



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
E SAÚDE PÚBLICA**

LAURA BRANQUINHO DO NASCIMENTO

**Dengue em Gestantes e a Associação entre a Infecção
Sintomática e Desfechos Desfavoráveis em Nascidos Vivos: um
Relacionamento entre os Dados dos Sistemas de Informação
em Saúde no Brasil**

**Goiânia
2016**

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: Dissertação Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Nome completo do autor: Laura Branquinho do Nascimento

Título do trabalho: Dengue em Gestantes e a Associação entre a Infecção Sintomática e Desfechos Desfavoráveis em Nascidos Vivos: um Relacionamento entre os Dados dos Sistemas de Informação em Saúde no Brasil

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.



Assinatura do (a) autor (a)

Data: 21 / 12 / 2016

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

LAURA BRANQUINHO DO NASCIMENTO

Dengue em Gestantes e a Associação entre a Infecção Sintomática e Desfechos Desfavoráveis em Nascidos Vivos: um Relacionamento entre os Dados dos Sistemas de Informação em Saúde no Brasil

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Doutor em Medicina Tropical e Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dr. João Bosco Siqueira Júnior

Apoio financeiro: Sanofi Pasteur, FAPEG (Bolsa de Formação de Doutorado, Nº Chamada/ano: 04/2015, Processo nº 2015102670008.67)

**Goiânia
2016**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Branquinho do Nascimento, Laura

Dengue em Gestantes e a Associação entre a Infecção Sintomática e Desfechos Desfavoráveis em Nascidos Vivos: um Relacionamento entre os Dados dos Sistemas de Informação em Saúde no Brasil [manuscrito] / Laura Branquinho do Nascimento. - 2016.

xii, 108 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. João Bosco Siqueira Júnior .

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Goiânia, 2016.

Bibliografia. Anexos.

Inclui siglas, abreviaturas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Dengue. 2. Gestantes. 3. Nascidos Vivos. 4. Coorte Retrospectiva. 5. Linkage. I. , João Bosco Siqueira Júnior, orient. II. Título.

CDU 614



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA
Rua 235, s/n – Setor Universitário - Goiânia/GO – CEP: 74.605-050
Fones: (62) 3209.6362 - 3209.6102 – Fax: (62) 3209.6363 - e-mail : ppgmtsp.ufg@gmail.com

ATA DA REUNIÃO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE LAURA BRANQUINHO DO NASCIMENTO - Às 14:00 horas do dia primeiro de dezembro do ano de 2016 (01/12/2016), reuniram-se os componentes da Banca Examinadora: Profas. Drs. JOÃO BOSCO SIQUEIRA JÚNIOR, ELIANE TEREZINHA AFONSO, LENILDO DE MOURA, OTALIBA LIBÂNIO DE MORAIS NETO e REGINA MARIA BRINGEL MARTINS, para, sob a presidência do primeiro, e em sessão pública realizada no INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, procederem à avaliação da defesa de tese intitulada: **“DENGUE EM GESTANTES E A ASSOCIAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO SINTOMÁTICA E DESFECHOS DESFAVORÁVEIS EM NASCIDOS VIVOS: UM RELACIONAMENTO ENTRE DADOS DOS SISTEMAS DE INFORMAÇÃO EM SAÚDE NO BRASIL DE 2007 A 2013”** em nível de DOUTORADO, área de concentração em EPIDEMIOLOGIA, de autoria de LAURA BRANQUINHO DO NASCIMENTO, discente do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, da Universidade Federal de Goiás. A sessão foi aberta pelo Orientador Prof. Dr. JOÃO BOSCO SIQUEIRA JÚNIOR, que fez a apresentação formal dos membros da Banca e orientou a Candidata sobre como utilizar o tempo durante a apresentação de seu trabalho. A palavra a seguir, foi concedida ao autor da tese que, em 30 minutos procedeu à apresentação de seu trabalho. Terminada a apresentação, cada membro da Banca arguiu a Candidata, tendo-se adotado o sistema de diálogo seqüencial. Terminada a fase de arguição, procedeu-se à avaliação da defesa. Tendo-se em vista o que consta na Resolução n.º. 1034/2014 do Conselho de Ensino, Pesquisa, Extensão e Cultura (CEPEC), que regulamenta o Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública a Banca, em sessão secreta, expressou seu Julgamento, considerando a candidata **Aprovada** ou **Reprovada**:

Banca Examinadora

Dr. JOÃO BOSCO SIQUEIRA JÚNIOR

Dra. ELIANE TEREZINHA AFONSO

Dr. LENILDO DE MOURA

Dr. OTALIBA LIBÂNIO DE MORAIS NETO

Dra. REGINA MARIA BRINGEL MARTINS

Aprovada / Reprovada

APROVADA

Aprovada

APROVADA

APROVADO

APROVADA

Em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou a candidata HABILITADA, (**Habilitada ou não Habilitada**), cumprindo todos os requisitos para fins de obtenção do título de **DOUTOR EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**, na área de concentração em EPIDEMIOLOGIA, pela Universidade Federal de Goiás. Cumpridas as formalidades de pauta, às 17 h00 min, a presidência da mesa encerrou esta sessão de defesa de tese e para constar eu, JOSÉ CLEMENTINO DE OLIVEIRA NETO, secretário do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública lavrei a presente Ata que depois de lida e aprovada, será assinada pelos membros da Banca Examinadora e por mim em duas vias de igual teor. A Banca Examinadora aprovou a seguinte alteração no título da Tese:

Dr. JOÃO BOSCO SIQUEIRA JÚNIOR (IPTSP/UFG)

Dra. ELIANE TEREZINHA AFONSO (FM/UFG)

Dr. LENILDO DE MOURA (OPAS/DF)

Dr. OTALIBA LIBÂNIO DE MORAIS NETO (IPTSP/UFG)

Dra. REGINA MARIA BRINGEL MARTINS (IPTSP/UFG)

Secretário da Pós-Graduação:

João Bosco Siqueira Jr
Eliane Terezinha Afonso
Lenildo de Moura
Otaliba Libânio de Moraes Neto
Regina Maria Bringel Martins
José Clementino de Oliveira Neto



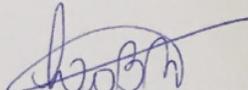
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA
Rua 235, s/n – Setor Universitário - Goiânia/GO – CEP: 74.605-050
Fones: (62) 3209.6362 - 3209.6102 – Fax: (62) 3209.6363 - e-mail : ppgmtsp.ufg@gmail.com

FOLHA DE MODIFICAÇÃO DE DISSERTAÇÃO/TESE

Modificações exigidas na Ata da reunião da banca examinadora da defesa de tese de **LAURA BRANQUINHO DO NASCIMENTO**, realizada em 01/12/2016. Declaro que a tese segue a Norma 04/2009 do CPGMTSP (Modelo de elaboração de Teses/Dissertação):

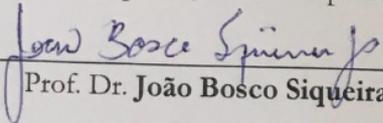
Adequação dos objetivos gerais do trabalho
Correção do título da tese com a exclusão do período.
Revisão do tópico Conclusão/Recomendações com a adequação às normas do programa.

O prazo para a entrega da versão final corrigida é de **40 (quarenta) dias após a defesa**, sendo responsável pelo recebimento o orientador da aluna, Prof. Dr. **JOÃO BOSCO SIQUEIRA JÚNIOR**, Presidente da Banca.

Candidato: 

Laura Branquinho do Nascimento

Atesto que as alterações exigidas foram cumpridas, dentro do prazo estipulado.


Prof. Dr. **João Bosco Siqueira Júnior**

SENHOR (A) PROFESSOR (A) ORIENTADOR (A)
Este documento deverá ser entregue na Secretaria do PPGMTSP pelo aluno, devidamente assinado, juntamente com 1 CD-Rom gravado com a versão corrigida da dissertação/tese.

Dedicatória

Ao meu orientador, que tanto me motiva, que me deu a oportunidade de desenvolver este trabalho relevante para a sociedade, e que promoveu um crescimento pessoal único.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por todas as oportunidades de crescimento e pela generosidade de colocar em meu caminho pessoas que, com carinho e compreensão, tornaram possível esta realização.

Ao meu orientador Dr. João Bosco Siqueira Júnior, pela valiosa oportunidade de desenvolver este estudo. Trabalhar com pessoas que tanto admiramos nos exige um esforço para cada dia sermos melhores e é assim que me sinto trabalhando com você. Seu olhar para a epidemiologia é singular e encanta a todos e imensamente a mim. Agradeço pela confiança, paciência e carinho na condução dos nossos trabalhos.

À Universidade Federal de Goiás e, em especial o Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, que permitiu a transformação da minha vida por meio do conhecimento. Agradeço todas as oportunidades de formação: graduação, iniciação científica, especializações, mestrado e, agora doutorado, que me proporcionaram alcançar oportunidades e realizações profissionais.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás, pela bolsa concedida em parte do trabalho.

À Prof^a. Dr^a. Marília Dalva Turchi, ao Prof. Dr. Otaliba Libânio de Moraes Neto e à Dra. Cristina Aparecida Borges Pereira Laval, pela contribuição no exame de qualificação.

Aos colegas do IPTSP Ana Laura Zara e Cláudio Moraes Siqueira, pela parceria e apoio. À Polyana Mandacarú, pelo auxílio inicial no desenvolvimento do *linkage*. Aos demais colegas que dividiram seus conhecimentos, expectativas e preocupações e tornaram as disciplinas ainda mais divertidas.

À Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, pela disponibilidade dos dados analisados neste estudo e ao empenho fundamental do Dr. Giovanini Evelim Coelho nesse processo.

À Superintendência de Vigilância em Saúde da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Goiânia, pela compreensão importante na realização deste trabalho e a todos os colegas e amigos da SMS que me incentivaram e apoiaram nas minhas atividades.

Aos meus pais, avós e irmã que sempre me cercaram de amor incondicional e são meu alicerce para todos os desafios da vida. Ao meu esposo, pelo apoio e compreensão, sempre.

SUMÁRIO

SUMÁRIO	viii
1. INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA	1
1.1. Agente etiológico, Vetor e Ciclo Biológico.....	1
1.2. Patogenia, Aspectos Clínicos e Diagnóstico Laboratorial.....	2
1.3. Epidemiologia no Mundo, Américas e Brasil.....	6
1.4. Medidas de Prevenção e Controle	10
1.5. Dengue em Gestantes e Efeitos na Gestaçãõ	12
1.6. Vigilância Epidemiológica da Dengue	15
1.7. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) e Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc)	16
1.8. Relacionamento de Dados (<i>Linkage</i>).....	18
2. JUSTIFICATIVA	20
3. OBJETIVOS	22
3.1. Objetivo geral	22
3.2. Objetivos específicos	22
4. MÉTODOS	23
4.1. Local do Estudo	23
4.2. Delineamento do Estudo e Fonte de Dados	23
4.3. Amostra do Estudo e Processo de Preparação dos Bancos.....	23
4.4. Definições de Casos.....	25
4.5. Redução dos Bancos de Dados	26
4.6. Relacionamento das Bases de Dados.....	27
4.7. Análise de Dados	29
4.8. Aspectos Éticos.....	29
5. RESULTADOS	30
5.1. Artigo 1 : Dengue em gestantes: caracterização dos casos no Brasil, 2007- 2015*	31
5.2. Artigo 2 : Symptomatic Dengue Infection During Pregnancy and Live Birth Outcomes: a National Retrospective Cohort Study in Brazil, 2007-2013.....	50
6. DISCUSSÃO	86
7. CONCLUSÕES	89
8. RECOMENDAÇÕES	90
REFERÊNCIAS	91
ANEXOS	100

TABELAS, QUADROS, FIGURAS E ANEXOS

Figuras

Figura 1: Carga Global da Dengue, 2014	7
Figura 2: Distribuição dos sorotipos virais da Dengue nas Américas, 1990-2014.....	8
Figura 3: Casos Prováveis e internações por dengue/FHD Brasil, 1986-2016*.....	10
Figura 4 - Fluxograma do processo de limpeza dos bancos de dados.....	24
Figura 5 - Fluxograma da seleção dos grupos de exposição e comparação.....	25

Quadros

Quadro 1 - Resumo dos estudos analíticos sobre a associação da infecção por dengue em gestantes e os desfechos infantis desfavoráveis.....	14
Quadro 2 - Variáveis dos bancos Sinan e Sinasc mantidas nos bancos reduzidos.....	26

Anexos

Anexo A – Parecer da Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás-CEP/HC/UFG.....	100
Anexo B – Ficha de Investigação da Dengue (versão ano 2011).....	102
Anexo C – Ficha de Investigação da Dengue (versão ano 2013).....	104
Anexo D – Ficha de Notificação Individual.....	106
Anexo E – Modelo Declaração de Nascido Vivo (versão 1998).....	107
Anexo F – Modelo Declaração de Nascido Vivo (versão 2010).....	108

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

<i>Ae. aegypti</i>	<i>Aedes aegypti</i>
BPN	Baixo peso ao nascer
CID	Classificação Internacional de Doenças
DC	Dengue clássico
DENV	Vírus da dengue
DENV1	Vírus da dengue sorotipo 1
DENV2	Vírus da dengue sorotipo 2
DENV3	Vírus da dengue sorotipo 3
DENV4	Vírus da dengue sorotipo 4
DG	Dengue grave
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DSA	Dengue com sinais de alarme
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
FAPEG	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás
FHD	Febre hemorrágica do dengue
FRIL	<i>Fine-Grained Record Integration and Linkage</i>
HI	Inibição da hemaglutinação
IFI	Imunofluorescência indireta
IgG	Imunoglobulina classe G
IgM	Imunoglobulina classe M
MS	Ministério da Saúde
NS1	Antígeno NS1 do vírus da dengue
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunizações
RT-PCR	Reação em Cadeia pela polimerase por transcriptase reversa
SCD	Síndrome do choque da dengue
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
Sinasc	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Science</i>
UF	Unidade da Federação

RESUMO

Introdução: a dengue é a arbovirose de maior relevância mundial e um dos principais desafios de saúde no Brasil. O cenário de hiperendemicidade, com epidemias de grande magnitude e aumento de formas graves da doença levou também ao aumento de casos em grupos especiais, como as gestantes. A infecção por dengue durante a gestação tem sido associada ao desenvolvimento de desfechos maternos e infantis desfavoráveis, no entanto, essa evidência decorre de poucos estudos e com tamanhos de amostras reduzidos. **Objetivo:** avaliar o perfil epidemiológico das gestantes notificadas com dengue e a infecção sintomática pelo vírus da dengue na gestação como fator associado à prematuridade, baixo peso ao nascer e malformações congênitas nos nascidos vivos no Brasil. **Métodos:** um estudo descritivo dos casos prováveis de dengue em gestantes no Brasil, com início dos sintomas entre 2007 e 2015, foi realizado a partir de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Em seguida, foi realizado um estudo de coorte retrospectivo baseado em um relacionamento probabilístico dos dados registrados no Sinan e no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), no período de 2007 a 2013. Esse relacionamento foi realizado a partir das gestantes confirmadamente positivas e negativas para dengue e nascidos vivos usando o programa *Fine-Grained Record Integration and Linkage (FRIL)*. Adicionalmente, um grupo de referência externo foi selecionado aleatoriamente entre nascidos vivos dos municípios de residência dos casos de dengue, no mesmo ano de início de sintomas. A regressão logística multivariada foi realizada para verificar a relação entre dengue sintomática durante a gestação e desfechos desfavoráveis em nascidos vivos, ajustadas para covariáveis relevantes. **Resultados:** 43.772 casos prováveis de dengue em gestantes ocorreram no período do estudo. A proporção de casos por trimestre de gestação apresentou distribuição semelhante, com frequência ligeiramente maior no segundo trimestre da gravidez (32,6%). O risco do óbito por dengue foi maior na população de gestantes que na população de mulheres em idade fértil não gestante (RR: 3,95; IC 95% 3,07-5,08, $p < 0,001$), sendo observado um risco relativo de 8,55 (IC95%: 6,08-12,02, $p < 0,001$) para as gestantes no terceiro trimestre. 3.898 nascidos vivos do grupo de gestantes positivas provenientes de 1.283 municípios foram incluídos no estudo de coorte retrospectivo. A distribuição do peso ao nascer foi similar entre todos os grupos de estudo, variando de 2,8 a 3,5 Kg em 50% dos recém-nascidos. O *odds ratio* ajustado de prematuridade foi maior no grupo de gestantes positivas para dengue do que o grupo negativo, na comparação de todos os trimestres agregados (OR 1,26; IC 95% 1,06-1,49; $p = 0,006$). A incidência de malformações congênitas foi $< 1\%$ em todos os grupos. **Conclusões:** este é o primeiro estudo realizado com dados nacionais e estabelece a linha de base dos desfechos em nascidos vivos antes da introdução dos vírus Chikungunya e Zika no País. Nossos achados reforçam a dengue como um importante problema para as gestantes, indicando risco aumentado para o óbito pela doença e prematuridade nos nascidos vivos, mas não para malformações congênitas ou baixo peso ao nascer.

Palavras chave: Dengue, Gestantes, Nascidos Vivos, Coorte Retrospectiva, *Linkage*

ABSTRACT

Introduction: dengue is the most important arboviral disease in the world and a major health challenge in Brazil. The hyperendemic scenario with large epidemics led to an increase in severe forms of the disease, including special groups such as pregnant women. Dengue infection during pregnancy has been associated with the development of unfavorable maternal and infant outcomes, however, few studies have addressed this association and usually with a small sample size. **Objective:** to evaluate the epidemiological profile of pregnant women reported with dengue and the symptomatic infection caused by dengue virus during pregnancy as a factor associated with premature birth, low birth weight and congenital malformations in live births in Brazil. **Methods:** a descriptive study of dengue probable cases reported in pregnant women in Brazil with onset of symptoms between 2007 and 2015 was conducted from data of National Reportable Disease Information System (SINAN). We then carried one retrospective cohort study based on a probabilistic linkage between databases from SINAN and Live Birth Information System (SINASC) from 2007 to 2013. The linkage was performed for pregnant women with a positive or negative laboratory specific test for dengue and all live births using the the Fine-Grained Record Integration and Linkage (FRIL) software. Additionally, an external reference group was randomly selected for each dengue positive case among newborns from the same municipality of residence and year of the onset of symptoms of the case. Multivariate logistic regression was performed to assess the relationship between symptomatic dengue during pregnancy and adverse outcomes in live births, adjusted for relevant covariates. **Results:** 43,772 probable dengue cases in pregnant women were reported during the study period. The proportion of cases per trimester of gestation presented a similar distribution, with a slightly higher frequency in the second trimester of pregnancy (32.6%). The risk of death due to dengue was higher in pregnant women when compared to women childbearing age not pregnant (RR: 3.95; 95% CI 3.07 to 5.08, $p < 0.001$), reaching a risk of 8.55 (95% CI: 6.08 to 12.02, $p < 0.001$) in the third trimester of pregnancy. 3,898 live births in the group of positive pregnant women from 1,283 municipalities were included in the retrospective cohort study. The distribution of birth weight was similar among all study groups, ranging from 2.8 to 3.5 kg in 50% of newborns. The adjusted odds ratio for preterm birth was higher in the group of pregnant women positive for dengue than negative group compared in all trimesters (OR 1.26, 95% CI 1.06 to 1.49; $p = 0.006$). The incidence of congenital malformations was $< 1\%$ in all groups. **Conclusions:** this is the first study based on national data and establishes the baseline of the evaluated outcomes in live births before the introduction of Chikungunya and Zika virus in the country. Our findings reinforce the dengue as a major problem for pregnant women, indicating increased risk for death from the disease and preterm birth in live births, but not to congenital malformations or low birth weight.

Keywords: Dengue, Pregnant Women, Live Birth, Retrospective Cohort, Linkage

1. INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA

A dengue é considerada a arbovirose de maior importância mundial, sendo uma relevante causa de morbimortalidade, com impacto econômico e social. Cerca de 50% da população vive sob risco da infecção, em 128 países endêmicos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 50 milhões a 100 milhões de casos da doença ocorram anualmente, levando a 500 mil hospitalizações e mais de 20 mil óbitos (FERREIRA, 2012; WHO, 2012). Entretanto, estudo recente aponta a ocorrência de 60 milhões de infecções sintomáticas, o que resulta em cerca de 10 mil mortes por ano e mostra, ainda, um aumento dramático na incidência de dengue nas últimas duas décadas, sendo que os casos mais que dobraram a cada 10 anos, entre os anos de 1990 e 2013 (STANAWAY et al., 2016).

A ampliação da expansão geográfica para novos países e de áreas urbanas para áreas rurais, bem como o aumento explosivo do número de casos da doença observados nas últimas décadas, têm sido atribuídos a fatores como o crescimento populacional, a aglomeração urbana, a utilização do transporte moderno para circulação de pessoas e mercadorias, mudanças climáticas e as condições ecológicas que favorecem o vetor (BRADY et al., 2012; FERREIRA, 2012; MESSINA et al., 2014).

1.1. Agente etiológico, Vetor e Ciclo Biológico

O vírus da dengue (DENV) é classificado no gênero *Flavivirus*, pertencente à família *Flaviviridae* (ICTV 2015) e apresenta quatro sorotipos geneticamente relacionados, mas antigenicamente distintos (DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4) (HOLMES; TWIDDY, 2003; SCOTT, 1983). Mais recentemente, foi isolado o DENV5, na Malásia, que ao contrário dos outros sorotipos, ainda permanece no ciclo silvestre (MUSTAFA et al., 2015). Os sorotipos possuem cerca de 65% de similaridade na sequência de aminoácidos. Grupos distintos que podem se diferenciar em até 6% são ainda classificados em genótipos (LEITMEYER et al., 1999; SIM; HIBBERD, 2016).

Os vetores que transmitem o DENV são os mosquitos do gênero *Aedes* (*Stegomyia*). A principal espécie é o *Aedes* (*Ae*) *aegypti*, cuja presença é comum em áreas urbanas com clima tropical e subtropical, altamente adaptada ao ambiente doméstico, apresentando acentuada antropofilia. O *Ae. albopictus* é considerado vetor secundário da dengue com hábitos silvestres. No entanto, apresenta importância na transmissão no continente asiático com recente dispersão para outras áreas (CARRINGTON; SIMMONS, 2014;TAUIL, 2001).

O vetor torna-se infectado após a fêmea do mosquito *Aedes* se alimentar do sangue de uma pessoa com viremia, que ocorre dois dias antes do aparecimento dos sintomas até o sexto dia posterior aos mesmos. Inicialmente, as partículas virais infectam o trato intestinal do mosquito e, após a incubação extrínseca, cerca de 8 a 12 dias, atingem as glândulas salivares e o *Aedes* transmite o vírus nas próximas alimentações. O mosquito permanece infectado por toda sua vida (cerca de 30 dias) e o hábito da fêmea de interromper o repasto sanguíneo facilmente traz a necessidade de picar várias pessoas, tornando esse vetor eficiente na manutenção da transmissão do DENV. A transmissão ao homem ocorre quando a fêmea do mosquito infectado pica um indivíduo susceptível que poderá desenvolver os sintomas após o período de incubação intrínseco que varia de 3 a 14 dias (CARRINGTON; SIMMONS, 2014; GUBLER, 1998; WHO, 2009).

1.2. Patogenia, Aspectos Clínicos e Diagnóstico Laboratorial

Após a transmissão do DENV pelo vetor, é iniciada a resposta imunológica no indivíduo, cuja produção de anticorpos neutralizantes tem papel central. A partir do terceiro dia do início dos sintomas, inicia-se a produção de anticorpos da classe IgM que são detectados por cerca de três meses, ao passo que os da classe IgG aparecem por volta de uma semana e persistem por décadas. O padrão de resposta dos anticorpos difere na infecção secundária, sendo que os títulos IgM são menores e os níveis de IgG elevam-se rapidamente (MARDEKIAN; ROBERTS, 2015; WAHALA; SILVA, 2011).

A infecção natural por qualquer um dos sorotipos parece produzir uma reação homóloga, conferindo imunidade duradoura contra um mesmo sorotipo e reação heteróloga, conferindo imunidade cruzada temporária para outros sorotipos (MOI; TAKASAKI; KURANE, 2016). No entanto, um estudo recente, conduzido no Peru, indica que a proteção homóloga contra o DENV pode ser incompleta, podendo

ocasionar reinfecção pelo mesmo sorotipo em algumas circunstâncias (FORSHEY et al., 2016).

A transferência de anticorpos maternos para os neonatos, durante a gestação, pode levar à uma proteção transitória para o sorotipo específico do vírus. Apesar disso, diante da diminuição dos títulos de anticorpos neutralizantes, pode oferecer risco potencial para o desenvolvimento de formas graves da dengue, em menores de um ano de idade (CHAU et al., 2009; PENGSA et al., 2006).

A maior parte das infecções pelo DENV é assintomática e, na presença de sintomas, a doença infecciosa febril aguda, sistêmica e dinâmica pode variar desde formas oligossintomáticas até formas graves e óbitos. Os sintomas têm início de forma abrupta e o curso da doença pode ser dividido em três fases (BRASIL, 2013; WHO, 2009).

Na fase febril, que dura de dois a sete dias, a febre, geralmente alta, está associada à cefaléia, dor retroorbitária, mialgias e artralgias, podendo ainda estar presentes: exantema máculo-papular, anorexia, náuseas, vômitos e diarreia. A fase crítica, quando ocorre, tem início com a defervescência da febre entre o terceiro e o sétimo dia do início da doença, sendo caracterizada pelo aparecimento dos sinais de alarme como consequência ao aumento da permeabilidade vascular, podendo evoluir para a dengue grave com sangramento importante, disfunções graves de órgãos e choque, em consequência do extravasamento plasmático. A última fase, que pode durar de 48 a 72 horas, é denominada de recuperação havendo reabsorção do conteúdo extravasado com progressiva melhora clínica (BRASIL, 2013; OPAS, 2016; WHO, 2009).

A OMS estabelece critérios para a classificação de casos de dengue, segundo a gravidade. Em 1997, foi proposta a classificação dos casos em Dengue Clássico (DC), Febre Hemorrágica do Dengue (FHD) caracterizada por derrames plasmáticos, manifestações hemorrágicas, hepatomegalia e insuficiência circulatória e, Síndrome do Choque da Dengue (SCD) caracterizada pela insuficiência circulatória. Em 2009, a OMS modificou a classificação para: Dengue, Dengue com Sinais de Alarme (DSA) e Dengue Grave (DG), essa última caracterizada pelo extravasamento plasmático, sangramento importante e grave disfunção de órgãos (RANGA et al., 1997; WHO, 2009).

O Ministério da Saúde (MS) do Brasil utiliza como diretriz para o atendimento do paciente suspeito de dengue o protocolo de manejo clínico pautado na classificação de risco do paciente, utilizando os critérios do estadiamento da doença e da Política Nacional de Humanização. O objetivo principal do protocolo é promover o manejo

clínico adequado, prevenindo gravidade e reduzindo a mortalidade por dengue. Além do reconhecimento dos sinais de alarme e de gravidade, o guia enfatiza a atenção diferenciada às condições clínicas especiais, de risco social ou comorbidades, que podem apresentar evolução desfavorável. Fazem parte desses grupos: lactentes (< 2 anos), gestantes, adultos com idade > 65 anos, com hipertensão arterial ou outras doenças cardiovasculares, *diabetes mellitus*, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doenças hematológicas crônicas, doença renal crônica, doença ácido péptica e doenças autoimunes (BRASIL, 2013, 2016).

Os determinantes para a ocorrência de formas graves da dengue não estão bem esclarecidos, mas diversos estudos têm identificado fatores de risco relacionados ao vírus, hospedeiro e resposta imune. Acredita-se que nenhum dos fatores funcione isoladamente e a gravidade parece depender da interação entre eles (SIM; HIBBERD, 2016). No que se refere às características virais, todos os sorotipos são capazes de causar dengue grave. No entanto, o aumento de casos graves associados ao DENV2 sugere maior virulência desse sorotipo com eficiente replicação e alta carga viral, causando efeitos inflamatórios e tóxicos (BALMASEDA et al., 2006; HALSTEAD, 2015; VICENTE et al., 2016).

A resposta imunológica amplificada também pode ser determinante para a evolução grave da doença na segunda infecção, devido à presença de anticorpos neutralizantes heterotípicos que causa intensa resposta inflamatória (HALSTEAD, 2015; SOO et al., 2016; VAUGHN et al., 2000; VICENTE et al., 2016). Algumas condições do hospedeiro também são fatores de risco como predisposição genética, presença de comorbidades como hipertensão e diabetes, possivelmente devido à disfunção endotelial pré-existente, e a idade com risco maior para crianças e idosos (BRAVO, 1981; CARABALI et al., 2015; GUZMAN; VALDES; HALSTEAD, 2015).

De acordo com a OMS, a confirmação laboratorial da dengue é importante para o atendimento clínico dos pacientes, sendo capaz de detectar precocemente os casos graves e promover o diagnóstico diferencial com outras doenças infecciosas. Adicionalmente, subsidia atividades de vigilância, controle de surtos e pesquisa (WHO, 2009). O diagnóstico laboratorial específico envolve métodos diretos como a detecção do vírus, ácido nucléico ou antígenos e, indiretos com a detecção de anticorpos. A escolha do método é dependente da fase da infecção e da oportunidade de coleta da amostra biológica, uma vez que a interpretação dos testes é influenciada pela dinâmica

da infecção do DENV, cinética de viremia e resposta de anticorpos (MARDEKIAN; ROBERTS, 2015).

O DENV pode ser detectado no soro, plasma, células do sangue e outros tecidos cerca de quatro a cinco dias do início dos sintomas, coincidindo com a fase febril da doença. Nesse período, o diagnóstico específico pode ser realizado pelas técnicas de detecção direta (WHO, 2009).

O teste de isolamento viral em cultura de células ou mosquito pode identificar o vírus a partir de soro, plasma, sangue total ou tecidos obtidos por autopsia de suspeitos de dengue nos primeiros três a cinco dias de sintomas. Após o cultivo do vírus, a identificação de seu sorotipo é realizada por imunofluorescência indireta ou PCR (reação em cadeia pela polimerase). O método é considerado “padrão ouro” apresentando 100% de especificidade e sensibilidade, variando de 40,5% (cultura de células) a 84,2% (inoculação de mosquitos). A técnica apresenta dificuldades operacionais que limitam seu uso na rotina, como a necessidade de operadores altamente treinados, estreita janela de oportunidade para a coleta do espécime clínico e prazo longo para a finalização do resultado (GUZMAN et al., 2010a; MARDEKIAN; ROBERTS, 2015; ZHANG et al., 2015).

