



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Ezequiel Aparecido dos Santos

**Fatores determinantes para óbitos por dengue: estudo
caso-controle**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Enfermagem.

Orientadora: Prof.^a Associada Ilda de Godoy

**Botucatu
2021**

Ezequiel Aparecido dos Santos

Fatores determinantes para óbitos por dengue: estudo
caso-controle

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutor em Enfermagem.

Orientadora: Prof.^a Associada Ilda de Godoy

Botucatu
2021

Ficha catalográfica

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Santos, Ezequiel Aparecido.

Fatores determinantes para óbitos por dengue : estudo caso-controlado / Ezequiel Aparecido Santos. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Ilda de Godoy

Capes: 40400000

1. Dengue. 2. Enfermeiras e enfermeiros. 3. Doenças endêmicas. 4. Epidemias. 5. Epidemiologia. 6. Mortalidade.

Palavras-chave: Dengue; Doenças endêmicas; Enfermeiras e enfermeiros; Epidemias e epidemiologia; Mortalidade.

Ezequiel Aparecido dos Santos

Fatores determinantes para óbitos por dengue: estudo caso-controle

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Enfermagem.

Orientadora: Prof.^a Associada Ilda de Godoy

Comissão examinadora

Prof. Dr. _____

Universidade _____

Prof. Dr. _____

Universidade _____

Prof. Dr. _____

Universidade _____

Botucatu, _____ de _____ de 2021.

Resumo

Santos, Ezequiel Aparecido dos. **Fatores determinantes para óbitos por dengue:** estudo caso-controle. 2021. X f. Tese (Doutorado em Enfermagem) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2021.

Introdução: Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a dengue apresentou elevada incidência nas últimas décadas, assim como a subnotificação dos casos. Comparando 2008 e 2015, os casos triplicaram nas Américas, no Sudeste Asiático e no Pacífico Ocidental, ultrapassando 3,2 milhões de casos. Destes, registrou-se 2,35 milhões nas Américas, sendo 10.200 os casos classificados como dengue grave e 1.181 os pacientes que morreram. **Objetivo:** Analisar os casos com sinais e sintomas, sinais de alarme, gravidade e óbitos. **Métodos:** estudo caso-controle, para identificar os fatores determinantes dos óbitos por dengue, analisando banco de óbitos e casos notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) em 2019. **Resultados:** Observou-se que a variável sexo não foi significativa para o óbito, enquanto o estadiamento para dengue no primeiro atendimento age como fator de proteção, *Odds Ratio* (OR) de (0,03 e $p < 0,05$). Além disso, notou-se que a internação (OR = 9,97), a idade que é considerada uma condição especial (OR = 4,9), diabetes e outras comorbidades (OR = 4,8 e 11,7) se apresentaram como fator de risco com significância estatística ($p < 0,05\%$). **Conclusão:** Com o estudo caso-controle, conclui-se que: a) Atenção Básica não é a principal porta de entrada dos pacientes com dengue, b) falta de valorização dos sinais de alarme e gravidade da dengue principalmente pelos médicos e enfermeiros, c) necessidade monitoramento da infusão de líquidos a beira leito. Neste sentido a prevenção pode evitar a alta taxa de internação, reduzir custos e principalmente a mortalidade por dengue.

Palavras-chave: dengue; doenças endêmicas; mortalidade; epidemias e epidemiologia; enfermeiras e enfermeiros.

Abstract

Santos, Ezequiel Aparecido dos. **Determining factors for dengue deaths:** case-control study. 2021. X f. Thesis (PhD in Nursing) – Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2021.

Introduction: According to the World Health Organization (WHO), dengue had a high incidence in recent decades, as well as underreporting of cases. Comparing 2008 and 2015, cases tripled in the Americas, Southeast Asia and the Western Pacific, surpassing 3.2 million cases. Of these, 2.35 million were registered in the Americas, with 10,200 cases classified as severe dengue and 1,181 patients who died. Objective: To analyze cases with signs and symptoms, alarm signs, severity and deaths. Methods: a case-control study to identify the determinants of deaths from dengue, analyzing the database of deaths and cases reported in the Notifiable Diseases Information System (SINAN) in 2019. Results: It was observed that the gender variable was not significant for death, while staging for dengue in the first visit acts as a protective factor, Odds Ratio (OR) of (0.03 and $p < 0.05$). In addition, it was noted that hospitalization (OR = 9.97), age that is considered a special condition (OR = 4.9), diabetes and other comorbidities (OR = 4.8 and 11.7) were present. as a risk factor with statistical significance ($p < 0.05\%$). Conclusion: With the case-control study, it is concluded that: a) Primary Care is not the main entry point for patients with dengue, b) lack of appreciation of the alarm signs and severity of dengue, especially by doctors and nurses, c) need to monitor the infusion of liquids at the bedside. In this sense, prevention can avoid the high rate of hospitalization, reduce costs and especially dengue mortality.

Keywords: dengue; endemic diseases; mortality; epidemics and epidemiology; nurses and nurses.

Lista de gráficos

Gráfico 1 – Distribuição dos óbitos por dengue, segundo sinais e sintomas, Bauru, 2020	16
--	----

Lista de tabelas

Tabela 1 – Distribuição dos óbitos por dengue, de 01/01/2019 a 30/06/2019, segundo variáveis sociodemográficas, Bauru, 2020	13
Tabela 2 – Coeficiente de mortalidade e letalidade, segundo a faixa etária, Bauru, 2020.....	14
Tabela 3 – Distribuição dos óbitos por dengue, segundo os serviços de saúde, Bauru, 2020.....	14
Tabela 4 – Distribuição dos óbitos por dengue, segundo local de ocorrência e data da notificação, Bauru, 2020.....	15
Tabela 5 – Distribuição dos óbitos por dengue, segundo a data da definição do caso e início dos sintomas, Bauru, 2020.....	15
Tabela 6 – Distribuição dos óbitos por dengue, segundo a comorbidade, Bauru, 2020	16
Tabela 7 – Óbitos por dengue, segundo sinais de alarme clínico, Bauru, 2020 ...	17
Tabela 8 – Distribuição dos óbitos por dengue, segundo os sinais de gravidade, Bauru, 2020.....	17
Tabela 9 – Distribuição dos óbitos por dengue, segundo o tempo dos sinais de alarme, gravidade e sintomas até o óbito, Bauru, 2020	18
Tabela 10 – Distribuição dos óbitos por dengue, segundo sinais de gravidade, Bauru, 2020.....	18
Tabela 11 – Distribuição dos óbitos por dengue, segundo sexo e primeiro atendimento, Bauru, 2020.....	18
Tabela 12 – Distribuição dos casos e controles, segundo condições especiais e comorbidades, Bauru, 2020	19
Tabela 13 – Distribuição dos casos e controles quanto aos sinais e sintomas, Bauru, 2020.....	19
Tabela 14 – Distribuição dos casos e controles quanto à evolução no local de internação, Bauru, 2020	20
Tabela 15 – Distribuição dos casos e controles quanto aos sinais de alarme e gravidade, Bauru, 2020	21

Sumário

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	10
2.1	Geral	10
2.2	Específicos	10
3	MATERIAL E MÉTODOS	11
3.1	Desenho, local do estudo e período	11
3.2	Amostra, critérios de inclusão e exclusão	11
3.3	Variáveis do estudo	12
3.4	Análise dos resultados e estatística	12
4	RESULTADOS	13
5	DISCUSSÃO	22
6	CONCLUSÃO	33
	REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)¹, a dengue apresentou elevada incidência nas últimas décadas, assim como a subnotificação dos casos. Os casos nas Américas, no Sudeste Asiático e no Pacífico Ocidental, em 2008, somaram 1,2 milhões de notificações, enquanto em 2015 ultrapassaram 3,2 milhões de casos. Destes, registrou-se 2,35 milhões nas Américas, sendo 10.200 os casos classificados como dengue grave e 1.181 os pacientes que morreram.

No Brasil, um estudo utilizando as métricas geradas pela *Global Burden of Disease Study* (GBD), nos anos de 2000 a 2015, apontou um aumento de 500% dos óbitos por dengue, de 0,04 a 0,24 por 100.000 habitantes. Em relação à taxa de mortalidade, a pesquisa relatou predomínio nos extremos de idade, isto é, crianças menores de um ano e idosos acima de 65 anos².

Para a OMS¹, a assistência em saúde configura-se como um determinante na redução da taxa de mortalidade por dengue, já que o atendimento dos casos graves da doença, ao serem conduzidos por médicos e enfermeiros experientes, potencializa a redução da taxa de mortalidade de 20% para menos de 1%, sendo a manutenção adequada da reposição volêmica corporal um cuidado fundamental.

O Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD), implantado no Brasil em 2002, define metas para as três esferas de gestão do Sistema Único de Saúde (SUS), com o objetivo de reduzir a infestação do vetor transmissor da dengue – o *Aedes aegypti* –, o número de pessoas infectadas, a letalidade e o número de casos graves de dengue. Inicialmente, o PNCD reuniu dez componentes e, após revisto em 2009, reduziu-se para quatro os componentes considerados essenciais: assistência, vigilância epidemiológica, controle vetorial, comunicação e mobilização social³. Contudo, a incidência da dengue manteve-se estável em todas as faixas etárias e regiões do Brasil, conforme pontuado pelo estudo que avaliou a tendência da incidência da dengue no país, no período de 2002 a 2012⁴.

