



UFG

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

GIOVANINI EVELIM COELHO

Sensibilidade do sistema de vigilância da dengue
na detecção de casos hospitalizados pela doença,
2008-2013

**Goiânia
2014**



Termo de Ciência e de Autorização para Disponibilizar as Teses e Dissertações Eletrônicas (TEDE) na Biblioteca Digital da UFPG



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

1. Identificação do material bibliográfico: ☐ Dissertação ☒ Tese

2. Identificação da Tese

Autor:	Giovanini Evelim Coelho				
E-mail:	giovanini.coelho@saude.gov.br				
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página?	☒ Sim ☐ Não				
Vínculo Empregatício do autor:	Ministério da Saúde				
Agência de fomento:		Sigla:	MS		
País:	Brasil	UF:	DF	CNPJ:	
Título:	Sensibilidade do sistema de vigilância da dengue na detecção de casos hospitalizados pela doença, 2008-2013				
Palavras-chave:	Dengue; Sistema de Vigilância; Epidemiologia, Brasil.				
Título em outra língua:	Sensitivity of dengue surveillance system in Brazil in detection of hospitalized cases, 2008-2013				
Palavras-chave em outra língua:	Dengue; Surveillance System; Epidemiology; Brazil.				
Área de concentração:	Epidemiologia				
Data defesa:	27/10/2014				
Programa de Pós-Graduação:	Programa de Pós-Graduação de Medicina Tropical e Saúde Pública				
Orientador:	Dr. João Bosco Siqueira Júnior E-mail: siqueirajb@gmail.com				

3. Informações de acesso ao documento:

Liberação para disponibilização?¹ ☒ total ☐ parcial

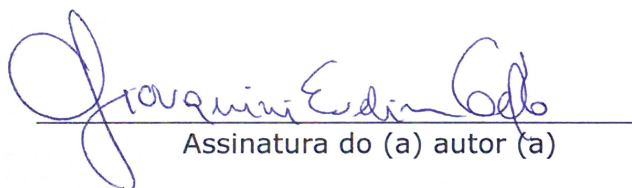
Em caso de disponibilização parcial, assinale as permissões:

☐ Capítulos. Especifique: Título e resumo.

☐ Outras restrições: _____

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

O Sistema da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações garante aos autores, que os arquivos contendo eletronicamente as teses e ou dissertações, antes de sua disponibilização, receberão procedimentos de segurança, criptografia (para não permitir cópia e extração de conteúdo, permitindo apenas impressão fraca) usando o padrão do Acrobat.


Assinatura do (a) autor (a)

Data: 16 / 9 / 2015

¹ Em caso de restrição, esta poderá ser mantida por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Todo resumo e metadados ficarão sempre disponibilizados.

GIOVANINI EVELIM COELHO

**Sensibilidade do sistema de vigilância da dengue
na detecção de casos hospitalizados pela doença,
2008-2013**

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

Orientador: Prof. Dr João Bosco Siqueira Junior

**Goiânia
2014**

Ficha catalográfica elaborada automaticamente
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob orientação do Sibi/UFG.

Evelim Coelho, Giovanini

Sensibilidade do sistema de vigilância da dengue na detecção de
casos hospitalizados pela doença, 2008-2013 [manuscrito] / Giovanini
Evelim Coelho. - 2014.

XCII, 92 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. João Bosco Siqueira Júnior.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de
Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) , Programa de Pós
Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Goiânia, 2014.

Bibliografia. Anexos.

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

1. dengue. 2. sistema de vigilância. 3. epidemiologia. 4. Brasil. I.
Siqueira Júnior, João Bosco, orient. II. Título.

**Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública
da Universidade Federal de Goiás**

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno (a): Giovanini Evelim Coelho

Orientador (a): Prof. Dr. João Bosco Siqueira Junior

Membros:

1. Prof. Dr. João Bosco Siqueira Junior

2. Dr. Lenildo de Moura

3. Dra. Ima Aparecida Braga

4. Prof. Dra. Ellen Synthia Fernandes de Oliveira

5. Prof. Dr. Otaliba Libânio de Moraes Neto

Data: 27/10/2014

DEDICATÓRIA

A minha esposa Eugênia, meus filhos André e Júlia que mesmo nas minhas longas ausências do convívio deles foram capazes de compreender o sacrifício, me apoiando e incentivando nessa jornada.

AGRADECIMENTOS

Fazer um doutorado enquanto continua exercendo suas atividades de trabalho é um duplo desafio. Chegar ao seu final somente é possível com o irrestrito apoio e colaboração de amigos e auxiliares dos quais serei sempre grato.

Dr. Jarbas Barbosa, pelo exemplo de mostrar que mesmo estando no serviço é possível realizar um doutorado e também pelos insights dado para minha tese em suas conferências e conversas.

Dr. Claudio Maerovich, Dr. Fabiano Pimenta, Dr. Gerson Penna, grandes incentivadores e estimuladores.

Aos meus colaboradores do Programa Nacional de Controle da Dengue aos quais considero que foram fundamentais para que eu concluísse esse doutorado garantindo a continuidade das atividades nas minhas ausências: Dr. Paulo César da Silva, meu leal substituto e amigo; o grupo técnico da vigilância, Isabela Pereira, Jaqueline Martins, Livia Vinhal, Matheus Cerroni, Priscilla Leal e Sulamita Barbiratto, sempre solícitos em disponibilizar as bases de dados e as análises epidemiológicas; o grupo técnico de controle de vetores, Ima Braga, Juliana Silva, Kauara Campos, Fernando Avendanho, Rodrigo Frutuoso, Fábio Gaiger, João Luiz Carvalho e Roberta Carvalho; e equipe administrativa Joscélio Aguiar, Graciene Sousa e Maria do Socorro Gadelha.

Ao meu orientador Prof. Dr. João Bosco Siqueira Junior, amigo e irmão, pelos sólidos ensinamentos, pelas preciosas sugestões dadas em cada etapa deste estudo e pela forma pragmática de ensinar os caminhos da epidemiologia sem perder a ternura jamais.

SUMÁRIO

SUMÁRIO	vii
TABELAS, FIGURAS E ANEXOS	viii
SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS.....	ix
RESUMO	x
ABSTRACT	xii
1 INTRODUÇÃO/REVISÃO DA LITERATURA	14
1.1. Dengue como problema de saúde pública	15
1.2. Dengue no Brasil	18
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	22
2.1. Utilização do método de linkage de dados epidemiológicos.....	22
2.2. Vigilância epidemiológica da dengue no Brasil.....	24
3 JUSTIFICATIVA	30
4 OBJETIVOS.....	32
4.1 Objetivo geral	32
4.2 Objetivos específicos.....	32
5 MÉTODOS.....	33
5.1 Locais do estudo	33
5.2 Fonte de dados.....	33
5.2.1 Casos notificados.....	33
5.2.2 Casos hospitalizados no SUS.....	33
6 ARTIGOS	34
Artigo 1. The epidemiology of dengue in Brazil: a growing challenge	35
Artigo 2. Sensitivity of dengue surveillance system in Brazil in detection of hospitalized cases.....	56
7 DISCUSSÃO	78
8 CONCLUSÕES	80
9 RECOMENDAÇÕES.....	81
10 REFERÊNCIAS.....	82
11 ANEXOS	92
Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética, TCLE.....	92
Anexo 2 – Comprovantes de submissão dos artigos/ aceite para publicação para artigos ainda não publicados/ doi dos artigos publicados.....	93

TABELAS E FIGURAS

Manuscrito 1

Table 1. Dengue probable cases according sex, final classification, confirmation criteria and hospitalization, Brazil 2002 – 2014

Table 2. Clinical outcomes of cases classified as Dengue with complications, by age group, 2011-2013.

Figure 1. Dengue Probable Cases and Hospitalizations, Brazil, 1986-2014.

Figure 2. Dengue Incidence by age group and region of residence, Brazil, 2001–2014.

Figure 3. Dengue hospitalization rates by age group and region of residence, Brazil, 2001–2014.

Figure 4. Age distribution of dengue deaths by region of residence, Brazil, 2007-2014. Boxes encompass 25th and 75th percentiles. Black lines within boxes = medians. Dashed line represents 15 years of age.

Manuscrito 2

Table 1. Dengue hospitalizations according to sex, age and clinical classification by information system in the ten municipalities of the study, Brazil, 2008 – 2013.

Table 2. Sensitivity of SINAN to detect dengue hospitalized in ten municipalities of the study, 2008 - 2013

Table 3. Pairs identified by the probabilistic record linkage according to the initial

Figure 1. *Linkage* of hospitalized dengue from SINAN and SIH-SUS in ten municipalities of the study, 2008 – 2013

Figure 2. Sensitivity of the dengue surveillance system to detect dengue hospitalized according to method two for each of the municipalities of the study, Brazil, 2008-2013.

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

AIDS - Acquired Immunodeficiency Syndrome

AIH – Autorização de Internações Hospitalares

CID – Código Internacional de Doenças

DENV1 – Vírus Dengue 1

DENV2 – Vírus Dengue 2

DENV3 – Vírus Dengue 3

DENV4 – Vírus Dengue 4

DC – Dengue Clássica

DCC – Dengue com Complicações

FHD – Febre Hemorrágica da Dengue

FIN - Ficha Individual de Notificação

FII - Ficha Individual de Investigação

HIV - Human Immunodeficiency Virus

HPV - Papilomavirus Humano

LNCI - Lista de Notificação Compulsória Imediata

MPAS - Ministério da Previdência e Assistência Social

OMS – Organização Mundial da Saúde

RSI - Regulamento Sanitário Internacional

SAMHPS - Sistema de Assistência Médico-Hospitalar da Previdência Social

SAS - Secretaria de Atenção a Saúde

Sinan - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SIH-SUS - Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde

SIM - Sistema de Informação sobre Mortalidade

SVS - Secretaria de Vigilância em Saúde

RESUMO

No Brasil, a dengue tem se apresentado como um dos principais problemas de saúde pública, e apesar dos investimentos e esforços das autoridades de saúde, a doença ainda permanece com alta incidência, sendo considerada um dos agravos com limitações no seu controle. Atualmente os quatro sorotipos do vírus circulam em todas as regiões do país, e essa circulação simultânea caracteriza um cenário de hiperendemicidade da doença, responsável pelo incremento dos casos graves e óbitos na última década.

O primeiro artigo é um estudo descritivo realizado a partir dos dados coletados pela vigilância da dengue no país, abordando os principais aspectos da epidemiologia e tendências da doença no Brasil. Foram analisados os casos de dengue registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) no período de outubro de 2001 a agosto de 2014.

No período analisado, foram registrados aproximadamente 6,9 milhões de casos prováveis com mais de dois milhões nos anos de 2010 e 2013. A segunda metade da década de 2000 marca um período de maior ocorrência de casos de dengue com complicações (DCC) e Febre Hemorrágica da Dengue (FHD), acompanhados pelo aumento no número de óbitos pela doença. Nos períodos de 2008 a 2013 ocorreram aproximadamente 61.000 casos de DCC, 16.000 de FHD incluindo 3237 óbitos. Os resultados evidenciaram diferentes padrões das taxas de incidência e de hospitalização pela doença nas regiões ao longo do período do estudo. Em todas as regiões do país as maiores taxas são observadas na faixa etária que compreende o intervalo de 15 a 59 anos de idade. No entanto, algumas diferenças nesse padrão de ocorrência são observadas com o acometimento das faixas etárias extremas, crianças e idosos, com diferentes dinâmicas por região.

Foi feita uma análise das características clínicas dos casos que foram classificados como DCC para o período de 2011 a 2013, de acordo com a faixa etária. Dentre as características clínicas consideradas de maior gravidade, no período de 2011 a 2013, destaca-se o grupo que foi classificado como DCC que não atendeu os critérios de FHD que representaram, em 2011 e 2012, cerca de 50% do total dos casos em todos os grupos etários. Outras características clínicas de destaque foram a ocorrência de extravasamento plasmático em crianças (13% em 2011 e 2012), insuficiência

respiratória em maiores de 60 anos (4.8% em 2011 e 10.4% em 2013) e sangramento gastrointestinal na faixa etária de 15 a 59 anos (7.3% em 2011 e 18.8% in 2012).

O segundo artigo é uma avaliação da sensibilidade do sistema de vigilância de dengue na detecção de casos hospitalizados no Sistema Único de Saúde (SUS). Para esse estudo foi realizado um linkage probabilístico dos dados do SINAN e SIH dos municípios do Rio de Janeiro (RJ), Belo Horizonte(MG), Fortaleza(CE), Natal(RN), São Luis(MA), Teresina(PI), Goiânia(GO), Campo Grande(MS), Manaus(AM) e Boa Vista(RR) referente ao período de 2008 a 2013.

A combinação dos dois sistemas permitiu identificar 69.935 hospitalizações o que representou aumentos de 50,3% e 31,1 % nas hospitalizações quando comparados com o SINAN (34.756 hospitalizações) e SIH/SUS (48.174 hospitalizações).

A sensibilidade do SINAN na detecção de casos hospitalizados, com a variável hospitalização preenchida, foi de 26,7% variando de 8,3% em 2009 a 41,9% em 2013. Entre os municípios as maiores variações foram observadas no município de Goiânia (14,7%) e Campo Grande (53,2%). O cálculo da sensibilidade incluindo todos os registros foi quase duas vezes maior quando comparado com o uso da variável hospitalização preenchida. Com essa abordagem a sensibilidade acumulada foi de 49,8% variando de 41,2% em 2009 a 76,5% em 2013. As maiores variações foram observadas em Teresina (30,7%) e Campo Grande (89,9%).

Os resultados dos estudos representam uma avaliação robusta da epidemiologia da dengue no Brasil. Foi possível estimar a carga da doença de forma estratificada por região e estimar a sensibilidade do sistema de vigilância em dez importantes áreas urbanas endêmicas e representativas de suas regiões.

Confirmou-se o potencial do uso de diferentes bases de dados, usando métodos probabilísticos, como uma alternativa para aprimorar os sistemas de vigilância.

ABSTRACT

In Brazil, dengue has emerged as a major public health problem, and despite the investments and efforts of health authorities, the disease still remains a high incidence. Currently the four dengue virus serotypes circulating in all regions of the country, and this simultaneous movement features a scenario hyperendemicity disease, responsible for the increase of severe cases and deaths in the last decade.

The first article is a descriptive study based on data collected for surveillance of dengue in the country, covering the main aspects of epidemiology and disease trends in Brazil during October 2001 until August 2014.

During the analyzed period, there were approximately 6.9 million probable cases with more than two million in the years 2010 and 2013. The second half of the 2000s marked a period of more cases of dengue with complications (DCC) and Fever Dengue hemorrhagic (DHF), accompanied by an increase in the number of deaths from the disease. The results showed different patterns of incidence and hospitalization for the disease in regions throughout the study period.

An analysis of clinical cases that were classified as DCC for the period 2011 to 2013 features was made, according to age group. Among the clinical characteristics considered more severe, there is the group that was classified as DCC not met the criteria for DHF which represented in 2011 and 2012, about 50% of the total cases in all age groups.

The second article is an assessment of the sensitivity of the surveillance system to detect dengue cases hospitalized in the Unified Health System (SUS). For this study, a probabilistic linkage data from SINAN and SIH and the municipalities of Rio de Janeiro (RJ), Belo Horizonte (MG), Fortaleza (CE), Natal (RN), São Luis (MA), Teresina (PI), Goiânia (GO), Campo Grande (MS), Manaus (AM) and Boa Vista (RR) was performed, for the period 2008-2013.

The combination of the two systems allowed us to identify 69,935 hospitalizations representing increases of 50.3% and 31.1% in hospitalizations compared with SINAN (34,756 hospitalizations) and SIH / SUS (48,174 hospitalizations).

The sensitivity of detection SINAN in hospitalized cases with hospitalization variable filled, was 26.7% ranging from 8.3% in 2009, 41.9% in 2013. The calculation of sensitivity including all records was almost twice as compared with the use of hospitalization variable filled. With this approach the cumulative sensitivity was 49.8% ranging from 41.2% in 2009, 76.5% in 2013.

The study results represent a robust assessment of the epidemiology of dengue in Brazil. It was possible to estimate the burden of disease in order stratified by region and estimate the sensitivity of the surveillance system in ten major urban areas endemic and representative of their regions.

1 INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA

A febre do dengue é uma doença viral aguda de caráter endêmico-epidêmico, constituindo-se hoje na arbovirose mais importante no mundo em virtude de seus impactos na morbidade, mortalidade e economia dos países (Simmons *et al.*, 2012).

Transmite-se ao homem através da picada de dípteros hematófagos, do gênero *Aedes*. O vetor primário da transmissão é o mosquito *Aedes aegypti*, que encontra-se distribuído em praticamente todos os países localizados nas regiões tropicais e subtropicais do planeta. Nas últimas décadas o vetor considerado secundário na transmissão, o *Aedes albopictus*, vem ampliando sua faixa geográfica dispersando-se do continente asiático para a África, Américas e Europa (Carrington and Simmons, 2014).

O vírus da dengue (DENV) é um RNA vírus com quatro sorotipos denominados, DENV 1, DENV 2, DENV 3 e DENV 4, antigenicamente distintos e pertencentes a família Flaviviridae (David W.C Beasley and Alan D. T. Barret, 2008). Identificam-se também linhagens ou genótipos relacionados com cada sorotipo, cuja variabilidade genética é um dos fatores que pode contribuir para a gravidade dos casos de dengue (Leitmeyer *et al.*, 1999). A infecção por um dos sorotipos induz imunidade permanente contra a reinfecção pelo mesmo sorotipo e apenas imunidade de poucas semanas aos demais sorotipos. A possibilidade das populações de áreas endêmicas serem submetidas a diversas infecções pelo vírus da dengue também é reconhecido como um fator de risco para gravidade da doença (Halstead, 2012).

A infecção pelo vírus da dengue pode manifestar-se assintomática ou apresentar-se com um espectro clínico amplo que varia de uma síndrome febril inespecífica até a ocorrência de casos graves fatais. Depois de um período de incubação de 3 a 7 dias, os sintomas aparecem abruptamente com o surgimento de três fases denominadas fase febril inicial, fase crítica ou de defervescência e a fase de recuperação espontânea (World Health Organization, 2009).

1.1. Dengue como problema de saúde pública

Nas últimas cinco décadas observa-se uma tendência crescente na incidência da doença, com a ampliação das áreas com transmissão de dengue no mundo afetando países da Ásia, América, África e Europa (Guzman and Harris, 2014). Esse cenário caracteriza a dengue na atualidade como uma doença de perfil pandêmico com a necessidade de maiores esforços dos países para enfrentar o problema (Teixeira, Costa and Barreto, 2011; World Health Organization, 2012).

Globalmente cerca de 40% da população do planeta, em 100 países, vivem em áreas endêmicas de dengue. Estima-se que a cada ano ocorrem cerca de 50 a 100 milhões de infecções com 500.000 hospitalizações, 20.000 óbitos e 36 milhões de infecções assintomáticas (Bhatt *et al.*, 2013; World Health Organization, 2012).

Os países das Américas, por suas características ambientais e sócio econômicas, apresentam alta vulnerabilidade para a transmissão de dengue (Coelho, 2012; Gómez-Dantés and Willoquet, 2009; Gubler, 2011). As últimas três décadas no continente é marcada por uma tendência crescente na incidência da doença, incluindo suas formas graves e os óbitos (San Martín *et al.*, 2010).

