

Mortalidade materna e incidência de dengue na Região Sudeste do Brasil: estudo ecológico no período 2001-2005

Maternal mortality and impact of dengue in Southeast Brazil: an ecological study, 2001-2005

Anne Karin Madureira da Mota ¹
Adalberto Luiz Miranda Filho ¹
Valéria Saraceni ²
Sergio Koifman ¹

Abstract

The aim of this study was to explore the distribution of reproductive outcomes following dengue virus infection during pregnancy (2001-2005). An ecological epidemiological study was conducted in all counties with more than 80,000 inhabitants in Southeast Brazil. The study explored the correlation between dengue incidence rates in women 15-39 years of age and selected mortality indicators (maternal, fetal, perinatal, neonatal, early neonatal, and infant) in these counties, and Spearman correlation coefficients were calculated. A positive correlation was observed between median dengue incidence in women 15-39 years of age and median maternal mortality ($r = 0.88$; 95%CI: 0.51; 1.00), with a determination coefficient $R^2 = 0.78$. The correlation between dengue incidence in childbearing-age women and reproductive outcomes in Southeast Brazil suggests that dengue infection during pregnancy can negatively impact its outcome and increase maternal mortality.

Maternal Mortality; Dengue; Pregnancy

¹ Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

² Superintendência de Vigilância em Saúde, Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

Correspondência

A. K. M. Mota
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rua Leopoldo Bulhões 1480, sala 821, Rio de Janeiro, RJ 21041-210, Brasil.
annekarinmm@gmail.com

Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que ocorram anualmente cerca de 50 a 100 milhões de casos de dengue em todo o mundo. Esta estimativa inclui quinhentos mil casos de febre hemorrágica por dengue (FHD) e pelo menos 22 mil mortes. Adicionalmente, cerca de 2,5 bilhões de pessoas, ou seja, 40% da população mundial, estão sob risco de contrair a doença porque vivem em países endêmicos ^{1,2}. Devido a esse cenário, a dengue tornou-se uma preocupação internacional para a saúde pública, com implicações para a segurança de saúde, por se tratar de uma doença que pode propagar uma epidemia para além das fronteiras nacionais ¹.

Os adultos jovens têm sido os mais atingidos pela dengue desde a introdução do vírus no país ³. Em alguns surtos, um excesso de casos foi descrito em mulheres adultas e pré-escolares ⁴. Nos últimos anos, tem sido descrita uma elevação no número de casos em crianças, no Brasil e em outros países ^{3,5}. Assim, o risco de infecção pelo vírus da dengue durante a gestação deve ser levado em consideração, principalmente nos países endêmicos, uma vez que há possibilidade de aumento de sua ocorrência nas maiores epidemias.

Apesar de as implicações da dengue na evolução da gravidez terem sido pouco estudadas ^{6,7,8}, alguns fatores, descritos por alguns estudos, têm contribuído para a identificação de desfechos adversos ocorridos na saúde das gestantes e dos

conceptos. O próprio estado de relativa imunossupressão materna, o que é fisiológico da gestação, poderia determinar o desencadeamento de infecções mais graves nas gestantes e também maior susceptibilidade fetal à infecção congênita^{1,5,9}. Algumas manifestações clínicas da dengue, como, principalmente, a trombocitopenia, o aumento da permeabilidade vascular e os distúrbios da coagulação, poderiam trazer sérias consequências para a gestante e para o conceito⁷. Adicionalmente, o período gestacional em que a infecção ocorre também poderia ter influência sobre o desfecho observado⁷. Portanto, alguns desfechos adversos parecem estar associados com aquela exposição viral.

A dengue grave durante a gestação tem sido descrita como causa de óbitos materno, fetal e perinatal^{10,11,12,13,14}. Alguns autores têm relatado as complicações hemorrágicas ocorridas durante ou após o parto, as quais parecem ser mais comumente observadas quando a infecção pela doença ocorre próximo ao parto^{6,13,14,15}. Além disso, a dengue pode predispor ou potencializar hemorragias em gestantes de alto risco¹⁶, e o parto prematuro em gestantes com dengue também tem sido descrito na literatura^{5,6,14}.

O objetivo deste estudo foi explorar a distribuição de efeitos reprodutivos na Região Sudeste do Brasil em decorrência da infecção por dengue durante a gestação, no período compreendido entre 2001 e 2005.

Material e métodos

Desenho e população de estudo

Trata-se de estudo ecológico, cujas unidades de análise foram constituídas pelos municípios da Região Sudeste do Brasil. Foram incluídos no estudo os 154 municípios que, no censo do ano 2000, apresentaram população superior a 80 mil habitantes. Optou-se por incluir na análise apenas os municípios de maior porte, pois os dados dos Sistemas de Informações em Saúde (SIS) brasileiros tendem a ser mais precisos¹⁷, limitando a imprecisão dos indicadores de saúde analisados.

