

**Universidade de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

**Giselle Hentzy Moraes**

**Óbito por dengue grave no Brasil, 2000-2005:**

**Concordância da notificação em dois sistemas  
de informação e estudo caso-controle de fatores  
associados.**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde (área de concentração em Epidemiologia) pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Elisabeth Carmen Duarte**

**Brasília  
2009**

**Giselle Hentzy Moraes**

**Óbito por dengue grave no Brasil, 2000-2005:  
Concordância da notificação em dois sistemas de  
informação e estudo caso-controle de fatores  
associados.**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde (área de concentração em Epidemiologia) pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovada em 31 de julho de 2009.

Banca Examinadora:

---

Prof<sup>a</sup>. Elisabeth Carmen Duarte (presidente)

Universidade de Brasília

---

Prof. Cor Jesus Fernandes Fontes

Universidade Federal do Mato Grosso

---

Prof. João Bosco Siqueira Júnior

Universidade Federal de Goiás

---

Prof. Pedro Luiz Tauil

Universidade de Brasília

Brasília, DF - Abril, 2009

Moraes, Giselle Hentzy.

Óbito por dengue grave no Brasil, 2000-2005: Concordância da notificação em dois sistemas de informação e estudo caso-controle de fatores associados. / Giselle Hentzy Moraes. - - Brasília: 2009.

Nº de páginas (129f.): il.

Orientador: Elisabeth Carmen Duarte.

Área de concentração: Ciências da Saúde – Epidemiologia.

Dissertação (mestrado): Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde.

1. Dengue. 2. Óbitos. 3. Sistemas de informação. 4. Fatores de risco. 5. Dissertações acadêmicas. I. Duarte, Elisabeth Carmen. III. Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM : WA 100

## **AGRADECIMENTOS**

À orientadora Dra. Elisabeth Duarte pela dedicação, competência e amizade.

Aos professores da Universidade de Brasília pela contribuição e inspiração ao longo da formação acadêmica e profissional; em especial Dr. Pedro Tauil e Dr. Edgar Merchán.

Aos colegas do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde pela amizade, solidariedade, troca de experiências e convivência.

Aos colegas da Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Dengue, em especial Dr. Giovanini E. Coelho pelo apoio incondicional.

Ao Dr. Dácio Rabelo Neto e Dr. Roberto Fernandes Men do Departamento de Análise de Situação de Saúde pelo fornecimento de acesso as bases de dados do SIM e SINAN, e também ao amigo Walter Massa pela disponibilidade e apoio para entender e materializar nossas idéias em gráfico.

Aos médicos Dr. Cor Jesus Fernandes Fontes e Dr. Roberto de Melo Dusi pela colaboração na revisão e categorização das causas básicas de alguns dos óbitos por dengue notificados no SINAN.

Aos colegas da Secretaria de Saúde do Distrito Federal pelo apoio e incentivo constante.

Aos familiares e amigos pela compreensão e apoio em todos os momentos, principalmente nos mais difíceis.

Aos profissionais que participam do sistema de vigilância epidemiológica, e que contribuem para o aperfeiçoamento da saúde pública no Brasil.

“Quem decidir se colocar como juiz da verdade e do conhecimento é naufragado pela gargalhada dos deuses”.

*Albert Einstein*

## **Óbito por dengue grave no Brasil, 2000 a 2005: Concordância da notificação em dois sistemas de informação e estudo caso-controle de fatores associados.**

Moraes GH & Duarte EC

### **RESUMO:**

**Introdução:** O aumento das formas graves e óbitos por dengue observado no Brasil nos últimos anos demandam maior entendimento sobre a real magnitude da mortalidade por dengue e seus determinantes. **Métodos:** A partir dos dados de dengue do SINAN e SIM no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2005 foi realizado um estudo epidemiológico observacional, seccional e descritivo para analisar a concordância entre os óbitos por dengue notificados nestes dois sistemas de informação. Estudo caso-controle foi também conduzido para investigar fatores associados ao óbito por dengue grave utilizando três diferentes definições de caso (óbitos notificados ao SINAN, óbitos com confirmação laboratorial no SINAN e óbitos notificados no SINAN e SIM). O estudo utilizou abordagem hierárquica entre grupos de variáveis (demográficas, sócio-econômicas, de contexto epidemiológico, acesso a ações e serviços de saúde e clínico-laboratoriais) com regressão logística multivariada para investigar o efeito independente das variáveis de análise. **Resultados:** A concordância bruta e ajustada por chance (Índice Kappa), no período de análise, foi de 99,9% e 19,6%, respectivamente. Maiores concordâncias bruta e ajustada por chance (Índice Kappa) foram identificadas em 2002, ano com maior número de casos (99,9% e 28,2%, respectivamente). A proporção de óbitos concordantes variou de 0 a 33% entre as Unidades Federadas brasileiras, sendo que a região centro-oeste apresentou maior mediana. A população alvo do estudo caso-controle foi composta por 12.321 casos de dengue grave (1.062 casos e 11.259 controles). Algumas das variáveis associadas com o óbito por dengue grave foram: sexo feminino [OR (IC95%): 0,76(0,67-0,87)], idade maior de 50 anos [OR (IC95%): 2,29(1,59-3,29)], residentes em áreas rurais [OR (IC95%): 2,84(2,19-3,69)], hospitalizados [OR (IC95%): 1,42(1,17-1,73)], contagem de plaquetas de 50.001 a 100.000 células por mm<sup>3</sup> [OR (IC95%): 0,56 (0,36-0,87)] e

hematócrito elevado [OR (IC95%): 2,46(1,85-3,28)]. Essas associações se mantiveram também quando as outras definições de caso foram utilizadas na análise de regressão logística. Porém, para algumas variáveis (ex: prova do laço positiva, sangramentos leves e escolaridade menor de quatro anos) foi observada perda da associação quando definições de caso mais específicas foram utilizadas, sugerindo a possibilidade de viés de seleção. **Conclusões:** Foi identificada baixa concordância de óbitos por dengue entre o SINAN e o SIM, e associação entre óbito por dengue grave e características demográficas, sócio-econômicas, epidemiológicas, marcadoras de acesso e organização de serviços de saúde e sinais de gravidade. Estes resultados reforçam a necessidade de aperfeiçoamento dos sistemas de informação em saúde, das estratégias de vigilância epidemiológica da dengue e da organização de serviços de saúde quanto ao acesso e a qualidade da assistência prestada aos pacientes e podem apoiar intervenções que visem a prevenção do óbito por dengue no Brasil.

Palavras-chave: dengue; óbito; sistemas de informação; fatores de risco.

## **Death due to severe dengue in Brazil, 2000 to 2005: Notification Agreement in two information systems and a case-control study of associated factors.**

Moraes GH & Duarte EC

### **ABSTRACT:**

**Introduction:** The increase of the severe forms and deaths by dengue observed in Brazil over the last years demands a greater understanding about the real magnitude of mortality by dengue and its determinants. **Methods:** Based on the dengue data of the SINAN and SIM from January 2000 to December 2005 an observational, cross-sectional and descriptive, epidemiological study was carried out to analyze the agreement between the deaths by dengue notified in these two information systems. A case-control study was also performed to investigate factors associated with death by severe dengue using three different case definitions (deaths notified in the SINAN, deaths with laboratorial confirmation in the SINAN and notified deaths in the SINAN and SIM). The study used a hierarchy approach among the groups of variables (demographic, socio-economic, of an epidemiological context, access to actions and health services and clinical-laboratorial) with multivariate logistic regression to investigate the independent effect of the variables of analysis. **Results:** The rough and adjusted agreement by chance (Kappa Index), in the period of analysis, was of 99,9% and 19,6%, respectively. Higher rough and adjusted agreements by chance (Kappa Index) were identified in 2002, year with the largest number of cases (99,9% and 28,2%, respectively). The concordant death ratio ranged from 0 to 33% among the Brazilian Federative Units, being that the center-west region presented the highest median. The target population of the case-control study was formed by 12.321 cases of severe dengue (1.062 cases and 11.259 controls). Some of the variables associated with death by severe dengue were female [OR (IC95%): 0,76(0,67-0,87)], age above 50 years [OR (IC95%): 2,29(1,59-3,29)], live in rural areas [OR (IC95%): 2,84(2,19-3,69)], hospitalized [OR (IC95%): 1,42(1,17-1,73)], platelet counting from 50.001 to 100.000 cells per mm<sup>3</sup> [OR (IC95%): 0,56 (0,36-0,87)] and high hematocrit [OR (IC95%): 2,46(1,85-3,28)]. These



associations were also maintained when the other case definitions were used in the logistic regression analysis. However, for some variables (for example: positive tourniquet test, little bleeding and schooling of less than four years) a loss of association was observed when more specific case definitions were used, suggesting a possibility of selection bias. **Conclusions:** A low agreement of deaths by dengue between SINAN and SIM and association between death by severe dengue and demographic, socio-economic, epidemiological, access markers, organization of health services and signs of severity characteristics were identified. These results reinforce the need for improvement in the health information systems, of the strategies of the dengue epidemiological surveillance and of the organization of health services in the access and quality of the assistance given to the patients and can support interventions that aim at preventing the death by dengue in Brazil.

**Key words:** dengue; death; information system; reliability; risk factors.

## LISTA DE TABELAS

### Artigo 1:

Tabela 1: Resultado do relacionamento dos bancos de dados do SINAN e SIM - Brasil, 2000 a 2005..... 53

Tabela 2: Resultado final (3<sup>a</sup> etapa) da análise de concordância de notificações de óbito por dengue, segundo evolução do caso no SINAN e causa básica ou associada do óbito no SIM, Brasil, 2000 a 2005..... 54

### Artigo 2:

Tabela 1: Características descritivas dos casos de dengue grave notificados no SINAN segundo desfecho (óbito e não óbito) - Brasil, 2000 a 2005 ..... 93

Tabela 2: Associação entre óbito por dengue grave e fatores demográficos, sócio-econômicos e de contexto epidemiológico - Brasil, 2000 a 2005..... 95

Tabela 3: Associação entre óbito por dengue grave e variáveis relacionadas com acesso a serviços de saúde - Brasil, 2000 a 2005..... 96

Tabela 4: Associação entre óbito por dengue grave e variáveis relacionadas com alertas precoces de gravidade - Brasil, 2000 a 2005..... 97

Tabela 5: Associação entre óbito por dengue grave e variáveis relacionadas com alertas de gravidade - Brasil, 2000 a 2005..... 98

**Artigo 3:**

Tabela 1: Descrição dos óbitos por dengue grave (total e com confirmação laboratorial) do SINAN e óbitos por dengue notificados ao SINAN e ao SIM, Brasil 2000 a 2005.. 114

Tabela 2: Fatores associados a chance de óbito por dengue grave segundo três definições de óbitos - Brasil, 2000 a 2005..... 115

Tabela 3: Fatores associados a chance de óbito por dengue grave segundo três definições de óbitos - Brasil, 2000 a 2005..... 116

## LISTA DE FIGURAS

### Artigo 1:

Figura 1: Descrição esquemática das etapas de relacionamento dos bancos de dados de dengue (SINAN e SIM), Brasil, 2000 a 2005..... 54

Figura 2: Distribuição anual dos casos de dengue do SINAN e das concordâncias ajustadas por chance (Índice Kappa) entre as notificações de óbito por dengue no SINAN e SIM, Brasil 2000 a 2005..... 55

Figura 3: Distribuição (mediana e quartis) da proporção de óbitos por dengue concordantes entre SINAN e SIM das UF segundo regiões brasileiras - Brasil 2000 a 2005..... 56

### Artigo 3:

Figura 1: Distribuição do valor de Odds ratio (OR) e intervalo de confiança das variáveis que mantiveram associação protetora ( $OR < 1$ ) e significância estatística nos três modelos..... 117

Figura 2: Distribuição do valor de Odds ratio (OR) e intervalo de confiança das variáveis que apresentaram associação positiva ( $OR > 1$ ) com e sem significância estatística nos três modelos..... 118

Figura 3: Distribuição do valor de Odds ratio (OR) e intervalo de confiança das variáveis que apresentaram mudança na direção da associação e perda da significância estatística em pelo menos um dos modelos ..... 119

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC - Antes de Cristo

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CID - Classificação Internacional de Doenças

CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

DASIS - Departamento de Análise de Situação de Saúde

DC - Dengue clássica

DCO - Dengue com complicação

DO - Declaração de Óbito

FHD - Febre hemorrágica da dengue

FNI - Ficha de notificação individual

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

MS - Ministério da Saúde

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde

OMS - Organização Mundial da Saúde

OR - Odds ratio (razão de chance)

PEAa - Programa de Erradicação do *Aedes aegypti*

PNAD - Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios

PNCD - Programa Nacional de Controle da Dengue

SCD - Síndrome do choque da dengue

SES - Secretaria Estadual de Saúde

SIH-SUS - Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde

SIM - Sistema de Informação sobre Mortalidade

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SIS - Sistema de Informação em Saúde

SNVE – Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica

SMS - Secretaria Municipal de Saúde

SUS - Sistema Único de Saúde

UF - Unidade da Federação

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	17
2. Objetivos.....	20
3. Revisão de literatura.....	21
4. Artigos.....	31
4.1. Artigo 1.....	31
4.1.1. Resumo.....	32
4.1.2. Abstract.....	33
4.1.3. Introdução.....	34
4.1.4. Métodos.....	35
4.1.5. Resultados.....	38
4.1.6. Discussão.....	41
4.1.7. Referências Bibliográficas.....	49
4.1.8. Apêndices.....	53
4.2. Artigo 2.....	57
4.2.1. Resumo.....	58
4.2.2. Abstract.....	60
4.2.3. Introdução.....	61
4.2.4. Métodos.....	62
4.2.5. Resultados.....	68
4.2.6. Discussão.....	74
4.2.7. Referências Bibliográficas.....	87
4.2.8. Apêndices.....	93
4.3. Artigo 3.....	99
4.3.1. Resumo.....	100
4.3.2. Abstract.....	102
4.3.3. Introdução.....	103
4.3.4. Métodos.....	104
4.3.5. Resultados.....	105
4.3.6. Discussão.....	108

4.3.7. Referências Bibliográficas.....	112
4.3.8. Apêndices.....	114
5. Considerações finais .....	120
Anexos.....	124
Anexo A - Declaração de óbito.....	124
Anexo B - Ficha de notificação e investigação de dengue.....	125
Anexo C - Carta de autorização para utilização das bases de dados.....	127
Anexo D - Carta de aprovação do comitê de ética.....	129



## 1. INTRODUÇÃO

A dengue é uma arbovirose causada por um *Flavivírus* com quatro sorotipos conhecidos (DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4) que tem como principal vetor o mosquito *Aedes aegypti*.<sup>1</sup> A infecção pelo vírus da dengue no homem pode variar desde formas assintomáticas, síndrome febril (Dengue Clássica (DC)), manifestações graves com hemorragia e choque (Febre Hemorrágica da Dengue (FHD)/Síndrome do Choque da Dengue (SCD)), podendo evoluir para o óbito. Outras formas graves menos usuais da doença incluem comprometimento hepático, cardiopatia e encefalopatia.<sup>2</sup>

Para fins de vigilância epidemiológica, a definição de caso suspeito de dengue inclui febre (há menos de sete dias) associada a dois ou mais sintomas tais como: cefaléia, mialgia, dor retro-orbitária e prostração.<sup>3</sup> Além disso, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), um caso de FHD deve preencher os seguintes critérios: febre manifestações hemorrágicas (induzidas ou espontâneas), plaquetopenia ( $\leq 100.000 \text{ mm}^3$ ) e extravazamento plasmático evidenciado por hemoconcentração, derrames cavitários, hipoalbuminemia ou hipoproteinemia.<sup>4</sup>

No Brasil, a dengue é uma doença de notificação compulsória,<sup>5</sup> que a partir da década de 90 começou a se destacar como um importante problema de saúde pública. Com o passar dos anos, o padrão de ocorrência da doença caracterizado por casos esporádicos e epidemias localizadas foi sendo substituído pela hiperendemicidade, com aumento de formas graves e óbitos.<sup>6</sup>

---

<sup>1</sup>Gluber DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Clinical Microbiology Reviews* 1998;11(3):480-96.

<sup>2</sup>Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *The Lancet*. 1998; 352: 971-7.

<sup>3</sup>Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. 6ª edição, Brasília, 2005.

<sup>4</sup>World Health Organization. Dengue Hemorrhagic Fever: diagnosis, treatment, prevention and control, 1997

<sup>5</sup>Ministério da Saúde. Portaria n° 05 da Secretaria de Vigilância em Saúde. Dispõe sobre a Lista de Doenças de Notificação Compulsória. Diário Oficial da União, 22 de fevereiro de 2006.

<sup>6</sup>Siqueira JB, Martelli CMT, Coelho GE, Simplício da Rocha AC, Hatch DL. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil, 1981 - 2002. *Emerging Infectious Diseases* 2005 11 (1): 48-53.

Assim, a vigilância epidemiológica da dengue no país tem como um dos seus principais objetivos a redução da letalidade da FHD.<sup>3</sup> Dentre os fatores que interferem no alcance deste objetivo destacam-se: as limitações para o estabelecimento do diagnóstico (clínico e laboratorial), o manejo clínico adequado, o preenchimento dos critérios para definição de FHD, e outros.

Estes fatores não apenas dificultam a vigilância epidemiológica da dengue como também impedem a mensuração adequada do problema, gerando divergências entre o número de óbitos por dengue registrados nos sistemas de informação em saúde oficiais, como é o caso do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM). Sendo assim, a análise da concordância dos registros de óbito por dengue nestes dois sistemas de informação pode contribuir com uma melhor compreensão do problema e também com o aperfeiçoamento das estratégias de vigilância a serem adotadas.

Além disso, a análise de óbitos por dengue pode apoiar o estabelecimento de uma definição mais válida desse evento, podendo contribuir para estudos epidemiológicos que identifiquem, por exemplo, fatores de risco para óbito por dengue grave, com a finalidade de apoiar processos de triagem e classificação de risco, mediante identificação de sinais de alerta que contribuam para a prevenção do óbito.

Esta dissertação, em conformidade com as normas do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, é apresentada em coletânea, incluindo três artigos sobre o tema: óbitos por dengue no Brasil.

O primeiro artigo “Análise da concordância dos dados de mortalidade por dengue em dois sistemas nacionais de informação em saúde, Brasil 2000-2005” verifica a concordância dos registros de óbitos por dengue do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). [Artigo aprovado para publicação na Revista Cadernos de Saúde Pública]

O segundo artigo, denominado “Fatores associados ao óbito por dengue grave no Brasil: um estudo caso-controle com base no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (2000 a 2005)” investiga, a partir de um estudo caso-controle, a relação entre as características demográficas, sócio-econômicas, de contexto epidemiológico, acesso e organização de serviços de saúde e sinais de gravidade, com a probabilidade de óbito por dengue grave. [Artigo preparado para submissão ao Journal of Epidemiology and Community Health (JECH), em fase de tradução para a língua inglesa]

O terceiro artigo, intitulado “Análise da definição de caso em um estudo de caso-controle para a identificação de fatores associados ao óbito por dengue grave no Brasil” analisa o comportamento dos fatores associados ao óbito por dengue grave, com base em definições de caso com diferentes especificidades. [Artigo em fase de adequação do formato para submissão]

## **2. OBJETIVOS**

### **Objetivo geral:**

Analisar os óbitos por dengue em dois sistemas de informação em saúde e os fatores associados ao óbito por dengue grave no Brasil, no período de 2000 a 2005.

### **Objetivos específicos:**

1. Verificar a concordância das notificações de óbito por dengue entre o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) - Artigo 1.
2. Descrever o perfil epidemiológico dos óbitos por dengue notificados ao SINAN no período de estudo - Artigo 2.
3. Investigar fatores associados (aspectos demográficos, sócio-econômicos, de contexto epidemiológico, acesso a ações e serviços de saúde e clínico-laboratoriais) ao óbito por dengue grave a partir de dados do SINAN - Artigo 2.
4. Analisar o efeito da definição de caso em um estudo de caso-controle para a identificação de fatores associados ao óbito por dengue grave no Brasil - Artigo 3.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### *Histórico e Situação Epidemiológica da Dengue*

Caso com descrição clínica semelhante a da dengue foi primeiramente descrito em uma enciclopédia chinesa do período de 265 - 420 AC.<sup>1</sup> As primeiras epidemias de dengue sem comprovação laboratorial foram descritas por volta de 1779-1784 na Ilha de Java (Ásia), África, Estados Unidos, Europa e Cuba.<sup>2</sup>

Apenas em 1907, *Ashburn & Craig* identificam que a dengue era causada por um vírus. A partir da década de 40 foram isolados os diferentes vírus da dengue. Em 1943, *Kimura & Hotta* isolaram pela primeira vez o vírus da dengue (DEN-1), em 1945, *Sabin* identificou outra cepa do vírus, a qual chamou DEN-2, e em 1956, *Hammon* e colaboradores isolaram os sorotipos DEN-3 e DEN-4.<sup>3</sup>

Durante a segunda guerra mundial, o sudeste asiático experimentou epidemias de dengue e circulação de múltiplos sorotipos. A primeira epidemia de Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) ocorreu em 1953, em Manila (Filipinas) atingindo posteriormente a Índia, Paquistão, Sirilanka, Ilhas Maldivas e China.<sup>4</sup> Em 1975, no sudeste asiático, a dengue já representava a principal causa de hospitalização e morte em vários países, especialmente em crianças.<sup>5</sup>

---

<sup>1</sup>Nobuchi H. The symptoms of a dengue-like illness recorded in a chinese medical encyclopedia. In: Gluber DJ. Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. *Clinical Microbiology Reviews* 1998; 11(3): 480-96.

<sup>2</sup>Gluber DJ. Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. *Clinical Microbiology Reviews* 1998; 11(3): 480-96.

<sup>3</sup>Torres EM. Dengue. Tradução do espanhol por Rogério Dias. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2005.

<sup>4</sup>Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. *The Lancet* 1998; 352: 971-7.

<sup>5</sup>Gluber DJ & Clark GG. Dengue/Dengue Hemorrhagic Fever: The Emergente of a Global Health Problem. *Emerging Infectious Diseases* 1995; 1(2):55-7

Nas Américas, a primeira epidemia com comprovação laboratorial de dengue (DEN-3) ocorreu na Venezuela e Caribe, entre 1963 e 1964 e o primeiro caso de FHD foi registrado em Porto Rico em 1975.<sup>6</sup> Em 1981, Cuba foi afetada pela primeira epidemia de FHD da região; durante a qual foram registrados 344. 203 casos, com aproximadamente 10.000 casos graves e 158 óbitos.<sup>7</sup>

No Brasil, as primeiras epidemias de dengue sem confirmação laboratorial foram descritas em 1916 e 1923, em São Paulo (SP) e Niterói (RJ), respectivamente. Nesse período, o combate ao *Aedes aegypti* já havia sido institucionalizado por Oswaldo Cruz durante as campanhas públicas contra a febre amarela urbana.<sup>8</sup> Por duas vezes (1955 e 1976) o país foi declarado livre do vetor. Porém, a reintrodução do *Aedes aegypti* em território nacional ocorreu devido às dificuldades de erradicação do vetor em todos os países das Américas, além de outros fatores tais como: urbanização acelerada, alterações climáticas e outros.<sup>9</sup>

A primeira epidemia de dengue com registro clínico e laboratorial, no Brasil, ocorreu entre 1981 e 1982 em Boa Vista (Roraima), tendo sido identificada a circulação dos sorotipos DEN-1 e DEN-4.<sup>10</sup> Entretanto, foi somente a partir de 1986, com a introdução do sorotipo DEN-1 em Nova Iguaçu (RJ) que a doença se disseminou para outras áreas do país (Fortaleza (Ceará), Recife (Pernambuco), Maceió (Alagoas) e Ipujiara (Bahia)). Em 1990, o sorotipo DEN-2 foi isolado no Rio de Janeiro e em 2000 também no Rio de Janeiro foi isolado o DEN-3. Em 2008, foi descrita a identificação do sorotipo DEN-4 em Manaus (AM).<sup>11</sup> Entretanto, tal achado não foi confirmado pelo Ministério da Saúde

---

<sup>6</sup>Rigau-Pérez & Asociación de epidemiólogos de Puerto Rico. Manifestaciones clínicas de dengue hemorrágico en Puerto Rico, 1990-1991. Rev. Panam. Salud Publica/ Pan. Am. J. Public Health 1997; 1(6): 435-43.

<sup>7</sup>Kouri GP, Guzman MG, Bravo JR, Triana C. Dengue hemorrhagic fever and Dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic, 1981. Bull World Health Organ 1989; 67(4): 375-80.

<sup>8</sup>Donalísio MR. O espaço habitado. São Paulo. Hicutec, 1999.

<sup>9</sup>Braga IA & Valle D. *Aedes aegypti* no Brasil: Histórico do controle no Brasil. Epidemiologia & Serviços de Saúde 2007; 16(2):113-8

<sup>10</sup>Osanaí CH, Rosa AP, Tang AT, Amaral RS, Passos AD, Tauil PL. Surto de dengue em Boa Vista, Roraima. Nota prévia. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 1983; 25(1): 53-4.

<sup>11</sup>Figueiredo RMP, Naveca FG, Bastos MS, Melo MN, Viana SS, Mourão MPG et al. Dengue virus type 4, Manaus, Brazil. Emerging Infectious Diseases 2008; 14(4): 667-9.

após análise das amostras em dois laboratórios de referência nacional e estabelecimento de vigilância virológica no estado.

De maneira geral, a década de 80 foi marcada pela ocorrência de casos esporádicos e epidemias localizadas, principalmente devido aos sorotipos DEN-1 e DEN-2; e a partir da década de 90 observou-se um aumento progressivo do número de casos da doença.<sup>12</sup>

Em 1996, o Ministério da Saúde do Brasil criou o Programa de Erradicação do *Aedes aegypti* (PEAa) com a proposta de ação integrada entre vários ministérios e convênios com municípios com o objetivo de reduzir o número de municípios infestados pelo vetor.<sup>9</sup> Entretanto, o PEAa não alcançou o objetivo pretendido e ao longo dos anos houve aumento da incidência da doença, caracterizando um padrão de hiperendemicidade com surgimento de formas mais graves da doença.<sup>12,13</sup> Diante deste cenário, entre 2001 e 2002 no Rio de Janeiro teve início uma epidemia pelo sorotipo DEN-3 que se espalhou para vários estados brasileiros, durante a qual foram notificados quase 800 mil casos.<sup>14</sup>

Em 2002, com as experiências aprendidas em anos anteriores, o Ministério da Saúde do Brasil criou o Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD) com a proposta de fortalecer as ações de prevenção e controle da doença, mediante a estruturação de um programa permanente, descentralizado e com atuação integrada em diversas áreas, a saber: controle vetorial, vigilância (epidemiológica, laboratorial, entomológica e sanitária), atenção ao paciente e mobilização social. Nessa ocasião, os principais

---

<sup>12</sup> Siqueira, JB Jr Martelli, CMT, Coelho, GE., Simplício da Rocha, AC, Hatch, DL. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil, 1981 - 2002. *Emerging Infectious Diseases* 2005; 11(1): 48-53.

<sup>13</sup> Barbosa da Silva J Jr, Siqueira JB Jr, Coelho GE, Vilarinhos PT, Pimenta JF Jr. Dengue in Brazil: current situation, prevention and control activities. *Epidemiol Bull.* 2002; 23(1):3-6.

<sup>14</sup> Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. 6ª edição. Brasília, 2005.

objetivos estabelecidos pelo programa foram: reduzir a infestação pelo *Aedes aegypti*, diminuir a incidência da dengue e a letalidade por FHD.<sup>15</sup>

Em 2004, já havia registro de circulação dos três sorotipos (DEN-1, DEN-2 e DEN-3) em 23 (85,1%) unidades federadas brasileiras<sup>14</sup> e em 2007, foram registrados 559 mil casos de dengue, sendo que 1.541 preencheram critérios para FHD e 158 evoluíram para óbito, correspondendo a uma taxa de letalidade de 11,2%.<sup>16</sup>

### **Vigilância Epidemiológica da Dengue**

A vigilância passiva dos casos de dengue (DC e/ou FHD) é a principal estratégia adotada pelos países no mundo. Desse modo, acredita-se que a doença seja, em geral, subnotificada em períodos interepidêmicos e supernotificada em períodos epidêmicos.<sup>17</sup> Tal padrão de detecção de casos está relacionado com as dificuldades para o estabelecimento do diagnóstico clínico e laboratorial da doença, tendo em vista a variedade de diagnósticos diferenciais e por ser a pesquisa de IgM, exame amplamente usado na rotina de vigilância epidemiológica, sujeito a resultados com baixa validade.<sup>18</sup> Além disso, outras problemáticas da vigilância de dengue no mundo estão relacionadas a organização de serviços de saúde, cobertura e qualidade dos sistemas de informação e subnotificação de casos, especialmente FHD devido aos critérios estabelecidos para definição de caso.<sup>19</sup>

No Brasil, a vigilância epidemiológica da dengue oficialmente foi iniciada na década de 90, sendo incorporada ao Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE) criado

---

<sup>15</sup>Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Dengue. Brasília, 2001.

<sup>16</sup>Ministério da Saúde. Boletim de dengue, Janeiro a Dezembro 2007. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim\\_dengue\\_010208.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_dengue_010208.pdf) (acessado em 22 de junho de 2009)

<sup>17</sup>Gluber DJ. How Effectively is Epidemiological Surveillance used for Dengue Programme Planning and Epidemic Response? Dengue Bulletin 2002; 26: 96-105.

<sup>18</sup>World Health Organization. Dengue Hemorrhagic Fever: diagnosis, treatment, prevention and control, 1997

<sup>19</sup>Rigau-Pérez JG. Severe Dengue: the need for new case definitions. The Lancet 2006; 6: 297-302.



em 1975.<sup>20</sup> A padronização dos processos de vigilância e a organização dos sistemas de informação em saúde foram iniciadas juntamente com o SNVE com o objetivo de produzir informações mais fidedignas sobre o padrão de morbi-mortalidade da população brasileira.

No contexto do SNVE, o primeiro sistema nacional de informação em saúde criado em 1975 foi o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), com o objetivo de obter dados regulares sobre mortalidade em todo o país. Alguns destaques referentes à organização deste sistema de informação são: a padronização nacional do instrumento de coleta de dados (Declaração de Óbito (DO) - anexo 1) e, a criação do Centro Brasileiro para Classificação de Doenças, e a informatização das notificações e a descentralização do SIM aos Estados e Municípios.<sup>21</sup>

Conforme fluxo nacionalmente estabelecido, a DO é impressa pelo Ministério da Saúde em três vias pré-numeradas seqüencialmente e repassadas as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde (SES e SMS) que distribuem aos estabelecimentos de saúde, institutos médicos legais, serviço de verificação de óbitos, cartórios de registro civil e médicos. Em sua composição, a DO possui 62 variáveis distribuídas em nove blocos (I - Cartório, II - Identificação, III - Residência, IV - Ocorrência, V - Óbito fetal, VI - Condições e causas do óbito, VII - Médico, VIII - Causas Externas, IX - Localidade sem médico). O bloco VI da DO segue o modelo internacional de atestado médico de causa de morte que se baseia no uso da Classificação Internacional de Doenças (CID-10). Os códigos da CID-10 referentes a dengue são A 90 (DC) e A 91 (FHD).<sup>22</sup>

De acordo com definições estabelecidas, as **causas de morte** compreendem *“todas as doenças, afecções mórbidas ou lesões que produziram a morte, ou contribuíram para ela, e as circunstâncias do acidente ou violência que produziram quaisquer de tais*

---

<sup>20</sup>Ministério da Saúde. Portaria n° 1.100 de 24 de maio de 1996. Dispõe sobre a Lista de Doenças de Notificação Compulsória. Diário Oficial da União, 24 de maio de 1996.

