

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BEATRIS MARIO MARTIN

DENGUE NAS MULHERES EM IDADE FÉRTIL: DIFERENÇAS NA
EVOLUÇÃO DA DOENÇA EM GESTANTES?

CURITIBA

2021

BEATRIS MARIO MARTIN

DENGUE NAS MULHERES EM IDADE FÉRTIL: DIFERENÇAS NA
EVOLUÇÃO DA DOENÇA EM GESTANTES?

Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Linha de Pesquisa em Epidemiologia, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva, Setor Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof. Dra. Silvia Emiko Shimakura

Coorientadora: Prof. Dra. Denise Siqueira de Carvalho

CURITIBA

2021

M379 Martin, Beatris Mario

Dengue nas mulheres em idade fértil: diferenças na evolução da doença em gestantes? [recurso eletrônico] / Beatris Mario Martin. -- Curitiba, 2021.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Silvia Emiko Shimakura

Coorientadora: Profa. Dra. Denise Siqueira de Carvalho

1. Dengue. 2. Gravidez. 3. Mortalidade materna. 4. Dengue grave. 5. Vacina contra dengue. I. Shimakura, Silvia Emiko . II. Carvalho, Denise Siqueira de. III. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLM WC 528



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO SAÚDE COLETIVA -
40001016103P7

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE COLETIVA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **BEATRIS MARIO MARTIN** intitulada: **DENGUE NAS MULHERES EM IDADE FÉRTIL: DIFERENÇAS NA EVOLUÇÃO DA DOENÇA EM GESTANTES?**, sob orientação da Profa. Dra. SÍLVIA EMIKO SHIMAKURA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 30 de Julho de 2021.

Assinatura Eletrônica

30/07/2021 17:09:51.0

SÍLVIA EMIKO SHIMAKURA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

30/07/2021 17:15:26.0

SONIA MARA RABONI

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

30/07/2021 18:38:03.0

KARIN REGINA LUHM

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

RUA PADRE CAMARGO 280, 3º ANDAR - CURITIBA - Paraná - Brasil
CEP 80060-240 - Tel: (41) 3360-7271 - E-mail: mestradoscoletivaufpr@gmail.com
Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.
Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 103783
Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp>
e insira o código 103783

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente meus pais, Gilberto e Ligia, que além de possibilitar e estimular minha formação acadêmica, são meus maiores exemplos - primando pela ciência e pela ética nas suas ações. Agradeço meu marido, Leandro, que na sua inquietude em busca por um mundo melhor me estimulou a encontrar meus próprios caminhos. À minha irmã, que nos piores momentos dessa jornada me ofereceu conforto e apoio incondicional e à minha avó Izaura que em todas as tardes de domingo me garantiu que eu ia conseguir finalizar o mestrado.

Agradeço minha orientadora Profª Dra. Silvia por entrar de cabeça no projeto, por me ajudar a acomodar todas as ideias, e por tornar esse processo sempre leve e estimulante, e a minha co-orientadora Profª Dra. Denise que sempre conseguiu “destravar” os pontos quando eu não via saída.

Agradeço a meus queridos amigos pela paciência e pela compreensão deste período marcado por ausências.

Agradeço de forma especial às trabalhadoras e aos trabalhadores da área da saúde que dividem essa constante luta por SUS de qualidade e que no dia a dia entenderam meus horários alternativos, o atendimento no sábado, as mensagens no sábado à noite ou no domingo pela manhã e entenderam quando precisei escolher entre os empregos e o mestrado. Agradeço ainda minhas chefias atuais Maria Esther, Fernanda Anelise, Fernanda Daher, e a “antiga chefe” e sempre amiga Dirlene Pacheco por permitirem que eu me dedicasse ao mestrado e me encorajar a fazê-lo.

Por último, e não menos importante, agradeço aos pacientes que compartilham sua vida comigo e confiam em mim, eles dão sentido a tudo isso.

RESUMO

Introdução: O aumento do número de casos de dengue mundialmente implica maior exposição de grupos de risco, como gestantes. A infecção por dengue no período gestacional tem sido associada a desfechos desfavoráveis, porém persistem indefinições. O estado do Paraná tem sofrido epidemias que se intensificaram nos últimos anos. Como estratégia de enfrentamento, entre 2016 e 2018, uma campanha da vacinação foi implementada. Desta forma, este estado apresenta um número grande de indivíduos expostos à vacina, o que permite avaliar possíveis contribuições em grupos específicos, como mulheres em idade fértil. **Objetivo:** Caracterizar os casos de dengue em mulheres em idade fértil, comparando o desenvolvimento da doença entre gestantes e não gestantes. Apresentar os casos de gestantes notificadas por dengue e previamente expostas à vacina, comparando com as gestantes não vacinadas. **Métodos:** Estudo transversal realizado em duas etapas conforme fator de exposição – gestação e vacina. As fontes de dados utilizadas foram as notificações de dengue ao Sistema de Informações de Agravos de Notificação Obrigatória (Sinan), entre 2016 e 2019, no estado do Paraná/Brasil e o banco de dados de vacinados na Campanha de Vacinação contra dengue do estado do Paraná. Variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais foram comparadas entre gestantes e não gestantes. Os desfechos avaliados foram *classificação final* (dengue, dengue com sinais de alarme ou dengue grave) e *hospitalização*. Para a análise do fator de exposição gestação as demais variáveis foram analisadas por teste Qui-quadrado, e aquelas com valor de p igual a 0,20 ou menos foram levadas para o modelo de análise múltipla por regressão logística. Para a análise do fator de exposição vacina as demais variáveis foram analisadas por teste Qui-quadrado, e os casos que apresentaram desfecho de interesse são apresentados de forma descritiva. **Resultados:** Encontrou-se 13.587 mulheres não gestantes e 452 gestantes no período avaliado. As gestantes e não gestantes apresentavam diferenças na distribuição etária, predominando a idade entre 20 e 29 anos entre gestantes. A investigação laboratorial foi mais frequente entre gestantes, e o DENV-2 prevaleceu nos dois grupos. A apresentação de *Dengue com sinais de alarme/grave* e a hospitalização foram maiores entre gestantes, mas apenas hospitalização apresentou significância estatística. O risco de hospitalização é maior entre as gestantes principalmente entre os casos de dengue de baixa gravidade. A macrorregional também foi relacionada com a classificação final. A hospitalização foi relacionada com ano de notificação, macrorregional, idade e presença de diabetes. A exposição a vacina não alterou significativamente o curso clínico da infecção por dengue entre as gestantes. Observou-se maior prevalência de DENV-2 no grupo de gestantes vacinadas. **Conclusão:** A gestação não apresentou correlação com maior gravidade na apresentação clínica da dengue. A maior hospitalização das gestantes pode refletir maior atenção a este grupo, e pode ter desempenhado papel protetor, em relação ao desenvolvimento de formas graves da infecção por dengue. O número de gestantes expostas a vacina foi um limitante para avaliação do impacto desta

nos desfechos da clínica entre as gestantes, contudo, é possível que a influência desta exposição permaneça nos próximos anos, permitindo avaliações futuras.

Palavras-chave: Dengue, Dengue Grave, Gestação, Mortalidade Materna, Vacina contra a Dengue.

ABSTRACT

Background: The number of Dengue cases grew globally, leading to greater exposure of people with a high risk of developing severe forms of Dengue infection, such as pregnant women. Dengue infection during pregnancy has been progressively associated with poor pregnancy outcomes. However, the impact of pregnancy in clinical evolution remains uncertain. Paraná state has been through epidemics with increasing severity. A vaccination campaign was conducted between 2016 and 2018. Resulting, many individuals that were exposed to this vaccine, allowing assessment of potential contribution in a specific population, as women at childbearing age. Objectives: This study aims to characterize Dengue cases in childbearing age women, comparing clinical outcomes in pregnant and non-pregnant women and evaluating Dengue clinical outcomes in pregnant women previously exposed to Dengue vaccine. Methods: A cross-sectional study was conducted in two steps according to exposition factors – pregnancy and vaccine. Dengue cases in childbearing women, reported between August 2016 and December 2019 and data from Paraná State Dengue Vaccine Campaign in Paraná were analyzed. Sociodemographic and clinical variables were compared among pregnant and non-pregnant women. The outcomes of interest were *severe forms* and *hospitalization*. For evaluating pregnancy, we used the Q-square test and all variables presenting *p*-value of 0,20 or under were included in the logistic regression. For the evaluation of the vaccine, we used the Q-square test, and cases that resulted in an outcome of interest were described. Results: In the period included in this study, there were 13,587 non-pregnant women and 452 pregnant women. Pregnant and non-pregnant women presented differences in age distribution, and pregnant women were predominantly 20-29 years old. Also, laboratorial investigation in pregnant women was more frequent, and DENV-2 more remarkable in both groups. *Dengue with warning signs/Severe Dengue* and hospitalizations were greater in pregnant women, but only hospitalization showed statistical significance. Hospitalization was more frequent among pregnant women, mainly in clinical presentations without severity signs. Macroregion also was related to clinical presentation. Hospitalization was related to the year of notification, microregion, age, and diabetes. Among pregnant women, previous vaccine exposition did not modify clinical outcomes. DENV-2 was greater among vaccinated pregnant women. Conclusion: Pregnancy was not related to increased severity of dengue infection. Larger hospitalization of pregnant women may be associated with national and international guidelines and could play a protective role against severe forms to this group. The impact of the Dengue vaccine in clinical outcomes of Dengue infection in pregnant women was restricted by group size. However, the influence of Dengue vaccines may remain in this population in further years and could be assessed in future research.

Palavras-chave: Dengue, Severe Dengue, Pregnancy, Maternal-mortality, dengue vaccine.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1- MACRORREGIONAIS DE SAÚDE, PARANÁ	23
FIGURA 2 – CLASSIFICAÇÃO DOS MUNICÍPIOS SEGUNDO INCIDÊNCIA POR 100.000 HABITANTES, PARANÁ, 2010.	26
FIGURA 3 – INCIDÊNCIA DE NOTIFICAÇÕES E DE CASOS CONFIRMADOS POR SEMANA EPIDEMIOLÓGICA, ENTRE 31° SE DE 2012 E 30° SE DE 2013, PARANÁ.....	26
FIGURA 4 – CLASSIFICAÇÃO DOS MUNICÍPIOS SEGUNDO INCIDÊNCIA POR 100.000 HABITANTES, ENTRE 31° SE 2012 E 30° SE DE 2013, PARANÁ	27
FIGURA 5 – CLASSIFICAÇÃO DOS MUNICÍPIOS SEGUNDO INCIDÊNCIA POR 100.000 HABITANTES, ENTRE 31° SE DE 2014 E 30° SE DE 2015, PARANÁ	28
FIGURA 6 – INCIDÊNCIA DE NOTIFICAÇÕES E DE CASOS CONFIRMADOS POR SEMANA EPIEMIOLÓGICA, ENTRE 31° SE DE 2015 E 30° SE DE 2016, PARANÁ	28
FIGURA 7 – CLASSIFICAÇÃO DOS MUNICÍPIOS SEGUNDO INCIDÊNCIA POR 100.000 HABITANTES, ENTRE 31° SE DE 2015 E 30° DE 2016, PARANÁ	29
FIGURA 8 – CLASSIFICAÇÃO DOS MUNICÍPIOS SEGUNDO INCIDÊNCIA POR 100.000HABITANTES, ENTRE 31° SE DE 2018 E 30° SE DE 2019, PARANÁ.....	30
FIGURA 9 – CLASSIFICAÇÃO DOSMUNICÍPIOS SEGUNDO INCIDÊNCIA POR 100.000 HABITANTES, ENTRE 31° SE DE 2016 E 30° SE DE 2017, PARANÁ	30
FIGURA 10 – CLASSIFICAÇÃO DOS MUNICÍPIOS SEGUNDO INCIDÊNCIA POR 100.000 HABITANTES, ENTRE 31° SE DE 2017 E 30° SE DE 2019, PARANÁ	31
FIGURA 11 – CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE DA DENGUE	33

FIGURA 12 – FLUXOGRAMA DE MANEJO CLÍNICO	38
FIGURA 13 – MUNICÍPIOS SELECIONADOS NA ESTRATÉGIA DE VACINAÇÃO CONTRA DENGUE, PARANÁ	53
FIGURA 13 – FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE CASOS	60

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – PRINCIPAIS EPIDEMIAS DE DENGUE NO BRASIL DESDE A REINTRODUÇÃO DA DENGUE EM 1981	22
QUADRO 2 – CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DAS MACRORREGIONAIS DE SAÚDE DO PARANÁ	24
QUADRO 3 – INCIDÊNCIA DE DENGUE NO PARANÁ, 2007 – 2019	25
QUADRO 4 – CRITÉRIOS DE HOSPITALIZAÇÃO PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE.....	39
QUADRO 5 – DEFINIÇÃO DE CASO SUSPEITO, CONFIRMADO E DESCARTADO PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE	40
QUADRO 6 – CRITÉRIO DE SELEÇÃO DO MUNICÍPIOS INCLUÍDOS NA ESTRATÉGIA DE VACINAÇÃO CONTRA DENGUE PELA SECRETARIA DE SAÚDE DO PARANÁ.....	52
QUADRO 7 – DESCRIÇÃO DOS CASOS DE DENGUE ENTRE AS GESTANTES PREVIAMENTE EXPOSTAS A VACINA QUE APRESENTARAM ALGUM DESFECHO DE INTERESSE	77

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DAS MULHERES EM IDADE FÉRTIL NOTIFICADAS POR DENGUE CONFORME CONDIÇÃO DE GESTAÇÃO (SIM/NÃO), PARANÁ, 2016* - 2019	61
TABELA 2 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIAS E ASSOCIAÇÃO DAS COMORBIDADES DAS MULHERES EM IDADE FÉRTIL NOTIFICADAS POR DENGUE CONFORME CONDIÇÃO DE GESTAÇÃO (SIM/NÃO, PARANÁ, 2016* - 2019	63
TABELA 3 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIAS E ASSOCIAÇÃO DA INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL DAS MULHERES EM IDADE FÉRTIL NOTIFICADAS POR DENGUE CONFORME CONDIÇÃO DE GESTAÇÃO (SIM/NÃO), PARANÁ, 2016* - 2019	64
TABELA 4 – DESFECHO DA INFECÇÃO POR DENGUE NAS MULHERES EM IDADE FÉRTIL NOTIFICADAS POR DENGUE CONFORME CONDIÇÃO DE GESTAÇÃO (SIM/NÃO), PARANÁ, 2016* - 2019	65
TABELA 5 – DISTRIBUIÇÃO DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE CONFORME FORMA CLÍNICA APRESENTADA PELAS MULHERES EM IDADE FÉRTIL NOTIFICADAS POR DENGUE, PARANÁ, 2016* - 2019	67
TABELA 6 – DISTRIBUIÇÃO DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE CONFORME HOSPITALIZAÇÃO DE MULHERES EM IDADE FÉRTIL NOTIFICADAS POR DENGUE, PARANÁ, 2016* - 2019	68
TABELA 7 – DISTRIBUIÇÃO DOS SOROTIPOS DE DENGUE IDENTIFICADOS NAS MULHERES EM IDADE FÉRTIL NOTIFICADAS POR DENGUE CONFORME FORMA CLÍNICA APRESENTADA, PARANÁ, 2016* - 2019	68
TABELA 8 – DISTRIBUIÇÃO DOS SOROTIPOS DE DENGUE IDENTIFICADOS NAS MULHERES EM IDADE FÉRTIL	

NOTIFICADAS POR DENGUE CONFORME HOSPITALIZAÇÃO POR DENGUE, PARANÁ, 2016* - 2019	69
TABELA 9 – RISCO DE HOSPITALIZAÇÃO DE MULHERES EM IDADE FÉRTIL NOTIFICADAS POR DENGUE CONFORME FORMA CLÍNICA APRESENTADA E STATUS GESTACIONAL, PARANÁ, 2016* - 2019	69
TABELA 10 – ANÁLISE MÚLTIPLA DAS VARIÁVEIS EM RELAÇÃO AO DESFECHO FORMA CLÍNICA POR REGRESSÃO LOGÍSTICA, CATEGORIA DE REFERÊNCIA DENGUE COM MARCADORES DE GRAVIDADE	70
TABELA 11 – ANÁLISE MÚLTIPLA DAS VARIÁVEIS EM RELAÇÃO AO DESFECHO HOSPITALIZAÇÃO POR REGRESSÃO LOGÍSTICA, CATEGORIA DE REFERÊNCIA MULHERES HOSPITALIZADAS	70
TABELA 12 – CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DAS GESTANTES NOTIFICADAS POR DENGUE CONFORME CONDIÇÃO DE VACINAÇÃO, PARANÁ, 2019	72
TABELA 13 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIAS E ASSOCIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DAS GESTANTES NOTIFICADAS POR DENGUE CONFORME CONDIÇÃO DE VACINAÇÃO, PARANÁ, 2019	73
TABELA 14 – DESFECHOS DA INFECÇÃO DAS GESTANTES NOTIFICADAS POR DENGUE CONFORME CONDIÇÃO DE VACINAÇÃO, PARANÁ, 2019	74
TABELA 15 – DISTRIBUIÇÃO DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS DAS GESTANTES, PREVIAMENTE EXPOSTAS A VACINA, NOTIFICADAS POR DENGUE, CONFORME NÚMERO DE DOSES RECEBIDAS, PARANÁ, 2019	75

LISTA DE ABREVIATURAS

AC - Acre

ADE – *antibody-dependent enhancement*

AL - América Latina

ALT – alanina aminotransferase

AST – aspartato aminotransferase

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BE – Boletim Epidemiológico

BR – Brasil

CHIKV - Vírus do Chikungunya

d.C - depois de Cristo

DENV - vírus da dengue

DENV-1 – Sorotipo 1 do vírus da dengue

DENV-2 – Sorotipo 2 do vírus da dengue

DENV-3 – Sorotipo 3 do vírus da dengue

DENV-4 – Sorotipo 4 do vírus da dengue

DSA – dengue com sinais de alarme

ELISA – ensaio imunoenzimático

E - Envelope

FHD – febre hemorrágica dengue

hab. – Habitantes

HELLP – *hemolytic anemia, elevated liver enzymes, low platelet count*

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IGG – imunoglobulina G

IGM – imunoglobulina M

IH – inibição por hemaglutinação

IHQ – imuno-histoquímica

MF - Malformação

MS – Ministério da Saúde

nm – nanômetros

NS1 - proteína não estrutural (do inglês *non-structural*) 1

OR – *odds ratio*

OMS - Organização Mundial de Saúde

OPAS – Organização Panamericana de Saúde

PR – Paraná

prM – pré-membrana

PRNT – teste de neutralização por redução de placa

RNA – ácido ribonucléico

RR – Risco relativo

RS – Regional de Saúde

RT-PCR – *reverse transcription polymerase chain reaction*

SRC – síndrome da rubéola congênita

SE – semana epidemiológica

SESA – Secretaria Estadual de Saúde do Paraná

SIM – Sistema de Informação de Mortalidade

Sinan - Sistema Nacional de Agravos de Notificação

Sinasc – Sistema de Informação de Nascidos Vivos

ZIKV - Vírus Zika

SUMÁRIO:

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	JUSTIFICATIVA	15
1.2	OBJETIVOS	15
1.2.1	Objetivo geral	15
1.2.2	Objetivos específicos	16
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1	DENGUE, VIROLOGIA E HISTÓRIA	17
2.1.1	Gênero <i>Flavivirus</i> e seus vetores - dengue e demais arboviroses	17
2.1.2	Origem e disseminação	18
2.1.3	Dengue no Brasil	20
2.2	DENGUE NO PARANÁ	22
2.2.1	O estado do Paraná	22
2.2.2	Dengue no Paraná	24
2.3	FORMAS CLÍNICAS E CLASSIFICAÇÃO DA OMS	31
2.3.1	Resposta imune e gravidade	34
2.3.2	Gravidade e grupos de risco	35
2.3.3	Manejo clínico baseado na classificação de risco	37
2.4	BANCO DE DADOS SINAN	39
2.5	DENGUE E GESTAÇÃO	42
2.5.1	Desfechos obstétricos	43
2.5.2	Desfechos neonatais	46
2.5.3	Desfechos clínicos	47

2.6	VACINA CONTRA A DENGUE	48
2.6.1	Dengvaxia®	49
2.6.2	O papel da vacina como cuidado pré-concepcional	51
2.6.3	Estratégia de Vacinação contra Dengue do Estado do Paraná	52
3	MATERIAL E MÉTODOS	55
3.1	TIPO DE ESTUDO	55
3.2	FONTES DE DADOS	55
3.3	PROCEDIMENTOS PARA SELEÇÃO DAS NOTIFICAÇÕES	56
3.4	AS VARIÁVEIS	56
3.4.1	Fator de exposição <i>gestação</i>	56
3.4.2	Fator de exposição <i>vacina</i>	57
3.5	EXPOSIÇÃO E DESFECHOS	58
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	58
3.7	APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA	59
4	RESULTADOS	60
4.1	AVALIAÇÃO DA GESTAÇÃO COMO FATOR DE EXPOSIÇÃO	60
4.1.1	Caracterização sociodemográfica das mulheres em idade fértil notificadas por Dengue, conforme condição de gestação	61
4.1.2	Características Clínicas das mulheres em idade fértil notificadas por Dengue, conforme condição de gestação	62
4.1.3	Avaliação dos desfechos de interesse das mulheres em idade fértil notificadas por Dengue, conforme condição de gestação	64
4.1.4	Avaliação de possíveis interferências ou vieses	66
4.1.5	Análise do modelo de regressão logística	69

4.2	AVALIAÇÃO DA VACINA COMO FATOR DE EXPOSIÇÃO	71
4.2.1	Caracterização sociodemográfica do subgrupo de gestantes com diagnóstico de dengue no ano de 2019, conforme condição de vacinação	71
4.2.2	Caracterização clínica do subgrupo de gestantes do ano de 2019, conforme condição de vacinação (sim/não)	72
4.2.3	Avaliação dos desfechos de interesse do subgrupo de gestantes do ano de 2019, conforme condição de vacinação (sim/não)	74
4.2.4	Análise descritiva das gestantes vacinadas	74
5	DISCUSSÃO	78
6	CONCLUSÃO	88
6.1	CONSIDERAÇÕES FINAIS	88
7	REFERÊNCIAS	90
	APÊNDICE 1 – Tabelas Complementares e Quadro Complementar ..	105
	ANEXO 1 – Ficha de Notificação de Dengue e Febre Chikungunya ...	108
	ANEXO 2 – Parecer consubstanciado do CEP	110

1 INTRODUÇÃO

Dengue é uma doença infecciosa aguda, não contagiosa, sistêmica e de etiologia viral, causada por quatro sorotipos do vírus da dengue (DENV) pertencentes ao gênero *Flavivirus* da família *Flaviviridae* (SIMMONS et al, 2012; BACK; LUNDKVIST, 2013). O vírus é transmitido durante a hematofagia de mosquitos fêmeas do gênero *Aedes*, sendo o *Aedes aegypti* o vetor primário. Este mosquito, extremamente adaptado ao meio urbano (SIMMONS et al, 2012; YACOUB; MONGKOLSAPAYA; SCREATIN, 2016), é responsável pela ampla distribuição da dengue. Como consequência, atualmente, a dengue é a arbovirose (*arthropod born virus* – doença transmitida por mosquitos) que se espalha mais rapidamente no mundo. O número de casos de dengue aumentou oito vezes nos últimos 20 anos, e estima-se que 3,9 bilhões de pessoas habitam regiões de risco para transmissão de dengue (BHATT; GETHING; BRADY, 2013).

No Brasil, em 2019, foram notificados cerca de 1,5 milhão de casos prováveis de dengue (BRASIL, 2020), um aumento de 5,8 vezes em relação ao ano anterior (BRASIL, 2019a). A região Sul, apesar de apresentar a menor incidência entre as regiões do país (165,2 casos por 100 mil habitantes em 2019) (BRASIL, 2019a), também registrou aumento do número de casos. No estado do Paraná, o número de casos notificados aumentou de aproximadamente 19 mil em 2018 para 113 mil em 2019, possivelmente decorrente da reintrodução do sorotipo 2 (DENV-2) neste período (PARANÁ 2018; PARANÁ, 2019a; PARANÁ, 2019b; PARANÁ, 2020a). Este aumento expressivo de casos tem como consequência direta maior exposição de pessoas que apresentam risco para desenvolvimento de complicações decorrentes da infecção por dengue, como pessoas com comorbidades e gestantes.

A infecção por dengue é caracterizada por uma doença febril, que pode variar de casos assintomáticos até óbito (OMS, 2020). No Brasil, todo caso sintomático que procure atendimento médico deve ser avaliado em relação ao potencial risco de evoluir para formas graves, além de ser notificado para fins

de monitoramento (BRASIL, 2019b). Durante a avaliação inicial, os casos suspeitos são classificados conforme a presença de sinais de alarme ou marcadores de gravidade (de A a D, sendo A dengue sem complicações e D a forma mais grave) e o manejo clínico obedece a essa classificação. No entanto, as gestantes, mesmo na ausência de manifestações hemorrágicas leves, são classificadas como grupo B, e devem ser hidratadas adequadamente e mantidas em observação enquanto aguardam o resultado de hemograma que determinará a necessidade de hospitalização. Nestes casos, também, privilegia-se a realização de testes laboratoriais diagnósticos (BRASIL, 2016a).

A razão para esta conduta é que a dengue, embora cercada de incertezas em relação à forma clínica da infecção quando adquirida durante o período gestacional, tem sido associada a maior gravidade, com aumento do risco de óbito da gestante em 8 vezes (PAIXÃO et al, 2018a), além de plaquetopenia, sangramento, prematuridade, baixo peso, aborto e natimorto (DAT et al, 2018; BASURKO et al, 2018).

A ausência de um tratamento específico e a recorrente falência de medidas de controle do vetor (SIMMONS et al, 2012), aumentam a importância e a expectativa em relação a uma vacina eficaz, e capaz de reduzir o número de casos, hospitalizações e mortalidade. Até o momento, a única vacina licenciada para comercialização é uma vacina viva atenuada, recombinante, quadrivalente, desenvolvida pelo laboratório Sanofi-Pasteur, a Dengvaxia® (THOMAS; YOON, 2019). Em 2015, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizou o registro desta vacina no país (BRASIL, 2015), e o estado do Paraná desenvolveu uma estratégia de vacinação em municípios de alta incidência (PARANÁ, 2016a) entre agosto de 2016 e dezembro de 2018 (PRETO et al., 2021). Nenhum estudo específico foi realizado para esta vacina em mulheres grávidas e seu uso é contraindicado neste grupo. No entanto, a administração de vacinas em mulheres em idade fértil, no período pré-concepcional, faz parte de estratégia para evitar desfechos obstétricos desfavoráveis em doenças como a rubéola (COONROD et al., 2008), esta estratégia poderia ser reproduzida para dengue, caso a vacina se mostrasse eficaz e segura para a população de mulheres em idade fértil.

1.1 JUSTIFICATIVA

A recente e progressiva associação do desenvolvimento de dengue durante o período gestacional e a evolução para desfechos desfavoráveis tanto obstétrico-fetais como clínicos (PAIXÃO et al, 2018a; DAT et al, 2018; BASURKO et al, 2018; CARROLL; TOOVEY; GOMPEL, 2007), ainda guarda algumas indefinições, principalmente relativas à influência da gestação na evolução clínica da dengue. Além disso, após a introdução da Dengvaxia®, o impacto da vacinação de mulheres em idade fértil nos desfechos de futuras gestações não foi avaliado. O Paraná concentra um elevado número de pessoas expostas à vacina (PARANÁ, 2016a; PRETO, 2021), e enfrenta de forma recorrente epidemias de dengue, que atingem cada vez mais um número maior de pessoas, o que possibilita a observação tanto da evolução das gestantes infectadas por dengue, quanto dos possíveis benefícios da vacina neste grupo.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivos gerais

1. Descrever os casos de dengue em mulheres em idade fértil, comparando evolução clínica entre gestantes e não gestantes, notificadas entre 2016 e 2019 no estado do Paraná.
2. Descrever os casos de dengue em gestantes notificadas no ano de 2019, dos 30 municípios participantes da campanha de vacinação contra a dengue no estado do Paraná, comparando a evolução clínica entre aquelas que haviam sido previamente expostas a vacina com as não expostas a vacina.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Comparar as características sociodemográficas e clínicas das mulheres em idade fértil, gestantes e não gestantes com diagnóstico de dengue entre 2016 e 2019, no estado do Paraná;
- Analisar os desfechos dos casos de dengue em mulheres em idade fértil, comparando gestantes e não gestantes, notificadas entre 2016 e 2019 no estado do Paraná;
- Comparar as características sociodemográficas e clínicas entre as gestantes, notificadas por dengue no ano de 2019 nos 30 municípios participantes da campanha da vacinação contra dengue, a partir da exposição prévia à vacina Dengvaxia®;
- Analisar os desfechos dos casos de dengue em gestantes, vacinadas e não vacinadas, notificadas por dengue no ano de 2019 nos 30 municípios participantes da campanha da vacinação contra dengue;
- Descrever os casos de dengue entre gestantes no ano de 2019 previamente expostas a vacina Dengvaxia que apresentaram maior gravidade segundo a classificação final ou que precisaram de hospitalização.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DENGUE, VIROLOGIA E HISTÓRIA

2.1.1 Gênero *Flavivirus* e seus vetores - dengue e demais arboviroses

O vírus causador da infecção por dengue pertence à família *Flaviviridae*, e ao gênero *Flavivirus* que inclui diversos vírus capazes de infectar humanos. A maioria destas doenças são arboviroses, como a Febre Amarela, o Zika vírus, a Febre do Nilo Ocidental e a Encefalite Japonesa (SIMMONS et al, 2012; BRASIL, 2019b; BACK; LUNDKVIST, 2013). Os vírus do gênero *Flavivirus* apresentam impacto econômico e sanitário de forma global que justificam a pesquisa e o desenvolvimento de vacinas (GUZMAN et al, 2010).

O vírus da dengue se divide em 4 sorotipos (DENV-1 a 4), que compartilham pelo menos 60% sequências filogenéticas semelhantes, contudo apresentam diferenças antigênicas (SEDDA et al, 2018) que podem estar associadas a intensidade de gravidade de doença (THOMAS et al, 2015).

A dengue é transmitida pelos mosquitos *Aedes (Stegomyia)*, o *Aedes aegypti* é o principal vetor, mas os mosquitos *Aedes albopictus*, de forma mais frequente, e o *Aedes polynesiensis* também são capazes de transmitir o DENV em determinadas circunstâncias. As duas principais espécies de vetores são encontradas em ambientes diferentes, sendo que o *Ae. aegypti* é bastante adaptado ao meio urbano, e o *Ae. albopictus* é aos meios rurais ou semi-urbanos. Da mesma forma, o ciclo de transmissão da dengue acontece em dois cenários diferentes - o urbano, onde é endêmico, e circula entre mosquitos e seres humanos; e o selvagem (floresta) onde a transmissão acontece entre mosquitos e primatas não humanos. No entanto, destaca-se que a manutenção da epidemia na população humana não requer um ciclo zoonótico para sustentar vetores infectados (WHITEHEAD et al, 2007; SIMMONS et al, 2012; YACOUN; MONGKOLSAPAYA; SCREATIN, 2016), ou seja, o ciclo urbano independe do ciclo selvagem. Os mosquitos urbanos vivem próximos da habitação humana, a fêmea (que transmite a dengue durante a hematofagia)

tem preferência por sangue humano e a oviposição acontece em acúmulos artificiais de água (tanques, pneus, vasos de planta etc.) (JANSEN; BEEBE, 2010), demonstrando extrema adaptação do vetor ao meio modificado pelo homem. Assim, o aumento das áreas ocupadas por cidades, associado ao aumento da temperatura global favoreceram o amplo espalhamento deste mosquito (MOUSSON et al, 2005).

