

Os efeitos maternos, fetais e infantis decorrentes da infecção por dengue durante a gestação em Rio Branco, Acre, Brasil, 2007-2012

Dengue infection during pregnancy and adverse maternal, fetal, and infant health outcomes in Rio Branco, Acre State, Brazil, 2007-2012

Los efectos maternos, fetales e infantiles derivados de la infección por dengue durante la gestación en Río Branco, Acre, Brasil, 2007-2012

Helena Albuquerque Catão Feitoza ^{1,2}
Sergio Koifman †
Rosalina Jorge Koifman ³
Valéria Saraceni ⁴

doi: 10.1590/0102-311X00178915

Resumo

Os efeitos da infecção por dengue na gestação são desconhecidos em Rio Branco, Acre, Brasil. O objetivo deste trabalho é determinar os riscos de complicações maternas, fetais e infantis decorrentes da infecção por dengue durante a gestação. Estudo de coorte de gestantes expostas e não expostas ao vírus do dengue no período 2007-2012. Foram estimadas incidências e razões de risco de complicações maternas, fetais e infantis. Na coorte exposta houve 3 óbitos fetais e 5 neonatais. Dois óbitos maternos foram identificados na coorte exposta, desfecho ausente no grupo não exposto ($p = 0,040$). A coorte exposta apresentou uma razão de riscos – $RR = 3,4$ (IC95%: 1,02-11,23) para óbito neonatal. Em relação ao desfecho óbito neonatal precoce, a razão de riscos observada foi de 6,8 (IC95%: 1,61-28,75). Dez óbitos infantis ocorreram nos filhos de gestantes expostas e 7 nos de não expostas ($RR = 6,0$; IC95%: 2,24-15,87). As mulheres infectadas com o vírus do dengue na gestação apresentaram uma razão de riscos maior em relação à ocorrência de óbitos maternos, neonatais e infantis.

Dengue; Gravidez; Mortalidade Materna; Mortalidade Infantil

Correspondência

H. A. C. Feitoza
Secretaria Municipal de Saúde de Rio Branco.
Av. Ceará 3.188, 7^o BEC, Rio Branco, AC 69918-111, Brasil.
helenacatao2009@hotmail.com

¹ Secretaria Municipal de Saúde de Rio Branco, Rio Branco, Brasil.

² Secretaria Estadual de Saúde do Acre, Rio Branco, Brasil.

³ Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

⁴ Superintendência de Vigilância em Saúde, Secretaria Municipal de Saúde, Rio de Janeiro, Brasil.

† Falecido.



Introdução

Considerada uma das mais importantes arboviroses que acomete o homem, o dengue é um grave problema de saúde pública internacional, especialmente em países tropicais, onde as condições do meio ambiente favorecem o desenvolvimento e a proliferação do *Aedes aegypti*, principal mosquito transmissor da doença. Cerca de 40% da população mundial encontra-se sob o risco de contrair a doença em mais de 100 países endêmicos. A doença é causada por quatro sorotipos virais (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), que podem se suceder, circulando nas populações, ou mesmo coexistir. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que ocorram anualmente cerca de 50 a 100 milhões de casos de dengue em todo o mundo ^{1,2}.

No Estado do Acre, Brasil, a transmissão do dengue vem ocorrendo desde o ano 2000. Os primeiros casos autóctones foram detectados no Município de Rio Branco. A primeira epidemia foi registrada no ano de 2001, quando foram detectadas as presenças dos sorotipos DENV-1 e DENV-2. No ano de 2004 ocorreu a segunda epidemia com a introdução do sorotipo DENV-3. Nos anos de 2009 (DENV-2), 2010 (DENV-1, 2 e 3) e 2011 (DENV-1 e 3) houve registros de novas epidemias, entretanto, no ano de 2010 o Estado do Acre presenciou uma de suas mais expressivas epidemias, com 37.098 casos notificados e uma taxa de incidência de 11.039,82/100 mil habitantes. Em 2012, houve a confirmação laboratorial da circulação do DENV-4 em Rio Branco.

A falta de infraestrutura nas cidades, o processo de urbanização e os hábitos da população são fatores que contribuem para a disseminação da doença, pois criam condições ecológicas favoráveis para o aumento do número de casos e a ocorrência de epidemias, que estão se tornando cada vez mais frequentes com picos epidêmicos a cada 3-5 anos ^{3,4}. Em nosso país, as condições climáticas e socioeconômicas favoráveis à disseminação da doença, o crescimento populacional desordenado e a falta de saneamento básico possibilitam o avanço da doença ³.

No Brasil, desde a introdução do vírus, os adultos jovens têm sido os mais atingidos pela doença. Porém, nas últimas epidemias foi registrada uma elevação no número de casos em mulheres adultas e crianças pré-escolares. Essa tendência de mudança no perfil epidemiológico do dengue, principalmente frente à ocorrência de epidemias, pode elevar o risco de infecção pelo vírus do dengue em mulheres gestantes ⁵.

O processo fisiológico natural de imunossupressão materna na gestação pode favorecer a ocorrência de infecções de maior gravidade, e conseqüentemente uma susceptibilidade fetal maior às infecções congênitas, podendo ocasionar danos à saúde do binômio mãe e feto ^{2,6,7,8}.

