



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

DEBORAH NUNES DE MELO BRAGA

ASPECTOS LABORATORIAIS E ANATOMOPATOLÓGICOS NO
DIAGNÓSTICO DA DENGUE NO CEARÁ EM 2011 E 2012: PAPEL DO
SERVIÇO DE VERIFICAÇÃO DE ÓBITOS DE FORTALEZA

FORTALEZA

2014

DEBORAH NUNES DE MELO BRAGA

**ASPECTOS LABORATORIAIS E ANATOMOPATOLÓGICOS NO
DIAGNÓSTICO DA DENGUE NO CEARÁ EM 2011 E 2012: PAPEL DO
SERVIÇO DE VERIFICAÇÃO DE ÓBITOS DE FORTALEZA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Patologia. Área de concentração: Doenças infecciosas.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti.

Co-orientadora: Prof^a. Dra. Margarida Maria de Lima Pompeu.

FORTALEZA

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

-
- B793a Braga, Deborah Nunes de Melo.
Aspectos laboratoriais e anatomopatológicos no diagnóstico da dengue no Ceará em 2011 e 2012: papel do serviço de verificação de óbitos de Fortaleza./ Deborah Nunes de Melo Braga. – 2014.
122 f.: il. color., enc.; 30 cm.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Patologia e Medicina Legal, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Mestrado em Patologia, Fortaleza, 2014.
Área de Concentração: Doenças Infecciosas.
Orientação: Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti.
Co-Orientação: Profa. Dra. Margarida Maria de Lima Pompeu
1. Dengue. 2. Autopsia. 3. Vigilância Epidemiológica. I. Título.

CDD 616.921

DEBORAH NUNES DE MELO BRAGA

**ASPECTOS LABORATORIAIS E ANATOMOPATOLÓGICOS NO
DIAGNÓSTICO DA DENGUE NO CEARÁ EM 2011 E 2012: PAPEL DO
SERVIÇO DE VERIFICAÇÃO DE ÓBITOS DE FORTALEZA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Patologia.

Área de concentração: Doenças infecciosas.

Aprovada em: 30/07/2014.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti (Orientador)

Departamento de Patologia e Medicina Legal (UFC)

Prof^ª. Dra. Teresinha do Menino Jesus Silva Leitão

Departamento de Saúde Comunitária (UFC)

Prof. Dr. José Wellington de Oliveira Lima

Mestrado em Saúde Coletiva da Universidade Estadual do Ceará (UECE)

Profa. Dra. Fernanda Montenegro de Carvalho Araújo

Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará (LACEN)

DEDICATÓRIA

À minha irmã Denise com quem divido a autoria deste trabalho.

Aos meus pais, José e Anna, responsáveis por minha formação. Meus grandes incentivadores na vida e no trabalho.

Aos meus filhos amados, Érica, Cíntia e Breno, fontes de inspiração para que eu esteja sempre buscando ser uma pessoa melhor em todos os aspectos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Professor Dr. Luciano Pamplona que sempre exaltou a importância do trabalho realizado pelo SVO-RF e, com paciência e tolerância, estímulo e confiança, prestou apoio integral à concretização desta dissertação.

À minha amiga, irmã e companheira de trabalho, além de co-orientadora, Professora Dra. Margarida Pompeu que, nos momentos mais difíceis, com compreensão e dose extra de paciência, soube me amparar para que eu não desistisse, sem nunca duvidar de minha capacidade, minha eterna gratidão.

Aos meus colegas do Mestrado, pelo companheirismo, incentivo e ajuda no início dessa jornada.

Aos professores do mestrado pelos valiosos ensinamentos.

À Paula, Valéria e Igor, que nunca me deixaram esquecer os dias de matrícula, seminários, e outras atividades do Mestrado.

Ao SVO-RF, por cada um de seus funcionários, em especial ao Natiel, à Andreia, à Ana Reis, ao John, ao Sérgio e ao Batalha (*in memoriam*), pela colaboração na busca de prontuários, lâminas e auxílio técnico na realização das necropsias. Sem a ajuda de vocês esse trabalho não teria sido possível.

Às técnicas do LACEN/CE pelo apoio durante a realização de todos os testes de diagnóstico.

Às incansáveis e queridas Marina, Mariana e Lívia; estudantes de medicina do Centro Universitário Christus, que me ajudaram com a coleta dos dados dos prontuários do SVO-RF.

Aos alunos Udevanier e Renata, do curso de medicina da UFC, que ajudaram na digitação e análise dos dados.

Às amigas Susana, Kiliansa e Dina, pelo prestimoso trabalho no Núcleo de Epidemiologia da SESA.

À Andreia e Grazi, pelo recorte e coloração das lâminas, meu muito obrigado;

À FUNCAP pelo apoio financeiro através do edital FUNCAP 03/2012 - PPSUS-REDE-MS/CNPq/FUNCAP/SESA.

À Pró-reitoria de Pesquisa e Extensão do Centro Universitário Christus pelas três Bolsas de Iniciação Científica concedidas às estudantes do Curso de Medicina.

“Mortui vivos docente”

(Quando os mortos ensinam os vivos)

Karl Rokitansky

RESUMO

Introdução: no Brasil ocorrem epidemias de dengue de grande magnitude e nem todos os casos que evoluem para óbito são diagnosticados pelos serviços de saúde. **Objetivo:** avaliar o impacto do Serviço de Verificação de Óbitos Dr. Rocha Furtado (SVO-RF) para a detecção de óbitos não suspeitos de dengue no Ceará. **Métodos:** foram avaliados os óbitos encaminhados para o SVO-RF como suspeitos de dengue e aqueles encaminhados com outra hipótese diagnóstica, mas que os patologistas suspeitaram de dengue. Foi colhido material biológico (sangue, líquido, fragmentos de cérebro, coração, pulmão, fígado e baço) de todos os corpos autopsiados, com suspeita de dengue, entre os anos de 2011 e 2012. As amostras foram encaminhadas ao Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará (LACEN-CE) para investigação através dos testes diagnósticos: IgM, NS1, isolamento viral, PCR; e encaminhados para o Instituto Evandro Chagas (IEC) para a realização de imunohistoquímica. Foram confirmados os óbitos que preencheram os critérios de confirmação de caso da OMS. O trabalho foi aprovado pelo CEP do Centro Universitário Christus (078/2011). **Resultados:** foram realizadas 214 autopsias e 121 (56,5%) foram confirmadas como dengue. O SVO-RF detectou 90 óbitos por dengue que não tiveram suspeita clínica durante a evolução da doença. A mediana de idade foi de 36 anos (5m – 84a), 54,1% apresentava renda familiar acima de um salário mínimo e 54,5% do sexo masculino. Comorbidades foram referidas em 72,2% dos óbitos confirmados, com destaque para hipertensão (36,4%), cardiopatia (28,8%) e diabetes mellitus (22,9%). Os principais fatores de risco relatados foram etilismo (32,9%), obesidade (31,0%) e tabagismo (30,6%). Foram identificadas 46 coinfeções, destacando-se as bactérias como agente etiológico em 93,5%. Foi observado edema e hemorragia em todos os órgãos, destacando-se edema mais acentuado nos pulmões (79%) e sistema nervoso central (71%) e hemorragias mais intensas nas adrenais (31%) e pulmões (24%). A causa imediata de morte registrada com maior frequência nas Declarações de Óbito foi insuficiência respiratória aguda (47,1%), seguida de choque (33,8%). **Conclusão:** a articulação do SVO-RF com o Núcleo de Vigilância Epidemiológica (NUVEP-CE) da Secretaria de Saúde do Ceará e LACEN-CE contribuiu para o aumento de 5,1 vezes no número de óbitos por dengue. Trata-se da maior série histórica de óbitos por dengue autopsiados no mundo.

Palavras-chave: Dengue. Autópsia. Vigilância Epidemiológica.

ABSTRACT

Introduction: There is expressive epidemic outbreaks of dengue in Brazil and not all the cases with fatal evolution are diagnosed by the public health service. **Objectives:** survey the Coroner's Office Dr. Rocha Furtado (CO-RF) impact in detecting death related to dengue in unsuspected case by the clinician in Ceará. **Methods:** Were evaluated post-mortem examinations performed in the period from 2011 to 2012, due suspect of dengue and cases unsuspected by the clinician but that were suspected by pathologist. Biologic material (blood, cerebrospinal fluid, tissue from brain, liver, heart, lung, and spleen) was collected from all the autopsied bodies with dengue's suspect. The sample test to IgM, NS1, viral isolation and PCR were sent to Central Laboratory of Public Health of Ceara (LACEN). The immunohistochemical test were performed at Evandro Chagas Institute in Amazon. Deaths due to dengue were confirmed only if they fulfilled the WHO criteria. This work was approved by the ethics committee of the Christus Universitary Center (078/2011). **Results:** 214 post-mortem examinations was performed and 121 (56,5%) were confirmed as dengue. CO-RF found 90 deaths due to dengue that did not have clinical suspicious throughout evolution of illness. Median age was 36 years old (5 months- 84 yo), 54,5% were male and 54,1% had a family income above one minimum wage. Comorbidities were reported in 72.2% of this deaths notably hypertension (36.4%), heart disease (28,8%) and diabetes mellitus (22,9%). Alcoholism (32,9%), obesity (31%) and smoking (30,6%) were the main risk factors reported. Coinfections were detected in 46 cases in which bacterial organisms was the most prevalent (93.5%). Edema and hemorrhage occurred in all organs with more marked edema in the lungs (79%) and central nervous system (71%). Hemorrhage was predominant in suprarenal (31%) and lung (24%). Acute respiratory failure was the most frequently death's cause registered in death certificate (47,1%) followed by shock (33.8%). **Conclusion:** The joint between the CO-RF with the Center for Epidemiological Surveillance (NUVEP-CE) and LACEN helped to increased by 5.1 times the number of dengue's related deaths. This is the largest historic series of autopsied deaths due to dengue in the world.

Keywords: Dengue. Autopsy. Epidemiological Surveillance

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Áreas de risco para transmissão de dengue no Mundo	16
Figura 2.	Distribuição dos sorotipos de dengue nas Américas, 1990 a 2013	21
Figura 3.	Série histórica de casos e incidência de dengue no Ceará, 1986 a 2014	24
Figura 4.	Casos, incidência e sorotipo circulante da dengue no município de Fortaleza, 2001 a 2012	25
Figura 5.	Organização do genoma do flavivírus e as proteínas codificadas	26
Figura 6.	Ciclo de transmissão do vírus dengue pelo <i>Aedes aegypti</i>	28
Figura 7.	Edema de parede da vesícula biliar	33
Figura 8.	Classificação de dengue proposta pela OMS em 2009	35
Figura 9.	Rotina para coleta de material biológico para diagnóstico de dengue e seus diagnósticos diferenciais afixada na sala de autópsia do SVO-RF	47
Figura 10.	Exantema maculopapular. Região cervical (A). Tronco (B). Membro superior (C). Membro inferior (D)	51
Figura 11.	Hemorragias petequiais em membro inferior	52
Figura 12.	Mês de ocorrência do óbito dos 121 óbitos confirmados com dengue	53
Figura 13.	Mês de início dos sintomas dos 121 óbitos confirmados com dengue	53
Figura 14.	Frequência e intensidade de edema (A) e hemorragia (B) nos órgãos de pacientes com diagnóstico de dengue confirmado, que foram a óbito e autopsiado no SVO-RF, durante os anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.	65
Figura 15.	Encéfalo. Edema com achatamento dos giros (A) e alargamento dos espaços de Virchow-Robin (B). Encerálice linfocitária (C).	67
Figura 16.	Achados histológicos do cérebro de óbito de dengue confirmado, autopsiados no SVO no Ceará - Brasil, em 2011 e 2012	68
Figura 17.	Achados histológicos do pulmão de óbito de dengue confirmado no Ceará, Brasil, em 2011 e 2012.	69
Figura 18.	Pulmão. Edema septal (A). Edema da pleura (B). Alargamento dos septos interlobulares e alvéolos pulmonares com edema e hemorragia (C). Pneumonite. Alargamento dos septos alveolares por infiltrado linfocitário (D). Membranas hialinas recobrendo a superfície alveolar (E). Tromboembolia pulmonar (F).	70 72
Figura 19.	Coração com hemorragias petequiais no epicárdio (A), endocárdio (B),	

	Edema dissociando os cardiomiócitos (C e D), miocardite (E) e necrose de fibras miocárdicas (F).	
Figura 20.	Achados histológicos do coração de óbito de dengue confirmado, no Ceará, Brasil, em 2011 e 2012 .	73
Figura 21.	Fígado com edema e congestão (A e B), esteatose hepática mediozonal (C e D).	74
Figura 22.	Achados histológicos do fígado de óbito de dengue confirmado no Ceará, Brasil, em 2011 e 2012 .	76
Figura 23.	Rim de choque (A) e Necrose tubular aguda (B).	
Figura 24.	Cortes histológicos (HE). Músculo esquelético rabdomiólise (A). Rim com cilindro pigmentado (B). GNDA (C). Trombo em alça capilar glomerular (D).	77
Figura 25.	Achados histológicos do rim de óbito de dengue confirmados, Ceará, Brasil, em 2011 e 2012.	78
Figura 26.	Baço com hipoplasia folicular (A). Aparente hiperplasia folicular (B). Hiperplasia de células reticulares (C e D).	79
Figura 27.	Aspecto macroscópico da região retroperitoneal. Edema intersticial e hemorragia da adrenal (A). Corte histológico da adrenal – hemorragia (HE) (B).	81

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Prevalência de casos de dengue confirmados, detectado pela suspeita do clínico ou do patologista, em autópsias (n=214) realizadas e notificados pelo SVO no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2012, no Ceará – Brasil.	50
Tabela 2	Critérios utilizados pelos patologistas para formulação da suspeita de dengue, durante a autópsia no SVO, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2012, no Ceará - Brasil.	51
Tabela 3	Aspectos laboratoriais de casos com dengue confirmados e descartados, autopsiados no SVO, durante os anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.	54
Tabela 4	Frequência dos testes diagnósticos positivos para dengue, dos 121 casos confirmados de dengue autopsiados no SVO, durante os anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.	55
Tabela 5	Caracterização demográfica, tempo de doença e pós-morte, amostras biológicas utilizadas e resultados dos testes diagnósticos dos casos com isolamento viral e identificação do sorotipo de DENV, nos anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.	56
Tabela 6	Características demográficas e sociais dos 121 pacientes com diagnóstico de dengue confirmado, autopsiados no SVO, nos anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.	58
Tabela 7	Principais sinais e sintomas dos 121 casos confirmados de dengue autopsiados no SVO, durante os anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.	59
Tabela 8	Critérios que faltavam para o encerramento dos casos como FHD nos 121 óbitos autopsiados no SVO, durante os anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.	60
Tabela 9	Principais comorbidades identificadas entre os 121 casos de dengue confirmados e autopsiados no SVO, durante os anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.	61
Tabela 10	Principais fatores de risco identificados entre os 121 óbitos de dengue confirmados e autopsiados no SVO, durante os anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.	61
Tabela 11	Principais coinfeções identificadas entre os 121 casos confirmados de dengue autopsiados no SVO-RF, durante os anos de 2011 e 2012 no Ceará,	62

Brasil.

Tabela 12	Frequência das alterações sistêmicas da permeabilidade vascular e da hemostasia dos casos confirmados e autopsiados no SVO-RF, durante os anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.	63
Tabela 13	Frequência e intensidade das alterações sistêmicas da permeabilidade vascular e da hemostasia nos órgãos dos casos confirmados com dengue, durante os anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.	64
Tabela 14	Causa imediata do óbito dos 121 casos de dengue confirmados, autopsiados no SVO, durante os anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.	82

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RNA	Ácido Ribonucleico
DENV-1	Vírus Dengue sorotipo 1
DENV-2	Vírus Dengue sorotipo 2
DENV-3	Vírus Dengue sorotipo 3
DENV-4	Vírus Dengue sorotipo 4
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para a Infância
FHD	Febre Hemorrágica da Dengue
SVO-RF	Serviço de Verificação de Óbitos Dr. Rocha Furtado
LACEN-CE	Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará
NUVEP-CE	Núcleo de Vigilância Epidemiológica do Ceará
SCD	Síndrome do Choque da Dengue
<i>Ae.</i>	<i>Aedes</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
MS	Ministério da Saúde
NS	Proteína Não Estrutural
NS1	Proteína Não Estrutural 1
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
DC	Dengue Clássico
DCC	Dengue com Complicações
AST	Aspartato Transaminase
ALT	Alanina Transaminase
Ac	Anticorpo
AgNS1	Antígeno Não Estrutural 1
ELISA	Enzyme-Liked Immunosorbent Assay
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase por Transcriptase Reversa
PRNT	Teste de Neutralização por Redução de Placa
c-DNA	Ácido Desoxirribonucleico complementar
IHQ	Imunoistoquímica
GAL	Gerenciador de Ambiente Laboratorial
SINAN	Sistema Nacional de Agravos de Notificação
FD	Febre da Dengue
SARA	Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto
Influenza A (H1N1) pdm09	Influenza A genótipo H1N1 – pandêmica 2009

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	16
2.	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1.	Aspectos históricos e epidemiológicos	20
2.1.1.	<i>Dengue no Mundo</i>	20
2.1.2.	<i>Dengue no Brasil</i>	22
2.1.3.	<i>Dengue no Ceará</i>	23
2.2.	Etiologia e modo de transmissão	25
2.3.	Patogenia e fisiopatologia	28
2.4.	Diagnóstico clínico	30
2.4.1.	<i>Manifestações clínicas e formas de apresentação da doença</i>	30
2.5.	Diagnóstico laboratorial	36
2.5.1.	<i>Detecção de antígeno NS1</i>	36
2.5.2.	<i>Detecção de anticorpos da classe IgM</i>	37
2.5.3.	<i>Detecção de anticorpos da classe IgG</i>	38
2.5.4.	<i>Teste de neutralização</i>	38
2.5.5.	<i>Isolamento viral</i>	38
2.5.6.	<i>Detecção do ácido nucléico viral</i>	39
2.5.7.	<i>Diagnóstico laboratorial nos óbitos suspeitos de dengue</i>	40
2.5.8.	<i>Diagnóstico histopatológico</i>	40
2.5.9.	<i>Imunohistoquímica</i>	41
3.	JUSTIFICATIVA	42
4.	OBJETIVOS	43
4.1.	Objetivo Geral	43
4.2.	Objetivos Específicos	43
5.	MATERIAIS E MÉTODOS	44
5.1.	Tipo de Estudo	44
5.2.	Critérios de Inclusão	44
5.3.	Critérios de Exclusão	45
5.4.	População de Estudo	45
5.5.	Procedimentos do SVO-RF	45
5.5.1.	<i>Procedimentos que antecedem a autópsia</i>	45
5.5.1.1.	<i>Registro de entrada de pessoa falecida</i>	45
5.5.1.2.	<i>Questionário Social</i>	45
5.5.1.3.	<i>Entrevista clínica</i>	46
5.5.2.	<i>Procedimentos para autópsia</i>	46
5.5.2.1.	<i>Coleta do Material</i>	46
5.5.2.2.	<i>Acondicionamento e envio das amostras</i>	47
5.5.2.3.	<i>Processamento histológico e microscopia</i>	48
5.5.3.	<i>Instrumento para coleta dos dados</i>	48
5.6.	Análise dos dados	49
5.7.	Aspectos éticos	49
6.	RESULTADOS	50
7.	DISCUSSÃO	83
8.	CONCLUSÕES	94
	REFERÊNCIAS	96
	ANEXOS	113
9.	APÊNDICE	118

1. INTRODUÇÃO

Dengue é a doença viral humana, transmitida por artrópodes, mais importante na atualidade (GUZMÁN et al, 2002; GUBLER, 2004; TDR/WHO, 2009). É um problema de saúde crescente nas regiões tropicais e subtropicais, que coloca em risco grande parte da população mundial (BEATTY et al., 2011) (FIGURA 1).

Figura 1. Áreas de risco para transmissão de dengue no Mundo, 2012.



Fonte: PAHO/WHO.

A doença é causada por um vírus RNA do qual são conhecidos 4 sorotipos (DENV-1, 2, 3, 4) e transmitida ao homem pela picada de mosquitos do gênero *Aedes*, principalmente *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (GUBLER & MELTZER., 2003).

Como resultado da alta carga de doença, foi declarada uma infecção prioritária pela Organização Mundial da Saúde (OMS), UNICEF e pelo Banco Mundial (WHO, 2011).

Os países com poucos recursos são os mais suscetíveis devido à deficiências na infraestrutura em saúde pública, à falta de recursos para combater o vetor e às limitações dos serviços de saúde para atender os casos (GUBLER *et al.*, 1995; GUZMÁN *et al.*, 2002).

Dengue foi considerada doença benigna durante séculos. Após a Segunda Guerra Mundial, com a circulação de vários sorotipos, começaram a aparecer os primeiros casos de febre hemorrágica, inicialmente nas Filipinas e posteriormente na Tailândia, com altas taxas de mortalidade (HALSTED & YAMARAT, 1965; HALSTED, 1992; MARTINEZ-TORRES, 1990; BARRETO & TEIXEIRA, 2008).

Infecções pelo vírus da dengue têm aumentado de forma constante nas últimas décadas, com a expansão geográfica e transição de dengue epidêmica com longos intervalos entre as epidemias para dengue endêmico com flutuações sazonais (DESCLOUX *et al.*, 2012; THAI *et al.*, 2011).

Estimativas recentes sugerem que, em média, cinquenta milhões de pessoas são infectadas gerando cerca de meio milhão de hospitalizações por Febre Hemorrágica da Dengue (FHD), e que vinte mil mortes ocorrem todos os anos no mundo (LOW *et al.*, 2011; SALGADO *et al.*, 2008). Destaca-se também que cerca de 2,5 milhões de pessoas vivem em áreas de risco de transmissão da doença (WHO, 2010).

Os números, contudo, podem ser muito maiores considerando que a maioria dos países refere-se a subnotificação e classificação inadequada de casos de dengue (SUAYA *et al.*, 2007; BEATTY *et al.*, 2011).

A utilização de abordagens cartográficas tem permitido estimar que cerca de 3,9 bilhões de pessoas, ou seja, mais de metade da população mundial, vivam em áreas de risco de transmissão de dengue em cerca de 128 países da Ásia, África, Américas e Países do Pacífico Ocidental (BRADY *et al.*, 2012), e que haja cerca de 390 milhões de infecções por dengue por ano, sendo 96 milhões com apresentação subclínica ou clinicamente aparentes (BHATT *et al.*, 2013).

Em áreas onde há circulação de mais de um sorotipo, ou onde as infecções sequenciais ocorrem devido a vírus de sorotipos diferentes, podem ocorrer formas graves da infecção, caracterizadas por hemorragias e choque (GUZMÁN *et al.*, 2008).

Há relatos de pacientes que evoluíram com manifestações graves e fatais cujos sintomas, os achados laboratoriais e histopatológicos foram considerados raros, e, muitas vezes, surpreendentes, predominantemente no fígado, nos pulmões, no coração e no sistema nervoso central (HUERRE *et al.*, 2001; VERMA *et al.*, 2011; DUSSART *et al.*, 2012).

Nos últimos anos, tem havido, em regiões do sudeste da Ásia e da América, quadros atípicos de dengue com o envolvimento de órgãos específicos como o sistema nervoso central (ARAÚJO, *et al.*, 2012), o fígado e o miocárdio, associados a altas taxas de mortalidade. Tal fato levanta a necessidade de se considerar a dengue como uma doença aguda com graves manifestações multissistêmicas (ARISMENDI-MORILLO *et al.*, 2011; NASCIMENTO *et al.*, 2011; BORAWAKE *et al.*, 2011).

É importante, portanto, conhecer o mecanismo causador da morte do paciente infectado para melhorar as estratégias de prevenção da mortalidade da doença, aperfeiçoar os procedimentos clínicos nos casos graves e identificar os pontos de início da deterioração dos doentes e, assim, implementar medidas terapêuticas que evitem os desfechos fatais (ARISMENDI-MORILLO *et al.*, 2011).

O Brasil é o país que mais reporta casos de dengue no mundo, sendo responsável por 61% de todos os casos informados à Organização Mundial de Saúde (TEIXEIRA *et al.*, 2009). O clima favorável para a proliferação do mosquito, as metrópoles com alta densidade populacional, combinados a condições sociais e de infraestrutura precárias colaboram para a extensa transmissão da doença no país (TEIXEIRA *et al.*, 2002).

O Ceará notifica casos de dengue desde 1986, quando foi isolado o sorotipo DENV-1. Os primeiros casos de FHD foram registrados na epidemia de 1994. Seguiram-se as epidemias de 2001, 2008, 2011 e 2012, sendo as duas últimas com o maior número de casos de dengue confirmados (CEARÁ, 2014).

O Estado se destaca como um dos mais importantes do país em número de casos de dengue. O clima quente e úmido, as condições socioeconômicas, as precárias condições sanitárias e a assistência básica de saúde deficiente para grande parte da população, configuram um quadro que propicia o surgimento de epidemias de dengue, favorecendo a evolução para as formas graves, muitas vezes com manifestações atípicas e alta mortalidade. Com a circulação dos quatro sorotipos do vírus da dengue a partir de 2011 e a população inteira susceptível, há a perspectiva de aumento considerável no número de casos graves e conseqüentemente de óbitos pela doença.

Desde o ano de 2005, óbitos suspeitos de dengue, no Ceará, tem sido encaminhados para autópsia no Serviço de Verificação de Óbitos Dr. Rocha Furtado (SVO-RF), em Fortaleza.

O SVO-RF, fundado em 2005, na perspectiva de reduzir o número de óbitos por causas mal definidas, é o órgão oficial responsável por esclarecer a *causa mortis* em casos de morte natural, sem assistência médica, e os de causas não determinadas ou mal definidas em vida (BRASIL, 2006). A portaria ministerial 1405 criou a rede nacional de serviços de identificação de óbitos e estabelece as suas atribuições determinando que devem dar prioridade absoluta aos casos de interesse da vigilância epidemiológica (BRASIL, 2006).

Em parceria com o Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN-CE), responsável pela vigilância sorológica desde 1988 e pela vigilância virológica no estado desde 1998, e o Núcleo de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (NUVEP-CE), o SVO-RF pode contribuir para identificar, notificar e confirmar casos suspeitos de dengue que não foram considerados pelos clínicos nos serviços de saúde.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Aspectos históricos e epidemiológicos

2.1.1. Dengue no mundo

Dengue é uma doença antiga. Existem numerosas fontes históricas referindo surtos de uma doença que guarda semelhanças com a dengue. O registro mais antigo de que se tem notícia é mencionado em um artigo japonês escrito por Nobushi, em 1979, e referido por Gubler. Diz respeito a uma antiga enciclopédia médica chinesa sobre “moléstias, sintomas e remédios”, onde são descritos os sintomas de uma doença como “veneno da água” e associada a mosquitos voadores. Caso se tratasse de dengue, poderia-se supor que o vírus Dengue teve origem na Ásia e posteriormente espalhou para outras áreas (GUBLER, 1997).

Com a expansão do mundo e o transporte comercial nos séculos 18 e 19, tanto o vírus e seu principal mosquito vetor, o *Aedes aegypti*, espalharam-se para novas regiões geográficas havendo registro de pelo menos três pandemias. Antes da década de 1950, quando o agente etiológico da dengue foi isolado pela primeira vez, o diagnóstico de surtos de dengue seguia critérios clínico-epidemiológicos. Várias doenças apresentavam quadros clínicos semelhantes, mas somente a dengue se manifestava como epidemias de forma súbita (EHRENKRANS, 1971 apud TORRES, 2005).

Após a Segunda Guerra Mundial, notou-se um aumento na incidência de dengue e sua expansão geográfica. Na última década do século XX ocorreu a disseminação do vetor e dos 4 sorotipos do vírus da dengue na maioria dos países em áreas tropicais e subtropicais do mundo. Em consequência, foram descritos os primeiros casos de febre hemorrágica da dengue / síndrome do choque da dengue (FHD/SCD) (HALSTEAD, 1992).

No continente americano existem relatos de casos de dengue há mais de 200 anos (GURUGAMA *et al*, 2010). Em 1963, já havia circulação comprovada dos sorotipos DENV-2 e DENV-3 em vários países e, em 1977, o sorotipo DENV-1 foi introduzido, inicialmente na Jamaica. A partir de 1980, foram notificadas epidemias em vários países, aumentando consideravelmente a magnitude do problema (GURUGAMA *et al*, 2010).

A primeira epidemia documentada nas Américas com casos de dengue hemorrágica ocorreu em 1981, em Cuba, quase 30 anos após o seu aparecimento na Ásia. Esse evento é considerado o mais importante da história da dengue no continente americano. Posteriormente a esse episódio, todos os anos, exceto 1983, casos confirmados ou suspeitos

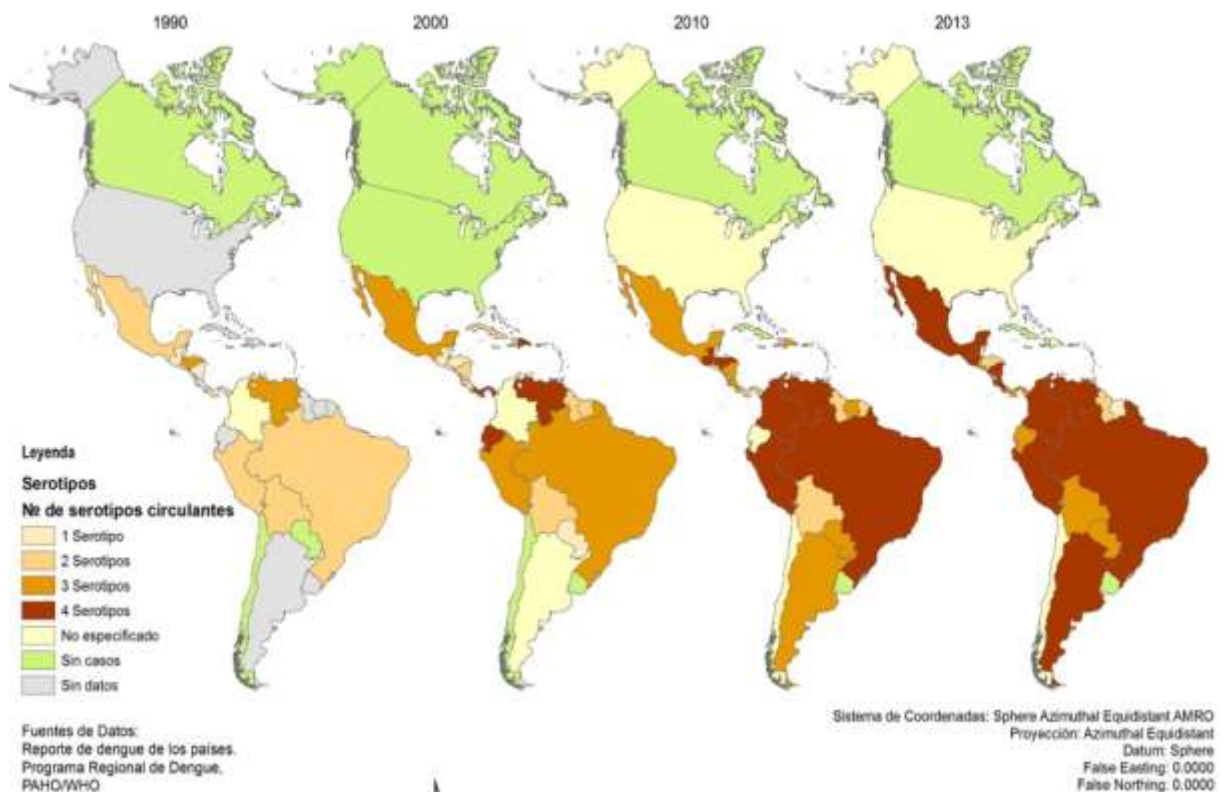
de dengue hemorrágica foram relatados na Região das Américas (PINHEIRO & NELSON, 1997).

Uma das principais causas do surgimento da dengue na região foi, provavelmente, o declínio da campanha de erradicação do *Ae. aegypti*. A campanha resultou na eliminação do mosquito em 18 países em 1962 e manteve a dengue e a febre amarela sob controle até o final de 1970 (GUBLER, 2005). O programa começou a declinar e, como resultado, houve uma disseminação progressiva do vetor de forma que, em 1997, com exceção do Canadá, Chile e Bermudas, todos os países das Américas estavam infestados pelo mosquito (GUBLER, 2005).

Outros fatores que contribuíram para o surgimento / ressurgimento da dengue nas Américas incluem o rápido crescimento e urbanização das populações da América Latina e do Caribe, o aumento das viagens de pessoas, muitas delas infectadas, facilitando a disseminação do vírus e do vetor da dengue (PINHEIRO & CORBER, 1997).

