



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**

ANA LAURA DE SENE AMÂNCIO ZARA

**AVALIAÇÃO DO VALOR PREDITIVO POSITIVO DA
SUSPEITA CLÍNICA DE DENGUE EM PERÍODOS
EPIDÊMICOS NO BRASIL, 2000 A 2010**

Dissertação de Mestrado

Goiânia - GO
2012

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

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), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, 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 Dissertação

Nome completo do autor: **Ana Laura de Sene Amâncio Zara**

Título do trabalho: **Avaliação do valor preditivo positivo da suspeita clínica de dengue em períodos epidêmicos no Brasil, 2000 a 2010**

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

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


Ana Laura de Sene Amâncio Zara

Data: 24 / 08 / 2016.

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

ANA LAURA DE SENE AMÂNCIO ZARA

**AVALIAÇÃO DO VALOR PREDITIVO POSITIVO DA
SUSPEITA CLÍNICA DE DENGUE EM PERÍODOS
EPIDÊMICOS NO BRASIL, 2000 A 2010**

**Orientador:
Prof. Dr. João Bosco Siqueira Júnior**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Mestre em Medicina Tropical e Saúde Pública, área de concentração em Epidemiologia.

Estudo realizado com o apoio financeiro da CAPES - Programa Demanda Social.

Goiânia - GO
2012

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Zara, Ana Laura de Sene Amâncio

Avaliação do valor preditivo positivo da suspeita clínica de dengue em períodos epidêmicos no Brasil, 2000 a 2010 [manuscrito] / Ana Laura de Sene Amâncio Zara. - 2012.

xvii, 82 f.: il.

Orientador: Prof. João Bosco Siqueira Júnior.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Goiânia, 2012.

Bibliografia. Anexos.

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

1. Dengue. 2. Valor Preditivo Positivo. 3. Vigilância Epidemiológica. 4. Saúde Pública. I. Siqueira Júnior, João Bosco , orient. II. Título.

CDU 614



ATA DA REUNIÃO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE ANA LAURA DE SENE AMÂNCIO ZARA - Aos vinte e quatro dias do mês de fevereiro do ano de 2012 (24/02/2012), às 14:00 horas, reuniram-se os componentes da Banca Examinadora: Profs. Drs. JOÃO BOSCO SIQUEIRA JÚNIOR, CRISTINA APARECIDA BORGES PEREIRA LAVAL e NAZARETE ELIAS DA SILVA NASCIMENTO, para, sob a presidência do primeiro, e em sessão pública realizada no INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, procederem à avaliação da defesa de dissertação intitulada: **“AVALIAÇÃO DO VALOR PREDITIVO POSITIVO DA SUSPEITA CLÍNICA DE DENGUE EM PERÍODOS EPIDÊMICOS NO BRASIL, 2000-2010”**, em nível de MESTRADO, área de concentração em **EPIDEMIOLOGIA**, de autoria de ANA LAURA DE SENE AMÂNCIO ZARA, discente do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, da Universidade Federal de Goiás. A sessão foi aberta pelo Orientador, Prof. Dr. JOÃO BOSCO SIQUEIRA JÚNIOR, que fez a apresentação formal dos membros da Banca e orientou a candidata sobre como utilizar o tempo durante a apresentação de seu trabalho. A palavra a seguir, foi concedida ao autor da tese que, em 30 minutos procedeu à apresentação de seu trabalho. Terminada a apresentação, cada membro da Banca arguiu a Candidata, tendo-se adotado o sistema de diálogo sequencial. Terminada a fase de arguição, procedeu-se à avaliação da defesa. Tendo-se em vista o que consta na Resolução nº. 1037/2011 do Conselho de Ensino, Pesquisa, Extensão e Cultura (CEPEC), que regulamenta o Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública a Banca, em sessão secreta, expressou seu julgamento, considerando a candidata **Aprovada** ou **Reprovada**:

Banca Examinadora	Aprovado (a) / Reprovado (a)
Prof. Dr. João Bosco Siqueira Júnior	<u>APROVADO</u>
Profa. Dra. Cristina Aparecida Borges Pereira Laval	<u>APROVADO</u>
Profa. Dra. Nazarete Elias da Silva Nascimento	<u>APROVADO</u>

Em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou o (a) candidato (a) HABILITADO, (**Habilitado (a) ou não Habilitado (a)**), cumprindo todos os requisitos para fins de obtenção do título de **MESTRE EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**, na área de concentração em **EPIDEMIOLOGIA**, pela Universidade Federal de Goiás. Cumpridas as formalidades de pauta, às 16 h 45 min, a presidência da mesa encerrou esta sessão de defesa de tese e para constar eu, KARINY VIEIRA SOARES E SILVA, secretário (a) do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública lavei a presente Ata que depois de lida e aprovada, será assinada pelos membros da Banca Examinadora e por mim em duas vias de igual teor.

	Assinatura
Prof. Dr. João Bosco Siqueira Júnior (IPTSP/UFG)	<u>João Bosco Siqueira Júnior</u>
Profa. Dra. Cristina Aparecida Borges Pereira Laval (PUC/GO)	<u>Cristina Aparecida Borges Pereira Laval</u>
Profa. Dra. Nazarete Elias da Silva Nascimento (IPTSP/UFG)	<u>Nazarete Elias da Silva Nascimento</u>
Secretário da Pós-Graduação:	<u>Kariny Vieira Soares e Silva</u>

A Banca Examinadora aprovou a seguinte alteração no título da Dissertação:

*“Escolha um trabalho de que gostes, e não
terás que trabalhar um único dia na tua vida.”*
Confúcio

*“A adversidade desperta em nós capacidades
que, em circunstâncias favoráveis, teriam ficado
adormecidas.”*
Horácio

Dedico este estudo ao meu anjo Pablo Henrique, à minha amiga Viviane Ribeiro e à minha família por toda dedicação, paciência, companheirismo e confiança. Grandes incentivadores que, por vezes, acreditaram mais em mim do que eu mesma.

AGRADECIMENTOS

Agradeço carinhosamente ao meu professor e orientador Dr. João Bosco Siqueira Júnior pela oportunidade que me foi concedida antes mesmo de conhecer minha procedência profissional. Agradeço a sua generosidade, paciência, confiança, motivação e principalmente pelos conhecimentos que me foram transmitidos ao longo desses anos. Você não me trouxe fórmulas prontas que pudessem comprometer meu aprendizado, mas me estimulou a buscar por respostas que favorecessem o meu crescimento, sem martírio. Você é pra mim um exemplo de profissional e professor que eu vou levar na memória e no coração por toda a vida.

Aos professores Dr. Ivan José Maciel, Dr^a Ellen Synthia Fernandes de Oliveira, Dr^a. Nazarete Elias da Silva Nascimento e Dr^a. Cristina Aparecida Borges Pereira Laval, que gentilmente aceitaram participar das bancas de qualificação e de defesa, e por suas tão importantes sugestões e contribuições neste trabalho.

Aos demais professores do Programa de Mestrado do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás – UFG, em nome da professora Dr^a Cristiana Toscano, pelo ensino de qualidade e pelos conhecimentos compartilhados.

Ao Programa de Mestrado do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás – UFG pela oportunidade de realização profissional.

À Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS) pela disponibilidade dos dados analisados neste estudo.

