aumento significativo no número de óbitos por esta causa nesta região (7). O Brasil, país que apresenta a maior extensão territorial entre os países da América do Sul, foi responsável por 51,4% dos registros de óbitos por dengue neste continente, na última década (8).

Após décadas de controle efetivo do *Aedes aegypti*, principal vetor da doença, nos primeiros anos de 1980 ocorreu a reemergência de dengue no Brasil e, a partir de 1986, com a epidemia causada pelo DENV1 que atingiu algumas cidades,

particularmente o Rio de Janeiro, esta virose se disseminou progressivamente pelo país. Mas, só a partir da introdução do DENV2, na epidemia de 1990, que casos graves da doença passaram a ser notificados (9). Até o ano de 1996, a circulação do vírus da dengue no país concentrava-se nas grandes cidades com mais de 500.000 habitantes, especialmente na região costeira. Contudo, a partir do ano seguinte, o número de notificações da doença em vários municípios começou a se elevar. Esta tendência tornou-se mais evidente em 2007, quando aproximadamente 40% dos registros de casos procediam das cidades com menos de 100.000 habitantes (10).

Um progressivo aumento da proporção de óbitos por dengue passou a ser observada no Brasil. A taxa de mortalidade por esta virose elevou-se de 0,01/100.000 para 0,4/100.000 habitantes, de 2000 para 2010, respectivamente. Neste último ano, a letalidade por FHD atingiu 12%, maior índice registrado nesta década (11) (12). Uma das metas do Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD) nesse país é a redução da letalidade por FHD para menos de 1%. Para o alcance deste alvo específico, o Programa inclui os componentes de assistência aos pacientes e a integração com a atenção básica, como principais eixos de ação (13), porém este patamar, embora desejável, não é alcançado. Todavia, deve ser salientado que o Brasil utiliza como denominador no cálculo deste indicador, apenas os casos classificados como FHD, o que dificulta a comparabilidade com dados de outros países que empregam o total de casos de dengue, independente da forma clínica.

Uma importante característica epidemiológica da dengue no Brasil é sua distribuição etária. Esta virose, o ano de 2006 predominava em adultos, mas em 2007, passou a atingir, principalmente, crianças que também passaram a apresentarem maior incidência de casos graves, quando a hospitalização se faz necessária (14). Contudo, dispõe-se de poucos estudos específicos sobre a mortalidade por esta causa no país e, especificamente, sobre a evolução do seu perfil etário.

Apesar da razão pela qual alguns indivíduos com febre do dengue evoluem para FHD e SCD ainda não estar bem estabelecida, alguns óbitos por estas formas graves da doença podem ser evitados na medida em que haja atenção médica adequada e oportuna, o que depende do nível de preparação da rede de serviços de saúde visando oferecer atendimento de qualidade aos casos, especialmente em situações epidêmicas (15). Não obstante, os avanços do Sistema Único de Saúde (SUS) ainda existem importantes problemas a serem enfrentados, na medida em que se observa uma forte

influência da posição social dos indivíduos no acesso, utilização e qualidade desses serviços (16).

Por conseguinte, torna-se imprescindível a realização de estudos capazes de produzir informações que possam auxiliar o sistema de saúde a lidar com as contingências impostas pela dengue, visando evitar o óbito por esta causa. O objetivo deste estudo é analisar a evolução temporal da mortalidade e letalidade por dengue e identificar fatores associados a esse desfecho no Brasil.

2. METODOLOGIA

Desenho do estudo e fontes de dados

Foi desenvolvido estudo ecológico de série temporal e agregados espaciais, abrangendo os óbitos por dengue registrados no Brasil entre 2000 a 2010, período no qual estes passaram a ocorrer com maior regularidade nesse país. Ano-calendário e município foram as unidades de análise empregadas. Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM/Datasus), Sistema de Informação sobre Agravos de Notificação (SINAN), Sistema de Informações Hospitalares (SIH), Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) foram as fontes de dados. Os óbitos por dengue já se encontravam codificados (A90 e A91) segundo a 10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças/CID 10.

Análise da evolução temporal

As taxas anuais (globais e para as faixas etárias 0-14 e 15 anos e mais) de letalidade (%) da FHD/SCD e de mortalidade (/100.000 habitantes) por dengue, para o Brasil e grandes Regiões Geográficas foram representadas graficamente. Para avaliação da tendência temporal da série, empregou-se a Análise de Regressão Linear Simples, tendo como variável independente o ano-calendário. Presença de autocorrelação foi examinada mediante cálculo da estatística Dwatson e, quando esta era identificada

(valor da estatística distante de 2), aplicava-se o modelo Paris-Winsten no tratamento dos resíduos auto-correlacionados.

Análise de fatores associados

Foram incluídos os municípios brasileiros classificados como de médio e grande porte pelo IBGE no Censo Demográfico de 2010 (ou seja, aqueles com população superior a 50.000 habitantes) e que notificaram pelo menos um caso de dengue, de 2008 a 2011. Estes anos foram selecionados por concentrarem 74% dos óbitos registrados por dengue em toda a série estudada. A opção por municípios de maior porte populacional se deu em virtude da dengue ocorrer, principalmente, em centros urbanos.

Empregou-se a taxa média (anual) de mortalidade e de letalidade por dengue para o referido período, visando reduzir o efeito das epidemias e as distorções nestes indicadores produzidas pelo número de óbitos por dengue, já que este ainda representa um evento raro. Fatores associados à letalidade e à mortalidade por FHD não foram avaliados por considerar que, em geral, no Brasil só são classificados como óbitos devidos a esta causa quando é possível atender a todos os critérios definidos pela OMS no Guia de 1997 (3), de modo que óbitos por FHD podem ter sido diagnosticados como devidos a dengue.

As variáveis preditoras da assistência a saúde a serem analisadas (Número de Unidades Básicas de Saúde por 1.000 habitantes; Número de leitos hospitalares por 1.000 habitantes; Número de médicos por 1000 habitantes) referem-se à média dos valores nos quatro anos do estudo. Já as variáveis socioeconômicas (Índice de Gini (%); Renda média *per capita*; Proporção da população extremamente pobre; Percentual da população que vive em domicílios urbanos com serviço de coleta de lixo) são relativas ao ano de 2010. A taxa de urbanização (2010) foi calculada dividindo o número de pessoas residentes em zona urbana pelo número da população total e multiplicada por 100. Essas variáveis foram escolhidas com base na literatura sobre o tema e na disponibilidade dos dados. Os indicadores referentes às variáveis contínuas foram descritos a partir das respectivas médias, medianas e desvio padrão e da representação em “*Box plots*” visando identificar o padrão de distribuição das variáveis (figuras não apresentadas) e presença de “*outliers*”.

Como as variáveis dependentes correspondem a dados quantitativos, os modelos de regressão que melhor se ajustam a essas distribuições para verificar a existência de associação entre as variáveis de desfecho (taxa de mortalidade e letalidade por dengue) e as variáveis predictoras são Poisson e Binomial Negativa. Entretanto, o modelo de Poisson pressupõe a igualdade entre a média e a variância, o que não foi atendido por esses dados. Para confirmar que a Análise de Regressão Binomial Negativa se ajustaria melhor aos dados, foram aplicados os dois modelos e realizado o teste Akaike's Information Criterion (AIC), que reiterou a opção pelo modelo binomial negativo. Como o desfecho em estudo é um evento raro, os dados continham um excesso de zeros e, por esta razão, também foi testada a Regressão Binomial Negativa com excesso de zero e calculada a estatística AIC para verificar o modelo com melhor ajuste. Ao final, a Regressão Binomial Negativa clássica mostrou um melhor ajuste.

Para verificar a sensibilidade do modelo selecionado para a taxa de mortalidade apenas com municípios de médio e grande porte, realizou-se o mesmo tipo de análise considerando todos os 5565 municípios. Para a letalidade não foi possível esta comparação, pois a população exposta (casos de dengue) em alguns municípios foi igual a zero, impossibilitando o ajuste do modelo.

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software* STATA/SE 10.0, aceitando-se nível de significância de 0,05.

Aspectos Éticos

Apesar de se tratar de um estudo de agregados realizado com dados secundários de acesso livre, o Projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade do Federal da Bahia (CEP/ISC), parecer nº 408.325.

RESULTADOS

De 2001 a 2011, foram notificados 4.995.546 casos de dengue no Brasil, dos quais 21.287 (0,42%) receberam o diagnóstico de FHD e SCD. Neste mesmo período, foram registrados 3.156 óbitos por esta virose; destes 60,5% foram classificados como

devidos a FHD e a SCD e os demais (39,5%) como devidos a dengue. As regiões Sudeste e Nordeste foram responsáveis por mais de 70% dos casos fatais desta doença, enquanto a região Sul contribuiu com menos de 2%.

Evolução temporal da letalidade por FHD/SCD e da mortalidade por Dengue

A letalidade por FHD/SCD no Brasil, no período analisado, apresentou tendência de crescimento ($\beta=0,67$; $p=0,036$). O valor médio desse indicador foi de 8,2%, variando de 3,5% a 11,8%, respectivamente, em 2001 e 2011. Entre as regiões brasileiras, esta taxa foi mais elevada no Norte (10,7%) e Sudeste (8,6%) e mais baixa no Centro-Oeste (7,9%). Também foi observada tendência de crescimento da letalidade em todas as regiões, porém somente na região Sudeste apresentou significância estatística ($\beta=1,17$; $p=0,003$); na região Nordeste o valor de p foi limítrofe ($\beta=0,55$; $p=0,059$) (FIGURA 1).

Os indivíduos de idade igual ou superior a 15 anos exibiram as mais elevadas taxas de letalidade por FHD/SCD (média de 23,4%), especialmente aqueles com 80 anos e mais. Entre os menores de 15 anos, destacaram-se os menores de um ano, com letalidade média de 8,2% (variação de nenhum óbito em 2001 a 2004 e 2006 a 25% em 2005). Tanto no grupo de 0-14 anos, quanto no de 15 anos e mais, a tendência de crescimento deste indicador foi estatisticamente significativa ($\beta=0,48$; $p=0,03$ e $\beta=1,1$; $p=0,00$, respectivamente) (FIGURA 2).

Com relação à mortalidade por dengue, a taxa média anual no período 2000-2011 foi de 0,14/100.000, variando de 0,01/100.000 em 2000 a 0,41/100.000 habitantes em 2010, observando-se picos em 2002 e 2008. A tendência de crescimento desta mortalidade foi significativa ($\beta=0,02$; $p=0,001$). O Centro-Oeste apresentou as maiores taxas de mortalidade por esta causa, sendo mais elevada (1,4/100.000 habitantes), em 2010, e também exibiu tendência de crescimento mais acentuado ($\beta=0,077$; $p=0,01$), seguida pela região Norte ($\beta=0,059$; $p=0,00$). No Sudeste e Nordeste, o incremento foi de 0,03/100.000 ao ano ($p<0,05$). A região Sul registrou o menor número de óbitos por dengue (52) e taxa de mortalidade (média de 0,01/100.000 habitantes) com tendência de crescimento ($\beta=0,004$; $p=0,02$) (FIGURA 3).

Até 2006, os maiores de 15 anos apresentavam maior risco de morte por dengue (média de 0,04/100.000), especialmente os de 80 anos e mais (média de 0,2/100.000 habitantes). De 2007 a 2009, foram os menores de 15 anos que apresentaram taxas mais elevadas (0,2/100.000), especialmente na região Nordeste onde manteve esta distribuição até o ano de 2010. No Sudeste esta inversão ocorreu apenas no ano de 2008. As regiões Centro-Oeste e Norte não apresentaram mudanças substanciais na distribuição etária desta taxa. Em 2010, este indicador voltou a ser mais elevado entre os maiores de 15 anos (0,4/100.000). Neste grupo etário, destacou-se o grupo etário igual ou superior a 80 anos (2,8/100.000 habitantes, em 2010). Para os menores de 15 anos, taxas mais elevadas ocorreram entre crianças no primeiro ano de vida. Tendência de crescimento da mortalidade por esta causa ($\beta=0,03$) foi observada tanto para os menores de 15 anos ($p=0,007$) como para aqueles com 15 anos e mais ($p=0,004$) (FIGURA 4).

A tendência de crescimento observada, tanto para a letalidade quanto para mortalidade foi mantida, mesmo quando os anos epidêmicos foram excluídos da série avaliada, exceto a tendência de crescimento para a taxa de mortalidade apresentada pela região Sul que nestas condições, perde a significância estatística.

Fatores associados à letalidade e à mortalidade por Dengue

Dos 5565 municípios brasileiros, apenas 608 (10,9%) atenderam ao critério populacional adotado por este estudo para análise de associação. Destes, 604 (99,3%) notificaram pelo menos um caso de dengue, entre os anos de 2008-2011, compondo a amostra para o estudo de fatores associados à letalidade e à mortalidade por dengue. A taxa média do primeiro indicador nestes municípios foi de 0,1% no período, variando entre nenhum óbito a 4%, e a taxa média de mortalidade foi de 0,3/100.000 habitantes, com variação de nenhum óbito a 2/100.000 habitantes.

A análise de regressão binomial negativa multivariada aplicada para a letalidade da dengue indicou que no subgrupo das variáveis socioeconômicas, a renda média *per capita* (RR=0,99; $p=0,029$) e o percentual da população que vivia em domicílios urbanos com serviço de coleta de lixo (RR=0,95; $p=0,001$) apresentaram associação inversa. Percentual de pessoas extremamente pobres gerou uma Razão de Risco de 0,96 e p limítrofe de 0,056. A taxa de urbanização também se associou inversamente, porém,

sem significância estatística. O número de Unidades Básicas de Saúde mostrou associação (RR= 0,85; p=0,015). Outras variáveis relativas à assistência à saúde não apresentaram significância estatística, mas foram mantidas no modelo devido ao substrato teórico (TABELA 1).