Em 2015, registrou-se a maior epidemia de dengue da história no Brasil, com 1.649.008 casos prováveis da doença, até a 52ª semana, ou seja, a última semana de dezembro. Nesse período, a região Sudeste registrou o maior número de casos prováveis em relação ao total do país, somando 1.026.226 casos e um percentual de 62,2%, com uma incidência de 1.205,7 casos/100 mil habitantes,

sendo registrados 1.569 casos de dengue grave e 20.329 casos de dengue com sinais de alarme. Somente a região Sudeste apresentou 863 casos graves, 15.000 casos com sinais de alarme e 863 casos de óbitos, com um aumento de 82% em relação ao ano de 2014⁵.

O estado de São Paulo, apresentou 657.903 casos prováveis de dengue com uma incidência de 1.665,7 por 100.000 mil habitantes e 454 óbitos registrados⁵. A cidade de Bauru, registrou 8.494 casos prováveis, 179 casos com sinais de alarme, 13 casos graves e seis óbitos pela doença, nesta epidemia predominou a circulação viral do DENV1⁶.

Em 2019, Bauru registrou 26.221 casos prováveis, 750 casos com sinais de alarme, 68 casos graves e 42 óbitos com a circulação viral do DENV2⁷, com um aumento de 85,7% nos casos de mortes durante a epidemia comparado a 2015.

Neste contexto, torna-se imprescindível investigar e fazer o seguinte questionamento: “quais os fatores determinantes no aumento do número de mortes por dengue durante a epidemia de 2019, no município de Bauru, em São Paulo?”.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar quais foram os fatores determinantes para o óbito por dengue no ano de 2019 notificados nas semanas epidemiológica de 01 a 31 na cidade de Bauru-SP.

2.2 Específicos

- a) caracterizar a epidemia de dengue, a partir dos casos registrados no banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN);
- b) descrever os principais sinais e sintomas, sinais de alerta e gravidade referente à dengue;
- c) identificar os fatores de risco que podem levar a óbito por dengue.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Desenho, local do estudo e período

Este estudo tem caráter retrospectivo, observacional do tipo estudo caso-controle⁸, tendo sido desenvolvido de acordo com o *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies*⁹. Para identificar os fatores determinantes dos óbitos por dengue, na semana epidemiológica 01 a 31 do ano de 2019, no município de Bauru – localizado na região centro-oeste do estado de São Paulo, Brasil –, esta pesquisa se deu mediante o consentimento do responsável e aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, sob o número do parecer: 3.634.270.

3.2 Amostra, critérios de inclusão e exclusão

Para a inclusão dos indivíduos no estudo, foram utilizados dados secundários vinculados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação *on line* (SINAN *on-line*) e ao banco de investigação de óbitos, base local da Secretaria Municipal de Saúde de Bauru. Foram avaliados nestes bancos os sinais clínicos, de alarme, casos graves e o manejo clínico dos casos. Para o estudo, foi composto um grupo com casos de indivíduos que vieram a óbito e outro controle com pessoas que contraíram a doença.

Na estratégia metodológica, todos os controles foram selecionados para cada caso entre os pacientes que foram infectados na mesma semana epidemiológica, bem como com comorbidades (diabetes, doença hematológica, doença hepática, doença renal crônica, hipertensão, doença autoimune, doença ácido péptica, cardiopatia) semelhantes aos casos. Os óbitos que foram considerados no estudo seguiram os seguintes critérios: data do início dos sintomas nas semanas epidemiológicas de 01 a 31 de 2019 e residentes de Bauru.

Os critérios de exclusão foram os óbitos de pacientes ocorridos em Bauru, mas com outro local de residência, óbitos ocorridos em Bauru ou em outro local se o local provável de infecção não for do Município de Bauru e, ainda, os óbitos

ocorridos em Bauru no mesmo período do paciente com diagnóstico de dengue, no qual a consequência direta do óbito não foi a dengue.

3.3 Variáveis do estudo

As variáveis biológicas analisadas foram: sexo, doenças preexistentes (comorbidades), início dos sintomas e primeiro atendimento no serviço de saúde, sinais vitais (Pressão Arterial (PA) e frequência cardíaca), sinais e sintomas, sinais de alarme (dor abdominal intensa e contínua, sangramentos espontâneos, hipotensão postural/lipotimia), diminuição da diurese, hipotermia, vômitos persistentes e desconforto respiratório, sinais de choque e/ou gravidade (hipotensão arterial (< 10 mmHG), PA convergente (PA diferencial < 20 mmHG), extremidades frias, cianose, pulso rápido e fino, enchimento capilar lento (> 2 segundos)).

3.4 Análise dos resultados e estatística

A técnica utilizada para as análises foi um modelo logístico em medidas simples, considerando o desfecho óbito por dengue, como variável resposta às demais variáveis explanatórias. Para cada caso foi selecionado dois controles (1:2), sendo no total 32 casos e 64 controles, um grupo caso e um grupo controle. Foi realizada a análise regressão logística multivariada, o banco de dados foi construído em uma planilha Excel for Windows 2010 e estes foram analisados pelo programa *Statistical Analysis System* for Windows (SAS).

4 RESULTADOS

No estudo, dos 32 óbitos por dengue todos foram investigados e encerrados, sendo que 43,75% se deram com exame *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) com isolamento viral para DENV2 e 56,25% por técnica do MAC-Elisa. Do total de óbitos, todos decorreram da evolução para dengue grave, dos quais 3,1% ocorreram na residência com quadro hemorrágico e, os demais, em instituições de saúde públicas e privadas do município, sendo 15,6% deles em unidades de emergência e 81,2% no serviço hospitalar.

Na pesquisa, foi observado que 53,1% dos pacientes do sexo masculino, apresentou a maior frequência de óbitos pelo agravo, com a mediana de idade de 80 anos, sendo que estes indivíduos apresentaram sintomas de um dia e meio até o primeiro atendimento, enquanto a evolução para o óbito ocorreu em 13 dias após o início dos primeiros sintomas (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos óbitos por dengue, de 01/01/2019 a 30/06/2019, segundo variáveis sociodemográficas, Bauru, 2020

Variáveis	N	%
Masculino	17	53,1
Feminino	15	46,8
	Mediana	Intervalo*
Idade, anos	80	24 - 108
Início dos sintomas, dias – Tempo do 1º atendimento	1,5	0 - 13
Tempo do óbito – Início dos sintomas, dias	13	2 - 38

*mínimo/máximo

A taxa de mortalidade prevaleceu na faixa etária de 80 a 89 anos e 90 anos a mais, com coeficiente de mortalidade de 223,18 e 457,67 óbitos por 100.000 habitantes, ao passo que a taxa de letalidade foi de 0,052 e 0,016, respectivamente, com uma letalidade total de 0,128%, ou seja, menor que 1% (Tabela 2).

Tabela 2 – Coeficiente de mortalidade e letalidade, segundo a faixa etária, Bauru, 2020

Faixa etária	Óbitos	População	Coeficiente de mortalidade	Taxa de letalidade
20 a 29	1	61.803	1,62	0,004
30 a 39	1	55.620	1,80	0,004
40 a 49	3	48.968	6,13	0,012
50 a 59	3	39.248	7,64	0,012
60 a 69	3	24.156	12,42	0,012
70 a 79	4	14.554	27,48	0,016
80 a 89	13	5.825	223,18	0,052
90 + anos	4	874	457,67	0,016
Bauru	32	376.818	8,49	0,128

Fonte: autor (2020).