À Jakeline Ribeiro Barbosa pelo incentivo inicial fundamental que norteou a minha decisão de tentar a seleção para o mestrado. Foi você quem me fez começar a acreditar que seria possível chegar até aqui.

Aos meus colegas de mestrado Wesley Garcia, Danielly Lopes, Kelli Santos, Polyana Mandacarú, Viviane Alves, entre tantos outros, pelo compartilhamento de informações e incentivo durante a caminhada acadêmica.

Aos amigos Sandra Maria dos Santos, Antonio Paulo da Costa Bilego Neto, Ana Paula Silveira e Paula Melo pela amizade, companheirismo e conselhos providenciais.

À minha segunda família Ribeiro Gomes de Lima, em nome de minha grande amiga Viviane, pela generosidade, incentivo e carinho, contribuindo com fundamental suporte emocional, logístico e financeiro para que eu pudesse realizar mais um sonho.

À minha mãe Laura, ao meu pai Pedro Leandro (*in memoriam*) e aos meus irmãos Leandro, Leonardo, Leônidas e Lenora pelo apoio, carinho, respeito e amor.

Ao meu companheiro Pablo Henrique Mendonça Duarte pelo respeito às minhas escolhas e pelo incentivo incondicional na realização dos meus sonhos como se fossem os seus. Obrigada pela dedicação, paciência e amor!

E por último, e mais importante, agradeço a Deus por permitir a realização deste trabalho e conceder-me mais uma oportunidade de aprendizado e felicidade.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 DENGUE.....	1
1.1.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	2
1.1.1.1 DENGUE NO MUNDO	2
1.1.1.2 DENGUE NAS AMÉRICAS	3
1.1.1.3 DENGUE NO BRASIL	5
1.1.2 ETIOLOGIA E PATOGENIA	8
1.1.3 VETOR, CICLO BIOLÓGICO E TRANSMISSÃO.....	11
1.1.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	13
1.1.5 DIAGNÓSTICO	15
1.1.5.1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	15
1.1.5.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	16
1.1.6 TRATAMENTO	18
1.1.7 MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE DA DENGUE.....	18
1.2 VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA DENGUE	20
1.2.1 DEFINIÇÃO DE CASO	20
1.2.2 NOTIFICAÇÃO	23
1.2.3 COLETA DE DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	25
1.2.4 DETECÇÃO DE PERÍODOS EPIDÊMICOS.....	25
1.3 AVALIAÇÃO DE SISTEMAS DE VIGILÂNCIA.....	29
2 JUSTIFICATIVA	31
3 OBJETIVOS	32
3.1 OBJETIVO GERAL	32
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
4 MÉTODOS	33
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	33
4.2 LOCAL DO ESTUDO	33
4.3 FONTE DE DADOS	33
4.4 DEFINIÇÃO DE CASO	34
4.4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	34
4.4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	34
4.5 ANÁLISE DE DADOS	34
4.5.1 1ª ETAPA: PREPARAÇÃO DOS BANCOS DE DADOS	34
4.5.2 2ª ETAPA: ADEQUAÇÃO DOS BANCOS DE DADOS	35

4.5.3 3ª ETAPA: ALOCAÇÃO DOS CASOS EM PERÍODOS EPIDÊMICOS	36
4.5.4 4ª ETAPA: SELEÇÃO DE CASOS QUANTO AOS SINAIS E SINTOMAS NO SINAN-WINDOWS	37
4.5.5 AMOSTRAGEM	37
4.5.6 5ª ETAPA: DETERMINAÇÃO DO VPP	40
4.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	40
5 RESULTADOS	41
6 DISCUSSÃO	53
7 LIMITAÇÕES	60
8 CONCLUSÃO	61
9 RECOMENDAÇÕES	62
REFERÊNCIAS	63
ANEXOS	73
ANEXO I - LISTA NACIONAL DE DOENÇAS DE NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA - LNDC	73
ANEXO II - FICHA INDIVIDUAL DE NOTIFICAÇÃO – SINAN (FIN)	74
ANEXO III – FICHA INDIVIDUAL DE INVESTIGAÇÃO – DENGUE (FII)	76
ANEXO IV - LISTA DE NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA IMEDIATA - LNCI	78
ANEXO V – LISTA DE MUNICÍPIOS ANALISADOS.....	79

FIGURAS, QUADROS E TABELAS

Figura 1: Distribuição de países ou áreas sob risco de transmissão de dengue, 2008.....	1
Figura 2: Casos notificados (Sinan) e casos hospitalizados (SIH-SUS) de dengue/FHD no Brasil, 1986 a 2010.....	7
Figura 3: Resposta imunológica em infecções primárias e secundárias de dengue	9
Figura 4: Modelo dengue.....	13
Figura 5: Sinais de alarme e de choque na dengue.....	14
Figura 6: Diagrama de Shewhart.....	27
Figura 7: Representação gráfica de uma curva epidêmica da dengue e dos intervalos para se atingir o pico (1) e total da epidemia (2). Fonte: (Alves 2011).....	27
Figura 8: Diagrama de controle da dengue para caracterização de epidemia.	28
Figura 9: Preparação e análise dos bancos de dados	35
Figura 10: Fluxograma de seleção dos casos notificados no Sinan-Windows, 2000 a 2006.	38
Figura 11: Fluxograma de seleção dos casos notificados no Sinan-NET, 2007 a 2010.	39
Figura 12: Valor Preditivo Positivo (%) dos casos notificados de dengue em períodos epidêmicos e não epidêmicos e incidência de dengue por 100 mil habitantes, Brasil, 2000 a 2010.	44
Figura 13: Valor Preditivo Positivo (%) dos casos suspeitos de dengue de acordo com o sexo do paciente, Brasil, 2000 a 2010.	44
Figura 14: Valor Preditivo Positivo (%) dos casos suspeitos de dengue de acordo com a faixa etária do paciente, Brasil, 2000 a 2010.....	45
Figura 15: Valor Preditivo Positivo (%) dos casos suspeitos de dengue de acordo com o porte populacional dos municípios de residência, Brasil, 2000 a 2010.....	47
Figura 16: Valor Preditivo Positivo (%) dos casos suspeitos de dengue de acordo com os sinais e sintomas da suspeita clínica, Brasil, 2000 a 2006.....	49
Figura 17: Valor Preditivo Positivo (%) dos casos suspeitos de dengue conforme o número de sinais e sintomas, Brasil, 2000 a 2006.....	50
Figura 18: Valor Preditivo Positivo (%) dos casos suspeitos de dengue conforme a combinação entre os sinais e sintomas (artralgia, cefaleia, dor retro-orbital, exantema, mialgia e prostração), Brasil, 2000 a 2006*.....	51

Tabela 1: Distribuição anual dos casos selecionados de acordo com o porte populacional nos períodos epidêmicos e não epidêmicos.....	42
Tabela 2: Distribuição anual dos casos selecionados de acordo com a faixa etária e sexo nos períodos epidêmicos.....	43