Um conjunto de 14 municípios no Estado de São Paulo (Araras, Atibaia, Avaré, Franca, Itapeperica da Serra, Itatiba, Jacareí, Leme, Pindamonhangaba, Presidente Prudente, Suzano, Taubaté, Valinhos e Votorantim) foi excluído por essas cidades não apresentarem casos notificados de dengue em mulheres na faixa etária de 15 a 39 anos, no período compreendido entre 2001 e 2005. Tal quadro pode ser decorrente da subnotificação de casos¹⁸.

Coleta e análise de dados

As variáveis de estudo consistiram nas taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos, taxas de mortalidade materna, mortalidade fetal, mortalidade perinatal, mortalidade neonatal, mortalidade neonatal precoce e mortalidade infantil. Estas foram obtidas por meio de consulta ao Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), ao Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), ao Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN). Já os dados populacionais foram obtidos mediante estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

As taxas foram calculadas segundo a conceitualização dos indicadores básicos de saúde disponíveis na Rede Interagencial de Informação para a Saúde (RIPSA)¹⁹ e na OMS²⁰:

- Mortalidade materna: razão entre o óbito materno (morte ocorrida durante a gestação ou 42 dias após o seu término, independentemente da duração ou localização da gravidez, em virtude de qualquer causa relacionada com ou agravada pela gestação ou por medidas relacionadas a ela, excetuando-se causas acidentais ou incidentais) e o número de nascimentos vivos, sendo esta divisão multiplicada por 100.000;
- Mortalidade infantil: razão entre o número de óbitos de menores de um ano de idade e o número de nascimentos vivos, sendo esta razão multiplicada por 1.000;
- Mortalidade perinatal: razão entre o número de óbitos fetais (ocorridos com 22 semanas de gestação ou mais) somado ao número de óbitos de crianças de 0 a 6 dias completos de vida e o total de nascimentos (nascidos vivos mais óbitos fetais de 22 semanas ou mais de gestação), sendo esta razão multiplicada por 1.000;
- Mortalidade neonatal precoce: razão entre o total de óbitos de 0 a 6 dias de vida e o total de nascimentos vivos, sendo esta razão multiplicada por 1.000;
- Mortalidade neonatal: razão entre o total de óbitos de 0 a 27 dias de vida e o total de nascimentos vivos, sendo esta razão multiplicada por 1.000;
- Mortalidade fetal: razão entre o total de óbitos fetais (morte de um produto da concepção, antes da expulsão ou extração completa do corpo da mãe, independentemente da duração da gravidez) e o total de nascimentos (nascidos vivos mais óbitos fetais), sendo esta razão multiplicada por 1.000;
- Incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos: razão entre o número de casos novos em mulheres de 15 a 39 anos da região estudada e a população total desta faixa etária, sendo esta razão multiplicada por 100.000 habitantes.

Para conferir maior estabilidade às variáveis e incluir ano epidêmico com disponibilidade de dados durante a realização da investigação (ano 2002), optou-se por calcular as taxas relativas ao período 2001-2005. As taxas de incidência de dengue foram padronizadas por idade, utilizando-se a população mundial como padrão de referência²¹, já que estão sujeitas à influência de variações na composição etária da população¹⁹.

Os municípios foram estratificados em percentis, segundo a magnitude das respectivas taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos. Em cada percentil desta distribuição, foram determinadas as medianas das taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos e as medianas das taxas de mortalidade materna, fetal, perinatal, neonatal, neonatal precoce e infantil, no período do estudo.

Em seguida, foram determinados os coeficientes de correlação de Spearman, e seus respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%), pelo método de Wald. Para as análises estatísticas, foi utilizado o *software* SPSS versão 15 (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos).

Resultados

Entre os anos de 2001 e 2005, ocorreram 146.332 casos de dengue em mulheres de 15 a 39 anos nos municípios com população superior a 80 mil habitantes, na Região Sudeste. Os casos notificados de dengue aumentaram consideravelmente de 2001 para 2002, elevando-se de 35.592 para 87.842 em mulheres na faixa etária em estudo.

A Tabela 1 apresenta os parâmetros descritivos das distribuições das variáveis analisadas no período 2001-2005. Com relação à taxa de mortalidade materna, houve acentuada variabilidade entre aquela de maior magnitude (Barra Mansa,

no Rio de Janeiro, com 110,9/100 mil nascidos vivos) e outros sem óbitos maternos notificados (Guaratinguetá, Lorena, Santana de Parnaíba e São Carlos, em São Paulo; Ituiutaba, Passos, Pouso Alegre e São João Del Rei, em Minas Gerais). A taxa de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos apresentou-se igualmente heterogênea entre os valores extremos: Niterói, no Rio de Janeiro, com taxa de 3.476,9/100 mil habitantes, e Americana, em São Paulo, com 0,4/100 mil habitantes.