Os testes moleculares para a detecção do ácido nucléico viral têm sido utilizados como ferramenta importante para detecção precoce da infecção (24 a 48 horas da fase aguda) e se baseiam na reação de transcrição reversa, seguida da reação em cadeia pela polimerase (RT-PCR). A detecção pode ser realizada em uma diversidade de amostras clínicas como sangue, soro, plasma, saliva e urina. Em comparação com o isolamento viral, a técnica possui uma sensibilidade maior com mesma especificidade, é rápida, reprodutível, pode discriminar o sorotipo e quantificar a carga viral (PCR tempo real). As desvantagens se referem aos altos custos dos equipamentos e insumos e à possibilidade de contaminação (GUZMAN et al., 2010a; MARDEKIAN; ROBERTS, 2015; WHO, 2009).

Ainda na fase febril, outra técnica utilizada para o diagnóstico laboratorial da dengue é a detecção do antígeno viral NS1 por meio de kits comerciais de ensaio imunoenzimático (ELISA) ou teste rápido por imunocromatografia. A amostra mais comum para detecção é o soro, mas urina e líquido cerebrospinal também podem ser utilizados (ZHANG et al., 2015). Durante a viremia, a sensibilidade do NS1-ELISA pode ultrapassar 70%, com a especificidade podendo se aproximar de 100%. Dessa forma, é uma técnica útil, rápida, mas que apresenta limitações por não diferenciar

sorotipos e, nas infecções secundárias apresenta sensibilidade ainda menor devido aos baixos níveis plasmáticos de NS1 (MARDEKIAN; ROBERTS, 2015; SIMMONS et al., 2012; ZHANG et al., 2014;).

Após o término da viremia, os métodos laboratoriais indiretos são capazes de realizar o diagnóstico da dengue por meio da detecção de anticorpos específicos. Os ensaios sorológicos incluem as técnicas de ELISA, IFI (imunofluorescência indireta), microaglutinação e HI (inibição da hemaglutinação), sendo que as duas últimas utilizam amostras pareadas para o diagnóstico de infecção aguda, uma vez que não diferenciam anticorpos IgM e IgG (MARDEKIAN; ROBERTS, 2015).

A detecção de anticorpos das classes IgM e IgG por ELISA é a técnica mais utilizada para a vigilância da doença, e os anticorpos podem ser identificados no plasma, soro, saliva e sangue total (ZHANG et al., 2015). Os anticorpos IgM são detectáveis em 80% das infecções a partir do quinto dia de início dos sintomas e persistem por dois a três meses, e os da classe IgG aparecem dias após o surgimento de IgM e se mantêm por anos. O padrão de resposta na infecção secundária é marcado pela elevação rápida e predominância de IgG com a possibilidade de IgM indetectável nos testes sorológicos. A sensibilidade varia de 61% a 99%, e a especificidade é maior que 80% (MARDEKIAN; ROBERTS, 2015). Os testes sorológicos são amplamente utilizados por serem simples, de fácil execução e baixo custo, mas apresentam limitações devido às possíveis reações cruzadas entre outros *Flavivirus*, pelo diagnóstico tardio da doença e por não diferenciarem sorotipos (SIMMONS et al., 2012; ZHANG et al., 2015).

Uma alternativa diagnóstica atualmente disponível é o uso de testes rápidos por imunocromatografia que combinam a detecção do antígeno NS1, IgM e IgG, ampliando a oportunidade de coleta de amostra e a sensibilidade do teste para mais de 90% (GUZMAN et al., 2010b; MARDEKIAN; ROBERTS, 2015).

1.3. Epidemiologia no Mundo, Américas e Brasil

A incidência de dengue aumentou cerca de 30 vezes nos últimos 50 anos, e a infecção é endêmica em países do sudeste da Ásia, África, América, regiões do Pacífico Ocidental e Mediterrâneo Oriental (Figura 1) (GUZMAN; HARRIS, 2015).

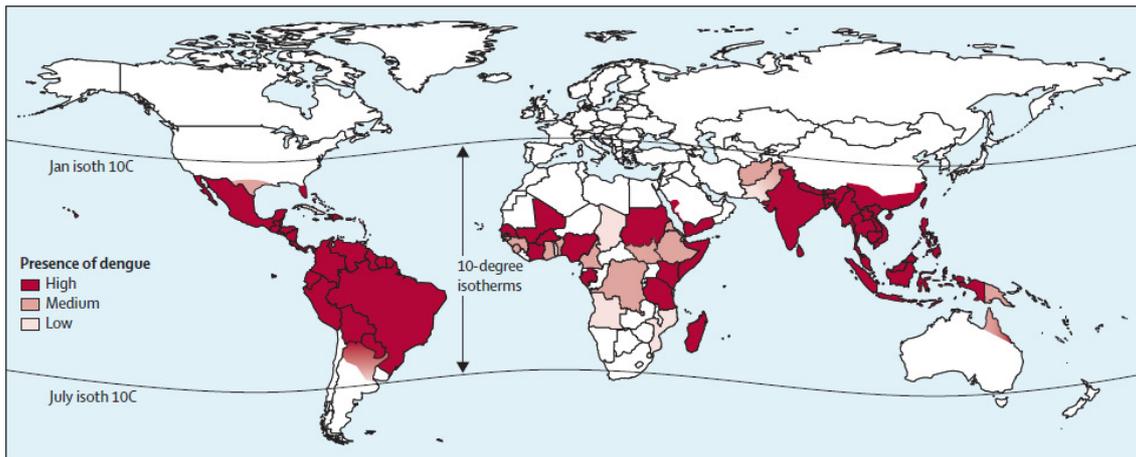


Figura 1 - Carga Global da Dengue, 2014

Fonte: Modificado de (GUZMAN; HARRIS, 2015)

A pandemia de dengue parece ter iniciado na Ásia e a circulação simultânea de vários sorotipos do DENV tem sido reportada nessa região por um longo tempo, inclusive com a caracterização dos primeiros casos de FHD e SCD na década de 50 (HALSTEAD, 2006). Historicamente, o padrão de ocorrência da dengue no sudeste asiático se difere das demais regiões com gravidade em crianças e letalidade maior para a doença. Desde o ano 2000, a epidemia de dengue se espalhou para novos territórios, aumentando as áreas afetadas na região (HALSTEAD, 2006; WHO, 2009).

O sudeste da Ásia e Pacífico Ocidental reúnem cerca de 75% da população mundial sob risco da infecção por dengue, devido ao desenvolvimento urbano não planejado, armazenamento de água inadequado e condições sanitárias insatisfatórias que favorecem a proliferação do vetor (NEALON et al., 2016; WHO, 2009).

Os dados referentes à dengue no continente africano são escassos, uma vez que não são de comunicação à OMS. Apesar disso, inquéritos sorológicos e relatórios de surtos revelam o aumento da frequência e magnitude de epidemias pelos quatro sorotipos, principalmente na região da África Oriental. Os primeiros registros da possível ocorrência de dengue datam de 1799 na região do Mediterrâneo Oriental e, assim como nas demais áreas, a circulação dos quatro sorotipos, a tendência de aumento de frequência, magnitude e gravidade dos casos têm sido observada ao longo dos anos (BHATT et al., 2013; WHO, 2009).

Nas Américas, a ocorrência de surtos de dengue eram comuns em cidades portuárias durante o século XIX, porém, uma campanha realizada para a erradicação do *Ae. aegypti* resultou na interrupção da transmissão de dengue em grande parte da região

durante a década de 60. No entanto, devido à dificuldade de sustentabilidade das ações de controle, houve reinfestação de mosquitos e subsequente ocorrência de surtos da doença com intensificação a partir de meados da década de 90 (HALSTEAD, 2006; WHO, 2009).

Desde a reintrodução do vírus no continente, o que se observa é uma rápida dispersão da circulação viral, hiperendemicidade, tendência de aumento de casos da doença, circulação simultânea dos sorotipos virais (Figura 2) e aumento de formas graves da dengue (MESSINA et al., 2014; PAHO, 2015; WHO, 2009).

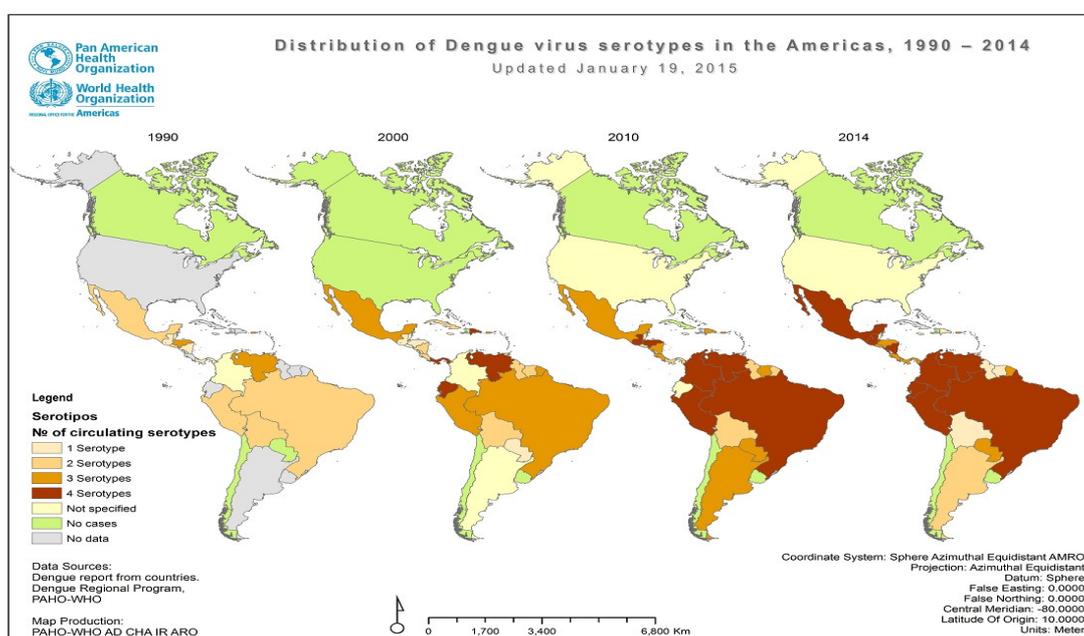


Figura 2 - Distribuição dos sorotipos virais da Dengue nas Américas, 1990-2014

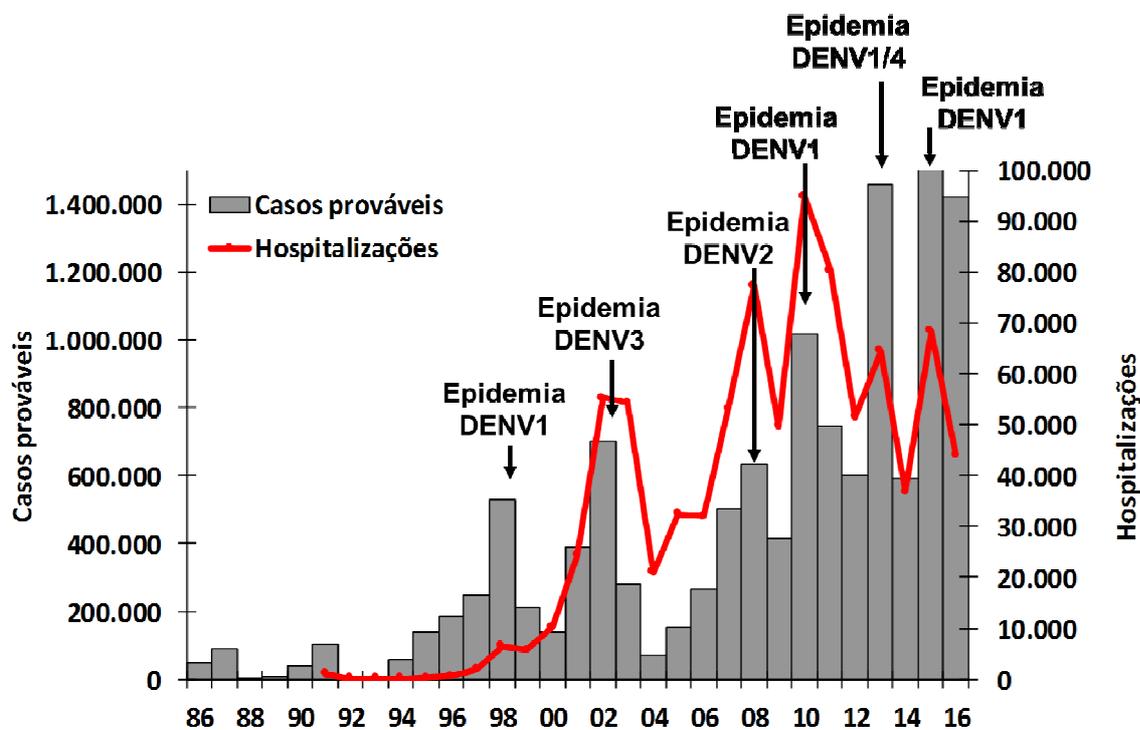
Fonte: Programa Regional de Dengue OPAS/OMS

Nas Américas, no período entre 2007 e 2015, mais de 12 milhões de casos de dengue foram notificados, incluindo 245.539 casos graves e 7.443 mortes. Nessa região, a dengue representa uma das principais razões para a consulta médica nas unidades de saúde, com um alto impacto social e custo econômico estimado em 2,1 bilhões de dólares por ano (OPAS, 2016; PAHO, 2013, 2015).

Somente o Brasil é responsável por 85% do número total de casos no continente americano, com a taxa de incidência acima da taxa regional (PAHO, 2015). A primeira epidemia por dengue com evidência laboratorial no Brasil ocorreu, em 1981 em Roraima, com 11.000 casos confirmados, porém, sem disseminação para outras áreas

(OSANAI et al., 1983). A ocorrência de novas epidemias se deu apenas em 1986 com início no Rio de Janeiro e, desde então, o País tem passado por diversos surtos epidêmicos (SIQUEIRA et al., 2005; TEIXEIRA et al., 2013).

A epidemia de 1981 foi causada pelos sorotipos virais DENV1 e DENV4, já a de 1986 ocorreu após a reintrodução do DENV1. A partir de 1990, o DENV2 foi introduzido no País, sendo seguido por uma dispersão nacional com a cocirculação do sorotipo 1. De 2002 a 2006, o sorotipo mais prevalente foi o DENV3, refletindo a introdução desse sorotipo no ano 2000. Entre 2007 e 2009, o DENV2 voltou a ser o sorotipo predominante no nordeste e sudeste do Brasil, causando uma grande epidemia no Rio de Janeiro, com o maior número de casos graves e mortes sendo registrado em menores de 15 anos de idade (NOGUEIRA et al., 2005; SIQUEIRA et al., 2005; TEIXEIRA et al., 2005, 2013). A recirculação do DENV1 teve início no segundo semestre de 2009, levando a um novo período de alta transmissão, marcado pelo aumento de casos graves e internações na população de maiores de 60 anos, em 2010. A introdução e dispersão do DENV4 ocorreu no segundo semestre de 2010, a partir da região norte do País. Em 2013, um novo ciclo de alta transmissão foi observado com a cocirculação dos sorotipos 1 e 4 do vírus (FARES et al., 2015; TEIXEIRA et al., 2013). Atualmente, temos os quatro sorotipos do vírus circulando em todas as regiões do País, caracterizando um cenário de hiperendemicidade da doença e, historicamente, verificamos a ocorrência de picos epidêmicos a cada alternância do sorotipo predominante (BRASIL, 2016; FARES et al., 2015; TEIXEIRA et al., 2013) (Figura 3).



* Dados Preliminares – Agosto / 2016

Figura 3 - Casos Prováveis e internações por dengue/FHD Brasil, 1986-2016*

Fonte: Sinan/SVS/MS e SIH/SAS/MS e cedido por João Bosco Siqueira Jr.

1.4. Medidas de Prevenção e Controle

Apesar de grandes investimentos e esforços por parte das autoridades de saúde mundiais, a dengue é considerada um dos agravos com limitações no seu controle, constituindo um desafio para a saúde pública (BARRETO et al., 2011; WHO, 2009;). A estratégia global para a prevenção e controle da dengue da OMS estabelece uma abordagem integrada para controle de vetores em todos os níveis. O objetivo geral é reduzir a carga da doença, reduzindo 50% a mortalidade e 25% a morbidade por dengue até 2020 por meio dos eixos: diagnóstico e gestão do caso, vigilância integrada e prevenção de surtos, controle sustentável do vetor, implementação de vacina e pesquisa (WHO, 2012).

O MS do Brasil preconiza medidas de prevenção e controle, com foco na redução da densidade de infestação dos vetores, específicas para períodos não epidêmicos e epidêmicos da doença. As medidas recomendadas incluem a assistência ao paciente, a organização da assistência, a educação em saúde, comunicação e mobilização social, a proteção individual, a vigilância entomológica e o controle de vetores. De forma geral, o controle de vetores pode ser realizado pela estratégia mecânica, que envolve a proteção, a destruição ou a destinação adequada de criadouros, drenagem de reservatórios e

instalação de telas em portas e janelas, pelo controle biológico, com a utilização de predadores ou patógenos com potencial para reduzir a população vetorial, e pelo controle químico, que consiste no uso de produtos químicos, para matar larvas e insetos adultos (BRASIL, 2014; ZARA et al., 2016).

A grande esperança para redução da carga global da dengue é o desenvolvimento de novas tecnologias, que envolvem tanto o controle de vetor, quanto o uso de vacinas. Para o controle de vetor, as duas principais tecnologias incluem o uso de uma bactéria chamada *Wolbachia* e mosquitos geneticamente modificados ou irradiados. A *Wolbachia* é uma bactéria que naturalmente infecta artrópodes, mas não o *Ae. aegypti* inicialmente. Entretanto, estudos realizados em múltiplos países apontam que o principal vetor da dengue ao ser infectado com essa bactéria apresenta uma redução na sua capacidade de transmissão tanto dos vírus da dengue, quanto da Chikungunya e da Zika. Já o resultado das técnicas de modificação genética ou irradiação para os mosquitos leva à esterilização dos machos, gerando uma diminuição do potencial reprodutivo das fêmeas, o que contribui para a supressão de vetores localmente (ATYAME et al., 2016; CARVALHO et al., 2014; HARRIS et al., 2011; YE et al., 2015).

O desenvolvimento de vacinas contra a dengue enfrenta grandes desafios devido às lacunas no conhecimento da patogenia, à ausência de um modelo animal adequado para a doença, à compreensão limitada da resposta imunológica e da necessidade de proteção para todos os sorotipos existentes. Apesar disso, seis imunobiológicos de diferentes produtores estão na fase de avaliação clínica e uma encontra-se licenciada. Duas vacinas tetravalentes atenuadas com tecnologia recombinante (Takeda e US NIH/Butantan) encontram-se em estudos clínicos, sendo a primeira em fase II e a última em fase III com ensaios também no Brasil. Já a vacina de proteína (Merck), a vacina purificada inativada (GSK/US WRAIR/Fiocruz), a vacina tetravalente baseada em DNA (US NMRC) e a vacina heteróloga atenuada (US WRAIR) estão em fase I dos ensaios clínicos (LIM et al., 2016; VANNICE; DURBIN; HOMBACH, 2016).

Recentemente, foi lançada a vacina tetravalente quimérica (Dengvaxia®) desenvolvida pela *Sanofi Pasteur* com a eficácia variando de acordo com o sorotipo viral, sendo 54,7% para o DENV1, 43,0%, para DENV2 e 71,6% e 76,9% para os sorotipos 3 e 4, respectivamente. O imunobiológico deve ser administrado em três doses, com intervalos de seis meses entre as doses, sendo indicado para pessoas entre nove e 45 anos que vivem em áreas endêmicas para a doença. A Dengvaxia® já foi licenciada nas Filipinas, México, El Salvador, Costa Rica, Paraguai e Brasil e outros

sete países aguardam liberação (CAPEDING et al., 2014; STERLING et al., 2015; VILLAR et al., 2015).

A OMS, por meio do Grupo Consultivo Estratégico de Peritos, recomendou que os países endêmicos para dengue considerassem a implantação da vacina Dengvaxia® como ferramenta complementar e integrada aos métodos existentes de prevenção e controle em regiões com alta endemicidade (soroprevalência >70%). A decisão de implantar a medida deve considerar as prioridades e capacidades locais, os custos e os impactos nacionalmente (PANG, 2016). O Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil, apesar de reconhecer a medida como um grande avanço para o controle da dengue, não recomendou a introdução da vacina, de forma imediata no Calendário Nacional de Vacinação, considerando principalmente a necessidade de avaliações de custo efetividade (BRASIL, 2016).

1.5. Dengue em Gestantes e Efeitos na Gestação

A infecção por dengue durante a gestação tem sido associada ao desenvolvimento de desfechos maternos e infantis desfavoráveis. A transmissão vertical da infecção por dengue foi estabelecida, e estudos verificaram a taxa variando de 1,6% a 10,5% (ARGOLO et al., 2013; CARLES; PEIFFER; POULIOT et al., 2010; TALARMIN, 1999; TAN et al., 2008). Além disso, a transferência transplacentária de anticorpos contra o DENV ocasiona o risco potencial de aumento dos casos graves em menores de um ano, reforçando a importância da doença durante a gestação (PERRET et al., 2005; TAN et al., 2008).

A maior ocorrência de formas graves da dengue em gestantes é sugerida por estudos que identificaram proporções maiores de casos de FHD/SCH e hospitalização entre as gestantes. Entretanto, as possíveis causas não foram elucidadas (KARIYAWASAM; SENANAYAKE, 2010; MACHADO et al., 2013).

O risco da infecção por dengue durante a gestação em regiões de alta endemicidade tem sido estimado em 1%. No entanto, é maior para viajantes residentes de regiões de menor endemicidade a essas áreas (PERRET et al., 2005; SINGLA et al., 2015). A soroprevalência da dengue em gestantes varia conforme a região e chega a mais de 90% no sudeste Asiático, principalmente devido às epidemias de grande magnitude ocorridas na década de 90 (MOHAMED ISMAIL et al., 2014; PERRET et al., 2005). No Brasil,

estudos identificaram taxas de 54% a 95% nas regiões Centro-Oeste e Nordeste, respectivamente (ARGOLO et al., 2013; LEITE et al., 2014).

A OMS desenvolveu um estudo em diversos países para avaliar as causas de morte materna indireta, ou seja, aquelas relacionadas a problemas de saúde preexistentes ou recém desenvolvidos, que foram responsáveis por 25% do total das mortes maternas. A avaliação verificou que a infecção por dengue/malária constitui a segunda causa indireta de desfechos maternos graves e morte (LUMBIGANON et al., 2014).

Os principais desfechos maternos associados à infecção por dengue durante a gestação são: pré-eclampsia, eclampsia, hemorragia e morte materna (ADAM et al., 2010; BASURKO et al., 2009; HANF et al., 2014; ISMAIL et al., 2014; MOHAMED PHI HUNG et al., 2015; POULIOT et al., 2010; SHARMA; JAIN; RAJARAM, 2016).

O risco de pré-eclampsia e eclampsia, relatado em alguns artigos, parece ter plausibilidade questionável e sem evidências em estudos recentes (HANF et al., 2014; PHI HUNG et al., 2015; POULIOT et al., 2010). Relatos de casos descrevem o desenvolvimento de pré-eclampsia e eclampsia em gestantes no período de convalescência da dengue, sugerindo ser consequência da sobrecarga de líquidos intravenosos excessivos (POULIOT et al., 2010). O que parece ter maior associação é a semelhança dos sinais e sintomas das complicações da eclampsia com os sinais de alarme da dengue, o que pode dificultar o diagnóstico e o tratamento adequado (KARIYAWASAM; SENANAYAKE, 2010; PHI HUNG et al., 2015). Já a ocorrência do óbito materno tem sido associada, principalmente, à hemorragia relacionada à trombocitopenia e disfunção endotelial durante a infecção aguda e também às complicações subseqüentes ao dano direto na placenta no primeiro trimestre da gravidez, o que levam à anomalias anatômicas e funcionais (BASURKO et al., 2009; HANF et al., 2014; SINGLA et al., 2015).

A respeito dos desfechos infantis, as conseqüências têm sido sugeridas por alguns trabalhos, sendo o abortamento, prematuridade, maior incidência de baixo peso ao nascer, infecção em nascidos vivos e morte perinatal os associados à infecção por dengue (ADAM et al., 2010; TAN et al., 2012).

Uma revisão sistemática de publicações sobre dengue e gestação evidenciou que vários estudos apresentavam resultados adversos na gravidez, apesar disso, não foi suficiente para determinar se a infecção por dengue materna é fator significativo para desfechos infantis desfavoráveis (POULIOT et al., 2010). Já uma recente publicação de revisão sistemática e metanálise, sugere a associação da infecção sintomática para

dengue e o risco para baixo peso e prematuridade em nascidos vivos (PAIXÃO et al., 2016). Ambos os estudos recomendam a condução de novas investigações epidemiológicas para a verificação da hipótese.

O Quadro 1 apresenta os principais estudos, com grupos de comparação, que abordaram a associação da infecção por dengue em gestantes e os desfechos infantis desfavoráveis.

Quadro 1 - Resumo dos estudos analíticos sobre a associação da infecção por dengue em gestantes e os desfechos infantis desfavoráveis.

Autor/Ano	Local	Desenho	População	Conclusão
Restrepo, 2003	Colômbia	Coorte Retrospectiva	22 gestantes sintomáticas para dengue 24 gestantes não sintomáticas	Prematuridade, malformações: sem associação com dengue sintomática na gestação BPN: associação com dengue sintomática na gestação
Tan, 2008	Malásia	Coorte Prospectiva	63 gestantes IgM+ 2.468 gestantes IgM -	Prematuridade, BPN, mortalidade neonatal: sem associação com infecção recente por dengue (IgM +)
Tan, 2012	Malásia	Caso-Controle	115 abortos 296 controles	Aborto: associação com infecção recente por dengue (IgM + e NS1+)
Friedman, 2014	Guiana Francesa	Coorte Retrospectiva	86 gestantes com dengue sintomática e laboratorialmente confirmada 258 gestantes sem sintomas ou sintomáticas laboratorialmente descartadas	Prematuridade e BPN: associação com dengue sintomática na gestação Aborto e Natimorto: sem associação com dengue sintomática na gestação
Ribeiro, 2016	Brasil	Coorte Retrospectiva	336 gestantes com dengue sintomática (laboratorial ou clínico-epidemiológico) 345.935 gestantes sem dengue	Prematuridade e BPN: associação com dengue sintomática na gestação Asfíxia perinatal: sem associação com dengue sintomática na gestação

BPN: Baixo peso ao nascer

A avaliação realizada pela coorte retrospectiva na Colômbia verificou frequência maior de prematuridade entre os nascidos vivos de gestantes que tiveram dengue durante a gestação, no entanto, sem significância estatística e, por outro lado, observou associação de risco para baixo peso ao nascer ($p=0,045$). A população de nascidos vivos de gestantes confirmadas laboratorialmente foi comparada com nascidos vivos de gestantes sem relatos de febre durante a gestação (RESTREPO et al., 2003). Já na coorte prospectiva realizada em gestantes, na Malásia, não houve diferença significativa entre o grupo de gestantes positivas e negativas para a detecção de IgM no momento do

parto (TAN; RAJASINGAM;DEVI, 2008). A associação entre a infecção recente por dengue e a ocorrência de aborto (OR: 4,2 IC 95%: 1,2-14) foi encontrada no caso-controle também conduzido na Malásia (TAN et al., 2012).

O risco aumentado de prematuridade foi verificado na coorte retrospectiva realizada na Guiana Francesa (OR: 3,34 IC 95%: 1,13-9,89), que também mostrou risco para baixo peso (OR: 2,23 IC 95%: 1,01-4,90) em nascidos vivos, entre os anos de 1992 e 2010. A avaliação foi realizada a partir de registros médicos de um hospital, comparando gestantes sintomáticas com confirmação laboratorial para dengue e gestantes que apresentaram resultados negativos ou não apresentaram sintomas para a doença (FRIEDMAN et al., 2014).

Adicionalmente, a coorte retrospectiva, realizada com dados do estado do Rio de Janeiro em 2008, utilizou a metodologia de *linkage* probabilístico dos dados do Sinan e Sinasc e identificou associação entre prematuridade e baixo peso ($p=0,016$ e $p<0,0001$, respectivamente) em nascidos vivos com a infecção por dengue durante a gestação, quando o nascimento ocorreu no período de viremia materna-fetal. Nessa investigação, foram consideradas gestantes positivas para dengue aquelas notificadas ao sistema de vigilância com confirmação pelo critério laboratorial ou clínico-epidemiológico (RIBEIRO et al., 2016).

1.6. Vigilância Epidemiológica da Dengue

A dengue é uma doença de notificação compulsória, em todo o território nacional, e de acordo com o critério de definição de caso suspeito, até o ano de 2013, todo paciente que apresente febre com duração máxima de 7 dias, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sintomas: cefaléia, dor retroorbital, mialgia, artralgia, prostração e exantema, além de exposição à área com transmissão de dengue ou com presença de *Aedes aegypti* nos últimos 15 dias, deve ser notificado à vigilância epidemiológica. A partir de 2014, houve alteração para 14 dias de exposição à área de transmissão, inclusão de náuseas, vômitos, petéquias, prova do laço positiva e leucopenia nas manifestações e exclusão da prostração (BRASIL, 2009a, 2014).

O MS adotou, até 2013, a classificação de casos de dengue proposta pela OMS de 1997, classificando os casos em Dengue Clássico, Febre Hemorrágica do Dengue, Síndrome do Choque da Dengue e, adicionalmente, adotou uma classificação intermediária denominada “Dengue com Complicações” que inclui todo caso que não se

enquadra nos critérios de diagnóstico de FHD e para os quais a classificação de DC é insatisfatória, dada a gravidade do quadro clínico-laboratorial apresentado. A partir do ano de 2014, o sistema de vigilância nacional adotou o critério OMS 2009, classificando os casos em Dengue, Dengue com Sinais de Alarme e Dengue Grave (BRASIL, 2009a, 2014; WHO, 2009).