No que se refere à distribuição pelo tipo de atendimento prévio a internação, nota-se que 78,1% dos indivíduos foram atendidos no serviço de urgência e emergência e, destes, 84,5% foram hospitalizados e 53,1% foram referenciados para outro serviço, sendo que 65,6% deles procuraram o serviço por demanda espontânea. A mediana de atendimentos prévios antes da internação foi de um dia, sendo que o primeiro atendimento até a internação variou dois dias e o tempo de internação atingiu uma mediana de cinco dias (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição dos óbitos por dengue, segundo os serviços de saúde, Bauru, 2020

Tipo de atendimento prévio	N	%
Urgência/emergência		
Sim	25	78,1
Não	7	-
Internação		
Sim	27	84,5
Não	5	15,5
Referenciado outro serviço		
Sim	17	53,1
Não	15	46,9
Demanda espontânea		
Sim	21	65,6
Não	11	34,4
	Mediana	Intervalo
Nº de atendimentos prévios	1	0 a 2
Tempo do 1ª atendimento – Internação, dias	2	0 a 11
Tempo de internação, dias	5	1 a 34

*mínimo/máximo

Concernente à distribuição dos óbitos por dengue, 53,1% ocorreram no serviço público, 15,6% foram notificados após o mesmo, 3,1%, se deram no dia do ocorrido e 81,2% foram notificados oportunamente antes da morte pelo agravo. (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição dos óbitos por dengue, segundo local de ocorrência e data da notificação, Bauru, 2020

Estabelecimento de saúde	N	%
Local de ocorrência		
Privado	15	46,9
Público	17	53,1
Data de notificação		
Casos notificados após o óbito	5	15,6
Casos notificados na data do óbito	1	3,1
Casos notificados antes do óbito	26	81,2

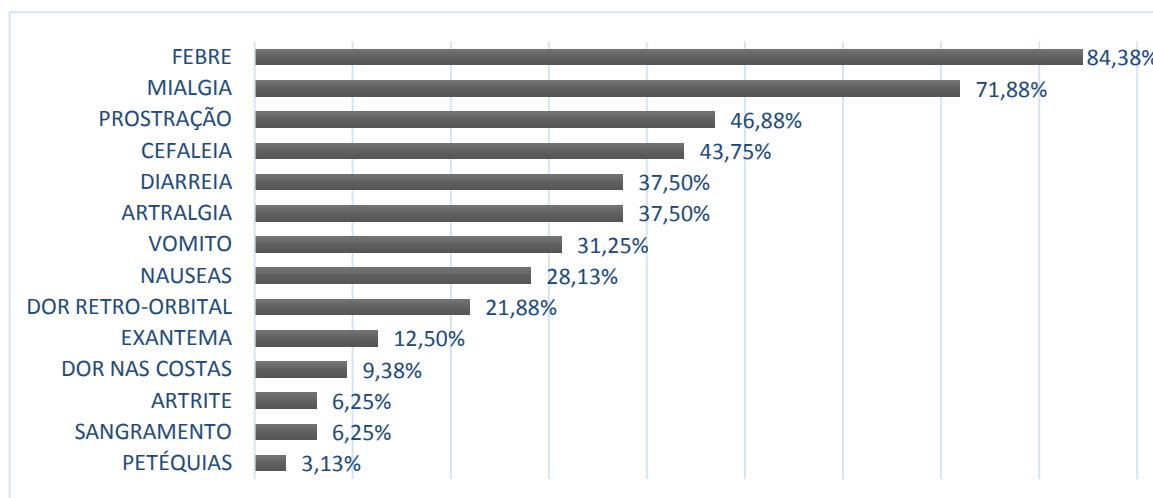
Dos indivíduos que foram a óbito, 65,6% atendiam à definição de caso de dengue no primeiro atendimento. A mediana entre o início dos sintomas ao aparecimento dos sinais de alarme foi de quatro dias, ao passo que o tempo do início dos sintomas até o aparecimento dos sinais de gravidade foi de seis dias (Tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição dos óbitos por dengue, segundo a data da definição do caso e início dos sintomas, Bauru, 2020

Variáveis	N	%
Atendia à definição de caso no 1º atendimento		
Sim	21	65,6
Não	11	34,4
	Mediana	Intervalo
Tempo do início de sintomas – sinal de alarme, dias	4	0 - 30
Tempo de início dos sintomas – sinal de gravidade, dias	6	1 - 37

Os sinais e sintomas mais comuns com maior frequência, nos indivíduos que evoluíram a óbito foram a febre e mialgia, verificadas, respectivamente, em 84,38% e 71,88% dos casos (Gráfico 1).

Figura 1 – Distribuição dos óbitos por dengue, segundo sinais e sintomas, Bauru, 2020



Em relação às comorbidades, 75% dos pacientes que evoluíram a óbito apresentavam alguma comorbidade, sendo que Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) estava presente em 46,9% dos indivíduos, seguido de Diabetes Mellitus (DM) com 31,2% e cardiopatia, com um total de 21,9%. Tais fatores classificam estes pacientes como grupo de risco para complicações, na dengue (Tabela 6).

Tabela 6 – Distribuição dos óbitos por dengue, segundo a comorbidade, Bauru, 2020

Variáveis	N	%
Comorbidades	24	75,0
Hipertensão	15	46,9
Diabetes	10	31,2
Cardiopatia	7	21,9
DPOC*	3	9,4
Insuficiência renal	3	9,4
Outras**	4	12,0

*Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

**Asma, cirrose, doença hematológica e hepatopatias.

Quanto aos pacientes que evoluíram a óbito, todos apresentaram algum tipo de sinal de alarme, sendo os mais frequentes: plaquetopenia (90,6%), letargia e/ou irritabilidade (40,6%) e sangramento de mucosa (34,4%) (Tabela 7).

Tabela 7 – Óbitos por dengue, segundo sinais de alarme clínico, Bauru, 2020

Variáveis	N	%
Sinais de alarme	32	100
Plaquetopenia	29	90,6
Letargia e/ou irritabilidade	13	40,6
Sangramento de mucosa	11	34,4
Acúmulo de líquido	6	18,8
Dor abdominal	6	18,8
Hipotensão	6	18,8
Vômitos persistentes	6	18,8
Aumento do hematócrito	5	15,6
Hepatomegalia	2	6,2

Os sinais de gravidade estavam presentes em 96,9% dos indivíduos, sendo que 59,3% apresentaram acúmulos de líquidos no terceiro espaço, principalmente na região abdominal, seguido de hipotensão (56,2%), taquicardia (34,4%) e alterações do nível de consciência (31,2%) (Tabela 8).

Tabela 8 – Distribuição dos óbitos por dengue, segundo os sinais de gravidade, Bauru, 2020

Variáveis	N	%
Sinais de gravidade	31	96,9
Acúmulo de líquidos	19	59,3
Hipotensão	18	56,2
Taquicardia	11	34,4
Alteração da consciência	10	31,2
Melena	6	18,7
Pulso débil	6	18,7
Extremidades frias	5	15,6
Hematêmese	5	15,6

O tempo de início dos sinais de alarme até o óbito teve uma mediana de cinco dias e, em relação aos sinais de gravidade até o óbito, a mediana foi de um dia, chegando até 32 dias de internação, no entanto, a partir do início dos sinais e sintomas até o óbito, a mediana foi de 13 dias (Tabela 9).

Tabela 9 – Distribuição dos óbitos por dengue, segundo o tempo dos sinais de alarme, gravidade e sintomas até o óbito, Bauru, 2020

Variáveis	Mediana	Intervalo
Tempo entre o sinal de alarme – Óbito, dias	5	0 - 34
Tempo entre o sinal de gravidade – Óbito, dias	1	0 - 32
Tempo entre o início de sinais e sintomas – Óbito, dias	13	2 - 18

O número de pacientes que apresentaram complicações durante a internação foi de 75%, sendo que insuficiência respiratória esteve presente em 50% dos casos, pneumonia em 25% e a insuficiência renal se agravou em 12,5% deles. Outras complicações apontadas foram Edema Agudo de Pulmão (EAP), Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) e taquidispnéia, que somaram 25% (Tabela 10).

Tabela 10 – Distribuição dos óbitos por dengue, segundo sinais de gravidade, Bauru, 2020

Variáveis	N	%
Complicação		
Sim	24	75,0
Não	8	25,0
Insuficiência respiratória	16	50,0
Pneumonia	6	25,0
Insuficiência renal	4	12,5
Insuficiência cardíaca	3	9,4
Outras (EAP, AVCI, taquidispnéia)	6	25,0

Quanto ao sexo dos indivíduos estudados, este não foi significativo para o óbito. No primeiro atendimento, as variáveis demanda espontânea e definição clínica para dengue, ou seja, reconhece os sinais e sintomas apresentados como provável infecção por dengue, estes agem como fator de proteção para se evitar o óbito, com um Odds Ratio (OR) de 0,3 – IC95% (0,11 - 0,86) e 0,03– IC95% (0,003 - 0,25) (Tabela 11).

Tabela 11 – Distribuição dos óbitos por dengue, segundo sexo e primeiro atendimento, Bauru, 2020

Sexo	Caso	Controle	OR	IC* 95%	P-valor
Masculino	17	24	1,88	0,80 - 4,46	0,14
Feminino	15	40			
Primeiro atendimento					
Demanda espontânea	21	55	0,31	0,11 - 0,86	0,02
Definição clínica para dengue	21	63	0,03	0,003 - 0,25	< 0,0001
Definida internação	24	43	1,46	0,56 - 3,08	0,43
Referenciada internação	17	24	1,88	0,80 - 4,46	0,14

Internação	26	43	2,12	0,75 - 5,93	0,15
Atendimento prévio à internação	22	41	1,23	0,50 - 3,05	0,65
Nº de atendimento prévio à internação	15	33	0,83	0,35 - 1,93	0,66

*Intervalo de Confiança.

Quanto ao risco para óbito relacionado às condições especiais e comorbidades, a idade como condição especial apresenta risco para óbito, principalmente em indivíduos com 60 anos ou mais, como se observa os dados com OR de 5,00. A diabetes e outras comorbidades também se apresentam como fatores de risco para óbito com OR de 3,18 – IC95% (1,11 - 9,11) e 7,96 – IC95% (1,97 - 32,00). (Tabela 12).