As infecções virais quando adquiridas durante a gestação tornam as gestantes mais propensas a complicações, e são consideradas as principais causas de morbidade e mortalidade fetal ^{9,10}. Existem vírus, a exemplo da rubéola, citomegalovírus, hepatites e HIV, para os quais já existe conhecimento científico acerca do impacto na saúde das gestantes e de seus conceitos. As implicações do dengue na evolução da gestação, entretanto, não estão completamente estabelecidas, sendo o conhecimento acerca desta temática ainda insuficiente e controverso ^{8,11,12,13,14}.

Alguns estudos têm relatado que a ocorrência de dengue grave durante a gestação está associada aos óbitos materno, fetal e neonatal. Outros desfechos desfavoráveis também têm sido descritos, como a ocorrência de baixo peso ao nascer, parto prematuro, aborto, sofrimento fetal e transmissão vertical ^{8,12,14,15,16}.

O objetivo deste estudo foi determinar a magnitude dos riscos de complicações maternas, fetais e infantis ocorridas em decorrência da infecção por dengue durante a gestação em Rio Branco, no período de 2007-2012.

Material e método

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva realizado no Município de Rio Branco, capital do Estado do Acre, no período de 2007-2012.

População do estudo

A população estudada foi constituída por mulheres residentes no Município de Rio Branco, que concluíram suas gestações no período de 2007-2012, bem como os seus respectivos conceptos. No período foram identificadas 200 gestantes expostas ao vírus do dengue na gestação, tendo a distribuição dos desfechos selecionados associados à evolução da gravidez nas mesmas sido comparada com aquela observada em amostra de 800 gestantes não expostas ao dengue na gravidez.

Seleção da população exposta

Fizeram parte da coorte exposta as gestantes notificadas para dengue no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no período de 2007-2012, com esta condição confirmada pelo critério laboratorial (sorologia IgM para dengue positiva) ou clínico/epidemiológico. Foram identificadas 388 gestantes que atendiam aos critérios. Entretanto, para serem elegíveis para o estudo, essas gestantes necessitaram ser identificadas como a mãe no Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) ou no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), sendo que 197 foram identificadas no SINASC e 3 no SIM, totalizando 200 gestantes na coorte exposta. Cento e oitenta e oito supostas gestantes não foram encontradas no SINASC e/ou SIM.

Seleção da população não exposta

As gestantes da coorte não expostas foram selecionadas nos registros do SINASC por meio de sorteio aleatório simples, considerando-se uma proporção de 4 gestantes não expostas para cada gestante exposta, pareadas segundo o ano de nascimento e o bairro de residência, com 800 gestantes na seleção final. Antes da seleção da coorte não exposta, todas as gestantes selecionadas para a coorte exposta foram excluídas do SINASC.

Coleta dos dados

Os dados foram disponibilizados pela Secretaria Municipal de Saúde de Rio Branco (SEMSA), por meio da Divisão de Informação e Análise de Dados (DIAD) do Departamento de Vigilância Epidemiológica e Ambiental (DVEA).

Os dados de dengue no SINAN permitiram a obtenção das primeiras variáveis para a organização da base de dados, sendo posteriormente complementadas com as informações do SINASC e/ou do SIM. Para a construção do banco de dados foi realizado o relacionamento desses sistemas (SINAN, SINASC e SIM), em que o nome da mãe foi utilizado como campo-chave, de maneira que para os nomes de mães semelhantes, mas não idênticos, foram verificados manualmente outros dados pessoais para confirmar se os nomes diferentes pertenciam a pessoas distintas ou não. Após a apuração dos dados, o banco foi organizado em uma base do Sistema Gerenciador de Banco de Dados (SGBD) Access 2013 (versão 15.0.4569.1503, Microsoft Corp., Estados Unidos). Os dados foram normalizados e relacionados em tabelas para o uso de métodos de pesquisa na linguagem de consulta *Structured Query Language* (SQL).

Análise dos dados

Após o cruzamento do SINAN com o SINASC foi possível verificar o tipo de gravidez e o tipo de parto, bem como a ocorrência de baixo peso ao nascer, prematuridade e índice de Apgar nos 1º e 5º minutos de vida. Adicionalmente, foi explorado no SIM a ocorrência de óbitos maternos, fetais, neonatais e infantis.

Foram calculadas as frequências absolutas e relativas para cada uma das variáveis selecionadas, com a comparação de proporções realizada pelo teste de qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher, e as médias ou medianas pelo teste t de student ou Mann-Whitney, quando aplicável, com o nível de significância estabelecido em 5%. Posteriormente, foram calculadas as incidências dos desfe-

chos dentro de cada coorte e obtidas as razões de risco com os seus respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%) para cada um dos desfechos analisados.

Os dados foram analisados no pacote estatístico IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, Estados Unidos).

Resultados

Durante o período do estudo (2007-2012) foram notificados 94.790 casos suspeitos de dengue no Município de Rio Branco. Das 50.065 notificações registradas (52,8%) no sexo feminino, 37.139 (74,2%) ocorreram em mulheres na faixa etária entre 10 e 49 anos, consideradas em idade fértil.