O encerramento dos casos notificados pode ser realizado pelo critério laboratorial, pela realização dos exames específicos que incluem sorologia (IgM), detecção do antígeno *NS1*, isolamento viral, detecção de genoma viral (RT-PCR) ou imunohistoquímica e histopatologia em situações de óbito. Em situações de epidemia, os casos podem ser confirmados pelo critério clínico-epidemiológico após a confirmação laboratorial dos primeiros casos da área, embora seja preconizada a manutenção de confirmação por laboratório em 10% dos casos nesses períodos (BRASIL, 2009b). São considerados casos descartados aqueles que após a investigação apresentem exame negativo para dengue ou positivo para outra patologia ou critérios clínico-epidemiológicos incompatíveis com a dengue (BRASIL, 2009a, 2014).

Em períodos não epidêmicos, todo caso suspeito da doença deve ser notificado e investigado nos formulários específicos e, em períodos epidêmicos, devem ser investigados os casos suspeitos de Dengue Grave, FHD, SCD, DCC, óbitos, gestantes, menores de 15 anos e casos com manifestação clínica não usual. A condição de ser gestante e o trimestre da gestação são variáveis abordadas nos dois instrumentos (BRASIL, 2009b).

1.7. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) e Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc)

Os casos que atendem o critério de casos suspeitos de dengue são registrados na Ficha Individual de Notificação (FIN), que abrange variáveis relativas à pessoa, tempo e lugar e na Ficha Individual de Investigação (FII), que possui a caracterização da doença, incluindo dados laboratoriais e a sua classificação final. Os dados coletados pela vigilância da doença são inseridos no Sinan (BRASIL, 2014).

O Sinan tem como objetivo apoiar o processo de investigação e subsidiar a análise das informações de vigilância epidemiológica das doenças de notificação compulsória por meio da coleta, transmissão e disseminação de dados gerados

rotineiramente. Seu uso é regulamentado, desde 1998 em todo País, e a alimentação regular da base de dados nacional pelos municípios, estados e Distrito Federal é obrigatória. Duas versões desse sistema estiveram em uso no período do estudo: 1. versão Sinan-Net de 2007 a 2010; e 2. Sinan Online a partir de dezembro de 2010 (BRASIL, 2012).

O sistema de vigilância da dengue no Brasil foi estabelecido desde a introdução do vírus no País e avaliado como consistente, oportuno e representativo para a notificação dos casos e com valor preditivo positivo adequado (BARBOSA et al., 2015).

A Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde do Brasil é também responsável pelo gerenciamento do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), que objetiva reunir informações epidemiológicas referentes aos nascimentos em todo o território nacional. É considerado Nascimento Vivo “a expulsão ou extração completa do corpo da mãe de um produto de concepção que, independentemente da duração da gravidez, depois da separação, respire ou apresente qualquer outro sinal de vida, tal como batimentos do coração, pulsações do cordão umbilical ou movimentos efetivos dos músculos de contração voluntária, estando ou não cortado o cordão umbilical e estando ou não desprendida a placenta. Cada produto de um nascimento que reúna essas condições se considera como uma criança viva” (BRASIL, 2011).

A Declaração de Nascido Vivo é o documento padrão de uso obrigatório em todo o território nacional, para a coleta dos dados sobre nascidos vivos e agrega informações sobre as características das mães, condições e características dos recém-nascidos e dos partos, bem como a realização de atenção pré-natal (BRASIL, 2011).

Em avaliação prévia, o Sinasc foi considerado com qualidade adequada, mostrando-se aceitável quanto à completude, representativo, oportuno, estável e capaz de atender ao objetivo de subsidiar o planejamento da assistência materno-infantil (OLIVEIRA et al., 2015; PEDRAZA, 2012b).

O MS com o objetivo de garantir a alimentação contínua do Sinan e Sinasc condiciona a transferência de recursos financeiros específicos aos municípios e estados, sendo que a falta de alimentação de dados localmente por mais de 60 dias acarreta na suspensão dos mesmos (BRASIL, 2011, 2012, 2013a).

1.8. Relacionamento de Dados (*Linkage*)

O relacionamento de dados (*linkage*) é um processo de combinação de registros do mesmo indivíduo, com formação de pares, a partir de duas ou mais bases diferentes, ou mesmo em um só conjunto de dados (COELI; PINHEIRO; CAMARGO JR., 2015; DUSETZINA et al., 2014).

O uso do *linkage* vem crescendo na produção de evidências científicas em diversas abordagens na área de saúde. A técnica tem sido amplamente utilizada na condução de estudos longitudinais para a identificação de desfechos, na integração de registros entre os bancos do Sistema de Informação em Saúde e na melhoria da vigilância com identificação de subnotificação, eliminação de duplicidades e correção de campos registrados. Dessa forma, o relacionamento de dados promove o aprimoramento de técnicas de avaliação em saúde e a melhoria das políticas públicas (BARTHOLOMAY et al., 2014; FONSECA et al., 2010; HOOK; REGAL, 2000; KRAMER; DUNLOP; HOGUE, 2014; MAIZLISH; HERRERA, 2005).

A aplicação do processo de relacionamento de dados pode ser executada pela técnica determinística, quando as bases a serem vinculadas apresentam um identificador unívoco. Essa metodologia é menos trabalhosa do ponto de vista operacional e não requer conceitos estatísticos. Considerando que a maior parte das bases de dados nacionais de saúde não contempla identificadores únicos, que poderiam servir como campo-chave, uma alternativa é a utilização da técnica probabilística de *linkage* (DUSETZINA et al., 2014).

O método probabilístico se baseia na utilização conjunta de campos comuns às bases relacionadas, para o cálculo de um escore, que traduz o grau de concordância entre os registros de cada par formado. A complexidade do processo cresce à medida que o número de registros a ser relacionado aumenta, tornando necessária a utilização de rotinas automatizadas para sua execução (DUSETZINA et al., 2014).

De forma geral, o processo de *linkage* é executado em etapas sequenciais que se iniciam pelo pré-processamento das bases de dados por meio dos procedimentos de limpeza, padronização dos formatos e subdivisão dos campos e criação dos campos fonéticos. A segunda etapa é a de blocagem que subdivide os arquivos de acordo com a chave de indexação, com o objetivo de reduzir o número de *links* de registros que serão enviados para comparação e classificação, promovendo a comparação dos registros de forma otimizada. O terceiro passo consiste na aplicação de algoritmos para a

comparação aproximada de similaridade, seguido da classificação automática a partir do cálculo de escores para concordância global. Em seguida, os pares duvidosos são submetidos à revisão manual, sendo essa etapa fundamental na produção de evidências científicas devido à eliminação dos pares falso-positivos (COELI; PINHEIRO; CAMARGO JR., 2015; DUSETZINA et al., 2014; KENNETH; COELI, 2012).

O uso de técnicas computacionais para o *linkage* probabilístico envolve conceitos de modelos matemáticos e algoritmos de decisão. Diversas abordagens foram propostas objetivando atribuir pesos para cada variável, resultando num escore para classificação dos pares obtidos em verdadeiros, falsos ou duvidosos. O modelo Fellegi-Sunter, de 1969, desenvolveu aproximações matemáticas para o relacionamento e, posteriormente, o algoritmo de *expectation-maximization* (EM) foi desenvolvido para adaptar o uso para grandes bases, estimando parâmetros de verossimilhança em situações de campos não preenchidos ou incompletos (DUSETZINA et al., 2014; ELFEKY; VERYKIOS; ELMAGARMID, 2002).

A acurácia do método probabilístico é influenciada pelo número de campos disponíveis para comparação e pela qualidade do preenchimento. Desta forma, a escolha das variáveis para comparação é etapa fundamental na qualidade do processo. Poucos campos disponíveis com baixo poder discriminatório aumentam a ocorrência de pares falso-positivos (CAPUANI et al., 2014; FONSECA et al., 2010; SILVEIRA; ARTMANN, 2009;).

A ferramenta *Fine-Grained Records Integration and Linkage* (FRIL), desenvolvida em linguagem *Java*, oferece um extenso conjunto de parâmetros que podem ser configurados pelo usuário para a execução do *linkage* probabilístico e tem distribuição gratuita. O aplicativo incorpora o processo *Record Linkage Toolbox* (TAILOR) que permite a combinação de esquemas de dados, assim como a localização de registros similares, possui métodos de blocagem e uma boa variedade de funções de comparação (ELFEKY; VERYKIOS; ELMAGARMID, 2002; JURCZYK et al., 2008a, 2008b).

O FRIL engloba todas as ferramentas e modelos propostos para otimizar o *linkage* e inclui avaliações de desempenho e acurácia métricas para comparar esses diferentes modelos. Uma avaliação prévia verificou que a ferramenta facilita o *linkage* eficiente e preciso em grandes bases de dados. Adicionalmente, apresenta grande flexibilidade com a característica de ajuste dos parâmetros pelo usuário e acurácia satisfatória (ELFEKY; VERYKIOS; ELMAGARMID, 2002; JURCZYK et al., 2008a, 2008b).

2. JUSTIFICATIVA

A dengue é considerada a arbovirose de maior relevância mundial com cerca de 50% da população vivendo sob risco da infecção (WHO, 2012). No Brasil, a doença tem se apresentado como um dos principais problemas de saúde pública, especialmente na última década. Apesar de grandes investimentos e esforços por parte das autoridades de saúde, observa-se uma tendência ascendente da incidência da doença com epidemias de grande magnitude (BARRETO et al., 2011; BRASIL, 2016; TEIXEIRA et al., 2013).

No Brasil, o período entre os anos de 2007 e 2013 marca um cenário de intensa transmissão da doença no País, com cerca de 5,3 milhões de casos prováveis registrados, 473.000 formas graves da doença, 3.514 óbitos e aumento do número de casos em grupos especiais da população (BRASIL, 2016; FARES et al., 2015). Nesse contexto, foram notificados mais de 56 mil casos suspeitos em gestantes, dos quais cerca de 20% foram confirmados por exames laboratoriais específicos (DATASUS, 2013).

A infecção de dengue durante a gestação tem sido associada ao desenvolvimento de desfechos maternos e infantis desfavoráveis. Entretanto, a ocorrência de eventos adversos no desfecho da gestação ainda permanece inconclusiva, com a necessidade de condução de novos estudos (PAIXÃO et al., 2016; POULIOT et al., 2010). Além disso, diante do aumento expressivo de anomalias congênitas em consequência à infecção pelo vírus Zika, recentemente introduzido no País, torna-se necessário o monitoramento permanente dos casos em gestantes, para se estabelecer linhas de base que sirvam de comparação para novas tendências que possam ser observadas em relação a essas arboviroses no Brasil (DE ARAÚJO et al., 2016; RASMUSSEN et al., 2016; ZANLUCA et al., 2015).

A dengue é uma doença de notificação compulsória no Brasil, com um sistema de vigilância estabelecido desde a introdução do vírus no País. O Sistema de Informações sobre de Nascidos Vivos é representativo e com qualidade reconhecida na coleta de informações referentes aos nascimentos em todo o território nacional (BRASIL, 2012, 2014; GABRIEL et al., 2014; PEDRAZA, 2012a). Nesse cenário, a vinculação dos dados do Sinan e Sinasc permite uma avaliação das condições de nascimento (peso ao nascer e prematuridade) e presença de malformações congênitas entre os de nascidos

vivos de mães que apresentaram uma infecção sintomática de dengue durante a sua gestação. Desta forma, essa abordagem permite a condução de um estudo para avaliação de um grande contingente de gestantes que apresentaram infecção pelo vírus da dengue a partir de dados secundários coletados rotineiramente no País, produzindo novas evidências sobre os riscos que a doença impõe para esse grupo.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

- Avaliar o perfil epidemiológico das gestantes notificadas com dengue e a infecção sintomática pelo vírus da dengue na gestação como fator associado à prematuridade, baixo peso ao nascer e malformações congênitas nos nascidos vivos no Brasil.

3.2. Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil epidemiológico das gestantes notificadas com dengue;
- Estimar a incidência de prematuridade, baixo peso ao nascer e malformações congênitas em uma coorte de nascidos vivos cujas mães apresentaram infecção sintomática pelo vírus da dengue durante a gestação;
- Avaliar a associação entre infecção pelo vírus da dengue durante a gestação e a ocorrência de nascidos vivos com prematuridade, baixo peso ao nascer e malformações congênitas.

4. MÉTODOS

4.1. Local do Estudo

O estudo foi realizado no Brasil, maior país da América do Sul, com área territorial de 8,5 milhões de km² e dividido política e administrativamente em 26 estados e um distrito federal, formando cinco grandes regiões (Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste). A condição de grande extensão territorial ocasiona uma diversidade topográfica e climática; no entanto, o predomínio é tropical. A população residente, estimada em 204.440.972 habitantes (IBGE, 2015), se concentra predominantemente nas áreas urbanas, sendo a maioria mulheres (51%).

4.2. Delineamento do Estudo e Fonte de Dados

Inicialmente, foi realizado um estudo descritivo dos casos prováveis de dengue em gestantes no Brasil, com início de sintomas entre janeiro de 2007 e dezembro de 2015, realizado a partir de dados da base nacional do Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde.

Adicionalmente, um estudo de coorte retrospectivo foi realizado com dados secundários da base nacional do Sistema de Informação de Agravos de Notificação e do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos, do Ministério da Saúde, no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2013.

4.3. Amostra do Estudo e Processo de Preparação dos Bancos

Para o estudo descritivo, foram selecionadas as gestantes notificadas com dengue no país com início dos sintomas entre 2007 e 2015, com idade entre 10 e 49 anos, e os “casos prováveis”. As participantes do estudo foram descritas de acordo com as características sócio-demográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais.

No estudo de coorte, foram utilizadas como elegíveis, as gestantes notificadas com suspeita de dengue no Sinan que apresentaram resultados positivos para o diagnóstico específico de dengue, com início dos sintomas no período de janeiro de

2007 a dezembro 2013. Essas gestantes foram relacionadas com o banco do Sinasc, por meio de um *linkage* probabilístico das bases de dados.

De acordo com o banco de dados do Sinan, foram notificadas 57.702 gestantes com suspeita de dengue no período de 2007 a 2013. Inicialmente, o banco de dados das gestantes foi submetido à retirada de duplicidades, que foram identificadas pelo pacote estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Science) 22, utilizando a ferramenta “identificar casos duplicados” emparelhados pelas variáveis: “nome da paciente” e “data de nascimento” e realizada a inspeção visual considerando a variável “nome da mãe”. Os casos identificados como iguais foram considerados duplicidade de registros, sendo mantida apenas a ficha mais completa. Em seguida, pelo processo de busca no pacote estatístico SPSS, foram pesquisados os arquivos cuja variável nominal “Nome do paciente” continha os termos “desconhecido (a)”, “ignorado (a)”, “sem nome”, “em branco”, “gestante” e eliminados.

De acordo com o banco de dados do Sinasc, foram notificados 20.296.025 nascidos vivos no Brasil, no período de 2007 a 2013. O banco de dados dos nascidos vivos foi submetido à retirada de duplicidades pelo pacote estatístico SPSS, utilizando a ferramenta “identificar casos duplicados” emparelhados pelas variáveis: “nome da mãe”, “código do município de residência da mãe”, “data de nascimento”, “código do município de nascimento”, “peso” e “sexo”. Foram consideradas duplicidades os registros identificados iguais por estas variáveis e não gemelares. Adicionalmente, foi realizada a busca de registros com os termos “desconhecido (a)”, “ignorado (a)”, “sem nome”, “em branco”, “gestante”, “RN” na variável nominal “Nome da Mãe” e eliminados.

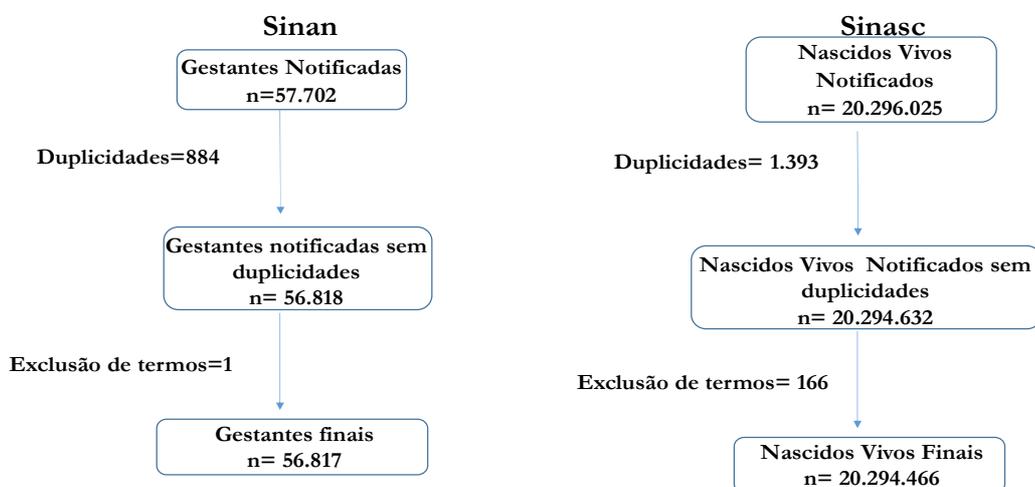


Figura 4 - Fluxograma do processo de limpeza dos bancos de dados

4.4. Definições de Casos

Foram definidas como expostas aquelas gestantes que apresentaram resultados do exame específico para o diagnóstico de dengue: sorologia por ELISA reagente (IgM positivo) e/ou isolamento viral ou PCR positivo. Foram utilizados dois grupos de comparação: 1. Grupo de comparação interno: esse grupo foi composto por gestantes notificadas com suspeita de dengue no Sinan com resultados do exame sorológico não reagente (IgM negativo); 2. Grupo de comparação externo: seleção aleatória de nascidos vivos cujos partos ocorreram no mesmo ano dos casos confirmados, pareadas por idade e procedentes dos mesmos municípios de residência (Fluxograma 2).

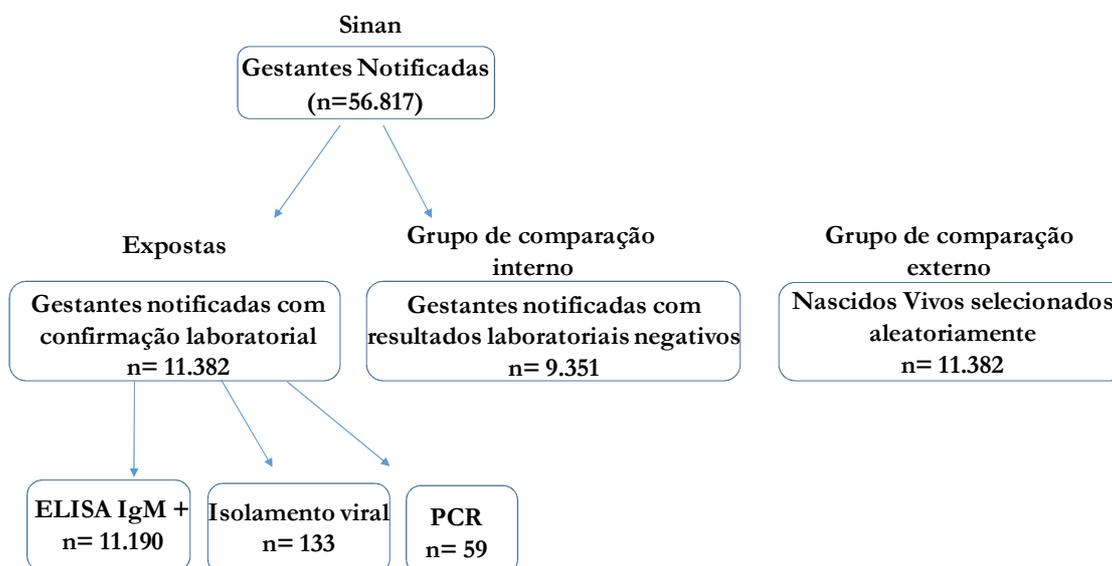


Figura 5 - Fluxograma da seleção dos grupos de exposição e comparação

Para a avaliação dos desfechos, foram utilizadas as seguintes definições: prematuridade para os nascimentos abaixo de 37 semanas de idade gestacional, Baixo Peso ao Nascer (BPN) para os nascidos vivos com peso inferior à 2.500 g, independentemente da idade gestacional e a frequência de malformações foi descrita de acordo com códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID).

4.5. Redução dos Bancos de Dados

Foram mantidas somente as variáveis de interesse, para o relacionamento direto dos dois bancos de dados ou que podem contribuir para a classificação ou eliminação dos pares, conforme quadro abaixo.

Quadro 2 - Variáveis dos bancos Sinan e Sinasc mantidas nos bancos reduzidos

Sinan	Sinasc
número da notificação	número da Declaração de Nascido Vivo
data da notificação	
data dos primeiros sintomas	data de nascimento do RN
nome do paciente	nome da mãe
data de nascimento	data de nascimento da mãe – somente a partir de 2011
UF residência	UF residência mãe
Código do município de residência do caso notificado	código do município de residência da mãe
id bairro	código do bairro de residência
nome bairro	bairro de residência
Dados do endereço de residência do paciente por ocasião da notificação	endereço
Ano de início dos sintomas	Ano do nascimento
Idade em anos	idade da mãe
Número sequencial	Número sequencial
	Tipo de gravidez

4.6. Relacionamento das Bases de Dados

As gestantes selecionadas a partir do Sinan foram relacionadas com o banco do Sinasc, por meio de *linkage* de dados probabilístico utilizando o aplicativo *Fine-Grained Record Integration and Linkage* (FRIL). Os bancos de dados foram separados por Unidade Federativa do País e as etapas sequenciais do processo de *linkage* incluíram: configuração dos campos e relacionamento dos arquivos em três etapas.

Na primeira etapa, foram incluídas todas as variáveis dos bancos reduzidos, aplicando-se o processo de *split converter* na variável “nome da paciente” e “nome da mãe” nos bancos do Sinan e Sinasc, respectivamente, subdividindo em três novas variáveis: “primeiro nome” “nome do meio” e “último nome”. Foram utilizadas para comparação entre as bases de dados Sinan x Sinasc as seguintes variáveis: “primeiro nome” x “primeiro nome” utilizando os parâmetros pré-estabelecidos de *edit distance* e peso de 20; “nome do meio” x “nome do meio” utilizando os parâmetros pré-estabelecidos de *edit distance* e peso de 15; “ultimo nome” x “ultimo nome” utilizando os parâmetros pré-estabelecidos de *edit distance* e peso de 15; “código do município de residência” x “código do município de residência da mãe” utilizando o parâmetro de *equal fields distance* com peso de 20; “idade da gestante” x “idade da mãe” pelo parâmetro de *numeric distance* com variação de 10% e peso de 15 e “ano dos sintomas” x “ano nascimento” com o parâmetro de *date distance* de dois anos e peso de 15. Os pares com escore maior que 85 foram aceitos como verdadeiros, e com escores entre 70 e 85 eram condicionados à revisão manual. Os pares com escore inferior a 70 e os rejeitados na revisão manual foram utilizados na etapa seguinte.

Na segunda etapa, foram incluídas todas as variáveis dos bancos reduzidos, aplicando-se o processo de *merge converter* nas variáveis “nome do meio” e “último nome” nos bancos do Sinan e Sinasc, criando a variável “sobrenome”. Foram utilizadas para comparação entre as bases de dados Sinan x Sinasc, as seguintes variáveis: “primeiro nome” x “primeiro nome” utilizando os parâmetros pré-estabelecidos de *edit distance* e peso de 20; “sobrenome” x “sobrenome” utilizando os parâmetros pré-estabelecidos de *edit distance* e peso de 20; “código do município de residência” x “código do município de residência da mãe” utilizando o parâmetro de *equal fields distance* com peso de 20; “idade da gestante” x “idade da mãe” pelo parâmetro de *numeric distance* com variação de 10% e peso de 20 e “ano dos sintomas” x “ano nascimento” com o parâmetro de *date distance* de dois anos e peso de 20. Os pares com escore maior que 85 foram aceitos como verdadeiros, e com escores entre 70 e 85 eram condicionados à revisão manual. Os pares com escore inferior a 70 e os rejeitados na revisão manual foram utilizados na etapa seguinte.

Na última etapa, foram incluídas todas as variáveis dos bancos reduzidos, utilizando para comparação entre as bases de dados Sinan x Sinasc as seguintes variáveis: “primeiro nome” x “primeiro nome” utilizando os parâmetros pré-estabelecidos de *edit distance* e peso de 20; “nome do meio” x “nome do meio” utilizando os parâmetros pré-estabelecidos de *edit distance* e peso de 20; “último nome” x “último nome” utilizando os parâmetros pré-estabelecidos de *edit distance* e peso de 20; “idade da gestante” x “idade da mãe” pelo parâmetro de *numeric distance* com variação de 20% e peso de 20 e “ano dos sintomas” x “ano nascimento” com o parâmetro de *date distance* de dois anos e peso de 20. Os pares com escore maior que 85 foram aceitos como verdadeiros, e com escores entre 70 e 85 eram condicionados à revisão manual.

Ao final de cada etapa de comparação utilizando o *weighted join condition*, foi gerado um arquivo com os pares obtidos, seus respectivos escores e as variáveis complementares contidas nos bancos reduzidos para a decisão a respeito da veracidade do par. Desta forma, foi realizada uma nova inspeção visual, sendo excluídos os pares duvidosos e os pares de nascidos vivos gemelares. Finalmente, após o processamento e conferência das três etapas foi gerado um arquivo único contendo o total de pares verdadeiros. Este processo foi executado para cada uma das 27 Unidades Federativas (UF) do País.

4.7. Análise de Dados

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva dos casos de dengue em gestantes e nascidos vivos, incluindo média de idade e trimestre da gravidez (Sinan) e estado de residência, sexo, raça, nascimento prematuro, peso ao nascer, malformações (Sinasc) e características maternas.

A incidência dos desfechos estudo (prematividade, BPN e de malformações) foi calculada como a proporção de resultados observados em relação ao número total de participantes em cada grupo de estudo. Os riscos relativos foram calculados pela razão entre a incidência nas gestantes expostas e a incidência para cada grupo de comparação (dengue negativo e de referência da população).

As comparações das variáveis dicotômicas foram realizadas com testes de qui-quadrado. A análise de regressão logística multivariada, incorporando todas as características com $p < 0,20$ na análise no modelo bivariado, foi realizada para ajustar estas diferenças, a fim de estabelecer a sua associação independente com prematuridade e BPN para cada um dos trimestres da infecção. Para todos os testes foi considerado o nível de significância de 5%. A análise foi processada no software SPSS (Statistical Package for the Social Science) versão 19.

4.8. Aspectos Éticos

Esse estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás - CEP/HC/UFG (Parecer n. 615.256/14) e desenvolvido segundo os princípios éticos estabelecidos pela Resolução do Conselho Nacional de Saúde CNS n. 466, de 12 de dezembro de 2012.

5. RESULTADOS

Artigo 1 – Dengue em gestantes: caracterização dos casos no Brasil, 2007-2015

Autores: Laura Branquinho do Nascimento, Cláudio Morais Siqueira, Giovanini Evelim Coelho, João Bosco Siqueira Júnior

Revista: Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde (Submetido)

Artigo 2 – Symptomatic Dengue Infection During Pregnancy and Live Birth Outcomes: a National Retrospective Cohort Study in Brazil

Autores: Autores: Laura Branquinho do Nascimento, Cláudio Morais Siqueira, Giovanini Evelim Coelho, João Bosco Siqueira Júnior

Revista: *The Lancet Infectious Diseases* (Submetido)

5.1. Artigo 1 : Dengue em gestantes: caracterização dos casos no Brasil, 2007-2015*

Dengue in pregnant women: characterization of cases in Brazil, 2007-2015

Dengue en mujeres embarazadas: caracterización de casos en Brasil, 2007-2015

Dengue em gestantes no Brasil, 2007-2015

Laura Branquinho do Nascimento. Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Goiânia-GO, Brasil. E-mail: lbranquinhon@gmail.com

Cláudio Morais Siqueira. Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Goiânia-GO, Brasil. E-mail: morais.cs@gmail.com

Giovanini Evelim Coelho. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília-DF, Brasil. E-mail: giovanini.coelho@saude.gov.br

João Bosco Siqueira Júnior. Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Goiânia-GO, Brasil. E-mail: siqueirajb@gmail.com

Autora correspondente: Laura Branquinho do Nascimento, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Rua 235, s/nº, Setor Universitário, Goiânia, Goiás, Brasil. CEP: 74.605-050. Telefone: +55 62 98419 9201. E-mail: lbranquinhon@gmail.com

Fonte de financiamento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás-FAPEG, Chamada Pública nº 04/2015, Bolsas de Formação de Mestrado e Doutorado.

*Este artigo foi elaborado a partir da tese de doutorado da autora principal, Laura Branquinho do Nascimento, intitulada: “Dengue em Gestantes e a Associação entre a Infecção Sintomática e Desfechos Desfavoráveis em Nascidos Vivos: um Relacionamento entre os Dados dos Sistemas de Informação em Saúde no Brasil de 2007 a 2013”, com previsão para defesa junto ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás em 01/12/2016.

Resumo

Objetivo: caracterizar as gestantes prováveis de dengue notificadas no Brasil entre 2007 e 2015 **Métodos:** estudo descritivo das características sócio-demográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais, realizado com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), excluídos os casos descartados para dengue. **Resultados:** a incidência variou de 3,3 a 816,6 casos por 100 mil. Das 43.772 gestantes com dengue, 81,6% foram investigadas, 34,1% dos casos foram confirmados laboratorialmente, 1,7% eram graves e as taxas de hospitalização e letalidade foram 5,4% e 1,5%, respectivamente. O risco do óbito por dengue foi maior na população de gestantes que na população de mulheres em idade fértil não gestantes (RR=3,95; IC 95% 3,07-5,08, p<0,001) e, chegando ao risco de 8,55 (IC (intervalo de confiança) 95%: 6,08-12,02, p<0,001) no terceiro trimestre. **Conclusão:** os resultados evidenciam a carga da dengue nas gestantes e o reconhecimento dessas como grupo vulnerável para agravamento da doença e óbito.