Os coeficientes de correlação apresentados na Tabela 2 apontam para a presença de correlação positiva de magnitude elevada, estatisticamente significativa, entre as medianas das taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos e as medianas das taxas de mortalidade materna ($r = 0,88$; IC95%: 0,51; 1,00). Foram também observadas correlações positivas moderadas, porém sem significância estatística, das medianas das taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos com as medianas das taxas de mortalidade neonatal ($r = 0,45$; IC95%: -0,45; 1,00) e com as medianas das taxas de mortalidade infantil ($r = 0,48$; IC95%: -0,33; 0,98). As medianas das taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos apresentaram correlações fracas, sem significância estatística, com as medianas das taxas dos demais indicadores selecionados.

A Figura 1 apresenta o diagrama de dispersão da correlação entre as medianas das taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos e as medianas das taxas de mortalidade materna, segundo percentis de incidência da doença nos municípios correspondentes. Correlação linear positiva entre as variáveis e coeficiente de determinação $R^2 = 0,78$ foram observados. Não foi encontrada correlação entre as taxas de mortalidade materna e as taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos, nos municípios

Tabela 1

Análise descritiva das taxas de incidência de dengue e dos indicadores selecionados de mortalidade na idade reprodutiva e na infância. Região Sudeste, Brasil, 2001-2005.

Variáveis	Média	DP	Mínimo	Máximo	Percentil		
					25	Mediana	75
Incidência de dengue em mulheres (15-39 anos)	483,1	704,5	0,4	3.476,9	11,2	116,9	665,8
Mortalidade materna	40,0	24,9	0,0	110,9	20,1	36,6	55,0
Mortalidade fetal	8,7	3,2	1,2	23,6	7,0	8,6	10,9
Mortalidade infantil	9,9	4,4	0,6	25,5	6,3	10,1	13,1
Mortalidade neonatal	7,4	3,3	0,5	21,3	4,9	7,4	9,5
Mortalidade neonatal precoce	5,6	2,6	0,5	18,4	3,7	5,5	7,3
Mortalidade perinatal	13,3	4,8	2,1	31,8	10,0	13,3	16,4

Tabela 2

Correlação entre as medianas dos percentis das taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos * e as medianas dos percentis das taxas de mortalidade **. Região Sudeste, Brasil, 2001-2005.

Variáveis	Incidência de dengue em mulheres (15-39 anos)	
	r	IC95%
Mortalidade materna	0,88	0,51; 1,00
Mortalidade fetal	0,33	-0,37; 0,86
Mortalidade perinatal	0,35	-0,43; 0,95
Mortalidade neonatal	0,45	-0,45; 1,00
Mortalidade neonatal precoce	0,15	-0,74; 0,84
Mortalidade infantil	0,48	-0,33; 0,98

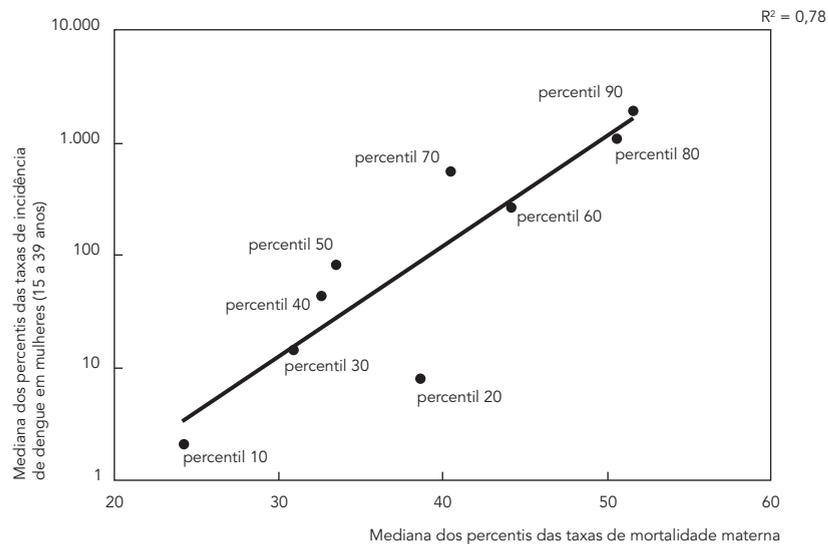
IC95%: intervalo de 95% de confiança; r: coeficiente de correlação de Spearman.

* Mediana das taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos em municípios, segundo percentis de incidência da doença;

** Mediana das taxas de mortalidade (indicadores selecionados) nos municípios correspondentes.

Figura 1

Diagrama de correlação entre as medianas das taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos e as medianas das taxas de mortalidade materna, segundo subgrupos de municípios categorizados por percentis da distribuição da incidência de dengue.



situados nos percentis 80 e 90 ($r = -0,08$; IC95%: $-0,45$; $0,29$).

A Tabela 3 apresenta os municípios que estão agrupados nos percentis 80 e 90. Observa-se que 12 destes municípios (37,5%) estão localizados no Estado do Rio de Janeiro, oito (25%), no Esta-

do de São Paulo, sete (21,9%), no Estado do Espírito Santo, e cinco (15,6%), no Estado de Minas Gerais. No Estado do Rio de Janeiro, verifica-se que cinco municípios (Itaguaí, Itaboraí, Magé, Niterói e Rio de Janeiro) estão localizados na Região Metropolitana do Rio de Janeiro. No Estado

Tabela 3

Municípios (com mais de 80 mil habitantes) situados nos percentis 80 e 90 das taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos e respectivas taxas de mortalidade materna. Região Sudeste, Brasil, 2001-2005.