Ainda, a dengue não é a única arbovirose que este mosquito é capaz de transmitir. O *Ae. aegypti* é também responsável pelo ciclo urbano da febre amarela, além de transmitir zika vírus (ZIKV) - dois componentes do gênero *Flavivirus* - e chikungunya (CHIKV) (BRASIL, 2019b), um vírus pertencente ao gênero *Alphavirus*. Estas doenças apresentam outras semelhanças, além do mesmo vetor. A sintomatologia das infecções por DENV, ZIKV e CHIKV são muito parecidas, com febre, dores generalizadas, cefaleia e *rash* cutâneo. Destaca-se que DENV e ZIKV podem apresentar acometimento de sistema nervoso central (THOMAS et al, 2015) e infecção congênita – duas complicações clínicas compartilhadas com outros *Flavivirus* (CDC, 2004).

O controle dos mosquitos faz parte das medidas que buscam impedir a disseminação da dengue e das demais arboviroses.

2.1.2 Origem e disseminação

Apesar de existirem relatos em documentos chineses de 610 d.C. relatando uma doença que pode ser dengue, pela proximidade clínica com Febre Chikungunya, e por algumas evidências sugerirem que a introdução deste vírus na população humana é mais recente, considera-se que as primeiras epidemias bem documentadas, e, portanto, que podem ser devidamente atribuídas a dengue, ocorreram em 1779-1780 (BARRETO; TEIXEIRA, 2008). Neste período, os registros apontam surtos simultaneamente na Ásia, África e América do Norte, sugerindo que tanto vírus quanto mosquito já apresentavam distribuição mundial nos trópicos por mais de 200 anos (FARES, 2014). Contudo, mesmo existindo registros de epidemias por séculos, apenas em 1943 e 1945 foram isolados os sorotipos 1 (DENV-1), no Japão, e 2

(DENV-2), no Havaí, respectivamente (BARRETO, TEIXEIRA, 2008; MESSINA, 2014).

Nos primeiros relatos, os períodos entre as epidemias eram longos (10-40 anos) pois a disseminação do mosquito e do vírus estavam condicionadas a concentrações populacionais. Contudo, as mudanças socioeconômicas que emergiram após a Segunda Guerra Mundial criaram condições propícias para disseminação do principal vetor e da infecção por dengue. A partir da década de 70, a descontinuação da Campanha de Erradicação do *Ae. aegypti*, favoreceu ainda mais a disseminação do mosquito e diversas regiões do globo assistiram epidemias sequenciais com intervalos mais curtos entre cada uma (GLUBER; CLARK, 1995). Desde então, apesar dos esforços para controle do vetor, observa-se um comportamento endêmico, que tem se intensificado nos últimos anos (YACOUB; MONGKOLSAPAYA; SCREATIN, 2016; BACK; LUNDKVIST, 2013; MESSINA, 2014).

Antes da década de 70, apenas nove países haviam relatado grandes epidemias de dengue (GUO, 2017) e 5 países, todos localizados na Ásia, haviam relatado quadros de febre hemorrágica por dengue (FHD) (BARRETO; TEIXEIRA, 2008). Nessa época, nas Américas, o DENV-2 era o sorotipo predominante, apesar de existirem registros de circulação local de DENV-3 na Colômbia e no Porto Rico. Em 1977, ocorreu a introdução de DENV-1, causando uma grande epidemia em diversos países da América Central e do Sul. O ano de 1981 foi marcado por epidemias decorrentes da introdução de novos sorotipos, o DENV-4 nas ilhas do caribe, e uma cepa originária do sudeste asiático de DENV-2 que foi responsável pela primeira epidemia de FHD nas Américas, em Cuba. Esta cepa de DENV-2 se espalhou rapidamente para Venezuela, Colômbia, Brasil, Guiana Francesa, Suriname e Porto Rico (GLUBER; CLARK, 1995; HALSTED, 2006).

Entre 1994 e 1995, uma cepa asiática de DENV-3 (diferente da cepa americana que circulou na década de 70) foi introduzida causando epidemias na Nicarágua, no Panamá e na Costa Rica (GLUBER; CLARK, 1995). A partir da década de 1990, as Américas passaram a se destacar no número de casos,

contribuindo para metade de todos os casos de infecção por dengue no mundo (BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

As epidemias relatadas entre 1990 e 2015 foram avaliadas por uma metanálise que evidenciou sua intensificação nos últimos anos, sendo que quase a metade das epidemias descritas neste período aconteceram após o ano de 2010 (42,7%). Os países mais atingidos são Índia, China e Brasil (GUO et al, 2017).

Em 2019, nas Américas vivenciou-se a maior epidemia desta região que se tem registro, superando o número de casos relatados em 2015-2016. Foram registrados 3.139.335 casos de dengue, 71% do total de notificados no Brasil. Atualmente, no Brasil, na Guatemala e no México os 4 sorotipos circulam, proporcionando epidemias com mais de um sorotipo (OPAS, 2020).

2.1.3 Dengue no Brasil

Existem relatos e registros históricos da circulação prévia tanto do mosquito quanto da dengue no Brasil (BRAGA; VALLE, 2007; MACIEL, SIQUEIRA JÚNIOR, MARTELLI, 2008), porém após um breve período de erradicação do *Ae. aegypti* e ausência de casos identificados de dengue, em 1977 o mosquito voltou a circular no Brasil, e apenas na década de 80 é que ocorreu a reintrodução da dengue, sendo observada em dois momentos (RODRIGUEZ-BARRAQUER et al, 2011) descritos a seguir.

A primeira evidência de circulação do DENV foi em 1982 quando os sorotipos DENV -1 e DENV - 4 foram isolados em Boa Vista (Roraima). Contudo, essa primeira reintrodução não se dispersou em todo o país, o que só veio a acontecer, num segundo momento, em 1986 com a introdução do DENV-1 na região metropolitana do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro). Naquele momento, a circulação do mosquito (e do vírus) encontrou condições favoráveis para a disseminação, como ampla circulação de pessoas entre os municípios, incluindo a capital do estado, Rio de Janeiro, que é também um polo de turismo nacional (BARRETO; TEIXEIRA, 2008; NOGUEIRA; ARAÚJO; SCHATZMAYR, 2007).

Em 1990 observou-se a introdução do DENV-2 e primeiros registros de casos de FHD. No começo da década de 90 as epidemias de dengue ficaram restritas aos estados do Rio de Janeiro, Ceará, Alagoas e Pernambuco. Nos anos subsequentes, alcançou outras áreas do território nacional, com circulação concomitante de DENV-1 e DENV-2 (BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

Em 2001, no Rio de Janeiro, aconteceu a introdução do DENV-3, sendo esse responsável pela epidemia de 2002, em que houve aumento das hospitalizações e 150 óbitos. Após 2002, o Brasil apresentou uma redução do número de casos, até que em 2005 estes voltaram a crescer. Em 2007 o DENV-2 voltou a circular no país, e em 2008 uma nova, e grande epidemia foi registrada. Neste ano, 561 óbitos foram registrados e relacionados ao DENV-2 (NUNES et al, 2019).

A cada epidemia, observa-se um aumento no número de notificações, e entre 2006 e 2007 foi possível identificar mudanças nos padrões que a doença apresentava no Brasil. Até 2006 predominavam os casos entre 20 e 40 anos, e em 2007, 53% dos casos ocorreram em menores de 15 anos (WUNDERLICH; ACUÑA-SOTO; ALONSO, 2017). Além disso, a partir de 2007, foram registrados aumento dos casos graves e maior participação de cidades com menos de 100 mil habitantes (MACIEL, SIQUEIRA JÚNIOR, MARTELLI, 2008).

Ainda, em 2010 registraram-se diversas epidemias em 21 estados brasileiros, com a circulação dos 4 sorotipos, e reemergência do DENV-4 no Norte do país (FARES et al, 2015). Os anos de 2013 e 2015 foram marcados pelo aumento do número de casos. Em 2015, foram 1.649.008 casos notificados, 2 vezes mais que em 2014, com 986 óbitos confirmados (NUNES et al, 2019).

Um estudo que avaliou os impactos das epidemias no Brasil entre 2000 e 2015 estimou aumento da mortalidade por dengue (de 0,04/100 mil habitantes para 0,24/100 mil habitantes) (ARAÚJO et al, 2017). Observa-se no QUADRO 1, que este dado é semelhante aos dados encontrados nos Boletins Epidemiológicos disponibilizados pelo Ministério da Saúde.

QUADRO 1 – PRINCIPAIS EPIDEMIAS NO BRASIL DESDE A REINTRODUÇÃO DA DENGUE EM 1981.

Ano	N total de casos	Incidência (casos/100mil hab)	N total de óbitos	Mortalidade (óbitos/100mil hab)	Sorotipo prevalente
1998	507.715	299,0	10	0,006	1
2002	696.472	398,9	150	0,008	3
2008	632.680	333,7	561	0,292	2
2010	1.011.548	530,3	656	0,336	4
2015	1.649.008	813,1	986	0,483	1
2019	1.544.987	735,2	782	0,371	2/1

Fonte: BRASIL, 2019; BRASIL, 2020; ARAÚJO et al, 2017; NUNES et al, 2019.

2.2 DENGUE NO PARANÁ

2.2.1 O estado do Paraná

Segundo dados do censo de 2010, o estado do Paraná apresenta uma população de pouco mais que 10 milhões de pessoas. No estado, predomina a população jovem, vivendo em áreas urbanas, e com distribuição bastante homogênea entre homens e mulheres, sendo observado discreto predomínio de mulheres, fato relacionado a maior expectativa de vida das mulheres (IBGE, 2010).

A taxa de fecundidade que apresentou discreto aumento no início dos anos 2010, mas atualmente apresenta tendência geral de queda, porém com diferenças entre os grupos etários. Entre mulheres jovens (até 29 anos), a taxa de fecundidade apresenta queda e entre as que apresentam de 30-49 anos um aumento, indicando maior ocorrência de gravidez em idades mais elevadas (PARANÁ, 2016b).

O estado do Paraná divide-se em 399 municípios, que são distribuídos em 22 Regionais de Saúde (RS) e estas são agrupadas em 4 macrorregionais – Leste, Norte, Noroeste e Oeste (PARANÁ, 2019a). Essas macrorregionais apresentam particularidades em relação a composição populacional, taxa de fecundidade, perfil socioeconômico, IDHM, além de diferenças no acesso a serviços de saúde.

FIGURA 1 – MACRORREGIONAIS DE SAÚDE, PARANÁ.



Fonte: PARANÁ, 2019a.

A macrorregional Leste, onde localiza-se a capital do estado, Curitiba, é a mais populosa, apresentando 48,2% da população do estado, além de apresentar a maior média de taxa de fecundidade (2,23). As demais macrorregionais, apresentam uma distribuição mais uniforme da população, com taxa de fecundidade próxima a 2,0 (ATLAS BRASIL).

Apesar da macrorregional Leste apresentar o maior número absoluto de leitos clínicos e de UTI, apresentam a menor distribuição de leitos por 100.000 habitantes, 40 leitos clínicos/100.000 habitantes. A distribuição de leitos de UTI é uniforme em todo o estado (IBGE; PARANÁ) (Quadro 2).

As quatro macrorregionais apresentam IDHM semelhantes em torno de 0,70, porém com a macrorregional Leste apresentando um menor IDHM (0,68), ligeiramente inferior. (ATLAS BRASIL) (Quadro 2).

Quadro 2 – Características sociodemográficas das macrorregionais de saúde do Paraná.

Macrorregional	População hab. (%)	Leitos Clínicos (n/100.000hab)	Leitos UTI (n/100.000hab)	Taxa de fecundidade média 2010	IDHM méd 2010
LESTE	4.961.889 (48,23)	2006 (40)	424 (9)	2,23	0,68
OESTE	1.846.073 (17,94)	1622 (88)	160 (9)	1,99	0,71
NOROESTE	1.661.013 (16,14)	1402 (84)	165 (10)	1,97	0,71
NORTE	1.819.461 (17,68)	1889 (104)	161 (9)	2,04	0,70

(FONTE: IBGE, ATLAS BRASIL, PARANÁ)

2.2.2 Dengue no Paraná

As diferentes regiões brasileiras apresentam variações locais da epidemia de dengue. Na região Sul, apenas o Paraná havia registrado casos autóctones até 2006 (NOGUEIRA; ARAÚJO; SCHATZMAYR, 2007). O estado do Paraná registra seus casos a partir das notificações pelo Sistema de Informação e Agravos de Notificação (Sinan), e periodicamente os dados consolidados são apresentados em Informes Técnicos. A Secretaria Estadual de Saúde disponibiliza para consulta em sua página na internet os informes a partir de 2008. Após o Informe Técnico nº24 da semana epidemiológica 29 de 2011 os dados relativos à dengue passaram a ser consolidados considerando o período que decorre entre a primeira semana de agosto de um ano (SE 31) e a última semana de julho do ano subsequente (SE 30) (PARANÁ, 2011a). Essa forma de agrupamento dos dados se justifica pelo comportamento da dengue no Brasil que apresenta uma sazonalidade relacionada com o verão e período de chuvas, com os primeiros casos surgindo em novembro e dezembro, e apresentando um pico entre março e abril (WUNDERLICH; ACUÑA-SOTO; ALONSO, 2017). Assim, com a divisão adotada em 2011, todos os casos de um mesmo verão, estão concentrados num mesmo período epidemiológico.

No estado do Paraná, foram considerados anos epidêmicos 2007, 2010, 2013, 2015, 2016, 2019. Os anos de 2013 e 2016 foram os anos com maior incidência de dengue, no período observado. Além da distribuição temporal, os casos de dengue apresentam uma distribuição territorial não homogênea, as macrorregionais Norte e Noroeste são as mais acometidas, contudo recentemente a macrorregional Oeste também apresentou elevada incidência.

QUADRO 3 – DENGUE NO PARANÁ, 2007 – 2019

Ano	Notificações	Dengue sem complicações	Dengue formas graves*
2007	27.225	25.842	42
2008	1.853	987	5
2009	1.608	940	8
2010	37.826	34.218	77
2011	28.898	28.695	106
2012	4.556	3.689	2
2013	65.872	59.087	101
2014	22.728	19.595	351
2015	45.656	41.437	706
2016	62.753	57.282	680
2017	2.216	873	12
2018	1.406	810	25
2019	44.931	40.175	842

*Formas Graves: Febre hemorrágica dengue, síndrome choque dengue, dengue com sinais de alarme, dengue grave.

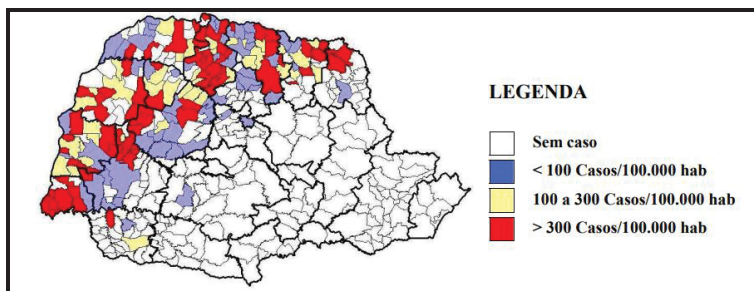
Fonte: DATASUS

Nos parágrafos abaixo, são apresentadas as características das principais epidemias do estado a partir de 2010, uma vez que o ano de 2007 não está disponível para consulta.

Em 2010, observa-se um aumento do número de casos a partir da 40ª SE (3 de outubro), relacionado a fatores determinantes, como alto índice de Infestação Predial (IIP). A incidência no estado foi de 310,07/100.000 habitantes. Neste ano, as Regionais de Saúde (RS) mais atingidas foram Foz do Iguaçu (9ª RS), Cascavel (10ª RS), Umuarama (12ª RS), Paranavaí (14ª RS), Maringá (15ª RS), Londrina (17ª RS), Jacarezinho (19ª RS), e Toledo (20ª RS). Das 22 RS apenas 15 apresentavam casos autóctones, distribuídos em

165 municípios. A menor incidência entre as RS com casos autóctones foi em Ivaiporã (22° RS) com 0,78/100.000 hab. e a maior foi em Foz do Iguaçu (9° RS) com 2.438,05/1000.000 hab. (PARANÁ, 2011b).

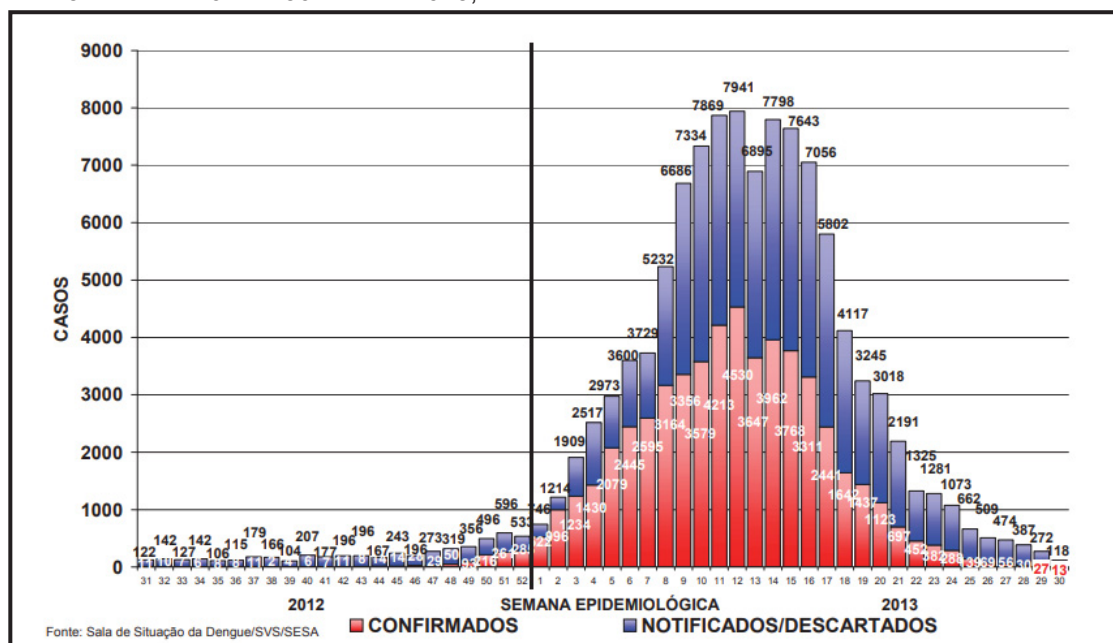
FIGURA 2: Classificação dos municípios segundo incidência por 100.000 habitantes, Paraná, 2010.



(FONTE: PARANÁ, 2011b)

A avaliação da epidemia de 2013, usou como base os dados da 31° SE de 2012 até a 30° SE de 2013 – que contemplam o verão de 2013, e que tiveram pico de incidência de casos entre a 8° e a 18° SE de 2013, e concentram a maior parte dos casos de dengue de 2013.

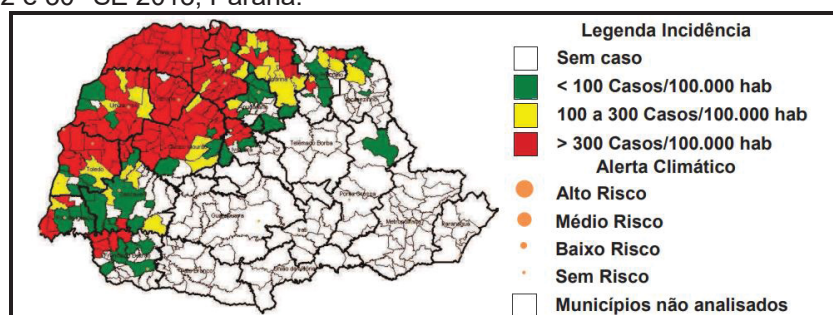
FIGURA 3: Incidência de notificações e de casos confirmados por semana epidemiológica, entre 31° SE de 2012 e 30° SE de 2013, Paraná.



(FONTE: PARANÁ, 2013).

Neste período epidemiológico, a incidência no estado foi de 498,62/100.000 hab., considerada alta (maior que 300) pelo MS. Entre as 22 RS, 15 apresentaram casos autóctones, distribuídos entre 213 municípios. Entre os municípios, a incidência variou de 18.117,7/100.000 hab. em Peabiru (11° RS – Campo Mourão) a 2,6/100.000 hab. em Juranda (11° RS – Campo Mourão). Observou-se um aumento dos casos em relação ao período epidêmico anterior (31° SE 2011 – 30° SE 2012), pois houve uma antecipação do momento epidêmico relacionado com maior número de municípios em epidemia, entre os municípios com casos autóctones, 132 municípios apresentaram incidência maior que 300 casos de dengue para cada 100.000 habitantes. As RS mais atingidas pela dengue neste período foram Paranavaí (14° RS), Campo Mourão (11° RS) e Cianorte (13° RS). A faixa etária mais acometida entre 20-49 anos, com predomínio entre as mulheres (PARANÁ, 2013).

FIGURA 4: Classificação dos municípios segundo incidência por 100.000 habitantes, entre 31° SE 2012 e 30° SE 2013, Paraná.

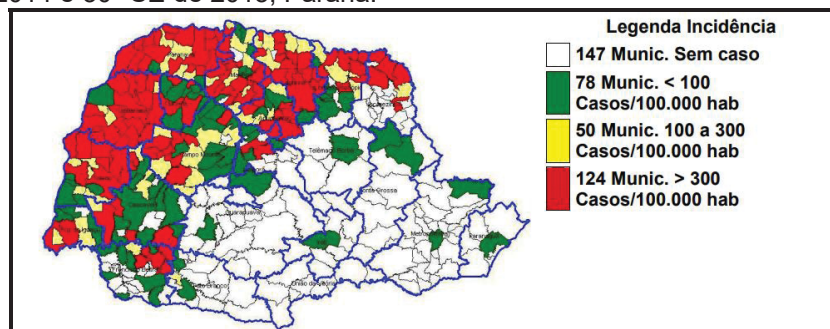


(FONTE: PARANÁ 2013).

A avaliação do ano de 2015 usou como base os dados referentes ao período epidemiológico entre 31° SE de 2014 e a 30° SE de 2015. O pico de incidência de casos deste período ocorreu entre a 8° e a 18° SE de 2015. A incidência do estado do Paraná foi de 306,45 casos/100.000 hab., e 21 das 22 RS apresentaram casos autóctones, distribuídas entre 305 municípios. Entre os municípios, a incidência variou de 0,11/100.000 hab. em Curitiba (2° RS – Metropolitana) até 18.377,13 / 100.000 hab. em São João do Caiuá (14° RS – Paranavaí). Entre as RS, Paranavaí (14° RS) apresentou maior incidência. A

faixa etária mais acometidas foi entre 20-49 anos, e observou-se discreto predomínio entre mulheres (PARANÁ, 2015).

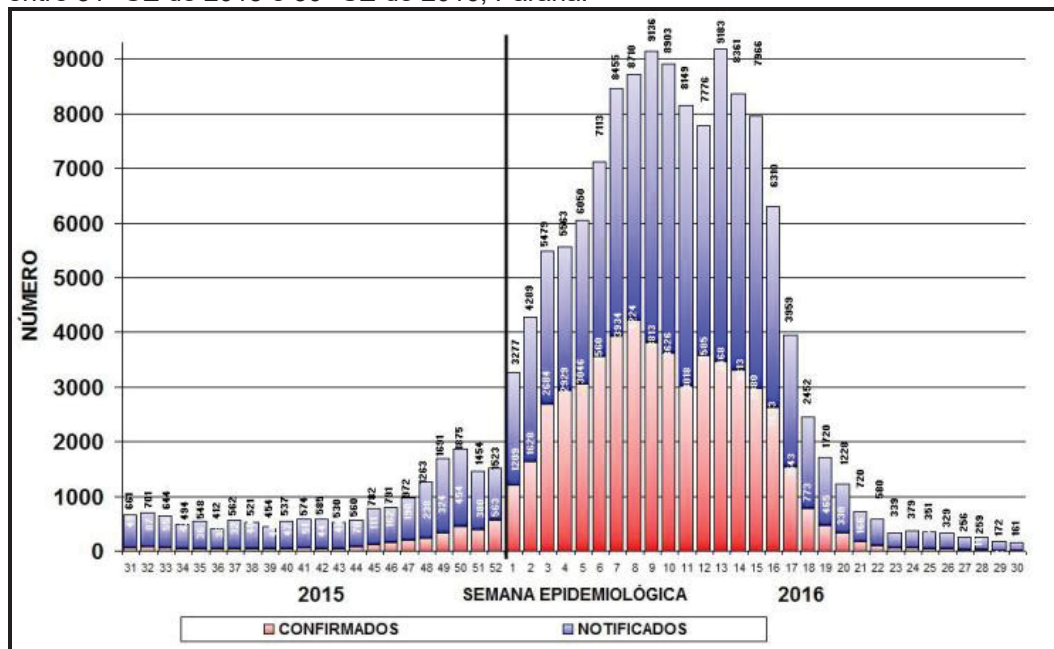
FIGURA 5: Classificação dos municípios segundo incidência por 100.000 habitantes, entre 31° SE de 2014 e 30° SE de 2015, Paraná.



(FONTE: PARANÁ, 2015).

A avaliação do ano de 2016 usou como base os dados referentes ao período epidemiológico entre 31° SE de 2015 e 30° SE de 2016. Este período é marcado por um pico de casos menos agudo que nos outros anos, sendo possível observar uma incidência elevada desde a 3° SE de 2016 e que se estende até a 16° SE deste ano.

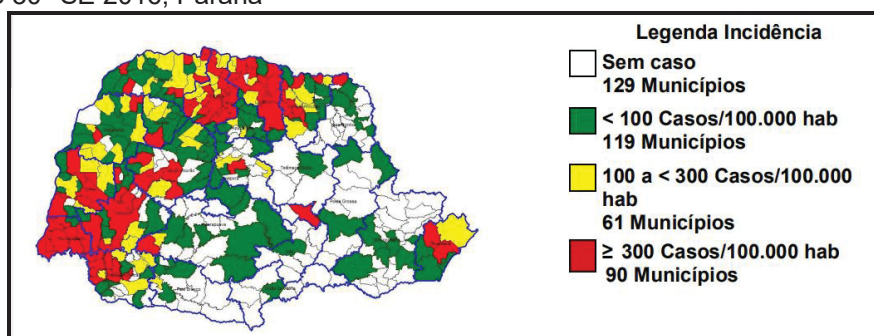
FIGURA 6: Incidência de notificações e de casos confirmados por semana epidemiológica, entre 31° SE de 2015 e 30° SE de 2016, Paraná.



(FONTE: PARANÁ, 2016c)

A incidência no estado do Paraná neste período foi de 472,17 casos/100.000 hab. Todas as RS apresentaram casos autóctones e 207 municípios, 35 municípios a menos que o período anterior. Entre as RS, a 1° RS – Paranaguá apresentou a maior incidência de casos, nesta regional, o município de Paranaguá apresentou uma incidência de 10.313,29 casos/100.000 hab. em Paranaguá (1° RS - Paranaguá); o município com menor incidência foi São José dos Pinhais (2° RS - Metropolitana) com 0,34 casos/100.000 habitantes. Também foi observado predomínio da faixa etária entre 20-49 anos e de mulheres entre os casos (PARANÁ, 2016c).

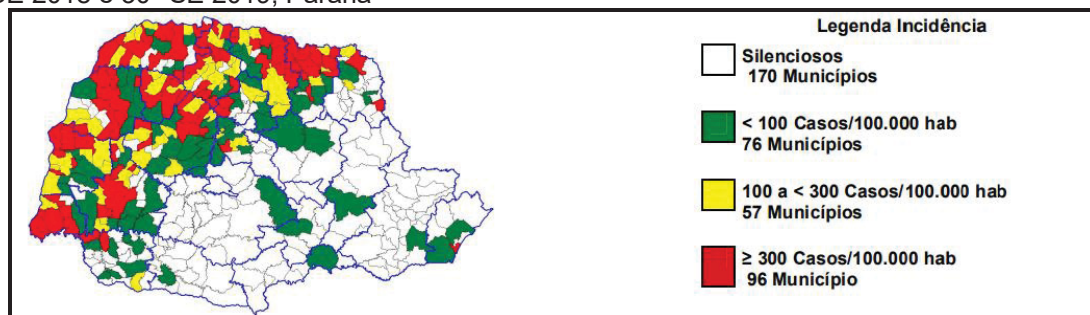
FIGURA 7: Classificação dos municípios segundo incidência por 100.000 habitantes, entre 31° SE 2015 e 30° SE 2016, Paraná



(FONTE: PARANÁ, 2016c).

A avaliação do ano de 2019 usou como base os dados referentes ao período entre 31° SE de 2018 e a 30° SE de 2019. A incidência neste período foi de 200,3 casos/100.000 hab., e todas as RS apresentaram casos autóctones, distribuídos em 262 municípios. Entre os municípios a incidência variou entre 5.241,56 casos/100.000 hab. em Uraí (18° RS – Cornélio Procópio) e 0,34/100.000 hab. em São José dos Pinhais (2° RS – Metropolitana). As RS com maior incidência foram Cianorte (13° RS), Foz do Iguaçu (9° RS) e Cornélio Procópio (18° RS). A faixa etária mais acometida foi entre 20-49 anos, com discreto predomínio dos casos entre mulheres (PARANÁ, 2019b).

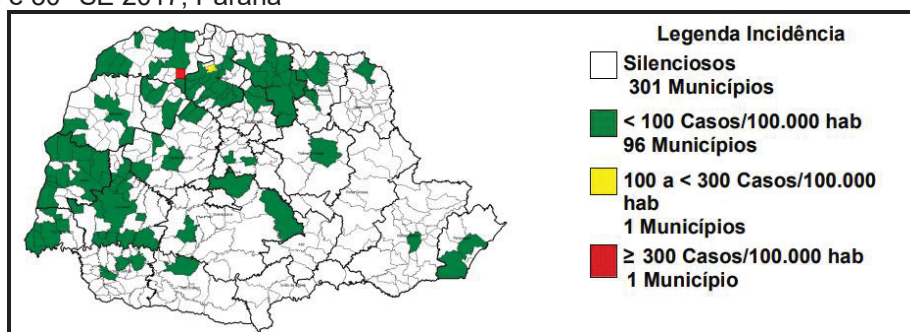
FIGURA 8: Classificação dos municípios segundo incidência por 100.000 habitantes, entre 31° SE 2018 e 30° SE 2019, Paraná



(FONTE: PARANÁ, 2019b)

Os anos de 2017 e 2018 não são anos epidêmicos, porém estão incluídos no período de abrangência deste estudo. Para avaliação do ano de 2017, avaliou-se o período epidemiológico entre a 31° SE de 2016 e a 30° SE de 2017. Neste período a incidência de dengue no estado foi de 5,91 casos/100.000 habitantes. Entre as RS, 19 apresentaram caos autóctones, distribuídos entre 126 municípios. A incidência entre os municípios variou entre 420,76 casos/100.00 hab. em Tamboara (14° RS – Paranavaí) e 0,16 casos/100.000 hab. em Curitiba (2°RS – Metropolitana). A RS com maior incidência foi Maringá (15°) (PARANÁ, 2017).

FIGURA 9: Classificação dos municípios segundo incidência por 100.000 habitantes, entre 31° SE 2016 e 30° SE 2017, Paraná

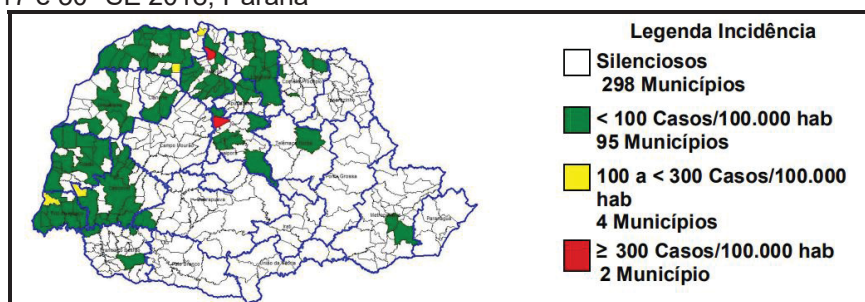


(FONTE: PARANÁ, 2017).