Outro aspecto que contribuiu para as grandes epidemias de dengue nas Américas foi a disseminação dos quatro sorotipos em um espaço de tempo muito curto (FIGURA 2).

Figura 2. Distribuição dos sorotipos de dengue nas Américas, 1990 a 2013.



2.1.2 Dengue no Brasil

Existem registros de epidemias ocorridas em São Paulo e Niterói, nos anos de 1916 e 1923; respectivamente, porém, sem confirmação laboratorial (BRASIL, 2002).

Os primeiros casos confirmados laboratorialmente no Brasil ocorreram na capital do estado de Roraima, Boa Vista, em pacientes com quadro clínico sugestivo de rubéola, no ano de 1981 (OSANAI, 1984). Essa foi a primeira epidemia documentada com a circulação dos sorotipos DENV-1 e DENV-4. O isolamento geográfico e econômico da região contribuiu para que a epidemia ficasse localizada, sem comprometer outras regiões (OSANAI, 1984).

Seguiu-se um período de silêncio epidemiológico no País que perdurou até meados de 1986, quando o sorotipo DENV-1 invadiu a região Sudeste e o Nordeste do País. Em virtude da extraordinária capacidade de adaptação do vetor *Aedes aegypti* ao ambiente intradomiciliar, em poucos anos, a dengue se espalhou para quase todos os estados (CÂMARA *et al.*, 2007).

A partir de 1986, os casos passaram a ser notificados ininterruptamente. Na década de 90, com a introdução do sorotipo DENV-2 e a circulação simultânea dos dois sorotipos virais, começaram a surgir os casos de febre hemorrágica, com destaque para epidemias de grande magnitude ocorridas no estado do Rio de Janeiro (MEDRONHO, 2006; NOGUEIRA *et al.*, 2007).

A introdução do sorotipo DENV-3, no ano 2000, deu início a grandes epidemias de dengue acompanhadas de um elevado número de casos hemorrágicos (MONTENEGRO *et al.*, 2006). Com o isolamento do DENV-3 no Rio de Janeiro as taxas de incidência nos dois anos seguintes chegaram a 470,1 e 1.735,2 casos por 100.000 habitantes, constituindo a quarta maior epidemia de dengue no Brasil. Diferentemente das outras, a epidemia de DENV-3 se espalhou rapidamente, e no primeiro trimestre de 2002, o novo sorotipo já havia sido detectado em pelo menos dez estados brasileiros. O DENV-3 encontrou condições favoráveis de propagação devido aos altos índices de infestação do vetor. Naquele ano foram notificados em torno de 800 mil casos, atingindo aproximadamente 2.900 municípios (SILVA-JR *et al.*, 2002; TEIXEIRA *et al.*, 2005; BARRETO & TEIXEIRA, 2008).

Recentemente, o sorotipo DENV-4 foi detectado em território brasileiro, 25 anos após sua última notificação (PONTE *et al.*, 2011).

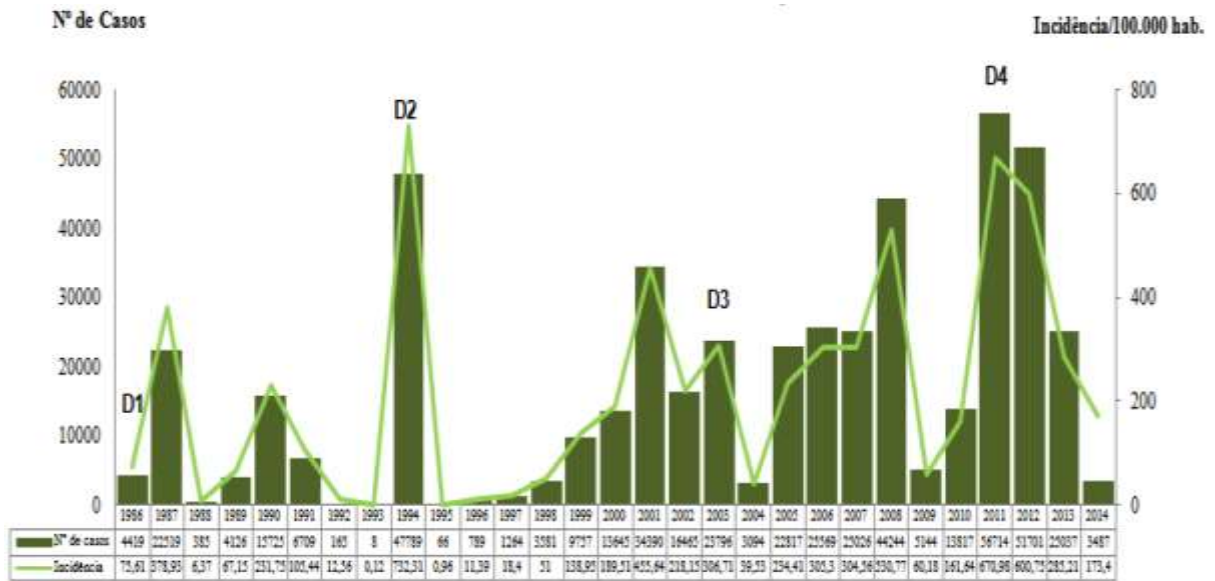
Entre 2002 e 2010 foram registrados cerca de quatro milhões de casos prováveis de dengue no Brasil, com destaque para as epidemias observadas nos anos de 2002, 2008 e 2010, quando foi observado predomínio dos sorotipos DENV-3, DENV-2 e DENV-1 respectivamente (TEIXEIRA *et al.*, 2013).

A tendência de crescimento nos casos de dengue também é observada em relação às hospitalizações, com cerca de 555 mil pacientes internados entre 2002 e 2011 (BRASIL, 2012). Existindo também uma tendência de aumento das formas graves, conforme o Ministério da Saúde, observada pelos 2.797 óbitos no mesmo período, sendo que 80% destes estão concentrados entre os anos de 2006 a 2011 (BRASIL, 2012).

2.1.3. Dengue no Ceará

No Ceará, os primeiros casos de dengue foram notificados em 1986, quando foi isolado o sorotipo DENV-1. Nos últimos 28 anos a doença tem se manifestado de forma endêmica com o registro de, pelo menos, seis epidemias nos anos de 1987, 1994, 2001, 2008, 2011 e 2012 (CEARÁ, 2013; VASCONCELOS *et al.*, 1998a) (FIGURA 3). As epidemias de 1994, 2008 e 2011 segundo boletim epidemiológico de dengue de 2013, merecem destaque pela confirmação dos primeiros casos hemorrágicos em 1994, pelo maior número de casos graves em 2008, inclusive com apresentação de manifestações neurológicas, e pelo maior número de casos clássicos confirmados em 2011 (ARAÚJO *et al.*, 2012a; ARAÚJO *et al.*, 2012b; CEARÁ, 2013).

O sorotipo DENV-1 circulou isoladamente no estado até 1993. Nesse período foram reportados ao Ministério da Saúde mais de 50 mil casos, nenhum deles fatal. Em 1994, com a circulação do sorotipo DENV-2, uma grande epidemia assolou o estado, com a ocorrência dos primeiros casos com manifestações hemorrágicas. Nesse ano, ocorreram os primeiros casos com manifestações hemorrágicas que predominaram no município de Fortaleza. Nesse ano, 178 casos suspeitos de FHD foram notificados, mas apenas 26, dentre eles 11 óbitos, atenderam aos critérios da OMS e MS para confirmação do diagnóstico. (VASCONCELOS *et al.*, 1995).

Figura 3. Série histórica de casos e incidência de dengue no Ceará, 1986 a 2014*

Fonte: Secretaria de Saúde do Ceará. Boletim epidemiológico.

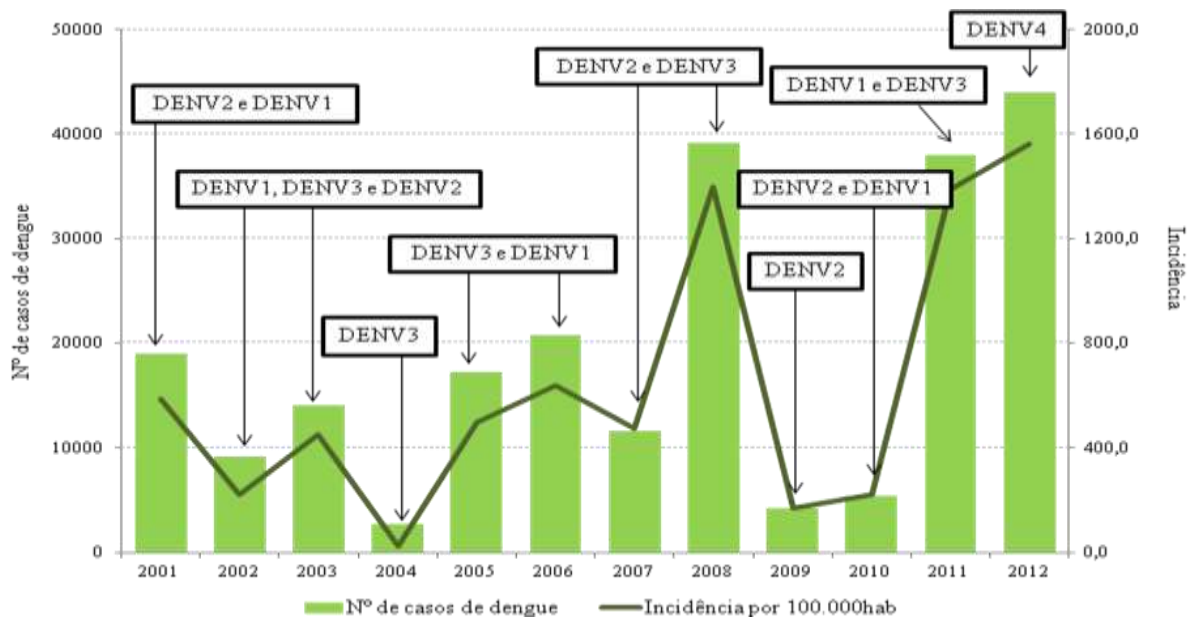
A partir de 1998, todos os anos apresentaram casos hemorrágicos destacando-se o ano de 2000, com uma letalidade de 75%, sendo considerada a maior do Brasil (VILAR, 2008). A partir de 2002, com a introdução do sorotipo DENV-3 e a circulação simultânea de três sorotipos, aumentou o risco de evolução para casos hemorrágicos (ARAÚJO, 2006).

Outro aspecto que tem chamado a atenção é que, nos últimos anos, vem reduzindo a idade média dos pacientes que evoluem para formas graves no Ceará. Em 2001, a média de idade dos pacientes com FHD foi de 36,8 anos e, em 2003, declinou para 30 anos (CAVALCANTI *et al.*, 2011). Esse aspecto também foi relatado por Teixeira e colaboradores (2009) em outros estados brasileiros, com destaque para o Rio de Janeiro. Vilar (2008) demonstra um aumento do número de casos de FHD e uma redução significativa da faixa etária dos pacientes, provavelmente ocasionado pela circulação simultânea de três sorotipos virais por mais de duas décadas e a re-emergência do DENV-2, após alguns anos sem circulação no Ceará. A partir do final de 2011, com o isolamento pela primeira vez do sorotipo DENV-4 no Ceará, aumentou significativamente o risco de contrair a doença nos próximos anos (CEARÁ, 2014).

No município de Fortaleza, capital do Estado, no período de 2001 a 2012 foram notificados 194.446 casos de dengue. Destes 142.919 residiam na capital, sendo 21.838 casos descartados pela clínica ou exame laboratorial negativo. Nesse período, os anos com maior incidência foram os anos de 2001 (587,0/100.000hab), 2006 (637,5/100.000hab), 2008 (1.396,6/100.000hab), 2011 (1.387,3/100.000hab) e 2012 (1.561,1/100.000hab) (OLIVEIRA,

2014). Essas epidemias foram marcadas por características sorológicas diferentes, tendo a de 2001 o sorotipo DENV-2 e DENV-1 nesta ordem de predominância. Em 2006 predominou o sorotipo DENV-3, com circulação do DENV-1. Na epidemia de 2008 circularam os sorotipos DENV-2 e DENV-3, a de 2011 os sorotipos DENV-1 e DENV-3 e DENV-4 (OLIVEIRA, 2014) (FIGURA 4).

Figura 4. Casos, incidência e sorotipo circulante da dengue no município de Fortaleza, 2001 a 2012.



Fonte: Rhaquel & Cavalcanti, 2014.

2.2. Etiologia e modo de transmissão

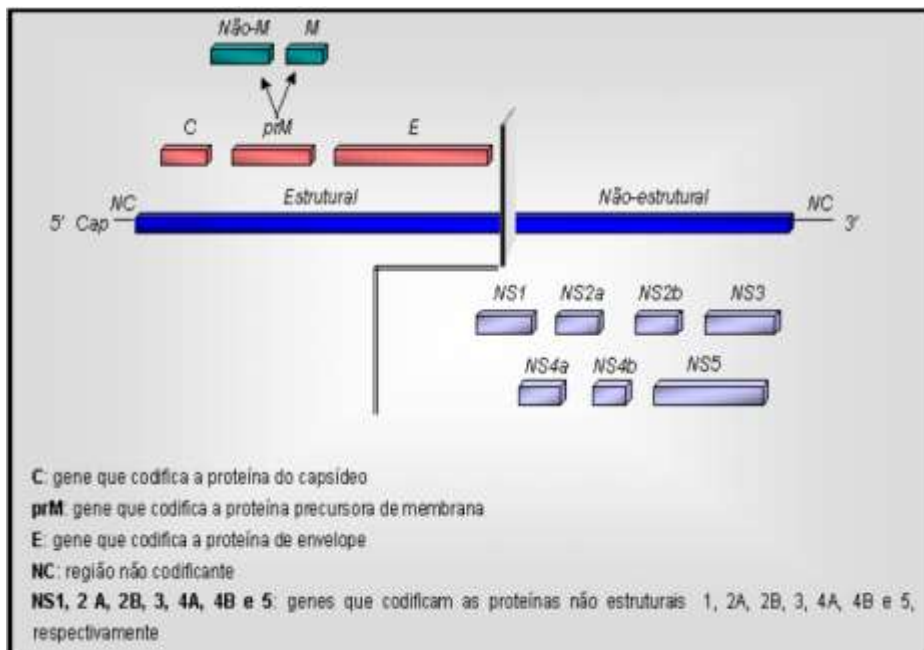
A etiologia da dengue foi determinada por Ashburn e Craig (1907), que demonstraram que a doença era causada por um organismo de tamanho ultramicroscópico e filtrável (SILER *et al.*, 1926). Durante a Segunda Guerra Mundial, a dengue foi a maior causa de morbidade entre os soldados. Com isso, os militares japoneses e americanos organizaram comissões para estudar a febre da dengue. O primeiro isolamento do vírus ocorreu em 1943 por Hotta e Kimura. As importantes investigações realizadas por Sabin resultaram na identificação de dois diferentes sorotipos dos vírus dengue (DENV) (GUBLER, 1997).

O vírus dengue pertence a família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*, representado por 4 sorotipos (DENV-1, 2, 3, 4), diferentes antigenicamente. A partícula viral tem forma icosaédrica, é coberta por uma camada lipídica com as proteínas do envelope e da membrana (ROTHMAN, 2004).

A ligação do vírus às células hospedeiras, sabidamente células do sistema fagocítico mononuclear, se dá por endocitose mediada por receptor. Aceita-se que monócitos, macrófagos e células dendríticas são os alvos primários *in vivo*. Com a penetração do vírus na célula, após a ligação das membranas viral e endossômica, ocorre o desempacotamento do genoma, sua replicação e montagem de novas partículas virais (HENCHAL & PUTNAK, 1990).

O genoma viral, RNA de fita simples e polaridade positiva, tem cerca de 11kb de comprimento, uma única janela aberta de leitura (ORF, *open reading frame*), e codifica uma poliproteína que, processada, origina dez proteínas, três estruturais (C do capsídeo, M da membrana e E do envelope) e sete não-estruturais (NS - NS1 , NS2a , NS2b , NS3 , NS4a , NS4b e NS5) (GUZMÁN & KOURÍ, 2004; ROTHMAN, 2004) (FIGURA 5).

Figura 5. Organização do genoma do flavivírus e as proteínas codificadas.



Fonte: Adaptado de CHAMBERS et al., 1990.

A proteína E, do envelope, concentra as principais propriedades biológicas do vírus possibilitando sua penetração nas células do hospedeiro e está relacionada com a hemaglutinação de hemácias, indução de respostas imunitárias protetoras e de anticorpos neutralizantes (GUZMÁN & KOURÍ, 2004). As proteínas não estruturais (NS1 - NS5) são expressas tanto associadas à membrana como na forma secretada e, também têm sido implicadas na patogênese da doença grave. NS1 se expressa na superfície das células

infectadas . Evidências preliminares sugerem o seu envolvimento na replicação do RNA viral (ROSS, 2010).

Como muitos outros vírus RNA, o DENV mostra considerável variabilidade genética. As linhagens filogeneticamente distintas, denominadas genótipos, foram identificadas dentro de cada sorotipo do DENV. Essa variabilidade genética pode determinar alterações na virulência e transmissibilidade. Estudos da evolução do vírus Dengue revelam que sua diversidade genética está aumentando (HOLMES & BURCH, 2000), e resultam de mutações acumuladas e recombinações em decorrência do aumento dos contatos com as populações humanas e suas passagens pelo vetor (KUNO, 1995).

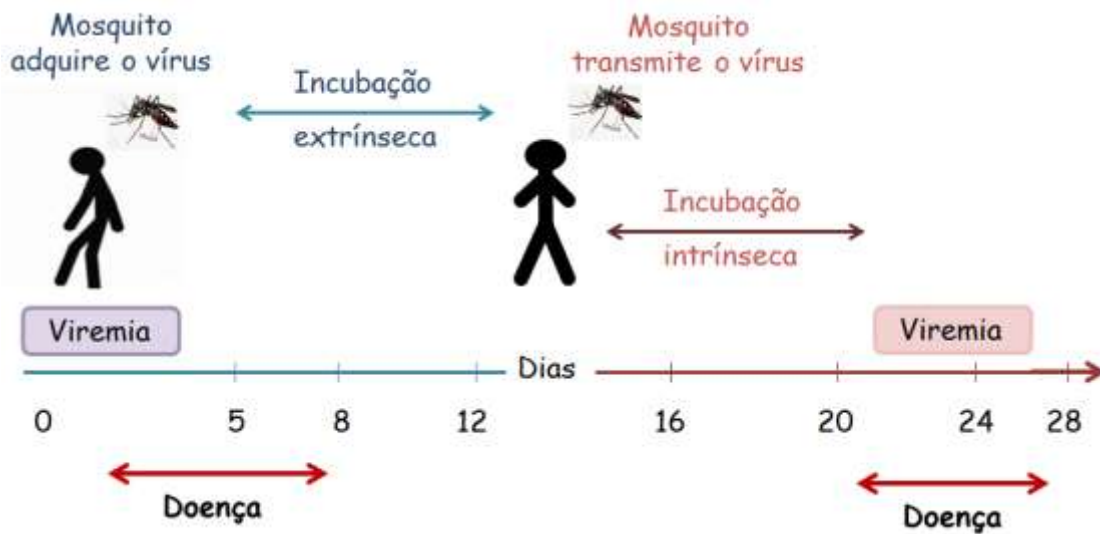
O ser humano é fonte de infecção e o reservatório vertebrado da doença. O envolvimento de mosquitos na transmissão da dengue foi documentado pela primeira vez por Graham (1903). Posteriormente, Bancroft (1906) identificou o mosquito *Aedes aegypti* como transmissor da doença (GUBLER, 1998). No ciclo homem – mosquito – homem, a espécie *Ae aegypti* é considerada a mais importante e também a responsável pela transmissão da febre amarela urbana.

O *Aedes albopictus*, oriundo da Ásia Oriental e Pacífico Sul, tem hábitos rurais e silvestres e maior frequência de transmissão transovariana. Acredita-se que seja importante na manutenção de endemias e teme-se que possa ser um elo para ressurgimento da febre amarela urbana. Outros estudos evidenciaram que o *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis* e o *Aedes scutellaris* também seriam vetores possíveis para os vírus da dengue (SILER *et al.*, 1926; ROSEN *et al.*, 1954).

Oriundo da Etiópia, o *Ae aegypti* foi introduzido nas Américas com o tráfico de escravos. A fêmea faz sua oviposição em recipientes com água limpa e parada, onde os ovos permanecem aderidos as paredes do recipiente, resistindo a dessecação por até um ano.

A fêmea do mosquito necessita de sangue para o amadurecimento de seus ovos após a fertilização. Ao picar um hospedeiro infectado, durante o período de viremia, inicia-se o período de incubação extrínseca que dura de 8 a 12 dias. A chegada do vírus às glândulas salivares do mosquito dá início ao período de transmissibilidade, quando o mesmo torna-se infectante, permanecendo assim por todo o seu ciclo de vida. No homem o vírus passa pelo período de incubação intrínseca com duração de 4 a 10 dias (CHAN, 2012) (FIGURA 6).

Figura 6. Ciclo de transmissão do vírus dengue pelo *Aedes aegypti*.



Fonte: Braga, CM; 2014.

2.3. Patogenia e fisiopatologia

Existem duas formas de resposta imune ao vírus Dengue: a primeira previne a infecção e propicia a recuperação. A segunda relaciona-se com a imunopatologia da dengue hemorrágica. A primo-infecção pelo DENV estimula a produção de anticorpo IgM, detectável mais facilmente a partir do quarto dia após o início dos sintomas, atingindo os níveis mais elevados por volta do sétimo ou oitavo dia e declinando lentamente, passando a não ser detectável após alguns meses. As imunoglobulinas G (IgG) são observadas, em níveis baixos, a partir do quarto dia após o início dos sintomas, elevam-se gradualmente, atingem valores altos em duas semanas, sendo detectáveis por vários anos, conferindo imunidade contra o sorotipo infectante, provavelmente por toda a vida.

As manifestações graves da doença ocorrem, na maioria das vezes, quando há diminuição da carga viral sugerindo que as complicações clínicas sejam decorrentes da resposta imune do hospedeiro.

A patogênese dos casos graves não está totalmente esclarecida. Apesar de muitos estudos, a inexistência de um modelo animal que reproduza clinicamente a infecção dificulta a compreensão da patogenia da dengue, levando à formação de hipóteses que tentam associar diferentes fatores de risco à gravidade da doença. Ainda que nenhuma destas hipóteses seja excluída totalmente, a mais aceita internacionalmente é a da infecção sequencial que prevê uma associação entre infecções secundárias e o aparecimento de FHD/SCD (HALSTEAD, 1988; THEIN *et al.*, 1997).

Segundo Halstead (1988), esta hipótese estaria centrada na formação de imunocomplexos dos vírus com anticorpos heterólogos da classe IgG existentes em níveis sub-neutralizantes, resultantes de uma infecção anterior. Estes complexos, ao serem reconhecidos e internalizados por fagócitos mononucleares, resultariam em infecção celular e replicação viral.

Sugere-se também o envolvimento da imunidade celular com desregulação da resposta de células T. Durante uma infecção secundária, as células T seriam ativadas em contato com macrófagos infectados. Os linfócitos T ativados apresentariam uma resposta imune inadequada para um sorotipo heterólogo, com reação cruzada à uma infecção anterior. Estas células T, com baixa afinidade para o sorotipo do vírus causador da infecção, produção alterada de citocinas e outros mediadores químicos, tornam-se ineficientes para eliminar o vírus, aumentando a viremia, propiciando aumento da permeabilidade vascular e induzindo trombocitopenia, contribuindo para o desenvolvimento da FHD (GUZMÁN & KOURÍ, 2002).

A circulação de complexos imunes presentes em doentes com FHD, bem como altos níveis de NS1 e circulação de anticorpos pré-existent, são implicados na ativação do complemento associada as formas graves da doença (AVIRUTNAM *et al*, 2006).

Há relatos que, na fase de defervescência, quando torna-se evidente o extravasamento plasmático, níveis elevados de produtos do complemento ativados, como C3a e C5a, aparecem no plasma, e estão reduzidos nos pacientes com SCD (MARTINA *et al*, 2009). Estes influenciariam na vasodilatação, no aumento da permeabilidade em pequenos vasos, indução de *stress* oxidativo em diversas células, secreção de histamina e de citocinas pró-inflamatórias. Essas proteínas quando em níveis elevados provocam uma resposta sistêmica que pode levar a colapso circulatório (MARTINA *et al*, 2009).

Casos relatados de FHD oriundos de infecções primárias têm sugerido que variações da virulência entre amostras de DENV poderiam ser responsáveis pela variabilidade na expressão clínica da doença (ROSEN, 1977).

As evidências disponíveis sugerem que fatores virais, fatores de risco individual do hospedeiro e fatores epidemiológicos devem ser considerados na patogenia da dengue. A hipótese integral proposta por Kourí e colaboradores (1987) sugere que a interação entre estes grupos de fatores promoveria condições para o aparecimento das formas mais graves da doença.

Desta forma, a infecção por quaisquer sorotipos do vírus da dengue pode resultar em dengue hemorrágica e síndrome do choque da dengue (FHD/SCD), respostas intermediárias que vão desde febre da dengue (FD) e febre indiferenciada ou mesmo ausência de manifestações clínicas (HALSTEAD, 2007).

2.4. Diagnóstico clínico

2.4.1 Manifestações clínicas e formas de apresentação da doença

“As dores que acompanhavam esta febre [...], por vezes, eram atrás da cabeça e, outras vezes, elas ocupavam apenas os globos oculares. Em algumas pessoas, as dores eram tão agudas em suas costas e quadris que não podiam deitar na cama[...] Alguns queixavam-se de sua carne ser dolorida ao toque [...]. A partir destas condições, [...] o nome mais geral entre todas as classes de pessoas foi febre quebra-ossos.” (Descrição feita por Benjamin Rush da epidemia de dengue na Filadélfia, em 1780. De Nelson e Williams, in POTTS, 2010. Dissertação).

Dengue é uma doença febril aguda que tem um amplo espectro de apresentações. Pode se manifestar como infecção inaparente ou assintomática, formas oligossintomáticas e dengue clássica (DC), caracterizada por febre de início súbito, geralmente elevada (39-40°C), associada a cefaléia, prostração, mialgia, artralgia, dor retroorbitária, exantema maculopapular, com ou sem prurido. Anorexia, náuseas, vômitos e diarreia também podem ocorrer. Cerca de 4% dos casos irão evoluir para a forma grave da doença, chamada febre hemorrágica da dengue (FHD), caracterizada por distúrbio da permeabilidade vascular e da hemostasia manifestando-se por extravasamento de plasma e, às vezes, hemorragias podendo evoluir para síndrome do choque da dengue (SCD), com taxas de mortalidade elevadas. (BRASIL, 2002).

A padronização da classificação de casos permite a comparação da situação epidemiológica entre diferentes regiões. A classificação é retrospectiva e, para sua realização, as equipes de Vigilância Epidemiológica devem investigar o caso, reunindo todas as informações clínicas, laboratoriais e epidemiológicas disponíveis do paciente, conforme descrito a seguir:

Caso suspeito de dengue

Todo paciente que apresenta doença febril aguda com duração de até sete dias, acompanhada de pelo menos dois dos sintomas como: cefaleia, dor retro-orbitária, mialgias,

artralgias, prostração ou exantema, associados ou não a presença de hemorragias. Além disso, deve ter estado, nos últimos 15 dias, em área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha a presença de *Aedes aegypti*.

Caso confirmado de dengue clássica - DC

É o caso suspeito, confirmado laboratorialmente. Durante uma epidemia, a confirmação pode ser feita pelos critérios clínicos e epidemiológicos, exceto nos primeiros casos da área, os quais deverão ter confirmação laboratorial.

Caso confirmado de Febre Hemorrágica da Dengue – FHD

É o caso em que todos os critérios listados abaixo estão presentes:

- Febre ou história de febre recente, com duração de sete dias ou menos;
- Trombocitopenia ($\leq 100.000/mm^3$);
- Tendências hemorrágicas evidenciadas por um ou mais dos seguintes sinais: prova do laço positiva, petéquias, equimoses ou púrpuras, sangramento de mucosas, do trato gastrointestinal e outros;
- Extravasamento de plasma devido ao aumento da permeabilidade capilar, manifestado por hematócrito com aumento de 20% do valor basal (valor do hematócrito anterior à doença) ou de valores superiores a 45% em crianças, 48% em mulheres e a 54% em homens; ou queda do hematócrito em 20% após o tratamento; ou presença de derrame pleural, pericárdico, ascite e hipoproteinemia;
- Confirmação laboratorial através de exames específicos.

Em virtude das diversas formas de classificar os casos hemorrágicos (FHD), e visando facilitar o manejo clínico, o Ministério da Saúde do Brasil adotou um critério de classificação das formas de FHD em quatro categorias, de acordo com a gravidade:

- **GRAU 1:** febre acompanhada de sintomas inespecíficos, em que a única manifestação hemorrágica é a prova do laço positiva.
- **GRAU 2:** além das manifestações constantes do grau 1, somam-se hemorragias espontâneas leves (sangramentos de pele, epistaxe, gengivorragia e outros).
- **GRAU 3:** colapso circulatório, com pulso fraco e rápido, e pressão arterial ou hipotensão, pele pegajosa e fria e inquietação.
- **GRAU 4:** choque profundo, com ausência de pressão arterial e pressão de pulso imperceptível. Os Graus 3 e 4 constituem a Síndrome do Choque da Dengue (BRASIL, 2002).

A FHD caracteriza-se principalmente por extravasamento plasmático e trombocitopenia. Entretanto, no início, é indistinguível da forma clássica da doença. Sua evolução para FHD pode ser dividida didaticamente em três fases: fase febril, fase crítica e fase de recuperação.

Fase Febril

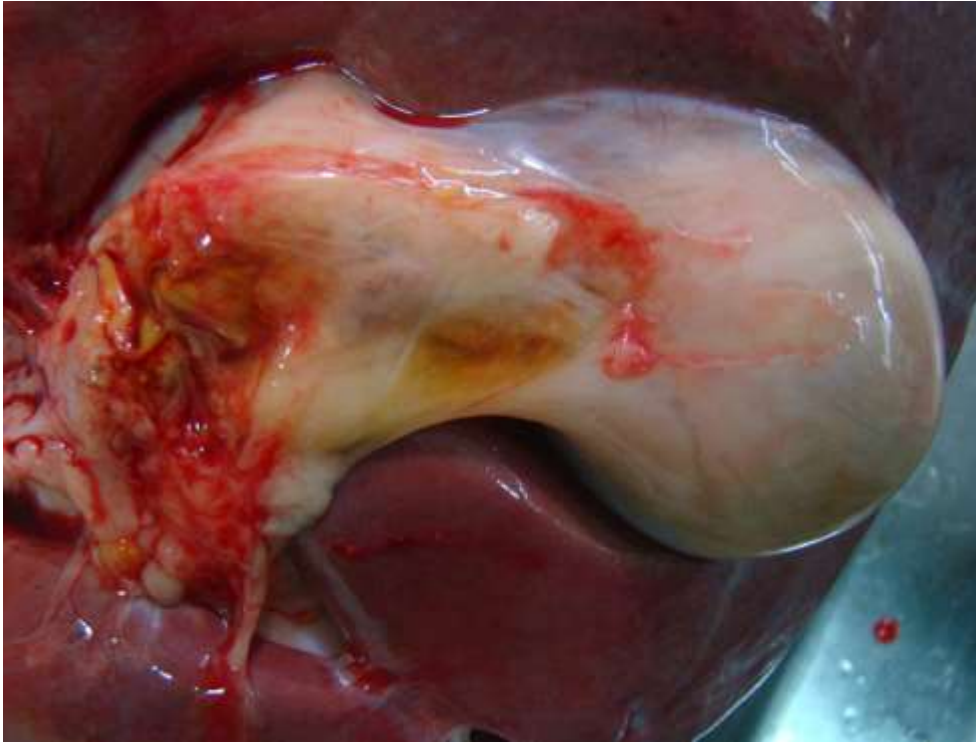
Como na DC, o início é súbito com febre elevada; dor e desconforto epigástrico, mialgia, vômitos frequentes e prostração. O paciente sente-se muito mal. Pode ocorrer odinofagia e convulsão febril, notadamente nas crianças pequenas. Hepatomegalia dolorosa está presente em quase todos os pacientes porém, esplenomegalia é infrequente.

O período de defervescência ocorre em 2 a 7 dias. A temperatura pode ser normal ou levemente elevada. O paciente se recupera ou progride para a fase de extravasamento plasmático. A deterioração clínica ocorre, habitualmente, entre o 3º e o 4º dias, marcada por prostração, apesar da normalização da temperatura.

Fase Crítica

Nessa fase taquicardia e hipotensão são característicos; distúrbios circulatórios como pulso fino, retardo do enchimento capilar e pressão arterial convergente costumam estar associados. O aparecimento de derrame pleural e ascite discreta é comum. Exames de imagem são úteis nessa fase para identificar sinais objetivos da fuga de líquidos para o terceiro espaço, que pode também ser evidenciado por edema da parede da vesícula biliar (FIGURA 7).