SIGLAS E ABREVIATURAS

Ae. - *Aedes*

CDC - Centro de Prevenção e Controle de Doenças dos Estados Unidos

Cenepi - Centro Nacional de Epidemiologia

Datasus - Departamento de Informática do SUS

DC – Dengue Clássico

DCC – Dengue Com Complicações

DEN-1 - Vírus da Dengue Sorotipo 1

DEN-2 - Vírus da Dengue Sorotipo 2

DEN-3 - Vírus da Dengue Sorotipo 3

DEN-4 - Vírus da Dengue Sorotipo 4

DENV – Vírus da Dengue

DF – Distrito Federal

ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

EUA – Estados Unidos da América

FHD – Febre Hemorrágica da Dengue

FII - Ficha Individual de Investigação

FIN - Ficha Individual de Notificação

Fiocruz – Fundação Oswaldo Cruz

Funasa – Fundação Nacional de Saúde

GO – Goiás

IB – Índice de Breteau

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

IIP – Índice de Infestação Predial

ITR – Índice por Tipo de Recipiente

Km – Quilômetro

LI – Limite Inferior

LIRAA – Levantamento de Índice Rápido do *Aedes aegypti*

LNCI - Lista de Notificação Compulsória Imediata

LNDC - Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória

LS – Limite Superior

mL – Mililitros

mm³ – Milímetros cúbicos

MS - Ministério da Saúde

OMS – Organização Mundial de Saúde

Opas – Organização Pan-Americana de Saúde

PEAa – Plano de Erradicação do *Aedes aegypti*

PNCD – Plano Nacional de Controle da Dengue

PIACD – Plano de Intensificação das Ações de Controle da Dengue

RJ – Rio de Janeiro

SCD – Síndrome do Choque da Dengue

SIH – Sistema de Informação Hospitalar

Sinan – Sistema Nacional de Informações sobre Agravos de Notificação

Sinan-DOS – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Versão DOS

Sinan-NET – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Versão NET

Sinan-Windows – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Versão
Windows

SUS – Sistema Único de Saúde

SVS - Secretaria de Vigilância em Saúde

TGO - transaminase glutâmico-oxalacética

TGP - transaminase glutâmico-pirúvica

U - Unidades

UBS - Unidades Básicas de Saúde

UF – Unidades Federadas

USF - Unidades de Saúde da Família

VP – Valor Preditivo

VPN – Valor Preditivo Negativo

VPP – Valor Preditivo Positivo

APRESENTAÇÃO

Em parceria com a Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia, Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) do Rio de Janeiro e Recife e Brandeis University (Massachusetts, EUA), o Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás desenvolve uma linha de pesquisa em dengue há cerca de catorze anos. Sob a coordenação da Prof^ª. Dra. Celina Maria Turchi Martelli, fazem parte da equipe de pesquisadores Dr. João Bosco Siqueira Júnior, Dr. Ivan José Maciel, Dra. Marília Dalva Turchi, Dra. Nazareth Elias Nascimento, Dra. Adriana Guilarde e Dra. Valéria Cristina de Rezende Feres. A presente dissertação é parte integrante desta linha de pesquisa, que por sua vez, possibilita avaliar e dimensionar o impacto da dengue no Brasil, além de aprimorar o conhecimento de aspectos clínicos, virológicos e epidemiológicos desse agravo, através da produção de várias dissertações, teses e artigos listados a seguir:

- Mestrado. 1998. Ivan José Maciel - Avaliação epidemiológica da dengue no município de Goiânia - 1994 a 1997.
- Mestrado. 2001. João Bosco Siqueira Júnior - Vigilância do dengue: aplicação de diagramas de controle e análise espacial no município de Goiânia-Goiás.
- Mestrado. 2004. Nazareth Elias S. Nascimento - Conhecimento e percepção da população sobre dengue e medidas de controle: inquérito domiciliar na cidade de Goiânia-GO, 2002
- Mestrado. 2004. Valéria Christina de Rezende Feres - Vigilância laboratorial da infecção pelos vírus da dengue em Goiânia, 2002-2003: caracterização molecular de amostras virais positivas.
- Doutorado. 2004. João Bosco Siqueira Junior - Vigilância de dengue em área urbana: transmissão e análise espacial de dados.

- Mestrado. 2005. Andréa Finotti – Sorotipos circulantes dos vírus da dengue em inquérito sorológico de base populacional – Goiânia-Goiás em 2002.
- Doutorado. 2007. Adriana Oliveira Guilarde - Fatores prognósticos clínico-epidemiológicos de Febre Hemorrágica do Dengue no município de Goiânia.
- Mestrado. 2008. Benigno Alberto Moraes Rocha - Perfil clínico-epidemiológico da dengue em menores de 15 anos de idade, no município de Goiânia.
- Doutorado. 2008. Ivan José Maciel - Análise espacial da infecção pelo vírus do dengue no município de Goiânia.
- Doutorado. 2008. Valéria Christina de Rezende Feres - Epidemiologia molecular da dengue em Goiânia-GO, 1994-2006: vigilância laboratorial e caracterização de sorotipos circulantes.
- Mestrado. 2009. Gisele Folador da Fonseca - Dengue no Brasil: tendências, vigilância e as epidemias de 2008.
- Mestrado. 2009. Juliana Brasiel da Silva. 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.
- Doutorado. 2009. Nazareth Elias da Silva Nascimento. Carga econômica da dengue e o impacto na qualidade de vida.
- Mestrado. 2010. Angela Ferreira Lopes T. e Argolo. Prevalência de infecção pelo vírus dengue em parturientes e neonatos, Goiânia-Goiás, 2009-2010.
- Mestrado. 2011. Jakeline Ribeiro Barbosa. Avaliação do sistema de vigilância epidemiológica da dengue no Brasil, 2005-2009.
- Mestrado. 2011. Viviane Pimentel Itapema Alves. Caracterização das epidemias de dengue do Brasil no período de 2000 a 2010.
- Mestrado. 2011. Adriana Crispim de Azevêdo Brito – Avaliação da nova classificação de casos de dengue a partir dos dados do sistema de vigilância da doença no Brasil.

RESUMO

Introdução: O Valor Preditivo Positivo (VPP) é um dos atributos quantitativos do sistema de vigilância. Na dengue, esse atributo deve ser avaliado frequentemente em função da sua utilidade no direcionamento de medidas de controle da doença e adequado manejo clínico dos pacientes. **Objetivo:** Analisar o VPP da suspeita clínica de dengue, com ênfase em períodos epidêmicos no Brasil, entre 2000 e 2010. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional, descritivo e transversal, com análise de dados secundários registrados no Sinan. Foram incluídos na amostra todos os casos notificados entre 2000 e 2010, com data de coleta para sorologia entre 6º e 30º dia após a data dos primeiros sintomas e com resultado do exame laboratorial. O VPP foi estimado pela proporção dos casos confirmados por sorologia IgM em relação ao total de casos notificados que fizeram o teste sorológico. **Resultados:** Globalmente, o VPP variou de 46% a 71% em períodos epidêmicos e em períodos interepidêmicos de 27% a 47,5%. Não houve diferenças de VPP entre os gêneros e entre os portes populacionais dos municípios de residência. Quanto à idade dos pacientes, faixas etárias menores apresentaram VPP menores e adultos VPP maiores, refletindo um padrão de ocorrência em todos os anos analisados. Em relação aos sinais e sintomas, o exantema foi o que apresentou VPP mais elevado em todos os anos analisados, variando de 66% a 83%. À medida que aumentava o número de sintomas, aumentava também os VPP em todos os anos analisados, provavelmente, em função de um diagnóstico mais específico para dengue. A combinação de sintomas mais frequente foi artralgia, cefaleia, dor retro-orbital, mialgia e prostração, porém com baixos VPP. Os VPP da suspeita clínica foram mais elevados em pacientes que apresentavam no mínimo quatro sintomas no momento da notificação, e o exantema esteve comumente presente na maioria delas. **Conclusões:** A análise do VPP é fundamental para a compreensão da magnitude que a dengue apresenta no país e os resultados desse estudo evidenciam a necessidade de aprimoramento da notificação dos casos da doença no país. Esses resultados também devem ser considerados na discussão sobre a adoção da nova definição de caso proposta pela OMS, potenciais revisões e aprimoramentos dos sistemas de vigilância e melhor aproveitamento de recursos financeiros, tecnológicos e humanos.