Para avaliação de 2018, os dados incluídos correspondem ao período entre a 31° SE de 2017 e a 30° SE de 2018. Neste período a incidência dengue no estado foi de 8,24 casos/100.000 habitantes. Entre as 22 RS, apenas 14 apresentavam casos autóctones, distribuídos em 101 municípios. A incidência entre os municípios variou entre 1.492,54 casos/100.00 hab. em Lobato (15°

RS - Maringá) e 0,21 casos/100.000hab em Curitiba (2° RS – Metropolitana). A RS com maior incidência foi Ivaiporã (22°) (PARANÁ, 2018). Nestes dois anos, o predomínio de casos entre 20-49 anos e entre mulheres se manteve, como nos anos epidêmicos (PARANÁ, 2017; PARANÁ, 2018).

FIGURA 10: Classificação dos municípios segundo incidência por 100.000 habitantes, entre 31° SE 2017 e 30° SE 2018, Paraná



(FONTE: PARANÁ, 2018).

2.3 FORMAS CLÍNICAS E CLASSIFICAÇÃO DA OMS

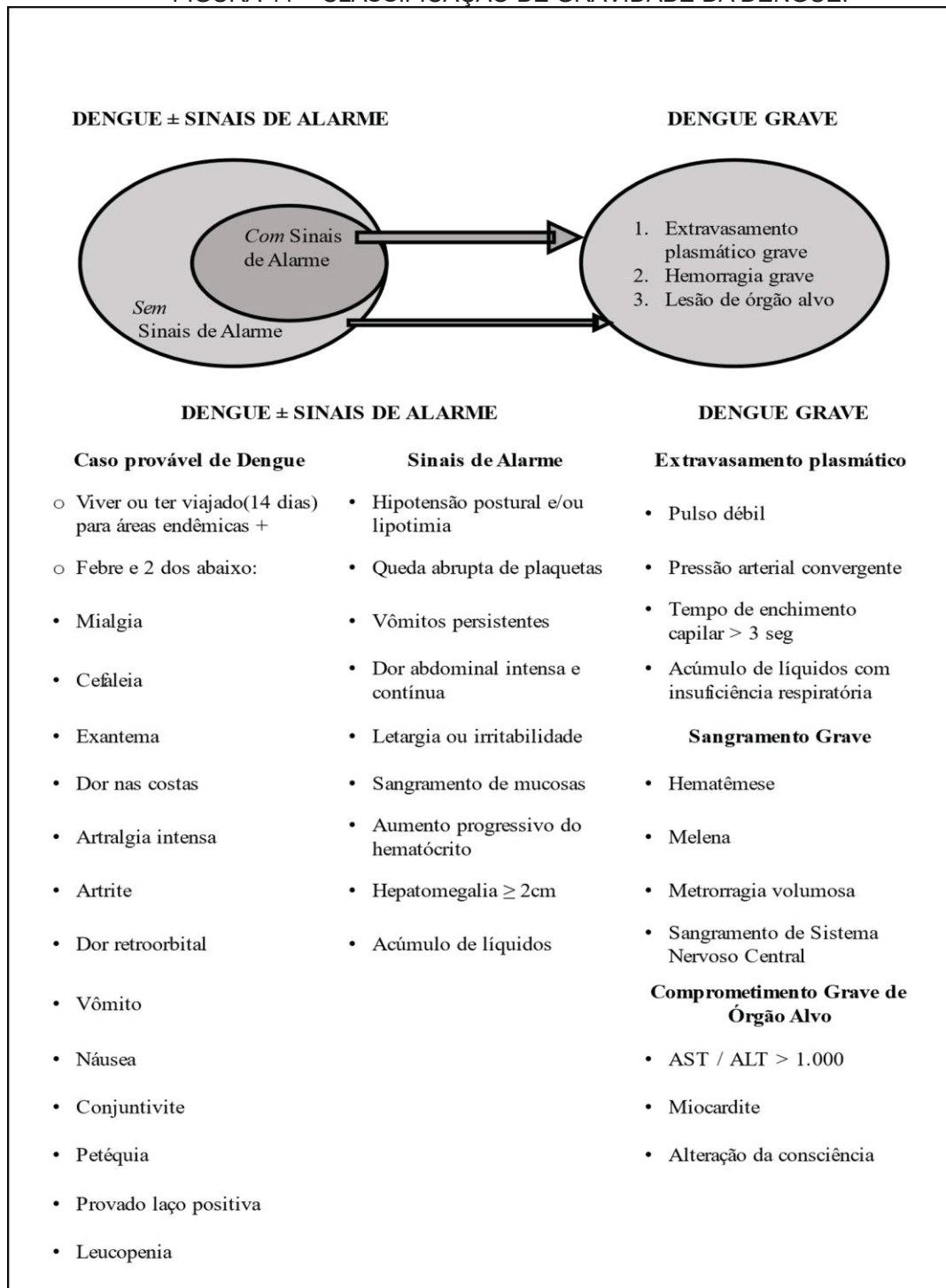
Dengue é uma síndrome febril-hemorrágica com grande variabilidade clínica, podendo cursar com casos assintomáticos ou com sintomas leves e, também, com quadros graves e até óbito (THOMAS, et al, 2015). Frequentemente, a forma grave de dengue pode ser evitada a partir do manejo clínico adequado. Triagem e classificação adequada, instituição de medidas de forma precoce são a chave para evitar a evolução para complicações da doença (BRASIL, 2019b; OMS, 2009).

Anteriormente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classificava dengue sintomática em febre indiferenciada, febre dengue, dengue hemorrágica/FHD. A dengue hemorrágica era, ainda, classificada em 4 níveis de gravidade, sendo que os níveis 3 e 4 eram definidos como síndrome do choque dengue. Essa classificação era criticada, pois nem todas as formas de dengue se encaixavam nessas definições, atrasando diagnóstico e ação (OMS, 2009), e a divisão das formas clínicas em definições fechadas não traduzia de forma fiel a dinamicidade da evolução clínica da infecção por dengue.

A experiência clínica sugere que as diversas formas clínicas compõem um espectro com sobreposições, e não fases distintas (MULIK; DAD;

BUHMAID, 2021), ainda assim, na apresentação clínica é possível distinguir dois padrões de doença distintos em relação a potencial de gravidade, identificados como *dengue* e *dengue grave* (OMS, 2009). No entanto, a classificação clínica proposta pela OMS em 2009, por questões práticas, divide a forma clínica *dengue* em dois grupos a partir da presença de manifestações precoces sugestivas de gravidade, criando a categoria de *dengue com sinais de alarme* (DSA) (FIGURA 11). Essa classificação foi adotada pelo Ministério da Saúde, para notificação e divulgação dos dados, em 2014 (BRASIL, 2014).

FIGURA 11 – CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE DA DENGUE.



Fonte: Adaptado de OMS, 2009.

2.3.1 Resposta imune e gravidade

A patogenicidade da infecção por dengue é bastante complexa. Por se tratar de um vírus capaz de infectar apenas primatas (humanos e não humanos), o uso de um modelo animal para estudos é bastante limitado, e grande parte do conhecimento sobre resposta imune protetora e patológica são decorrentes de estudos epidemiológicos e clínicos (ROTHMAN, 2011).

A gravidade do quadro clínico é impactada por diversos fatores como idade, sexo e características genéticas do hospedeiro, além do sorotipo e genótipo viral. Entre as possíveis explicações sobre o desenvolvimento de formas mais graves da infecção por dengue está a associação de alguns sorotipos específicos com maior replicação viral. A presença de uma carga viral mais elevada pode originar uma resposta imune mais intensa, desencadeando mais inflamação e gravidade (VAUGHN et al, 2000). Além disso, a ocorrência de infecções prévias por dengue e outros flavivírus, intervalo entre as infecções e ordem dos sorotipos adquiridos (WHITEHEAD et al, 2007; HALSTED, 1980; BACK; LUNDKVIST, 2013) também podem contribuir para a ocorrência de uma resposta imune exacerbada.

Uma das explicações veio da observação que as formas graves da doença são mais frequentes em indivíduos que adquirem dengue pela segunda vez (YUNG et al, 2015). De forma geral, a resposta imune adaptativa à infecção por dengue contribui para a resolução da infecção e, apesar de ter um papel maior na proteção da reinfeção precocemente, contraditoriamente potencializa o desenvolvimento de formas graves da doença, quando a reinfeção é mais tardia (HALSTED, 2016). Isso porque, após a primeira infecção, o hospedeiro pode produzir anticorpos neutralizantes de forma robusta apenas para o mesmo sorotipo da primo-infecção, e não de forma duradoura contra outros sorotipos. A produção de anticorpos não neutralizantes heterotípicos parece facilitar a entrada do vírus nos monócitos potencializando a viremia portanto agravando a infecção por dengue. Assim, a infecção por um determinado sorotipo confere imunidade duradoura para aquele sorotipo

específico, e transitória para os demais. Se a segunda infecção acontece quando ocorre a redução dos níveis séricos desses anticorpos neutralizantes, a imunidade cruzada potencializa a entrada e, conseqüentemente, a replicação viral (*antibody-dependent enhancement* - ADE). Esse fenômeno é usado para explicar a maior gravidade de uma segunda infecção (WHITEHEAD et al, 2007; HALSTED, 1980; HALSTED, 2016).

Além disso, durante uma segunda infecção, a capacidade de resposta celular dos linfócitos B e T de memória é mais imediata do que de linfócitos *naïve*. De forma semelhante ao que acontece com outras infecções virais (influenza, hantavírus etc.), após uma segunda exposição à dengue, os linfócitos T de memória, produzidos durante uma infecção anterior, ao entrar em contato com um patógeno ligeiramente diferente, estimulam a produção de mais linfócitos T que não são específicos para esta nova infecção. Esta resposta, conhecida como o *pecado antigênico original*, por não apresentar sucesso na eliminação do patógeno, acaba por produzir uma quantidade excessiva de citocinas inflamatórias (tempestade de citocinas) e ocasionando maior gravidade de doença (ROTHERMAN, 2011; MIDGLEY, 2011).

Nenhum dos fenômenos descritos acima é capaz de explicar isoladamente a fisiopatologia das formas graves da infecção por dengue, o mais provável é que a tempestade de citocinas, responsável pela gravidade, possa ser desencadeada por múltiplos fatores.

2.3.2 Gravidade e grupos de risco

A infecção por DENV apresenta período de incubação que pode variar entre 4 e 10 dias, após este período, inicia-se o período de viremia, que inicia 1 dia antes da manifestação dos sintomas, e perdura até o 5º dia dos sintomas. Durante toda a viremia o homem pode infectar o mosquito. Entre os indivíduos infectados por dengue, aproximadamente um quarto evoluem com sintomas, e entre estes 5% apresentam o espectro mais grave da doença (MULIK; DAD; BUHMAID, 2021). Os casos sintomáticos podem apresentar 3 fases clínicas: febril, crítica e de recuperação (BRASIL, 2016a; BRASIL, 2019a).

A Fase Febril é a de início dos sintomas, marcado pela presença de febre, geralmente acima de 38°C, com duração entre 2 e 7 dias, de início abrupto, associada a outros sintomas como cefaleia, adinamia, mialgia, artralgia e dor retro-orbitária. Ainda podem estar presentes anorexia, náuseas, vômitos e diarreia. Grande parte das pessoas com dengue apresenta um exantema maculopapular, que pode ser pruriginoso, que atinge face, tronco e membros, não poupando regiões palmo-plantares. A maioria dos pacientes apresenta um quadro autolimitado, evoluindo com recuperação progressiva, melhora do estado geral e do apetite (BRASIL, 2016a; BRASIL, 2019b; THOMAS et al, 2015).

Para os pacientes que evoluem com formas mais graves da dengue, a defervescência (declínio da febre), entre o 3° e o 7° dias dos sintomas, marca o início da fase crítica, quando alguns pacientes passam a apresentar aumento da permeabilidade capilar, com extravasamento plasmático, que caso não sejam revertidos, podem levar ao choque, por isso os sinais que indicam precocemente a presença de extravasamento plasmático sinalizam aqueles com potencial para desenvolvimento de dengue grave (BRASIL, 2016a).

Os casos de dengue grave são marcados por sangramento grave, disfunção de órgãos, ou extravasamento de plasma em grande quantidade, que atingindo valor crítico, pode levar ao choque. Geralmente, esta forma clínica se instala entre o 4° e o 5° dia após a presença dos sinais de alarme. O choque evolui em média em 24 horas (BRASIL, 2016a; BRASIL, 2019b).

Em alguns casos pode ocorrer hemorragia massiva sem choque, frequentemente associados à presença de condições predisponentes (doença ácido péptica). O comprometimento de órgãos pode acontecer concomitantemente com o extravasamento plasmático ou choque, levando a quadros de hepatite, encefalite ou miocardites (BRASIL, 2016a; BRASIL, 2019b; THOMAS et al, 2015).

Após a fase crítica, ocorre a absorção gradual do conteúdo extravasado, com melhora do estado geral, estabilização hemodinâmica, recuperação do débito urinário e recuperação do apetite. Neste momento, alguns pacientes apresentam um *rash* cutâneo. Nesta fase podem surgir outras

complicações clínicas não diretamente associadas com a infecção por dengue (ex. infecções bacterianas) (BRASIL, 2016a; BRASIL, 2019b).

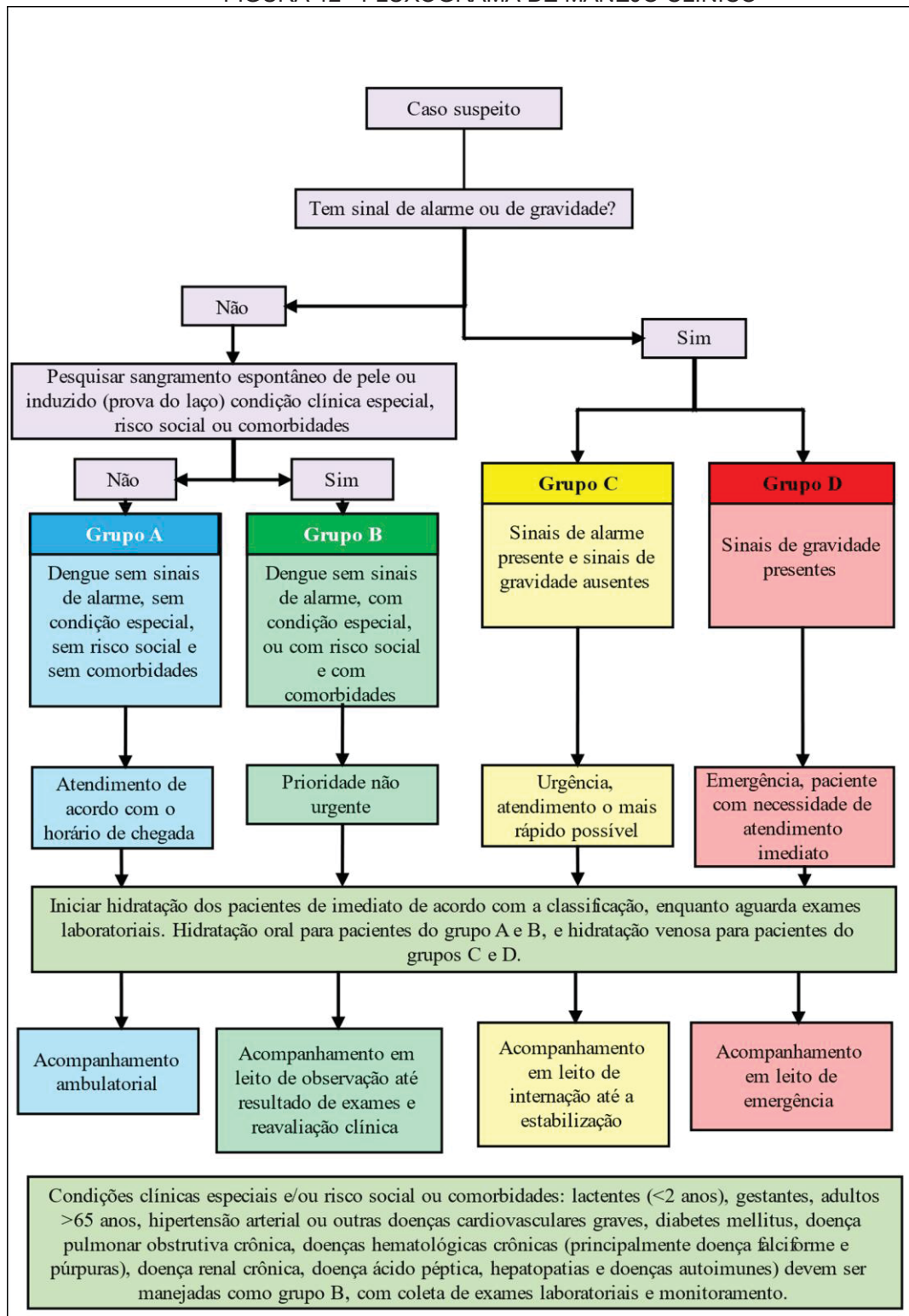
Crianças, principalmente as menores de 2 anos, podem apresentar sintomatologia inespecífica, tornando o conhecimento da epidemiologia local ainda mais preponderante no diagnóstico. Além disso, o agravamento é mais súbito que no adulto e os sinais de alarme não são facilmente identificados. Assim como as crianças, os idosos apresentam alterações fisiológicas que os tornam mais vulneráveis à infecção por dengue. Algumas comorbidades como diabetes mellitus, anemia falciforme e hipertensão também são associadas a maior gravidade (BRASIL, 2016a; BRASIL, 2019b; BACK; LUNDKVIST, 2013).

As gestantes devem ser tratadas conforme a classificação inicial, porém necessitam de maior vigilância, visto que a dengue na gestação está associada com maior risco de sangramento obstétrico, de óbito da gestante, além de prematuridade, baixo peso ao nascer, óbito fetal e transmissão materno-fetal da dengue (BRASIL, 2016a; CARROLL; TOOVEY; GOMPEL, 2007).

2.3.3 Manejo clínico baseado na classificação de risco

Não existe uma medicação específica para tratamento da dengue. O manejo clínico dos pacientes com infecção por dengue baseia-se na reposição volêmica adequada para cada estadiamento e outras medidas de suporte individualizadas. Na triagem os pacientes sintomáticos são classificados em 4 grupos conforme a presença de sinais de alarme e/ou de dengue grave. Para cada grupo o ambiente de cuidados, a necessidade de realização de exames laboratoriais, internamento e tanto volume quanto via de administração da hidratação são determinados pela identificação a qual grupo o paciente pertence, conforme a figura abaixo (BRASIL, 2016a).

FIGURA 12 - FLUXOGRAMA DE MANEJO CLÍNICO



Fonte: Brasil, 2016a.

Lactentes e/ou crianças menores de 2 anos, gestantes, adultos acima de 65 anos, hipertensão arterial ou outras doenças cardiovasculares graves, diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças hematológicas crônicas (principalmente doença falciforme e púrpuras), doença renal crônica, doença ácido péptica, hepatopatias e doenças autoimunes, por serem consideradas condições especiais e/ou de risco social, e devem ser manejadas como grupo B, com coleta de exames laboratoriais e monitoramento (BRASIL, 2016a).

Visto que os sintomas das formas clínicas autolimitadas e potencialmente graves são indiferenciáveis no início, o monitoramento e a reavaliação precoce são fundamentais para agir quando há mudança da evolução dos pacientes. A hospitalização deve ser considerada à critério médico (BRASIL, 2016a).

QUADRO 4 – CRITÉRIOS DE HOSPITALIZAÇÃO PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE

Critérios de hospitalização pelo Ministério da Saúde
• Presença de sinais de alarme ou de choque, sangramento grave ou comprometimento grave de órgão (grupos C e D); • Recusa de ingestão de alimentos ou líquidos; • Comprometimento respiratório: dor torácica, dificuldade respiratória, diminuição do murmúrio vesicular ou outros sinais de gravidade; • Impossibilidade de seguimento ou retorno à unidade de saúde; • Comorbidades descompensadas como diabetes mellitus, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, uso de dicumarínicos, crise asmática etc.; • Outras situações a critério clínico

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2016a.

2.4 BANCO DE DADOS SINAN

No Brasil a dengue é uma doença de notificação obrigatória. O instrumento coleta de dados e de acompanhamento dos casos é a Ficha de Notificação de Dengue e Febre Chikungunya (BRASIL, 2016a). Os dados coletados alimentam o banco de dados do Sinan. A ficha de notificação

contempla dados socioeconômicos, clínicos, laboratoriais e de evolução dos casos notificados. A pesquisa do estado gestacional compõe a ficha de notificação desde 2006 (MACHADO et al, 2013). A notificação compulsória, e todo óbito suspeito deve ser notificado em 24 horas. Recomenda-se que os casos suspeitos sejam notificados e investigados durante o período de internamento / vigência da infecção (BRASIL, 2019b).

QUADRO 5 – DEFINIÇÃO DE CASOS SUSPEITO, CONFIRMADO E DESCARTADO PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE

Casos Suspeito
Pessoa que viva ou tenha viajado nos últimos 14 dias para área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha presença de <i>Aedes aegypti</i> e que tenha febre, usualmente entre 2 e 7 dias, e apresente duas ou mais das seguintes manifestações: náuseas, vômitos, exantema, mialgias, cefaleia, dor retro-orbital, petéquias ou prova do laço positiva e leucopenia deve ser notificada. A presença de pelo menos 1 sinal ou sintomas de alarme, ou de dengue grave já classifica os casos suspeitos nos respectivos grupos. Nas crianças, por estas apresentarem sintomas inespecíficos, pode-se considerar caso suspeito de dengue toda criança que resida ou tenha viajado para área com transmissão de dengue, com quadro febril agudo, entre 2 e 7 dias, e sem foco de infecção definido.
Caso Confirmado
É aquele que atende à definição de caso suspeito de dengue e que foi confirmado por um ou mais dos seguintes testes laboratoriais e seus respectivos resultados: 1. ELISA NS1 reagente; 2. Isolamento viral positivo; 3. RT-PCR detectável (até o 5o dia de início de sintomas da doença); 4. Detecção de anticorpos IgM ELISA (a partir do 6º dia de início de sintomas da doença); 5. Aumento ≥ 4 (quatro) vezes nos títulos de anticorpos no PRNT ou teste IH, utilizando amostras pareadas (fase aguda e convalescente).
Caso Descartado
Os casos em que a investigação laboratorial, realizada em momento oportuno e com técnica adequada, resultou negativa e/ou positiva para outra doença, ou naqueles em que não foi possível realizar testes diagnósticos, mas que a investigação clínica e epidemiológica sugere outro diagnóstico. Além disso, em função da prova cruzada entre DENV e ZIKV, os casos com duas sorologias negativas ou PRNT negativo, principalmente em gestantes, casos graves e óbitos devem ser descartados.

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2019b.

Os casos devem ser encerrados até 60 dias após a notificação, os dados informados durante a notificação subsidiam o diagnóstico final. Nas regiões que vivenciam um período epidêmico (número de casos superior a 300/100.000 habitantes), quando for impossível realizar a investigação de todos os casos no período determinado, dispensa-se a realização de testes laboratoriais diagnósticos, sendo autorizado o encerramento dos casos por critério clínico-epidemiológico. Nessas ocasiões, deve-se priorizar casos de uma nova área, casos graves, casos atípicos, gestantes, recém-nascidos de mães que apresentaram viremia durante a gestação para a realização de investigação laboratorial. Todos os casos com manifestações neurológicas, e óbitos devem ser submetidos a exames diagnósticos (BRASIL, 2019b).

Os testes laboratoriais disponíveis para investigação diagnóstica são: a pesquisa de anticorpos IgM anti-Dengue (sorologia) através do método ensaio imunoenzimático (ELISA), o teste de neutralização por redução de placas (PRNT); a inibição da hemaglutinação (IH); a pesquisa de antígeno NS1, também por metodologia ELISA; anatomopatológico seguido de pesquisa de antígenos virais por imuno-histoquímica (IHQ), testes de isolamento viral (inoculação em células), e pesquisa de genoma do vírus da dengue por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR). Além destes testes, uma opção cada vez mais utilizada são os testes rápidos que usam metodologia de imunocromatografia de fluxo lateral. Estes testes pesquisam a presença de antígenos NS1, e são considerados testes de realização precoce, com janela ideal entre o 1° e o 3° dia após o início dos sintomas (BRASIL, 2015). Os testes de isolamento viral e RT-PCR devem ser realizados quando o paciente procura atendimento antes do 5° dia do início dos sintomas, e a pesquisa de anticorpos após o 6° dia e caso a pesquisa direta seja negativa, uma nova amostra para sorologia deve ser coletada (BRASIL, 2019b). Como a investigação laboratorial não é mandatória, e como o tipo de teste realizado é determinado pelo tempo de sintomas (amostra coletada conforme oportunidade) os dados referentes aos sorotipos são por amostragem. Durante a investigação de um caso notificado, o encerramento por critério laboratorial utiliza o resultado do exame laboratorial considerando o

tempo decorrente entre o início dos sintomas e coleta de amostra. Casos que evoluem para óbito também podem ser confirmados por realização de anatomopatológico, seguidos de pesquisa de antígenos virais por imunohistoquímica (BRASIL, 2019b).

2.5 DENGUE E GESTAÇÃO

No Brasil, as mulheres gestantes são consideradas grupo de risco para infecção por dengue, e o desenvolvimento de sintomas sugestivos da doença neste grupo deve ser monitorizado e investigado (BRASIL, 2016a). Um estudo realizado no Vietnã, em 1965 concluiu que a infecção por dengue em gestantes não resultava em maior gravidade, e por muitos anos os riscos envolvidos pelo desenvolvimento de dengue no período gestacional foram subestimados (BASURKO et al, 2018). Contudo, a partir da década de 90, de forma mais intensa, diversos estudos vêm evidenciando possíveis complicações (SHARMA; GULATI, 1992; THAITHUMYANON et al, 1994; CHYE et al, 1997; CARLES; PEIFFER, TALARMIN, 1999). No entanto, não existe um consenso sobre o tema e uma revisão sistemática de 30 estudos, publicada em 2012, identificou risco de transmissão vertical de dengue, mas não foi possível concluir sobre o risco de eventos adversos gestacionais (POULIOT et al, 2012).

O período gestacional é marcado por alterações fisiológicas (TEIXEIRA, 2014) que podem mascarar as manifestações clínicas da dengue e dificultar tanto o diagnóstico quanto a triagem de sinais marcadores de gravidade (JANJINDAMA; PRUEKPRASERT, 2003). Além disso, estas alterações podem dificultar a diferenciação de dengue grave e condições clínicas comuns na gestação como pré-eclampsia ou síndrome HELLP (do inglês *hemolytic anemia*, *elevated liver enzymes*, *low platelet count*) (MULIK; DAD; BUHMAID, 2021). O período gestacional em que a dengue é adquirida também pode influenciar os desfechos de forma geral, tanto clínicos quanto obstétricos (RESTREPO et al, 2004; WADUGE et al, 2006; PAIXÃO et al, 2019). Todos esses fatores, além de representar desafios na assistência de

gestantes com dengue, podem dificultar a obtenção de um consenso relativo ao impacto da infecção por dengue no período gestacional.

A avaliação dos possíveis desfechos pode ser dividida em 3 grupos: desfechos relativos à gestação (desfechos obstétricos); risco de malformações e de transmissão vertical com manifestações clínicas no recém-nascido (desfechos neonatais); desfechos relativos à gravidade do quadro clínico da dengue (desfechos clínicos).

2.5.1 Desfechos obstétricos

Existem evidências que doenças infectocontagiosas podem alterar o curso natural da gestação (PAIXÃO et al, 2018). Os principais desfechos obstétricos relacionados com a infecção por dengue são: manifestações hemorrágicas/sangramento (durante a gestação e após o parto), prematuridade, baixo peso ao nascer, restrição do crescimento fetal intrauterino, abortamento, óbito fetal, natimorto e pré-eclâmpsia (MOTA, 2012; MULIK, DAD, BUHMAID, 2021).

A presença de sangramento vaginal em gestantes como complicação da infecção por dengue foi descrita em relato de casos na Guiana Francesa (CARLES, PEIFFER, TALARMIN, 1999), na Índia (SHARMA; JAIN; RAJARAM, 2016), e no Sri Lanka (KARIYAWASAM; SENANAYAKE, 2010). Na Colômbia, em um estudo de caso controle, pareado por idade e local de residência esse achado também foi descrito (RESTREPO et al, 2004). Nos casos da Índia e do Sri Lanka também foi descrito sangramento pós-parto (SHARMA; JAIN; RAJARAM, 2016; KARIYAWASAM; SENANAYAKE, 2010). Hemorragia pós-parto/cesariana também aparece em um caso na Tailândia em que a gestante evoluiu para cesariana (por cesariana prévia) e apresentou sangramento pela cicatriz cirúrgica, choque e necessitou de hemotransfusão (THAITHUMYANON et al, 1994), e em um caso no Vietnã, em que a gestante plaquetopênica evoluiu para atonia uterina e sangramento volumoso e precisou receber concentrado de plaquetas e tocolíticos (HUNG et al, 2015). Contudo, mesmo com o risco de sangramento em pacientes submetidas a cesariana na vigência de plaquetopenia, um estudo realizado entre todas as gestantes admitidas em

um hospital na Malásia, não encontrou diferença no volume de perda sanguínea estimada no parto entre mulheres com e sem a presença de anticorpos IgM para dengue (TAN et al, 2008).

Relatos de baixo peso ao nascer e prematuridade associados à infecção por dengue na gestação são frequentes (WADUGE et al, 2006; CARLES; PEIFFER, TALARMIN, 1999; BASURKO et al, 2009, SINGLA et al, 2015) em relatos de casos e séries de casos. Um estudo realizado na Guiana Francesa usando dados de gestantes com dengue entre 1992 e 2010 pareados com gestantes não expostas a dengue na relação de 1:3, que havia relatado em análises prévias tanto maior incidência de prematuridade quanto de baixo peso ao nascer (CARLES; PEIFFER; TALARMIN, 1999 e BASURKO et al, 2009), observou maior risco destes desfechos relacionados com a infecção por dengue, porém sem significado estatístico (FRIEDMAN et al, 2014). Ademais, um estudo de coorte realizado na cidade de Rio Branco (Acre) entre 2007 e 2012, com 200 gestantes com dengue pareadas com 800 gestantes sem dengue, observou maior frequência de baixo peso ao nascer, porém também sem significância estatística, e não observou aumento de prematuridade (FEITOZA et al, 2017). Em um estudo de base populacional realizado no Brasil entre 2006 e 2012, encontrou-se um pequeno aumento do risco de ocorrência de baixo peso ao nascer e de prematuridade quando associado a infecção por dengue em gestantes, no entanto esse estudo evidenciou um “efeito dose” em relação a gravidade da doença apresentada pelas gestantes. Enquanto de forma geral a presença de dengue sintomática aumentou o risco de prematuridade de 7,3% para 7,9% (RR 1,1 IC95% [1,0 – 1,2]) e de baixo peso de 7,2% para 8,4% (RR 1,2 IC95% [1,1 – 1,2]), a presença de febre hemorrágica dengue quase dobrou estes riscos, chegando a 15,2% (OR 2,4 IC95% [1,3 – 4,4]) para prematuridade e 13,9% (OR 2,1 IC95% [1,1 – 4,0]) para baixo peso (PAIXÃO et al, 2019).

Duas metanálises publicadas recentemente avaliam o impacto da infecção por dengue no período gestacional. O estudo realizado por Paixão e colaboradores e publicada em 2016, incluiu 8 estudos e encontrou que o risco de baixo peso e prematuridade é maior em gestantes com (OR 1,41 IC95%

[0,90 – 2,21] e 1,71 IC95% [1,06 – 2,76], respectivamente), porém este estudo traz duas ressalvas. A primeira é que mesmo sendo comum, tanto baixo peso quanto prematuridade variam muito em um mesmo país, e a segunda é que quando incluído apenas estudos que apresentavam apenas diagnóstico laboratorial, o OR era inferior a 1 (PAIXÃO et al, 2016). O estudo conduzido por Xiong e colaboradores e publicado em 2017, incluiu 14 estudos, e concluiu que não existem evidências que a infecção por dengue durante o período gestacional está relacionada com baixo peso ao nascer (RR 0,99 IC95% [0,87 – 1,12]) ou com prematuridade (RR 0,96 IC95% [0,87 – 1,13]), mesmo quando avaliados subgrupos incluindo apenas casos sintomáticos (XIONG et al, 2017).