Figura 7. Edema de parede da vesícula biliar.



Fonte: Braga, DNM.

Manifestações hemorrágicas variam, desde aparecimento de petéquias e sangramento gengival, até hemorragia gastrointestinal que se manifesta por hematêmese e melena e sangramento genital nas mulheres. Com medidas de suporte prontas e adequadas para reverter o choque, o paciente pode se recuperar.

Fase de Recuperação

Habitualmente, a recuperação é completa e não deixa sequelas. Nessa fase pode ocorrer bradicardia além de descamação e prurido cutâneo. Alguns pacientes se recuperam mais lentamente, especialmente os idosos, provavelmente em decorrência de comorbidades.

Em virtude de um grande número de casos não atenderem a essa classificação de casos, mesmo com alta letalidade, o Brasil passou a adotar a classificação de Dengue com Complicações (DCC) (BRASIL, 2012).

Caso de dengue com complicações

Todo caso suspeito de dengue que evolui para a forma grave, mas não possui todos os critérios para ser encerrado, como FHD. A presença de uma das alterações clínicas e/ou laboratoriais abaixo é suficiente para encerrar o caso como dengue com complicações:

- Alterações neurológicas;
- Disfunção cardiorrespiratória;
- Insuficiência hepática;
- Hemorragia digestiva importante (volumosa);
- Derrame pleural, pericárdico e ascite;
- Plaquetopenia inferior a 20.000/mm³;
- Leucometria igual ou inferior a 1 mil/mm³;
- Caso suspeito de dengue que evolui para óbito, mas não possui todos os critérios para ser encerrado como FHD (BRASIL, 2002).

Entretanto, as dificuldades na aplicação desses critérios para classificar um caso de dengue como FHD, juntamente com o aumento dos casos clinicamente graves levaram os pesquisadores a uma nova classificação que considerasse estes casos. Essa nova classificação resultou de um estudo clínico prospectivo em todas as regiões endêmicas de dengue, para reunir provas sobre os critérios para a classificação de dengue em níveis de gravidade. O estudo confirma que, ao utilizar um conjunto de parâmetros clínicos e/ou laboratoriais, vê-se uma diferença clara entre os pacientes com dengue grave daqueles com dengue não grave. No entanto, por razões práticas, era desejável para dividir o grande grupo de pacientes com dengue não grave em dois subgrupos - pacientes com sinais de alerta e aqueles sem eles. As Diretrizes de 2009 da OMS definem três níveis diferentes de resposta clínica à infecção por dengue: dengue sem sinais de alarme, dengue com sinais de alarme e dengue grave (WHO, 2009).

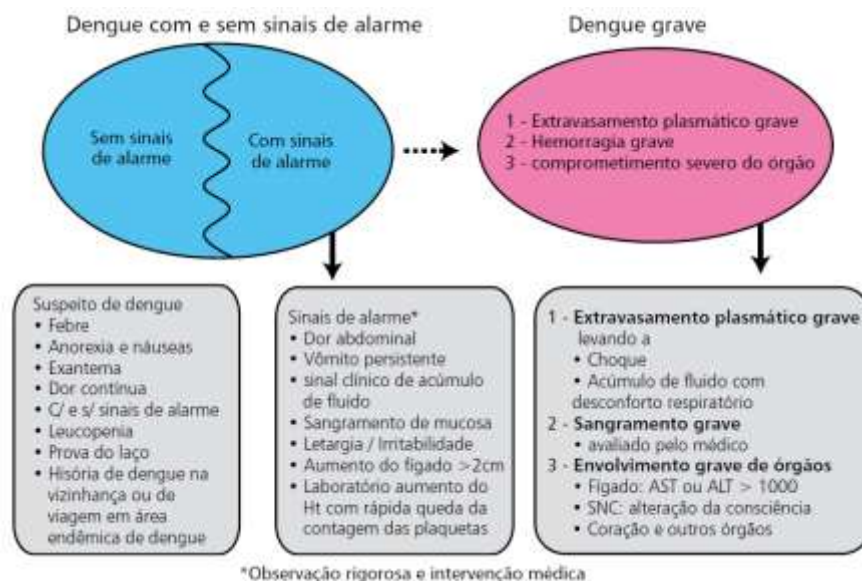
De acordo com essas diretrizes, na nova classificação de dengue, considera-se caso suspeito aquele que reside ou tenha viajado nos últimos 14 dias para área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha a presença de *Ae. aegypti*, que apresentar febre, usualmente entre 2 e 7 dias, e apresente duas ou mais das seguintes manifestações: náuseas, vômitos, exantema, mialgia, artralgia, cefaléia, dor retro-orbital, petéquias ou prova do laço positiva e/ou leucopenia. Em casos de crianças considera-se aquela proveniente ou residente em área com transmissão de dengue, com quadro febril agudo, usualmente entre 2 e 7 dias, e sem foco de infecção aparente (WHO, 2009).

Dengue com sinais de alarme, conforme a OMS, é todo caso de dengue que, no período de defervescência da febre apresenta um ou mais dos seguintes sinais de alarme: dor abdominal intensa e contínua, ou dor a palpação do abdômen; vômitos persistentes; acumulação de líquidos (ascite, derrame pleural, pericárdico); sangramento de mucosas; letargia ou irritabilidade; hipotensão postural (lipotímia); hepatomegalia maior do que 2 cm e/ou aumento progressivo do hematócrito.

Todo caso de dengue que apresenta um ou mais dos seguintes critérios: choque devido ao extravasamento grave de plasma evidenciado por taquicardia, extremidades frias e tempo de enchimento capilar igual ou maior a três segundos, pulso débil ou indetectável, pressão diferencial convergente menor ou igual a 20 mmHg, hipotensão arterial em fase tardia, acumulação de líquidos com insuficiência respiratória; e/ou sangramento grave, segundo a avaliação do médico (exemplos: hematêmese, melena, metrorragia volumosa, sangramento do sistema nervoso central); e/ou comprometimento grave de órgãos tais como: dano hepático importante (AST ou ALT > 1000), sistema nervoso central (alteração da consciência), coração (miocardite) ou outros órgãos, deve ser considerado um caso de dengue grave (WHO, 2009).

Essa classificação passou a ser adotada no Brasil a partir de 2014 e já há evidências científicas de que tem uma maior sensibilidade para captar casos graves da doença (LIMA *et al.*, 2013; CAVALCANTI *et al.*, 2014; MACEDO *et al.*, 2014; de ANDRADE *et al.*, 2014) (FIGURA 8).

Figura 8. Classificação de Dengue proposta pela OMS em 2009.



Fonte: Ministério da Saúde do Brasil, 2011.

2.5. Diagnóstico laboratorial

Dengue tem um amplo espectro de manifestações clínicas e muitas doenças podem mimetizar a infecção pelo DENV, desde outras doenças virais, como a Influenza, doenças exantemáticas, doenças bacterianas e viroses inespecíficas, dentre outras. Portanto, um diagnóstico definitivo de dengue só pode ser feito por exames laboratoriais.

A maioria dos pacientes se recupera sem necessidade de hospitalização. Porém, para aqueles que desenvolvem as manifestações graves da doença, há necessidade de diagnóstico rápido e preciso, para que medidas adequadas sejam instituídas precocemente, minimizando os óbitos.

Do ponto de vista epidemiológico, um diagnóstico preciso é fundamental para dar suporte a medidas de controle das epidemias.

O diagnóstico conclusivo das infecções por DENV é realizado no laboratório através das técnicas de isolamento viral, detecção do ácido nucléico ou antígeno viral e detecção de anticorpos (Ac) específicos da classe IgM e IgG no soro do paciente (WHO, 2009). Considerando ainda um diagnóstico ideal, duas amostras de sangue deveriam ser coletadas: uma amostra na fase aguda da infecção, o mais cedo possível depois do início dos sintomas; e, a segunda amostra, na fase de convalescença após duas a três semanas da primeira (GUBLER; SATHER, 1988). Entretanto, é importante esclarecer que nenhum teste isoladamente é ótimo ou perfeito para o diagnóstico (GUBLER *et al.*, 2007).

2.5.1. Detecção de antígeno NS1

Alguns estudos têm demonstrado que o antígeno não estrutural 1 (Ag NS1) do DENV, uma glicoproteína altamente conservada que é essencial para a viabilidade do vírus, produzida em forma associada à membrana ou secretada, é abundante no soro de pacientes que se encontram na fase aguda da doença (YOUNG *et al.*, 2000; LIBRATY *et al.*, 2002; DUSSART *et al.*, 2006; XU *et al.*, 2006). Foi encontrada no soro de pacientes do primeiro ao nono dia após início da febre, com maior sensibilidade nos cinco primeiros dias de doença (YOUNG *et al.*, 2000). Na última década, novos testes para detectar o Ag NS1 foram considerados como uma ferramenta a mais para somar aos ensaios diagnósticos já existentes (KUMARASAMY *et al.*, 2007; DUSSART *et al.*, 2008; BESSOF *et al.*, 2008; BLACKSELL *et al.*, 2008; CHUANSUMRIT *et al.*, 2008; LIMA *et al.*, 2010).

Evidências apontam que o ensaio de Ag NS1 usado em conjunto com o MAC-ELISA aumenta significativamente a chance do diagnóstico em uma única amostra de soro (DUONG *et al.*, 2011). Os resultados do ELISA para Ag NS1 já foram considerados superiores ao isolamento viral e à RT-PCR para o diagnóstico de infecção aguda por DENV baseado em uma única amostra de soro (KURAMASAMY *et al.*, 2007). A detecção da proteína por ELISA é rápida e sensível contudo, a sensibilidade é mais elevada nas infecções primárias que nas secundárias, como demonstrado em outros estudos (McBRIDE, 2009; CORDEIRO, 2012). Além dessa apresentação do ELISA há também o teste rápido de imunocromatografia (DUSSART *et al.*, 2008). Podem ocorrer resultados falso-negativos resultantes da formação de complexos imunes com IgG, particularmente em infecções secundárias, onde antígenos alvo não são mais acessíveis ao anticorpo monoclonal de ELISA (HANG *et al.*, 2009)

Kits disponibilizados pelo MS são utilizados na seleção de amostras para isolamento viral.

2.5.2. Detecção de anticorpos da classe IgM

É um método rápido, fácil de ser executado, e tem se mostrado extremamente útil, tanto para o diagnóstico individual de dengue como para estudos epidemiológicos. Vários testes comerciais para a detecção do anticorpo têm sido descritos para o diagnóstico de dengue. O ensaio imunoenzimático de captura de Ac da classe IgM (MAC-ELISA) tem sido, nas últimas décadas, o método de eleição para o diagnóstico das infecções pelos DENV (KUNO *et al.*, 1987). Além disso, a detecção de IgM em uma única amostra de soro indica infecção ativa ou recente, dispensando a obtenção de uma segunda amostra (LAM *et al.*, 1987). Os anticorpos podem ser detectados à partir do quinto dia da doença numa infecção primária, podendo persistir durante 60 a 90 dias. Na infecção secundária os títulos são mais baixos, enquanto que elevam-se, mais precocemente, os níveis de anticorpos IgG (GUZMÁN & KOURI, 2004). Nas infecções secundárias, IgM anti-dengue pode estar abaixo dos níveis detectáveis, havendo necessidade de outros testes para confirmação do diagnóstico.

Método valioso para confirmação do diagnóstico de casos suspeitos, nas ações da vigilância epidemiológica, seu uso é limitado nos casos graves, onde se faz necessário um diagnóstico rápido para instituição de medidas para evitar o óbito.

2.5.3. Detecção de anticorpos da classe IgG

Ensaio imunoenzimático de detecção de Ac da classe IgG (G-ELISA) (MIAGOSTOVICH *et al.*, 1999) são cada vez mais utilizados para a caracterização da resposta imune de dengue, por ser uma metodologia rápida e de fácil execução. No Brasil, na maior parte dos laboratórios públicos de referência são utilizados apenas com fins de pesquisa. Uma desvantagem é não permitir a identificação do sorotipo viral, além da ocorrência de reações cruzadas com outros flavivírus e em pacientes imunizados contra febre amarela.

2.5.4. Teste de neutralização

O teste de neutralização por redução de placas (PRNT) é o método considerado "padrão-ouro" para determinar imunidade sorotipo-específica ao DENV. A técnica é recomendada pela OMS para avaliar a eficácia de vacinas da dengue em desenvolvimento, embora haja referências relacionadas a limitações do método, em parte pela falta de padronização (ROEHRING *et al.*, 2008).

2.5.5. Isolamento viral

A replicação do DENV ocorre em células do sistema hemofagocitário e o isolamento viral pode ser feito à partir de amostras de soro, plasma ou sangue total durante a fase febril, preferencialmente até o 5º dia de doença. Tecidos do fígado e baço, líquido e efusões podem ser usados no caso de óbitos.

O estabelecimento da cultura de células de mosquito no sistema de isolamento viral representou um grande avanço aos métodos virológicos utilizados no diagnóstico da dengue. Três linhagens celulares são utilizadas basicamente para esta finalidade: clone C6/36 do mosquito *Aedes albopictus*, AP-61 do mosquito *Aedes pseudoscutellaris* e TRA-284 do mosquito *Toxorhynchites amboinensis* (VARMA *et al.*, 1974, IGARASHI, 1978; KUNO, 1982).

Destas linhagens, o clone C6/36 (IGARASHI, 1978) tem sido o mais utilizado nas últimas décadas. Entretanto a inoculação intratorácica em mosquitos permanece sendo a técnica de isolamento mais sensível para o DENV (ROSEN; GUBLER, 1974). Para a identificação do sorotipo viral, utilizam-se anticorpos monoclonais específicos para os quatro sorotipos (DENV 1 - 4) (GUBLER *et al.*, 1984).

Os resultados do isolamento viral são demorados e dependem do adequado manuseio e armazenamento das amostras, do nível de viremia e do método usado. A presença de níveis elevados de anticorpos neutralizantes no soro de pacientes com resposta secundária pode interferir com os resultados. O seu uso é importante para a identificação dos sorotipos circulantes durante epidemias e para fins de pesquisa.

2.5.6. Detecção do ácido nucléico viral

A utilização de RT-PCR convencional no diagnóstico precoce de casos suspeitos e para monitorizar a circulação viral tem provado ser uma valiosa ferramenta de diagnóstico, com a vantagem de não haver diferença significativa na sensibilidade em infecções primárias e secundárias (CORDEIRO *et al.*, 2007)

Vários protocolos de amplificação genômica utilizando transcrição reversa seguida da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) têm sido utilizados no diagnóstico rápido das infecções por dengue (LANCIOTTI *et al.*, 1992; BROWN *et al.*, 1996; FIGUEIREDO *et al.*, 1997;). Esses protocolos tem pouca relevância para condução do paciente, mas para a vigilância virológica são extremamente importantes por identificar o sorotipo infectante. Além disso, eles podem confirmar o diagnóstico em situações nas quais o material disponível não é adequado para o isolamento viral (ARAÚJO *et al.*, 2011).

Método com elevada sensibilidade e especificidade, a RT-PCR permite a detecção de quantidades mínimas do RNA viral presentes em espécimes biológicos como amostras de sangue, soro, líquido, fragmentos de vísceras, principalmente fígado, baço, cérebro, coração e pulmão, além de lotes dos mosquitos vetores. O método consiste na amplificação do c-DNA, obtido a partir do RNA viral, usando iniciadores específicos dos sorotipos de DENV. Por se tratar de método com alta sensibilidade e especificidade e rápida resposta, é excelente para o diagnóstico precoce de infecções pelo DENV, importante nas urgências e no diagnóstico de casos negativos para as outras técnicas. Seu uso também está indicado nos casos com evolução fatal.

Resultados falsos positivos estão relacionados a contaminação por inadequada manipulação ou má conservação das amostras, que devem ser mantidas em baixas temperaturas (-70°C).

Mais recentemente, o RT-PCR em tempo real tem se mostrado um método molecular mais sensível, permite o processamento de grande número de amostras, apresentando a vantagem de ser quantitativo, determinando a carga viral (LANCIOTTI , 2003; ARAÚJO *et al.*, 2009; CORDEIRO, 2012).

2.5.7. Diagnóstico laboratorial nos óbitos suspeitos de dengue

Óbitos suspeitos de dengue devem ter o diagnóstico laboratorial garantido, por se tratar de evento sentinela. O Ministério da Saúde recomenda a coleta de sangue/soro e de tecidos (cérebro, pulmão, rins, timo, baço e linfonodos) durante autópsias ou por punção de vísceras (viscerotomia) (BRASIL, 2011).

2.5.8. Diagnóstico histopatológico

Além da avaliação das lesões causadas pela ação do vírus, o estudo de necrópsias permite identificar outras condições que podem ter contribuído para a evolução fatal dos casos como comorbidades e coinfeções, identificar os mecanismos que levaram ao óbito, a causa imediata da morte e realizar a coleta de material biológico para realização de quaisquer das técnicas elencadas.

O estudo histopatológico das vísceras, nos casos que evoluíram para óbito, permite identificar e avaliar a magnitude das alterações morfológicas induzidas pela ação direta ou indireta do vírus nos tecidos e órgãos afetados. A natureza, extensão e distribuição dessas alterações morfológicas, que são identificadas pelo patologista, repercutem na função normal dos órgãos e tecidos e determinam os sinais e sintomas da doença. A avaliação dessas lesões e sua repercussão clínica permite estabelecer um diagnóstico presuntivo de dengue e identificar novos padrões de lesão. Uma vez processadas, as amostras incluídas em parafina, podem compor um valioso arquivo biológico, prestando-se desde o estudo em microscópio óptico de cortes corados por H&E, colorações histoquímicas e imunohistoquímicas, até estudos com utilização de técnicas moleculares como hibridização *in situ* e PCR.

2.5.9. *Imunohistoquímica*

A utilização de métodos de IHQ permite a detecção de Ag virais nos casos que evoluíram para óbito a partir de amostras de tecidos fixados em formalina. A técnica tem apresentado bons resultados possibilitando inclusive análises retrospectivas com a identificação do DENV em fragmentos obtidos há bastante tempo (MIAGOSTOVICH *et al.*, 1997). Há boas evidências do uso dessa técnica para confirmação de óbitos por dengue no Ceará (ARAÚJO *et al.*, 2012).

Após a fixação em formalina e processamento histológico de rotina os cortes histológicos dos tecidos emblocados em parafina são submetidos a recuperação antigênica, corados pela fosfatase alcalina ou peroxidase marcadas com anticorpo policlonal específico para dengue. A técnica permite identificação do sorotipo viral através das utilização de anticorpos monoclonais específicos para um sorotipo determinado. Trata-se de exame confirmatório, tem boa sensibilidade e especificidade e deve ser realizado após o diagnóstico histopatológico presuntivo.

3. JUSTIFICATIVA

Existem casos de dengue notificados no Ceará desde 1986 com isolamento do sorotipo DENV-1. Desde então a dengue vem se manifestando de forma endêmica com registro de epidemias importantes nos anos de 1987, 1994, 2001, 2008, 2011 e 2012.

- Os primeiros casos confirmados de FHD ocorreram em 1994;
- A epidemia de 2008 caracterizou-se pelo maior número de casos graves de FHD e DCC;
- Em 2010, 45 municípios cearenses foram considerados como de risco muito alto de epidemia de dengue;
- Em 2011, mais de metade da população do Estado encontrava-se em municípios de risco muito alto. O sorotipo DENV-4 foi isolado nesse mesmo ano colocando toda a população susceptível e em risco de contrair a doença em suas formas mais graves;
- A situação epidemiológica com a circulação dos quatro sorotipos do vírus da dengue, a precariedade ou inexistência de informações clínicas dos casos encaminhados para autópsia, muitos sem hipótese diagnóstica e sem a confirmação laboratorial até o óbito;
- A presença de evidências clínicas e alterações macroscópicas orientando o patologista para a suspeita de dengue e coleta de material biológico para os testes diagnósticos preconizados pelo MS para confirmação de casos;
- O crescimento exponencial de investigações sobre a epidemiologia, patogenia, tratamento e diagnóstico da dengue, no mundo, porém com poucos estudos com grandes séries de autópsias, incluindo descrição de alterações morfológicas macro e microscópicas em órgãos e sistemas afetados nos óbitos por dengue, desde 1967;
- A limitação de estudos anatomopatológico de série de casos de autópsia de óbitos por dengue no Brasil;
- A necessidade de conhecer a real mortalidade por dengue no Ceará, ampliando os conhecimentos sobre a fisiopatologia da doença e os fatores determinantes para a evolução desfavorável no nosso meio, para melhor planejamento da assistência, vigilância e o controle da doença;
- Além disso, disponibilizar farto material para estudos posteriores.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Geral

- Avaliar a importância do Serviço de Verificação de Óbitos Dr. Rocha Furtado (SVO-RF) como ferramenta de vigilância para detecção e confirmação de óbitos por dengue no Estado do Ceará, no período de 2011 e 2012.

4.2. Objetivo Específicos

- Avaliar a capacidade do SVO-RF para captação de possíveis óbitos por dengue que não foram detectados pelos serviços de saúde;
- Descrever os critérios que limitam o encerramento dos casos como Febre Hemorrágica da Dengue;
- Delinear o perfil dos óbitos por dengue necropsiados no SVO do Ceará;
- Estimar a prevalência das principais comorbidades e coinfeções presentes nos pacientes que morreram com dengue;
- Descrever os achados de autópsia dos pacientes encaminhados com suspeita clínica de dengue;
- Conhecer a intensidade das alterações morfológicas dos principais sistemas e órgãos avaliados;
- Conhecer as principais causas imediatas de morte dos pacientes com dengue necropsiados pelo SVO;

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. Tipo de Estudo

Estudo prospectivo e descritivo de autópsia realizadas no SVO-RF, envolvendo óbitos suspeitos de dengue.

5.2. Critérios de inclusão

- Óbitos que foram encaminhados para o SVO-RF como suspeitos de dengue ou
- Óbitos que foram encaminhados com outra hipótese diagnóstica e os patologistas do SVO-RF suspeitaram de dengue como causa da morte.

Essa suspeita, por parte dos patologistas, ocorreu em dois momentos distintos:

- Após a entrada do corpo no SVO-RF e antes da realização da autópsia, por meio de uma entrevista que é realizada por um médico patologista com os familiares ou
- Durante a realização da autópsia.

Assim, foi colhido material biológico para diagnóstico de dengue, de todos os corpos autopsiados entre janeiro de 2011 e dezembro de 2012 que atenderam as seguintes condições:

- Óbitos que deram entrada como suspeitos de dengue ou,
- Pacientes que apresentaram febre recente (máximo sete dias), sem infecção bacteriana aparente ou,
- Óbitos em que foi detectada a presença de exantema, de derrames cavitários e/ou hemorragia ou,
- Corpos que foram encaminhados com hipótese diagnóstica de doenças que fazem diagnóstico diferencial com dengue (leptospirose, meningite, Influenza A(H1N1) pdm 09, melioidose e doenças exantemáticas) ou,

5.3. Critérios de Exclusão

- Pacientes que não tiverem a autópsia autorizada pela família,
- Óbito de pessoas residentes em outros Estados.

5.4. População de Estudo

O estudo envolveu autópsias realizadas pelo SVO-RF que tinham suspeita clínica e anatomopatológico de dengue nos anos de 2011 e 2012.

5.5. Procedimentos do SVO-RF

5.5.1. *Procedimentos que antecedem a autópsia.*

5.5.1.1. *Registro de entrada de pessoa falecida*

Corpos encaminhados ao SVO-RF, provenientes de serviços de saúde ou do domicílio, foram identificados através de preenchimento do instrumento *Registro de Entrada de Pessoa Falecida* (ANEXO I) incluindo as variáveis: data e hora do óbito, nome, sexo, idade, estado civil, escolaridade, ocupação, endereço, local da ocorrência do óbito, data e hora da entrada no SVO-RF. Os corpos foram conservados sob refrigeração até a realização do procedimento de autópsia, conforme a rotina do serviço.

5.5.1.2. *Questionário Social*

Foi preenchido, por assistente social, o formulário *Perfil socioeconômico do usuário/familiar* (ANEXO II) e realizados esclarecimentos sobre os procedimentos, seus objetivos e a importância da realização da autópsia com o familiar ou responsável legal obtendo-se o perfil socioeconômico, autorização verbal e assinatura do *Termo de Consentimento Esclarecido de Autópsia* (ANEXO III) para realização da autópsia.

5.5.1.3. *Entrevista clínica*

Entrevista clínica com os familiares foi conduzida por patologista envolvendo informações acerca do tempo de evolução da doença, sinais e sintomas, condições de hospitalização, fatores de risco e antecedentes patológicos da pessoa falecida (ANEXO IV).

5.5.2. *Procedimentos para autópsia.*

5.5.2.1. *Coleta do Material (FIGURA 9) (APÊNDICE II).*

As autópsias foram conduzidas seguindo as técnicas de rotina do SVO-RF:

- I. exame externo do corpo com registro dos sinais de morte, ocorrência de obesidade ou sobrepeso, lesões cutâneas, presença de sangramentos por orifícios naturais;
- II. abertura das cavidades corpóreas (craniana, torácica e abdominopélvica);
- III. coleta de 5 a 10ml de fluidos (sangue do coração, líquor e efusões pleural e/ou pericárdica, quando presentes) com seringas e agulhas estéreis;
- IV. coleta de fragmentos com dimensão de 1 a 2 cm de encéfalo, pulmão, coração, fígado e baço, realizada com pinça e bisturi estéreis;
- V. exame das superfícies externas das vísceras, sua retirada e pesagem;
- VI. exame da superfície de corte das vísceras e seleção de amostras para processamento histológico e microscopia.

Figura 9. Rotina para coleta de material biológico para diagnóstico de dengue e seus diagnósticos diferenciais afixada na sala de autópsia do SVO-RF.

DENGUE E DIFERENCIAIS ROTINA DE COLETA					
METODO DIAGNÓSTICO	ESPECÍME BIOLÓGICO	QUANTIDADES	RECIPIENTE	ARMAZENAMENTO/CONSERVAÇÃO	TRANSPORTE
*ISOLAMENTO VIRAL. *NSI. *SEROLOGIA.	*SANGUE (PUNÇÃO INTRACARDÍACA).	5 a 10 ml.	TUBO VACUTAINER.	CAIXA COM GELO.	CAIXA TÉRMICA
*ISOLAMENTO VIRAL. *NSI. *PCR.	*LÍQUOR.	0,5 a 2 ml.	TUBO VACUTAINER.		
*ISOLAMENTO VIRAL. *PCR.	*DERRAMES (PLEURAL/PERICÁRDICO).	2 a 10 ml.	TUBO VACUTAINER.		
*ISOLAMENTO VIRAL. *PCR.	TECIDOS (A FRESCO). -CÉREBRO. -CORÇÃO. -PULMÃO. -FÍGADO. -BACO.	FRAGMENTOS DE 1x1 cm.	FRASCOS PLÁSTICOS ESTÉREIS COM TAMPA ROSQUEADA.	TEMPERATURA AMBIENTE.	
*HISTOPATOLÓGICO. *IMUNOHISTOQUÍMICA.	TECIDOS (FIXADOS). -CÉREBRO. -CORÇÃO. -PULMÃO. -FÍGADO. -BACO.	FRAGMENTOS DE 1x1 cm.	FRASCOS PLÁSTICOS COM TAMPA ROSQUEADA + 200ml FORMAL. 10%.		

→ RÓTULO CONTENDO: NOME COMPLETO, DATA E HORA DA COLETA, MATERIAL COLETADO.

Fonte: Braga, DNM.

Peso das vísceras e alterações macroscópicas encontradas, com ênfase para sinais de extravasamento plasmático e hemorragias, foram registrados em formulário próprio (*Procedimento Médico*). (ANEXO IV).

5.5.2.2. Acondicionamento e envio das amostras.

Amostras de sangue, líquido e efusões foram acondicionadas em tubos de vidro com tampa de borracha vermelha, estéreis e sem conservantes. Fragmentos de tecido acondicionados em frascos plásticos, de boca larga e tampa rosqueável, com e sem formalina a 10%.

Após preenchimento da solicitação para os testes diagnósticos no Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), as amostras foram encaminhadas ao Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN-CE) em recipiente de transporte. A coleta, conservação e transporte das amostras seguiu as orientações contidas no Guia de Vigilância Epidemiológica (BRASIL, 2009).

5.5.2.3. *Processamento histológico e microscopia.*

O processamento histológico e a coloração das lâminas foi realizado no laboratório de histologia do SVO-RF. Amostras de tecido obtidas de órgãos dos casos autopsiados foram selecionadas e fixadas em formol a 10%; submetidas a processamento histológico de rotina e emblocadas em parafina. Cortes com espessura de 3 a 5 micra foram obtidos por microtomia em micrótomo digital Leica. Posteriormente foram desparafinizados com xilol, reidratados e corados com Hematoxilina & Eosina. Os preparados histológicos foram analisados em microscópio óptico Leica.

A descrição e registro dos achados foi feita nos prontuários do SVO-RF pelo patologista que realizou a autópsia.

5.5.3. *Instrumento para coleta dos dados*

A ficha *Questionário – NECRÓPSIAS DE DENGUE* (APÊNDICE I) foi criada para organizar e facilitar a análise do grande volume de informações geradas pela amostra estudada. Para preenchimento das fichas foram revisados os prontuários, laudos de autópsia, declarações de óbito e secções histológicas dos órgãos examinados.

Os preparados histológicos foram revisados por dois patologistas experientes visando uniformizar as descrições e graduar os achados microscópicos. As lesões foram graduadas como ausentes (0), leves (1) e moderadas a acentuadas (2), segundo critérios subjetivos. Quando houve discordância, um consenso foi estabelecido por revisão conjunta entre os patologistas.

As informações foram confrontadas e complementadas pela revisão das fichas de notificação e investigação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), de prontuários médicos de pacientes que foram internados e fichas de investigação de óbitos disponíveis no Núcleo de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado (NUVEP-CE).

5.6. **Análise dos dados**

Os dados foram analisados utilizando-se o programa *Epi-info versão 3.5.1*. Foram elaboradas tabelas e gráficos, onde foram feitas as comparações dos dados obtidos nas fichas.

Foi considerado *Óbito Positivo* todo aquele que apresentou resultado reagente ou positivo para dengue, por pelo menos um dos testes diagnósticos utilizados.

Foi considerado *Óbito Confirmado* todo aquele que atendeu aos critérios de confirmação de caso da OMS/MS.

Os casos confirmados foram divididos em quatro grupos:

- 1- Dengue - Dengue sem comorbidade nem coinfeção;
- 2- Dengue/Comorbidade - Dengue com comorbidade;
- 3- Dengue/Coinfeção - Dengue com coinfeção e
- 4- Dengue/Comorbidade/Coinfeção - Dengue com comorbidade e coinfeção.

5.7. Aspectos éticos

Este estudo seguiu os princípios éticos de pesquisa envolvendo seres humanos da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996), respeitando os princípios fundamentais de autonomia, beneficência, não maleficência, justiça e equidade.

O responsável pelo Serviço de Verificação de Óbitos da Secretaria de Saúde assinou o Termo de Fiel Depositário concordando em disponibilizar os documentos para a coleta de dados da pesquisa e o projeto foi executado após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro Universitário Christus, sob registro nº 078/2011.

6. RESULTADOS

População do estudo

No período de janeiro de 2011 a dezembro de 2012, foram realizadas 214 autópsias de casos suspeitos de dengue, sendo 101 (47,2%) em 2011 e 113 (52,8%) em 2012. Foram colhidas amostras de material biológico para os testes diagnósticos e estudo histopatológico de todos os casos.

Entre as 214 autópsias realizadas no SVO-RF, 71 (33,2%) foram encaminhadas com suspeita clínica de dengue, enquanto que em 143 (66,8%) a suspeita de dengue foi levantada pelos patologistas do SVO. Dos óbitos encaminhados com suspeita de dengue, 44/71 (61,9%) foram confirmados por algum dos testes diagnósticos. O SVO foi capaz de captar outros 90/143 (62,9%) óbitos com dengue (Tabela 1), que não tiveram suspeita clínica durante evolução da doença e que teriam passado sem o diagnóstico final. Esses 90 óbitos confirmados não entrariam na estatística e, conseqüentemente, na conta para cálculo da letalidade e mortalidade por dengue no Ceará.

Tabela 1. Prevalência de casos de dengue confirmados, detectado pela suspeita do clínico ou do patologista, em autópsias (n=214) realizadas e notificados pelo SVO no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2012, no Ceará – Brasil.