Com pouco mais de 1 milhão de casos de dengue clássica notificados nos anos oitenta, somente nos primeiros anos do século XXI (2000 – 2012) observa-se um crescimento dez vezes maior. Nesses doze anos foram notificados 10,6 milhões de casos de dengue. Importante verificar que mais da metade, 5,9 milhões, foram registrados somente no período compreendido entre os anos de 2008 a 2012 (Pan American Health Organization, 2013).

Entre as sub-regiões do Continente o padrão da transmissão da doença tem-se alterado ao longo desses anos. Em toda a década de oitenta a maior incidência média da região era registrada nos países que compõem o Caribe Hispânico com um valor estimado de 210,53 casos por 100.000 habitantes. Contribuiu para essa alta incidência a grande epidemia de dengue ocorrida em Cuba em 1981 com cerca de aproximadamente 344.000 casos sendo pelo menos 10.000 considerados graves (Guzmán, 2012). Nas demais sub-regiões (América do Norte, América Central e México, Países Andinos e Caribe Não Hispânico) a incidência média foi somente de 15, 5 casos por 100.000 habitantes.

A baixa incidência observada na maioria dos países na década de oitenta é substituída por um cenário de incremento de casos nos anos seguintes. No intervalo entre os anos de 2000 a 2012 todas as sub-regiões, com exceção do Caribe Hispânico (Cuba, Porto Rico e República Dominicana), registram em algum momento incidências acima de 100 casos por 100.000 habitantes. Entre essas sub-regiões a incidência média variou de 74,4 casos por 100.000 habitantes nos países do Caribe Hispânico até o valor máximo de 397,22 casos por 100.000 habitantes nos países do Caribe Não Hispânico. Embora a sub-região do Cone Sul não tenha apresentado a maior incidência no continente, ela é responsável por aproximadamente 60,0 % dos casos, sendo uma expressiva parcela deles oriundos do Brasil (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde., 2013).

Entre os casos graves e óbitos, o incremento nos seus números ocorre também de forma acelerada. Nas três últimas décadas foram notificados 343.771 casos graves e 5.765 óbitos, com pelo menos 80% deles ocorrendo nos últimos dez anos. O perfil de ocorrência dos casos graves na região é caracterizado pela alta concentração de seus registros em poucos países e elevados percentuais de crescimento entre as décadas. O percentual de crescimento de casos graves entre cada década foi de cerca de quatro vezes entre cada uma delas, no entanto entre as décadas de 1980 e 2000 essa evolução é vinte vezes maior. Apesar da ocorrência de casos graves de dengue na maior parte dos países da região, pelo menos 90% deles ocorreram no México, Colômbia, Brasil, Venezuela e Honduras. Em relação aos óbitos o cenário é muito semelhante com um crescimento de quase oito vezes nas notificações observadas no período de 2000 a 2012 quando comparado com o período anterior (Pan American Health Organization, 2013; San Martín *et al.*, 2010).

O perfil hiperepidêmico da região, submetida a diversos processos epidêmicos cíclicos ocasionados pela introdução de múltiplas cepas dos sorotipos virais, pode estar associado, entre outros fatores, a esse aumento expressivo dos casos graves e óbitos, observado principalmente nos últimos anos (Figueiredo *et al.*, 2010; Guzman, Vázquez and Kouri, 2009; Halstead, 2012).

O reflexo direto da gravidade dos dados epidemiológicos é a elevada carga que a doença acarreta aos sistemas de saúde dos países afetados. No continente americano a dengue situa-se

como uma das doenças tropicais mais negligenciadas (Hotez *et al.*, 2008). Sua carga é considerada maior que outras doenças virais como o papilomavirus humano (HPV), rotavírus e hepatites, e um terço da carga de HIV/AIDS (Shepard *et al.*, 2004, 2011). Também é considerada a mais importante das doenças transmitidas por vetores do mundo provavelmente superando a malária em termos de morbidade e impacto econômico (Gubler, 2012).

Embora se reconheça a existência de subnotificação de casos de dengue, em virtude das limitações dos sistemas de vigilância passiva utilizados pelos países, os estudos de carga da doença ampliam o conhecimento sobre a magnitude do problema (Shepard *et al.*, 2011). Mesmo com as dificuldades de comparação entre os estudos, em decorrência das diferentes metodologias empregadas, os resultados evidenciam os impactos econômicos nos serviços de saúde e na sociedade (Gubler, 2012; Luz, Grinsztejn and Galvani, 2009; Meltzer *et al.*, 1998; Shepard *et al.*, 2011; Suaya *et al.*, 2009; Torres and Castro, 2007).

Em um estudo multicêntrico com a participação de países dos dois hemisférios (Brasil, El Salvador, Guatemala, Panamá, Venezuela, Camboja, Malásia e Tailândia) estimou-se que os custos somente com o tratamento de pacientes ambulatoriais e hospitalares, poderiam alcançar o valor de 1,8 bilhões de dólares internacionais. Estas cifras são consequências do tempo médio de 11,9 dias e 11,0 dias que os pacientes ambulatoriais e hospitalizados utilizaram para sua recuperação (Suaya *et al.*, 2009).

Estudos mais abrangentes com os custos diretos de vigilância, prevenção e os considerados indiretos, relacionados a perda de produtividade no trabalho e na escola, são restritos a poucos países. Recente avaliação de custos compreendendo o período de 1996 a 2010 na Nicarágua e o período de 2002 a 2010 em Porto Rico, estimou respectivamente o gasto médio anual 13,5 e 46,4 milhões de dólares (Halasa, Shepard and Zeng, 2012; Wettstein *et al.*, 2012).

1.2. Dengue no Brasil

O Brasil, em virtude de suas características demográficas, sociais e ambientais, tem uma grande influência na epidemiologia da dengue nas Américas. Embora com relatos de epidemias de dengue desde o século dezenove, o primeiro registro de epidemia no Brasil, documentado clínico e laboratorialmente, ocorreu no início dos anos oitenta na cidade de Boa Vista no Estado de Roraima (Osanai *et al.*, 1983). Essa epidemia, causada pelos sorotipos DENV 1 e DENV 4, ficou restrita a essa localidade.

Somente em 1986, com a reintrodução do sorotipo DENV 1 na região metropolitana do Rio de Janeiro, a dengue começou a representar um problema de saúde pública para o país (Schatzmayer, Nogueira and Rosa, 1986). Mesmo com o registro de epidemias em outros municípios do estado do Rio de Janeiro e em algumas capitais da região nordeste, as taxas globais de incidência do país na década de oitenta não ultrapassaram os 100 casos por 100.000 habitantes (Teixeira *et al.*, 2009).

A baixa endemicidade observada durante toda a década de oitenta pode estar relacionada ao fato de nesse período ter havido somente a circulação de um único sorotipo o DENV1. Outro aspecto que pode ter influenciado relaciona-se ao status de infestação pelo *Aedes aegypti* no país. Mesmo reinfestado pelo *Aedes aegypti*, sua dispersão era limitada a alguns estados como provável consequência dos impactos positivos decorrentes da iniciativa continental de erradicação do *Aedes aegypti* promovido em anos anteriores (Pan American Health Organization, 1969).

O período que compreende os anos noventa apresenta particularidades epidemiológicas que contribuíram para a trajetória do crescente número de casos no país. Assim como ocorreu com a reemergência do sorotipo DENV 1, foi no Rio de Janeiro onde se detectou pela primeira vez a introdução do sorotipo viral DENV 2 (Nogueira *et al.*, 1993). Apesar de nos primeiros anos a circulação tenha ficado restrita aos estados com episódios de epidemia de dengue pelo sorotipo DENV 1, esse cenário modifica-se ao final da década. É nesse período que o processo de dispersão do *Aedes aegypti* se consolida pelo território nacional, com a presença do vetor em

todas as regiões do país (Siqueira *et al.*, 2005; TEIXEIRA, Maria da Glória; BARRETO, Maurício Lima; GUERRA, 1999).

A combinação da circulação simultânea dos sorotipos virais DENV 1 e DENV 2, aliado ao elevado número de municípios infestados foi determinante para que o cenário epidemiológico se agravasse. Destaca-se que nos anos noventa observa-se o registro dos primeiros casos de febre hemorrágica e óbitos assim como a ocorrência de epidemias de dengue de grande magnitude e com intervalos de tempo menor entre elas (TEIXEIRA, Maria da Glória; BARRETO, Maurício Lima; GUERRA, 1999).

Em 1996, pela primeira vez, a taxa de incidência global do país supera a marca de 100 casos por 100.000 habitantes, antevendo o cenário da maior epidemia da década que ocorreu em 1998. Nessa ocasião foram registrados mais de 500.000 casos da doença e incidência de 350 casos por 100.000 habitantes, afetando majoritariamente as faixas etárias de 30 a 40 anos de idade (Siqueira *et al.*, 2005). Alguns estados apresentaram incidências acima de 1.000 casos por 100.000 hab., a exemplo da Paraíba que registrou a maior incidência com 1807,4 casos/100.000 hab. (TEIXEIRA, Maria da Glória; BARRETO, Maurício Lima; GUERRA, 1999).

Apesar do elevado número acumulado de casos de dengue na década de noventa, curiosamente o registro das formas hemorrágicas foi proporcionalmente muito menor. Foram confirmados somente 893 casos de Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) equivalendo uma proporção de 0,06% entre os demais casos de dengue (Teixeira *et al.*, 2005).

Apesar da expectativa que as infecções sequenciais pelos vírus dengue poderia aumentar a ocorrência das formas graves, esse cenário não se confirmou na ocasião no Brasil. As hipóteses para o pequeno número das formas hemorrágicas relacionam-se a uma menor virulência da cepa circulante ou até mesmo o não cumprimento de todos os rigorosos critérios de classificação definidos pela OMS (Alvarez *et al.*, 2006; Guzmán *et al.*, 1991; Pan American Health Organization, 1994; Watts *et al.*, 1999).

No período entre 2000 a 2013, a dengue se consolida como um dos maiores desafios de saúde pública no Brasil. Nesse período, a epidemiologia da doença apresentou alterações importantes com um maior número de casos e hospitalizações, epidemias de grande magnitude, o agravamento do processo de interiorização da transmissão, com registro de casos em municípios de diferentes portes populacionais e a ocorrência de casos graves acometendo pessoas em idades extremas, crianças e idosos (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde, 2011; Teixeira *et al.*, 2008).

Nesse período, foram registrados aproximadamente 5,8 milhões de casos prováveis de dengue o que representa um número quatro vezes maior em relação a década anterior quando foram notificados pouco mais de 1,3 milhão de casos. Somente em 2013 foram notificados 1,4 milhão de casos de dengue sendo considerada a maior epidemia do país (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2013).

A tendência de crescimento nos casos de dengue também é observada em relação às hospitalizações, com cerca de 555 mil pacientes internados nesse mesmo período. O expressivo número de hospitalizações que reflete em certa medida a gravidade da doença tem como consequência uma maior ocorrência de óbitos. No período foram registrados 3.128 óbitos, sendo que mais de 80% deles concentrados entre os anos de 2006 a 2012 (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde, 2011; Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2013).

O processo de interiorização da transmissão já observado desde a segunda metade da década de 1990 se mantém por praticamente toda a década seguinte. Um estudo das características de 883 epidemias ocorridas em municípios com mais de 50 mil habitantes revela a importante participação dos municípios de menor porte populacional. Aproximadamente 90% das epidemias ocorreram em municípios com até 500.000 mil habitantes sendo que quase 50% delas em municípios com população menor que 100.000 habitantes (Alves, 2011).

A dinâmica de circulação viral dos anos dois mil foi caracterizada pela circulação simultânea e com alternância no predomínio dos sorotipos virais DENV1, DENV2 e DENV3.

No segundo semestre de 2010, ocorreu a introdução do DENV4 a partir da região norte, seguida por uma rápida dispersão para diversas unidades da federação ao longo do primeiro semestre de 2011 (Lourenco-de-Oliveira *et al.*, 2002; Nogueira *et al.*, 2001; Temporao *et al.*, 2011).

A circulação simultânea dos diversos sorotipos agravou o cenário de hiperendemicidade da doença, responsável pelos altos níveis de transmissão atuais. A sucessão de sorotipos predominantes determinou ciclos de grande transmissão de dengue no país, que atingiram seus picos em 2002 (DENV3), 2008 (DENV2), 2010 (DENV1) e 2013 (DENV 1 e DENV4), responsáveis por cerca de 50% dos registros de dengue dessa década.

Outra importante mudança observada na epidemiologia da doença foi o deslocamento da faixa etária dos acometidos pelo agravo. Em um cenário distinto ao que ocorria até então, observou-se a migração da gravidade dos casos para crianças. Inicialmente como um episódio isolado em uma epidemia de dengue em Manaus em 2001, teve seu ápice nas epidemias ocorridas no ano de 2008, em especial no estado do Rio de Janeiro. Essa mudança no padrão de ocorrência da doença foi observada com a recirculação do sorotipo DENV2 no país. Em direção oposta, durante a epidemia de 2010, cujo sorotipo predominante foi o DENV1, observou-se também a migração da gravidade dos casos com uma maior incidência na faixa etária de maiores de 60 anos (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde, 2011; Rocha and Taail, 2009; Siqueira *et al.*, 2005; Teixeira *et al.*, 2008).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Utilização do método de *linkage* de dados epidemiológicos

O uso integrado dos dados de vigilância existentes nos diversos sistemas de informação constitui-se em uma alternativa viável para a condução de estudos epidemiológicos e aplicação dos seus resultados na avaliação de políticas públicas (Bittencourt, Camacho and Leal, 2006; Duarte and França, 2006).

O processo de relacionar ou integrar dados e/ou informações em saúde vem sendo denominado *linkage*. Alguns autores em seus artigos utilizam também como denominação o termo captura e recaptura, e na atualidade um amplo espectro de agravos tem sido estudado por essa metodologia (Christensen *et al.*, 2012; Hest, van *et al.*, 2007; Maia-Elkhoury *et al.*, 2007; Milde-Busch *et al.*, 2008; Paddock *et al.*, 2002).

Essa metodologia compara os resultados de dois ou mais sistemas de informação utilizados para um mesmo evento, e ao avaliar o grau de duplicidade e intercessão entre eles é capaz de prover sua melhor estimativa. Originalmente desenvolvida para estimar parâmetros demográficos de população animal, tem sido aplicada também em diversos estudos epidemiológicos. Os métodos tradicionais para determinação da prevalência ou incidência de doenças podem ser aprimorados com o uso dessa metodologia (Chao *et al.*, 2001).

Para o relacionamento de registros de diferentes bases de dados é possível a utilização de dois métodos. O determinístico, considerado mais simples, pressupõe a existência de campos comuns (p.ex CPF, número do seguro social) que permitam a sua identificação unívoca. Na ausência desse identificador utiliza-se o método probabilístico (Coutinho and Coeli, 2006).

O método probabilístico baseia-se na utilização conjunta de campos comuns existentes nas diferentes bases de dados (p. ex nome, data de nascimento), com o objetivo de identificar o quanto é provável que um par de registro se refira a um mesmo indivíduo. Esses campos são utilizados conjuntamente para o cálculo de um escore utilizado para determinar o grau de concordância entre os registros de cada par formado. Valores de escores limiares são definidos

para a classificação dos pares em verdadeiros, falsos ou duvidosos. Para esses últimos uma revisão manual deve ser realizada para definição da classificação final (Camargo and Coeli, 2000). Por trabalhar com probabilidades é sujeito a erros. Em algumas situações alguns pares podem ser classificados como verdadeiros quando na realidade os registros se referem a pessoas diferentes (falsos positivos) ou podem não ser identificados como pares verdadeiros (falso negativos).

Especificamente para dengue, os estudos utilizando diversas fontes de informação podem ser úteis para estimar com maior precisão a carga da doença e os custos de suas medidas de vigilância, controle e assistência aos pacientes. Outra potencial utilidade diz respeito a avaliação de custo benefício de vacinas ou drogas que podem ser incorporadas na rotina dos programas de controle (Beatty *et al.*, 2011).

Estudo conduzido em Porto Rico utilizou dois sistemas independentes de monitoramento da situação epidemiológica da dengue (amostras laboratoriais de casos dengue e pacientes hospitalizados). Verificou-se uma taxa média de detecção acima de 42%, quando comparados com os dois sistemas de vigilância. Outra conclusão foi a constatação de um incremento de 10 a 27 vezes maior na notificação de hospitalizações em crianças quando comparado com a de adultos (Dechant and Rigau-Pérez, 1999).

Na Nicarágua, um estudo de coorte de 3700 crianças, comparou a incidência de dengue com as obtidas pelo sistema de vigilância de rotina do país. A incidência nessa coorte foi vinte e oito vezes maior do que a incidência detectada pelo sistema de vigilância do país. Nota-se que o fator de expansão da incidência desse estudo aproxima-se do intervalo observado no de Porto Rico. Os autores inferem que o sub registro observado na detecção de dengue nas crianças pode também ocorrer em relação a população adulta (Standish *et al.*, 2010).

No Camboja um estudo estimou a incidência de casos e hospitalizações por dengue comparando dados do sistema de vigilância passivo com uma estratégia de vigilância ativa. Dentre os resultados relevantes destaca-se a expressiva diferença na estimativa da incidência entre as duas estratégias com o sistema de vigilância passiva notificando de 3,9 a 29 vezes casos a menos do que a vigilância ativa. A mesma tendência é observada em relação aos casos

hospitalizados com 1.1 a 2,4 vezes menos registros de casos hospitalizados no período do estudo (Vong *et al.*, 2012).

2.2 Vigilância epidemiológica da dengue no Brasil

O sistema de vigilância epidemiológica da dengue tem dentre seus objetivos a detecção precoce da ocorrência de casos da doença. O monitoramento da dinâmica de transmissão orienta a adoção das medidas de controle e a organização da assistência visando a redução da morbidade e mortalidade pela doença (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica., 2009a).

No Brasil, a dengue é de notificação compulsória. O marco legal sobre a obrigatoriedade de notificação das doenças transmissíveis foi estabelecido pela Lei 6.259/75 e regulamentada pelo Decreto 78.231/76.

Em 2011, em virtude da necessidade de harmonizar a legislação às orientações do Regulamento Sanitário Internacional (RSI), foi publicada a Portaria 104/2011 do Ministério da Saúde (Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS 104, 2011; Teixeira *et al.*, 2012). Essa portaria incluiu em sua Lista de Notificação Compulsória Imediata (LNCI) os casos graves e óbitos por dengue.

Com a recente revisão da lista de doenças de notificação compulsória somente o óbito por dengue permaneceu na Lista de Notificação Compulsória Imediata (LNCI) com a obrigatoriedade de sua notificação em 24 horas (Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS 1271, 2014).

Em relação a definição de caso, adota-se a recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), dengue clássica (DC) e Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) (World Health Organization, 1997). Em decorrência da dificuldade em classificar todos os casos de dengue pelos critérios da OMS, foi introduzida uma definição de caso adicional denominada dengue com complicações (DCC) (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica., 2009a).

Em 2014, o Brasil passou a adotar a classificação revisada proposta pela OMS com as seguintes denominações: dengue, dengue com sinais de alarme e dengue severo (World Health Organization, 2009).

A coleta dos dados do sistema de vigilância da dengue é feita de forma passiva, com a notificação espontânea de dados ambulatoriais e hospitalares, tendo como sua principal fonte de informações o Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica., 2007).

O SINAN foi implantado no Brasil em 1990 e a partir de 1998 tornou-se obrigatória a alimentação regular da base de dados nacional pelos municípios, estados e Distrito Federal. A coleta e o processamento dos casos notificados ocorrem em todo o território nacional, desde o nível local, utilizando dois formulários padronizados, a Ficha Individual de Notificação (FIN) e a Ficha Individual de Investigação (FII) que são digitadas no SINAN. A FIN é preenchida para cada paciente e encaminhada pelas unidades assistenciais aos serviços responsáveis pela informação e/ou vigilância epidemiológica. A FII é utilizada como roteiro de investigação e seu preenchimento é feito pelos serviços municipais de vigilância ou unidades de saúde capacitadas para a realização da investigação epidemiológica (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica., 2007).