A ocorrência de abortamento, óbito fetal e natimorto entre gestantes sintomáticas que buscam atendimento por dengue (febre) é bastante elevada (CHYE et al, 1997; CARLES, PEIFFER; TALARMIN, 1999; RESTREPO et al, 2004; BASURKO et al, 2009; KARIYAWASAM; SENENAYAKE, 2010; SINGLA et al, 2015; SHARMA; JAIN; RAJARAM, 2016; FRIEDMAN et al, 2014). O aumento da mortalidade neonatal também foi observado na coorte brasileira realizada na cidade de Rio Branco, com um risco relativo de 3,4 (FEITOZA et al, 2017). As duas metanálises já citadas também avaliaram a relação entre a ocorrência de dengue em gestantes e abortamento e natimorto. O estudo de Paixão e colaboradores, encontrou-se um OR 3,51 (IC95% [1,15- 10,77]) para abortamento, porém não foi possível realizar metanálise para ocorrência de natimorto, pois apenas um estudo se encaixava nos critérios. Apesar de não ter sido possível avaliar o risco relativo de natimorto, foi possível relacionar essa ocorrência com a gravidade da forma clínica apresentada pela gestante (PAIXÃO et al, 2016). O Estudo de Xiong e colaboradores, encontrou OR de 1,77 (IC 95% [0,99 – 3,15]) para abortamento, porém quando analisados apenas o subgrupo com estudos de caso-controle e transversal o OR foi de 2,89 (IC 95% [1,32 – 6,30]), sugerindo associação entre dengue e abortamento. Além disso, dois estudos de coorte foram incluídos para avaliação de natimorto, e encontrou-se um OR 3,42 (IC95% [0,76 – 15,49]), sem significância estatística (XIONG et al, 2017).

O quadro clínico da dengue nas suas formas graves (dengue com sinais de alarme e dengue grave) pode ser confundido com sinais e sintomas das condições hipertensivas da gestação, tais como: pré-eclâmpsia, eclâmpsia, e síndrome HELLP (do inglês *hemolytic anemia, elevated liver enzymes, low platelet count*); e podem atrasar o diagnóstico de dengue, a conduta adequada e aumentar a morbidade associada a esta infecção (RESTREPO et, 2004; MALHOTRA, CHANANA, KUMAR, 2005; TAGORE, YIM, KWEK, 2007; BASURKO et al, 2018; KARIYAWASAM; SENANAYAKE, 2010).

2.5.2 Desfechos neonatais

A infecção por dengue pode acontecer em qualquer momento da gestação, e o feto pode se tornar susceptível a esta infecção tanto durante a organogênese quanto nos momentos finais da gestação, já próximo ao parto.

A presença de malformação (MF) não aparece em relatos de casos, porém dois estudos relacionam a presença de dengue na gestação com MF de tubo neural. Após uma epidemia de dengue em 1989, os bebês nascidos de gestantes que estavam no 1º trimestre durante a epidemia foram avaliados e encontrou-se uma associação positiva entre a presença de sinais e sintomas sugestivos de dengue e presença de espinha bífida, porém sem confirmação laboratorial da presença de vírus em sistema nervoso central (SHARMA; GULATI, 1992). Após a epidemia de ZIKV no Brasil a possível associação de DENV com MF ganhou força, e um estudo realizado no Brasil cruzando dados de nascidos vivos e gestantes notificadas por dengue, verificou-se que tanto malformações de tubo neural (MF espinal) e malformações inespecíficas cerebrais aconteceram 4 vezes mais nas gestantes com dengue, com diferença significativa (PAIXÃO et al, 2018b).

A maior parte das informações relativas à possibilidade de transmissão vertical e ao desenvolvimento de sintomas pelos recém-nascidos são provenientes de relatos de casos (THAITHUMYANON et al, 1994; BOUSSEMART et al, 2001; JANJINDAMA; PRUEKPRASERT, 2003; WITAYATHAWORNWONG, 2003; SIRINAVIN et al, 2004; PHONGSMART et al, 2008; TAN et al, 2008; MAROUN et al, 2008; BASURKO et al, 2009). O

risco de transmissão materno-fetal é aparentemente baixo, e parece estar relacionado com o período gestacional em que se adquire a infecção por dengue, sendo relacionado com gestantes que apresentaram sintomas entre 5 e 13 dias antes do parto, até horas após o parto (MULIK, DAD, BUHMAID, 2021). Os sintomas mais comuns apresentados pelos recém-nascidos são: febre e plaquetopenia, porém também são relatados elevação das transaminases, letargia e hipotensão. Os bebês apresentaram sintomas entre o 3º e o 5º dias de vida, a maioria como boa evolução (JANJINDAMA; PRUEKPRASERT, 2003).

2.5.3 Desfechos clínicos

Os sinais clínicos característicos de dengue, bem como gravidade da doença (dengue, dengue com sinais de alarme e dengue grave), a necessidade de hospitalização e a evolução para óbito podem ser influenciadas pela gestação.

A apresentação clínica da dengue nas mulheres gestantes parece não diferir da população em geral sendo relatada a presença de febre, cefaleia, mialgia e dor abdominal (MACHAIN-WILLIAMS et al, 2018; ALVARENGA et al, 2009; BASURKO et al, 2009; SONDO et al, 2019), contudo questiona-se a limitação do reconhecimento de quadros atípicos, uma vez que a inclusão das gestantes em grande parte dos estudos, parte da apresentação de febre (CARROLL; TOOVEY; GOMPEL, 2014). Quando avaliadas apenas gestantes com confirmação laboratorial (IgM) independente da presença de sintomas, a presença de febre foi menos frequente (TAN et al, 2008).

A relação entre gestação e dengue parece aumentar a frequência de hospitalização e do desenvolvimento das formas clínicas de dengue complicadas/graves (febre hemorrágica dengue, síndrome do choque dengue, dengue com sinais de alarme e dengue grave). A hospitalização entre gestantes foi quase 3 vezes maior do que em não gestantes em um estudo realizado no Rio de Janeiro entre 2007 e 2008 (MACHADO et al, 2013). Em um estudo, avaliando gestantes com dengue com diagnóstico laboratorial, febre hemorrágica ou choque (classificação antiga) ocorreu em 12 das 15 gestantes

avaliadas no Sri Lanka (KARIYAWASAM; SENENAYAKE, 2010) e, a FHD correspondeu a 50% dos casos em gestantes que procuraram atendimento em um serviço de emergência na Índia (SHARMA; JAIN; RAJARAM, 2016).

Os dados de mortalidade materna variam, o estudo realizado no Sri Lanka encontrou 6,6% de taxa de mortalidade, enquanto um estudo prospectivo indiano realizado com gestante febris, que apresentaram teste positivos para dengue, encontrou 15,9% de mortalidade (BRAR et al, 2021). Ainda, um estudo que cruzou dados dos bancos de dados nacionais de nascidos vivos, mortalidade e de agravos de notificação entre 2007 e 2012 e avaliou o impacto da infecção por dengue na mortalidade materna encontrou que o risco de óbito aumenta 8 vezes entre as gestantes notificadas para dengue, 27 vezes nos casos com confirmação laboratorial e 451 vezes quando a classificação final correspondia a febre hemorrágica dengue, classificação antiga (PAIXÃO et al, 2018). No mesmo período, um estudo realizado com gestantes notificadas por dengue na cidade de Rio Branco (Acre) encontrou um aumento da mortalidade materna em 13 vezes relacionada a infecção por dengue (FEITOZA et al, 2017).

2.6 VACINA CONTRA A DENGUE

Como já foi abordado, atualmente o controle das epidemias de dengue é dependente de estratégias comunitárias e individuais de controle do vetor e/ou interrupção do ciclo homem-vetor, que têm se apresentado inefetivas sistematicamente.

A possibilidade de uma vacina vem sendo estudada há quase 80 anos (THOMAS; YOON, 2019), com desenvolvimento paralelo de vacinas para outros *Flavivirus*. Uma vez que existem vacinas seguras e efetivas, e a vacina contra Febre Amarela é considerada o protótipo das vacinas contra flavivírus, o desenvolvimento de vacina contra a dengue é mais palpável. Contudo, o desenvolvimento especificamente da vacina contra a dengue apresenta um desafio: estimular imunidade simultaneamente e igualmente eficaz contra os 4 sorotipos (GUY et al, 2010; ZENG et al, 2018) e ser segura a longo prazo.

Atualmente, existe uma vacina contra a dengue licenciada para comercialização, a Dengvaxia® (CYD-TDV; Sanofi Pasteur), e muitas vacinas em desenvolvimento com diversas metodologias diferentes (THISYAKORN; TANTAWICHIEEN, 2020). Apenas duas estão em fases mais avançadas de pesquisa - uma vacina sendo desenvolvida em conjunto com o Instituto Butantan, e a vacina da farmacêutica japonesa Takeda (TAK-003) (GUY et al, 2010), ambas em fase III de pesquisa clínica.

A vacina desenvolvida pelo Instituto Butantan (Butantan-DV) é uma vacina de vírus vivo atenuado tetravalente. Inicialmente as cepas virais foram testadas de forma monovalente e depois tetravalente até a seleção da formulação TV003 que foi para desenvolvimento de uma vacina tetravalente liofilizada. Os dados do estudo de fase 2 dessa vacina foram recentemente publicados, evidenciando segurança e capacidade de estimular soro conversão de forma robusta para os 4 sorotipos simultaneamente (KALLAS et al, 2020.)

A vacina desenvolvida pela farmacêutica Takeda é uma vacina de vírus vivo atenuado tetravalente com base na cepa vacina de DENV-2 (TDV-2), quimérica (pré-membrana e envelope) para os sorotipos 1, 3 e 4. Os dados do estudo de fase 2 dessa vacina foram publicados, evidenciando segurança e capacidade de estimular soroconversão de forma robusta para os 4 sorotipos simultaneamente (SÁES-LLOREN et al, 2017). Essa vacina foi estudada com duas doses, com intervalo de 3 meses entre as doses em crianças e adolescentes de 4 a 16 anos (THISYAKORN; TANTAWICHIEEN, 2020). A eficácia geral após 18 meses é 80,2% e a redução de hospitalização foi de 90,4% (BISWAL et al, 2020).

2.6.1 Dengvaxia®

A vacina desenvolvida pela farmacêutica Sanofi Pasteur é uma vacina de vírus vivo atenuado, tetravalente, quimérica. A cepa vacinal 17-D YF é usada como vetor para carregar genes pré-membrana (prM) e envelope (E) de vírus selvagem da dengue para cada um dos sorotipos, a partir da substituição desses genes no vírus da febre amarela. Esses vírus quiméricos são bem

cultivados nas células vero, e parecem ser suficientemente atenuados e imunogênicos. O próprio processo de quimerização já funciona como atenuação e garante estabilidade (GUY et al, 2010).

Essa vacina está licenciada para administração em pessoas de 9 a 60 anos, a depender do país, com 3 doses, com intervalo de 6 meses entre cada dose (OMS, 2016).

Os resultados de estudos de fase 3 realizados na América Latina (AL) e na Ásia foram publicados demonstrando segurança, e eficácia global de 60,8% na AL e 56,5% na Ásia, mas com grande diferença entre os sorotipos. A eficácia é maior nos sorotipos 3 e 4 (THOMAS; YOON, 2019). Nos dois estudos, a frequência de formas graves e hospitalização reduziram de forma significativa.

Após sua aprovação, observou-se aumento de hospitalização em crianças após o terceiro ano de seguimento dos estudos de liberação da vacina. Posteriormente, descobriu-se que esse aumento de hospitalização estava relacionado com a condição de soronegativo no momento da vacinação, modificando a indicação da vacina. Atualmente recomenda-se a administração apenas em pessoas que já apresentaram quadro clínico de dengue comprovado (SRIDHAR et al, 2018; FLASCHE et al, 2016). Como até o momento não existe um teste rápido capaz de determinar a exposição prévia à dengue, a triagem de pessoas com indicação para recebimento da vacina em grandes campanhas de vacinação é um limitante da aplicação desta vacina em larga escala (THISYAKORN; TANTAWICHIE, 2020).

A Dengvaxia® não está liberada para gestantes pois a aplicação da vacina em gestantes não foi estudada e é contra-indicada, porém um número limitado de casos de exposição inadvertida durante a gravidez foi relatado durante os estudos clínicos. Nestas exposições, a ocorrência de desfechos obstétricos adversos isolados (natimorto, morte intrauterina, aborto espontâneo e ovo cego) apresentou frequência e natureza similares ao grupo controle, e com fatores de risco identificados para todos os casos. Apesar desses achados sugerirem segurança, não são suficientes para liberação do uso desta vacina em gestantes, e mulheres em idade -fértil são orientadas a não

engravidar por um período de 4 semanas após a administração da vacina (PARANÁ, 2016a).

2.6.2 O papel da vacina como cuidado pré-concepcional

No Brasil a idade fértil feminina é definida como o período entre os 10 e os 49 anos (BRASIL, 2009). Idealmente as mulheres em idade fértil deveriam ser vacinadas conforme o calendário vacinal local para adultos previamente ao período gestacional. Diversas infecções, quando desenvolvidas no período gestacional, podem trazer sérias consequências para mãe e para o bebê, e algumas podem ser prevenidas pela administração de vacinas no período pré-concepcional. A condição vacinal da mulher em idade fértil deve fazer parte dos cuidados relacionados com uma gestação mais segura. Reforça-se ainda, a importância de questionar a mulher sobre a condição gestacional atual ou futura (4 semanas a 3 meses) antes da aplicação de uma vacina (COONROD et al, 2008), orientação adequada. O uso de vacinas em gestantes apresenta limitações, e apenas se justifica se o risco do desenvolvimento da doença e de suas complicações supere o risco da vacina (CDC, 2021).

Como regra geral, as vacinas “vivas” (vírus vivo atenuada / bactéria viva atenuada) são contraindicadas durante a gestação, pois existe um risco teórico para o feto de desenvolvimento da doença decorrente da vacinação. No Brasil, as gestantes devem receber vacina antitetânica, difteria e pertussis acelular (dTpa, quando disponível, ou alternativamente, dT), hepatite B e influenza. Nas condições de elevado risco de febre amarela esta vacina está autorizada em gestantes, mesmo sendo uma vacina viva (PEIXOTO, 2014).

As vacinas contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela previnem infecções congênitas graves e devem ser evitadas no período gestacional, independente do risco que a infecção representa (COONROD et al, 2008). A experiência com a vacina da rubéola reforça o benefício da vacinação pré-concepcional. Desde que a vacina contra rubéola foi licenciada em 1969 a redução dos casos é de 99%. No Brasil, entre 1998 e 2002, foi realizada uma campanha de vacinação contra rubéola voltada para mulheres em idade fértil

buscando a eliminação da Síndrome da Rubéola Congênita. Diante dos esforços realizados para controlar essa doença, o Brasil cumpriu a meta de eliminação da rubéola e da Síndrome de Rubéola Congênita, até o ano de 2010. Em abril de 2015, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) declarou a região das Américas livre da rubéola e da síndrome da rubéola congênita (SRC) (BRASIL, 2019b).

2.6.3 Estratégia de Vacinação contra Dengue do Estado do Paraná

Após avaliação da situação epidemiológica do estado entre os anos 2010 e 2016 (semana epidemiológica 28 de 2016) e associada a orientação da OMS publicada em 19 de julho de 2016 (OMS, 2016) que recomendava a vacina Dengvaxia® para países, estados ou regiões em que a dengue é endêmica, o estado do Paraná decidiu adotar a vacina como forma complementar de combate à dengue (PARANÁ, 2016a). Foi desenvolvido uma Estratégia de vacinação contra a dengue pela secretaria estadual de saúde do Paraná, em que com base em critérios epidemiológicos, selecionou-se alguns municípios em que a situação da transmissão da dengue foi considerada crítica. A seleção baseou-se nos seguintes critérios:

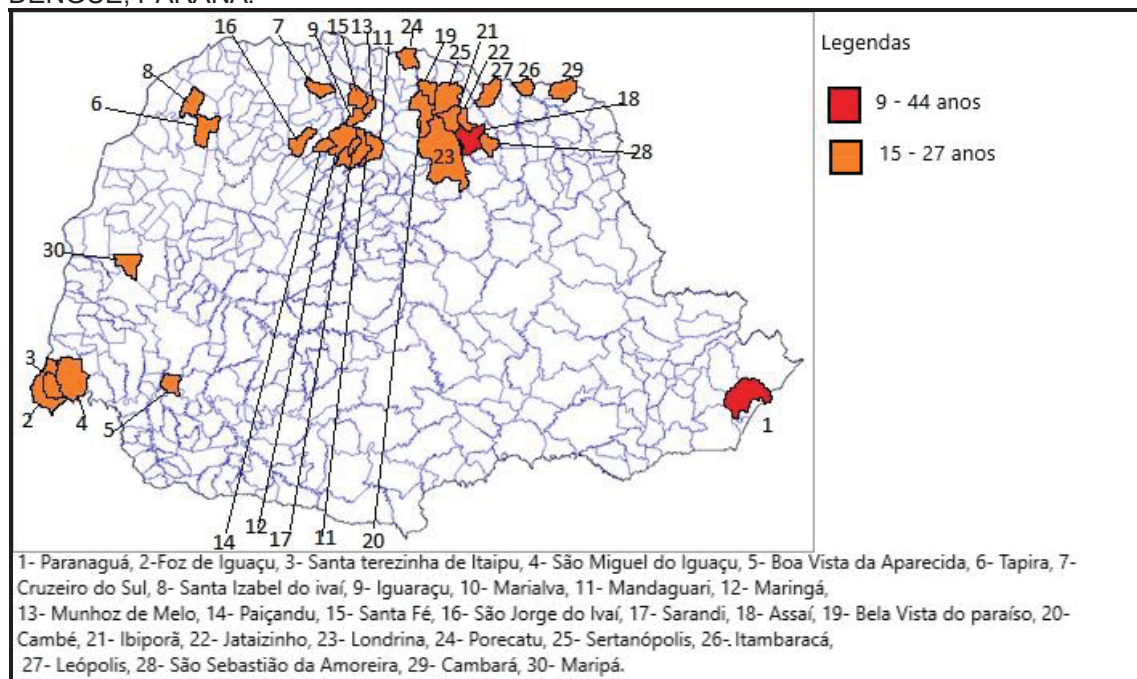
QUADRO 6 – CRITÉRIO PARA SELEÇÃO DOS MUNICÍPIOS INCLUÍDOS NA ESTRATÉGIA DE VACINAÇÃO CONTRA A DENGUE PELA SECRETARIA DE SAÚDE DO PARANÁ.

- 3 ou mais epidemias nos últimos 5 períodos (definidos da SE 31 de um ano até a SE 30 do ano subsequente) entre 2010 e 2015, e incidência atual maior que 500 casos/100.000 habitantes;
- incidência atual superior a 8.000/100.000 habitantes, independente das epidemias anteriores;
- Número de hospitalização por casos de dengue grave;
- Número de hospitalização por casos de dengue;
- Incidência concentrada em uma determinada faixa etária,

Fonte: Adaptado de PARANÁ, 2016

A partir desses critérios, chegou-se aos 30 municípios incluídos, que representavam 91,3% dos casos de dengue com sinais de alarme, 82,7% das dengue grave e 82% dos óbitos por dengue (PARANÁ, 2016a).

FIGURA 13 – MUNICÍPIOS SELECIONADOS NA ESTRATÉGIA DE VACINAÇÃO CONTRA DENGUE, PARANÁ.



Fonte: A autora, 2021.

Nos municípios de Paranaguá e Assaí, por apresentarem incidência no ano de 2015 superior a 8.000 casos/100 mil habitantes, definiu-se que a faixa etária de 9 a 44 anos seria contemplada pela vacina. Nos demais, a faixa etária definida foi entre 15 e 27 anos (PARANÁ, 2016a).

A execução do programa de vacinação obedeceu às recomendações de 3 doses, e intervalo de 6 meses entre as doses conforme bula do fabricante. A campanha vacinal foi dividida em 5 fases, sendo a primeira entre 13 de agosto e 24 de setembro de 2016, a segunda entre 1º de março e 7 de abril de 2017, a terceira entre 20 de setembro e 11 de novembro de 2017, a quarta entre 29 de março e 29 de junho de 2018 e a quinta entre 5 de novembro e 20 de dezembro de 2018 (PRETO, 2021). A admissão da população no calendário vacinal poderia acontecer na primeira ou segunda fase (PARANÁ, 2016a).

O sucesso de um programa de vacinação está relacionado à aceitação da vacina e à adesão ao programa de vacinação. Durante a campanha vacinal no Paraná, a vacina da dengue foi administrada em uma ampla variedade de locais, além de existir um sistema para lembrar a população da data da vacinação, e propagandas/cobertura midiática. O objetivo da campanha era

atingir 500.000 indivíduos aptos à vacinação. No entanto, apenas 302.603 indivíduos receberam pelo menos uma dose e menos de 50% dos indivíduos receberam as 3 doses com intervalo adequado entre as doses (*compliance*). O sexo, a idade e o local de residência influenciaram na adesão, sendo que as mulheres, os indivíduos nas faixas etárias entre 9-14 anos e 28-44 anos e a população residente nos municípios com menos de 10 mil habitantes tiveram maior adesão (PRETO, 2021).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, dividido em duas etapas, conforme o fator de exposição. A primeira etapa avaliou os desfechos clínicos da infecção por dengue em mulheres em idade fértil em relação ao status gestacional. A segunda etapa os desfechos clínicos da infecção por dengue em gestantes em relação à exposição, prévia, da gestante à vacina contra dengue, Dengvaxia®.

O período definido para inclusão de casos foi o período de duração da campanha de vacinação seguido de 12 meses após seu encerramento. A campanha de vacinação teve início na 31ª primeira SE de 2016 e término na 52ª SE de 2018 (PRETO, 2021), assim, o período avaliado neste estudo se inicia na 31ª SE de 2016 e se encerra na 52ª SE de 2019. A avaliação do fator de exposição gestação compreende todo esse período, já a avaliação do fator de exposição vacina se limita ao ano de 2019 (da 1ª SE a 52ª SE) e aos 30 municípios que foram alvo da Estratégia de vacinação contra a dengue no estado do Paraná.

3.2 FONTES DE DADOS

Para a primeira etapa, os dados utilizados neste estudo são provenientes do banco de notificações do Sinan, referente aos casos de dengue do estado do Paraná no período entre a 31ª SE de 2016 e a 52ª SE de 2019. Para a segunda etapa, cruzou-se o banco de dados das gestantes com dengue no ano de 2019, residentes em um dos 30 municípios com o banco de dados da Secretaria estadual de Saúde do Paraná (SESA) com as informações referentes à vacinação contra dengue, com identificação do indivíduo vacinado, registro da data de vacinação e número de doses recebidas.

3.3 PROCEDIMENTOS PARA SELEÇÃO DAS NOTIFICAÇÕES

Na primeira etapa, foram selecionadas as notificações de mulheres, a idade foi calculada pela diferença entre a data de início dos primeiros sintomas e a data de nascimento, e foram selecionadas as mulheres entre 10 e 49 anos completos, conforme a definição de idade fértil do Manual dos Comitês de Mortalidade Materna. Exclui-se os casos em que o critério de confirmação estava “em investigação”, os “inconclusivos” e os que a classificação final era “descartado”, uma vez que no momento da coleta dos dados, todas as notificações estavam encerradas e nenhuma informação seria acrescentada, modificando estes dados.

Na segunda etapa, a partir do banco de dados final, foram selecionadas as gestantes que apresentaram dengue no ano de 2019, residiam em um dos 30 municípios da estratégia de vacinação do estado do Paraná, e que durante o período de vacinação apresentavam idade correspondente à faixa etária vacinal do município em que residiam. Esses dados foram cruzados com os dados dos indivíduos vacinados, para identificar quais gestantes haviam sido previamente expostas à vacina.

3.4 AS VARIÁVEIS

3.4.1 Fator de exposição *gestação*

As variáveis foram divididas em duas categorias: sociodemográficas e clínicas. As variáveis sociodemográficas incluídas foram: idade, raça, escolaridade, local de residência e ano de notificação. A idade foi agrupada em faixas-etárias: 10 a 19 anos, 20 a 29 anos, 30 a 39 anos e 40 a 49 anos. A variável raça foi recategorizada: as raças *preta* e *parda* foram agrupadas como *negra*, e *amarela* e *indígena* como *outras* (BRASIL, 2016b). O agrupamento das raças foi proposto pela baixa frequência quando separadas, excetuando-se a raça branca. A escolaridade foi reclassificada em 3 grupos: tempo de estudo

inferior a 3 anos; entre 4-7 anos, acima de 8 anos (BRASIL, 2000). Os municípios de notificação e de residência foram classificados conforme a macrorregional de saúde que compõem: Noroeste, Norte, Oeste e Leste.

As variáveis clínicas foram: comorbidade, presença de sinais clínicos de dengue, e realização de testes laboratoriais diagnósticos. Quando avaliadas mulheres gestantes, a gestação foi categorizada conforme a idade gestacional, 1º trimestre, 2º trimestre e 3º trimestre para a avaliação relativa aos sinais clínicos da dengue. As comorbidades consideradas foram diabetes, hipertensão, doença autoimune, doença ácido-péptica, doença renal crônica, doença hematológica e hepatopatia. Os sinais clínicos característicos de dengue foram: febre, mialgia, cefaleia, exantema, vômito, náuseas, dor nas costas, conjuntivite, artrite, artralgia intensa, petéquias, leucopenia, prova do laço positiva e dor retro-orbital. Os exames laboratoriais incluídos foram sorologia IgM para dengue, pesquisa de NS1, isolamento viral e RT-PCR, que além da sua realização, foram avaliados também quanto ao resultado e quanto ao sorotipo identificado pelo RT-PCR.

3.4.2 Fator de exposição *vacina*

Igualmente, as variáveis foram divididas em duas categorias: sociodemográficas e clínicas. As variáveis sociodemográficas incluídas foram: idade, raça, escolaridade, local de residência e ano de notificação. No entanto, para permitir a comparação entre os grupos de expostas e não expostas à vacina contra dengue, a faixa etária incluída no estudo foi adequada para que as mulheres incluídas apresentassem entre 9-44 anos nos municípios de Assaí e Paranaguá, e 15-27 nos demais municípios, no período da campanha de vacinação. Da mesma forma, apenas gestantes residentes em um dos 30 municípios incluídos na Estratégia de Vacinação Contra a Dengue da SESA/PR foram incluídas. As categorias raça e escolaridade seguem a categorização apresentada acima.

Além das variáveis clínicas já apresentadas acima, foram incluídas as variáveis relativas à vacinação: infecção anterior por dengue, número de doses

recebidas e tempo decorrido entre primeira dose e data de início dos sintomas. Para avaliação da exposição à dengue, anterior a vacinação, buscou-se no banco de dados do Sinan entre 2008 e 2016 notificações com dengue confirmada das gestantes que haviam sido vacinadas com qualquer número de doses.

3.5 EXPOSIÇÃO E DESFECHOS

Avaliou-se a exposição a dois fatores separadamente. Inicialmente, as mulheres em idade fértil com diagnóstico de dengue foram avaliadas em relação à exposição à gestação, e posteriormente, as gestantes com diagnóstico de dengue no ano de 2019 em relação à vacina.

Para a exposição a gestação foram avaliados os desfechos de classificação final da forma clínica (*dengue*, *dengue com sinais de alarme* ou *dengue grave*), hospitalização e óbito. As classificações finais *dengue com sinais de alarme* e *dengue grave* foram agrupadas em *Dengue com Marcadores de Gravidade* para permitir a análise dos desfechos em gestantes, dado que estas formas apresentam baixa ocorrência e o tamanho do grupo incluído no estudo foi pequeno.

Para a exposição das gestantes à vacina foram avaliados os desfechos de classificação final da forma clínica e hospitalização. A ausência de casos de dengue grave entre gestantes impossibilitou o agrupamento das classificações finais *dengue com sinais de alarme* e *dengue grave*, sendo mantido as classificações originais.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para avaliar o risco associado de cada fator de exposição (gestação entre as mulheres de idade fértil e vacina contra dengue em gestantes com dengue) com cada variável de interesse, foi calculado o OR e IC 95% por análise bivariada com o programa EPI INFO 7.2.4.0® (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA). A significância estatística foi

avaliada por meio do teste de *Qui-quadrado*, ou *teste exato de Fisher*, quando necessário pelo tamanho da amostra. As variáveis com valor de *p* igual a 0,20 ou menos foram levadas para o modelo de análise múltipla por regressão logística não condicional. Na análise múltipla considera-se como nível de significância valores menores que 0,05.

Para as duas etapas, todos os resultados encontrados que não permitiram uma análise de inferência estatística foram analisados descritivamente.

3.7 APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA

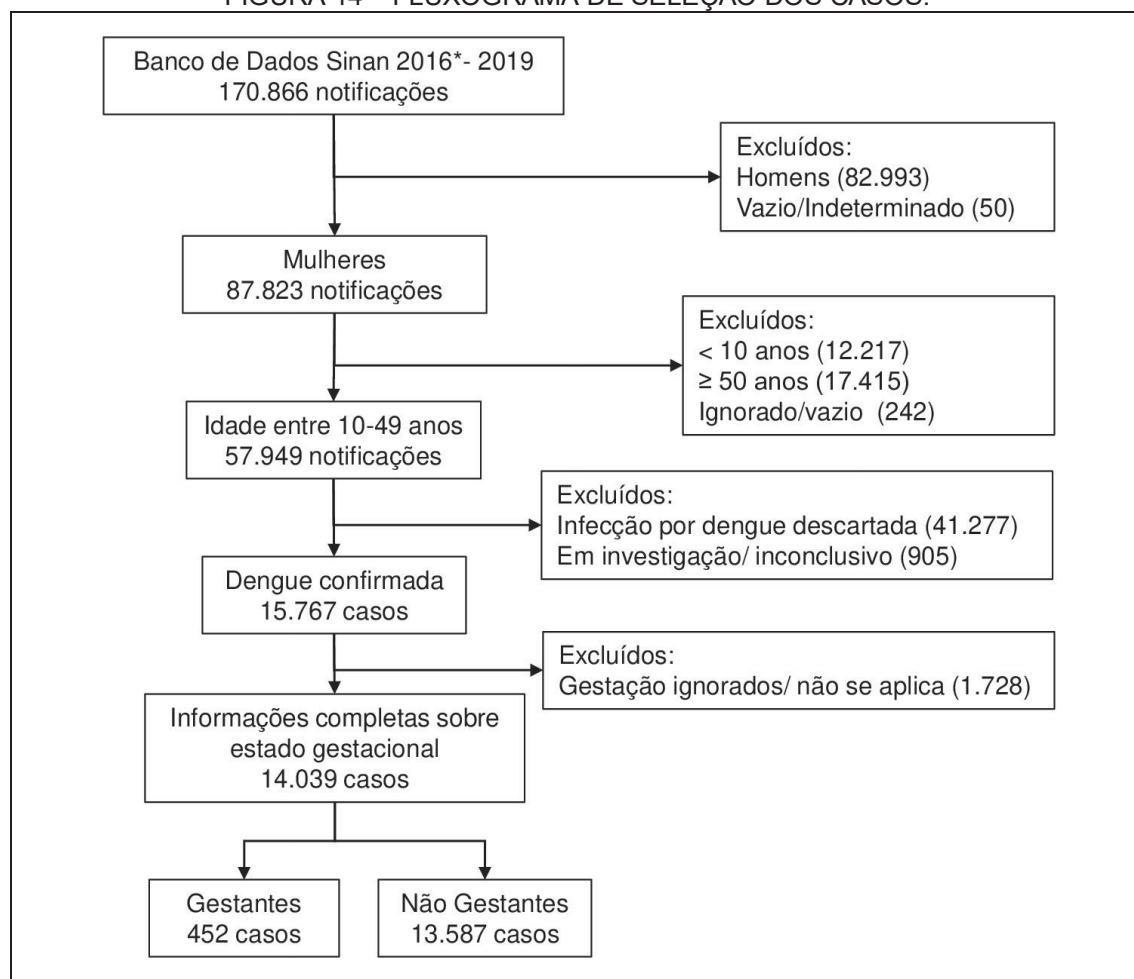
O projeto do estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal do Paraná (CAAE 62213916.1.0000.0102).