Palavras-chave: Dengue; Valor Preditivo Positivo; Vigilância Epidemiológica; Saúde Pública.

ABSTRACT

Introduction: The positive predictive value (PPV) is one of the quantitative attributes of surveillance systems. The evaluation of this attribute is essential due to its usefulness in routine dengue control activities and adequate clinical management of suspected cases.

Objective: To analyze the PPV of dengue reported cases with a focus on the epidemic periods. **Methods:** We conducted an observational descriptive cross sectional study using secondary data from the National Surveillance Information System. Cases reported from 2000 to 2010 with IgM ELISA test result from a blood sample collected between the 6th and 30th day after the onset of symptoms were selected for the study. PPV was estimated as the proportion of cases that were confirmed among the dengue suspected cases that were tested using the serological test. **Results:** Globally, the PPV varied from 46% to 71% during epidemic periods and from 27% to 47.5% during non-epidemic periods. No difference on the PPV according to sex or population size of municipalities was observed. PPV increased with age, with a similar pattern in all the years analyzed. Exanthema was the symptom with the highest PPV, ranging from 66% to 83%. The PPV also increased with the number of symptoms presented by the patients during all the study period, possibly reflecting a more specific diagnostic. The most common clinical presentation included fever, arthralgia, headache, retro-orbital pain, myalgia and prostration presented a low PPV. PPV was higher among patients with at least four symptoms, usually including exanthema. **Conclusions:** The analysis of the PPV is essential to understand the magnitude of dengue in the country. Our results highlight the need for improvement in the routine notification of dengue suspected cases. These results should also be used in the current discussion on the adoption of the new dengue case classification proposed by the World Health Organization in Brazil, particularly in the revision and adoption of new surveillance forms and other improvements in the disease surveillance system.

Key words: Dengue; Positive Predictive Value; Epidemiologic Surveillance; Public Health.

1 INTRODUÇÃO

1.1 DENGUE

A dengue é uma doença febril aguda, de curso benigno ou grave, classificada de acordo com a forma de apresentação: infecção inaparente, dengue clássico (DC), febre hemorrágica da dengue (FHD) ou síndrome do choque da dengue (SCD). Atualmente, é a mais importante arbovirose que afeta o ser humano, constituindo-se um sério problema de saúde pública mundial, especialmente nos países tropicais, onde as condições sócio-ambientais favorecem o desenvolvimento e a proliferação do *Aedes aegypti*, principal mosquito vetor (Schatzmayr 2001; Gubler 2002; Brasil 2009a).

Segundo a OMS, são estimados 50 milhões de casos anualmente, e 250 a 500 mil casos de FHD no mundo todo. Mais de 100 países já notificaram a doença, cerca de 550 mil doentes necessitam de hospitalização e 20 mil morrem em consequência da dengue. As taxas de mortalidade variam de 1% a 10% e são maiores principalmente em países onde o manejo clínico de pacientes com sintomas hemorrágicos mais graves é deficiente (Hesse 2007; WHO 2011).

A distribuição da dengue no mundo retrata a gravidade do seu cenário epidemiológico atual, onde cerca de 2,5 bilhões de pessoas encontram-se sob risco de se infectarem por um dos sorotipos virais (Figura 1).

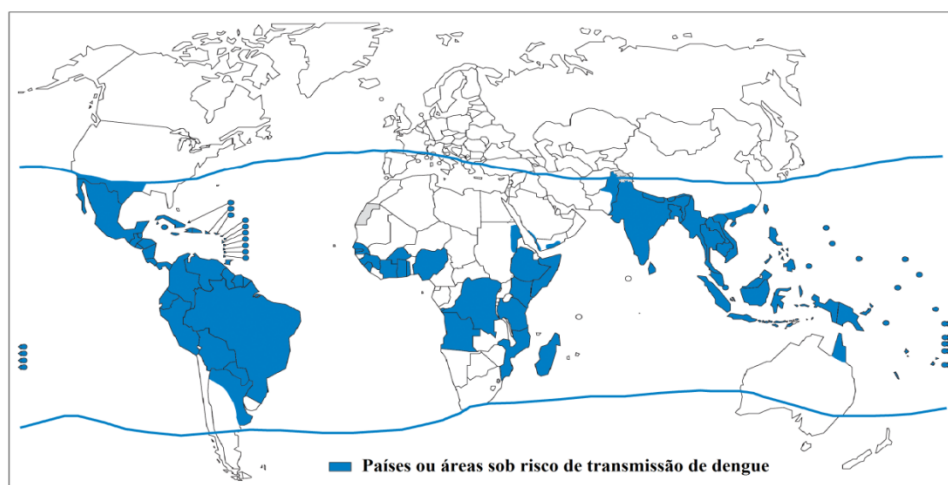


Figura 1: Distribuição de países ou áreas sob risco de transmissão de dengue, 2008
Fonte: (WHO 2010a)

As epidemias de dengue produzem uma carga econômica importante pois sobrecarregam os serviços de saúde, ocasionam perda de horas de trabalho e geram gastos por hospitalização, assistência médica e medidas de prevenção e controle do vetor, entre outros. Um estudo econômico conduzido nas Américas entre 2000 e 2007 estimou um custo total da doença de 2,1 bilhões de dólares, sendo o Brasil responsável por 40,9% deste gasto. Aproximadamente 60% do total dos custos correspondem aos custos indiretos, principalmente com perda de produtividade (San Martín & Prado 2004; Shepard et al. 2011).

1.1.1. Aspectos epidemiológicos

1.1.1.1 Dengue no mundo

Os primeiros relatos clínicos e epidemiológicos potencialmente compatíveis com dengue são datados de 610 d.C. na China. No Século XVII foram descritos surtos de uma doença febril aguda sugestiva de dengue no oeste da Índia Francesa (1635), no Panamá (1699), na Ilha de Java e Egito (1779) e na Filadélfia, USA (1780). Ao longo dos três últimos séculos, têm-se registrado a ocorrência de dengue em várias partes do mundo, atingindo as Américas, África, Ásia, Europa e Austrália, num total de oito pandemias, com duração de três a sete anos, entre 1779 e 1916 (Teixeira et al. 1999; Barreto & Teixeira 2008).

Nos Séculos XVIII e XIX o transporte marítimo lento favorecia a circulação de um sorotipo único, que persistia em determinadas regiões por alguns anos, causando surtos epidêmicos periódicos em função das alterações na coorte de susceptíveis. Entretanto, em 1927 na Grécia, identificou-se a ocorrência de uma das piores epidemias de dengue da história, com circulação de dois sorotipos, DEN-1 e DEN-2, o que resultou aproximadamente em um milhão de casos e mil mortes (Teixeira et al. 1999; Gubler 2002).