Na ocorrência de uma epidemia, o preenchimento e digitação de todas as FIN deve ser mantida. No caso das FII prioriza-se o preenchimento e digitação dos casos graves e óbitos em relação aos casos de dengue clássica (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica., 2009b).

Entre as variáveis de interesse dos formulários padronizados consta local provável de infecção, classificação dos casos de dengue, além de informações sobre o critério de confirmação dos casos e se houve hospitalização do paciente. A análise dessas variáveis possibilita maior conhecimento acerca da situação epidemiológica do agravo investigado, fontes de infecção, modo de transmissão e identificação de áreas de risco, dentre outros importantes dados para o desencadeamento das atividades de controle.

Com o preenchimento dos instrumentos de notificação e investigação do SINAN pode-se calcular a incidência e letalidade, bem como realizar análises de acordo com as características de

pessoa, tempo e lugar, além de outros indicadores epidemiológicos e operacionais utilizados para as avaliações local, municipal, estadual e nacional.

O SIH/SUS é originário do Sistema de Assistência Médico-Hospitalar da Previdência Social (SAMHPS), do Ministério da Previdência e Assistência Social (MPAS) (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde, 2012). Foi concebido para pagar as despesas decorrentes das internações realizadas nas unidades hospitalares dos serviços contratados (privados, filantrópicos e universitários) daquele ministério. Com o advento do Sistema Único de Saúde (SUS), o SIH/SUS foi estendido a todo o setor público, abrangendo também os hospitais públicos municipais, estaduais e federais.

Seu instrumento de coleta de dados é a Autorização de Internação Hospitalar (AIH), atualmente emitida pelos estados a partir de uma série numérica única definida anualmente em portaria ministerial. Este formulário contém, entre outros, os dados de atendimento, com os diagnósticos de internamento e alta (codificados de acordo com a CID), informações relativas às características de pessoa (idade e sexo), tempo e lugar (procedência do paciente) das internações, procedimentos realizados, valores pagos e dados cadastrais das unidades de saúde, que permitem sua utilização para fins epidemiológicos.

O banco de dados, correspondente ao cadastro de todas as unidades prestadoras de serviços hospitalares ao SUS credenciadas, é atualizado mensalmente pelos Estados, Municípios e Distrito Federal conforme a gestão dos estabelecimentos (Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro, 2010).

O SIH/SUS apresenta um conjunto de atributos que fazem dele um importante instrumento de planejamento e avaliação e gestão dos serviços de saúde. Dentre esses atributos destaca-se o fato de ser informatizado e ter uma ampla cobertura nacional. Em 2013 esse sistema cobriu cerca de 11,3 milhões das internações hospitalares sendo responsável por cerca de 70% das internações no país (Silva, da *et al.*, 2011). Pelo grande volume de internações o SIH/SUS constitui-se em uma importante fonte de consulta nos estudos das enfermidades que requerem internação. Outro atributo relaciona-se a possibilidade de obter dados desagregados por paciente que permite avaliações de morbi-mortalidade hospitalar.

Dentre suas limitações encontra-se a não universalização da cobertura, restrito somente as unidades vinculadas ao SUS, e dependente do grau de utilização e acesso da população aos serviços. Embora possua rotinas de tratamento de erros e obrigatoriedade de preenchimento de algumas variáveis, essas rotinas não abrangem todos os campos podendo ocasionar preenchimento heterogêneo possibilitando o registro de informações pouco confiáveis. Dentre essas informações pode ocorrer erros em relação ao endereço do paciente, falsos diagnósticos e menor número de internamentos que o necessário, em função das restrições de recursos federais – problemas que podem resultar em vieses nas estimativas (Farias *et al.*, 2000).

Os dados do SIH/SUS, não podem ser corrigidos após terem sido enviados, mesmo após investigados e confirmados erros de digitação, codificação ou diagnóstico. O Sistema também não identifica re-internações e transferências de outros hospitais, o que, eventualmente leva a duplas ou triplas contagens de um mesmo paciente (Carvalho, 2000).

Apesar de todas as restrições, essa base de dados é de extrema importância para o conhecimento do perfil dos atendimentos na rede hospitalar. Adicionalmente, não pode ser desprezada a agilidade do Sistema. Os dados por ele aportados tornam-se disponíveis aos gestores em menos de um mês, e cerca de dois meses para a disponibilização do consolidado Brasil (Farias *et al.*, 2000).

Um aspecto regulatório que pode contribuir para melhorar a qualidade das informações no SINAN e SIH é o advento da Portaria conjunta nº 20 de 2005 da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e Secretaria de Atenção a Saúde (SAS). Essa Portaria estabelece a obrigatoriedade de notificação no SINAN dos casos de doenças de notificação compulsória que necessitem de hospitalização. Além do mais bloqueia a tramitação da AIH até que a notificação se realize (Brasil. Ministério da Saúde., 2005).

Os sistemas de vigilância devem apresentar características que os tornem capazes de coletarem e analisarem seus dados de forma que apresentem bom desempenho na sua rotina. Sua avaliação periodica permite o melhor conhecimento da magnitude do agravo bem como a identificação de características epidemiológicas particulares tais como grupos e áreas mais vulneráveis e mudanças no perfil de gravidade (Waldman, 1998).

Dentre os atributos desejáveis para os sistemas de vigilância considera-se os qualitativos (simplicidade, flexibilidade, qualidade dos dados e aceitabilidade) e quantitativos (sensibilidade, representatividade, oportunidade) além da avaliação e custo dos sistema (Centers for Disease Control and Prevention, 2001)

A utilização de diversas fontes de informação constitui-se na atualidade uma estratégia fundamental nos processos de avaliação dos sistemas de vigilância (Bessa Ferreira and Portela, 1999; Camargo and Coeli, 2000; Campos *et al.*, 2000; Carvalho, 2000; Lessa, FJD; Mendes, ACG; Farias, SF; de Sá, DA; Duarte, PO; Filho, 2000; Oliveira, de *et al.*, 2014).

Em um estudo descritivo dos agravos de notificação compulsória foi observado de uma forma geral uma alta concordância entre as informações registradas no SINAN e no SIH. Esse estudo consultou as informações das bases de dados disponibilizadas pelos estados e concluiu que, independentemente da frequência de internações determinada pelo agravo, o SIH tem grande potencial como fonte de informação complementar no sistema de vigilância de doenças (Mendes *et al.*, 2000).

A utilização dos Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), SINAN e SIH na avaliação do sistema de vigilância da leptospirose demonstrou o impacto dessa enfermidade no sistema de saúde. Nesse estudo foi possível determinar por intermédio de Anos Potenciais de Vida Perdidos (APVP) a alta carga dessa doença negligenciada (Souza *et al.*, 2011).

Avaliação do sistema de vigilância da AIDS no Rio de Janeiro demonstrou a baixa sensibilidade do sistema na notificação de casos hospitalizados. Entre os pacientes hospitalizados pelo menos 42% deles não tinham a respectiva notificação no SINAN (Ferreira and Portela, 1999).

Resultados semelhantes foram obtidos na avaliação do sistema de vigilância de dengue no município de Belo Horizonte no período de 1996 a 2002. Com o uso do SINAN e SIH foi possível determinar, dentre outros achados epidemiológicos, o sub-registro de 37% pelo SINAN dos casos hospitalizados (Duarte and França, 2006).

Estudo realizado na cidade de Goiânia/GO avaliou a qualidade dos sistemas de informação e incidência de casos graves de dengue. Dentre seus principais achados destacam-se a baixa sensibilidade do SINAN na detecção dos casos hospitalizados e, após o relacionamento das

bases de dados (SINAN e SIH) a verificação de um incremento de cerca de 49% na estimativa das internações por dengue no município (Silva, 2009).

Todos os estudos acima mencionados apresentam como ponto de convergência a recomendação sobre a necessidade do uso adicional de estratégias que promovam aumento da sensibilidade dos sistemas de vigilância. Com o intuito de melhorar a confiabilidade dos dados da vigilância, a utilização complementar de outros bancos de dados como o Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS) e o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), pode ser considerada uma estratégia factível para os serviços de vigilância epidemiológica das doenças transmissíveis. (Bessa Ferreira and Portela, 1999; Bittencourt, Camacho and Leal, 2006; Duarte and França, 2006; Sgambatti *et al.*, 2014; Silva, 2009)

3 JUSTIFICATIVA

O agravamento da situação epidemiológica da dengue no Brasil é evidenciado pelo registro de recorrentes epidemias, incremento no número de casos graves, hospitalizações e óbitos (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde, 2011). Essa situação é desafiadora para o sistema de vigilância de dengue que deve ser aprimorado para desenvolver uma maior capacidade de detectar oportunamente os casos, prever a ocorrência de epidemias, identificar as mudanças no perfil epidemiológico da doença e orientar as medidas de controle.

A partir de 2014, o país passou a adotar a classificação revisada de dengue proposta pela OMS. Essa decisão não só exigiu, como exigirá uma série de medidas como mudanças no sistema de coleta de dados e nas análises epidemiológicas. Esse é um cenário de grandes mudanças da vigilância da dengue no Brasil, o que torna necessário uma contínua avaliação tanto da vigilância quanto da epidemiologia da doença.

A análise dos dados epidemiológicos disponíveis nos dois sistemas de informações, o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) e de Internações Hospitalares (SIH/SUS), é fundamental para um melhor conhecimento da epidemiologia da dengue no Brasil. A avaliação dessas duas importantes fontes de informação agregará conhecimentos adicionais sobre a dinâmica de transmissão da doença em diferentes regiões do país, o perfil demográfico das hospitalizações e uma atualização sobre as características clínicas dos casos graves.

Usualmente, a avaliação do atributo sensibilidade de um sistema de vigilância é desafiador pela inexistência de um padrão ouro (Giesecke, 2002). Entretanto, no caso dos pacientes hospitalizados podemos tomar como padrão ouro o total de internações realizadas no Sistema Único de Saúde, tornando-se possível adquirir conhecimento da capacidade do sistema de vigilância em detectar os casos hospitalizados de dengue. Nesse contexto, o uso do *linkage* probabilístico das bases do Sinan e do SIH/SUS permite a avaliação da sensibilidade do sistema de vigilância tomando como referência as 10 capitais com maior número de casos do Brasil.

Adicionalmente, sua potencial aplicação para outros municípios e seus resultados devem propiciar um maior conhecimento de fatores que influenciam a sensibilidade do sistema.

Os produtos resultantes deste estudo são contribuições adicionais para o entendimento do cenário epidemiológico do país, relacionado a antiga classificação da doença, e poderá subsidiar futuras decisões para o aprimoramento do sistema de vigilância na resolução dos problemas relacionados a sensibilidade na detecção de casos graves.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

- Estimar a sensibilidade do sistema de vigilância da dengue na detecção de casos hospitalizados pela doença no Sistema Único de Saúde em 10 capitais do país no período de 2008 a 2013.

4.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil epidemiológico da ocorrência de dengue e febre hemorrágica da dengue utilizando dados de dois sistemas de informação oficiais (SINAN e SIH/SUS).
- Avaliar a subnotificação e calcular a sensibilidade do sistema de vigilância de dengue na detecção de casos hospitalizados pela doença no Sistema Único de Saúde.

5 MÉTODOS

5.1 Locais do estudo

O estudo foi realizado em 10 capitais brasileiras (Rio de Janeiro/RJ, Belo Horizonte/MG, Fortaleza/CE, Natal/RN, São Luis/MA, Teresina/PI, Goiânia/GO, Campo Grande/MS, Manaus/AM e Boa Vista/RR), representativas das regiões endêmicas de dengue do Brasil (Sudeste, Nordeste, Centro-Oeste e Norte), que concentram aproximadamente 17,5 milhões de habitantes. Embora estejam em regiões distintas apresentam semelhanças em relação a aspectos epidemiológicos da dengue. Todas estas cidades nos últimos anos tiveram suas populações submetidas a infecções pelos sorotipos virais DENV 1, DENV 2, DENV 3, DENV 4 e em algumas delas com a transmissão se dando com altas incidências.

Outro aspecto similar entre as capitais diz respeito a dinâmica das formas clínicas, que se caracterizaram no início por um padrão de ocorrência de um maior número de casos nas formas clássicas e mais recentemente por um agravamento dos casos e mudança na faixa etária dos acometidos.

Em relação à alimentação dos sistemas de informação, SINAN e SIH-SUS, todas estas cidades apresentam divergências no número de pacientes internados e notificados nestes sistemas.

Utilizou-se informações dos bancos de dados referentes ao período de 2008 a 2013.

5.2 Fontes de dados

5.2.1 Casos notificados - os dados foram obtidos junto a Secretaria de Vigilância em Saúde que mantém a guarda dos dados do SINAN de todos os municípios.

5.2.2 Casos hospitalizados no SUS - foram utilizados as bases de dados do SIH/SUS, obtidos junto ao setor de Controle e Avaliação de cada um dos municípios selecionados para o estudo. Para seleção dos casos de Dengue no SIH/SUS, foram utilizados os campos relativos ao município de residência, diagnóstico principal (CID-10), data de internação e procedimento realizado, constantes no formulário de Autorização de Internação Hospitalar (AIH).

6 ARTIGOS

Artigo 1

Título: The epidemiology of dengue in Brazil: a growing challenge

Autores: Coelho GE¹, Tauil PL¹, Zara ALSA¹, Simplicio ACR¹, Siqueira Jr JB¹

Author affiliations: ¹Ministry of Health, National Dengue Control Program, Brazil (Coelho GE); Faculty of Medicine, University of Brasília, Brazil (Tauil PL); Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Brazil (Zara ALSA, Siqueira JB); ¹ These authors contributed equally to this article.

Revista (Aceito para publicação): Tropical Medicine & International Health

Artigo 2

Título: Sensitivity of dengue surveillance system in Brazil in detection of hospitalized cases.

Autores: Coelho GE^{1,2}, Leal PL¹, Cerroni MP¹, Simplicio ACR¹, Siqueira Jr JB¹

Author affiliations: ¹Ministry of Health, National Dengue Control Program, Brazil (Coelho GE); Ministry of Health, National Dengue Control Program, Brazil (Leal PL, Cerroni MP); ²Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Brazil (Siqueira JB); These authors contributed equally to this article.

Revista (Submetido): Emerging Infectious Diseases

Artigo 1

Título: The epidemiology of dengue in Brazil: a growing challenge

Autores: Coelho GE¹, Tauil PL¹, Zara ALSA¹, Simplicio ACR¹, Siqueira Jr JB¹

Author affiliations: ¹Ministry of Health, National Dengue Control Program, Brazil (Coelho GE); Faculty of Medicine, University of Brasília, Brazil (Tauil PL); Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Brazil (Zara ALSA, Siqueira JB); ¹ These authors contributed equally to this article.

Revista (Aceito para publicação): Tropical Medicine& International Health

Abstract

We characterize the epidemiology of dengue fever in Brazil since 2002 with a focus on the time period between 2008 - 2014. Since 2002 approximately 6,9 million probable cases of dengue were reported, of which 1.4 million (20%) occurred in 2013. A trend of increased incidence and hospitalization was noted in all regions of the country. Over half of suspected dengue hemorrhagic fever cases between 2011 and 2013 did not present all diagnostic criteria and were reclassified as dengue with complications. The median age of death associated with dengue was lowest from 2007-9 (30 years) increasing to 50 years in 2013/2014. Greater clinical severity of dengue infections underscore the importance of improving clinical care and the need for close monitoring of evolving epidemiologic trends in order to guide the surveillance system in the adoption of control measures and to develop a plan for the introduction of vaccines in the future.

Introduction

Dengue fever is an acute viral infection, endemic/epidemic in nature, and representing the most important arboviral infection by virtue of its impact in terms of morbidity, mortality and economic cost (1). The World Health Organization (WHO) estimates that 50 million cases occur worldwide annually, with 500,000 hospitalizations and over 20,000 deaths (2). A more recent estimate suggests that the total annual number of cases is 390 million, of which only 100 million are symptomatic (3).

In the past 50 years, the incidence of infection has increased 30-fold, with infection spreading to new countries, and from urban to rural areas. Dengue is endemic in Asia, the Pacific Region, Africa and Latin America. Continuous circulation of four serotypes of the virus has been associated with an increase in the frequency and extent of epidemics, with notable levels of severe forms of the infection and hospitalization (3–5).

In Brazil, dengue is considered one of the main challenges of public health, and despite extensive investments and efforts on the part of health authorities, the disease remains one of high incidence, with recognized limits to control efforts (6). At this time the four serotypes of the virus circulate in all regions of the country, following the introduction and dissemination of serotype DENV4 beginning in the northern region of the country in 2010 (7). This simultaneous circulation results in a hyper-endemic transmission patterns, with intense virus circulation accompanying shifts of the predominant viral serotype (8).

A systematic review of the literature on morbidity and mortality of dengue in Brazil was conducted in 2013 and highlighted the geographic extent, high incidence and clinical severity of the illness, especially since 2000 (9). This review also highlighted various gaps in knowledge about dengue, including the differences in occurrence between national regions. In this study, we aim to address some of these gaps by using national surveillance data to describe the regional trends of incidence, clinical severity and predominant age groups of infection.

Methods

This is a descriptive study using data of the national dengue surveillance system of Brazil. Dengue has a marked seasonal pattern in the country, with the season starting in October and ending September following year. Due to this seasonality, we analyzed cases reported to the dengue surveillance system and available from the National Reportable Disease Information System (Sistema de Informacao de Agravos de Notificacao [SINAN]) from October 2001-September 2014. During the study period, two versions of SINAN were in operation: SINAN-Windows from 2001-2006 and SINAN-NET from 2007 onwards. We also used data from the National Hospital Information System (Sistema de Informacoes Hospitalares - SIH/SUS) between October 2001-August 2014, specifically those hospitalizations with principal or

secondary International Classification of Disease (ICD-10) codes A90: dengue fever (DF) and A91: dengue hemorrhagic fever (DHF) (10). Additionally, we used the total number of cases from 1986 to 2001 that were previously described to complete the historical information for Figure 1 (11).

Dengue is a mandatorily reportable disease in Brazil, and the national surveillance system was established at the time the virus was introduced to Brazil in 1980 (11). An extensive description of the dengue surveillance system in Brazil has been describe before (11). Briefly, reports of suspected cases of dengue are captured on standardized forms that are filled out in healthcare facilities in Brazil. An Individual Report Form captures data on time, place and person related to the patient, and an Individual Investigation Form captures clinical and laboratory data and final diagnostic classification. All data are entered into SINAN (12).

During the study period, the Ministry of Health (MoH) of Brazil adopted the Pan American Health Organization (PAHO/WHO) proposed case-definition for suspected and confirmed cases of DF and DHF (13). Additionally, the MOH adopted in 2000 an intermediate classification, “dengue with complications” (DwC) (12). This disease category (classification) was used throughout the period of our study, although information related to the specific complication in each case designated as DwC was only available from 2007, with the updating of the surveillance information system to SINAN-NET that year. The category of DwC includes all cases which do not meet the case definition of DHF but with a clinical severity that exceeds that of DF. The following criteria also define cases as DwC: neurological alterations, cardiorespiratory dysfunction, hepatic failure, gastrointestinal bleeding, white blood cell count $\leq 1000 /\text{mm}^3$, or death. Between 2007-10, thrombocytopenia of $\leq 50,000/\text{mm}^3$ defined DwC; from 2011 onward, the cutoff value was changed to of $\leq 20,000/\text{mm}^3$. In 2014, the surveillance system in Brazil started to adopt the revised definition proposed by the WHO, with three groups for the final classification: dengue, dengue with warning signs and severe dengue.