<sup>21</sup>Fundação Nacional de Saúde (FUNASA). Manual de Procedimentos do Sistema de Informação sobre Mortalidade. Brasília, 2001.

<sup>22</sup>Ministério da Saúde, Conselho Federal de Medicina e Centro Brasileiro de Classificação de Doenças. A declaração de óbito: documento necessário e importante. 2ª edição. Brasília, 2007.

*lesões”, e a **causa básica** é “a doença ou lesão que iniciou a cadeia de acontecimentos patológicos que conduziram diretamente à morte, ou as circunstâncias do acidente ou violência que provocaram a lesão fatal.”<sup>22</sup>*

Após preenchimento da DO, em geral no estabelecimento hospitalar onde o óbito ocorreu, a primeira via é entregue para a unidade de processamento na SES ou SMS onde deve ser feita a alimentação do banco de dados do SIM.<sup>21</sup>

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) surgiu mais tardiamente, a partir de 1990, com a finalidade de coletar e processar dados sobre agravos de interesse para a saúde pública. A descentralização e a utilização regular do SINAN por parte das SES e SMS só ocorreu a partir de 1998.<sup>23</sup>

No caso de Dengue, o fluxo estabelecido pelo SNVE para as notificações ao SINAN, determina que casos suspeitos da doença devam ser notificados por profissionais de saúde à autoridade sanitária local, mediante o preenchimento de formulário padronizado, a Ficha de Notificação e Investigação Individual<sup>23</sup> (FNI - anexo 2). Esta ficha possui campos referentes a: I - Identificação do paciente, II - Antecedentes epidemiológicos (ocupação, deslocamentos, história de dengue anterior, vacinação contra febre amarela), III - Dados clínicos (sinais e sintomas, prova do laço, manifestações hemorrágicas, derrames cavitários, sinais de gravidade) IV - Dados do atendimento (hospitalização), V - Dados laboratoriais (hematócrito, plaquetas, exames confirmatórios) e VI - Conclusão do caso (classificação final, critério de confirmação, grau de FHD, local provável de infecção, evolução do caso).

O SNVE e o PNCD recomendam ainda que, em períodos não epidêmicos, todos os casos suspeitos de dengue tenham material para sorologia coletado e sejam investigados, inclusive com busca ativa de casos nos prováveis locais de infecção

---

<sup>23</sup>Ministério da Saúde. Manual de Normas e Rotinas do Sistema de Informação de Agravos de Notificação, Brasília, 2006.

(casa, trabalho etc). Porém, nas situações de epidemia, a confirmação de casos de dengue clássico deve ser feita por amostragem e, em acordo com o PNCD e a SES, casos de dengue clássica podem ser notificados somente com a ficha de notificação, sem necessidade de preenchimento da ficha de investigação. Entretanto, todos os casos com suspeita de FHD, dengue grave (com complicações) ou óbito com suspeita de dengue devem ser investigados, independente do contexto epidemiológico.<sup>24</sup>

Ao longo dos anos, os sistemas de informação em saúde oficiais gradualmente estão sendo aperfeiçoados, seja pela ampliação da cobertura, incorporação de novas tecnologias e melhoria na qualidade dos dados. Alguns dos principais desafios discutidos em relação a cada um destes sistemas são: 1) SIM: ampliação da cobertura nas regiões norte e nordeste, melhora no preenchimento da DO e redução das causas de óbito mal definidas; 2) SINAN: redução da subnotificação especialmente relacionada aos atendimentos em hospitais particulares, maior oportunidade e melhora na qualidade do preenchimento das FNI. Além disso, outro grande desafio que se coloca para o aprimoramento do SNVE, é a necessidade de maior integração e interface entre todos os sistemas de informação em saúde.<sup>25,26</sup>

### **Determinantes de gravidade e óbito por Dengue**

A OMS estima que, por ano, aproximadamente 550 mil pacientes com dengue necessitam de hospitalização e, destes, 20 mil morrem em consequência da doença. Entretanto, mediante diagnóstico precoce e tratamento oportuno, com reposição hídrica intensa, é possível prevenir o choque, e assim reduzir a letalidade por FHD a menos de 1% dos casos.<sup>27</sup>

---

<sup>24</sup>Ministério da Saúde. Nota Técnica n.º 14 CGPNCD/DIGES/SVS/MS. Regulamenta a não obrigatoriedade de preenchimento da ficha de investigação de casos de dengue clássico em situações de epidemia, 2006.

<sup>25</sup>Jorge MHP, Gotlieb SLD & Laurenti R. O sistema de informação sobre mortalidade: problemas e propostas para o seu enfrentamento I - Mortes por causas naturais. Rev. Bras. Epidemiol. 2002; 5(2): 197-210.

<sup>26</sup>Barros AJD. Grandes Desafios para o Sistema Nacional de Informações em Saúde. Ciência & Saúde Coletiva 2006; 11 (4): 870-86.

<sup>27</sup>World Health Organization. Dengue Prevention and Control. Weekly Epidemiological Record 2002; 76:217-8.

A FHD é a principal manifestação de gravidade da dengue, sendo responsável pela grande maioria dos óbitos por dengue. Os sinais e sintomas, em geral, surgem entre o terceiro e o sétimo dia de doença, na fase de defervescência, a qual segue-se a redução da contagem de plaquetas e o aumento do hematócrito, como indicativo do risco de choque. A FHD pode ser classificada de acordo com a gravidade em: grau I - a única manifestação hemorrágica observada é a prova do laço positiva, grau II - há sangramento espontâneo leve, grau III e IV - falência circulatória (hipotensão e choque) incipiente ou franca. Os graus III e IV da FHD caracterizam a SCD<sup>2</sup>

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da FHD ainda não foram totalmente esclarecidos. As principais teorias propostas enfatizaram a infecção simultânea por sorotipos diferentes, a infecção seqüencial por um sorotipo diferente ao anterior, cepas mais virulentas e multicausalidade, relacionada com aspectos epidemiológicos (indivíduos suscetíveis, alta densidade vetorial, seqüência de sorotipos circulantes, ampla circulação viral), virais (virulência da cepa e sorotipo) e do hospedeiro (idade, sexo, raça, estado nutricional, doenças crônicas, intensidade de resposta).<sup>3</sup> A teoria da infecção seqüencial proposta por Halstead é a mais aceita e já foi comprovada por diferentes estudos epidemiológicos. De acordo com esta teoria, a FHD é resultante de um fenômeno chamado imunoamplificação, no qual indivíduos que já possuem anticorpos para dengue em presença de uma segunda infecção por outro sorotipo formam imunocomplexos que favorecem a penetração e multiplicação viral, e a disseminação aos tecidos. Ainda assim, a teoria seqüencial não explica a totalidade dos casos de FHD.<sup>3, 28</sup>

Alguns dos principais fatores descritos como associados ao desenvolvimento de formas graves de dengue e/ou FHD foram: o sorotipo, o fenótipo branco, o sexo feminino, a

---

<sup>28</sup> Halstead SB. Dengue hemorrhagic fever: two infections and antibody dependent enhancement, a brief history and personal memoir. Rev. Cubana Med. Trop. 2002; 54 (3): 171-9.

idade inferior a 15 anos, estado imunológico e a presença de doenças crônicas (exemplo: asma brônquica, diabetes, dentre outras).<sup>3,5,29</sup>

Além das achados clínicos e laboratoriais relacionados com a FHD, outras manifestações sugestivas de gravidade que podem resultar no aumento do risco de óbito por dengue incluem: dor abdominal, vômitos persistentes, hipotensão postural, hipotensão arterial, pressão arterial convergente, hepatomegalia dolorosa, insuficiência hepática, extremidades frias e cianose, pulso rápido e fino, agitação ou letargia, diminuição da diurese, diminuição repentina da temperatura corporal ou hipotermia, cardiomiopatia e encefalopatia.<sup>2,14</sup>

A taxa de letalidade por FHD pode ser superior a 20% na ausência de tratamento; porém, mediante manejo clínico adequado com reposição hídrica e de eletrólitos, pode ser inferior a 1%.<sup>30</sup>

E para que a premissa de diagnóstico precoce e tratamento oportuno seja efetivada, é fundamental que existam critérios de classificação de risco (sinais de alerta, serviço de triagem, etc) protocolos clínicos para o manejo de pacientes com suspeita de dengue, materiais e insumos adequados e disponíveis, assim como profissionais de saúde, em especial, médicos enfermeiros, adequadamente capacitados. Particularmente, nas capacitações de médicos, é necessário orientar sobre sinais de alerta para gravidade, a fim de não restringir a atenção apenas para os casos com manifestação hemorrágica aparente.<sup>31</sup>

---

<sup>29</sup>Guzman MG & Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *Journal of Clinical Virology* 2003; 27: 1-13.

<sup>30</sup>Monath TP. The risk to develop and developing countries. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1994, 91: 2395-401.

<sup>31</sup>Rigau-Pérez JG & Clark GG. Cómo responder a una epidemia de dengue: visión global y experiencia en Puerto Rico. *Rev. Panam. Salud Publica/Pan. Am. J. Public Health* 2005; 17(4): 282-93.

Em grande parte, o problema da dengue nas Américas, tem sido interpretado por alguns estudiosos como resultado de falha das políticas de saúde.<sup>32</sup> Nesse sentido, a OMS tem estimulado o fortalecimento dos programas de prevenção e controle da dengue, enfatizando a importância do planejamento e da gestão integrada.<sup>33</sup> Como exemplo da relevância da gestão para a prevenção de óbitos por dengue, Torres afirma que *“um bom administrador de saúde é capaz de salvar mais vidas durante uma epidemia de dengue do que os médicos. Isso por que o tratamento individual de cada paciente não poderá ser aplicado adequadamente se não fizer parte de um conjunto de medidas de organização e capacitação que devem ser executadas em cada hospital ou centro de saúde.”*<sup>34</sup>

No debate sobre a organização de serviços de saúde e a vigilância e controle da dengue, um aspecto que merece destaque especial é o acesso. O conceito de acesso, de modo geral, é entendido como a oferta de serviços de saúde. Entretanto, mais recentemente, tal conceito tem mostrado uma tendência de ampliação no sentido de incorporar aspectos relacionados aos resultados dos cuidados recebidos. Dessa forma, autores recomendam que o acesso e utilização de serviços de saúde sejam considerados segundo: 1) fatores predisponentes (afetam a predisposição das pessoas para usar os serviços de saúde ex: gênero), 2) fatores capacitantes (meios disponíveis para obter cuidados de saúde ex: nível sócio econômico), 3) necessidade de saúde (condições de saúde percebidas pelas pessoas ou diagnósticas por profissionais de saúde ex: gravidade, exames realizados), e 4) aspectos contextuais (relacionado a políticas de saúde e oferta de serviços).<sup>35</sup>

---

<sup>32</sup> Gluber DL. The emergence of epidemia dengue fever and dengue hemorrhagic fever in Americas: a case a failed public health policy. Rev. Panam. Salud Publica/Pan. Am. J. Public Health 2005; 17(40) 221-4.

<sup>33</sup> Martín JLS & Brathwaite-Dick O. La Estrategia de Gestión Integrada para la Prevención y el Control del Dengue en la Región de las Américas. Rev. Panam. Salud Publica/Pan. Am. J. Public Health 2006; 21(1): 55-63.

<sup>34</sup> Torres EM. La prevención de la mortalidad por dengue: un espacio y un reto para la atención primaria de salud. Rev. Panam. Salud Publica/Pan. Am. J. Public Health 2006; 20(1): 60-74.

<sup>35</sup> Travassos C & Martins M. Uma revisão sobre os conceitos de acesso e utilização de serviços de saúde. Cad. Saúde Pública 2004; 20 (2): 190-8.

## **ARTIGO 1**

### **Análise da concordância dos dados de mortalidade por dengue em dois sistemas nacionais de informação em saúde, Brasil 2000-2005.**

**Moraes GH & Duarte EC**

Giselle Hentzy Moraes - Secretaria de Saúde do Distrito Federal

Elisabeth Carmen Duarte - Universidade de Brasília

#### **Autor para correspondência:**

Giselle Hentzy Moraes

SHIS QI 25 conjunto 02 casa 09

Brasília - DF

CEP: 71.660-220

E-mail: giselle.hm@gmail.com

Artigo aprovado para publicação na Revista Cadernos de Saúde Pública.

## **Análise da concordância dos dados de mortalidade por dengue em dois sistemas nacionais de informação em saúde, Brasil 2000-2005.**

Moraes GH & Duarte EC

### **Resumo:**

Este artigo analisa a concordância (bruta e ajustada) dos óbitos de dengue registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação e Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) no Brasil, no período de 2000 a 2005. Foi realizado um estudo epidemiológico observacional, seccional e descritivo de concordância dos dados de mortalidade por dengue nestes dois sistemas de informação. A concordância bruta e ajustada por chance (Índice Kappa) geral, no período de análise, foi de 99,9% e 19,6%, respectivamente. No ano com maior número de casos (2002) esses valores foram de 99,9% e 28,2%, respectivamente. A variação da proporção de óbitos concordantes de dengue nas Unidades Federadas (UF) brasileiras variou de 0 a 33%, sendo que a região centro-oeste foi a que apresentou maior mediana. Este estudo discute a importância da análise integrada e rotineira dos sistemas de informação em saúde com vista ao seu aprimoramento e a ampliação de seu uso para a avaliação e formulação de políticas de saúde adequadas.



**Reliability of dengue mortality data in two national health information systems, Brazil 2000-2005.**

Moraes GH & Duarte EC

**Abstract:**

We analyze the crude and adjusted reliability of dengue mortality data from the Notifiable Diseases Information System and the Mortality Information System in Brazil between 2000 and 2005. An observational, sectional and descriptive epidemiological study was conducted. The overall crude reliability and the reliability adjusted by chance (Kappa Index) over the study period were 99,9% and 19,6%, respectively. In the year of greatest number of cases (2002) these values were 99,9% and 28,2%, respectively. The variation of the dengue death reliability proportions in the Brazilian states ranged between zero and 33%, and the Central-West region presented the larger median. We discuss the importance of integrating and continuing to analyze of the health information systems and recommended improving and increasing the use of these systems for appropriate public health evaluations.

## Introdução

A dengue é uma arbovirose que a partir da década de 90 passou a se destacar no cenário da saúde pública brasileira. Atualmente representa um dos problemas de saúde pública de maior relevância nacional.<sup>1</sup> De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), o Brasil é responsável por aproximadamente 70% dos casos de dengue notificados nas Américas e está entre os países com as maiores taxas de letalidade por Febre Hemorrágica da Dengue (FHD), chegando a atingir em anos mais recentes valores superiores a 10%.<sup>2,3</sup>

No Brasil, a dengue é uma doença de notificação compulsória, devendo ser notificada para as autoridades sanitárias locais por profissionais de saúde e responsáveis por instituições públicas ou particulares de saúde.<sup>4</sup> A vigilância e o controle da dengue ocorrem de forma padronizada e descentralizada em todos os municípios do país, e possui como instrumentos mais relevantes aos sistemas de informação em saúde existentes, as fichas de notificação e investigação de casos e óbitos suspeitos de dengue, bem como a declaração de óbito.<sup>5,6</sup> No Brasil, atualmente, existem três sistemas de informação que incluem dados de mortalidade por dengue, são eles: o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e o Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS). Além disso, o Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD) utiliza ainda dados de casos e óbitos que preenchem critérios de FHD que são repassados, de forma paralela às notificações oficiais, semanalmente pelas Secretarias Estaduais de Saúde (SES).

Esses sistemas de informação, em especial o SIM e o SINAN, tem sido de grande utilidade não apenas para os processos de vigilância e controle da doença, mas também como fontes de dados para pesquisas específicas sobre o tema. No entanto, tem sido discutido se os dados capturados por esses dois sistemas de informação apresentam adequado grau de concordância e validade.

Este trabalho teve como objetivo a análise da concordância das notificações de óbitos por dengue registradas no país em dois sistemas nacionais de informação em saúde oficiais - o SINAN e o SIM - no período de 2000 a 2005.

## **Métodos**

Trata-se de um estudo epidemiológico observacional, descritivo e seccional, o qual teve como objeto todos os casos de dengue notificados (exceto os descartados) ao SINAN, classificados como “óbito” e “não óbito”, no período de 2000 a 2005, e também todos os óbitos notificados ao SIM no período de 2000 a 2005, sendo esses classificados, de acordo com o Código Internacional de Doenças (CID 10 - A 90: Dengue Clássico (DC) e A 91: Febre Hemorrágica da Dengue (FHD)), como “óbitos por dengue como causa básica”, “óbitos por dengue como causa associada” e “óbitos por outras causas”.

Para análise dos dados o programa SPSS 15.0 foi utilizado.<sup>7</sup> Para o relacionamento dos bancos de dados originados dos dois sistemas de informação foi utilizado o programa Link-Plus 1.0<sup>8</sup>, seguido de verificação manual, segundo metodologia de captura e recaptura de registros.<sup>9</sup> Para tanto, o banco de dados do SINAN foi fracionado em um banco contendo apenas os óbitos por dengue e outro banco contendo todos os casos de dengue notificados ao SINAN. De maneira semelhante, o banco de dados do SIM foi fracionado em um banco contendo apenas os óbitos por dengue (causa básica ou associada) e outro contendo todos os óbitos notificados ao SIM. Esses bancos foram ainda fracionados segundo o ano de notificação dos casos ao SINAN e ano de notificação do óbito ao SIM. Para validar essa estratégia de fracionamento dos bancos segundo ano, foi realizado um ensaio onde todos os óbitos notificados com causa básica igual a dengue no SIM foram relacionados com todos os óbitos por dengue notificados ao SINAN, independente do ano de notificação.

A metodologia de captura e recaptura de registros para identificação de pares concordantes atendeu a três etapas de procedimentos:

1ª etapa: Análise de concordância através do programa Link-Plus: a) relacionamento do banco de dados de óbitos por dengue do SINAN com o banco de dados de óbitos (todas as causas) do SIM e b) relacionamento do banco de dados de óbitos com menção a dengue como causa básica ou associada no SIM e o banco de dados com todos os casos de dengue do SINAN (incluindo óbitos e não óbitos). Os critérios utilizados para o relacionamento dos dados no Link-Plus foram: a) Blocação segundo ano de notificação no SINAN e ano de óbito no SIM, b) Identificação de possíveis pares concordantes (pareamento) segundo nome do paciente, c) Método direto (probabilidade “M” igual a 0,97) e d) Ponto de corte igual a sete.

2ª etapa: Verificação manual dos possíveis pares concordantes identificados na primeira etapa, de acordo com as seguintes variáveis: nome completo, data de nascimento, data do óbito e data da notificação. Os critérios utilizados para a verificação manual de possíveis pares concordantes foram: a) Nome do paciente (quase idêntico) e data de nascimento (idêntica) ou b) Nome do paciente (quase idêntico) e data de óbito (idêntica) ou c) Nome do paciente (quase idêntico) e data do óbito no SIM (mais ou menos quinze dias da data de notificação no SINAN).

3ª etapa: Etapa final com classificação dos casos segundo evolução no SINAN (óbito e não óbito) e segundo causa do óbito notificada ao SIM (dengue como causa básica ou associada, óbito por outras causas).

Como consequência dos procedimentos descritos, um par concordante positivo (óbito nos dois sistemas) atendeu ao critério de ter menção de dengue como causa básica ou associada no SIM e evolução igual a óbito no SINAN.

Além disso, pares concordantes negativos (“não óbito por dengue” nos dois sistemas) foram considerados todos os casos de dengue notificados ao SINAN sem evolução para óbito, que estavam também ausentes do SIM ou, se presentes no SIM, sem menção de dengue como causa básica ou associada.

A partir dos resultados de captura e recaptura dos registros para identificação de pares concordantes, foi aplicada a fórmula proposta por Chapman,<sup>9-11</sup> para estimar o número esperado de óbitos, respectiva variância e intervalo de confiança de 95%. Essa estimativa permitiu ainda o cálculo das coberturas e subnotificações do SIM e SINAN para esse evento.

Com os resultados dos pares concordantes positivos e negativos foram calculadas as proporções de concordância bruta e ajustada por chance (Índice Kappa proposto por Cohen) com seus intervalos de confiança de 95%<sup>12</sup> geral para o período do estudo e segundo cada um dos anos estudados. Para verificar o efeito da “prevalência” do evento sob investigação (neste estudo, a “incidência” por se tratar do óbito por dengue) e do viés entre as duas fontes de informação (SINAN e SIM) foi calculado o Kappa ajustado por incidência e viés (PABAK).<sup>13,14</sup>

Além disso, para as Unidades Federadas (UF) brasileiras foi calculada a proporção de óbitos concordantes (excluindo dessa análise os concordantes negativos). Nesse caso, o denominador foi considerado o total de óbitos por dengue notificados ao SINAN. Esses dados são apresentados segundo regiões do Brasil.

Os óbitos notificados ao SINAN e identificados no SIM com causa básica ou associada diferente de dengue tiveram suas causas básicas revisadas e categorizadas em quatro grupos por dois profissionais médicos com experiência clínica em dengue. Os quatro grupos definidos foram: a) diagnóstico compatível com complicações de dengue, b) diagnóstico diferencial de dengue, c) causa mal definida ou sem assistência e d) demais causas definidas de óbito.

O presente estudo foi conduzido em conformidade com a Declaração de Helsinque, tendo sido submetido e aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília no Distrito Federal, bem como pela Coordenação Geral do Programa de Controle da Dengue e Departamento de Análise de Situação de Saúde do Ministério da Saúde do Brasil, que concederam a autorização para a utilização das bases de dados nominais. Em consonância com a resolução 196 do Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) foi mantido o anonimato dos participantes do estudo.

## **Resultados**

Entre 2000 e 2005 foi notificado ao SINAN um total de 1.735.857 casos de dengue, incluindo nesses 1.062 casos com evolução para óbito (Tabela 1), dos quais 467 (43,9%) foram confirmados por critério laboratorial no SINAN. No mesmo período, no SIM, foram notificados 5.900.905 óbitos, sendo que em 461 havia a menção a dengue como causa básica ou associada (Tabela 1 e 2).

A tabela 1A e a figura 1 apresentam o resultado do relacionamento dos bancos de dados dos óbitos por dengue no SINAN com o total de óbitos notificados ao SIM, segundo ano de notificação no SINAN. Na tabela 1B e figura 1 são apresentados os resultados do relacionamento dos bancos de dados dos óbitos por dengue (causa básica ou associada) notificados ao SIM com o total de casos de dengue notificados ao SINAN, segundo ano de notificação no SINAN.

Usando como ponto de partida o total de óbitos do SINAN (Tabela 1A) foram identificados 382 possíveis pares por meio do programa Link-Plus, sendo que destes, 274 foram considerados pares após verificação manual. Partindo do total de óbitos por dengue (causa básica ou associada) do SIM (Tabela 1B) foram identificados 175

possíveis pares por meio do programa Link-Plus, sendo que destes, 140 foram considerados pares após a verificação manual.

Entre os pares identificados nas etapas preliminares segundo a metodologia proposta, dos 1.062 óbitos notificados ao SINAN, um total de 119 registros ( $11,2\% = 119/1.062$ ) preencheram os critérios propostos de pares concordantes positivos, seja por constar dengue como causa básica do óbito no SIM ( $n=107$ ) ou por apresentar menção de dengue como causa associada do óbito no SIM ( $n=12$ , Tabela 2 e Figura 1). Dos 119 pares concordantes positivos que foram identificados, 83 (69,7%) possuíam informação de confirmação laboratorial no SINAN.

A validação da estratégia de fracionamento dos bancos através do relacionamento de todos os óbitos notificados como causa básica igual a dengue no SIM e todos os óbitos de dengue notificados ao SINAN, independente do ano de notificação, mostrou resultados idênticos aos descritos acima (resultados não apresentados).

Além disso, dos demais óbitos notificados ao SINAN, 16,3% ( $n=173$ ) foram identificados no SIM com causa básica ou associada diferente de dengue e 72,5% ( $n=770$ ) não foram identificados no SIM (pares discordantes, Tabela 2 e Figura 1). Destaca-se ainda que dos 173 óbitos com causa básica ou associada diferente de dengue no SIM, 47,9% (83) possuíam confirmação laboratorial de dengue e dos 770 óbitos do SINAN não identificados no SIM, 68% (524) não possuíam informação sobre data de óbito no SINAN.

Dos 461 óbitos com causa básica ou associada igual a dengue notificados ao SIM, ao subtrair os pares concordante positivos ( $n=119$ ), restou um total de 342 óbitos não concordantes. Desses, 30 foram notificados ao SINAN como dengue, porém sem evolução para óbito (Tabela 2), e 312 não foram identificados no SINAN, podendo ter sido casos não notificados, casos notificados e descartados, ou ainda com informação inadequada para permitir o pareamento (dados não apresentados).

Com base no cálculo proposto por Chapman<sup>9-11</sup>, a estimativa de óbitos por dengue - considerando os óbitos notificados no SINAN (1.062), no SIM (461) e resultante do pareamento segundo causa básica ou associada igual a dengue no SIM (119) - foi de 4.091 óbitos, com cobertura estimada para o SIM de 11,3% e para o SINAN de 25,9% (dados não apresentados). Por outro lado, considerando os óbitos notificados no SINAN (1.062), no SIM (461) e resultante do pareamento segundo causa básica, associada igual a dengue e outras causa de óbito no SIM (292) foram estimados 1.675 óbitos com cobertura estimada para o SIM de 27,5% e para o SINAN de 63,4% (dados não apresentados).

A concordância bruta (concordantes positivos e negativos) foi de 99,9%. A concordância ajustada por chance (Índice Kappa) foi de 19,6% (IC95%: 16,6% a 22,6%) e o Índice Kappa ajustado por incidência e viés (PABAK) foi de 99,9%.

No ano de 2002, observou-se o maior valor da concordância ajustada por chance (Índice Kappa=28,2%; Figura 2). Nos anos seguintes, observou-se uma gradativa queda na concordância ajustada por chance (2003=20,3%, 2004=18,2%), até o retorno no ano de 2005 (Índice Kappa=12,2%) de uma concordância apenas pouco superior a observada no ano de 2001 (Índice Kappa=9,6%). Em 2000, quando foram notificados ao SINAN 47 óbitos e ao SIM 24 óbitos por dengue, a concordância bruta positiva observada entre os dois sistemas foi zero e por isso o Índice Kappa não foi calculado (Figura 2).

Dentre os 943 óbitos do SINAN discordantes com o SIM (Tabela 2), 173 óbitos apresentavam causa básica ou associada diferente de dengue nesse último sistema, sendo que a revisão realizada por médicos especialistas em dengue revelou consenso na avaliação de 137 desses óbitos (79,2%), distribuídos nas seguintes categorias: 32,1% (n=44) como diagnóstico compatível com complicação de dengue, 22,6% (n=31) como diagnóstico diferencial de dengue, 21,2% (n=29) como causa mal definida ou sem assistência médica e 24,1% (n=33) como demais causas de óbito.



Na figura 3 é apresentada a distribuição (mediana e quartis) da proporção de óbitos por dengue concordantes entre os dois sistemas de informação (SIM e SINAN) em relação ao total de óbitos notificados no SINAN, para o período de estudo, nas Unidades Federadas segundo as regiões do Brasil. Essa análise indica uma variação de 0 a 33% para as Unidades Federadas, quanto a esse indicador, e demonstra que a região centro-oeste do país foi a que apresentou maior mediana de proporção de óbitos concordantes no período de estudo (Figura 3). As Unidades Federadas com melhores resultados foram: Mato Grosso do Sul (33,3%), Roraima (33,3%), Rio de Janeiro (31,6%), Ceará (16,1%), Pernambuco (13,6%), Goiás (12,3%), Distrito Federal (11,8%) e Rondônia (11,8%) (dados não apresentados).

## **Discussão**

Este estudo teve como objetivo a análise de confiabilidade das notificações de óbito por dengue no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), dois sistemas nacionais oficiais de informação em saúde. Do total de óbitos identificados no SINAN (1.062), apenas 119 (11,2%) foram encontrados no SIM, como óbitos por dengue (causa básica ou associada).

Foram identificadas concordâncias brutas próximas de 100% no período e para cada um dos anos estudados, e baixa concordância ajustada por chance (Índice Kappa) que variou no período de estudo de 0% (2000) a 28,2% (2002).<sup>15</sup> Maior concordância ajustada foi observada no ano com maior número de casos notificados de dengue no SINAN, e maior mediana da proporção de óbitos concordantes foi observada na região centro-oeste do país. Além disso, com base na fórmula de Chapman<sup>9-11</sup>, foram encontradas baixas coberturas para notificação de óbitos por dengue tanto para o SINAN (25,9% a 63,4%) quanto para o SIM (11,3% a 27,5%), em dois procedimentos metodológicos.

Embora a concordância bruta tenha sido muito elevada, este dado deve ser analisado com cautela. O cálculo considerou os óbitos por dengue notificados ao SINAN que foram identificados no SIM, tendo dengue como causa básica ou associada (pares concordantes positivos), e os casos (não óbitos) de dengue notificados no SINAN sem menção de dengue no SIM (pares concordantes negativos), em relação ao total de casos notificados no SINAN. Dessa forma, a concordância bruta final foi fortemente influenciada pelo grande número de pares concordantes negativos considerados neste cálculo. Ao calcular o Índice Kappa ajustado por chance, grande parte da elevada proporção de pares concordantes negativos observada foi atribuída à chance, influenciando de maneira importante na redução dessa estimativa.<sup>14</sup> Conseqüentemente, observou-se expressiva redução (-80,3%) da concordância ajustada por chance (19,6%) em relação à concordância bruta (99,9%). Além disso, o valor encontrado para a concordância ajustada por chance (19,6%) aproximou-se da proporção de óbitos concordantes (11,2%), a qual desconsiderou os pares concordantes negativos; deste modo a comparação entre estes valores demonstra consistência nos resultados.