Município/Estado	Percentil 80		Município/Estado	Percentil 90	
	Incidência de dengue	Mortalidade materna		Incidência de dengue	Mortalidade materna
Itaguaí/RJ	1.381,80	36,9	Niterói/RJ	3.476,90	64,0
Serra/ES	1.329,30	58,7	Cachoeiro de Itapemirim/ES	2.782,20	51,2
Colatina/ES	1.296,30	54,4	Santos/SP	2.666,90	35,5
Ipatinga/MG	1.274,20	17,3	Coronel Fabriciano/MG	2.364,20	25,3
Vila Velha/ES	1.221,80	32,0	Vitória/ES	2.263,00	18,7
Araçatuba/SP	1.198,30	39,9	Praia Grande/SP	2.117,70	64,8
Cariacica/ES	1.196,90	56,0	Guarapari/ES	2.042,40	50,7
Divinópolis/MG	1.113,10	45,2	Magé/RJ	1.979,40	82,4
Resende/RJ	1.079,80	82,7	Barra do Pirai/RJ	1.950,00	77,8
São José do Rio Preto/SP	1.057,10	21,0	Cubatão/SP	1.883,20	80,6
Itaperuna/RJ	1.051,60	46,8	Angra dos Reis/RJ	1.789,40	16,9
Volta Redonda/RJ	1.034,70	86,9	São Vicente/SP	1.766,20	65,2
Cabo Frio/RJ	1.016,10	54,5	Itaboraí/RJ	1.738,90	63,1
Guarujá/SP	939,3	73,2	Barretos/SP	1.697,40	14,6
Ituiutaba/MG	902,8	0,0	Governador Valadares/MG	1.580,60	36,8
Barra Mansa/RJ	902,1	110,9	Rio de Janeiro/RJ	1.401,60	51,9

ES: Espírito Santo; MG: Minas Gerais; RJ: Rio de Janeiro; SP: São Paulo.

de São Paulo, cinco municípios fazem parte da Região Metropolitana da Baixada Santista (Cubatão, Praia Grande, Santos, São Vicente, Guarujá). No Estado do Espírito Santo, cinco municípios fazem parte da Região Metropolitana de Vitória (Cariacica, Serra, Vila Velha, Guarapari e Vitória). No Estado de Minas Gerais, a distribuição se mostrou geograficamente dispersa, não se observando qualquer concentração dos municípios na Região Metropolitana de Belo Horizonte nem em outras grandes áreas urbanas (Figura 2).