Tabela 12 – Distribuição dos casos e controles, segundo condições especiais clínicas ou comorbidades, Bauru, 2020

Variáveis	Caso	Controle	OR	IC 95%	P-valor
Condição especial clínica					
Condição especial idade	24	24	5,00	1,94 - 12,89	0,0005
Condição especial outras	3	2	3,21	0,51 - 20,25	0,19
Comorbidades					
Hipertensão	15	20	1,94	0,81 - 4,64	0,13
Diabetes	10	8	3,18	1,11 - 9,11	0,03
Cardiopatía	7	7	2,28	0,72 - 7,19	0,15
Outras comorbidades	9	3	7,96	1,97 - 32,00	0,001

Entre os sinais e sintomas, prostração é um fator de risco para óbito com OR de 17,94 – IC95% (4,64 - 69,28), enquanto dor nas costas, cefaleia, petéquias e artrite agem como fator de proteção (Tabela 13).

Tabela 13 – Distribuição dos casos e controles quanto aos sinais e sintomas, Bauru, 2020

Variáveis	Caso	Controle	OR	IC 95%	P-valor
Sinais e Sintomas					
Sangramento	2	4	1,00	0,17 - 5,77	1,00
Prostração	15	3	17,94	4,64 - 69,28	< 0,0001
Vômitos	10	24	0,76	0,31 - 1,87	0,55
Náuseas	9	30	0,43	0,17 - 1,07	0,07
Mialgia	23	49	0,78	0,29 - 2,05	0,62
Febre	27	49	1,65	0,54 - 5,04	0,37
Exantemas	4	14	0,51	0,15 - 1,70	0,27
Dor retro orbital	7	22	0,53	0,20 - 1,43	0,21
Dor nas costas	3	22	0,20	0,05 - 0,72	0,008
Diarreia	12	1	37,8	4,62 - 309,00	< 0,0001

Cefaleia	14	42	0,38	0,16 - 0,93	0,03
Petéquias	1	12	0,14	0,02 - 1,13	0,03
Artrite	2	15	0,21	0,04 - 0,99	0,03
Artralgia	12	20	1,32	0,54 - 3,20	0,54

O paciente com suspeita de dengue, quando em observação em um serviço da Rede de Urgência e Emergência (RUE), apresenta um fator protetor em relação ao óbito por dengue com OR 0,11 – IC95% (0,02 - 0,51), quando este é internado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), este apresenta um risco de morte com um OR 15,0 – IC95% (4,39 - 51,14). Na presença de complicação durante a internação, a insuficiência respiratória se apresenta como um fator de risco, sendo OR de 20,33 – IC95% (5,27 - 78,47).

Quanto ao uso de medicações, outros fármacos agem como fator protetor, sendo OR de 0,21 – IC95% (0,07 - 0,61), ao passo que a hidratação venosa apresenta um OR de 7,32 – IC95% (1,60 - 33,61), sendo este um fator de risco para o óbito (Tabela 14).

Tabela 14 – Distribuição dos casos e controles quanto à evolução no local de internação, Bauru, 2020

Variáveis	Caso	Controle	OR	IC 95%	P-valor
Local de internação					
Pronto atendimento	2	24	0,11	0,02 - 0,51	0,001
Unidade clínica médica	13	26	1,00	0,42 - 2,37	1,00
UTI	16	4	15,00	4,39 - 51,14	< 0,0001
Complicações na internação					
Insuficiência respiratória	16	3	20,33	5,27 - 78,47	< 0,0001
Medicação na internação					
Paracetamol	0	8	-	-	0,04
Corticoides	3	3	2,10	0,40 - 11,06	0,37
Antibióticos	7	8	1,96	0,64 - 6,00	0,23
Outros fármacos	5	30	0,21	0,07 - 0,61	0,03
Hidratação					
Hidratação venosa	30	43	7,32	1,60 - 33,61	0,004
Volume > 5.000 ml 24 horas	24	38	2,05	0,79 - 5,27	0,13

Em relação aos sinais de alarme, a dor abdominal age como fator de proteção ao óbito, com OR de 0,27 – IC95% (0,08 - 0,84), enquanto sangramento de mucosa se apresenta como fator de risco para morte relacionada à dengue, com OR de 4,26 – IC95% (1,46 - 12,45).

Os sinais de gravidade, pulso débil OR 4,69 – IC95% (1,09 - 20,20), taquicardia OR 6,18 – IC95% (1,92 - 19,88), alteração do nível de consciência OR

14,09 (2,86 - 68,38) e melena OR 7,15 – IC95% (1,35 - 37,79), neste estudo são fatores de risco para óbito. Estes sinais de gravidade são preditores para o choque, sendo este quando instalado é um fator de risco para os pacientes grave com dengue morrerem, os dados são corroborados com OR 15,17 – IC95% (4,80 - 47,89) (Tabela 15)

Tabela 15 – Distribuição dos casos e controles quanto aos sinais de alarme e gravidade, Bauru, 2020

Variáveis	Caso	Control e	OR	IC 95%	P-valor
Sinais de Alarme					
Dor abdominal	6	25	0,27	0,08 - 0,84	0,04
Letargia	13	2	21,21	4,39 - 102,45	< 0,0001
Acúmulo de líquidos	8	10	1,80	0,63 - 5,12	0,27
Aumento do Hematócrito	8	16	1,00	0,37 - 2,66	1,00
Hepatomegalia	2	9	0,41	0,08 - 2,01	0,26
Sangramento de mucosa	11	7	4,26	1,46 - 12,45	0,005
Hipotensão	6	11	1,11	0,37 - 3,34	0,85
Sinais de gravidade					
Pulso débil	6	3	4,69	1,09 - 20,20	0,02
Taquicardia	11	5	6,18	1,92 - 19,88	0,001
Extremidades frias	5	1	11,67	1,30 - 104,65	0,007
Acúmulo de líquido	19	3	29,71	7,65 - 115,43	< 0,0001
Choque	18	5	15,17	4,80 - 47,89	< 0,0001
Hematêmese	5	1	11,66	1,30 - 104,65	0,007
Melena	6	2	7,15	1,35 - 37,79	0,009
AST/ALT	3	2	3,21	0,51 - 20,25	0,19
Alteração da consciência	10	2	14,09	2,86 - 68,38	< 0,0001

5 DISCUSSÃO

A cidade de Bauru, no ano de 2019, vivenciou a pior epidemia de dengue em sua história, com mais de 26.000 casos registrados e com o maior número de óbitos entre os municípios do interior do estado de São Paulo. Neste estudo, foram analisados 32 óbitos por dengue, com diagnóstico por RT-PCR e sorologia Mac-Elisa, sendo o vírus predominante nesta epidemia o DENV2.

Em relação aos óbitos, o sexo masculino foi o mais acometido e a mediana de idade foi de 80 anos. Esse resultado se assemelha a de outro estudo¹⁰, no qual o número de óbitos em indivíduos do sexo masculino foi maior, bem como a mortalidade se deu mais entre pessoas idosas: 3% tinham idade superior a 60 anos. Contudo, uma pesquisa¹¹ de revisão, com um período de estudo de dois anos (2013 - 2014) sobre epidemiologia e características clínicas das mortes por dengue na Malásia, mostrou que a idade média dos óbitos foi de 42 anos e o sexo mais acometido foi o feminino.

Os pacientes que morreram por dengue, neste estudo, foram precocemente atendidos em um serviço de saúde, com uma mediana de 1,5 dia desde o início dos sintomas, corroborando com outro estudo, que apresentou mediana de um dia¹¹. Em Taiwan, por outro lado, o tempo médio foi de três dias¹², sendo 50% maior do que os achados desta pesquisa.

O tempo do óbito desde o início dos sintomas apresentou uma mediana de 6 e 9 dias, em um estudo realizado em Taiwan, Malásia e Ceará (CE), Brasil¹¹⁻¹³, um período inferior comparado a este estudo, já que apresentou uma mediana de 13 dias, com uma variação de 2 a 38 dias.

O maior coeficiente de mortalidade e letalidade por faixa etária foi nos indivíduos com 70 anos ou mais, sendo que a faixa etária de 80 a 89 apresentou o maior coeficiente de letalidade, enquanto os maiores de 90 anos apresentaram maior coeficiente de mortalidade. No entanto, o coeficiente de mortalidade do total de óbitos foi de 8,49 óbitos por 100.000 habitantes, ao passo que o de letalidade foi de 0,12%.

Os resultados encontrados em um estudo¹⁴, realizado em Taiwan, demonstraram que o aumento da idade é um fator independente para mortalidade por dengue, enquanto outro¹⁵, realizado na Colômbia, descreveu que em 2014 o coeficiente de mortalidade foi de 0,36 casos por 10.000 habitantes, com letalidade

de 0,26%. Contudo, apesar do grande número de casos em 2019, a taxa de letalidade ficou abaixo de 1%, como preconizado pela OMS¹⁶.