Durante a II Guerra Mundial a epidemiologia global e a dinâmica de transmissão da doença se modificaram drasticamente no Sudeste da Ásia. A alteração na ecologia causada pela guerra favoreceu a expansão geográfica do mosquito, aumentou a densidade vetorial, e o movimento acelerado das tropas espalhou os vírus entre as populações. No final da guerra, a maioria dos países do sudeste da Ásia estava

hiperendêmica, com circulação de vários sorotipos na comunidade (Gubler 2002; Halstead 2006).

A FHD foi identificada inicialmente na década de 1950, durante as epidemias de dengue nas Filipinas (1953-1954), Tailândia e Bangkok (1958), e na década de 1960, atingiu a Malásia, Cingapura e Vietnã. Em 1964, um pequeno surto de dengue causado pelo DEN-3 foi diagnosticado no Taiti, ilha do Pacífico Sul. Nos anos seguintes, epidemias de DEN-2 ocorreram em várias ilhas próximas e, em 1975, o DEN-1 foi introduzido naquela região (Gubler 2002; WHO 2011).

Nas décadas de 1980 e 1990, a epidemia de FHD se espalhou para o oeste da Índia, Paquistão, Sri Lanka, Ilhas Maldivas e Leste da China. FHD e SCD passaram a ser a principal causa de hospitalização e morte entre crianças na Ásia (Teixeira et al. 1999; Gubler 2002; Barreto & Teixeira 2008; WHO 2011).

Na Austrália, desde 1955 não havia registros de dengue. No entanto, em 1981, a virose reapareceu no país provocando epidemias em várias cidades com isolamento dos quatro sorotipos virais (Barreto & Teixeira 2008).

Alguns estudos têm mostrado que a epidemiologia da dengue varia de um país para outro possivelmente de acordo com o sorotipo e cepas circulantes, ressaltando a importância de definição das características das epidemias em diferentes regiões e sub-regiões. Há um predomínio de DC nas Américas em adultos jovens, diferindo do Sudeste Asiático, onde a FHD predomina em lactentes e crianças (Harris et al. 2000; Hung et al. 2005; Halstead 2006; Ooi et al. 2006; Guilarde et al. 2008; San Martin et al. 2010).

1.1.1.2 Dengue nas Américas

As primeiras suspeitas de dengue nas Américas datam do Século XVII, em Martinica e Guadalupe (1635). Entre 1824 e 1828 houve a primeira pandemia que atingiu inicialmente Caribe, Cuba, Jamaica, Venezuela e Estados Unidos, depois moveu-se para o México, chegou ao norte da Colômbia e desapareceu (Schneider & Droll 2001).

Depois de alguns episódios de dengue isolados no início do Século XX, foram registradas duas pandemias com intervalo de cinco anos no Panamá e nos Estados Unidos (1901-1907) e novamente no Panamá, além de Chile, Porto Rico, Argentina e Brasil (1912-1916). Em 1942, surgiram as primeiras iniciativas para prevenção e

controle do *Ae. aegypti*, no Brasil, adotadas também por outros países (Teixeira et al. 1999; Schneider & Droll 2001).

Em 1946, a Opas coordenou um programa de controle do *Ae. aegypti* com o intuito de eliminar os focos de febre amarela. A estratégia utilizada foi a de uma campanha nacional, centralizada, verticalizada, com estruturação militar, onde a disciplina e a hierarquia eram características marcantes. Entre 1958 e 1965, 18 países receberam o certificado de erradicação do mosquito e a transmissão de dengue foi interrompida. Mas o programa foi encerrado no início dos anos 1970, e no fim dessa década houve a reinfestação do *Aedes* em muitos locais (Schneider & Droll 2001; Tauil 2002; Wilson & Chen 2002).

Na segunda metade do Século XX, houve então uma inversão na situação epidemiológica das Américas. Em 20 anos, a região passou de baixa endemicidade a uma situação de hiperendemia, com introdução de novas cepas de vírus e sorotipos, epidemias frequentes, muitos países endêmicos, com numerosos casos de FHD. Nesse contexto, o evento epidemiológico mais relevante foi a epidemia associada ao DEN-2 de FHD/SCD, ocorrida em Cuba em 1981, quando foram notificados em torno de 340 mil casos, com 116 mil hospitalizações e 158 óbitos, entre os quais 101 eram crianças (Teixeira et al. 1999; Gubler 2002).

Nesse mesmo ano, o DEN-4 foi introduzido na região, afetando o Caribe, México e América do Sul. Em 1989, ocorreu o segundo episódio mais grave nas Américas, um surto na Venezuela, com um total de 8.619 casos e 117 óbitos, com isolamento dos vírus DEN-1, DEN-2 e DEN-4, sendo dois terços das vítimas crianças menores de 14 anos (Teixeira et al. 1999; Gubler 2002; San Martin et al. 2010).

De acordo com estudos econômicos realizados em 1970 e 1980 sobre epidemias de dengue em Porto Rico e Cuba, os custos atingiram mais 100 milhões de dólares por conta de assistência médica, perda de horas de trabalho, medidas de controle e salários pagos aos trabalhadores da saúde, além dos custos não contabilizados de perdas indiretas devido à redução do fluxo de turistas e da deterioração da imagem política dos países (San Martín & Prado 2004; Kourí 2006).

Nos anos 1990, o quadro epidemiológico das Américas e do Caribe agravou-se, e epidemias de DC foram frequentemente observadas em vários centros urbanos, muitas delas associadas à ocorrência de casos de FHD. Nos anos 2000, o número de enfermos aumentou clinicamente de forma epidêmica a cada 3-5 anos, sempre com uma tendência crescente. Em 2002 houve uma epidemia com mais de um milhão de casos, entre eles

14 mil de FHD. Em 2005, 27 países já tinham notificado casos de DC e FHD e em 14 deles circularam simultaneamente dois ou três sorotipos (Teixeira et al. 1999; Guzmán et al. 2006).

Recentemente, a transmissão autóctone do vírus da dengue já foi notificada em quase todos os países da América Latina, com exceção apenas do Uruguai e Chile, por razões climáticas e de altitude (Ministério da Saúde 2003; San Martin et al. 2010).

1.1.1.3 Dengue no Brasil

Durante quase 60 anos (1923 a 1981) o Brasil não apresentou registro de casos de dengue em seu território. Porém, em 1976, o *Ae. aegypti* foi reintroduzido no país devido a falhas na vigilância epidemiológica e mudanças sociais e ambientais decorrentes de urbanização acelerada dessa época (Tauil 2001; Silva-Jr et al. 2002; Braga & Valle 2007).

A primeira epidemia de dengue ocorreu em 1982 em Roraima, com isolamento de DEN-1 e DEN-4, e um saldo de onze mil pessoas infectadas. No Rio de Janeiro, em 1986, veio uma segunda epidemia com uma força de transmissão viral tão intensa que mais de um milhão de pessoas foram infectados pelo DEN-1. Como as condições ambientais permaneceram receptivas à circulação do vírus da dengue, em 1990 o DEN-2 foi introduzido também no Rio de Janeiro, com um recrudescimento da dengue e as primeiras notificações de FHD (462 casos e oito óbitos). Nos anos subsequentes, a doença implantou-se praticamente em todo país, com a presença dos sorotipos DEN-1 e DEN-2 (Nogueira et al. 1999; Schatzmayr 2001; Silva-Jr et al. 2002; Teixeira et al. 2005; Barreto & Teixeira 2008; Teixeira et al. 2009).