The operational aspects of laboratory-based dengue surveillance have been described previously (11). Briefly, laboratory confirmation is accomplished by (1) serological testing (Enzyme-Linked Immunoflourescent Assay, ELISA) for detection of circulating IgM against dengue virus, or (2) viral isolation in *Aedes albopictus* cells, clone C6/C3 in blood collected up to five days after symptom onset, or (3) immunohistochemistry, or (4) detection of viral nucleic acid by reverse

transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) and (5) NS1 antigen detection. Currently, the public national laboratories network includes 108 facilities for serological tests, 16 for viral isolation and 22 for RT-PCR tests.

The national surveillance protocol entails laboratory confirmation of all reported cases during non-epidemic periods. During outbreaks or epidemics, initial cases are confirmed by laboratory testing, after which clinical-epidemiologic criteria are used, while it is recommended that at least 10% of cases be tested serologically (12).

For the data analysis, we selected probable cases of dengue (all reported cases, excluding discarded cases) from the SINAN databases. Due to the dengue seasonality, we adopted the period from October – September as the standard dengue year for the period of the study (e.g. 2002 included the period from October 2001–September 2002). An exploratory analysis of age of reported and hospitalized cases was conducted, and records with values deemed inconsistent were excluded. The remaining cases were then described by sex, age, final classification/diagnosis, confirmation criteria, and outcome. Cases of DwC were characterized by clinical presentation and age group during 2011-2013; data for the period 2007-10 have been published previously (8). The annual number of hospitalizations was obtained from SIH/SUS. Dengue incidence and hospitalization rates were estimated based on the number of probable cases, hospitalizations and estimated regional population in Brazil for all years in the study period. Data analysis was conducted in Tabwin 3.6b and SPSS Statistics 17.

This study was approved by the Committee for Ethics in Research of the Federal University of Goiás in accordance with the ethics principles established in Resolution 466/12 of the National Council for Health.

Results

Since 2002, the number of dengue cases has increased in Brazil, and most notably between 2008 - 2013. During this period, nearly 6,9 million probable cases of dengue were reported in Brazil, with over two millions probable cases reported in both 2010 and 2013, related to epidemics of dengue serotype 1 and dengue serotypes 1 and 4 respectively (Figure 1; Table 1). Dengue has a marked seasonal pattern in Brazil, with peak incidence occurring between November and

May(14). The period from September 2012-August 2013 is the first time in which over two million cases of dengue were reported during the same season.

Sex distribution of probable cases remained constant during the study period with approximately 55% being female (Table 1). The proportion of cases that were laboratory-confirmed varied from 18% in 2002 to 40% in 2006; during the epidemics of 2010 and 2013 approximately 30% of cases were laboratory-confirmed. The proportion of probable cases below 15 years of age was highest between 2008-2011, peaking at 27.5% in 2008. This was followed by a decrease in cases in this age group to around 14.0% in 2013 and 2014.

The period 2005-2010 was notable for high numbers of DwC, DHF and fatal cases. From 2008 to 2010, 53,391 severe cases were reported with over 1,600 deaths. Nearly 61,000 cases of DwC and 16,000 cases of DHF, including 3,237 deaths were reported between 2008 - 2013. In 2014, 702 severe dengue were confirmed including 311 deaths. The combined case fatality rate (CFR) of DwC and DHF varied from 2.1% in 2002 to 9.5% in 2013. The CFR for severe dengue in 2014 according to the revised definition proposed by the WHO was 44.3%. The trend of increasing CFR was paralleled by an increase in hospitalizations, with 422,273 inpatients between 2008-2013, of which almost 100,000 occurred in 2010 (Table 1).

Figure 2 shows the incidence of dengue between 2007-2014 by age group and region of Brazil. The data indicates different transmission patterns by region during this time period. In all regions the highest incidence was observed in age groups 15-59 years of age. However, cases did occur in persons below age 15 and above age 59 with variations by region. Among those below 15 years of age, incidence was highest in 2008, and the region with the highest incidence was the Southeast, reaching 500 cases per 100,000 population. In 2010 this age group again experienced a high incidence rate, with similar findings in the Central-West Region.

During the period from 2005 to 2010, a trend of increasing incidence in the age group >60 years of age became evident. This was particularly notable in the Central-West and Southeast regions of Brazil, with the incidence rates in 2013 being >1,587/100,000 and 779/100,000 respectively. Analysis of dengue hospitalization rates in the same age group showed similar trends (Figure 3). Hospitalization rates among those under 15 years of age showed the greatest increase beginning in 2005, with the North and Northeast regions having rates of over 50 hospitalizations/100,000 from 2007 to 2012.

Nevertheless, the increased incidence of dengue in 2013 was not accompanied by an increase in hospitalizations. In the Southeast, South, and Central-West Regions, the locus of most cases in 2013, a slight increase in hospitalization rates was observed in children and young adults, and notable increases in those above age 40 (Figures 2 and 3).

Clinical characteristics of cases classified as DwC during 2011-2013, by age group, are shown in Table 2. Among the clinical outcomes of these patients, DHF suspected cases that did not fulfill all the four criteria proposed by WHO were emphasized. In 2011 and 2012 this category of DwC patients represented approximately half of cases in all age groups. In 2013, there was an increase in the proportion of these patients, reaching 68.32% in those under age 15. Cases with thrombocytopenia of $<20,000/\text{mm}^3$ constitute almost 30% of cases of DwC in 2011. Although thrombocytopenia itself is not a severe finding, these patients require enhanced care and follow-up with over 84.6% of them being hospitalized.

In the DwC cases across all years, children predominated among those with plasma effusions, representing 13% in 2011 and in 2012. As the essential characteristic of DHF is plasma leakage, patients with plasma effusions may be included in the group of greater severity, of which almost 95% were hospitalized. Other notable clinical characteristics include respiratory insufficiency among those aged 60 years and above (4.8% in 2011 to 11.9% in 2013) and gastrointestinal bleeding among those aged 15-59 years (7.3% in 2011 to 18.8% in 2012).

There were 4,310 dengue deaths reported in Brazil from 2002-2014. Of these, 1,616 (37.4%) occurred between 2011-2013. The median age of those who died decreased between 2007-2009, coincidental with the period of predominant circulation of DENV2 in the country (Figure 4). During this period, over 25% of deaths were reported in those under age 15. With the emergence of DENV1 in the second half of 2009, the median age of those who died increased to above 40 years of age. The increase in age continues into 2013/2014, with more than half of deaths among those older than 50 years of age.

Discussion

This study describes the patterns of dengue in Brazil over the past 13 years. The exposure of large parts of the population to different dengue serotypes propelled the epidemics during this period, along with significant epidemiological shifts. Notable among these is the increasing in the

burden of the disease and the proportion of severe cases and deaths in the elderly. These trends were observed in all regions of the country and included the occurrence of unusual clinical manifestations such as encephalitis.

The occurrence of large epidemics such as those of 2008, 2010 and 2013 overloaded the capacity of basic healthcare units and hospitals (15). Nevertheless, the surveillance system was able to continue collecting important indicators, including laboratory confirmation of 20-40% of reported cases, and the systematic investigation of cases resulting in the exclusion of approximately 30% of cases per year (data not presented).

The increasing severity of disease over the study period and the occurrence of epidemics is reflected in the increase in hospitalizations. In the three years of 2002, 2008 and 2010, the number of hospitalizations equaled 32% of the entire study period. During 2013, the greatest number of cases were reported – nearly 1.4 million – yet only 4% required hospitalization, which was three-fold less than in 2008 and two-fold less than in 2010.

This finding may not reflect a reduction in the incidence of severe cases. Even though the lower virulence due to DEN4 is one of the possibilities, other may include improved clinical care at the basic health facilities at municipal level. Since 2009, the Ministry of Health has invested to develop and improve contingency plans for dengue epidemics at local, state and national levels (16). These plans include the activation of “stabilization wards” and other features of emergency plans aimed at steering dengue cases away from regular hospital wards, with consequent decreased admissions rates. The “stabilization wards” are temporary structures for clinical care of patients in primary care facilities where hypovolemia is treated and patients are closely monitored. Patients may remain in such facilities for over 24 hours for observation and/or hydration, but no payment for hospital admission is registered. Absence of such record is a challenge for surveillance and new approaches for characterizing these patients as having been admitted to a healthcare facility are required. A different scenario was observed during years of low overall incidence of dengue, when the hospitalization rate was higher. This was most notable in 2004, the lowest incidence year to date since 2002, during which 27% of reported cases were hospitalized. This is expected in a low transmission pattern since the health system is not overwhelmed by dengue cases, reducing the need to activate the contingency plans.

Until 2010, approximately 50% of cases of DwC were categorized by having thrombocytopenia of $\leq 50,000$ platelets/mm³ (8). In our analysis we identified that in 2011 approximately 30% of cases were attributable to this characteristic, compared with 10% in both 2012 and 2013. This reduction reflects the change in the definition of thrombocytopenia from $\leq 50,000$ platelets/mm³ to 20,000 platelets/mm³ beginning in 2011. The higher proportion in 2011 could reflect the continued use of the previous classification of thrombocytopenia.

Previous studies have documented the trend towards increased hospitalization among children and the elderly (17,18). In this study, we characterized this trend in detail by region within Brazil, with the highest incidence observed in adults over 40 years of age, regardless of the predominating serotype and peaks of transmission in all regions of the country. For the youngest and oldest age groups, we also noted increases in incidence and hospitalization rates with different patterns by region, particularly with respect to the Central-West region of Brazil. Our results highlight a different scenario when compared to other countries that also experienced infection by different dengue serotypes over long periods. In Singapore an increase in the incidence in adults was observed as a potential reflect of the control of disease transmission at a household level (19).

Dengue Hemorrhagic Fever is characterized by plasma extravasation, which is manifest in increased hematocrit, hypoalbuminemia and plasma effusion. Among DwC cases in this study, cases suspected of DHF and DwC cases manifesting with plasma effusion represent about 50% of these cases, illustrating the difficulty in confirming the DHF diagnosis. This case definition of DHF has been criticized by WHO because the studies supporting it have been underrepresented, since they were conducted only in children in southeast Asia, used strict laboratory confirmation criteria and had low sensitivity for detecting severe clinical features (20,21). As such, the applicability of the case definition in sites with limited infrastructure was questioned (22–24).

The clinical management guideline in Brazil adopted since 2002 already matched WHO's revised classification of dengue from 2009 (25). Although revisions and improvements of this guideline have occurred, these clinical practices predated WHO's current recommendations almost by a decade. However, the surveillance system only adopted the definitions in 2014. It is reasonable to expect that an initial misclassification of severe dengue may occur, generating an inaccurate CFR for this group of patients. The very high CFR for severe dengue observed in 2014 (44.3%) does

not necessarily means a collapse in the management of the patients or an increase in dengue severity. It may reflect the need for new insights to interpret the information from the surveillance systems throughout different areas of the world due to the strict criteria currently in use. While we better understand this new challenge, the use of CFR for dengue instead of severe dengue may be a more suitable tool to evaluate the impact of the different efforts to reduce dengue mortality than the CFR for severe dengue.

The main limitation of this study is due to the use of secondary data sources, and therefore results should be interpreted with caution. Quality control may be limited at the local level where data are collected/entered, especially during the occurrence of epidemics. Under-reporting and incomplete data recording on forms, even with the use of standardized instruments, are inherent limits of a passive surveillance system (26). Furthermore, the substantially different levels of infrastructure and human resource capacity across many hundreds of municipal health departments is likely to have introduced variability in the data. Another limitation relates to estimates of hospitalization rates. Our sole source of information for hospitalizations captures only admissions paid by the public health system, not including data from private healthcare facilities. However, most healthcare in Brazil is provided through the public health system and therefore our data are apparently representative, but likely entail some under-reporting (27). We note that similar results were observed from the independent databases we used in this study, indicating validity of the findings in spite of the cited limitations.

We believe that the data presented in this study represent a reliable assessment of the epidemiology of dengue in Brazil. By using standardized data collection instruments and routines for investigation and classification of cases in the surveillance system, it was possible to estimate the burden of disease stratified by the different regions of the country. These aspects are even more relevant to the prospect of vaccine introduction, providing strategic information for the selection of sites for conducting clinical trials (28–31). For such studies the documentation is crucial: epidemiological information on where the tests will be conducted with the details of the clinical features of severe cases, distribution of incidence by age group and the dynamics of movement of viral serotypes (32,33). Also, for a vaccine introduction, it will be necessary to use historical knowledge of the transmission patterns to distinguish whether the reduction of cases is

due to the protective effect of the vaccine or determined by the seasonal characteristics of the disease.

Acknowledgments

Coelho GE is the Coordinator of the National Dengue Control Program (PNCD/MoH) of the Brazilian Ministry of Health Brazil. The opinions expressed in this paper are those of the authors and not reflect an official position of the institutions.

We thank Dr Jeremy Sobel for his inputs and review of the manuscript and the PNCD/MoH staff for their support. No financial support. No conflict of interest.

References

1. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen van VC, Wills B. Dengue. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Apr 12 [cited 2014 Aug 8];366(15):1423–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1110265>
2. World Health Organization. Dengue. Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control [Internet]. Geneva; 2009. Available from: <http://www.who.int/tdr/publications/training-guideline-publications/dengue-diagnosis-treatment/en/>
3. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013 Apr 25 [cited 2013 Sep 16];496(7446):504–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature12060>
4. Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Gubler DJ, et al. Dengue: a continuing global threat. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2010 Dec [cited 2014 Jul 9];8(12 Suppl):S7–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2460>

5. Ferreira GLC. Global dengue epidemiology trends. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* [Internet]. 2012 Oct [cited 2014 Oct 1];54 Suppl 1(1):S5–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652012000700003>

6. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RAA, Barata RB, Rodrigues LC. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research needs. *Lancet* [Internet]. 2011 May 28 [cited 2014 Jul 13];377(9780):1877–89. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60202-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60202-X)

7. Temporao JG, Penna GO, Carmo EH, Coelho GE, do Socorro Silva Azevedo R, Teixeira Nunes MR, et al. Dengue virus serotype 4, Roraima State, Brazil. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2011 May [cited 2014 Oct 1];17(5):938–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1705.101681>

8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Dengue no Brasil: tendências e mudanças na epidemiologia, com ênfase nas epidemias de 2008 e 2010. *Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde* [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. p. 157–71. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2010.pdf

9. Teixeira MG, Siqueira JB, Ferreira GLC, Bricks L, Joint G. Epidemiological trends of dengue disease in Brazil (2000-2010): a systematic literature search and analysis. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Sep 18];7(12):e2520. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002520>

10. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. No Title [Internet]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/datasus/index.php> .(Acessado em abril 2014)

11. Siqueira JB, Martelli CMT, Coelho GE, Simplicio AC da R, Hatch DL. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2005 Jan [cited 2013 Oct 8];11(1):48–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1101.031091>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de Vigilância Epidemiológica [Internet]. 7th ed. Ministério Da Saúde, editor. Dengue. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_epidemiologica_7ed.pdf
13. Pan American Health Organization. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in the Americas: Guidelines for Prevention and Control [Internet]. 1994. Available from: <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=61&codcch=548#>
14. Teixeira, M, Barreto, ML, Guerra Z. Epidemiology and Preventive Measures of Dengue. *Inf Epidemiológico do Sus* [Internet]. 1999;8(4):5–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.5123/S0104-16731999000400002>
15. Brasil. Ministério da Saude. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doenças com potencial epidêmico no Brasil, de 2000 a 2009-2013. Saude Brasil, 2012 Uma análise da situação de saude e dos 40 anos do Programa Nacional de Imunizações [Internet]. Brasília; 2013. p. 187 – 212. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2012.pdf
16. Prefeitura Municipal de Belo Horizonte. PORTARIA SMSA/ SUS-BH N° 0010/ 2013. Autoriza o funcionamento em regime de plantão nas Unidades do SUS. Diário Oficial do Município Ano XIX Edição 4279; 2013.
17. Teixeira MG, Costa MCN, Coelho G, Barreto ML. Recent shift in age pattern of dengue hemorrhagic fever, Brazil. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2008 Oct [cited 2013 Oct 4];14(10):1663. Available from: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1410.071164>

18. Rocha LA da, Tauil PL. [Dengue in children: clinical and epidemiological characteristics, Manaus, State of Amazonas, 2006 and 2007]. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2009 [cited 2013 Oct 5];42(1):18–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822009000100005>
19. Ooi E-E, Goh K-T, Gubler DJ. Dengue Prevention and 35 Years of Vector Control in Singapore. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2006 Jun [cited 2014 Oct 1];12(6):887–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.3201/10.3201/eid1206.051210>
20. Bandyopadhyay S, Lum LCS, Kroeger A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop Med Int Health* [Internet]. 2006 Aug [cited 2013 Sep 25];11(8):1238–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3156.2006.01678.x>
21. Alexander N, Balmaseda A, Coelho ICB, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, et al. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. *Trop Med Int Health* [Internet]. 2011 Aug [cited 2013 Sep 18];16(8):936–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3156.2011.02793.x>
22. Narvaez F, Gutierrez G, Pérez MA, Elizondo D, Nuñez A, Balmaseda A, et al. Evaluation of the Traditional and Revised WHO Classifications of Dengue Disease Severity. Hirayama K, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2011 Nov 8 [cited 2013 Sep 25];5(11):e1397. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001397>
23. Barniol J, Gaczkowski R, Barbato EV, da Cunha R V, Salgado D, Martínez E, et al. Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2011 Jan;11:106. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-11-106>
24. Horstick O, Jaenisch T, Martinez E, Kroeger A, See LLC, Farrar J, et al. Comparing the Usefulness of the 1997 and 2009 WHO Dengue Case Classification: A Systematic

- Literature Review. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2014 Sep 3 [cited 2014 Sep 10];91(3):621–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.13-0676>
25. Brasil.Fundação Nacional de Saúde. Dengue Diagnóstico e Manejo Clínico [Internet]. Brasília; 2002. Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/dengue_manejo_clinico.pdf
 26. Runge-Ranzinger S, McCall PJ, Kroeger A, Horstick O. Dengue disease surveillance: an updated systematic literature review. *Trop Med Int Health* [Internet]. 2014 Sep [cited 2014 Sep 10];19(9):1116–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/tmi.12333>
 27. Da Silva ZP, Ribeiro MCS de A, Barata RB, de Almeida MF. [Socio-demographic profile and utilization patterns of the public healthcare system (SUS), 2003-2008]. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2011 Sep [cited 2014 Oct 1];16(9):3807–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232011001000016>
 28. Wilder-Smith A, Macary P. Dengue: challenges for policy makers and vaccine developers. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 2014 May [cited 2014 Sep 29];16(5):404. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11908-014-0404-2>
 29. Thisyakorn U, Capeding MR, Goh DYT, Hadinegoro SR, Ismail Z, Tantawichien T, et al. Preparing for dengue vaccine introduction in ASEAN countries: recommendations from the first ADVA regional workshop. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2014 May [cited 2014 Oct 1];13(5):581–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1586/14760584.2014.907529>
 30. Mahoney R. The introduction of new vaccines into developing countries. V: Will we lose a decade or more in the introduction of dengue vaccines to developing countries? *Vaccine* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 Feb 12 [cited 2014 Oct 1];32(8):904–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.12.061>
 31. Douglas DL, DeRoeck D a, Mahoney RT, Wichmann O. Will dengue vaccines be used in the public sector and if so, how? Findings from an 8-country survey of policymakers and

- opinion leaders. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Oct 1];7(3):e2127. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002127>
32. Torresi J, Tapia-Conyer R, Margolis H. Preparing for dengue vaccine introduction: recommendations from the 1st dengue v2V International Meeting. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Aug 2];7(9):e2261. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002261>
 33. Hombach J. Guidelines for clinical trials of dengue vaccine in endemic areas. J Clin Virol [Internet]. Elsevier B.V.; 2009 Oct [cited 2014 Aug 2];46 Suppl 2:S7–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1386-6532\(09\)70287-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1386-6532(09)70287-2)

Table 1. Dengue probable cases according to sex, final classification, confirmation criteria and hospitalizations, Brazil, 2002 – 2014*.