Os resultados sugerem ainda que o Índice Kappa no período de estudo variou segundo níveis de incidência e detecção da doença e, possivelmente, da efetividade do sistema de vigilância epidemiológica da dengue na captação de casos e identificação dos óbitos. Dessa forma, a exemplo do ocorrido no ano de 2002, com o aumento da incidência e detecção de casos de dengue, houve aumento na concordância das notificações de óbito por dengue entre os dois sistemas de informação estudados. Por outro lado, observou-se que em 2005 (Índice Kappa=12,2%) a concordância ajustada se manteve maior do que em 2001 (Índice Kappa =9,6%), apesar da queda gradual ocorrida entre 2002 e 2005 no número de casos de dengue. Esse fato sugere a hipótese de influência positiva dos esforços de melhoria na qualidade dos dados dos dois sistemas de informação sob análise em anos mais recentes.<sup>16,17</sup>

De forma semelhante aos resultados de baixa confiabilidade encontrados na presente análise, estudo realizado no período de 2001 e 2002 no município do Rio de Janeiro também encontrou baixa concordância ajustada por chance (Índice Kappa=15%) quanto ao diagnóstico final de dengue preenchido no SINAN após revisão de dados clínicos em prontuários.<sup>18</sup>

A baixa confiabilidade dos dados de mortalidade por dengue entre os dois sistemas de informação pode estar relacionada com o fato da dengue caracterizar-se como uma doença de amplo espectro clínico e sintomatologia inespecífica, sendo que, tanto na forma clássica quanto nas formas graves, o diagnóstico diferencial é feito com um conjunto de outras doenças (exemplos: leptospirose, hepatite e outras viroses).<sup>19,20</sup> Razão pela qual a investigação e confirmação laboratorial da dengue, especialmente para os óbitos, é fundamental. Por outro lado, levanta-se a hipótese de que o acesso para confirmação laboratorial de dengue no Brasil ainda esteja aquém do ideal, seja por problemas quanto à especificidade dos exames, inexistência de kits para diagnóstico rápido, deficiências de planejamento, gestão e funcionamento nos serviços de saúde, dificuldades para coleta de material biológico após a morte e ainda devido a baixas coberturas de serviços de verificação de óbitos.

A subnotificação de casos de dengue no SINAN já foi avaliada a partir de inquéritos realizados em vários estados brasileiros.<sup>21</sup> Entretanto, poucos trabalhos discutem a subnotificação de óbitos por dengue. Estudo sobre a forma grave de dengue no município do Rio de Janeiro comparou os óbitos classificados no SINAN como FHD com os óbitos notificados ao SIM como dengue clássico e FHD, entre 2001 e 2003, concluindo por falhas importantes de notificação nesses sistemas.<sup>22</sup> Trabalho realizado na capital do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte, entre 1997 e 2002 identificou um subregistro de casos de dengue (SINAN/SIH-SUS) de 37%, sendo que os casos menos graves foram os mais subregistrados.<sup>23</sup> Tal fato, pode ser um reflexo da recomendação do PNCD sobre a obrigatoriedade de investigação dos óbitos com suspeita de dengue notificados ao SINAN.<sup>24</sup> Sendo assim, em situações de epidemia, nas quais o sistema

de vigilância em alguns casos entra em colapso, dado o volume de notificações existentes, é esperado que a subnotificação ocorra principalmente em relação aos casos (não óbitos) menos graves.

Neste estudo observou-se grande número de óbitos por dengue notificados no SINAN sem menção de dengue como causa do óbito no SIM ou ausentes do SIM (n=943, sendo 173 com outras causas de morte e 770 ausentes do SIM). Em menor proporção, o inverso também ocorreu, com casos (não óbito) de dengue notificados no SINAN, com notificação de óbito por dengue no SIM (n=30). Dessa forma, é possível inferir que haja maior captação de óbitos por dengue no SINAN do que no SIM. Esse achado, foi reforçado pelas estimativas baseadas em Chapman<sup>9-11</sup>, das coberturas encontrados para o SINAN (25,9% a 63,4%) e SIM (11,3% e 27,5%), com uso de dois procedimentos. Tal fato possivelmente está relacionado a alguns aspectos a serem discutidos. No SIM a definição da causa do óbito baseia-se em geral apenas na suspeição clínica do médico. A baixa suspeição de dengue como causa de morte leva a uma maior probabilidade de subnotificação nesse sistema. Além disso, a suspeição restringe-se ao intervalo de evolução da doença, sem considerar, em muitos casos, a investigação epidemiológica e o resultado do exame laboratorial. Ainda que investigações posteriores venham, tardiamente, confirmar o óbito como sendo por dengue, não será alterada - na maioria dos casos - a causa do óbito no SIM. Essas explicações podem ser demonstradas pelo resultado da revisão dos 173 pares discordantes (óbito do SINAN sem menção de dengue no SIM), realizada pelos dois clínicos com experiência em dengue. Nessa revisão, 32,1% (n=44) apresentaram diagnóstico compatível com complicação da dengue e 22,6% (n=31) com diagnóstico diferencial de dengue.

Porém, a subnotificação no SINAN também não pode ser descartada. Essa pode estar associada ao grau de suspeição clínica do médico, à qualidade dos registros médicos, à relação com outros agravos que são diagnósticos diferenciais para dengue, e às situações em que não houve ou foi precária a assistência médica prestada ao indivíduo

que evoluiu para óbito. Outro aspecto diz respeito à falha de preenchimento da informação sobre a evolução do caso no SINAN, o que também poderia justificar a discrepância observada entre óbitos por dengue notificados no SIM e presentes no SINAN como não óbito (n=30).

Existe ainda a probabilidade de registros falso-positivos no SINAN em relação aos 943 óbitos não devidamente notificados no SIM como óbito por dengue. Nesse sentido, o elevado percentual de óbitos por dengue não identificados no SIM e com data de óbito no SINAN ausente (68% = 524/770) alerta para a possibilidade de falhas no preenchimento da variável evolução no SINAN; entretanto, por outro lado o SINAN - ao contrário do SIM - baseia a investigação dos óbitos notificados segundo critérios clínico-epidemiológico e/ou laboratorial para confirmação e descarte. Contribuindo com esta hipótese, proporções relevantes de óbitos discordantes notificados no SINAN com causa básica ou associada diferente de dengue no SIM possuíam confirmação laboratorial de dengue no SINAN (47,9% = 83/173).

Esse estudo também descreve maior concordância de notificações de óbito por dengue entre os dois sistemas de informação em 2002, seguido de decréscimo gradual nos anos seguintes. O ano de 2002 caracterizou-se pelo registro do maior número de notificação de casos de dengue no SINAN, com evidência de ocorrência de epidemia em várias regiões do Brasil.<sup>25,26</sup> Esses achados podem provavelmente indicar variação na sensibilidade de ambos os sistemas em virtude do contexto epidemiológico da doença devido à maior suspeição médica em períodos de epidemia.

A proporção de óbitos concordantes mostrou ampla variação (0 a 33%) entre as diferentes Unidades Federadas. Porém ao analisar os grupos de Unidades Federadas segundo as regiões brasileiras, foi observada maior mediana na distribuição desse indicador nas Unidades Federadas da região centro-oeste. Acredita-se que a grande variabilidade desse indicador no Brasil tenha relação com as estratégias de trabalho adotadas pelas equipes de vigilância epidemiológica, as quais podem interferir na

qualidade dos dados. Por exemplo, esse fato pode estar relacionado aos processos de trabalho adotados por algumas secretarias de saúde que, por meio de uma lista de casos, acompanham, investigam e discutem com clínicos os casos suspeitos de FHD e os óbitos com suspeita de dengue; ou ainda realizam rotineiramente a verificação de registros de óbito por dengue no SINAN e SIM.

### **Limitações:**

A opção de seleção de todos os casos notificados no SINAN, exceto os descartados, pode ter permitido a inclusão de casos falsos positivos. No entanto, essa opção metodológica justificou-se pela não obrigatoriedade, em períodos epidêmicos, da confirmação de casos de dengue não grave.<sup>24</sup> Caso tivessem sido excluídos os casos de dengue não confirmados, viés de seleção poderia ter sido introduzido uma vez que esses pacientes possivelmente tiveram problemas de acesso aos serviços de saúde.

A concordância ajustada por chance (Índice Kappa) identificada nesse estudo poder ser considerada aquém da esperada, dada a evolução dos sistemas de informação em saúde no Brasil e os atributos do evento sendo estudado: óbito por dengue é um evento pouco freqüente, de notificação e investigação obrigatória independente do contexto epidemiológico.

Os resultados do Índice Kappa e estimativas de Chapman devem ser analisados com cautela. Essas estatísticas são comumente usadas na literatura, inclusive em trabalhos que utilizaram os mesmos sistemas de informação do presente estudo.<sup>18,27</sup> Porém, é importante lembrar que essas duas estatísticas apresentam como um de seus pressupostos a independência das fontes de informação. A parcial violação desse pressuposto pode ter contribuído com certa super estimativa do número esperado de óbitos ( $n= 4.091$ ), especialmente quando o procedimento restringiu-se aos óbitos pareados, cuja causa básica ou associada era dengue no SIM. Além disso, as

variações encontradas entre as unidades federadas e anos, aliada as diferenças conhecidas nas estratégias de vigilância adotadas por esses estados e em contextos epidemiológicos distintos, também sugerem a possibilidade de diferentes graus de dependência entre as duas fontes de dados. A mensuração do grau de dependência entre as fontes de dados não foi possível visto que o presente estudo utilizou apenas duas fontes de dados; e estudos futuros devem ser realizados para o aprofundamento dessa temática.

Possível subestimativa de concordância pode ter ocorrido pela ausência de informações e ou falhas de preenchimento dos dados nos dois sistemas de informação, particularmente em relação as variáveis utilizadas para a identificação de pares (nome do paciente, data de nascimento, data de óbito e data de notificação).

O relacionamento dos dados a partir do fracionamento dos bancos segundo ano pode ter ocasionado perda de concordantes limítrofes no final e início de cada ano da série estudada. No entanto, essa opção mostrou-se mais eficiente devido ao volume de registros a serem analisados. Além disso, ensaio com todos os óbitos notificados por dengue como causa básica no SIM e todos os óbitos notificados ao SINAN, independente do ano de notificação, apresentou resultados idênticos aos da metodologia descrita.

Quanto aos critérios utilizados no programa Link-Plus, a opção pelo ponto de corte igual a sete baseou-se na busca de maior sensibilidade da metodologia e na experiência de outros trabalhos que utilizaram os mesmos sistemas de informação e programa de relacionamento de dados.<sup>28</sup> A recomendação do programa Link-Plus de utilizar valores de corte acima de dez é mais rigorosa (menos sensível e mais específica) do que a adotada no presente estudo.<sup>8</sup> Por outro lado, apesar do aumento da sensibilidade, acredita-se que a especificidade da metodologia utilizada neste trabalho não foi prejudicada pelo fato do ponto de corte estar abaixo do valor recomendado, haja vista que após a identificação dos possíveis pares positivos concordantes no Link-Plus, procedeu-se a verificação manual dos mesmos.

## **Conclusões:**

No Brasil, os sistemas de informação de morbi-mortalidade possuem um número expressivo de dados a serem explorados e analisados. De modo geral, esses sistemas de informação em saúde são as fontes de dados que apóiam o cálculo da maioria das estatísticas nacionais oficiais divulgadas pelo Ministério da Saúde e são fontes importantes de pesquisas e estudos em saúde. Dessa forma, a análise da acurácia desses sistemas torna-se relevante. Este trabalho é o primeiro que se tem conhecimento que teve como objetivo analisar a concordância (confiabilidade/reprodutibilidade) dos dados de mortalidade por dengue em dois sistemas de informação nacionais (SINAN e SIM) no Brasil. Essa análise indicou baixa concordância ajustada por chance com aumento em períodos com maior número de casos notificados de dengue. O estudo também estimou baixa cobertura de óbitos por dengue nos dois sistemas de informação, o que deve ser melhor compreendido a partir da inclusão de outras fontes de dados; como por exemplo óbitos por dengue registrados no SIH-SUS, dados primários e informações de prontuários, em estudos futuros. Além disso, a grande variação da proporção de óbitos concordantes observada nas Unidades Federadas brasileiras pode apontar também para diferenças nas estratégias e efetividade das ações de vigilância epidemiológica em relação à cobertura e qualificação da notificação e investigação dos óbitos por dengue no Brasil.

A ampliação do acesso aos serviços e procedimentos que permitam o maior esclarecimento das causas de morbidade e mortalidade - profissionais capacitados, manejo adequado do paciente incluindo a coleta e registro de história e evolução clínica detalhadas, exames laboratoriais oportunos, entre outros - contribui para maior chance de sobrevivência de pacientes com dengue e para a qualificação das informações que possibilitam análises relevantes para o melhor enfrentamento desse agravo em populações humanas. Além disso, ações especificamente direcionadas para a otimização da notificação e do uso das diferentes bases de dados sobre dengue, tais como: validação, integração e relacionamento de bancos de dados, aperfeiçoamento e



sistematização dos procedimentos de recuperação e análise dos dados, institucionalização do monitoramento da dengue a partir de dados secundários, entre outros, devem ser fomentadas a fim de ampliar a eficiência desses processos e o uso dos resultados dessas análises na tomada de decisão.

## Referências bibliográficas

1. Tauil PL. Aspectos críticos do controle da dengue. *Cadernos de Saúde Pública* 2002, 18 (3): 867-71.
2. Organização Pan-Americana da Saúde (PAHO). Boletín Epidemiológico de la Organización Pan-Americana de la Salud. Number of Reported Cases of Dengue & Dengue Hemorrhagic Fever (DHF), Region of the Americas (by country and subregion), 2007. <http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/dengue-cases-2007.htm> (acessado em 05 abr 2008).
3. Torres JR & Castro J. The health and economic impact of dengue in Latin América. *Cadernos de Saúde Pública* 2007, 23 (1): S23-31.
4. Portaria n° 05 da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde de 22 de fevereiro de 2006. Dispõe sobre a Lista de Doenças de Notificação Compulsória. *Diário Oficial da União*, 22 de fevereiro de 2006.
5. Ministério da Saúde. Manual de Normas e Rotinas do Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
6. Fundação Nacional de Saúde (FUNASA). Manual de Procedimentos do Sistema de Informação sobre Mortalidade. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

7. SPSS - Statistical package for social science SPSS for Windows. Release 15.0. Chicago, SPSS inc, 2007
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Link plus users guide. Version 1.0, U.S., 2004.
9. Dunn J & Andreoli SB. Método de captura e recapture: nova metodologia para pesquisas epidemiológicas. Rev. Saúde Pública 1994; 28 (6): 449-53.
10. Stroup DF. Special analytic issues. In: Tetsch SM, Churchill RE, editors. Principles and practice of public health surveillance. New York: Oxford University Press 1994; 1:136-49.
11. Papoz L, Balkau B, Lellouch J. Case Counting in Epidemiology: limitations of methods based on multiples data sources. International Journal of Epidemiology 1996; 25 (3): 474-8.
12. Sim J & Wright CC. The Kappa Statistic Reliability Studies: Use, Interpretation, and Sample Size Requirements. Physical therapy 2005; 85 (3): 257-68.
13. Chen G, Faris P, Hemmelgarn B, Walker RL, Quan H. Measuring agreement of administrative data with chart data using prevalence unadjusted and adjusted Kappa. BMC Medical Research Methodology 2009; 9 (5): 1-8.
14. Byrt T, Bishop J, Carlin JB. Bias, Prevalence and Kappa. J. Clin. Epidemiol. 1993; 46(5): 423-29.

15. Vieira AJ & Garrett JM. Understanding Interobserver Agreement: The Kappa Statistic. *Family Medicine* 2005; 37 (5): 360-3.
16. Mello Jorge MHP, Laurenti R & Gotlieb SLD. Análise da qualidade das estatísticas vitais brasileiras: a experiência de implantação do SIM e SINASC. *Revista Ciência & Saúde Coletiva* 2007; 12 (3): 643-54.
17. Laguardia J, Domingues CMA & Carvalho C. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN): Desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde. *Epidemiologia e Serviços de Saúde Pública* 2004; (13) 3: 135-47.
18. Toledo AL, Escosteguy CC, Medronho RA, Andrade FC. Confiabilidade do diagnóstico final de dengue na epidemia 2001 - 2002 no município do Rio de Janeiro - Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 2006; 22 (5): 933-40.
19. Ministério da Saúde. Dengue: Manual de Manejo Clínico - 2ª. Edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
20. Torres EM. Dengue. Tradução do espanhol por Rogério Dias. Rio de Janeiro: Editora Fundação Oswaldo Cruz; 2005.
21. Lima VLC, Rangel O, Andrade VR, Silveira NYJ, Oliveira SS & Figueiredo LTM. Dengue: Inquérito populacional para a pesquisa de anticorpos e vigilância virológica no município de Campinas, São Paulo, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 2007, 23 (3): 669-80.

22. Oliveira FJ. A forma grave de dengue no município do Rio de Janeiro: análise dos dados registrados nos sistemas de informação do SUS entre 2001 e 2003. [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro (RJ): Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2006.
23. Duarte HP & França, EB. Qualidade dos dados da vigilância epidemiológica da dengue em Belo Horizonte, MG. *Revista de Saúde Pública* 2006; 40(1): 134-42.
24. Ministério da Saúde. Nota técnica N.º 14 (23/02/2006) CGPNCD/DIGES/SVS/MS. Regulamenta a não obrigatoriedade de preenchimento da ficha de investigação de casos de dengue clássico em situações de epidemia. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
25. Barbosa JB, Siqueira JB, Coelho GE, Vilarinhos PT, Pimenta JF. Dengue in Brazil: current situation, prevention and control activities. *Epidemiol Bull.* 2002; 23(1):3-6. <http://www.paho.org> (acessado em 20 abr 2008).
26. Casali CG, Pereira MRR, Santos LMJG, Passos MNP, Fortes BPMD, Valencia LOV et al. A epidemia de dengue e dengue hemorrágico no município do Rio de Janeiro, 2001 a 2002. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2004; 37 (4):296-9.
27. Maia-Elkhoury ANS, Carmo EH, Sousa-Gomes ML, Motta E. Análise dos registros de leishmaniose visceral pelo método de captura e recaptura. *Rev. Saúde Pública* 2007, 41(6): 931-7.
28. Bierrenbach AL, Stevens AP, Gomes ABF, Noronha EF, Glatt R, Carvalho CN, et al. Efeito da remoção de notificações repetidas na incidência de tuberculose no Brasil. *Rev. Saúde Pública* 2007; 41 (Supl. 1): 67-76.

## Apêndices

Tabela 1: Resultado do relacionamento dos bancos de dados do SINAN e SIM - Brasil, 2000 a 2005.

A - Relacionamento do banco de dados de óbitos por dengue do SINAN com o total de óbitos do SIM (todas as causas de óbito)				
Ano	Óbitos por dengue - SINAN	Óbitos (todas as causas) - SIM	Possíveis pares (1ª etapa = Link-Plus)	Possíveis pares (2ª etapa = revisão manual)
2000	47	925.209	11	4
2001	193	959.815	47	30
2002	394	982.640	180	133
2003	232	1.002.340	75	60
2004	68	1.024.073	26	17
2005	128	1.006.828	43	30
Total	1.062	5.900.905	382	274

B - Relacionamento do banco de dados de óbitos por dengue (causa básica ou associada) do SIM com o total de casos de dengue do SINAN (óbitos e não óbitos)				
Ano	Óbitos por dengue (causa básica ou associada) - SIM	Casos de dengue (óbito ou não) - SINAN	Possíveis pares (1ª etapa = Link-Plus)	Possíveis pares (2ª etapa = revisão manual)
2000	24	138.388	-	-
2001	60	406.750	16	14
2002	199	684.527	94	76
2003	86	294.245	39	31
2004	33	77.649	11	9
2005	59	134.298	15	10
Total	461	1.735.857	175	140

Figura 1: Descrição esquemática das etapas de relacionamento dos bancos de dados de dengue (SINAN e SIM), Brasil, 2000 - 2005.

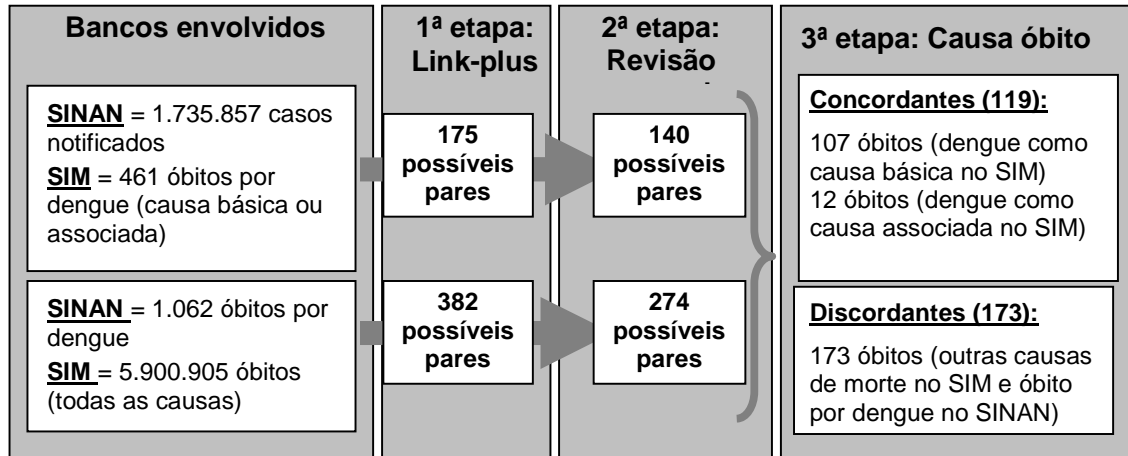


Tabela 2: Resultado final (3ª etapa) da análise de concordância de notificações de óbito por dengue, segundo evolução do caso no SINAN e causa básica ou associada do óbito no SIM, Brasil, 2000 a 2005

SINAN	SIM							
	Óbito por dengue - causa básica		Óbito por dengue - causa associada		Óbito por outras causas ou ausente do SIM		Total	
Evolução	n°	%	n°	%	n°	%	n°	%
Óbito	107 (a)	10,056	12 (a)	1,128	943 (c)	88,815	1.062	100
Não Óbito	20	0,001	10	0,000	1.734.765 (b)	99,998	1.734.795	100
Total	127	0,007	22	0,001	1.735.708	99,991	1.735.857	100

(a) Pares concordantes positivos (óbito por dengue) n=119, (b) Pares concordantes negativos (não óbito por dengue) n=1.734.765, Proporção bruta concordante=(119 + 1.734.765)/1.735.857 Índice Kappa = 19,6%, (c) 943 óbitos=incluem 173 presentes no SIM sem menção de dengue como causa básica ou associada e 770 ausentes do SIM.

Figura 2: Distribuição anual dos casos de dengue do SINAN e das concordâncias ajustadas por chance (Índice Kappa) entre as notificações de óbito por dengue no SINAN e SIM, Brasil 2000 a 2005

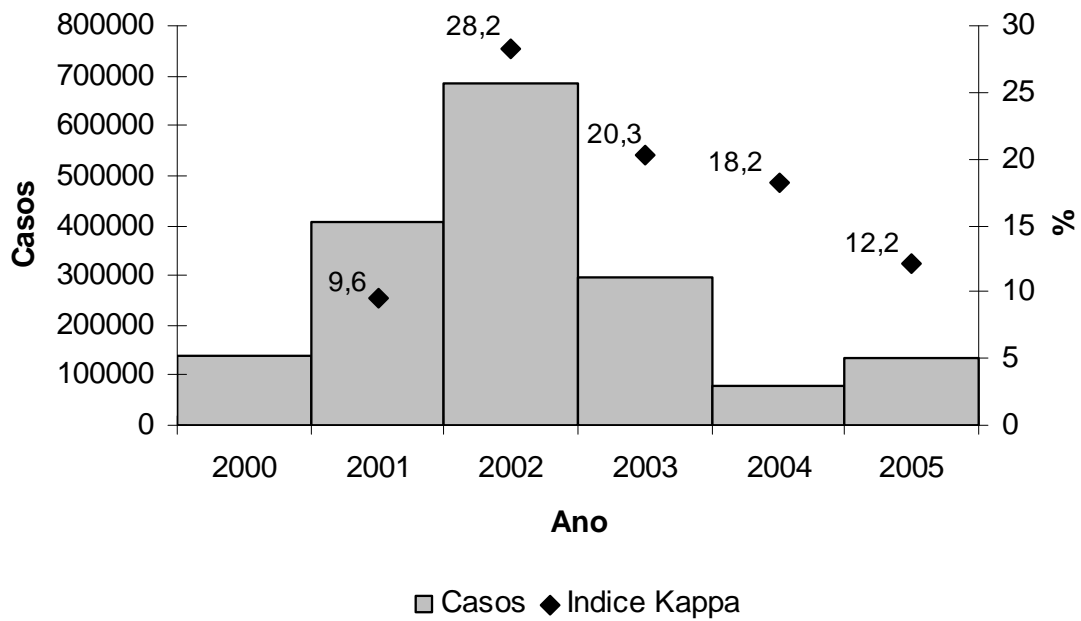
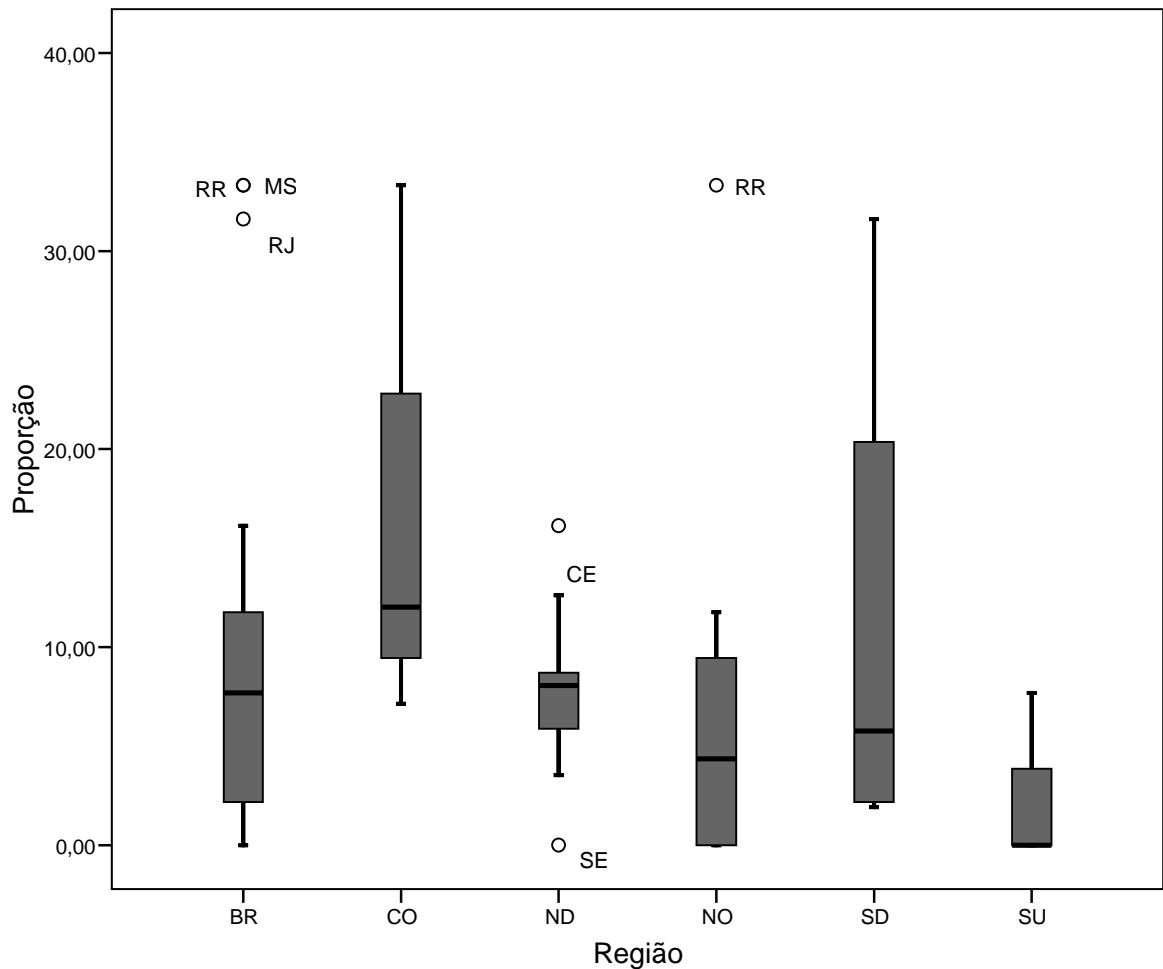


Figura 3: Distribuição (mediana e quartis) das proporções de óbitos por dengue concordantes\* entre SINAN e SIM das UF segundo regiões brasileira - Brasil 2000 a 2005



\* Proporções de óbitos por dengue concordantes =  $\frac{\text{Total de óbitos por dengue notificados ao SINAN SIM (causa básica ou associada)}}{\text{total de óbitos notificados ao SINAN}} \times 100$ .

Legenda: BR: Brasil, CO: Centro-Oeste, ND: Nordeste, SD: Sudeste e SU: Sul



## **ARTIGO 2**

### **Fatores associados ao óbito por dengue grave no Brasil: um estudo caso-controle com base no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (2000 a 2005)**

**Moraes GH & Duarte EC**

Giselle Hentzy Moraes - Secretaria de Saúde do Distrito Federal

Elisabeth Carmen Duarte - Universidade de Brasília

#### **Autor para correspondência:**

Giselle Hentzy Moraes

SHIS QI 25 conjunto 02 casa 09

Brasília - DF

CEP: 71.660-220

E-mail: giselle.hm@gmail.com

Preparado para submissão ao Journal of Epidemiology Community Health.

## **Fatores associados ao óbito por dengue grave no Brasil: um estudo caso-controle com base no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (2000 a 2005)**

Moraes GH & Duarte EC

### **Resumo:**

O aumento das formas graves e óbitos por dengue observado no Brasil nos últimos anos demandam maior entendimento de seus determinantes. Este artigo investiga fatores associados ao óbito por dengue grave a partir de notificações do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) de 2000 a 2005. Foi realizado um estudo caso-controle, onde pacientes com registro de evolução para óbito foram definidos como casos, e aqueles com evolução para cura foram incluídos como controles. Análise de regressão logística multivariada foi realizada considerando a hierarquia entre grupos de variáveis. No período de estudo foram notificados 12.321 casos de dengue grave; sendo 1.062 casos e 11.259 controles. Alguns dos principais fatores associados ao óbito por dengue grave identificados foram: sexo feminino [OR (IC95%): 0,76(0,67-0,87)], maiores de 50 anos de idade [OR (IC95%): 2,29(1,59-3,29)], menos de quatro anos de escolaridade [OR (IC95%): 1,83(1,47-2,28)], residentes em áreas rurais [OR (IC95%): 2,84(2,19-3,69)], hospitalizados [OR (IC95%): 1,42(1,17-1,73)] ou com hospitalização ignorada [OR (IC95%): 1,31(1,06-1,61)], que referiram infecção por dengue anterior [OR (IC95%): 0,78(0,62-0,99)], com resultado positivo para a prova do laço [OR (IC95%): 0,47(0,33-0,66)], que realizaram exames para confirmação laboratorial de dengue [OR (IC95%): 0,75(0,61-0,92)], com contagem de plaquetas de 50.001 a 100.000 células por  $\text{mm}^3$  [OR (IC95%): 0,56 (0,36-0,87)], com hematócrito elevado [OR (IC95%): 2,46(1,85-3,28)], dentre outros. Este trabalho identificou associação entre características demográficas, sócio-econômicas, de contexto epidemiológico, marcadoras de acesso e organização de serviços de saúde e ainda relacionadas a sinais precoces e tardios de gravidade com maior probabilidade de morte por dengue grave. Tais resultados reforçam achados já descritos na literatura e apontam novas hipóteses que podem contribuir para a melhoria de qualidade no

atendimento prestado aos pacientes com suspeita de dengue, e em particular no planejamento de políticas públicas que contribuam com a redução da letalidade por dengue no Brasil.