No que se refere ao tipo de atendimento prévio dos indivíduos que foram a óbito, pode-se afirmar que a grande maioria foi atendida no serviço de urgência e emergência, não reconhecendo a Atenção Primária como serviço de primeira escolha no início dos sintomas. Resultado parecido foi encontrado em uma pesquisa¹⁷ realizada em Cuba, na qual apontou que, embora sejam vários os documentos que consideram o tratamento ambulatorial para dengue, os serviços hospitalares e de urgência passam a ser o centro das ações nos cuidados referentes à dengue, não se utilizando adequadamente as possibilidades assistenciais oferecidas pelo serviço de Atenção Primária.

Neste estudo, 85% das pessoas que foram a óbito por dengue foram internadas, 75% foram referenciadas para um hospital e 65% chegaram ao serviço de emergência por demanda espontânea, embora a situação dos serviços de saúde no município não seja considerada ruim, pois são cinco as Unidades de Pronto Atendimento (UPAs) públicas e UPAs privadas. Mesmo assim, 15% dos pacientes morreram sem adentrar em um serviço hospitalar na forma mais grave da doença.

Algumas das formas de se evitar óbitos são o acompanhamento precoce dos pacientes sintomáticos febris, a identificação precoce dos pacientes com sinais de alarme e desenvolvimento de métodos que aproxime a Atenção Primária da comunidade, sendo essencial o protagonismo dos enfermeiros, médicos e agentes de saúde. Nesse contexto, é importante que a retaguarda hospitalar da RUE esteja ao nível que uma epidemia de dengue requer¹⁷.

Em relação aos pacientes que morreram, neste estudo, pode-se afirmar que o tempo para internar após o primeiro atendimento foi de dois dias, mas outro estudo¹⁸, realizado nas Filipinas, apontou que o tempo para admissão hospitalar variou de três a cinco dias, no qual se recomendou a prática de internação hospitalar precocemente nos casos graves, com o intuito de prevenir fatalidades.

Em outra pesquisa, o tempo de hospitalização até o óbito apresentou uma mediana de cinco dias, com um intervalo que variou de 1 a 34 dias após a admissão. O tempo de óbito dos pacientes que foram acometidos pela doença, em Taiwan, apresentou uma mediana inferior a três dias após a internação¹², um resultado semelhante ao de outro estudo, no qual se apontou que, após a admissão no serviço hospitalar, a mediana até o óbito foi de três dias e meio¹⁰.

Resultados obtidos numa pesquisa realizada na Malásia apontaram que as internações hospitalares ao longo do tempo diminuíram, no entanto, o idoso pode ser responsável pelo aumento das internações por dengue devido ao fato de ser mais suscetível às complicações¹⁹, algo que se mostrou semelhante ao presente estudo, já que, nele, a maior parte dos pacientes hospitalizados era idosa.

Os casos de dengues considerados fatais que foram registrados no serviço público e privado apresentaram uma pequena diferença entre eles, contudo, o fato de os mesmos terem sido notificados pós óbito é um dado preocupante, já que estes pacientes foram hospitalizados sem a hipótese diagnóstica de dengue. Foi somente após o óbito que, com a suspeita e coleta do material para diagnóstico, a hipótese foi confirmada. Sendo assim, a falta de reconhecimento dos sinais e sintomas para dengue pode ser um fator para subnotificação da doença, além de ser um obstáculo no manejo clínico do paciente grave.

Prova disso foi um estudo realizado em Cingapura, no qual se evidenciou que a identificação dos casos suspeitos de dengue e um diagnóstico precoce contribuem diretamente na assistência médica, reduzindo hospitalização e desfechos negativos¹⁹. Outro estudo, por sua vez, identificou que durante uma epidemia no ano de 2016, apenas um quarto dos casos positivos de dengue recebeu uma suspeita clínica, sendo 31% deles durante a epidemia e 17% fora de um ano epidêmico²⁰. Outra pesquisa, que se deu na Indonésia, relatou que atribuir outra hipótese diagnóstica para dengue resulta em um tratamento inadequado, como por exemplo, a não administração da medicação correta e a infusão de líquidos, que acabam levando a resultados negativos na evolução do paciente²¹.

Portanto, confundir a dengue com outras infecções, como as bacterianas, gera um uso desnecessário de antibióticos, podendo gerar uma resistência antimicrobiana, ou seja, na imprecisão diagnóstica, deve-se considerar investigações adicionais e considerar os diagnósticos diferenciais da dengue, principalmente durante um surto e/ou epidemia²¹.

A precisão diagnóstica para dengue está pautada nos sinais e sintomas identificados no primeiro atendimento. Neste estudo, observou-se que 65% dos pacientes atendiam à definição de caso na primeira impressão diagnóstica, contudo, um estudo²⁰ realizado na África descreveu que 25% dos casos positivos para dengue foram diagnosticados clinicamente com suspeita de dengue e, raramente, foram percebidos pelos médicos. Outro estudo²² foi realizado com médicos,

referente ao seu conhecimento no diagnóstico da dengue: 54,6% deles responderam corretamente. Porém, os médicos clínicos gerais e clínicos de hospitais municipais apresentaram um baixo desempenho nas respostas, apontando que a capacidade destes profissionais diagnosticarem este agravo era baixa. Portanto²³, o diagnóstico precoce e tratamento eficaz – quando associados à prevenção – reduzem a mortalidade.

Neste estudo, o início dos sinais de alarme após o começo dos sintomas apresentou uma mediana de quatro dias. Quanto a isso, cita-se uma pesquisa²⁴ realizada no Vietnã, na qual foi identificada a queda de plaquetas abaixo de 100.000, bem como aumento do hematócrito quatro dias após a febre.

Sendo estes sinais de alarme de grande importância a ser considerados na evolução clínica desta doença, vale ressaltar que podem se desenvolver durante a hospitalização. Os pacientes com esta condição clínica devem ser assistidos por profissionais preparados, no sentido de evitar o choque¹⁷. Os sinais de alarme são fatores que exigem um maior nível de atenção às pessoas acometidas pela dengue e, quando este quadro de sinais de alarme não é revertido, o paciente pode evoluir com sinais de gravidade.

Estudos de predição de gravidade de dengue apontaram que a mediana para evolução para este quadro mais severo foi de 4,3 dias¹⁰. Um estudo conduzido na Malásia, por exemplo, apontou que os casos que evoluíram para dengue grave, 44,7% foram internados entre quatro e sete dias do início da doença¹¹. Este estudo apresentou uma mediana semelhante aos estudos anteriores, isto é, de seis dias, porém, o intervalo se deu entre 1 e 37 dias, desde o início dos sintomas e durante toda a internação. Isso leva a inferir que muitos dos casos de dengue, durante a internação, evoluíram para a forma grave da doença, bem como as infecções secundárias podem ter contribuído para a gravidade.

Em relação aos sinais e sintomas, pode-se afirmar que febre e mialgia foram os sintomas mais relatados pelos pacientes que evoluíram para óbito, neste estudo. Esse resultado se assemelha ao de outros já realizados, nas quais, embora os percentuais sejam diferentes dos obtidos na presente pesquisa, eles evidenciam que os sintomas são comuns na dengue. Exemplo disso foi encontrado em um estudo, no qual se avaliou os sintomas associados ao prognóstico de dengue grave: foi evidenciada febre em 92,8% dos pacientes e mialgia em 26,6% deles¹⁴. Outra

pesquisa descreveu que 100% dos pacientes apresentaram febre e mialgia em 78% dos pacientes infectados por dengue²⁵.

Em outro estudo, no qual se considerou pacientes infectados por arboviroses, foram 54,5% os infectados com dengue e, destes, 69,7% apresentavam como comorbidade HAS e 48,5% diabetes²⁶. Uma pesquisa semelhante apontou HAS em 62,2% e diabetes em 49% dos pacientes com dengue grave internados em uma UTI²⁷, resultados que se aproximam aos que foram encontrados na pesquisa atual, na qual, dos 75% de pacientes com comorbidades, 46,9% deles eram hipertensos e 31,2% eram diabéticos.

Neste estudo, todos os casos que evoluíram para óbito apresentaram algum sinal de alarme, apontando que a evolução clínica dos pacientes estava piorando ou já estava em situação crítica. Um estudo¹⁰, que avaliou a previsão de mortalidade em casos graves de dengue, apontou que 95% dos pacientes apresentavam sinais de alarme.

A plaquetopenia, nesta pesquisa, estava presente em 90% dos pacientes, sendo o sinal de alarme mais frequente. Contudo, um estudo²⁴ realizado no Vietnã descreveu que o sangramento esteve presente em 48% dos casos, sendo que, a partir do quarto dia, a febre e da mesma forma que havia aumento do hematócrito as plaquetas diminuía nos casos estudados.

Os sinais de alarme são indicadores de que o quadro do paciente não está evoluindo bem e, por isso, a rápida intervenção para a remissão deste quadro é fundamental para evitar a instalação da forma mais severa da doença, ou seja, a dengue grave. Entre os pacientes que evoluíram para a forma mais grave da dengue, estudos anteriores cita-se os que apresentaram perda sérica de plasma, seguido de choque, com comprometimento grave de órgãos e sangramento grave²¹. Resultados parecidos foram obtidos em um estudo de revisão por meta-análise, no qual se apontou que foram observados sangramentos (25,8%), extravasamento de plasma (8,3%) e comprometimento de órgãos, como a hepatoesplenomegalia (17,5%)²³.