Dengue season	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Probables Cases (in thousands)	708,4	288,5	73,8	147,1	259,1	481,8	651,0	357,1	1,025,7	771,4	588,3	1,474,5	573,5
Hospitalizations (in thousands)	53,8	55,9	21,7	31,6	31,5	51,2	77,2	50,7	91,9	83,3	54,2	64,5	28,0
Females (%)	56.4	56.9	55.7	56.7	55.9	55.8	55.0	55.1	55.3	53.8	55.7	57.0	54.3
Laboratory confirmed (%)	18.4	30.1	37.2	36.7	40.6	35.4	21.4	27.0	33.5	33.4	24.7	29.7	38.6
Cases in children <15 years (%)	17.0	16.2	16.3	17.0	17.0	17.6	27.5	22.7	18.7	22.8	18.3	14.3	14.5
Dengue with complications (DwC)	4,778	2,577	647	1,375	2,079	4,103	20,443	8,051	13,909	8,764	3,710	5,820	-
Deaths due to DwC	31	35	11	38	66	142	309	175	370	366	224	435	-
Dengue Hemorrhagic Fever (DHF)	2,608	913	159	530	910	1,907	4,502	2,679	3,807	2,975	1,094	1,385	-
Deaths due to DHF	121	54	8	40	81	150	266	178	308	224	125	242	-
Severe Dengue (SD)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	702
Deaths due to SD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	311
Predominant Serotype	1/3	3	3	3	3	3/2	2	2	2/1	1	1	1/4	1

*Data updated on October 2014.

Table 2: Clinical outcomes of cases classified as Dengue with complications, by age group, 2011-2013.

Clinical outcome	2011			2012			2013		
	0-14	15-59	>=60	0-14	15-59	>=60	0-14	15-59	>=60
Neurological alterations	1,9	1,6	2,4	3	1,8	2,7	1,8	2,2	3,4
Cardiorespiratory dysfunction	1,4	2	4,8	1,8	3,1	8,3	2,0	4,1	11,9
Hepatic Failure	0,5	0,9	0,7	1,5	1,8	0,3	0,8	1,4	1,3
Platelets count <20,000 mm ³	26,7	30,3	32,8	13,8	15,7	20,4	6,2	10,9	12,4
Gastrointestinal bleeding	5,4	7,3	6	11	18,8	8,1	8,5	12,6	7,8
Effusions and Ascites	13,1	3,6	2,5	13,7	4,1	4,6	7,1	2,5	3,0
WBC* count $\leq 1000/\text{mm}^3$	0,3	0,7	0,5	0,4	0,6	0,8	0,2	0,4	0,8
Suspected DHF with missing criteria)	46,3	48,8	45,2	51,4	49,6	52,2	68,3	61,8	55,4
Missing data	4,5	4,9	5	3,5	4,6	2,7	5,0	4,2	3,9
Total Number of Cases	2435	5330	955	802	2519	372	1140	3850	830

*WBC - White Blood Cell

Figure 1. Dengue Probable Cases and Hospitalizations, Brazil, 1986-2014.

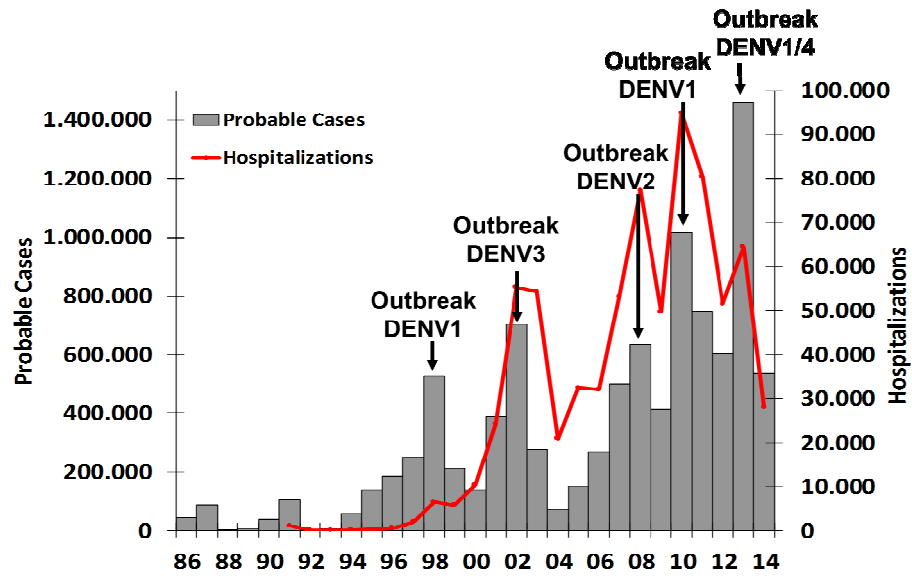


Figure 2. Dengue Incidence by age group and region of residence, Brazil, 2001–2014.

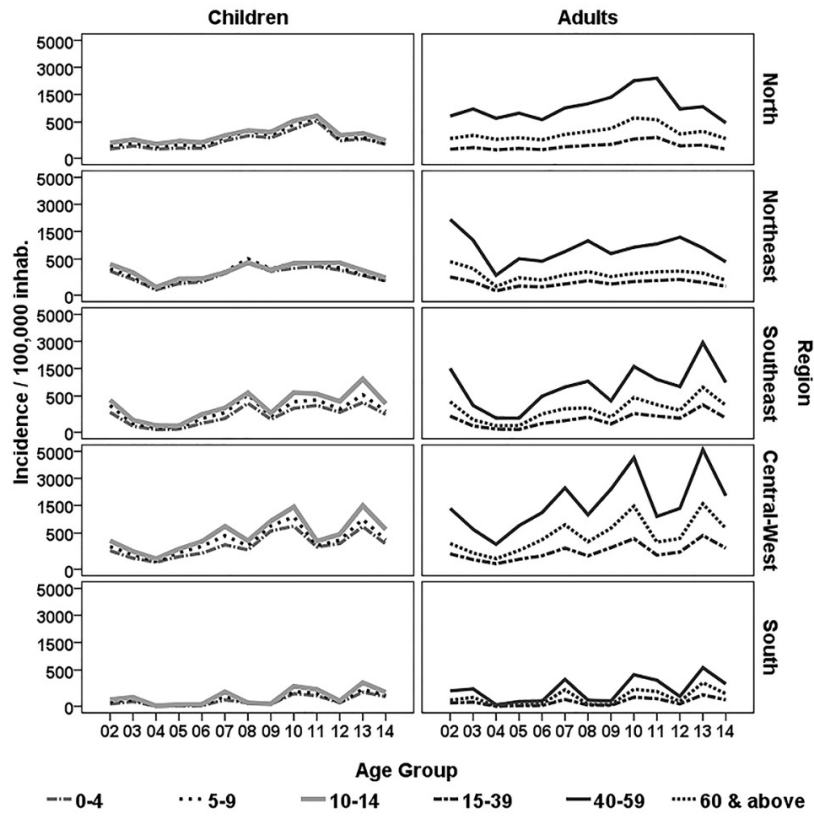


Figure 3. Dengue hospitalization rates by age group and region of residence, Brazil, 2001–2014.

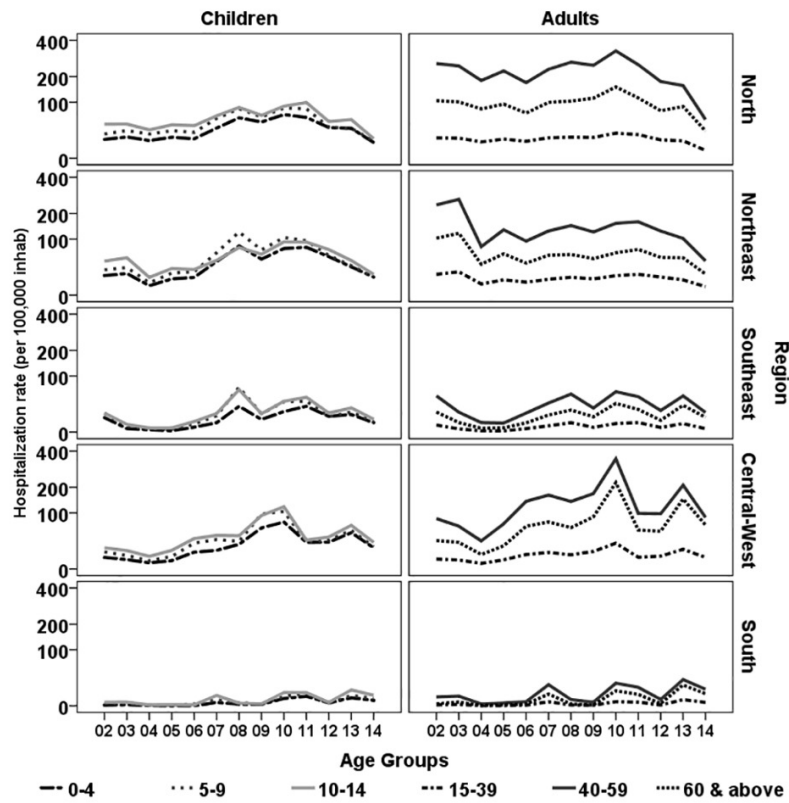
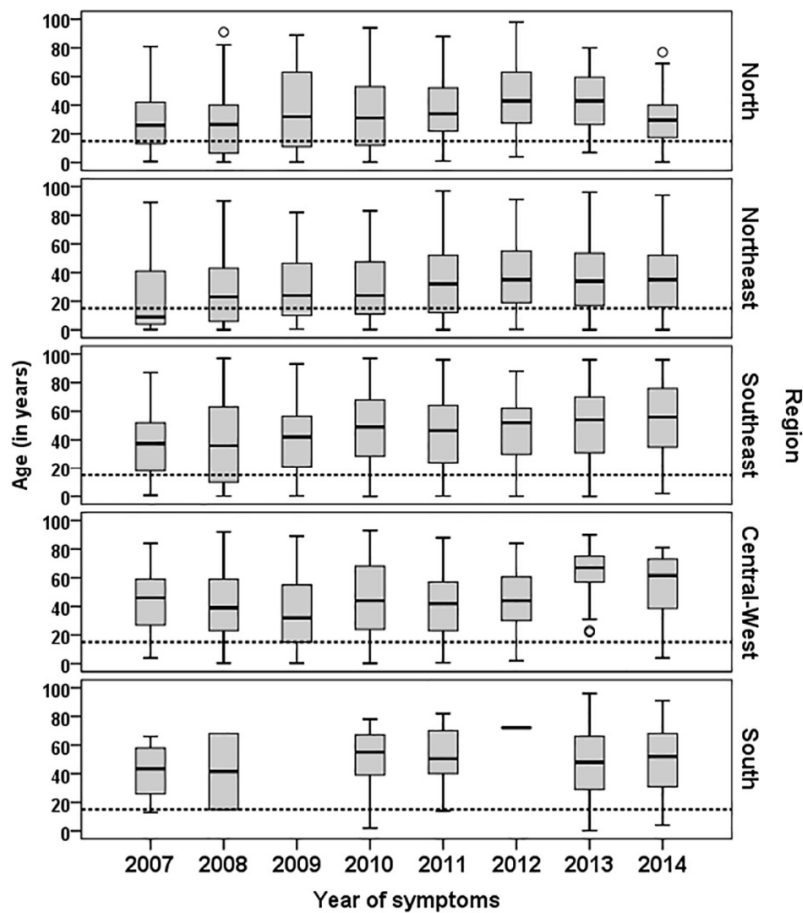


Figure 4. Age distribution of dengue deaths by region of residence, Brazil, 2007-2014. Boxes encompass 25th and 75th percentiles. Black lines within boxes = medians. Dashed line represents 15 years of age.



Artigo 2 – Sensitivity of dengue surveillance system in Brazil in detection of hospitalized cases.

Autores

Coelho GE^{1,2}, Leal PL¹, Cerroni MP¹, Simplicio ACR¹, Siqueira Jr JB¹

Author affiliations: 1Ministry of Health, National Dengue Control Program, Brazil (Coelho GE); Ministry of Health, National Dengue Control Program, Brazil (Leal PL, Cerroni MP); 2Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Brazil (Siqueira JB); These authors contributed equally to this article.

Revista (Submetido): Emerging Infectious Diseases

Abstract

We evaluated the sensitivity of the dengue surveillance system in detecting hospitalized cases in ten capital cities in Brazil from 2008 to 2013, using a probabilistic record linkage of two independent information systems (hospitalization (SIH-SUS) and surveillance (SINAN)). Sensitivity was defined as the proportion of cases reported to the surveillance system amid the suspected hospitalized cases registered in SIH-SUS. Of the 48,174 hospitalizations registered in SIH-SUS, 24,469 (50.7%) were reported and registered in SINAN, indicating an overall sensitivity of 50.8% (95%CI 50.3-51.2). The observed sensitivity for each of the municipalities included in the study ranged from 22.0% to 99.1%. The combination of the two data sources identified 69,935 hospitalizations, an increase of 50.3% over SINAN itself. Our results allowed establishing the proportion of underreported dengue hospitalizations in the public health system in Brazil, highlighting the use of probabilistic record linkage as a valuable tool for evaluating surveillance systems.

Introduction

Dengue is the most important arboviral disease in the world due to the associated morbidity, mortality and economic burden (1–4). In Brazil, the disease has become a major public health challenge, with 5.8 million probable cases, 555 million hospitalizations and 3,000 deaths reported from 2002 to 2014. During this period, noteworthy epidemiologic shifts were observed in the country, including an increase in the number of smaller cities experiencing transmission, changes in affected age groups and increases in the proportion of severe cases (5–8).

Dengue fever is a mandatorily reportable disease in Brazil since the reintroduction of the virus to the country in 1986 (7). The dengue surveillance system relies on passive reporting from healthcare facilities (outpatient and hospital), with uniform standardized forms used throughout the country. The data from these forms are entered into the National Reportable Disease Information System - SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), which is the main source for dengue related information in Brazil. As expected, passive surveillance likely results in under-reporting, especially with regard to undifferentiated febrile and atypical forms of dengue (9,10). This limitation may lead to an underestimated burden of the disease, which can result in inappropriate allocation of resources for prevention and control activities(11–13).

The continuous evaluation of surveillance systems with respect to their attributes, is critical for maximizing the efficacy and the utility of such systems and for producing more reliable indicators (14). The sensitivity of a surveillance system is the capacity to identify cases of the disease and, therefore, is a crucial attribute for a system to reach its goals. However, the evaluation of the sensitivity is usually a challenge due the lack of a gold standard to provide the true number of cases for comparison (15). The record linkage of different information systems is an alternative to improve disease estimates and evaluate the sensitivity of surveillance systems

(16–18). Hospitalizations in the public health system in Brazil (National Unified Health System-SUS) are registered in a specific information system that is independent of the surveillance system. The objective of this study was to estimate the sensitivity of the national dengue surveillance system (SINAN) for detecting hospitalized dengue cases in the National Unified Health System (SUS) in 10 state capitals between 2008 and 2013 in Brazil.

Methods:

This an observational, descriptive and sectional epidemiologic study based on the probabilistic record linkage between the databases of the National Unified Health System's Hospital Information System (we use the Portuguese acronym SIH-SUS) and the National Reportable Disease Information System (SINAN).

Study area and period: We selected ten state capitals located in the four dengue endemic regions of Brazil for the study. These municipalities contributed 10% of the total hospitalized dengue cases from 2008 to 2013, the study period. Although the municipalities vary in size, they were similar with regard to epidemiological aspects of dengue such as the historical circulation of the four viral serotypes (DENV 1, 2, 3, 4) and the occurrence of epidemics. The selected capitals were the following (city (state)): North Region - Manaus (AM), Boa Vista (RR); Northeast Region – Fortaleza (CE), Natal (RN), São Luis (MA), Teresina (PI); Southeast Region - Rio de Janeiro (RJ), Belo Horizonte (MG); and Central-West Region – Goiânia (GO), Campo Grande (MS).

Data Sources:

Dengue hospitalized cases: The organization of the Public Health System (SUS) in Brazil has been described in detail elsewhere (19). Briefly, this system provides universal

healthcare to all persons residing in Brazil, outpatient and inpatient, at no charge to patients. Approximately 70% of inpatient medical services in the country are provided by SUS (20). Hospitalizations in SUS requires completion of a standard form that captures patients' personal data, symptoms, and the initial diagnosis coded according to the 10th revision of the International Classification of Disease (ICD-10). This form and further information on diagnoses, treatment, test results, and billing are the main data recorded by the SIH-SUS, which is an administrative database standardized throughout Brazil. This system captures data on all hospitalizations paid by the public health system for public and contracted hospitals. The resulting data is checked and validated by local health authorities and subsequently transmitted to regional and national levels. For this study, we extracted the records for suspected dengue cases that were hospitalized in SUS, using ICD10 codes A90 and A91 for Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. We used the SIH-SUS database, updated in January 2014, for the years 2008 to 2013.

Reported dengue Cases: The organization of the surveillance system has been previously described (7). In summary, dengue is a mandatorily reportable disease and the system relies on the notification of all suspected cases at public and private health facilities. SINAN is the official information system for entering and processing the data for reported dengue cases throughout Brazil. It uses uniform standardized forms that capture data related to patient identification as well as the main characteristics of the illness. Data on patient hospitalization during each dengue disease episode is also recorded and this procedure is independent of SIH-SUS routines. During the study period, the Ministry of Health (MoH) of Brazil adopted the case definitions proposed by the Pan American Health Organization (PAHO/WHO) for suspected and confirmed cases of Dengue Fever (DF) and Dengue Hemorrhagic Fever (DHF). Additionally, the

MOH adopted an intermediate final classification “dengue with complications” (DwC) that includes all the cases that did not fulfill the DHF diagnosis criteria and ones for which the DF classification was not satisfactory due to the severity of the clinical and laboratorial outcomes presented. Identification and deletion of duplicated records are conducted at the local level using SINAN’s automated routine and the resulting data is transferred to state and federal levels. Failure to transmit data from the local level for a period of two months is penalized by cancellation of financial resources destined to the municipality.

Data analysis

Initially we identified and excluded duplicate records and inconsistencies in both databases. During the process of standardization of databases a total 25,047 duplicate records were excluded (23,232 from SINAN and 1,815 from SIH-SUS). Using the cleaned databases, we generated descriptive findings of dengue related hospitalizations by gender, age group and diagnosis according to ICD-10 in each of the two systems. The number of dengue-related hospitalizations in each state capital derived from SIH-SUS was defined as the gold standard for the subsequent sensitivity analysis.

A probabilistic record linkage of all dengue related-hospitalized recorded in SIH-SUS and all reported cases in SINAN was performed. We used RecLinkIII software, which implements the probabilistic record linkage methodology and is widely used for this purpose in Brazil (21,22). The output of this software includes a score for the links formed to assess the agreement and disagreement of the variables selected for the linkage. The higher the score, the greater the probability of finding a true matched pair.