## **Factors associated to death due to severe dengue in Brazil: a case-control study based on the Notifiable Diseases Information System from 2000 to 2005.**

Moraes GH & Duarte EC

### **Abstract:**

The increase of the severe forms and deaths by dengue observed in Brazil over the last years demands a better understanding of its determinants. This article investigates factors associated to death due to severe dengue from the notifications of the Notifiable Diseases Information System (SINAN) from 2000 to 2005. A case-control study was carried out, where patients with register of evolution to death were defined as cases, and those with evolution to cure were included as controls. The multivariate logistic regression analysis was performed taking into account the hierarchy among groups of variables. During the period of study 12.321 cases of severe dengue were notified; being 1.062 cases and 11.259 controls. Some of the main factors associated with death caused by severe dengue identified were: female [OR (IC95%): 0,76(0,67-0,87)], age more than 50 years [OR (IC95%): 2,29(1,59-3,29)], less than four years of schooling [OR (IC95%): 1,83(1,47-2,28)], residents in rural areas [OR (IC95%): 2,84(2,19-3,69)], hospitalized [OR (IC95%): 1,42(1,17-1,73)] or with ignored hospitalization [OR (IC95%): 1,31(1,06-1,61)], that referred having been infected by dengue before [OR (IC95%): 0,78(0,62-0,99)], with a positive result for the tourniquet test [OR (IC95%): 0,47(0,33-0,66)], that were tested for laboratorial confirmation of dengue [OR (IC95%): 0,75(0,61-0,92)], with platelet counts from 50.001 to 100.000 cells per mm<sup>3</sup> [OR (IC95%): 0,56 (0,36-0,87)], with high hematocrit [OR (IC95%): 2,46(1,85-3,28)], among others. This study identified association between demographic, socio-economic characteristics, of epidemiological context, markers of access and organization of health services and related to early and late signs of severity with high probability of death by severe dengue. Such results reinforce findings already described in literature and point to new hypotheses that may contribute for the improvement of quality in the services delivered to the patients with dengue suspicion, and in particular in the planning of public policies that contribute with the reduction of lethality by dengue in Brazil.

## Introdução

A dengue é uma doença infecciosa de etiologia viral que possui amplo espectro clínico, variando desde formas assintomáticas, oligossintomáticas até formas graves. A principal forma grave de dengue é a Febre Hemorrágica da Dengue (FHD), que se caracteriza pelos sinais clínicos de febre alta, manifestações hemorrágicas, achados laboratoriais de plaquetopenia e hemoconcentração; podendo evoluir com falência circulatória ocasionando a Síndrome do Choque da Dengue (SCD). Outras complicações e manifestações não usuais podem incluir sepse, alterações do sistema nervoso central, insuficiência cárdio-pulmonar, hepática e/ou renal.<sup>1</sup>

A investigação de fatores preditores de risco para o desenvolvimento de formas graves da doença, tais como FHD/SCD tem sido objeto de vários estudos, principalmente nos países do Sudeste asiático e Cuba. Alguns dos principais fatores de risco descritos incluem: a infecção secundária devido a um sorotipo diferente ao da infecção anterior, o fenótipo branco, o sexo feminino, a idade inferior a 15 anos e a presença de doenças crônicas.<sup>2-6</sup> Entretanto, o mecanismo patogênico da doença ainda não foi completamente elucidado e alguns preditores de gravidade não se mostram consistentes em todas as realidades estudadas.<sup>7-9</sup>

No Brasil, a partir do ano de 2000 houve aumento de hospitalizações, de formas graves e da letalidade por dengue, o que pode ser explicado principalmente pela alteração do padrão da doença, caracterizado pela hiperendemicidade com circulação simultânea de três sorotipos diferentes (DEN-1, DEN-2 e DEN-3), dentre outros fatores.<sup>10</sup>

A taxa de letalidade de FHD varia entre menos de 1% a 15%, podendo inclusive ser superior a 20% em casos não tratados adequadamente.<sup>11,12</sup> O Brasil tem apresentado em anos recentes taxas de letalidade de FHD acima de 5%.<sup>13</sup> Acredita-se que seja factível a redução desta taxa para valores abaixo de 1%, desde que seja garantido o

acesso a serviços de saúde, o diagnóstico precoce, bem como o tratamento oportuno e adequado.<sup>14</sup>

Apesar de existir um número de estudos que investiga os fatores associados ao desenvolvimento de formas graves da dengue, ainda são pouco estudados os fatores prognósticos e terapêuticos associados à letalidade das formas graves de dengue, especialmente no Brasil. Compreender a complexidade das relações entre esses fatores e a chance de morte de pacientes com formas graves de dengue pode auxiliar na identificação de grupos e situações de risco e orientar ações que previnam a morte como um desfecho provável da dengue.

Dessa forma, este estudo teve como objetivo identificar variáveis de prognóstico e terapêuticas associadas ao óbito de pacientes com dengue grave notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) entre 2000 e 2005, no Brasil.

## **Métodos**

### **População de estudo:**

A população de estudo foi composta por todos os casos de dengue grave notificados ao SINAN no período entre 1° de janeiro de 2000 até 31 de dezembro de 2005, no Brasil. Caso grave de dengue foi definido como aquele caso notificado como dengue que evoluiu para óbito ou aquele, com qualquer evolução, exceto ignorada e em branco, que foi classificado com: FHD, SCD ou Dengue com Complicação (DCO).

**Tipo de estudo e definição de casos e controles:**

Foi delineado um estudo caso-controle para identificar fatores associados ao óbito por dengue grave, a partir das notificações dos casos de dengue grave do SINAN. Casos foram todos os pacientes da população de estudo com dengue grave cuja evolução foi óbito, e controles foram todos os pacientes da população de estudo com dengue grave cuja evolução foi cura.

**Variáveis estudadas:**

Um modelo teórico de causalidade para investigação de fatores associados à letalidade por dengue grave foi proposto com base em blocos de variáveis, a partir daquelas disponíveis na ficha de notificação e investigação de dengue do SINAN, assim organizadas: aspectos demográficos, sócio-econômicos e de contexto epidemiológico, acesso a ações e serviços de saúde e aspectos clínicos e laboratoriais associados à gravidade (sinais precoces e tardios).

A associação do óbito por dengue grave foi investigada em relação às variáveis dos seguintes blocos, a saber:

1. *Demográficas, sócio-econômicas e de contexto epidemiológico:* sexo (masculino e feminino), faixa etária (0-14 anos, 15-49 anos, maiores de 50 anos e ignorada), escolaridade (menos de quatro anos, quatro anos ou mais, não se aplica (aos menores de 15 anos) e ignorada), raça/cor (branca, preta/parda, amarela, indígena e ignorada) e período de notificação (2000-2001, 2002-2003 e 2004-2005).

2. *Acesso a ações e serviços de saúde*: história de vacinação contra febre amarela (sim, não e ignorada), zona de residência (urbana, rural e ignorada), hospitalização (sim, não e ignorada), região de notificação (centro-oeste, norte/nordeste, sudeste, sul e ignorada), Unidade Federada (UF) de notificação e de provável local de infecção (igual, diferente, ignorada) e realização de exames para confirmação laboratorial de dengue (sim, não e ignorada).

3. *Gravidade - Sinais precoces*: história de infecção por dengue anterior (sim, não e ignorada), sinais e sintomas (sem febre ou febre + um sintoma, febre + dois sintomas, febre + três a cinco sintomas, febre + seis a oito sintomas), sangramentos leves (sim, não e ignorada), intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a notificação (0-4 dias, 5-9 dias, 10-30 dias, 31-90 dias e mais de 90 dias).

4. *Gravidade - Sinais tardios*: hematúria (sim, não e ignorada), hemorragia digestiva (sim, não e ignorada), sinais de alarme (nenhum, um, dois, três, quatro e mais), hematócrito elevado (sim, não e ignorada), derrames cavitários (sim, não e ignorada), contagem de plaquetas (acima de 100.000 células por  $\text{mm}^3$ , entre 50.001-100.000 células por  $\text{mm}^3$ , entre 1.000-50.000 células por  $\text{mm}^3$ , dados inválidos e ignorada).

Para a análise do período de notificação, os anos foram agrupados dois a dois, sendo o período com o maior número de notificações considerado epidêmico (2002-2003). O período anterior ao epidêmico foi classificado com pré-epidêmico (2000-2001) e o posterior, pós-epidêmico (2004-2005).

Como exames para confirmação laboratorial de dengue (sim, não, ignorada) foram incluídos: sorologia (IgM), isolamento viral, histopatológico, imunohistoquímica, reação de cadeia de polimerase transcriptase reversa (PCR) e outro não especificado.



Na variável de sinais e sintomas, além da febre, foram considerados: cefaléia, exantema, dor retro-orbitária, prostração, mialgia, náusea/vômito, artralgia e diarreia. Epistaxe, petéquias, gengivorragia e metrorragia (avaliado apenas para o sexo feminino) foram classificados como sangramentos leves.

O intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a notificação foi calculado na unidade de medida de dias, pela subtração da data de notificação pela data de início dos sintomas.

Os valores utilizados para a caracterização de hematócrito elevado foram considerados segundo sexo e idade, de acordo com os seguintes parâmetros: homens (maior ou igual a 54%), mulheres (maior ou igual a 48%) e crianças até 14 anos (maior ou igual a 45%). Além desse parâmetro, também foi considerado o aumento acima de 20% entre o menor e o maior hematócrito.<sup>15</sup>

Como derrames cavitários foram considerados os achados de ascite, derrame pleural e derrame pericárdico; e os sinais de alarme avaliados foram: dor abdominal intensa, hipotensão arterial, manifestação neurológica, hepatomegalia dolorosa, choque hipovolêmico, insuficiência hepática e miocardite.

Para avaliar a contagem de plaquetas foi utilizada a variável da ficha do SINAN referente ao menor valor de plaquetas.

Algumas variáveis foram derivadas a partir de um conjunto de outras variáveis, tais como: sangramentos leves, derrames cavitários, dentre outras. Para essas variáveis, o critério da categoria “SIM” foi atendido quando pelo menos uma das variáveis de interesse estava preenchida com “sim”, e o critério da categoria “NÃO” só foi atendido

quando todas as variáveis de interesse estavam preenchidas com o “não”. A categoria ignorada atendeu as demais alternativas possíveis.

Para todas as variáveis analisadas foi incluída, quando necessário, uma categoria ignorada, a qual agregou as opções de preenchimento ausente (em branco), preenchimento da categoria ignorada (9), ou ainda preenchimento inconsistente (falhas). Uma exceção coube a variável “contagem de plaquetas” para a qual foi criada uma categoria de dados inválidos considerando os valores de “0-999 células por mm<sup>3</sup>”.

Para validar a classificação final dos casos de FHD do SINAN foram avaliados os critérios propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para definição de caso de FHD, os quais incluem: febre, manifestação hemorrágica (induzida ou espontânea), plaquetopenia ( $\leq 100.000$  células por mm<sup>3</sup>), extravazamento plasmático (evidenciado por hemoconcentração ou presença de derrames cavitários).<sup>1</sup> Também foi incluída a confirmação laboratorial, conforme recomendação do Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD).<sup>15</sup>

### **Procedimentos de análise:**

Análise de regressão logística multivariada (com abordagem hierárquica das variáveis ou ignorando a hierarquia) foi realizada para investigar a associação entre fatores independentes e o desfecho de interesse (variável dependente).<sup>16-19</sup>

Para a análise de regressão logística multivariada com abordagem hierárquica, blocos de variáveis definiram os níveis de análise. O primeiro nível hierárquico (PNH), mais distal, incluiu as variáveis relacionadas a aspectos demográficos, sócio-econômicos e de contexto epidemiológico; o segundo nível hierárquico (SNH), intermediário 1, adicionou variáveis relacionadas com o acesso a ações e serviços de saúde; o terceiro

nível hierárquico (TNH) intermediário 2, agregou aspectos clínicos definidos como sinais precoces de gravidade, e por fim, o quarto nível hierárquico (QNH), proximal, acrescentou aspectos clínicos e laboratoriais definidos como sinais tardios de gravidade.

Regressão logística univariada (bruta) foi estimada para cada uma das variáveis incluídas no estudo. A seguir, regressão logística multivariada com abordagem hierárquica foi estimada seguindo as seguintes etapas: 1) análise multivariada com as variáveis do PNH; 2) análise multivariada com as variáveis do SNH (ajustada pelas variáveis mantidas no resultado final do PNH); 3) análise multivariada com as variáveis do TNH (ajustada pelas variáveis mantidas no resultado final do PNH e SNH), 4) análise multivariada com as variáveis do QNH (ajustada pelas variáveis mantidas no resultado final do PNH, SNH e TNH).

A significância das variáveis foi analisada com base no teste de significância (teste Z) do parâmetro estimado pelos modelos de regressão logística. A medida de força da associação utilizada foi a razão de chances (“Odds Ratio” - OR) em análise univariada (OR Bruta -  $OR_{(b)}$ ) e multivariada (OR ajustada). A OR ajustada foi derivada do modelo de regressão logística considerando a hierarquia das variáveis ( $OR_{(h)}$ ) descrito anteriormente.

Para avaliar a consistência dos resultados obtidos nessa análise, também foi estimada a OR ajustada a partir do modelo de regressão logística completo ( $OR_{(c)}$ ) ignorando a hierarquia das variáveis. Nesse caso, a técnica “backwards” para remoção de variáveis irrelevantes foi utilizada.<sup>16</sup>

O teste Wald foi realizado para todas as variáveis “dummy” em cada uma das etapas de exclusão de variáveis tanto no modelo considerando a hierarquia das variáveis como no modelo completo.

Para os testes estatísticos, o nível de significância aceito foi menor ou igual a 0,05, e os intervalos de confiança estimados foram de 95% de confiança. Para a análise dos dados foi utilizado o Programa Statistical Package for Social Science (SPSS) versão 15.0 e STATA versão 8.2.<sup>20,21</sup>

### **Considerações éticas:**

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília no Distrito Federal. Além disso, contou com a autorização do PNCD e Departamento de Análise de Situação de Saúde (DASIS) do Ministério da Saúde do Brasil para utilização das bases de dados nominais do SINAN. Mesmo tratando-se de um estudo com dados secundários, a confidencialidade dos dados de identificação dos indivíduos foi garantida, em consonância com a resolução 196 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

## **Resultados**

Entre 2000 e 2005 foram notificados no SINAN 12.321 casos de dengue grave, sendo que destes, 1.062 (8,6%) casos evoluíram para óbito (casos) e 11.259 (91,4%) casos evoluíram para cura (controles).

Em relação ao total de casos graves (n=12.321), 6.298 (51,0%) pacientes tiveram confirmação laboratorial, sendo que 5.810 (92,3%) evoluíram para cura e 488 (7,7%) evoluíram para o óbito.

Quanto à classificação final e evolução para óbito no SINAN, dos casos graves (n=12.321), um total de 3.606 (29,3%) pacientes foram classificados como FHD/SCD,

sendo que 245 evoluíram para óbito (Taxa de letalidade = 6,8%). Além disso, foram identificados 7.993 (64,9%) pacientes classificados como DCO, dos quais 95 evoluíram para óbito (Taxa de letalidade = 1,2%). Ainda, foram incluídos como casos graves de dengue no presente estudo, um total de 581 (4,7%) pacientes classificados como Dengue Clássico (DC) e 141 (1,1%) pacientes sem classificação final, por terem tido evolução para óbito.

Preencheram a definição de caso de FHD, conforme critérios estabelecidos pela OMS, 442 (3,6%) casos graves do presente estudo, dentre os quais foram observados 34 óbitos (taxa de letalidade = 7,7%).

A população de estudo (12.321 pacientes) caracterizou-se principalmente por indivíduos do sexo feminino (58,9%), na faixa etária de 15 a 49 anos (69,8%), de raça/cor ignorada (45,2%) e branca (30,0%), com quatro anos ou mais de escolaridade (44,7%), residentes em área urbana (92,6%), com notificação realizada entre zero e quatro dias do início dos sintomas (51,4%), da região centro-oeste (38,9%) e notificados entre os anos de 2002 e 2003 (73,2%) (Tabela 1). Quanto à história clínica, a maioria não havia tido dengue anteriormente (72,7%), apresentava febre associada a mais de seis sintomas (50,7%), não apresentava sangramentos leves (42,7%), derrames cavitários (56,7%) e sinais de alarme (44,5%). Alguns dos sinais e sintomas mais freqüentes foram: febre (95,8%), cefaléia (90,4%), mialgia (84,8%), prostração (75,7%), dor retro-orbitária (69,9%), náusea (69,3%) e artralgia (68,7%) (dados não apresentados).

Entre os pacientes classificados como dengue grave, 1.062 pacientes evoluíram para o óbito, com predomínio do sexo feminino (52,8%), idade entre 15 e 49 anos (60,7%), raça/cor ignorada (55,1%) e preta/parda (24,3%), residentes em área urbana (85,4%), notificados entre zero e quatro dias do início dos sintomas (44,9%), na região norte/nordeste (54,9%) entre os anos de 2002 e 2003 (58,9%; tabela 1). A maioria dos óbitos não havia tido dengue anteriormente (57,8%), apresentava febre associada com

três a cinco sintomas (44,3%), não apresentava sangramentos leves (46,9%) e sinais de alarme (35,1%) e estavam ignoradas as informações sobre escolaridade (39,8%) e derrames cavitários (49,7%). Os sinais e sintomas mais freqüentes entre os pacientes que evoluíram para óbito foram: febre (91,9%), cefaléia (79,8%), mialgia (72,0%), prostração (66,5%), náusea (60,2%), artralgia (54,0%) e dor retro-orbitária (53,3%), (dados não apresentados).

As tabelas de 2 a 5 apresentam os resultados, segundo cada um dos níveis hierárquicos de variáveis, incluindo resultados da análise univariada ou bruta ( $OR_{(b)}$ ), da análise de regressão logística multivariada, considerando a abordagem hierárquica das variáveis ( $OR_{(h)}$ ) e a completa, ignorando a hierarquia das variáveis ( $OR_{(c)}$ ).

O primeiro nível hierárquico (PNH) de variáveis incluiu aspectos demográficos, sócio-econômicos e de contexto epidemiológico (tabela 2). Na população de estudo, o sexo feminino apresentou menor chance de óbito por dengue grave quando comparado ao sexo masculino ( $OR_{(h)}=0,76$  IC 95%: 0,67-0,87). Maior chance de óbito por dengue grave foi observado no grupo de maiores de 50 anos ( $OR_{(h)}=2,29$  IC 95%: 1,59-3,29) e naqueles com idade ignorada ( $OR_{(h)}=7,46$  IC 95%: 1,58-35,25), tendo indivíduos de 0 a 14 anos como grupo de referência.

Pacientes com menos de quatro anos de estudo ( $OR_{(h)}=1,83$  IC 95%: 1,47-2,28) e aqueles com escolaridade ignorada ( $OR_{(h)}=1,34$  IC 95%: 1,14-1,58) apresentaram aumento da chance de óbito por dengue grave, quando comparados aos que possuíam quatro anos ou mais de estudo (tabela 2). De maneira semelhante, também apresentaram maior chance de óbito por dengue grave os pacientes de raça/cor preta/parda ( $OR_{(h)}=1,52$  IC 95%: 1,25-1,84) e ignorada ( $OR_{(h)}=1,54$  IC 95%: 1,27-1,87) em comparação aos de raça/cor branca.

Quanto ao contexto epidemiológico, maior chance de óbito por dengue grave foi identificada para pacientes notificados nos períodos pré ( $OR_{(h)}=2,26$  IC 95%: 1,88-2,71) e pós ( $OR_{(h)}=1,64$  IC 95%: 1,38-1,95) epidêmicos, quando comparados aos pacientes notificados no período epidêmico (2002-2003; tabela 2).

O segundo nível hierárquico (SNH) analisou a associação entre a chance de óbito por dengue grave e as variáveis de acesso a ações e serviços de saúde, controlando pelas variáveis relevantes do PNH e as demais variáveis do SNH (tabela 3). Observou-se aumento da chance de óbito por dengue grave entre os pacientes com história de vacinação contra febre amarela ignorada ( $OR_{(h)}=1,48$  IC 95%: 1,25-1,74) quando comparados aos que não possuíam história de vacinação contra febre amarela; residentes de zona rural ( $OR_{(h)}=2,84$  IC 95%: 2,19-3,69) quando comparados aos residentes de zona urbana; e hospitalizados ( $OR_{(h)}=1,42$  IC 95%: 1,17-1,73) ou com registro de hospitalização ignorada ( $OR_{(h)}=1,31$  IC 95%: 1,06-1,61) em comparação aos não hospitalizados.

Ainda no SNH, foi encontrada associação entre chance de óbito por dengue grave e região de notificação, sendo menor a chance na região de referência (centro-oeste), intermediária nas regiões sudeste ( $OR_{(h)}=3,59$  IC 95%: 2,80-4,62) e norte/nordeste ( $OR_{(h)}=4,47$  IC 95%: 3,50-5,70), e maior na região sul ( $OR_{(h)}=10,77$  IC 95%: 5,78-20,05; tabela 3).

Unidade Federada de notificação diferente do provável local de infecção também se mostrou associado a maior chance de óbito por dengue grave ( $OR_{(h)}=2,34$  IC 95%: 1,50-3,65), enquanto que a categoria ignorada foi protetora ( $OR_{(h)}=0,72$  IC 95%: 0,62-0,83), em comparação a Unidade Federada de notificação igual ao provável local de infecção (tabela 3).

Realizar exames para confirmação laboratorial de dengue diminuiu a chance de óbito ( $OR_{(h)}=0,75$  IC 95%: 0,61-0,92), enquanto não ter informação (categoria ignorada) comportou-se de forma inversa ( $OR_{(h)}=1,49$  IC 95%: 1,21-1,84) comparados com não ter realizado exames para confirmação laboratorial de dengue (tabela 3).

O terceiro nível hierárquico (TNH), analisou a associação entre a chance de óbito por dengue grave e sinais precoces de gravidade da dengue, controlando as variáveis relevantes do PNH e do SNH, e as demais variáveis do TNH (tabela 4). Menor chance de óbito por dengue grave foi encontrada para pacientes com história de infecção por dengue anterior ( $OR_{(h)}=0,78$  IC95%: 0,62-0,99) comparados àqueles que não tiveram dengue anteriormente (tabela 4); registro de febre associada com três a cinco sintomas ( $OR_{(h)}=0,72$  IC95%: 0,55-0,95) e com seis a oito sintomas ( $OR_{(h)}=0,51$  IC95%: 0,38-0,67) comparados com febre associada a dois sintomas, prova do laço positiva ( $OR_{(h)}=0,47$  IC95%: 0,33-0,66) comparada com prova do laço negativa, e presença de sangramentos leves ( $OR_{(h)}=0,54$  IC95%: 0,45-0,64) comparado com ausência de sangramentos leves. Maior chance de óbito por dengue grave foi associada ao tempo para a notificação entre cinco e nove dias ( $OR_{(h)}=1,19$  IC 95%: 1,02-1,40) e mais de 90 dias ( $OR_{(h)}=2,30$  IC95%: 1,23-4,29), comparados com notificação entre zero e quatro dias; e ausência de febre ou febre associada a um sintoma ( $OR_{(h)}=1,53$  IC 95%: 1,10-2,13) comparado com febre associada a dois sintomas. As categorias ignoradas das variáveis: história de infecção por dengue anterior ( $OR_{(h)}=2,31$  IC 95%: 1,91-2,79) e prova do laço ( $OR_{(h)}=2,41$  IC 95%: 1,94-3,00) apresentaram também maior chance de óbito por dengue grave quando comparadas com não ter tido dengue anteriormente e prova do laço negativa, respectivamente.

O quarto nível hierárquico (QNH), analisou a associação entre a chance de óbito por dengue grave e sinais tardios de gravidade da dengue, controlando para as variáveis relevante do PNH, SNH, TNH e as demais variáveis do QNH (tabela 5). Foi encontrado forte gradiente de aumento da chance de óbito por dengue grave com o aumento do número de sinais de alarme identificados: Nenhum sinal (referência), um sinal com



$OR_{(h)}=1,00$  (IC 95%: 0,83-1,21), dois sinais com  $OR_{(h)}=2,01$  (IC 95%: 1,57-2,57), três sinais com  $OR_{(h)}=4,86$  (IC 95%: 3,36-7,02), quatro e mais sinais com  $OR_{(h)}=11,80$  (IC 95%: 7,47-18,62). A análise hierárquica considerando as variáveis referentes a cada um dos sinais de alarme, em substituição ao número de sinais de alarme, mostrou maior chance de óbitos nos pacientes que apresentaram choque ( $OR_{(h)}=5,17$ ), insuficiência hepática ( $OR_{(h)}=3,89$ ) e sintomas neurológicos ( $OR_{(h)}=3,09$ ), seguido daqueles com hipotensão ( $OR_{(h)}=1,59$ ; dados não apresentados).

Além disso, houve maior chance de óbito por dengue grave nos pacientes com hematócrito elevado ( $OR_{(h)}=2,46$  IC 95%: 1,85-3,28) e ignorado ( $OR_{(h)}=1,90$  IC 95%: 1,55-2,33) comparados com aqueles que apresentaram hematócrito normal; presença de derrames cavitários ( $OR_{(h)}=2,15$  IC 95%: 1,53-3,01) comparados aos sem derrames cavitários, dados inválidos de contagem de plaquetas ( $OR_{(h)}=1,69$  IC 95%: 1,18-2,42) comparados com contagem de plaquetas acima de 100.000 células por  $mm^3$  e hematúria ignorada ( $OR_{(h)}=2,24$  IC 95%: 1,68-2,97) comparado aos que não apresentaram hematúria (tabela 5).

Nesse nível hierárquico (QNH) apenas a categoria ignorada da variável sinais de alarme ( $OR_{(h)}=0,74$  IC 95%: 0,56-0,98) e a categoria de 50.001-100.000 células por  $mm^3$  da variável contagem de plaquetas ( $OR_{(h)}=0,56$  IC 95%: 0,36-0,87) apresentaram associação com menor chance de óbito por dengue grave, em comparação a nenhum sinal de alarme e contagem de plaquetas acima de 100.000 células por  $mm^3$ , respectivamente (tabela 5).

Com o uso da análise de regressão multivariada completa, ignorando a hierarquia das variáveis do estudo, a maioria das variáveis manteve a associação (magnitude e direção) encontrada na análise com abordagem hierárquica. Houve perda de associação apenas para as variáveis: sexo, raça/cor, notificação em período pré-epidêmico, ausência de febre ou febre associada a um sintoma. Além disso, também perderam a significância estatística as categorias ignoradas das variáveis: faixa etária,

escolaridade, história de vacinação contra febre amarela e hospitalização. Apenas uma variável (sangramentos leves - categoria ignorada) não havia apresentado associação com óbito por dengue grave na abordagem hierárquica, mas na completa mostrou-se associada a uma menor chance de óbito por dengue grave.

## **Discussão**

A dengue é uma das doenças que consta na lista de causas de morte evitáveis por intervenções no âmbito do Sistema Único de Saúde, mediante ações adequadas de promoção e atenção à saúde, bem como prevenção e controle de doenças de causas infecciosas.<sup>22</sup> Assim, se torna fundamental a investigação de fatores associados ao óbito por dengue grave, a fim de contribuir para a melhor compreensão da sua rede de causalidade, bem como da melhor abordagem do ponto de vista clínico, de gestão e planejamento da atenção à saúde.

A investigação de fatores associados ao óbito por dengue entre casos graves no Brasil, a partir dos dados do SINAN, otimizou a validade externa do estudo, por utilizar dados nacionais com representatividade em todas as unidades federadas brasileiras. Além disso, nesse estudo foram utilizados dois procedimentos de regressão logística multivariada (considerando ou não a hierarquia das variáveis) a fim de avaliar a consistência dos resultados das análises, ampliando assim a validade interna das inferências descritas.

Com base na proposta de análise multivariada, considerando a hierarquia das variáveis, foi identificada maior chance de morte entre os pacientes com dengue grave do sexo masculino, maiores de 50 anos de idade ou com idade ignorada, com menos de quatro anos de escolaridade ou com escolaridade ignorada, pretos e pardos ou com raça/cor ignorada, residentes em áreas rurais, notificados entre cinco e nove dias ou após 90 dias do início dos sintomas, em período não epidêmico, em outras regiões brasileiras

que não a centro-oeste, com UF de notificação diferente do provável local de infecção, hospitalizados ou com registro de hospitalização ignorada, com história ignorada de infecção por dengue anterior, com prova do laço não realizada ou ignorada, com exames para confirmação laboratorial de dengue ignorados, com registro de hematúria ignorada, com menção de dois ou mais sinais de alarme, com hematócrito elevado ou ignorado, com derrames cavitários e dados inválidos de contagem de plaquetas.

Além disso, os fatores associados a menor chance de óbito por dengue grave identificados nesse estudo foram sexo feminino, registro de UF de notificação ou de provável local de infecção ignorada, ter realizado exame para confirmação laboratorial de dengue, possuir menção a infecção por dengue anterior, apresentar febre associada com três ou mais sintomas, ter resultado positivo da prova do laço, ter registro ignorado de sinais de alarme e contagem de plaquetas de 50.001 a 100.000 células por mm<sup>3</sup>.

No presente estudo, pacientes maiores de 50 anos com dengue grave tiveram uma chance 2,29 (IC 95% para o OR: 1,59 a 3,29) vezes maior de morrer do que pacientes de 0 a 14 anos de idade. A alta letalidade por dengue em adultos com idade avançada já foi descrita durante epidemias de dengue e FHD/SCD em Porto Rico e Taiwan.<sup>23-25</sup> Estudo realizado em Porto Rico com dados secundários de dengue mostrou maior frequência de hospitalizações e óbitos em indivíduos com mais de 65 anos e também destacou a necessidade de investigar a contribuição de aspectos imunológicos e a presença de doenças crônicas na gravidade da doença em indivíduos deste grupo etário.<sup>25</sup>

Nesse estudo foi observada maior chance de óbito entre indivíduos do sexo masculino e da raça/cor preta ou parda. Achados descritos internacionalmente identificam que o sexo feminino e o fenótipo branco são apontados como fatores de risco para o desenvolvimento de FHD/SCD.<sup>5,26</sup> Deve ser destacado que o presente estudo de fatores associados ao óbito entre pacientes com dengue grave difere metodologicamente da maior parte dos estudos descritos na literatura, onde o objetivo é

investigar fatores de risco para o desenvolvimento de FHD/SCD.<sup>2-6</sup> Não é incomum que fatores associados ao risco de adoecer sejam diversos daqueles associados à evolução desfavorável da doença (letalidade), ou seja, os fatores de risco nem sempre são coincidentes com os fatores prognósticos de uma mesma doença.