Suspeita clínica (71)				Suspeita pelo SVO (143)			
Confirmado		Descartado		Confirmado		Descartado	
Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
44	61,9	27	38,0	90	62,9	53	37,1

Os principais critérios utilizados pelo SVO, para formular a suspeita de dengue nos 143 casos que chegaram ao serviço sem a suspeita clínica, foram: a presença de febre sem infecção aparente (41,3%) e a presença de algum derrame cavitário (41,3%). Em 7% dos casos, dengue representava o diagnóstico diferencial com a suspeita clínica e para 5,6% o critério para coleta de amostra foi a presença de exantema (Figura 10) (Tabela 2). Hemorragia também foi utilizada como critério para coleta de material em 4,9% dos óbitos (Figura 11).

Figura 10. Exantema maculopapular. Região cervical (A). Tronco (B). Membro superior (C). Membro inferior (D).



Tabela 2. Critérios utilizados pelos patologistas para formulação da suspeita de dengue, durante a autópsia no SVO, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2012, no Ceará - Brasil.

Critério de suspeição	Nº	%
Febre \leq 7 dias	59	41,3
Derrame cavitário	59	41,3
Diagnóstico Diferencial	10	7,0
Exantema	8	5,6
Hemorragia	7	4,9
Total	143	100,0

Figura 11. Hemorragias petequiais em membro inferior.



As autópsias foram realizadas por oito diferentes patologistas. Entretanto, um único patologista foi responsável por 106/214 (49,5%) autópsias. Destas, 62/106 (58,5%) foram confirmadas com dengue. Entre esses 62 casos confirmados, 41 (66,2%) não tinham suspeita clínica de dengue.

Distribuição temporal

Houve maior número de óbitos confirmados nos meses de fevereiro e março de 2011 e meses de março, abril e maio em 2012, mas ocorreram óbitos suspeitos em todos os meses do ano (Figura 12).

Da mesma forma em relação à data de início dos sintomas, com pessoas adoecendo em todos os meses. Entretanto, destaca-se um pico de transmissão maior em 2011 e no ano de 2012, apesar de um menor número de casos o pico do número de óbitos se estendeu por pelo menos sete meses, de fevereiro a agosto (Figura 13).

Figura 12. Mês de ocorrência do óbito dos 121 óbitos confirmados com dengue.

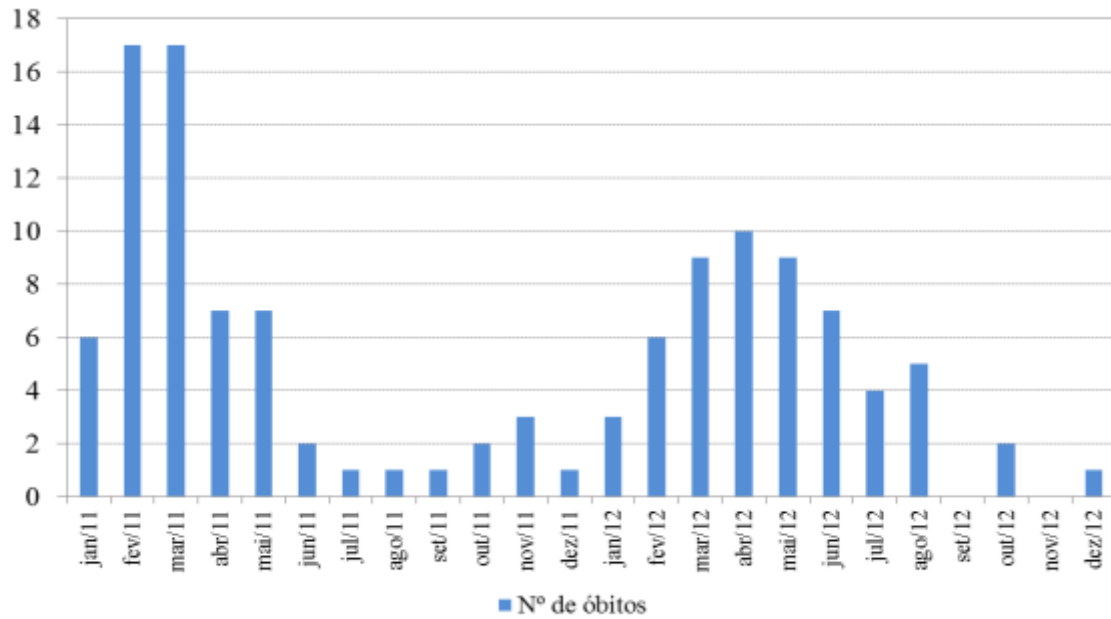
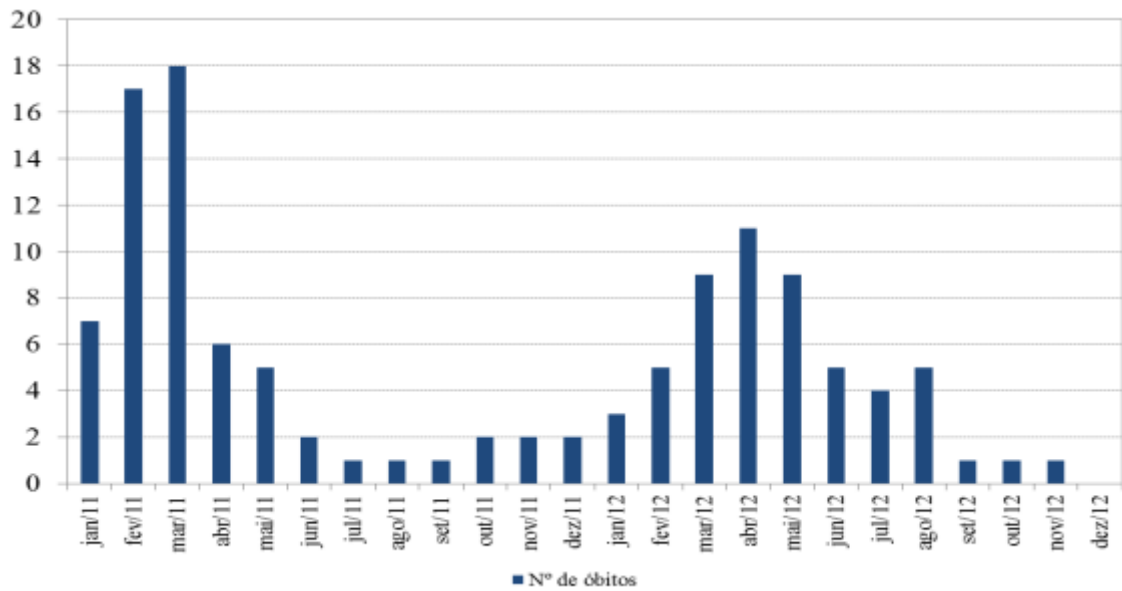


Figura 13. Mês de início dos sintomas dos 121 óbitos confirmados com dengue.



Exames laboratoriais

Levando em conta todos os pacientes com suspeita de dengue que foram autopsiados, para os quais havia resultados de exames laboratoriais disponíveis, destacamos que, entre os óbitos confirmados, houve uma discreta redução na mediana do número de plaquetas quando comparados aos casos descartados, mas ambos apresentaram variação muito grande. Um paciente apresentou ausência de plaquetas na contagem automatizada e, nesse caso, foi repetida de forma manual, persistindo o achado.

Outra diferença importante foi a dosagem de AST mais elevada nos casos confirmados de dengue. Não foram percebidas diferenças significativas em relação ao leucograma e hematócrito (Tabela 3).

Tabela 3. Aspectos laboratoriais dos casos de dengue confirmados e descartados, autopsiados no SVO, durante os anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.

Aspectos laboratoriais	Casos com diagnóstico de dengue confirmado		Casos com diagnóstico de dengue descartado	
	Mediana	Min - Máx	Mediana	Min - Máx
Menor plaquetas	71.000	0 – 487.000	79.650	7.000 – 497.000
Menor hematócrito	29,2	9,3 – 51,6	30,6	10,4 – 41,2
Maior hematócrito	38,6	15,0 – 54,3	35,1	21,0 – 42,5
Menor leucograma	9.800	1.000 – 64.500	8.250	744 – 93.900
Maior AST	129	29 – 3.200	98	35 – 2.849
Maior ALT	77	13 – 4.380	56,5	11 - 568

Testes diagnósticos

Dos 214 casos autopsiados, 134 (62,6%) apresentaram diagnóstico positivo para dengue por pelo menos uma das técnicas de laboratório preconizadas pela OMS. Entre os três testes utilizados para detecção viral, a imunohistoquímica foi positiva em 72% dos casos, NS1 em 31,5%, isolamento viral em 19,4% e RT-PCR em 13,9%. Anticorpo IgM foi detectado em 21,6% dos óbito confirmados (Tabela 4).

Dos 134 casos positivos, 121 (90,3%) foram confirmados como dengue e 13 (9,7%) foram descartados, após a investigação clínica. Entre os confirmados, um óbito foi positivo pelos cinco testes, três foram positivos por quatro testes diagnóstico, 15 em três diferentes testes, 12 por dois testes e outros 82 óbitos confirmados por apenas uma técnica.

Tabela 4. Frequência dos testes diagnósticos positivos para dengue, dos 121 casos confirmados de dengue autopsiados no SVO, durante os anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.

Teste	IgM		IHQ		IV		NS1		RT-PCR	
	Nº/total	%	Nº/total	%	Nº/total	%	Nº/total	%	Nº/total	%
Frequência	24/111	21,6	86/119	72,3	19/98	19,4	29/92	31,5	10/72	13,9

IgM-Imunoglobulina M; IHQ-Imunohistoquímica; IV-Isolamento Viral; NS1-Proteína Não estrutural 1; RT-PCR- Reação em Cadeia da Polimerase por Transcriptase Reversa.

Amostras de sangue e líquido colhidas das 121 autópsias com diagnóstico de dengue confirmado, permitiram a identificação do sorotipo por isolamento viral e/ou RT-PCR em 20 (16,5%) óbitos (Tabela 5). Destas, 14 amostras foram colhidas entre o 2º e o 5º dia de doença, 6 entre o 6º e o 9º dia.

Foram identificados os sorotipos DENV-1 em 15/20 (75,0%), DENV-3 em 2/20 (10,0%) e DENV-4 em 3/20 (15,0%) amostras (Tabela 4). Com o isolamento do DENV-4, no final do ano de 2012, pela primeira vez se identificou a circulação desse sorotipo no Ceará.

Vale ressaltar a ocorrência de isolamento viral em seis casos em que a autópsia foi realizada após 12 horas do óbito (Tabela 5).

Tabela 5. Caracterização demográfica, tempo de doença e pós-morte, amostras biológicas utilizadas e resultados dos testes diagnósticos dos casos com isolamento viral e identificação do sorotipo de DENV, nos anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.

Tempo doença (dias)	Sexo	Idade (anos)	Tempo pos-morte	IgM	AB	NS1	AB	Isolamento viral	AB	RT-PCR	AB	IH	Sorotipo
2	M	6	> 12 horas	-	(S)	+	(L)	+	(L)	(--)		+	DENV-1
2	F	23	> 12 horas	+	(S)	+	(S)	+	(S)	-	(L)	(--)	DENV-1
2	M	83	> 12 horas	-	(L)	-	(L)	+	(L)	(--)		-	DENV-1
3	F	3	<= 12 horas	+	(L)	+	(L)	+	(L)	(--)		(--)	DENV-1
3	M	51	<= 12 horas	-	(S)	+	(S)	+	(L)	+	(L)	+	DENV-1
3	M	4	> 12 horas	+	(S)	(--)		+	(S)	+	(L)	-	DENV-3
3	M	52	> 12 horas	-	(S)	+	(L)	-	(S)	+	(L)	-	DENV-4
4	M	6	<= 12 horas	-	(S)	-	(S)	+	(L)	+	(L)	-	DENV-1
4	F	56	<= 12 horas	+	(L)	+	(L)	-	(S)	+	(S)	+	DENV-1
4	M	58	<= 12 horas	-	(S)	+	(S)	+	(S)	+	(S)	+	DENV-1
4	M	27	<= 12 horas	-	(S)	-	(S)	+	(S)	(--)		-	DENV-3
4	M	70	<= 12 horas	-	(S)	+	(S)	+	(S)	-	(S)	+	DENV-4
5	M	13	> 12 horas	(--)		+	(L)	+	(L)	+	(L)	-	DENV-1
5	M	25	<= 12 horas	-	(S)	-	(S)	+	(S)	+	(L)	+	DENV-4
6	F	4	<= 12 horas	+	(L)	+	(S)	+	(S)	-	(S)	-	DENV-1
7	M	< 1	<= 12 horas	+	(S)	-	(S)	+	(S)	+	(L)	-	DENV-1
7	F	19	<= 12 horas	-	(L)	-	(L)	+	(L)	-	(L)	-	DENV-1
7	M	44	<= 12 horas	-	(S)	-	(S)	+	(S)	(--)		-	DENV-1
9	F	33	<= 12 horas	+	(S)	+	(S)	+	(S)	+	(S)	+	DENV-1
9	M	61	<= 12 horas	-	(S)	-	(S)	+	(S)	-	(S)	+	DENV-1

Legenda: AB = Amostra biológica; + = Positivo; - = Negativo; (--) = não realizado; (L) = Líquor; (S) = Sangue; IH = Imunohistoquímica.

Características clínico-epidemiológicas dos casos de dengue confirmados

Dados demográficos

Dos 121 óbitos confirmados, o sexo masculino foi mais prevalente com 66 (54,5%) homens e 55 (45,5%) mulheres, com mediana de idade de 36 anos, variando de 5 meses a 84 anos. Cinco eram menores de 1 ano; 30 tinham entre 1 e 15 anos; 69 entre 16 e 59 anos e 22 tinham idade à partir de 60 anos.

A maioria, 59 (54,1%), tinha renda familiar acima de 1 salário mínimo, 88 (79,3%) eram alfabetizados e quase metade dos adultos (49,7%) era casada ou morava com um companheiro. Os casos eram provenientes de 58 diferentes municípios do Ceará. Entretanto, 57 (47,1%) eram residentes em Fortaleza e 23 (19%) de Caucaia, município localizado na região metropolitana (Tabela 6).

Óbito hospitalar ocorreu em 94/114 (77,7%) dos casos e 19% não chegaram a ser internados. Vinte e sete óbitos (22,3%) ocorreram em domicílio ou à caminho do hospital.

Os menores de 15 anos representaram 27,6% (21) dos internados e 88% destes foram encaminhados ao SVO sem suspeita clínica de dengue.

Entre os que foram internados e encaminhados com suspeita clínica de dengue apenas para 19,2% havia referência ao estadiamento clínico e 23,1% à hidratação, de acordo com o preconizado pelo Ministério da Saúde.

Tabela 6. Características demográficas e sociais dos 121 pacientes com diagnóstico de dengue confirmado, autopsiados no SVO, nos anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.

Características	Frequência	
	Nº	%
Sexo		
- Masculino	66	54,5
- Feminino	55	45,5
Faixa etária		
Até 15 anos	30	24,8
16 a 59 anos	69	57,0
60 anos ou mais	22	18,2
Ano do óbito		
2011	66	54,5
2012	55	45,5
Escolaridade		
Nenhuma	23	20,7
1 a 7 anos	45	40,5
8 ou mais	43	38,7
Estado civil		
Casado	45	38,1
Solteiro	73	61,9
Local do Óbito		
Hospital	94	77,7
Domicílio	27	22,3
Município de residência		
Fortaleza	57	47,1
Outros	64	52,9
Ocupação		
Do lar	23	22,5
Estudante	16	15,7
Agricultor	13	12,7
Outros	50	49,0
Renda		
Até 1 salário	50	45,9
Mais de 1 salário	59	54,1
Tempo pós-morte		
≤ 12 horas	75	63,6
> 12 horas	43	36,4

Achados clínicos/ sinais de alarme

Entre os sinais e sintomas mais prevalentes, destacaram-se os relacionados aos quadro de infecção com: febre (87,0%), prostração (71,9%) e sonolência (64,3%); comprometimento respiratório com: desconforto respiratório (85,9%), dispnéia (83,%) e tosse (76,1%); comprometimento gastrointestinal com: vômito (80,0%), dor abdominal (75,6%), diarreia (57,4%), hematêmese (38,5%); comprometimento do SNC com: irritabilidade/agitação (62,7%), rebaixamento do sensório (49,2%) e convulsão (34,9%) (Tabela 7).

Tabela 7. Principais sinais e sintomas dos 121 casos confirmados de dengue autopsiados no SVO, durante os anos de 2011 e 2012, no Ceará, Brasil.

Sinais	Nº/Total	%
<i>Febre</i>	100/115	87,0
<i>Desconforto respiratório</i>	79/92	85,9
<i>Vômito</i>	76/95	80,0
<i>Tosse</i>	67/88	76,1
<i>Prostração</i>	41/56	71,9
<i>Irritabilidade/agitação</i>	47/75	62,7
<i>Diarreia</i>	39/68	57,4
<i>Rebaixamento do sensório</i>	32/65	49,2
<i>Hematêmese</i>	25/65	38,5
<i>Petéquias</i>	24/64	37,5
<i>Convulsão</i>	22/63	34,9
<i>Melena</i>	13/57	22,8
<i>Equimose</i>	12/56	21,4
<i>Exantema</i>	11/55	20,0
<i>Hematoma</i>	9/51	17,6
Sintomas		
<i>Dispneia</i>	80/96	83,3
<i>Dor abdominal</i>	68/90	75,6
<i>Cefaleia</i>	60/81	74,1
<i>Mialgia</i>	49/73	67,1
<i>Sonolência</i>	45/70	64,3
<i>Artralgia</i>	24/54	44,4
<i>Dor retro-orbitária</i>	14/51	27,5

Para 15 (13%) óbitos confirmados, não havia relato de febre, mesmo tendo sido detectada a presença do vírus em todos eles através do isolamento viral (3), NS1 (5) ou imunohistoquímica (10).

Classificação dos casos (OMS – 1997 versus OMS – 2009)

Considerando a classificação da OMS (1997) atualizada para o Brasil, entre os casos confirmados, 11 (9,1%) foram encerrados como Febre Hemorrágica da Dengue (FHD), quatro (3,3%) como Síndrome do Choque da Dengue (SCD) e outros 106 (87,6%) foram encerrados como Dengue com Complicações (DCC).

São necessários cinco critérios para a confirmação do diagnóstico e encerramento do caso como FHD. Muitos deles não constavam nos prontuários dos pacientes, impossibilitando o encerramento dos casos como FHD. Os parâmetros que não constavam com mais frequência foram sinais de extravasamento plasmático e contagem de plaquetas inferior a 100.000mm^3 , com 58,5% e 47,2%, respectivamente (Tabela 8). Considerando os casos classificados como DCC, 9/106 (8,5%) não apresentavam um dos critérios para o encerramento como FHD; para 28 (26,4%) faltavam dois critérios; 38 (35,8%) não apresentavam três critérios e 31 (29,2%) não tinham quatro dos critérios exigidos pela OMS para encerramento do caso como FHD.

Adotando a classificação proposta pela OMS em 2009 todos os casos seriam encerrados como dengue grave.

Figura 8. Critérios que faltavam para o encerramento dos casos como FHD nos 121 óbitos autopsiados no SVO, durante os anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.

Critérios	Nº	%
Sinais de extravasamento plasmático	62	58,5
Plaquetas < 100.000	25	47,2
Hemorragias	16	26,2
Febre	15	15,0

Comorbidades e Fatores de Risco

Comorbidades foram referidas em 72,2% (57/79) dos óbitos confirmados. As mais prevalentes foram hipertensão (36,4%), cardiopatia (28,8%) e diabetes mellitus (22,9%) (Tabela 9).

Tabela 9. Principais comorbidades identificadas entre os 121 casos de dengue confirmados e autopsiados no SVO, durante os anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.

Comorbidades	Nº/Total	%
Hipertensão	28/77	36,4
Cardiopatia	19/66	28,8
Diabetes	16/70	22,9
Doença hematológica	11/63	17,5
Doença renal	6/57	10,5
Asma	6/61	9,8
Cirrose hepática	5/64	7,8
Enfisema pulmonar	3/61	4,9
Hepatite	1/57	1,8

Entre os 121 óbitos confirmados os principais fatores de risco relatados foram etilismo (32,9%), obesidade (31,0%) e tabagismo (30,6%). Havia uma gestante e três mulheres no puerpério imediato entre os casos confirmados (Tabela 10).

Tabela 10. Principais fatores de risco identificados entre os 121 óbitos de dengue confirmados e autopsiados no SVO, durante os anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.

Fator de Risco	Nº/total	%
Etilismo	28/85	32,9
Obesidade	22/71	31,0
Tabagismo	26/85	30,6
Gravidez/puerpério	4/89	4,5

Coinfecções

Exames laboratoriais para identificação de outros possíveis agentes infecciosos permitiram o diagnóstico de 46 coinfeccções. Destes, 43/46 (93,5%) tiveram bactérias como agente etiológico, comprometendo principalmente o sistema respiratório e com predomínio de GRAM negativos. Destaca-se um óbito com Influenza A (H1N1) pdm 09, dois com meningococemia e três com sorologia positiva para leptospirose. O primeiro faz diagnóstico diferencial com FD e os dois últimos com FHD. Em 20 casos não foi possível isolamento do agente etiológico e o diagnóstico foi feito por critérios morfológicos. Estas e outras coinfeccções detectadas estão agrupadas na Tabela 11.

Tabela 11. Principais coinfeccções identificadas entre os 121 casos confirmados de dengue autopsiados no SVO-RF, durante os anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.

Coinfecções	Nº	%
Broncopneumonia sem isolamento	16	34,8
Bacteremia por Gram-negativo	9	19,6
Bacteremia por Gram-positivo	4	8,7
Broncopneumonia por Gram-negativo	3	6,5
Leptospirose	3	6,5
Infecção do trato urinário sem isolamento	3	6,5
Meningococemia	2	4,3
Broncopneumonia por Gram-positivo	1	2,2
Meningite aguda purulenta sem isolamento	1	2,2
Erisipela	1	2,2
Influenza A (H1N1)	1	2,2
Neurotoxoplasmose	1	2,2
Calazar	1	2,2
Total	46	100,0

Achados morfológicos nas autópsias

Alterações da permeabilidade vascular e da hemostasia

Na pele - O exame externo dos corpos mostrou rash cutâneo (Figura 10), petéquias (24) e equimoses (12), principalmente no tronco e membros; hematomas (9) e sangue por cavidades oral e nasal; hemorragia subconjuntival, edema subcutâneo generalizado.

Cavidades corporais - A abertura das cavidades mostrou derrame pleural e ascite de pequeno volume associados ou isoladamente, muitas vezes mostrando fluido serossanguinolento, principalmente nos adultos. Hidrotórax foi a alteração mais prevalente (50,0%), seguido de ascite (31,2%) e de hidropericárdio (30,3%) (Tabela 12).

Manifestações hemorrágicas – As mais frequentes foram sangramento gástrico (38,5%), petéquias (37,5%), melena (22,8%), equimose (21,4%), e hematoma (17,6%) (Tabela 12). Outros locais com hemorragia foram músculos retos abdominais e psoas, assim como hematoma na loja renal. Em um caso havia hemorragia peri e intrapancreática.

Tabela 12. Frequência das alterações sistêmicas da permeabilidade vascular e da hemostasia dos casos confirmados e autopsiados no SVO-RF, durante 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.

Alterações da permeabilidade vascular e da hemostasia		Frequência	
		Nº/Total	%
Sinais de extravasamento plasmático	Hidrotórax	39/78	50,0
	Ascite	24/77	31,2
	Hidropericárdio	23/76	30,3
Manifestações hemorrágicas	Hemorragia gástrica	25/65	38,5
	Petéquias	24/64	37,5
	Melena	13/57	22,8
	Equimose	12/56	21,4
	Hematoma	9/51	17,6
	Hemopericárdio	3/63	4,8
	Hemoperitônio	3/65	4,6
	Hemotórax	1/63	1,6
	Outras hemorragias	55/74	74,3

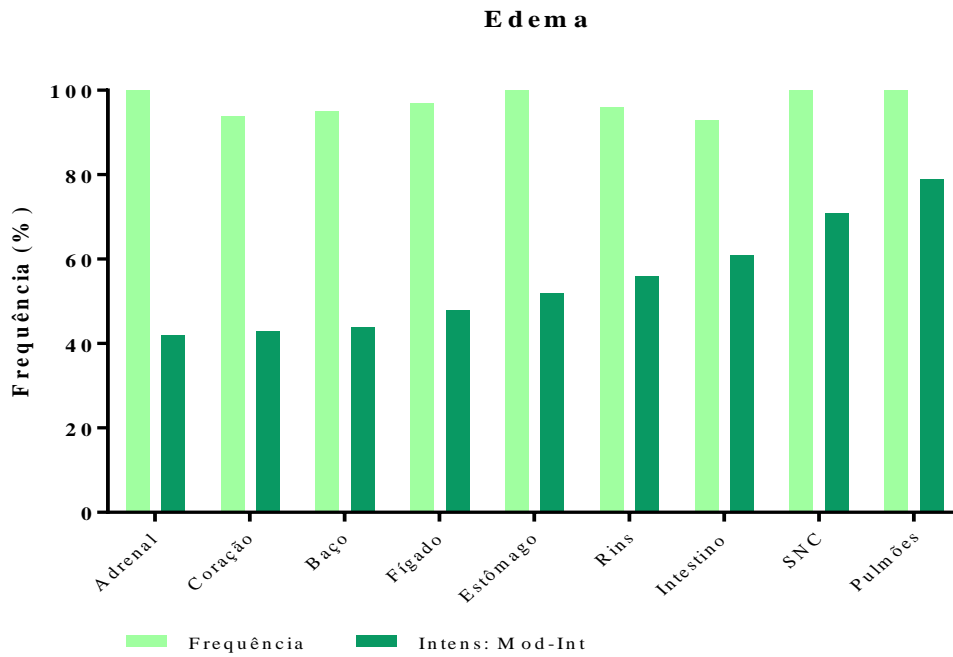
Nos órgãos - Foi observado edema e hemorragia em todos os órgãos, com intensidade de leve a intensa. Quando se leva em conta a intensidade destas alterações, o edema mais acentuado foi mais frequente nos pulmões (79%) e sistema nervoso central (71%) (Tabela 13 e Figura 15A). Hemorragia também ocorreu em todos os órgãos, variando de hemorragias puntiformes a focos amplos, sendo mais prevalente no baço, rins, coração e trato digestivo. No entanto, as hemorragias mais intensas ocorreram nas adrenais (31%), pulmões (24%), trato digestivo e baço (Figura 15-B).

Tabela 13. Frequência e intensidade das alterações sistêmicas da permeabilidade vascular e da hemostasia nos órgãos dos casos confirmados com dengue, durante os anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.

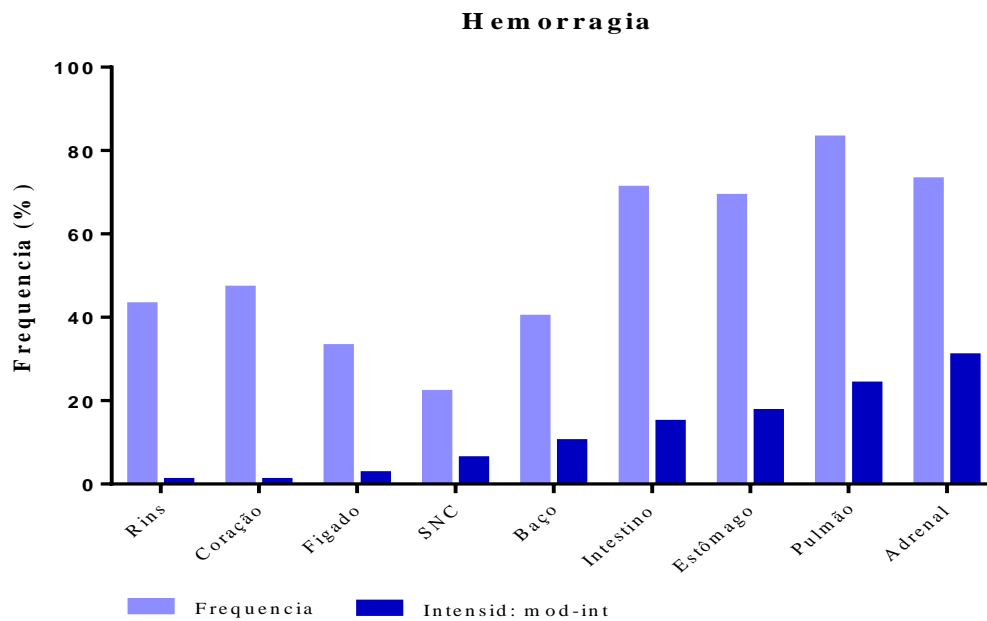
Órgãos	Intensidade das alterações hemodinâmicas								
	Congestão			Edema			Hemorragia		
	Ausente	Discreta	Mod-Int	Ausente	Discreta	Mod-Int	Ausente	Discreta	Mod-Int
	N/total (%)	N/total (%)	N/total (%)	N/total (%)	N/total (%)	N/total (%)	N/total (%)	N/total (%)	N/total (%)
SNC	1/116 (0,9)	22/116 (19,0)	93/116 (80,2)	-	33/115 (28,7)	82/115 (71,3)	33/115 (28,7)	75/115 (65,2)	7/115 (6,1)
Pulmões	-	6/121 (5,0)	115/121 (95,0)	-	25/121 (20,7)	96/121 (79,3)	20/120 (16,7)	71/120 (59,2)	29/120 (24,2)
Fígado	-	38/114 (33,3)	76/114 (66,7)	3/114 (2,6)	56/114 (49,1)	55/114 (48,2)	86/114 (75,4)	25/114 (21,9)	3/114 (2,6)
Baço	3/105 (2,9)	7/105 (6,7)	95/105 (90,5)	6/108 (5,6)	55/108 (50,9)	47/108 (43,5)	57/108 (52,8)	40/108 (37,0)	11/108 (10,2)
Rins	1/117 (0,9)	10/117 (8,5)	106/117 (90,6)	4/117 (3,4)	47/117 (40,2)	66/117 (56,4)	91/116 (78,4)	24/116 (20,7)	1/116 (0,9)
Coração	7/111 (6,3)	70/111 (63,1)	34/111 (30,6)	7/110 (6,4)	56/110 (50,9)	47/110 (42,7)	73/110 (66,4)	36/110 (32,7)	1/110 (0,9)
Estômago	-	6/24 (25,0)	18/24 (75,0)	-	12/25 (48,0)	13/25 (52,0)	13/23 (56,5)	6/23 (26,1)	4/23 (17,4)
Intestino	-	6/29 (20,7)	23/29 (79,3)	2/31 (6,5)	10/31 (32,3)	19/31 (61,3)	16/27 (59,3)	7/27 (25,9)	4/27 (14,8)
Adrenal	-	13/38 (34,2)	25/38 (65,8)	-	22/38 (57,9)	16/38 (42,1)	12/39 (30,8)	15/39 (38,5)	12/39 (30,8)

Figura 14. Frequência e intensidade de edema (A) e hemorragia (B) nos órgãos de pacientes com diagnóstico de dengue confirmado, que foram a óbito e autopsiado no SVO-RF, durante os anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.

A



B



Alterações histológicas específicas

Os 121 casos confirmados foram divididos em quatro grupos: 1- Dengue - Dengue sem comorbidade nem coinfeção; 2- Dengue/Comorbidade - Dengue com comorbidade; 3- Dengue/Coinfeção - Dengue com coinfeção e 4 - Dengue/Comorbidade/Coinfeção - Dengue com comorbidade e coinfeção.

Quando se comparou a intensidade das alterações histológicas por órgãos, em relação aos grupos, existem alterações que merecem ser destacadas.

Sistema Nervoso Central - Edema, de moderado a intenso, ocorreu em todos os grupos, enquanto que hemorragia de maior porte verificou-se somente nos grupos Dengue/Comorbidade (12%) e Dengue/Comorbidade/Coinfeção (11%). Hemorragias discretas estavam presentes na maioria dos casos (Figura 15-B). Necrose neuronal (5 casos) foi observada no grupo Dengue/Comorbidade/Coinfeção.