Discussão

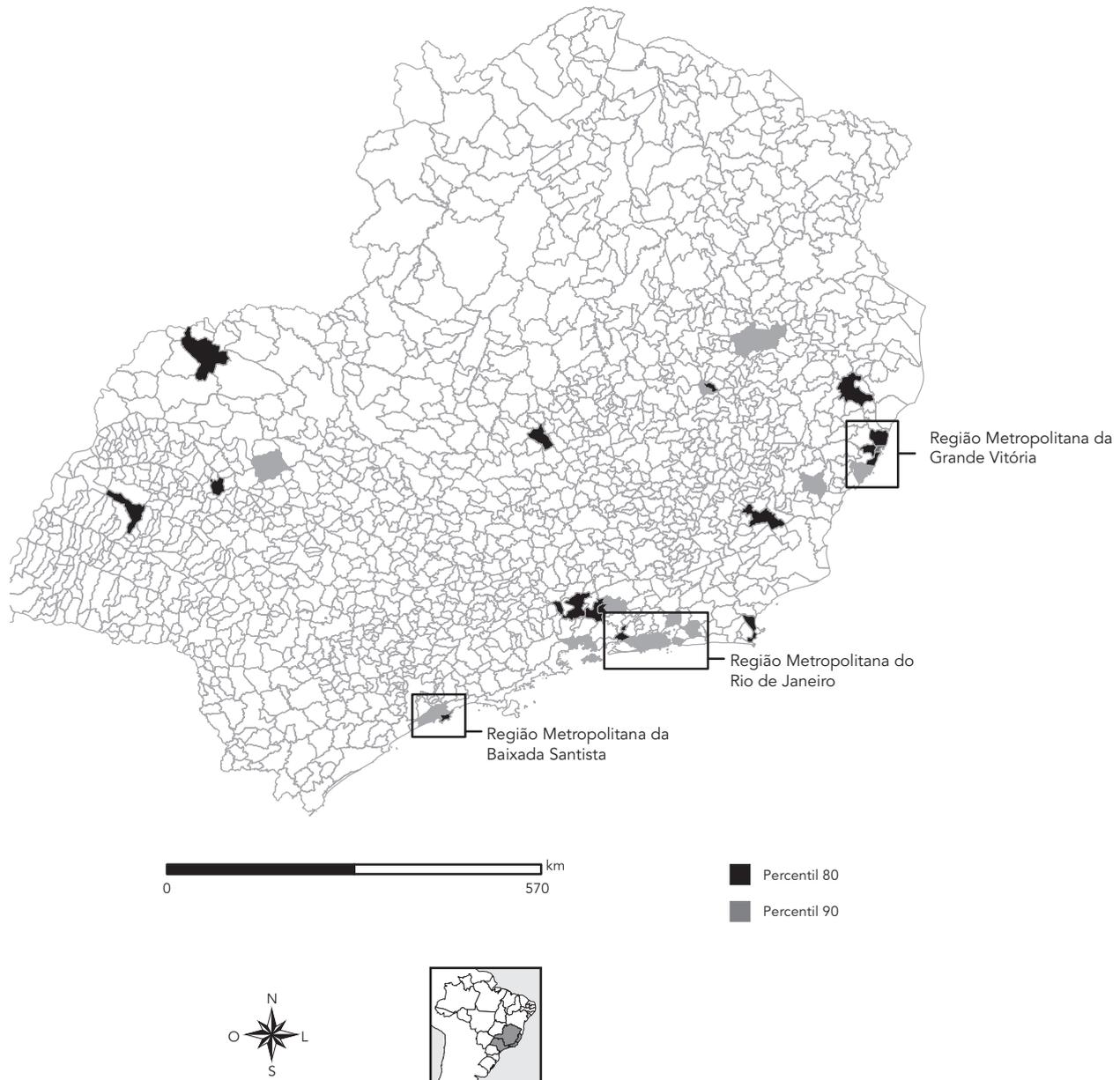
A dengue é uma doença infecciosa aguda de etiologia viral, causada por quatro vírus sorologicamente relacionados, mas antígenicamente distintos, designados DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, pertencentes ao gênero *Flavivirus*, da família *Flaviviridae* ^{22,23,24,25,26,27}. O *Aedes aegypti*, espécie pertencente ao subgênero *Stegomyia*, tem sido apontado como principal vetor de transmissão do vírus da dengue ao homem ^{23,24,25,26}. O vírus é mantido em um ciclo de transmissão que envolve *A. aegypti*-homem-*A. aegypti*, com epidemias periódicas ^{23,24,26}.

A infecção pelo vírus da dengue confere imunidade permanente apenas para o sorotipo com o qual ocorreu a infecção. Portanto, a população que vive em áreas endêmicas está susceptível a infecções pelos outros sorotipos ^{1,5,26,28}. A infecção por qualquer um dos quatro sorotipos da dengue pode ser assintomática ou pode causar sintomas que variam desde uma síndrome viral não específica até uma doença hemorrágica severa e muitas vezes fatal ^{23,26,29}; entretanto, os indivíduos infectados pela segunda vez são mais propensos a experimentar formas mais graves da doença ^{1,24}. Embora uma série de vacinas esteja atualmente sendo testada em ensaios clínicos, nenhuma ainda confere proteção para a dengue ^{1,5,26}.

A gravidade da infecção pelo vírus da dengue é determinada por alguns fatores de risco. Um dos mais importantes para o desenvolvimento de formas mais graves da doença é a hiperendemicidade, pois aumenta a probabilidade de infecções secundárias e de ocorrência de cepas mais virulentas. Outros fatores de risco estão associados às características do hospedeiro, como a idade, os *status* imune e nutricional, a predisposição genética, a presença de infecções secundárias e doenças crônicas, dentre outros ^{1,5,23,26}.

Figura 2

Distribuição geográfica dos municípios da Região Sudeste, Brasil, com mais de 80 mil habitantes pertencentes aos percentis 80 e 90 de incidência de dengue em mulheres (15 a 39 anos).



No Brasil, o ano de 2002 foi marcado por uma das maiores e mais importantes epidemias de dengue³⁰, o que é ressaltado pelo aumento considerável no número de casos notificados da doença em mulheres de 15 a 39 anos (35.592 casos em 2001 e 87.842 casos em 2002). Após este ano,

os casos de dengue declinaram sensivelmente, passando para 3.782 em 2005 na faixa etária em questão.

O presente estudo encontrou uma forte correlação linear positiva entre as medianas das taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a

39 anos e as medianas das taxas de mortalidade materna em municípios da Região Sudeste. Esse resultado indica que, no nível ecológico, o aumento de ambas as variáveis apresenta a mesma direcionalidade nos municípios correspondentes. Adicionalmente, foi observado um elevado coeficiente de determinação ($R^2 = 0,78$), sugerindo que esta relação linear poderia explicar um percentual elevado da variação verificada nas medianas da mortalidade materna.