4 RESULTADOS

4.1 AVALIAÇÃO DA GESTAÇÃO COMO FATOR DE EXPOSIÇÃO

No período avaliado, encontrou-se no estado do Paraná um total de 170.866 notificações, sendo 87.823 mulheres (51,4%), das quais 57.949 estavam em idade fértil (33,9%). Do total de notificações em mulheres em idade fértil, 15.767 (27,2%) correspondiam a casos confirmados de dengue por critério clínico-epidemiológico ou laboratorial e destes 14.039 (89,0%) apresentaram informações completas sobre o estado gestacional, sendo 452 (3,2%) gestantes (FIGURA 14).

FIGURA 14 – FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS CASOS.



Fonte: a autora, 2021.

4.1.1 Caracterização sociodemográfica das mulheres em idade fértil notificadas por Dengue, conforme condição de gestação

Do total de casos confirmados de dengue entre as mulheres em idade fértil, 13.285 (94,6%) ocorreram em 2019, 10.043 (73,5%) eram de raça branca, e 7.884 (81,6%) apresentaram tempo de estudo superior a oito anos. Não foi observado diferença significativa entre gestantes e não gestantes em relação ao ano de notificação, raça e escolaridade.

A Macroregional Noroeste registrou 5.818 correspondendo a 41,4% de todos os casos. Entre as gestantes, a Macroregional Norte apresentou 183 (40,9%) casos de dengue. Encontrou-se diferença significativa na distribuição geográfica entre gestantes e não gestantes.

Trezentos e cinquenta e cinco (78,5%) gestantes com dengue tinham entre 20 e 39 anos, apresentando distribuição entre as faixas etárias com diferença significativa em relação às mulheres não gestantes (TABELA 1).

TABELA 1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DAS MULHERES EM IDADE FÉRTIL NOTIFICADAS POR DENGUE CONFORME CONDIÇÃO DE GESTAÇÃO (SIM/NÃO), PARANÁ, 2016*-2019.

	Gestantes N= 452 (%)	Não gestantes N= 13.587 (%)	OR [IC 95%]	Valor de <i>p</i>
Ano de notificação				
2019	425 (94,0)	12.860 (94,7)	-	-
2018	12 (2,7)	280 (2,1)	1,3 [0,7 – 2,3]	0,384
2017	10 (2,2)	310 (2,3)	1,0 [0,5 – 1,9]	0,941
2016	5 (1,1)	137 (1,0)	1,1 [0,5 – 2,7]	0,828
Raça Social				
Branca	315 (71,9)	9.728 (73,5)	-	-
Negra	119 (27,2)	3.398 (25,7)	1,1 [0,9 – 1,3]	0,474
Outras	4 (0,9)	107 (0,8)	1,2 [0,4 – 3,2]	0,779
Escolaridade¹				
<3 anos	7 (2,1)	353 (3,7)	-	-
4-7 anos	49 (14,9)	1.697 (17,6)	1,5 [0,7 – 3,2]	0,357
>8 anos	274 (83,0)	7.610 (78,8)	1,8 [0,9 – 3,9]	0,123
Idade				
10 – 19 anos	53 (11,7)	2.605 (19,2)	-	-
20 – 29 anos	216 (47,8)	3.538 (26,0)	3,0 [2,2 – 4,1]	0,000
30 – 39 anos	139 (30,8)	3.844 (28,3)	1,8 [1,3 – 2,5]	0,000
40 – 49 anos	44 (9,7)	3.600 (26,5)	0,6 [0,4 – 0,9]	0,013
Macrorregionais²				
Noroeste	148 (32,7)	5.670 (41,8)	-	-
Norte	184 (40,7)	4.336 (32,0)	1,6 [1,3 – 2,0]	0,000
Oeste	113 (25,0)	3.411 (25,14)	1,3 [1,0 – 1,6]	0,054
Leste	7 (1,6)	149 (1,1)	1,6 [0,7 – 3,6]	0,293

*a partir da 31ª SE de 2016. ¹Teste de Qui-quadrado. 1- Entre as gestantes 122 (27,0%) e entre as não-gestantes 3.927 (28,9%) não apresentavam o dado de escolaridade preenchido corretamente. 2- Entre as não-gestantes 21 não apresentavam o dado de macrorregional preenchido corretamente. O teste de Qui-quadrado foi aplicado apenas entre os casos com dado conhecido. Fonte: A autora, 2021.

4.1.2 Características clínicas das mulheres em idade fértil notificadas por dengue, conforme status de gestação

Entre as gestantes, 112 (24,8%) estavam no 1º trimestre, 160 (35,4%) no segundo, e 115 (25,4%) no terceiro de gestação. Sessenta e cinco (14,4%) gestantes foram notificadas com idade gestacional ignorada.

A presença de comorbidades correspondeu a 42 (9,3%) das gestantes e 1.100 (8,1%) das não gestantes e não foi identificado diferença significativa entre os dois grupos (TABELA 2). Hipertensão arterial e diabetes mellitus foram as comorbidades presentes em maior frequência, correspondendo a 737 (5,3%) e 262 (1,9%) do total de casos entre mulheres em idade fértil, respectivamente. Quando avaliadas cada comorbidade separadamente, não foi observada diferença significativa na comparação entre o grupo de gestantes e não gestantes. A presença de diabetes em gestantes apresentou resultado limítrofe de OR 1,7 [1,0 – 3,0].

A apresentação de sinais e sintomas de dengue foi semelhante entre os dois grupos, contudo as mulheres gestantes relataram febre (OR 0,6 [0,4 – 0,7], cefaleia (OR 0,7 [0,5 – 0,9]) e conjuntivite (OR 0,5 [0,2 – 0,9] em menor frequência. Vômitos foram observados em maior frequência entre as gestantes (OR 1,3 [1,1 – 1,6]) (TABELA 2) e ocorreram predominantemente no primeiro e segundo trimestres (OR 2,0 [1,2 – 3,6]). Mialgia e dor nas costas apresentaram resultados limítrofes (OR 0,8 [0,6 – 1,0] e OR 0,8 [0,7 – 1,0], respectivamente).

Dentre as mulheres em idade fértil com diagnóstico de dengue, 9.127 (65,0%) realizaram pelo menos um teste confirmatório e 8.748 (95,9%) apresentaram testagem positiva. O critério de encerramento dos casos apresentou diferença entre os dois grupos, as gestantes tiveram o encerramento dos casos por critério laboratorial em maior proporção que as não gestantes (OR 2,4 [1,9 – 3,0]) (TABELA 3). Quando avaliada a frequência de realização de cada tipo de teste entre os dois grupos, não foi observada diferença significativa, contudo, quando comparados em relação à realização de pelo menos 1 teste diagnóstico, as gestantes foram testadas com mais

frequência (80,3%) do que nas não gestantes (64,5%) (OR 2,3 [1,8 - 2,8]) (TABELA 3).

TABELA 2. DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIAS E ASSOCIAÇÃO DAS COMORBIDADES DAS MULHERES EM IDADE FÉRTIL NOTIFICADAS POR DENGUE CONFORME CONDIÇÃO DE GESTAÇÃO (SIM/NÃO), PARANÁ, 2016* - 2019.

	Gestantes N= 452 (%)	Não Gestantes N=13.587 (%)	OR [IC 95%]	Valor de p
PRESENÇA DE COMORBIDADES				
Não	410 (90,7)	12.487 (91,9)	-	-
Sim	42 (9,3)	1.100 (8,1)	1,2 [0,8 – 1,6]	0,360
COMORBIDADES				
Diabetes	14 (3,1)	248 (1,8)	1,7 [1,0 – 3,0]	0,052
Doenças hematológicas	4 (0,9)	96 (0,7)	1,3 [0,5 – 3,4]	0,658
Hepatopatias	1 (0,2)	92 (0,7)	0,3 [0,1 – 2,4]	0,265
Doença Renal Crônica	2 (0,4)	75 (0,6)	0,8 [0,2 – 3,3]	0,757
Hipertensão Arterial	24 (5,3)	713 (5,3)	1,0 [0,7 – 1,5]	0,953
Doença Ácido-péptica	2 (0,4)	87 (0,6)	0,7 [0,2 – 2,8]	0,605
Doença Autoimune	4 (0,9)	99 (0,7)	1,2 [0,5 – 3,3]	0,702
SINAIS E SINTOMAS				
Febre	345 (76,3)	11.610 (85,5)	0,6 [0,4 – 0,7]	0,000
Mialgia	374 (82,7)	11.681 (86,0)	0,8 [0,6 – 1,0]	0,053
Cefaleia	377 (83,4)	11.941 (88,0)	0,7 [0,5 – 0,9]	0,005
Exantema	168 (37,2)	4.751 (35,0)	1,1 [0,9 – 1,4]	0,335
Vômito	122 (27,0)	3.023 (22,3)	1,3 [1,1 – 1,6]	0,018
Náusea	212 (46,9)	6.667 (49,1)	0,9 [0,8 – 1,1]	0,365
Dor nas Costas	206 (45,6)	6.879 (50,6)	0,8 [0,7 – 1,0]	0,035
Conjuntivite	9 (2,0)	592 (4,6)	0,5 [0,2 – 0,9]	0,017
Artrite	77 (17,0)	2.478 (18,2)	0,9 [0,7 – 1,2]	0,515
Artralgia Intensa	98 (21,7)	3.229 (23,8)	0,9 [0,7 – 1,1]	0,306
Petéquias	64 (14,2)	2.123 (15,6)	0,9 [0,7 – 1,2]	0,398
Leucopenia	36 (8,0)	1.403 (10,3)	0,8 [0,5 – 1,1]	0,105
Prova do Laço	41 (9,1)	1.139 (10,6)	0,8 [0,6 – 1,2]	0,301
Dor retro-orbital	213 (47,1)	6.954 (51,2)	0,9 [0,7 – 1,0]	0,090

*a partir da 31° SE de 2016. χ^2 Teste de Qui-quadrado.

Fonte: A autora, 2021.

O teste de RT-PCR com identificação de sorotipo foi realizado em 1.922 (13,7%) das mulheres, e 1.880 (97,8%) correspondem ao ano de 2019. Entre as gestantes, todos os 116 casos com sorotipo identificado ocorreram em 2019. Para os dois grupos, o DENV-2 foi o sorotipo identificado com maior frequência, correspondendo a 1.164 (60,6%) do total de casos, sem diferença significativa entre gestantes e não gestantes. Porém o DENV-4 foi mais frequente entre as gestantes em relação às não gestantes (OR 2,1 [1,2 - 3,8]) (TABELA 3).

TABELA 3. DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIAS E ASSOCIAÇÃO DA INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL DAS MULHERES EM IDADE FÉRTIL NOTIFICADAS POR DENGUE CONFORME CONDIÇÃO DE GESTAÇÃO, PARANÁ, 2016* - 2019.

	Gestantes	Não Gestantes	OR [IC 95%]	Valor de p
CRITÉRIO DE ENCERRAMENTO	N= 452 (%)	N=13.587 (%)		
Laboratorial	360 (79,6)	8.463 (62,3)	2,4 [1,9 – 3,0]	0,000 [∞]
EXAMES LABORATORIAIS¹				
Realizou pelo menos 1 teste	363 (80,3)	8.764 (64,5)	2,3 [1,8 – 2,8]	0,000 [∞]
IGM reagente ²	195 (43,1)	5.223 (38,4)	0,9 [0,6 – 1,4]	0,5940 [£]
RT-PCR detectável ³	116(25,2)	1.798 (13,2)	0,4 [0,2 – 1,1]	0,164 [£]
NS1 detectável ⁴	125 (27,7)	2.518 (18,5)	0,8 [0,5 – 1,2]	0,261 [£]
SOROTIPO				
	N=132 (%)	N=2.021 (%)		
DENV-2	80 (60,6)	1.260 (62,4)	-	-
DENV-1	35 (26,5)	629 (31,1)	0,9 [0,6 – 1,3]	0,53 [∞]
DENV-4	17 (12,9)	132 (6,5)	2,0 [1,2 – 3,5]	0,01 [∞]

*a partir da 31ª SE de 2016. [∞]Teste de *Qui-quadrado*. [£]Teste de Fisher. 1- Para cada teste realizado o tamanho da amostra varia, sendo indicado por GT (total de gestantes) NGT (total de não-gestantes) GNR (gestantes com teste não reagente) NGNR (não gestantes com teste não reagente) GI (gestantes com teste indeterminado) e NGI (não gestantes com teste indeterminado). 2- GT=216; GNR=20; GI=1; NGT= 5.723; NGNR=460; NGI=40. 3- Isolamento viral e RT-PCR foram agrupados; GT=122; GNR=5; GI=1; NGT=1.836; NGNR=33, NGI=5. 4- GT=175; GNR=48, GI=2; NGNR=1.206; NGI=24.
Fonte: A autora, 2021

4.1.3 Avaliação dos desfechos de interesse das mulheres em idade fértil notificadas por dengue, conforme condição de gestação

Entre todos os casos incluídos no estudo, 240 (1,7%) mulheres apresentaram *dengue com sinais de alarme* ou *dengue grave*. Entre as não gestantes, foram identificadas 220 (1,6%) casos de *dengue com sinais de alarme* e 7 (0,1%) de *dengue grave*. Entre as gestantes, 13 (2,9%) apresentaram *dengue com sinais de alarme* e nenhum caso de *dengue grave*.

Em relação à presença de sinais de alarme, duas mulheres em idade fértil não gestantes com *dengue grave* não tiveram os dados de sinais de alarme preenchidos de forma adequada. Comparando o risco de apresentação de pelo menos um sinal de alarme, os dois grupos não apresentam diferença significativa, porém com resultado limítrofe (TABELA 4). Cada sinal de alarme foi avaliado de forma individualizada, e a frequência de ocorrência dos sinais de alarme não diferiu entre os dois grupos. Avaliando se a presença da gestação poderia contribuir para a apresentação de múltiplos sinais de alarme

concomitantes, também não se encontrou diferença significativa em relação as não gestantes (TABELA 4).

Do total de notificações, 11.698 (83,3%) apresentaram informações completas relativa à hospitalização, destas as gestantes correspondiam a 388 (3,3%) e as não gestantes a 11.310 (96,7%). Entre estas notificações, observou-se maior frequência de hospitalização dos casos de dengue em gestantes do que entre não gestantes (OR 2,3 [1,7 – 3,2]). Não foi observado óbito entre as gestantes. Entre as não gestantes foram identificados 4 casos que resultaram em óbitos, apenas 2 estavam relacionados a infecção por dengue.

TABELA 4. DESFECHOS DA INFECÇÃO POR DENGUE NAS MULHERES EM IDADE FÉRTIL NOTIFICADAS POR DENGUE CONFORME CONDIÇÃO DE GESTAÇÃO (SIM/NÃO), PARANÁ, 2016*-2019

	Gestantes	Não gestantes	OR [IC 95%]	Valor de p
	N=452 (%)	N=13.587 (%)		
Pelo menos 1 sinal de alarme	13 (2,9)	225 (1,7)	1,8 [1,0 – 3,0]	0,089 [£]
SINAIS E SINTOMAS	N=13 (%)	N=227 (%)		
2 ou mais sinais de alarme	9 (69,2)	138 (61,1)	1,4 [0,42 – 4,8]	0,558 [£]
Hipotensão	5 (38,5)	55 (25,0)	1,9 [0,5 – 6,0]	0,305 [∞]
Queda abrupta de plaquetas	6 (46,2)	149 (67,7)	0,4 [0,1 – 1,3]	0,131 [∞]
Vômitos persistentes	1 (7,7)	59 (26,8)	0,2 [0,0 – 1,4]	0,126 [∞]
Sangramento de mucosas	5 (38,5)	59 (26,8)	1,7 [0,5 – 5,5]	0,379 [∞]
Aumento do hematócrito	1 (7,7)	26 (11,8)	0,6 [0,0 – 3,8]	0,734 [∞]
Dor abdominal	2 (13,4)	92 (41,8)	0,3 [0,0 – 1,1]	0,060 [∞]
Letargia ou irritabilidade	2 (13,4)	29 (13,2)	1,2 [1,2 – 5,1]	0,779 [∞]
Hepatomegalia	0	4 (1,8)	-	¥
Acúmulo de líquidos	0	16 (7,3)	¥	¥
FORMAS CLÍNICAS	N=452 (%)	N=13.587 (%)		
Dengue	439 (97,1)	13.360 (98,3)	-	-
Dengue com marcadores de gravidade	13 (2,9)	227 (1,7)	1,7 [1,0 – 3,1]	0,055 [£]
HOSPITALIZAÇÃO	N=452 (%)	N=13.587 (%)		
Casos hospitalizados	47 (10,4)	636 (4,7)	2,3 [1,7– 3,2]	0,000 [∞]
ÓBITO	N=452 (%)	N=13.587 (%)		
Casos com desfecho óbito	0	4 ^a (0,03)	¥	¥

*a partir da 31ª SE de 2016. *Teste de Qui-quadrado. £ Teste de Fisher. ^a Dois óbitos relacionados à infecção por dengue e dois óbitos não relacionados. ¥- Não foi possível calcular OR e IC pela presença do 0 em uma das células.

Fonte: A autora, 2021.

4.1.4 Avaliação de possíveis interferências ou vieses

A presença de múltiplas variáveis com possíveis interferências entre elas, exige análises para minimizar possíveis vieses. Assim, além da avaliação do desfecho em relação ao fator de exposição gestação, já apresentado, a seguir apresentaremos análises referentes a possíveis interferências de ano de notificação, local de residência, escolaridade, idade (faixa etária), presença de diabetes e sorotipo identificado nos desfechos de classificação final da forma clínica e hospitalização.

O número de casos de *dengue grave* encontrado foi baixo (7 casos), e decidiu-se por agrupar *dengue com sinais de alarme* e *dengue grave (dengue com marcadores de gravidade)*. Além disso, como os casos notificados em 2019 corresponderam a 94,6% do total de casos (ano epidêmico) decidiu-se por comparar a evolução dos casos entre o ano epidêmico e os demais anos. A avaliação referente ao sorotipo não foi incluída junto às demais, pois os sorotipos da infecção por dengue foram identificados em 2.153 casos (15,3%), limitando a análise junto aos demais pelo tamanho reduzido da amostra. As demais variáveis mantiveram agrupamento apresentado nos materiais e métodos. Não foram incluídos nesta avaliação os sinais e sintomas, por estes serem marcadores da forma clínica, e não representarem fator de risco.

Algumas tabelas decorrentes destas avaliações, e de comparações das variáveis entre gestantes e não gestantes em relação a cada desfecho, estão apresentadas separadamente no Anexo 1.

A avaliação das variáveis ano epidêmico, macrorregional, faixa etária e presença de diabetes em relação ao desfecho forma clínica está apresentada na TABELA 5 abaixo. Apenas a macrorregional de notificação apresentou diferença significativa em relação a ocorrência de *dengue com marcadores de gravidade*. Além da macrorregional, a faixa etária apresentou valor de p inferior a 0,20 e ambas foram levadas para o modelo de análise múltipla por regressão logística.

Os dados referentes a hospitalização, como dito anteriormente, estavam disponíveis em 11.698 (83,3%) das notificações. A avaliação referente a

relação das variáveis com desfecho de hospitalização foi realizada apenas para estes casos. A relação entre ano de notificação e a hospitalização encontrou menor frequência de hospitalização no ano epidêmico de 2019 (TABELA 6), com diferença significativa. A presença de hospitalização foi maior nas duas macrorregionais com menor incidência de dengue (Leste OR 3,70 [2,32 – 5,90] e Oeste OR 1,58 [1,31 – 1,90]).

TABELA 5. DISTRIBUIÇÃO DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE CONFORME FORMA CLÍNICA DE DENGUE APRESENTADA PELAS MULHERES EM IDADE FÉRTIL NOTIFICADAS POR DENGUE, PARANÁ, 2016* - 2019.

		Dengue com Marcadores de Gravidade N=240 (%)	Dengue N= 13.799(%)	OR [IC 95%]	Valor de p[∞]
Ano de notificação	2019	227 (94,6)	13.058 (94,6)	-	-
	Outros	13 (5,4)	741 (5,4)	1,0 [0,6 – 1,7]	0,975
Escolaridade	<3anos	5 (3,0)	355 (3,6)	-	-
	4-7anos	27 (16,1)	1.719 (17,5)	1,1 [0,4 – 2,9]	0,824
	>8anos	136 (81,0)	7.748 (78,9)	1,3 [0,5 – 3,1]	0,631
Macrorregional	Noroeste	33 (13,8)	5.785 (42,0)	-	-
	Norte	121 (50,4)	4.399 (31,4)	4,8 [3,3 – 7,0]	0,000
	Oeste	84 (35,0)	3.440 (25,0)	4,3 [2,9 – 6,4]	0,000
	Leste	2 (0,8)	154 (1,1)	2,3 [0,5 – 9,6]	0,216
Faixa etária (anos)	10-19	38 (15,8)	2.620 (19,0)	-	-
	20-29	75 (31,3)	3.679 (26,7)	1,4 [1,0 – 2,1]	0,090
	30-39	70 (29,2)	3.913 (28,4)	1,2 [0,8 – 1,8]	0,302
	40-49	57 (23,8)	3.587 (26,0)	1,1 [0,7 – 1,7]	0,666
Presença de Diabetes	Sim	6 (2,5)	256 (1,9)	-	-
	Não	(97,5)	13.543 (98,1)	1,4 [0,6 – 3,1]	0,464

*a partir de 31 SE de 2016. [∞]Teste *Qui-quadrado*.

Fonte: A autora, 2021

Quando observado a relação de hospitalização com a faixa etária para a totalidade dos casos notificados, encontrou-se aumento de risco não progressivo em todas as faixas etárias quando comparadas com as mulheres entre 10 e 19 anos (TABELA 6), com diferença significativa. Não se observou diferença entre a frequência de hospitalização na presença de comorbidades para todos os casos notificados, porém o valor de *p* foi inferior a 0,20, assim todas as variáveis foram levadas para o modelo de análise múltipla por regressão logística.

TABELA 6. DISTRIBUIÇÃO DA VARIÁVEIS DE INTERESSE CONFORME HOSPITALIZAÇÃO DE MULHERES EM IDADE FÉRTIL NOTIFICADAS POR DENGUE, PARANÁ, 2016* - 2019.

		Hospitalização		OR [IC 95%]	Valor de p^{∞}
		Sim N=683 (%)	Não N=11.015 (%)		
Ano de notificação	2019	602 (88,2)	10.383 (94,3)	-	-
	Outros	81 (11,9)	632 (5,7)	0,5 [0,4 – 0,6]	0,000
Escolaridade	<3anos	21 (4,2)	283 (3,5)	-	-
	4-7anos	64 (12,9)	1.399 (17,4)	0,6 [0,4 – 1,0]	0,062
	>8anos	412 (82,9)	6.374 (79,1)	0,9 [0,6 – 1,4]	0,056
Macrorregional	Noroeste	231 (33,8)	4.383 (39,9)	-	-
	Norte	179 (26,2)	3.489 (31,7)	1,0 [0,8 – 1,2]	0,792
	Oeste	250 (36,6)	3.007 (27,3)	1,6 [1,3 – 1,9]	0,000
	Leste	23 (3,4)	118 (1,1)	3,7 [2,3 – 5,9]	0,000
Faixa etária (anos)	10-19	95 (13,9)	2.112 (19,2)	-	-
	20-29	191 (28,0)	2.913 (26,5)	1,5 [1,1 – 1,9]	0,003
	30-39	221 (32,4)	3.135 (28,5)	1,6 [1,2 – 2,0]	0,000
	40-49	176 (25,8)	2.855 (25,9)	1,4 [1,1 – 1,8]	0,016
Presença de Diabetes	Sim	21 (3,1)	204 (1,9)	-	-
	Não	662 (96,9)	10.811 (98,2)	1,7 [1,1 – 2,7]	0,024

*a partir de 31 SE de 2016 **Teste Qui-quadrado.

Fonte: A autora, 2021.

Em relação aos casos com identificação de sorotipo, apesar da baixa frequência de DENV-4, decidiu-se por não agrupar DENV-1 e DENV-4, uma vez que dados de literatura sugerem comportamentos de doença bastante distintos (THOMAS, 2015). Não foi possível observar diferença significativa entre os sorotipos identificados e forma clínica apresentada (TABELA 7). Também não foi possível observar diferença significativa entre os sorotipos identificados e a frequência de hospitalização (TABELA 8).

TABELA 7. DISTRIBUIÇÃO DOS SOROTIPOS DE DENGUE IDENTIFICADOS NAS MULHERES EM IDADE FÉRTIL NOTIFICADAS POR DENGUE CONFORME FORMA CLÍNICA APRESENTADA, PARANÁ, 2016*-2019.

	Dengue com marcadores de gravidade N=82 (%)	Dengue N=2.071 (%)	OR [IC95%]	Valor de p^{∞}
DENV-2	45 (54,9)	1.295 (62,5)	-	-
DENV-1	31 (37,8)	633 (30,6)	1,41 [0,9 – 2,23]	0,150
DENV-4	6 (7,3)	143 (6,9)	1,21 [0,5 – 2,9]	0,671

*a partir de 31 SE de 2016. **Teste Qui-quadrado.

Fonte: A autora, 2021.

TABELA 8. DISTRIBUIÇÃO DOS SOROTIPOS DE DENGUE IDENTIFICADOS NAS MULHERES EM IDADE FÉRTIL NOTIFICADAS POR DENGUE CONFORME HOSPITALIZAÇÃO POR DENGUE, PARANÁ, 2016*-2019.

	Hospitalizados N=130 (%)	Não Hospitalizados N=1.772 (%)	OR [IC95%]	Valor de p^{∞}
DENV-2	53 (40,77)	1.066 (60,2)	-	-
DENV-1	71 (54,62)	568 (32,0)	1,40 [1,0 – 2,0]	0,074
DENV-4	6 (4,62)	138 (7,8)	0,66 [0,3 – 1,5]	0,327

*a partir de 31 SE de 2016. **Teste Qui-quadrado.

Fonte: A autora, 2021.

Por último, avaliou-se a relação entre forma clínica e hospitalização, e se a exposição à gestação alterava esta relação. Entre as mulheres em idade fértil com a forma clínica *dengue*, as gestantes apresentaram OR 2,3 (IC 95% [1,65 - 3,30]) para hospitalização, porém quando avaliados os casos de *dengue com marcadores de gravidade* essa diferença se mantém, mas sem apresentar significância (OR 2,28 [0,48 – 10,90]) (TABELA 9).

TABELA 9. RISCO DE HOSPITALIZAÇÃO DE MULHERES EM IDADE FÉRTIL NOTIFICADAS POR DENGUE CONFORME FORMA CLÍNICA E CONDIÇÃO DE GESTAÇÃO (SIM/NÃO), PARANÁ, 2016* - 2019.

		Hospitalização		OR [IC 95%]	Valor de p^{∞}
		Ausente N=11.015 (%)	Presente N=683 (%)		
Dengue com Marcadores de Gravidade	Gestantes	2 (3,0)	9 (6,7)	2,3 [0,5 – 10,9]	0,463
	Não- gestantes	64 (97,0)	126 (93,3)		
Dengue	Gestantes	339 (3,1)	38 (6,9)	2,3 [1,7 – 3,3]	0,000
	Não-gestantes	10.610 (96,9)	510 (93,7)		

*a partir de 31 SE de 2016. **Teste Qui-quadrado.

Fonte: A autora, 2021.

4.1.5 Análise do modelo de regressão logística

Todas as variáveis com valores de p inferior a 0,20 foram levadas para análise múltipla por regressão logística. Para o desfecho classificação final (dengue e dengue com marcadores de gravidade), as variáveis foram: macrorregional e faixa etária (TABELA 10). Em relação ao desfecho forma clínica, apenas as macrorregionais Norte e Oeste apresentaram aumento de risco de dengue com marcadores de gravidade com diferença significativa em relação à macrorregional Noroeste.

TABELA 10. ANÁLISE MÚLTIPLA DAS VARIÁVEIS EM RELAÇÃO AO DESFECHO FORMA CLÍNICA POR REGRESSÃO LOGÍSTICA, CATEGORIA DE REFERÊNCIA *DENGUE COM MARCADORES DE GRAVIDADE*.

Variável		OR [IC95%]	Valor de p^a
Gestação	(Sim / Não)	1,49 [0,84 – 2,65]	0,172
Macrorregional	Noroeste	-	-
	Norte	4,79 [3,26 – 7,06]	0,000
	Oeste	4,25 [2,83 – 6,37]	0,000
	Leste	2,21 [0,53 – 9,31]	0,279
Faixa etária (anos)	10 – 19	-	-
	20 – 29	1,39 [0,93 – 2,06]	0,106
	30 – 39	1,27 [0,85 – 1,90]	0,242
	40 – 49	1,14 [0,76 – 1,73]	0,527

^aTeste *Qui-quadrado de Wald*.

Fonte: A autora, 2021.

Para o desfecho de hospitalização por dengue, as variáveis foram ano de notificação, macrorregional, faixa etária, e presença de diabetes (TABELA 11). No modelo múltiplo, gestação, ano de notificação, macrorregional Oeste e Leste, faixa etária 30-39 e 40-49 anos e presença de diabetes apresentaram aumento de risco de hospitalização, com diferença significativa.

TABELA 11. ANÁLISE MÚLTIPLA DAS VARIÁVEIS EM RELAÇÃO AO DESFECHO HOSPITALIZAÇÃO POR REGRESSÃO LOGÍSTICA, CATEGORIA DE REFERÊNCIA *MULHERES HOSPITALIZADAS*.

		OR [IC 95%]	Valor de p^a
Gestação	(Sim/ Não)	2,33 [1,60 – 3,40]	0,000
Escolaridade	<3 anos	-	-
	4-7 anos	0,65 [0,39 – 1,10]	0,107
	>8 anos	0,88 [0,55 – 1,40]	0,574
Ano Epidêmico (2019)	(Sim/Não)	0,44 [0,33 – 0,58]	0,000
Macrorregional	Noroeste	-	-
	Norte	0,96 [0,76 – 1,21]	0,724
	Oeste	1,70 [1,36 – 2,10]	0,000
	Leste	2,70 [1,53 – 4,75]	0,000
Faixa etária (anos)	10-19	-	-
	20-29	1,34 [0,99 – 1,82]	0,057
	30-39	1,50 [1,11 – 2,02]	0,008
	40-49	1,37 [1,00– 1,87]	0,048
Presença de Diabetes	(Sim/ Não)	1,74 [1,02 – 2,96]	0,043

^aTeste *Qui-quadrado de Wald*.

Fonte: A autora, 2021

4.2 AVALIAÇÃO DA VACINA COMO FATOR DE EXPOSIÇÃO

Entre as 452 gestantes com diagnóstico de dengue, 425 (94,03%) foram notificadas no ano de 2019, destas 208 (48,94%) eram residentes em um dos 30 municípios em que ocorreu vacinação contra dengue e 129 (30,4%) estavam na faixa etária preconizada pela campanha, 55 (42,6%) receberam pelo menos 1 dose da vacina. As variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais foram submetidas à análise bivariada, para comparação dos grupos em relação à exposição à vacina. Devido às baixas frequências observadas não foi possível ajustar as variáveis no modelo múltiplo. Os desfechos de interesse (forma clínica e hospitalização) entre gestantes vacinadas limitam-se à análise descritiva dos dados.