Palavras-chave: Gestantes; Dengue; Epidemiologia Descritiva

Abstract

Objective: to characterize the probable pregnant women of dengue reported in Brazil between 2007 and 2015. **Methods:** a descriptive study of the sociodemographic, epidemiological, clinical and laboratory characteristics, performed with data from Reportable Disease Information System (SINAN), excluding cases discarded for dengue. **Results:** the incidence ranged from 3.3 to 816.6 cases per 100,000. Of the 43,772 pregnant women with dengue, 81,6% were investigated, 34.1% of the cases were laboratory confirmed, 1.7% were severe and hospitalization and mortality rates were

5.4% and 1.5%, respectively. The risk of death was higher in the population of pregnant women in the population of women of childbearing age not pregnant (RR: 3.95; 95% CI 3.07 to 5.08, $p < 0.001$), and came to risk 8.55 (95% CI: 6.08 to 12.02, $p < 0.001$) in the third trimester. **Conclusion:** the results show the dengue burden in pregnant women and the recognition of such a vulnerable group to worsening condition of disease and death.

Key-words: Pregnant Women; Dengue; Descriptive Epidemiology

Resumen

Objetivo: caracterizar las mujeres embarazadas probables de dengue reportados en Brasil entre 2007 y 2015. **Métodos:** estudio descriptivo con los datos de las enfermedades de declaración obligatoria Sistema de Información (Sinan) **Resultados:** la incidencia varió de 3,3 a 816,6 casos por cada 100.000. De las 43.772 mujeres embarazadas con dengue, el 81,6% fueron investigados, el 34,1% fueron confirmados en laboratorio, 1,7% graves y tasas de hospitalización y mortalidad fueron del 5,4% y 1,5%, respectivamente. El riesgo de muerte por dengue fue mayor en la población de mujeres embarazadas en la población en edad fértil no embarazadas (RR: 3,95; IC del 95% 3,7 a 5,8, $p < 0,001$), y llegó a riesgo (IC del 95%: 6,8 a 12,2, $p < 0,001$) 8,55 en el tercer trimestre. **Conclusión:** la carga del dengue en las mujeres embarazadas y el reconocimiento de un grupo tan vulnerable al agravación de la enfermedad y la muerte.

Palabras clave: Mujeres Embarazadas; Dengue; Epidemiología Descriptiva

Introdução

A dengue é uma doença causada por um *Flavivirus* e, mundialmente, considerada a arbovirose de maior relevância. Os quatro sorotipos do vírus (DENV1-4) são transmitidos por mosquito do gênero *Aedes* (*Stegomyia*), causando uma doença febril aguda que pode variar desde formas oligossintomáticas até formas graves, podendo desencadear o óbito ¹.

Estima-se que ocorram anualmente 390 milhões de infecções no mundo, sendo 96 milhões sintomáticas ². A expansão geográfica e o aumento explosivo do número de casos da doença, observados nas últimas décadas, têm sido atribuídos a fatores como o crescimento populacional, a aglomeração urbana, a utilização do transporte moderno para circulação de pessoas e mercadorias e as condições ecológicas que favorecem a proliferação do vetor ³.

No Brasil, a partir da reintrodução do vírus em 1986, a dengue se tornou uma doença endêmica e um dos principais problemas de saúde pública ⁴. A doença é de notificação compulsória no País, com um sistema de vigilância bem estabelecido e avaliado como representativo, sendo capaz de refletir a real ocorrência e magnitude do evento na população e detectar tendência de mudança no perfil epidemiológico ⁵. Os casos suspeitos da doença são notificados por meio de formulários padronizados utilizados em todo território nacional, gerando a base de dados do sistema ⁶.

O sistema de vigilância da dengue identificou a circulação contínua dos quatro sorotipos virais, desde o início da década de 2010 e um aumento na frequência e magnitude de epidemias e formas graves e óbitos pela doença. O período entre os anos de 2010 e 2015 marcou o cenário de maior transmissão no País, com cerca de seis milhões de casos prováveis da doença. Esse cenário de hiperendemicidade levou

também a um aumento do número de casos em grupos que apresentam maior vulnerabilidade para o agravamento da dengue como crianças, idosos e gestantes^{7,8}.

A infecção por dengue durante a gestação tem sido associada ao desenvolvimento de pré-eclampsia, eclampsia, hemorragia e óbitos maternos, mas não à ocorrência de malformações congênitas⁹⁻¹¹. Entretanto, diante da introdução de zika no País e as atuais evidências da infecção pré-natal pelo vírus com o desenvolvimento de microcefalia e outras anomalias cerebrais graves, além da circulação de novos arbovírus¹², torna-se necessário o monitoramento permanente desses casos em gestantes não somente para se caracterizar os casos de dengue nesse grupo, mas também para se estabelecer linhas de base que sirvam de comparação para novas tendências que possam ser observadas em relação a essas doenças no Brasil. Dessa forma, esse estudo tem por objetivo caracterizar as gestantes prováveis de dengue notificadas no Brasil entre os anos de 2007 e 2015 .

Métodos

Trata-se de um estudo descritivo dos casos prováveis de dengue em gestantes no Brasil, com início de sintomas entre janeiro de 2007 e dezembro de 2015, realizado a partir de dados da base nacional do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) do Ministério da Saúde.

O Brasil é o maior país da América do Sul, com área territorial de 8,5 milhões de km² e dividido política e administrativamente em 26 estados e um distrito federal formando cinco grandes regiões (Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste), com clima predominantemente tropical. A população residente, estimada em 204.440.972 habitantes se concentra predominantemente nas áreas urbanas, sendo a maioria mulheres (51%)¹³.

A dengue é uma doença de notificação compulsória no País e de acordo com o critério de definição de caso suspeito, até o ano de 2013, todo paciente que apresente febre com duração máxima de sete dias, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sintomas: cefaleia, dor retro-orbital, mialgia, artralgia, prostração, exantema, e com exposição à área com transmissão de dengue ou com presença de *Aedes aegypti* nos últimos 15 dias deve ser notificado à vigilância epidemiológica. A partir de 2014, houve alteração para 14 dias de exposição à área de transmissão, inclusão de náuseas, vômitos, petéquias, prova do laço positiva e leucopenia nas manifestações e exclusão da prostração^{6,14}.

Os casos que atendem ao critério de casos suspeitos de dengue são registrados na Ficha Individual de Notificação (FIN), que abrange variáveis relativas à pessoa, tempo e lugar e na Ficha Individual de Investigação (FII), que possui a caracterização da doença, incluindo dados laboratoriais e a sua classificação final. Os dados coletados pela vigilância da doença são inseridos no Sinan, que subsidia a análise dos dados de vigilância epidemiológica da dengue¹⁴. No período do estudo, duas versões desse sistema estiveram em uso: 1) versão Sinan-Net de 2007 a 2010; e 2) Sinan Online a partir de dezembro de 2010.

O encerramento dos casos notificados pode ser realizado pelo critério laboratorial, pela realização dos exames específicos que incluem sorologia (IgM), detecção do antígeno *NS1*, isolamento viral, detecção de genoma viral (RT-PCR) ou imunohistoquímica e histopatologia em situações de óbito. Em situações de epidemia, os casos podem ser confirmados pelo critério clínico-epidemiológico, após a confirmação laboratorial dos primeiros casos da área, embora seja preconizada a manutenção de confirmação por laboratório em 10% dos casos nesses períodos¹⁵. São considerados casos descartados aqueles que, após a investigação, apresentem exame

negativo para dengue, ou positivo para outra patologia, ou critérios clínico-epidemiológicos incompatíveis com a dengue^{6,14,15}.

O Ministério da Saúde do Brasil adotou, até 2013, a classificação de casos de dengue proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) de 1997, classificando os casos em dengue clássico (DC), febre hemorrágica do dengue (FHD), síndrome do choque da dengue (SCD) e, adicionalmente, adotou uma classificação intermediária denominada “dengue com complicações” (DCC), que inclui todo caso que não se enquadra nos critérios de diagnóstico de FHD e, para os quais, a classificação de DC é insatisfatória, dada a gravidade do quadro clínico-laboratorial apresentado. A partir do ano de 2014, o sistema de vigilância nacional adotou o critério OMS 2009, classificando os casos em dengue, dengue com sinais de alarme e dengue grave^{6,14,16}.

Em períodos não epidêmicos, todo caso suspeito da doença deve ser notificado e investigado nos formulários específicos e, em períodos epidêmicos, devem ser investigados os casos suspeitos de dengue grave, FHD, SCD, DCC, óbitos, gestantes, menores de 15 anos e casos com manifestação clínica não usual. A condição de ser gestante e o trimestre da gestação são variáveis abordadas nos dois instrumentos (FIN e FII)¹⁵.

As participantes do estudo foram descritas de acordo com as características sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais. Das variáveis sociodemográficas, foram extraídas do banco de dados: data dos primeiros sintomas, unidade federativa e município de residência, idade categorizada (em anos: 10 a 14, 15 a 19, 20 a 29, 30 a 39, 40 a 49); etnia/cor (branca, preta, amarela, parda, indígena, ignorado); escolaridade (em anos: 0, 1 a 3, 4 a 7, 8 a 11, >=12, ignorado); trimestre da gestação (1º, 2º, 3º, ignorado).

Os dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais pesquisados foram: critério de confirmação (laboratorial, clínico-epidemiológico, em investigação, ignorado); classificação final utilizada pelo Ministério da Saúde até 2013 (dengue clássico, dengue com complicações, febre hemorrágica do dengue, síndrome do choque da dengue, em investigação, ignorado); classificação final utilizada pelo Ministério da Saúde, a partir de 2014 (dengue, dengue com sinais de alarme, dengue grave, ignorado); hospitalização (sim, não, ignorado); evolução (cura, óbito por dengue, óbito por outras causas, ignorado); exame sorológico-IgM (reagente, não reagente, inconclusivo, não realizado); exame NS1 (positivo, negativo, inconclusivo, não realizado); isolamento viral (positivo, negativo, inconclusivo, não realizado); RT-PCR (positivo, negativo, inconclusivo, não realizado) e sorotipo (DENV 1, DENV 2, DENV 3, DENV 4).

A incidência de dengue em gestantes foi calculada pela razão entre o número absoluto de casos prováveis de dengue em gestantes e a população de nascidos vivos registrados no Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (Sinasc). O percentual de casos investigados foi obtido pela proporção de casos com a variável “classificação final” preenchida entre todos os casos prováveis, vezes 100. Já a letalidade por dengue em gestantes foi calculada por uma proporção de óbitos por dengue entre os casos prováveis vezes 1.000.

A análise de dados foi realizada com os aplicativos SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) versão 23, Microsoft Office Excel 2010, TabWin versão 3.2 e Epi Info 7 versão 7.1.5.2. O risco relativo foi calculado pela razão entre a letalidade por dengue em gestantes, de acordo com o trimestre de gestação, e a letalidade por dengue em mulheres em idade fértil não gestantes. O teste de qui-quadrado foi utilizado para comparação entre grupos, com nível de significância estatística de 5%.

Esse estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás-CEP/HC/UFG (Parecer nº. 615.256/14) e desenvolvido segundo os princípios éticos estabelecidos pela Resolução do Conselho Nacional de Saúde CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012.

Resultados

Inicialmente, o banco de dados das gestantes notificadas com dengue no País (n=75.212) foi submetido à análise exploratória das variáveis, sendo excluídos nove registros inconsistentes para "sexo". Para a análise, foram selecionadas apenas as gestantes com idade entre 10 e 49 anos, uma vez que o Ministério da Saúde considera essa faixa etária a idade fértil entre as mulheres e, os “casos prováveis”, ou seja, aquelas notificações encerradas como caso descartado foram excluídas.

As 43.772 gestantes prováveis de dengue eram residentes de 3.218 municípios distribuídos nas cinco regiões do País, com maior concentração de casos na Região Sudeste (44,3%), seguidas da Região Nordeste (24,8%), Centro-Oeste (17,1%), Norte (10,0%) e Sul (3,8%).

De modo geral, a incidência de dengue em gestantes em cada região do País acompanhou a ocorrência de casos observada na população geral nessas áreas (Figura 1). Dessa forma, os anos com maior número de casos de dengue na população apresentaram maior incidência de dengue em gestantes, variando de 3,3 a 816,6 casos por 100 mil gestantes por região.

Na Tabela 1 são apresentadas as características sociodemográficas das gestantes com dengue no Brasil. Houve distribuição similar ao longo dos anos, com maior frequência de gestantes entre 20 e 29 anos (44,1%), das cores/etnia branca e parda (74,2%), com oito a 11 anos de estudos (34,1%). A proporção de casos por trimestre de

gestação apresentou distribuição semelhante, com frequência ligeiramente maior no segundo trimestre da gravidez (32,6%). O percentual de casos investigados foi de 81,6% e, 34,1% dos casos foram confirmados por critério de laboratorial. Segundo a classificação final, 1,7% dos registros foram caracterizados como formas graves da doença (DCC, FHD, SCD e dengue grave), e as taxas de hospitalização e letalidade por dengue foram de 5,4% e 1,5%, respectivamente. No ano de 2015, houve o maior registro de casos da doença (18,4%), seguido de 2013 (18,2%) e 2010 (16,4%), sendo o ano de 2014 (6,1%), o de menor ocorrência.

Das gestantes com confirmação laboratorial, 84,2% realizaram o exame de sorologia e 10,7% realizaram teste para o antígeno *NSI*. Das 150 gestantes em que se realizou a identificação do sorotipo viral, foi encontrado o DENV1 em 62,7%, em 11,3% DENV2 e 6% e 20% os sorotipos DENV3 e DENV4, respectivamente.

Na Figura 2, é apresentada a distribuição da taxa de letalidade por dengue entre as mulheres em idade fértil não gestantes, que variou de 0,2 a 0,6 por 1.000 casos sendo inferior às observadas nas gestantes do estudo, com destaque às gestantes com infecção no terceiro trimestre, que atingiu a taxa de letalidade de 11,7 por 1.000 casos, em 2008.

O resultado da associação entre a taxa de letalidade por dengue e a gestação e o trimestre de ocorrência da doença é apresentado na Tabela 2. O risco do óbito por dengue é maior na população de gestantes do estudo que na população de mulheres em idade fértil não gestante (Risco Relativo (RR)=3,95; IC 95% 3,07-5,08; $p<0,001$) e, quando estratificado por trimestre de gestação, o risco permanece como estatisticamente significativo, exceto no segundo trimestre e, chegando ao RR de 8,55 (IC95%: 6,08-12,02; $p<0,001$) no terceiro trimestre.

Discussão

O presente estudo apresenta uma caracterização detalhada dos casos prováveis de dengue em gestantes, no período de 2007 a 2015. A ocorrência de mais de 40 mil gestantes com dengue no Brasil, nesse período, evidencia a carga que a doença apresenta em um dos grupos que requer atenção especial no atendimento pelos serviços de saúde. Como esperado, a incidência de dengue em gestantes acompanhou a ocorrência de casos na população geral em todas as regiões do País e observou-se um alto percentual de casos investigados pelo sistema de vigilância. A letalidade por dengue entre as gestantes foi superior à população de mulheres em idade fértil não gestantes, com o maior risco de óbito, sendo observado no terceiro trimestre de gestação.

O sistema de vigilância da dengue no Brasil foi estabelecido desde a introdução do vírus no País e avaliado como consistente, oportuno e representativo para a notificação dos casos e com valor preditivo positivo adequado⁵. Embora os atributos do sistema de vigilância da dengue para grupos especiais da população não tenham sido avaliados anteriormente, nossos resultados reforçam a qualidade da vigilância para o grupo de gestantes. A rotina de vigilância preconiza investigação de todos os casos nesse grupo, com prioridade por confirmação laboratorial¹⁵. Na caracterização das gestantes no nosso estudo verificamos alto percentual de casos investigados e mais de 30% de confirmação por laboratório, refletindo a atenção do sistema de vigilância a esse grupo especial.

A incidência de dengue em gestantes acompanhou a tendência de ocorrência da doença na população geral, ou seja, maior número de casos prováveis nos anos com epidemias registradas. A incidência de dengue nas gestantes é superior à incidência na população geral para todas as regiões e anos estudados. Essa maior incidência pode

estar associada à maior procura das gestantes aos serviços de saúde na ocorrência de sintomas da doença e maior atenção dos serviços às mesmas, já que são consideradas grupo especial para atendimento ^{7,17,18}. Nesse cenário, a subnotificação de casos pode ser menor, e os dados mais fidedignos da ocorrência da doença que na população geral.

Na Região Nordeste, houve um aumento no número de casos de dengue em gestantes, principalmente nos primeiros meses do ano de 2015, enquanto esse incremento não foi observado de forma expressiva em outros anos e nem nas demais regiões. Esse período coincide com a ocorrência de casos com sintomatologia similar à dengue, ainda sem a confirmação laboratorial da circulação do zika vírus, realizada apenas em abril ¹⁹. Considerando a semelhança das manifestações clínicas entre a dengue e a doença aguda por zika, os resultados sugerem que o pico de notificações de dengue em gestantes observado, seja reflexo da identificação precoce da epidemia de zika naquela região pelo sistema de vigilância da dengue.

A ocorrência de formas graves da dengue está associada a fatores de risco virais como a circulação contínua de quatro sorotipos, fatores do hospedeiro como estado imunológico, idade, presença de comorbidades, além da predisposição genética ^{2,3,20}. A proporção de casos graves verificada nas gestantes foi superior à variação de 0,1% a 0,5%, identificada na revisão sistemática com dados da população geral do Brasil (2000 a 2010) ⁷. A infecção por dengue durante a gestação tem sido associada a desfechos maternos desfavoráveis como hemorragias e morte materna ^{9,21-25}. Estudos realizados no Rio de Janeiro em 2007-2008, no continente africano e asiático nos anos de 2008 e 2009, em gestantes, verificaram uma letalidade variando de 30 a 220% ^{10,22,26}, superiores às encontradas em nosso estudo. Contudo, esses estudos foram conduzidos em populações de gestantes em cenários distintos, como gestantes hospitalizadas, ou em países localizados na Ásia, onde se observam maiores taxas de casos graves e

mortalidade por dengue, ou em locais com predomínio da circulação do sorotipo DENV2.

A ocorrência do óbito materno nas gestantes com infecção por dengue tem sido associada, principalmente, à hemorragia relacionada à trombocitopenia e disfunção endotelial durante a infecção aguda e também às complicações subseqüentes ao dano direto na placenta no primeiro trimestre da gravidez, o que levam a anomalias anatômicas e funcionais ^{9,23}. A taxa de letalidade encontrada nas gestantes nessa investigação foi similar às da população geral no Brasil, cujas taxas são inferiores a 3% ^{7,27}. Entretanto, uma comparação mais adequada, seria com o grupo de mulheres em idade fértil, que não apresenta, em geral, outros fatores associados ao óbito por dengue, como indivíduos maiores de 45 anos ou indivíduos com comorbidade ²⁷⁻²⁹.

Na comparação da letalidade em gestantes com a letalidade da população de mulheres em idade fértil com dengue no período do estudo, observamos que o risco de óbito por dengue foi cerca de quatro vezes maior, com maior risco no terceiro trimestre de gestação. De forma semelhante, outro estudo realizado em 2007 e 2008 no estado do Rio de Janeiro identificou maior risco entre as gestantes de desenvolver formas graves e óbitos pela doença, principalmente no terceiro trimestre ¹⁰.

Este estudo apresenta limitações inerentes ao uso de fonte de dados secundários do sistema de vigilância passivo da doença. A subnotificação de casos e registros incompletos podem comprometer a análise de algumas variáveis. No entanto, avaliações prévias do sistema de vigilância da dengue caracterizaram as atividades como consistentes, o que torna o sistema capaz de identificar tendências mesmo com a ocorrência de subregistro.

A presente caracterização de dengue entre as gestantes foi realizada no período de maior transmissão da doença no Brasil, com a avaliação de mais de quarenta mil

casos provenientes de todas as regiões. Com a importância que o País apresenta no cenário mundial de transmissão da dengue, nossos achados reforçam o reconhecimento das gestantes como grupo vulnerável para agravamento da doença e ocorrência de óbito materno pela doença. Além disso, o grande contingente de gestantes com dengue expressa a magnitude do potencial risco para infecção por outras arboviroses, que podem levar à infecção grave e óbito neonatal, no caso de mães virêmicas no parto na infecção por chikungunya e, microcefalia e outras anomalias congênitas nos nascidos vivos de gestantes na infecção por zika vírus^{12,30}. Dessa forma, a implementação de medidas específicas como a priorização no atendimento, na investigação de casos e coleta de exames específicos, já adotadas pelo Ministério da Saúde, devem ser mantidas e reforçadas. Adicionalmente, a ampliação das medidas de prevenção com a inclusão de proteção individual, como a utilização de telas residenciais, uso de roupas adequadas como barreira física e uso de repelentes deve ser incorporada pelas gestantes para se reduzir o risco de infecção por dengue e outras arboviroses.

Conflito de interesses

Não há conflito de interesses.

Contribuição dos Autores

Siqueira Jr , JB. participou da concepção e delineamento do estudo, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica do conteúdo intelectual do manuscrito. Nascimento L.B. , Siqueira C. M. e Coelho G.E. contribuíram igualmente na interpretação dos dados, redação e revisão crítica do conteúdo intelectual do manuscrito.

Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e declaram serem responsáveis por todos os aspectos do trabalho, garantindo sua precisão e integridade.

- 1 WHO. Global Strategy for Dengue Prevention and Control 2012–2020. 2012 DOI:/entity/denguecontrol/9789241504034/en/index.html.
- 2 Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, *et al.* The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013; **496**: 504–7.
- 3 Messina JP, Brady OJ, Scott TW, *et al.* Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. *Trends Microbiol* 2014; **22**: 138–46.
- 4 Rodriguez-Barraquer I, Cordeiro MT, Braga C, de Souza W V., Marques ET, Cummings DAT. From re-emergence to hyperendemicity: The natural history of the dengue epidemic in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; **5**: 1–7.
- 5 Barbosa JR, Barrado JC dos S, Zara AL de SA, Siqueira JB. Avaliação da qualidade dos dados, valor preditivo positivo, oportunidade e representatividade do sistema de vigilância epidemiológica da dengue no Brasil, 2005 a 2009. *Epidemiol e Serviços Saúde* 2015; **24**: 49–58.
- 6 Brasil M da SS de V em SD de VE. Guia de vigilância epidemiológica. Série A. Normas e Manuais Técnicos. 2009; : 816.
- 7 Teixeira MG, Siqueira JB, Ferreira GLC, Bricks L, Joint G. Epidemiological trends of dengue disease in Brazil (2000-2010): a systematic literature search and analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; **7**: e2520.
- 8 Martelli CMT, Siqueira JB, Parente MPPD, *et al.* Economic Impact of Dengue: Multicenter Study across Four Brazilian Regions. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; **9**: e0004042.
- 9 Basurko C, Carles G, Youssef M, Guindi WEL. Maternal and fetal consequences of dengue fever during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; **147**: 29–32.
- 10 Machado CR, Machado ES, Rohloff RD, *et al.* Is pregnancy associated with severe dengue? A review of data from the Rio de Janeiro surveillance information system. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; **7**: e2217.
- 11 Restrepo BN, Isaza DM, Salazar CL, *et al.* [Prenatal and postnatal effects of dengue infection during pregnancy]. *Biomédica Rev del Inst Nac Salud* 2003; **23**: 416–23.
- 12 Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med* 2016; : 1–7.
- 13 Ministério da Saúde. Estimativas de 1992 a 2015 utilizadas pelo TCU para determinação das cotas do FPM. [homepage on the Internet]. 2015. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/poptuf.def>. acesso em 09/10/2016
- 14 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Guia vigilância em saúde. 2014; : 1–812.
- 15 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue. Série A. Normas e Manuais Técnicos. 2009; : 160.

- 16 Who. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. *Spec Program Res Train Trop Dis* 2009; : 147.
- 17 Fares RCG, Souza KPR, Añez G, Rios M. Epidemiological Scenario of Dengue in Brazil. *Biomed Res Int* 2015; **2015**: 321873.
- 18 Brasil. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. 2016; **47**: 1–10.
- 19 Heukelbach J, Alencar CH, Kelvin AA, De Oliveira WK, Pamplona de Goes Cavalcanti L. Zika virus outbreak in Brazil. *J Infect Dev Ctries* 2016; **10**: 116–20.
- 20 Yacoub S, Mongkolsapaya J, Sreaton G. Recent advances in understanding dengue. *F1000Research* 2016; **5**: 1–10.
- 21 Phi Hung L, Diem Nghi T, Hoang Anh N, *et al.* Case Report: Postpartum hemorrhage associated with Dengue with warning signs in a term pregnancy and delivery. *F1000Research* 2015; **4**: 1483.
- 22 Pouliot SH, Xiong X, Harville E, *et al.* Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2010; **65**: 107–18.
- 23 Hanf M, Friedman E, Basurko C, *et al.* Dengue epidemics and adverse obstetrical outcomes in French Guiana: a semi-ecological study. *Trop Med Int Health* 2014; **19**: 153–8.
- 24 Mohamed Ismail NA, Wan Abd Rahim WER, Salleh SA, Neoh H-M, Jamal R, Jamil MA. Seropositivity of dengue antibodies during pregnancy. *Sci World J* 2014; **2014**: 436975.
- 25 Sharma S, Jain S, Rajaram S. Spectrum of Maternofetal Outcomes during Dengue Infection in Pregnancy: An Insight. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2016; **2016**: 1–4.
- 26 Kariyawasam S, Senanayake H. Dengue infections during pregnancy: case series from a tertiary care hospital in Sri Lanka. *J Infect Dev Ctries* 2010; **4**: 767–75.
- 27 Cardoso IM, Cabidelle A de SA, Borges P de CELP de C e L, *et al.* Dengue: clinical forms and risk groups in a high incidence city in the Southeastern region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011; **44**: 430–5.
- 28 Díaz-Quijano FA, Waldman EA. Factors associated with dengue mortality in Latin America and the Caribbean, 1995-2009: An ecological study. *Am J Trop Med Hyg* 2012; **86**: 328–34.
- 29 Moraes GH, Duarte EDF, Duarte EC. Determinants of mortality from severe dengue in Brazil: A population-based case-control study. *Am J Trop Med Hyg* 2013; **88**: 670–6.
- 30 Daniel J Sexton. Zika virus infection. *UpToDate* 2016.
DOI:10.7748/ns.30.24.17.s20.

Figura 1 – Distribuição dos casos prováveis de dengue na população geral e incidência de dengue em gestantes por 100 mil, por região. Brasil, 2007-2015

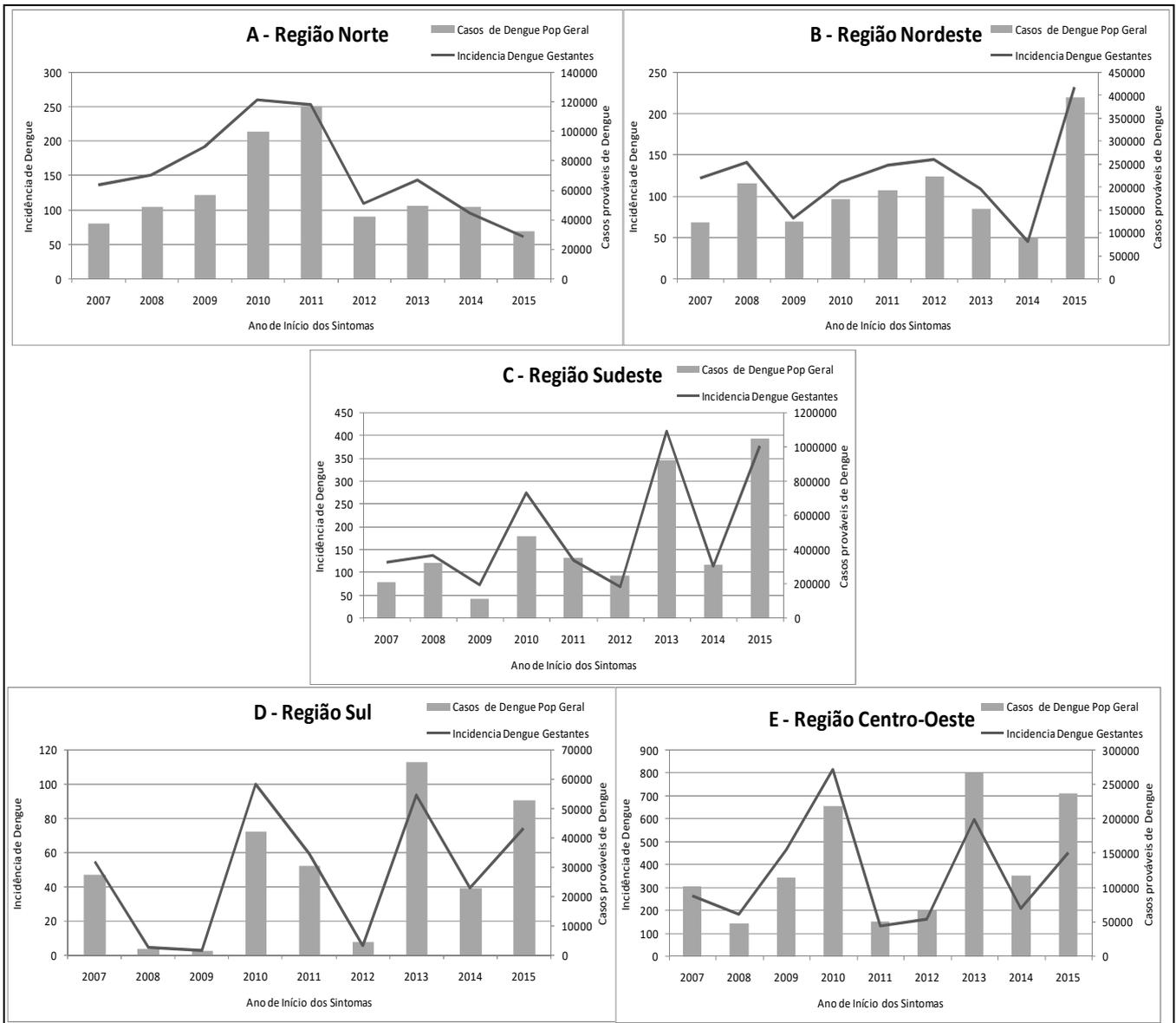


Tabela 1 – Características (%) sociodemográficas e epidemiológicas dos casos prováveis de dengue em gestantes por ano, Brasil, 2007-2015

Características	Ano de início dos sintomas								
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Faixa etária (em anos)									
10-14	6,6	7,2	5,5	5,1	4,9	4,8	3,1	3,1	2,6
15-19	14,7	18,0	17,9	16,4	17,9	18,4	17,5	16,7	15,9
20-29	37,8	41,6	44,9	43,2	44	46,4	44,6	46,4	46,5
30-39	25,3	21,4	22,1	24,5	25,1	23,5	26,4	25,8	27,9
40-49	15,6	11,8	9,6	10,8	8,1	6,9	8,4	8,0	7,1
Etnia/cor referida									
Branca	38,6	27,3	31,1	39,3	34,1	29,0	37,1	39,3	39,6
Preta	5,6	7,0	6,4	5,3	6,6	6,6	6,1	5,4	4,8
Amarela	6,0	3,9	2,4	2,3	1,6	1,5	1,2	0,8	1,1
Parda	35,5	40,2	45,1	35,1	42,4	45,9	37,4	37,7	34,1
Indígena	3,2	2,0	2,1	1,8	1,1	1,3	0,5	0,5	0,4
Ignorada	11,1	19,6	12,9	16,2	14,2	15,7	17,7	16,2	20,0
Educação (em anos)									
0	0,7	0,5	0,4	0,3	0,6	0,4	0,3	0,3	0,1
1-3	4,8	5,0	4,5	4,2	3,9	3,9	2,8	2,6	2,4
4-7	22,3	17,8	18,2	15,3	14,9	15,5	12,8	11,8	10,4
8-11	31,6	26,2	35,3	33,7	32,6	33,7	37,0	37,9	35,8
>=12	4,9	3,7	5,6	5,7	6,0	6,3	7,2	8,6	8,2
Ignorado	35,6	46,8	36,0	40,8	42,1	40,3	40,0	38,8	43,1
Trimestre da gestação									
1°	30,2	26,5	24,6	27,0	23,4	24,8	25,7	25,1	26,7
2°	34,2	26,2	30,9	32,0	34,3	32,1	34,2	34,3	33,3
3°	15,0	23,0	25,4	25,2	25,0	25,4	25,1	26,2	27,1
Ignorado	20,7	24,2	19,1	15,8	17,3	17,7	15,0	14,4	12,9
Casos investigados	77,1	75,8	82,3	87,6	86,0	76,1	83,6	85,9	77,0
Confirmado por laboratório	42,4	28,4	31,6	34,6	39,3	30,6	32,2	39,6	32,4
Classificação final									
Dengue clássico	75,6	70,3	79,7	85,4	84,0	74,5	82,7	8,1	3,5
Dengue com complicações	1,0	4,3	1,8	1,7	1,4	1,3	0,5	0,1	-
Febre hemorrágica do dengue	0,4	1,2	0,7	0,5	0,5	0,3	0,2	-	-
Síndrome do choque da dengue	0,1	-	0,1	-	-	-	0,1	-	-
dengue	-	-	-	-	-	-	0,1	74,7	71,1
Dengue com sinais de alarme	-	-	-	-	-	-	-	2,7	2,1
Dengue grave	-	-	-	-	-	-	-	0,3	0,3
Ignorada	22,9	24,2	17,7	12,4	14,0	23,9	16,4	14,1	23,0
Hospitalizadas	1,0	4,6	2,3	5,5	9,5	8,0	4,7	8,2	5,5
Letalidade* (%)	2,6	3,6	1,9	1,4	0,7	1,4	0,9	1,5	0,7
Total de casos prováveis (n)	3.805	3.902	3.175	7.198	4.105	2.908	7.953	2.667	8.059

*A letalidade foi estimada pela divisão do número de óbitos por dengue pelo número de casos prováveis da doença, vezes 1000.