Como se trata de estudo ecológico, esses achados podem não ser observados no nível individual. No entanto, quando a unidade de análise é o indivíduo, a ocorrência de óbito materno tem sido influenciada por meio da infecção pelo vírus da dengue durante a gestação, sendo associado à dengue grave. Em uma série de casos na Malásia¹⁴, com 16 gestantes expostas à infecção pela dengue durante a gestação, foram observados três óbitos em decorrência de complicações da síndrome do choque da dengue, incluindo a coagulopatia intravascular disseminada e a falência renal. Kariyawasam & Senanayake¹⁰ relataram a falência múltipla orgânica secundária à dengue na gestação como causa de óbito fetal e materno, em um dentre 15 casos estudados no Sri Lanka. Adam et al.¹¹ descreveram, no Sudão, 78 casos dentre os quais 17 óbitos maternos ocorreram em virtude de hemorragia e falência múltipla de órgãos. Alvarenga et al.¹² relataram dois óbitos por síndrome da angústia respiratória aguda dentre 13 gestantes expostas à dengue no Brasil.

Acredita-se que a patogênese da FHD esteja relacionada à virulência da cepa viral circulante e a infecções sequenciais por diferentes sorotipos do vírus. A presença de anticorpos heterólogos facilita a entrada do vírus nas células hospedeiras sem neutralizá-lo, favorecendo a infecção de um número maior de células e a obtenção de titulações víremicas maiores^{23,24,25,27}. Por sua vez, a fisiopatologia da FHD envolve o aumento agudo da permeabilidade do endotélio vascular, causado por citocinas e mediadores químicos produzidos e secretados pelas células da linhagem mononuclear em resposta à infecção pelo vírus da dengue. Dessa forma, há um consequente extravasamento de fluidos e proteínas, principalmente albumina, para os compartimentos intersticiais e cavidades serosas, resultando em hemoconcentração^{22,24}.

Os aspectos clínicos da dengue parecem ser alterados, de algum modo, pelo estado gravídico, aumentando o risco de desenvolvimento de formas mais graves da doença na infecção primária, diferindo do padrão usual da doença. No Sri Lanka, um excesso de casos de FHD (56%) foi observado entre gestantes com infecção primária⁷.

A hemodiluição própria da gestação normal pode mascarar a hemoconcentração associada ao extravasamento plasmático da FHD, dificultando o diagnóstico da doença grave, a qual, quando não prontamente tratada, pode resultar em choque hipovolêmico, prejuízo orgânico e morte^{7,31}. Outras manifestações clínicas da dengue também podem ser confundidas com complicações obstétricas. Waduge et al.⁷ descreveram a ocorrência de sangramentos vaginais decorrentes das manifestações clínicas da dengue que foram primariamente associados a causas obstétricas.

A dengue durante a gestação também tem sido apontada como possível causa de óbito fetal/perinatal, principalmente na vigência de doença grave e/ou da ocorrência da infecção no primeiro trimestre da gestação. A patogênese que leva ao óbito fetal/perinatal é desconhecida. Acredita-se que o aumento da permeabilidade vascular, com o consequente extravasamento plasmático ocorrido na FHD, possa comprometer a circulação feto-placentária e resultar em óbito fetal⁷. Basurko et al.¹³, na Guiana Francesa, estudaram uma série de 53 gestantes expostas ao vírus da dengue durante a gravidez e relataram cinco casos de óbito fetal/perinatal. Em uma série de 26 grávidas hospitalizadas com dengue no Sri Lanka, Waduge et al.⁷ observaram um aborto concomitante com os sintomas agudos da dengue; neste caso, a mulher desenvolveu FHD no primeiro trimestre de gestação. Na Malásia, foi descrita a ocorrência de um óbito fetal possivelmente em virtude de FHD durante a gravidez¹⁴. No México, foi relatado um caso de ameaça de aborto subsequente à infecção por dengue na gestação⁶. Na Guiana Francesa, foram descritos três óbitos fetais, entre a 17ª e a 25ª semanas de gravidez, seguidos do início da febre da dengue¹⁶.

Dos municípios que se distribuem nos maiores percentis de incidência de dengue e mortalidade materna, muitos estão localizados nas regiões metropolitanas dos estados do Rio de Janeiro, Espírito Santo e São Paulo. Por outro lado, os municípios pertencentes ao Estado de Minas Gerais não apresentaram o mesmo padrão no período analisado.

De fato, a urbanização e o crescimento populacional definitivamente contribuem para epidemias de dengue maiores e mais frequentes, justificando as altas taxas de incidência da doença nos grandes centros urbanos. Em localizações com populações menores, o número de casos tende a esgotar-se depois de um período de intensa transmissão. No entanto, uma conjunção de muitos outros fatores relacionados ao vetor, ao hospedeiro humano e ao vírus influencia a dinâmica de transmissão do vírus da dengue³².

Os fatores relacionados com a dificuldade de acesso, baixa qualidade do atendimento e a falta de ações e capacitação de profissionais de saúde voltadas para os riscos específicos aos quais as gestantes estão expostas são importantes definidores do padrão da mortalidade materna nos municípios^{33,34}. Nesse sentido, poder-se-ia esperar a observação de taxas de mortalidade materna de magnitude mais reduzida nas regiões metropolitanas, já que estas, no contexto do país, apresentam maior desenvolvimento socioeconômico e disponibilidade de serviços de saúde. No entanto, as altas taxas de mortalidade materna encontradas podem dever-se à melhor qualidade dos dados gerados por essas regiões.