Em 1990, a Fundação Nacional de Saúde (Funasa) foi criada e passou a ser responsável pela coordenação das ações de controle da dengue. Em 1996, o Ministério da Saúde decidiu revisar a estratégia contra o vetor e propôs um Plano de Erradicação do *Aedes aegypti* (PEAa), cujas atividades envolviam saneamento ambiental, educação, informação, ampla mobilização social, além do combate químico ao mosquito. Mas o PEAa não alcançou o êxito esperado porque houve aumento no número de casos de dengue e avanço da infestação vetorial (Brasil 2001; Silva-Jr et al. 2002; Barreto & Teixeira 2008).

Em 1998, houve uma pandemia de dengue, com aumento exponencial no número de notificações e a incidência em todo o país atingiu o mais alto nível para a

década de 1990 (326,6/100.000 habitantes), além de uma grande dispersão territorial da circulação viral, atingindo cerca de 2.675 municípios (Teixeira et al. 2005; Braga & Valle 2007).

O isolamento do DEN-3 ocorreu pela primeira vez em dezembro de 2000, também no Rio de Janeiro, quando as taxas de incidência nos dois anos seguintes chegaram a 470,1 e 1.735,2 casos por 100.000 habitantes, constituindo a quarta maior epidemia de dengue no Brasil (Silva-Jr et al. 2002).

Em julho de 2001, a Funasa passou a trabalhar com o objetivo de controlar o vetor ao invés de erradicá-lo. Para isso, foi implantado o Plano de Intensificação das Ações de Controle da Dengue (PIACD), que focalizou em 657 municípios prioritários no país, com o objetivo de intensificar ações e adotar iniciativas capazes de utilizar com melhor eficácia os pontos positivos já criados anteriormente (Brasil 2001, 2002; Teixeira et al. 2005; Barreto & Teixeira 2008).

Diferentemente das outras, a epidemia de DEN-3 se espalhou rapidamente, e no primeiro trimestre de 2002, o novo sorotipo já havia sido detectado em pelo menos dez Estados brasileiros. O DEN-3 encontrou condições favoráveis de propagação devido aos altos índices de infestação do vetor. Naquele ano foram notificados em torno de 800 mil casos, atingindo aproximadamente 2.900 municípios (Silva-Jr et al. 2002; Teixeira et al. 2005; Barreto & Teixeira 2008).

Diante deste cenário epidemiológico, o Ministério da Saúde apresentou o Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD), o qual deu continuidade a algumas propostas do PIACD e enfatizou a necessidade de mudanças nos modelos anteriores, com o objetivo de reduzir o impacto da dengue no Brasil. Em 2002, foram investidos mais de um bilhão de reais no PNCD, dos quais 85% foram empregados na vigilância e controle do vetor. Entretanto, entre 2003 e 2006, em boa parte dos municípios prioritários as metas do PNCD não foram alcançadas (Brasil 2002; Braga & Valle 2007; Pessanha et al. 2009).

Até 2006 os casos de FHD predominavam na faixa etária de 20 a 40 anos de idade. Em 2007, além de um aumento dramático no número de casos de FHD (2.706 casos), houve uma mudança na faixa etária afetada por dengue hemorrágica onde 53% dos casos ocorreram entre menores de quinze anos de idade, colocando o Brasil em situação de alerta. Em parte, esta mudança nos padrões de ocorrência da FHD pode ser explicada pela imunidade aos sorotipos 1, 2 e 3 na população adulta, 22 anos após a reintrodução destes sorotipos no Brasil. A mudança no padrão de ocorrência de FHD em

crianças foi detectada inicialmente em 2001 no norte do país (Siqueira-Jr et al. 2005; Barreto & Teixeira 2008; Teixeira et al. 2008; Rocha & Tauil 2009; San Martin et al. 2010; Rodriguez-Barraquer et al. 2011).

Em 2008, ocorreu uma nova epidemia de dengue no Brasil, com circulação dos três sorotipos (1, 2 e 3), totalizando mais de 700 mil casos, entre eles 9.957 de FHD e 212 mortes, o que correspondeu a 80% do total de casos notificados em todo o continente panamericano (PAHO 2009; San Martin et al. 2010).

Segundo o Ministério da Saúde, na última década foram registrados cerca de cinco milhões de casos de dengue no Brasil, quase um milhão somente no ano de 2010. Até a 26ª semana epidemiológica¹, foram notificados 9.688 casos graves, sendo 2.271 casos de FHD/SCD e 7.417 casos de DCC, com 367 óbitos. Quando comparado ao mesmo período de 2009, houve aumento de 30,6% nos casos graves e de 67,6% no número de óbitos (Ministério da Saúde 2010; DATASUS 2011a, 2011b), caracterizando a epidemia mais expressiva até o momento (Figura 2).

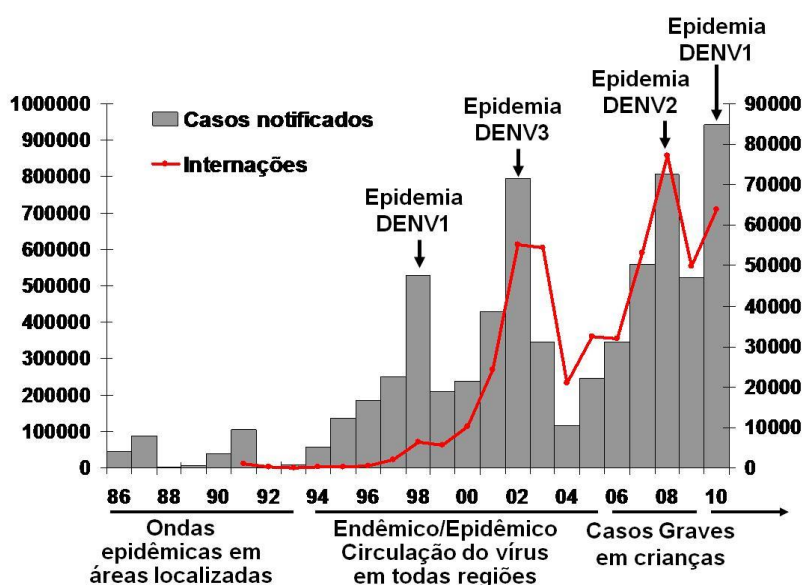


Figura 2: Casos notificados (Sinan) e casos hospitalizados (SIH-SUS) de dengue/FHD no Brasil, 1986 a 2010

Fonte: Modificado de (Penna et al. 2011)

Em Julho de 2010, reemergiu o DEN-4 em Roraima, após ausência de 28 anos, com confirmação de 20 casos, com cepas geneticamente distintas daquelas isoladas na década de 1980. Em janeiro de 2011, o DEN-4 alcançou mais dois Estados da Região Norte, Amazonas e Pará. Em março, o vírus foi detectado na Região Nordeste, primeiro

¹ Semana Epidemiológica 26: 27 de junho a 03 de julho de 2010.

no Piauí, depois em Pernambuco, Bahia e Ceará, e, logo em seguida, chegou ao Rio de Janeiro, São Paulo e Rio Grande do Sul (Ministério da Saúde 2011; Nogueira & Eppinghaus 2011; Penna et al. 2011; Temporal et al. 2011).