Figura 2 – Taxa de letalidade por dengue em gestantes por 1.000 casos prováveis, de acordo com o trimestre da gestação, e casos de dengue em mulheres em idade fértil não gestantes por ano. Brasil, 2007-2015

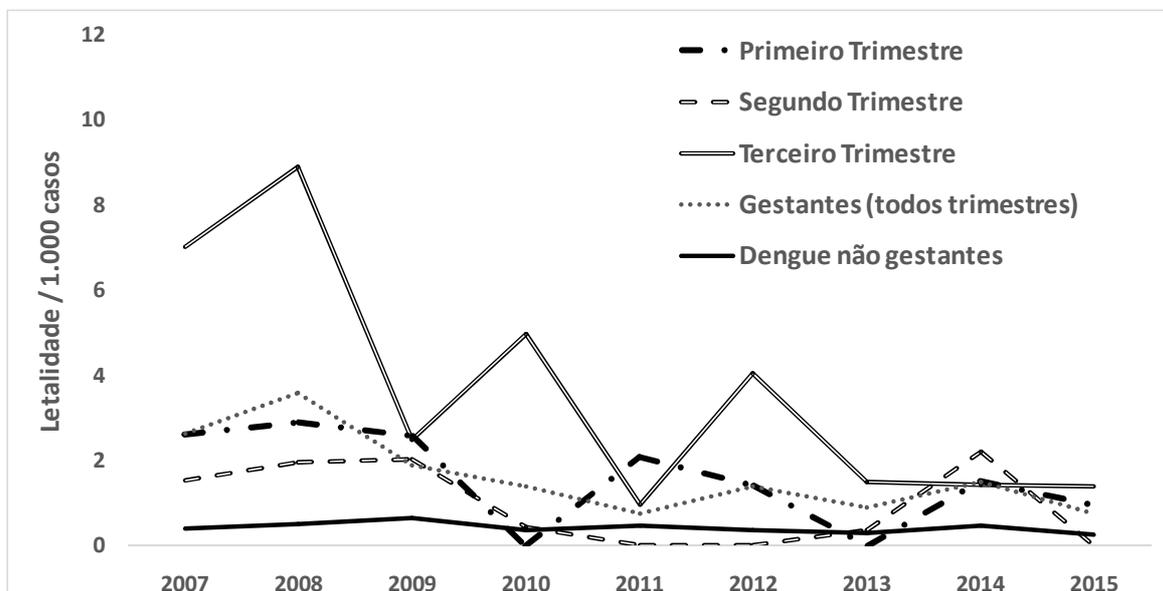


Tabela 2 – Associação entre letalidade por dengue em gestantes, de acordo com o trimestre da gestação, e letalidade por dengue em mulheres em idade fértil não gestantes. Brasil, 2007-2015

Grupos do estudo	Óbito por dengue		Letalidade (x 1.000)	Risco Relativo	Valor p
	Sim	Não			
1º Trimestre	14	11.433	1,2	3,30 (1,95-5,59)	<0,001
2º Trimestre	10	14.262	0,7	1,89 (1,02-3,53)	0,068
3º Trimestre	34	10.700	3,2	8,55 (6,08-12,02)	<0,001
Gestantes	64	43.708	1,5	3,95 (3,07-5,08)	<0,001
Mulheres em idade fértil não gestantes	1.110	2.996.008	0,4	1 (Referência)	

5.2. Artigo 2 : Symptomatic Dengue Infection During Pregnancy and Live Birth Outcomes: a National Retrospective Cohort Study in Brazil, 2007-2013

Authors: Nascimento L.B., MSc¹, Siqueira C.M., MSc¹, Coelho G.E, PhD², Siqueira Jr J.B, PhD.¹

Affiliations:¹Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Brazil; ²National Dengue Control Program, National Surveillance Secretariat, Ministry of Health– Brazil

Corresponding Author:

Laura Branquinho do Nascimento

Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás - Rua 235 - s/n - Setor Universitário - Goiânia - Goiás – Brasil CEP: 74605050

Tel:+55 62 984199201

Fax:+55 62 3209 6363

Email: lbranquinhon@gmail.com

Manuscript word count: 2,989 (maximum 3,000)

Number of references: 25 (maximum 30)

Number of tables and figures: 4 (maximum 30)

Research in context

Evidence before this study

Dengue is a mosquito-borne viral disease endemic in many tropical regions of the world. Although there are reports on the adverse consequences of dengue infections in pregnant women, such as preterm birth, low birth weight, miscarriage and congenital malformations, the relationship between dengue and these effects is not fully established. Most studies reporting these outcomes had small sample sizes, which may have introduced bias in their analyses. The transmission of dengue is currently rampant in Brazil. We used the national reportable disease information system (SINAN) and the national information system for monitoring childbirth (SINASC) databases to identify all cases of dengue reported in pregnant women and all cases of childbirth from 2007–2013.

Added value of this study

Our study provides information on the effects of a symptomatic dengue fever during pregnancy regarding adverse birth outcomes. We found an increased risk of preterm birth associated with symptomatic dengue infections in pregnant women. A strength of our study is that we investigated a large patient population across Brazil, and included adequate comparison and control groups. To our knowledge, this is the largest study conducted on this subject to date. Our study also presents the baseline data for Brazil prior to the introduction of Chikungunya and Zika virus in the country.

Implications of all of the available evidence

The findings from our study support previous reports on the link between symptomatic dengue during pregnancy and preterm birth, and the lack of association with congenital malformations.

Abstract

Background: Dengue is a major health challenge in Brazil. We undertook this study to assess the relationship between symptomatic dengue during pregnancy and adverse birth outcomes in Brazil.

Methods: This was a retrospective cohort study based on information reported in the Brazilian National Reportable Disease Information System (SINAN) and the Live Birth Information System (SINASC) databases. A probabilistic record linkage was performed for confirmed dengue positive and negative pregnancies and live childbirths using the Fine-Grained Record Integration and Linkage software. An external reference population of randomly selected newborns was also considered. Pregnancy was adopted as the unit of analysis. Multivariable logistic regression was performed to study the relationship between symptomatic dengue during pregnancy and adverse birth outcomes, adjusted for relevant covariates.

Findings: 3,898 dengue positive pregnant women from 1,283 municipalities were included in the analysis. The adjusted odds of preterm birth were higher in the dengue positive group than the dengue negative group across all trimesters (OR 1.26; 95%CI 1.06–1.49; $p=0.006$) compared. Incidence of low birth weight was similar when the dengue positive group was compared to the dengue negative group (OR 1.17; 95%CI 0.99–1.39; $p=0.07$) and to the external reference population (OR 1.00; 95%CI 0.85–1.17; $p=0.97$). The prevalence of congenital malformations was $<1\%$ in all groups.

Interpretation: The risk of preterm birth is higher in women with symptomatic dengue across all trimesters of pregnancy. Symptomatic dengue during pregnancy does not appear to be associated with congenital malformations and low birth weight.

Introduction

Dengue is the most important arboviral disease in the world due to the associated morbidity, mortality and economic burden.(GUZMAN et al., 2010a; BHATT et al., 2013) Around half of the world's population lives in at-risk areas and the number of reported cases has increased two-fold every decade since 1980 in the Americas.(BHATT et al., 2013; PAN-AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2015) The virus is transmitted by *Aedes* mosquitoes and all four serotypes of the virus (DEN-1, DEN-2, DEN-3 and DEN-4) can cause symptomatic infections ranging from dengue fever to severe dengue, which may lead to death if proper case management is not adopted in some severe cases.(WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009)

In Brazil, the disease has become a major public health challenge, with 9 million probable cases, over 5,200 deaths due to severe dengue from 2002 to 2015, and an increase in the number of cases in children under two year of age, the elderly and pregnant women.(FARES et al., 2015; PETERSEN et al., 2016) This scenario highlights the importance of monitoring the outbreaks of dengue to understand any new or unexpected outcomes of the disease. However, despite the hyperendemic dengue transmission in Brazil and the Americas, there are only a few studies on the association of symptomatic dengue infection during pregnancy and adverse foetal outcomes. The available studies have shown no association with fetal outcomes or association with premature birth and low birth weight. However, these studies were based on small sample sizes.(TAN et al., 2008; BASURKO et al., 2009; FRIEDMAN et al., 2014) No national or large-scale evaluations have been conducted to date.

The use of infectious diseases surveillance data allows for a comprehensive and rapid approach to addressing some uncertainties regarding these diseases.(WYLLIE;

DAVIES, 2015) Dengue fever is a mandatorily notifiable disease in Brazil, since the reintroduction of the virus in 1986.(SIQUEIRA et al., 2005) The dengue surveillance system relies on passive reporting from healthcare facilities (outpatient and hospital), with standardized forms adopted throughout the country, which include information on pregnancy. Live births are also systematically registered in Brazil, including data on birth outcomes such as newborn weight, gestational week of delivery and congenital malformations.(FRIAS; SZWARCOWALD; LIRA, 2014)In the present study, we took advantage of the well-established information systems in Brazil to assess the effect of symptomatic dengue during pregnancy on these birth outcomes from a national perspective, before the introduction of the Chikungunya and Zika viruses.

Methods

Study design and data sources

This was a retrospective, observational cohort study based on probabilistic record linkage between the National Reportable Disease Information System (SINAN) and the Live Birth Information System (SINASC) databases in Brazil. SINAN collects information on a relatively comprehensive set of communicable diseases, including dengue, while SINASC collects information on live-birth characteristics including prenatal care and the newborn health. We restricted our study to data captured in these databases from 2007 to 2013.

Cases of dengue among pregnant women reported in SINAN during the study period were identified and selected for the study. The organization of the SINAN system has been described previously.(SIQUEIRA et al., 2005)Briefly, this system relies on the notifications of all suspected cases of dengue at public and private healthcare facilities. The information collected includes data on pregnancy and trimester of pregnancy (if applicable), clinical and laboratory data, and final diagnostic classification of the

affected individuals. Laboratory confirmation is accomplished by: (1) serological testing (Enzyme-Linked Immunofluorescent Assay [ELISA]) for detection of circulating IgM against the dengue virus; (2) viral isolation in *Aedes albopictus* cells, clone C6/C3 in blood collected up to 5 days after symptom onset; (3) immunohistochemistry; (4) detection of viral nucleic acid by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR); or (5) NS1 antigen detection. Duplicated records are identified and deleted at the local level using SINAN's automated routine and the resulting data transferred to state and federal levels.

The routine activities and organization of SINASC in Brazil has been described in detail elsewhere. (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ANÁLISE DE SITUAÇÃO DE SAÚDE, 2011) Briefly, in this system, a standard live birth certificate is completed by a physician, a member of the delivery room or nursery nursing team, or by previously trained administrative personnel, when every child is born. This certificate is the source document for SINASC and includes data on the mother's age, marital status, schooling, maternal parity, number of antenatal care visits, type of delivery, birth weight, gestational age, gender, 1st and 5th minute APGAR score, and presence of malformation. Self-reported ethnicity of the mother was included in the certificate in 2011. The local health secretariats are responsible for reviewing the birth certificates to improve data quality and data capture. The National Surveillance Secretariat from the Brazilian Ministry of Health aggregates and reviews the SINASC data before making it available.

Linkage procedures

A probabilistic record linkage of all dengue positive and all negative cases from SINAN and all live births in the SINASC databases was performed using the Fine-Grained Record Integration and Linkage (FRIL) software. (JURCZYK et al., 2008a) Prior to

record linkage, both databases had to undergo a pre-processing stage of quality analysis to minimize errors and increase the likelihood of finding matched records. The record linkage process consisted of the following steps. Initially, the databases were first stratified based on state of residence of the patients. Probabilistic record linkage was made based the following matching variables: patients' name, year of birth, mother's name, age, neighbourhood and municipality of residency. Three steps were used to ascertain linkage score according to the following configuration: mother's name was split into first, middle and last names to identify similar names, followed by identification of the municipality of residency, mother's age and infant's year of birth. The resulting score was used to assess the adequacy of the linkage with higher scores indicating a greater probability of a true matched pair. The matching score thresholds were set as follows: "pairs" (scores ≥ 70) and "non-pair" (scores < 70). Identified pairs were manually reviewed with the objective of reclassification to "true pair" or "non-pair". Only true pairs after the manual review were included in the study (Figure S1).

The outcomes of the study included incidences of preterm birth (PTB), low birth weight (LBW) and the presence of malformations among the newborns using the following criteria: PTBs were those occurring at less than 37 weeks of gestational age, and LBWs were birth weights lower than 2,500 grams, irrespective of gestational age. The frequency of malformations was described according to ICD codes. Further, the following definitions were adopted for the study: 1. Maternal dengue positive (a symptomatic dengue infection according to the trimester of pregnancy and confirmed by a specific laboratory test); 2. Internal comparison group: maternal reported dengue case with an ELISA IgM negative test; 3. Reference group (one randomly selected newborn for each dengue case from the same municipalities and years of infection).

The study was approved by the committee for ethics in research of the Federal University of Goiás, protocol nº 615.256, in accordance with the ethics principles established in resolution 466/12 of the National Council for Health.

Data analysis

The selected database were used to conduct a descriptive analysis of the dengue cases in pregnant women and live births including mean age and trimester of pregnancy (SINAN) and state of residency, sex, race, premature birth, birth weight, malformations (SINASC) and maternal characteristics (see Supplemental Tables S1–4). The incidence of the study outcomes (PTBs, LBW and malformation) were calculated as the proportion of observed outcomes relative to the total number of participants in each study group. Relative risks were calculated as the ratio of the incidence in the exposed pregnant women and the incidence for each comparison group (dengue negative and population reference). Comparisons of dichotomous variables were performed with chi-square tests. Multivariable logistic regression analysis incorporating all characteristics with $p < 0.20$ on bivariate analysis in the model was performed to adjust for these differences in order to establish their independent association with PTB and LBW for each of the trimesters of infection. All tests were 2-sided and $p < 0.05$ was taken as the level of significance. Data was processed and analysed using Tabwin, FRIL version 2.1.5, and SPSS version 19.

Role of the funding source

This study was sponsored by Sanofi Pasteur. The study design and management of all operational aspects, including statistical analyses, and writing of the report were performed by the authors.

Results

Among the 56,817 reported cases of dengue in pregnant women during the study period, 11,382 were laboratory confirmed dengue cases (11,190 by IgM ELISA test, 133 by virus isolation and 59 by PCR) and 9,351 had a negative serological test. 885 records from SINAN and 1,559 from SINASC were excluded due to duplicate records or inconsistencies. In the dengue positive group, 4,025 pairs were identified in the linkage process, and 127 were excluded due to lack of information on the trimester of pregnancy by time of infection. In the dengue negative group, 3,296 pairs were identified and 131 were excluded because the data on trimester of fever was not available. The final number of participants for the study groups were as follows: 1. Dengue positive: 3,898 women from 1,283 municipalities (range: 1–192 cases); 2. Dengue negative: 3,165 women from 644 municipalities (range: 1–301 cases); 3. Population reference: 3,898 newborns.

Among the dengue positive pregnant women selected for the study, 1,519 (39.0%) were from the Southeast, 972 (24.9%) were from the Northeast, 669 (17.2%) were from the Central-West, 393 (10.1%) were from the North and 345 (8.9%) were from the South regions of Brazil. The distribution of symptomatic dengue infections according to the trimester of pregnancy was as follows: first trimester: 987 (25.3%); second trimester: 1,595 (40.9%); and third trimester: 1,316 (33.8%). Table 1 presents the maternal characteristics according to the study groups and trimester of pregnancy. Overall, all groups presented a similar distribution of age, marital status, number of antenatal care visits and mode of delivery. 5,902 (53.9%) of the women were in the 20–29 year age group and 5,776 (52.7%) were single. Caesarean was the mode of delivery for 6,186 (56.4%) of the births and 7,352 (67.1%) of the mothers had at least seven antenatal care visits. In the study group, 61 (2%) cases were classified as severe forms of dengue.

The distribution of birth weight was similar among the study groups with 50% of the newborns weighing between 2,850–3,500 g, with a median value of 3,200g (Figure S2). The incidences of LBW and PTB were also similar across the trimesters of pregnancy in the different groups: LBW ranged from 102 (7.8%) in the dengue positive group during the third trimester to 136 (10.3%) in the dengue negative group during the second trimester, while the incidence of preterm birth ranged from 89 (6.97%) for the dengue positive group during the third trimester to 142 (10.9%) in the dengue negative group during the second trimester (Figure 1). The prevalence of congenital malformations was <1% across all groups (Figure 1).

Analysis of the covariates showed an association between mother's age, number of antenatal care visits and marital status with PTB for each trimester and for all trimesters aggregated. Caesarean delivery was associated with PTB for the second, third and all trimesters. Education and ethnicity were not associated with PTB for all trimesters (see Supplemental Tables S5–8). The significant covariates identified were adjusted for in the multivariate model.

Table 2 presents the unadjusted and adjusted risks for PTB comparing dengue symptomatic infection by trimester of exposure with the dengue negative and population reference groups. The unadjusted analysis showed similar risks for all comparisons, except for a lower risk of PTB in the dengue positive group compared with the dengue negative group during the second trimester of pregnancy (RR=0.77; 95%CI 0.61–0.96; p=0.02) and for all trimesters aggregated (RR=0.81; 95%CI 0.70–0.93; p<0.001). A similar result was also observed in the third trimester with the dengue positive group having a lower risk of PTB than the reference population (RR=0.76; 95%CI 0.61–0.95; p=0.02). However, these differences were not observed in the

adjusted multivariate model. A higher risk for PTB was observed in the dengue positive group in all trimesters compared with dengue negative group (OR 1.26; 95%CI 1.06–1.49; $p=0.006$).

Symptomatic dengue infection was associated with a lower risk LBW in all trimesters aggregated compared with the dengue negative group (RR 0.84; 95%CI 0.73–0.98); $p=0.02$); the association was similar by individual trimester, but not statistically significant (Table 3). There was no such association in the adjusted multivariate model.

There were 94 congenital malformations detected at the time of birth in 86 newborns. No significant difference was observed between the incidence of malformations among the study groups (dengue positive: 0.7%; dengue negative: 0.8%; reference population: 0.8%). The most common malformation was polydactyly, observed in nine infants (2 dengue positive, 3 dengue negative and 4 in the reference population). The complete list of malformations by study group is available in Supplemental Table 9.

Discussion

Our retrospective cohort study was undertaken to determine the association between reported symptomatic dengue infections during pregnancy and the consequent birth outcomes in the female population in Brazil. The unadjusted risk of PTB in the dengue positive group during the second trimester and all trimesters aggregated was lower than that in the dengue negative group. However, after adjustment for the confounding covariates identified, a higher risk for PTB was observed in the dengue positive group in all trimesters compared with the dengue negative group. Birth weight was similar among the study groups and the observed incidence of congenital malformations was not significantly different and was less than 1% in all the study groups.

Friedman and colleagues reported that symptomatic dengue infections during pregnancy may increase the risk of PTB and LBW in neonates.(FRIEDMAN et al., 2014) Another study determining the association of dengue epidemics with obstetrical outcomes in Cayenne, French Guiana, reported that dengue epidemics can be a significant risk factor for PTB in pregnant women, though no significant association between the presence of dengue and LBW, malformations or caesarean sections was reported.(HANF et al., 2014)A recent systematic review and meta-analysis reported PTBs and LBW as the most common adverse outcomes in dengue infected women.(PAIXÃO et al., 2016) However, a prospective cohort study in pregnant women affected with dengue reported no significant difference in the rate of PTB, LBW, neonatal outcomes or mode of delivery compared with dengue IgM-negative women.(TAN et al., 2008)Our observations suggest that symptomatic dengue infections are not associated with the risk of LBW. However, the risk of PTB was higher in dengue positive group across all aggregated trimesters of pregnancy than dengue negative group, and PTB was associated with caesarean delivery. Our results are at least consistent with those of a cohort study conducted in Rio de Janeiro in 2008 after an outbreak of dengue which showed a significant increase in PTB in the dengue affected women with LBWs among the infants, when these infants were born within 15 days of first maternal dengue symptoms.(RIBEIRO et al., 2016)

We found no significant difference in the incidence of congenital malformations in the dengue positive group compared with dengue negative and reference groups. Reports of congenital malformations associated with dengue exposure during pregnancy are limited.(RESTREPO et al., 2003)Our observations may be somewhat reassuring, but current data need to be considered in the context that dengue now concurrently circulates with other arboviruses such as, Zika and chikungunya in a number of

areas.(ROTH et al., 2014)Zika infections during pregnancy have shown an association with congenital microcephaly and other neurological outcomes, with the majority of cases occurring in Brazil.(NUNES et al., 2016; RASMUSSEN et al., 2016)In contrast, chikungunya infections during pregnancy do not appear to have any observable effect on pregnancy outcomes, such as PTBs, caesarean deliveries, birth weight or congenital malformations.(FRITEL et al., 2010) These *Aedes*-borne viruses, with the potential to cause unprecedented simultaneous outbreaks with similar clinical symptoms, will pose significant diagnostic challenges for healthcare systems in endemic areas.

Our study was designed to circumvent some potential limitations of other studies by adopting an internal and an external comparison groups. Dengue suspected cases with a negative serological test were used as the comparison group for some studies.(TAN et al., 2008; FRIEDMAN et al., 2014; RIBEIRO et al., 2016) However, this group may present some classification bias since false negative results may occur in a secondary dengue infection. In highly endemic countries for dengue like Brazil, serosurveys have shown that a previous dengue infection in pregnant women ranged from 50% in Central Brazil to around 90% in the Northeast.(ARGOLO et al., 2013; LEITE et al., 2014)Therefore, the risk for a false negative result in this population is higher and the use of an external comparison group randomly selected among the live births present an additional advantage, bypassing the classification bias.

The use of secondary databases presents some inherent limitations, such as underreporting for passive surveillance systems and data quality. Underreporting is related to identifying fewer suspected cases of the disease, but it would not influence the results of the study once it is not associated with the study outcomes. Data from SINASC is fundamental once it is the source of the outcomes. A recent analysis comparing the quality and coverage of the SINASC data showed that by the end of the

decade of 2000 the adequacy of vital information in Brazil achieved more than 90% throughout the country, including the confounding variables adopted for the regression model.(FRIAS; SZWARCOWALD; LIRA, 2014) Another limitation relies on the use of the IgM tests for the dengue cases selection, since these antibodies may be detected up to 90 days after the infection.(MARDEKIAN; ROBERTS, 2015) Therefore, some infections prior to the pregnancy may have been included, especially during the first trimester group.

The emergence of Chikungunya and Zika viruses in the Americas creates new challenges for the surveillance systems in the region. With the association of Zika virus with congenital malformations, it is necessary to establish reference data for future analysis of trends regarding the newborns outcomes. The use of secondary data from different data sources is one of the available alternatives to assess an expanded evaluation of trends and risks associated with these viruses. Our study established the baseline information for a period free of these emerging viruses in Brazil and contributes for the necessary monitoring of the effects of these agents on pregnant women.

Conclusion

Symptomatic dengue during pregnancy appears to be associated with an increased risk of PTB, but does not appear to be associated with congenital malformations.

Acknowledgments

Nishad Parkar, PhD, of in Science Communications, Springer Healthcare, provided medical writing support. This assistance was funded by Sanofi Pasteur.

Contributors

Author Contributions: Siqueira Jr, J.B. designed the study. Siqueira Jr, J.B., Nascimento L.B., Siqueira C.M. and Coelho G.E worked equally in data analysis and manuscript writing.

Declaration of interests

No conflicts of interest

References

- 1 Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, *et al.* The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013; **496**: 504–7.
- 2 Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, *et al.* Dengue: a continuing global threat. *Nat Rev Microbiol* 2010; **8**: S7-16.
- 3 Pan-American Health Organization. PAHO WHO | Description of the current epidemiological trends of dengue in the Americas. Washington, D.C., 2015
http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4494&Itemid=2481&lang=en (accessed Oct 11, 2015).
- 4 World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. TDR: World Health Organization, 2009
http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_eng.pdf.
- 5 Fares RCG, Souza KPR, Añez G, Rios M. Epidemiological Scenario of Dengue in Brazil. *Biomed Res Int* 2015; **2015**: 321873.
- 6 Petersen E, Wilson ME, Touch S, *et al.* Unexpected and Rapid Spread of Zika Virus in The Americas - Implications for Public Health Preparedness for Mass Gatherings at the 2016 Brazil Olympic Games. *Int J Infect Dis* 2016; : 1–5.
- 7 Tan PC, Rajasingam G, Devi S, Omar SZ. Dengue infection in pregnancy: prevalence, vertical transmission, and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2008; **111**: 1111–7.
- 8 Basurko C, Carles G, Youssef M, Guindi WEL. Maternal and fetal consequences of dengue fever during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; **147**: 29–32.

- 9 Friedman EE, Dallah F, Harville EW, *et al.* Symptomatic Dengue infection during pregnancy and infant outcomes: a retrospective cohort study. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; **8**: e3226.
- 10 Wyllie D, Davies J. Role of data warehousing in healthcare epidemiology. *J Hosp Infect* 2015; **89**: 267–70.
- 11 Siqueira JB, Martelli CMT, Coelho GE, Simplicio AC da R, Hatch DL. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. *Emerg Infect Dis* 2005; **11**: 48–53.
- 12 Frias PG de, Szwarcwald CL, Lira PIC de. Avaliação dos sistemas de informações sobre nascidos vivos e óbitos no Brasil na década de 2000. *Cad Saude Publica* 2014; **30**: 2068–280.
- 13 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Manual de Instruções para o preenchimento da Declaração de Nascido Vivo. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
- 14 Jurczyk P, Lu JJ, Xiong L, Cragan JD, Correa A. FRIL: A tool for comparative record linkage. *AMIA Annu Symp Proc* 2008; : 440–4.
- 15 Hanf M, Friedman E, Basurko C, *et al.* Dengue epidemics and adverse obstetrical outcomes in French Guiana: a semi-ecological study. *Trop Med Int Health* 2014; **19**: 153–8.
- 16 Paixão ES, Teixeira MG, Costa M da CN, Rodrigues LC. Dengue during pregnancy and adverse fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; **16**: 857–65.