Ainda na TABELA 1, observa-se que no que se refere à taxa de mortalidade por dengue, somente as variáveis do grupo socioeconômico apresentaram associação estatisticamente significativa. Dentre elas, apenas o índice de Gini (%) apresentou relação direta (RR= 1,06; p<0,000); por sua vez, renda média *per capita* (RR=0,99; p=0,000), percentual da população que vivia em domicílios urbanos com serviço de coleta de lixo (RR=0,92; p=0,044) e proporção de pessoas extremamente pobres (RR=0,96; p=0,001) associaram-se inversamente com a taxa de mortalidade por dengue. A associação com a taxa de urbanização não apresentou significância estatística (p=0,30). Dentre as preditoras do subgrupo de variáveis relativas à assistência à saúde, apenas o número de médicos por 1000 habitantes mostrou associação positiva com a taxa de mortalidade por dengue, todavia sem significância estatística (RR=1,06; p=0,51). Número de leitos hospitalares por 1.000 habitantes e número de Unidades Básicas de Saúde por 1.000 habitantes mostraram-se negativamente associadas com a taxa de mortalidade por dengue, também sem significância estatística, mas foram mantidas no modelo final, pois eram contempladas pela teoria.

Modelos multivariados utilizando as mesmas preditoras foram realizadas para analisar a associação com as taxas de incidência e de hospitalizações por dengue. Os resultados referentes ao Índice de Gini (%) (RR= 1,08; p<0,000; RR= 1,1; p<0,000) e à renda *per capita* (RR= 0,99; p=0,001; RR= 0,99; p<0,000) respectivamente, foram semelhantes aos observados para as taxas de mortalidade por dengue, também com significância estatística. Análise com a taxa de mortalidade incluindo todos os 5565 municípios, considerando o Gini (%), renda *per capita* e proporção de pessoas extremamente pobres, apresentou resultados semelhantes àqueles descritos para os municípios de grande e médio porte incluídos nesta pesquisa, demonstrando a robustez dos resultados deste estudo.

3. DISCUSSÃO

O risco de morte por dengue no Brasil, entre 2000 e 2011, apresentou crescimento expressivo, tendência que também se fez presente em todas as Regiões e em ambas as faixas etárias analisadas. Ao final deste período, a magnitude da taxa de mortalidade por esta causa atingiu valor 39 vezes superior àquele apresentado no ano 2000 e a letalidade por FHD duplicou. Estes achados revelam que as epidemias de dengue que vêm ocorrendo no século XXI neste país vêm crescendo em gravidade corroborando resultados encontrados na literatura que indicam também estar havendo aumento nas taxas de hospitalizações (17).

Embora este cenário seja determinado por múltiplos fatores entende-se que um dos mais importantes pode ser o efeito da circulação sequencial do DENV1, DENV2, DENV3 (11) na primeira década deste século e da introdução do DENV4 em 2010 (18), situação que determina a formação de grandes contingentes populacionais com anticorpos contra um ou mais sorotipos do vírus do dengue, que favorecem a ocorrência do fenômeno de amplificação imunológica (ADE), um dos fatores associados à gravidade do dengue (19).

Em outros países da região das Américas a co-circulação dos sorotipos do vírus da dengue também tem sido associada ao aumento de casos graves e óbitos por esta causa. Por outro lado, no México, apesar de ter sido registrado aumento no número de casos de FHD decorrentes da co-circulação viral, nas últimas três décadas, ocorreu decréscimo na mortalidade por dengue e letalidade por FHD. Tal redução foi atribuída, em parte, às estratégias implementadas no início da década de 1980 que incluíam e a incorporação de tratamento precoce de casos de dengue na atenção primária a saúde, além de programas de treinamento dos profissionais de saúde para a assistência de indivíduos acometidos pelas formas graves da doença (20).

No Brasil, embora o PNCD tenha sido implantado desde 2002 (13), a tendência de crescimento da taxa de mortalidade por dengue e letalidade por FHD, evidenciam que as ações direcionadas para a melhoria da qualidade da assistência médica, um dos componentes do referido Programa, não tem sido capaz de impactar estes indicadores. Entretanto, entende-se que a meta de redução da letalidade por FHD para menos de 1%, como proposto pelo PNCD, não é factível no atual estágio de conhecimento terapêutico, haja vista que mesmo em Singapura onde todos os casos suspeitos de dengue são

internados para tratamento adequado e em tempo oportuno, a letalidade por FHD atingiu 7,1% na epidemia de 2005 (21). Este valor não se encontra muito distante da média registrada no Brasil no período estudado, país onde a rede de serviços de saúde não comporta a indicação de hospitalização para todos os indivíduos acometidos por esta doença. A meta de 1% só é encontrada quando se calcula a letalidade tomando como denominador todos os casos de dengue. Por exemplo, naquele mesmo ano em Singapura quando adotado este procedimento o valor da letalidade foi de 0,19% (21).

A associação inversa encontrada nesse estudo entre taxa de mortalidade e de letalidade por dengue e renda média *per capita* e proporção da população que vivia em domicílios urbanos com serviço de coleta de lixo representa um achado esperado e consistente, visto que melhores condições econômicas e sanitárias são, reconhecidamente, fatores protetores contra o óbito (22) (23) (24). Surpreendeu a relação inversa entre risco de morte por dengue e proporção de pessoas extremamente pobres, tendo em vista a relação direta observada entre incidência de dengue e indicadores socioeconômico, embora tal achado já tenha sido observado em análises ecológicas envolvendo incidência de dengue e indicadores socioeconômicos (25) (26) (27). Uma hipótese plausível para este achado pode ser o fato da população pobre do Brasil ser composta, em sua maioria, por negros (pretos e pardos) (28), condição que em uma análise agregada talvez esteja atuando como modificador de efeito da associação entre extrema pobreza e mortalidade por dengue, tendo em vista que em análises de nível individual a afro descendência apresenta-se como fator de proteção para ocorrência de dengue grave (29) (30).

A associação positiva entre mortalidade por dengue e o índice de Gini, que mede desigualdade social, pode ser explicada pela existência de grandes disparidades sociais e ambientais intra-municípios brasileiros (31) (32), o que contribui para a formação de agregados subnormais que facilitam a disseminação da dengue (33) e, conseqüentemente, aumenta o número de infecções nestas populações. Além disso, existem referências sobre a relação do índice de Gini com a prevalência de doenças cardiovasculares (34) e asma (35), comorbidades consideradas fatores de risco para formas graves e óbito por dengue (36) (37) (38) (39). Não foram encontrados estudos que tenham examinado a relação entre índice de Gini e mortalidade por dengue. Porém, em uma investigação sobre fatores sócio-ambientais e distribuição espacial da incidência de dengue o índice de GINI mostrou-se diretamente associado (33).

Municípios com melhores indicadores de atenção à saúde não apresentaram menores taxas de mortalidade por dengue. Este resultado é consistente com os encontrados por Figueiró *et al* (2011) (40) e sugerem que, apesar das dificuldades que os usuários enfrentam para ter acesso aos serviços de saúde, somente este fator não explica o excesso de óbito por dengue, indicando que, sobretudo, é a qualidade da assistência prestada que evita tal ocorrência. A ausência de associação entre desfechos letais devido a dengue e oferta de leitos hospitalares e médicos nos municípios incluídos no estudo, fortalece esta afirmativa, sendo consistente com achados do estudo de (41) que aponta para a baixa capacidade resolutiva de parcela importante dos hospitais brasileiros.

Por outro lado, a relação inversa verificada entre municípios com maior proporção de Unidades Básicas de Saúde/1.000 habitantes e letalidade por dengue sugere que, possivelmente, a atuação das equipes de saúde do menor nível de complexidade no diagnóstico e tratamento das formas graves pode estar produzindo impacto na redução desta letalidade. É possível que, a ausência desta relação para a mortalidade por dengue se deva a diluição desse efeito produzida pelo denominador do indicador (população), por incluir casos e não casos de dengue, enquanto que para a letalidade são considerados apenas casos sintomáticos da doença, provavelmente os mais graves, que procuraram assistência médica. De todo modo, a hipótese da contribuição da atenção básica na redução de casos fatais dever ser melhor investigada.

Entende-se que as limitações deste estudo estão relacionadas ao fato de ter sido realizado com dados secundários, de modo que seus resultados podem apresentar distorções decorrentes de subregistro, subnotificação e erros relativos a causa do óbito em razão de dificuldades frente ao diagnóstico da doença, já constatado em estudo conduzido por (42) utilizando o método de Linkage entre o SIM e o SINAN. Ademais, a não disponibilidade de alguns indicadores como de qualidade da assistência, prevalência de co-morbidades, soroprevalência de dengue na população, dentre outros, também representou um obstáculo para aprimorar as análises de associação. Os desenhos de estudos ecológicos de agregado espacial estão sujeitos aos efeitos de escala (agregação de áreas), entretanto, tais limitações não invalidam os resultados encontrados, já que eles se mostraram robustos em diferentes modelos analisados, inclusive para a incidência e hospitalização por dengue.

4. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

A gravidade que a dengue vem exibindo no Brasil é bastante preocupante. Convive-se com o crescimento da mortalidade e letalidade por esta doença, indicadores que se apresentaram com maior magnitude nos municípios com menor renda *per capita*, maior proporção de população extremamente pobre, maior desigualdade de renda e saneamento ambiental deficiente. Por sua vez, as dificuldades enfrentadas para o controle das epidemias desta virose, cuja magnitude também é crescente (10), eleva o risco de ocorrência de maior incidência de formas graves, indicando que as perspectivas para redução da sua mortalidade e letalidade, possivelmente, não serão alcançadas a curto prazo.

A dengue no Brasil, foi responsável por, aproximadamente, 22,1 Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade (DALYs) por milhão de habitantes, entre 1986-2006 (43), o que revela que sua re-emergência vem representando uma importante sobrecarga para o quadro das doenças infecciosas do país. Acresce-se a isso, o custo global com a doença, entre 2001-2005, estimado em US\$322.000.000, dos quais cerca de 3% atribuídos aos casos fatais que, em média, determinaram perda de 1391,68 anos potenciais de vida (44).

Este é o país da América Latina que mais tem envidado esforços para o controle da dengue e redução de seus desfechos fatais, principalmente, mediante controle vetorial e fortalecimento da assistência médica (45). Todavia, entende-se que com os atuais instrumentos disponíveis para prevenção e tratamento desta doença, mesmo que empregados de modo universal e tecnicamente adequados, conseguir-se-á apenas amenizar a situação que ora se apresenta.

A complexidade da determinação da dinâmica de circulação do vírus do dengue, as dificuldades para interrupção da cadeia de transmissão do agente mediante o combate vetorial e as lacunas sobre a patogenia das formas graves, especialmente, no que se refere aos fatores que influenciam a evolução da FD para FHD/SCD, têm dificultado sobremaneira o aperfeiçoamento dos programas voltados para prevenção e controle da doença. Por sua vez, as condutas terapêuticas indicadas para tratamento dos pacientes acometidos não são suficientes para evitar parcelas mais significativas dos óbitos mesmo quando a disponibilidade de serviços de assistência médica é universal.

Sem dúvida, este quadro indica que é inquestionável a necessidade de investimentos em pesquisa (46) (47) direcionadas, especialmente, à redução da letalidade por esta causa. Tendo em vista as incertezas com relação a futuras epidemias, que podem ter incidência cada vez maior de casos graves, a identificação de fatores prognósticos e de novo arsenal terapêutico precisam ser prioridades nas agendas de investigação, visto que, possivelmente poderão contribuir para aprimoramento dos protocolos de triagem e manejo clínico dos pacientes com dengue (46), visando evitar óbitos.

5. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control [Internet]. World Health Organization; 2009.
2. World Health Organization. Dengue and dengue haemorrhagic fever. Fact Sheet; 117, 2013.
3. World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control [Internet]. World Health Organization; 1997
4. Gubler DJ. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends Microbiol.* 2002;10(2):100–3.
5. Halstead SB. Dengue. Imperial College Press; 2008
6. World Health Organization. Situation update of dengue in the SEA Region, 2010. 2010.
7. Guzmán MG, Brathwaite O, Enria D, Hunsperger E, Kouri G, Montoya R, et al. Dengue in the American Region. An update [Internet]. [cited 2013 Sep 26].
8. PAHO. Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) in the Americas, by Country: Number of Reported Cases of Dengue and Figures for 2010 (to week noted by each country). [Internet]. 2010
9. Teixeira M da G, Barreto ML, Guerra Z. Epidemiologia e medidas de prevenção do dengue. *Inf Epidemiológico SUS.* 1999;8(4):5–33.
10. Teixeira MG, Costa M da CN, Barreto F, Barreto ML. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. *Cad Saúde Pública.* 2009;25:S7–S18.
11. Nogueira RMR, Araújo JMG de, Schatzmayr HG. Dengue viruses in Brazil, 1986-2006. *Rev Panam Salud Pública.* 2007;22(5):358–63.

12. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Disponível em <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>. Acesso 26 Agosto 2013.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. Programa nacional de controle da dengue; 2002.
14. Teixeira MG. Few characteristics of dengue's fever epidemiology in Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2012;54:1–4.
15. Torres EM. La prevención de la mortalidad por dengue: un espacio y un reto para la atención primaria de salud. *Rev Panam Salud Publica*. 2006;20(1):61.
16. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios: Um panorama da saúde no Brasil. Acesso e utilização de serviços, condições de saúde e fatores de risco e proteção à saúde 2008. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística Rio de Janeiro; 2010.
17. Costa M da CN, Barreto FR, Coelho, Giovanini, Teixeira MG. Change in the Epidemiologic Pattern in Occurrence of Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in Brazil. In: IEA World Congress of Epidemiology, 2011, Edinburgh. *Journal of Epidemiology & Community Health*. Buxton, UK: BMJ Publishing Group Ltd, 2011. v.65. p.A361 - A361.2011;
18. Temporão JG, Penna GO, Carmo EH, Coelho GE, Azevedo R do SS, Nunes MRT, et al. Dengue virus serotype 4, Roraima state, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(5):938.
19. Halstead SB. The pathogenesis of dengue molecular epidemiology in infectious disease. *Am J Epidemiol*. 1981;114(5):632–48.
20. Gaxiola-Robles R, Celis A, Serrano-Pinto V, Orozco-Valerio MJ, Zenteno-Savín T. Mortality trend by dengue in Mexico 1980 to 2009. *Rev Invest Clin*. 2012;64(5):444–51.
21. Koh BK, Ng LC, Kita Y, Tang CS, Ang LW, Wong KY, et al. The 2005 dengue epidemic in Singapore: epidemiology, prevention and control. *Ann Acad Med Singap*. 2008;37(7):538.
22. Nguyen K-H, Jimenez-Soto E, Dayal P, Hodge A. Disparities in child mortality trends: what is the evidence from disadvantaged states in India? the case of Orissa and Madhya Pradesh. *Int J Equity Heal*. 2013;12(1):45.
23. Tusting LS, Willey B, Lucas H, Thompson J, Kafy HT, Smith R, et al. Socioeconomic development as an intervention against malaria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):963–72.
24. Wu SH, Woo J, Zhang X-H. Worldwide socioeconomic status and stroke mortality: an ecological study. *Int J Equity Heal*. 2013;12:42.
25. Caiaffa WT, Almeida MC de M, Oliveira CDL, Friche AA de L, Dias MAS, Cunha M da CM, et al. The urban environment from the health perspective: the

- case of Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(3):958–67.
26. Teixeira TR de A, Medronho R de A. Indicadores sócio-demográficos ea epidemia de dengue em 2002 no Estado do Rio de Janeiro, Brasil; Socio-demographic factors and the dengue fever epidemic in 2002 in the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2008;24(9):2160–70.
 27. Costa A da, Natal D. Distribuição espacial da dengue e determinantes socioeconômicos em localidade urbana no Sudeste do Brasil. *Rev Saúde Pública*. 1998;32(3):232–6.
 28. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2010. Características da População e dos domicílios. Rio de Janeiro. 2010;
 29. Blanton RE, Silva LK, Morato VG, Parrado AR, Dias JP, Melo PR, et al. Genetic ancestry and income are associated with dengue hemorrhagic fever in a highly admixed population. *Eur J Hum Genet*. 2008;16(6):762–5.
 30. Sierra B de la C, Kouri G, Guzman MG. Race: a risk factor for dengue hemorrhagic fever. *Arch Virol*. 2007;152(3):533–42.
 31. Rasella D, Aquino R, Barreto ML. Impact of income inequality on life expectancy in a highly unequal developing country: the case of Brazil. *J Epidemiol Community Health* [Internet]. 2013
 32. Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e estatística. Síntese de indicadores sociais. Uma análise das condições de vida da população brasileira. IBGE; 2012.
 33. Teixeira TR de A, Cruz OG. Spatial modeling of dengue and socio-environmental indicators in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2011;27(3):591–602.
 34. Siegel M, Luengen M, Stock S. On age-specific variations in income-related inequalities in diabetes, hypertension and obesity. *Int J Public Health*. 2013;58(1):33–41.
 35. Da Cunha SS, Pujades-Rodriguez M, Barreto ML, Genser B, Rodrigues LC. Ecological study of socio-economic indicators and prevalence of asthma in schoolchildren in urban Brazil. *BMC Public Health*. 2007;7(1):205.
 36. Guzmán MG, Alvarez M, Rodriguez R, Rosario D, Vázquez S, Valdés L, et al. Fatal dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1997. *Int J Infect Dis*. 1999;3(3):130–5.
 37. Leo Y-S, Thein T, Fisher D, Low J, Oh H, Narayanan R, et al. Confirmed adult dengue deaths in Singapore: 5-year multi-center retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2011;11(1):123.
 38. Lahiri M, Fisher D, Tambyah PA. Dengue mortality: reassessing the risks in transition countries. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102(10):1011–6.

39. Ong A, Sandar M, Chen MI, Sin LY. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults during a dengue epidemic in Singapore. *Int J Infect Dis.* 2007;11(3):263–7.
40. Figueiró AC, Hartz ZM de A, Brito CAA de, Samico I, Siqueira Filha NT de, Cazarin G, et al. Óbito por dengue como evento sentinela para avaliação da qualidade da assistência: estudo de caso em dois municípios da Região Nordeste, Brasil, 2008. *Cad Saúde Pública.* 2011;27:2373–85.
41. Neto GV, Malik AM. Tendências na assistência hospitalar. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2007;12(4):825–39.
42. Moraes GH, Duarte EC. Análise da concordância dos dados de mortalidade por dengue em dois sistemas nacionais de informação em saúde, Brasil, 2000-2005
Reliability of dengue mortality data in two national health information systems, Brazil, 2000-2005. *Health (N Y) [Internet].* 2005
43. Luz PM, Grinsztejn B, Galvani AP. Disability adjusted life years lost to dengue in Brazil. *Trop Med Int Health.* 2009;14(2):237–46.
44. Kongsin S, Jiamton S, Garrido F, Montoya R, Armien B, Huy R, et al. Cost of dengue cases in eight countries in the Americas and Asia: a prospective study. 2009 [cited 2013 Sep 26]; Available from: <http://mulinet6.li.mahidol.ac.th/handle/123456789/1788>
45. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Análise da situação das doenças transmissíveis no Brasil no período de 2000 a 2010; 2011 disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Fev/21/saudebrasil2011_parte1_cap3.pdf. Acesso em 26 de Setembro de 2013.
46. Barreto ML, Teixeira MG. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. *Estud Avançados.* 2008;22(64):53–72.
47. Farrar J, Focks D, Gubler D, Barrera R, Guzman MG, Simmons C, et al. Towards a global dengue research agenda. *Trop Med Int Health.* 2007;12(6):695–9.

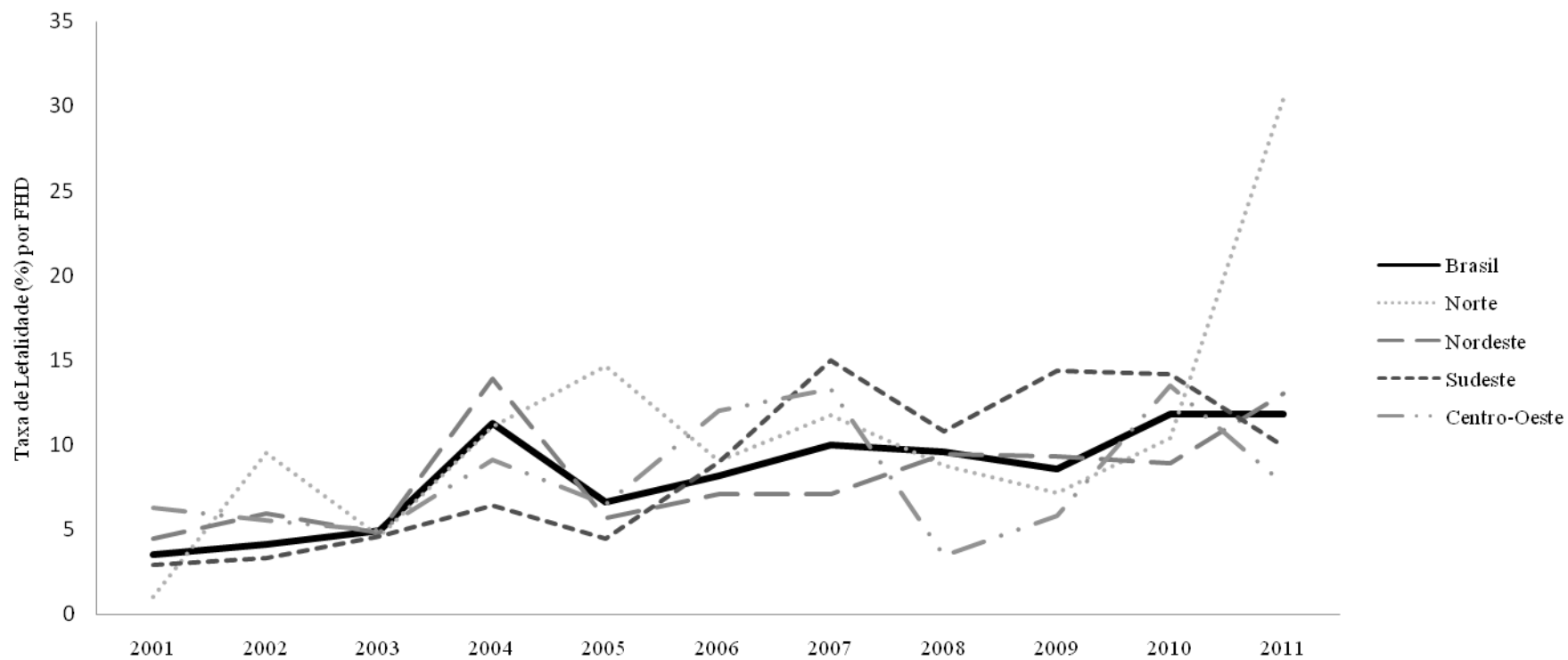


Figura 1. Evolução temporal das taxas de letalidade por dengue. Brasil e Regiões, 2001-2011

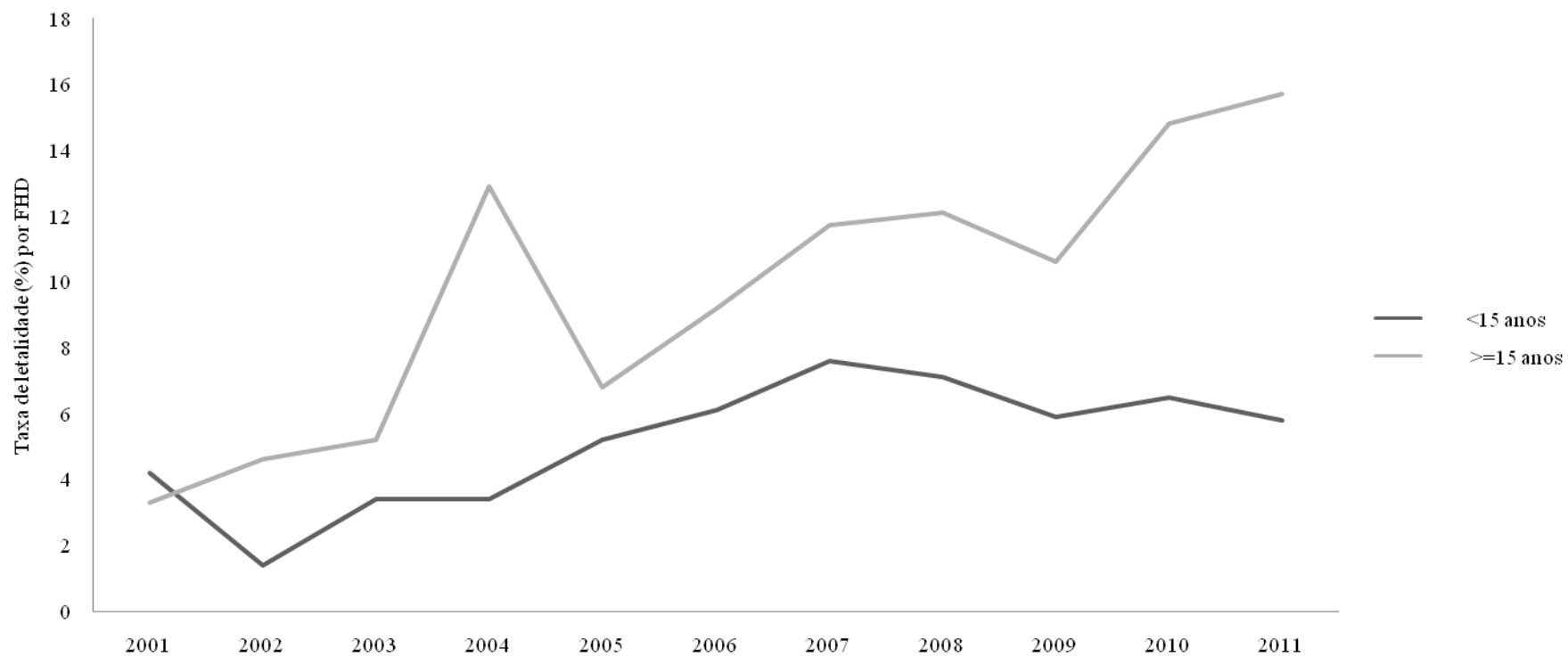


Figura 2. Evolução temporal das taxas de letalidade por dengue por faixa-etária. Brasil e Regiões, 2001- 2011.

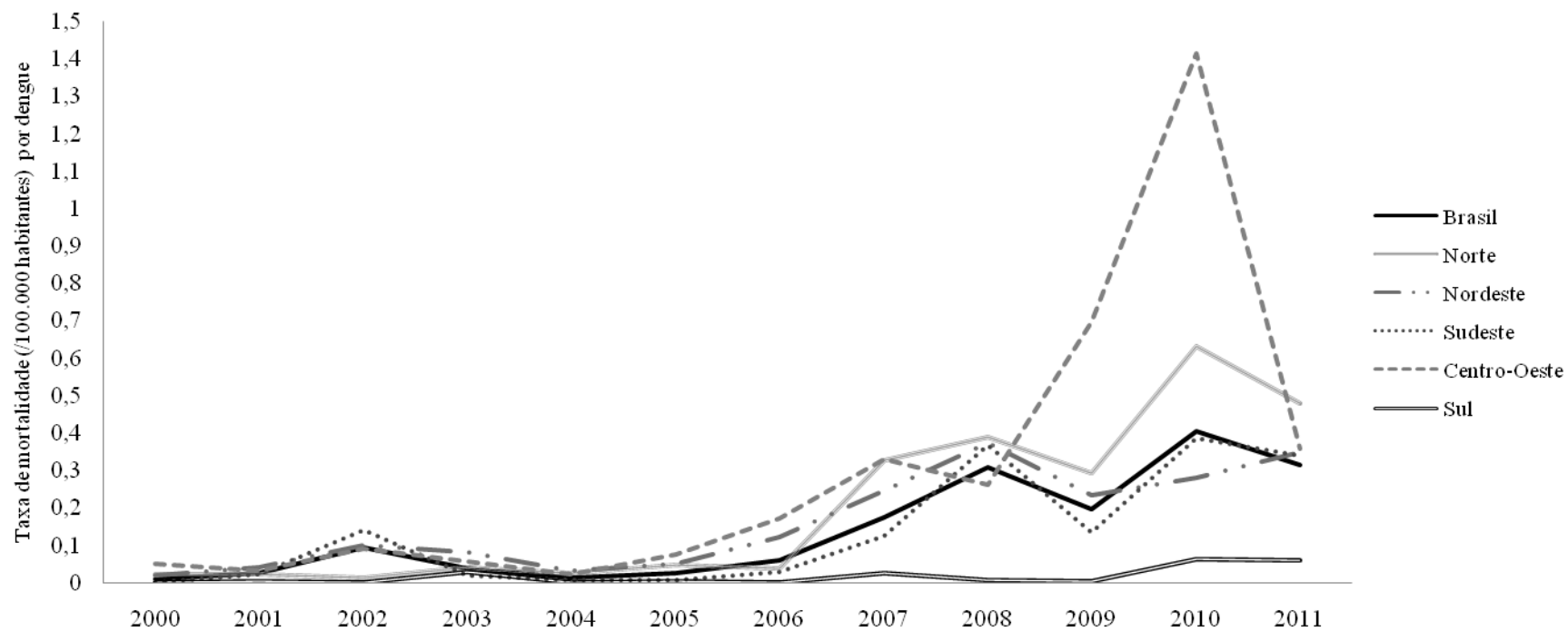


Figura 3 - Evolução temporal das taxas de mortalidade por dengue. Brasil e Regiões. 2000-2011.