Neste estudo, a dengue grave foi observada em 96,9% dos indivíduos, sendo o acúmulo de líquidos por extravasamento de plasma encontrado em 59,3% dos casos. Por outro lado, a hipotensão estava presente em 56,2% e taquicardia em 34,4% dos casos, ou seja, sinais clássicos do choque.

Vale destacar o custo econômico que a dengue representa ao Brasil, considerando as cinco regiões do país: no período de 2009 a 2013, 0,5% de casos graves teve um custo hospitalar estimado em 164 milhões de dólares para o setor público²⁸.

Em relação ao tempo dos sinais de alerta ao óbito, um estudo anterior apresentou uma mediana de seis dias após o início dos sintomas até a ocorrência, sendo que todos apresentaram sinais de alerta¹¹. Estes achados estão de acordo com o estudo atual, sendo que os indivíduos, desde que iniciaram os sinais de alarme, evoluíram para óbito em cinco dias. Após o início dos sintomas ao óbito, a mediana foi de 13 dias e, após o início dos sinais de gravidade ao óbito, a mediana foi de até um dia, ou seja, depois que são instalados os sinais de gravidade, o paciente pode morrer em até 24 horas.

Um outro estudo de predição de mortalidade por dengue demonstrou que os pacientes apresentaram uma mediana de 8,7 dias, considerando o início dos sintomas até o óbito¹⁰. Esse tempo se revela menor do que o encontrado neste estudo, mas no que se refere aos pacientes que evoluíram para dengue grave, a mediana foi de quatro dias ao óbito na primeira pesquisa, um tempo superior em relação à atual.

Dos 32 pacientes que foram a óbito, 24 apresentaram complicações durante o período de internação, sendo as mais frequentes a insuficiência respiratória aguda e pneumonia, principalmente nos pacientes que permaneceram mais tempo hospitalizados na UTI e em ventilação mecânica.

Tauqeer²⁹ relatou que a insuficiência respiratória e infecções secundárias estiveram associados à mortalidade relacionada à dengue na população geral de seu estudo. Chun-Yin Yeh¹⁴, por sua vez, descreveu que a presença de desconforto respiratório na admissão pode indicar a presença de lesão simultânea de múltiplos órgãos e o rápido progresso da doença. Para Chih-Cheng Hsieh³⁰, a insuficiência respiratória é um indicador da piora do estado clínico dos pacientes admitidos na UTI, bem como as alterações na função respiratória, sendo estes fatores importantes no que se refere ao prognóstico da doença.

Por fim, pode-se citar um estudo realizado no CE – Brasil –, que constatou que 61,1% dos casos que foram a óbito por dengue apresentaram dispneia e dificuldade respiratória³¹, enquanto a pneumonia esteve presente em adultos em um estudo epidemiológico conduzido na Malásia¹¹.

Na análise dos casos e controles, pacientes idosos e diabéticos apresentam fatores de risco para o óbito por dengue. Prova disso foi um estudo realizado em Taiwan, no qual foi apontado que o risco de morte por dengue, a cada um ano a mais de idade, aumenta em 10%, com um rápido progresso da doença nos idosos, com mais casos clinicamente graves, como por exemplo, choque, alteração do nível de consciência, insuficiência respiratória e trombocitopenias¹⁴. Outro estudo descreveu que a idade avançada (superior a 60 anos) ($p < 0,001$; OR 12,25, IC 95% (5,18 - 28,97)) se caracterizou como fator de risco³². Nesse sentido, vale destacar que, no Brasil, com o crescente envelhecimento da população e com epidemias de dengue com maior magnitude, o idoso se torna um desafio para as ações públicas de saúde durante o período mais intenso de circulação viral.

Um estudo descreveu que a diabetes ($p < 0,001$; OR 6,79, IC 95% (2,92 - 15,79)) e hipertensão ($p = 0,0182$; OR 2,67, IC 95% (1,18 - 6,06)) foram potenciais fatores de risco³², enquanto outro, que realizou análise pelo χ^2 , demonstrou que comorbidades – como DM – foram estatisticamente significantes nos óbitos²⁹. Neste estudo, no entanto, a hipertensão não apresentou correlação significativa como fator de risco para o óbito por dengue.

O sexo não foi um fator de risco para morte por dengue^{11,33}, quando o paciente apresentava clínica compatível para dengue. Este achado atuou como fator protetor, pois o diagnóstico imediato permite à equipe de saúde adotar providências igualmente imediatas, com a reposição de fluídos, monitoramento do caso e adoção das medidas clínicas adequadas no tratamento do paciente. Em um estudo de revisão, foi verificado que quando havia o conhecimento sobre o diagnóstico e a condução clínica correta dos casos, os resultados foram positivos na redução da mortalidade por dengue³³.

Os sinais e sintomas são indicadores clínicos para o direcionamento do diagnóstico, sendo que na dengue é um indicador extremamente importante para o início do tratamento precoce, como reposição de líquidos, uma vez que contribui na redução da mortalidade. Neste estudo, o sintoma letargia se apresenta como fator de risco para óbito. Este resultado se assemelha ao de outra pesquisa³⁴, que se realizou na Malásia: a letargia, entre outros sintomas, obteve associação para risco de morte por dengue.

Outro estudo realizou uma meta-análise, pelo qual se apontou que a letargia, entre outros sintomas, foi estatisticamente significativa nos grupos

infectados pela dengue, se em comparação ao grupo com casos negativos²³. Os dados se corroboram com os obtidos por um estudo de predição de mortalidade por dengue, no qual se apontou a letargia como fator de risco com um OR 3,23¹⁰.

A dor nas costas foi relatada em 9,3% dos indivíduos que foram a óbito e 34,3% nos sobreviventes, no entanto, se apresentou como um fator de proteção. Um estudo de revisão apontou que a dor nas costas foi relatada em 57,3% dos estudos, embora não seja estatisticamente significativa²³. A artrite, por sua vez, relatada em 6,2% dos casos e em 23,8% dos controles também se destaca como um fator de proteção contra a morte por dengue neste mesmo estudo. Uma pesquisa relatou que pacientes que não tinham na notificação os sintomas, como dor óssea e articular, não apresentaram associação negativas à admissão na UTI¹⁴. Porém, não fica claro qual o papel protetor da artrite na dengue, sendo necessário realizar maiores investigações.

Os pacientes atendidos no Pronto Socorro que ficaram em observação tiveram fator de proteção para o óbito por dengue e, quando transferidos para UTI, apresentaram risco para o óbito por dengue. Um estudo realizado em Taiwan, em 2015, descreveu que no surto de dengue, os indivíduos com sinais e sintomas graves e inespecíficos, no momento da notificação, apresentavam maior risco de admissão e mortalidade em UTI¹⁴. Outro estudo evidenciou que a mortalidade de pacientes com dengue permanece alta, e que uma parcela significativa destes pacientes teve infecções bacterianas associadas durante o período de internação na UTI²⁷.

Nesse sentido, é importante ressaltar que os pacientes internados na UTI apresentam sinais de alarme e/ou gravidade, sendo a maioria idosos, como apontado neste estudo e, portanto, sendo difícil o manejo clínico.

Um estudo anterior e semelhante ao atual constatou que a angústia respiratória em pacientes admitidos na UTI se mostrou um fator de risco para mortalidade, com associação positiva¹⁴. Sendo assim, identificar os pacientes com fator de risco para o óbito, com monitoramento intensivo na UTI, uma equipe médica e de enfermagem treinada nos cuidados intensivos de pacientes com dengue pode melhorar os resultados clínicos³⁵. Um estudo publicado em 2007, sobre a insuficiência respiratória aguda na dengue, a descreveu como uma complicação rara em pacientes adultos, mas com uma alta taxa de mortalidade³⁶. Neste estudo, os

dados se corroboram aos apresentados nas demais pesquisas, sendo a insuficiência respiratória, portanto, um fator de risco.

Durante a internação dos indivíduos com dengue, o paciente é tratado conforme o grau de complicação, e faz parte do tratamento a prescrição medicamentosa. Notou-se, nesta pesquisa, que o uso de medicamentos durante a internação – como paracetamol, antibióticos e corticoides – não apresentou estatística significativa na análise multivariada, porém, a variável *outras drogas* foi estatisticamente significativa com $p \leq 0,05\%$, com efeito protetor. Os medicamentos mencionados foram vaso supressores, soro para hidratação e outros analgésicos livres de paracetamol.

Segundo o manual de conduta clínica à dengue do Ministério da Saúde de 2016, no choque da dengue e/ou hipotensão é indicado o tratamento com reposição volêmica, dependendo da fase do choque uso de aminas vasoativas e medicação como paracetamol e/ou dipirona para tratar o quadro febril³⁷.

Sendo a reposição de fluídos o principal tratamento indicado nos casos suspeitos e confirmados de dengue, seja este por via oral ou endovenosa, dependendo do estado clínico do paciente, os achados deste estudo apontam que a hidratação venosa agiu como um fator de risco para óbito.