No ano de 2007 foram confirmados 306 casos de dengue, sendo 301 pelo critério laboratorial e 5 pelo clínico/epidemiológico. Em 2008 foram 1.651 casos, sendo 51,4% por critério laboratorial; em 2009, 17.149 casos e 10,6%; em 2010, 32.437 casos e 9,2%; em 2011, 17.998 e 11%; e, por fim, em 2012, 1.745 e 59% com confirmação laboratorial. O Município de Rio Branco no triênio 2009-2012 enfrentou um período de intensa epidemia de dengue.

Entre 2007 e 2012 foram notificados 543 casos de dengue em gestantes, sendo 71,5% (388) confirmados, 80,2% (311) pelo critério clínico/epidemiológico e apenas 19,9% (77) por laboratório (Figura 1). Em relação à distribuição anual dos casos, 90% dos casos notificados em gestantes, entre 2007 e 2012, ocorreram no triênio 2009-2011, período de epidemia em Rio Branco.

As gestantes da coorte exposta apresentaram uma idade média de 24,78 anos, variando entre 14 e 44 anos, e a da coorte não exposta foi de 24,83 anos ($p = 0,739$).

A distribuição por trimestre gestacional no qual o dengue ocorreu foi relativamente homogênea: 28,2% dos casos no 1º, 30,3% no 2º e 41,5% no 3º trimestre da gestação.

As duas coortes do estudo apresentaram um perfil semelhante, como se vê na Tabela 1. Houve uma maior frequência de mulheres com idades entre 20 e 29 anos ($p = 0,225$). Mais de 70% delas tinham como grau de instrução o nível superior ($p = 0,157$), foi observada uma maior proporção de mulheres casadas ($p = 0,719$) e um percentual elevado de mulheres pardas ($p = 0,591$). Em relação ao tipo de gravidez, ocorreram apenas 5 casos de gestação gemelar ($p = 0,589$). Verificou-se a ocorrência de 41,7% de parto cesáreo na coorte exposta *versus* 42,8% na coorte não exposta ($p = 0,790$).

Nos dois grupos analisados foi identificada uma distribuição similar do sexo dos recém-nascidos, com 51,8% do sexo masculino na coorte exposta *versus* 51% na coorte não exposta ($p = 0,848$).

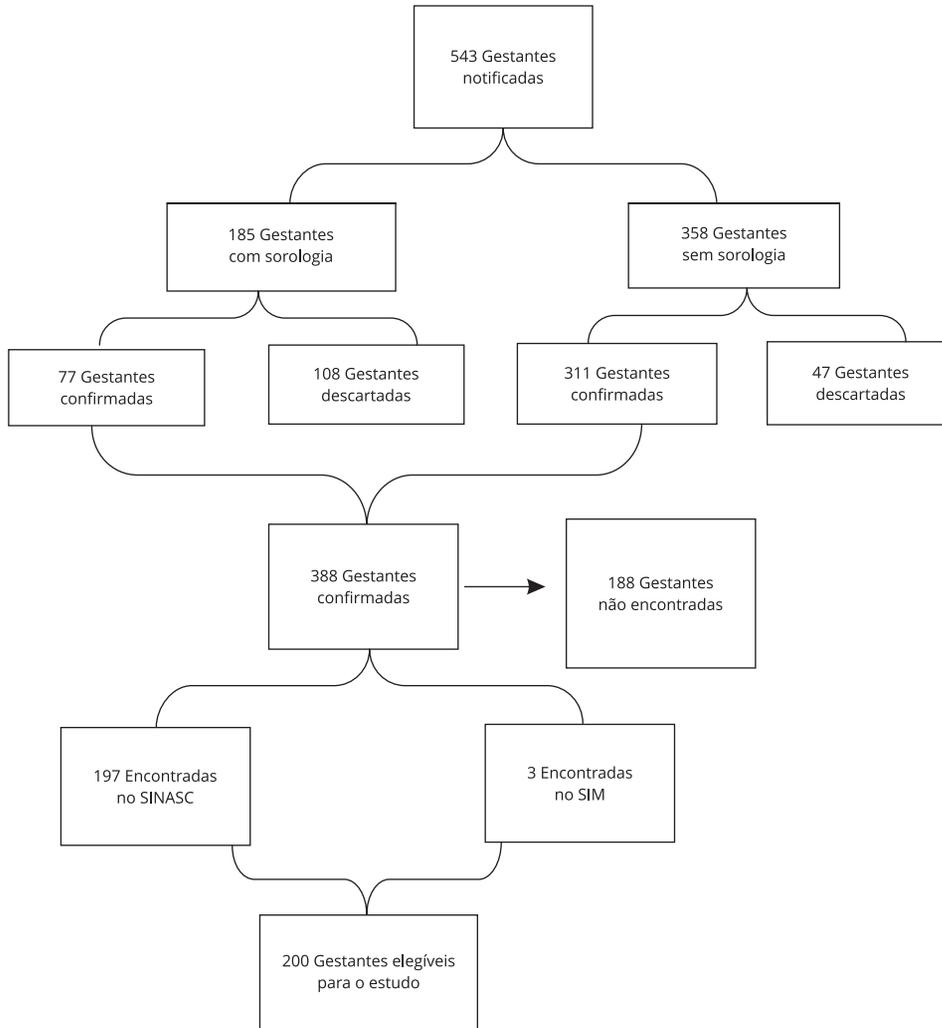
A mediana do índice de Apgar no 1º minuto foi 8, e 9 no 5º minuto em ambas as coortes. A média de peso ao nascer da coorte exposta foi de 3.208,65g *versus* 3.225,19g na coorte não exposta ($p = 0,264$). A coorte exposta apresentou uma média de idade gestacional no parto de 39,3 semanas, e a coorte não exposta apresentou uma média de 38,8 semanas ($p = 0,135$). Ocorreram 18 (9%) casos de crianças com baixo peso ao nascer, definido como peso < 2.500g, na coorte exposta e 61 (7,6%) na coorte não exposta, observando-se uma razão de riscos (RR) de 1,2 (IC95%: 0,69-2,09). A prematuridade, definida como idade gestacional < 37 semanas, foi identificada em 2,9% na coorte exposta e 4,3% na coorte não exposta (RR = 0,7; IC95%: 0,20-2,18). Os índices de Apgar insatisfatórios (asfixia) de 1º e 5º minutos, definidos como < 7, não apresentaram associações significativas, como pode ser visto na Tabela 2.