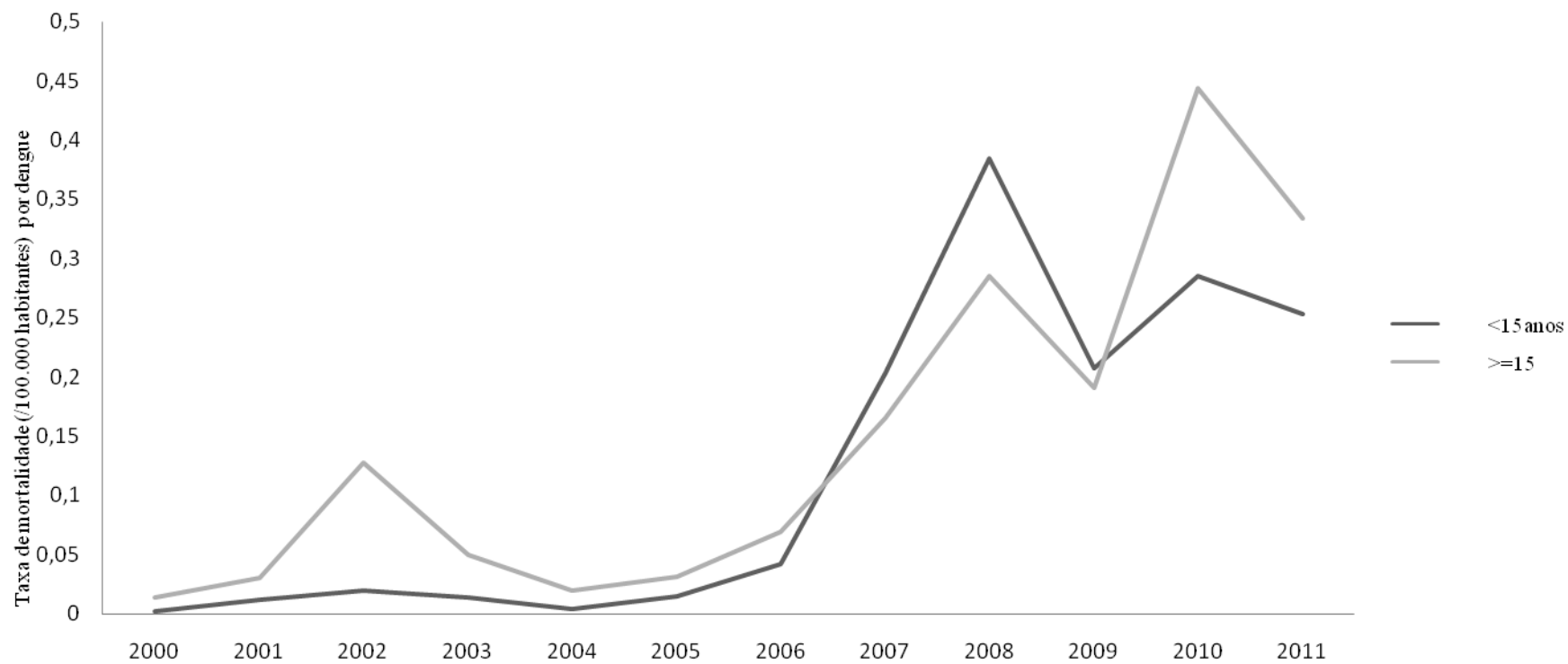


Figura 4. Evolução temporal das taxas de mortalidade por dengue por faixa-etária. Brasil e Regiões, 2000-2011.

Tabela - Riscos Relativos obtidos mediante Regressão Binomial Negativa multivariada para a associação entre taxas de mortalidade e de letalidade por dengue e indicadores socioeconômicos e de atenção à saúde de municípios de médio e grande porte (N =604). Brasil, 2008-2011.

Fonte: DATASUS/MS

Indicadores	Taxa de Mortalidade		Taxa de letalidade	
	RR	p	RR	p
Índice de Gini (%)	1,06	<0,001	1,01	0,360
Renda per capita média	0,99	<0,001	0,99	0,029
Proporção de pessoas extremamente pobres	0,92	0,001	0,96	0,056
Percentual da população em domicílios com coleta de lixo	0,96	0,044	0,95	0,001
Taxa de urbanização	1,00	0,306	0,99	0,899
Número de leitos hospitalares/1000 hab.	0,99	0,883	1,01	0,594
Número de Unidades Básicas de Saúde/1000 hab.	0,95	0,554	0,85	0,015
Número de médicos/1000 hab.	1,06	0,51	0,94	0,555

6. PROJETO DE PESQUISA

ENNY SANTOS DA PAIXÃO

Mortalidade por Dengue: Evolução temporal e fatores associados

Projeto de Pesquisa apresentado para a qualificação do mestrado acadêmico do Instituto de Saúde Coletiva, da Universidade Federal da Bahia.

Orientadora: Prof^a.Dr: Maria da Conceição Nascimento Costa.

Salvador

2013

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	335
2. UMA BREVE REVISÃO SOBRE A DENGUE.....	38
2.1 Agente infeccioso e transmissores da dengue.....	38
2.2 Manifestações clínicas do dengue.....	39
2.3 Tratamento do dengue.....	441
2.4 Dengue: percurso até sua introdução e disseminação no Brasil	42
2.5 Mortalidade por dengue	44
2.6 Fatores de risco para a mortalidade por dengue.....	51
2.7 Dengue e a saúde no Brasil.....	549
3. PERGUNTAS DE INVESTIGAÇÃO	51
4. OBJETIVOS.....	51
4.1 Objetivo Geral.....	51
4.2 Objetivos Específicos	51
5. REFERENCIAL TEÓRICO	52
6. METODOLOGIA	55
6.1 Desenho do estudo	55
6.2 Área e população de estudo	55
6.3 Fonte de dados	56
6.4 Variáveis/Indicadores	57
6.6 Procedimentos para análise de dados.....	57
6.7 Aspectos Éticos.....	58

6.8 Limitações.....	59
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	60

INTRODUÇÃO

A elevada magnitude de ocorrência da dengue, a tendência de crescimento que vem apresentando nas últimas décadas, sua ampla distribuição territorial particularmente nas áreas de climas tropical e subtropical e, em especial, o potencial para evoluir para formas graves de alta letalidade tornaram esta virose a mais importante doença infecciosa transmitida por vetor, do mundo. Aliado a isto, a prevenção e controle desta doença representa um grande desafio para os gestores de saúde em razão de complexidade de sua determinação que, além de ainda não estar totalmente esclarecida, abrange uma variedade de fatores sociais e aqueles relacionados ao hospedeiro, ao ambiente e ao agente etiológico.

Embora um típico episódio de dengue seja autolimitado, envolvendo sintomas como febre, cefaleia, mialgia e erupções, alguns casos podem evoluir para formas severas como a febre hemorrágica do dengue e a síndrome do choque do dengue que, apesar de menos comuns, podem ser fatais (1). Segundo a World Health Organization/WHO, estima-se que anualmente 50 a 100 milhões de pessoas são infectadas pelo vírus da dengue, 500.000 desenvolvem um quadro de febre hemorrágica do dengue (FHD) e 22.000 indivíduos evoluem para o óbito, em sua maioria crianças (2) (3)

A mortalidade por dengue já era considerada um grave problema de saúde nos países do Sudeste Asiático, desde a década de 1970, atingindo principalmente as crianças (4). Nos últimos dez anos, esta área apresentou uma ligeira redução na letalidade, fato que pode ser atribuído ao aumento da conscientização dos profissionais de saúde sobre a magnitude da doença e ao treinamento para melhor gestão dos casos (5).

No continente americano, as primeiras epidemias com relato de casos fatais começaram a surgir na década de 1980 e, desde então, tem se verificado um aumento significativo no número de óbitos nesta região (6). Na última década, o Brasil foi responsável por 51,4% dos registros de óbitos por dengue neste continente (7). Com maior extensão territorial entre os países da América do Sul, o Brasil experimentou a reemergência de epidemias de dengue desde 1986, após décadas de controle efetivo do vetor da doença (8). A partir da introdução do DENV2, na epidemia de 1990, casos graves da doença passaram a ser notificados no país. Uma crescente proporção de óbitos

passou a ser observada e a taxa de mortalidade elevou-se de 0,01/100.000 em 2000 para 0,4/100.000 habitantes, em 2010. A letalidade por FHD neste último ano atingiu 12%, o maior índice dos últimos dez anos (9) (10). Entretanto é importante salientar que o cálculo de letalidade realizado no Brasil utiliza a FHD como denominador, dificultando a comparabilidade com publicações internacionais que utilizam casos de dengue independente da forma clínica para o cálculo da letalidade.

Uma importante característica epidemiológica da dengue no Brasil é sua distribuição etária. Esta virose que até o ano de 2006 predominava em adultos, em 2007, passou a atingir, principalmente, as crianças inclusive os casos graves, quando a hospitalização se faz necessária (11). Contudo dispõe-se de poucos estudos específicos sobre a evolução do perfil etário da mortalidade por esta causa no país.

Grandes diferenças são observadas na distribuição e magnitude da mortalidade por dengue no território brasileiro. As regiões Sudeste e Nordeste detêm as maiores proporções de óbitos, concentrando 68,5% dos mesmos. Porém, as taxas de mortalidade, ao longo dos últimos dez anos, foram maiores na região Centro-Oeste onde alcançou níveis superiores à média nacional. A região Sul, por sua vez, contribuiu com menos de 2% dos óbitos (10).

A mortalidade por dengue pode estar relacionada com diversas características dos vírus e do hospedeiro, como a patogenia, a cepa viral, a imunidade e susceptibilidade do hospedeiro, mas, sobretudo com o nível de preparação do sistema de saúde para enfrentar as contingências, visto que tão importante quanto evitar a transmissão da dengue é a preparação do sistema de saúde para atender adequadamente aos enfermos e evitar o óbito com medidas disponíveis e comprovadamente eficazes de suporte terapêutico (12).

O Programa Nacional de Controle da Dengue, implantado pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2002, apresenta como uma de suas metas a redução da letalidade por febre hemorrágica da dengue a menos de 1%. Para o alcance específico deste alvo, este Programa compreende os componentes de assistência aos pacientes e a integração com a atenção básica como principais eixos de ação (13). Assim, a realização de pesquisas científicas que identifiquem fatores associados a mortalidade por dengue, especialmente aqueles relativos de assistência à saúde e apontem padrões epidemiológicos de distribuição da doença são de suma importância para auxiliar o

sistema de saúde a lidar com as contingências impostas pela dengue, visando evitar o óbito.

2. REVISÃO SOBRE A DENGUE

2.1 Agente infeccioso e transmissores da dengue

A dengue é uma arbovirose cujo agente etiológico pertence à família dos *Flavirida*, gênero *Flavivirus* que apresenta quatro sorotipos: DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4 (14). Os flavivirus são RNA sorologicamente relacionados, porém antigenicamente distintos. Todavia, todos possuem um grupo comum de epítomos nos envelopes proteicos que resultam em extensas reações cruzadas nos testes sorológicos, dificultando o diagnóstico sorológico. Isto ocorre especialmente com os quatro sorotipos dos vírus que transmitem a dengue. Infecções com um sorotipo desse vírus produzem longa imunidade contra o mesmo, mas não conferem imunidade aos demais sorotipos (15).

Os vetores mais importantes na transmissão do vírus do dengue são o *Aedes Aegypti*, *A. albopictus*, *A. polynesiensis*, a depender da área geográfica (14). O *Aedes aegypti* é o único que apresenta importância epidemiológica nas Américas (8). A introdução desta espécie na Ásia e nas Américas resultou da sua habilidade para sobreviver a grandes viagens, durante a era das navegações e o comércio entre a África Ocidental e o resto do mundo (14). Este mosquito tornou-se doméstico em ambientes urbanos, caracterizando-se por sua antropofilia e por possuir hábitos diurnos. Durante um único ciclo gonadotrófico, as fêmeas podem fazer ingestões múltiplas de sangue, aumentando a sua capacidade vetorial (16). A estimativa de vida dessa espécie é de 8-15 dias para as fêmeas e de 3-6 dias para os machos. A dispersão de um mosquito adulto é limitada, cerca de 30-50m por dia para as fêmeas, o que significa que cada uma delas raramente visita mais de duas ou três casas durante sua vida (14). O *Aedes aegypti* é uma espécie tropical e subtropical distribuída ao redor do mundo, na sua maioria entre as latitudes 35°N e 35°S. Embora este mosquito já tenha sido encontrado após os 45°N, isto ocorreu nos meses quentes do ano e eles não sobreviveram ao inverno. Também devido às baixas temperaturas, é incomum encontrar esses mosquitos em altitudes acima de 1000 metros (17).