4.2.1 Caracterização sociodemográfica do subgrupo de gestantes com diagnóstico de dengue no ano de 2019, conforme condição de vacinação

Entre as gestantes do ano de 2019, que residiam em um dos 30 municípios participantes da estratégia de vacinação contra a dengue, mais de 70% eram da raça branca e a maioria apresentava 8 anos ou mais de estudo, sem diferença significativa entre os dois grupos em relação às características demográficas (TABELA 12). Três (5,5%) casos entre os vacinados e dois (2,7%) casos entre os não vacinados não tinham informação sobre raça. Em relação à escolaridade, onze (20,0%) das vacinadas e 9 (15,5%) das não vacinadas não apresentavam esta informação completa na ficha de notificação.

TABELA 12 – CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DAS GESTANTES NOTIFICADAS POR DENGUE, CONFORME CONDIÇÃO DE VACINAÇÃO, PARANÁ, 2019

	VACINADAS N= 55 (%)	NÃO VACINADAS N= 74 (%)	OR IC [95%]	Valor de <i>p</i> [∞]
Idade (anos)				
15 – 19	11 (20,0)	12 (16,2)	-	-
20 – 24	15 (27,3)	27 (36,5)	0,6 [0,2 – 1,7]	0,342
25 – 27	14 (25,5)	19 (25,7)	0,8 [0,3 – 2,4]	0,689
28 – 44	15 (27,3)	16 (21,6)	1,0 [0,3 – 3,0]	0,968
Raça¹				
Branca	41 (74,6)	54 (75,0)	0,8 [0,3 – 1,9]	0,618
Negra	11 (20,0)	18 (25,0)		
Escolaridade²				
4-7 anos	14 (24,5)	19 (32,7)	1,4 [0,6 – 3,2]	0,484
>8 anos	30 (54,6)	30 (51,7)		

[∞]Teste *Qui-quadrado*. 1- As gestantes com raça identificada como outras, ou sem preenchimento adequado não foram incluídas na tabela, sendo 3 (5,5%) entre as vacinadas e 2 (2,7%) entre as não-vacinadas. 2- Entre as vacinadas, 11 (20,0%) e 15 (20,3%) não apresentavam preenchimento adequado de escolaridade. O cálculo do teste de *Qui-quadrado* considerou apenas as gestantes com dados completos.

Fonte: A autora, 2021.

4.2.2 Caracterização clínica do subgrupo de gestantes do ano de 2019, conforme condição de vacinação

A ocorrência de dengue foi homogênea ao longo da gestação, e não foi observada diferença significativa da idade gestacional em que a gestante apresentou dengue entre as vacinadas e não vacinadas (TABELA 13). Os sinais e sintomas característicos da dengue foram semelhantes entre vacinadas e não vacinas, sendo que febre (89,1% e 82,4%, respectivamente), mialgia (78,2% e 89,2%, respectivamente) e cefaleia (80,0% e 90,5%, respectivamente) foram relatados com mais frequência (TABELA 13). A presença de comorbidades foi baixa nos dois grupos. Apenas presença de diabetes, doença hematológica e hipertensão foram identificadas, não se observou diferença entre vacinas e não vacinadas (TABELA 13).

O encerramento dos casos por investigação laboratorial predominou nos dois grupos, contudo, existe diferença entre eles, e a chance de uma gestante previamente vacinada ter o caso encerrado por critério laboratorial foi de 4,1 [1,4 - 14,8] em relação às não vacinadas. Entre as gestantes vacinadas, 4 (7,7%) não realizaram nenhum teste laboratorial, e o critério para encerramento foi clínico epidemiológico. Não se observou diferença entre o tipo de teste realizado entre os dois grupos. Tanto entre expostas a vacina quanto entre não expostas, nenhuma gestante realizou exame de isolamento viral. Do total de gestantes avaliadas, 60 (46,5%) tiveram sorotipo de dengue

identificado, o DENV-2 foi o mais frequente nos dois grupos, porém entre as vacinadas a risco de apresentar infecção por DENV-2 foi 4,6 [1,6 - 14,0] do que nas não vacinadas (TABELA 13).

TABELA 13 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIAS E ASSOCIAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DAS GESTANTES NOTIFICADAS POR DENGUE CONFORME CONDIÇÃO DE VACINAÇÃO, PARANÁ, 2019.

	VACINADAS N= 55 (%)	NÃO VACINADAS N= 74 (%)	OR IC [95%]	Valor de P [∞]
Idade Gestacional				
1° TRI	16 (29,1)	14 (18,9)	1,7 [0,7 – 4,6]	0,256
2° TRI	17 (30,9)	26 (35,1)	1,0 [0,4 – 2,5]	0,996
3° TRI	15 (27,3)	23 (31,1)	-	-
Sintomas				
Febre	49 (89,1)	61 (82,4)	1,7 [0,6 - 5,3]	0,306
Mialgia	43 (78,2)	66 (89,2)	0,4 [0,2 - 1,2]	0,098
Cefaleia	44 (80,0)	67 (90,5)	0,4 [0,1 - 1,2]	0,099
Exantema	15 (27,3)	22 (29,7)	0,9 [0,4 - 1,9]	0,768
Vômitos	18 (32,7)	24 (32,4)	1,0 [0,5 - 2,1]	0,970
Náusea	26 (47,3)	30 (40,5)	1,3 [0,7 - 2,7]	0,453
Dorsalgia	25 (45,5)	33 (44,6)	1,0 [0,5 - 2,1]	0,923
Conjuntivite	-	2 (2,7)	-	-
Artrite	7 (12,7)	13 (17,6)	0,7 [0,2 - 1,9]	0,469
Artralgia	13 (23,6)	15 (20,3)	1,2 [0,5 - 2,9]	0,651
Petéquias	5 (9,1)	9 (12,2)	0,7 [0,2 - 2,3]	0,601
Leucopenia	1 (1,82)	4 (5,4)	0,3 [0,0 - 2,7]	0,347
Prova do laço	4 (7,27)	8 (10,8)	0,7 [0,2 - 2,3]	0,519
Dor retro-orbitária	23 (41,8)	37 (50,0)	0,7 [0,4 - 1,5]	0,635
Comorbidades				
DM	1 (1,8)	3 (4,1)	0,4 [0,0 - 4,3]	0,533
Hematológicas	1 (1,8)	1 (1,4)	1,4 [0,0 -53,4]	0,853
Hepatológicas	-	-	-	-
DRC	-	-	-	-
HAS	1 (1,8)	2 (2,7)	0,7 [0,0 – 9,0]	0,796
APP	-	-	-	-
AI	-	-	-	-
CRITÉRIO DIAGNÓSTICO				
Clínico-epidemiológico	9 (18,2)	18 (24,3)	1,4 [0,6 – 3,6]	0,414
Laboratorial	46 (81,8)	56 (75,7)		
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL				
Realizou ≥1 testes	48 (87,3)	58 (78,4)	1,9 [0,7 – 5,0]	0,247
IGM reagente	16 (32,7)	18 (24,3)	1,3 [0,6 – 2,8]	0,550
Ns1 detectável	25 (45,5)	26 (35,1)	1,5 [0,8 – 3,2]	0,244
PCR detectável	25 (45,5)	35 (47,3)	0,9 [0,5 – 1,9]	0,839
Sorotipo				
2	18 (72,0)	16 (45,7)		
1	7 (28,0)	10 (28,6)	0,6 [0,2 – 2,0]	0,430
4	0	9 (25,7)	-	-

[∞]Teste Qui-quadrado.

Fonte: A Autora, 2021.

4.2.3 Avaliação dos desfechos de interesse do subgrupo de gestantes do ano de 2019, conforme condição de vacinação (sim/não)

O desenvolvimento de *dengue com sinais de alarme* ocorreu em 2 (3,6%) gestantes que receberam a vacina e em 1 (1,4%) gestante não vacinada. Seis (13,0%) gestantes vacinadas e 3 (4,5%) gestantes não vacinadas foram hospitalizadas. Não foi observado óbito em nenhum dos grupos (TABELA 14).

TABELA 14 - DESFECHOS NAS GESTANTES NOTIFICADAS POR DENGUE CONFORME CONDIÇÃO DE VACINAÇÃO, PARANÁ, 2019.

	VACINADAS N= 55 (%)	NÃO VACINADAS N= 74 (%)	OR IC [95%]	Valor de P [£]
Hospitalização				
Casos hospitalizados	6 (13,0)	3 (4,5)	2,9 [0,7 - 14,7]	0,155
Classificação final				
Dengue	53 (96,4)	73 (98,7)		
Dengue com sinais de alarme	2 (3,6)	1 (1,4)	2,7 [0,2 - 82,3]	0,465

£Teste de Fisher.

Fonte: A autora, 2021.

4.2.4 Análise descritiva das gestantes vacinadas

Entre as 55 gestantes com diagnóstico de dengue durante a gestação e que haviam sido previamente expostas a vacina 16 (29%) receberam apenas uma dose, 11 (20%) duas doses e 28 (51%) três doses, sendo que entre estas 25 (45,5%) atingiram o *compliance*.

Entre as gestantes que receberam apenas uma dose da vacina, 15 (93,8%) apresentaram sintomas após período maior que 25 meses do recebimento da primeira, e única, dose da vacina. O critério laboratorial de encerramento correspondeu a 13 (81,2%) dos casos. A pesquisa de RT-PCR foi realizada em 8 pacientes, seis (37,5%) apresentaram DENV-1, duas (12,5%) DENV-2.

Entre as que desenvolveram dengue após receber duas doses da vacina, 10 (90,9%) apresentaram sintomas após período maior que 25 meses do recebimento da primeira dose. O critério laboratorial de encerramento

correspondeu a 9 (81,8%) dos casos. A pesquisa de RT-PCR foi realizada em sete pacientes (63,3%), e em todos os sete casos foi identificado DENV-2.

Entre as gestantes que receberam as 3 doses da vacina, 27 (96,4) apresentaram sintomas após período maior que 25 meses após a primeira dose. O critério laboratorial de encerramento correspondeu a 24 (85,7) dos casos. A pesquisa de RT-PCR foi realizada em 10 (41,7%) dos casos. Nove (32,1%) foi identificado DENV-2 e um caso DENV-1 (TABELA 15).

TABELA 15. DISTRIBUIÇÃO DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DAS GESTANTES PREVIAMENTE EXPOSTAS A VACINA, NOTIFICADAS POR DENGUE CONFORME NÚMERO DE DOSES RECEBIDAS, PARANÁ, 2019.

		Uma Dose N=16 (%)	Duas Doses N=11 (%)	Três Doses N=28 (%)
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS				
Idade gestacional	1° TRI	5 (31,3)	2 (18,2)	10 (35,7)
	2° TRI	6 (37,5)	3 (27,3)	7 (25)
	3° TRI	3 (18,8)	3 (27,3)	9 (32,1)
	IG ignorada	2 (12,5)	3 (27,3)	2 (7,1)
Intervalo vacina-dengue >25 meses*		15 (93,8)	10 (90,9)	27 (96,4)
Notificação de dengue anterior a vacina ^a		1 (6,2)	1(9,1)	0
Dengue com sinais de alarme		1 (6,2)	0	1 (3,6)
Hospitalização		1 (6,2)	0	5 (17,9)
CRITÉRIO DE ENCERRAMENTO				
Clínico-epidemiológico		3 (18,8)	2 (18,2)	4 (14,3)
Laboratorial		13 (81,2)	9 (81,8)	24 (85,7)
CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS				
Exames laboratoriais		N=13 (%)	N=9 (%)	N=24
	RT-PCR detectável	8 (61,5)	7 (77,8)	10 (41,7)
	NS1 detectável	2 (15,4)	2 (22,2)	8 (33,3)
	IgM reagente	3 (23,1)	0	6 (25)
Sorotipo		N=8	N=7	N=10
		DENV-1	0	1 (10)
		DENV-2	7 (100)	9 (90)

*tempo entre 1ª dose e notificação de dengue. ^aCasos notificados entre 2008-2016.

Fonte: A autora, 2021.

Entre todos os casos, apenas 2 gestantes já haviam sido notificadas para dengue em outra ocasião e previamente ao recebimento da vacina, uma recebeu apenas uma dose da vacina e a outra duas doses. Nos dois casos a forma clínica apresentada em 2019 foi *dengue* e nenhuma das gestantes precisou ser hospitalizada.

Sete gestantes notificadas por dengue em 2019 e previamente expostas a vacina apresentaram algum desfecho de interesse, os casos estão resumidos no QUADRO 7. Duas gestantes apresentaram a forma clínica *dengue com sinais de alarme*, sendo que entre estas apenas uma foi hospitalizada (caso 2). Dos seis casos de hospitalização, cinco apresentaram a forma clínica *dengue*, e entre estas todas haviam recebido as 3 doses da vacina, e apresentavam intervalo maior que 25 meses entre os sintomas e a primeira dose da vacina.

QUADRO 7. CASOS DE DENGUE ENTRE AS GESTANTES PREVIAMENTE EXPOSTAS A VACINA, QUE APRESENTARAM ALGUM DESFECHO DE INTERESSE.

	Idade	IG*	Forma Clínica	Hospitalização	Método Diagnóstico	Sorotipo	Intervalo	Sintomas	Sinais de Alarme
1.	22 anos	1º TRI ^º	D.S.A. [‡]	Não	RT - PCR	2	33 meses	Febre Cefaleia Artralgia Dor retro-orbital	Hipotensão Queda abrupta de plaquetas
2.	26 anos	1º TRI	D.S.A.	Sim	RT - PCR	1	26 meses	Febre Mialgia Cefaleia	Sangramento de mucosa Letargia
3.	27 anos	1º TRI	Dengue	Sim	NS1	-	33 meses	Febre Mialgia Cefaleia Náuseas Vômitos	-
4.	18 anos	1º TRI	Dengue	Sim	IgM	-	27 meses	Febre Mialgia Cefaleia Náusea Vômitos Dorsalgia Artralgia Dor retro-orbital	
5.	30 anos	1º TRI	Dengue	Sim	RT - PCR	2	32 meses	Febre Mialgia Cefaleia Rash Náusea Vômitos Dor retro-orbital	-
6.	25 anos	2º TRI	Dengue	Sim	RT - PCR	2	28 meses	Febre Mialgia Cefaleia	-
7.	27 anos	1º TRI	Dengue	Sim	NS1	-	27 meses	Febre Mialgia Cefaleia	-

*IG – idade gestacional; ^ºTRI – trimestre; [‡]D.S.A - Dengue com sinais de alarme.
Fonte: A autora, 2021.

5 DISCUSSÃO

O estudo aqui apresentado buscou avaliar o papel da gestação em relação aos desfechos clínicos da infecção por dengue em mulheres em idade fértil e da vacinação contra a dengue entre as gestantes. Dois dados merecem destaque, o primeiro é que apesar da maior hospitalização entre as gestantes, na população estudada não observamos maior gravidade da forma clínica apresentada pelas gestantes em relação às não gestantes, o que difere de estudos anteriores nacionais e internacionais que avaliaram desfechos clínicos em gestantes (KARIYAWASAM; SENENAYAKE, 2010; SHARMA; JAIN; RAJARAM, 2016; BRAR, et al, 2021; PAIXÃO et al, 2018; FEITOZA, et al, 2017). O segundo ponto a ser destacado é o fato deste ser o único estudo avaliando a exposição à vacina em mulheres em idade fértil, que temos conhecimento e não foi observado diferença de gravidade da doença entre o grupo de gestantes vacinadas e não vacinadas. O uso da vacina contra dengue Dengvaxia® foi aprovado em mais de 20 países, e apenas 2 países aplicaram esta vacina em amplas campanhas de vacinação, o Brasil e as Filipinas. No entanto, a faixa etária da população vacinada nestes dois países é bastante diferente. Enquanto no estado do Paraná, Brasil, a população vacinada variou entre 9-44 anos e 15-27 anos, nas Filipinas vacinou-se crianças com 9 anos de idade (HALSTEAD et al, 2020; REYES, DEE, HO, 2021). Assim, a avaliação dos desfechos de dengue em mulheres em idade fértil previamente expostas à vacina e que desenvolveram dengue durante a gestação é uma particularidade do Paraná, até o momento.

A avaliação e a comparação da gravidade da infecção por dengue em cenários específicos, como o período gestacional, encontram como principal desafio o fato da dengue ser uma doença que sofre influências de diversos fatores, entre eles destaca-se o sorotipo de dengue responsável pela infecção (WHITEHEAD et al, 2007; HALSTED, 1980; BACK; LUNDKVIST, 2013). No Brasil, a dengue é uma doença endêmica, em que se observa a circulação concomitante dos quatro sorotipos, com períodos epidêmicos recorrentes (FARES et al, 2015; OPAS, 2020). A introdução de um novo sorotipo, ou

mesmo de um genótipo, em um determinado território geralmente é associada ao aumento do número de casos (GLUBER; CLARK, 1995; GUO, 2017). No período avaliado, as exceções à fase endêmica são os anos de 2016 e 2019, marcados por epidemias de Dengue, em que se observou um aumento do número de casos em todas as macrorregionais do estado do Paraná. Apesar da inclusão de casos a partir da 31ª semana epidemiológica de 2016 representar temporalmente metade de um ano epidêmico, isso não se reflete na mesma proporção em relação ao número de casos, uma vez que os casos se concentram no começo do ano, no verão (WUNDERLICH; ACUÑA-SOTO; ALONSO, 2017). O fato de apenas um ano epidêmico estar representado no estudo limitou algumas das avaliações propostas. Em 2019 no Paraná, o aumento do número de casos pode estar relacionado com a circulação do sorotipo 2 (DENV-2). O DENV-2 tem sido associado a epidemias no Brasil desde 2015, porém inicialmente acometeu a região nordeste do país (BARRETO; TEIXEIRA, 2008). No Paraná, foi detectado esporadicamente desde 2010, apresentando baixa ocorrência, e a partir de 2019 foi o sorotipo mais prevalente (PARANÁ, 2019b; PARANÁ, 2020b). Uma vez que a realização de exames laboratoriais confirmatórios não é obrigatória no Brasil, e que a escolha do tipo de teste realizado está vinculada com o tempo entre a realização de teste laboratoriais e o início dos sintomas, a pesquisa de sorotipos representa uma amostra do total de casos (BRASIL, 2016a), e na população incluída neste estudo, foi mais frequente entre as mulheres hospitalizadas (apêndice 1), assim tanto o tamanho da amostra quanto um possível viés de seleção devem ser considerados na interpretação destes dados.

O DENV-2 tem sido relacionado com maior gravidade, principalmente entre crianças e adolescentes e com maior taxa de hospitalização (HALSTED, 1980; PERRET, 2005), porém neste estudo, não foi possível observar a relação entre este sorotipo e hospitalização ou a presença de *Dengue com Marcadores de Gravidade*. Até o momento, nenhum sorotipo específico foi relacionado com desfechos clínicos ou maternos-fetais mais graves durante a gestação. O DENV-4 é identificado no Paraná desde 2011 (PARANÁ, 2020b), e sua

ocorrência *esteve concentrada na* macrorregional Oeste (apêndice 1). Todas as gestantes com sorotipo identificados neste estudo são do ano de 2019, e apesar de não termos encontrado diferença da ocorrência de gestação entre as macrorregionais, e a macrorregional Oeste não apresentar taxa de fecundidade mais elevada que as demais, a frequência de DENV-4 observada entre gestantes foi superior às não gestantes.

Sabe-se que, além do sorotipo adquirido, a gravidade da infecção por dengue sofre influência da idade e soroprevalência, uma vez que o risco de desenvolvimento de dengue grave está relacionado com a segunda infecção e com a sequência dos sorotipos adquiridos (HALSTED, 1980; PERRET, 2005). Um estudo realizado na Tailândia (PERRET, et al, 2005) identificou correlação entre idade e soroprevalência, indicando que acima dos 20 anos 98,3% das gestantes já haviam sido infectadas por dengue, contra 84,4% nas menores de 20 anos. Ademais, verificou-se que o risco de primeira ou segunda infecção era de 6,9% entre todas as gestantes, porém aumentava para 15% quando observadas apenas as menores de 20 anos. Em uma população de gestantes avaliada no nordeste brasileiro, durante um período epidêmico a soroprevalência de dengue foi de 95,1% (LEITE et al, 2014), enquanto um estudo similar realizado na Malásia, em que a incidência estava abaixo dos valores considerados epidêmicos, encontrou 32,4% das gestantes com sorologia positiva para dengue (ISMAIL et al, 2014). Esse dado é facilmente compreendido, quanto mais tempo se vive em uma região com elevada incidência de dengue maior a chance da primoinfecção acontecer antes de se chegar à vida adulta. Contudo, o papel da primo-infecção ou da reinfecção especificamente no período gestacional é pouco investigado. Os dados obtidos através do Sinan não permitem a avaliação de soroprevalência ou a estratificação dessa soroprevalência nas macrorregionais do estado. Não se encontrou estudos de inquérito sorológico avaliando a soroprevalência no estado do Paraná. O acometimento desigual do território paranaense, com maior intensidade de casos nas macrorregionais Norte e Noroeste, e mais recentemente na macrorregional Oeste, sugere possíveis diferenças na soroprevalência entre estas populações (PARANÁ 2011b; 2013; 2015; 2016c;

2019b). A ausência deste dado limita possíveis conclusões, uma vez que em 2019 o Paraná enfrentou uma epidemia com comprometimento territorial mais extenso (atingindo todas as macrorregionais) (PARANÁ, 2019b), em que DENV-2 foi o principal sorotipo circulante, após 3 anos de uma grande epidemia, em que o DENV-1 foi o principal sorotipo circulante (PARANÁ, 2020b), bastante intensa no norte e noroeste do estado (PARANÁ 2013; 2015; 2016). Esse intervalo entre as epidemias, bem como a sequência de sorotipos identificados, são fatores que se relacionam com potencialização da gravidade (WHITEHEAD et al, 2007; HALSTED, 1980; HALSTED, 2015), mas que pelas limitações acima apresentadas, não podem ser devidamente avaliados.

A presença de comorbidades também está relacionada com risco potencial de maior gravidade da infecção por dengue (BRASIL, 2016a; BACK, LUNDKVIST, 2013), contudo na população de mulheres em idade fértil a presença de comorbidades não aumentou o risco de hospitalização ou de desenvolvimento de *Dengue com marcadores de gravidade*, exceto a presença de diabetes, que esteve relacionada com aumento de hospitalização. Quando avaliado o impacto da diabetes na hospitalização exclusivamente nas gestantes (apêndice 1), não se encontrou aumento do risco, sugerindo que a coexistência de dois fatores de risco não trouxe hospitalização adicional.

A gestação está entre os fatores de risco associados com desenvolvimento de apresentações clínicas mais graves da infecção por dengue. O período gestacional é marcado por diversas alterações no organismo materno que visam acomodar o feto - imunossupressão, taquicardia, aumento da permeabilidade capilar, hemodiluição, leucocitose, plaquetopenia entre outros (OMS, 2012; PEIXOTO, 2014; MULIK, DAD, BUHMAID, 2021). Não se sabe qual o papel dessas alterações durante a infecção por dengue, se elas aumentam a susceptibilidade do organismo materno a formas mais graves da infecção por dengue ou se elas dificultam o reconhecimento e a identificação dos sinais de alarme e gravidade, uma vez que pode ocorrer tanto sobreposição como compensação das alterações fisiológicas da gestação e dos marcadores de gravidade de dengue (por exemplo, a gestação causa leucocitose e a dengue leucopenia, ou o abdome gravídico dificultando o

reconhecimento de ascite, entre outros) (KARIYAWASAM, SENANAYAKE, 2010; OMS, 2012). Ao observarmos que mialgia, e dor nas costas foram menos relatados nas notificações de gestantes, interroga-se a possível subnotificação destes, uma vez que são comuns na gestação e não são sinais de alarme na infecção por dengue, e, portanto, pouco valorizados no contexto. Por outro lado, a presença de vômitos foi identificada mais frequentemente entre as gestantes, e, apesar de ser sintoma característico do início da gestação, é também, um sinal de alarme na infecção por dengue, o que pode ter influenciado sua valorização (OMS, 2012).

Ainda, em relação a apresentação de sinais e sintomas, a contagem de plaquetas mais baixa é esperada em gestantes (PEIXOTO, 2014), e a presença de plaquetopenia entre gestantes com dengue também é relatada de forma frequente (CARROL, TOOVEY, GLOMPE, 2007). Mesmo presente em 46,2% das gestantes com *Dengue com Marcadores de Gravidade*, a queda abrupta de plaquetas não foi mais frequente entre gestantes que entre não gestantes. Possíveis alterações decorrentes da baixa contagem de plaquetas, e outras manifestações hemorrágicas também são descritas de forma frequente entre as gestantes (SHARMA; JAIN; RAJARAM, 2016; KARIYAWASAM; SENANAYAKE, 2010). A presença de prova do laço positiva em 9,1%, de petéquias em 14,2%, sangramento de mucosa em 38,5% e hipotensão em 38,5% dos casos entre as gestantes com *Dengue com Marcadores de Gravidade*, corrobora a elevada frequência de manifestações hemorrágicas em gestantes descritas em relatos de casos e série de casos (THAITHUMYANON et al, 1994; WADUGE et al, 2006; PHONGSAMART et al, 2008; BASURKO et al, 2009; KARIYAWASAM; SENANAYAKE, 2010, HUNG, NGH, ANH, 2015; SHARMA, JAIN, RAJARAM, 2016), porém não sugere que exista diferença entre as manifestações clínicas entre gestantes e não gestantes. Ressalta-se que tanto hipotensão quanto taquicardia são achados comuns do período gestacional, e podem ser confundidos com choque cardiovascular (OMS, 2012).

A possibilidade de atraso no diagnóstico de dengue, pela sobreposição de sinais e sintomas entre dengue com sinais de alarme e dengue grave, e

condições hipertensivas da gestação, como pré-eclâmpsia, eclâmpsia, e síndrome HELLP foi descrita em mais de uma ocasião (TAGORE; YIM; KWEK, 2007; CARROL; TOOVEY; GLOMPE, 2007; OMS, 2012; HUNG et al, 2015; MULIAK, DAD, BUHMAID, 2021), reforçando a necessidade de que as gestantes sejam mantidas em observação por um período maior, mesmo quando inicialmente o quadro é sugestivo de baixa gravidade. Um estudo que cruzou dados dos sistemas de informação de dengue, nascidos-vivos e mortalidade de todo o país entre 2007 e 2012 e avaliou o impacto da infecção por dengue na mortalidade materna encontrou um aumento de 8 vezes do risco de óbito entre as gestantes notificadas para dengue, 27 vezes nos casos com confirmação laboratorial e 451 vezes quando a classificação final correspondia a forma mais grave da doença (PAIXÃO et al, 2018). Na população avaliada no presente estudo, nenhuma gestante apresentou dengue grave e nenhum óbito foi relatado entre as gestantes, como a única fonte de dados foi o Sinan, é possível que tanto gestantes quanto óbitos possam estar subestimado, e esses dados poderiam ser qualificados se o banco original fosse cruzado com o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e como Sistema de Informação de Nascidos Vivos (Sinasc).

Apesar dessas limitações, ainda foi possível observar que a hospitalização ocorreu em maior frequência entre as gestantes, e especialmente entre as gestantes com forma clínica dengue *em relação às não gestantes com forma clínica dengue* (ou seja, na ausência de sinais de alarme ou gravidade), evidenciando maior atenção destinada às gestantes com dengue. Uma frequência aumentada de hospitalização entre as gestantes já havia sido observada no Rio de Janeiro no passado (MACHADO et al, 2013) e está em concordância tanto com o Ministério da Saúde quanto a Organização Mundial da Saúde, que sugerem que as gestantes deveriam ser mantidas em observação até melhor definição do quadro (BRASIL, 2016a; OMS, 2012), pelo maior risco associado à infecção por dengue na gestação, quanto pelos desafios diagnósticos já expostos.

A hospitalização também foi associada a ocorrência fora do período epidêmico, nas macrorregionais de menor incidência, e a idade. Durante os

períodos epidêmicos, o intenso aumento do número de casos pode sobrecarregar os serviços de saúde, que na indisponibilidade de internar todos os casos, acabam por selecionar apenas os de maior gravidade. O número de leitos de UTI por 100.000 habitantes é bastante homogêneo em todo o estado, contudo, mesmo a região leste apresentando o maior número de leitos clínicos (2006), por ser a macrorregional mais populosa, tem a menor relação leito por 100.000 habitantes (40) (IBGE; SESA). Além disso, serviços de saúde com menor experiência no manejo de determinada doença tendem a hospitalizar com maior frequência, o que pode justificar o aumento de hospitalização nos períodos endêmicos e nas macrorregionais de menor incidência (HUNTERN et al, 2015).

A gravidade da doença apresentada, foi relacionada apenas com as macrorregionais Norte e Oeste em relação a Noroeste. A avaliação deste achado é limitada, uma vez que desconhecemos a soroprevalência da dengue e não é possível avaliar de forma adequada o impacto das epidemias anteriores nesta população.

A vacina Dengvaxia foi vinculada à maior hospitalização de crianças menores de 5 anos, que eram soronegativas para dengue no momento da administração da vacina (SRIDHAR et al, 2018; FLASCHE et al, 2016; OMS, 2016). Esse aumento de hospitalização, até o momento, não foi reproduzido em nenhuma outra população. Na população incluída neste estudo, seis gestantes previamente vacinadas (13%) foram hospitalizadas, enquanto apenas 3 gestantes sem exposição à vacina (4,5%) foram hospitalizadas, porém sem significância estatística. Apesar de o tamanho da amostra ter sido um limitante para avaliação deste dado, é necessário realizar algumas considerações. A maior hospitalização não foi acompanhada de maior gravidade, uma vez que entre os dois grupos não houve diferença de ocorrência de dengue ou dengue com sinais de alarme. A ocorrência de uma infecção em indivíduo previamente exposto a medidas preventivas para determinada doença, principalmente no contexto da gestação, pode ter motivado uma parte dessas hospitalizações. Ainda, existe uma relação entre a adesão à vacina e o vínculo com os serviços de saúde e autocuidado, e as

mesmas pessoas que apresentaram maior comprometimento em se vacinar, e fazê-lo de forma adequada, são as que buscam mais atendimento de saúde (PRETO, 2021; ROUDOM, 2015).

As gestantes que apresentaram dengue em 2019, durante o período gestacional e que haviam recebido a Dengvaxia durante a campanha de imunização não diferiam das que não haviam recebido a vacina, tanto em relação a variáveis sociodemográficas, quanto em relação a variáveis clínicas, exceto por ser mais frequente a infecção pelo DENV-2 entre as vacinadas. A proteção oferecida pela Dengvaxia é menor ao sorotipo 2 em relação aos demais sorotipos, e a epidemia que seguiu a campanha de vacinação foi vinculada à circulação do DENV-2.

A adesão à campanha vacinal sofreu influência da polêmica envolvendo o aumento de hospitalização de crianças em idade escolar após a vacinação e a revisão da orientação sobre a Dengvaxia® pela OMS. Indivíduos que iniciaram a vacina na segunda fase, após a divulgação dos dados referentes a possíveis efeitos adversos em soronegativos, tiveram menor adesão ao *compliance* (PRETO, 2021). A adesão à vacina entre as gestantes foi bastante semelhante em relação à população geral vacinada, e apenas 51%, das gestantes que haviam sido vacinadas, receberam 3 doses. O uso de apenas duas doses foi estudado, e os resultados sugerem não inferioridade em pacientes previamente soropositivos (CORONEL-MARTÍNEZ et al, 2020). A população que recebeu 2 ou 3 doses representou 71% do total. A soroprevalência de dengue no Paraná é desconhecida, e conforme os registros do Sinan, apenas 2 gestantes vacinadas já haviam apresentado quadro prévio de dengue, ambas tiveram evolução benigna da doença. A população vacinada, soronegativa no momento da vacinação, permanece com risco aumentado de desenvolvimento de formas clínicas graves mesmo após anos (HALSTEAD et al, 2020). Nosso estudo acompanhou apenas o primeiro ano após a vacinação, e um seguimento por um período mais longo pode contribuir para elucidar o impacto deste risco em outras populações para além das crianças em idade escolar.