Os óbitos neonatais foram proporcionalmente mais frequentes na coorte exposta, de maneira que os filhos de mulheres expostas ao vírus do dengue na gestação apresentaram 3 vezes mais riscos (RR = 3,4; IC95%: 1,02-11,23) de irem a óbito até o 28º dia de vida. Essa razão de riscos é ampliada quando analisados somente os óbitos ocorridos no período neonatal precoce, definidos como aqueles que aconteceram até o 7º dia de vida (RR = 6,8; IC95%: 1,61-28,75). O mesmo aconteceu em relação aos óbitos infantis, com um risco 6 vezes maior na coorte exposta (RR = 6,0; IC95% 2,24-15,87) de evoluir para o óbito no primeiro ano de vida. A taxa de mortalidade infantil na coorte exposta durante o período do estudo foi de 50,8/1.000 nascidos vivos.

Ocorreram 2 óbitos maternos na coorte exposta, sendo um deles diretamente relacionado ao dengue. Entretanto, não foi observado nenhum óbito materno entre as mulheres da coorte não exposta ($p = 0,040$). A razão de mortalidade materna na coorte exposta foi de 1.015/100.000 nascidos-vivos.

Figura 1

Esquema do cruzamento dos dados das gestantes confirmadas para dengue no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) com o Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) e o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) da Secretaria Municipal de Saúde, no Município de Rio Branco, Acre, Brasil, 2007-2012.



Fonte: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos e Sistema de Informações sobre Mortalidade (DATASUS, <http://www.datasus.gov.br>). Secretaria Municipal de Saúde de Rio Branco, 2013 (<http://www.saude.ac.gov.br/wps/portal/saude/saude/principal/>).

Foi registrada na coorte exposta uma frequência de 4% de óbitos perinatais (definidos como a soma dos óbitos fetais mais os neonatais precoces) e 1,5% de óbitos fetais. A taxa de mortalidade fetal identificada na coorte exposta durante o período do estudo foi de 15/1.000 nascidos-vivos.

Tabela 1

Perfil sociodemográfico e obstétrico das gestantes expostas e não expostas ao vírus do dengue no Município de Rio Branco, Acre, Brasil, 2007-2012.

Característica	Coorte exposta [n = 200] n (%)	Coorte não exposta [n = 800] n (%)	Valor de p
Idade (anos)			0,225
10-19	37 (18,5)	178 (22,2)	
20-29	124 (62,0)	442 (55,3)	
30-39	33 (16,5)	164 (20,5)	
40-49	6 (3,0)	16 (2,0)	
Escolaridade			0,157
Ensino Fundamental	20 (10,1)	49 (6,2)	
Ensino Médio	37 (18,6)	151 (19,0)	
Ensino Superior	141 (71,3)	596 (74,8)	
Estado civil			0,719
Solteira	42 (21,5)	180 (22,6)	
Casada	153 (78,5)	613 (76,8)	
Viúva	-	1 (0,1)	
Divorciada	-	4 (0,5)	
Cor da pele			0,591
Branca	10 (15,2)	29 (14,4)	
Preta	3 (4,5)	3 (1,5)	
Parda	53 (80,3)	169 (83,6)	
Indígena	-	1 (0,5)	
Tipo de gravidez			0,589 *
Única	199 (100,0)	795 (99,4)	
Gemelar	-	5 (0,6)	
Tipo de parto			0,790
Vaginal	116 (58,3)	458 (57,2)	
Cesáreo	83 (41,7)	342 (42,8)	

Fonte: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos e Sistema de Informações sobre Mortalidade (DATASUS, <http://www.datasus.gov.br>).

Secretaria Municipal de Saúde de Rio Branco, 2013 (<http://www.saude.ac.gov.br/wps/portal/saude/saude/principal/>).

* Teste Exato de Fisher.

Discussão

Durante o período do estudo, segundo os dados do SINAN, foi confirmada a ocorrência de 388 casos de dengue em gestantes em Rio Branco. Entretanto, após o cruzamento dos dados desse sistema com o SINASC e o SIM, foram identificadas apenas 200, de maneira que as informações de 188 não foram localizadas em nenhum desses sistemas após o relacionamento das bases de dados. Para esse subconjunto de casos tentou-se o resgate das informações por contato telefônico, tendo-se identificado que algumas dessas mulheres foram erroneamente notificadas no SINAN como gestantes (n = 46, 24,5%), porém, não foi possível manter contato com todas as mulheres não encontradas. Portanto, outra hipótese a ser levantada é a possível ocorrência de aborto, que não se encontrava disponível nos sistemas de informação utilizados.