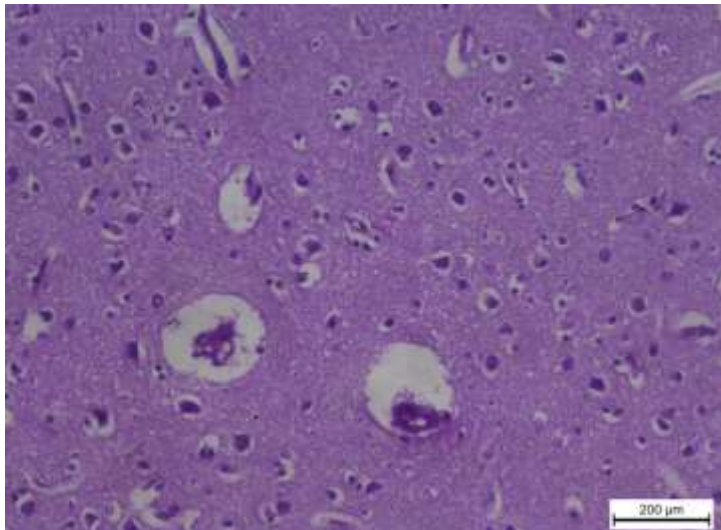
Comprometimento inflamatório ocorreu em 44% dos 121 casos, com meningite em 15/115 (13%), encefalite (Figura 15-C) em 14/115 (12%) e meningoencefalite em 22/115 (19%). Houve comprometimento do SNC em 63% do grupo Dengue, ocorrendo encefalite em todos eles e comprometimento moderado a intenso em 25%, com acometimento das meninges. No entanto, no grupo Dengue/Coinfeção o comprometimento inflamatório aumentou de 1,5 vez, em relação ao grupo Dengue, correspondendo a 99% dos casos (Figura 16). Um caso apresentou meningite purulenta, com acentuado infiltrado granulocitário recobrimo leptomeninges do cérebro e cerebelo e isolamento de DENV-1 do liquor.

Figura 15. Encéfalo. Edema com achatamento dos giros (A) e alargamento dos espaços de Virchow-Robin (B). Encefalite linfocitária (C).

A



B



C

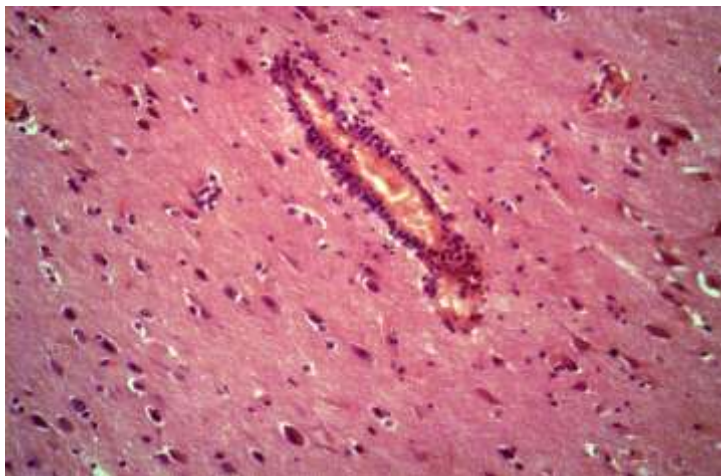
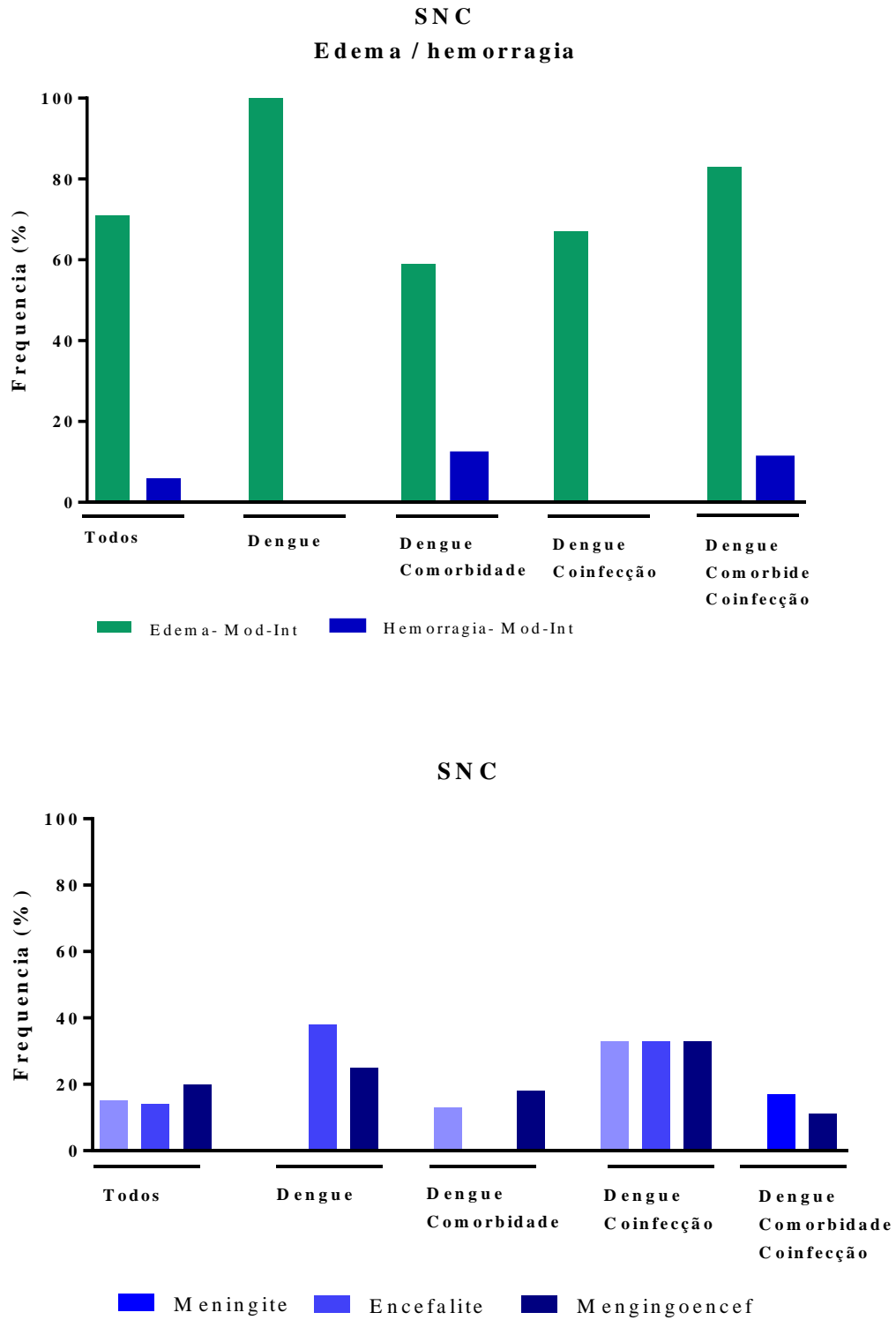


Figura 16. Achados histológicos do cérebro de óbitos com dengue confirmados, autopsiados no SVO-RF, no Ceará - Brasil, em 2011 e 2012



Pulmões - As pleuras viscerais mostravam o desenho lobular marcado refletindo o edema intersticial. Os pulmões eram pesados e encharcados de sangue; líquido de edema fluia pelos brônquios; um caso tinha a mucosa da traquéia e dos brônquios avermelhada e brilhante, tromboembolos, infartos, condensação pneumônica. Cavernas e cicatrizes também presentes assinalavam sequelas de doença pulmonar antiga.

O pulmão foi um dos órgãos que concentrou maior número de fenômenos hemorrágicos relevantes. Dos 121 óbitos confirmados, verificou-se edema moderado em 79% e hemorragia moderada em 24% (Figura 18).

Hemorragia predominou nos grupos Dengue/Comorbidade/Coinfecção (17/19; 89%) e Dengue/Comorbidades (12/17; 71%), preenchendo espaços alveolares, associada a edema e congestão (Figura 17 e 18 A, B e C).

Como em outros órgãos, as hemorragias foram discretas e focais, mas sete casos apresentaram hemorragia importante e, em um deles foi determinante para a morte, estando aparentemente associada a coagulopatia, com formação de microtrombos em capilares alveolares (Figura 18 F). Infartos hemorrágicos (5 casos) discretos e em focos predominaram. Extenso infarto hemorrágico comprometeu mais de 2/3 da área pulmonar do pulmão esquerdo em um caso e pode ter contribuído para o óbito .

Figura 17. Achados histológicos do pulmão de óbito de dengue confirmado no Ceará, Brasil, em 2011 e 2012.

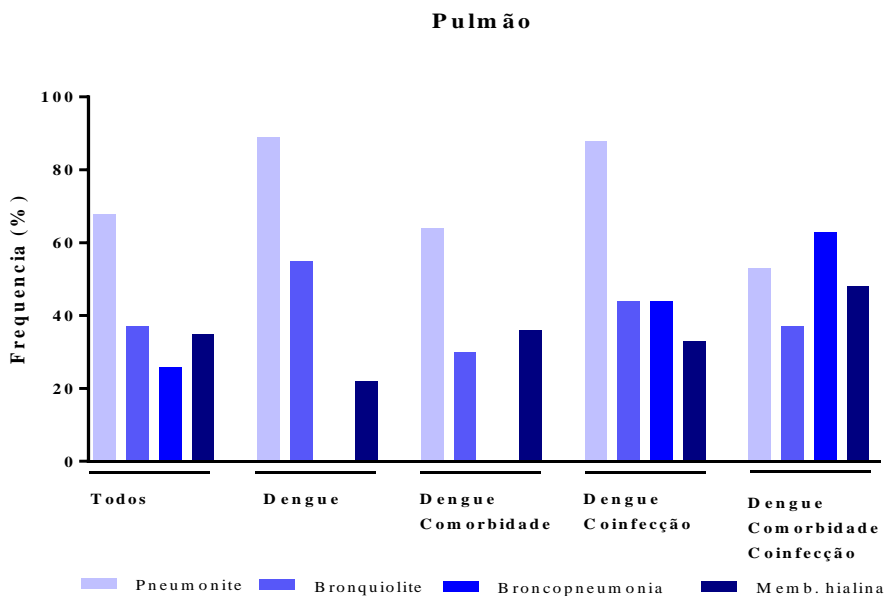
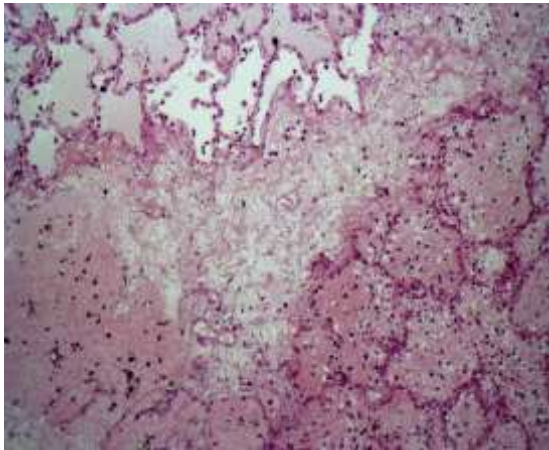
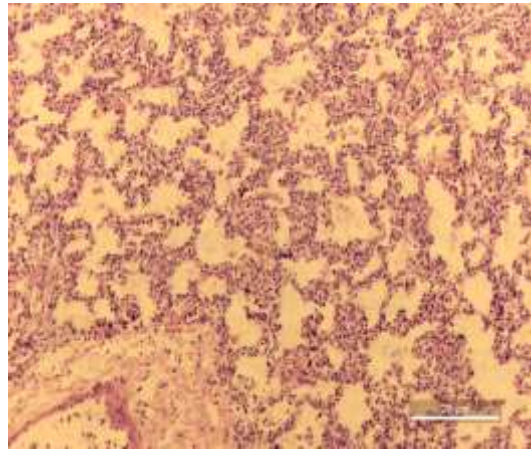
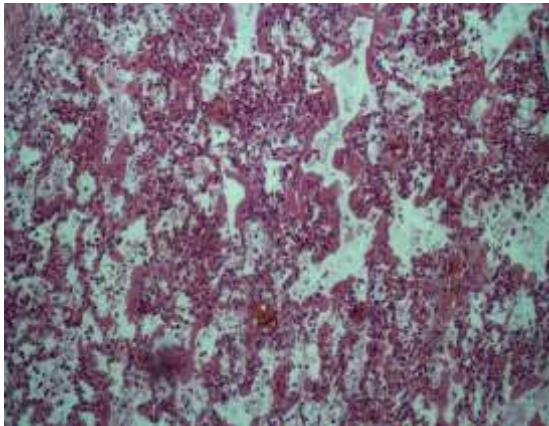
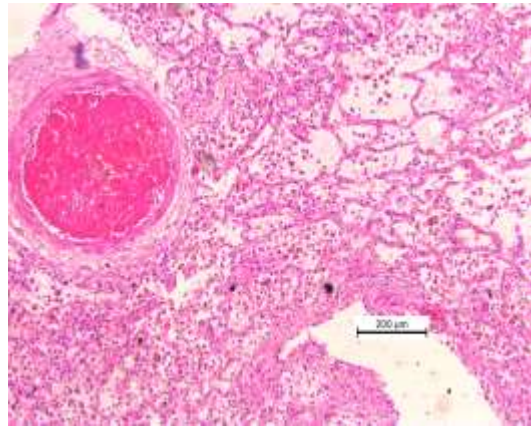


Figura 18. Pulmão. Edema septal (A). Edema da pleura (B). Alargamento dos septos interlobulares e alvéolos pulmonares com edema e hemorragia (C). Pneumonite. Alargamento dos septos alveolares por infiltrado linfocitário (D). Membranas hialinas recobrendo a superfície alveolar (E). Tromboembolia pulmonar (F).

A**B****C****D****E****F**

No grupo Dengue, pneumonite intersticial, caracterizada por infiltrado linfocitário com predomínio de alveolite focal, e bronquiolite estavam presentes em 89% e 55% dos casos, respectivamente. Comprometimento grave, com dano alveolar difuso e membranas hialinas (Figura 18E), caracterizando a Síndrome da Angústia Respiratória (SARA) foi observado em 22% dos óbitos, com maior prevalência nos grupos Dengue/Comorbidade/Coinfecção (48%), Dengue/Comorbidade (36%), Dengue/Coinfecção (33%) (Figuras 17 e 18).

Nas crianças, em nove casos, a pneumonite era difusa (Figura 18D). Em duas havia bronquiolite aguda necrosante. Em um deles foi confirmada coinfecção pelo vírus da Influenza A (H1N1) pdm 09.

Um achado frequente (40/54; 74%) foi a presença de células mononucleares com núcleos grandes, lobulados, de cromatina borrada (célula mononuclear atípica) nos septos alveolares, associadas ou não a infiltrado de linfócitos, material fibrinóide (5 casos) e pneumócitos descamados na luz alveolar. em diversos casos.

Os pulmões foram sede da maioria das coinfecções bacterianas. Broncopneumonias (16 casos) foram mais frequentes entre as crianças e os idosos, embora 28/85 (32,9%) casos estavam associadas ao consumo de álcool entre os adultos jovens. Células do “vício cardíaco” nos espaços alveolares, indicativas de insuficiência cardíaca congestiva, estavam presentes em 15 casos. Em 7 destes, estavam associadas a comorbidades como hipertensão, diabetes e cardiopatias.

Coração - Hemorragias focais e discretas estavam presentes em 32,7% dos casos, manifestadas por petéquias, principalmente no epicárdio, e sufusões hemorrágicas no endocárdio e miocárdio (Figura 19).

Miocardite, presente em 43% dos casos confirmados, foi representada por infiltrado linfohistiocitário e edema, associado ou não à necrose de cardiomiócitos, à pericardite (21%) e endocardite (13%). Presente em 38% dos casos no grupo Dengue e 65% no grupo Dengue/Comorbidade; em 5% dos casos havia pancardite. (Figura 20).

Cardiomegalia com hipertrofia do ventrículo esquerdo e/ou dilatação das câmaras cardíacas, consistência amolecida do coração associada a edema intersticial e/ou necrose de cardiomiócitos estava presente em 24 casos. Fibrose cardíaca foi observada em 10 casos sugerindo doença isquêmica crônica.

Figura 19. Coração com hemorragias petequiais no epicárdio (A), endocárdio (B), Edema dissociando os cardiomiócitos (C e D), miocardite (E) e necrose de fibras miocárdicas (F).

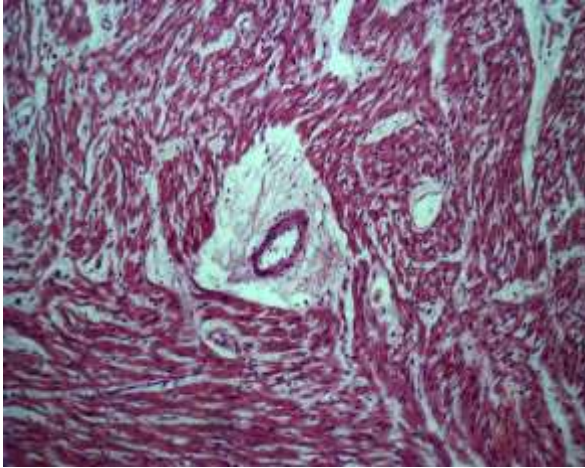
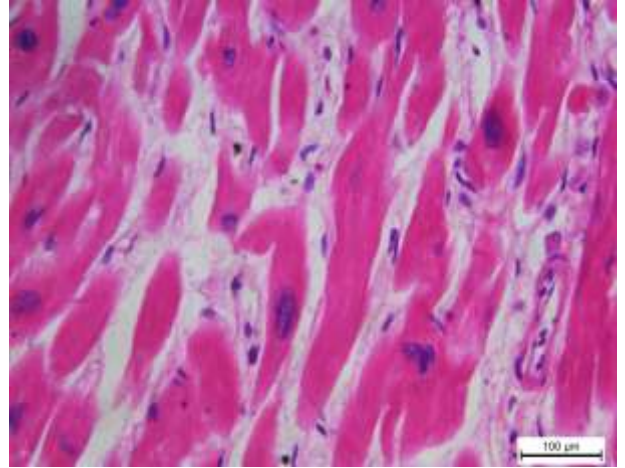
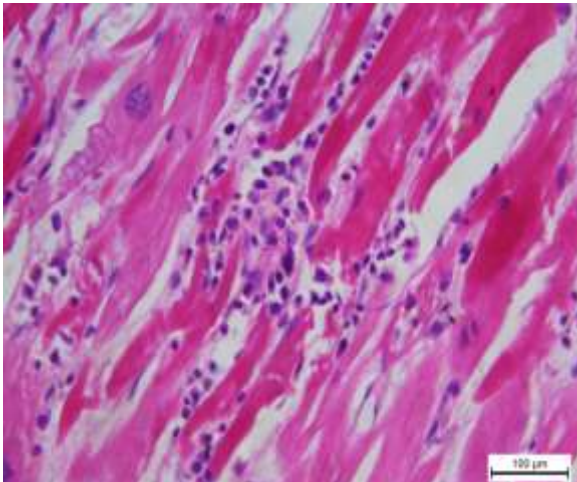
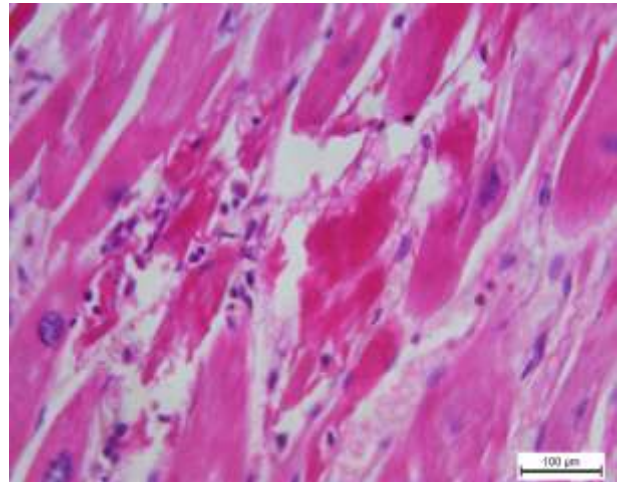
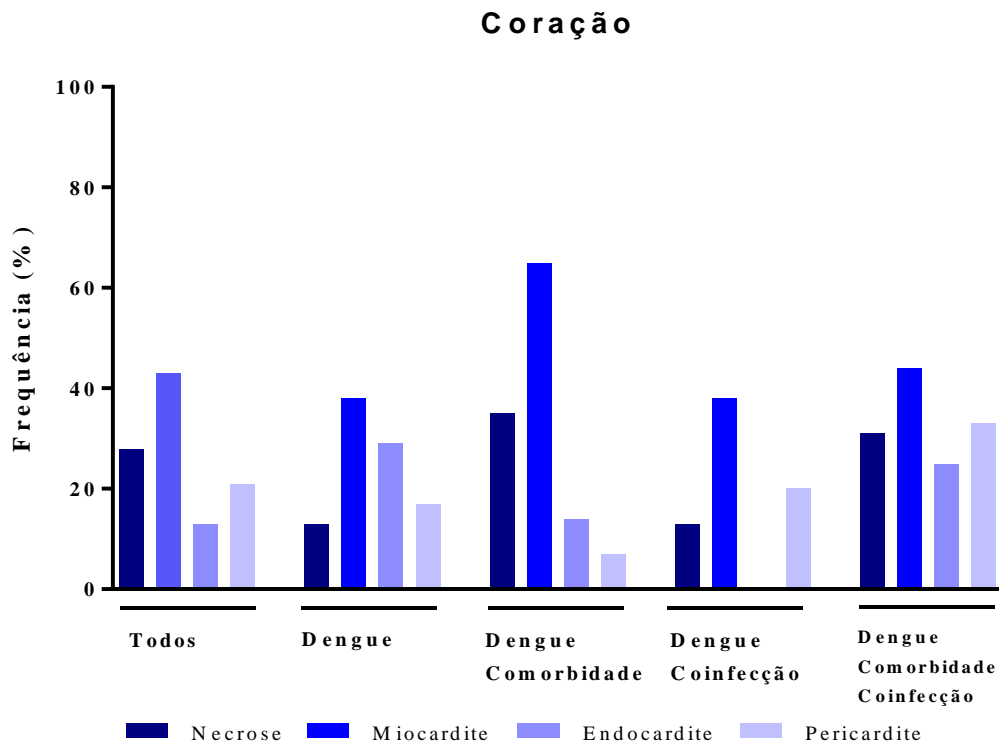
A**B****C****D****E****F**

Figura 20. Achados histológicos do coração em óbito com dengue confirmado, no Ceará, Brasil, em 2011 e 2012 .

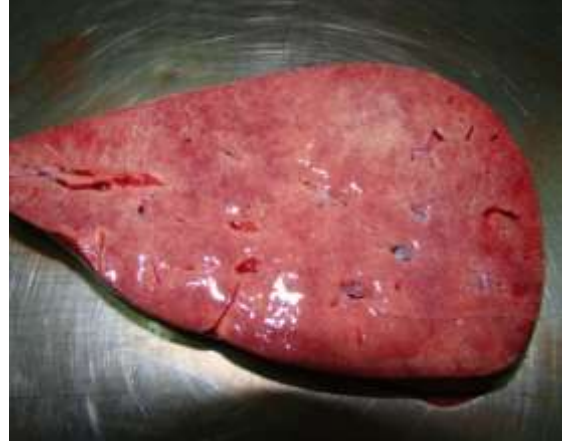
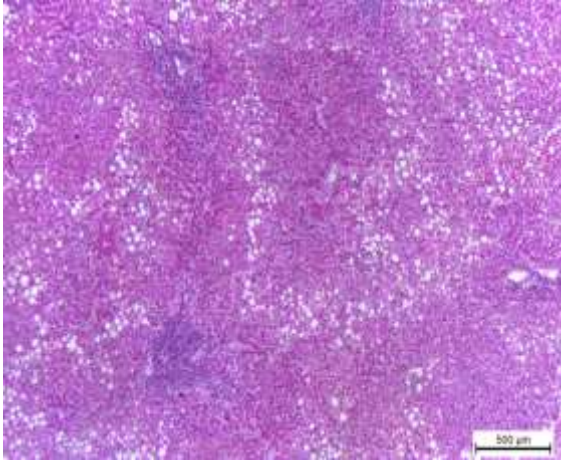
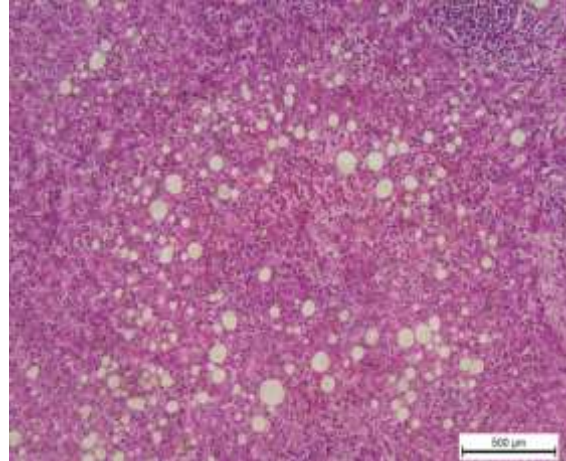
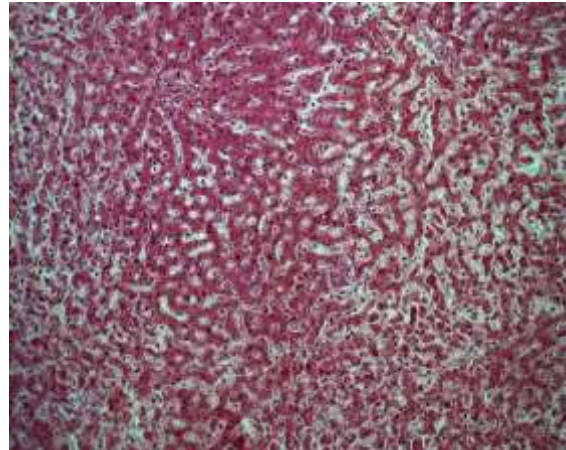


Fígado - O fígado estava aumentado de volume com a cápsula tensionada pelo edema e congestão. Apresentava áreas irregulares, amareladas. Hemorragias subcapsulares estavam presentes e três casos mostravam ruptura traumática supondo-se tratar de manobras de ressuscitação cardiopulmonar. Aos cortes, exibiam superfície vinhosa com áreas amareladas e pardo-amareladas irregulares, ou muito avermelhada e friável.

A análise histopatológica de 116 secções do fígado mostrou edema em praticamente todos os casos avaliados. Hemorragias foram menos frequentes que em outros órgãos (Figura 21A) e, exceto quando relatadas manobras de ressuscitação, manifestaram-se em pequenos focos parenquimatosos.

As alterações parenquimatosas mais encontradas foram: degeneração hidrópica discreta dos hepatócitos (40 casos) e esteatose 82/116 (71%) em macro e microgotas, mediozonal, mas as vezes difusa (Figura 21B,C,D). Nas crianças pequenas a esteatose foi frequentemente microgoticular e difusa.

Figura 21. Fígado com edema e congestão (A e B), esteatose hepática mediozonal (C e D), necrose coagulativa e necrose submaciça (E e F).

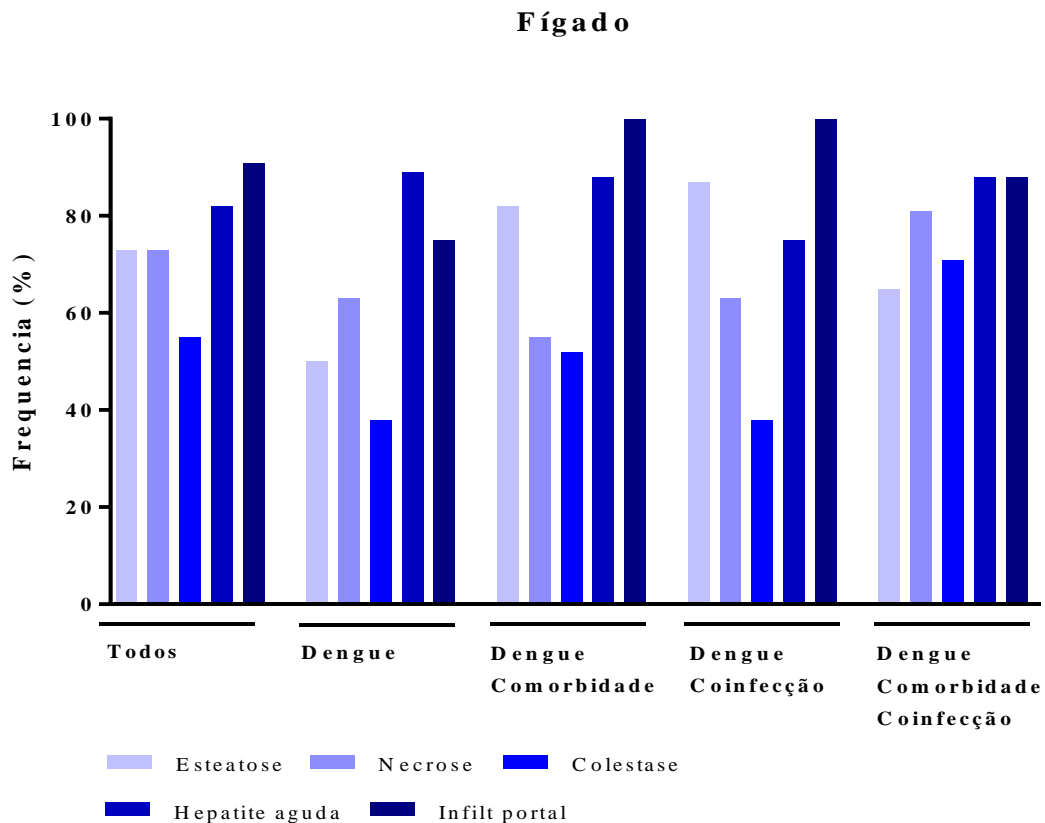
A**B****C****D****E****F**

Necrose de hepatócitos isolados e em focos predominantemente mediozonais estava presente em 83/116 (72%). Necrose hepática extensa foi vista em dois casos. Necrose coagulativa estava presente em torno da veia central em três casos (Figura 21E). Corpúsculos acidófilos (Figura 21F) como os vistos na febre amarela estavam presentes em 43/115 (37%) casos. Havia hiperplasia de células de Kupffer em 34 casos, alguns mostrando degeneração hidrópica e alterações necróticas focais dessas células.

Retenção de pigmento biliar 61/116 (56%) intracelular ou canalicular foi considerado moderado em sete casos. Infiltrado inflamatório portal predominantemente discreto com linfócitos, plasmócitos e histiócitos estava presente em 46 casos. Proliferação ductular foi observada apenas nos casos com cirrose hepática. Apesar de haver relato de etilismo crônico, em 28 casos, não foram observados corpúsculos de Mallory, comumente associados a essa condição.

O fígado foi o órgão mais afetado do ponto de vista morfológico, no estudo. Todos os parâmetros avaliados eram muito frequentes em todos os grupos, com destaque para o grupo Dengue/Comorbidade/Coinfecção (Figura 22).

Figura 22. Achados histológicos do fígado de óbito de dengue confirmado no Ceará, Brasil, em 2011 e 2012 .

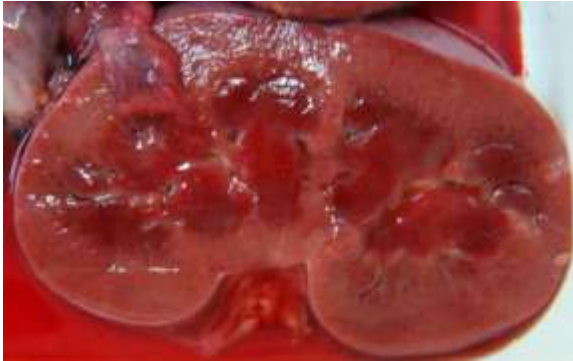


Rins - Os rins muitas vezes eram volumosos e pálidos, com uma cápsula brilhante. A superfície de corte mostrava cortical pálida e medular congesta como no quadro de choque hipovolêmico (rins de choque, Figura 23A). Congestão e edema foi acentuado na maioria dos casos. Áreas focais com hemorragia foram observados em 12 casos, predominando na medular.

Alterações degenerativas e necrose isquêmica do epitélio tubular (necrose tubular aguda) estava presente em 40 e 31 casos, respectivamente. Necrose tubular aguda, em 78/117 (67%), comprometeu principalmente túbulos contorcidos proximais com a formação de moldes dos restos celulares nos túbulos distais e presença de alterações regenerativas do epitélio tubular em alguns casos (Figura 23B).

Figura 23. Rim de choque (A) e Necrose tubular aguda (B).