A investigação laboratorial não é priorizada em períodos epidêmicos. Na população estudada, a realização de exames laboratoriais foi maior entre as gestantes do que entre as não gestantes (80,31% e 64,50%, respectivamente), e entre as vacinadas quase a totalidade das gestantes teve seu diagnóstico confirmado por métodos laboratoriais (92,3%). Um estudo nacional transversal (NASCIMENTO et al, 2017) que avaliou gestantes com dengue entre 2007 e 2015 verificou que 81,6% das gestantes foram investigadas por meio de exames laboratoriais, sendo predominante o teste de sorologia IGM, com 84,2% das testagens, seguido da pesquisa de Ns1 com 10,7%. É importante destacar que variações nos percentuais de realização de exames podem ser decorrentes da fase em que se encontra a região. Além disso, a maior frequência de testagem das gestantes pode estar relacionada com a qualidade do atendimento, uma vez que esta medida está em concordância com as orientações do Ministério da Saúde de manejo de dengue (BRASIL, 2016a), e evidencia maior atenção aos grupos de risco, e nos casos das gestantes previamente vacinadas, pode ter sido influenciada pela própria realização da vacina.

Os dados obtidos por este estudo contribuem para melhor compreensão da relação entre infecção por dengue e gestação. No entanto, o uso do Sinan como fonte de dados, restringe esta avaliação aos casos sintomáticos e notificados, e sabe-se que os casos sintomáticos representam aproximadamente um quarto do total de infecções por dengue (OMS, 2020), e, tanto a seleção de pacientes internados quanto de notificados à vigilância não permite a identificação dos casos assintomáticos. Ao mesmo tempo, a realização de um estudo transversal a partir das notificações de dengue permite incluir pacientes com amplo espectro de gravidade, uma vez que a notificação não se restringe a casos graves e que resultaram em internamento, refletindo de forma mais fiel o comportamento da doença. Dessa forma, nosso estudo diferencia-se do que se observa na literatura científica em geral, em que prevalecem estudos que ao avaliar a relação entre dengue e gestação partem da gestante febril que procura atendimento hospitalar, o que pode gerar um viés de seleção ao incluir casos com maior gravidade (CARROLL;

TOOVEY; GOMPLE, 2007). Essa diferença na gravidade dos casos incluídos pode ter influenciado a frequência dos desfechos observados.

Ainda, a qualidade dos dados gerados pelo Sinan está relacionada com a qualidade do preenchimento da ficha de notificação (GUIMARÃES; CUNHA, 2020). Informações relativas à identificação e aos dados clínicos e laboratoriais tendem a ser mais bem preenchidas e o uso do Sinan como fonte de dados para pesquisa é frequente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, OPAS, FIOCRUZ, 2009). Algumas variáveis, como escolaridade, raça e ocupação, apresentam preenchimento deficiente de forma generalizada em todas as doenças de notificação obrigatória (MINISTÉRIO DA SAÚDE, OPAS, FIOCRUZ, 2009). Em uma avaliação do preenchimento do dado de escolaridade em notificações de dengue no Sinan nos estados do Nordeste e Sudeste brasileiro a informação sobre escolaridade foi corretamente preenchida em níveis inferiores a 30% em pelo menos 8 das 13 capitais avaliadas (GUIMARÃES; CUNHA, 2020). No entanto, os dados encontrados em nosso estudo sobre a distribuição racial e escolaridade estão em concordância com o perfil da população no estado, que apresenta 65,5% de brancos (IBGE, 2021), e 77,4% da população com escolaridade acima de oito anos de estudo (DATASUS, 2021). Essa concordância permite inferir, que apesar das possíveis limitações do uso de dados secundários, os achados deste estudo refletem o comportamento da infecção por dengue entre gestantes.

6 CONCLUSÃO:

A evolução clínica da infecção por dengue quando comparada a população de mulheres gestantes e não gestantes encontrou maior frequência de hospitalização, apesar de não ter evidenciado maior frequência de formas graves. As duas populações incluídas nesta análise eram similares em relação às variáveis sociodemográficas e clínicas, exceto por distribuição de faixa etária e local de notificação. A regressão logística permitiu avaliar que, em relação a forma clínica apresentada, a gestação não aumentou risco de formas graves, mas a macrorregional de notificação apresentou correlação com este desfecho. Os dados disponíveis no Sinan não permitem avaliar se este achado apresenta ou não relação com o impacto de epidemias anteriores, e maior exposição dessa população à dengue no passado. A hospitalização foi associada ao status gestacional, ano de notificação, idade, macrorregional e presença de diabetes. A decisão pela hospitalização, apesar de seguir orientações do Ministério da Saúde, pode ser influenciada por outros fatores, muitas vezes subjetivos, e difíceis de acessar em pesquisas como esta. Ainda assim, a correlação com estas variáveis aponta para maior sensibilidade de potenciais fatores de risco e vigilância nos casos de dengue. A elevada frequência de hospitalização de gestantes apresentando dengue sem complicações pode ter influenciado desfechos mais benignos nesta população.

A comparação da evolução clínica de gestantes vacinadas e não vacinadas foi limitada pelo tamanho da amostra obtida. A frequência de hospitalização nas gestantes expostas à vacina foi maior, porém sem significância estatística. É possível observar que entre as gestantes vacinadas o DENV-2 foi mais frequente, o que se justifica pela, já conhecida, eficácia desigual da Dengvaxia® entre os diferentes sorotipos.

6.1 Considerações finais

Este estudo contribui para o conhecimento sobre a evolução da dengue no período gestacional, comparando-se desfechos clínicos da infecção por dengue em mulheres em idade fértil, gestantes e não gestantes fora do

ambiente hospitalar e permitindo maior amplitude de formas clínicas. Após o ano de 2019, em que se encerrou esta análise, o estado do Paraná enfrentou uma intensificação da epidemia de dengue, reforçando a importância de se conhecer melhor possíveis especificidades da infecção nos grupos de risco.

Sabe-se que toda mortalidade de dengue pode ser evitada, desde que os sinais de alarme sejam reconhecidos e as medidas de salvamento sejam instituídas oportunamente. A identificação da gestação como fator de risco para desfechos clínicos desfavoráveis possibilita identificação de sinais precoces de sangramento, e favorece a hospitalização, monitoramento e tratamento adequado das gestantes.

As polêmicas que acompanharam a implementação da campanha de vacinação contra dengue nas Filipinas, potencializada pela comunicação científica e midiática tiveram impacto na campanha da vacinação contra dengue no Paraná e influenciaram a aceitação desta vacina. O risco associado a esta vacina foi de incremento de hospitalização em crianças menores de 5 anos e pessoas que ao receberem a vacina eram soronegativos. Nenhum outro grupo foi associado com maior hospitalização ou outro desfecho desfavorável da vacina. Até o momento esta é a única vacina licenciada contra dengue e apenas o estado do Paraná e as Filipinas adotaram amplas campanhas vacinais. Uma vez exposta à vacina, espera-se que seu efeito perdure pela população, seja ele protetor ou de aumento de risco. A pesquisa de novos medicamentos e novas vacinas não se encerra com a liberação destes, portanto, se faz necessário que a população vacinada seja mantida em vigilância contribuindo para melhor conhecimento da infecção por dengue, da Dengvaxia® e para o desenvolvimento das vacinas de segunda geração contra dengue.

7 REFERÊNCIAS

ALVARENGA C. F. et al. **Dengue during pregnancy: a study of thirteen cases**. American Journal of Infectious Diseases, 2009, 5 (4): 288-293.

ARAÚJO, et al. **Aumento da carga de dengue no Brasil e unidades federadas, 200 e 2015: análise do Global Burden of Disease Study 2015**. Rev. Bras Epidemiologia, 2017. DOI: 10.1590/1980-5497201700050017.

ATLAS BRASIL. Disponível em: <atlasbrasil.org.br/consulta/planilha/>. Acesso em: 15 de Agosto de 2021.

BACK, A. T.; LUNDKVIST, A. **Dengue viruses - an overview**. Infection Ecology & Epidemiology 2013, 3: 19839.
<http://dx.doi.org/10.3402/iee.v3i0.19839>

BARRETO, M. L.; TEIXEIRA, M. G. **Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa**. Estudos avançados, 2008, 22 (64): 53 -72.

BASURKO, C. et al. **Maternal and foetal consequences of dengue fever during pregnancy**. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2009.

BASURKO, C. et al. **A prospective matched study on symptomatic dengue in pregnancy**. PLoS ONE, 2018, 13(10): 1-15. DOI:
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202005>.

BHATT, S.; GETHING; P. W.; BRADY, O. J. **The global distribution and burden of dengue**. Nature, 2013, v. 496: 504 – 507.
DOI:10.1038/nature12060.

BISWAL S. et al. **Efficacy of a tetravalente dengue vaccine in health children aged 4-16 years: a reandomised, placebo-controlled, phase 3 trial**. The Lancet, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30414-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30414-1).

BOUSSEMARY T. et al. **Prenatal transmission of dengue: two new cases**. Journal of perinatology 2001, 21: 255-257.

BRAGA I. A.; VALLE D. **Aedes aegypti: histórico do controle no Brasil.** Epidemiologia e Serviço de Saúde 2007; 16 (2): 113 -118.

BRAR R. et al. **Maternal and fetal outcomes of dengue fever in pregnancy: a large prospective and descriptive observational study.** Archives of Gynecology and Obstetrics, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05930-7>

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Manual dos comitês de mortalidade materna**, 2009, 3. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em saúde. **Boletim epidemiológico – Dengue: monitoramento das primeiras semanas epidemiológicas (SE) de 2014**, Brasil. V45 N 03, 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução – RE No. 3.519, de 23 de dezembro de 2015. **Defere petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos. DENGVAIXIA 25351.193951/2015-26** 12/2020 1.1300.1159.001-0 36 Meses.
<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1010&pagina=4&data=28/12/2015>

BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. SOF: **Qual a especificidade e sensibilidade do teste rápido da dengue e que tipos existem?** 2015, Núcleo de Telessaúde do Rio Grande do Sul ID: sof-18558. Disponível em: <<http://aps.bvs.br/aps/qual-a-especificidade-e-sensibilidade-do-teste-rapido-da-dengue-e-que-tipos-existem/>>. Acesso em: 04 de setembro de 2021.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança**, 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016a.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa, Departamento de Articulação Interfederativa. **Temático Saúde da População Negra**. Vol. 7. 10 vols. Brasília: Editora do Ministério da saúde, 2016b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de Chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52 de 2018**. Boletim Epidemiológico 50, no. 4 (Jan): 1-14, 2019a.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. 3. ed. Vol. único. Brasília: Ministério da Saúde, 2019b. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika), Semanas Epidemiológicas 01 a 52**. Boletim Epidemiológico 51, no. 2 (Jan): 1-16, 2020.

BRASIL.[DATASUS] <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ldb2000/fqb02.htm>>
Acesso em: 09 de Janeiro de 2020.

CARLES, G.; PEIFFER, H.; TALARMIN, A. **Effects of dengue fever during pregnancy in French Guiana**. Clinical Infectious Diseases, 1999; 28 (637 - 640).

CARROLL, D., TOOVEY, S., GOMPEL, A. V. **Dengue fever and pregnancy – a review and comment**. Travel Medicine and Infectious Disease, 2007, 5: 183-188.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Disponível em: < <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html#:~:text=Routine%20testing%20and%20pregnancy,an%20mRNA%20COVID%2D19%20vaccine>.> Acesso em: 16 de Fevereiro de 2021.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Interim Guidelines for the Evaluation of Infants Born to Mothers Infected with West Nile Virus During Pregnancy**. Morb Mortal Wkly Rep. 2004 Feb 27;53(7):154-7. disponível em: < <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5307a4.htm>> Acessado em 27/03/2021 14h20.

CHYE, J. K. et al. **Vertical transmission of dengue**. Clinical Infectious Diseases, 1997; 25: 1375 -1377.

COONROD, D. V. et al. **The Clinical content of Preconception care: immunizations as a part of preconception care.** American Journal of Obstetrics & Gynecology. V. 199, issue 6, supplement B, S290-S295, 2008.

CORONEL-MARTÍNEZ, D. L. et al. **Immunogenicity and safety of simplified vaccination schedules for the CYD-TDV dengue vaccine in health individuals aged 9-50 years(CYD65): a randomized, controlled, phase 2, non-inferiority study.** Lancet Infectious diseases, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30767-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30767-2)

CORREIA, L. O. S., PADILHA, B. M., VASCONCELOS, S. M. L. **Métodos para avaliar a completude dos dados dos sistemas de informação em saúde do Brasil: uma revisão sistemática.** Ciência & Saúde Coletiva, 2014, 19(11):4467-4478. DOI: 10.1590/1413-812320141911.02822013

DAT, T. T. et al. **Dengue fever during pregnancy.** Nagoya J. Med. Sci., 2018; 80, no. 2 (May): 241-247. DOI:10.18999/nagjms.80.2.241

FARES, R. C. G. et al. **Epidemiological Scenario of Dengue in Brazil.** BioMed Research International, 2015. 1-13.

FEITOZA H. A. C. et al. **Dengue infection during pregnancy and adverse maternal, fetal and infant health outcomes in Rio Branco, Acre State, Brazil, 2007-2012.** Cad. Saúde Pública 2017; 33 (5):e00178915.

FLASCHE, S. et al. **The long-term safety, public health impact, and cost-effectiveness of routine vaccination with a recombinant, live-attenuated dengue vaccine Dengvaxia): a model comparison study.** PLoS Med, 2016; 13(11):e1002181. DOI:10.1371/journal.pmed.1002181.

FRIEDMAN, E. E. et al. **Symptomatic Dengue infection during Pregnancy and Infant outcomes: a retrospective cohort study.** PLoS Neglected Trop Dis, 2014.

GUBLER, D. J.; CLARK, G. G. **Dengue/Dengue Hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem.** Emerging Infectious Diseases, 1995; v 1, n 2: 55 -57.

GUIMARÃES, LUCAS M., AND GERALDO M. CUNHA. **Diferenças por sexo e idade no preenchimento da escolaridade em fichas de vigilância em capitais brasileiras com maior incidência de dengue, 2008-2017.** Cadernos de Saúde Pública 2020, 36, no. 10 (Oct): 1-12. doi: 10.1590/0102-311X00187219.

GUO, C. et al. **Global Epidemiology of Dengue outbreaks in 1990-2015: A systematic review and meta-analysis.** Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2017 v7 (1-11).

GUY, B. et al. **Preclinical and clinical development of YFV 17D-based chimeric vaccines against dengue, West Nile and Japanese encephalitis viruses.** Vaccine 28 (2010) 632 -649.

GUZMAN, M. G. et al. **Dengue: a continuing global threat.** Nat Rev Microbiol, 2010 December; 8 (12 0): S7-16. Doi:10.1038/nrmicro2460

HALSTED, S. B. **Dengue haemorrhagic fever - a public health problem and a field for research.** Bulletin of the World Health Organization. 1980; 58 (1): 1-21

HALSTED S. B. **Dengue in the Americas and Southeast Asia: Do they differ?** Rev Panam Salud Publica. 2006; (6): 407-15.

HALSTEAD, S. B. **Pathogenesis of Dengue: Dawn of a New Era** [version 1; referees 3 approved] F1000Research 2015, 4 (F1000 Faculty Rev): 1353 Last updated: 15 feb 2016.

HALSTEAD, S. B. et al. **Ethics of a partially effective dengue vaccine: Lessons from the Philippines.** Vaccine, 2020; 38: 5572 – 5576.

HUNG L. P. et al. **Case report: postpartum hemorrhage associated with dengue with warning signs in a term pregnancy and delivery.** F1000Research, 2015, 4:1483.

HUNTER N A E L, SPATZ E S, BERNSTEIN S L, ROSENTHAL M S. **Factors influencing hospital admission of non-critically ill patients presenting to emergency department: a cross-sectional study.** J Gen Intern Med 31 (1):37-44. 2015.

ISMAIL, N. A. et al. **Seropositivity of Dengue Antibodies during Pregnancy.** The Scientific World Journal 2014, no. Article ID 436975 (December): 4.
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/436975>.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo Brasileiro de 2010.** Rio de Janeiro, 2012.

IBGE. Agência de Notícias. **IBGE divulga distribuição de UTIS, respiradores, médico e enfermeiros.** Disponível em:
<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/27614-ibge-divulga-distribuicao-de-utis-respiradores-medicos-e-enfermeiros>>. Acesso em: 15 de Agosto de 2021.

JANJINDAMAI W.; PRUEKPRAST, P. **Perinatal Dengue infection: a case report and review of literature.** Southeast Asia J Trop Med Public Health, 2003;34(4).

JANSEN C. C.; BEEBE N. W. **The dengue vector Aedes aegypti: what comes next.** Microbes and Infection, 2010; 12: 272-279.

KALLAS, E. G., et al. **Safety and immunogenicity of the tetravalent, live-attenuated dengue vaccine Butantan-DV in adults in Brazil: a two-step, double-blind, randomized placebo-controlled phase 2 trial.** Lancet Infectious Diseases, 2020.

KARIYAWASAM, S.; SENANAYAKE, H. **Dengue Infections during pregnancy: case series from a tertiary care hospital in Sri Lanka.** J Infect Dis, 2010.

LANGUARDIA, J. et al. **Sistema de Informações de Agravos de Notificação (Sinan): desafio no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde.** Epidemiologia e Serviços de Saúde, 2004; 13 (3): 135 – 147.

LEITE, R. C. et al. **Dengue infection in pregnancy and transplacental transfer of anti-dengue antibodies in Northeast, Brazil.** Journal of Clinical Virology, 2014.

MACIEL I. J.; SIQUEIRA JÚNIOR J. B.; MARTELLI C. M. T. **Epidemiologia e desafios no controle do dengue**. Revista de Patologia Tropical, 2008 VOL 37(2): 111-130.

MACHADO C. R. et al. **Is pregnancy associated with severe dengue? A review of data from the Rio de Janeiro surveillance information system** PLoS Negl Trop Dis 7(5): e2217, 2013. DOI:10.1371/journal.pntd.0002217

MACHAIN-WILLIAMS C. et al. **Maternal fetal and neonatal outcomes in pregnant dengue patients in Mexico**. BioMed research International, 2018.

MALHOTRA N, CHANANA C. KUMAR S. **Dengue infection in pregnancy**. International J of Obstet and Gynecology, 2005.

MAROUN, S. L. C. et al. **Case report: vertical dengue infection**. Jornal de Pediatria (Rio J). 2008; 84(6):556-559.

MESSINA, J. P. et al. **Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history**. Trends in microbiology, 2014, vol 22 n3 (138-146).

MIDGLEY C. M. et al. **An in-depth analysis of original antigenic sin in dengue virus infection**. Journal of Virology, 2011 p. 410-421. DOI:10.1128/JVI.01826-10.

MOUSSON L. et al. **Phylogeography of Aedes (Stegomyia) aegypti L.) and Aedes (Stegomyia) albopictus (Skuse) (Diptera: Culicidae) based on mitochondrial DNA variations**. Genet Res 2005; 86:1-11.

MOTA, A. K. M. **Os efeitos da infecção pelo vírus da dengue na gestação**. Dissertação (mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2012.

MULIK V.; DAD N.; BUHMAID S. **Dengue in Pregnancy: Review article**. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.04.035>

NASCIMENTO, L. B. et al. **Dengue in pregnant women: characterization of cases in Brazil, 2007 -2015**. Epidemiol. Serv. Saúde, 2017, 26 (3), ed. Brasília.

NOGUEIRA, R. M. R., ARAÚJO, J. M. G., SCHATZMAYR, H. G. **Dengue viruses in Brazil, 1986 – 2006** Rev Panam Salud Publica, 2007; 22 (5): 358 - 63.

NUNES, P. C. G. et al. **30 years of fata dengue cases in Brazil: a review.** BMC Public Health, 2019; 19:329.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control.** 2009. France: WHO library Cataloguing-in-Publication Data.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Weekly epidemiological record – Dengue vaccine: WHO position paper – July 2016.** N 30, 2016, 91, 349-364.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Dengue and severe dengue: key facts.** World Health Organization, 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). World Health Organization. **Epidemiological Update: Dengue.** 7 February 2020, Washington, D.C. PAHO / WHO. 2020.

PAIXÃO, E. S. et al. **Dengue during pregnancy and adverse fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis.** Lancet Infectious Diseases, 2016; 16 (7): 857-865. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00088-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00088-8).

PAIXÃO, E. S. et al. **Dengue in pregnancy and maternal mortality: a cohort analysis using routine data.** Scientific reports, 2018a, 8, no. 1 (Jul): 1-6. (2018) 8:9938 | DOI:10.1038/s41598-018-28387-w.

PAIXÃO, E. S et al. **Symptomatic dengue during pregnancy and congenital neurological malformations.** Emerging Infectious Diseases, 2018b Vol 24 N9.

PAIXÃO, E.S. et al. **Dengue during pregnancy and live birth outcomes: a cohort of linked data from Brazil.** BMJ Open 2019;9: e023529. DOI:10.1136/bmjopen-2018-023529

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. **Situação da Dengue no Paraná**. Informe Técnico 24, 2011a. <https://www.saude.pr.gov.br/Editoria/Dengue#>.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. **Boletim informativo Dengue n12/2010**, 2011b. <https://www.saude.pr.gov.br/Editoria/Dengue#>

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. **Situação da dengue no Paraná – 2012/2013**. Informe técnico 30, 2013. <https://www.saude.pr.gov.br/Editoria/Dengue#>

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. **Situação da dengue no Paraná – 2014/2015**. Informe técnico 23, 2015. <https://www.saude.pr.gov.br/Editoria/Dengue#>

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência de Vigilância em Saúde. Divisão de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação-Dengue**. Curitiba, 2016a. <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/VacinaDENGUE.pdf>

PARANÁ. Secretaria Estadual de Saúde. **Plano Estadual de Educação Permanente do Paraná**, 2016b.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. **Situação da Dengue, Chikungunya e Zika vírus no Paraná**. Informe Técnico 36, 2016c. <https://www.saude.pr.gov.br/Editoria/Dengue#>.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. **Situação da Dengue, Chikungunya e Zika vírus no Paraná**. Informe Técnico no. 49, 2017. <https://www.saude.pr.gov.br/Editoria/Dengue#>.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. **Situação da Dengue, Chikungunya e Zika vírus no Paraná**. Informe Técnico 1, no. 40, 2018. <https://www.saude.pr.gov.br/Editoria/Dengue#>.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. **Situação da Dengue, Chikungunya e Zika vírus no Paraná**. Informe Técnico 1, no. 15, 2019a. <https://www.saude.pr.gov.br/Editoria/Dengue#>.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. **Situação da Dengue, Chikungunya e Zika vírus no Paraná.** Informe Técnico 1, no. 19, 2019b. <https://www.saude.pr.gov.br/Editoria/Dengue#>.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. **Situação da Dengue, Chikungunya e Zika vírus no Paraná.** Informe Técnico 44 – semana epidemiológica 31/2018 a 30/2019, 2019c. <https://www.saude.pr.gov.br/Editoria/Dengue#>.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. **Relatório Tipificação viral dengue - Paraná - 1995 a 2019.** 28 de agosto de 2019d (dato não publicado).

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. **Situação da Dengue, Chikungunya e Zika vírus no Paraná.** Informe Técnico 1, no. 44, 2020a. <https://www.saude.pr.gov.br/Editoria/Dengue#>.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. **Situação da Dengue, Chikungunya e Zika vírus no Paraná.** Informe Técnico 27 – Semana epidemiológica 31/2019 a 08/2020, 2020b. <https://www.saude.pr.gov.br/Editoria/Dengue#>

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. **Transparência leitos em internados.** Disponível em: [<http://www.coronavirus.pr.gov.br/Campanha/Pagina/Transparencia-Leitos-e-Internados-SUS-Gerais#>](http://www.coronavirus.pr.gov.br/Campanha/Pagina/Transparencia-Leitos-e-Internados-SUS-Gerais#). Acesso em 15 de Agosto de 2021.

PEIXOTO, S. **Manual de assistência pré-natal**, 2a. ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2014.

PERRET, C. et al. **Dengue infection during pregnancy and transplacental antibody transfer in Thai mothers.** Journal of Infection, 2005 (5): 287-293.

PHONGSAMART, et al. **Dengue Virus Infection in Late Pregnancy and Transmission to the Infants.** The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 27, Number 6, June 2008.

POULIOT S. H. et al. **Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review.** *Obstet Gynecol Surv.* 2010 Feb;65(2):107-18.

PRETO, C. et al. **Vaccination coverage and adherence to a dengue vaccination program in the state of Paraná, Brazil.** *Vaccine*, 2021; 39: 711-719.

RESTREPO B. et al. **Dengue y embarazo em Antioquia, Colombia.** *Revista Facultad Nacional de Salud Publica* vol 22 n 1, 2004.

REYES, M. S. G. L., DEE, E. C., HO, B. L. **Vaccination in the Philippines: experiences from history and lessons for the future.** *Human vaccine & immunotherapeutics*, 2021, vol 17, No. 6, 1873 – 1876.
<https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1841541>

RODRIGUEZ-BARRAQUER, I. et al. **From Re-Emergence to Hyperendemicity: The Natural History of the Dengue Epidemic in Brazil.** *PLoS Neg Trop Dis*, 2011; 5, n. 1.

ROTHMAN, A. L. **Immunity to dengue virus: a tale of original antigenic sin and tropical cytokine storms.** *Nature*, 2011. 532 -543 DOI: 10.1038/nri3014.

ROUDOM, F. M., et al. **Fatores associados à adesão à vacinação anti-influenza em idosos não institucionalizados, São Paulo, Brasil.** *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 31 (10): 2157-2168, out, 2015.

SÁES-LLOREN, X. et al. **Immunogenicity and safety of one versus two doses of tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 2–17 years in Asia and Latin America: 18-month interim data from a phase 2, randomised, placebo-controlled study.** *Lancet Infectious Diseases*, 2017.

SEDDA, L. et al **The spacial and temporal scales of local dengue virus transmission in natural settings: a retrospective analysis.** *Parasites and vectors*, 2018; 11:79.

SHARMA, J. B.; GULATI, N. **Potencial relationship between dengue fever and neural tube defects in a Northern District of India.** *Int J Gynecol Obstet*, 1992, 39: 291-295.

SHARMA, S.; JAIN, S.; RAJARAM, S. **Spectrum of Maternafetal outcomes during Dengue Infection in Pregnancy: an insight.** Infectious Diseaes in Obstetrics and Gynecology, 2016.

SINGLA, N. et al. **Dengue in pregnancy: an under – reported illness, with special reference to other existing co-infections.** Asin Pacific Journal of Tropical Medicine (2015):206 – 208.

SIMMONS, C.P. et al. **Dengue.** N Engl J Med 2012; 366:1423-1432 April. 12, 2012. DOI:10.1056/NEJMr1110265.

SRIDHAR, S. et al. **Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy.** New England Journal of Medicine, 2018.

SIRINAVAIN, S. et al. **Vertical Dengue Infection.** The Pediatric Infectious Disease Journal; 23(11) 2004.

SONDO K. A. et al. **Dengue infection during pregnancy in Burkina Faso: a cross-sectional study.** BMC Infectious Diseases, (2019; 19:007.

TAGORE S, YIM C. F., KWEK K. **Dengue haemorrhagic fever complicated by eclampsia in pregnancy.** Sigapore Med J 2007; 48 (10);E282.

TAN, P. C. et al. **Dengue Infection in Pregnancy.** Obstet Gynecol, 2008.

TEIXEIRA M.G., et al. **Epidemiological Trends of Dengue Disease in Brazil (2000–2010): A Systematic Literature Search and Analysis.** PLoS Negl Trop Dis, 2013 7(12): e2520. DOI:10.1371/journal.pntd.0002520.

THAITHUMYANON, P. et al. **Dengue infection complicated by severe hemorrhage and vertical transmission in a parturient woman.** Clinical Infectious Diseaes, 1994; 18: 248 -49.

THISYAKORN U.; TANTAWICHIE T. **Dengue Vaccine: A Key for Prevention**. Expert Review of Vaccines, 2020. DOI: 10.1080/14760584.2020.1775076.

THOMAS, S. J. et al. Flaviviruses (Dengue, Yellow Fever, Japanese Encephalitis, West Nile Encephalitis, St. Louis Encephalitis, Tick-Borne Encephalitis, Kyasanur Forest Disease, Alkhurma Hemorrhagic Fever, Zika). In: BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. (Ed.) **Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases**. 8° ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2015. 1881 -1903.

THOMAS, S. J.; YOON, I-K. **A review of Dengvaxia®**. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2019, vol. 15, no 10, 2295-2314.

VAUGHN Q. W. et al. **Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity**. The journal of Infectious Diseases, 2000; 181:2-9.

WADUGE, R. et al. **Dengue infections during pregnancy: a case series from Sri Lanka and review of the literature**. Journal of Clinical Virology, 2006.

WITAYATHAWORNWONG, P. **Parturient and perinatal dengue hemorrhagic fever**. Southeast Asia J Trop Med Public Health, 2003;34(4).

WHITEHEAD, S. et al. **Prospects for a dengue virus vaccine**. Nat Rev Microbiol, 2007; 5: 518–528. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1690>

WUNDERLICH, J.; ACUÑA-SOTO, R.; ALONSO, W. J. **Dengue hospitalizations in Brazil: annual wave from West to east and recent increase among children**. Epidemiol. Infect, 2017. DOI:10.1017/S0950268817002801

YACOURB, S.; MONGKOLSAPAYA, J.; SCREATIN, G. **Recent advances in understanding dengue** [version 1; referees:3 approved] F1000Research 2016, 5(F1000 Faculty Rev):78 (DOI:1.12688/f1000research.6233.1)

ZENG, W. et al. **Cost-effectiveness of dengue vaccination in ten endemic countries**. Vaccine, 2018; 36: 413-420.

YUNG C-F. et al. **Dengue serotype-specific differences in clinical manifestation, laboratory parameters and risk of severe disease in adults, Singapore.** Am. J. Trop. Med. Hyg, 2015; 92 (5): 999 – 1005. DOI: 10.4269/ajtmh.14-0628.

XIONG, Y-Q. et al. **Dengue virus infection during pregnancy increased the risk of adverse fetal outcomes? An uptodate meta-analysis.** Journal of Clinical Virology, 2017; 94: 42-49. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2017.07.008>

ZENG, W. et al. **Cost-effectiveness of dengue vaccination in ten endemic countries.** Vaccine, 2018; 8;36(3):413 -420. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.11.064

APÊNDICE 1 – TABELA COMPLEMENTARES E QUADRO COMPLEMENTAR

TABELA 1. DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIAS DE FORMA CLÍNICA ENTRE GESTANTES NOTIFICADAS POR DENGUE, POR FAIXA ETÁRIA, PARANÁ, 2016*¹ - 2019.

Faixa etária (anos)	Classificação Final		OR [IC 95%]	Valor de p
	Dengue N=439 (%)	Dengue com Marcadores de Gravidade N=13 (%)		
10 – 19	53 (12,1)	0 (0,0)	-	-
20 – 29	208 (47,4)	8 (61,5)	*2	*2
30 – 39	135 (30,8)	4 (30,8)	*2	*2
40 – 49	43 (9,8)	1 (7,7)	*2	*2

*¹a partir de 31 SE de 2016. *²Pela baixa frequência dos casos de dengue com marcadores de gravidade entre gestantes, não foi possível realizar análise estatística pela estratificação etária.
Fonte: A autora, 2021.

TABELA 2. DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIAS DE FORMA CLÍNICA ENTRE NÃO GESTANTES NOTIFICADAS POR DENGUE, POR FAIXA ETÁRIA, PARANÁ, 2016* - 2019.

Faixa etária (anos)	Classificação Final		OR [IC 95%]	Valor de p [∞]
	Dengue N= 13.360 (%)	Dengue com Marcadores de Gravidade N=227 (%)		
10 – 19	2.567 (19,2)	38 (16,7)	-	-
20 – 29	3.471 (26,0)	67 (29,5)	1,3 [0,9 – 1,9]	0,195
30 – 39	3.778 (28,3)	66 (29,1)	1,2 [0,8 – 1,8]	0,420
40 – 49	3.544 (26,5)	56 (24,7)	1,1 [0,7 – 1,6]	0,758

*a partir de 31 SE de 2016. [∞] Teste *Qui-quadrado*.
Fonte: A autora, 2021.