Os resultados observados devem ser analisados com cautela, pois esta investigação consistiu em um estudo ecológico, o qual possui limitações inerentes ao seu desenho, como a impossibilidade de controlar variáveis de confundimento no nível individual³⁴. Alguns fatores são importantes definidores das causas de morte materna, como os relacionados aos socioeconômicos e acesso aos serviços de saúde. Além disso, no conjunto de causas de morte materna, há um predomínio das obstétricas diretas, sendo as síndromes hemorrágicas um dos destaques³⁵. Deve-se também tomar em consideração o fato de que a infecção pelo vírus da dengue durante a gestação pode contribuir para o desencadeamento ou agravamento de um quadro hemorrágico com consequências imprevisíveis, podendo ser uma justificativa para a observação de altas taxas de mortalidade nos percentis de maior incidência de dengue.

O uso de informações geradas a partir de dados secundários sempre requer cautela, uma vez que o cálculo dos indicadores selecionados é sensível às limitações dos SIS brasileiros. O SIM apresenta como deficiências o inadequado preenchimento das declarações de óbito e a subnotificação de mortes, principalmente no que diz respeito aos natimortos e aos óbitos fetais e perinatais. Já o SINAN tem como principal limitação a subnotificação de casos de dengue.

A esse respeito, Duarte & França¹⁸ verificaram 37% de subnotificação de casos de dengue no período entre 1997-2002 em Belo Horizonte, com chance oito vezes maior de ocorrência em hospitais da rede privada do que nos públicos (OR = 8,42, IC95%: 2,26; 31,3), chance duas vezes maior em casos de internados sem manifestações hemorrágicas (OR = 2,81; IC95%: 1,28; 6,15) e chance quatro vezes maior na ausência de resultado de sorologia para a doença em prontuário (OR = 4,07; IC95%: 1,00; 16,5). Mesmo incluindo apenas municípios com mais de 80 mil habitantes e determinando-se taxas de incidên-

cia em períodos de cinco anos para minimizar o efeito de tais lacunas, a grande variação da taxa de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos observada neste estudo sugere a existência de sub-registro de casos.

Parece improvável a suposição de que as altas taxas de mortalidade materna nos grandes centros urbanos reflitam apenas os efeitos da maior acessibilidade aos bens sociais, aos serviços de saúde e à melhora na subnotificação de casos. De alguma maneira, a gravidade da dengue se reflete nesse indicador, seja como causador/potencializador de síndromes hemorrágicas, seja por causa do despreparo dos serviços de saúde e das suas equipes no manejo clínico das possíveis intercorrências causadas pela doença durante a gestação. Outras correlações, como aquelas entre mortalidade neonatal e infantil, devem igualmente ser analisadas com cautela, pois a reduzida magnitude observada pode ser decorrente da subnotificação de mortes e o inadequado preenchimento das declarações de óbito.

Mesmo considerando as ressalvas apresentadas na interpretação dos resultados descritos nesta investigação, estes ressaltam a necessidade de as autoridades de saúde ampliarem o monitoramento das gestantes como grupo de risco de óbito, sobretudo nas epidemias de dengue. Esta conduta permitirá o consequente reforço nas medidas de vigilância epidemiológica já existentes para que possam modificar a evolução da história natural da doença no grupo populacional considerado.

Conclusão

Foi observada correlação de magnitude elevada entre a incidência de infecção por dengue em mulheres de 15 a 39 anos e a mortalidade materna nos estados da Região Sudeste do Brasil, com coeficiente de correlação de Spearman $r = 0,88$ (IC95%: 0,51; 1,00) e coeficiente de determinação $R^2 = 0,78$. Os resultados observados nesta investigação reforçam o conceito vigente de que a infecção pelo vírus da dengue durante a gestação pode acarretar riscos elevados de óbito materno, sendo necessário implementarem-se medidas de vigilância epidemiológicas pertinentes na presença daquela infecção no subgrupo populacional considerado.

Resumo

O objetivo desse estudo foi explorar a distribuição de efeitos reprodutivos em decorrência da infecção por dengue durante a gestação, entre 2001 e 2005. Foi realizado estudo epidemiológico com delineamento ecológico cujas unidades de análise foram municípios com mais de 80 mil habitantes na Região Sudeste do Brasil. Nestes, foi determinada a correlação entre a incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos e indicadores selecionados de mortalidade (materna, fetal, perinatal, neonatal, neonatal precoce e infantil), por meio do coeficiente de correlação de Spearman. Foi observada a presença de forte correlação positiva entre as medianas das taxas de incidência de dengue em mulheres de 15 a 39 anos e as medianas das taxas de mortalidade materna ($r = 0,88$; IC95%: 0,51; 1,00), com coeficiente de determinação $R^2 = 0,78$. A magnitude da correlação observada entre a incidência de dengue e a mortalidade materna na Região Sudeste é sugestiva de que a ocorrência da infecção durante a gravidez possa impactar negativamente a evolução desta, com repercussões para a mortalidade materna.