A



B

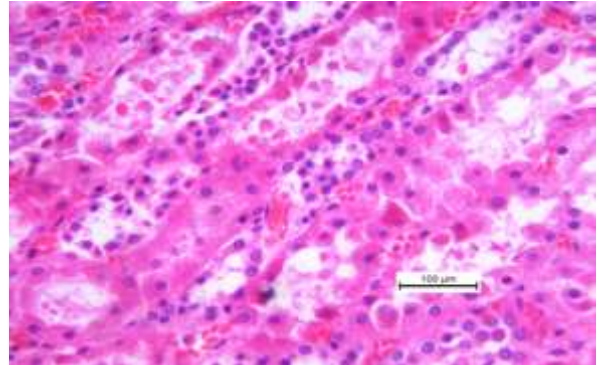
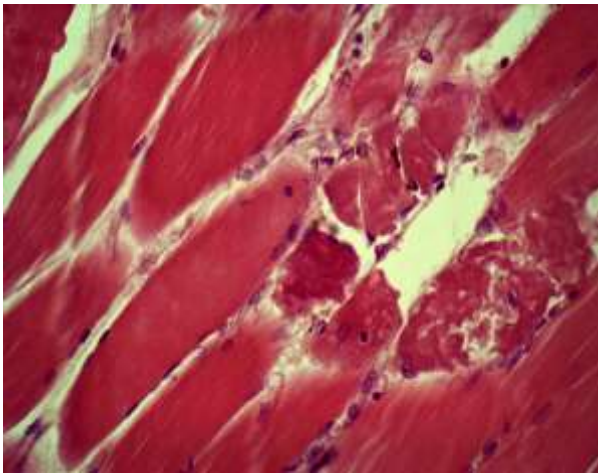
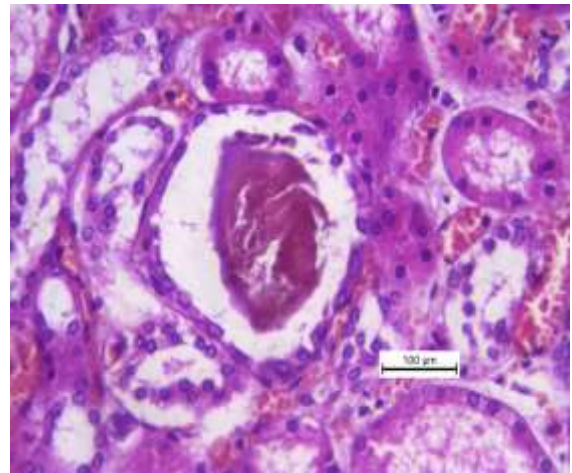


Figura 24. Cortes histológicos (HE). Músculo esquelético rbdomiólise (A). Rim com cilindro pigmentado (B). GNDA (C). Trombo em alça capilar glomerular (D).

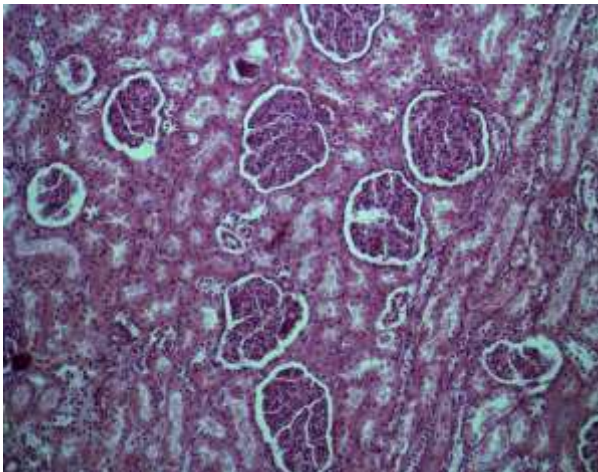
A



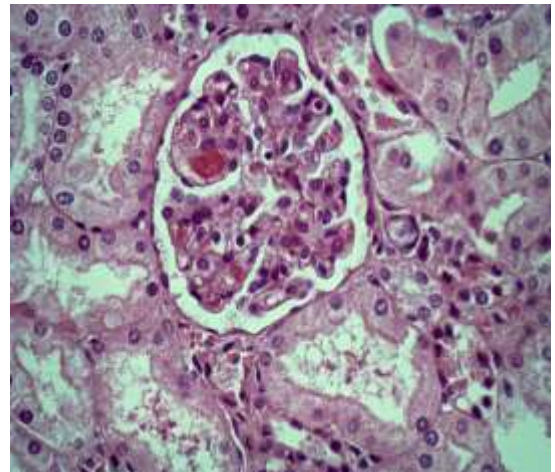
B



C

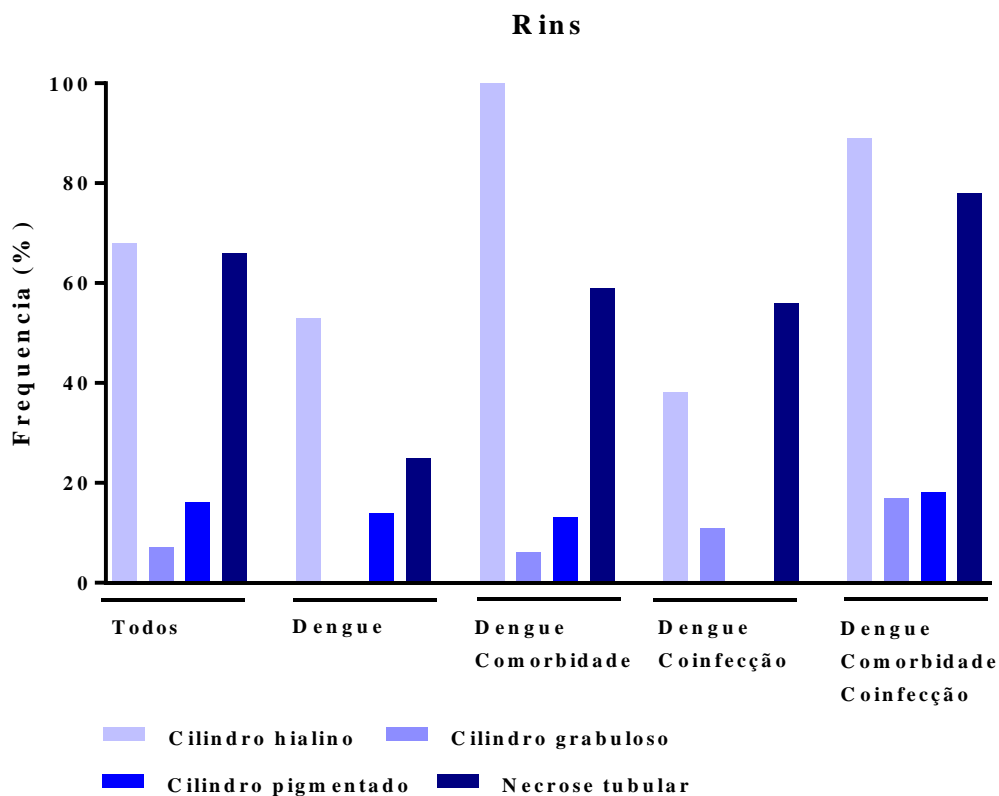


D



Cilindros hialinos 80/117 (68 %), granulosos 9 /117 (7 %) e pigmentados 17/117 (15 %) (Figura 24B) também estavam presentes, associados ou não a alterações glomerulares. Alterações morfológicas consistentes com glomerulonefrite difusa aguda (GNDA) estava presente em 2 casos (Figura 24C). Infiltrado inflamatório monocitário intersticial estava frequentemente associado a cicatrizes fibrosas na cortical dos órgãos. Nefrite túbulo-intersticial aguda estava presente em 6 casos. No grupo Dengue, observou-se que 53% dos casos apresentavam cilindros hialinos e 25% estavam associados à necrose tubular aguda. Já nos grupos que tinham comorbidades associadas, Dengue/Comorbidade e Dengue/Comorbidade/Coinfecção, a frequência destas alterações foi duas vezes maior (Figura 25).

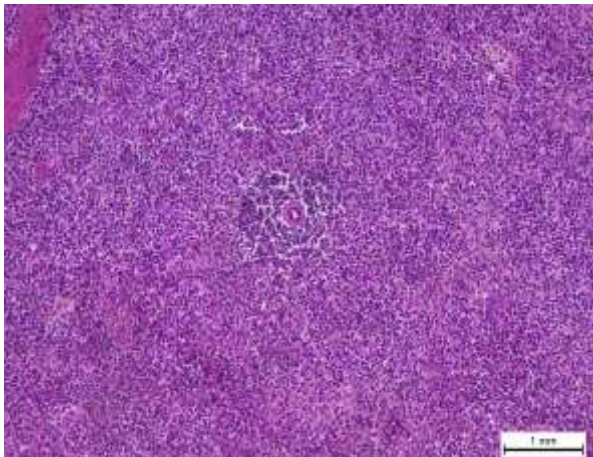
Figura 25. Achados histológicos dos rins de óbitos de dengue confirmados, Ceará, Brasil, em 2011 e 2012.



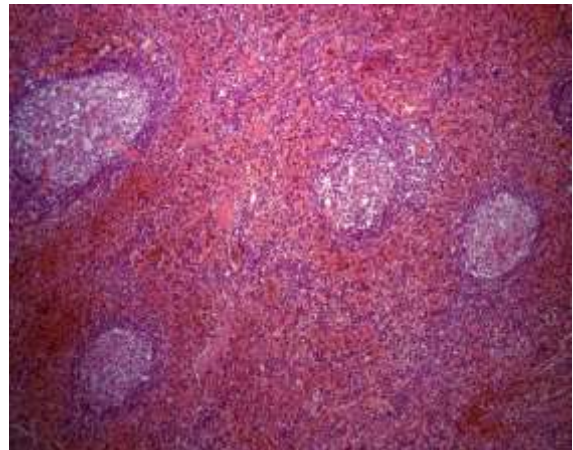
Baço - O estudo histopatológico de 108 amostras do baço mostrou congestão e edema moderado a acentuado, na maioria dos casos. Hemorragias proeminentes estavam presentes em 10% dos casos. Alterações parenquimatosas notáveis foram atrofia dos folículos linfóides, com hipoplasia de linfócitos 65/108 (60%) (Figura 26 A), hiperplasia da zona do manto folicular 26/108 (24%), caracterizada pela presença de alterações reativas, presença de linfoblastos e imunoblastos e hipoplasia dos centros germinativos. Raros casos apresentavam linfócitos reativos invadindo a zona subendotelial das veias trabeculares e a trama conjuntiva. Observou-se hiperplasia e necrose de células reticulares no centro dos folículos em 13/108 (12%), principalmente em crianças (Figura 26 B, C e D).

Figura 26. Baço com hipoplasia folicular (A). Aparente hiperplasia folicular (B). Hiperplasia de células reticulares (C e D).

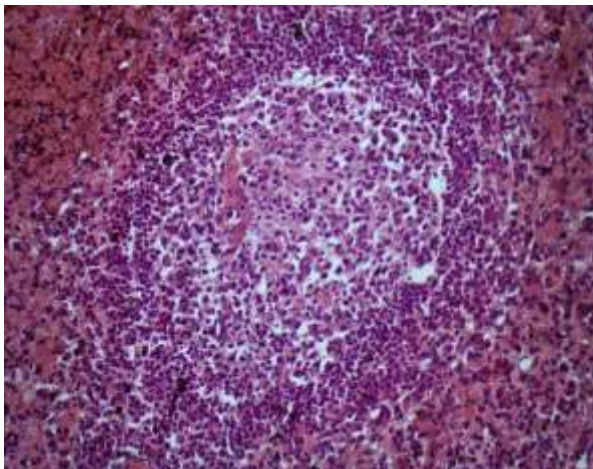
A



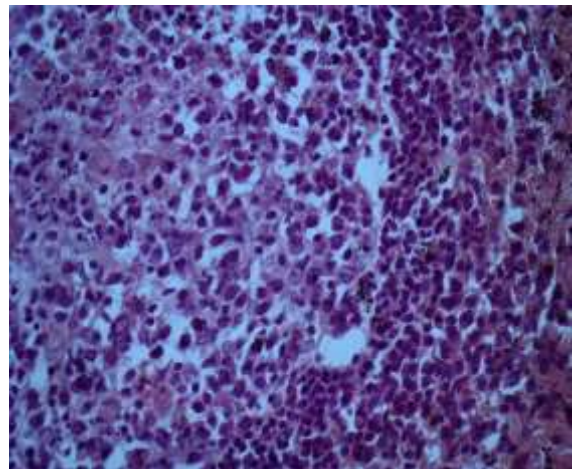
B



C



D



Hiperplasia dos linfócitos da polpa branca, associada a moderada congestão da polpa vermelha, foi observada em 12 casos e hemofagocitose em dois casos, material proteico fibrilar no centro dos folículos em 11/108 (10%). A polpa vermelha mostrava marcado alargamento de cordões de Billroth, repletos de hemácias, células mononucleares e linfoblastos em 47 casos. Aspectos dentro da normalidade em nove casos.

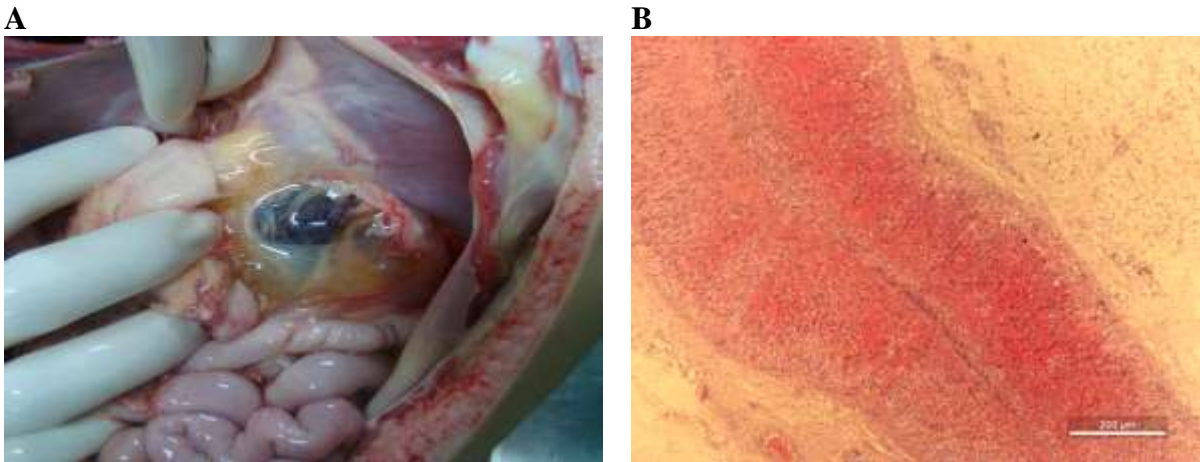
Esplenomegalia foi encontrada em 29/108 (27%) casos. O baço era muito friável e a superfície de corte vermelho-vinhosa, não se distinguindo o pontilhado folicular. Uma criança, que não tinha história de trauma, apresentou ruptura espontânea da cápsula e consequente hemoperitônio, que foi a causa da morte. Testes para afastar mononucleose infecciosa foram negativos.

Trato digestivo – O tubo digestivo mostrou focos de hemorragia moderada na parede em aproximadamente 16% deles (Figura 14B).

Os achados histopatológicos mais frequentes foram congestão e edema. Nos grupos Dengue/Comorbidades e Dengue/Comorbidade/Coinfecção, todos os casos, a exceção de um, apresentavam gastrite crônica inespecífica de leve a moderada. Raros apresentavam necrose isquêmica da superfície da mucosa. Nenhum caso apresentava úlceras da mucosa. As alterações se repetiram no intestino delgado e nos cólons. Hiperplasia acentuada do tecido linfoide foi um achado frequente.

Adrenais - Examinadas seções de glândulas adrenais de 39 casos, foi observado acentuado edema e congestão na maioria, e em 71% havia pequenos focos de hemorragia, grandes focos em 31% (Figura 14B). Observou-se hemorragia extensa, compatível com o aspecto morfológico encontrado na Síndrome de Waterhouse-Friederichsen em 3 casos (Figura 27A e B). Células epiteliais com acentuada acidofilia citoplasmática e núcleos picnóticos, como os corpos acidófilos descritos no fígado, foram vistas em alguns casos. Um caso apresentava acentuada vacuolização citoplasmática difusa. Discreto infiltrado monocitário foi observado na camada medular em sete casos.

Figura 27. Aspecto macroscópico da região retroperitoneal. Edema intersticial e hemorragia da adrenal (A). Corte histológico da adrenal – hemorragia (HE) (B).



Músculo esquelético - Edema intersticial estava presente em 100% (4/4) amostras; pequenos focos de hemorragia em 75% (3/4); rabdomiólise em 50% (2/4) (Figura 24A); sendo um deles com sorologia positiva para leptospirose. Infiltrado linfomononuclear discreto e vacuolização nuclear em 25% (1/4).

Sistema vascular - Alterações vasculares (veias e artérias) e perivasculares foram analisadas principalmente nas secções de encéfalo, pulmões, coração e rins. Edema perivascular estava presente em todos os órgãos avaliados, no tecido conectivo intersticial, e foi mais acentuado nos casos com comorbidades associadas.

Caracteristicamente, pequeno número de hemácias (diapedese) estava presente nas áreas de edema e eram mais evidentes no encéfalo e nas meninges. Tumefação de células endoteliais, picnose nuclear e infiltrado celular perivascular de mononucleares foi predominantemente observado nos pulmões. Material fibrinóide foi visto raramente em focos nas paredes de arteríolas esplênicas e renais.

Alterações associadas a comorbidades declaradas, ou não, tais como aterosclerose coronariana, aórtica e de artérias cerebrais, hiperplasia endotelial e esclerose arteriolar também estavam presentes. Um caso apresentava aneurisma aterosclerótico da aorta, com ruptura no decurso do quadro infeccioso agudo.

Causa de Morte / evento terminal

As causas de morte (causa imediata do óbito) registradas com maior frequência pelos patologistas nas Declarações de Óbito foram insuficiência respiratória aguda (47,1%) e choque (33,8%) (Tabela 14).

Tabela 14. Causa imediata do óbito dos 121 casos de dengue confirmados, autopsiados no SVO, durante os anos de 2011 e 2012 no Ceará, Brasil.

Causa imediata da morte	Nº	%
Insuficiência respiratória	57	47,1
Choque séptico	16	13,2
Choque hipovolêmico	12	9,9
Anóxia central	10	8,3
Choque SOE	10	8,3
Disfunção de múltiplos órgãos	6	5,0
Choque cardiogênico	2	1,7
Choque metabólico	1	0,8
Insuficiência hepática	1	0,8
Indeterminada	6	5,0
Total	121	100,0

7. DISCUSSÃO

O SVO detectou 90 óbitos por dengue que não tiveram suspeita clínica. Contribuiu para o aumento de cinco vezes na taxa de mortalidade por dengue, sugerindo que a subnotificação de óbitos pode ser grande em locais onde não há esse serviço implantado e funcionando em articulação com a vigilância epidemiológica e laboratório de saúde pública.

Em áreas endêmicas, a sensibilização dos profissionais de saúde para considerar a hipótese diagnóstica de dengue nos quadros febris agudos pode conduzir a melhorias na assistência reduzindo os óbitos.

Para a maioria dos casos não havia registro de estadiamento clínico e de hidratação adequada. Recente estudo no Brasil relatou deficiências na observação dos protocolos de manejo clínico da doença, no estadiamento correto dos casos e não utilização dos resultados dos exames clínicos em tempo oportuno (FIGUEIRÓ *et al*, 2011). Esses fatores podem ter contribuído para a alta taxa de letalidade por dengue. Essas mesmas limitações foram descritas em uma revisão realizada em diferentes países (GUHA-SAPIR & SCHIMMER, 2005).

A letalidade por FHD/SCD no Ceará nos anos de 2011 e 2012 foi de 7,5 e 17,9; com 13 e 12 óbitos confirmados, respectivamente. Por conta da sensibilidade do SVO-RF, a taxa de mortalidade por dengue passou de 0,154 para 0,780/100.000 habitantes em 2011 e de 0,142 para 0,651/100.000 habitantes no ano de 2012, aumentando 5,1 e 4,5 vezes, respectivamente. A estreita relação com o LACEN-CE, que atendeu prontamente as recomendações do MS, acatando as solicitações do SVO-RF e utilizando todas as técnicas disponíveis para confirmar a presença do vírus, de seu RNA e/ou de seus antígenos no material biológico encaminhado (ARAUJO *et al*, 2011), também contribuiu substancialmente para esses resultados. Depreende-se dessa observação que, em regiões onde não existe serviço de verificação de óbitos funcionando integrado às ações de vigilância, a possibilidade de subnotificação dos óbitos pode ser mais elevada. Por outro lado, talvez justifique, em parte, as taxas de mortalidade por dengue mais elevadas na região Nordeste, quando comparadas a outras regiões do Brasil (MORAES *et al*, 2013).

Entre as 214 autópsias realizadas, 62,3% foram confirmadas por pelo menos uma das técnicas utilizadas sendo que a realização do teste de NS1, a partir do líquido coletado durante as autópsias, contribuiu para o aumento da positividade desta técnica (ARAUJO *et al*, 2011), fato similar foi registrado em Porto Rico (TOMASHEK *et al*, 2012).

Houve redução na faixa etária dos óbitos confirmados, mesmo considerando apenas dois anos. Entretanto, observamos que a suspeita clínica de dengue foi maior em pessoas maiores de 16 anos de idade; fato preocupante, considerando que há uma tendência de redução da faixa etária dos casos graves e óbitos por dengue no Brasil. Por outro lado, destacamos também o grande número de óbitos entre pessoas com mais de 60 anos de idade como ocorrido em Singapura (LYE *et al*, 2010).

Convulsão estava presente em 34,9% dos óbitos confirmados, corroborando com os achados de Araújo e colaboradores (2012) e alertando para a importância dessa manifestação clínica nos casos mais graves. Por outro lado, a febre, que é critério de suspeição de dengue na maior parte dos países, só foi relatada em 87% dos óbitos confirmados. Esse fato já tem sido referido em outras epidemias e maiores estudos devem ser realizados para melhorar o entendimento da patogênese dos casos de dengue sem febre (CAVALCANTI *et al*, 2010; ARAUJO *et al*, 2012). A maioria dos trabalhos sobre dengue parte dos critérios de suspeição que incluem a presença de febre. Isso pode contribuir para uma percepção equivocada ou limitada de todos os óbitos, já que temos comprovadamente óbitos por dengue que não apresentaram febre, principalmente em crianças e idosos.

A maior parte dos óbitos confirmados apresentou alguma comorbidade (72,2%) como relatado em Singapura (LYE *et al*, 2010; LEO *et al*, 2011; THEIN *et al*, 2013). A presença de algumas dessas comorbidades como problemas cardíacos e renais foram apontados como fatores de risco para óbito (THEIN *et al*, 2013). Entretanto, não foi possível avaliar esse aspecto nesse trabalho por que partimos de autópsias e não de casos de dengue. É preciso entender melhor a importância dessas comorbidades para evolução mais grave dos pacientes com dengue e novos estudos precisam ser estimulados.

Importante ressaltar as dificuldades, impostas pelos familiares, para realização de autópsias em pessoas idosas. O procedimento costuma ser negligenciado pelos profissionais de saúde envolvidos com a sensibilização dos familiares, frequentemente declarando a senilidade como causa de morte. Devido ao elevado índice de comorbidades e uso de medicamentos, o idoso compõe grupo de risco para desenvolvimento de formas graves e potencialmente fatais; apresenta doença atípica, mais grave, com maior tempo de hospitalização, maior possibilidade de adquirir coinfeções, e nem sempre se enquadram na definição de caso da OMS (1997) (ROWE, 2014).

As coinfeções também foram muito prevalentes neste estudo, assim como em estudos anteriores (LAHIRI *et al*, 2008; TOMASHEK *et al*, 2012). As três principais causas imediatas de óbitos declaradas pelo SVO foram insuficiência respiratória, choque séptico e choque hipovolêmico; sendo semelhante aos óbitos ocorridos em 2010 na Tailândia (LUMBIGANON *et al*, 2012). Estudos envolvendo o papel da infecção dengue na imunidade dos infectados podem ajudar na compreensão da alta prevalência de infecções bacterianas associadas. Considerando a identificação predominante de enterobactérias nos nossos casos (dado não apresentado), pode-se supor que o vírus promova alterações na mucosa do tubo digestivo possibilitando disseminação dessas bactérias.

Alguns fatores podem dificultar a identificação da verdadeira causa básica do óbito. A pré-existência de comorbidades, algumas vezes de longa duração, muitas não diagnosticadas e não tratadas, em decorrência de deficiências na assistência básica de saúde, na ausência de informações clínicas precisas, podem dificultar a avaliação das causas de morte, principalmente em pessoas mais idosas. A não percepção oportuna dessas comorbidades contribuiu para mortalidade por dengue na Tailândia (LUMBIGANON *et al*, 2012).

O envolvimento hepático na dengue é demonstrado por hepatomegalia e níveis de transaminases elevados (ROTHMAN; ENNIS, 1999; TRUNG *et al.*, 2010). Insuficiência hepática tem sido relatada como uma das causas de encefalopatia e mortes causadas pelo vírus dengue (NGUYEN; NGUYEN; TIEU, 1997).

Neste trabalho foram analisadas 114 amostras de fígado revelando alterações morfológicas variadas, de diferentes intensidades, representadas, principalmente, por esteatose, degeneração hidrópica de hepatócitos e de células de Kupffer, morte de células isoladas manifestadas, morfológicamente, pela presença de corpúsculos hialinos, como os vistos na febre amarela (LIMONTA *et al.*, 2007) e/ou necrose, predominantemente mediozonal, de grupos de hepatócitos, (BHAMARAPRAVATI, TUSHINDA AND BOONYAPAKNAVIK, 1967; HUERRE *et al*, 2001; AYE *et al.*, 2014), alterações provavelmente decorrentes da ação viral direta ou da resposta imunológica à presença do vírus (MARIANNEAU *et al.*, 1998; SENEVIRATNE; MALAVIGE; SILVA, 2006; SUNG *et al.*, 2012). Em alguns casos, linfócitos e neutrófilos permeavam os sinusóides, como visto na hepatite aguda reacional (81%), possivelmente decorrente de lesão da mucosa do tubo digestivo causada pelo vírus e translocação bacteriana para o fígado e superposição do quadro infeccioso bacteriano ao da hepatite viral (IRWIN & CERRA, 1999; SERUFO, 2000). Células inflamatórias também foram vistas nos espaços porta em 91% das amostras.

A lesão hepática pode ter repercutido em maior ou menor grau nos distúrbios da hemostasia (TRUNG *et al.*, 2010), manifestados clinicamente por grandes hemorragias, principalmente gastrointestinais. A interpretação destas alterações, contudo, foi grandemente prejudicada em virtude da escassez de dados clínico-laboratoriais relacionados a evolução dos casos. Alguns casos apresentavam comprometimento hepático severo associado, com elevação de transaminases e necrose hepatocitária extensa, que pode ter contribuído para as manifestações neurológicas como relatado por Kho e colaboradores (1981) que descreve sinais e sintomas compatíveis com síndrome de Reye em dois pacientes pediátricos com SCD, em Jakarta.

Manifestações clínicas indicativas do comprometimento do SNC mais prevalentes foram irritabilidade e agitação, rebaixamento do sensório e convulsão. Essas manifestações podem ser reflexo do extravasamento de plasma e de hipoxemia decorrente do choque, determinando edema encefálico, achatamento de giros e apagamento de sulcos, com aumento da pressão intracraniana e herniação de amígdalas cerebelares.

O comprometimento inflamatório foi identificado em 44% dos casos e foi representado por meningite, encefalite e meningoencefalite.. No grupo Dengue, encefalite aparece em todos os casos. Um dos casos apresentou meningite purulenta. A paciente era asmática e diabética. A doença evoluiu por nove dias, dos quais dois, em ambiente hospitalar com queixa de febre e cefaleia de agravamento progressivo, rebaixamento do sensório e óbito. Cultura do LCR não isolou bactérias; foi identificado DENV-1 por isolamento viral em cultura de células.

Há, na literatura, diversos relatos de casos de pacientes com FHD e sintomas neurológicos, considerados como manifestações incomum (KHO *et al* 1981; SOLOMON *et al* 2000; PANCHAROEN & THISYAKORN, 2001).

O envolvimento do sistema nervoso central em DC e FHD sempre foi considerado secundário ao distúrbio da permeabilidade vascular e sequente extravasamento de fluidos, edema cerebral, hipoperfusão, distúrbio eletrolítico, insuficiência hepática e / ou comprometimento renal (LUM *et al*, 1996). Cam (2001), em estudo prospectivo de caso-controle, no Vietnã, relata encefalopatia associada a dengue em 0,5% dos pacientes internados com dengue hemorrágica e uma taxa de mortalidade de 22% entre as crianças com encefalopatia.

O vírus dengue não é considerado neurotrópico. Contudo, antígenos virais têm sido identificados no SNC humano (MIAGOSTOVICH *et al*, 1997; RAMOS *et al.*, 1998; ARAÚJO *et al*, 2011). A presença do vírus também tem sido evidenciada por isolamento viral e RT-PCR em amostras de líquido (CHEN *et al*, 1991). Estudando casos fatais humanos Rosen (1999), contudo, não evidenciou a replicação do vírus no cérebro.

Dos 121 óbitos envolvidos neste estudo foi possível identificar a presença do vírus dengue por isolamento viral em sete amostras de líquido. Puccioni-Sohler e colaboradores (2012, 2013) observa que as manifestações neurológicas relacionadas a infecções por dengue tem sido relatadas com maior frequência e “aparecem como um desafio para a prática médica.”

A alta prevalência de sinais e sintomas neurológicos associada a presença de encefalite e meningoencefalite nos óbitos aqui estudados pode ser um indicativo de que o neurotropismo do vírus dengue possa estar sendo subestimado e seja determinante para a evolução desfavorável dos doentes, como relatado por Araújo e colaboradores (2012b), em pacientes com e sem evolução fatal.

Outros estudos são necessários para avaliar o comprometimento neurológico da infecção pelo DENV em pacientes portadores de comorbidades, como os aqui considerados, tendo em vista que observamos maior magnitude das lesões morfológicas nesses casos. Sobretudo, é importante que, em áreas endêmicas, os clínicos considerem a possibilidade de dengue em pacientes com doença febril aguda associada a manifestações neurológicas.

Insuficiência respiratória foi responsável por 47% das causas de morte registradas nas declarações de óbitos. Edema intra-alveolar foi observado em 100% dos casos confirmados e hemorragia em 79%, com intensidades variáveis (BHAMARAPRAVATI, TUSHINDA AND BOONYAPAKNAVIK, 1967; BASÍLIO-DE-OLIVEIRA *et al*, 2005). No modelo experimental, Chen (2007) demonstrou que carga viral alta, infiltração de macrófagos e produção de TNF α , nos tecidos, eram eventos importantes na ocorrência de hemorragia.

Os grupos com comorbidade e/ou coinfeção apresentaram maior gravidade, com ocorrência de membranas hialinas, um dos indicativos morfológicos de dano alveolar difuso. Bronquiolite discreta foi encontrada em 73% dos casos. Um dos casos deste estudo apresentou bronquiolite aguda grave com necrose do epitélio e testes para diagnóstico diferencial confirmaram coinfeção com vírus Influenza A(H1N1) pdm09.

No grupo Dengue, pneumonite intersticial foi a condição inflamatória mais prevalente nos pulmões, acometendo 89% dos casos. Achados semelhantes foram descritos previamente (BHAMARAPRAVATI, TUSHINDA AND BOONYAPAKNAVIK, 1967; PÓVOA *et al.*, 2014) e possivelmente correlaciona-se com a presença do vírus em pneumócito tipo II, células endotelial capilar e macrófagos alveolares (JESSIE *et al.*, 2004; BASÍLIO-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2005). Póvoa e colaboradores (2014), em recente publicação envolvendo óbitos por dengue, observou evidências de replicação viral em todos os tipos celulares.

O envolvimento cardíaco clinicamente relevante na dengue é incomum e nem sempre fatal (PROMPHAN *et al.*, 2004; KULARATNE *et al.*, 2007; WICHMANN *et al.*, 2009; SALGADO *et al.*, 2009; CAVALCANTI *et al.*, 2010). Miocardite por dengue é uma causa presumível para os sintomas cardíacos, mas é raramente diagnosticada durante a vida (WEERAKOON *et al.*, 2011). Neste estudo, miocardite estava presente em 43% dos casos confirmados. No grupo Dengue, ocorreu em 38% dos óbitos, no entanto, na presença de comorbidade sua frequência elevou para 65%.

A caracterização clínica de miocardite não foi considerada neste estudo, devido à deficiência de informes clínicos constantes em prontuários e fichas de investigação. Estes achados podem ter sido superestimados, por se tratar de casos de óbito. Contudo, a prevalência e magnitude das lesões cardíacas nos leva a considerá-las importantes na fisiopatologia da evolução fatal da dengue. Esse fato aponta para necessidade da avaliação da função cardíaca, em casos de dengue grave, para prevenir os óbitos.

Nos rins, o comprometimento foi muito variável, sendo observado desde lesões leves, como congestão, edema, tumefação das células tubulares, até o quadro de rins de choque. Cilindros hialinos, indicativo de lesão no endotélio capilar glomerular, foram observados em 68% dos óbitos. Proteinúria transitória tem sido descrita na maioria dos pacientes com dengue, variando de 30% a 75%. Os distúrbios renais ocorrem durante ou imediatamente após a infecção por dengue (LIZARRAGA & NAYER, 2014).