- 17 Ribeiro CF, Lopes VGS, Brasil P, *et al.* DENGUE DURING PREGNANCY: ASSOCIATION WITH LOW BIRTH WEIGHT AND PREMATURITY. *Rev do Inst Med Trop São Paulo* 2016; **58**: 8.
- 18 Restrepo BN, Isaza DM, Salazar CL, *et al.* [Prenatal and postnatal effects of dengue infection during pregnancy]. *Biomédica Rev del Inst Nac Salud* 2003; **23**: 416–23.
- 19 Roth A, Mercier A, Lepers C, *et al.* Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections - an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012-2014. *Euro Surveill Bull Eur sur les Mal Transm = Eur Commun Dis Bull* 2014; **19**: 1–8.
- 20 Nunes ML, Carlini CR, Marinowic D, *et al.* Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. *J Pediatr (Rio J)* 2016; **92**: 230–40.
- 21 Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med* 2016; : 1–7.
- 22 Fritel X, Rollot O, Gerardin P, *et al.* Chikungunya virus infection during pregnancy, Reunion, France, 2006. *Emerg Infect Dis* 2010; **16**: 418–25.
- 23 Argolo AFLT, Féres VCR, Silveira LA, *et al.* Prevalence and incidence of dengue virus and antibody placental transfer during late pregnancy in central Brazil. *BMC Infect Dis* 2013; **13**: 254.

- 24 Leite RC, Souza AI, Castanha PMS, *et al.* Dengue infection in pregnancy and transplacental transfer of anti-dengue antibodies in Northeast, Brazil. *J Clin Virol* 2014; **60**: 16–21.
- 25 Mardekian SK, Roberts AL. Diagnostic Options and Challenges for Dengue and Chikungunya Viruses. *Biomed Res Int* 2015; **2015**: 1–8.

Tables

Table 1. Maternal characteristics according to the study groups (symptomatic dengue infection, dengue negative and population reference) by trimester of pregnancy, Brazil, 2007-2013.

Maternal characteristics	Dengue (+)			Reported dengue (-) ¹			Reference ²
	1st (%)	2nd (%)	3rd (%)	1st (%)	2nd (%)	3rd (%)	
Age							
<20	132 (13.4)	231 (14.5)	214 (16.3)	171 (18.3)	300 (22.7)	194 (21.4)	671 (17.2)
20-29	524 (53.1)	836 (52.4)	707 (53.7)	542 (58.0)	747 (56.4)	495 (54.6)	2051 (52.6)
30-35	248 (25.1)	384 (24.1)	276 (21.0)	159 (17.0)	206 (15.6)	162 (17.9)	857 (22.0)
>35	83 (8.4)	144 (9.0)	119 (9.0)	63 (6.7)	71 (5.4)	55 (6.1)	318 (8.2)
Ethnicity*							
White	422 (42.8)	649 (40.7)	553 (42.0)	369 (39.5)	534 (40.3)	331 (36.5)	445 (11.4)
Black	40 (4.1)	78 (4.9)	78 (5.9)	57 (6.1)	89 (6.7)	77 (8.5)	91 (2.3)
Yellow	12 (1.2)	16 (1.0)	7 (0.5)	7 (0.7)	4 (0.3)	8 (0.9)	15 (0.4)
Pardos (Brown)	472 (47.8)	782 (49.0)	619 (47.0)	456 (48.8)	649 (49.0)	449 (49.6)	1053 (27.0)
Indians	2 (0.2)	3 (0.2)	-	5 (0.5)	3 (0.2)	4 (0.4)	12 (0.3)
Missing	38 (4.0)	67 (4.2)	61 (4.6)	41 (4.4)	46 (3.5)	37 (4.1)	2282 (58.5)
Education (in years)							
0	4 (0.4)	4 (0.3)	8 (0.6)	6 (0.6)	12 (0.9)	8 (0.9)	22 (0.6)
1-3	37 (3.7)	52 (3.3)	43 (3.3)	42 (4.5)	54 (4.1)	40 (4.4)	169 (4.3)
4-7	193 (19.6)	331 (20.8)	288 (21.9)	242 (25.9)	331 (25.0)	242 (26.7)	881 (22.6)
8-11	552 (55.9)	893 (56.0)	741 (56.3)	522 (55.8)	742 (56.0)	488 (53.9)	1999 (51.3)
>=12	183 (18.5)	294 (18.4)	207 (15.7)	109 (11.7)	158 (11.9)	115 (12.7)	752 (19.3)
Marital Status							
Single	580 (58.8)	993 (62.3)	836 (63.5)	653 (69.8)	923 (69.7)	612 (67.5)	2492 (63.9)
Married	385 (39.0)	563 (35.3)	445 (33.8)	258 (27.6)	365 (27.6)	271 (29.9)	1324 (34.0)
Widow	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.1)	8 (0.9)	5 (0.4)	2 (0.2)	7 (0.2)
Divorced	11 (1.1)	19 (1.2)	18 (1.4)	5 (0.5)	15 (1.1)	14 (1.5)	39 (1.0)
Missing	11 (1.1)	18 (1.1)	16 (1.2)	11 (1.2)	16 (1.2)	7 (0.8)	36 (0.9)
Number of antenatal care visits							
None	5 (0.5)	9 (0.6)	23 (1.7)	8 (0.9)	13 (1.0)	12 (1.3)	94 (2.4)
1-3	18 (1.8)	49 (3.1)	45 (3.4)	39 (4.2)	44 (3.3)	47 (5.2)	263 (6.7)
4-6	235 (23.8)	349 (21.9)	333 (25.3)	228 (24.4)	326 (24.6)	217 (24.0)	1152 (29.6)
>=7	726 (73.6)	1176 (73.7)	905 (68.8)	655 (70.1)	928 (70.1)	623 (68.8)	2339 (60.0)
Ignored	3 (0.3)	12 (0.8)	10 (0.8)	5 (0.5)	13 (1.0)	7 (0.8)	50 (1.3)
Mode of delivery							
Vaginal	360 (36.5)	672 (42.1)	555 (42.2)	416 (44.5)	576 (43.5)	414 (45.7)	1765 (45.3)
Caesarean	625 (63.3)	920 (57.7)	761 (57.8)	518 (55.4)	744 (56.2)	491 (54.2)	2127 (54.6)

Ignored	2 (0.2)	3 (0.2)	-	1 (0.1)	4 (0.3)	1 (0.1)	6 (0.2)
Dengue Case Final Classification							
Dengue	702 (71.1)	1148 (72.0)	978 (74.3)	-	-	-	-
Dengue with complications	17 (1.7)	34 (2.1)	34 (2.6)	-	-	-	-
DHF/DSS	15 (1.5)	16 (1.0)	30 (2.3)	-	-	-	-
Discarded	-	-	-	779 (83.3)	1088 (82.2)	759 (83.8)	-
Missing	253 (25.6)	397 (24.9)	274 (20.8)	156 (16.7)	236 (17.8)	147 (16.2)	-
Number of participants	987	1595	1316	935	1324	906	3898

¹Internal comparison group: Pregnant women with a negative IgM result. ²Reference group: pregnant women randomly selected from the live born children from the same cities of the dengue group. *Data on maternal ethnicity was available in SINASC after 2011 and replaced by SINAN data when available for dengue (+) and dengue (-) groups when available.

Table 2. Maternal symptomatic dengue infection by trimester of pregnancy and risks for preterm birth, Brazil, 2007 – 2013.

Trimester of infection	Unadjusted dengue (+) vs dengue (-)				Adjusted [†] dengue (+) vs dengue (-)	
	Preterm	Term	Relativerisk (95% CI)	p-value [§]	OddsRatio (95% CI)	p-value [†]
First						
Dengue (+)	101	869	0.89 (0.69-1.15)	0.43	1.16 (0.86-1.57)	0.31
Dengue (-)	107	811	1 (Reference)		1 (Reference)	
Second						
Dengue (+)	132	1437	0.77 (0.61-0.96)	0.02	1.30 (1.0-1.6)	0.05
Dengue (-)	142	1156	1 (Reference)		1 (Reference)	
Third						
Dengue (+)	89	1193	0.82 (0.61-1.10)	0.21	1.25 (0.89-1.74)	0.18
Dengue (-)	75	810	1 (Reference)		1 (Reference)	
All						
Dengue (+)	322	3499	0.81 (0.70-0.93)	< 0.001	1.26 (1.06-1.49)	0.006
Dengue (-)	324	2777	1 (Reference)		1 (Reference)	
	Unadjusted dengue(+) vs Ref. population				Adjusted [†] dengue(+) vs Ref. population	
First						
Dengue (+)	101	869	1.14 (0.92-1.41)	0.25	0,76 (0,60-0.97)	0.03
Reference population	349	3469	1 (Reference)		1 (Reference)	
Second						
Dengue (+)	132	1437	0.92 (0.76-1.11)	0.42	0.99 (0.79-1,23)	0.93
Reference population	349	3469	1 (Reference)		1 (Reference)	
Third						
Dengue (+)	89	1193	0.76 (0.61-0.95)	0.02	1.24 (0.97-1.60)	0.08
Reference population	349	3469	1 (Reference)		1 (Reference)	
All						
Dengue (+)	322	3499	0.92 (0.80-1.07)	0.28	0.98 (0.83-1.16)	0.84
Reference population	349	3469	1 (Reference)		1 (Reference)	

[§]Analysis using Chi Square test. [†]Logistic regression model adjusted for number of antenatal care visits, age of the mother, marital status and mode of delivery.

Table 3. Maternal symptomatic dengue infection by trimester of pregnancy and risks for low birth weight, Brazil, 2007–2013.

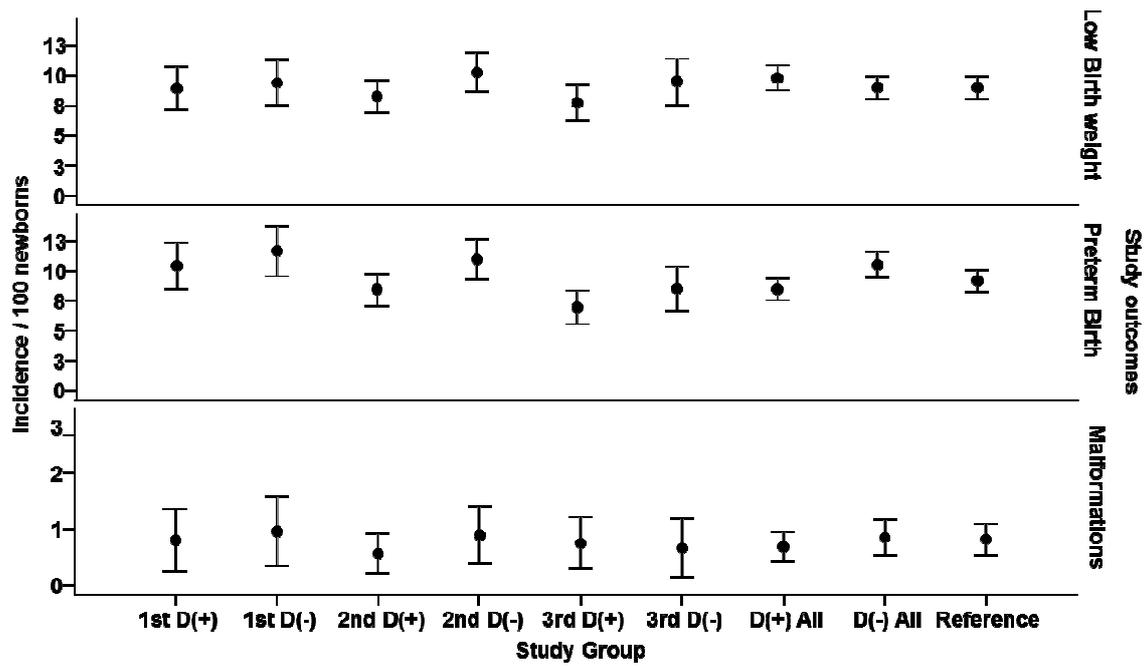
Trimester of infection	Unadjusted Dengue (+) vs Dengue (-)			Adjusted [†] Dengue (+) vs Dengue (-)		
	Birth Weight		Relative risk (95% CI)	p-value [§]	Odds ratio (95% CI)	p-value [†]
<2,500g	>=2,500g					
First						
Dengue (+)	88	898	0.95 (0.71-1.25)	0.77	1.04 (0.76-1.44)	0.80
Dengue (-)	88	846	1 (Reference)		1 (Reference)	
Second						
Dengue (+)	132	1463	0.81 (0.64-1.01)	0.07	1.18 (0.91-1.53)	0.22
Dengue (-)	136	1188	1 (Reference)		1 (Reference)	
Third						
Dengue (+)	102	1214	0.82 (0.62-1.07)	0.17	1.25 (0.92-1.70)	0.16
Dengue (-)	86	819	1 (Reference)		1 (Reference)	
All						
Dengue (+)	322	3575	0.84 (0.73-0.98)	0.02	1.17 (0.99-1.39)	0.07
Dengue (-)	310	2853	1 (Reference)		1 (Reference)	
Unadjusted Dengue (+) vs Reference Population				Adjusted [†] Dengue (+) vs Reference Population		
First						
Dengue (+)	88	898	0.99 (0.79-1.24)	0.95	0.89 (0.70-1.15)	0.38
Reference Population	350	3545	1 (Reference)		1 (Reference)	
Second						
Dengue (+)	132	1463	0.92 (0.76-1.12)	0.43	0.99 (0.80-1.22)	0.90
Reference Population	350	3545	1 (Reference)		1 (Reference)	
Third						
Dengue (+)	102	1214	0.86 (0.70-1.07)	0.19	1.12 (0.88-1.41)	0.36
Reference Population	350	3545	1 (Reference)		1 (Reference)	
All						
Dengue (+)	322	3575	0.92 (0.80-1.06)	0.27	1.00 (0.85-1.17)	0.97
Reference Population	350	3545	1 (Reference)		1 (Reference)	

[§]Analysis using Chi Square test. [†]Logistic regression model adjusted for number of antenatal care visits, age of the mother, marital status and mode of delivery.

Figure legend

Figure 1. Incidence of low birth weight, preterm birth and malformations according to the study groups, Brazil, 2007-2013.

Figure 1.



Supplemental Figure and Tables

Figure S1.Linkage flow chart

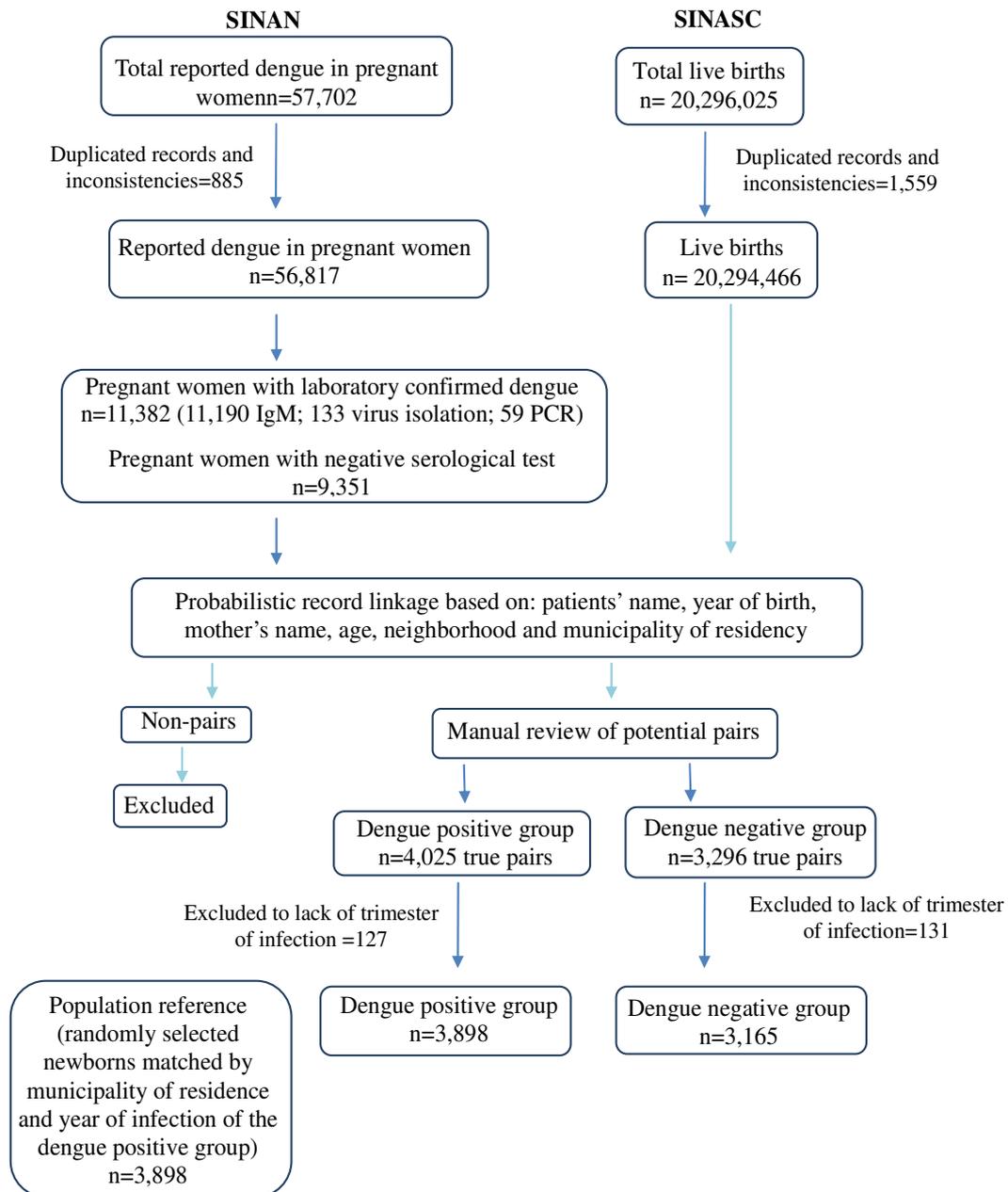


Figure S2. Distribution of births according to birth weight and study groups, Brazil, 2007-2013.

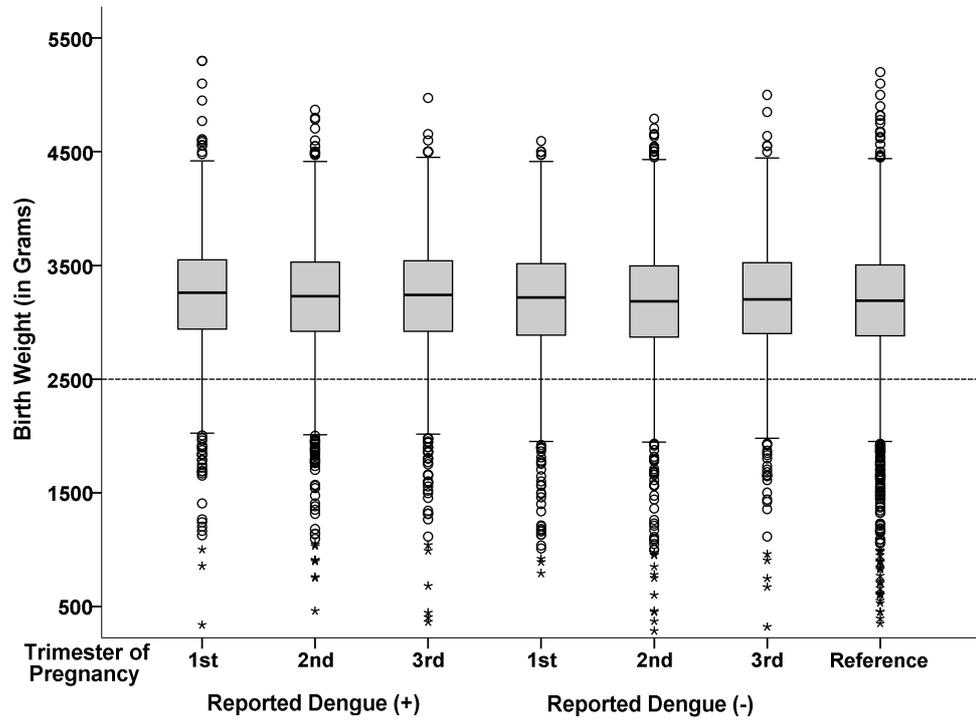


Table S1. Distribution of Live Births by State and Year of Birth, Brazil, 2007–2013

State	Year of birth							% total
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	
Rondônia	22992	26790	26083	25835	27657	26513	27097	0.9
Acre	16183	17990	16888	16495	17816	16697	17075	0.6
Amazonas	73452	75025	75719	74188	76200	77434	79037	2.6
Roraima	9581	10102	9672	9738	9944	10600	10810	0.3
Pará	150054	151238	143117	140685	141970	137832	139410	4.9
Amapá	14413	15103	14296	15008	15114	14895	15709	0.5
Tocantins	25007	25712	24908	24471	25034	24395	24119	0.9
Maranhão	127217	128293	123598	119566	121100	116030	114995	4.2
Piauí	53178	52661	50992	49424	50144	47959	46419	1.7
Ceará	133778	133913	131385	128831	128591	126865	124875	4.5
Rio Grande do Norte	48039	49813	48930	47668	48101	46992	46798	1.7
Paraíba	59442	61964	60018	58699	58741	56770	56853	2.0
Pernambuco	143064	145187	141807	136591	140075	141380	141449	4.9
Alagoas	57359	58065	55458	54164	54277	52508	52488	1.9
Sergipe	35797	36633	35109	34016	34925	34108	34228	1.2
Bahia	220359	221681	217706	212199	215028	209995	203338	7.4
Minas Gerais	259494	260905	252665	255124	259861	260539	258632	8.9
Espírito Santo	50993	51849	51451	51851	53052	52834	54065	1.8
Rio de Janeiro	216868	215841	216619	215260	220597	222854	224029	7.5
São Paulo	595186	601741	598447	601348	610209	616589	610884	20.9
Paraná	147546	151092	149212	152047	152897	153944	155756	5.2
Santa Catarina	81901	85261	83488	84611	87480	88770	89875	3.0
Rio Grande do Sul	133389	135142	133650	133241	137709	138937	141347	4.7
Mato Grosso do Sul	38619	41229	40274	40132	42151	42251	42295	1.4
Mato Grosso	47381	49794	48474	48929	51218	51256	53039	1.7
Goias	85157	87460	87479	87475	89737	93269	94817	3.1
Distrito Federal	44096	44168	43929	44250	43465	43497	44529	1.5
Missing	-	1121	1096	1050	-	-	-	0.0
Total	2,890,545	2,935,773	2,882,474	2,862,896	2,913,093	2,905,713	2,903,972	20,294,466

Table S2. Characteristics of Live Births, Brazil, 2007–2013.

Characteristic	N	%
Sex		
Female	9896075	48.8
Male	10395134	51.2
Missing	3257	0.0
Race		
White	8545921	42.1
Black	610744	3.0
Yellow	53040	0.3
Brown	10002552	49.3
Indigenous	125959	0.6
Missing	955934	4.7
Weeks of pregnancy		
less than 22	11824	0.1
22 to 27	86784	0.4
28 to 31	170695	0.8
32 to 36	1492523	7.4
37 to 41	17697947	87.2
42 and above	385741	1.9
Missing	448952	2.2
Birth Weight*		
Extremely Low	114212	0.6
Very Low	146745	0.7
Low	1436987	7.1
Malformation		
Yes	150117	0.7

*Low Birth Weight: less than 2,500g; Very Low Birth Weight: less than 1,500g; Extremely Low Birth Weight: less than 1,000g.

Table S3. Maternal characteristics of the new-borns, Brazil, 2007–2013.

Characteristic	N	%
Marital status		
Single	10892707	53.7
Married	6818922	33.6
Widow	44186	0.2
Divorced	200301	1.0
Stable Union	2045622	10.1
Missing	166816	1.4
Education (in years)		
Illiterate	248984	1.2
1 to 3	1225987	6.0
4 to 7	5341204	26.3
8 to 11	9811741	48.3
12 and more	3246551	16.0
Missing	418938	2.1
Type of Pregnancy		
Singlet	19864458	97.9
Duplet	389269	1.9
Triplet and more	11537	0.1
Missing	29202	0.1
Number of Antenatal Care Visits		
None	458233	2.3
1 to 3	1517812	7.5
4 to 6	6017816	29.7
7 and above	12078269	59.5
Missing	222336	1.1

Table S4. Characteristics of the pregnant women with a laboratory confirmed symptomatic dengue infection, Brazil, 2007–2013.

Characteristic	Year of infection						
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Mean age (sd)	28.3 (9.6)	25.8 (9.2)	25.3 (8.7)	26.7 (8.6)	26.7 (8.3)	25.5 (8.4)	26.9 (8.1)
Trimester of pregnancy							
1 st	638	356	298	793	446	239	774
2 nd	781	336	357	888	614	337	958
3 rd	249	274	253	719	478	242	672
Missing	324	288	210	420	260	132	417
Total	1992	1254	1118	2820	1798	950	2821

Table S5. Bivariate analysis for preterm birth, dengue positive versus dengue negative and dengue positive versus population reference groups, first trimester, Brazil 2007–2013.

First trimester Maternal characteristics	Dengue (+) vs Dengue (-)				Dengue (+) vs Population reference			
	Preterm	Term	Relative risk (95%CI)	p-value [§]	Preterm	Term	Relative risk (95%CI)	p-value [§]
Age								
<20	38	261	1.41 (0.99-2.01)	0.07	85	700	1.39 (1.09-1.76)	0.01
20-29	94	948	1.00		197	2323	1.00	Reference
30-35	52	352	1.43 (1.04-1.96)	0.03	127	961	1.49 (1.21-1.84)	<0.001
>35	24	119	1.86 (1.23-2.81)	<0.01	41	353	1.33 (0.97-1.83)	0.01
Marital status								
Single	102	850	0.93 (0.72-1.20)	0.62	210	2299	0.79 (0.66-0.95)	0.01
Married	103	790	1.00		231	1953	1.00	Reference
Widow	0	8			0	7		
Divorced	3	13	1.63 (0.57-4.58)	0.61	5	44	0.96 (0.42-2.23)	0.88
Education (in years)								
0	0	10			2	24	0.80 (0.21-3.08)	0.99
1-3	10	67	1.16 (0.60-2.25)	0.82	16	186	0.82 (0.49-1.37)	0.53
4-7	49	381	1.01 (0.67-1.54)	0.95	110	935	1.10 (0.84-1.43)	0.55
8-11	115	943	0.97 (0.67-1.40)	0.94	223	2285	0.93 (0.73-1.17)	0.55
>=12	32	253	1.00		89	837	1.00	Reference
Ethnicity								
White	85	697	1.00		109	746	1.00	Reference
Black	14	82	1.34 (0.79-2.27)	0.36	20	108	1.23 (0.79-1.90)	0.44
Yellow	0	18			1	25	0.30 (0.04-2.08)	0.29
Pardos (Brown)	100	805	1.02 (0.77-1.34)	0.96	173	1293	0.926 (0.74-1.16)	0.54
Indians	0	7			2	12	1.12 (0.31-4.09)	0.81
Mode of delivery								
Vaginal	79	683	1.00		179	1902	1.0	Reference
Caesarean	129	994	1.11 (0.85-1.44)	0.49	270	2430	1.16 (0.97-1.39)	0.11
Maternal Gravidity								
None	35	244	1.00		106	636	1.00	Reference
1-2	64	388	1.13 (0.77-1.66)	0.61	116	864	0.83 (0.65-1.06)	0.15
3-4	12	87	0.97 (0.52-1.79)	0.94	32	180	1.06 (0.73-1.52)	0.85
>=5	3	22	0.96 (0.32-2.89)	0.81	9	58	0.94 (0.50-1.77)	0.99
Number of antenatal care visits								
None	2	9	2.22 (0.63-7.89)	0.51	10	73	1.66 (0.91-3.00)	0.15
1-3	14	42	3.06 (1.88-4.98)	<0.001	52	222	2.60 (1.98-3.44)	<0.001
4-6	81	374	2.18 (1.67-2.84)	<0.001	160	1199	1.62 (1.33-1.96)	<0.001
>=7	111	1247	1.00		220	2805	1.00	Reference
Dengue								
Yes	101	869	0.89 (0.69-1.15)	0.43	101	869	1.14 (0.92-1.41)	0.25
No	107	811	1.0		349	3469	1.00	Reference

[§]Analysis using Chi Square test

Table S6. Bivariate analysis for preterm birth, Dengue positive, dengue negative and population reference groups, second trimester, Brazil 2007–2013.

Second trimester Maternal characteristics	Dengue (+) vs Dengue (-)				Dengue (+) vs Population reference			
	Preterm	Term	Relative risk (95% CI)	p-value [§]	Preterm	Term	Relative Risk (95% CI)	p-value [§]
Age								
<20	56	465	1.20 (0.90-1.61)	0.25	88	794	1.30 (1.03-1.65)	0.03
20-29	139	1414	1.00		217	2610	1.00	Reference
30-35	56	527	1.07 (0.80-1.44)	0.70	133	1088	1.42 (1.16-1.74)	<0.005
>35	23	187	1.22 (0.81-1.86)	0.41	43	413	1.23 (0.90-1.68)	0.23
Marital status								
Single	133	1355	0.86 (0.69-1.09)	0.23	220	2588	0.77 (0.65-0.92)	<0.01
Married	135	1171	1.00		250	2215	1.00	Reference
Widow	1	6	1.38 (0.22-8.54)	0.78	1	8	1.10 (0.17-6.98)	0.64
Divorced	2	32	0.57 (0.15-2.20)	0.57	4	53	0.69 (0.27-1.79)	0.58
Education (in years)								
0	1	15	0.65 (0.10-4.44)	0.98	3	23	1.16 (0.40-3.42)	0.95
1-3	11	92	1.11 (0.59-2.08)	0.88	15	201	0.70 (0.41-1.18)	0.21
4-7	81	562	1.31 (0.93-1.86)	0.15	122	1054	1.04 (0.81-1.34)	0.79
8-11	133	1482	0.86 (0.62-1.19)	0.41	229	2619	0.81 (0.65-1.01)	0.07
>=12	43	405	1.00		103	933	1.00	Reference
Ethnicity								
White	113	1064	1.00		114	970	1.00	Reference
Black	14	148	0.90 (0.53-1.53)	0.80	20	145	1.15 (0.74-1.80)	0.62
Yellow	4	16	2.08 (0.85-5.09)	0.24	5	26	1.53 (0.67-3.49)	0.48
Pardos (Brown)	134	1257	1.00 (0.79-1.27)	0.96	191	1574	1.03 (0.83-1.28)	0.84
Indians	1	4	2.08 (0.36-12.13)	0.97	3	12	1.90 (0.68-5.31)	0.44
Mode of delivery								
Vaginal	102	1123	1.00		184	2204	1.00	Reference
Caesarean	170	1466	1.25 (0.99-1.58)	0.07	295	2696	1.28 (1.07-1.53)	0.007
Maternal Gravidity								
None	55	397	1.0		115	729	1.0	Reference
1-2	61	490	0.91 (0.65-1.28)	0.65	116	937	0.80 (0.64-1.03)	0.09
3-4	19	117	1.15 (0.71-1.86)	0.68	34	194	1.09 (0.77-1.56)	0.69
>=5	3	30	0.75 (0.25-2.26)	0.80	11	75	0.94 (0.53-1.67)	0.96
Number of antenatal care visits								
None	0	12			10	75	1.70 (0.94-3.08)	0.13
1-3	19	68	3.07 (2.00-4.70)	<0.001	53	250	2.52 (1.92-3.32)	<0.001
4-6	99	565	2.09 (1.65-2.66)	<0.001	169	1304	1.66 (1.38-2.00)	<0.001
>=7	148	1931	1.00		240	3230	1.00	Reference
Dengue								
Yes	132	1437	0.77 (0.61-0.96)	0.02	132	1437	0.92 (0.76-1.11)	0.42
No	142	1156	1.00		349	3469	1.00	Reference

[§]Analysis using Chi Square test

Table S7. Bivariate analysis for preterm birth, Dengue positive, dengue negative and population reference groups, third trimester, Brazil 2007–2013.