Prior to record linkage, both databases underwent a pre-processing stage of quality analysis to minimize errors and increase the likelihood of finding matched records. These procedures comprised mainly standardization of the variables selected as matching and/or blocking variables.

The record linkage process consisted of the following steps:

- (1) The following matching variables were included in the probabilistic record linkage: patients' name, date of birth, mother's name, and city of residence.
- (2) Gender was used as a blockage variable. This step created mutually exclusive blocks in the two databases for a greater speed in the linkage procedure.
- (3) The resulting score of the linkage was used to attribute the status of the pair as follows: "true" (scores from 19.3 to 38.1), "questionable" (scores from 13.1 to 19.3), and "non-pair" (scores < 13.1).
- (4) "Questionable" pairs were manually reviewed with the objective of reclassification to "true" or "non-pair". A similar procedure was also applied to a randomly selected sample of "true" pairs and "non-pairs" for quality control.

The sensitivity of the surveillance system for detecting hospitalized cases in SIH-SUS was calculated using two approaches. In method 1, the numerator consisted of the total number of true pairs, which were also described as being hospitalized in SINAN; the denominator consisted of the total number of dengue related hospitalizations in SIH-SUS. In method 2, the numerator consisted of the total number of true pairs regardless of the reported hospitalization status in SINAN; the denominator consisted, again, of the total number of dengue related hospitalizations in SIH-SUS.

Data was processed and analyzed using Tabwin, Reclink III version 3.1.6 and Microsoft Office 2010.

This study was approved by the Committee for Ethics in Research of the Federal University of Goiás in accordance with the ethics principles established in Resolution 466/12 of the National Council for Health of Brazil.

Results

During the study period, 1,203,212 suspected dengue cases were reported in the 10 selected municipalities and of these 34,756 (2.9%) were hospitalized according to SINAN. In SIH-SUS, 48,174 dengue hospitalizations were registered during the same period. Overall, the number of hospitalizations recorded in SIH-SUS was 38.6% higher than those recorded in SINAN (Figure 1). However, this pattern was not observed in the municipalities of São Luis (MA), Rio de Janeiro (RJ) and Campo Grande (MS) where the number of hospitalizations was higher in SINAN exceeded those recorded in SIH-SUS by 3,818 (23.0%) (data not shown).

The distribution of hospitalizations by sex showed a similar pattern in both information systems, with females accounting for about 51% of the records. The proportion of hospitalized cases in children under 15 years was higher in SIH-SUS (45.0%) compared to SINAN (39.5%). This pattern was observed in most capitals except in Boa Vista (RR) where the proportion of hospitalizations in children was 55.8% in SINAN and 44.0% in SIH-SUS.

Patients with DF accounted for 41.4% and 83.1% of hospitalizations in SINAN and SIH-SUS, respectively. Almost twice as many hospitalizations due to suspected DHF were observed in SIH-SUS compared with those in SINAN: 8,123 (17.0%) vs. 3,296 (9.5%) records, respectively. However, 14,013 hospitalizations (40.3%) were classified as DwC in SINAN,

highlighting that some of these cases may include suspected DHF inpatients. Only in Boa Vista (RR) there was a higher number of hospitalizations due to DHF in SINAN (Table 1).

The probabilistic record linkage identified 24,469 records common to both databases. Overall, among the total number of pairs found, 12,995 (53.1%) had the field for the variable “hospitalization” completed in the SINAN record, with the highest proportion observed in 2011 (68.4%) (Table 2). However, different results were observed for the years of 2008 and 2009, with, respectively, 44.5% and 20.1% of the pairs with information on hospitalization available in SINAN.

The combination of the two systems allowed identification of 69,935 hospitalizations, which represented increases of 50.3% and 31.1% in the number previously registered in SINAN (34,756) and SIH- SUS (48,174), respectively (Table 2).

The sensitivity of the surveillance system in detecting cases hospitalized in SUS was 27.0% (95% CI 26.7 to 27.5), when considering only records with information regarding hospitalization in both systems (method 1). Using this approach, the lowest sensitivity was observed in 2009 at 8.3% (95%CI: 7.4 to 9.3) and the highest in 2013 at 41.9% (95% CI 39.9 - 43.3). Among the municipalities the highest and lowest sensitivities were observed in Campo Grande (MS) at 78.5% (95%CI: 67.5 to 86.6) in 2012 and 0% in 2008, when none of the 15 hospitalizations were registered in SINAN.

The sensitivity of the surveillance system including all records in SINAN regardless of the hospitalization status (method 2) was almost twice as high as that calculated by the first approach. Using this method, the cumulative sensitivity was 50.8% (95%CI: 50.3 - 51.2), with the lowest value observed in 2009 at 41.2% (95%CI: 39.6 - 42.9) and the highest in 2013 at

79.1% (95%CI: 77.7 - 80.4). Among the municipalities, the highest value was observed in Campo Grande (MS) at 99.2% (95%CI: 98.3 - 99.6) in 2010 and the lowest in Teresina (PI) at 18.1% (95%CI: 14.8 - 21.9) in 2008 (Table 2; Figure 2).

The comparison of matched pairs according to the initial clinical suspicion of dengue from SIH-SUS and the final classification according to the surveillance system is presented in Table 3. Among the 4,515 pairs hospitalized in SIH-SUS and classified as DHF (A91), 35.5% (1604) were classified in SINAN as DF, 31.2% (1,407) as DwC and 15.1% as DHF / DSS. Of the 19,954 patients hospitalized with a classification of DF (A90), 57.5% (11,482) had a final classification of DF, 17.2% (3,456) were reclassified as DwC and 4.9% DHF and DSS. The percentage of pairs that lacked a classification by the surveillance system was 12.5%. (Table 3)

Discussion:

In this study, we demonstrated the occurrence of a larger number of hospitalized dengue fever cases in Brazil than that captured in the national surveillance system (SINAN). The use of probabilistic record linkage of SINAN data and the national hospitalization system (SIH-SUS) database expanded the estimate of dengue hospitalizations by over 52.0% (37,887) hospitalizations in the ten cities of the study, compared to the data available from SINAN alone.

The dengue surveillance system should capture all reported cases from both public and private health systems. We therefore expected that the total number of cases in the SINAN surveillance database would exceed that of SIH-SUS, which only covers the public health system. However, this was not observed in general, except for three municipalities, where the higher number of hospitalizations observed in SINAN when compared to SIH-SUS could reflect an improved participation from private hospitals in surveillance activities.

The adoption of two different approaches to evaluate the sensitivity allowed a more comprehensive analysis of the current operational aspects of the surveillance system. Most hospitalized suspected cases of dengue were not reported to the surveillance system or were reported before hospitalization. Only 12,995 of the reported dengue cases had data on the hospitalization status in the surveillance information system. The completion of the appropriate data field for hospitalization status in the SINAN surveillance form would enable the surveillance system to capture the burden of the disease and its trends over time.

Interpretation of the results of our analysis for 2008 and 2009 requires caution. A new version of SINAN software was implemented nationwide in January 2007. The updated version did not allow filling the field for the hospitalization variable for cases classified as DF, even if the data was available from the investigation form. As this limitation was a technical oversight, it was corrected with a software patch in late 2009. Since the attributes of a surveillance system are intrinsically interconnected, the sensitivity in this case was influenced by the limited capacity to adapt to changing information needs or operating conditions, in other words, the flexibility of the system.

Although SINAN and SIH-SUS are completely independent of each other, the distribution of sex and age groups of hospitalized patients was very similar for the cases captured by each of the two systems. However, the final classification of the cases is only available from SINAN. This classification reflects the investigation conducted locally by public health professionals based on chart review and clinical and laboratory findings, in accordance national guidelines of the Ministry of Health (23). Annually, 30 to 40% of reported cases are discarded by the surveillance system in Brazil based on these investigation routines; confirmed cases are classified

according to their clinical outcome. During dengue outbreaks, the health system is usually overwhelmed and mild cases may be reported without follow up, but additional information is mandatory for cases with severe outcomes. The results of these investigation efforts by the public health system serve to guide the adoption of control measures and organization of the healthcare network for present and future transmission periods. In our study, the final classification of cases available in SINAN presented a low concordance with the initial diagnosis by physicians at the time of hospitalization. Only 15.2% of those hospitalized as a suspected case of DHF in the public health system met the proposed criteria for this definition; the high proportion (22.5%) of hospitalized DF cases that were reclassified to more severe forms, DwC or DHF, underscore the difficulties of using the WHO protocol in routine epidemiological surveillance (25–27). Greater accuracy in the identification of severe cases was attempted in SINAN by including classification of Dengue with Complications (DwC). DwC is not a classification option in SIH-SUS.

Better knowledge of the indicators of morbidity and mortality is essential for assessing the burden of dengue and for measuring the impact of intervention strategies (28,29). The availability of different data sources in Brazil is a most welcoming scenario as it has the potential to increase the representativeness of the surveillance system (30–33). In this context, the integration of these different sources should be seamless, with automated reports from SIH-SUS to SINAN as suspected cases of mandatorily notifiable diseases are hospitalized. Efforts like this should also be extended to the health insurance companies that also rely on information system for payment purposes.

Other studies have emphasized the need for evaluating the underreporting of hospitalized dengue cases. In Cambodia, data from the routine surveillance system was compared with data

from active surveillance; 1.1- to 2.4-fold more hospitalized cases were detected by active surveillance (34). Similar results were found in another study in Cambodia and Thailand with 1.4 and 2.6-fold more hospitalizations, respectively (35). In Puerto Rico, the estimated underreporting for inpatients was 42.0% (36). In Belo Horizonte, Brazil an evaluation of the surveillance system found similar results with a sensitivity of 63% in detecting hospitalized patients (24).

Underreporting of non-hospitalized patients is even more pronounced. The use of active surveillance in Thailand and Cambodia detected 8.7- and 9.1- fold more cases, respectively, than routine surveillance (35). Other studies showed higher levels of underreporting ranging from 3.9 -29 times in Cambodia and 14.0 – 28 times in Nicaragua (34,37). The significant undercounting of non-hospitalized patients is likely do to the fact that many infected persons, especially those with non-severe dengue, do not seek healthcare. .

The following limitations may have influenced the estimates of sensitivity in our study. We used the data from SIH-SUS as a gold standard, but this system includes only hospitalizations in the public health system, and excludes private healcare facilities. A second potential limitation lies in the methodology of the probabilistic record linkage. Although we have processed a manual review of the pairs with the objective of minimizing errors, it is possible that some pairs were considered true but in fact consisted of different individuals (i.e., false positives), while others may not have been correctly identified (i.e., false negatives) (38).

Although cohort studies are considered the best method for epidemiological estimates of disease incidence, our study confirms the practicality of comparing different databases by using probabilistic methods as a viable alternative for evaluation of surveillance systems. To our

knowledge, this is the first study that uses the probabilistic linkage of the databases of SINAN and SIH-SUS in the evaluation of the surveillance of hospitalized dengue cases in multiple cities. Some of our findings reinforce the usefulness of such methodology. The first concerns the revised WHO dengue classification, adopted by Brazil in 2014. Our study may serve as a reference for comparisons in the future on some attributes of the surveillance system employing the new classification. Additionally, the introduction of a dengue vaccine requires a stable, robust surveillance system that provides reliable counts of hospitalized dengue cases, among other indicators, in order to define priority areas and populations for vaccination trials and cost effectiveness studies.

Acknowledgments

Coelho GE is the Coordinator of the National Dengue Control Program (PNCD/MoH) of the Brazilian Ministry of Health Brazil. The opinions expressed in this paper are those of the authors and not reflect an official position of the institutions.

We thank Dr Jeremy Sobel for his inputs and review of the manuscript and the PNCD/MoH staff for their support. No financial support. No conflict of interest.

References

1. Guzman MG, Harris E. Dengue. Lancet [Internet]. 2014 Sep 12 [cited 2014 Sep 17];6736(14):1–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60572-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60572-9)
2. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. Nature [Internet]. Nature Publishing Group; 2013 Apr 25 [cited 2014 Jul 11];496(7446):504–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature12060>
3. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen van VC, Wills B. Dengue. N Engl J Med [Internet]. 2012 Apr 12 [cited 2014 Aug 8];366(15):1423–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1110265>

4. World Health Organization. Global Strategy for Dengue Prevention and Control 2012 - 2020 [Internet]. 1st ed. World Health Organization, editor. Geneva; 2012. Available from: www.who.int
5. Brasil. Ministério da Saude. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doenças com potencial epidêmico no Brasil, de 2000 a 2009-2013. Saude Brasil, 2012 Uma análise da situação de saude e dos 40 anos do Programa Nacional de Imunizações [Internet]. Brasília; 2013. p. 187 – 212. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2012.pdf
6. Rocha LA da, Tauil PL. [Dengue in children: clinical and epidemiological characteristics, Manaus, State of Amazonas, 2006 and 2007]. Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. 2009 [cited 2013 Oct 5];42(1):18–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822009000100005>
7. Siqueira JB, Martelli CMT, Coelho GE, Simplicio AC da R, Hatch DL. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. Emerg Infect Dis [Internet]. 2005 Jan [cited 2013 Oct 8];11(1):48–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1101.031091>
8. Teixeira MG, Costa MCN, Coelho G, Barreto ML. Recent shift in age pattern of dengue hemorrhagic fever, Brazil. Emerg Infect Dis [Internet]. 2008 Oct [cited 2013 Oct 4];14(10):1663. Available from: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1410.071164>
9. Runge-Ranzinger S, McCall PJ, Kroeger A, Horstick O. Dengue disease surveillance: an updated systematic literature review. Trop Med Int Health [Internet]. 2014 Sep [cited 2014 Sep 10];19(9):1116–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/tmi.12333>
10. Runge-Ranzinger S, Horstick O, Marx M, Kroeger A. What does dengue disease surveillance contribute to predicting and detecting outbreaks and describing trends? Trop Med Int Health [Internet]. 2008 Aug [cited 2014 Oct 7];13(8):1022–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3156.2008.02112.x>
11. Beatty ME, Beutels P, Meltzer MI, Shepard DS, Hombach J, Hutubessy R, et al. Health economics of dengue: a systematic literature review and expert panel's assessment. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 2011 Mar [cited 2014 Oct 21];84(3):473–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0521>
12. Gubler DJ. The economic burden of dengue. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 2012 May [cited 2014 Oct 4];86(5):743–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.2012.12-0157>

13. Shepard DS, Coudeville L, Halasa Y a, Zambrano B, Dayan GH. Economic impact of dengue illness in the Americas. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2011 Feb [cited 2014 Sep 25];84(2):200–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0503>
14. Centers for Disease Control and Prevention. Update Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems: Recommendations from the Guidelines Working Group. *Morbidity and Mortality Week Reports* 50. Atlanta; 2001.
15. Giesecke J. Routine Surveillance of infectious disease. In: Brown J, editor. *Modern Infectious Disease Epidemiology* [Internet]. Second. Stockholm: Georgina Bentliff; 2002. p. 148–59. Available from: <http://www.hoddrededucation.co.uk>
16. Ferreira VMB, Portela MC. Avaliação da subnotificação de casos de Aids no Município do Rio de Janeiro com base em dados do sistema de informações hospitalares do Sistema Único de Saúde. *Cad Saude Publica* [Internet]. 1999 Apr [cited 2014 Oct 21];15(2):317–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X1999000200016>
17. Rehem TCMSB, de Oliveira MRF, Ciosak SI, Egry EY. Record of hospitalizations for ambulatory care sensitive conditions: validation of the hospital information system. *Rev Lat Am Enfermagem* [Internet]. 2013 [cited 2014 Oct 12];21(5):1159–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692013000500020>
18. Sgambatti S, Minamisava R, Afonso ET, Toscano CM, Bierrenbach a L, Andrade a L. Appropriateness of administrative data for vaccine impact evaluation: the case of pneumonia hospitalizations and pneumococcal vaccine in Brazil. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2014 Apr 23 [cited 2014 Aug 10];(June 2009):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268814000922>
19. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet* [Internet]. 2011 May 21 [cited 2014 Jul 9];377(9779):1778–97. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60054-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60054-8)
20. Da Silva ZP, Ribeiro MCS de A, Barata RB, de Almeida MF. [Socio-demographic profile and utilization patterns of the public healthcare system (SUS), 2003-2008]. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2011 Sep [cited 2014 Oct 1];16(9):3807–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232011001000016>
21. Camargo KR, Coeli CM. [Reclink: an application for database linkage implementing the probabilistic record linkage method]. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2000 [cited 2013 Oct 8];16(2):439–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2000000200014>
22. Jr KR de C, Coeli CM. RecLink 3: a new version of the program that implements the probabilistic record linkage technique. Rio de Janeiro; 2006 p. 399–404.

23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de Vigilância Epidemiológica [Internet]. 7th ed. Ministério Da Saúde, editor. Dengue. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_epidemiologica_7ed.pdf
24. Duarte HHP, França EB. Qualidade dos dados da vigilância epidemiológica da dengue em Belo Horizonte, MG. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2006 Feb [cited 2014 Oct 21];40(1):134–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102006000100021>
25. Bandyopadhyay S, Lum LCS, Kroeger A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop Med Int Health* [Internet]. 2006 Aug [cited 2013 Sep 25];11(8):1238–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3156.2006.01678.x>
26. Rigau-Pérez JG. Severe dengue: the need for new case definitions. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2006 May [cited 2013 Sep 26];6(5):297–302. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70465-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70465-0)
27. Alexander N, Balmaseda A, Coelho ICB, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, et al. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. *Trop Med Int Health* [Internet]. 2011 Aug [cited 2013 Sep 18];16(8):936–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3156.2011.02793.x>
28. World Health Organization. Dengue. Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control [Internet]. Geneva; 2009. Available from: <http://www.who.int/tdr/publications/training-guideline-publications/dengue-diagnosis-treatment/en/>
29. Teixeira MG, Siqueira JB, Ferreira GLC, Bricks L, Joint G. Epidemiological trends of dengue disease in Brazil (2000-2010): a systematic literature search and analysis. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Sep 18];7(12):e2520. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002520>
30. Miranda AE, Dietze R, Maciel EL, Prado TN, Caus AL, Silva MM, et al. Tuberculosis and AIDS co-morbidity in children: linkage of databases from Espírito Santo State, Brazil. *J Trop Pediatr* [Internet]. 2011 Aug [cited 2014 Oct 12];57(4):296–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmq087>
31. Milde-Busch A, Kalies H, Rückinger S, Siedler A, Rosenbauer J, von Kries R. Surveillance for rare infectious diseases: is one passive data source enough for *Haemophilus influenzae*? *Eur J Public Health* [Internet]. 2008 Aug [cited 2014 Oct 15];18(4):371–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckn023>

32. De Oliveira PPV, e Silva GA, Curado MP, Malta DC, de Moura L. [Reliability of cancer as the underlying cause of death according to the Mortality Information System and Population-Based Cancer Registry in Goiânia, Goiás State, Brazil]. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2014 Feb [cited 2014 Oct 12];30(2):296–304. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00024813>
33. Christensen PB, Hay G, Jepsen P, Omland LH, Just SA, Krarup HB, et al. Hepatitis C prevalence in Denmark -an estimate based on multiple national registers. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Oct 15];12:178. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-12-178>
34. Vong S, Goyet S, Ly S, Ngan C, Huy R, Duong V, et al. Under-recognition and reporting of dengue in Cambodia: a capture-recapture analysis of the National Dengue Surveillance System. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2012;140(3):491–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1017/s0950268811001191>
35. Wichmann O, Yoon I-K, Vong S, Limkittikul K, Gibbons R V, Mammen MP, et al. Dengue in Thailand and Cambodia: an assessment of the degree of underrecognized disease burden based on reported cases. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Oct 8];5(3):e996. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000996>
36. Dechant EJ, Rigau-Pérez JG. Hospitalizations for suspected dengue in Puerto Rico, 1991-1995: estimation by capture-recapture methods. *The Puerto Rico Association of Epidemiologists. Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 1999 Oct [cited 2013 Oct 6];61(4):574–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10548291>
37. Standish K, Kuan G, Avilés W, Balmaseda A, Harris E. High dengue case capture rate in four years of a cohort study in Nicaragua compared to national surveillance data. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Oct 21];4(3):e633. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000633>
38. Coutinho ESF, Coeli CM. Acurácia da metodologia de relacionamento probabilístico de registros para identificação de óbitos em estudos de sobrevida. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2006 Oct [cited 2014 Oct 21];22(10):2249–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2006001000031>

Table 1. Dengue hospitalizations according to sex, age and clinical classification by information system in the ten municipalities of the study, Brazil, 2008 – 2013.