O *Aedes albopictus* é uma espécie originária das florestas da Ásia que se disseminou com o tráfico de pneus para a América e partes da Europa e África (18). Foi

detectada no Brasil pela primeira vez no Rio de Janeiro e São Paulo (19). A introdução do *Aedes albopictus* na América representa um achado de grande importância epidemiológica pelo potencial de transmissão horizontal e vertical do vírus do dengue para áreas geográficas livres desta doença (18). Em laboratório, esta espécie é mais eficiente para o vírus do dengue e consegue sobreviver a temperaturas mais frias do que o *Ae. Aegypti*. Entretanto, sua eficácia como vetor da dengue está comprometida, pois se alimenta com sangue de vários vertebrados, o que reduz sua transmissão entre os seres humanos e apesar de também ter se adaptado ao ambiente humano não o fez tão bem quanto o *Aedes aegypti* (14) (20).

2.2 Manifestações clínicas do dengue

O período de incubação do vírus do dengue é de 4-7 dias, mas pode variar de 3-14 dias (21). A infecção produzida em humanos resulta em um amplo espectro de apresentações clínicas, desde uma infecção assintomática ou uma síndrome febril até uma doença fatal hemorrágica (1). As manifestações provocadas por qualquer dos quatro sorotipos são semelhantes e sua apresentação clínica pode variar em termos de gravidade, que pode ser determinada pela idade, etnia, sistema imunológico do hospedeiro, presença de doenças crônicas prévias, características virais, infecções sequenciais, dentre outros fatores de risco (15) (8).

Entre crianças pequenas, a febre do dengue (FD) pode se apresentar como uma doença febril indiferenciada, frequentemente, com erupção maculopapular. Já as crianças mais velhas e os adultos podem apresentar a síndrome febril ou uma doença incapacitante, com febre alta de início abrupto, dor de cabeça e retro-orbital, artralgia, mialgias, vômitos anorexia, náuseas, erupções, petéquias. Leucopenia e trombocitopenia também podem ser observadas (1). Sua fase aguda, em geral dura de três a sete dias, mas a fase de convalescência pode se prolongar por semanas e está associada à fraqueza e depressão, especialmente em adultos (15).

Em algumas epidemias, a FD pode vir acompanhada por sintomas hemorrágicos como epistaxe, gengivorragia, metrorragia, hematêmese, melena, dentre outros (1). Prova do laço positiva pode ser encontrada em um terço dos pacientes com FD (22). Estudos realizados na China e Taiwan demonstraram que graves sangramentos

gastrointestinais podem ocorrer em pessoas com úlceras preexistentes podendo levar o paciente a óbito, entretanto a FD raramente é uma doença fatal (1).

Entre o terceiro e sétimo dia após o início da doença, podem surgir sinais e sintomas importantes como dor abdominal intensa e contínua, hepatomegalia dolorosa, desconforto respiratório, sonolência, sudorese e derrames cavitários que, em geral, são considerados sinais de alerta da evolução da doença. Neste período ocorre um aumento da permeabilidade capilar e do hematócrito que caracteriza o início da fase crítica desta doença (23).

A febre hemorrágica do dengue (FHD) caracteriza-se por extravasamento de fluidos e proteínas do leito vascular para o espaço intersticial e cavidades serosas. Isto ocorre devido ao aumento da permeabilidade vascular ocasionado por uma resposta inflamatória sistêmica generalizada ou seletiva que, quando desregulada, leva a formas de choque e Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos. Geralmente começa com um aumento repentino da temperatura e de outros sintomas semelhantes aos da FD como febre, vômitos, dores de cabeça e anorexia, sendo difícil diferenciar a FHD de outras infecções virais (21). O sintoma hemorrágico mais comum é o teste do laço positivo e sangramento nas punções venosas, todavia qualquer tipo de hemorragia pode ser verificado (1). Transudado pleural e ascites podem ser detectados (21). No estudo realizado em crianças cubanas a ascite e o hidrotórax apareceram, respectivamente, em 31% e 56% dos indivíduos estudadas (20).

A Síndrome do Choque da Dengue (SCH) pode ser definida como FHD com sinais de insuficiência circulatória (21). Pacientes em choque hipovolêmico podem apresentar quadro de obnubilação e, quando presentes, as manifestações hemorrágicas assim como a trombocitopenia se acentuam; a redução do volume plasmático gera alterações por todo o corpo que, se não tratadas adequadamente podem levar o paciente a óbito (14).

Dificuldades na aplicação dos critérios de definição de caso de FHD nas situações clínicas, juntamente com o aumento de casos de dengue clinicamente grave que não se enquadravam estritamente nos critérios estabelecidos pela WHO (1997), resultou na reconsideração desta classificação. Esta instituição, então, financiou estudos clínicos prospectivos em regiões endêmicas visando reunir evidências para classificações da dengue em níveis de gravidade. Esses estudos confirmaram uma diferença clara entre a dengue grave e não grave. Assim, foi desenvolvido o novo

critério de classificação da dengue: dengue não grave (com sinais de alerta e sem sinais de alerta) e dengue grave (17). Esta nova classificação possui grande potencial para o seu uso prático e após ser avaliada por um estudo realizado em Singapura, (2011) demonstrou 100% de eficiência na detecção de pacientes graves dentre aqueles que foram a óbitos contra detecção de apenas 35,7% nos antigos critérios de 1997 (24).

2.3 Tratamento do dengue

Por se tratar de uma infecção com um amplo espectro de manifestações clínicas, o tratamento da dengue irá depender do reconhecimento precoce e compreensão dos problemas clínicos durante a evolução da doença, para que se conduza a um bom manejo clínico do caso e redução da mortalidade. Para tanto, é essencial um processo organizado que garanta um reconhecimento precoce da doença, gestão adequada e encaminhamento quando preciso. A triagem tem sido reconhecida como um processo eficiente e simples no manejo dos pacientes, que em principio são avaliados para a identificação de pessoas em risco de desenvolver a forma mais grave da doença e que necessitam de cuidados hospitalares. Para que este reconhecimento precoce ocorra, recursos mínimos são necessários, dentre eles os laboratoriais, drogas e consumíveis. Entretanto o recurso mais importante é o treinamento da equipe de saúde (17) também voltado para atender esta finalidade.

Um estudo retrospectivo realizado em Porto Rico demonstrou que 63,7% dos pacientes que foram a óbito por dengue havia procurando atendimento médico antes do primeiro internamento, mas receberam diagnósticos incorretos como infecções do trato respiratório superior, faringite, tosse, gastroenterite aguda e síndrome viral (25). Um tratamento efetivo para a dengue depende de um bom sistema de cuidados, com particular ênfase na terapia de reposição dos fluídos e manejo das complicações hemorrágicas. Nos estágios iniciais da infecção, é difícil a distinção entre os casos de FHD e FD. Nesta fase o tratamento é sintomático, a reposição de fluídos ocorre por via oral e o monitoramento de sinais de alerta é imprescindível (17) (14).

A reposição intravenosa de fluidos é indicada para pacientes com vômitos persistentes, com sinais de comprometimento cardiovascular, ou aumento do hematócrito. Outro cuidado importante em pacientes com dengue é a contagem de plaquetas, e aqueles com manifestações hemorrágicas graves precisam ser monitorados;

a transfusão sanguínea raramente é necessária, mas se for, bolsas de sangue podem ser transfundidas. Nos casos de trombocitopenia, bolsas de plaquetas também podem ser utilizadas (14). Como as decisões quanto ao manejo dos casos de dengue irão depender das manifestações clínicas e de outras condições apresentadas pelo paciente, é essencial uma avaliação individuada de cada caso para a condução do tratamento adequado (17).

2.4 Dengue: percurso até sua introdução e disseminação no Brasil

Durante o século XIX, a dengue era considerada uma doença esporádica que causava epidemias com longos intervalos de tempo. Em 1950, apenas nove países notificavam casos de dengue, porém nos dias atuais, a população, de mais de cem países ao redor do mundo, está sob risco de ser infectada pelo dengue. A média de casos notificados à WHO, por ano, passou de 908 entre 1950-1959 para 514.139 entre 1990-1999. Estima-se que anualmente ocorrem cerca de 50-100 milhões de infecção com 500.000 casos de FHD (2) (3) (26). Durante a década de 1980, uma média de 91.000 casos foi notificada por 25 países e, no período de 2000-2006, esse número saltou para 545.000 casos ao redor de 44 países (27).

No continente americano o vírus do dengue circulou desde o século passado até as primeiras décadas do século XX, quando houve um vazio epidemiológico nos registros de casos. Na década de 1960 ocorreu a reintrodução dos sorotipos DENV 2 e DENV 3 associados a várias epidemias de dengue clássica (8). Entretanto, o marco da reemergência da dengue nas Américas foi a introdução do DENV 1 em 1977 gerando uma grande epidemia que durou até 1980 e registrou cerca de 702.000 casos. Os países mais atingidos nesta epidemia foram Colômbia, Venezuela e Cuba. O DENV 4 foi introduzido nas Américas em 1981 provavelmente originado da Polinésia Francesa causando surtos no Caribe, América Central e América do Sul (28).

Durante a década de 1980, cinco países da América do Sul (Brasil, Bolívia, Equador, Peru e Paraguai) que nunca haviam experimentado a dengue ou que estavam livres da doença por um grande período, foram afetados por uma epidemia de dengue causada pelo sorotipo 1. No Brasil o primeiro surto de dengue ocorreu em 1982, na cidade de Boa Vista em Roraima, região Norte do país, próximo à Venezuela. Porém a primeira grande epidemia só aconteceu em 1986, com o maior número de casos

ocorridos no estado do Rio de Janeiro. Durante 1986 e 1987, o Brasil foi responsável por, respectivamente, 53,1%, 69,4% dos casos de dengue notificados nas Américas (28).

Do Rio de Janeiro, o vírus se espalhou rapidamente pela costa brasileira para diferentes estados, todos previamente infestados pelo vetor, dentre eles: Bahia, Ceará, Alagoas, Minas Gerais e São Paulo. As epidemias nestas áreas apresentaram características similares às encontradas no Rio de Janeiro, ou seja: apenas o sorotipo 1 estava envolvido e casos graves de FHD e SCD não foram notificados. Após essa epidemia, um programa de controle vetorial foi implementado que cessou a maior parte da atividade viral no país. Somente 97 casos da virose foram detectados em 1988, entretanto esse controle manteve-se apenas nos dois anos seguintes (28) (9).

Em 1990-1991, ocorreu um recrudescimento da dengue no Brasil em uma epidemia de grande proporção, com duas ondas e aumento expressivo no número de pacientes com trombocitopenia e apresentações clínicas que demandavam hospitalizações, consequente ao aumento da circulação do DENV 1 e da introdução do DENV 2 (29). Em 1994 o vírus já circulava em mais de 600 municípios brasileiros distribuídos em 18 estados, com progressivo aumento da incidência no país. Neste mesmo ano eclodiu uma epidemia no Ceará com 47.889 casos notificados. Em 1999, cerca de 50% das cidades brasileiras já tinham notificado casos de dengue. Com a introdução do DENV 3, em 2002, ocorreu um aumento na incidência dos casos de FD e também de FHD. Até o ano de 1996, a circulação do vírus da dengue no Brasil concentrava-se nas grandes cidades com mais de 500.000 moradores, especialmente na região costeira. Entretanto, a partir de 1997, o número de notificações da doença em pequenos municípios começou a crescer. Esta tendência tornou-se mais evidente em 2007 quando aproximadamente 40% dos registros de casos partem das cidades com menos de 100.000 habitantes (30).

Entre os anos de 2000 e 2007 houve uma significativa elevação nos registros de casos de FHD contabilizando 0,21% do total de casos, proporção 3,5 vezes maior que nos anos de 1990 (30).

Após vinte oito anos de ausência, o sorotipo 4 do vírus da dengue foi isolado no Brasil, no mês de julho de 2010, na região Norte na cidade de Boa Vista (31). Posteriormente, o vírus foi detectado em outros estados da região Norte e Nordeste. No Sudeste, o primeiro episódio da doença foi detectado no Rio de Janeiro em 2011 (32).

2.5 Mortalidade por dengue

Na última década do século XIX, começaram a ser apontados na literatura médica registros clínicos de uma síndrome caracterizada por choque, manifestações hemorrágicas e relatos de mortes durante as epidemias de dengue. Entretanto, até o início do século XX a dengue era considerada como uma doença febril, sem complicações e não fatal (33). Em consequência, os casos fatais eram descartados tornando as estatísticas de mortalidade deste período não fidedignas (34).

Provavelmente, foi a epidemia de dengue ocorrida no ano de 1897, em North Queensland, Austrália que marcou o reconhecimento de formas mais severas desta virose devido à descrição de vários casos graves e óbitos que dificilmente assemelhavam-se aos casos típicos desta doença. Nesta cidade da Austrália, frequentemente ocorriam epidemias de dengue. Porém, a virulência incomum apresentada naquele ano, no qual foram registrados sessenta casos fatais, chamou a atenção do Dr. Hare, médico e pesquisador da cidade de Charters Austrália que se comprometeu a fazer uma descrição geral sobre os surtos para a prática médica na região. Em 1905, noventa e quatro mortes foram atribuídas à dengue em Brisbane, principalmente entre os meses de Março e Abril. Como esta cidade australiana possuía uma população de 125.672 habitantes, a taxa de mortalidade por dengue neste ano foi de 7,5 óbitos para cada 10.000 habitantes (33).

Durante os verões de 1927 e 1928 ocorreu na Grécia a epidemia de dengue mais recente e grave da Europa e atingiu principalmente Atenas, onde quase toda a população, de aproximadamente 600.000 pessoas, adoeceu (35). A taxa de mortalidade por esta causa naquela cidade, relatada por um importante jornal da época foi de 10,9 óbitos para cada 10.000 habitantes, entretanto estes dados são 30 a 40% inferiores aos encontrados nos relatos oficiais da época. Outra cidade grega com muitos relatos de óbitos por dengue nesta época foi Piraeus que apresentou uma taxa de mortalidade de 13,1 óbitos para cada 10.000 habitantes. Apesar do alto número de casos fatais, a síndrome hemorrágica do dengue não foi descrita e as mortes foram atribuídas aos idosos e pessoas com co-morbidades pré-existentes (35).