TABELA 3. DISTRIBUIÇÃO DE FRQUÊNCIAS DE HOSPITALIZAÇÃO DE GESTANTES NOTIFICADAS POR DENGUE, POR FAIXA ETÁRIA, PARANÁ, 2016* - 2019.

Faixa etária (anos)	Hospitalização		OR [IC 95%]	Valor de p [∞]
	Sim N= 48 (%)	Não N=341 (%)		
10 – 19	4 (8,5)	42 (12,3)	-	-
20 – 29	22 (46,8)	159 (46,6)	1,5 [0,5 – 4,5]	0,513
30 – 39	17 (36,2)	109 (32,0)	1,6 [0,5 - 5,2]	0,399
40 – 49	4 (8,5)	31 (9,1)	1,4 [0,3 – 5,8]	0,684

*a partir de 31 SE de 2016. [∞] Teste *Qui-quadrado*.
Fonte: A autora, 2021.

TABELA 4. DISTRIBUIÇÃO DE FRQUÊNCIAS DE HOSPITALIZAÇÃO ENTRE NÃO GESTANTES NOTIFICADAS POR DENGUE, POR FAIXA ETÁRIA, PARANÁ, 2016* E 2019.

Faixa etária (anos)	Hospitalização		OR [IC 95%]	Valor de p^{∞}
	Sim N=636 (%)	Não N=10.674 (%)		
10 – 19	91 (14,3)	2.070 (19,4)	-	-
20 – 29	169 (26,6)	2.754 (25,8)	1,4 [1,1 – 1,8]	0,012
30 – 39	204 (32,1)	3.026 (28,4)	1,5 [1,2 – 2,0]	0,001
40 – 49	172 (27,0)	2.824 (26,5)	1,4 [1,1 – 1,8]	0,014

*a partir de 31 SE de 2016. ∞ Teste *Qui-quadrado*.

Fonte: A autora, 2021.

TABELA 5. DISTRIBUIÇÃO DE FRQUÊNCIAS DE FORMA CLÍNICA ENTRE GESTANTES NOTIFICADAS POR DENGUE, POR MACRORREGIONAL, PARANÁ, 2016* E 2019.

	Dengue	Dengue com Marcadores de Gravidade	IC [95%]	Valor de p^{*2}
Noroeste	148 (33,71)	0 (0)	-	-
Norte	176 (40,09)	8 (61,54)	*2	*2
Oeste	108 (24,60)	5 (38,46)	*2	*2
Leste	7 (1,59)	0 (0)	*2	*2

*1a partir de 31 SE de 2016. *2Pela baixa frequência dos casos de dengue com marcadores de gravidade entre gestantes, não foi possível realizar análise estatística pela distribuição regional.
Fonte: A autora, 2021.

TABELA 6. DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIAS DE FORMA CLÍNICA ENTRE NÃO GESTANTES NOTIFICADAS POR DENGUE, POR MACRORREGIONAL, PARANÁ 2016* - 2019

Macrorregional	Dengue	Dengue com Marcadores de Gravidade	OR [IC 95%]	Valor de p^{∞}
Noroeste	5.637 (42,3)	33 (14,5)	-	-
Norte	4.223 (31,7)	113 (49,8)	4,6 [3,1 – 6,8]	0,000
Oeste	3.332 (25,0)	79 (34,8)	4,1 [2,7 – 6,1]	0,000
Leste	147 (1,1)	2 (0,9)	2,3 [0,6 – 9,8]	0,250

*a partir de 31 SE de 2016. ∞ Teste *Qui-quadrado*.

Fonte: A autora, 2021.

TABELA 7. DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIAS DE FORMA CLÍNICA ENTRE GESTANTES NOTIFICADAS POR DENGUE, CONFORME DIAGNÓSTICO DE DIABETES, PARANÁ, 2016* - 2019

	Dengue N=439 (%)	Dengue com Marcadores de Gravidade N=13 (%)	OR [IC 95%]	Valor de $P^{\text{£}}$
Diabetes	Sim 13 (3,0)	1 (7,7)	2,7 [0,3 – 22,6]	0,352
	Não 426 (97,0)	12 (92,3)		

*a partir de 31 SE de 2016. £ Teste *de Fisher*.

Fonte: A autora, 2021.

TABELA 8. DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIAS DE FORMA CLÍNICA ENTRE NÃO GESTANTES NOTIFICADAS POR DENGUE, CONFORME DIAGNÓSTICO DE DIABETES, PARANÁ, 2016* E 2019.

		Dengue N=13.360 (%)	Dengue com Marcadores de Gravidade N=227 (%)	OR [IC 95%]	Valor de P^{f}
Diabetes	Sim	243 (1,8)	5 (2,2)	1,2 [0,4 – 2,8]	0,635
	Não	13.117 (98,2)	222 (97,8)		

*a partir de 31 SE de 2016. ^fTeste de Fisher.

Fonte: A autora, 2021.

TABELA 9. DISTRIBUIÇÃO DE FRQUÊNCIAS DE HOSPITALIZAÇÃO ENTRE GESTANTES NOTIFICADAS POR DENGUE, COM DIAGNÓSTICO DE DIABETES, PARANÁ, 2016* E 2019.

		Hospitalização		OR [IC95%]	Valor de p^{f}
		Sim N=47 (%)	Não N=341 (%)		
Diabetes	Sim	1 (2,1)	11 (3,2)	0,7 [0,0 – 4,0]	0,684
	Não	46 (97,9)	330(96,8)		

*a partir de 31 SE de 2016. ^fTeste de Fisher.

Fonte: A autora, 2021.

TABELA 10. DISTRIBUIÇÃO DE FRQUÊNCIAS DE HOSPITALIZAÇÃO ENTRE NÃO GESTANTES NOTIFICADAS POR DENGUE COM DIAGNÓSTICO DE DIABETES, PARANÁ, 2016* E 2019.

		Hospitalização		OR [IC 95%]	Valor de p^{∞}
		Sim N=636 (%)	Não N=10.674 (%)		
Diabetes	Sim	20	193	1,8 [1,1 – 2,8]	0,026
	Não	616	10.481		

*a partir de 31 SE de 2016. [∞] Teste Qui-quadrado.

Fonte: A autora, 2021.

TABELA 11. DISTRIBUIÇÃO DE FRQUÊNCIAS DE TESTAGEM LABORATORIAL, POR HOSPITALIZAÇÃO ENTRE MULHERES EM IDADE FÉRTIL NOTIFICADAS POR DENGUE, PARANÁ, 2016* E 2019.

		Hospitalização		OR [IC 95%]	Valor de p^{∞}
		Não	Sim		
Realizou teste laboratorial?	Não	3.794 (34,5)	101 (14,8)	3,0 [2,5 – 3,8]	0,000
	Sim	7.221 (65,6)	582 (85,2)		

*a partir de 31 SE de 2016. [∞] Teste Qui-quadrado.

Fonte: A autora, 2021.

QUADRO 1. DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE DENGUE EM MULHERES EM IDADE FÉRTIL CONFORME ANO DE NOTIFICAÇÃO E SOROTIPO POR MACRORREGIONAL DE NOTIFICAÇÃO, PARANÁ, 2016* - 2019.

	NOROESTE	NORTE	OESTE	LESTE
2016 (N=3)				
DENV-1	0	0	2	1
DENV-2	0	0	0	0
DENV-4	0	0	0	0
2017 (N=3)				
DENV-1	0	0	2	0
DENV-2	0	0	0	1
DENV-4	0	0	0	0
2018 (N=36)				
DENV-1	0	13	5	2
DENV-2	6	7	1	1
DENV-4	0	0	1	0
2019 (N=2.111)				
DENV-1	52	336	242	8
DENV-2	495	677	126	26
DENV-4	2	0	147	0
TOTAL (2.153)		1.033	526	39

*a partir de 31 SE de 2016.
Fonte: A autora, 2021.

ANEXO 1 – FICHA DE NOTIFICAÇÃO

SINAN

República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO

FICHA DE INVESTIGAÇÃO DENGUE E FEBRE DE CHIKUNGUNYA

Nº

Caso suspeito de dengue: 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 apresente febre, usualmente entre 2 e 7 dias, e apresente duas ou mais das seguintes manifestações: náuseas, vômitos, exantema, mialgias, cefaleia, dor retroorbital, petéquias ou prova do laço positiva e leucopenia.

Caso suspeito de Chikungunya: febre de início súbito e artralgia ou artrite intensa com início agudo, não explicado por outras condições, que resida ou tenha viajado para áreas endêmicas ou epidêmicas até 14 dias antes do início dos sintomas, ou que tenha vínculo epidemiológico com um caso importado confirmado.

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2 - Individual		2 Agravado/doença 1- DENGUE 2- CHIKUNGUNYA ☐		Código (CID10) A 90 A 92		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 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/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	
	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)		Código			
Dados de Residência	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 clínicos e laboratoriais								
Inv.	31 Data da Investigação		32 Ocupação					
	33 Sinais clínicos 1-Sim 2- Não		34 Doenças pré-existentes 1-Sim 2- Não					
	35 Febre ☐ Cefaleia ☐ Vômito ☐ Dor nas costas ☐ Artrite ☐ Petéquias ☐ Prova do laço positiva ☐ Mialgia ☐ Exantema ☐ Náuseas ☐ Conjuntivite ☐ Artralgia intensa ☐ Leucopenia ☐ Dor retroorbital ☐		36 Diabetes ☐ Hepatopatias ☐ Hipertensão arterial ☐ Doenças auto-imunes ☐ Doenças hematológicas ☐ Doença renal crônica ☐ Doença ácido-péptica ☐					
Dados laboratoriais	35 Sorologia (IgM) Chikungunya Data da Coleta da 1ª Amostra (S1)		36 Sorologia (IgM) Chikungunya Data da Coleta da 2ª Amostra (S2)		37 Exame PRNT Data da Coleta		38 Resultado S1 ☐ S2 ☐ PRNT ☐ 1 - Reagente 2 - Não Reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado	
	39 Sorologia (IgM) Dengue Data da Coleta		40 Resultado 1- Positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4 - Não realizado		41 Exame NS1 Data da Coleta		42 Resultado 1- Positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4 - Não realizado	
	43 Isolamento Data da Coleta		44 Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo - Inconclusivo 4 - Não Realizado		45 RT-PCR Data da Coleta		46 Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo - Inconclusivo 4 - Não Realizado	
	47 Sorotipo 1- DENV 1 2- DENV 2 3- DENV 3 4 - DENV 4		48 Histopatologia 1- Compatível 2-Incompatível 3- Inconclusivo 4 - Não realizado		49 Imunohistoquímica 1- Positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4 - Não realizado			

Chikungunya/Dengue

Sinan Online

SVS 14/03/2016

Hospitalização	50 Ocorreu Hospitalização? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado ☐		51 Data da Internação		52 UF	53 Município do Hospital	Código (IBGE)
	54 Nome do Hospital		Código		55 (DDD) Telefone		
Conclusão	Local Provável de Infecção (no período de 15 dias)						
	56 O caso é autóctone do município de residência? 1-Sim 2-Não 3-Indeterminado ☐		57 UF		58 País		
	59 Município		Código (IBGE)		60 Distrito		61 Bairro
	62 Classificação 5- Descartado 10- Dengue 11- Dengue com Sinais de Alarma 12- Dengue Grave 13- Chikungunya ☐		63 Critério de Confirmação/Descarte 1 - Laboratório 2 - Clínico-Epidemiológico 3-Em investigação ☐		64 Apresentação clínica ☐ 1- Aguda ☐ 2- Crônica		
	65 Evolução do Caso 1-Cura 2- Óbito pelo agravamento 3- Óbito por outras causas 4-Óbito em investigação 9-Ignorado ☐		66 Data do Óbito		67 Data do Encerramento		
Preencher os sinais clínicos para Dengue com Sinais de Alarma e Dengue Grave							
Dados Clínicos - Dengue com Sinais de Alarma e Dengue Grave	68 Dengue com sinais de alarma 1-Sim 2- Não ☐		☐ Vômitos persistentes ☐ Dor abdominal ☐ intensa e contínua ☐ Letargia ou irritabilidade ☐ Sangramento de mucosa/outras hemorragias		☐ Aumento progressivo do hematócrito ☐ Hepatomegalia ≥ 2 cm ☐ Acúmulo de líquidos		69 Data de início dos sinais de alarma:
	70 Dengue grave 1-Sim 2- Não		Sangramento grave:		Comprometimento grave de órgãos:		
	Extravasamento grave de plasma: ☐ Pulso débil ou indetectável ☐ PA convergente ≤ 20 mmHg ☐ Tempo de enchimento capilar ☐ Acúmulo de líquidos com insuficiência respiratória		☐ Taquicardia ☐ Extremidades frias ☐ Hipotensão arterial em fase tardia		☐ Hematêmese ☐ Melena ☐ AST/ALT > 1.000 ☐ Outros órgãos, especificar:		☐ Metrorragia volumosa ☐ Sangramento do SNC ☐ Miocardite ☐ Alteração da consciência
	71 Data de início dos sinais de gravidade:						
Informações complementares e observações							
Observações Adicionais							
Investigador	Município/Unidade de Saúde				Cód. da Unid. de Saúde		
	Nome		Função		Assinatura		

ANEXO 2 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DA VACINA CONTRA A DENGUE NO ESTADO DO PARANÁ.

Pesquisador: DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 62213916.1.0000.0102

Instituição Proponente: Departamento de Saúde Comunitária

Patrocinador Principal: SANOFI-AVENTIS FARMACEUTICA LTDA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.468.195

Apresentação do Projeto:

Trata-se de submissão de emenda ao projeto intitulado "Avaliação da Efetividade da Vacina contra a dengue no Estado do Paraná".

Pesquisador Principal: Profa. Dra. Denise Siqueira de Carvalho

Colaboradores:

Msc. Angela Maron de Mello

Profa. Dra. Eliane Mara P. Cesário Malluf

Prof. Dr. Elias Teixeira Krainski

Profa. Dra. Karin Regina Luhm

Prof. Msc. Lineu Roberto da Silva

Profa. Dra. Magda Clara Vieira da Costa Ribeiro

Profa. Dra. Marilene da Cruz Magalhães Buffon

Profa. Dra. Sílvia Emiko Shimakura

Profa. Dra. Sonia Mara Raboni

Bel. Gabriel Graeff

Mestradas:

Beatris Mario Martin

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Município: CURITIBA

CEP: 80.060-240

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.468.195

Maria Clara Mazedo Pereira Preto Ferreira
Gabriela Amanda de Sousa
Bruna Amaral Lapinski

Local da realização: Departamento de Saúde Comunitária da Universidade Federal do Paraná
Período da pesquisa: 01/01/2017 a 31/12/2020

A dengue é uma doença de origem viral transmitida pelos vetores mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, e que tem ocorrido predominantemente na Ásia, África e América Latina, com estimativas mundiais de 50 a 100 milhões de casos novos sintomáticos a cada ano, os quais representam 25% do total de casos infectados (4). A forma grave da doença vitimou aproximadamente 3 milhões de pessoas e matou 9.000 pessoas em 2013, conforme informações da Organização Mundial da Saúde (OMS) (5). Os sinais clínicos mais comuns da doença se manifestam por febre de início súbito acompanhado de dor de cabeça, dor retrorbital intensa, mialgia generalizada, artralgia, rubor facial, anorexia, dor abdominal e náusea. As alterações laboratoriais detectadas são geralmente leucopenia e trombocitopenia. Os indivíduos podem infectar-se múltiplas vezes, considerando-se a existência de 4 sorotipos diferentes de vírus. (6) A progressão da doença está relacionada a diversos fatores intensificados nas últimas décadas: o intenso processo de urbanização, o crescimento da população, globalização, viagens e mudanças climáticas, além das dificuldades encontradas em relação ao controle do vetor, principal medida de prevenção da doença (7).

Hipótese:

A vacina contra a dengue reduz o número de casos de dengue sintomática, dengue com sinais de alarme, dengue grave e óbitos em indivíduos vacinados, com ou sem história de doença anterior.

Material e Metodologia

Tipo de Estudo: A pesquisa será realizada utilizando distintas metodologias para análise dos dados incluindo: estudo ecológico com análise de série temporal dos dados registrados no SINAN; estudos de coorte de vacinados; estudos tipo caso-controle com análise dos casos notificados ao SINAN, caracterizando os confirmados como "casos" e os descartados e de outros agravos do SINAN como "controles", com a realização de em um estudo para a população na faixa de

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-240
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-7259 **E-mail:** cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.468.195

vacinação exceto gestantes e outro estudo para gestantes.

Serão utilizados os dados secundários dos cadastros da população de vacinados e os registros dos casos de dengue notificados no banco de dados do SINAN disponíveis na SESA.

Serão também utilizados dados secundários do: Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL); Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM); Sistema de Informação de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS); Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC); Sistema de Informação de Eventos Adversos Associados Temporalmente à Vacinas (SI EAPV) disponíveis na SESA.

Para avaliação de fatores contextuais associados à baixa cobertura vacinal serão utilizados dados abertos referentes aos municípios tendo como fontes: o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE); o Cadastro Nacional Estabelecimento de Saúde (CNES); o Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização (SIPNI), que são informações de acesso livre.

Local e características gerais do estudo: A pesquisa será realizada utilizando as informações disponíveis junto à SESA acerca da população de vacinados dos 30 municípios participantes das campanhas de vacinação contra a Dengue realizada no Estado do Paraná. Os dados cadastrais obtidos durante a campanha de vacinação contra a dengue serão correlacionados com os bancos de dados registrados no SINAN incluído os casos com início dos sintomas entre agosto de 2016 até 31 de julho de 2022.

População de estudo: População vacinada (coorte vacinados) cadastrada na campanha de vacinação contra a dengue realizada pela SESA. A população não vacinada será constituída pela subtração dos vacinados da população estimada segundo sexo e faixa etária de cada município participante da campanha. Critérios de seleção: da listagem de pessoas vacinadas, serão elegíveis aqueles que tiverem os dados relativos à idade, sexo e município de residência completos.

Organização dos dados: Os dados de todos os indivíduos cadastrados, desde que atendam aos requisitos dos critérios de seleção, serão incluídos no estudo. Será organizado um banco de dados específico (Banco 1 do coorte), no qual constará o nome, data de nascimento, sexo, município e situação relativa à doença dengue anterior ao momento da vacinação. Para essa última característica, será verificada a presença ou não de notificação no SINAN relativa à dengue de cada indivíduo incluído no estudo, considerando o período de 2008 até a data da 1ª. dose da vacina. Os indivíduos serão categorizados em: a) com notificação de dengue, critério clínico-

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-240
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-7259 **E-mail:** cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.468.195

epidemiológico; b) com notificação de dengue, com comprovação laboratorial; c) com notificação de dengue e descartado; d) sem notificação de dengue.

Seguimento: Os registros do SINAN serão acompanhados até 31 de julho de 2022, com o intuito de verificar a possível identificação de casos de dengue entre os participantes do coorte. Caso seja identificado o registro de notificação de dengue, os dados disponíveis na ficha de notificação serão migrados para o Banco 1 do coorte.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Conhecer a efetividade da vacina da dengue na população vacinada na “Estratégia de vacinação contra DENGUE no Estado do Paraná” em relação à redução da morbimortalidade pela doença, por meio da aplicação de três metodologias de investigação epidemiológica distintas: estudos de séries temporais, estudos de coorte dos vacinados e estudos de caso-controle.

Objetivos específicos

- Descrever, por meio de estudo exploratório de séries temporais, a tendência das taxas de incidência da dengue nos 30 municípios do Estado do Paraná selecionados para participar da “Estratégia de vacinação contra DENGUE no Estado do Paraná”, no período de 2008 a 2018, diferenciando-os nos períodos pré (2008 a julho de 2016) e pós introdução (agosto de 2016 a julho de 2022) da vacina contra a dengue Dengvaxia®.
- Comparar as taxas de incidência e a tendência da ocorrência da dengue, dengue com e sem sinais de alarme, dengue grave, taxas de mortalidade por dengue e taxas de hospitalizações por dengue em quatro distintas faixas etárias: 9 a 14 anos, 15 a 27 anos, 28 a 44 anos e 45 a 59 anos, do mesmo município de residência, nos períodos de 2008 a julho de 2016 e agosto de 2016 a julho de 2022.
- Comparar a proporção de casos graves e óbitos nos períodos pré (2008 a julho de 2016) e pós introdução (agosto de 2016 a julho de 2022), entre os distintos grupos etários.
- Estimar a cobertura vacinal e a incidência de eventos adversos associados temporalmente à

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar	CEP: 80.060-240
Bairro: Alto da Glória	
UF: PR Município: CURITIBA	
Telefone: (41)3360-7259	E-mail: cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.468.195

vacina Dengvaxia® nos 30 municípios alvo de campanha de vacinação no estado do Paraná, Brasil, de 2016 a 2018 e identificar fatores contextuais e individuais associados à baixa cobertura nos municípios participantes da campanha.

- Verificar o número de indivíduos vacinados que apresentam notificação prévia da doença registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação Obrigatória (SINAN) a partir do ano de 2008 e caracterizá-los como casos confirmados laboratorialmente ou por critério clínico epidemiológico ou descartado ou em investigação.
- Monitorar a ocorrência de dengue e/ou suas complicações (doença com sinais de alarme, doença grave e óbito) entre os indivíduos do coorte de vacinados por meio dos registros do SINAN em 4 diferentes períodos: seis, doze, dezoito e vinte e quatro meses após a data da primeira dose da vacina.
- Comparar a taxa de incidência da dengue e/ou suas complicações no grupo de vacinados entre aqueles com e sem notificação anterior à data da primeira dose da vacina.
- Comparar a taxa de incidência da dengue entre o grupo de vacinados e os demais indivíduos da população geral, específicos para a mesma faixa etária, sexo e município.
- Estimar o efeito protetor da vacina Dengvaxia® na ocorrência de casos de dengue confirmado laboratorialmente (RT-PCR positivo) em comparação a controles, um grupo sem a doença (RT-PCR negativo) e outro notificado ao SINAN por outros agravos sem relação com dengue, nas faixas etárias de 15 a 27 anos nos 30 municípios que participaram da "Estratégia de vacinação contra DENGUE no Estado do Paraná" e nas faixas etárias de 9 a 14 anos e 28 a 44 anos nos municípios de Assai e Paranaguá.
- Estimar o efeito protetor da vacina Dengvaxia® na ocorrência de casos de dengue confirmado laboratorialmente (RT-PCR positivo) em gestantes em comparação com dois grupos controles: gestantes sem a doença (RT-PCR negativo) e gestantes notificadas ao SINAN por outros agravos sem relação com dengue, nas faixas etárias de 9 a 44 anos nos municípios de Assai e Paranaguá e nas faixas etárias de 15 a 27 anos nos 28 municípios participantes da "Estratégia de vacinação contra DENGUE no Estado do Paraná".

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os autores, em relação aos riscos:

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar	CEP: 80.060-240
Bairro: Alto da Glória	
UF: PR	Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-7259	E-mail: cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.468.195

A utilização de bases de dados disponíveis para a realização do estudo, isto é, dados secundários oriundos de sistemas de informação nacionais ou estaduais disponíveis na SESA, reduz os riscos relativos à pesquisa uma vez que os pesquisadores não terão contato direto com a população alvo do estudo e não realizarão nenhuma intervenção. Por outro lado, os pesquisadores não terão a oportunidade de obter o termo de consentimento

livre e esclarecido dos participantes da pesquisa, uma vez que os dados já foram coletados. O risco da presente pesquisa, na utilização dos dados secundários, refere-se às questões de privacidade e confidencialidade uma vez que serão necessários os dados de identificação das pessoas vacinadas, pois eles serão de fundamental importância para o processo de vinculação dos dados entre as bases distintas (Cadastro dos vacinados, SINAN, GAL, SIM, SIH e SINASC). O compromisso dos pesquisadores em manter o sigilo sobre as informações disponíveis nos bancos de dados e a privacidade de todos os envolvidos se dará por meio de um termo assinado de compromisso de privacidade e de confidencialidade dos dados da pesquisa assinado por todos os participantes da pesquisa, estando, portanto, o presente estudo seguindo as normas da Resolução 466/12 do CNS.

Benefícios:

O desenvolvimento da vacina e sua aprovação para uso em populações humanas permitiram vislumbrar uma nova estratégia de controle da doença, por meio da aplicação da vacina em populações com níveis endêmicos da doença, a qual em estudos de eficácia apresentou níveis protetores de 65,6% (IC95% 60,7%-69,9%) em geral e em grupos previamente imunizados com sorologia positiva foi de 81,9% (IC95% 67,2%-90,0%) e entre os soronegativos de 52,5% (IC95% 5,9%-76,1%). Esse estudo permitirá o conhecimento da efetividade da vacina em uma condição real, com informações inéditas sobre a vacina aplicada em massa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora submete uma segunda emenda ao projeto de pesquisa: "AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DA VACINA CONTRA A DENGUE NO ESTADO DO PARANÁ" CAAE: 62213916.1.0000.0102.

Para tanto foram inseridos 4 novos documentos : cronograma de pesquisa atualizado , projeto de pesquisa detalhado atualizado , cópia da página do diário oficial do convênio entre UFPR/SANOFI/FUNPAR (inserção de fonte financiadora) e declaração de compromisso da equipe de pesquisa .

Trata-se de emenda com inclusão de novos pesquisadores e exclusão de membros da equipe de

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-240
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-7259 E-mail: cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.468.195

pesquisa , inserção de fonte financiadora, inserção de acesso a outros dados secundários e ampliação do período de coleta e análise de dados. Todas as inclusões , alterações , estão destacadas em vermelho no documento do Projeto de Pesquisa Detalhado:

1. Inclusão de novos pesquisadores: Angela Maron de Mello ; Eliane Mara P. Cesário Malluf; Elias Teixeira Krainski ; Lineu Roberto da Silva; Magda Clara Vieira da Costa Ribeiro; Marilene da Cruz Magalhães Buffon; Sílvia Emiko Shimakura; Sonia Mara Raboni; Gabriel Graeff ; Beatris Mario Martin; Maria Clara Mazeda Pereira Preto Ferreira; Gabriela Amanda de Sousa e Bruna Amaral Lapinski;

2. Exclusão de membros da equipe de pesquisa: João Luis G. Crivellaro e Julia F.V. Cordellini;

3. Inclusão de dois novos objetivos específicos (página 4);

- Estimar a cobertura vacinal e a incidência de eventos adversos associados temporalmente à vacina Dengvaxia® nos 30 municípios alvo de campanha de vacinação no estado do Paraná, Brasil, de 2016 a 2018 e identificar fatores contextuais e individuais associados à baixa cobertura nos municípios participantes da campanha.

- Estimar o efeito protetor da vacina Dengvaxia® na ocorrência de casos de dengue confirmado laboratorialmente (RT-PCR positivo) em gestantes em comparação com dois grupos controles: gestantes sem a doença (RT-PCR negativo) e gestantes notificadas ao SINAN por outros agravos sem relação com dengue, nas faixas etárias de 9 a 44 anos nos municípios de Assaí e Paranaguá e nas faixas etárias de 15 a 27 anos nos 28 municípios participantes da "Estratégia de vacinação contra DENGUE no Estado do Paraná".

4. Ampliação do prazo final da pesquisa com ampliação do período de coleta e análise de dados (páginas 2, 3 , 4 e 13), solicita-se extensão do prazo até 31/12/2023;

5. Inserção de acesso a outros dados secundários (páginas 9, 10 e 11).

Serão também utilizados dados secundários do: Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL); Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM); Sistema de Informação de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS); Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC); Sistema de Informação de Eventos Adversos Associados Temporalmente à Vacinas (SI EAPV) disponíveis na SESA.

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar	CEP: 80.060-240
Bairro: Alto da Glória	
UF: PR Município: CURITIBA	
Telefone: (41)3360-7259	E-mail: cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.468.195

Para avaliação de fatores contextuais associados à baixa cobertura vacinal serão utilizados dados abertos referentes aos municípios tendo como fontes: o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE); o Cadastro Nacional Estabelecimento de Saúde (CNES); o Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização (SIPNI), que são informações de acesso livre.

* O último relatório parcial foi apresentado e aprovado em 13/04/2020.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores propuseram dispensa de TCLE e apresentaram a seguinte justificativa: A solicitação de dispensa de TCLE tem por motivação o fato do estudo trabalhar exclusivamente com acesso a dados secundários de bancos sob a guarda da SESA e visto a impossibilidade de contatar os participantes por se tratarem de mais de 200 mil indivíduos distribuídos em várias cidades do Estado do Paraná.

Todos os termos foram apresentados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A emenda submetida está aprovada. A pesquisadora responsável deve estar ciente que relatórios parciais sobre o andamento da pesquisa devem ser apresentados a cada seis meses.

Considerações Finais a critério do CEP:

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais e final, sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos, através da Plataforma Brasil - no modo: NOTIFICAÇÃO. Demais alterações e prorrogação de prazo devem ser enviadas no modo EMENDA. Lembrando que o cronograma de execução da pesquisa deve ser atualizado no sistema Plataforma Brasil antes de enviar solicitação de prorrogação de prazo.

Emenda – ver modelo de carta em nossa página: www.cometica.ufpr.br (obrigatório envio)

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar	CEP: 80.060-240
Bairro: Alto da Glória	
UF: PR	Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-7259	E-mail: cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.468.195

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1490298_E2.pdf	17/11/2020 20:08:26		Aceito
Outros	DOU_AC_CT_convenio_UFPR_SANOFI.pdf	17/11/2020 20:00:22	KARIN REGINA LUHM	Aceito
Outros	Oficio_emenda2.pdf	17/11/2020 19:45:24	KARIN REGINA LUHM	Aceito
Brochura Pesquisa	Projeto_Detalhado_Vacina_Dengue_Emenda_2.doc	17/11/2020 19:44:03	KARIN REGINA LUHM	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declar_compr_equipe_emenda2.pdf	10/11/2020 16:24:47	KARIN REGINA LUHM	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado_Vacina_Dengue_MO DIFICADO_AGOSTO2017.doc	14/09/2017 15:39:11	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Outros	Alteracoes_Projeto_DENGUE_agosto_2017.docx	12/09/2017 17:07:36	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Outros	CHECKLIST_PROJETO_DENGUE_NEW.pdf	21/11/2016 17:31:07	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Outros	DECL_USO_DADOS_PROJ_DENGUE.pdf	21/11/2016 17:23:47	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Outros	PLANILHA_DADOS.docx	15/11/2016 20:49:53	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Outros	FICHA_DENGUE.pdf	15/11/2016 20:48:51	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado_Vacina_Dengue.doc	15/11/2016 20:47:12	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA_TCLE_PROJ_DENGUE.pdf	15/11/2016 20:44:26	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Outros	CONCORD_INST_COPARTICIPANTE_PROJETO_DENGUE.pdf	15/11/2016 20:43:05	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_RESPONSABILIDADE_PROJ_DENGUE.pdf	15/11/2016 20:39:46	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_COMPR_UTIL_DADOS_PROJ_DENGUE.pdf	15/11/2016 20:37:32	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_COMPR_INICIO_PROJ_DENGUE.pdf	15/11/2016 20:36:41	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECL_PUBLIC_RESULT_PROJ_DENGUE.pdf	15/11/2016 20:33:44	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_CONFIDENC_PROJETO_DENGUE.pdf	15/11/2016 20:32:55	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Outros	ANALISE_MERITO_DENGUE.pdf	15/11/2016 20:25:51	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.468.195

Outros	OFICIO_EXTR_ATA_CEP_PROJETO_DENGUE.pdf	15/11/2016 20:22:41	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Outros	OFICIO_PESQUISADOR_CEP_PROJETO_DENGUE.pdf	15/11/2016 20:19:44	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTOASSINADA.pdf	15/11/2016 20:16:59	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 16 de Dezembro de 2020

Assinado por:
IDA CRISTINA GUBERT
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-240
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-7259 **E-mail:** cometica.saude@ufpr.br