Characteristics	2008-2013			
	SINAN		SIH	
	N	(%)	N	(%)
Female	17,866	(51.4)	24,754	(51.4)
Age groups				
<15 years	13,735	(39.5)	21,702	(45.0)
15 a 59 years	16,054	(46.2)	22,487	(46.7)
60 and above	3,131	(9.0)	3,984	(8.3)
Missing/Inconsistencies	1,836	(5.3)	1	(0.0)
Case Classification*				
DF	14,415	(41.5)	40,051	(83.1)
DwC	14,013	(40.3)	-	-
DHF/DSS	3,346	(9.6)	8,123	(16.9)
Probable cases	697	(2.0)		
Discarded	2,285	(6.6)	-	-
Total Hospitalizations	34,756	(100)	48,174	(100)

*DF- Dengue Fever; DwC – Dengue with complications; DHF – Dengue Hemorrhagic Fever; DSS – Dengue shock syndrome

Table 2. Sensitivity of SINAN to detect dengue hospitalized in ten municipalities of the study, 2008 - 2013

Information Source			2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
			N	N	N	N	N	N	N
SINAN Hospitalization			11.108	788	6.514	9.094	3.758	3.494	34.756
SIH-SUS			18.251	3.455	8.202	10.050	4.836	3.380	48.174
Pairs SINAN and SIH-SUS			7.781	1.425	5.116	4.299	3.174	2.674	24.469
SINAN with hospitalization data			3.462	287	3.055	2.942	1.832	1.417	12.995
SINAN without hospitalization data			4.319	1.138	2.061	1.357	1.342	1.257	11.474
Sensitivity	1*	%	19(18.4-19.4)	8.3 (7.4-9.3)	37.2(36.2-38.3)	29.3(28.4-30.2)	37.9(36.5-3.3)	41.9(40.2-43.6)	27.0(26.6-27.4)
(IC95%)									
Sensitivity	2†	%	42.6(41.9-43.3)	41.2 (39.6-42.9)	62.4(6.3-63.4)	42.8(41.8-43.7)	65.6(64.3-66.9)	79.1(77.7-80.5)	50.8 (50.3-51.2)
(IC95%)									
Total	Estimated		25,897	3,956	11,661	16,202	6,762	5,457	69,935
Hospitalizations‡									

*Numerator-total number of true pairs which were also described as being hospitalized in SINAN; Denominator-total number of dengue related hospitalizations in SIH-SUS

† Numerator-total number of true pairs regardless of the reported hospitalization status in SINAN; Denominator-total number of dengue related hospitalizations in SIH-SUS.

‡Total Estimated Hospitalizations: calculated using hospitalization registered in SIH-SUS only + SINAN only + Matched Pairs

Table 3. Pairs identified by the probabilistic record linkage according to the initial clinical assessment in SIH-SUS and final case classification in SINAN in the 10 municipalities of the study, Brazil, 2008-2013.

SINAN Final Classification	SIH-SUS Initial clinical Assessment	
	A90 N (%)	A91 N (%)
DF	1,604 (35.5)	11,482 (57.5)
DwC	1,407 (31,2)	3,456 (17.2)
DHF/DSS	685 (15.1)	975 (4,9)
Not Classified (missing information)	626 (13.9)	2,221 (11.2)
Discarded	193 (4.3)	1,820 (9.2)
Total	4,515 (100)	19,954 (100)

*DF- Dengue Fever; DwC – Dengue with complications; DHF – Dengue Hemorrhagic Fever; DSS – Dengue shock syndrome

Figure 1. *Linkage of hospitalized dengue from SINAN and SIH-SUS in ten municipalities of the study, 2008 – 2013*

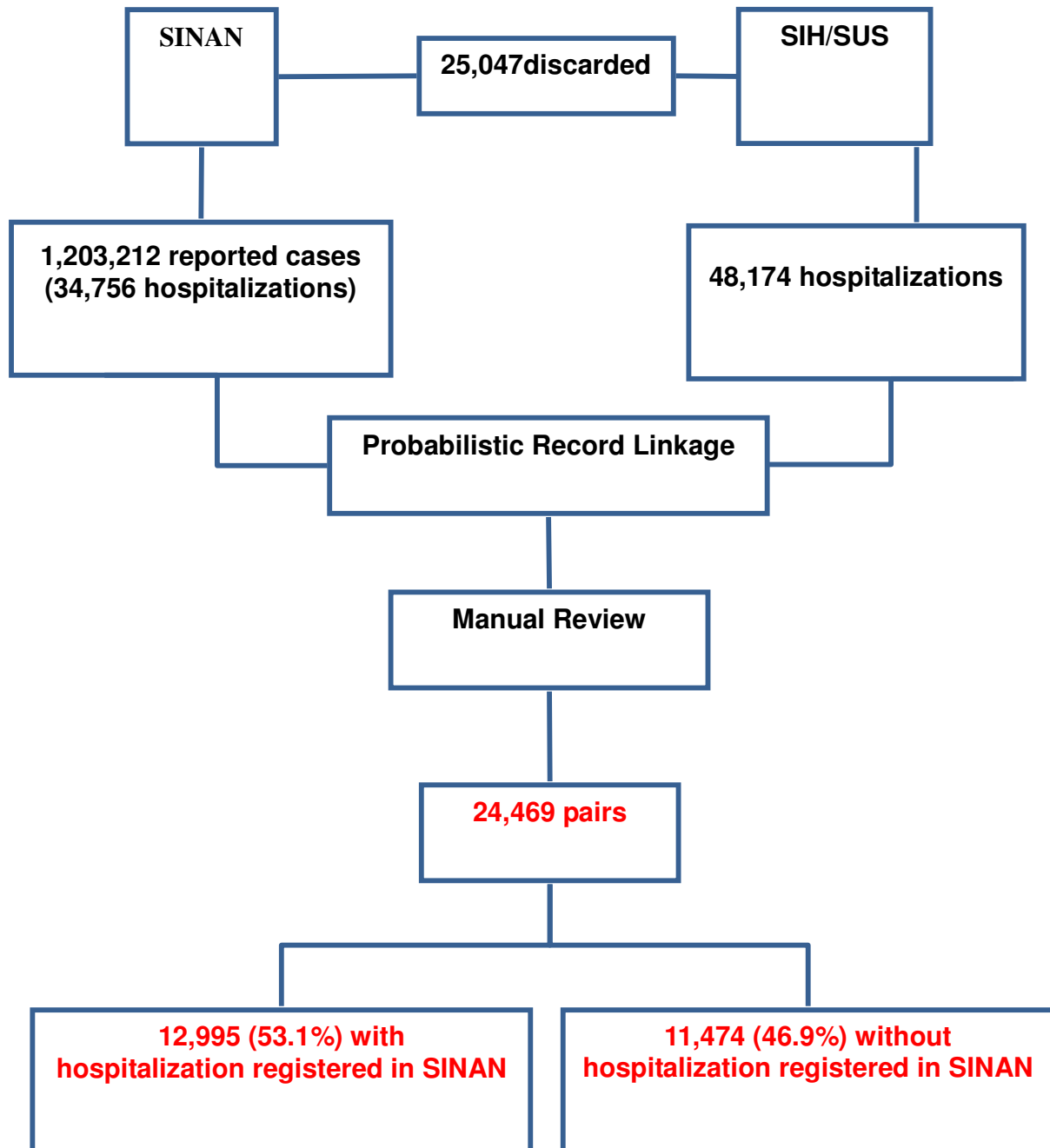
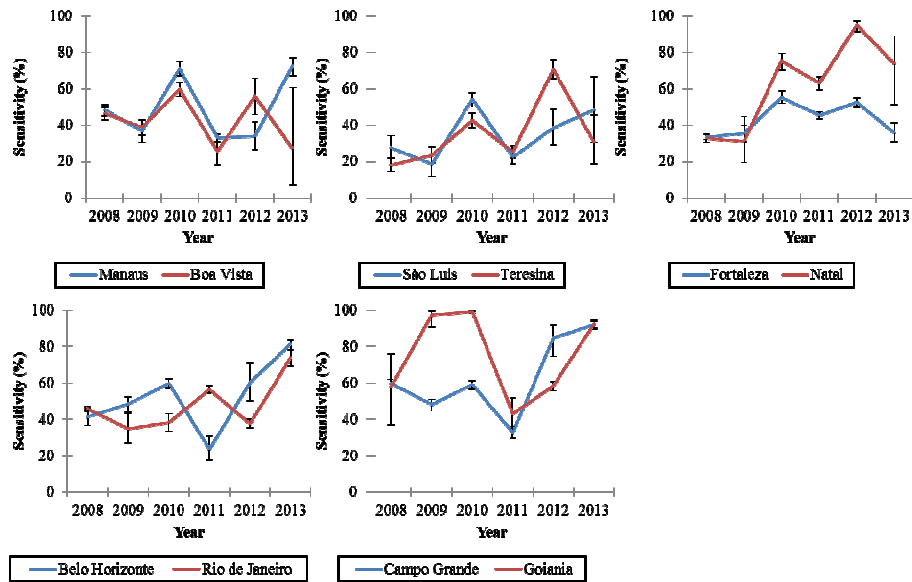


Figure 2. Sensitivity of the dengue surveillance system to detect dengue hospitalized according to method two for each of the municipalities of the study, Brazil, 2008-2013.



7 DISCUSSÃO

Nos últimos treze anos a epidemiologia da dengue no Brasil tem-se caracterizado pela ocorrência de importantes mudanças. A exposição de grande parcela da população às infecções pelo diferentes sorotipos virais é um dos fatores que contribuiu para o incremento de casos graves, óbitos e alterações na distribuição da faixa etária dos doentes. No entanto as alterações na epidemiologia da doença não ocorreram de forma homogênea no país. Por suas características geográficas, um país populoso e continental, foi possível observar particularidades epidemiológicas que diferenciam algumas regiões em relação a carga da doença. Diferenças como a distribuição da incidência, hospitalizações e grupos etários dos acometidos foram algumas das características observadas. Uma importante contribuição desse estudo foi também uma melhor caracterização clínica dos casos graves. Foi possível evidenciar, em concordância com outros autores, a dificuldade do sistema de vigilância de classificar os casos graves da doença utilizando somente o protocolo estabelecido pela Organização Mundial da Saúde. Essa evidência foi confirmada com a constatação de um elevado número de casos, cerca de 50%, com presença de extravasamento plasmático que tiveram que ser classificados alternativamente como dengue com complicações (DCC). O sistema de vigilância da dengue no Brasil adota como estratégia a notificação passiva dos casos da doença. Nessa estratégia é esperada uma subnotificação de casos da doença. No atual cenário epidemiológico é fundamental para o sistema de vigilância da dengue o seu aprimoramento na detecção e caracterização dos casos da doença em especial dos casos graves. O estudo realizado em dez capitais, todas elas situadas em áreas endêmicas, demonstrou as dificuldades de seus sistemas de vigilância na detecção dos casos hospitalizados. Potencialmente o caso hospitalizado é grave e dessa maneira deve ser considerado como prioridade seu registro e identificação pelo sistema de vigilância epidemiológica. O uso do relacionamento probabilístico utilizando as bases de dados do SINAN e SIH-SUS identificou uma adicional de 69.935 hospitalizações por dengue que equivale a 50,3% a mais de registros de hospitalizados computados no SINAN. As diferentes abordagens de avaliação da sensibilidade do sistema de vigilância variaram de 27,0 a 50,8% na detecção dos casos hospitalizados nos dez municípios do estudo. Mesmo com alguns municípios apresentando bons resultados, caso de

Campo Grande (MS) com 99.2% (95% CI 98.3 - 99.6) de sensibilidade em 2010, os resultados globais indicam uma subnotificação de até 73% de casos hospitalizados a depender da análise empregada. Os sistemas de vigilância dos municípios do estudo apresentaram nos anos de 2008 e 2009 um maior número de hospitalizações sem o preenchimento do respectivo campo no SINAN. Esses resultados refletem a baixa flexibilidade do sistema na adoção de modificações em tempo oportuno. Somente a partir de 2010 foi permitida a inclusão do registro de hospitalização para os casos classificados como dengue clássica mesmo que no SIH-SUS já houvesse essa classificação (CID A90). O atual cenário impõem grandes desafios para o sistema de vigilância da dengue que frente ao atual perfil epidemiológico deve ser aprimorado para melhor caracterização da doença no país. Para nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo, com municípios representativos das regiões endêmicas de dengue do Brasil e elevado número de casos e hospitalizações, que utiliza o linkage probabilístico das bases de dados do SINAN e SIH-SUS na avaliação do sistema de vigilância da dengue na detecção dos casos hospitalizados. Seus resultados poderão servir de subsídios para adoção da nova classificação de casos da OMS e também nos estudos de preparação para introdução da vacina de dengue.

8 CONCLUSÕES

Confirmou-se nesse estudo a potencialidade do uso do linkage probabilístico de diferentes bases de dados como ferramenta adicional para uso pela vigilância de dengue. O SINAN e o SIH-SUS, mesmo com concepções distintas de desenvolvimento, constituem-se em duas bases de dados nacionais que podem aportar informações importantes para uma melhor caracterização da dengue. Mesmo com as limitações dos estudos utilizando bases de dados secundárias acreditamos que foi possível produzir informações confiáveis sobre a epidemiologia da dengue no Brasil. O Brasil tem uma grande importância no cenário mundial da dengue. As análises decorrentes desse estudo como a descrição do perfil epidemiológico da doença com um enfoque por regiões, a caracterização dos sinais clínicos dos casos graves e a avaliação da sensibilidade do sistema de vigilância na detecção de casos hospitalizados poderão contribuir na discussão de questões da atualidade. Dentre essas questões o desafio de implantar a nova classificação da OMS e a preparação do sistema de vigilância frente a perspectiva de introdução de uma vacina.

A vigilância passiva continuará sendo a alternativa mais factível de utilização nas atuais características de organização do sistema de saúde brasileiro. Mesmo com suas reconhecidas limitações é necessário seu aprimoramento para qualificar sua capacidade de monitorar a dinâmica de transmissão da doença. Esses avanços são fundamentais para orientar a adoção das medidas de controle, organizar a assistência dos pacientes e dessa maneira reduzir a morbidade e mortalidade pela doença.

9 RECOMENDAÇÕES

Como fruto das reflexões desse trabalho as seguintes recomendações são sugeridas:

- 1) Desenvolver estudos epidemiológicos com estratégias que aumentem a sensibilidade do sistema passivo, como o uso combinado de vigilância sentinela (unidades e/ou profissionais de saúde);
- 2) Adequar o SINAN de maneira que permita a coleta de informações dos sinais e sintomas dos casos de dengue grave pela nova classificação da OMS. Isso permitirá uma melhor caracterização da doença no futuro;
- 3) Nesse momento de transição adotar como denominador para cálculo da letalidade o número de casos por dengue. Isso permite uma avaliação mais justa com a classificação anterior e uma melhor avaliação do efeito das medidas adotadas pelas autoridades de saúde no esforço de redução dos óbitos;
- 4) Implementar regulares avaliações dos atributos do sistema de vigilância em todos os níveis do sistema adotando padrões internacionalmente reconhecidos;
- 5) Sistematizar os procedimentos de utilização do linkage probabilístico de maneira que se torne uma ferramenta complementar de avaliação do sistema de vigilância de dengue pelo Ministério da Saúde, Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde;
- 6) Discutir junto aos fóruns de decisão do SUS, especificamente para a área de vigilância o Grupo Técnico de Vigilância em Saúde, mecanismos para garantir o cumprimento Portaria conjunta nº 20 de 2005 da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e Secretaria de Atenção a Saúde (SAS) que estabelece a obrigatoriedade de notificação no SINAN dos casos de doenças de notificação compulsória que necessitem de hospitalização.
- 7) Aprimorar a articulação do sistema de vigilância com os serviços privados de saúde na perspectiva de aprimorar a identificação dos casos hospitalizados.

10 REFERÊNCIAS

ALEXANDER, N. *et al.* Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. **Tropical medicine & international health : TM & IH**, v. 16, n. 8, p. 936–48, ago. 2011.

ALVAREZ, M. *et al.* Dengue hemorrhagic Fever caused by sequential dengue 1-3 virus infections over a long time interval: Havana epidemic, 2001-2002. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 75, n. 6, p. 1113–7, dez. 2006.

ALVES, V. **Caracterização das Epidemias de Dengue do Brasil no período de 2000 a 2010**. [s.l.] Universidade Federal de Goiás, 2011.

BANDYOPADHYAY, S.; LUM, L. C. S.; KROEGER, A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. **Tropical medicine & international health : TM & IH**, v. 11, n. 8, p. 1238–55, ago. 2006.

BARNIOL, J. *et al.* Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. **BMC infectious diseases**, v. 11, p. 106, jan. 2011.

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

BEATTY, M. E. *et al.* Health economics of dengue: a systematic literature review and expert panel's assessment. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 84, n. 3, p. 473–88, mar. 2011.

BESSA FERREIRA, V. M.; PORTELA, M. C. [Evaluation of under-reporting of AIDS cases in the city of Rio de Janeiro based on data from the hospital information system of the Unified Health System]. **Cadernos de saúde pública**, v. 15, n. 2, p. 317–24, 1999.

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

BITTENCOURT, S. A.; CAMACHO, L. A. B.; LEAL, M. DO C. O Sistema de Informação Hospitalar e sua aplicação na saúde coletiva. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 1, p. 19–30, jan. 2006.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria Conjunta SAS/SVS nº 20** Diário Oficial da União, , 2005.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS. **No Title**. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/datasus/index.php> .(Acessado em abril 2014)>.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. GABINETE DO MINISTRO. **Portaria GM/MS 3462**, 2010.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA GM/MS 104. **Portaria GM/MS 104**, 2011. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt0104_25_01_2011.html>

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA GM/MS 1271. **Portaria GM/MS 1271**, 2014. Disponível em: <[www://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014)>

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO A SAÚDE. **Manual Técnico do Sistema de Informação Hospitalar do SUS**. [s.l: s.n.]. p. 119

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Doenças com potencial epidêmico no Brasil, de 2000 a 2009-2013. *In: Saude Brasil, 2012. Uma análise da situação de saúde e dos 40 anos do Programa Nacional de Imunizações*. Brasília: [s.n.]. p. 187 – 212.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Boletim Epidemiológico Dengue - Brasil**. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/casos_de_dengue_clinica_brasil_1990_2011.pdf>.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ANÁLISE DE SITUAÇÃO DE SAÚDE. Dengue no Brasil: tendências e mudanças na epidemiologia, com ênfase nas epidemias de 2008 e 2010. *In: Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde*. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. p. 157–171.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan: normas e rotinas**. [s.l: s.n.]. p. 68

____. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009a. p. 816

____. **Diretrizes Nacionais para Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue**. 1^a. ed. Brasília: [s.n.]. p. 160

BRASIL.FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. **Dengue Diagnóstico e Manejo Clínico**. Brasília: [s.n.]. p. 28p

CAMARGO, K. R.; COELI, C. M. [Reclink: an application for database linkage implementing the probabilistic record linkage method]. **Cadernos de saúde pública**, v. 16, n. 2, p. 439–47, 2000.