Em 2011, até a semana epidemiológica 26², a Secretaria de Vigilância em Saúde registrou um total de 715.666 casos notificados de dengue no país, onde a Região Sudeste apresentou o maior número de casos notificados (338.307 casos; 47%), seguida da Região Nordeste (157.297 casos; 22%), Norte (110.711 casos; 15%), Sul (56.930 casos; 8%) e Centro-Oeste (52.421 casos; 7%). Em relação ao mesmo período de 2010, houve uma redução de 18% no número de casos notificados (Ministério da Saúde 2011).

Há vários fatores apontados como responsáveis pelo ressurgimento de epidemias e expansão geográfica de DC e FHD/SCD nas últimas décadas. Entre eles estão o crescimento populacional descontrolado, urbanização desorganizada, meios de transporte mais rápidos, maior atividade de viajantes carreadores de vírus, deficiência de saneamento, aumento de lixo e coleta inadequada de resíduos sólidos, mudanças climáticas, facilidade de adaptação das populações de mosquitos transmissores que leva a um aumento da dispersão e densidade vetorial, falhas no combate aos mosquitos, velocidade de circulação e replicação viral, hiperendemicidade, ausência de vacina e, por fim, desestruturação da saúde pública nos últimos 30 anos (Teixeira et al. 1999; Kovats 2000; Gubler 2002; Kourí 2006; Guzman et al. 2010; San Martin et al. 2010).

1.1.2 Etiologia e patogenia

O agente etiológico da dengue é um arbovírus do gênero *Flavivírus*, pertencente à família *Flaviviridae*. São conhecidos quatro sorotipos relacionados, porém, distintos antigenicamente: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4. Os sorotipos 1 e 2 foram isolados na década de 1940, e os sorotipos 3 e 4 foram isolados no decorrer da epidemia de FHD no Sudeste Asiático em 1956 (Teixeira et al. 1999; Barreto & Teixeira 2008; Brasil 2009a).

A suscetibilidade ao vírus da dengue é universal. A imunidade é permanente para um mesmo sorotipo (homóloga), porém, existe imunidade cruzada (heteróloga) temporária. Em crianças, por exemplo, uma imunidade heterotípica transitória devido aos anticorpos maternos ocorre até no máximo sete ou oito meses após o nascimento (Carroll et al. 2007; Brasil 2009a).

² Semana Epidemiológica 26: 26 de junho a 02 de julho de 2011.

A fisiopatogenia da resposta imunológica à infecção aguda por dengue pode ser primária e secundária. A resposta primária ocorre em pessoas não expostas anteriormente ao flavivírus, no qual o título dos anticorpos se eleva lentamente. A resposta secundária ocorre em pessoas com infecção aguda por dengue, mas que tiveram infecção prévia por flavivírus, quando o título de anticorpos se eleva rapidamente (a partir do segundo dia de febre), atingindo níveis altos (Brasil 2009a; Guzman et al. 2010).

O anticorpo IgM anti-dengue desenvolve-se rapidamente, geralmente a partir do quinto dia do início dos sintomas, detectável em mais de 95% dos casos, tanto nas primoinfecções quanto nas infecções secundárias, atingindo os níveis mais elevados por volta do sétimo ou oitavo dia. A cinética da resposta IgM é variável, onde níveis de IgM são significativamente mais baixos em infecções secundárias e, assim, durante essa fase, algumas reações anti-IgM falso-negativas podem ser observadas (Figura 2). 80% dos casos de dengue apresentam anticorpos IgM detectáveis nos primeiros cinco dias da doença, e 93-99% dos casos têm IgM detectável do sexto ao décimo dia após os primeiros sintomas, que pode então permanecer detectável até 90 dias (Figueiredo 1999; Ministério da Saúde 2003; Guzmán et al. 2006; Brasil 2009b; CDC 2011).

Os anticorpos IgG específicos são observados a partir do quarto dia após o início dos primeiros sintomas, em níveis baixos, elevam-se gradualmente, atingindo altos teores em duas semanas e mantêm-se detectáveis por vários anos, conferindo imunidade contra o tipo infectante, provavelmente por toda a vida. Em infecções secundárias, os níveis de IgG se elevam rapidamente já no início dos primeiros sintomas (Figura 3) (Figueiredo 1999; Ministério da Saúde 2003).

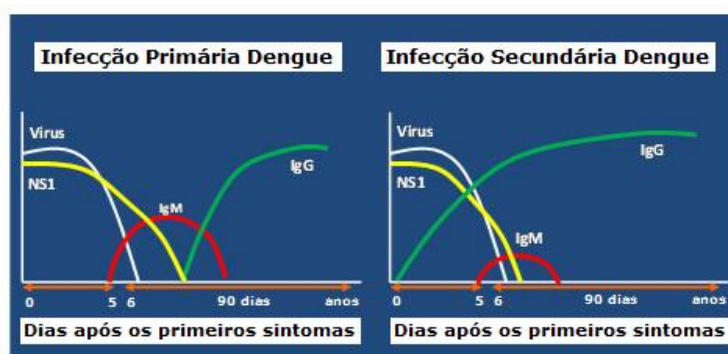


Figura 3: Resposta imunológica em infecções primárias e secundárias de dengue
Fonte: Adaptado de Centro de Prevenção e Controle de Doenças dos Estados Unidos
(CDC 2011)

Anticorpos desenvolvidos na primeira infecção por dengue podem não neutralizar o segundo vírus, de tipo diferente e em muitos casos, paradoxalmente, amplificam a infecção, facilitando a penetração de um novo tipo infectante em macrófagos (Fonseca & Figueiredo 2010).

A suscetibilidade em relação à FHD não está totalmente esclarecida. Três teorias mais conhecidas tentam explicar os condicionantes das formas hemorrágicas (Ooi et al. 2006; Hesse 2007; Brasil 2009a):

- teoria de Rosen – relaciona o aparecimento de FHD a uma maior virulência de determinadas cepas infectantes. Por exemplo, os sorotipos 2 e 3, originários do Sudeste da Ásia e da Índia, respectivamente, foram identificados como causadores de surtos de FHD/SCD e de infecções primárias com desfechos clínicos graves.

- teoria imunológica ou de Halstead – relaciona a FHD com infecções sequenciais por diferentes sorotipos do vírus da dengue. Como citado anteriormente, nessa teoria, a resposta imunológica do indivíduo sensibilizado, na segunda infecção, é amplificada, o que resulta numa forma mais grave da doença, em função da existência prévia de anticorpo heterotípico.

- teoria integral de multicausalidade – proposta por autores cubanos, segundo a qual se aliam vários fatores de risco: a) fatores individuais – menores de 15 anos e lactentes, adultos do sexo feminino, raça branca, bom estado nutricional, presença de enfermidades crônicas (alergia, diabetes, hipertensão, asma brônquica, anemia falciforme), preexistência de anticorpos, intensidade da resposta imune anterior; b) fatores virais – sorotipos circulantes e virulência das cepas; c) fatores epidemiológicos – existência de população suscetível, circulação simultânea de dois ou mais sorotipos, presença de vetor eficiente, alta densidade vetorial, intervalo de tempo calculado de três meses e cinco anos entre duas infecções por sorotipos diferentes, sequência das infecções (DEN-2 secundário aos outros sorotipos), ampla circulação do vírus.