Third trimester Maternal characteristics	Dengue (+) vs Dengue (-)				Dengue (+) vs Population reference			
	Preterm	Term	Relative risk (95% CI)	p-value [§]	Preterm	Term	Relative risk (95% CI)	p-value [§]
Age								
<20	32	369	1.03 (0.70-1.15)	0.98	78	789	1.15 (0.90-1.48)	0.29
20-29	91	1079	1.00		210	2482	1.00	Reference
30-35	28	398	0.85 (0.56-1.27)	0.48	110	1001	1.27 (1.02-1.58)	0.04
>35	13	157	0.98 (0.56-1.72)	0.92	40	389	1.20 (0.87-1.65)	0.32
Marital status								
Single	95	1080	1.15 (0.85-1.55)	0.41	215	2534	0.82 (0.69-0.99)	0.04
Married	66	872	1.00		213	2031	1.00	Reference
Widow	0	3			0	8		
Divorced	2	30	0.88 (0.23-3.47)	0.85	5	51	0.94 (0.40-2.19)	0.92
Education (in years)								
0	0	16			2	28	0.68 (0.18-2.62)	0.79
1-3	11	69	1.78 (0.91-3.48)	0.14	19	189	0.93 (0.58-1.49)	0.85
4-7	38	480	0.95 (0.58-1.55)	0.94	100	1035	0.90 (0.68-1.17)	0.46
8-11	87	1123	0.93 (0.60-1.44)	0.84	214	2481	0.81 (0.64-1.02)	0.08
>=12	24	287	1.00		93	852	1.00	Reference
Ethnicity								
White	68	803	1.00		98	884	1.00	Reference
Black	14	136	1.20 (0.69-2.07)	0.63	23	143	1.39 (0.91-2.12)	0.17
Yellow	1	14	0.85 (0.13-5.75)	0.74	2	20	0.91 (0.24-3.46)	0.82
Pardos (Brown)	71	962	0.88 (0.64-1.21)	0.48	164	1437	1.03 (0.81-1.30)	0.88
Indians	0	4			2	10	1.67 (0.46-6.00)	0.77
Mode of delivery								
Vaginal	55	891	1.00		158	2110	1.00	Reference
Caesarean	109	1111	1.54 (1.12-2.10)	<0.01	279	2548	1.42 (1.17-1.71)	<0.001
Maternal Gravidity								
None	17	233	1.00		89	634	1.00	Reference
1-2	25	308	1.10 (0.61-2.00)	0.86	100	837	0.87 (0.66-1.13)	0.33
3-4	12	79	1.94 (0.96-3.90)	0.09	35	176	1.35 (0.94-1.93)	0.13
>=5	3	16	2.32 (0.75-7.23)	0.32	10	58	1.19 (0.65-2.19)	0.70
Number of antenatal care visits								
None	4	19	3.15 (1.26-7.86)	0.047	13	80	2.19 (1.30-3.69)	<0.01
1-3	20	70	4.02 (2.59-6.24)	<0.001	54	246	2.82 (2.14-3.72)	<0.001
4-6	53	484	1.79 (1.28-2.49)	<0.001	157	1298	1.69 (1.39-2.06)	<0.001
>=7	83	1420	1.00		204	2996	1.00	Reference
Dengue								
Yes	89	1193	0.82 (0.61-1.10)	0.21	89	1193	0.76 (0.61-0.95)	0.02
No	75	810	1.00		349	3469	1.00	Reference

[§]Analysis using Chi Square test

Table S8. Bivariate analysis for preterm birth, Dengue positive, dengue negative and population reference groups, all trimesters, Brazil 2007–2013.

All trimesters Maternal characteristics	Dengue (+) vs Dengue (-)				Dengue (+) vs Population reference			
	Preterm	Term	Relative risk (95% CI)	p-value [§]	Preterm	Term	Relative risk (95% CI)	p-value [§]
Age								
<20	126	1095	1.20 (0.99-1.46)	0.07	117	1107	1.23 (1.01-1.51)	0.05
20-29	324	3441	1.00		312	3713	1.00	Reference
30-35	136	1277	1.12 (0.92-1.35)	0.27	180	1554	1.34 (1.12-1.59)	<0.01
>35	60	463	1.33 (1.03-1.73)	0.03	62	593	1.22 (0.94-1.58)	0.15
Marital status								
Single	330	3285	0.94 (0.81-1.09)	0.45	319	3637	0.84 (0.73-0.97)	0.02
Married	304	2833	1.00		338	3179	1.00	Reference
Widow	1	17	0.57 (0.08-3.86)	0.84	1	9	1.04 (0.16-6.70)	0.62
Divorced	7	75	0.88 (0.43-1.80)	0.87	6	80	0.73 (0.33-1.58)	0.52
Education (in years)								
0	1	41	0.25 (0.04-1.76)	0.19	3	35	0.83 (0.28-2.48)	0.95
1-3	32	228	1.30 (0.89-1.89)	0.21	24	270	0.86 (0.57-1.30)	0.53
4-7	168	1423	1.11 (0.88-1.41)	0.40	156	1492	0.99 (0.80-1.24)	0.99
8-11	335	3548	0.91 (0.73-1.13)	0.42	342	3777	0.87 (0.72-1.05)	0.17
>=12	99	945	1.00		135	1282	1.00	Reference
Ethnicity								
White	266	2564	1.00		203	1842	1.00	Reference
Black	42	366	1.10 (0.80-1.49)	0.62	29	252	1.04 (0.72-1.50)	0.92
Yellow	5	48	1.00 (0.43-2.33)	0.81	6	43	1.23 (0.58-2.64)	0.76
Pardos (Brown)	305	3024	0.97 (0.83-1.14)	0.78	272	2552	0.97 (0.82-1.15)	0.76
Indians	1	15	0.66 (0.10-4.45)	0.55	3	14	1.78 (0.63-5.01)	0.51
Mode of delivery								
Vaginal	236	2697	1.00		247	3036	1.00	Reference
Caesarean	408	3571	1.27 (1.09-1.49)	< 0.01	422	3924	1.30 (1.11-1.50)	< 0.001
Maternal Gravidity								
None	107	874	1.00		138	1007	1.00	Reference
1-2	150	1186	1.03 (0.81-1.30)	0.86	164	1342	0.90 (0.73-1.12)	0.38
3-4	43	283	1.21 (0.87-1.68)	0.30	49	288	1.21 (0.89-1.63)	0.26
>=5	9	68	1.07 (0.56-2.03)	0.98	12	91	0.97 (0.56-1.69)	0.97
Number of antenatal care visits								
None	6	40	1.88 (0.89-4.00)	0.18	13	92	1.83 (1.09-3.07)	0.04
1-3	53	180	3.29 (2.54-4.25)	< 0.001	69	294	2.80 (2.22-3.55)	< 0.001
4-6	233	1423	2.03 (1.74-2.38)	< 0.001	234	1795	1.70 (1.45-1.99)	< 0.001
>=7	342	4598	1.00		344	4731	1.00	Reference
Dengue								
Yes	322	3499	0.81 (0.70-0.93)	< 0.001	322	3499	0.92 (0.80-1.07)	0.28
No	324	2777	1.00		349	3469	1.00	Reference

[§]Analysis using Chi Square test

Table S9. Total number, incidence and malformations' characteristics according to the study groups, Brazil, 2007–2013.

Congenital Malformations	Study Group						Reference Population
	Dengue (+) Trimester			Dengue (-) Trimester			
	1st	2nd	3rd	1st	2nd	3rd	
Number of malformations	9	11	10	10	11	7	37
Prevalence (%)	0.8	0.6	0.8	1.0	0.9	0.7	0.8
p-value*	0.93	0.43	0.64	0.88	0.82	0.75	reference
Malformations Observed (ICD10)**							
Polydactyly, unspecified	1	1	-	-	1	2	3
Other congenital deformities of feet	-	2	3	-	-	-	2
Hypospadias, unspecified	1	-	1	2	1	1	-
Cleft palate, unspecified	-	1	-	-	-	-	3
Accessory finger(s)	-	-	-	2	-	-	1
Down syndrome, unspecified	-	-	-	-	1	-	2
Gastroschisis	-	-	-	-	1	1	1
Spina bifida, unspecified	-	-	-	1	-	-	2
Atresia of foramina of Magendie and Luschka	-	-	-	-	1	-	1
Congenital absence and hypoplasia of umbilical artery	-	-	-	-	-	-	2
Congenital diaphragmatic hernia	1	1	-	-	-	-	-
Congenital hydrocephalus, unspecified	1	-	-	-	-	-	1
Congenital pes planus	-	-	1	-	-	-	1
Congenital talipes calcaneovalgus	-	-	-	-	1	-	1
Multiple congenital malformations, not elsewhere classified	-	1	-	-	-	-	1
Other specified congenital musculoskeletal deformities	-	1	-	-	-	-	1
Syndactyly, unspecified	-	-	-	-	1	1	-
Accessory auricle	-	-	-	-	1	-	-
Anencephaly	-	-	-	1	-	-	-
Arnold-Chiari syndrome	-	-	-	-	-	-	1
Arteriovenous malformation of cerebral vessels	-	-	-	-	-	-	1
Atresia of esophagus without fistula	-	-	-	1	-	-	1
Atresia of esophagus with tracheo-esophageal fistula	-	-	-	-	1	-	-
Choanal atresia	-	-	-	1	-	-	-
Congenital malform of ear causing impairment of hearing, unsp	-	-	1	-	-	-	-
Congenital deformity of finger(s) and hand	1	-	-	-	-	-	-
Congenital deformity of feet, unspecified	-	-	1	-	-	-	-
Congenital malform of cardiac chambers and connections, unspecified	-	-	1	-	-	-	-
Congenital malformation of ear ossicles	-	-	-	-	-	-	1
Congenital malformation of heart, unspecified	-	-	-	-	-	-	1
Congenital malformation of spinal cord, unspecified	-	-	-	-	-	-	1
Congenital malformation syndromes predom involving limbs	-	-	1	-	-	-	-
Congenital malformation, unspecified	-	-	-	-	-	-	1
Congenital talipes equinovarus	1	-	-	-	-	-	-
Ebstein's anomaly	-	-	-	-	-	-	1
Encephalocele, unspecified	-	-	1	-	-	-	-

Hemangioma	-	1	-	-	-	-	-
Holoprosencephaly	-	1	-	-	-	-	-
Indeterminate sex, unspecified	-	-	-	1	-	-	-
Microcephaly	-	-	-	-	-	-	1
Macrocephaly	-	-	-	-	1	-	-
Othcongenmalform of lower limb(s), including pelvic girdle	-	-	-	1	-	-	-
Othcongenmalform of upper limb(s), inc shoulder girdle	-	-	-	-	-	-	1
Oth congenital malformations of peripheral vascular system	-	-	-	-	-	-	1
Other congenital deformities of chest	1	-	-	-	-	-	-
Other congenital malformations of breast	-	-	-	-	-	-	1
Other congenital malformations of penis	-	-	-	-	-	-	1
Other congenital valgus deformities of feet	1	-	-	-	-	-	-
Other reduction defects of lower limb	-	-	-	-	-	1	-
Other specified congenital malformations of limb(s)	-	-	-	-	1	-	-
Renal dysplasia	-	1	-	-	-	-	-
Trisomy 18, unspecified	-	-	-	-	-	1	-
Trisomy 21, translocation	-	-	-	-	-	-	1
Undescended testicle, unilateral	1	-	-	-	-	-	-
Unspecified reduction defect of lower limb	-	1	-	-	-	-	-
Webbed fingers	-	-	-	-	-	-	1

*Qui-square test for prevalence of malformations comparing each positive and each negative groups with the reference population.**International Classification of Diseases – 10th Revision.

6. DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo realizado com abrangência nacional para avaliação da associação de desfechos desfavoráveis em nascidos vivos de gestantes com infecção sintomática por dengue durante a gestação. A investigação foi conduzida em um dos países mais importantes no cenário mundial de transmissão da dengue, utilizando dados de sistemas de informação compulsórios e oficiais do Ministério da Saúde. Adicionalmente, apresenta uma caracterização detalhada dos casos prováveis de dengue em gestantes, desde o ano de 2007, período de intensa transmissão da doença no Brasil, com a avaliação de um grande contingente de casos provenientes de todas as regiões do país.

O sistema de vigilância da dengue no Brasil foi estabelecido desde a introdução do vírus no País e avaliado como consistente, oportuno e representativo para a notificação dos casos e com valor preditivo positivo adequado (BARBOSA et al., 2015). Embora os atributos do sistema de vigilância da dengue para grupos especiais da população não tenham sido avaliados anteriormente, nossos resultados, na análise descritiva, reforçam a adequada qualidade da vigilância para o grupo de gestantes.

A infecção por dengue durante a gestação tem sido também associada à desfechos maternos desfavoráveis como hemorragias e morte materna (ADAM et al., 2010; BASURKO et al., 2009; HANF et al., 2014; MOHAMED ISMAIL et al., 2014; PHI HUNG et al., 2015; POULIOT et al., 2010; SHARMA; JAIN; RAJARAM, 2016). Estudos realizados em gestantes verificaram uma letalidade variando de 3 a 220% (ADAM et al., 2010; KARIYAWASAM; SENANAYAKE, 2010; MACHADO et al., 2013; POULIOT et al., 2010), superiores às encontradas em nosso estudo. Contudo, essas investigações foram conduzidas em populações de gestantes em cenários distintos, como gestantes hospitalizadas, ou em países localizados no continente asiático, onde se observam maiores taxas de casos graves e mortalidade por dengue ou em locais com predomínio da circulação do sorotipo 2 do vírus.

A ocorrência do óbito materno, nas gestantes com infecção por dengue, tem sido associada principalmente à hemorragia relacionada à trombocitopenia e disfunção endotelial durante a infecção aguda e também às complicações subsequentes ao dano direto na placenta no primeiro trimestre da gravidez, o que levam a anomalias anatômicas e funcionais (BASURKO et al., 2009; HANF et al., 2014; SINGLA et al.,

2015). A taxa de letalidade encontrada nas gestantes nesta investigação foi similar às da população geral no Brasil, cujas taxas são inferiores a 3‰ (CARDOSO et al., 2011; TEIXEIRA et al., 2013). Entretanto, uma comparação mais adequada seria com o grupo de mulheres em idade fértil, que não apresenta, em geral, outros fatores associados ao óbito por dengue, como indivíduos maiores de 45 anos ou indivíduos com comorbidade (CARDOSO et al., 2011; DÍAZ-QUIJANO; MORAES; DUARTE; DUARTE, 2013; WALDMAN, 2012).

Na comparação da letalidade em gestantes com a letalidade da população de mulheres em idade fértil com dengue no período do estudo, observamos que o risco de óbito por dengue foi 3,9 (IC 95% 3,07-5,08) vezes maior entre as gestantes, chegando a 8,5 (IC 95%: 6,08-12,02) vezes no terceiro trimestre de gestação. De forma semelhante, outro estudo realizado nesse período no estado do Rio de Janeiro identificou maior risco entre as gestantes de desenvolver formas graves e óbitos pela doença, principalmente no terceiro trimestre (MACHADO et al., 2013).

Nossos achados mostraram o risco de prematuridade (OR 1,26; IC95%: 1,06–1,49; p=0.006) para os nascidos vivos de gestantes que tiveram a infecção sintomática pela dengue, agregadas em todos os trimestres de gestação, quando comparado aos nascidos vivos de gestantes com resultado negativo para a doença. Não foi verificada associação entre baixo peso ou malformações congênitas e a dengue durante a gestação.

A transmissão vertical da infecção por dengue tem sido frequentemente evidenciada na literatura (ARGOLO et al., 2013; POULIOT et al., 2010; TAN PC, RAJASINGAM G, DEVI S, 2008), no entanto, as consequências para os nascidos vivos têm sido apenas sugeridas por diversos trabalhos, sendo a prematuridade e o baixo peso ao nascer, os desfechos mais registrados (PAIXÃO et al., 2016; POULIOT et al., 2010).

O risco aumentado de prematuridade, verificado nesse estudo, foi similar ao da coorte retrospectiva realizada na Guiana Francesa (OR: 3,34 IC 95%: 1,13-9,89) que também observou risco para baixo peso (OR: 2,23 IC 95%: 1,01-4,90) em nascidos vivos (FRIEDMAN et al., 2014). Já a avaliação realizada pela coorte retrospectiva na Colômbia verificou frequência maior de prematuridade entre os nascidos vivos de gestantes que tiveram dengue durante a gestação; no entanto, sem significância estatística e por outro lado, observou associação de risco para baixo peso ao nascer (RESTREPO et al., 2003). Um estudo semi-ecológico que combinou dados individuais e de vigilância de uma região endêmica para dengue identificou a possível relação entre a ocorrência de epidemias da doença e prematuridade em nascidos vivos quando a

infecção por dengue ocorreu no primeiro trimestre de gestação (HANF et al., 2014). A coorte retrospectiva, realizada em um estado brasileiro, utilizou também a metodologia de *linkage* probabilístico e identificou associação com prematuridade e baixo peso, quando o nascimento ocorreu no período de viremia materna-fetal (RIBEIRO et al., 2016).

Os estudos analíticos, publicados até o momento, que investigaram a associação de desfechos desfavoráveis na gestação apresentam limitações metodológicas que incluem o número limitado de participantes, grupos de comparação sem descarte laboratorial da infecção, ausência de análise estratificada por trimestre de gestação e ausência de análise para variáveis de confusão (HANF et al., 2014; RESTREPO et al., 2003; RIBEIRO et al., 2016; TAN et al., 2008). Assim, nosso estudo apresenta vantagens, ao contornar as limitações potenciais dessas publicações, por meio da adoção de grupos de comparação interno e externo, análise para associação independente e por trimestre de gestação.

A recente publicação da revisão sistemática e metanálise (PAIXÃO et al., 2016) sugere a associação da infecção sintomática por dengue e o risco para baixo peso ao nascer e prematuridade em nascidos vivos. No entanto, a combinação de dados do sistema de vigilância com o sistema de informação de nascidos vivos nos permitiu incluir 3.898 gestantes com dengue em quase 1.300 municípios diferentes no Brasil. Esse tamanho de amostra representa 13 vezes o tamanho da amostra combinada da metanálise publicada.

Esse estudo apresenta limitações inerentes ao uso de fonte de dados secundários do sistema de vigilância passivo da doença. A subnotificação de casos e registros incompletos podem comprometer a análise de algumas variáveis. No entanto, avaliações prévias do sistema de vigilância da dengue caracterizaram as atividades como consistentes, o que torna o sistema capaz de identificar tendências mesmo com a ocorrência de subregistro. Os dados do Sinasc foram essenciais para nossa investigação, uma vez que é a fonte de dados dos desfechos estudados. Uma análise recente comparando a qualidade e cobertura do Sinasc mostrou que, até o final da década de 2000, a adequação das informações vitais no Brasil atingiu mais de 90% em todo o País.

Embora existam limitações, essa é a primeira investigação em larga escala em nível nacional e o uso de dados secundários a partir de diferentes fontes de dados é uma das alternativas disponíveis para uma avaliação expandida de tendências e riscos associados à dengue no País.

7. CONCLUSÕES

Nossos achados reforçam a dengue como um importante problema para as gestantes, indicando risco aumentado para o óbito pela doença e prematuridade nos nascidos vivos. A emergência dos vírus Chikungunya e Zika nas Américas cria novos desafios para os sistemas de vigilância na região. Com a associação de malformações congênitas com o vírus Zika, é necessário estabelecer dados de referência para futuras análises de tendências sobre os resultados nos nascidos vivos. Nosso estudo estabeleceu a linha de base num período livre da circulação desses vírus emergentes no Brasil e contribui para a vigilância dos efeitos desses agentes nas gestantes.

Além disso, o grande contingente de gestantes com dengue expressa a magnitude do potencial risco para infecção por outras arboviroses. Adicionalmente, a ocorrência de mais de 40 mil gestantes com dengue no Brasil, nesse período, evidencia a carga que a doença apresenta em um dos grupos que requer atenção especial no atendimento pelos serviços de saúde.

8. RECOMENDAÇÕES

Considerando os achados deste trabalho, a implementação de medidas específicas, nos serviços de saúde, como a priorização no atendimento, na investigação de casos e coleta de exames específicos, já adotadas pelo Ministério da Saúde para as gestantes, devem ser mantidas e reforçadas. Ações de prevenção à exposição ao vetor devem ser incorporadas no Programa de Saúde da Mulher, principalmente no atendimento pela atenção primária com o respectivo acompanhamento e monitoramento da gestante na ocorrência de sintomas, por meio da integração da vigilância e assistência em saúde. Adicionalmente, a ampliação das medidas de prevenção com a inclusão de proteção individual, como a utilização de telas residenciais, uso de roupas adequadas como barreira física e uso de repelentes deve ser incorporada pelas gestantes para se reduzir o risco de infecção por dengue e outras arboviroses nesse grupo.

REFERÊNCIAS

ADAM, I. et al. Maternal and perinatal outcomes of dengue in PortSudan, Eastern Sudan. **Virology Journal**, v. 7, n. 1, p. 153, 2010.

ARGOLO, A. F. L. T. et al. Prevalence and incidence of dengue virus and antibody placental transfer during late pregnancy in central Brazil. **BMC infectious diseases**, v. 13, p. 254, jan. 2013.

ATYAME, C. M. et al. Comparison of Irradiation and Wolbachia Based Approaches for Sterile-Male Strategies Targeting Aedes albopictus. **PloS one**, v. 11, n. 1, p. e0146834, 2016.

BALMASEDA, A. et al. Serotype-specific differences in clinical manifestations of dengue. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 74, n. 3, p. 449–56, mar. 2006.

BARBOSA, J. R. et al. Avaliação da qualidade dos dados, valor preditivo positivo, oportunidade e representatividade do sistema de vigilância epidemiológica da dengue no Brasil, 2005 a 2009. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 1, p. 49–58, mar. 2015.

BARRETO, M. L. et al. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research needs. **Lancet (London, England)**, v. 377, n. 9780, p. 1877–89, 28 maio 2011.

BARTHOLOMAY, P. et al. [Improved quality of tuberculosis data using record linkage.]. **Cadernos de saude publica**, v. 30, n. 11, p. 2459–2470, nov. 2014.

BASURKO, C. et al. Maternal and fetal consequences of dengue fever during pregnancy. **European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology**, v. 147, n. 1, p. 29–32, nov. 2009.

BHATT, S. et al. The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, n. 7446, p. 504–7, 25 abr. 2013.

BRADY, O. J. et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 6, n. 8, p. e1760, jan. 2012.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Guia de vigilância epidemiológica** (Ministério Da Saúde, Ed.) **Série A. Normas e Manuais Técnicos**. Brasília. 2009a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue**. **Série A. Normas e Manuais Técnicos**. Brasília, 2009b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ANÁLISE DE SITUAÇÃO DE SAÚDE. **Manual de Instruções para o preenchimento da Declaração de Nascido Vivo**. Brasília / DF, 2011.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Dengue : diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança**. Brasília / DF, 2013.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília, 2014.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Dengue : diagnóstico e manejo clínico : adulto e criança**. Brasília / DF, 2016.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Boletim Epidemiológico**. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/15/svs2016-be003-dengue-se52.pdf>>.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS. **RELATÓRIO TÉCNICO Nº. 01/2016/CGPNI/DEVIT/SVS/MS**. Disponível em: <<http://u.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/05/relatorio-01-criterios-orientar-decisao-vacina-dengue.pdf>>.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação**.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA EXECUTIVA DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS. BRASIL. **Sinan online manual de operação**. 2.0 ed. [s.l: s.n.]

CAPEDING, M. R. et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. **Lancet (London, England)**, v. 384, n. 9951, p. 1358–65, 11 out. 2014.

CAPUANI, L. et al. Accuracy of a probabilistic record-linkage methodology used to track blood donors in the Mortality Information System database. **Cadernos de saúde pública**, v. 30, n. 8, p. 1623–32, ago. 2014.

CARABALI, M. et al. Why are people with dengue dying? A scoping review of determinants for dengue mortality. **BMC infectious diseases**, v. 15, p. 301, 2015.

CARDOSO, I. M. et al. Dengue: clinical forms and risk groups in a high incidence city in the Southeastern region of Brazil. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, v. 44, n. 4, p. 430–435, 2011.

CARLES, G.; PEIFFER, H.; TALARMIN, A. Effects of dengue fever during pregnancy in French Guiana. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 28, n. 3, p. 637–40, mar. 1999.

CARRINGTON, L. B.; SIMMONS, C. P. Human to mosquito transmission of dengue viruses. **Frontiers in immunology**, v. 5, n. JUN, p. 290, 2014.

CARVALHO, D. O. et al. Mass production of genetically modified *Aedes aegypti* for field releases in Brazil. **Journal of visualized experiments : JoVE**, n. 83, p. e3579, 2014.

CHAU, T. N. B. et al. Dengue virus infections and maternal antibody decay in a prospective birth cohort study of Vietnamese infants. **The Journal of infectious diseases**, v. 200, n. 12, p. 1893–900, 15 dez. 2009.

COELI, C. M.; PINHEIRO, R. S.; CAMARGO JR., K. R. de. Conquistas e desafios para o emprego das técnicas de record linkage na pesquisa e avaliação em saúde no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 4, p. 795–802, out. 2015.

DE ARAÚJO, T. V. B. et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 3099, n. 16, p. 1–8, 15 set. 2016.

DÍAZ-QUIJANO, F. A.; WALDMAN, E. A. Factors associated with dengue mortality in Latin America and the Caribbean, 1995-2009: An ecological study. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 86, n. 2, p. 328–334, 2012.

DUSETZINA, S. B. et al. **Linking data for health services research: a framework and instructional guide**. [s.l: s.n.] 2014.

ELFEKY, M. G.; VERYKIOS, V. S.; ELMAGARMID, A. K. TAILOR: a record linkage toolbox. In: Proceedings 18th International Conference on Data Engineering, **Anais...IEEE Comput. Soc**, 2002.

FARES, R. C. G. et al. Epidemiological Scenario of Dengue in Brazil. **BioMed research international**, v. 2015, p. 321873, 2015.

FERREIRA, G. L. C. Global dengue epidemiology trends. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 54 Suppl 1, n. 1, p. S5-6, out. 2012.

FONSECA, M. G. P. et al.. Accuracy of a probabilistic record linkage strategy applied to identify deaths among cases reported to the Brazilian AIDS surveillance database. **Cadernos de saúde pública**, v. 26, n. 7, p. 1431–8, jul. 2010.

FORSHEY, B. M. et al. Incomplete Protection against Dengue Virus Type 2 Re-infection in Peru. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 2, p. e0004398, fev. 2016.

FRIAS, P. G. de; SZWARCOWALD, C. L.; LIRA, P. I. C. Avaliação dos sistemas de informações sobre nascidos vivos e óbitos no Brasil na década de 2000. **Cadernos de**

Saúde Pública, v. 30, n. 10, p. 2068–2280, out. 2014.

FRIEDMAN, E. E. et al. Symptomatic Dengue infection during pregnancy and infant outcomes: a retrospective cohort study. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 8, n. 10, p. e3226, out. 2014.

FRITEL, X. et al. Chikungunya virus infection during pregnancy, Reunion, France, 2006. **Emerging infectious diseases**, v. 16, n. 3, p. 418–25, mar. 2010.

GABRIEL, G. P. et al. Evaluation of data on live birth certificates from the Information System on Live Births (SINASC) in Campinas, São Paulo, 2009. **Revista paulista de pediatria : órgão oficial da Sociedade de Pediatria de São Paulo**, v. 32, n. 3, p. 183–8, set. 2014.

GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Clinical microbiology reviews**, v. 11, n. 3, p. 480–96, jul. 1998.

GUZMAN, M. G. et al. Dengue: a continuing global threat. **Nature Reviews Microbiology**, v. 8, n. 12 Suppl, p. S7–S16, 2010a.

GUZMAN, M. G.; HARRIS, E. Dengue. **Lancet (London, England)**, v. 385, n. 9966, p. 453–65, 31 jan. 2015.

GUZMAN, M. G. et al. Multi-country evaluation of the sensitivity and specificity of two commercially-available NS1 ELISA assays for dengue diagnosis. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 4, n. 8, p. 2–11, 2010b.

GUZMAN, M. G.; VALDES, L.; BRAVO, J. Original Report Effect of age on outcome dengue 2 infections of secondary. **International Journal of Infectious Diseases (IJID)**, 1981.

HALSTEAD, S. B. Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ? **Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health**, v. 20, n. 6, p. 407–415, 2006.

HALSTEAD, S. B. Pathogenesis of Dengue: Dawn of a New Era. **F1000Research**, v. 4, n. 0, p. 1–8, 2015.

HANF, M. et al. Dengue epidemics and adverse obstetrical outcomes in French Guiana: a semi-ecological study. **Tropical medicine & international health : TM & IH**, v. 19, n. 2, p. 153–8, fev. 2014.