Outros surtos de dengue com relato de casos fatais foram documentados antes de 1950, dentre os quais aquele ocorrido no Egito, em 1937, cuja letalidade foi de 19,3 óbitos para cada 1.000 indivíduos com a doença; Japão, em 1931, onde ao menos 508 pacientes morreram. África do Sul (1927), Taiwan (1931) e Estados Unidos (1934) também registraram casos de dengue com desfecho fatal (34). Como somente em 1943 houve isolamento do vírus do dengue, as epidemias citadas anteriores a esta data não tinham confirmação laboratorial (36).

A primeira epidemia de FHD registrada como tal ocorreu no ano de 1954 em Manila, Filipinas (37). Esta epidemia foi descrita como uma doença predominante em crianças com menos de seis anos de idade, e 750 casos foram documentados, sendo 10% fatais (37).

Durante os primeiros vinte anos após a epidemia de 1954 em Manila, a doença se disseminou por diversos países do Sudeste asiático onde se tornou a maior causa de hospitalizações e mortes entre crianças, em meados da década de 1970. Nos anos de 1980, observou-se uma grande expansão da epidemia de FHD na Ásia, disseminando-se para a Índia, Sri Lanka, Paquistão, China, Singapura e Maldivia (4). De 1954 até 2004 foram notificados no sudeste asiático e na região do Pacífico 67.295 casos fatais de dengue (coeficiente de letalidade 1,4%), aproximadamente 1.682 óbitos por ano (14).

Desde 2000 a dengue tem se espalhado por novas áreas no Sudeste asiático e aumentando a severidade nos locais onde já existiam. Os coeficientes de letalidade nesta região ficam em torno de 1%, entretanto surtos locais em países como Índia, Indonésia e Mianmar registraram letalidade entre 3-5%. Em 2008 os países de Filipinas e Camboja notificaram os maiores números de casos e óbitos entre os países da região (17). Durante o ano de 2010, os países da região do sudeste asiático notificaram 293.868 casos de dengue, 1.896 deles fatais (coeficiente de letalidade 0,65%), sendo este o maior índice dos últimos cinco anos. Na região do Pacífico 354.000 casos e 1.075 óbitos (coeficientes de letalidade 0,30%) neste mesmo ano (5).

A primeira grande epidemia de FHD nas Américas, com relato de numerosos casos fatais, ocorreu em Cuba, em 1981. Esta foi a primeira vez, naquele século, que casos de FHD foram confirmados nas Américas, produzindo um total de 158 mortes, sendo a taxa de mortalidade de 1,59 por cada 100.000 habitantes e o coeficiente de letalidade de 0,46 a cada 1.000 casos de dengue(38).

Neste continente, a idade dos pacientes que evoluíram para o óbito variava de três dias até oitenta anos, com média de quarenta anos. Dos 158 óbitos, 101 eram de crianças e 57 de adultos. Esta mortalidade entre os adultos foi considerada alta e chamou atenção, visto que a morbidade e mortalidade por FHD entre os adultos não é comum no Sudeste da Ásia e nas Ilhas do Pacífico. Co-morbidades como asma, diabetes, anemia falciforme constituíram um fator de risco para a mortalidade por FHD nesta epidemia, assim como a raça branca(38). Esta epidemia em Cuba foi associada ao sorotipo DENV-2 e ocorreu quatro anos após a introdução do DENV-1 na ilha (38).

Na segunda maior epidemia de FHD nas Américas, em 1989, na Venezuela, com relato de 6.000 casos e 73 óbitos. O DENV-2 foi predominante nesta epidemia, entretanto o DENV-1 e DENV-4 também foram isolados (39). Entre os anos de 1980-1989 foram notificados 242 casos de óbito por dengue nas Américas, que corresponde a 1,8% de todos os casos de FHD neste período. A mortalidade neste período foi maior na região Hispânica e Andina devido às epidemias de Cuba e Venezuela. Nestes dois países os casos de FHD ocorreram em todas as faixas etárias, entretanto dois terços dos casos fatais aconteceram entre os menores de 15 anos (40) (41).

Entre os anos de 1981-1996, foram notificados 582 óbitos por dengue em 25 países americanos (40). Neste período a Venezuela foi responsável por 35,6% dos casos de óbitos, seguida por Cuba (27,1%), México (9,4%) e Porto Rico (6,3%). Juntos todos os outros países foram responsáveis por 21,5% dos óbitos (42). Durante este período o coeficiente de letalidade por FHD nas Américas foi de 1,4%, entretanto variações são observadas entre os países. Em 1995, a letalidade foi de 8,3% em Porto Rico e 0,8% em Venezuela. Esta variação pode ser atribuída a diversos fatores tais como: critérios utilizados na classificação, intensidade da circulação viral, fatores genéticos dos hospedeiros, dentre outras causas (42).

Após 15 anos livre do *Ae. Aegypti*, graças a intensas campanhas de erradicação, em 1997 eclodiu outro surto de dengue em Cuba. Devido à crise econômica vivenciada no país, as medidas de erradicação do vetor foram afetadas, causando uma reintrodução do dengue na cidade de Santiago que teve a confirmação de 205 casos de FHD e 12 óbitos. Todos os casos fatais eram de maiores de 15 anos, seis deles possuíam co-morbidades associadas e todos já haviam sido infectados anteriormente pelo vírus do dengue. O agente etiológico desta epidemia foi o DENV-2, genótipo da Jamaica (43).

Entre os anos de 1997-2000 foram notificados no continente americano 478 óbitos por dengue. Nos dois primeiros anos (1997 e 1998) os países que mais contribuíram para estes índices foram Colômbia, Venezuela e México, esses três países foram responsáveis por mais de 70% dos óbitos notificados. Nos anos seguintes a República Dominicana e o El Salvador também contribuíram com os óbitos por dengue nesta área (44).

Durante os últimos dez anos, foram notificados 2.216 óbitos por dengue no continente americano. Deste total, 1.175 casos (53%) na América do Sul, seguida pela região andina e caribenha (441 e 333 casos respectivamente). Entretanto, a região do Caribe apresentou a maior letalidade por FHD com pico de 22,2% em 2003 e média de 8,3% ao longo dos dez anos. É importante ressaltar que a América do Norte não aparece nessa estatística, pois nos anos estudados não notificou casos graves fatais de dengue (7).

O ano de 2010 marcou o pico de casos e óbitos por dengue nas Américas. Mais de 35 países notificaram casos de dengue, destes 26 apresentam co-circulação viral de pelo menos dois sorotipos (dez países com dois e dezesseis com três ou quatro sorotipos). Vinte e cinco notificaram casos graves e dez países relatam óbitos por dengue. Dos dez países com relato de óbitos, oito tinham co-circulação viral (6).

No decorrer desses dez anos três picos de casos fatais podem ser observados na região da Américas nos anos de 2002, 2008 e 2010, quando foi observado o predomínio dos sorotipos DENV3, DENV2 e DENV1 respectivamente. O Brasil foi responsável por 51,4% dos óbitos do continente americano, nos últimos dez anos (7). A co-circulação viral no Brasil aumentou o número de casos graves da doença, fato similar ao ocorrido em outros países da América (9).

Na primeira epidemia de FHD no Brasil, em 1990-1991, ocorreram oito óbitos por esta causa. A seguir, não houve mais relatos de óbitos por essa causa até 1994, quando uma epidemia ocorreu no estado do Ceará que notificou 26 casos de FHD e 14 óbitos, (letalidade 54%). Um estudo realizado sobre esta epidemia revelou que a idade média dos casos fatais foi de 46 anos variando entre 13 e 93 anos; apenas um dos indivíduos que evoluíram para óbito tinha menos de 15 anos. Dentre os achados patológicos, a hemorragia gastrointestinal foi a mais comum e ocorreu em 64% dos pacientes. Após as análises feitas pelo Instituto Evandro Chagas concluiu-se que essa epidemia foi causada pelo DENV 1 e o DENV 2 (45).

Nos anos de 1997 e 1998 os registros de óbitos voltaram a crescer com nove e dez casos, correspondentes à letalidade de 19,6% e 9,5%, respectivamente (9). De 1990 a 1999, foram diagnosticados 888 casos de dengue hemorrágica e 39 óbitos (letalidade de 4,4%). Nestes dez anos, o estado do Rio de Janeiro notificou 15 dos 39 óbitos registrados, seguido pelo Ceará e Rio Grande do Norte. Entretanto, essa estatística relativamente baixa pode estar subestimada devido aos rígidos critérios diagnósticos estabelecidos para a confirmação dos casos pelo Ministério da Saúde (8).

A introdução do DENV 3 no Brasil, em 2001, levou a um aumento do número de casos graves da doença no verão de 2002. Os números em 2001-2002 excederam os da epidemia de 1990, tendo sido de 288.245 casos, dos quais 1.831 casos de FHD e 91 óbitos (letalidade 5%), todos no Rio de Janeiro (9). Desses óbitos somente três ocorreram em crianças menores de quinze anos (46).

Entre o período de janeiro a novembro de 2007 registrou-se no Brasil 1275 casos confirmados de FHD e a ocorrência de 136 óbitos, resultando em uma taxa de letalidade de 10,7%. Entre os anos de 2002 a 2010 foram detectados 18,015 casos de FHD no Brasil, dentre esses 1.206 evoluíram a óbito, letalidade de 6,7%. Entre 2000 e 2006 a mediana da idade dos óbitos variou de 38 anos em 2002 a 30 anos de idade em 2006. Entre 2007 e 2009 a mediana de idade dos óbitos permaneceu ao redor de 30 anos, entretanto mais de 25% foram de menores de 15 anos, com pico em 2009 quando 34,6% dos óbitos foram também de menores de 15 anos. Já no ano de 2010, a mediana de idade apresentou um aumento para 42 anos, evidenciando uma nova alteração na epidemiologia da dengue no país (47). Durante o século XXI, o Brasil tem sido o maior responsável pelos óbitos por dengue nas Américas (7).

Desde 2002, o número de óbitos por dengue tem sido superiores ao número de óbitos por malária. Esse cenário se torna ainda preocupante quando comparamos a ocorrência das doenças e o manejo clínico dos pacientes, a dengue é uma doença típica de áreas urbanas (14) e, assim, o acesso à rede de serviços de saúde deveria ser mais facilitado que para os pacientes com malária que normalmente residem em áreas rurais que, em geral, apresentam maior dificuldade no acesso a esses serviços (48).

2.6 Fatores de risco para a mortalidade por dengue

Inúmeros estudos sobre fatores de risco individuais envolvidos na determinação de casos fatais de dengue estão sendo desenvolvidos ao longo dos anos. Entre os principais fatores são apontados: a) **Idade** - na região das Américas os adultos tem sido as maiores vítimas da dengue, apesar do número de óbitos infantis nesta região estar aumentando, ratificando a hipótese de uma possível mudança epidemiológica, já no Sudoeste asiático as crianças morrem mais por esta virose (43) (25) (49) (50) b) **Comorbidades** - principalmente diabetes e hipertensão (43) (24) (51) (52) c) **Presença de alguns sinais de alerta** como hemorragia gastrointestinal, alteração do estado mental (51) (52) (25) (53) d) **Atraso no atendimento nos casos graves de dengue** - retardando o início o tratamento adequado (25).

Os fatores de risco ecológicos para a mortalidade por dengue são pouco estudados, de modo que apenas um trabalho foi encontrado. Esta pesquisa foi realizada nas regiões americanas por Díaz-Quijano e Waldman (2012), apontando como principais: número de anos de endemicidade, densidade populacional, circulação do DENV 2 e Índice de Desenvolvimento Humano (54). Um estudo qualitativo foi realizado na região Nordeste do Brasil e encontrou a qualidade da assistência como principal fator implicante na mortalidade por dengue (55).

2.7 Dengue e a saúde no Brasil

A dengue é uma das poucas doenças infecciosas cujo controle tem sido considerado um fracasso no Brasil (56). Dados do Ministério da Saúde demonstram uma tendência crescente de casos graves e óbitos pela doença (57). Com o objetivo de reduzir a infestação pelo *Aedes aegypti*, a incidência da dengue e a letalidade por febre hemorrágica de dengue, em 2002, foi criado o Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD). Este programa dispõe de dez componentes com atribuições para as três instâncias de gestão do Sistema Único de Saúde (13).

O combate ao vetor, ações de vigilância, de saneamento ambiental e de educação em saúde, capacitações de recursos humanos, acompanhamento e avaliação do programa, além de assistência ao paciente com integração com a atenção básica podem

ser citados, dentre os componentes do PNCD. O componente de assistência tem como objetivo garantir uma atenção adequada aos pacientes, visando reduzir a letalidade das formas graves da doença. Compreende as ações de organização do serviço, a melhoria na qualidade da assistência além da elaboração de planos de contingência nos estados e municípios. Para garantir esses objetivos as ações propostas são organizar a rede assistencial e capacitar profissionais de saúde em todos os níveis de complexidade com enfoques específicos as suas esferas. A atuação em conjunto com a atenção básica visa aumentar a sensibilidade do sistema de vigilância bem como melhorar a atuação das equipes do menor nível de complexidade na realização de diagnósticos e tratamento adequado para as formas graves que impactará diretamente na redução da letalidade. Outra ação é assegurar o atendimento dos casos de dengue, pelos planos de saúde, para seus segurados (13).

Apesar do estabelecimento deste programa, o cenário para o controle desta doença não é animador, pois os dados epidemiológicos têm evidenciado dificuldades no que se refere ao desenvolvimento das ações propostas como também ao alcance das metas esperadas, dentre elas a redução da letalidade por febre hemorrágica de dengue a menos de 1% - meta prevista para o componente de assistência aos pacientes do programa (13) (57).