A média de idades das mães expostas ao vírus do dengue na gestação em Rio Branco foi de 24,8 anos, similar à média de um estudo de coorte no Rio de Janeiro ¹⁷, e mais baixa do que na Guiana Francesa ¹⁸ e na Malásia ¹⁵.

Os casos de dengue apresentaram uma distribuição uniforme em relação ao trimestre gestacional de ocorrência da infecção, com um discreto aumento no número de casos no 3º trimestre, semelhante ao anteriormente descrito na Colômbia ¹⁹. Em outro estudo, as infecções foram mais frequentes no 1º

Tabela 2

Ocorrência de baixo peso ao nascer, prematuridade, índice de Apgar no 1º e 5º minutos, óbitos neonatais e infantis nas coortes expostas e não expostas ao vírus do dengue na gestação no Município de Rio Branco, Acre, Brasil, 2007-2012.

Característica	Coorte exposta n (%)	Coorte não exposta n (%)	RR (IC95%)
Baixo peso ao nascer (gramas)			1,2 (0,69-2,09)
< 2.500	18 (9,0)	61 (7,6)	
≥ 2.500	181 (91,0)	739 (92,4)	0,7 (0,20-2,18)
Prematuridade (semanas)			
< 37	3 (2,9)	33 (4,3)	
≥ 37	102 (97,1)	737 (95,7)	
Apgar 1º minuto			1,5 (0,63-3,68)
< 7	7 (3,9)	19 (2,6)	
≥ 7	174 (96,1)	719 (94,4)	
5º minuto			2,7 (0,45-16,50)
< 7	2 (1,1)	3 (0,4)	
≥ 7	179 (98,9)	735 (99,6)	
Óbito neonatal	5 (2,5)	6 (0,8)	3,4 (1,02-11,23)
Óbito neonatal precoce	5 (2,5)	3 (0,4)	6,8 (1,61-28,75)
Óbito infantil	10 (5,0)	7 (0,9)	6,0 (2,24-15,87)

IC95%: intervalo de 95% de confiança; RR: razão de riscos.

Fonte: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos e Sistema de Informações sobre Mortalidade (DATASUS, <http://www.datasus.gov.br>).

Secretaria Municipal de Saúde de Rio Branco, 2013 (<http://www.saude.ac.gov.br/wps/portal/saude/saude/principal/>).

trimestre da gestação (45,4%)¹³. Carles et al.²⁰ na Guiana Francesa verificaram uma maior ocorrência de infecção no 2º trimestre (40,9%). O trimestre gestacional em que a infecção por dengue acontece parece interferir na ocorrência dos desfechos adversos, de modo que os conceitos de mães infectadas no primeiro trimestre da gestação têm um maior risco de aborto^{14,21}. Contudo, quando a infecção acontece no último trimestre, os riscos de baixo peso ao nascer, trabalho de parto prematuro e transmissão vertical são maiores^{16,17,21,22}.

Das 200 gestantes da coorte exposta deste estudo, 23% foram confirmadas por laboratório e 77% pelo critério clínico/epidemiológico. O elevado número de notificações nos anos epidêmicos pode ter dificultado a realização de sorologias para o encerramento dos casos por laboratório. Entretanto, o percentual de casos encerrados por laboratório foi superior aos 10% de coleta preconizados pelo Ministério da Saúde em períodos de epidemia³. Já na Colômbia, situação oposta foi verificada em dois estudos, nos quais 71% e 72,7% de mães apresentaram sua sorologia IgM positiva^{13,23}.

Alguns trabalhos têm relatado um maior percentual de partos cesáreos nas gestantes com dengue, variando de 50% a 53,8%^{11,17}, proporção superior à encontrada neste estudo (41,7%).

O baixo peso ao nascer (BPN), verificado no presente estudo, não apresentou diferença significativa entre os recém-nascidos de mães expostas e não expostas ($p = 0,264$), ao contrário do estudo de Restrepo et al.¹³, em que o BPN esteve relacionado à exposição materna ($p = 0,045$). A associação entre a exposição materna ao dengue na gestação e o BPN deve ser analisada com cautela, pois a prematuridade e outras condições maternas podem estar associadas ao BPN. Em alguns trabalhos, outras variáveis estiverem associadas ao BPN no qual ocorreu exposição materna ao vírus do dengue, como prematuridade, tabagismo na gestação e hipertensão arterial materna^{13,14,17}.

A ocorrência de parto prematuro foi de 2,9% na coorte exposta e de 4,3% coorte não exposta, de maneira que a exposição ao vírus do dengue na gestação mostrou uma associação inversa com a prematuridade nessa população, porém sem significância estatística, acompanhando os resultados de Restrepo et al.^{13,19,23}. Contrapondo esse resultado, Carles et al.²² descreveram uma frequência duas vezes maior de parto prematuro no grupo exposto, comparativamente à população geral de gestantes ($p < 0,05$), o mesmo acontecendo no Rio de Janeiro com 53,8% de prematuridade em uma série de 13

gestantes expostas ao dengue¹⁷. Outro achado importante na literatura foram os elevados percentuais de ameaça de parto prematuro, evidenciados em 50% das mulheres estudadas na Malásia¹⁵ e 55% na Guiana Francesa²². Em Cuba, um risco 3,7 vezes maior dessa ocorrência foi também descrito²⁴.