Foram observados dois casos com glomerulonefrite difusa aguda. Vale salientar a detecção de cilindros pigmentados (15%) indicativos de hemólise/rabdomiólise, como descrito previamente (UTHAMALINGAM *et al.*, 2013). Outro achado que chamou atenção foi a presença de alterações de células tubulares com características morfológicas sugestivas de morte por apoptose em alguns casos, a maioria descamadas no lúmen tubular. Jessie e colaboradores (2004) detectaram DENV nas células dos túbulos renais, fato que pode ter implicação na ocorrência deste tipo de lesão da célula epitelial tubular.

Necrose isquêmica do epitélio tubular, acometendo 67% dos casos, como visto nos quadros de choque, são decorrentes da hipoxemia gerada pelas alterações hemodinâmicas. Achados semelhantes foram descritos na literatura (WIWANITKIT, 2005a,b).

Considerando a presença de cilindros hialinos como indicador de lesão glomerular, observou-se que ocorreu em 53% dos casos do grupo Dengue e que sua prevalência aumenta significativamente na presença de comorbidade e/ou coinfeção.

As formas graves de dengue caracterizam-se por sua alta mortalidade associada às complicações hemorrágicas, extravasamento plasmático, choque, insuficiência hepática e coagulação intravascular disseminada (GUBLER, 1998).

Neste estudo, insuficiência respiratória foi o evento terminal (causa imediata de óbito), registrado com maior frequência nas declarações de óbito dos casos suspeitos de dengue, refletindo o grave comprometimento do sistema respiratório evidenciado, clinicamente, pela ocorrência de desconforto respiratório e dispnéia em mais de 80% dos casos.

Levando-se em conta as alterações anatomopatológicas, ressalta-se que o pulmão sediou o maior número de fenômenos hemorrágicos relevantes, muitas vezes associados a tromboembolismo e infarto, reflexo de distúrbios da hemostasia associados a coagulopatia. O pulmão também foi sítio de infecções bacterianas graves, com predomínio de enterobactérias, como relatado por (ARAÚJO *et al.*, 2010). Achados semelhantes foram relatados por Arismendi-Morillo e colaboradores (2011), em um estudo de oito casos fatais, na Venezuela, com comprometimento pulmonar grave e quadro de insuficiência respiratória aguda, cursando com dano a outros órgãos, importante para a evolução fatal em todos os casos.

Pneumonite intersticial, provavelmente decorrente de ação direta do DENV, pode estar implicada no quadro de insuficiência respiratória aguda, principalmente nas crianças, onde se manifestou com maior intensidade, neste estudo, algumas vezes cursando com quadro histomorfológico de dano alveolar difuso. Um estudo de óbitos em adultos com FHD/SCD, em Singapura (ONG, 2007) mostrou padrão radiológico de doença intersticial em 71% dos casos, 57% deles tendo SARA como causa da morte. A alta prevalência de tabagistas neste estudo (30%) pode ser um agravante para o comprometimento pulmonar.

Além disso, a alta prevalência de comorbidades envolvendo alterações cardiovasculares pode ter contribuído para a identificação de edema agudo de pulmão como evento terminal.

Choque tem sido descrito como a causa mais comum de óbito pelas formas graves da dengue (SUCHITRA *et al.*, 2005). Neste estudo, o choque foi decorrente de grave extravasamento de plasma, hemorragias severas, principalmente do trato digestivo (choque hipovolêmico), comprometimento do coração manifestado morfológicamente por miocardite e necrose de cardiomiócitos, culminando em falência cardíaca (choque cardiogênico). A associação com infecções bacterianas, principalmente por Gram negativos, está implicada no desenvolvimento de choque séptico. Disfunção de múltiplos órgãos relatada em 6 casos pode estar associada a choque prolongado.

A autópsia realizada pelo SVO-RF contribuiu de maneira efetiva para o fechamento dos casos de Febre Hemorrágica do Dengue (FHD) que não contemplavam todos os critérios exigidos pela definição de casos da OMS (WHO, 1997). Fato semelhante foi referido em Porto Rico (TOMASHEK *et al.*, 2012). Trabalho com 13 autópsias de pacientes jovens com dengue relatou 100% de trombocitopenia (SAW *et al.*, 2014). Entretanto, é importante destacar que nesse caso, só foram consideradas autópsias de pacientes que preenchiam, previamente, os critérios para FHD, fato que pode subestimar o número de óbitos por dengue já que não foram encerrados com esse diagnóstico aqueles que não atenderam aos critérios de 1997. Essa é a maior dificuldade de comparação com os achados desse estudo, já que o ponto de partida foi a autópsia e não a confirmação clínica e epidemiológica do caso como FHD/SCD.

Entre os 121 óbitos confirmados, 106 (87,6%) não foram encerrados como FHD/SCD por não alcançarem todos os critérios exigidos pela classificação (WHO, 1997), sugerindo, mais uma vez, sua baixa sensibilidade para fechamento dos casos graves (GUTIÉRREZ *et al.*, 2013; CAVALCANTI *et al.*, 2014; DE ANDRADE *et al.*, 2014; MACEDO *et al.*, 2014; LIMA *et al.*, 2014) e apontando para necessidade de adotar a classificação proposta em 2009 (BALMASEDA, 2009). A deficiência na vigilância e fechamento dos casos se deu, provavelmente, por conta da suspeita de dengue ter ocorrido somente após o óbito, prejudicando a busca ativa de informações oportunas e suficientes e/ou pela não existência de exames laboratoriais necessários para cumprir os critérios da OMS, já que dengue não foi suspeitada e muitos morreram antes de chegar ao hospital. Esse fato também foi relatado em outras epidemias ocorridas no Brasil (MONTENEGRO *et al.*, 2006; CAVALCANTI *et al.*, 2010; LIMA *et al.*, 2013).

Considerando a classificação da OMS de 1997, apenas 15 (7,0%) óbitos foram encerrados como FHD/SCD. Os demais não preencheram os critérios para encerramento como FHD/SCD e foram encerrados como DCC. Todos os óbitos investigados e encerrados como FHD/SCD e DCC seriam encerrados como dengue grave, se usada a nova classificação proposta pela OMS em 2009.

A adoção da classificação OMS de 2009 poderá contribuir para melhorar a comparação dos casos entre diferentes países, já que se mostrou mais sensível para captar os casos graves e, em particular neste caso, os óbitos por dengue (GUTIÉRREZ *et al*, 2013; LIMA *et al*, 2013; CAVALCANTI *et al*, 2014). Faz-se necessária uma avaliação criteriosa da nova classificação do ponto de vista dos óbitos suspeitos, na perspectiva de sua universalização. Isso poderá favorecer sua utilização e a comparação entre diferentes cenários epidemiológicos.

É fundamental perceber que a literatura mostra diversos estudos de óbitos por dengue sempre considerando casos de FHD. No presente estudo discute-se óbitos e autópsias de pacientes com dengue que não preencheram os critérios para encerramento por FHD/SCD e muitos sequer foram considerados clinicamente. Esses casos normalmente são considerados manifestações atípicas e são publicados como relatos de casos (SOUZA *et al*, 2004; GULATI *et al*, 2007; LING *et al*, 2007; SOUZA *et al*, 2007).

Acreditamos que estejam ocorrendo óbitos relacionados com dengue, não diagnosticados, em locais onde não há SVO. Existindo, não é sensível para a importância de seu papel em relação aos agravos de notificação em geral, e dos óbitos por dengue, em particular, exaurindo as possibilidades de diagnóstico desses agravos, articulado com a vigilância epidemiológica e com o suporte laboratorial dos LACEN. A baixa sensibilidade para captação dos óbitos em unidades de saúde já foi apontada recentemente em outro estudo realizado no Brasil (MORAES, 2009).

Essa possibilidade de detecção de um maior número de óbitos justifica, em parte, porque o Ceará apresenta letalidade tão elevada, quando comparada a outros estados brasileiros e até outros países (ONG, 2007). Entretanto, é complicado comparar taxas de letalidade por dengue de diferentes países já que não há consenso na literatura sobre qual a melhor forma de calcular (GUHA-SAPIR & SCHIMMER, 2005; TEIXEIRA *et al*, 2013).

A implantação, melhoria das condições de trabalho e aproximação com a vigilância epidemiológica pode contribuir para que o SVO identifique novos óbitos por dengue que não estão sendo detectados pelas unidades de saúde. Essa possibilidade é reforçada, principalmente, onde a doença tem uma longa série histórica de casos, cocirculação de diferentes sorotipos virais e, conseqüentemente, apresenta risco elevado de evolução para formas graves e manifestações clínicas não usuais (TEIXEIRA *et al*, 2013).

Reconhecemos a existência de lacunas nos conhecimentos epidemiológicos da dengue no Brasil. Isso ocorre, em parte, devido à deficiência de uma vigilância passiva; como ocorre em outros países. Desta forma, acreditamos que a vigilância da dengue no Brasil subestima a verdadeira mortalidade por dengue. Com a implementação dessa parceria entre vigilância, SVO e laboratório foi possível captar um maior número de óbitos por dengue e só assim, conhecer o real perfil dos óbitos por dengue; pois são incluídas as formas não usuais, aqueles que apresentaram comprometimento importante de órgãos e que levaram ao óbito sem suspeita clínica da doença.

Desta forma, é importante a implementação de SVO em locais onde os mesmos não existam e uma maior articulação entre SVO, vigilância e laboratório onde o serviço já existe. Isso poderá ampliar a captação de óbitos por dengue que, de alguma forma, foram negligenciados pelos sistemas de saúde e favorecer uma melhoria nas condições de atendimento aos casos graves.

Principais dificuldades e limitações do estudo

- Demora no encaminhamento e chegada dos corpos encaminhados ao SVO-RF decorrentes de inadequação dos fluxos de encaminhamento e ausência de transporte específico para o traslado;
- Autópsia não autorizadas pelos familiares;
- Dificuldades relacionadas com implantação das rotinas de autópsia e de coleta de material biológico para o diagnóstico de dengue no SVO-RF, por se tratar de procedimento envolvendo profissionais de diversas categorias diferentes, nem sempre motivados ou comprometidos com o projeto;
- Inadequação no manejo ou insuficiência de amostras biológicas para realização de todos os testes preconizados pelo MS, em alguns casos.
- Grande volume de autópsias e número reduzido de patologistas, técnicos e auxiliares para realização dos procedimentos;
- Dificuldades em conseguir informações retroativas dos casos em que a suspeita de dengue partiu do patologista. Alguns pacientes não tinham registro de entrada em unidades de saúde, o que limitava o acesso à informações clínicas ou laboratoriais (dados secundários);
- Dificuldades de comunicação entre os diversos sistemas de informação utilizados e pesquisados neste trabalho (Gerenciador de Ambiente Laboratorial-GAL, Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN, Sistema de Informação sobre Mortalidade-SIM);
- Diferenças de sensibilidade e especificidade dos diferentes testes diagnósticos e a garantia de coleta de forma adequada.
- Dificuldades para realização de autópsias em pessoas idosas por não autorização dos familiares e desconhecimento sobre a importância da autópsia pelos médicos assistentes;
- Possibilidade de subnotificação de outros óbitos positivos não suspeitos pelos serviços de saúde ou pelo SVO-RF.

8. CONCLUSÕES

- A abordagem do SVO-RF para os casos de óbitos associados a doença febril aguda foi determinante para o aumento de cinco vezes na taxa de mortalidade por dengue, com a confirmação de 90 óbitos que não haviam sido identificados pelos serviços de saúde
- A sensibilidade do SVO-RF elevou a taxa de mortalidade por dengue de 0,154 para 0,780/100.000 habitantes em 2011 e de 0,142 para 0,651/100.000 habitantes em 2012; aumento de 5,1 e 4,5 vezes, em 2011 e 2012, respectivamente.
- A vigilância da dengue no Brasil pode estar subestimando a verdadeira mortalidade pela doença.
- Fatores limitantes para a condução adequada dos pacientes podem ser considerados: a) não considerar a hipótese diagnóstica de dengue e b) não utilizar os recursos laboratoriais e de imagem disponíveis.
- A ausência de registros do estadiamento clínico e hidratação adequada para a maioria dos pacientes do estudo, em face de quadros clínicos graves, pode ter contribuído para a alta taxa de mortalidade.
- Comorbidades como hipertensão, cardiopatias e diabetes podem ter contribuído para a evolução fatal.
- Alta prevalência de coinfeções foi identificada com predomínio de infecções bacterianas e comprometimento respiratório.
- Alterações relacionadas ao aumento da permeabilidade vascular, manifestadas principalmente por derrames cavitários foram predominantes.
- Hemorragias ocorreram em menor intensidade, embora em alguns casos tenham sido determinantes para a morte.
- A maioria dos órgãos apresentava lesões parenquimatosas, destacando-se encefalite, pneumonite e miocardite, denotando o acometimento multissistêmico da dengue nos casos graves que evoluíram para óbito.
- Insuficiência respiratória e choque foram as principais causas de morte relatadas nas declarações de óbito.
- A nova classificação de casos proposta pela OMS, em 2009, e adotada em 2014 pelo MS, foi mais sensível para detectar os óbitos, passando de 9,1% (FHD) para 100% (Dengue grave).

- A integração entre as atividades do SVO-RF, LACEN-CE e NUVEP-CE permitiu a identificação, notificação, diagnóstico e confirmação dos óbitos por dengue grave no Ceará.

Considerações finais

Em áreas endêmicas, a sensibilização e atualização dos profissionais de saúde para a ocorrência de formas graves e manifestações atípicas de dengue, mesmo em períodos inter-epidêmicos, poderá contribuir para que a doença seja considerada como hipótese diagnóstica nos casos de doença febril aguda, levando a abordagens clínico-laboratoriais que propiciem condução adequada dos casos e conseqüente redução da mortalidade.

Acreditamos que a parceria entre SVO, LACEN e os núcleos de vigilância epidemiológica, incluindo os núcleos hospitalares, estabelecidas rotinas mínimas para uniformizar a gestão do trabalho e o fluxo de informações, constitui importante ferramenta para ampliar o conhecimento e preencher lacunas existentes sobre a epidemiologia e a fisiopatologia da dengue grave no Ceará, e no Brasil.

Não podemos esquecer, sob uma perspectiva mais ampla, que a finalidade maior das ações dos Serviços de Verificação de Óbito, no Brasil, é identificar as causas reais da morte, através da identificação de seus mecanismos fisiopatológicos, com autópsias realizadas por patologistas, contribuindo assim, para melhorias na gestão da saúde.

A concretização dessas ações só é possível com a sensibilização dos gestores e dos profissionais de saúde para a importância dos SVO.

Esperamos ter dado o primeiro passo.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, S. A.; MOREIRA, D. R.; VELOSO, J. M.R.; SILVA, J. O.; BARROS, V. L.S.R.; NOBRE, V. Fatal Staphylococcal Infection following Classic Dengue Fever. **Am J Trop Med Hyg** September 2010 vol. 83 no. 3 679-682.

ARAÚJO, F. M. C.; BRILHANTE, R. S. N.; CAVALCANTI, L. P. G.; ROCHA, M. F. G.; CORDEIRO, R. A.; PERDIGÃO, A. C. B.; SIDRIM, J. J. C. Detection of the dengue non-structural 1 antigen in cerebral spinal fluid samples using a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay. **Journal of virological methods**, v. 177, n. 1, p. 128-131, 2011.

ARAÚJO, F. M. C.; ARAÚJO, M. S.; NOGUEIRA, R. M. R.; BRILHANTE, R. S. N.; OLIVEIRA, D. N.; ROCHA, M. F. G.; SIDRIM, J. J. C. Central nervous system involvement in dengue A study in fatal cases from a dengue endemic area. **Neurology**, v. 78, n. 10, p. 736-742, 2012.

ARISMENDI-MORILLO, G.; MAURIELLO-RIVAS, C.; MALDONADO-REVEROL, M.; FERNÁNDEZ-ABREU, M.; LARREAL, M.; TORRES-NAVA, G.; ROMERO-AMARO, Z. Correlación clínico-patológica en casos fatales de dengue en Maracaibo, Venezuela. **Rev Cubana Med Trop**, Ciudad de la Habana, v. 63, n. 1, abr. 2011.

ASHBURN, P. M.; CRAIG, C. F. Experimental Inverstigations Regarding the Etiology of Dengue Fever. **Journal of infectious Diseases**, v. 4, n. 3, p. 440-475, 1907.

AYE, K. S.; CHARNGKAEW, K.; WIN, N.; WAI, K. Z.; MOE, K.; PUNYADEE, N.; HALSTEAD, S. B. Pathologic highlights of dengue hemorrhagic fever in 13 autopsy cases from Myanmar. **Human pathology**, v. 45, n. 6, p. 1221-1233, 2014.

BALMASEDA, A.; HAMMOND, S. N.; PEREZ, L., TELLEZ, Y.; SABORIO, S. I.; MERCADO, J. C.; HARRIS, E. Serotype-specific differences in clinical manifestations of dengue. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 74, n. 3, p. 449-456, 2006.

BANCROFT, T. L. On the aetiology of dengue fever. **Austr Med Gaz**, v. 25, p.17-18, 1906

BANDYOPADHYAY, S.; LUM, L.; KROEGER, A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. **Tropical Medicine & International Health**, v. 11, n. 8, p. 1238-1255, 2006.

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

BASÍLIO-DE-OLIVEIRA, C. A.; AGUIAR, G. R.; BALDANZA, M. S.; *et al.* Pathologic study of a fatal case of dengue-3 virus infection in Rio de Janeiro, Brazil. **Braz Jo of Infect Dis**, v. 9, n. 4, p. 341-347, 2005.

BEATTY, M. E.; BEUTLS, P.; MELTZER, M. I.; *et al.* Health Economics of Dengue: A Systematic Literature Review and Expert Panel's Assessment. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, 84(3): 473–488, 2011.

BESSOF, K.; DELOREY, M.; SUN, W.; HUNSPERGER, E. Comparison of two Commercially Available Dengue Virus (DENV) NS1 Capture Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Using a Single Clinical Sample for Diagnosis Of Acute DENV Infection. **Clin. Vaccine Immunol.**, v. 15, p. 1513-1518, 2008.

BHAMARAPRAVATI, N.; TUCHINDA, P.; BOONYAPAKNAVIK, V. Pathology of Thailand haemorrhagic fever: a study of 100 autopsy cases. **Ann of Trop Med and Parasitol**, v. 61, n. 4, p. 500-510, 1967.

BHATT, S.; GETHING, P. W.; BRADY, O. J.; *et al.* The global distribution and burden of dengue. **Nature**, 2013.

BLACKSELL, S. D.; MAMMEN, M. P. Jr.; THONGPASEUTH, S.; *et al.* Evaluation of the Panbio dengue virus nonstructural 1 antigen detection and immunoglobulin M antibody enzyme-linked immunosorbent assays for the diagnosis of acute dengue infections in Laos. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 60, p. 43-49, 2008.

BORAWAKE, K.; PRAYAG, P.; WAGH, A.; DOLE, S. Dengue encephalitis. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v.15, n. 3, p. 190-193, 2011.

BRADY, O. J.; GETHING, P. W.; BHATT, S.; MESSINA, J. P.; BROWNSTEIN, J. S.; HOEN, A. G.; HAY, S. I. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 6, n. 8, p. e1760, 2012.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria n. 1.405, de 29 de junho de 2006**. Institui a Rede Nacional de Serviços de Verificação de Óbito e Esclarecimento da Causa Mortis (SVO). 2006

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise Situação de Saúde. **Saúde Brasil 2011: uma análise da situação de saúde**. Brasília, 2012. 444p.

BROWN, J. L.; WILKINSON, R.; DAVIDSON, R. N.; *et al.* Rapid diagnosis and determination of duration of viremia in dengue fever using a 95 reverse transcriptase polymerase chain reaction. **Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 90, p. 140-143, 1996.

CAM, B. V.; FONSMARK, L.; HUE, N. B. *et al.* (2001) Prospective case-control study of encephalopathy in children with dengue hemorrhagic fever. **Am. J. Trop. Med. Hyg** 65, 848–851

CAPRARA, A.; LIMA, J. W. D. O.; MARINHO, A. C. P.; CALVASINA, P. G.; LANDIM, L. P.; SOMMERFELD, J. Irregular water supply, household usage and dengue: a bio-social study in the Brazilian Northeast. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, p. S125-S136, 2009.

CAVALCANTI, L. P. D. G.; COELHO, I. C. B.; VILAR, D. C. L. F.; HOLANDA, S. G. S.; ESCÓSSIA, K. N. F. D.; SOUZA-SANTOS, R. Clinical and epidemiological characterization of dengue hemorrhagic fever cases in northeastern, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 4, p. 355-358, 2010.

CAVALCANTI, L. P.; VILAR, D.; SOUZA-SANTOS, R.; TEIXEIRA, M. G. Change in age pattern of persons with dengue, northeastern Brazil. **Emerging infectious diseases**, v. 17, n. 1, p. 132, 2011.

CAVALCANTI, L. P. D. G.; MOTA, L. A. M.; LUSTOSA, G. P.; FORTES, M. C.; MOTA, D. A. M.; LIMA, A. A. B.; MOURAO, M. P. G. Evaluation of the WHO classification of dengue disease severity during an epidemic in 2011 in the state of Ceara, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 109, n. 1, p. 93-98, 2014.

CEARÁ. Secretária da Saúde do Estado. Coordenadoria de Promoção e Proteção à Saúde. Núcleo de Vigilância Epidemiológica. Informe Semanal Dengue. Disponível em: <http://salasituacao.saude.ce.gov.br/index.php/publicações>. Acesso em 02/05/2014.

CHAMBERS, T. J.; HAHN, C. S.; GALLER, R.; RICE, C. M. Flavivirus genome organization, expression, and replication. **Annual Reviews in Microbiology**, v. 44, n. 1, p. 649-688, 1990.

CHAN, K. S.; CHANG, J. S.; CHANG, K.; *et al.* Effect of serotypes on clinical manifestations of dengue fever in adults. **Journ Microbiol, Immunol Infect**, v. 42, n. 6, p. 471-478, 2009.

CHEN, T. C.; PERNQ, D. S.; TSAI, J. J.; *et al.* (2004) Dengue Hemorrhagic Fever complicated with pancreatitis and seizure. **J. Form Med. Ass.** 103, 865–868.

CHUANSUMRIT, A.; CHAIYARATANA, W.; PONGTHANAPISITH, V.; TANGNARARATCHAKIT, K.; LENTWONGRATH, S.; YOKSAN, S. The use of dengue nonstructural protein 1 antigen for the early diagnosis during the febrile stage in patients with dengue infection. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 27, p. 43-48, 2008.

CORDEIRO, M. T. Laboratory diagnosis for dengue. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 54, p. 10-12, 2012.

CORDEIRO, M. T.; SCHATZMAYR, H. G.; NOGUEIRA, R. M. R.; OLIVEIRA, V. F. D.; MELO, W. T. D.; CARVALHO, E. F. D. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the State of Pernambuco, 1995-2006. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 6, p. 605-611, 2007.

CORDEIRO, M. T.; SILVA, A. M.; BRITO, C. A.; NASCIMENTO, E. J.; MAGALHÃES, M. C. F.; GUIMARÃES, G. F.; MARQUES, E. T. Characterization of a dengue patient

cohort in Recife, Brazil. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 77, n. 6, p. 1128-1134, 2007

DE ANDRADE, S. M. O.; HERKERT, C. M. M.; DA CUNHA, R. V.; RODRIGUES, M. D.; DA SILVA, B. A. K. A New Approach to Reducing Mortality from Dengue. **Open Journal of Clinical Diagnostics**, v. 4, p. 12-16. 2014

DESCLOUX, E.; MANGEAS, M.; MENKES, C. E.; *et al.* Climate-Based Models for Understanding and Forecasting Dengue Epidemics. **PLOS Negl Trop Dis**, v. 6, n.2, p. e1470, 2012.

DUONG, V.; LY, S.; ONG, S.; CGROEUNG, N.; TRY, P. L.; DEUBEL, V.; VONG, S.; BUCHY P. Variation of dengue NS1 antigen measured by commercial ELISA kit in various forms of dengue infections and assessment of the association between NS1 level and disease severity. **BMC Proceedings**, v. 5, p. 47, 2011.

DUSSART, P.; LABEAU, B.; LAGATHU, G.; LOUIS, P.; NUNES, M. R. T.; RODRIGUES, S. G.; STORCK-HERRMANN, C.; CESAIRE, R.; MORVAN, J.; FLAMAND, M.; BARIL, L. Evaluation of an Enzyme Immunoassay for Detection of Dengue Virus NS1 Antigen in Human Serum. **Clin. Vaccine Immunol.**, v. 13, p. 1185-1189, 2006.

DUSSART, P.; PETIT, L.; LABEAU, B.; BREMAND, L.; LEDUC A.; MOUA, D.; MTHEUS, S.; BARIL, L. Evaluation of Two New Commercial Tests for the Diagnosis of Acute Dengue Virus Infection Using NS1 Antigen Detection in Human Serum. **PloS Negl. Trop. Dis.**, v. 2 (e280), p. 1-9, 2008.

DUONG, V.; LY, S.; TRY, P. L.; TUISKUNEN, A.; ONG, S.; CHROEUNG, N.; BUCHY, P. Clinical and virological factors influencing the performance of a NS1 antigen-capture assay and potential use as a marker of dengue disease severity. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 5, n. 7, p. e1244, 2011.

DUSSART, P.; BARIL, L.; PETIT, L.; BENIGUEL, L.; QUANG, L. C.; LY, S.; COSTA VASCONCELOS, P. F. Clinical and Virological Study of Dengue Cases and the Members of Their Households: The Multinational DENFRAME Project. **PLoS Negl. Trop. Dis.** v. 6, n.1, p. e1482, 2012.

FIGUEIRÓ, A. C.; HARTZ, Z. M. D. A.; BRITO, C. A. A. D.; SAMICO, I.; SIQUEIRA FILHA, N. T. D.; CAZARIN, G.; CESSÉ, E. Â. P. Óbito por dengue como evento sentinela para avaliação da qualidade da assistência: estudo de caso em dois municípios da Região Nordeste, Brasil, 2008. **Cad Saúde Pública**, v. 27, p. 2373-85, 2011.

GRAHAM, H. (1903) The dengue: a study of its pathology and mode of propagation. **J Trop Med**: 209–214

GUBLER, D. J.; KUNO, G.; SATHER, G. E.; VELEZ, M.; OLIVER, A. N. D. A. Mosquito cell cultures and specific monoclonal antibodies in surveillance for dengue viruses. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 33, n. 1, p. 158-165, 1984.

GUBLER, D. J.; SATHER, G. Laboratory diagnosis of dengue and dengue hemorrhagic fever. In: A. Homma and J. F. Cunha (ed.), **Proceedings of the International Symposium on Yellow Fever and Dengue**, p. 291-322, 1988.

GUBLER, D. J.; CLARK, G. G. Dengue/dengue hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem. **Emerging infectious diseases**, v. 1, n. 2, p. 55, 1995.

GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Clinical microbiology reviews**, v. 11, n. 3, p. 480-496, 1998.

GUBLER, D. J.; MELTZER, M. In: CHAMBERS, T. J.; MONATH, T. P. (Ed.). **Advances in Virus Research**: Impact of dengue/dengue hemorrhagic fever on the developing world.[S.l.]: California Academic Press, 2003.

GUBLER, D. J. The changing epidemiology of yellow fever and dengue, 1900 to 2003: full circle? **Comparative immunology, microbiology and infectious diseases**, v. 27, n. 5, p. 319-330, 2004.

GUBLER, D. (2005) The emergence of epidemic dengue fever and dengue hemorrhagic fever in the Americas: a case of failed public health policy. **Rev Panam Salud Publica** 17(4): 221–224

GUBLER, D. J.; KUNO, G.; MARKOFF, L. Flavivirus. In: Knipe, D. M., Howley, P. M. *Fields Virology* 2007. Lippincott Williams & Wilkins. 5th ed. USA. Chapter 34: 1152-1252.

GUHA-SAPIR, D.; SCHIMMER, B. Dengue fever: new paradigms for a changing epidemiology. **Emerg Themes Epidemiol**, v. 2, n. 1, p. 1-10, 2005.

GULATI, S.; MAHESHWARI, A. Atypical manifestations of dengue. **Tropical Medicine & International Health**, v. 12, n. 9, p. 1087-1095, 2007.

GURUGAMA, P.; GARG, P.; PERERA, J.; WIJEWICKRAMA, A.; SENEVIRATNE, S. L. Dengue viral infections. **Indian journal of dermatology**, v. 55, n. 1, p. 68, 2010.

GUTIÉRREZ, G.; GRESH, L.; PÉREZ, M. Á.; ELIZONDO, D.; AVILÉS, W.; KUAN, G.; HARRIS, E. Evaluation of the diagnostic utility of the traditional and revised WHO dengue case definitions., **PLoS Negl. Trop. Dis.** v. 7, n. 8, p. e2385, 2013.

GUZMÁN, M. G.; KOURI, G. Dengue: an update. **The Lancet infectious diseases**, v. 2, n. 1, p. 33-42, 2002.

GUZMÁN, M. G.; KOURÍ, G. Dengue diagnosis, advances and challenges. **International journal of infectious diseases**, v. 8, n. 2, p. 69-80, 2004.

GUZMÁN, M. G. Deciphering dengue: the Cuban experience. **Science**, v. 309, n. 5740, p. 1495-1497, 2005.

HALSTEAD, S. B. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. **Science**, v. 239, n. 4839, p. 476-481, 1988.

HALSTEAD, S. B. Dengue. **The Lancet**, v. 370, n. 9599, p. 1644-1652, 2007.

HAMMOND, S. N.; BALMASEDA, A.; PEREZ, L.; TELLEZ, Y.; SABORIO, S. I.; MERCADO, J. C.; HARRIS, E. Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 73, n. 6, p. 1063-1070, 2005.

HANG, V. T.; NGUYET, N. M.; TRICOU, V.; YOKSAN, S.; DUNG, N. M.; VAN NGOC, T.; SIMMONS, C. P. Diagnostic accuracy of NS1 ELISA and lateral flow rapid tests for dengue sensitivity, specificity and relationship to viraemia and antibody responses. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 3, n. 1, p. e360, 2009.

HENCHAL, E. A.; PUTNAK, J. R. The dengue viruses. **Clin. Microbiol. Reviews**, 3(4):376-396, 1990.

HOTTA, S. Experimental studies on dengue I. Isolation, identification and modification of the virus. **Journal of Infectious Diseases**, v. 90, n. 1, p. 1-9, 1952.

HUERRE, M. R.; LAN, N. T.; MARIANNEAU, P.; HUE, N. B.; KHUN, H.; HUNG, N. T.; DEUBEL, V. Liver histopathology and biological correlates in five cases of fatal dengue fever in Vietnamese children. **Virchows Archiv**, v. 438, n. 2, p. 107-115, 2001.

IGARASHI, A. Isolation of a Singh's *Aedes albopictus* cell clone sensitive to dengue and chikungunya viruses. **Journal of General Virology**, v. 40, n. 3, p. 531-544, 1978.

JESSIE, K.I.; FONG, M. Y.; DEVI, S.; LAM, S.K.; WONG, K.T. Localization of dengue virus in naturally infected human tissues, by immunohistochemistry and in situ hybridization. **J Infect Dis**. 2004 Apr 15;189(8):1411-8.

KHO, L. K.; SUMARMO, WULUR, H. *et al.* (1981) Dengue hemorrhagic fever accompanied by encephalopathy in Jakarta. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*12, 83–86.

KULARATNE, S. A. M.; PATHIRAGE, M. M. K.; KUMARASIRI, P. V. R.; GUNASENA, S.; MAHINDAWANSE, S. I. Cardiac complications of a dengue fever outbreak in Sri Lanka, 2005. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 101, n. 8, p. 804-808, 2007

KUMARASAMY, V.; WALAB, A. H.; CHUA, S. K.; HASSAN, Z.; CHEM, Y. K.; MOHAMAD, M.; CHUA, K. B. Evaluation of a commercial dengue NS1 antigen-capture ELISA for laboratory diagnosis of acute dengue virus infection. **J. Virol. Methods.**, v. 140, p. 75-79, 2007.

KUNO, G. Review of the factors modulating dengue transmission. **Epidemiologic reviews**, v. 17, n. 2, p. 321-335, 1995.

KUNO, G.; GOMEZ, I.; GUBLER, D. J. Detecting artificial anti-dengue IgM immune complexes using an enzyme-linked immunosorbent assay. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 36, n. 1, p. 153-159, 1987.

LAHIRI, M., FISHER, D., & TAMBYAH, P. A. Dengue mortality: reassessing the risks in transition countries. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 102, n. 10, p. 1011-1016, 2008.

LAM, S. K.; DEVI, S.; PANG, T. Detection of specific IgM in dengue infections. **Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Health.**, v. 18, p. 532-538, 1987.

LANCIOTTI, R. S., CALISHER, C. H., GUBLER, D. J., CHANG, G. J., & VORNDAM, A. V. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. **Journal of clinical microbiology**, v. 30, n. 3, p. 545-551, 1992.