Mortalidade Materna; Dengue; Gravidez

Colaboradores

A. K. M. Mota e A. L. Miranda Filho participaram nas atividades de coleta, análise, interpretação de dados e redação do artigo. V. Saraceni contribuiu nas atividades de análise, interpretação de dados e na redação do artigo. S. Koifman colaborou na elaboração do estudo, análise, interpretação de dados e redação do artigo.

Referências

1. World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control – new edition. Geneva: World Health Organization; 2009.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Dengue. <http://www.cdc.gov/dengue/epidemiology/index.html> (acessado em 05/Mai/2010).
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. León RR, Muñoz MR, Soler E, Parissi A, Méndez G. Dengue durante el embarazo. *Comunicación de casos. Ginecol Obstet Méx* 2007; 75:687-90.
7. Waduge R, 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.
8. 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 (Bogotá)* 2003; 23:416-23.

9. Malhotra N, Chanana C, Kumar S. Dengue infection in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 94:131-2.
10. 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.
11. Adam I, Jumaa AM, Elbashir HM, Karsany MS. Maternal and perinatal outcomes of dengue in Port-Sudan, Eastern Sudan. *Virol J* 2010; 7:153.
12. Alvarenga CF, Silami VG, Brasil P, Boechat MEM, Coelho J, Nogueira RMR. Dengue during pregnancy: a study of thirteen cases. *Am J Infect Dis* 2009; 5:298-303.
13. Basurko C, Carles G, Youssef M, Guindi WE. Maternal and fetal consequences of dengue fever during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 147:29-32.
14. Ismail NA, Kampan N, Mahdy ZA, Jamil MA, Razi ZR. Dengue in pregnancy. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006; 37:681-3.
15. Carles G, Talarmin A, Peneau C, Bertsch M. Dengue fever and pregnancy: a study of 38 cases in french Guyana. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2000; 29:758-62.
16. Carles G, Puffer H, Talarmin A. Effects of dengue fever during pregnancy in French Guiana. *Clin Infect Dis* 1999; 28:637-40.
17. Szwarcwald CL, Leal MC, Castilho EA, Andarde CT. Mortalidade infantil no Brasil: Belíndia ou Bulgária? *Cad Saúde Pública* 1997; 13:503-16.
18. Duarte HHP, França EB. Qualidade dos dados da vigilância epidemiológica da dengue em Belo Horizonte, MG. *Rev Saúde Pública* 2006; 40:134-42.
19. Rede Interagencial de Informação para a Saúde. Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2008.
20. Organização Mundial da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10. 8ª Ed. São Paulo: Edusp; 2009.
21. Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57). Sendai: Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine; 1960.
22. Cunha RV, Nogueira RMR. Dengue e dengue hemorrágico. In: Coura JR, organizador. *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2005. p. 1767-80.
23. Istúriz RE, Gubler DJ, Castillo JB. Dengue and dengue hemorrhagic fever in Latin America and the Caribbean. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 121-40.
24. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:480-96.
25. Chang GJ. Molecular biology of dengue viruses. In: Gubler DJ, Kuno G, editors. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. Wallingford: CAB International; 1997. p. 175-98.
26. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem. *Emerg Infect Dis* 1995; 1:55-7.
27. Henchal EJ, Putnak R. The dengue viruses. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3:376-96.
28. Tolle EMA. Mosquito-borne diseases. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2009; 39:97-140.
29. Gibbons RV, Vaughn DW. Dengue: an escalating problem. *BMJ* 2002; 324:1563-6.
30. Nogueira RM, Schatzmayr HG, Filippis AM, Santos FB, Cunha RV, Coelho JO, et al. Dengue virus type 3, Brazil, 2002. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:1376-81.
31. Singh N, Sharma KA, Dadhwal V, Mittal S, Selvi AS. A successful management of dengue fever in pregnancy: report of two cases. *Indian J Med Microbiol* 2008; 26:377-80.
32. Kuno G. Factors influencing the transmission of dengue viruses. In: Gubler DJ, Kuno G, editors. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. Wallingford: CAB International; 1997. p. 70-88.
33. Laurenti R, Jorge MHPM, Gotlieb SLD. A mortalidade materna nas capitais brasileiras: algumas características e estimativa de um fator de ajuste. *Rev Bras Epidemiol* 2004; 7:449-60.
34. Mogenstern H. Estudos ecológicos. In: Rothman KJ, Greenland SG, Lash TL, organizadores. *Epidemiologia moderna*. 3ª Ed. Porto Alegre: Editora Artmed; 2011. p. 599-621.
35. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde. *Manual dos comitês de mortalidade materna*. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.

Recebido em 06/Jul/2011

Versão final reapresentada em 08/Fev/2012

Aprovado em 15/Mar/2012