Contudo, estudos anteriores descreveram que a fluidoterapia deve ser realizada com cautela para evitar doenças pulmonares cardiogênicas, sendo um dilema para os profissionais de saúde¹⁴. Outro estudo descreveu que controlar a infusão de líquidos por via venosa ao mínimo necessário é essencial, no sentido de, assim, reduzir o risco de hipervolemia intravascular na fase de reabsorção, que normalmente se inicia de 12 a 24 horas após resolvido o extravasamento de líquidos para o terceiro espaço, muito comum na dengue. Considerando que os pacientes em choque já estão na fase crítica, a reposição volêmica geralmente não é necessária mais que de 24 a 36 horas. Quando estes pacientes respondem satisfatoriamente à infusão inicial de líquidos, o volume deve ser reduzido como uma prescrição de manutenção nas próximas 24 horas³⁸.

Nesse contexto, é importante salientar que a reposição precoce de líquidos para o paciente com suspeita e/ou confirmação de dengue é um momento crucial que, se for ignorado, pode levar à progressão do quadro clínico do paciente para uma forma grave, causando alta morbidade³⁹.

A deterioração do paciente com dengue pode evoluir de forma rápida, sendo necessário providenciar medidas de suporte avançado para a manutenção da vida. No entanto, os sinais de alarme servem como indicadores que apontam que o quadro clínico está piorando e, com isso, se requer medidas mais intensivas para a pessoa acometida por dengue. Neste estudo, a presença do sinal de alarme dor abdominal agiu como um fator de proteção para o óbito.

Segundo o manual do Ministério da Saúde sobre diagnóstico e manejo clínico da dengue, os sinais de alarme indicam a possível evolução para o choque³⁷. Prova disso foi um estudo realizado na China, que descreveu que pacientes com dengue apresentaram sintomas clínicos como febre, náusea, vômito, diarreia, erupção cutânea e dores, inclusive dor abdominal, sendo que 25% dos indivíduos evoluíram para um quadro de choque⁴⁰. Uma pesquisa realizada na França, por sua vez, apontou que sintomas como dor abdominal, tosse ou diarreia, relatados pelo paciente, apresentaram uma associação estatisticamente significativa como sinal de alarme prévia às manifestações da forma grave da doença⁴¹.

Este achado, neste estudo, se caracterizou como um fator protetor, ou seja, a presença de dor abdominal é um alerta para intervenção, evitando a forma grave da doença. Outro sinal de alerta relevante é o sangramento de mucosa, que se mostrou com uma boa especificidade, estando presente em 93% dos indivíduos com dengue⁴². Neste estudo, o achado sangramento de mucosa é suscitado como um risco para a mortalidade por dengue, corroborando a importância deste sinal de alerta para a intervenção clínica precoce.

Há falhas na detecção e intervenção clínica nos sinais de alerta, ou seja, indicadores que apontam que o paciente está evoluindo para a forma mais grave da doença, conhecida atualmente como dengue grave. Isso pode ser corroborado por um estudo realizado na Tanzânia, pelo qual se definiu dengue grave como a presença de pelo menos um de quatro critérios: comprometimento circulatório ou choque definido como pressão de pulso estreita ≤ 20 mmHg ou PA sistólica baixa < 90 mmHg; hemorragia grave definida como sangramento do trato gastrointestinal, como hematêmese, melena, alteração do nível de consciência com um escore de coma de Glasgow de 14 – ou menos – e morte em 7 dias de acompanhamento⁴³.

A presente pesquisa confirma os dados de gravidade de tanzanianos, sendo que os pacientes pesquisados com sinais de gravidade apresentaram pulso filiforme, choque e alteração do nível de consciência. No entanto, os dados de

hemorragia, como a hematêmese e melena, não foram significativos estatisticamente como um sinal de gravidade para o risco de morte por dengue. Outro achado importante a se considerar é o acúmulo de líquido no terceiro espaço ou extravasamento plasmático, já que este é um dos indicadores de gravidade.

Prova disso foi um estudo de caso-controle, realizado em Cingapura, no qual se apontou que 93% dos pacientes internados na UTI apresentaram extravasamento plasmático, enquanto 37% evoluíram para o choque⁴⁴. Outra pesquisa se deu no norte da Índia, na qual se levantou a hipótese de que o choque ocorre por conta da vasculopatia e extravasamento capilar, causando um estado de sepse viral relacionado à dengue, acompanhado com leucocitose e disfunção de múltiplos órgãos⁴⁵. A hipótese foi corroborada pela World Health Organization (WHO) Regional Office for South-East Asia – o Escritório Regional da OMS para o Sudeste Asiático⁴⁶ –, enquanto este próprio estudo demonstrou que o acúmulo de líquido por extravasamento e o choque são fatores de risco para o óbito, confirmando os resultados encontrados pelos demais já realizados.

6 CONCLUSÃO

Este estudo é um dos poucos no país que fez uma investigação dos fatores de risco para óbito por dengue, sendo sua limitação a utilização de dados secundários fornecidos pelo SINAN e investigação de óbitos da Secretaria Municipal de Saúde do município paulista de Bauru. No entanto, as conclusões deste estudo se mostram fundamentais para a contribuição no aperfeiçoamento das estratégias clínicas no atendimento dos casos de dengue, uma vez que:

- a) a Atenção Básica não foi a primeira opção de entrada no atendimento dos pacientes que foram a óbito, sendo que estes não procuraram por este serviço, ou seja, se dirigiram diretamente ao serviço de urgência e emergência;
- b) a falta de valorização dos sinais de alarme e gravidade da dengue, pelos médicos e enfermeiros, tornam necessárias as discussões sobre manejo e organização de serviços de saúde na dengue de forma periódica, utilizando os protocolos clínicos do Ministério da Saúde;
- c) nota-se que a idade, diabetes, internação em UTI, acúmulo de líquidos e o choque são fatores de risco para o óbito por dengue;
- d) enquanto a dor abdominal, dor nas costas, artrite e estabilização dos pacientes na urgência são fatores de proteção. Sendo assim, uma análise minuciosa pela equipe médica e de enfermagem pode salvar vidas frente à doença, que tem a morte como fator evitável;
- e) é essencial que os gestores hospitalares e das Secretarias Municipais de Saúde fortaleçam o papel do enfermeiro frente à assistência da dengue, já que este é um profissional altamente qualificado e capaz de identificar pacientes com sinais de alarme e/ou gravidade na infecção por dengue, adotando medidas protetoras para proteger a vida dos que por ela foram acometidos;
- f) um aspecto importante é o monitoramento da infusão dos fluídos à beira leito por um profissional de enfermagem capacitado, sendo este um dilema médico, principalmente no que se refere aos pacientes

idosos: o excesso pode levar a sérias complicações e a deficiência à evolução da forma grave da dengue;

- g) realizar capacitação continuada da equipe médica e de enfermagem são essenciais para a redução da mortalidade por dengue, principalmente as equipes que atuam nos hospitais, enfermarias e UTIs;
- h) cabe aos gestores entenderem que a dengue não é uma doença unifatorial, mas sim multifatorial que todas as pastas devem estar envolvidas, e não só a Saúde. É preciso ter um fundo de financiamento para as ações de prevenção, e não contar apenas com os recursos da Saúde, que já são escassos. Nesse sentido, vale concluir que apenas a prevenção pode evitar a alta taxa de internação, os altos custos derivados das epidemias e, principalmente, a mortalidade por dengue.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde. Folha informativa – dengue e dengue grave [Internet]. 2019 [citado 2019 Abr 12]. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5963:folha-informativa-dengue-e-dengue-grave&Itemid=812.
2. Araújo VEM, Bezerra JMT, Amâncio FF, Passos VMA, Carneiro M. Increase in the burden of dengue in Brazil and federated units, 2000 and 2015: Analysis of the global burden of disease study 2015. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20:205-16.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2009 [citado 2019 Abr 12]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_nacionais_prevencao_controle_dengue.pdf.
4. Böhm AW, Costa CS, Neves RG, Flores TR, Nunes BP. Tendência da incidência de dengue no Brasil, 2002-2012. *Epidemiol. Serv. Saúde* [Internet]. 2016 Dez [citado 2021 Jun 04; 25(4): 725-733]. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742016000400725&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742016000400006>.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2015. *Bol Epidemiológico*. 2016;47(3):1-10.
6. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Dengue – dados estatísticos [Internet]. 2015 [citado 2019 Abr 12]. Disponível em: https://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/dados/dengue/2015/dengue15_import_autoc_res.htm;2015.
7. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Dengue – dados estatísticos [Internet]. 2019 [citado 2019 Abr 12]. Disponível em: https://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/dados/dengue/2019/dengue19_import_autoc_res.htm;2019.
8. Pereira SM, Ximenes R, Rodrigues L. Estudos de caso-controle. In: Almeida-Filho N, Barreto ML. *Epidemiologia & saúde: fundamentos, métodos, aplicações*. Rio de Janeiro: GEN/Guanabara Koogan; 2012. Cap. 17, p. 194-202.
9. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in

Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med.* 2007 Oct 16;147(8):573-7. doi: 10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2008 Jan 15;148(2):168.