A avaliação das condições de vitalidade no primeiro minuto de vida dos recém-nascidos nos grupos analisados não apresentou diferenças estatísticas significativas. Entretanto, na avaliação do Apgar de 5º minuto, apesar de não estatisticamente significativa, observou-se que a exposição materna ao dengue aumentou o risco de asfixia no 5º minuto de vida. Em 2 estudos consecutivos na Colômbia, a asfixia no 5º minuto foi significativa nos recém-nascidos de mães expostas ao dengue^{13,19}.

Desde 2007, o Município de Rio Branco vem apresentando uma redução na taxa de mortalidade infantil, caindo de 21 óbitos a cada 1.000 nascidos vivos para uma taxa de 12,6/1.000 nascidos vivos em 2012 (DATASUS. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>, acessado em 10/Mai/2017). A taxa de mortalidade infantil identificada dentro da coorte exposta no período do estudo foi de 50,8/1.000 nascidos vivos, quase quatro vezes maior do que a taxa de 2012.

Ocorreram 2 óbitos maternos (1%) na coorte exposta e nenhum óbito na coorte não exposta ($p = 0,040$). Dos dois óbitos maternos, um deles foi diretamente relacionado à infecção pelo vírus do dengue. A razão de mortalidade materna na coorte exposta foi de 1.015/100.000 nascidos vivos, sendo treze vezes maior do que a média da razão de mortalidade materna do município entre os anos de 2009-2012, que foi de 76,27/100.000 nascidos vivos (DATASUS. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>, acessado em 10/Mai/2017). Os óbitos maternos em vários estudos vêm sendo associados aos casos de dengue grave. Ismail et al.¹⁵ relataram 3 óbitos maternos em uma série de 16 mulheres expostas ao dengue na gravidez, associados à evolução com síndrome do choque do dengue. De 78 gestantes com dengue no Sudão, 17 (21,7%) evoluíram para o óbito materno em decorrência de hemorragia²⁵. No Rio de Janeiro foram relatados 2 óbitos maternos em 13 gestantes expostas ao dengue¹⁷. Em um estudo com 53 gestantes expostas ao dengue, Basurko et al.¹⁸ identificaram 1,9% de óbito materno. Já na Colômbia, foram identificados 2,6% de óbitos maternos na coorte exposta e nenhuma morte entre o grupo de gestantes não expostas à doença¹⁹.

Um estudo realizado no Rio de Janeiro, Brasil, por Machado et al.²⁶ observou que as mulheres grávidas foram 3,4 vezes mais propensas a desenvolver dengue grave (OR = 3,38; IC95%: 2,10 -5,42), e que a mortalidade entre as grávidas foi superior à de mulheres não grávidas. Portanto, qualquer mulher grávida com uma doença febril aguda, especialmente em áreas endêmicas, deve ser investigada para a ocorrência de infecção pelo vírus de dengue, pois a maior probabilidade de evolução para a forma grave durante a gravidez exige uma maior vigilância das gestantes infectadas pelo vírus do dengue²⁷.

Na coorte exposta foi identificada uma proporção de 1,5% de óbito fetal. Dengue materna tem sido associado ao óbito fetal, principalmente se a infecção for grave ou ocorrer no primeiro trimestre da gestação. O extravasamento plasmático que ocorre nos casos graves de dengue pode comprometer a circulação feto-placentária e ocasionar os óbitos fetais¹⁴. Ismail et al.¹⁵ descreveram 1 óbito fetal relacionado à febre hemorrágica do dengue entre 16 gestantes na Malásia. Na Guiana Francesa, 3 óbitos fetais foram registrados entre 22 gestantes²⁰. No ano de 2009 na Guiana Francesa, Basurko et al.¹⁸ identificaram uma proporção de 3,8% de óbitos fetais entre 53 gestantes expostas ao vírus do dengue (DENV-1), e 7,7% foram registradas em uma série no Rio de Janeiro¹⁷.

A taxa de mortalidade fetal identificada na coorte exposta foi de 15/1.000 nascidos vivos, sendo duas vezes mais elevada do que a média da taxa de mortalidade fetal do Município de Rio Branco, que nos últimos 5 anos foi de 7,3/1.000 nascidos vivos. A taxa da coorte exposta deste estudo foi bem mais baixa do que a de 131,5/1.000 nascidos na Guiana Francesa²².

A proporção de óbitos perinatais só pode ser verificada na coorte exposta, com 4%, pois as incidências para os desfechos de óbitos fetais e perinatais não foram verificadas na coorte não exposta, já que este grupo foi composto apenas de mulheres que tiveram filhos nascidos vivos registrados no SINASC.

Na coorte exposta foram identificados 5 (2,5%) óbitos neonatais, todos até o 7º dia de vida, ou seja, classificados como óbitos neonatais precoces. Na série de casos da Malásia foi relatado 1 (6,3%) óbito neonatal precoce¹⁵ e na Guiana Francesa 2,6% de óbitos neonatais em 38 gestantes com dengue²².