A maior probabilidade de evolução do dengue grave para o óbito em homens pode estar relacionada com aspectos sócio-culturais predominantes no Brasil, onde se verifica que mulheres procuram com mais frequência os serviços de saúde do que os homens seja por aspectos relacionados à saúde reprodutiva, percepção mais negativa do seu estado de saúde, dentre outros fatores.<sup>27</sup> Isso aumentaria a probabilidade de diagnóstico precoce e o tratamento oportuno, bem como a detecção precoce de sinais de gravidade. Também reforça essa hipótese, o fato de que maior risco de morte em homens já foi consistentemente descrito em relação a todas as causas de óbito no país.<sup>28</sup>

Quanto à avaliação da origem étnica, esse é um aspecto complexo de ser estudado no Brasil, em virtude do intenso processo de “miscigenação” (mistura de raças) existente. De modo geral, uma “*proxis*” da origem étnica tem sido avaliada pelo critério raça/cor, o qual o indivíduo se autodenomina como branco, pardo, preto, amarelo ou indígena.<sup>29</sup> O achado nesse estudo de uma maior chance de óbito por dengue entre pretos e pardos pode ter diferentes interpretações. No Brasil, de forma consistente, tem sido descrita a tendência de maior risco de morte entre negros por todas as causas de óbito em praticamente todas as UF, apontando para uma ampla vulnerabilidade desse grupo populacional, não necessariamente específica para dengue.<sup>28</sup> Isso possivelmente está associado ao fato de que a variável raça/cor no Brasil encontra estreita relação com nível sócio-econômico. Particularmente esses achados podem sugerir a existência de barreiras de acesso a ações e serviços de saúde, por parte deste grupo populacional. Ainda que o modelo de análise do PNH tenha controlado alguns marcadores sócio-econômicos (escolaridade) e demográficos (idade e sexo), confundimento residual pode estar presente, tendo influenciado esses achados. Coerente com essa hipótese

encontra-se o fato de que, no modelo de análise onde todas as demais variáveis foram incluídas (modelo completo - ignorando a hierarquia das variáveis), inclusive as relativas a acesso as ações e serviços de saúde, a associação entre raça/cor e chance de morte por dengue grave desapareceu.

Esse estudo identificou ainda associação estatisticamente significativa entre baixa escolaridade (menos de quatro anos de estudo) e residir em área rural com maior chance de óbito por dengue grave, persistente em ambos os modelos de análise. Essas variáveis não puderam ser identificadas na literatura como fatores associados a um maior risco para o desenvolvimento de formas graves ou óbito por dengue grave. Entretanto, tais fatores sabidamente também guardam estreita relação com aspectos sócio-econômicos especialmente devido a acesso diferenciado aos serviços de saúde. Por exemplo, a variável escolaridade no modelo de análise completo, onde o ajuste também foi feito com os marcadores de acesso, não perdeu a significância estatística, mas reduziu a força de sua associação ( $OR_{(h)}=1,83$  e  $OR_{(c)}=1,44$  para menos de quatro anos de estudo), corroborando para essa explicação.

Observou-se aumento da chance de óbito por dengue nas regiões sudeste ( $OR_{(h)}$ : 3,59), norte e nordeste ( $OR_{(h)}$ : 4,47) e, particularmente, na região sul ( $OR_{(h)}$ : 10,77), em comparação a região centro-oeste. Esses achados sugerem diferenciais regionais na distribuição dos determinantes de óbitos por dengue grave, como os associados à oferta e qualidade das ações e serviços de saúde existente nas diferentes regiões brasileiras. Segundo afirma *Ribeiro et al*, os problemas de acesso às ações e serviços de saúde não se esgotam nas características sócio-econômicas dos indivíduos, mas refletem também problemas de oferta e organização dos serviços de saúde.<sup>30</sup> Tem sido descrita distribuição marcadamente desigual da oferta de profissionais de saúde, estabelecimentos de saúde, leitos, entre outros recursos segundo a população dos municípios brasileiros. Por exemplo, merece destaque a região centro-oeste com a maior mediana da razão de leitos por 10 mil habitantes (25,5), seguida da região sul (23,2), nordeste (15,0), sudeste (12,7) e norte (12,4).<sup>28</sup> Além disso, a qualidade da

assistência à saúde é influenciada pela formação profissional, capacidade de gestão e organização dos serviços de saúde e pela cobertura e número de médicos e demais profissionais da saúde atuando na atenção básica, média e alta complexidade.<sup>30-32</sup>

O achado de maior chance de óbito por dengue entre pacientes notificados em períodos não epidêmicos (2000-2001 e 2004-2005) sugere a possibilidade de diminuição da suspeição clínica de dengue nesses períodos. Discussão semelhante pode ser feita quanto à observação de maior chance de óbito por dengue encontrado na região sul, onde provavelmente existe baixa suspeição clínica da doença, por ser a dengue um evento de menor freqüência nesta região. Esse fato reforça a idéia da relevância do contexto epidemiológico e da necessidade de manutenção de mecanismos de alertas (capacitação permanente de profissionais de saúde, estratégias de vigilância em saúde contínuas, promoção de intercâmbio de informações e existência de comitês de investigação de óbitos, entre outros), mesmo em áreas de baixa transmissão e/ou períodos não epidêmicos.

Nesse estudo a hospitalização foi identificada como fator associado ao óbito por dengue grave, ainda que controladas as variáveis demográficas, sócio-econômicas, de contexto epidemiológico (PNH) e outras variáveis relacionadas com acesso a ações e serviços de saúde (SNH). Obviamente pacientes com dengue grave hospitalizados provavelmente são pacientes com piores fatores prognósticos e *a priori* possuem maior probabilidade de morte, do que os que não foram hospitalizados. No entanto, observa-se que mesmo no modelo de regressão logística completo com ajuste adicional por variáveis relacionadas aos alertas precoces e tardios de gravidade, essa associação permanece estatisticamente significativa, indicando que a explicação para essa associação talvez esteja para além da pré-seleção dos mais graves entre os hospitalizados. Também não se pode descartar que o acesso (tardio ou não) aos serviços de saúde, não constitui garantia de assistência de qualidade. Levanta-se a hipótese de que muitos pacientes com dengue buscam por várias vezes os serviços de saúde e enfrentam horas de espera em filas de atendimento, sem que sejam

submetidos a processo adequado de triagem e avaliação de risco. Além disso, quando atendidos, nem sempre esses pacientes irão dispor de diagnóstico clínico e laboratorial oportunos e manejo clínico e tratamento adequados, seja em ambiente ambulatorial ou de internação. Para *Pineault & Daveluy 2004*, os determinantes da utilização de serviços de saúde relacionam-se com as necessidades de saúde (morbidade, gravidade e urgência da doença), com características dos usuários (idade, sexo, renda, educação, etc), dos prestadores de serviços (idade, sexo, tempo de graduação, especialidade, tipo de prática, forma de pagamento), com a organização da oferta (disponibilidade de médicos, hospitais, remuneração, acesso geográfico) e a política do sistema de saúde (tipo de sistema, quantidade e distribuição de recursos, legislação, regulamentação profissional).<sup>33</sup> Corroborando com essa abordagem, o achado nesse estudo de maior probabilidade de óbito em pacientes notificados entre cinco e nove dias do início dos sintomas e naqueles com mais de noventa dias de sintomas (comparados aos pacientes notificados entre zero e quatro dias). Esse fato pode também sugerir falhas quanto ao estabelecimento do diagnóstico e início oportuno do tratamento especialmente na etapa crítica do surgimento da FHD que em geral ocorre a partir do 4º dia de doença, seja pela desinformação sobre os sinais de alerta, busca por atendimento em vários serviços de saúde, baixa resolutividade/acolhimento destes serviços, ou mesmo a não procura deles, levando ao agravamento do caso. Essas hipóteses explicativas devem ser especificamente investigadas em estudos futuros.

Nesse estudo, não ter informação sobre algumas variáveis pode ser considerado marcador de falta de acesso à história clínica (anamnese) e exame físico adequados assim como precário apoio diagnóstico, tais como: não ter informação sobre vacinação prévia contra febre amarela, sobre infecção por dengue anterior, sobre realização da prova do laço e exames para confirmação laboratorial de dengue. Foi observada maior chance estatisticamente significativa de óbito por dengue grave entre os pacientes classificados nas categorias “ignoradas” para todas essas variáveis (quando comparado às respectivas categorias de referência). Além disso, também para os pacientes que não realizaram exames para confirmação laboratorial de dengue foi observada maior

chance de óbito (em comparação aos que realizaram). Esse fato sugere a relevância do acesso à assistência médica e laboratorial de qualidade.

Outras associações identificadas nesse estudo que remetem ao debate sobre acesso a atenção à saúde, são as que identificaram maior chance de morte por dengue grave entre pacientes residentes em zona rural e entre aqueles cuja UF de notificação foi diferente do provável local de infecção. As desigualdades na distribuição e oferta de serviços de saúde no Brasil sugerem maior concentração de serviços e profissionais qualificados em grandes centros urbanos.<sup>28</sup> Sendo assim, pacientes residentes em zonas rurais tendem a enfrentar maiores dificuldades de acesso à assistência de qualidade, o que muitas vezes ocasiona atraso no atendimento e/ou no estabelecimento do diagnóstico. De maneira semelhante, pacientes com registro de UF de notificação diferente do provável local de infecção também enfrentam barreiras de acesso. Existe a possibilidade de que muitos desses pacientes estejam deslocados da UF onde ocorreu a infecção devido a viagens ou em busca de atenção a saúde, e por isso tenham dificuldades para identificar e serem adequadamente atendidos em um serviço de saúde. Além disso, os profissionais da UF de notificação podem não estar sob alerta para o problema presente em outras regiões devido as possíveis diferenças de contexto epidemiológico. Soma-se a isso, as diferenças políticas e de organização de serviços de saúde existentes nas UF de infecção e de notificação. Esse cenário poderia levar ao agravamento do quadro clínico principalmente associado à demora para o diagnóstico, o que merece maior aprofundamento em estudos futuros.

Um conjunto de categorias associadas com a maior chance de morte por dengue grave (ex. baixa escolaridade, raça/cor preta ou parda, residentes de zona rural) remete ainda ao debate dos determinantes sociais na letalidade por dengue. Segundo *Whitehead 1992*, as iniquidades em saúde referem-se às desigualdades, que além de sistemáticas e relevantes, são também evitáveis, injustas e desnecessárias.<sup>34</sup> De acordo com a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), 10,4% dos maiores de 15 anos da população brasileira são analfabetos funcionais (menos de quatro anos de estudo),



sendo que destes, 40% são negros.<sup>29</sup> Nesse estudo, a maior chance de óbito por dengue grave em grupos em desvantagem social (baixa escolaridade, raça/cor preta ou parda, residentes de zona rural), após ajuste de outros fatores, sugere que os diferenciais na letalidade por dengue grave vão além dos fatores biológicos, e reforçam essa discussão de injustiça social.

Alguns sinais de alertas precoces para gravidade foram identificados como associados a menor chance de óbito por dengue grave, a saber: história de infecção por dengue anterior, apresentar febre associada com três ou mais sintomas, resultado da prova do laço positiva, apresentar sangramentos leves. Mais que alertas precoces de gravidade, parece que a identificação de algumas dessas características tem potencial protetor contra o óbito por dengue grave. Isso por que é possível que esses alertas indiquem uma janela de oportunidade importante para o diagnóstico oportuno e conduta adequada em relação a doença, em um momento precoce o suficiente para a reversão do quadro de gravidade e a prevenção do óbito. Por exemplo, quanto a realização da prova do laço, *Rigau-Pérez 2006*, destaca que a omissão desse exame representa impacto considerável na detecção de casos de FHD grau 1.<sup>35</sup> Segundo esse autor, especialmente para os casos de FHD classificados como grau 1, o diagnóstico depende da positividade deste exame, pois ainda não apresentaram manifestações hemorrágicas espontâneas. Assim, os resultados encontrados reforçam a importância da implementação do protocolo clínico (algoritmo) para diagnóstico e manejo clínico dos pacientes com suspeita de dengue, elaborado pelo Ministério da Saúde, o qual recomenda a classificação de risco do paciente e a conduta terapêutica adequada.<sup>36</sup>

Também foram identificados sinais de alerta tardios para gravidade associados a maior chance de óbito por dengue grave, a saber: hematócrito elevado, presença de derrames cavitários e sinais de alarme. O achado no presente estudo de aumento da chance de óbito em pacientes com hematócrito elevado e naqueles com presença de derrames cavitários é coerente com a descrição de que o extravazamento plasmático é a principal mudança patológica que determina a gravidade da doença, e diferencia a

DC da FHD/SCD.<sup>1</sup> Além disso, segundo *Rigau-Pérez*, o extravasamento plasmático alerta para o risco de choque, enquanto os sinais de alarme ainda precisam ser avaliados prospectivamente, embora sejam rotineiramente utilizados na prática clínica para a prevenção da mortalidade por dengue.<sup>35,37</sup> Também vale destacar que alguns dos sinais de alarme apresentam diferenças quanto as suas prevalências de acordo com grupos etários. Assim, a hepatomegalia é encontrada mais freqüentemente em crianças.<sup>26</sup> Nos idosos a dor abdominal e os sangramentos evidentes são pouco freqüentes, sendo nesse grupo fundamental a pesquisa de sangramentos ocultos (ex: hematúria e sangramento digestivo).<sup>25</sup>

Nesse estudo, indivíduos com contagem de plaquetas entre 50.001 e 100.000 células por mm<sup>3</sup>, apresentaram menor chance de morrer por dengue grave, quando comparados ao grupo de pacientes com contagem de plaquetas acima de 100.000 células por mm<sup>3</sup>. Esse resultado reforça a idéia de que esse nível de contagem de plaquetas seja um alerta precoce de gravidade, contribuindo para a suspeita diagnóstica e o tratamento oportuno. A literatura sobre o tema tem discutido a utilidade de pontos de corte para contagem de plaquetas entre 50.000 e 80.000 células por mm<sup>3</sup> como critério para hospitalização de pacientes com dengue.<sup>38</sup>

A contagem de plaquetas abaixo de 50.000 células por mm<sup>3</sup> foi descrita como associada a extravasamento plasmático, choque e hemorragia.<sup>39</sup> No presente estudo, ter contagem de plaquetas entre 1.000-50.000 células por mm<sup>3</sup> não foi identificado como associado ao óbito por dengue grave. Entretanto, pacientes com dados inválidos de plaquetas apresentaram aumento da chance de óbito por dengue grave. Esse achado permite várias interpretações. Essa categoria de contagem de plaquetas pode incluir erros de registro e/ou digitação, podendo esses erros ocorrerem com maior probabilidade entre os pacientes que foram a óbito mais rapidamente após o contato com os serviços de saúde. Essas duas situações necessitam ser melhor investigadas.

## **Limitações:**

O presente estudo utilizou dados secundários do SINAN, definiu os casos classificados como dengue grave como sua população alvo do estudo e construiu, com base em um delineamento caso-controle, um estudo sobre os fatores associadas ao óbito nessa população. Essa opção metodológica implica em vantagens e limitações. As vantagens estão associadas principalmente a aspectos logísticos e a validade externa alcançada por esse tipo de estudo. Além disso, deve ser destacado o ganho paralelo que estudos desse tipo proporciona para a crítica e aprimoramento dos sistemas de informação oficiais em saúde. No entanto, algumas limitações devem ser objeto de discussão.

A seleção dos casos graves de dengue notificados no SINAN como população alvo do estudo pode ter ocasionado erros classificatórios. Isso por que, é bem provável a existência de diferentes interpretações quanto aos critérios de gravidade e classificação dos casos nos diferentes serviços de saúde e ao longo dos anos da série histórica analisada. No entanto, levando em consideração a relevância de um sistema nacional de notificação e das capacitações e publicações sobre o diagnóstico e manejo clínico de pacientes com dengue existentes no Brasil, acredita-se que esse erro tenha sido minimizado, especialmente em anos mais recentes.

Por se tratar de um estudo com dados secundários da rotina de vigilância epidemiológica, não houve validação de achados clínicos e laboratoriais. Assim, problemas relativos à validade, omissão e outras falhas no preenchimento dos dados podem ter prejudicado a identificação dos casos e das exposições, assim como ter produzido certa heterogeneidade na qualidade entre municípios e UF. A padronização dos procedimentos de coleta, notificação e investigação de casos no ambiente do SINAN e a capacitação contínua de profissionais, vem contribuindo para a melhoria gradativa desse sistema de informação. Além disso, a opção por considerar na análise as categorias de informação “ignorada” nas diferentes variáveis estudadas, visou claramente analisar as omissões produzidas nas notificações do SINAN.

Fatores relevantes de análise para a letalidade por dengue grave, quando ausentes do SINAN, não puderam ser estudados. Nesse sentido, podem ser citados: doenças crônicas associadas (co-morbidades), aspectos imunológicos do paciente, aferição acurada de infecção anterior por Dengue, entre outros. Assim, existe a possibilidade de que fatores prognósticos não analisados sejam importantes para a letalidade de dengue no Brasil. Estudos futuros deverão abordar esse tema.

De maneira semelhante, fatores de confusão, quando ausentes ou pobremente aferidos no SINAN, podem ter ocasionado certo grau de confundimento residual nas análises apresentadas. A utilização de “*proxis*” para fatores associados morte por dengue grave nos diferentes níveis de análise, tais como o uso de escolaridade como marcador de fatores sócio-econômicos e o tempo entre o início dos sintomas e a notificação e hospitalização como marcador de acesso e qualidade dos serviços de saúde, buscou minimizar esse problema.

Além disso, possibilidades de subnotificação e de viés de seleção não podem ser descartadas. Não foram considerados nessa análise os casos de dengue grave com evolução em branco, ignorada ou com erro de digitação no SINAN (n=2.805) e os casos de dengue grave e óbitos não notificados no SINAN. Por outro lado, estudo sobre a concordância das notificações de óbito por dengue entre o SIM e o SINAN demonstrou baixa concordância indicando a possibilidade de subnotificação em ambos os sistemas (Índice Kappa: 19,6%).<sup>40</sup> A subnotificação diferencial (viés causado por erro diferencial na seleção dos sujeitos do estudo, por exemplo, se óbitos com certa exposição tivessem maior probabilidade de notificação do que os demais óbitos) poderia ter distorcido a relação entre as variáveis, chegando a uma situação extrema de produzir ou ocultar associações relevantes. Por outro lado, a subnotificação, não diferencial (entre óbitos/não óbitos e expostos/não expostos), teria pouca responsabilidade na produção das associações encontradas nesse estudo. Além disso, acredita-se que a subnotificação seja um problema menor em se tratando de casos graves de dengue,

população alvo do presente estudo, como já descritos em estudos anteriores.<sup>41</sup> Estudos adicionais (preferencialmente coortes concorrentes) poderão confirmar as associações observadas nesse trabalho a fim de buscar sua reprodutibilidade, consistência e validade.

A análise do presente estudo não se restringiu apenas aos casos confirmados laboratorialmente. Assim, admite-se a possibilidade de casos e óbitos falso-positivos para dengue. Essa opção metodológica, no entanto, visou prevenir erros ainda mais relevantes caso se optasse por trabalhar apenas com os casos confirmados, devido a possibilidade de introdução de viés de seleção mediante a exclusão sistemática de pacientes sem acesso ao diagnóstico laboratorial e de casos ocorridos em períodos epidêmicos quando a confirmação do diagnóstico pode se dar também por vínculo epidemiológico.<sup>42</sup>

## **Conclusão:**

No presente estudo, a probabilidade de morrer, entre pacientes com dengue grave no Brasil, variou significativamente segundo sinais de alerta precoces e tardios relacionados à patogênese da doença, já descritos na literatura. A identificação de grupos mais vulneráveis a morte por dengue grave amplia a relevância dos protocolos clínicos para atenção do paciente com dengue. Por exemplo, a triagem com classificação de risco para pacientes com dengue, recomendada e publicada pelo Ministério da Saúde<sup>35</sup>, constitui uma estratégia fundamental, que se adequadamente implementada, pode contribuir para a redução da letalidade por dengue grave.

Além disso, esse estudo demonstrou a associação entre características demográficas, sócio-econômicas e marcadoras de acesso e organização de serviços de saúde com essa probabilidade de morte, o que fortemente sugere a determinação social desse evento e revela a sua iniquidade na sociedade brasileira. Por exemplo, a maior

letalidade da dengue grave entre indivíduos pretos/pardos, homens, com mais de 50 anos de idade, baixa escolaridade e residentes em áreas rurais precisa ser discutida.

O enfrentamento dessa questão exige o aperfeiçoamento de políticas de saúde que fortaleçam o Sistema Único de Saúde (SUS), promovendo mudanças na gestão e organização do sistema de saúde, bem como na prática da assistência prestada à saúde no país. Para que dessa forma, todo brasileiro tenha acesso a serviços de saúde com profissionais capacitados, disponibilidade de equipamentos, exames (complementares e diagnósticos) e medicamentos para a prestação de assistência de qualidade, com garantia de continuidade do atendimento iniciado na atenção primária de saúde seguindo para a média e alta complexidade, conforme as necessidades do paciente.

Esse é o primeiro estudo que investiga fatores associados ao óbito por dengue entre casos graves no Brasil, a partir dos dados do SINAN. Essa proposta metodológica apresentou validade interna aceitável, além de otimizar grandemente a validade externa dos resultados obtidos, por utilizar dados nacionais com representatividade em todas as unidades federadas brasileiras. O estudo permitiu demonstrar a utilidade do SINAN para a pesquisa epidemiológica, bem como reforçou achados já descritos na literatura e levantou novas hipóteses sobre fatores associados ao óbito por dengue grave no Brasil. Desse modo, os resultados desse estudo podem auxiliar no processo de planejamento e intervenção em saúde nas três esferas de gestão do SUS e apontar objetos futuros de investigação no campo da determinação do óbito por dengue grave.

## Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Dengue Hemorrhagic Fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 1997: 1-58. Disponível em: <http://www.who.int/crs/resources/publications> (Acesso em 11 de fevereiro de 2009).
2. Halstead S. Dengue hemorrhagic fever: two infections and antibody dependent enhancement, a brief history and personal memoir. *Rev. Cubana de Medicina Tropical*, 2002; 54(3):171-79.
3. Sangkawibha N, Rojanasuphot, S, Ahandrik S, Viriyapongse S, Jatanasen S, Salitul V et al. Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak. *The American Journal of Epidemiology* 1984; 120 (5): 653-69.
4. Bravo JR, Guzmán MG, Kouri GP. Why dengue hemorrhagic fever in Cuba? Individual risk factors for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1987; (81): 816-20.
5. Bravo CS, Kourí GP, Gúzman MG. Race: a risk factor for dengue hemorrhagic fever. *Arch. Virol.* 2007; 152:533-42.
6. Wichmann O, Hongsiriwon S, Bowonwatanuwong C, Chotivanich K, Sukyhana Y, Pukrittayakamee S. Risk factors and clinical features associated with severe dengue infection in adults and children during 2001 epidemic in Chonburi, Thailand. *Tropical Medicine and International Health*, 2004; 9 (9): 1022-29.

7. World Health Organization. Report of the meeting of the Scientific Working Group on Dengue (Geneva) 2006; 1-168. Disponível em: [http://www.who.in/tdr/publications/swg-dengue\\_2htm](http://www.who.in/tdr/publications/swg-dengue_2htm). (Acesso em 20 de março de 2009).
8. Guilarde AO, Turchi MD, Siqueira JB Jr, Feres VCR, Rocha B, Levi JE et al. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever among Adults: Clinical Outcomes Related to Viremia, serotypes, and Antibody Response. *The Journal of Infections Diseases* 2008; 197: 817-24.
9. Stephenson JR, Understanding dengue pathogenesis: implications for vaccine design. *Bulletim of the World Health Organization* 2005; 83: 308-14.
10. Siqueira JB Jr, Martelli CM, Coelho GE, Simplício AC, Hatch DL. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil, 1981 - 2002. *Emerging Infectious Diseases* 2005; 11 (1): 48-53.
11. Gubler DJ. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends in Microbiology* 2002; 10 (2):100-3.
12. Monath TP. Dengue: The risk to develop and developing countries. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994; 91: 2395-400.
13. Pan\_American Health Organization. Number of Reported Cases of Dengue & Dengue Hemorrhagic Fever (DHF), Region of the Americas, 2006. <http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/dengue-cases-2006.htm> (Acesso em 20 de março de 2009).



14. Tauil PL. Aspectos críticos do controle da dengue. *Cadernos de Saúde Pública* 2002, 18 (3): 867-71.
15. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica - Capítulo sobre Dengue. 6ª Edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
16. Kleinbaum DG. Logistic Regression: a self-learning text. New York: Springer-Verlag, 1994.
17. Victora CG, Huttly S, Fuchs SC, Olinto MTA. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *International Journal of Epidemiology*, 1997; 26(1): 224-27.
18. Fuchs SC, Victora CG, Fachel J. Modelo Hierarquizado: uma proposta de modelagem aplicada a investigação de fatores de risco para diarreia grave. *Rev. Saúde Pública*, 1996; 30 (2): 168-78.
19. Duarte EC, Bierrenbach AL, Silva Junior JB, Tauil, PL, Duarte EF. Associated factors with deaths among pulmonary tuberculosis patients: a case-control study with secondary data. *J. Epidemiol. Community Health*, 2009; 63 (3): 233-238.
20. SPSS - Statistical package for social science SPSS for Windows. Release 15.0. Chicago, SPP inc, 2007.
21. STATA - Statistical software: Release 8.2. Texas, Stata corp, 2005.

22. Malta DC, Duarte EC, Almeida MF, Dias MAS, Neto OLM, Moura L et al. Lista de causas de morte evitáveis por intervenções do Sistema Único de Saúde do Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 2007; 16 (4): 233-44.
23. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Clinical and Laboratory Characteristics and Risk Factors for Fatality in Elderly Patients with Dengue Hemorrhagic Fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2008, 79(2): 149-53.
24. Lee MS, Hwang KP, Chen TC, Lu PL, Chen TP. Clinical characteristics of dengue and dengue hemorrhagic fever in a medical center of southern Taiwan during the 2002 epidemic. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2006; 39:121-9.
25. García-Riveira EJ, Rigau-Pérez JG. Dengue severity in Elderly in Porto Rico. *Revista Panamericana de la Salud Publica/ Pan American Journal of Public Health* 2003; 13(6): 362-68.
26. Torres EM. Dengue. Tradução do espanhol por Rogério Dias. Rio de Janeiro: Editora Fundação Oswaldo Cruz; 2005.
27. Travassos C, Viacava F, Pinheiro R, Brito AS. Utilização dos serviços de saúde no Brasil: gênero, características familiares e condição social. *Revista Panamericana de la Salud Publica/ Pan American Journal of Public Health* 2002; 11(5/6): 365-73.
28. Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2007: uma análise da situação de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

29. IBGE. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio. IBGE, 2006.
30. Ribeiro MCSA et al. Perfil sócio-demográfico e padrão de utilização de serviços de saúde para usuários e não usuários do SUS - PNAD 2003. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2006; 11(4): 1011 - 22.
31. Hung NT & Lan NT. Improvement of case-management - A key factor to reduce case-fatality rate of Dengue Hemorrhagic Fever in the Southern Viet Nam. *Dengue Bulletin* 2003; 27:114-48.
32. Torres EM. La prevención de la mortalidad por dengue: un espacio y un reto para la atención primaria de salud. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J. Public Health*. 2006; 20(1): 60-73.
33. Pineault R, Daveluy C. Les indicateurs d'utilisation des services de santé. In: Travassos C, Martins M. Uma revisão sobre os conceitos de acesso e utilização de serviços de saúde. *Cadernos de Saúde Pública*. 2004; 20 (Sup 2): S190-8.
34. Whitehead M. The concepts and principles of equity and health. *Int. J. Health Serv*. 1992; 22(3):429-45.
35. Rigau-Pérez JG. Severe dengue: the need for new case definitions. *Personal View. Lancet Infections Diseases* 2006; 6:297-302.
36. Ministério da Saúde. Dengue: Manual de Manejo Clínico - Segunda Edição, Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

37. Rigau-Pérez JG & Laufer MK. Dengue-Related Deaths in Puerto Rico, 1992-1996: Diagnosis and Clinical Alarm Signals. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42: 1241-6.
38. Lye DC, Chan M, LeeV, Leo YS. Do young adults with uncomplicated dengue fever need hospitalization? A retrospective analysis of clinical and laboratory features. *Singapore Med J* 2008; 49(6): 476-80.
39. Hammond SN, Balmaseda A, Perez L, Tellez, Y, Saborío SI, Mercado JC et al. Differences in dengue severity in infants, children and adults in a 3 years hospital-based study in Nicaragua. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2005; 73(6):1063-70.
40. Moraes GH & Duarte EC. Análise da concordância dos dados de mortalidade por dengue em dois sistemas nacionais de informação em saúde, Brasil 2000-2005. [Dissertação de mestrado]. Brasília (DF): Universidade de Brasília, 2009 (dados não publicados).
41. Duarte HHP & França EB. Qualidade dos dados de vigilância epidemiológica da dengue em Belo Horizonte (MG). *Rev. Saúde Pública* 2006; 40 (1): 134-42.
42. Ministério da Saúde. Nota técnica n° 14/2006 (23/02/06): Uso da ficha de notificação em períodos de epidemia. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

## Apêndices

Tabela 1: Características descritivas dos casos de dengue grave notificados no SINAN segundo desfecho (óbito e não óbito) - Brasil, 2000 a 2005

Variáveis	Óbito (n=1.062)		Não óbito (n=11.259)		Total (n=12.321)	
	n°	%	n°	%	n°	%
<b>Sexo</b>						
Masculino	501	47,2%	4.558	40,5%	5.059	41,1%
Feminino	561	52,8%	6.701	59,5%	7.262	58,9%
<b>Faixa etária</b>						
0-14anos	143	13,5%	1.760	15,6%	1.903	15,4%
15-49 anos	645	60,7%	7.951	70,6%	8.596	69,8%
≥ 50 anos	271	25,5%	1.544	13,7%	1.815	14,7%
Ignorado	03	0,3%	04	0,0%	07	0,1%
<b>Raça/cor</b>						
Branca	212	20,0%	3.481	30,9%	3.693	30,0%
Preta/parda	258	24,3%	2.645	23,5%	2.903	23,6%
Amarela	07	0,7%	129	1,1%	136	1,1%
Índigena	0	0,0%	15	0,1%	15	0,1%
Ignorado	585	55,1%	4.989	44,3%	5.574	45,2%
<b>Escolaridade</b>						
≥ 4 anos	386	36,3%	5.118	45,5%	5.504	44,7%
< 4 anos	136	12,8%	902	8,0%	1.038	8,4%
Não se aplica <sup>1</sup>	117	11,0%	1.416	12,6%	1.533	12,4%
Ignorado	423	39,8%	3.823	34,0%	4.246	34,5%
<b>Zona de residência</b>						
Urbana	907	85,4%	10.503	93,3%	11.410	92,6%
Rural	103	9,7%	259	2,3%	362	2,9%
Ignorado	52	4,9%	497	4,4%	549	4,5%
<b>Ano de notificação</b>						
2002 - 2003	626	58,9%	8.391	74,5%	9.017	73,2%
2000 - 2001	240	22,6%	1.267	11,3%	1.507	12,2%
2004 - 2005	196	18,5%	1.601	14,2%	1.797	14,6%
<b>Região de notificação</b>						
Centro-oeste	105	9,9%	4.692	41,7%	4.797	38,9%
Norte/Nordeste	583	54,9%	3.479	30,9%	4.062	33,0%
Sudeste	355	33,4%	2.810	25,0%	3.165	25,7%
Sul	16	1,5%	60	0,5%	76	0,6%
Ignorado	03	0,3%	218	1,9%	221	1,8%
<b>Tempo para Notificação</b>						
0 a 4 dias	477	44,9%	5.859	52,0%	6.336	51,4%
5 a 9 dias	375	35,3%	3.937	35,0%	4.312	35,0%
10 a 30 dias	149	14,0%	1.191	10,6%	1.340	10,9%
31 a 90 dias	43	4,0%	213	1,9%	256	2,1%
Ignorado	18	1,7%	59	0,5%	77	0,6%

1. Não se aplica: anos de escolaridade para menores de 15 anos

Tabela 1 (CONT.): Características clínicas dos casos de dengue grave notificados no SINAN segundo desfecho (óbito e não óbito) - Brasil, 2000 a 2005.