10. Md-Sani SS, Md-Noor J, Han WH, Gan SP, Rani NS, Tan HL, et al. Prediction of mortality in severe dengue cases. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):1-9.
11. Woon YL, Hor CP, Hussin N, Zakaria A, Goh PP, Cheah WK. A two-year review on epidemiology and clinical characteristics of dengue deaths in Malaysia, 2013-2014. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(5):2013-4.
12. Lee I-K, Huang C-H, Huang W-C, Chen Y-C, Tsai C-Y, Chang K, et al. Prognostic factors in adult patients with dengue: developing risk scoring models and emphasizing factors associated with death ≤ 7 days after illness onset and ≤ 3 days after presentation. *J Clin Med.* 2018;7(11):396.
13. Cavalcanti LPG, Escóssia KNF, Simião AR, Linhares PMC, Lima AAB, Lopes KW, et al. Experiência do Comitê de Investigação de Óbitos por Arboviroses no Ceará em 2017: avanços e desafios. *Epidemiol e Serv Saúde Rev do Sist Único Saúde do Bras.* 2019;28(3):e2018397.
14. Yeh CY, Chen PL, Chuang KT, Shu YC, Chien YW, Perng GC, et al. Symptoms associated with adverse dengue fever prognoses at the time of reporting in the 2015 dengue outbreak in Taiwan. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(12).
15. Hernández LM, Durán DF, Buitrago DA, Garnica CA, Gómez LF, Bados DM, et al. Epidemiology and geo-referencing of the dengue fever in a hospital of second level in Colombia, 2010-2014. *J Infect Public Health [Internet].* 2018 [citado 2019 Mar 12];11(4):558-65. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.12.005>.
16. Organización Mundial de la Salud. Estrategia de Gestión Integrada para la prevención y control del dengue en la Región de las Américas [Internet]. 2017 [citado 2019 Mar 13];1-70. Disponível em: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34859/OPSCHA17039_sp.pdf?sequence=8&isAllowed=y.
17. Martínez E. Temas de actualidad / Current topics 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 [Internet].* 2006 [citado 2019 Maio 20];20(1):60-74. Disponível em: <http://www.abramge.com.br/anexos/html/mitoseerros/textos/laprevencionmortalidad.pdf>.
18. Abello JE, Gil Cuesta J, Cerro BR, Guha-Sapir D. Factors associated with the time of admission among notified dengue fever cases in region viii Philippines from 2008 to 2014. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(10):1-13.
19. Ang LW, Thein TL, Ng Y, Boudville IC, Chia PY, Lee VJM, et al. A 15-year review of dengue hospitalizations in Singapore: reducing admissions without adverse consequences, 2003 to 2017. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(5):1-13.

20. Lim JK, Seydou Y, Carabali M, Barro A, Dahourou DL, Lee KS, et al. Clinical and epidemiologic characteristics associated with dengue during and outside the 2016 outbreak identified in health facility-based surveillance in Ouagadougou, Burkina Faso. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(12):1-21.
21. Utama IMS, Lukman N, Sukmawati DD, Alisjahbana B, Alam A, Murniati D, et al. Dengue viral infection in Indonesia: epidemiology, diagnostic challenges, and mutations from an observational cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(10):1-19.
22. Ding Z, Wu C, Wu H, Lu Q, Lin J. The epidemiology of imported acute infectious diseases in Zhejiang Province, China, 2011-2016: analysis of surveillance data. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;98(3):913-9.
23. Guo C, Zhou Z, Wen Z, Liu Y, Zeng C, Xiao D, et al. Global epidemiology of dengue outbreaks in 1990-2015: a systematic review and meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7(Jul):1-11.
24. Huy BV, Hoa LNM, Thuy DT, Van Kinh N, Ngan TTD, Duyet LV, et al. Epidemiological and clinical features of dengue infection in adults in the 2017 outbreak in Vietnam. *Biomed Res Int*. 2019;2019.
25. Matta L, Barbosa MM, Morales-Plaza CD. Caracterización clínica de pacientes que consultaron por dengue en un hospital de tercer nivel en Cali, Colombia, 2013. *Biomedica*. 2016;36(1):133-9.
26. Viana LRC, Pimenta CJL, Araújo EMNF, Teófilo TJS, Costa TF, Costa KNFM. Arboviroses reemergentes: perfil clínico-epidemiológico de idosos hospitalizados. *Rev da Esc Enferm da USP*. 2018;52:1-7.
27. Chen CM, Chan KS, Yu WL, Cheng KC, Chao HC, Yeh CY, et al. The outcomes of patients with severe dengue admitted to intensive care units. *Med (United States)*. 2016;95(31).
28. Martelli CMT, Siqueira JB, Parente MPPD, Zara ALSA, Oliveira CS, Braga C, et al. Economic impact of dengue: multicenter study across four brazilian regions. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9).
29. Mallhi TH, Khan AH, Sarriff A, Adnan AS, Khan YH. Determinants of mortality and prolonged hospital stay among dengue patients attending tertiary care hospital: a cross-sectional retrospective analysis. *BMJ Open*. 2017;7(7):1-12.
30. Hsieh CC, Cia CT, Lee JC, Sung JM, Lee NY, Chen PL, et al. A cohort study of adult patients with severe dengue in taiwanese Intensive Care Units: the elderly and APTT prolongation matter for prognosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(1):1-14.
31. Ramalho ILC, Araújo FMC, Cavalcanti LPG, Braga DNM, Perdigão ACB, Santos FB, et al. Dengue 4 in Ceará, Brazil: characterisation of epidemiological and

laboratorial aspects and causes of death during the first epidemic in the state. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2018;113(11):e180320.

32. Wang WH, Lin CY, Chang K, Urbina AN, Assavalapsakul W, Thitithanyanont A, et al. A clinical and epidemiological survey of the largest dengue outbreak in Southern Taiwan in 2015. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2019 [citado 2019 Abr 13];88:88-99. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.09.007>.
33. Carabali M, Hernandez LM, Arauz MJ, Villar LA, Ridde V. Why are people with dengue dying? A scoping review of determinants for dengue mortality. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2015 [citado 2019 Mar 14];15(1):1-14. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-1058-x>.
34. Liew SM, Khoo EM, Ho BK, Lee YK, Omar M, Ayadurai V, et al. Dengue in Malaysia: factors associated with dengue mortality from a national registry. *PLoS One*. 2016;11(6):1-14.
35. Pang J, Leo YS, Lye DC. Critical care for dengue in adult patients: an overview of current knowledge and future challenges. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(5):485-90.
36. Wang CC, Liu SF, Liao SC, Lee IK, Liu JW, Lin AS, et al. Acute respiratory failure in adult patients with dengue virus infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(1):151-8.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Dengue: diagnóstico e manejo clínico – adulto e criança [Internet]. 5ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [citado 2019 Mar 14]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/web_dengue_crian_25_01.pdf.
38. Kalayanarooj S, Rothman AL, Srikiatkachorn A. Case management of dengue: lessons learned. *J Infect Dis*. 2017;215(Suppl 2):S79-88.
39. Paixão ES, Costa MCN, Rodrigues LC, Rasella D, Cardim LL, Brasileiro AC, et al. Trends and factors associated with dengue mortality and fatality in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48(4):399-405.
40. Lin YP, Luo Y, Chen Y, Lamers MM, Zhou Q, Yang XH, et al. Clinical and epidemiological features of the 2014 large-scale dengue outbreak in Guangzhou city, China. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016 [citado 2019 Maio 20];16(1):1-8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1379-4>.
41. Thomas L, Brouste Y, Najjioullah F, Hochedez P, Hatchuel Y, Moravie V, et al. Predictors of severe manifestations in a cohort of adult dengue patients. *J Clin Virol* [Internet]. 2010 [citado 2019 Mar 21];48(2):96-9. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653210001046>.
42. Ahmad MH, Ibrahim MI, Mohamed Z, Ismail N, Abdullah MA, Shueb RH, et al. The sensitivity, specificity and accuracy of warning signs in predicting severe dengue, the severe dengue prevalence and its associated factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9).

43. Boillat-Blanco N, Klaassen B, Mbarack Z, Samaka J, Mlaganile T, Masimba J, et al. Dengue fever in Dar es Salaam, Tanzania: clinical features and outcome in populations of black and non-black racial category. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):1-10.
44. Pang J, Thein TL, Leo YS, Lye DC. Early clinical and laboratory risk factors of intensive care unit requirement during 2004-2008 dengue epidemics in Singapore: A matched case-control study. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):1-11.
45. Jain S, Mittal A, Sharma SK, Upadhyay AD, Pandey RM, Sinha S, et al. Predictors of dengue-related mortality and disease severity in a tertiary care center in north India. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(2):1-8.
46. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever [Internet]. Nova Delhi: Regional Office for South-East Asia; 2011 [citado 2019 Mar 20]. p. 159-168. Disponível em:
<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Comprehensive+Guidelines+for+Prevention+and+Control+of+Dengue+and+Dengue+Haemorrhagic+Fever#1>.