Um sistema de saúde aspirar evitar epidemias de dengue, entretanto caso ocorra, é fundamental que não haja óbitos. Assim um bom gestor em saúde pode salvar inúmeras vidas, pois o tratamento individual de cada paciente não pode aplicar-se adequadamente se não houver um conjunto de protocolos de atendimento e capacitação dos profissionais para atendimento das demandas (12). A perda rápida e aguda de fluidos em conjunto com a perda de sangue, a ausência de cuidados de emergência e intensivos pode levar a perda de muitos pacientes. Esforços de gestores nas últimas décadas na região da Ásia provocaram transformações nos protocolos de tratamento para FHD, que acarretou em queda dos coeficientes de letalidade (58) (59). Esforços para treinamento de profissionais e organização dos serviços precisam ser realizados na região das Américas (14).

3. PERGUNTAS DE INVESTIGAÇÃO

Como evoluiu a mortalidade e letalidade por dengue no Brasil, no período de 2000 a 2010?

Houve modificação no padrão de distribuição etária da mortalidade e da letalidade por dengue no Brasil, no período de 2000 a 2010?

Que fatores sócio-demográficos e de assistência à saúde estão associados à mortalidade e à letalidade por dengue?

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Analisar a evolução temporal da mortalidade e letalidade por dengue e identificar fatores associados a esse desfecho no Brasil, 2000 a 2010.

4.2 Objetivos Específicos

Descrever a evolução temporal da mortalidade e da letalidade por dengue, no Brasil, no período de 2000 a 2010;

Analisar a evolução espaço-temporal da distribuição etária da mortalidade e letalidade por dengue, no Brasil, no período de 2000 a 2010;

Verificar a existência de associação entre mortalidade e letalidade por dengue e indicadores sócio-demográficos e de atenção à saúde, no Brasil, no período 2000-2010.

5. REFERENCIAL TEÓRICO

Este estudo fundamenta-se nos pressupostos da Epidemiologia Social, que se distingue de outros enfoques epidemiológicos, pela abordagem dos determinantes sociais na explicação do processo saúde/doença (60) (61). O modelo teórico da determinação social das enfermidades filia-se ao materialismo histórico e dialético apoiando as bases epistemológicas dos modelos explicativos que consideram os determinantes econômicos, políticos e sociais como responsáveis pela produção e distribuição das doenças nas sociedades, destacando como categoria principal deste processo a produção e reprodução social, intermediada por outras categorias como classes sociais (62).

Esta abordagem foi decisiva para uma crítica ao modelo biomédico, porque identifica as estruturas sociais como determinantes da distribuição não aleatória dos riscos sanitários na coletividade (62). A compreensão de que a saúde e a doença nas populações não podem ser explicadas unicamente nas suas dimensões biológica e ecológica, permite alargar os horizontes de análise e de intervenções sobre a realidade (63).

A noção de determinação social do processo de saúde doença remete à estrutura produtiva, subsumindo ao econômico, político e o ideológico (62), sendo o processo pelo qual os determinantes sociais colocam limites ou exercem pressão sobre dimensões da realidade sem serem necessariamente determinísticos (61). A teoria da determinação social da saúde tem como foco o conjunto de hipóteses sobre as consequências das transformações sociais sobre a saúde referindo-se ao nível macrosocial das sociedades e cultura. Segundo essa teoria o processo saúde-doença é uma expressão da forma de organização da sociedade, uma conformação dentro de um modelo mais praxiológico e menos estruturalista (64).

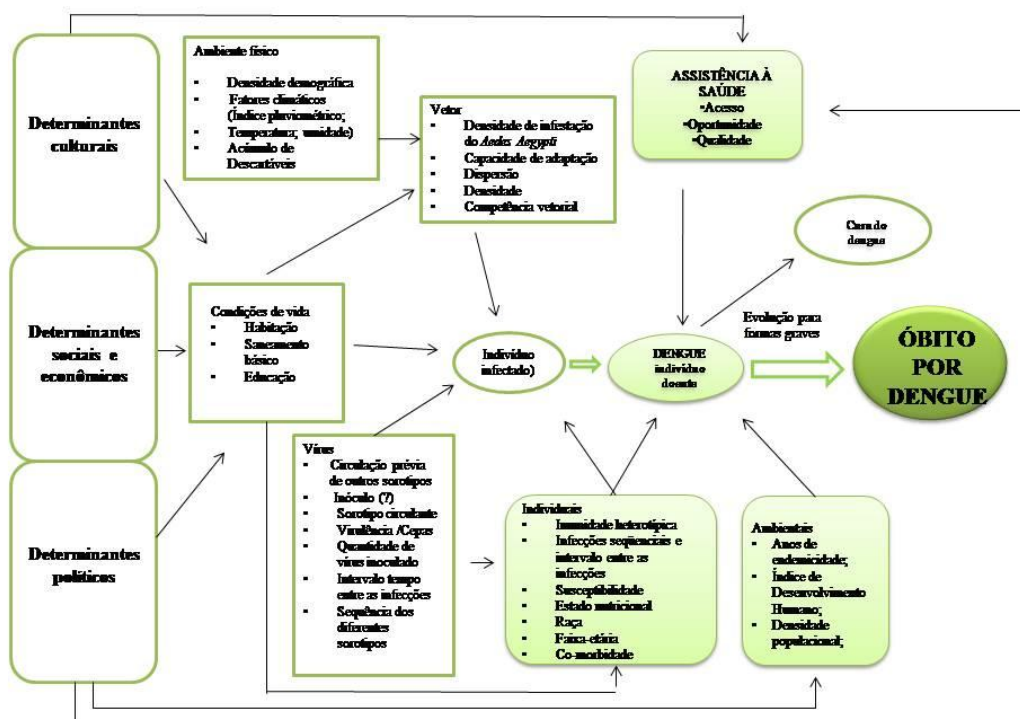
Os determinantes sociais em saúde possuem inúmeras definições que, de uma forma geral, afirmam que as condições de vida e trabalho dos indivíduos e grupos populacionais influenciam a sua situação de saúde. Um dos principais desafios no estudo dos determinantes sociais é a hierarquização de determinações entre os fatores mais distais de natureza econômica, política e culturais e as medições que ocorrem entre esses fatores que incidem sobre a situação de saúde dos indivíduos ou grupos, entendendo que a relação existente não é simples e direta de causa-efeito (65).

Na presente investigação será adotado o conceito que introduz um elemento de possibilidade de intervenção. Determinantes sociais da saúde referem-se a características e mecanismos pelos quais as condições sociais afetam a saúde e que potencialmente podem ser transformadas por ação da informação (60).

A abordagem utilizada para embasar este trabalho privilegia os aspectos físico-materiais na produção da saúde e da doença, ou seja, as diferenças de renda influenciando a saúde dos indivíduos pela escassez de recursos, compreendendo que o estado de saúde de uma população depende da inserção dos indivíduos dentro do processo de produção econômica, e pela ausência de investimentos em infra-estrutura na comunidade em decorrência de fatores econômicos e políticos (65).

O diagrama a seguir apresenta esquematicamente o modelo proposto.

Diagrama do modelo teórico da determinação do óbito por dengue.



A distinção entre determinantes de saúde individuais e de grupos populacionais é considerada um entrave conceitual e metodológico desta teoria, visto que alguns fatores explicam bem as diferenças no estado de saúde dos indivíduos enquanto outros se adequam melhor na explicação das diferenças entre grupos. Assim, enquanto os fatores

individuais são importantes para detectar quais indivíduos estão submetidos a maior risco dentro de um grupo, as diferenças entre grupos estão relacionadas com outros fatores, principalmente nas diferenças na distribuição de renda (65). Apesar dos avanços na produção de serviços e dos princípios que regem o SUS (universalidade e integralidade) ainda se observa importantes iniquidades na oferta de serviços de saúde, além de uma forte influência da posição social dos indivíduos no acesso, utilização e qualidade desses serviços (66).

É importante salientar que a dimensão biológica não é negada nos estudos que consideram a determinação social da saúde, mas apenas são também consideradas outras dimensões para explicar a realidade. Nesta pesquisa optou-se investigar os determinantes da dengue no nível agregado, visto que se deseja estimar o efeito contextual da assistência a saúde sobre a mortalidade e letalidade por dengue. Pretende-se observar se a *proxy* dos indicadores sócio-demográficos e de atenção à saúde, no Brasil, constituem-se em fatores associados à mortalidade e letalidade por dengue no Brasil.

6. METODOLOGIA

6.1 Desenho do estudo

Será realizado um estudo ecológico de série temporal e de agregados espacial, abordando regiões e estados brasileiros com elevada mortalidade por dengue de 2000 a 2010, período no qual os óbitos por dengue no Brasil passaram a ocorrer sem interrupções.

6.2 Área e população de estudo

Esta investigação será realizada no Brasil, país da América Latina responsável por mais de 50% dos registros de óbitos por dengue no continente americano, nesses últimos dez anos (7).

O Brasil possui área territorial equivalente a 8.515.692,272 km², e população residente de 190.732.694 habitantes em 2010 (67). O país se divide em cinco regiões geográficas (Norte, Sul, Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste) com diferentes condições demográficas, econômicas, sociais e de saúde guardando amplas desigualdades internas. A sua organização político administrativa compreende 27 Unidades Federadas e 5561 municípios. O Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* do Brasil é de R\$ 16.917,66, entretanto com grandes diferenças entre as regiões com extremos no Centro-Oeste e Nordeste (R\$ 22.364, 63 e 8.167,75 respectivamente), revelando a acentuada desigualdade social. A densidade demográfica do país é de 22,43hab/ km². Grandes diversidades são observadas também na distribuição da população, a região Sudeste cobre apenas 11% do território brasileiro, mas seu território abriga mais de 42% da população, enquanto a região Norte que ocupa 45% do território representa 8,3% da população, com densidade demográfica de 4,12hab/ km² (IBGE, 2010). Historicamente o crescimento populacional e a urbanização descontrolada têm sido associados a um aumento da incidência da dengue (68).

Devido a grande extensão territorial brasileira, a pluviometria em sua área é bastante diversificada. Em 2012, a precipitação acumulada variou entre 2900 mm em

algumas faixas da região Norte e 600 mm em partes do sertão nordestino. A média anual de 2012 foi de 1400 mm em todo território nacional. Em 2011 e 2010, a média de precipitação acumulada nacional foi de 1600 mm e 1561 mm respectivamente (69). O índice pluviométrico tem sido associado positivamente com a incidência de dengue, entretanto não foi encontrada associação entre essa variável e a mortalidade por dengue (54).

Quanto ao sistema de saúde vigente, desde 1988 a saúde passou a ser direito dos cidadãos integrando o Sistema de Seguridade Social. Assim, foi instituído o Sistema Único de Saúde/SUS, como um sistema de atenção e cuidados, com base no direito universal à saúde e na integralidade das ações, abrangendo a vigilância e promoção da saúde, e recuperação de agravos. O SUS produz anualmente no país cerca de 170 milhões de consultas, 2 milhões de internações e 15 mil transplantes de órgãos, na Atenção Básica conta com 260 mil Agentes Comunitários de Saúde e 27 mil Equipes de Saúde (70). Em 2010, a Estratégia Saúde da Família cobria mais de 60% da população brasileira, entretanto esta distribuição não é homogênea em todo país, pois a região Nordeste tem uma cobertura de mais de 38% da ESF enquanto na região Centro-Oeste é de apenas 7,2% (71). Com relação aos leitos hospitalares dos 463.156 leitos existentes 42% estão localizados na região Sudeste e apenas 6,7% na região Norte (72). As pessoas que residem nas regiões Sudeste e Sul apresentam maiores chances de uso de serviços de saúde do que os residentes nas demais regiões. Comparativamente ao Sudeste e ao Sul, as chances de utilização de serviços de saúde são menores nas regiões Norte e Nordeste (73).

A população de estudo será constituída pelos residentes no Brasil, Estados e Regiões, de 2000 a 2010.

6.3 Fonte de dados

Serão utilizados dados sobre óbitos do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM/Datasus) e do Sistema Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no período de 2000 a 2010. Os bancos serão relacionados para verificar a sensibilidade dos dois sistemas. As causas dos óbitos por dengue já se encontram codificadas segundo a 10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças/CID 10 - A90 e A91. As

informações sobre os casos de dengue serão obtidas pelo SINAN. Informações demográficas e socioeconômicas serão obtidas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

6.4 Variáveis/Indicadores

De desfecho:

1. Óbitos por dengue e por FHD
2. Taxa de mortalidade por dengue e por FHD
3. Taxa de letalidade por dengue e por FHD

Preditoras:

1. Faixa-etária (proporção da população nas faixas etárias 0-14 e ≥ 15 anos);
2. Percentual da população coberta pela Estratégia da Saúde da Família;ok
3. Número de leitos hospitalares por 10.000 habitantes;
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?idb2011/e03a.def> ok
4. Percentual da população coberta por Planos de Saúde; ok
http://www.ans.gov.br/anstabnet/anstabnet/deftohtm.exe?anstabnet/dados/TABNET_TX.def
5. Proporção de óbitos por dengue da faixa etária;
6. Número de Unidades Básicas de Saúde por 10 000 habitantes;

6.6 Procedimentos para análise de dados

Os indicadores correspondentes à variáveis contínuas serão descritos, inicialmente, como frequências relativas (%), médias/desvio padrão e percentis. A análise descritiva será realizada utilizando-se “Box plots” e histogramas, visando identificação da presença de “*outliers*” e do padrão de distribuição das variáveis.

Para verificar se está ocorrendo transição da faixa etária sob maior risco de morte por dengue e por FHD serão distribuídas as frequências absolutas e relativas (percentuais, taxas anuais e taxas ara o conjunto dos anos do período 2000-2010) dos óbitos por dengue e por FHD segundo faixa-etária e ano de ocorrência. As taxas de mortalidade e a razão entre estas e as demais causas infecciosas também serão calculadas.

A existência de tendência na série temporal das taxas de mortalidade e de letalidade será realizada mediante Regressão Linear Simples, considerando-se o ano-calendário como variável independente (nível de significância de 0,05), devendo o mesmo ser centralizado para evitar autocorrelação entre os termos da regressão.