HARRIS, A. F. et al. Field performance of engineered male mosquitoes. **Nature biotechnology**, v. 29, n. 11, p. 1034–7, nov. 2011.

HOLMES, E. C.; TWIDDY, S. S. The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus. **Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases**, v. 3, n. 1, p. 19–28, maio 2003.

HOOK, E. B.; REGAL, R. R. Accuracy of alternative approaches to capture-recapture

estimates of disease frequency: internal validity analysis of data from five sources. **American journal of epidemiology**, v. 152, n. 8, p. 771–9, 15 out. 2000.

IBGE. **Estimativas populacionais para os municípios e para as Unidades da Federação brasileiros em 01.07.2015**. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2015/estimativa_dou.shtm>.

JURCZYK, P. et al. FRIL: A tool for comparative record linkage. **AMIA. Anual Symposium proceedings**, p. 440–4, 2008a.

JURCZYK, P. et al. Fine-grained record integration and linkage tool. **Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology**, v. 82, n. 11, p. 822–9, nov. 2008b.

KARIYAWASAM, S.; SENANAYAKE, H. Dengue infections during pregnancy: case series from a tertiary care hospital in Sri Lanka. **Journal of infection in developing countries**, v. 4, n. 11, p. 767–75, nov. 2010.

KENNETH R. C.; COELI C. M. **Guia do usuário: openreclink**. [s.l: s.n.] 2012.

KRAMER, M. R.; DUNLOP, A. L.; HOGUE, C. J. R. Measuring women's cumulative neighborhood deprivation exposure using longitudinally linked vital records: a method for life course MCH research. **Maternal and child health journal**, v. 18, n. 2, p. 478–87, fev. 2014.

LEITE, R. C. et al. Dengue infection in pregnancy and transplacental transfer of anti-dengue antibodies in Northeast, Brazil. **Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology**, v. 60, n. 1, p. 16–21, maio 2014.

LEITMEYER, K. C. et al. Dengue virus structural differences that correlate with pathogenesis. **Journal of virology**, v. 73, n. 6, p. 4738–47, jun. 1999.

LIM, S. et al. Prospects for dengue vaccines for travelers. **Clinical and experimental vaccine research**, v. 5, n. 2, p. 89–100, jul. 2016.

LUMBIGANON, P. et al. Indirect causes of severe adverse maternal outcomes: a secondary analysis of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. **BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology**, v. 121 Suppl, p. 32–9, mar. 2014.

MACHADO, C. R. et al. Is pregnancy associated with severe dengue? A review of data from the Rio de Janeiro surveillance information system. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 7, n. 5, p. e2217, maio 2013.

MAIZLISH, N. A.; HERRERA, L. A record linkage protocol for a diabetes registry at ethnically diverse community health centers. **Journal of the American Medical Informatics Association: JAMIA**, v. 12, n. 3, p. 331–7, 2005.

MARDEKIAN, S. K.; ROBERTS, A. L. Diagnostic Options and Challenges for Dengue and Chikungunya Viruses. **BioMed research international**, v. 2015, p. 834371, 2015.

MESSINA, J. P. et al. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. **Trends in microbiology**, v. 22, n. 3, p. 138–46, mar. 2014.

MOHAMED ISMAIL, N. A. et al. Seropositivity of dengue antibodies during pregnancy. **The Scientific World Journal**, v. 2014, p. 436975, jan. 2014.

MOI, M. L.; TAKASAKI, T.; KURANE, I. Human antibody response to dengue virus: implications for dengue vaccine design. **Tropical medicine and health**, v. 44, p. 1, 2016.

MORAES, G. H.; DUARTE, E. D. F.; DUARTE, E. C. Determinants of mortality from severe dengue in Brazil: A population-based case-control study. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 88, n. 4, p. 670–676, 2013.

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

NEALON, J. et al. Symptomatic Dengue Disease in Five Southeast Asian Countries: Epidemiological Evidence from a Dengue Vaccine Trial. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 8, p. e0004918, ago. 2016.

NOGUEIRA, R. M. R. et al. Dengue virus type 3, Brazil, 2002. **Emerging infectious diseases**, v. 11, n. 9, p. 1376–81, set. 2005.

NUNES, M. L. et al. Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. **Jornal de pediatria**, v. 92, n. 3, p. 230–40, 2016.

OLIVEIRA, M. M. et al. Avaliação do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. Brasil, 2006 a 2010. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 4, p. 629–640, 2015.

OPAS. **Dengue: guías para la atención de enfermos en la región de las américas**. 2. ed. [s.l: s.n.] 2016.

OSANAI, C. H. et al. [Dengue outbreak in Boa Vista, Roraima. Preliminary report]. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 25, n. 1, p. 53–4, 1983.

PAHO. Number of Reported Cases of Dengue and Severe Dengue (SD) in the Americas , by Country : Figures for 2012 (to week noted by each country). **World Health Organization**, v. 2013, n. Week 52, p. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics, 2013.

PAHO. **Pan-American Health Organization. Description of the current epidemiological trends of dengue in the Americas 2015**. [s.l: s.n.] 2015.

PAIXÃO, E. S. et al. Dengue during pregnancy and adverse fetal outcomes: a

systematic review and meta-analysis. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 16, n. 7, p. 857–65, jul. 2016.

PANG, T. SAGE committee advice on dengue vaccine. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 8, p. 880–882, ago. 2016.

PEDRAZA, D. F. Qualidade do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc): análise crítica da literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 10, p. 2729–2737, 2012a.

PEDRAZA, D. F. Qualidade do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc): análise crítica da literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 10, p. 2729–2737, out. 2012b.

PENGSA, K. et al. Dengue virus infections in the first 2 years of life and the kinetics of transplacentally transferred dengue neutralizing antibodies in Thai children. **The Journal of infectious diseases**, v. 194, n. 11, p. 1570–6, 1 dez. 2006.

PERRET, C. et al. Dengue infection during pregnancy and transplacental antibody transfer in Thai mothers. **The Journal of infection**, v. 51, n. 4, p. 287–93, nov. 2005.

PETERSEN, E. et al. Unexpected and Rapid Spread of Zika Virus in The Americas - Implications for Public Health Preparedness for Mass Gatherings at the 2016 Brazil Olympic Games. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 44, n. May 2015, p. 11–15, fev. 2016.

PHI HUNG, L. et al. Case Report: Postpartum hemorrhage associated with Dengue with warning signs in a term pregnancy and delivery. **F1000Research**, v. 4, p. 1483, 2015.

POULIOT, S. H. et al. Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. **Obstetrical & gynecological survey**, v. 65, n. 2, p. 107–18, fev. 2010.

RANGA, S. et al. Dengue haemorrhagic fever: an overview. **Indian journal of pathology & microbiology**, v. 40, n. 1, p. 103–17, jan. 1997.

RASMUSSEN, S. A. et al. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. **New England Journal of Medicine**, p. 1–7, 2016.

RESTREPO, B. N. et al. [Prenatal and postnatal effects of dengue infection during pregnancy]. **Biomédica : revista del Instituto Nacional de Salud.**, v. 23, n. 4, p. 416–23, 2003.

RIBEIRO, C. F. et al. Dengue during pregnancy: association with low birth weight and prematurity. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 58, n. 1, p. 8, 2016.

ROTH, A. et al. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and zika virus infections - An unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012-2014. **Eurosurveillance**, v. 19, n. 41, p. 1–8, 2014.

SCOTT, B. Pathogenesis of Dengue : Challenges to Molecular Biology. v. 239, n. 1893, p. 476–481, 1983.

SHARMA, S.; JAIN, S.; RAJARAM, S. Spectrum of Maternofetal Outcomes during Dengue Infection in Pregnancy: An Insight. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**, v. 2016, p. 1–4, 2016.

SILVEIRA, D. P. Da; ARTMANN, E. Accuracy of probabilistic record linkage applied to health databases: systematic review. **Revista de saúde pública**, v. 43, n. 5, p. 875–82, out. 2009.

SIM, S.; HIBBERD, M. L. Genomic approaches for understanding dengue: insights from the virus, vector, and host. **Genome biology**, v. 17, n. 1, p. 38, 2016.

SIMMONS, C. P. et al. Dengue. **The New England journal of medicine**, v. 366, n. 15, p. 1423–32, 12 abr. 2012.

SINGLA, N. et al. Dengue in pregnancy: an under-reported illness, with special reference to other existing co-infections. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 8, n. 3, p. 206–8, mar. 2015.

SIQUEIRA, J. B. et al. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. **Emerging infectious diseases**, v. 11, n. 1, p. 48–53, jan. 2005.

SOO, K.-M. et al. Meta-Analysis of Dengue Severity during Infection by Different Dengue Virus Serotypes in Primary and Secondary Infections. **Plos One**, v. 11, n. 5, p. e0154760, 2016.

STANAWAY, J. D. et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 16, n. 6, p. 712–23, jun. 2016.

STERLING, T. R. et al. Critique of WHO Approval of a Dengue Vaccine. n. April, p. 1–27, 2015.

TAN PC, RAJASINGAM G, DEVI S, O. S. Dengue infection in pregnancy: prevalence, vertical transmission, and pregnancy outcome. **Obstetrics and gynecology**, v. 111, n. 5, p. 1111–7, maio 2008.

TAN, P. C. et al. Dengue infection and miscarriage: a prospective case control study. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 6, n. 5, p. e1637, jan. 2012.

TAUIL, P. L. [Urbanization and dengue ecology]. **Cadernos de saúde pública**, v. 17 Suppl, p. 99–102, 2001.

TEIXEIRA, M. D. G. et al. Dengue and dengue hemorrhagic fever epidemics in Brazil: what research is needed based on trends, surveillance, and control experiences? **Cadernos de saúde pública**, v. 21, n. 5, p. 1307–15, 2005.

TEIXEIRA, M. G. et al. Epidemiological trends of dengue disease in Brazil (2000-2010): a systematic literature search and analysis. **PLoS neglected tropical diseases**, v.

7, n. 12, p. e2520, jan. 2013.

VANNICE, K. S.; DURBIN, A.; HOMBACH, J. Status of vaccine research and development of vaccines for dengue. **Vaccine**, v. 34, n. 26, p. 2934–8, 3 jun. 2016.

VAUGHN, D. W. et al. Dengue Viremia Titer, Antibody Response Pattern, and Virus Serotype Correlate with Disease Severity. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 181, n. 1, p. 2–9, 2000.

VICENTE, C. R. et al. Serotype influences on dengue severity: a cross-sectional study on 485 confirmed dengue cases in Vitória, Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, p. 320, 2016.

VILLAR, L. et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. **The New England journal of medicine**, v. 372, n. 2, p. 113–23, 8 jan. 2015.

WAHALA, W. M. P. B.; SILVA, A. M. The human antibody response to dengue virus infection. **Viruses**, v. 3, n. 12, p. 2374–95, dez. 2011.

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

WHO. **Global strategy for dengue prevention and control 2012–2020**. [s.l.: s.n.] 2012.

WYLLIE, D.; DAVIES, J. Role of data warehousing in healthcare epidemiology. **The Journal of hospital infection**, v. 89, n. 4, p. 267–70, abr. 2015.

YE, Y. H. et al. Wolbachia Reduces the Transmission Potential of Dengue-Infected *Aedes aegypti*. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 9, n. 6, p. e0003894, 2015.

ZANLUCA, C. et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 4, p. 569–72, jun. 2015.

ZARA, A. L. D. S. A. et al. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 2, p. 1–2, jun. 2016.

ZHANG, B. et al. Diagnosing dengue virus infection: rapid tests and the role of micro/nanotechnologies. **Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine**, v. 11, n. 7, p. 1745–61, out. 2015.

ZHANG, H. et al. NS1-based tests with diagnostic utility for confirming dengue infection: a meta-analysis. **International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 26, p. 57–66, set. 2014.

ANEXOS

Anexo A – Parecer da Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás- CEP/HC/UFG

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre a infecção sintomática pelo vírus da dengue em gestantes e a ocorrência de prematuridade, baixo peso ao nascer e malformações congênitas: um relacionamento entre os dados do sistema de vigilância da doença e o sistema de informações de nascidos vivos no Brasil de 2007 a 2013

Pesquisador: Laura Branquinho do Nascimento

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 28919314.0.0000.5078

Instituição Proponente: Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/UFG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 615.256

Data da Relatoria: 10/04/2014

Apresentação do Projeto:

Um estudo de coorte retrospectivo que serão elegíveis as gestantes notificadas com dengue - período de 2007 a 2013. Essas gestantes serão relacionadas com o banco do sistema de informação de nascidos vivos (Sinasc) - obtidos junto à secretaria da saúde (SVS/MS)

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a infecção sintomática pelo vírus da dengue como fator associado à prematuridade, baixo peso ao nascer e malformações congênitas nos nascidos vivos no Brasil, no período de 2007 a 2013.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Serão usados somente dados secundários para a investigação.

Os resultados obtidos com a pesquisa permitirão avaliar o estudo dos desfechos da gestação em relação a ocorrência de doenças infecciosas durante a mesma e propor medidas de saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sustenta-se pela pertinência do objeto em foco.

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica

Bairro: St. Leste Universitario

CEP: 74.605-020

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3269-8338

Fax: (62)3269-8426

E-mail: cephcufg@yahoo.com.br

Continuação do Parecer: 615.256

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Como os dados para a pesquisa já é de domínio público, entendo que o projeto para o comitê é devido as exigências legais para as publicações.

Apresenta a lista de dispensa dos termos de apresentação obrigatória.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

o projeto de pesquisa usará somente dados de domínio público.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, a Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas/UFG - CEP/HC/UFG, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Após início, o pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEP/HC/UFG, via Plataforma Brasil, relatórios trimestrais/semestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusões e publicações. O CEP/HC/UFG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 466/12 e suas complementares.

Situação: Protocolo aprovado.

GOIANIA, 14 de Abril de 2014

Assinador por:
JOSE MARIO COELHO MORAES
(Coordenador)

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitario **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcufig@yahoo.com.br

Anexo B – Ficha de Investigação da Dengue (versão ano 2011)

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº
FICHA DE INVESTIGAÇÃO DENGUE				
CASO SUSPEITO: Paciente com febre com duração máxima de 7 dias, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sintomas: cefaléia, dor retroorbital, mialgia, artralgia, prostração, exantema e com exposição à área com transmissão de dengue ou com presença de <i>Aedes aegypti</i> nos últimos quinze dias.				
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação 2 - Individual		
	2	Agravado/doença DENGUE		3
		Código (CID10) A 90	Data da Notificação	
	4	UF	5	Município de Notificação
Notificação Individual	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código
	7	Data dos Primeiros Sintomas		
	8	Nome do Paciente		9
	10	(ou) Idade 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	11	Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado
Dados de Residência	13	Raça/Cor 1 - Branca 2 - Preta 3 - Amarela 4 - Parda 5 - Indígena 9 - Ignorado		
	14	Escolaridade 0 - Analfabeto 1 - 1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2 - 4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3 - 5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4 - Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5 - Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6 - Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7 - Educação superior incompleta 8 - Educação superior completa 9 - Ignorado 10 - Não se aplica		
	15	Número do Cartão SUS		16
	17	UF	18	Município de Residência
Dados laboratoriais e conclusão (dengue clássico)	19	Distrito		
	20	Bairro		21
		Logradouro (rua, avenida,...)		Código
	22	Número		23
		Complemento (apto., casa, ...)		24
		Geo campo 1		
	25	Geo campo 2		26
	Ponto de Referência		27	
	CEP			
28	(DDD) Telefone		29	
	Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado		30	
	País (se residente fora do Brasil)			
Dados laboratoriais	31	Data da Investigação		32
		Ocupação		
	33	Data da Coleta		34
		Resultado 1 - Reagente 2 - Não Reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado		35
		Data da Coleta		36
		Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado		
	37	Data da coleta		38
		Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado		39
		Data da Coleta		40
		Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado		
41	Sorotipo 1 - DEN 1 2 - DEN 2 3 - DEN 3 4 - DEN 4		42	
	Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado		43	
	Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado			
44	Classificação 1 - Dengue Clássico 3 - Febre Hemorrágica do Dengue - FHD 2 - Dengue com Complicações 4 - Síndrome do Choque da Dengue - SCD 5 - Descartado		45	
	Critério de Confirmação/Descarte 1 - Laboratório 3 - Em Investigação 2 - Clínico-Epidemiológico			
Os casos de dengue com complicações, FHD e SCD: preencher a página seguinte.				
Conclusão	Local Provável de Infecção (no período de 15 dias)			
	46	O caso é autóctone do município de residência? 1 - Sim 2 - Não 3 - Indeterminado		47
		UF		48
		País		
	49	Município		Código (IBGE)
	Distrito		50	
	Bairro		51	
52	Doença Relacionada ao Trabalho 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		53	
	Evolução do Caso 1 - Cura 2 - Óbito por dengue 3 - Óbito por outras causas 4 - Óbito em investigação 9 - Ignorado			
54	Data do Óbito		55	
	Data do Encerramento			

Anexo C – Ficha de Investigação da Dengue (versão ano 2013)

SINAN

República Federativa do Brasil **SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO**
Ministério da Saúde **FICHA DE INVESTIGAÇÃO DENGUE** Nº

CASO SUSPEITO: pessoa que viva ou tenha viajado nos últimos 14 dias para área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha presença de *Ae. aegypti* que apresenta febre, usualmente entre 2 e 7 dias, e apresente duas ou mais das seguintes manifestações: náuseas, vômitos, exantema, mialgias, artralgia, cefaléia, dor retroorbital, petéquias ou prova do laço positiva e leucopenia.

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2 - Individual		2 Agravo/doença DENGUE		Código (CID10) A 90	3 Data da Notificação	
	4 UF	5 Município de Notificação			Código (IBGE)		
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)				Código	7 Data dos Primeiros Sintomas	
	8 Nome do Paciente					9 Data de Nascimento	
Notificação Individual	10 (ou) Idade 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano		11 Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	12 Gestante 1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4- Idade gestacional Ignorada 5-Não 6- Não se aplica 9- Ignorado		13 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9- Ignorado	
	14 Escolaridade 0-Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5-Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6-Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10- Não se aplica						
	15 Número do Cartão SUS			16 Nome da mãe			
	17 UF		18 Município de Residência		Código (IBGE)	19 Distrito	
Dados de Residência	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)			Código	
	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)			24 Geo campo 1		
	25 Geo campo 2		26 Ponto de Referência		27 CEP		
	28 (DDD) Telefone		29 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado		30 País (se residente fora do Brasil)		
	Dados laboratoriais e conclusão						
	Dados laboratoriais	31 Data da Investigação		32 Ocupação			
33 Data da Coleta		34 Resultado 1 - Reagente 2 - Não Reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado		35 Exame NS1 Data da Coleta		36 Resultado 1- Positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4 - Não realizado	
37 Data da coleta		38 Resultado 1- Positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4 - Não realizado		39 RT-PCR Data da Coleta		40 Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado	
41 Sorotipo 1- DEN 1 2- DEN 2 3- DEN 3 4- DEN 4		42 Resultado 1- Positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4 - Não realizado		43 Imunohistoquímica Resultado 1- Positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4 - Não realizado			
44 Classificação 5- Descartado 11- Dengue com sinais de alarme 10- Dengue 12- Dengue Grave			45 Critério de Confirmação/Descarte 1 - Laboratório 3 - Em Investigação 2 - Clínico-Epidemiológico				
Local Provável de Infecção (no período de 15 dias)							
Conclusão	46 O caso é autóctone do município de residência? 1-Sim 2-Não 3-Indeterminado					47 UF	48 País
	49 Município		Código (IBGE)	50 Distrito		51 Bairro	
	52 Doença Relacionada ao Trabalho 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado			53 Evolução do Caso 1-Cura 2- Óbito por dengue 3- Óbito por outras causas 4- Óbito em investigação 9- Ignorado			
	54 Data do Óbito		55 Data do Encerramento				

Anexo D – Ficha de Notificação Individual

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº
FICHA DE NOTIFICAÇÃO				
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 1 - Negativa 2 - Individual 3 - Surto 4 - Inquérito Tracoma			3 Data da Notificação
	2 Agravado/doença		Código (IBGE)	
	4 UF	5 Município de Notificação	Código	
Notificação Individual	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		7 Data dos Primeiros Sintomas	Código
	8 Nome do Paciente		9 Data de Nascimento	
	10 (ou) Idade 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	11 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	12 Gestante 1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4- Idade gestacional Ignorada 5-Não 6- Não se aplica 9-Ignorado	13 Raça/Coi 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9- Ignorado
14 Escolaridade 0-Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5-Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6-Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10- Não se aplica				
15 Número do Cartão SUS		16 Nome da mãe		
Notificação de Surto	17 Data dos 1ºs Sintomas do 1º Caso Suspeito		19 Local Inicial de Ocorrência do Surto 1 - Residência 2 - Hospital / Unidade de Saúde 3 - Creche / Escola 4 - Asilo 5 - Outras Instituições (alojamento, trabalho) 6- Restaurante/ Padaria 7 - Eventos 8 - Casos Dispersos no Bairro 9- Casos Dispersos Pelo Município 10 - Casos Dispersos em mais de um Município 11 - Outros Especificar	
	18 Nº de Casos Suspeitos/ Expostos			
Dados de Residência	20 UF	21 Município de Residência	Código (IBGE)	22 Distrito
	23 Bairro		24 Logradouro (rua, avenida,...)	Código
	25 Número	26 Complemento (apto., casa, ...)		27 Geo campo 1
	28 Geo campo 2		29 Ponto de Referência	30 CEP
	31 (DDD) Telefone		32 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado	33 País (se residente fora do Brasil)
Notificante	Município/Unidade de Saúde			
	Nome		Função	Assinatura
Notificação		Sinan NET		SVS 17/07/2006

Anexo E – Modelo Declaração de Nascido Vivo (versão 1998)

 República Federativa do Brasil Ministério da Saúde 1ª VIA - SECRETARIA DE SAÚDE		Declaração de Nascido Vivo			
I	Cartório	1 Cartório	Código	2 Registro	3 Data
		4 Município			5 UF
II	Local da Ocorrência	6 Local da Ocorrência	7 Estabelecimento	Código	
		1 Hospital 2 Outros Estab. Saúde 3 Domicílio 4 Outros 9 Ignorado			
		8 Endereço da ocorrência, se fora do estab. ou da resid. da mãe (Rua, praça, avenida, etc)	Número	9 Complemento	10 CEP
		10 Bairro/Distrito	Código	11 Município de ocorrência	Código
				12 UF	
III	Mãe	13 Nome da Mãe	14 Cartão SUS		
		15 Idade (anos)	16 Estado Civil	17 Escolaridade (Em anos de estudo concluídos)	18 Ocupação habitual e ramo de atividade
		1 Solteira 2 Casada 3 Viúva 4 Separada judicialmente/divorciada 9 Ignorado	1 Nenhuma 2 De 1 a 3 3 De 4 a 7 4 De 8 a 11 5 12 e mais 9 Ignorado		
					19 Nùm. de filhos tidos em gestações anteriores (obs.: utilizar 99 se ignorados) Nascidos vivos Nascidos mortos
		Residência da mãe	20 Logradouro	Número	21 Complemento
		22 Bairro/Distrito	Código	23 Município	Código
				24 UF	
IV	Gestação e Parto	25 Duração da gestação (em semanas)	26 Tipo de gravidez	27 Tipo de parto	28 Número de consultas de pré-natal
		1 Menos de 22 2 De 22 a 27 3 De 28 a 31 4 De 32 a 36 5 De 37 a 41 6 42 e mais 9 Ignorado	1 Única 2 Dupla 3 Tripla e mais 9 Ignorado	1 Vaginal 2 Cesáreo 9 Ignorado	1 Nenhuma 2 De 1 a 3 3 De 4 a 6 4 7 e mais 9 Ignorado
V	Recém Nascido	29 Nascimento	30 Sexo	31 Índice de Apgar	
		Data	Hora	M - Masculino F - Feminino	
		32 Raça/cor	33 Peso ao nascer	em gramas	
		1 Branca 2 Preta 3 Amarela 4 Parda 5 Indígena		1º minuto	5º minuto
		34 Detectada alguma malformação congênita e/ou anomalia cromossômica?	Qual ?		
		1 Sim 2 Não 9 Ignorado			Código
VI	Identificação	35 Polegar direito da mãe	36 Pé direito da criança		
VII	Preench.	37 Responsável pelo preenchimento	38 Função	39 Identidade	40 Órgão Emissor
		Nome			41 Data

ATENÇÃO: ESTE DOCUMENTO NÃO SUBSTITUI A CERTIDÃO DE NASCIMENTO

O Registro de Nascimento é obrigatório por lei.

Para registrar esta criança, o pai ou responsável deverá levar este documento ao cartório de registro civil.

Versão 12/08 - 1ª Impressão 12/2008

Anexo F – Modelo Declaração de Nascido Vivo (versão 2010)



República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

Declaração de Nascido Vivo

1ª VIA - SECRETARIA DE SAÚDE

I	1 Nome do Recém-nascido	
	2 Data e hora do nascimento Data: _____ Hora: _____	
	3 Sexo <input type="checkbox"/> M - Masculino <input type="checkbox"/> F - Feminino <input type="checkbox"/> I - Ignorado	
II	4 Peso ao nascer _____ em gramas	5 Índice de Apgar 1º minuto _____ 5º minuto _____
	6 Detectada alguma anomalia congênita? Caso afirmativo, usar o bloco anomalias congênitas para descrevê-las 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	
	7 Local da ocorrência 1 <input type="checkbox"/> Hospital 2 <input type="checkbox"/> Outros estab. saúde 3 <input type="checkbox"/> Domicílio 4 <input type="checkbox"/> Outros 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	
III	8 Estabelecimento _____ Código CNES _____	
	9 Endereço da ocorrência, se fora do estab. ou da resid. da Mãe (rua, praça, avenida, etc) _____ Número _____ Complemento _____ 10 CEP _____	
	11 Bairro/Distrito _____ Código _____ 12 Município de ocorrência _____ Código _____ 13 UF _____	
IV	14 Nome da Mãe _____ 15 Cartão SUS _____	
	16 Escolaridade (última série concluída) Nível: 0 <input type="checkbox"/> Sem escolaridade 1 <input type="checkbox"/> Fundamental I (1ª a 4ª série) 2 <input type="checkbox"/> Fundamental II (5ª a 8ª série) 3 <input type="checkbox"/> Médio (antigo 2º grau) 4 <input type="checkbox"/> Superior incompleto 5 <input type="checkbox"/> Superior completo 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	
	17 Ocupação habitual (Informar anterior, se aposentada/desempregada) _____ Código CBO 2002 _____	
V	18 Data nascimento da Mãe _____ 19 Idade (anos) _____ 20 Naturalidade da Mãe _____ Município / UF (se estrangeiro informar País)	
	21 Situação conjugal 1 <input type="checkbox"/> Solteira 2 <input type="checkbox"/> Casada 3 <input type="checkbox"/> Viúva 4 <input type="checkbox"/> Separada judicialmente/divorciada 5 <input type="checkbox"/> União estável 9 <input type="checkbox"/> Ignorada	
	22 Raça / Cor da Mãe 1 <input type="checkbox"/> Branca 2 <input type="checkbox"/> Preta 3 <input type="checkbox"/> Amarela 4 <input type="checkbox"/> Parda 5 <input type="checkbox"/> Indígena	
VI	Residência da Mãe 23 Logradouro _____ Número _____ Complemento _____ 24 CEP _____	
	25 Bairro/Distrito _____ Código _____ 26 Município _____ Código _____ 27 UF _____	
	28 Nome do Pai _____ 29 Idade do Pai _____	
VII	30 Histórico gestacional ■ Nº gestações anteriores _____ ■ Nº de partos vaginais _____ ■ Nº de cesáreas _____ ■ Nº de nascidos vivos _____ ■ Nº de perdas fetais / abortos _____	
	31 Data da Última Menstruação (DUM) ____/____/____	
	32 Nº de semanas de gestação, se DUM ignorada _____ Método utilizado para estimar: 1 <input type="checkbox"/> Exame Físico 2 <input type="checkbox"/> Outro método 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	
VIII	33 Número de consultas de pré-natal _____ 34 Mês de gestação em que iniciou o pré-natal _____	
	35 Tipo de gravidez 1 <input type="checkbox"/> Única 2 <input type="checkbox"/> Dupla 3 <input type="checkbox"/> Tripla ou mais 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	
	36 Apresentação 1 <input type="checkbox"/> Cefálica 2 <input type="checkbox"/> Pélvica ou Podálica 3 <input type="checkbox"/> Transversa 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	
IX	37 O Trabalho de parto foi induzido? 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	
	38 Tipo de parto 1 <input type="checkbox"/> Vaginal 2 <input type="checkbox"/> Cesáreo 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	
	39 Cesárea ocorreu antes do trabalho de parto iniciar? 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 3 <input type="checkbox"/> Não se aplica 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	
X	40 Nascimento assistido por 1 <input type="checkbox"/> Médico 2 <input type="checkbox"/> Enfermeira/Ostetiz 3 <input type="checkbox"/> Parteira 4 <input type="checkbox"/> outros 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	
	41 Descrever todas as anomalias congênitas observadas _____	
	42 Data do preenchimento _____ 43 Nome do responsável pelo preenchimento _____ 44 Função 1 <input type="checkbox"/> Médico 2 <input type="checkbox"/> Enfermeiro 3 <input type="checkbox"/> Parteira 4 <input type="checkbox"/> Func. Cartório 5 <input type="checkbox"/> Outros (descrever)	
XI	45 Tipo documento 1 <input type="checkbox"/> CNES 2 <input type="checkbox"/> CRM 3 <input type="checkbox"/> COREN 4 <input type="checkbox"/> RG 5 <input type="checkbox"/> CPF	
	46 Nº do documento _____ 47 Órgão emissor _____	
	48 Cartório _____ Código _____ 49 Registro _____ 50 Data _____	
XII	51 Município _____ 52 UF _____	

ATENÇÃO: ESTE DOCUMENTO NÃO SUBSTITUI A CERTIDÃO DE NASCIMENTO

O Registro de Nascimento é obrigatório por lei.
Para registrar esta criança, o pai ou responsável deverá levar este documento ao cartório de registro civil.

Versão 01/10 - 2ª Impressão 11/2010