Variáveis	Óbito (n=1.062)		Não óbito (n=11.259)		Total (n=12.321)	
	n°	%	n°	%	n°	%
<b>Sinais e sintomas<sup>4</sup></b>						
Febre + 2	92	8,7%	445	4,0%	537	4,4%
Febre + 3 a 5	470	44,3%	4.527	40,2%	4.997	40,6%
Febre + 6 a 8	362	34,1%	5.879	52,2%	6.241	50,7%
Sem febre/ < 2	138	13,0%	408	3,6%	546	4,4%
<b>Prova do laço</b>						
Negativa	119	11,2%	3.321	29,5%	3.440	27,9%
Positiva	51	4,8%	2.918	25,9%	2.969	24,0%
Não realizado/Ignorado	892	84,0%	5.020	44,6%	5.912	48,0%
<b>Sangramentos leves<sup>5</sup></b>						
Não	498	46,9%	4.768	42,3%	5.266	42,7%
Sim	288	27,1%	4.901	43,5%	5.189	42,1%
Ignorado	276	26,0%	1.590	14,1%	1.866	15,1%
<b>Hematúria</b>						
Não	503	47,4%	7.705	68,4%	8.208	66,6%
Sim	47	4,4%	406	3,6%	453	3,7%
Ignorado	512	48,2%	3.148	28,0%	3.660	29,7%
<b>Hemorragia digestiva</b>						
Não	472	44,4%	7.451	66,2%	7.923	64,3%
Sim	84	7,9%	630	5,6%	714	5,8%
Ignorado	506	47,6%	3.178	28,2%	3.684	29,9%
<b>Sinais de alarme<sup>6</sup></b>						
Nenhum	373	35,1%	5.112	45,4%	5.485	44,5%
Um	277	26,1%	3.531	31,4%	3.808	30,9%
Dois	150	14,1%	902	8,0%	1.052	8,5%
Três	70	6,6%	231	2,1%	301	2,4%
Quatro e mais	54	5,1%	69	0,6%	123	1,0%
Ignorado	138	13,0%	1.414	12,6%	1.552	12,6%
<b>Hematócrito elevado<sup>7</sup></b>						
Não	253	23,8%	5.043	44,8%	5.296	43,0%
Sim	106	10,0%	728	6,5%	834	6,8%
Ignorado	703	66,2%	5.488	48,7%	6.191	50,2%
<b>Derrames cavitários<sup>8</sup></b>						
Não	444	41,8%	6.536	58,1%	6.980	56,7%
Sim	90	8,5%	300	2,7%	390	3,2%
Ignorado	528	49,7%	4.423	39,3%	4.951	40,2%
<b>Plaquetas (células por mm<sup>3</sup>)</b>						
> 100.000	50	4,7%	973	8,6%	1.023	8,3%
50.001 - 100.000	56	5,3%	1.434	12,7%	1.490	12,1%
1.000 - 50.000	102	9,6%	1.090	9,7%	1.192	9,7%
Dados inválidos	635	59,8%	3.768	33,5%	4.403	35,7%
Ignorado	219	20,6%	3.994	35,5%	4.213	34,2%

4: Sinais e sintomas: cefaléia, exantema, dor retro-orbitária, prostração, mialgia, náuseas/vômitos, artralgia, diarreia

5: Sangramentos leves: epistaxe, gengivorragia, petéquias e metrorragia

6: Sinais de alarme: dor abdominal intensa, hipotensão arterial, manifestação neurológica, hepatomegalia dolorosa, choque hipovolêmico, insuficiência hepática, miocardite

7: Hematócrito elevado – Homem:  $\geq 54\%$  Mulher:  $\geq 48\%$  e Criança  $\geq 45\%$  ou diferença entre o maior e menor hematócrito  $\geq 20\%$

8: Derrame cavitário: ascite, derrame pleural ou derrame pericárdico

Tabela 2: Associação entre óbito por dengue grave e fatores demográficos, sócio-econômicos e de contexto epidemiológico - Brasil, 2000 a 2005.

<i>Variáveis</i>	<i>Univariada</i>		<i>Multivariada - PNH<sup>1</sup></i>		<i>Multivariada - MC<sup>2</sup></i>	
	<i>OR<sub>B</sub></i>	<i>IC 95%</i>	<i>OR<sub>H</sub></i>	<i>IC 95%</i>	<i>OR<sub>C</sub></i>	<i>IC 95%</i>
<b>Sexo</b> Masculino	1,00		1,00		-	-
Feminino	<b>0,76</b>	<b>0,67 - 0,86</b>	<b>0,76</b>	<b>0,67 - 0,87</b>	-	-
<b>Faixa etária</b> - 0-14anos	1,00		1,00		1,00	
15-49 anos	0,99	0,82 - 1,20	1,15	0,81 - 1,64	1,18	0,80 - 1,75
≥ 50 anos	<b>2,16</b>	<b>1,74 - 2,67</b>	<b>2,29</b>	<b>1,59 - 3,29</b>	<b>2,01</b>	<b>1,34 - 3,04</b>
Ignorado	<b>9,23</b>	<b>2,04 - 41,64</b>	<b>7,46</b>	<b>1,58 - 35,25</b>	1,29	0,24 - 6,79
<b>Escolaridade</b> ≥ 4 anos	1,00		1,00		1,00	
< 4 anos	<b>1,99</b>	<b>1,62 - 2,46</b>	<b>1,83</b>	<b>1,47 - 2,28</b>	<b>1,44</b>	<b>1,12 - 1,84</b>
Não se aplica <sup>3</sup>	1,09	0,88 - 1,35	1,40	0,94 - 2,08	0,99	0,63 - 1,53
Ignorado	<b>1,46</b>	<b>1,27 - 1,69</b>	<b>1,34</b>	<b>1,14 - 1,58</b>	1,02	0,85 - 1,22
<b>Raça/cor</b> Branca	1,00		1,00		-	-
Preta/Parda	<b>1,60</b>	<b>1,32 - 1,93</b>	<b>1,52</b>	<b>1,25 - 1,84</b>	-	-
Amarela	0,89	0,41 - 1,93	0,86	0,39 - 1,89	-	-
Indígena	-	-	-	-	-	-
Ignorado	<b>1,92</b>	<b>1,63 - 2,26</b>	<b>1,54</b>	<b>1,27 - 1,87</b>	-	-
<b>Epidemia</b> 2002-2003	1,00		1,00		1,00	
Pré 2000 - 2001	<b>2,53</b>	<b>2,16 - 2,97</b>	<b>2,26</b>	<b>1,88 - 2,71</b>	1,04	0,83 - 1,31
Pós 2004 - 2005	<b>1,64</b>	<b>1,38 - 1,94</b>	<b>1,64</b>	<b>1,38 - 1,95</b>	<b>1,40</b>	<b>1,13 - 1,73</b>

1: PNH - Primeiro nível hierárquico. Teste Wald: Faixa etária ( $p \leq 0,001$ ), escolaridade ( $p \leq 0,001$ ), raça/cor ( $p \leq 0,001$ ) e epidemia ( $p \leq 0,001$ )

2: MC - Modelo Completo. Teste Wald: Faixa etária ( $p \leq 0,001$ ), escolaridade ( $p = 0,028$ ), epidemia ( $p = 0,006$ )

3: Não se aplica: anos de escolaridade para menores de 15 anos

Tabela 3: Associação entre óbito por dengue grave e variáveis relacionadas com acesso a serviços de saúde - Brasil, 2000 a 2005.

<i>Variáveis</i>	<i>Univariada</i>		<i>Multivariada - SNH<sup>1</sup></i>		<i>Multivariada - MC<sup>2</sup></i>	
	<i>OR<sub>B</sub></i>	<i>IC 95%</i>	<i>OR<sub>H</sub></i>	<i>IC 95%</i>	<i>OR<sub>C</sub></i>	<i>IC 95%</i>
<b>Vacina Febre Amarela</b> - Não	1,00		1,00		-	-
Sim	<b>0,44</b>	<b>0,36 - 0,52</b>	1,11	0,90 - 1,35	-	-
Ignorado	<b>1,28</b>	<b>1,10 - 1,49</b>	<b>1,48</b>	<b>1,25 - 1,74</b>	-	-
<b>Zona de residência</b> - Urbana	1,00		1,00		1,00	
Rural	<b>4,60</b>	<b>3,62 - 5,84</b>	<b>2,84</b>	<b>2,19 - 3,69</b>	<b>2,07</b>	<b>1,57 - 2,74</b>
Ignorado	1,21	0,90 - 1,62	1,23	0,90 - 1,67	1,13	0,81 - 1,57
<b>Hospitalização</b> - Não	1,00		1,00		1,00	
Sim	<b>2,41</b>	<b>2,01 - 2,88</b>	<b>1,42</b>	<b>1,17 - 1,73</b>	<b>1,59</b>	<b>1,26 - 1,98</b>
Ignorado	<b>2,47</b>	<b>2,09 - 2,92</b>	<b>1,31</b>	<b>1,06 - 1,61</b>	1,00	0,79 - 1,27
<b>Região notificação</b> - Centro-oeste	1,00		1,00		1,00	
Norte e Nordeste	<b>7,48</b>	<b>6,05 - 9,25</b>	<b>4,47</b>	<b>3,50 - 5,70</b>	<b>2,33</b>	<b>1,78 - 3,05</b>
Sudeste	<b>5,64</b>	<b>4,51 - 7,05</b>	<b>3,59</b>	<b>2,80 - 4,62</b>	<b>2,68</b>	<b>2,04 - 3,51</b>
Sul	<b>11,91</b>	<b>6,64 - 21,37</b>	<b>10,77</b>	<b>5,78 - 20,05</b>	<b>4,76</b>	<b>2,42 - 9,36</b>
Ignorado	0,61	0,19 - 1,95	0,74	0,23 - 2,36	1,13	0,32 - 3,88
<b>UF notificação e infecção<sup>3</sup></b> - Igual	1,00		1,00		1,00	
Diferente	<b>1,63</b>	<b>1,08 - 2,46</b>	<b>2,34</b>	<b>1,50 - 3,65</b>	<b>1,97</b>	<b>1,18 - 3,27</b>
Ignorado	<b>0,50</b>	<b>0,44 - 0,57</b>	<b>0,72</b>	<b>0,62 - 0,83</b>	<b>0,62</b>	<b>0,53 - 0,73</b>
<b>Exames laboratoriais<sup>4</sup></b> - Não	1,00		1,00		1,00	
Sim	<b>1,24</b>	<b>1,03 - 1,49</b>	<b>0,75</b>	<b>0,61 - 0,92</b>	<b>0,79</b>	<b>0,63 - 0,99</b>
Ignorado	<b>2,93</b>	<b>2,45 - 3,51</b>	<b>1,49</b>	<b>1,21 - 1,84</b>	<b>1,37</b>	<b>1,09 - 1,72</b>

1: SNH - Segundo nível hierárquico. Teste Wald: vacina FA ( $p \leq 0,001$ ), zona ( $p \leq 0,001$ ), hospitalização ( $p \leq 0,001$ ), região de notificação ( $p \leq 0,001$ ), UF notificação e infecção ( $p \leq 0,001$ ) e exames diagnósticos ( $p \leq 0,001$ )

2: MC - Modelo Completo. Test Wald: zona ( $p \leq 0,001$ ), hospitalização ( $p \leq 0,001$ ), região de notificação ( $p \leq 0,001$ ), UF notificação e infecção ( $p \leq 0,001$ ) e exames diagnósticos ( $p \leq 0,001$ ).

3: UF sigla de Unidade da Federação

4: Exames para confirmação laboratorial de dengue: sorológico (Ig M), patológico (histopatológico ou imunohistoquímica), isolamento viral, PCR, outro



Tabela 4: Associação entre óbito por dengue grave e variáveis relacionadas com alertas precoces de gravidade - Brasil, 2000 a 2005.

<i>Variáveis</i>	<i>Univariada</i>		<i>Multivariada - TNH<sup>1</sup></i>		<i>Multivariada - MC<sup>2</sup></i>	
	<i>OR<sub>B</sub></i>	<i>IC 95%</i>	<i>OR<sub>H</sub></i>	<i>IC 95%</i>	<i>OR<sub>C</sub></i>	<i>IC 95%</i>
<b>Dengue antes - Não</b>	1,00		1,00		1,00	
Sim	1,00	0,80 - 1,25	<b>0,78</b>	<b>0,62 - 0,99</b>	<b>0,72</b>	<b>0,56 - 0,92</b>
Ignorado	<b>3,04</b>	<b>2,64 - 3,51</b>	<b>2,31</b>	<b>1,91 - 2,79</b>	<b>2,31</b>	<b>1,92 - 2,78</b>
<b>Febre + 2 sintomas<sup>3</sup></b>	1,00		1,00		1,00	
Febre + 3 a 5	<b>0,50</b>	<b>0,39 - 0,64</b>	<b>0,72</b>	<b>0,55 - 0,95</b>	<b>0,65</b>	<b>0,49 - 0,87</b>
Febre + 6 a 8	<b>0,29</b>	<b>0,23 - 0,38</b>	<b>0,51</b>	<b>0,38 - 0,67</b>	<b>0,41</b>	<b>0,31 - 0,56</b>
Sem Febre/Febre + < 2	<b>1,63</b>	<b>1,21 - 2,19</b>	<b>1,53</b>	<b>1,10 - 2,13</b>	1,39	0,99 - 1,96
<b>Prova do laço - Negativa</b>	1,00		1,00		1,00	
Positiva	<b>0,48</b>	<b>0,35 - 0,67</b>	<b>0,47</b>	<b>0,33 - 0,66</b>	<b>0,50</b>	<b>0,35 - 0,72</b>
Não realizada/Ignorado	<b>4,95</b>	<b>4,07 - 6,03</b>	<b>2,41</b>	<b>1,94 - 3,00</b>	<b>2,14</b>	<b>1,71 - 2,69</b>
<b>Sangramentos leves<sup>4</sup> - Não</b>	1,00		1,00		1,00	
Sim	<b>0,56</b>	<b>0,48 - 0,65</b>	<b>0,54</b>	<b>0,45 - 0,64</b>	<b>0,40</b>	<b>0,33 - 0,49</b>
Ignorado	<b>1,66</b>	<b>1,41 - 1,94</b>	0,86	0,70 - 1,06	<b>0,48</b>	<b>0,37 - 0,61</b>
<b>Tempo notificação - 0-4 dias</b>	1,00		1,00		1,00	
5-9 dias	<b>1,16</b>	<b>1,01 - 1,34</b>	<b>1,19</b>	<b>1,02 - 1,40</b>	<b>1,31</b>	<b>1,11 - 1,55</b>
10-30 dias	1,53	1,26 - 1,86	1,10	0,88 - 1,36	1,17	0,93 - 1,46
31-90 dias	2,47	1,76 - 3,48	1,28	0,88 - 1,87	1,34	0,90 - 2,00
> 90 dias	<b>3,74</b>	<b>2,19 - 6,40</b>	<b>2,30</b>	<b>1,23 - 4,29</b>	<b>2,11</b>	<b>1,11 - 4,03</b>

1: TNH - Terceiro nível hierárquico. Teste Wald: dengue antes ( $p \leq 0,001$ ), febre + sintomas ( $p \leq 0,001$ ), prova laço ( $p \leq 0,001$ ), sangramentos leves ( $p \leq 0,001$ ) e notificação oportuna ( $p \leq 0,02$ )

2: MC - Modelo Completo. Teste Wald: dengue antes ( $p \leq 0,001$ ), febre + sintomas ( $p \leq 0,001$ ), prova laço ( $p \leq 0,001$ ), sangramentos leves ( $p \leq 0,001$ ) e tempo para notificação ( $p = 0,004$ )

3: Sinais e sintomas: cefaléia, exantema, dor retro-orbitária, prostração, mialgia, náuseas/vômitos, artralgia, diarreia

4: Sangramentos leves: epistaxe, gengivorragia, petéquias e metrorragia

Tabela 5: Associação entre óbito por dengue grave e variáveis relacionadas com alertas de gravidade - Brasil, 2000 a 2005.

Variáveis	Univariada		Multivariada - QNH <sup>1</sup>		Multivariada - MC <sup>2</sup>	
	OR <sub>B</sub>	IC 95%	OR <sub>H</sub>	IC 95%	OR <sub>C</sub>	IC 95%
<b>Hematúria - Não</b>	1,00		1,00		1,00	
Sim	<b>1,77</b>	<b>1,29 - 2,43</b>	1,32	0,89 - 1,97	1,34	0,90 - 1,99
Ignorado	<b>2,49</b>	<b>2,18 - 2,83</b>	<b>2,24</b>	<b>1,68 - 2,97</b>	<b>2,16</b>	<b>1,63 - 2,86</b>
<b>Hemorragia digestiva - Não</b>	1,00		-	-	-	-
Sim	<b>2,10</b>	<b>1,64 - 2,69</b>	-	-	-	-
Ignorado	<b>2,51</b>	<b>2,20 - 2,86</b>	-	-	-	-
<b>Sinais de alarme<sup>3</sup> - Não</b>	1,00		1,00		1,00	
Um	1,07	0,91 - 1,26	1,00	0,83 - 1,21	1,00	0,82 - 1,21
Dois	<b>2,27</b>	<b>1,86 - 2,79</b>	<b>2,01</b>	<b>1,57 - 2,57</b>	<b>1,99</b>	<b>1,56 - 2,54</b>
Três	<b>4,15</b>	<b>3,11 - 5,53</b>	<b>4,86</b>	<b>3,36 - 7,02</b>	<b>4,82</b>	<b>3,34 - 6,96</b>
Quatro e mais	<b>10,72</b>	<b>7,39 - 15,54</b>	<b>11,80</b>	<b>7,47 - 18,62</b>	<b>11,98</b>	<b>7,60 - 18,91</b>
Ignorado	<b>1,33</b>	<b>1,09 - 1,64</b>	<b>0,74</b>	<b>0,56 - 0,98</b>	<b>0,75</b>	<b>0,57 - 0,99</b>
<b>Hematócrito elevado<sup>4</sup> - Não</b>	1,00		1,00		1,00	
Sim	<b>2,90</b>	<b>2,28 - 3,68</b>	<b>2,46</b>	<b>1,85 - 3,28</b>	<b>2,47</b>	<b>1,86 - 3,29</b>
Ignorado	<b>2,55</b>	<b>2,20 - 2,96</b>	<b>1,90</b>	<b>1,55 - 2,33</b>	<b>1,91</b>	<b>1,56 - 2,35</b>
<b>Derrame cavitário<sup>5</sup> - Não</b>	1,00		1,00		1,00	
Sim	<b>4,41</b>	<b>3,42 - 5,69</b>	<b>2,15</b>	<b>1,53 - 3,01</b>	<b>2,11</b>	<b>1,51 - 2,96</b>
Ignorado	<b>1,75</b>	<b>1,54 - 2,00</b>	1,27	0,98 - 1,63	1,24	0,96 - 1,59
<b>Plaquetas &gt; 100.000 (cél./mm<sup>3</sup>)</b>	1,00		1,00		1,00	
50.001 - 100.000	0,75	0,51 - 1,12	<b>0,56</b>	<b>0,36 - 0,87</b>	<b>0,56</b>	<b>0,36 - 0,86</b>
1.000 - 50.000	<b>1,82</b>	<b>1,28 - 2,58</b>	0,90	0,60 - 1,35	0,91	0,61 - 1,35
Dados inválidos	<b>3,27</b>	<b>2,43 - 4,41</b>	<b>1,69</b>	<b>1,18 - 2,42</b>	<b>1,69</b>	<b>1,18 - 2,41</b>
Ignorado	1,06	0,77 - 1,46	1,26	0,85 - 1,88	1,29	0,87 - 1,91

1:QNH - Quarto nível hierárquico. Teste Wald : hematúria ( $p \leq 0,001$ ), sinais de alarme ( $p \leq 0,001$ ), hematócrito elevado ( $p \leq 0,001$ ), derrame cavitário ( $p \leq 0,001$ ) e plaquetas ( $p \leq 0,001$ )

2: MC - Modelo Completo. Teste Wald: hematúria ( $p \leq 0,001$ ), sinais de alarme ( $p \leq 0,001$ ), hematócrito elevado ( $p \leq 0,001$ ), derrame cavitário ( $p \leq 0,001$ ) e plaquetas ( $p \leq 0,001$ )

3:Sinais de alarme: dor abdominal intensa, hipotensão arterial, manifestação neurológica, hepatomegalia dolorosa, choque hipovolêmico, insuficiência hepática, miocardite

4: Hematócrito elevado Homem:  $\geq 54\%$ , Mulher:  $\geq 48\%$ , Criança  $\geq 45\%$ , aumento de 20% entre maior e menor hematócrito

5: Derrames cavitários: ascite, derrame pleural ou derrame pericárdico.

### **ARTIGO 3**

**Análise do efeito da definição de caso em um estudo de caso-controle para a identificação de fatores associados ao óbito por dengue grave no Brasil.**

Moraes GH & Duarte EC

Giselle Hentzy Moraes - Secretaria de Saúde do Distrito Federal

Elisabeth Carmen Duarte - Universidade de Brasília

**Autor para correspondência:**

Giselle Hentzy Moraes

SHIS QI 25 conjunto 02 casa 09

Brasília - DF

CEP: 71.660-220

E-mail: giselle.hm@gmail.com

Artigo finalizado, em fase de preparação para submissão à revista.

## **Análise do efeito da definição de caso em um estudo de caso-controle para a identificação de fatores associados ao óbito por dengue grave no Brasil.**

Moraes GH & Duarte EC

### **Resumo:**

O esclarecimento da dengue como causa de óbito representa um grande desafio, em virtude da inespecificidade do quadro clínico da doença, dificuldades para confirmação diagnóstica, dentre outros fatores. Na rotina de vigilância epidemiológica, este fato pode contribuir para a divergência de dados entre os sistemas de informação oficiais e prejudicar o conhecimento da real magnitude da mortalidade por dengue e de seus determinantes. No estudo epidemiológico o uso de diferentes definições de óbito por dengue pode comprometer a reprodutibilidade de resultados, a validade interna dos estudos e introduzir erros de classificação. Assim esse estudo teve como objetivo analisar o efeito de três diferentes definições de caso (óbito por dengue grave) na investigação de fatores associados ao óbito por dengue grave a partir de um estudo caso-controle. Foram propostos três modelos estatísticos (regressão logística), sendo que para cada um destes, caso foi definido de maneira diferente, como segue: 1) óbito por dengue grave notificado ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 2) óbito por dengue grave notificado ao SINAN com confirmação laboratorial, e 3) óbito pareado nos sistemas de informação SIM e SINAN. Os resultados foram analisados qualitativamente quanto a magnitude e direção da associação, e significância estatística. Ao comparar os resultados obtidos nos três modelos, foram identificadas quatro situações distintas: 1) manutenção da associação protetora com significância estatística nos três modelos, 2) manutenção da associação positiva com significância estatística, 3) manutenção da associação positiva com perda de significância estatística e 4) mudança na direção da associação com ou sem significância estatística. Os resultados concordantes reforçam estudos anteriores sobre alguns determinantes do óbito por dengue grave, e os discordantes alertam para probabilidades diferenciais de notificação dos óbitos por dengue em apenas um ou em

dois sistemas de informação. Possibilidade de viés de seleção também é discutida em relação ao pareamento de óbitos por dengue no SIM e SINAN.

**Analysis of the effect of case definition in a case control study for the identification of factors associated to death by severe dengue in Brazil.**

Moraes GH & Duarte EC

**Abstract:**

The understanding of dengue as the cause of deaths represents a great challenge, due to lack of specificity of the clinical status of the disease, difficulties in confirming the diagnosis, among other factors. In the epidemiological surveillance routine, this fact can contribute to a divergence of data among the systems of official information and harm the knowledge of the real magnitude of mortality by dengue and its determinants. In the epidemiological study the use of different definitions of death by dengue can jeopardize the reproducibility of the results, an internal validity of the studies and introduce classification errors. Thus this study aimed at analyzing the effect of three different definitions of case (death by severe dengue) in the investigation of factors associated to death by severe dengue basing on a case-control study. Three statistical models (logistic regression) were proposed, being that for each one of these, case was defined in a different way, as follows: 1) death by severe dengue notified to the National Disease Notification System (SINAN), 2) death by severe dengue notified to the SINAN with laboratorial confirmation, and 3) paired death in the information systems SIM and SINAN. The results were analyzed qualitatively in relation to the magnitude and direction of the association, and statistical significance. When comparing the results obtained in the three models, four distinct situations were identified: 1) maintenance of the protective association with statistical significance in the three models, 2) maintenance of the positive association with statistical significance, 3) maintenance of positive association with loss of statistical significance and 4) change in the direction with or without statistical significance. The confirming results reinforce former studies about some determinants of death by severe dengue, and the non-confirming results warn about the differential probabilities of notification of deaths by dengue in only one or two information systems. Possibility of selection bias is also discussed in relation to death match by dengue in the SIM and SINAN.

## Introdução

Entre 1990 e 2000, a taxa de letalidade registrada de Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) no Brasil variou entre 1,4% a 44,0% do total de casos de FHD notificados.<sup>1</sup> A importante variação desse indicador pode estar associada ao processo de organização da vigilância da dengue no país e a problemas no preenchimento dos critérios para a classificação dos casos. Em anos mais recentes, as estatísticas demonstram menores oscilações desse indicador; porém com gradual tendência de aumento, colocando o Brasil entre os países das Américas com as maiores taxas de letalidade por FHD (valores entre 5 e 11%).<sup>2,3</sup>

O Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD) preconiza a investigação de todos os óbitos com suspeita de dengue, independente do contexto epidemiológico.<sup>4</sup> Todavia, ainda assim, a confirmação da dengue como causa básica de óbito representa um desafio, visto que a apresentação clínica da doença se confunde com outras patologias, o acesso a confirmação laboratorial por vezes é limitado e mesmo diante da confirmação laboratorial de dengue, não é possível excluir a existência e o protagonismo de outras condições.<sup>5</sup>

Estudo demonstrou que, não são raras às vezes em que pacientes com diagnóstico laboratorial de dengue confirmado, não possuem menção de dengue como causa básica ou associada na declaração de óbito.<sup>5,6</sup> Além disso, mesmo quando na declaração de óbito existe menção a dengue, o resultado do exame laboratorial do caso de dengue notificado ao SINAN pode ter sido negativo, inconclusivo ou não realizado.<sup>6</sup>

Conseqüentemente, são observadas diferenças no número de óbitos por dengue registrados nos diferentes Sistemas de Informação em Saúde oficiais, como por exemplo: o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e Sistema de Informação de Mortalidade (SIM). Esse fato dificulta a estimativa da magnitude real da mortalidade e letalidade por dengue no país, e abre espaço para questionar a validade e cobertura dos óbitos por dengue identificados isoladamente em cada um desses

sistemas. Cabe ainda discutir como o uso de diferentes fontes de notificação de óbitos por dengue pode afetar os resultados sobre os fatores associados a esses óbitos.

Sendo assim, este estudo tem como objetivo a análise e comparação dos fatores associados ao óbito por dengue grave a partir de modelos estatísticos que usam três diferentes definições de óbito (casos) por dengue grave, a saber: óbito por dengue grave notificado ao SINAN (resultados obtidos do estudo de Moraes e Duarte, 2009)<sup>7</sup>, óbito por dengue grave notificado ao SINAN e confirmado por critério laboratorial e, óbito por dengue grave notificado ao SINAN e ao SIM (como causa básica ou associada igual a dengue).

## **Métodos**

Este estudo adota a metodologia descrita por Moraes e Duarte no artigo fatores associados ao óbito por dengue grave no Brasil: um estudo caso-controle com base no SINAN, 2000 a 2005<sup>7</sup>. Brevemente, a população de estudo foi composta por todos os casos de dengue grave notificados ao SINAN (exceto descartados) entre 1° de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2005. O estudo caso-controle foi delineado para investigar a probabilidade de óbito por dengue e uma análise de regressão logística foi executada considerando a hierarquia entre quatro blocos de variáveis ((1) demográficos, sócio-econômicos, de contexto epidemiológico, (2) acesso a ações e serviços de saúde e (3) aspectos clínicos e laboratoriais associados à gravidade).<sup>7</sup>

A partir da definição de casos e controles, três modelos estatísticos foram estimados. Casos foram definidos de três diferentes maneiras para cada um dos três modelos: a) Modelo 1 (M1): pacientes notificados ao SINAN classificados com dengue grave com evolução para óbito (análise anteriormente apresentada por Moraes e Duarte<sup>7</sup>; b) Modelo 2 (M2): pacientes notificados ao SINAN com confirmação laboratorial, classificados com dengue grave e evolução para óbito; c) Modelo 3 (M3): pacientes notificados ao SINAN, classificados com dengue grave, com evolução para óbito e também notificados ao SIM (dengue como causa básica ou associada). Controles foram



assim definidos: Para os M1 e M3, controles foram os pacientes notificados ao SINAN classificados com dengue grave com evolução para cura. Para o M2, controles foram os pacientes notificados ao SINAN e classificados com dengue grave, confirmados laboratorialmente, com evolução para cura. Espera-se que desses três modelos, as definições de “caso” (óbito por dengue grave) adotada no M2 e no M3 representem um maior grau de especificidade para identificação do óbito por dengue quando comparados ao M1.