O presente estudo, sobre a exposição ao vírus do dengue no período gestacional, desenvolvido com delineamento de coortes, com relacionamento de bases de dados, possibilitou a análise de um

universo amostral superior aos estudos existentes sobre esta temática, e os resultados encontrados apresentaram associações mais robustas do que as relatadas na literatura.

As limitações deste trabalho estão relacionadas principalmente à utilização de dados secundários retrospectivos. Embora nesses estudos realizados com base nos sistemas de informações em saúde possam ser observadas limitações ligadas à utilização destes dados, uma das maiores vantagens é possibilitar a realização de estudos de base populacional e com abrangência nacional com baixo custo. Baseando-se em perguntas adequadas e reconhecendo as potencialidades e limitações dos sistemas de informações em saúde, essas pesquisas permitem disponibilizar novas formas de análises da situação de saúde e de avaliação dos serviços ^{28,29}.

Assim, apesar de o Estado do Acre poder ainda estar sofrendo de sub-registros de nascimentos e óbitos, subestimando o número de nascidos vivos e de mortos (por conta de partos e óbitos domiciliares ou em regiões remotas), no Município de Rio Branco, devido à existência de uma rede de assistência à saúde bem estruturada e pelo reduzido número de nascimentos e óbitos domiciliares, é pouco provável que este fenômeno tenha comprometido os resultados do estudo. A qualidade da informação sobre gestação nas notificações ao SINAN também pode ser questionada, porém, as buscas por meio de contatos telefônicos minimizaram esta fragilidade.

A temporalidade deste trabalho possibilitou a identificação de inconsistências e incompletudes nos sistemas de informações pesquisados, pois, apesar dos avanços no tratamento dos dados informatizados, ainda é perceptível a necessidade de melhorias no preenchimento dos instrumentos que alimentam os sistemas de informações em saúde, valendo-se de investimentos em qualificações das equipes técnicas e das suas infraestruturas.

Conclusão

Os resultados deste estudo apontam que a ocorrência de infecção pelo vírus do dengue no período gestacional pode ser considerada um fator de risco para a saúde do binômio mãe e filho. As gestantes do Município de Rio Branco que foram expostas ao vírus do dengue apresentaram um risco aumentado de complicações relacionadas à ocorrência de óbitos maternos, neonatais e infantis, quando comparadas às gestantes não expostas ao vírus. Adicionalmente, foi verificada a ocorrência de óbitos fetais e no grupo de gestantes expostas, fortemente sugerindo a necessidade de acompanhamento cuidadoso dos casos de gestantes infectadas pelo dengue.

Colaboradores

H. A. C. Feitoza foi responsável pela elaboração do projeto de pesquisa, coleta de dados, análise dos dados e redação do artigo científico; S. Koifman e R. J. Koifman orientaram todas as etapas do trabalho e participaram da redação e da revisão do projeto e do artigo; V. Saraceni participou da revisão da versão final do artigo científico.

Agradecimentos

À Universidade Federal do Acre, Fiocruz, e Secretaria Municipal de Saúde de Rio Branco, Divisão de Informação e Análise de Dados do Departamento de Vigilância Epidemiológica e Ambiental de Rio Branco, na pessoa da Senhora Socorro Martins.