LEO, Y. S.; THEIN, T. L.; FISHER, D. A.; LOW, J. G.; OH, H. M.; NARAYANAN, R. L.; LYE, D. C. Confirmed adult dengue deaths in Singapore: 5-year multi-center retrospective study. **BMC infectious diseases**, v. 11, n. 1, p. 123, 2011.

LIBRATY, D. H.; YOUNG, P. R.; PICKERING, D.; ENDY, T. P.; KALAYANAROOJ, S.; GREEN, S.; ROTHMAN, A. L. High circulating levels of the dengue virus nonstructural protein NS1 early in dengue illness correlate with the development of dengue hemorrhagic fever. **Journal of Infectious Diseases**, v. 186, n. 8, p. 1165-1168, 2002.

LIMA, M. D. R. Q.; NOGUEIRA, R. M. R.; SCHATZMAYR, H. G.; DE FILIPPIS, A. M. B.; LIMONTA, D., DOS SANTOS, F. B. A new approach to dengue fatal cases diagnosis: NS1 antigen capture in tissues. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 5, n. 5, p. e1147, 2011.

LIMA, F. R.; CRODA, M. G.; MUNIZ, D. A.; GOMES, I. T.; SOARES, K. R. D. M.; CARDOSO, M. R. Evaluation of the traditional and revised world health organization classifications of dengue cases in Brazil. **Clinics**, v. 68, n. 10, p. 1299-1304, 2013.

LIMA, M. R. Q.; NOGUEIRA, R. M. R.; SCHATZMAYER, H. G.; SANTOS, F. B. Comparison of Three Commercially Available Dengue NS1 Antigen Capture Assays for Acute Diagnosis of Dengue in Brazil. **Plos Negl. Trop. Dis.**, v. 4, p.e738, 2010.

LIMONTA, D.; CAPÓ, V.; TORRES, G.; PÉREZ, A. B.; GUZMÁN, M. G. Apoptosis in tissues from fatal dengue shock syndrome. **Journal of Clinical Virology**, v. 40, n. 1, p. 50-54, 2007.

LING, L. M.; WILDER-SMITH, A.; LEO, Y. S. Fulminant hepatitis in dengue haemorrhagic fever. **Journal of clinical virology**, v. 38, n. 3, p. 265-268, 2007.

LIZARRAGA, K. J.; NAYER, A. Dengue-associated kidney disease. **Journal of nephropathology**, v. 3, n. 2, p. 57, 2014.

LOW, J. G.; ONG, A.; TAN, L. K.; *et al.* The early clinical features of dengue in adults: challenges for early clinical diagnosis. **PLoS Negl. Trop. Dis.** v. 5, n. 5, p. e1191, 2011.

LUM, L. C.; LAM, S. K.; CHOY, Y. S.; *et al.* (1996) Dengue Encephalitis: a True Entity? **Am. J. Trop. Med. Hyg** 54, 256–259.

LUMBIGANON, P.; KOSALARAKSA, P.; THEPSUTHAMMARAT, K.; SUTRA, S. Dengue mortality in patients under 18 years old: an analysis from the health situation analysis of Thai population in 2010 project. **J Med Assoc Thai**, v. 7, p. S108-113, 2012

LYE, D. C.; LEE, V. J.; SUN, Y.; LEO, Y. S. The benign nature of acute dengue infection in hospitalized older adults in Singapore. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 14, n. 5, p. e410-e413, 2010.

MACEDO, G. A.; GONIN, M. L. C.; PONE, S. M.; CRUZ, O. G.; NOBRE, F. F.; BRASIL, P. Sensitivity and Specificity of the World Health Organization Dengue Classification Schemes for Severe Dengue Assessment in Children in Rio de Janeiro. **PloS One**, v. 9, n. 4, p. e96314, 2014.

MARIANNEAU, P.; FLAMAND, M.; DEUBEL, V.; DESPRÈS, P. Apoptotic cell death in response to dengue virus infection: the pathogenesis of dengue haemorrhagic fever revisited. **Clinical and diagnostic virology**, v. 10, n. 2, p. 113-119, 1998.

MARTINA, B. E.; KORAKA, P.; OSTERHAUS, A. D. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. **Clinical microbiology reviews**, v. 22, n. 4, p. 564-581, 2009.

MCBRIDE, W. J. H. Evaluation of dengue NS1 test kits for the diagnosis of dengue fever. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 64, n. 1, p. 31-36, 2009.

MEDRONHO, R. A. Dengue e o ambiente urbano. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 9, n. 2, June 2006.

MIAGOSTOVICH, M. P.; RAMOS, R. G.; NICOL, A. F.; NOGUEIRA, R. M.; CUZZI-MAYA, T.; OLIVEIRA, A. V.; SCHATZMAYR, H. G. Retrospective study on dengue fatal cases. **Clin. Neuropathol.**, v. 16, n. 4, p. 204-208, 1997.

MIAGOSTOVICH, M. P.; VORNDAM, V.; ARAÚJO, E. S. M.; SANTOS, F. B.; SCHATZMAYR, H. G.; ARAÚJO, E. S. M. Evaluation of IgG enzyme-linked immunosorbent assay for dengue diagnosis. **J. Clin. Virol.**, v. 14, p. 183-189, 1999.

MONTENEGRO, D.; LACERDA, H. R.; LIRA, T. M.; *et al.* Aspectos clínicos e epidemiológicos da epidemia de dengue no Recife, PE, em 2002. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 39, n. 1, p. 9-13, 2006.

NASCIMENTO, D. D.; CASTRO, A. R. C. M. D.; FROES, Í. B.; BIGATON, G.; OLIVEIRA, É. C. L. D.; DAL FABBRO, M. F. J.; COSTA, I. P. D. Clinical and laboratory findings in patients with dengue associated with hepatopathy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 6, p. 674-677, 2011.

NGUYEN, T. L.; NGUYEN, T. H.; TIEU, N. T. The impact of dengue haemorrhagic fever on liver function. **Res. Virol**, v. 148, n. 4, p. 273-277, 1997.

NOGUEIRA, R. M. R., ARAÚJO, J. M. G. D., & SCHATZMAYR, H. G. Dengue viruses in Brazil, 1986-2006. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 22, n. 5, p. 358-363, 2007.

OLIVEIRA, R. M. A. B. Aspectos entomo-epidemiológicos das epidemias de dengue ocorridas entre 2001 e 2012, no município de Fortaleza, Ceará. **Dissertação**. Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Ceará, 2014.

ONG, A.; SANDAR, M.; CHEN, M.I.; SIN, L. Y. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults during a dengue epidemic in Singapore. **Int J Infect Dis**, 2007. 11: 263–267.

OSANAI, C, H. A epidemia de dengue em Boa Vista, Território Federal de Roraima, 1981-1982. 1984. **Tese de Doutorado**. Escola Nacional de Saúde Pública.

PANCHAROEN C & THISYAKORN U (2001) Neurological Manifestations in Dengue Patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 32, 341–345.

PONTE, H. J.; PUCCI; F. H., FILHO; H. F. M.; TEÓFILO, C. R.; NETO, R. D. J. P. Avaliação de manifestações dolorosas em pacientes internados em hospital de referência, com diagnóstico provisório de dengue. **Rev. dor**, v. 12, n. 2, 2011.

POTTS, J. A. Description, Classification, and Prediction of Dengue Illnesses in a Thai Pediatric Cohort. **Dissertação**. University of Massachusetts Graduate School of Biomedical Sciences, 2010.

PÓVOA, T. F.; ALVES, A. M.; OLIVEIRA, C. A.; NUOVO, G. J.; CHAGAS, V. L.; PAES, M. V. The Pathology of Severe Dengue in Multiple Organs of Human Fatal Cases: Histopathology, Ultrastructure and Virus Replication. **PLoS one**, v. 9, n. 4, p. e83386, 2014.

RAMOS, C.; SANCHEZ, G.; PANDO, R. H.; *et al.* (1998) Dengue virus in the brain of a fatal case of haemorrhagic dengue fever. **J. Neurovirol.** 4, 465–468.

ROEHRING, J. T.; HOMBACH, J.; BARRETT, A. D. Guidelines for plaque-reduction neutralization testing of human antibodies to dengue viruses. **Viral immunology**, v. 21, n. 2, p. 123-132, 2008.

ROSEN, L.; ROZEBOOM, L. E.; SWEET, B. H.; SABIN, A. B. The transmission of dengue by *Aedes polynesiensis* Marks. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 3, n. 5, p. 878-882, 1954.

ROSEN, L. The Emperor's New Clothes revisited, or reflections on the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 26, n. 3, p. 337-343, 1977.

ROSEN, L., DROUET, M. T. & DEUBEL, V. Detection of dengue virus RNA by reverse transcription-polymerase chain reaction in the liver and lymphoid organs but not in the brain in fatal human infection. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** 61, 720–724 (1999).

ROTHMAN, A. L.; ENNIS, F. A. Immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever. **Virology**, v. 257, n. 1, p. 1-6, 1999.

ROTHMAN, A. L. Dengue: defining protective versus pathologic immunity. **The Journal of Clinical Investigation**, Ann Arbor, v. 113, p. 946-951, 2004.

ROWE, E. K.; LEO, Y-S; WONG, J. G. X.; THEIN, T-L; GAN, V. C, *et al.* (2014) Challenges in Dengue Fever in the Elderly: Atypical Presentation and Risk of Severe Dengue and Hospital-Acquired Infection. **PLoS Negl Trop Dis** 8(4): e2777.

SALGADO, D. M., PANQUEBA, C. A., VEGA, M. R., GARZÓN, M., CASTRO, D., & RODRÍGUEZ, J. A. Dengue hemorrhagic fever mortality in children: beyond shock. **Infectio**, v. 12, n. 1, p. 21-27, 2008.

SENEVIRATNE, S. L.; MALAVIGE, G. N.; DE SILVA, H. J. Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infections. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 100, n. 7, p. 608-614, 2006.

SERUFO, J. C.; NOBRE, V.; RAYES, A.; MARCIAL, T. M.; LAMBERTUCCI, J. R. Dengue: a reappraisal. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, n. 5, p. 465-476, 2000.

SILER, J. F.; HALL, M. W., KITCHENS, A. P. Dengue: Its History, Epidemiology, Mechanism of Transmission, Etiology, Clinical Manifestations, Immunity and Prevention. **Philippine Bur. Sci.**, n. Monogr. 20, 1926.

SILVA JR., J. B.; SIQUEIRA JR., J. B.; COELHO, G. E.; VILARINHOS, P. T. R.; PIMENTA JR., F. G. Dengue em Brazil: current situation and prevention and control activities. **Epidemiol Bull/PAHO**: 2002, 23(1), 3-6.

SOLOMON, T.; DUNG, N. M.; VAUGHN, D. W.; *et al.* (2000) Neurological Manifestations of dengue infection. **The Lancet** 355, 1053–1059.

SOUZA, L. J. D.; ALVES, J. G.; NOGUEIRA, R. M. R.; GICOVATE NETO, C.; BASTOS, D. A.; SIQUEIRA, E. W. D. S.; CARNEIRO, R. D. C. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases. **Brazilian journal of infectious diseases**, v. 8, n. 2, p. 156-163, 2004.

SOUZA, L. J. D.; NOGUEIRA, R. M. R.; SOARES, L. C.; *et al.* The impact of dengue on liver function as evaluated by aminotransferase levels. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 11, n. 4, p. 407-410, 2007.

SUAYA, J. A.; SHEPARD, D. S.; CHANG, M. S.; CARAM, M.; HOYER, S.; SOCHEAT, D.; NATHAN, M. B. Cost-effectiveness of annual targeted larviciding campaigns in Cambodia against the dengue vector *Aedes aegypti*. **Tropical Medicine & International Health**, v. 12, n. 9, p. 1026-1036, 2007.

SUCHITRA, R.; NIRANJAN, K.; INDIRA, J. Aggressive management of dengue shock syndrome may decrease mortality rate: A suggested protocol*. **Pediatric Critical Care Medicine**. July 2005 - Volume 6 - Issue 4 - pp 412-419

SUNG, J-M; LEE, C-K; WU-HSIEH, B.A. Intrahepatic Infiltrating NK and CD8 T Cells Cause Liver Cell Death in Different Phases of Dengue Virus Infection. 2012. **PLoS ONE**

7(9): e46292.

TDR/WHO. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control (TDR/WHO, Geneva, Switzerland, 2009).

TEIXEIRA, M. D. G.; BARRETO, M. L.; COSTA, M. D. C. N.; FERREIRA, L. D. A.; VASCONCELOS, P. F.; CAIRNCROSS, S. Dynamics of dengue virus circulation: a silent epidemic in a complex urban area. **Tropical Medicine & International Health**, v. 7, n. 9, p. 757-762, 2002.

TEIXEIRA, M. G.; COSTA, M. C. N.; COELHO, G.; BARRETO, M. L. Recent shift in age pattern of dengue hemorrhagic fever, Brazil. **Emerging infectious diseases**, v. 14, n. 10, p. 1663, 2008.

TEIXEIRA, T. R. D. A.; MEDRONHO, R. D. A. Socio-demographic factors and the dengue fever epidemic in 2002 in the State of Rio de Janeiro, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 9, p. 2160-2170, 2008.

TEIXEIRA, M. G.; COSTA, M. D. C. N.; BARRETO, F.; BARRETO, M. L. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, p. S7-S18, 2009.

TEIXEIRA, M. G.; SIQUEIRA JR. J. B.; FERREIRA, G. L.; BRICKS, L.; JOINT, G. Epidemiological trends of dengue disease in Brazil (2000–2010): a systematic literature search and analysis. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v.7, n. 12, p. e2520, 2013.

THAI, K.T.; NISHIURA, H.; HOANG, P.L.; TRAN, N.T.T.; PHAN, G.T.; LE, H.Q.; VRIES, P. J. Age-specificity of clinical dengue during primary and secondary infections. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 5, n. 6, p. e1180, 2011.

THEIN, S.; AUNG, M. M.; SHWE, T. N.; AYE, M.; ZAW, A.; AYE, K.; AASKOV, J. Risk factors in dengue shock syndrome. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 56, n. 5, p. 566-572, 1997.

UTHAMALINGAM, P.; NADA, R.; RAMACHANDRAN, R.; RAYAT, C.S.; SAKHAUJA, V.; VASHISTA, R.K. Acute renal failure due to dengue myositis: a rare cause of pigment cast nephropathy. **Clin Kidney J.** 0:1-2, 2013.

VARMA, M. G. R.; PUDNEY, M.; LEAKE, C. J. Cell lines from larvae of *Aedes (Stegomyia) malyensis* Colless and *Aedes (S) pseudocutellaris* (Theobald) and their infection with some arboviroses. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 68, p. 374-382, 1974.

VASCONCELOS, P. F.; LIMA, J. W. O.; TRAVASSOS DA ROSA, P. A.; TIMBÓ, M. J.; TRAVASSOS DA ROSA, E. S.; LIMA, H. R.; TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S. Epidemia de dengue em Fortaleza, Ceará: inquérito soro-epidemiológico aleatório. **Rev Saúde Pública**, v. 32, n. 5, p. 447-54, 1998a.

VASCONCELOS, P. F.; TRAVASSOS DA ROSA, A.; COELHO, I. C.; MENEZES, D. B.; TRAVASSOS DA ROSA, E. S.; RODRIGUES, S. G.; JORGE, F. S. Involvement of the central nervous system in dengue fever: three serologically confirmed cases from Fortaleza, Ceará, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 40, n. 1, p. 35-40, 1998b.

VERMA, R.; SHARMA, P.; GARG, R.K.; ATAM, V.; SINGH, M.K.; MEHROTRA, H S. Neurological complications of dengue fever: Experience from a tertiary center of north India. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 14, n. 4, p. 272, 2011.

VILAR, D. C. L. F. Aspectos clínicos e epidemiológicos do dengue hemorrágico no Ceará, no período de 1994 a 2006. 2008. VILAR, D. C. L. F. Aspectos clínicos e epidemiológicos do dengue hemorrágico no Ceará, no período de 1994 a 2006. 2008. 81 p. Dissertação (Mestrado) - Escola Nacional de Saúde Pública, 2008.

WEERAKOON, K. G.; KULARATNE, S. A.; EDUSSURIYA, D. H.; KODIKARA, S. K.; GUNATILAKE, L. P.; PINTO, V. G.; GUNASENA, S. Histopathological diagnosis of myocarditis in a dengue outbreak in Sri Lanka, 2009. **BMC research notes**, v. 4, n. 1, p. 268, 2011.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control – New edition. **World Health Organization** Press, Geneva Switzerland. 2009.

WHO. World Health Organization. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. WHO/HTM/NTD/DEN/2009.1 (World Health Organization, 2009).

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION Dengue haemorrhagic fever: Diagnosis, treatment and control. Geneva: **World Health Organization**, 2010.

WICHMANN, D.; KULARATNE, S.; EHRHARDT, S.; WIJESINGHE, S.; BRATTIG, N. W.; ABEL, W.; BURCHARD, G. D. Cardiac involvement in dengue virus infections during the 2004/2005 dengue fever season in Sri Lanka. **Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**, v. 40, n. 4, p. 727, 2009.

WIWANITKIT V. (2005a) Acute renal failure in the fatal cases of dengue hemorrhagic fever, a summary in Thai death cases. **Renal Failure** 27, 647.

WIWANITKIT V. (2005b) Immune complex: does it have a role in the pathogenesis of renal failure in dengue patients? **Renal Failure** 27, 803–804.

XU, H.; DI, B.; PAN, Y. X.; QIU, L. W.; WANG, Y. D.; HAO, W.; HE, L. J.; YUEN, K. Y.; CHE, X. Y. Serotype 1-specific monoclonal antibody-based antigen capture immunoassay for detection of circulating nonstructural protein NS1: Implications for early diagnosis and serotyping of dengue virus infections. **J. Clin. Microbiol.**, v. 44, p. 2872-2878, 2006.

YOUNG, P. R.; HILDITCH, P. A.; BLETCHLY, C.; HALLORAN, W. An antigen capture enzyme-linked immunosorbent assay reveals high levels of the dengue virus protein NS1 in the sera of infected patients. **Journal of clinical microbiology**, v. 38, n. 3, p. 1053-1057, 2000.

Anexos

ANEXO I



Nº. ATENDIMENTO/ANO

CENTRO DE SERVIÇO DE VERIFICAÇÃO DE ÓBITOS DR. ROCHA FURTADO - SVO

REGISTRO DE ENTRADA DE PESSOA FALECIDA

ÓBITO FETAL ÓBITO NÃO FETAL

DATA DO ÓBITO: ___/___/___ HORA DO ÓBITO: _____ NATURALIDADE: _____

IDENTIFICAÇÃO

NOME: _____
 DOC. IDENTIDADE _____ TELEFONE _____
 PAI: _____
 MÃE: _____
 DATA NASC: ___/___/___ IDADE: _____ SEXO: _____ COR: _____
 ESTADO CIVIL: _____ ESCOLARIDADE (em anos): _____ OCUPAÇÃO: _____
 ENDEREÇO: _____
 BAIRRO: _____ CIDADE: _____ ESTADO: _____
 LOCAL ÓBITO: _____

ENTRADA NO S.V.O

DATA ENTRADA NO SVO: ___/___/___ HORA DA ENTRADA SVO: _____
 FUNERARIA: _____
 NOME MOTORISTA: _____
 DOC. IDENTIDADE: _____ TELEFONE: _____
 ENDEREÇO: _____
 VEÍCULO: _____ PLACA _____
RESPONSÁVEL OU ACOMPANHANTE
 GRAU DE PARENTESCO: _____
 NOME: _____
 DOC. IDENTIDADE: _____ TELEFONE: _____
 ENDEREÇO: _____
 BAIRRO: _____ CIDADE: _____ UF: _____

O CORPO SE APRESENTA COM PERTENCE? ALIANÇA, ANEL, CORPÃO, COLAR, BRINCO, RELÓGIO.

SIM

NÃO

SOLICITAR AO RESPONSÁVEL OU ACOMPANHANTE PARA VERIFICAR E PROCEDER A RETIRADA DE TODO E QUALQUER OBJETO DO CORPO.

 Responsável/acompanhante

 Atendente (S.V.O)

ANEXO II

PERFIL SOCIO-ECONÔMICO DO USUÁRIO/FAMÍLIA

1 – Religião:

() Católica () Evangélica () Outros: _____

2 – Condição de Moradia:

() Própria () Alugada () Cedida () Co-Habitação () Ocupada

() Outros: _____

3 – Número de pessoas no domicílio:

() 1 () 2 a 3 () 4 a 5 () 6 a 7 () 8 a 10 () + de 10

4 – Com quem residia:

() Sozinho (a) () Com os pais () Com esposo (a) () Com filhos () Com parentes

() Outros: _____

5 – Renda Familiar:

() – 1 Sm () 1 Sm () 2 Sm () 3 Sm () 4 Sm () + 5 Sm

6 – Situação empregatícia:

() Empregado (carteira assinada) () Servidor Público () Desempregado () Aposentado

() Pensionista () Autônomo () Outros: _____

7 – Condições de saúde:

() Sem acompanhamento médico () Atendimento pelo PSF () Atendimento particular

() Atendimento no posto de saúde do bairro () Outros: _____

8 – Hábitos e costumes:

() Bebia () Fumava () Bebia e fumava () Usava drogas ilícitas () Sem hábitos

() Outros: _____

9- Meios que utilizou para transporte do corpo:

() Funerária () Ambulância () Carro Particular () Rabecão do IML () Outros: _____

10- Serviço utilizado para sepultamento:

() Plano funerário () Particular () Auxílio Funeral - LOAS

() Outros: _____

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

Assistente Social

Fortaleza, _____ de _____ de 20_____

ANEXO III



Atendimento Nº _____

Centro de Serviço de Verificação de Óbitos Dr. Rocha Furtado - SVO

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO DE AUTOPSIA

Eu, _____, cujo grau de parentesco com o (a) falecido (a) de nome _____ é _____, afirmo que li e entendi o que está escrito nesse documento; sou responsável legal pela autorização dos procedimentos durante a autopsia; o procedimento proposto objetiva confirmar ou determinar a causa da morte e extensão das doenças presentes e quanto à necrópsia, fica

() **AUTORIZADO** () **NÃO AUTORIZADO**

Estou ciente que: a) mesmo na efetivação da autopsia completa, há remota possibilidade de não esclarecimento acerca da causa de óbito; b) haverá coleta de fragmentos dos órgãos para fins de análise microscópicas; c) a maioria dos órgãos e tecidos retornarão ao corpo no momento da autopsia; d) após a análise diagnóstica, os órgãos e tecidos extraídos serão devidamente enterrados e/ou cremados; e) os tecidos e órgãos poderão ser guardados no S.V.O para fins de ensino e pesquisa e que, nesta condição, a identificação do falecido não será revelada em momento algum; f) estudantes de medicina poderão acompanhar a autopsia, sob responsabilidade do patologista; g) a autopsia será executada o mais breve possível pelo patologista, liberando o corpo em seguida para sepultamento. **Caso não haja restrições, na autópsia poderá proceder-se a abertura do crânio, tórax e abdômen e a retirada de órgãos (incluindo cérebro, medula espinhal e fluidos) para diagnósticos macroscópicos e subseqüentes.**

Assinatura do responsável

Identidade: Nº _____ Tipo: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____ Telefone (____) _____

Assinatura de quem aplicou o formulário: _____

Função: _____ Nº do Conselho: _____ DATA: ____/____/____

TERMO DE ENTREGA DE CORPO E DECLARAÇÃO DE ÓBITO

Eu, _____, declaro que identifiquei, recebi o corpo e a Declaração de Óbito de _____, às _____ horas do dia ____/____/____, em conformidade com o Atendimento Nº ____/____/____

Assinatura do responsável

Fortaleza, ____/____/____

AUTORIZAÇÃO DE RETIRADA DA DECLARAÇÃO DE ÓBITO E DA PESSOA FALECIDA

Eu, _____, acima qualificada, por este instrumento, autorizo a empresa funerária _____ a retirar a Declaração de Óbito e o corpo acima mencionado das dependências do SVO.

Fortaleza, ____/____/____

Assinatura do Responsável

ANEXO IV**PROCEDIMENTO MÉDICO**

NOME: _____ Nº. ATEND. _____.

HISTORICO

--

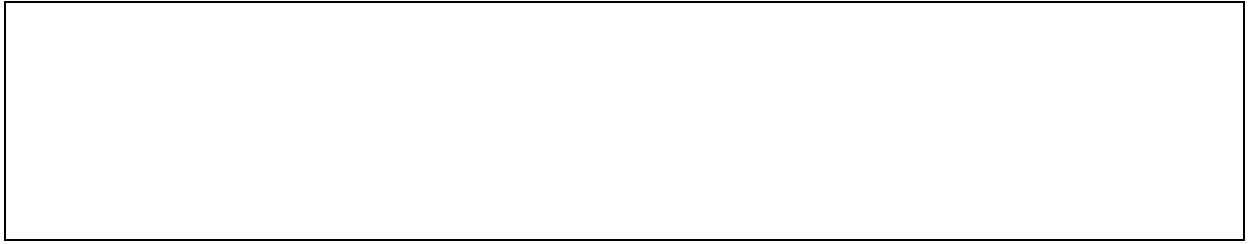
NECRÓPSIA**EXAME EXTERNO****EXAME INTERNO**

--

PESO DOS ORGÃOS

Peso do corpo:	Rim D:	Testículo D:
Encéfalo:	Rim E:	Testículo E:
Hipófise:	Supra renal D:	Ovário D:
Coração:	Supra renal E:	Ovário E:
Pulmão D:	Estatura:	Submandibular D:
Pulmão E:	Pâncreas:	Submandibular E:
Fígado:	Tireóide:	Timo:
Baço:	Próstata:	

DIAGNÓSTICO MACROSCÓPICO



LAUDO ANATOMOPATOLÓGICO

APÊNDICE I

Ficha para coleta de dados



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA
Questionário – NECROPSIAS DE DENGUE

Orientador: Prof. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti

Aluna: Deborah Nunes de Melo Braga

1. IDENTIFICAÇÃO

Nº da ficha: _____ Nº atendimento: _____ Data do óbito: ____/____/____ Hora do óbito: _____

Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____

Idade: _____ Sexo: _____ Estado civil: _____ (S=solteiro / C=casado / V=viúvo / D=divorciado / I=ignorado)

Escolaridade: _____ (N=nenhuma / 1 a 3 / 4 a 7 / 8 a 11 / 12 ou mais / IGN) Ocupação: _____

Mun. Residência: _____ Local do óbito: _____

Data da entrada no SVO: ____/____/____ Hora da entrada no SVO: _____ Início dos sintomas: ____/____/____

Hipótese diagnóstica dengue: _____ (S = sim / N = não)

Nº de pessoas no domicílio: _____ Com quem residia: _____ Renda familiar: _____
 (Sal. Mín.)

Transporte utilizado para chegar ao SVO: _____ Patologista
 (laudo): _____

Foi internado: _____ (Sim / Não)

Refere estadiamento: _____ (Sim / Não)

Recebeu hidratação adequada: _____ (Sim / Não)

Apresentou Coinfecção: _____

Classificação: _____ (DC/FHD/SCD/DCC)

2. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Evolução: _____

Sinais e Sintomas: (S = sim / N = não / NR = não referido)

Febre: ___ Exantema: ___ Dor abdominal: ___ Dor retroorbitária: ___ Irritabilidade: ___ Mialgia: ___

Hepatomegalia: ___ Linfadenopatia: ___ Sonolencia: ___ Artralgia: ___ Diarreia: ___ Cefaleia: ___

Vômitos: ___ Petequias: ___ Equimose: ___ Hematoma: ___ Dispneia: ___ Hematemese: ___
Melena: _____

Convulsão: ___ Rebaixamento sensorio: _____ Prostração: ___ Desconforto respiratório: ___ Tosse: _____

Outras manifestações:

Co-mordidades e possíveis fatores de risco: (S = sim / N = não / NR = não referido)

Cardiopatia: ___ Asma: ___ Dermatite atópica: ___ Epilepsia: ___ Diabetes: _____

Doença hematológica: ___ Doença renal: _____ Hipertensão: _____ Tabagismo: ___ Etilismo: _____

Obesidade: ___ Gravidez/puerpério: _____ Uso de medicamento: _____ Hepatite: ___ Cirrose
hepática: _____

Enfisema pulmonar: ___ Outras patologias:

3. EXAMES LABORATORIAIS

Menor plaqueta: _____ **Menor Ht:** _____ **Maior Ht:** _____ **Maior número de leucócitos:** _____

TGO: _____ **TGP:** _____ **Albumina:** _____

4. NECROPSIA

Achados macroscópicos :

Derrame cavitário (S = sim / N = não) = der. pleural: _____ der. pericárdico: _____ ascite: _____

Hemorragias (S = sim / N = não) = Hemotórax: _____ Hemopericárdio: _____ Hemoperitônio: _____ Outros: _____

Achados microscópicos

Fenômenos tromboembólicos (S = sim / N = não)= SNC: _____ pulmões: _____ rins: _____ outros: _____

Completar com (0=ausência / 1=discreto / 2=moderada a intensa)

Sistema neuromuscular

SNC= congestão: _____ edema: _____ hemorragia: _____ necrose: _____ encefalite: _____ meningite: _____

meningoencefalite: _____

Músculo esquelético: edema _____ vacúolos perinucleares: _____ rhabdomiólise: _____ processo inflamatório: _____

hemorragia: _____

Sistema respiratório

Pulmão= congestão: _____ edema: _____ hemorragia: _____ necrose: _____ membrana hialina: _____ pneumonite: _____

pleurite: _____ bronquite: _____ bronquiolite: _____ broncopneumonia: _____ cel. c/ alteração viral: _____

depósitos de material proteico: _____

Sistema cardiovascular

Vasos= tumefação endotelial: _____ picnose endotelial: _____ edema perivascular: _____

Infiltrado celular perivascular: _____ estigma de HAS: _____ estigma de diabetes: _____

Coração= cardiomegalia: _____ congestão: _____ edema: _____ hemorragia: _____ degeneração hidrópica: _____

necrose: _____ miocardite: _____

Sistema digestivo

Fígado = hepatomegalia: _____ congestão: _____ edema: _____ hemorragia: _____ necrose: _____

hepatite aguda: _____ corpúsculo de Councilman: _____ corpúsculo de Mallory: _____ esteatose: _____

colestase: _____ degeneração hidrópica: _____ hiperplasia de cel. Kupffer: _____ infiltrado portal: _____

Estômago= congestão: _____ edema: _____ hemorragia: _____ necrose: _____ gastrite: _____ ulcera: _____

Intestino= congestão: _____ edema: _____ hemorragia: _____ necrose: _____ enterite: _____ hiperplasia

linfoide: _____ ulceração: _____

Pâncreas = congestão: _____ edema: _____ hemorragia: _____ necrose: _____ processo inflamatório: _____

Sistema Hemolinfopoiético

Baço= esplenomegalia: _____ polpa branca normal: _____ hipoplasia polpa branca: _____ hiperplasia

polpa branca: _____ hiperplasia reticuloendotelial _____ congestão: _____ edema: _____ hemorragia: _____ necrose: _____

hemofagocitose: _____

Timo = congestão: _____ edema: _____ hemorragia: _____ necrose: _____ hipoplasia: _____ hiperplasia: _____

Linfonodos = hipoplasia: _____ hiperplasia: _____

Medula óssea = normocelular _____ hipoplasia: _____ hiperplasia: _____

Rins = congestão: _____ edema: _____ hemorragia: _____ necrose: _____ degeneração hidrópica epitélio

tubular: ____ cilindro hialino: ____ cilindro granuloso: ____ infiltrado monocitário: ____ cilindro pigmentado: ____

depósitos de material proteico : ____

Sistema endócrino

Adrenal= congestão: ____ edema: ____ hemorragia: ____ necrose: ____ infiltrado monocitário: ____

Outras alterações que merecem destaque:

Diagnostico laboratorial: (P = positivo / N = negativo / NR = não realizado / I = inconclusivo)

Imunohistoquímica: ____ Data da coleta: __/__/____ Tipo de material: ____ (T=tecido)

Isolamento viral: ____ Data da coleta: __/__/____ Tipo de material: ____ (L=líquor / S=Sangue)

RT-PCR: ____ Data da coleta: __/__/____ Tipo de material: ____ (L=líquor / S=Sangue)

IgM: ____ Data da coleta: __/__/____ Tipo de material: ____ (L=líquor / S=Sangue)

NS1: ____ Data da coleta: __/__/____ Tipo de material: ____ (L=líquor / S=Sangue)

Sorotipo isolado: _____ (1=DENV-1 / 2=DENV-2 / 3=DENV-3 / 4=DENV-4 ou I=IGNORADO)

Causa imediata do óbito:

Causa básica do óbito:

Diagnóstico final:

Quem investigou: _____ Quem digitou: _____.

APÊNDICE II