A partir dessas definições, três modelos de regressão logística multivariados foram estimados. A significância estatística das associações foi avaliada pelo teste Z e a medida de força da associação foi a razão de chances (“Odds Ratio” - OR) ajustada, considerando a hierarquia das variáveis, conforme descrito anteriormente.

A comparação dos três modelos de regressão logística multivariada estimados foi feita de maneira qualitativa pela avaliação quanto à permanência ou divergência da: magnitude da associação (variação no valor absoluto da OR), direção da associação (OR menor ou maior que um) e significância estatística (valor de p e intervalos de confiança de 95% para avaliação de OR=1).

A preparação dos bancos de dados foi realizada com auxílio do Programa Statistical Package for Social Science (SPSS) versão 15.0 e a análise dos dados com o programa STATA versão 8.2.<sup>8,9</sup>

## **Resultados**

Entre 2000 e 2005, foram notificados ao SINAN 12.321 casos de dengue grave, incluindo 1.062 (8,6%) óbitos (grupo de casos do M1). Do total de casos graves, 6.298 (51,1%) casos foram confirmados por critério laboratorial, sendo que destes 488 (7,7%) casos evoluíram para óbito (grupo de casos do M2).<sup>7</sup> Nesse mesmo período, foram

identificados 119 óbitos por dengue concordantes entre o SIM e SINAN (grupo de casos do M3).<sup>6</sup>

Pacientes com dengue grave que evoluíram para óbito caracterizaram-se por ter idade predominantemente na faixa de 15 a 49 anos (óbitos do M1: 60,7%, óbitos do M2: 58,8% e óbitos do M3: 62,2%; tabela1), ser residente em zona urbana (M1: 85,4%, M2: 88,1% e M3: 89,9%), ter sido notificado nas regiões norte e nordeste (M1: 54,9%, M2: 43,2% e M3: 44,5%), entre os anos de 2002 e 2003 (M1: 58,9%, M2: 62,9% e M3: 79,0%).

Além disso, foi observado predomínio de óbitos no sexo feminino no grupo de óbitos dos M1 e M2 (52,8% e 51,2%; tabela 1) e no sexo masculino no grupo de óbitos do M3 (50,4%).

A partir da comparação dos resultados dos três modelos de regressão logística multivariada estimados foram identificados quatro padrões das associações entre as variáveis selecionadas e chance de óbito por dengue, tendo como referência os resultados obtidos inicialmente no M1 (casos=óbitos notificados ao SINAN), como segue: i) Manutenção da associação protetora ( $OR < 1$ ) e da significância estatística nos três modelos; ii) Manutenção de associação positiva ( $OR > 1$ ) e da significância estatística nos três modelos; iii) Manutenção da associação positiva ( $OR > 1$ ) e perda da significância estatística em pelo menos um dos modelos. iv) Mudança na direção da associação e perda da significância estatística em pelo menos um dos modelos.

**i) Manutenção da associação protetora ( $OR < 1$ ) e da significância estatística nos três modelos** (Figura 1): As variáveis que mantiveram associação protetora estatisticamente significativa com óbito por dengue grave nos três modelos de análise foram: sexo feminino ( $OR_{(M1)}$ : 0,76,  $OR_{(M2)}$ : 0,74 e  $OR_{(M3)}$ : 0,62), febre associada com seis ou mais sintomas ( $OR_{(M1)}$ : 0,51,  $OR_{(M2)}$ : 0,54 e  $OR_{(M3)}$ : 0,41), e contagem de plaquetas entre 50.001 e 100.000 células por  $mm^3$  ( $OR_{(M1)}$ : 0,56,  $OR_{(M2)}$ : 0,52 e  $OR_{(M3)}$ : 0,29) quando comparadas às respectivas categorias de referência (sexo masculino,

febre associada com dois sintomas, plaquetas acima de 100.000 células por  $\text{mm}^3$ ). A associação protetora foi mais forte no M3 (óbitos pareados do SINAN e SIM), seguido em geral dos M2 (óbitos confirmados) e M1 (óbitos notificados ao SINAN) (tabela 2 e 3).

**ii) Manutenção de associação positiva ( $\text{OR}>1$ ) e da significância estatística nos três modelos** (Figura 2): Tal comportamento foi observado em relação as variáveis: idade igual ou acima de 50 anos ( $\text{OR}_{(M1)}$ : 2,29,  $\text{OR}_{(M2)}$ : 2,67 e  $\text{OR}_{(M3)}$ : 6,81) comparada a idade de até 14 anos; residência em zona rural ( $\text{OR}_{(M1)}$ : 2,84,  $\text{OR}_{(M2)}$ : 3,58 e  $\text{OR}_{(M3)}$ : 5,25) em relação a zona urbana; hospitalização ( $\text{OR}_{(M1)}$ : 1,42,  $\text{OR}_{(M2)}$ : 1,71 e  $\text{OR}_{(M3)}$ : 7,05) comparado a não menção de hospitalização; prova do laço não realizada ou ignorada ( $\text{OR}_{(M1)}$ : 2,41,  $\text{OR}_{(M2)}$ : 2,21 e  $\text{OR}_{(M3)}$ : 3,69) em comparação a prova do laço negativa; presença de dois sinais de alarme ( $\text{OR}_{(M1)}$ : 2,01,  $\text{OR}_{(M2)}$ : 3,07 e  $\text{OR}_{(M3)}$ : 6,27) tendo como grupo de comparação nenhum sinal de alarme; hematócrito alto ( $\text{OR}_{(M1)}$ : 2,46,  $\text{OR}_{(M2)}$ : 2,63 e  $\text{OR}_{(M3)}$ : 4,11) comparado com não apresentar hematócrito elevado; e notificação na região sudeste ( $\text{OR}_{(M1)}$ : 3,59,  $\text{OR}_{(M2)}$ : 2,04 e  $\text{OR}_{(M3)}$ : 3,73) tendo como referência a região centro-oeste. Para este grupo de variáveis, maior magnitude de associação foi observada no M3, em geral, seguido do M2 (tabela 2 e 3).

**iii) Manutenção da associação positiva ( $\text{OR}>1$ ) e perda da significância estatística em pelo menos um dos modelos** (Figura 2): As variáveis que se comportaram desta maneira foram: Região Sul de notificação ( $\text{OR}_{(M1)}$ : 10,77,  $\text{OR}_{(M2)}$ : 5,34 e  $\text{OR}_{(M3)}$ : 5,67) e Norte e Nordeste ( $\text{OR}_{(M1)}$ : 4,47,  $\text{OR}_{(M2)}$ : 1,16 e  $\text{OR}_{(M3)}$ : 2,01) comparadas com a região centro-oeste; ausência de febre ou febre associada com um sintoma ( $\text{OR}_{(M1)}$ : 1,53,  $\text{OR}_{(M2)}$ : 1,54 e  $\text{OR}_{(M3)}$ : 2,36) comparado a febre associada com dois sintomas; presença de derrames cavitários ( $\text{OR}_{(M1)}$ : 2,15,  $\text{OR}_{(M2)}$ : 2,14 e  $\text{OR}_{(M3)}$ : 1,95) comparado ausência de derrames; unidade federada de notificação diferente do provável local de infecção ( $\text{OR}_{(M1)}$ : 2,34,  $\text{OR}_{(M2)}$ : 2,13 e  $\text{OR}_{(M3)}$ : 1,39) comparado a unidades federadas iguais; notificação acima de 90 dias do início de sintomas ( $\text{OR}_{(M1)}$ : 2,30,  $\text{OR}_{(M2)}$ : 3,61 e  $\text{OR}_{(M3)}$ : 2,40) e entre cinco e nove dias ( $\text{OR}_{(M1)}$ : 1,19,  $\text{OR}_{(M2)}$ : 1,18 e  $\text{OR}_{(M3)}$ : 1,39) em relação ao grupo de referência de zero a quatro dias; e raça/cor preta e parda ( $\text{OR}_{(M1)}$ : 1,52,  $\text{OR}_{(M2)}$ : 1,32 e  $\text{OR}_{(M3)}$ : 1,13) comparada a raça/cor branca. A perda de significância

estatística foi observada principalmente no M3 e eventualmente também no M2 (tabela 2 e 3).

**iv) Mudança na direção da associação e perda da significância estatística em pelo menos um dos modelos** (Figura 3). As variáveis que apresentaram o padrão descrito foram: Notificação nos anos 2000 e 2001 ( $OR_{(M1)}$ : 2,26,  $OR_{(M2)}$ : 1,79 e  $OR_{(M3)}$ : 0,49) e 2004 e 2005 ( $OR_{(M1)}$ : 1,64,  $OR_{(M2)}$ : 1,00 e  $OR_{(M3)}$ : 0,90) em relação a notificações no período de 2002 a 2003; menos de quatro anos de estudo ( $OR_{(M1)}$ : 1,83,  $OR_{(M2)}$ : 1,51 e  $OR_{(M3)}$ : 0,89) comparado a mais de quatro anos de estudo; prova do laço positiva ( $OR_{(M1)}$ : 0,47,  $OR_{(M2)}$ : 0,44 e  $OR_{(M3)}$ : 1,15) tendo como grupo de referência prova do laço negativa; sangramentos leves ( $OR_{(M1)}$ : 0,54,  $OR_{(M2)}$ : 0,69 e  $OR_{(M3)}$ : 1,20) comparado a ausência de sangramentos leves; história de dengue anterior ( $OR_{(M1)}$ : 0,78,  $OR_{(M2)}$ : 0,82 e  $OR_{(M3)}$ : 1,16) em comparação a história negativa de dengue anterior; contagem de plaquetas entre zero e 999 células por  $mm^3$  ( $OR_{(M1)}$ : 1,69,  $OR_{(M2)}$ : 1,44 e  $OR_{(M3)}$ : 0,63) tendo como referência plaquetas acima de 100.000 células por  $mm^3$  e raça/cor amarela ( $OR_{(M1)}$ : 0,86,  $OR_{(M2)}$ : 0,73 e  $OR_{(M3)}$ : 3,54) comparada a raça/cor branca. Perda de significância estatística foi observada no M3 na maioria das associações e, eventualmente, também no M2 (tabela 2 e 3).

## Discussão

Este trabalho usou três diferentes definições de casos (óbitos) para o estudo de fatores associados à chance de óbito por dengue grave no Brasil em desenhos do tipo caso-controle. O modelo 1 (M1) estimado, corresponde ao resultado já apresentado por Moraes e Duarte<sup>7</sup>, acerca da chance de óbito por dengue grave notificado ao SINAN. O modelo 2 (M2) estimado, corresponde a chance de óbito por dengue grave confirmado e notificado ao SINAN. O modelo 3 (M3) estimado, corresponde a chance de óbito por dengue grave notificado ao SINAN e ao SIM.

Espera-se que as definições de caso (óbito) adotadas nos M2 e M3 sejam mais específicas do que aquela adotada no M1. Isso porque na totalidade dos casos de

dengue grave, assim como na totalidade de óbitos notificados ao SINAN, pode existir certa probabilidade de falso-positivos. Probabilidade essa que se espera que seja reduzida quando apenas casos de dengue confirmados laboratorialmente são incluídos, como no M2, ou quando apenas óbitos também notificados ao SIM (M3) são analisados.

Corroborando com esse pressuposto estão os achados de associações já conhecidas anteriormente, identificadas como ainda mais fortes nos modelos M2 e M3, quando comparadas aos resultados do M1 - por exemplo, sexo feminino como protetor, idade igual ou superior a 50 anos como risco, residir em área rural como risco, número de sinais de alarme com um gradiente de risco.

Para essas, e também para um grande conjunto de variáveis, os resultados dos M2 e M3 reforçaram os achados do M1, estimado por Moraes e Duarte, a saber: o aumento da chance de óbito por dengue grave em indivíduos do sexo masculino, com 50 ou mais anos de idade, residentes em zona rural, notificados na região sudeste, hospitalizados, com prova do laço não realizada ou ignorada, com presença de sinais de alarme, hematócrito elevado e também entre indivíduos com precário acesso a ações e serviços (categoria ignorada de hospitalização, raça/cor, história de vacina contra febre amarela e de dengue anterior). E também corrobora a menor chance de óbito por dengue grave em indivíduos com febre associada com seis ou mais sintomas e contagem de plaquetas entre 50.001 a 100.000 células por  $\text{mm}^3$ .

No entanto é importante discutir também as possíveis explicações para os comportamentos não concordantes apresentados por algumas variáveis investigadas em relação ao óbito por dengue grave nos três modelos de estudo.

Por exemplo, houve perda de significância estatística para o aumento da chance de óbito por dengue grave em indivíduos com baixa escolaridade e de raça/cor preta e parda, aliada ao aumento da chance de óbito por dengue grave em indivíduos de raça/cor amarela no M3, quando comparado ao M1. Esses achados levantam a

hipótese de probabilidades diferenciais de notificação do óbito por dengue ao SIM associadas a essas variáveis, possivelmente determinando um viés de seleção. Por exemplo, óbitos por dengue grave em pessoas escolarizadas têm maior probabilidade de resultar em evento notificado aos dois sistemas (SINAN e SIM) do que aqueles ocorridos em pessoas não escolarizadas, devido a diferenciais no acesso ao diagnóstico e atendimento de qualidade, permitindo distorções na análise do M3. Esse fato poderia gerar um excesso artificial de óbitos pareados (SINAN e SIM) nesse grupo de pacientes com dengue grave analisados no M3, o que possivelmente não ocorreu quando apenas os óbitos notificados ao SINAN (M1) foram considerados.

Seguindo nessa mesma lógica, também a perda da significância estatística no M3 (óbitos pareados SINAN e SIM) da associação anteriormente protetora e significativa no M1 (total de óbitos notificados ao SINAN) entre indivíduos com prova do laço positiva (comparados aos negativos) ou com sangramentos leves (comparados aqueles sem sangramentos) e óbito por dengue grave pode ser analisada como sugestivo de viés semelhante de seleção. Por exemplo, é possível supor que pacientes com dengue grave, com prova do laço positiva ou sangramentos, quando falecidos, apresentem maior probabilidade de pareamento entre os sistemas de informação SINAN e SIM, devido a clara caracterização da doença, reduzindo sua associação anteriormente protetora. Por outro lado, óbitos por dengue grave sem essas características podem em algum momento ter passado sem um diagnóstico de certeza de dengue e não terem sido notificados ao SIM com essa causa.

Também a inversão da direção de associação entre óbito por dengue grave e notificação em períodos não epidêmicos (2000-2001 e 2004-2005) no M3 quando comparado ao M1, pode sugerir uma maior probabilidade de subnotificação de óbitos por dengue ao SIM em período não epidêmicos.

Comparados ao M1, é importante destacar que os resultados obtidos do M2 (óbitos por dengue grave confirmada), em geral, se assemelharam mais aos resultados observados no M1 do que aqueles observados no M3 (óbitos pareados no SINAN e SIM). Exceção

que merece destaque refere-se a região de notificação norte e nordeste, onde o padrão de semelhança entre o M2 e M3 pode estar relacionado a possibilidade de diferenciais de acesso (seja para a realização de exames para confirmação laboratorial de dengue - M2 ou da cobertura de óbitos - M3).

Além disso, destaca-se o fato de que nos M2 e M3 existe perda de precisão das inferências feitas, em relação ao M1, devido ao menor número de óbitos analisados e maior amplitude dos IC95%, podendo ter produzido, em alguns casos, a perda de significância estatística. São exemplos dessa situação as análises feitas para a variável Febre associada com (3 a 5 sintomas) e para a variável Tempo para a notificação (5-9 dias) onde a magnitude das associações são semelhantes entre os três modelos, porém com perda de significância estatística nos M2 e M3.

## **Conclusão**

O presente estudo discute o efeito do uso de diferentes definições de caso (“óbito por dengue grave”) para estudos caso-controle que visam analisar as associações da chance de óbito e variáveis selecionadas. Verificou-se que muito dos fatores associados ao óbito por dengue grave, investigados por Moraes e Duarte (repetidos no M1), mantiveram suas associações mesmo diante de definições mais específicas de óbito por dengue (M2 e M3).

Entretanto, os resultados divergentes observados principalmente entre o M1 quando contrastados com o M3, permitiu reflexões sobre a possibilidade de viés de seleção introduzido pela necessidade de pareamento do óbito no SINAN e SIM utilizado no M3 para a análise de algumas variáveis do estudo. Levantou-se a hipótese de que óbitos por dengue grave notificados ao SINAN e SIM, não representam uma amostra aleatória do total de óbitos notificados ao SINAN, podendo para algumas variáveis representar uma distorção importante que deve ser evitada.

## Referências Bibliográficas

1. Ministério da Saúde. Dengue: situação atual e desafios. Disponível em: <http://www.prosaude.org/not/PriSemProll/apresentacoes/Dengue.pdf> (acessado em 22 de junho de 2009)
2. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico da dengue, Janeiro a Dezembro de 2007. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim\\_dengue\\_010208.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_dengue_010208.pdf) (acessado em 22 de junho de 2009)
3. Torres JR & Castro J. The health and economic impact of dengue in Latin América. *Cadernos de Saúde Pública* 2007, 23 (1): S23-31.
4. Ministério da Saúde. Nota técnica n° 14/2006 (23/02/06): Uso da ficha de notificação em períodos de epidemia. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
5. Rigau-Pérez JG & Laufer MK. Dengue-Related Deaths in Puerto Rico, 1992-1996: Diagnosis and Clinical Alarm Signals. *Clinical Infectious Diseases* 2006, 42: 1241-6.
6. Moraes GH & Duarte EC. Análise da concordância dos dados de mortalidade por dengue em dois sistemas nacionais de informação em saúde, Brasil 2000-2005. [Dissertação de mestrado]. Brasília (DF): Universidade de Brasília, 2009 (dados não publicados).
7. Moraes GH & Duarte EC. Fatores associados ao óbito por dengue grave no Brasil: um estudo caso-controle com base no Sistema de Informação de Agravos



de Notificação - 2000 a 2005. [Dissertação de mestrado]. Brasília (DF): Universidade de Brasília, 2009 (dados ainda não publicados).

8. SPSS - Statistical package for social science SPSS for Windows. Release 15.0. Chicago, SPP inc, 2007.
9. STATA - Statistical software: Release 8.2. Texas, Stata corp, 2005.

## Apêndices

Tabela 1: Descrição dos óbitos por dengue grave (total e com confirmação laboratorial) do SINAN e óbitos por dengue notificados ao SINAN e ao SIM, Brasil 2000 a 2005

<i>Variáveis</i>	Óbitos notificados ao SINAN (1.062 óbitos) - M1*		Óbitos notificados ao SINAN com confirmação laboratorial (488 óbitos) - M2*		Óbitos notificados ao SINAN e ao SIM (119 óbitos) - M3*	
	n°	%	n°	%	n°	%
<b>Sexo</b>						
Masculino	501	47,2%	238	48,8%	60	50,4%
Feminino	561	52,8%	250	51,2%	59	49,6%
<b>Faixa etária</b>						
0-14anos	143	13,5%	55	11,3%	08	6,7%
15-49 anos	645	60,7%	287	58,8%	74	62,2%
≥ 50 anos	271	25,5%	144	29,5%	37	31,1%
Ignorado	03	0,3%	02	0,4%	00	-
<b>Raça/cor</b>						
Branca	212	20,0%	105	21,5%	21	17,6%
Preta/parda	258	24,3%	106	21,7%	18	15,1%
Amarela	07	0,7%	02	0,4%	03	2,5%
Indígena	0	-	0	-	00	-
Ignorado	585	55,1%	275	56,4%	77	64,7%
<b>Escolaridade</b>						
≥ 4 anos	386	36,3%	180	36,9%	37	31,1%
< 4 anos	136	12,8%	44	9,0%	07	5,9%
Não se aplica <sup>1</sup>	117	11,0%	44	9,0%	06	5,0%
Ignorado	423	39,8%	220	45,1%	69	58,0%
<b>Zona de residência</b>						
Urbana	907	85,4%	430	88,1%	107	89,9%
Rural	103	9,7%	35	7,2%	10	8,4%
Ignorado	52	4,9%	23	4,7%	02	1,7%
<b>Ano de notificação</b>						
2002 – 2003	626	58,9%	307	62,9%	94	79,0%
2000 – 2001	240	22,6%	96	19,7%	10	8,4%
2004 – 2005	196	18,5%	85	17,4%	15	12,6%
<b>Região de notificação</b>						
Centro-oeste	105	9,9%	59	12,1%	12	10,1%
Norte/Nordeste	583	54,9%	211	43,2%	53	44,5%
Sudeste	355	33,4%	202	41,4%	52	43,7%
Sul	16	1,5%	13	2,7%	01	0,8%
Ignorado	03	0,3%	02	0,6%	01	0,8%

1: Não se aplica: anos de escolaridade para menores de 15 anos

\* M1: modelo 1 (casos: óbitos SINAN), M2: modelo 2 (casos: óbitos SINAN com confirmação laboratorial), M3: modelo 3 (casos: óbitos pareados SINAN e SIM)

Tabela 2: Fatores associados à chance de óbito por dengue grave segundo três definições de óbitos - Brasil, 2000 a 2005.

Variáveis	Óbitos notificados ao SINAN (1.062 óbitos) - M1*		Óbitos notificados ao SINAN com confirmação laboratorial (488 óbitos) - M2*		Óbitos notificados ao SINAN e ao SIM (119 óbitos) - M3*	
	OR <sub>H</sub>	IC 95%	OR <sub>H</sub>	IC 95%	OR <sub>H</sub>	IC 95%
<b>Sexo</b> Masculino	1,00		1,00		1,00	
Feminino	<b>0,76</b>	<b>0,67 - 0,87</b>	<b>0,74</b>	<b>0,61 - 0,89</b>	<b>0,62</b>	<b>0,43 - 0,89</b>
<b>Faixa etária</b> - 0-14anos	1,00		1,00		1,00	
15-49 anos	1,15	0,81 - 1,64	1,31	0,77 - 2,23	2,67	0,85 - 8,34
≥ 50 anos	<b>2,29</b>	<b>1,59 - 3,29</b>	<b>2,67</b>	<b>1,55 - 4,61</b>	<b>6,81</b>	<b>2,13 - 21,76</b>
Ignorado	<b>7,46</b>	<b>1,58 - 35,25</b>	<b>7,14</b>	<b>1,20 - 42,28</b>	-	-
<b>Escolaridade</b> ≥ 4 anos	1,00		1,00		1,00	
< 4 anos	<b>1,83</b>	<b>1,47 - 2,28</b>	<b>1,51</b>	<b>1,05 - 2,16</b>	0,89	0,39 - 2,04
Não se aplica <sup>1</sup>	1,40	0,94 - 2,08	1,32	0,72 - 2,42	1,54	0,40 - 5,87
Ignorado	<b>1,34</b>	<b>1,14 - 1,58</b>	<b>1,48</b>	<b>1,18 - 1,86</b>	<b>1,84</b>	<b>1,17 - 2,88</b>
<b>Raça/cor</b> Branca	1,00		1,00		1,00	
Preta/Parda	<b>1,52</b>	<b>1,25 - 1,84</b>	1,32	0,99 - 1,75	1,13	0,60 - 2,14
Amarela	0,86	0,39 - 1,89	0,73	0,17 - 3,09	<b>3,54</b>	<b>1,03 - 12,16</b>
Indígena	-	-	-	-	-	-
Ignorado	<b>1,54</b>	<b>1,27 - 1,87</b>	<b>1,52</b>	<b>1,16 - 1,98</b>	<b>2,19</b>	<b>1,28 - 3,75</b>
<b>Epidemia</b> 2002-2003	1,00		1,00		1,00	
Pré 2000 - 2001	<b>2,26</b>	<b>1,88 - 2,71</b>	<b>1,79</b>	<b>1,37 - 2,33</b>	<b>0,49</b>	<b>0,25 - 0,97</b>
Pós 2004 - 2005	<b>1,64</b>	<b>1,38 - 1,95</b>	1,00	0,77 - 1,30	0,90	0,51 - 1,57
<b>Vacina Febre Amarela</b> - Não	1,00		1,00		1,00	
Sim	1,11	0,90 - 1,35	0,75	0,55 - 1,03	0,49	0,21 - 1,16
Ignorado	<b>1,48</b>	<b>1,25 - 1,74</b>	<b>1,90</b>	<b>1,50 - 2,41</b>	<b>3,24</b>	<b>1,99 - 5,30</b>
<b>Zona de residência</b> - Urbana	1,00		1,00		1,00	
Rural	<b>2,84</b>	<b>2,19 - 3,69</b>	<b>3,58</b>	<b>2,37 - 5,41</b>	<b>5,25</b>	<b>2,54 - 10,83</b>
Ignorado	1,23	0,90 - 1,67	1,22	0,77 - 1,94	0,32	0,07 - 1,36
<b>Hospitalização</b> - Não	1,00		1,00		1,00	
Sim	<b>1,42</b>	<b>1,17 - 1,73</b>	<b>1,71</b>	<b>1,27 - 2,31</b>	<b>7,05</b>	<b>2,94 - 16,87</b>
Ignorado	<b>1,31</b>	<b>1,06 - 1,61</b>	<b>1,77</b>	<b>1,27 - 2,47</b>	<b>4,79</b>	<b>1,94 - 11,79</b>
<b>Região notificação</b> - Centro-oeste	1,00		1,00		1,00	
Norte e Nordeste	<b>4,47</b>	<b>3,50 - 5,70</b>	1,16	0,83 - 1,63	<b>2,01</b>	<b>1,01 - 4,02</b>
Sudeste	<b>3,59</b>	<b>2,80 - 4,62</b>	<b>2,04</b>	<b>1,46 - 2,84</b>	<b>3,73</b>	<b>1,87 - 7,43</b>
Sul	<b>10,77</b>	<b>5,78 - 20,05</b>	<b>5,34</b>	<b>2,64 - 10,79</b>	5,67	0,64 - 49,62
Ignorado	0,74	0,23 - 2,36	0,37	0,11 - 1,23	0,76	0,09 - 6,11
<b>UF notif. e infecção</b> <sup>2</sup> - Igual	1,00		1,00		1,00	
Diferente	<b>2,34</b>	<b>1,50 - 3,65</b>	<b>2,13</b>	<b>1,30 - 3,47</b>	1,39	0,40 - 4,83
Ignorado	<b>0,72</b>	<b>0,62 - 0,83</b>	<b>0,80</b>	<b>0,64 - 0,99</b>	1,43	0,96 - 2,12

1: Não se aplica: anos de escolaridade para menores de 15 anos

2: UF: Unidade da Federação

\* M1: modelo 1 (casos: óbitos SINAN), M2: modelo 2 (casos: óbitos SINAN com confirmação laboratorial) e M3: modelo 3 (casos: óbitos pareados SINAN e SIM)

Tabela 3: Fatores associados à chance de óbito por dengue grave segundo três definições de óbitos - Brasil, 2000 a 2005.