Referências

- Centers for Disease Control and Prevention. Dengue homepage. <http://www.cdc.gov/dengue/epidemiology/index.html> (acessado em 12/Set/2012).
- World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control – new edition. Geneva: World Health Organization; 2009.
- Departamento de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:480-96.
- Halstead SB. Epidemiology of dengue and dengue hemorrhagic fever. In: Gubler DJ, Kuno G, editors. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. Wallingford: CAB International; 1997. p. 23-44.
- Malhotra N, Chanana C, Kumar S. Dengue infection in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 94:131-2.
- Pereira AC, Jesús NR, Lage LU, Levy RA. Imunidade na gestação normal e na paciente com lúpus eritematoso sistêmico (LES). *Rev Bras Reumatol* 2005; 45:134-40.
- Pouliot SH, Xiong X, Harville E, Paz-Soldan V, Tomashek KM, Breart G, et al. Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2010; 65:107-18.
- Degani S. Ultrasound in the evaluation of intrauterine infection during pregnancy. *Harefuah* 2009; 148:460-4, 474.
- Pastore APW, Prates C, Gutierrez LLP. Implicações da influenza A/H1N1 no período gestacional. *Sci Med* 2012; 22:53-8.
- Leon RR, Rodríguez MRM, Huerta ES, Crivelli AP, Machado GFM. Dengue durante el embarazo. *Comunicación de Casos. Ginecol Obstet Méx* 2007; 75:687-90.
- Mota AKM. Os efeitos da infecção pelo vírus da dengue na gestação [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz; 2012.
- Restrepo BN, Isaza DM, Salazar CL, Ramírez JL, Upegui GE, Ospina M, et al. Dengue en el embarazo: efectos en el feto y el recién nacido. *Biomédica* 2003; 23:416-23.
- Waduge GNR, Malavige GN, Pradeepan M, Wijeyaratne CN, Fernando S, Seneviratne SL. Dengue infections during pregnancy: a case series from Sri Lanka and review of the literature. *J Clin Virol* 2006; 37:27-33.
- Ismail NA, Kampan N, Mahdy ZA, Jamil MA, Razi ZRM. Dengue in pregnancy. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006; 37:681-3.
- Maroun SLC, Marliere RCC, Barcellus RC, Barbosa CN, Ramos JRM, Moreira MEL. Case report: vertical dengue infection. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84:556-9.
- Alvarenga CF, Silami VG, Brasil P, Boechat MEH, Coelho J, Nogueira RMR. Dengue during pregnancy: a study of thirteen cases. *Am J Infect Dis* 2009; 5:298-303.
- Basurko C, Carles G, Youssef M, Guindi WEL. Maternal and foetal consequences of dengue fever during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 147:29-32.
- Restrepo BN, Isaza DM, Salazar CL, Ramírez JL, Ramírez R, Upegui GE, et al. Dengue y embarazo en Antioquia, Colombia. *Rev Fac Nac Salud Pública* 2004; 22:7-14.
- Carles G, Peiffer H, Talarmin A. Effects of dengue fever during pregnancy in French Guiana. *Clin Infect Dis* 1999; 28:637-40.
- Diretoria Técnica de Gestão, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Dengue: diagnóstico e manejo clínico – adulto e criança. 4ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
- Carles G, Talarmin A, Peneau C, Bertsch M. Dengue et grossesse: étude de 38 cas en Guyane Française. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2000; 29:758-62.
- Restrepo BN, Isaza DM, Salazar CL, Upegui G, Duque CL, Ramírez R, et al. Efectos del virus dengue durante el embarazo. *Medellín, Colombia. Infectio* 2002; 6:197-203.
- Barroso RL, Betancourt ID, Saeta YF, Navarro MMM, Guerra GD. Repercusión del dengue serotipo 3 sobre el embarazo y product de la concepción. *Rev Cuba Obstet Ginecol* 2010; 36:42-50.
- Adam I, Jumaa AM, Elbashir HM, Karsany MS. Maternal and perinatal outcomes of dengue in Port Sudan, Eastern Sudan. *Virol J* 2010; 7:153.
- Machado CR, Machado ES, Rohloff RD, Azevedo M, Campos DP, Oliveira RB, 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.
- Sellahewa KH, Marasinghe DKU, Najimudeen M. Dengue in pregnancy – management perspectives. *Journal of Medical Sciences & Medicine* 2013; 1:12-8.
- Drumond EF, Machado CJ, Vasconcelos MR, França, E. Utilização de dados secundários do SIM, SINASC e SIH na produção científica brasileira de 1990 a 2006. *Rev Bras Estud Popul* 2009; 26:7-19.
- Paim JS. Desafios da saúde coletiva no século XXI. Salvador: EdUFBA; 2006.

Abstract

The effects of dengue infection during pregnancy have not been previously studied in Rio Branco, Acre State, Brazil. The aim of this study was to determine the risks of maternal, fetal, and infant complications resulting from dengue infection during pregnancy. The study compared two cohorts of pregnant women, exposed versus unexposed to dengue virus, from 2007 to 2012. Incidence rates and risk ratios were estimated for maternal, fetal, and infant complications. In the exposed cohort there were 3 fetal deaths and 5 neonatal deaths. Two maternal deaths were identified in the exposed cohort, as opposed to none in the unexposed group ($p = 0.040$). The exposed cohort showed a risk ratio (RR) of 3.4 (95%CI: 1.02-11.23) for neonatal death. The risk ratio for early neonatal death was 6.8 (95%CI: 1.61-28.75). Ten infant deaths occurred in children of exposed pregnant women and 7 in unexposed (RR = 6.0; 95%CI: 2.24-15.87). Women infected with dengue virus in pregnancy showed increased risk ratio for maternal, neonatal, and infant mortality.

Dengue; Pregnancy; Maternal Mortality; Infant Mortality

Resumen

Los efectos de la infección por dengue en la gestación son desconocidos en Río Branco, Acre, Brasil. El objetivo de este trabajo es determinar los riesgos de complicaciones maternas, fetales e infantiles, derivadas de la infección por dengue durante la gestación. Estudio de cohorte de gestantes expuestas y no expuestas al virus del dengue durante el período 2007-2012. Se estimaron incidencias y razones de riesgo de complicaciones maternas, fetales e infantiles. En la cohorte expuesta hubo 3 óbitos fetales y 5 neonatales. Dos óbitos maternos fueron identificados en la cohorte expuesta, desenlace ausente en el grupo no expuesto ($p = 0,040$). La cohorte expuesta presentó una razón de riesgos RR = 3,4 (IC95%: 1,02-11,23) para el óbito neonatal. En relación con el desenlace óbito neonatal precoz, la RR observada fue de 6,8 (IC95%: 1,61-28,75). Diez óbitos infantiles se produjeron en los hijos de gestantes expuestas y 7 en los de no expuestas (RR = 6,0; IC95%: 2,24-15,87). Las mujeres infectadas con el virus del dengue en la gestación presentaron una razón de riesgos mayor, en relación a la ocurrencia de óbitos maternos, neonatales e infantiles.

Dengue; Embarazo; Mortalidad Materna; Mortalidad Infantil

Recebido em 20/Out/2015

Versão final reapresentada em 18/Jun/2016

Aprovado em 24/Jun/2016