CAMPOS, M. R. *et al.* Proposta de Integração de Dados do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS) para Pesquisa. **Informe Epidemiológico do Sus**, v. 9, n. 1, p. 51–58, mar. 2000.

CAPEDING, M. R. *et al.* Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. **The Lancet**, jul. 2014.

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

CARVALHO, D. Grandes sistemas nacionais de informação em saúde: revisão e discussão da situação atual. **Informe Epidemiológico do Sus**, v. 1(4), p. 7–46, 2000.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Update Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems: Recommendations from the Guidelines Working Group. Morbidity and Mortality Week Reports 50**. Atlanta: [s.n.].

CHAO, A. *et al.* The applications of capture-recapture models to epidemiological data. **Statistics in medicine**, v. 20, n. 20, p. 3123–57, 30 out. 2001.

CHRISTENSEN, P. B. *et al.* Hepatitis C prevalence in Denmark -an estimate based on multiple national registers. **BMC infectious diseases**, v. 12, p. 178, jan. 2012.

COELHO, G. E. Challenges in the control of *Aedes aegypti*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 54 Suppl 1, n. 1, p. S13–4, out. 2012.

COUTINHO, E. S. F.; COELI, C. M. Acurácia da metodologia de relacionamento probabilístico de registros para identificação de óbitos em estudos de sobrevivência. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 10, p. 2249–2252, out. 2006.

DAVID W.C BEASLEY AND ALAN D. T. BARRET. The Infectious Agent. *In*: GEOFFREY PASVOL AND STEPHEN L HOFFMAN (Ed.). **Dengue Tropical Medicine: Science and Practise - Vol 5**. London: [s.n.]. p. 475.

DECHANT, E. J.; RIGAU-PÉREZ, J. G. Hospitalizations for suspected dengue in Puerto Rico, 1991-1995: estimation by capture-recapture methods. The Puerto Rico Association of Epidemiologists. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 61, n. 4, p. 574–8, out. 1999.

DOUGLAS, D. L. *et al.* Will dengue vaccines be used in the public sector and if so, how? Findings from an 8-country survey of policymakers and opinion leaders. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 7, n. 3, p. e2127, jan. 2013.

DUARTE, H. H. P.; FRANÇA, E. B. Qualidade dos dados da vigilância epidemiológica da dengue em Belo Horizonte, MG. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. 1, p. 134–142, fev. 2006.

FARIAS, S. F. *et al.* Novas Metodologias para Vigilância Epidemiológica : Uso do Sistema de Informações Hospitalares - SIH / SUS New Methodologies for Surveillance : Use of the Hospital Information. **Informe Epidemiológico do Sus**, v. 9, p. 3–27, 2000.

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

FERREIRA, V. M. B.; PORTELA, M. C. Avaliação da subnotificação de casos de Aids no Município do Rio de Janeiro com base em dados do sistema de informações hospitalares do Sistema Único de Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 15, n. 2, p. 317–324, abr. 1999.

FIGUEIREDO, M. A. A *et al.* Allergies and diabetes as risk factors for dengue hemorrhagic fever: results of a case control study. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 4, n. 6, p. e699, jan. 2010.

GIESECKE, J. Routine Surveillance of infectious disease. In: BROWN, J. (Ed.). . **Modern Infectious Disease Epidemiology**. Second ed. Stockholm: Georgina Bentliff, 2002. p. 148–159.

GÓMEZ-DANTÉS, H.; WILLOQUET, J. R. Dengue in the Americas: challenges for prevention and control. **Cadernos de saúde pública**, v. 25 Suppl 1, p. S19–31, jan. 2009.

GUBLER, D. J. Dengue, Urbanization and Globalization: The Unholy Trinity of the 21(st) Century. **Tropical medicine and health**, v. 39, n. 4 Suppl, p. 3–11, dez. 2011.

____. The economic burden of dengue. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 86, n. 5, p. 743–4, maio 2012.

GUZMAN, M. G. *et al.* Dengue: a continuing global threat. **Nature reviews. Microbiology**, v. 8, n. 12 Suppl, p. S7–16, dez. 2010.

GUZMÁN, M. G. *et al.* Sequential infection as risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS) during the 1981 dengue hemorrhagic Cuban epidemic. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 86, n. 3, p. 367, 1991.

GUZMÁN, M. G. Thirty years after the Cuban hemorrhagic dengue epidemic of 1981. **MEDICC review**, v. 14, n. 2, p. 46–51, abr. 2012.

GUZMAN, M. G.; HARRIS, E. Dengue. **The Lancet**, v. 6736, n. 14, p. 1–13, 12 set. 2014.

GUZMAN, M. G.; VÁZQUEZ, S.; KOURI, G. Dengue: where are we today? **The Malaysian journal of medical sciences : MJMS**, v. 16, n. 3, p. 4–11, jul. 2009.

HALASA, Y. A; SHEPARD, D. S.; ZENG, W. Economic cost of dengue in Puerto Rico. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 86, n. 5, p. 745–52, maio 2012.

HALSTEAD, S. B. Controversies in dengue pathogenesis. **Paediatrics and international child health**, v. 32 Suppl 1, p. 5–9, maio 2012.

HEST, N. A H. VAN *et al.* Completeness of notification of tuberculosis in The Netherlands: how reliable is record-linkage and capture-recapture analysis? **Epidemiology and infection**, v. 135, n. 6, p. 1021–9, ago. 2007.

HOMBACH, J. Guidelines for clinical trials of dengue vaccine in endemic areas. **Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology**, v. 46 Suppl 2, p. S7–9, out. 2009.

HORSTICK, O. *et al.* Comparing the Usefulness of the 1997 and 2009 WHO Dengue Case Classification: A Systematic Literature Review. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 91, n. 3, p. 621–34, 3 set. 2014.

HOTEZ, P. J. *et al.* The neglected tropical diseases of Latin America and the Caribbean: a review of disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 2, n. 9, p. e300, jan. 2008.

JR, K. R. DE C.; COELI, C. M. **RecLink 3: a new version of the program that implements the probabilistic record linkage technique**. Rio de Janeiro: [s.n.].

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

LESSA, FJD; MENDES, ACG; FARIAS, SF; DE SÁ, DA; DUARTE, PO; FILHO, D. Novas Metodologias para Vigilância Epidemiológica: Uso do Sistema de Informações Hospitalares - SIH/SUS. **Informe Epidemiológico do Sus**, v. 9(Sup.1), p. 3–27, 2000.

LOURENCO-DE-OLIVEIRA, R. *et al.* Dengue virus type 3 isolation from *Aedes aegypti* in the municipality of Nova Iguaçu, State of Rio de Janeiro. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 6, p. 799–800, set. 2002.

LUZ, P. M.; GRINSZTEJN, B.; GALVANI, A P. Disability adjusted life years lost to dengue in Brazil. **Tropical medicine & international health : TM & IH**, v. 14, n. 2, p. 237–46, fev. 2009.

MAHONEY, R. The introduction of new vaccines into developing countries. V: Will we lose a decade or more in the introduction of dengue vaccines to developing countries? **Vaccine**, v. 32, n. 8, p. 904–8, 12 fev. 2014.

MAIA-ELKHOURY, A. N. S. *et al.* [Analysis of visceral leishmaniasis reports by the capture-recapture method]. **Revista de saúde pública**, v. 41, n. 6, p. 931–7, dez. 2007.

MELTZER, M. I. *et al.* Using disability-adjusted life years to assess the economic impact of dengue in Puerto Rico: 1984-1994. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 59, n. 2, p. 265–71, ago. 1998.

MENDES, A. DA C. G. *et al.* Avaliação do sistema de informações hospitalares - SIH/SUS como fonte complementar na vigilância e monitoramento de doenças de notificação compulsória. **Informe Epidemiológico do Sus**, v. 9, n. 2, p. 67–86, jun. 2000.

MILDE-BUSCH, A. *et al.* Surveillance for rare infectious diseases: is one passive data source enough for *Haemophilus influenzae*? **European journal of public health**, v. 18, n. 4, p. 371–5, ago. 2008.

MIRANDA, A. E. *et al.* Tuberculosis and AIDS co-morbidity in children: linkage of databases from Espírito Santo State, Brazil. **Journal of tropical pediatrics**, v. 57, n. 4, p. 296–8, ago. 2011.

NARVAEZ, F. *et al.* Evaluation of the Traditional and Revised WHO Classifications of Dengue Disease Severity. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 11, p. e1397, 8 nov. 2011.

NOGUEIRA, R. M. *et al.* Dengue epidemic in the stage of Rio de Janeiro, Brazil, 1990-1: co-circulation of dengue 1 and dengue 2 serotypes. **Epidemiology and infection**, v. 111, n. 1, p. 163–70, ago. 1993.

_____. Dengue virus type 3 in Rio de Janeiro, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 96, n. 7, p. 925–6, out. 2001.

OLIVEIRA, P. P. V. DE *et al.* [Reliability of cancer as the underlying cause of death according to the Mortality Information System and Population-Based Cancer Registry in Goiânia, Goiás State, Brazil]. **Cadernos de saúde pública**, v. 30, n. 2, p. 296–304, fev. 2014.

OOI, E.-E.; GOH, K.-T.; GUBLER, D. J. Dengue Prevention and 35 Years of Vector Control in Singapore. **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, n. 6, p. 887–893, jun. 2006.

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

PADDOCK, C. D. *et al.* Assessing the magnitude of fatal Rocky Mountain spotted fever in the United States: comparison of two national data sources. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 67, n. 4, p. 349–54, out. 2002.

PAIM, J. *et al.* The Brazilian health system: history, advances, and challenges. **Lancet**, v. 377, n. 9779, p. 1778–97, 21 maio 2011.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. [Yellow fever and eradication of *Aedes aegypti*]. **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana. Pan American Sanitary Bureau**, v. 66, n. 4, p. 343–5, abr. 1969.

____. **Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in the Americas: Guidelines for Prevention and Control**. [s.l.: s.n.]. p. 98

____. **Dengue Regional Information: Number of cases**. Disponível em: <http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=264&Itemid=363>.

PREFEITURA MUNICIPAL DE BELO HORIZONTE. **PORTARIA SMSA/ SUS-BH Nº 0010/ 2013. Autoriza o funcionamento em regime de plantão nas Unidades do SUS** Diário Oficial do Município Ano XIX Edição 4279, , 2013.

REHEM, T. C. M. S. B. *et al.* Record of hospitalizations for ambulatory care sensitive conditions: validation of the hospital information system. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 21, n. 5, p. 1159–64, 2013.

RIGAU-PÉREZ, J. G. Severe dengue: the need for new case definitions. **The Lancet infectious diseases**, v. 6, n. 5, p. 297–302, maio 2006.

ROCHA, L. A. DA; TAUIL, P. L. [Dengue in children: clinical and epidemiological characteristics, Manaus, State of Amazonas, 2006 and 2007]. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 1, p. 18–22, 2009.

RUNGE-RANZINGER, S. *et al.* What does dengue disease surveillance contribute to predicting and detecting outbreaks and describing trends? **Tropical medicine & international health : TM & IH**, v. 13, n. 8, p. 1022–41, ago. 2008.

RUNGE-RANZINGER, S. *et al.* Dengue disease surveillance: an updated systematic literature review. **Tropical medicine & international health : TM & IH**, v. 19, n. 9, p. 1116–60, set. 2014.

SAN MARTÍN, J. L. *et al.* The epidemiology of dengue in the americas over the last three decades: a worrisome reality. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 82, n. 1, p. 128–35, jan. 2010.

SCHATZMAYR, H. G.; NOGUEIRA, R. M. R.; ROSA, A. P. A. T. DA. An outbreak of dengue virus at Rio de Janeiro - 1986. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 81, n. 2, p. 245–246, jun. 1986.

SGAMBATTI, S. *et al.* Appropriateness of administrative data for vaccine impact evaluation: the case of pneumonia hospitalizations and pneumococcal vaccine in Brazil. **Epidemiology and infection**, n. June 2009, p. 1–9, 23 abr. 2014.

SHEPARD, D. S. *et al.* Cost-effectiveness of a pediatric dengue vaccine. **Vaccine**, v. 22, n. 9-10, p. 1275–80, 12 mar. 2004.

____. Economic impact of dengue illness in the Americas. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 84, n. 2, p. 200–7, fev. 2011.

SILVA, J. **Qualidade dos sistemas de informação SINAN e SIH-SUS e a proporção de casos graves de dengue no município de Goiânia-GO, 2005-2008: estimativa pelo método de captura-recaptura**. [s.l.] Universidade Federal de Goiás, 2009.

SILVA, Z. P. DA *et al.* [Socio-demographic profile and utilization patterns of the public healthcare system (SUS), 2003-2008]. **Ciência & saúde coletiva**, v. 16, n. 9, p. 3807–16, set. 2011.

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

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

SOUZA, V. M. M. DE *et al.* Anos potenciais de vida perdidos e custos hospitalares da leptospirose no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 6, p. 1001–1008, dez. 2011.

STANDISH, K. *et al.* High dengue case capture rate in four years of a cohort study in Nicaragua compared to national surveillance data. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 4, n. 3, p. e633, jan. 2010.

SUAYA, J. A *et al.* Cost of dengue cases in eight countries in the Americas and Asia: a prospective study. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 80, n. 5, p. 846–55, maio 2009.

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

TEIXEIRA, M. G. *et al.* Recent shift in age pattern of dengue hemorrhagic fever, Brazil. **Emerging infectious diseases**, v. 14, n. 10, p. 1663, out. 2008.

TEIXEIRA, M. G. *et al.* Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. **Cadernos de saúde pública**, v. 25 Suppl 1, p. S7–18, jan. 2009.

____. Evaluation of Brazil's public health surveillance system within the context of the International Health Regulations (2005). **Revista panamericana de salud pública = Pan American journal of public health**, v. 32, n. 1, p. 49–55, jul. 2012.

____. Epidemiological trends of dengue disease in Brazil (2000-2010): a systematic literature search and analysis. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 7, n. 12, p. e2520, jan. 2013.

TEIXEIRA, M. G.; COSTA, M. DA C. N.; BARRETO, M. L. E o dengue continua desafiando e causando perplexidade. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 5, p. 828–828, maio 2011.

TEIXEIRA, MARIA DA GLÓRIA; BARRETO, MAURÍCIO LIMA; GUERRA, Z. Epidemiology and Preventive Measures of Dengue. **Informe Epidemiológico do Sus**, v. 8(4), p. 5–33, 1999.

TEMPORAO, J. G. *et al.* Dengue virus serotype 4, Roraima State, Brazil. **Emerging infectious diseases**, v. 17, n. 5, p. 938–40, maio 2011.

THISYAKORN, U. *et al.* Preparing for dengue vaccine introduction in ASEAN countries: recommendations from the first ADVA regional workshop. **Expert review of vaccines**, v. 13, n. 5, p. 581–7, maio 2014.

TORRES, J. R.; CASTRO, J. The health and economic impact of dengue in Latin America. **Cadernos de saúde pública**, v. 23 Suppl 1, p. S23–31, jan. 2007.

TORRESI, J.; TAPIA-CONYER, R.; MARGOLIS, H. Preparing for dengue vaccine introduction: recommendations from the 1st dengue v2V International Meeting. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 7, n. 9, p. e2261, jan. 2013.

VONG, S. *et al.* Under-recognition and reporting of dengue in Cambodia: a capture-recapture analysis of the National Dengue Surveillance System. **Epidemiology and Infection**, v. 140, n. 3, p. 491–499, 2012.

WALDMAN, E. A. Usos da vigilância e da monitorização em saúde pública. **Informe Epidemiológico do Sus**, v. 7, n. 3, p. 7–26, set. 1998.

WATTS, D. M. *et al.* Failure of secondary infection with American genotype dengue 2 to cause dengue haemorrhagic fever. **Lancet**, v. 354, n. 9188, p. 1431–1434, 1999.

WETTSTEIN, Z. S. *et al.* Total economic cost and burden of dengue in Nicaragua: 1996-2010. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 87, n. 4, p. 616–22, out. 2012.

WICHMANN, O. *et al.* Dengue in Thailand and Cambodia: an assessment of the degree of underrecognized disease burden based on reported cases. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 5, n. 3, p. e996, jan. 2011.

WILDER-SMITH, A.; MACARY, P. Dengue: challenges for policy makers and vaccine developers. **Current infectious disease reports**, v. 16, n. 5, p. 404, maio 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control**. 2. ed. Geneva: [s.n.]. p. 84

____. **Dengue. Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control**. Geneva: [s.n.]. p. 160

____. **Global Strategy for Dengue Prevention and Control 2012 - 2020**. 1. ed. Geneva: [s.n.]. p. 35

11 ANEXOS

Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética, TCLE

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Sensibilidade do sistema de vigilância da dengue na detecção de casos hospitalizados pela doença e avaliação de fatores determinantes da notificação

Pesquisador: Giovanini Evelim Coelho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 12663313.0.0000.5078

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Projeto Aprovado.

Informamos que o pesquisador responsável deverá encaminhar a este Comitê, via Plataforma Brasil, relatórios semestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusões e publicações.

O Comitê pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 466/2012 e suas complementares.

GOIANIA, 01 de Julho de 2013


Assinador por:
JOSE MARIO COELHO MORAES
(Coordenador)

Farm. José Mario Coelho Moraes
Coordenador do Comitê de Ética e Pesquisa
Hospital das Clínicas / UFG

**Anexo 2 – Comproverantes de submissão dos artigos/ aceite para publicação para artigos
ainda não publicados/ dói dos artigos publicados**

Tropical Medicine & International Health
The epidemiology of dengue in Brazil: a growing challenge
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	TMIH-D-14-00567
Full Title:	The epidemiology of dengue in Brazil: a growing challenge
Article Type:	Original Research Paper
Keywords:	Dengue, Epidemiology, Surveillance System, Brazil
Corresponding Author:	Giovanini Evelim Coelho, Ph.D Ministry of Health, National Dengue Control Program, Brazil Brasília, Distrito Federal BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Ministry of Health, National Dengue Control Program, Brazil
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Giovanini Evelim Coelho, Ph.D
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Giovanini Evelim Coelho, Ph.D
	Pedro Luiz Tauli, PhD
	Ana Laura Sene Amancio Zara, MD
	Ana Cristina Rocha Simplicio
	João Bosco Siqueira Junior, PhD

Sensitivity of the dengue surveillance system in Brazil for detecting hospitalized cases

Journal:	<i>Emerging Infectious Diseases</i>
Manuscript ID:	EID-14-1695
Manuscript Type:	Research
Date Submitted by the Author:	26-Oct-2014
Complete List of Authors:	Coelho, Giovanini; Health Ministry, Surveillance Secretary; Federal University of Goiás, Leite, Priscila; Health Ministry, Surveillance Secretary Cerroni, Matheus; Health Ministry, Surveillance Secretary; Health Ministry, Surveillance Secretary Simplicio, Ana Cristina Siqueira, Joao; Institute of Tropical Medicine and Public Health / Federal University of Goiás, Department of Collective Health / Departamento de Saude Coletiva
Keywords:	Dengue, Epidemiology, Surveillance System, Brazil