Variáveis	Óbitos notificados ao SINAN (1.062 óbitos) - M1*		Óbitos notificados ao SINAN com confirmação laboratorial (488 óbitos) - M2*		Óbitos notificados ao SINAN e ao SIM (119 óbitos) - M3*	
	OR <sub>H</sub>	IC 95%	OR <sub>H</sub>	IC 95%	OR <sub>H</sub>	IC 95%
<b>Dengue antes</b> - Não	1,00		1,00		1,00	
Sim	<b>0,78</b>	<b>0,62 - 0,99</b>	0,82	0,57 - 1,19	1,16	0,55 - 2,44
Ignorado	<b>2,31</b>	<b>1,91 - 2,79</b>	<b>2,25</b>	<b>1,73 - 2,92</b>	<b>3,43</b>	<b>2,10 - 5,61</b>
<b>Febre + 2 sintomas</b> <sup>1</sup>	1,00		1,00		1,00	
Febre + 3 a 5	<b>0,72</b>	<b>0,55 - 0,95</b>	0,84	0,58 - 1,24	0,69	0,34 - 1,39
Febre + 6 a 8	<b>0,51</b>	<b>0,38 - 0,67</b>	<b>0,54</b>	<b>0,36 - 0,81</b>	<b>0,41</b>	<b>0,19 - 0,87</b>
Sem Febre/ Febre + < 2	<b>1,53</b>	<b>1,10 - 2,13</b>	1,54	0,97 - 2,46	<b>2,36</b>	<b>1,08 - 5,14</b>
<b>Prova do laço</b> - Negativa	1,00		1,00		1,00	
Positiva	<b>0,47</b>	<b>0,33 - 0,66</b>	<b>0,44</b>	<b>0,28 - 0,70</b>	1,15	0,43 - 3,10
Não realizada/IGN	<b>2,41</b>	<b>1,94 - 3,00</b>	<b>2,21</b>	<b>1,62 - 3,02</b>	<b>3,69</b>	<b>1,64 - 8,29</b>
<b>Sangramentos leves</b> <sup>2</sup> - Não	1,00		1,00		1,00	
Sim	<b>0,54</b>	<b>0,45 - 0,64</b>	<b>0,69</b>	<b>0,54 - 0,87</b>	1,20	0,74 - 1,95
Ignorado	0,86	0,70 - 1,06	<b>1,40</b>	<b>1,04 - 1,90</b>	<b>1,88</b>	<b>1,06 - 3,33</b>
<b>Tempo notificação</b> - 0-4 dias	1,00		1,00		1,00	
5-9 dias	<b>1,19</b>	<b>1,02 - 1,40</b>	1,18	0,94 - 1,49	1,39	0,88 - 2,18
10-30 dias	1,10	0,88 - 1,36	1,18	0,87 - 1,60	1,27	0,70 - 2,28
31-90 dias	1,28	0,88 - 1,87	1,52	0,92 - 2,50	1,93	0,78 - 4,75
> 90 dias	<b>2,30</b>	<b>1,23 - 4,29</b>	<b>3,61</b>	<b>1,60 - 8,11</b>	2,40	0,56 - 10,24
<b>Hematúria</b> - Não	1,00		1,00		1,00	
Sim	1,32	0,89 - 1,97	0,91	0,52 - 1,60	1,90	0,74 - 4,84
Ignorado	<b>2,24</b>	<b>1,68 - 2,97</b>	2,12	0,99 - 4,53	0,95	0,22 - 4,03
<b>Hemorragia digestiva</b> - Não	-	-	1,00		1,00	
Sim	-	-	<b>1,57</b>	<b>1,01 - 2,44</b>	1,77	0,76 - 4,11
Ignorado	-	-	0,91	0,42 - 1,97	3,43	0,81 - 14,46
<b>Sinais de alarme</b> <sup>3</sup> - Não	1,00		1,00		1,00	
Um	1,00	0,83 - 1,21	<b>1,40</b>	<b>1,05 - 1,85</b>	<b>2,65</b>	<b>1,38 - 5,09</b>
Dois	<b>2,01</b>	<b>1,57 - 2,57</b>	<b>3,07</b>	<b>2,17 - 4,36</b>	<b>6,27</b>	<b>2,94 - 13,35</b>
Três	<b>4,86</b>	<b>3,36 - 7,02</b>	<b>7,51</b>	<b>4,60 - 12,25</b>	<b>24,44</b>	<b>9,60 - 62,22</b>
Quatro e mais	<b>11,80</b>	<b>7,47 - 18,62</b>	<b>24,2</b>	<b>13,36 - 44,03</b>	<b>80,36</b>	<b>27,43 - 235,41</b>
Ignorado	<b>0,74</b>	<b>0,56 - 0,98</b>	0,71	0,46 - 1,11	1,40	0,63 - 3,12
<b>Hematócrito elevado</b> <sup>4</sup> - Não	1,00		1,00		1,00	
Sim	<b>2,46</b>	<b>1,85 - 3,28</b>	<b>2,63</b>	<b>1,85 - 3,74</b>	<b>4,11</b>	<b>2,37 - 7,14</b>
Ignorado	<b>1,90</b>	<b>1,55 - 2,33</b>	<b>1,90</b>	<b>1,41 - 2,55</b>	0,93	0,50 - 1,74
<b>Derrame cavitário</b> <sup>5</sup> - Não	1,00		1,00		1,00	
Sim	<b>2,15</b>	<b>1,53 - 3,01</b>	<b>2,14</b>	<b>1,38 - 3,34</b>	1,95	0,85 - 4,45
Ignorado	1,27	0,98 - 1,63	1,41	0,96 - 2,07	<b>3,10</b>	<b>1,43 - 6,70</b>
<b>Plaquetas</b> > 100.000 (cél./mm <sup>3</sup> )	1,00		1,00		1,00	
50.001 - 100.000	<b>0,56</b>	<b>0,36 - 0,87</b>	<b>0,52</b>	<b>0,31 - 0,88</b>	<b>0,29</b>	<b>0,12 - 0,66</b>
1.000 - 50.000	0,90	0,60 - 1,35	0,75	0,46 - 1,23	0,54	0,26 - 1,13
Dados inválidos	<b>1,69</b>	<b>1,18 - 2,42</b>	1,44	0,92 - 2,26	0,63	0,31 - 1,27
Ignorado	1,26	0,85 - 1,88	1,43	0,84 - 2,43	<b>0,28</b>	<b>0,10 - 0,78</b>

1: Sinais e sintomas: cefaléia, exantema, dor retro-orbitária, prostração, mialgia, náuseas/vômitos, artralgia, diarreia

2: Sangramentos leves: epistaxe, gengivorragia, petéquias e metrorragia

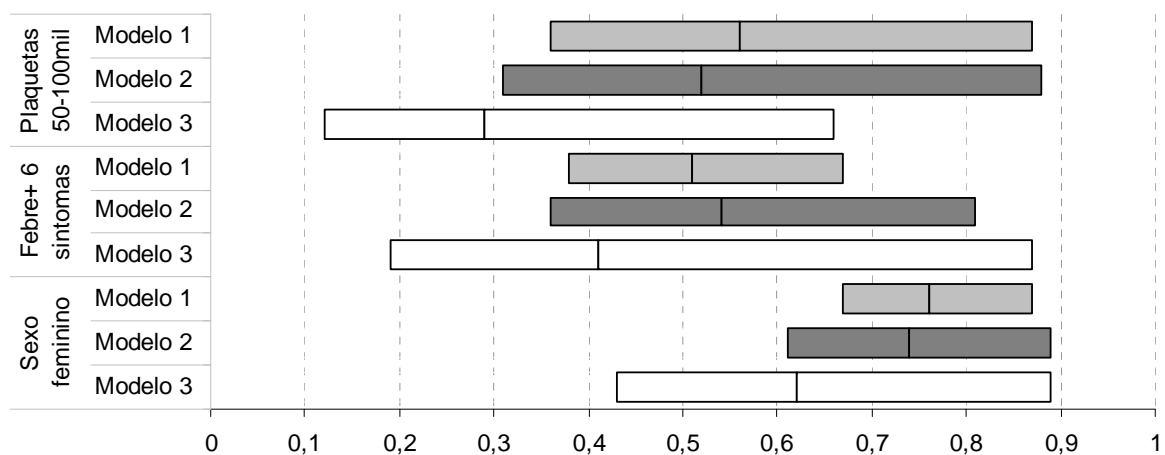
3: Sinais de alarme: dor abdominal intensa, hipotensão arterial, manifestação neurológica, hepatomegalia dolorosa, choque hipovolêmico, insuficiência hepática, miocardite

4: Hematócrito elevado Homem: ≥ 54%, Mulher: ≥ 48%, Criança ≥ 45%, aumento de 20% entre maior e menor hematócrito

5: Derrames cavitários: ascite, derrame pleural ou derrame pericárdico.

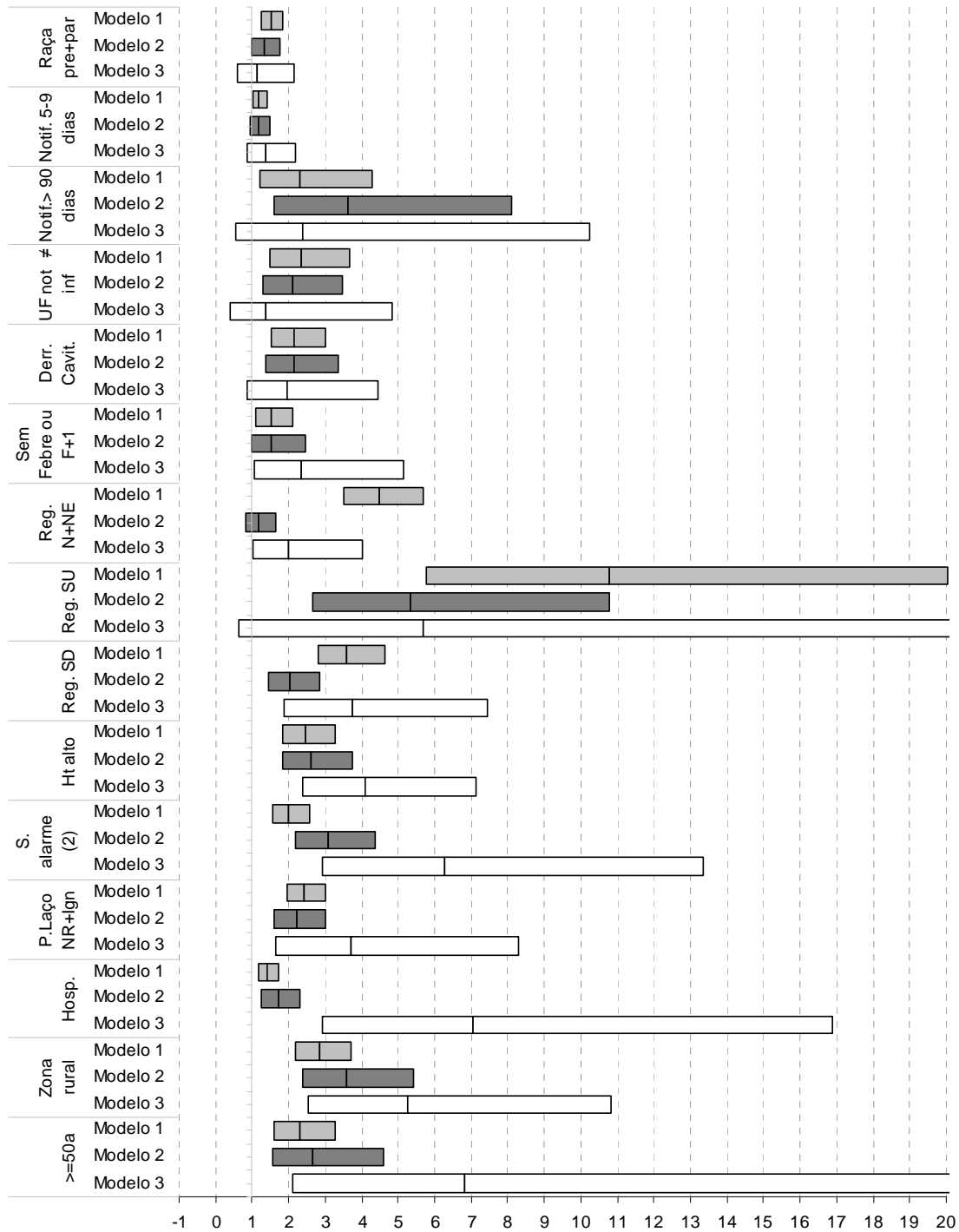
\* M1: modelo 1 (casos: óbitos SINAN), M2: modelo 2 (casos: óbitos SINAN com confirmação laboratorial) e M3: modelo 3 (casos: óbitos pareados SINAN e SIM)

Figura 1: Distribuição do valor de Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança das variáveis que mantiveram associação protetora ( $OR < 1$ ) e significância estatística nos três modelos\*



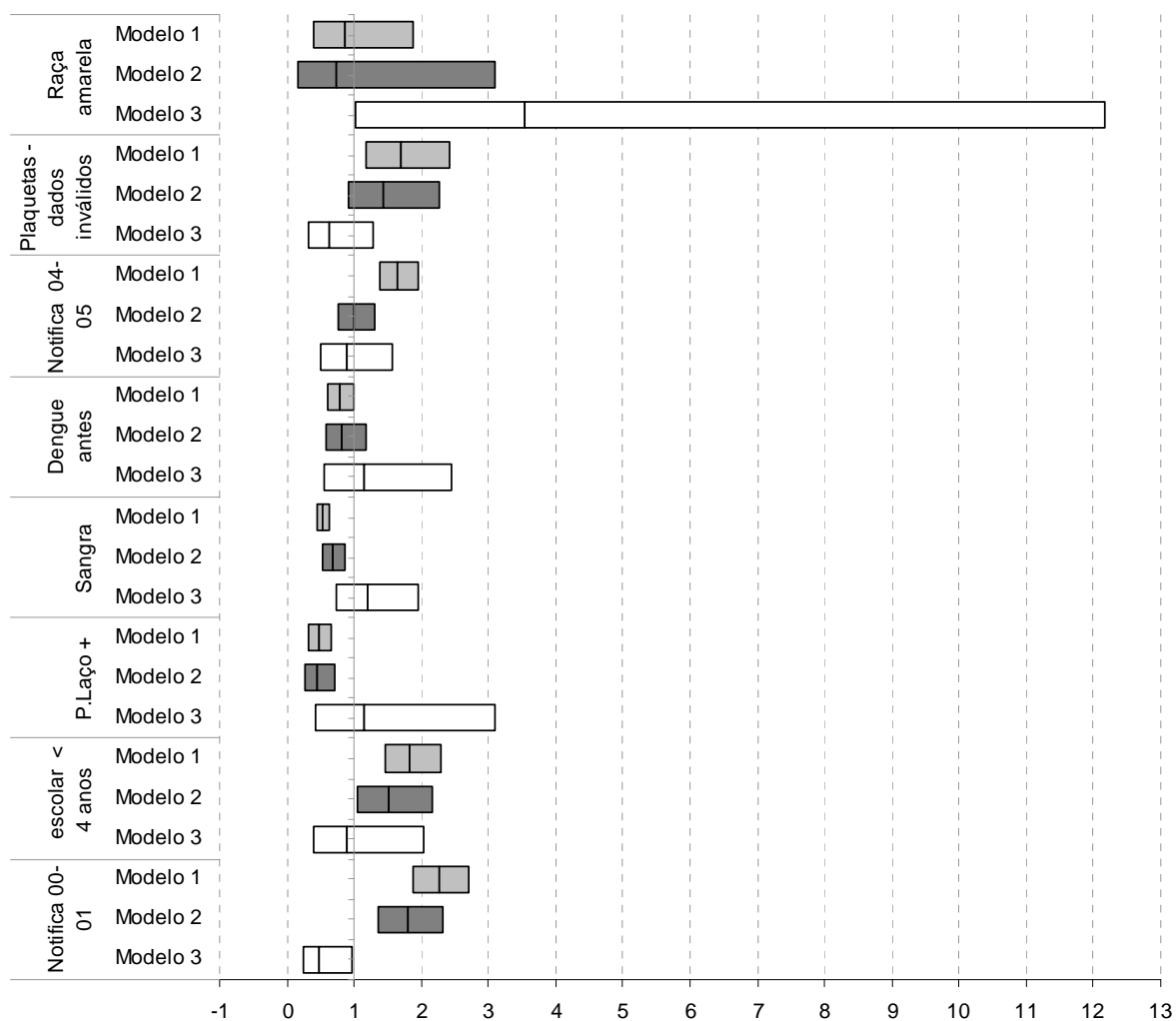
\* Definição de caso - Modelo 1: Óbitos de dengue notificados ao SINAN, Modelo 2: Óbitos com confirmação laboratorial de dengue no SINAN e Modelo 3: Óbitos por dengue concordantes entre o SINAN e SIM

Figura 2: Distribuição do valor de Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança das variáveis que apresentaram associação positiva (OR>1) com e sem significância estatística nos três modelos\*



\* Definição de caso - Modelo 1: Óbitos de dengue notificados ao SINAN, Modelo 2: Óbitos com confirmação laboratorial de dengue no SINAN e Modelo 3: Óbitos por dengue concordantes entre o SINAN e SIM

Figura 3: Distribuição do valor de Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança das variáveis que apresentaram mudança na direção da associação e perda da significância estatística em pelo menos um dos modelos\*



\* Definição de caso - Modelo 1: Óbitos de dengue notificados ao SINAN, Modelo 2: Óbitos com confirmação laboratorial de dengue no SINAN e Modelo 3: Óbitos por dengue concordantes entre o SINAN e SIM

## 5. Considerações Finais

Muito conhecimento foi acumulado sobre dengue ao longo de mais de um século de pesquisas na área. Porém, ainda existem muitas dúvidas a serem esclarecidas, especialmente quanto aos fatores de risco para a doença e fatores prognósticos para gravidade e óbito, que poderiam contribuir com maior efetividade das intervenções e enfrentamento desse problema de saúde pública no mundo.

No Brasil, o aumento recente das formas graves de dengue e da letalidade por Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) ressalta a necessidade de priorizar a investigação dos determinantes dos óbitos por dengue. É amplamente conhecida a evitabilidade do óbito por dengue, especialmente associada ao diagnóstico oportuno e tratamento adequado.<sup>1</sup> Nesse sentido, a vigilância epidemiológica tem um papel fundamental, visto que dispõe de uma grande quantidade de dados e informações que ao serem analisados oportunamente podem produzir conhecimento útil para orientar políticas e ações que visem à prevenção ou redução dos óbitos por dengue.

A partir dos sistemas de informação nacionais do Sistema de Vigilância Epidemiológica (SVE) o presente estudo demonstrou a utilidade dessas fontes para o debate acerca dos fatores associados ao óbito por dengue grave no Brasil. O estudo identificou a associação de características clínicas, laboratoriais, demográficas, sócio-econômicas, marcadoras de acesso e organização de serviços de saúde com a chance de morte por dengue grave, demonstrando a importância de alguns marcadores de gravidade da doença já descritos na literatura, e revelando aspectos relacionados à determinação social desse evento e sua iniquidade na sociedade brasileira.

---

<sup>1</sup> Hung NT & Lan NT. Improvement of case-management - A key factor to reduce case-fatality rate of Dengue Hemorrhagic Fever in the Southern Viet Nam. *Dengue Bulletin* 2003; 27: 114-48.

<sup>2</sup> Malta DC, Duarte EC, Almeida MF, Dias MAS, Neto OLM, Moura L et al. Lista de causas de morte evitáveis por intervenções do Sistema Único de Saúde do Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 2007; 16 (4): 233-44.



Apesar da grande relevância e utilidade dos Sistemas de Informações em Saúde (SIS) integrados ao Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE) do Brasil, o estudo discute ainda a divergência entre o número de óbitos por dengue notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), e a baixa concordância dessas notificações entre esses dois sistemas avaliados. Essa concordância aumenta em períodos com maior notificação de casos de dengue, como nas situações de epidemias, e existem ainda diferenciais importantes identificados entre as Unidades Federadas (UF) brasileiras, com melhores resultados para a região centro-oeste. Também foram estimadas baixas coberturas para os óbitos por dengue grave nos dois sistemas de informação estudados.

Esses resultados, aliados às dificuldades para confirmação da dengue como causa de óbito, motivaram ainda uma análise comparativa do efeito da utilização de diferentes definições de “óbito por dengue grave” em estudos caso-controle para a investigação dos fatores associados ao óbito com base no SIM e SINAN. Nessa etapa, o objetivo foi aumentar a especificidade da definição de “caso” utilizada nesse tipo de estudo, buscando, em certo grau, a exclusão de possíveis falsos positivos, e o aumento da validade da análise. A partir dessa análise, a comparação entre diferentes estratégias de definição de “casos” resultou em comportamento semelhante para a maior parte das variáveis estudadas, exceto pela perda de precisão, devido à redução do tamanho amostral. Porém, o estudo detectou também que com o aumento da especificidade na definição de “óbitos por dengue grave”, algumas associações identificadas mudaram de forma importante, alertando para a possibilidade de viés de seleção produzido por questões associadas a acesso e uso dos serviços de saúde, confirmação laboratorial, e/ou acesso à adequada notificação do óbito no SIM.


As recomendações resultantes dos achados deste estudo são:

- 1) Fomentar maior uso dos SIS para análises epidemiológicas, em especial aquelas que visem contribuir com informações úteis para a ação em saúde.

- 2) Fomentar estudos prospectivos para a validação dos fatores associados ao óbito por dengue grave discutidos no presente estudo, além de estudar outros fatores que não estão contemplados na Ficha de Notificação Individual (FNI) do SINAN, com o intuito de contribuir para a elaboração de protocolos clínicos;
- 3) Validar protocolos clínicos para diagnóstico da dengue, triagem de casos potencialmente graves e manejo clínico adequado do paciente. Particularmente, o presente estudo aponta característica, sinais e sintomas do paciente que podem ser úteis para a definição de estratégias de triagem de casos graves;
- 4) Fortalecer as ações de planejamento e gestão em saúde, integrando a atenção da dengue nos três níveis de gestão, assim como articulando os setores da vigilância (epidemiológica e laboratorial), atenção básica, média e alta complexidade, com vistas à garantia de acesso e qualidade da atenção;
- 5) Debater os diferenciais de acesso a diagnóstico e atenção associados ao óbito por dengue evidenciados nesse estudo, exercendo, em sua plenitude, o princípio da equidade do Sistema Único de Saúde (SUS);
- 6) Ampliar a cobertura e qualidade da notificação do óbito por dengue, mediante o acesso à confirmação laboratorial de todos os casos graves, a realização da investigação de todos os casos graves e óbitos por dengue, a implantação de serviços de verificação de óbito com protocolos de investigação específicos, e aprimoramento das estratégias de vigilância da dengue. Por exemplo, a realização sistemática de busca de notificações de óbitos por dengue em diferentes fontes de dados (Ex. SINAN, SIM e SIH) para ampliar a cobertura da notificação dos sistemas de informação e qualificar as estatísticas a respeito desse agravo. Outro exemplo seria a criação de ferramentas que auxiliam a integração dos diferentes sistemas de informação em saúde;

- 7) Ampliar os estudos sobre a estimativa do número de óbitos por dengue no país, com utilização de pelo menos três fontes de dados (ex: SINAN, SIM e SIH\_SUS) bem como o debate sobre a existência e grau de dependência destes sistemas. Essa informação auxiliaria no uso mais adequado de estatísticas para análise de concordância;
  
- 8) Aprofundar o debate metodológico referente ao efeito do uso de diferentes definições de “casos” em estudos caso-controle, em especial em situações onde a definição do evento estudado é frágil, como no caso do “óbito por dengue grave”.

## ANEXO A - Formulário de Declaração de Óbito



República Federativa do Brasil  
Ministério da Saúde  
1ª VIA - SECRETARIA DE SAÚDE

### Declaração de Óbito

Nº 11307601

Cartório	11 Cartório	Código	21 Registro	31 Data
	41 Município	51 UF	61 Cemitério	
Identificação	71 Tipo de Óbito	81 Óbito Data	91 Hora	101 Naturalidade
	11 Nome do falecido	121 Nome do pai	131 Nome da mãe	
	141 Data de Nascimento	151 Idade	161 Sexo	171 Raça/cor
	181 Estado civil	191 Escolaridade	201 Ocupação habitual e ramo de atividade	
Residência	211 Logradouro (Rua, praça, avenida etc.)	Código	Número	221 CEP
	231 Bairro/Distrito	Código	241 Município de residência	251 UF
Ocorrência	261 Local de ocorrência do óbito	271 Estabelecimento	Código	
	281 Endereço da ocorrência, se fora do estabelecimento ou da residência	Número	291 CEP	
	301 Bairro/Distrito	Código	311 Município de ocorrência	321 UF
Fetal ou menor que 1 ano	<b>PREENCHIMENTO EXCLUSIVO PARA ÓBITOS FETAIS E DE MENORES DE 1 ANO</b>			
	331 Idade	341 Escolaridade	351 Ocupação habitual e ramo de atividade da mãe	361 Número de filhos tidos
	371 Duração da gestação	381 Tipo de Gravidez	391 Tipo de parto	401 Morte em relação ao parto
	411 Peso ao nascer	421 Num. da Decl. de Nascidos Vivos		
Condições e causas do óbito	<b>ÓBITOS EM MULHERES</b>			
	431 A morte ocorreu durante a gravidez, parto ou aborto?	441 A morte ocorreu durante o puerpério?	<b>ASSISTÊNCIA MÉDICA</b>	
	451 Exame complementar?	461 Cirurgia?	471 Recebeu assist. médica durante a doença que ocasionou a morte?	
	<b>CAUSAS DA MORTE</b> <small>ANOTE SOBRENTE UM DIAGNÓSTICO FIDELÍSSIMO</small>			
	<b>PARTE I</b>			
	<b>CAUSAS ANTEREDENTES</b>			
Médico	<b>PARTE II</b>			
	481 Nome do médico	491 CRM	501 O médico que assistiu atendeu ao falecido?	
Mês	511 Meio de contato (Telefone, fax, e-mail etc.)	521 Data do atestado	531 Assinatura	
	<b>PROVÁVEIS CIRCUNSTÂNCIAS DE MORTE NÃO NATURAL (Informações de caráter estritamente epidemiológico)</b>			
	541 Tipo	551 Acidente do trabalho	561 Fonte da informação	

## ANEXO B - Ficha de Notificação e Investigação de Dengue (Frente)

República Federativa do Brasil  
Ministério da Saúde

SINAN  
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO

FICHA DE INVESTIGAÇÃO **DENGUE**

Nº

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação: <input type="checkbox"/> 1 - Individual <input checked="" type="checkbox"/> 2 - Individual	2 Data da Notificação	
	3 Município de Notificação	Código (IBGE)	
	4 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código	
Dados do Caso	5 Agravamento: <b>DENGUE</b> Código (CID10): <b>A 9 0</b>	6 Data dos Primeiros Sintomas	
	7 Nome do Paciente	8 Data de Nascimento	
	9 (ou) Idade: <input type="checkbox"/> 0 - dias <input type="checkbox"/> M - meses <input type="checkbox"/> A - anos	10 Sexo: <input type="checkbox"/> M - Masculino <input type="checkbox"/> F - Feminino <input type="checkbox"/> I - Ignorado	11 Raça/Cor: <input type="checkbox"/> 1 - Branca <input type="checkbox"/> 2 - Preta <input type="checkbox"/> 3 - Amarela <input type="checkbox"/> 4 - Parda <input type="checkbox"/> 5 - Indígena <input type="checkbox"/> 9 - Ignorado
	12 Escolaridade (em anos de estudo concluídos): <input type="checkbox"/> 1 - Nenhuma <input type="checkbox"/> 2 - De 1 a 3 <input type="checkbox"/> 3 - De 4 a 7 <input type="checkbox"/> 4 - De 8 a 11 <input type="checkbox"/> 5 - De 12 e mais <input type="checkbox"/> 0 - Não se aplica <input type="checkbox"/> 9 - Ignorado	13 Número do Cartão SUS	14 Nome da mãe
Dados de Residência	15 Logradouro (rua, avenida, ...)	Código	
	16 Número	17 Complemento (apto., casa, ...)	
	18 Ponto de Referência	19 UF	
	20 Município de Residência	Código (IBGE)	
	21 Bairro	Código (IBGE)	
	22 CEP	23 (DDD) Telefone	
Dados Complementares do Caso	24 Zona: <input type="checkbox"/> 1 - Urbana <input type="checkbox"/> 2 - Rural <input type="checkbox"/> 3 - Urbana/Rural <input type="checkbox"/> 9 - Ignorado	25 País (se residente fora do Brasil)	
	26 Data da Investigação	27 Ocupação / Ramo de Atividade Econômica	
Antecedentes e epidemiológicos	28 Deslocamento (datas e locais frequentados no período de 15 dias anteriores ao início de sinais e sintomas)		
	Data	Município	UF
			País
Dados Clínicos	29 Teve Dengue Antes? <input type="checkbox"/> 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/> 9 - Ignorado	30 Caso Sim: Ano	31 Vacinado Contra Febre Amarela? <input type="checkbox"/> 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/> 9 - Ignorado
	32 Data da Última Dose	33 Febre: <input type="checkbox"/> 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/> 9 - Ignorado	
	34 Data de Início da Febre		
	35 Duração da Febre em Dias		
	36 Prova do Laço: <input type="checkbox"/> 1 - Positiva <input type="checkbox"/> 2 - Negativa <input type="checkbox"/> 3 - Não Realizada		
	37 Outros Sinais e Sintomas: <input type="checkbox"/> Cefaléia <input type="checkbox"/> Dor Retro Orbitária <input type="checkbox"/> Mioalgia <input type="checkbox"/> Artralgia <input type="checkbox"/> Dismúria		
	1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/> 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Exantema <input type="checkbox"/> Prostração <input type="checkbox"/> Náuseas/Vômitos <input type="checkbox"/> Outros: _____		
	38 Manifestações Hemorrágicas Espontâneas: <input type="checkbox"/> Epistaxe <input type="checkbox"/> Gingivorragia <input type="checkbox"/> Hematúria <input type="checkbox"/> Petéquias <input type="checkbox"/> Metrorragia <input type="checkbox"/> Sangramento Gastrointestinal <input type="checkbox"/> Outros: _____		
	39 Derrame Cavitário: <input type="checkbox"/> 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/> 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Ascite <input type="checkbox"/> Derrame Pleural <input type="checkbox"/> Derrame Pericárdico		
	40 Sinais de Alerta e/ou Gravidade: <input type="checkbox"/> 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/> 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Dor Abdominal Intensa <input type="checkbox"/> Hipotensão Arterial/Postural <input type="checkbox"/> Manifestações Neurológicas <input type="checkbox"/> Hepatomegalia Doiorosa <input type="checkbox"/> Choque Hipovolêmico <input type="checkbox"/> Insuficiência Hepática <input type="checkbox"/> Miocardite <input type="checkbox"/> Outros: _____		
	41 Data do Choque ou Hipotensão		

Dengue

CENEPI 02.4 30/05/01



## ANEXO B - Ficha de Notificação e Investigação de Dengue (Verso)

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

**ANEXO C - Carta de Autorização para uso das bases de dados nominais**

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE  
Esplanada dos Ministérios, Bloco: G 1º andar – CEP: 70058-970 – Brasília/DF  
Telefones: (0XX61) 33152812 - [denque@saude.gov.br](mailto:denque@saude.gov.br)

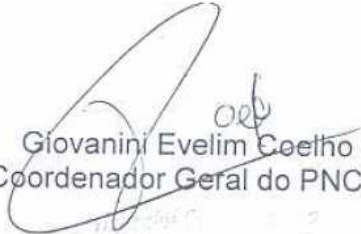
Brasília, 20 de novembro de 2007

**TERMO DE CIÊNCIA DA INSTITUIÇÃO**

A Coordenação Geral do Programa de Controle da Dengue da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde tem conhecimento, apóia a iniciativa e recebeu cópia do Projeto de Pesquisa de Mestrado sobre "Estudo de Fatores Associados a Morte por Dengue no Brasil – 2000 a 2005" da autora **Giselle Hentzy Moraes**, mestranda da Universidade de Brasília.

Desta forma, autorizo para os fins desta pesquisa, a utilização das bases de dados de dengue do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e Sistema de Informação de Mortalidade (SIM).

Atenciosamente,

  
Giovanini Evelim Coetho  
Coordenador Geral do PNCD

### ANEXO C - Carta de Autorização para uso das bases de dados nominais (2)

Desta forma, o(a) **(NOME DA INSTITUIÇÃO)** assume total responsabilidade pelas conseqüências legais pela utilização indevida desta(s) bases de dados, por parte de servidores desta instituição ou por terceiros.

Base	Anos e abrangência (UF)
<input checked="" type="checkbox"/> SIM	2000 - 2005 (todas UFs)
<input type="checkbox"/> Sinasc	
<input checked="" type="checkbox"/> SINAN	2000 - 2005 (todas UFs)
<input type="checkbox"/> _____	

Declaramos que esta(s) base(s) de dados será(ão) usada(s) única e exclusivamente para as seguintes finalidades:

- Verificação/validação dos óbitos por Dengue Clássico e Febre Hemorrágica da Dengue registrados no SIM e SINAN;

- Perfil epidemiológico dos óbitos

Descrever aspectos metodológicos do trabalho a ser realizado com a base de dados que justifique a necessidade de informações de identificação individual:

- Captura e recaptura de óbitos no SIM e SINAN a partir de variáveis de identificação (nome, data de nascimento, sexo e nome da mãe).

Brasília, 27 de novembro de 2006

Técnico(s) Responsável(is) pelo uso e guarda da(s) base(s) de dados solicitada(s):

Nome: Giselle Hentzy Moraes

RG: 1 366 390 CPF: 762.309.101-87

Assinatura: 

Instituição: Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Dengue/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde

Responsável legal (nome): Giovanini Evelim Coelho

RG: 601.185 CPF: 257.370.543.34

Assinatura: 



**ANEXO D - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa**

Universidade de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Comitê de Ética em Pesquisa –CEP/FS

**PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA**

Registro do Projeto: 137/2007

Título do Projeto: “Estudo de fatores associados a morte por dengue no Brasil, 2000 a 2005”.

Pesquisadora Responsável: Giselle Hentzy Moraes

Data de Entrada: 29/11/2007.

Com base nas Resoluções 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética da pesquisa em seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu **APROVAR** o projeto 137/2007 com o título: “Estudo de fatores associados a morte por dengue no Brasil, 2000 a 2005”. Analisado na 11ª Reunião, realizada no dia 11 de dezembro de 2007.

O pesquisador responsável fica, desde já, notificado da obrigatoriedade da apresentação de um relatório semestral e relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 11 de dezembro de 2007.

Prof. Volnei Garrafa  
Coordenador do CEP-FS/UnB

Campus Universitário Darcy Ribeiro  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Cep: 70.910-900