Para verificar a existência de associação entre as variáveis de desfecho (taxa de mortalidade por dengue e por FHD e taxa de letalidade por dengue e por FHD) e as variáveis predictoras será realizada análise de Regressão Linear Múltipla, As variáveis predictoras foram escolhidas com base na literatura e na disponibilidade dos dados. Para as análises dos dados será utilizado o *software* STATA/SE 10.0.

6.7 Aspectos Éticos

Por se tratar de estudo de agregados espaciais e temporais realizados com dados secundários de acesso livre, não oferece qualquer risco aos sujeitos da pesquisa, inexistente a possibilidade de que seus resultados permitam a sua identificação e não necessita da utilização de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Portanto, estão assegurados a confidencialidade e o sigilo dos mesmos a base de dados é o Sistema de Informações de Mortalidade/SIM, disponível no Datasus, portanto o desenvolvimento do estudo não demanda a necessidade de recursos financeiros.

Após realização desta investigação, pretende-se elaborar um Artigo e submetê-lo para publicação em revista científica. Os seus resultados também deverão ser divulgados em Congressos ou Seminários. Espera-se que as informações produzidas possam contribuir para subsidiar o planejamento de ações voltadas para a redução da mortalidade por dengue. O estudo atenderá as orientações contidas na Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde que apresenta as diretrizes para pesquisas com seres humanos e que as define como qualquer pesquisa que individualmente ou coletivamente, envolva o ser humano de forma direta ou indireta em sua totalidade ou partes dele. Este projeto será submetido ao Comitê de Ética da Universidade do Federal da Bahia.

6.8 Limitações

Por se tratar de um estudo realizado a partir de dados secundários os seus resultados podem apresentar distorções decorrentes de subregistro, subnotificação e relativos ao diagnóstico da causa do óbito. Além disso, os desenhos ecológicos de agregado espacial estão sujeitos aos efeitos de escala (agregação de áreas), da definição não precisa de suas fronteiras, e da possibilidade de alguma heterogeneidade intra-áreas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention, and control. World Health Organization, 1997.
2. WHO. Impact of Dengue. 2008 Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/>. Acesso em 11/11/2012
3. WHO. Dengue and severe dengue. 2012 Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>. Acesso 22/12/2012
4. Gubler. Epidemic Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever: A Global Public Health Problem in the 21st Century .
5. Situation update of dengue in the SEA Region, 2010. Disponível em <http://209.61.208.233/en/Section10/Section332.htm>
6. Maria G. Guzman, Olivia Brathwaite, Delia Enria, Elizabeth Hunsperger, Gustavo Kouri, Romeo Montoya, Rosmari Rodriguez-Roche, Pedro Vasconcelos, Jose L. San Martín. DENGUE IN THE AMERICAN REGION. AN UPDATE.
7. PAHO. Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) in the Americas, by Country: Number of Reported Cases of Dengue and Figures for 2010 (to week noted by each country. [Internet]. 2010
8. Teixeira M da G, Barreto ML, Guerra Z. Epidemiologia e medidas de prevenção do dengue. Informe epidemiológico do SUS. 1999;8(4):5–33.
9. Nogueira RMR, Araújo JMG de, Schatzmayr HG. Dengue viruses in Brazil, 1986-2006. Revista Panamericana de Salud Pública. 2007;22(5):358–63.
10. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. MINISTÉRIO DA SAÚDE, BRASIL. 2012.
11. Teixeira M da G. Few characteristics of dengue's fever epidemiology in Brazil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 2012;54:1–4.

12. Torres EM. La prevención de la mortalidad por dengue: un espacio y un reto para la atención primaria de salud. *Rev Panam Salud Publica*. 2006;20(1):61.
13. Saúde M da S Fundação N de. Programa nacional de controle da dengue. Ministério da Saúde Brasília; 2002.
14. Halstead SB. Dengue. Imperial College Pr; vol 5 2009.
15. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clinical microbiology reviews*. 1998;11(3):480–96.
16. Yasuno M, Tonn RJ. A study of biting habits of *Aedes aegypti* in Bangkok, Thailand. *Bulletin of the World Health Organization*. 1970;43(2):319.
17. WHO. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control [Internet]. World Health Organization; 2009.
18. Sprenger D, Wuithiranyagool T. The discovery and distribution of *Aedes albopictus* in Harris County, Texas. *Journal of the American Mosquito Control Association*. 1986;2(2):217.
19. Forattini OP. *Aedes* (*Stegomyia*) *Albopictus* (Skuse) identification in Brazil. *Revista de Saúde Pública*. 1986;20(3):244–5.
20. Martinez-Torres ME. Dengue hemorrágico em crianças: editorial. Havana: José Martí. 1990;180.
21. Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vance Vorndam A. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *The Lancet*. 1998;352(9132):971–7.
22. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *Journal of Infectious Diseases*. 1997;176(2):313–21.
23. Srikiatkachorn A, Ajariyakhajorn C, Endy TP, Kalayanarooj S, Libraty DH, Green S, et al. Virus-induced decline in soluble vascular endothelial growth receptor 2 is associated with plasma leakage in dengue hemorrhagic Fever. *Journal of virology*. 2007;81(4):1592–600.

24. Leo Y-S, Thein TL, Fisher DA, Low JG, Oh HM, Narayanan RL, et al. Confirmed adult dengue deaths in Singapore: 5-year multi-center retrospective study. *BMC infectious diseases*. 2011;11(1):123.
25. Tomashek KM, Gregory CJ, Sánchez AR, Bartek MA, Rivera EJM, Hunsperger E, et al. Dengue Deaths in Puerto Rico: Lessons Learned from the 2007 Epidemic. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2012;6(4):e1614.
26. Guha-Sapir D, Schimmer B. Dengue fever: new paradigms for a changing epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol*. 2005;2(1):1–10.
27. Gómez-Dantés H, Willoquet JR. Dengue in the Americas: challenges for prevention and control *Dengue en las Américas: desafíos para su prevención y control*. *Cad. saúde pública*. 2009;25(Sup 1):S19–S31.
28. Pinheiro. Dengue in the Americas. 1980-1987. *Epidemiological Bulletin of the Pan American Health Organization*. [Internet]. 1989.
29. Nogueira RMR, Miagostovich MP, Lampe E, Souza RW, Zagne SMO, Schatzmayr HG. Dengue epidemic in the state of Rio de Janeiro, Brazil, 1990–1: co-circulation of dengue 1 and dengue 2 serotypes. *Epidemiology and Infection*. 1993;111(01):163–70.
30. Teixeira MG, Maria da Conceição NC, Barreto F, Barreto ML. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil *Dengue: vinte e cinco anos da reemergência no Brasil*. *Cad. saúde pública*. 2009;25(Sup 1):S7–S18.
31. Temporão JG, Penna GO, Carmo EH, Coelho GE, Azevedo R do SS, Nunes MRT, et al. Dengue virus serotype 4, Roraima State, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*. 2011;17(5):938.
32. Nogueira RM, Eppinghaus AL. Dengue virus type 4 arrives in the state of Rio de Janeiro: a challenge for epidemiological surveillance and control. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2011;106(3):255–6.

33. Cleland JB, Bradley B. Dengue Fever in Australia: Its History and Clinical Course, Its Experimental Transmission by *Stegomyia Fasciata*, and the Results of Inoculation and Other Experiments. *The Journal of hygiene*. 1918;16(4):317.
34. Kuno G. Emergence of the severe syndrome and mortality associated with dengue and dengue-like illness: historical records (1890 to 1950) and their compatibility with current hypotheses on the shift of disease manifestation. *Clinical microbiology reviews*. 2009;22(2):186–201.
35. Louis C. Daily newspaper view of dengue fever epidemic, Athens, Greece, 1927–1931. *Emerging infectious diseases*. 2012;18(1):78.
36. Kuno G. Research on dengue and dengue-like illness in East Asia and the Western Pacific during the First Half of the 20th century. *Reviews in Medical Virology*. 2007;17(5):327–41.
37. Hammon WM, Rudnick A, Sather GE. Viruses associated with epidemic hemorrhagic fevers of the Philippines and Thailand. *Science (New York, NY)*. 1960;131:1102.
38. Kouri GP, Guzmán MG, Bravo JR. Hemorrhagic dengue in Cuba: history of an epidemic. *Bulletin of the Pan American Health Organization (PAHO)*. 1986;20(1):24–30.
39. Program PAHOCD. Dengue hemorrhagic fever in Venezuela. PAHO. *Epidemiological Bulletin*. 1990;11(2):7–9.
40. Re-emergence of Dengue in the Americas - PAHO/WHO. [Internet]. 1997.
41. San Martín JL, Brathwaite O, Zambrano B, Solórzano JO, Bouckenooghe A, Dayan GH, et al. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2010;82(1):128–35.
42. Pinheiro FP, Corber SJ. Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever, and its emergence in the Americas. *World health statistics quarterly*. 1997;50:161–9.

43. Guzmán MG, Alvarez M, Rodriguez R, Rosario D, Vázquez S, Valdés L, et al. Fatal dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1997. *International Journal of Infectious Diseases*. 1999;3(3):130–5.
44. Number of reported cases of dengue & dengue hemorrhagic fever (DHF), region of the Americas (by country and subregion). 2003.
45. Vasconcelos PF da C, Menezes DB de, Melo LP, Pessoa P, Eni TF, Rodrigues SG, et al. A large epidemic of dengue fever with dengue hemorrhagic cases in Ceará State, Brazil, 1994. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 1995;37(3):253–5.
46. Nogueira RMR, Schatzmayr HG, De Filippis AMB, Dos Santos FB, Da Cunha RV, Coelho JO, et al. Dengue virus type 3, Brazil, 2002. *Emerging Infectious Diseases*. 2005;11(9):1376.
47. Siqueira Jr JB, Vinhal LC, Do Carmo Said RF, Leônidas J. Dengue no Brasil: tendências e mudanças na epidemiologia, com ênfase nas epidemias de 2008 e 2010. BRASIL. Ministério da Saúde. *Saúde Brasil [Internet]*. 2010
48. Ferreira MU, Da Silva-Nunes M. Evidence-based public health and prospects for malaria control in Brazil. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2010;4(09):533–45.
49. Sumarmo HW, Jahja E, Gubler DJ, Suharyono W, Sorensen K. Clinical observations on virologically confirmed fatal dengue infections in Jakarta, Indonesia. *Bulletin of the World Health Organization*. 1983;61(4):693.
50. Anders KL, Nguyet NM, Chau NVV, Hung NT, Thuy TT, Farrar J, et al. Epidemiological factors associated with dengue shock syndrome and mortality in hospitalized dengue patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2011;84(1):127–34.
51. Ong A, Sandar M, Chen MI, Sin LY. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults during a dengue epidemic in Singapore. *International journal of infectious diseases*. 2007;11(3):263–7.

52. Lahiri M, Fisher D, Tambyah PA. Dengue mortality: reassessing the risks in transition countries. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2008;102(10):1011–6.
53. Lee K, Liu J-W, Yang KD. Fatal Dengue Hemorrhagic Fever in Adults: Emphasizing the Evolutionary Pre-fatal Clinical and Laboratory Manifestations. *PLoS neglected tropical diseases*. 2012;6(2):e1532.
54. Díaz-Quijano FA, Waldman EA. Factors Associated with Dengue Mortality in Latin America and the Caribbean, 1995–2009: An Ecological Study. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2012;86(2):328–34.
55. Figueiró AC, De Araújo Hartz ZM, De Brito CAA, Samico I, De Siqueira Filha NT, Cazarin G, et al. Óbito por dengue como evento sentinela para avaliação da qualidade da assistência: estudo de caso em dois municípios da Região Nordeste, Brasil, 2008 Death from dengue fever as a sentinel event for. *Cad. Saúde Pública*. 2011;27(12):2373–85.
56. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RAA, Barata RB, Rodrigues LC. Sucessos e fracassos no controle de doenças infecciosas no Brasil: o contexto social e ambiental, políticas, intervenções e necessidades de pesquisa. *Saúde no Brasil 3. The Lancet [periódico na internet]*. 2011;47–60.
57. Brasil. Sistema de Informações sobre Mortalidade- Ministério da saúde- Brasil. [Internet]. 2012 [citado 5 de março de 2013].
58. Singhi S, Kissoon N, Bansal A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. *Jornal de Pediatria*. 2007;83(2):S22–S35.
59. Nhan NT, Phuong CXT, Kneen R, Wills B, Van My N, Phuong NTQ, et al. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32(2):204–13.

60. Krieger N. A glossary for social epidemiology. *Journal of epidemiology and community health*. 2001;55(10):693–700.
61. Barata RB. Epidemiologia social; Social epidemiology. *Rev. bras. epidemiol.* 2005;8(1):7–17.
62. Fleury S. Saúde e democracia: a luta do CEBES; Health and democracy: the fight of CEBES. 1997
63. Paim JS. Reforma sanitária brasileira: contribuição para a compreensão e crítica. EDUFBA; 2008
64. Almeida Filho N. Modelos de determinação social das doenças crônicas não-transmissíveis. *Cien Saude Colet*. 2004;9(4):865–84.
65. Buss PM, Pellegrini Filho A. A saúde e seus determinantes sociais. *Physis*. 2007;17(1):77–93.
66. Estatística IB de G e. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios: Um panorama da saúde no Brasil. Acesso e utilização de serviços, condições de saúde e fatores de risco e proteção à saúde 2008. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística Rio de Janeiro; 2010.
67. BRASIL. IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia Estatística. [Internet]. 2012.
68. Guzman MG, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *Journal of Clinical Virology*. 2003;27(1):1–13.
69. BRASIL. Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais - INPE. [Internet]. 2012.
70. Saúde M da, Saúde OP-A da. Painel de indicadores do SUS. Ministério da Saúde Brasília; 2006.
71. BRASIL. Sistema Informação da Atenção Básica. [Internet]. 2012.
72. BRASIL. Internações Hospitalares do Sistema Único de saúde. [Internet]. 2010

73. Travassos C, Oliveira EX de, Viacava F. Desigualdades geográficas e sociais no acesso aos serviços de saúde no Brasil: 1998 e 2003. *Ciênc saúde coletiva*. 2006;11(4):975–86.