As epidemias causadas por vários sorotipos aumentam a taxa de alterações genéticas dos vírus, e assim, aumentam a probabilidade de surgimento de cepas ou genótipos virais com maior capacidade de replicação, de mais fácil transmissão e com grande potencial epidêmico ou virulência, um dos fatores de risco sugeridos para FHD (Teixeira et al. 1999; Gubler 2002; Brasil 2009a; Guzman et al. 2010; Rivera & Rodríguez 2010).

1.1.3 Vetor, ciclo biológico e transmissão

Os vetores que disseminam a dengue são mosquitos do gênero *Aedes*, subgênero *Stegomyia*, sendo a espécie *Ae. aegypti* a principal transmissora da doença nas Américas, a qual também pode propagar a febre amarela urbana. O *Ae. aegypti* é um mosquito originário da África Subsaariana, doméstico, antropofílico, com atividade hematofágica diurna e utiliza-se preferencialmente de depósitos artificiais de água limpa para colocar seus ovos (Teixeira et al. 1999; Tauil 2002).

Surtos de dengue também têm sido atribuídos a *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis* e a espécies de *Aedes scutellaris* complex. Cada uma dessas espécies tem uma ecologia, comportamento e distribuição geográfica particulares. O *Ae. albopictus* possui hábitos silvestres, dificilmente entra nas casas, não apresenta uma antropofilia tão acentuada quanto o *Ae. aegypti*, e, embora esteja presente nas Américas, ainda não foi associado à transmissão de dengue no Brasil (Teixeira et al. 1999; Tauil 2001; Brasil 2009a; WHO 2011).

O *Ae. Aegypti* possui cor escura, rajado de branco nas patas e corpo, apresenta um ciclo de vida com quatro fases: ovo, larva, pupa e adulto. O mosquito adulto vive, em média, de 30 a 35 dias. A sua fêmea põe ovos de quatro a seis vezes durante sua vida e, em cada vez, de 100 a 200 ovos, em locais com água limpa e parada. Um ovo de *Aedes* pode manter-se viável por até 450 dias (aproximadamente 1 ano e 2 meses), mesmo que o local onde foi depositado fique seco. Se em contato com água novamente, o ovo volta a ficar ativo, completando seu ciclo de vida em dois ou três dias. O *Ae. aegypti* tem mostrado uma grande capacidade de adaptação a diferentes situações ambientais consideradas desfavoráveis, como por exemplo, mosquitos adultos encontrados em altitudes elevadas e larvas em água poluída (Tauil 2002; Brasil 2008; Rivera & Rodríguez 2010).

A transmissão da dengue se faz pela picada da fêmea do mosquito no ciclo ser humano – *Ae. aegypti* – ser humano, em um período que compreende dois ciclos: um intrínseco, que ocorre no ser humano, e outro extrínseco, que ocorre no vetor. Após um repasto de sangue infectado, o mosquito está apto a transmitir o vírus depois de oito a 12 dias de incubação extrínseca. A transmissão do ser humano para o mosquito ocorre enquanto houver presença de vírus no sangue (período de viremia), que começa um a dois dias antes do aparecimento da febre e vai até o sexto dia da doença. No mosquito, após um repasto de sangue infectado, o vírus vai se localizar nas glândulas salivares da

fêmea, onde se multiplicará depois de oito a 12 dias de incubação. A partir desse momento, o mosquito é capaz de transmitir a doença e assim permanece até o final de sua vida (seis a oito semanas) (Wilson & Chen 2002; Brasil 2008, 2009a; Rivera & Rodríguez 2010).

É possível também a transmissão mecânica do vírus da dengue, quando o repasto é interrompido e o mosquito, imediatamente, se alimenta num hospedeiro suscetível próximo. Não há transmissão por contato direto de um doente ou de suas secreções com uma pessoa sadia, nem por intermédio de fontes de água ou alimento. Há relatos de casos de transmissão vertical (gestante - bebê) de DEN-2 ocorridos na Tailândia e Malásia (Brasil 2008, 2009a).

O *Ae. aegypti* possui um ciclo reprodutivo sensível às variações de temperatura, o que justifica a incidência sazonal da dengue nos meses mais quentes e úmidos. Entretanto, quando a temperatura diminui na segunda metade do ano, verifica-se uma redução significativa da incidência de casos, mas não ocorre a interrupção da cadeia de transmissão. Chuvas em excesso e temperaturas elevadas em consequência da ocorrência irregular de *El Niño* e *La Niña* podem contribuir com o aumento da densidade vetorial em alguns locais, favorecendo a ocorrência de epidemias (Kovats 2000; Camara et al. 2007; Rivera & Rodríguez 2010; Medeiros et al. 2011).

Alguns fatores importantes influenciam a dinâmica de transmissão da dengue entre as regiões brasileiras. Como o Sudeste e o Nordeste detêm a maior parte das notificações da doença, são considerados pólos atrativos ou cidades que favorecem a disseminação do vírus e do vetor para o resto do país. Estas cidades atraem trabalhadores e turistas que se expõem à infecção e levam o vírus da dengue para seus locais de origem (Wilson & Chen 2002; Camara et al. 2007).

1.1.4 Características clínicas

A infecção por qualquer um dos quatro sorotipos do vírus da dengue pode causar uma doença cujo espectro clínico inclui desde formas oligo ou assintomáticas até quadros com hemorragia e choque, podendo evoluir para o óbito (Figura 4) (Shepard et al. 2004; Brasil 2009a; Rivera & Rodríguez 2010).

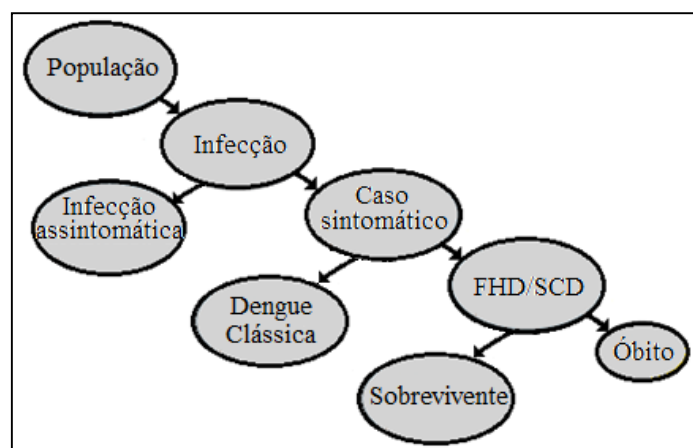


Figura 4: Modelo dengue

Fonte: Adaptado de (Shepard et al. 2004)

A grande maioria das infecções, especialmente em crianças menores de 15 anos, é assintomática ou minimamente sintomática. Estima-se que, em uma epidemia de dengue ocorra um caso assintomático para cada cinco casos sintomáticos (Serufo et al. 2000).

Nos pacientes sintomáticos, a primeira manifestação é a febre alta (39° a 40°C), de início abrupto, presente em 92% a 100% dos casos, seguida de cefaleia, mialgia, prostração, artralgia, anorexia, astenia, dor retro-orbital, náuseas, vômitos, exantema, prurido cutâneo. Desde o aparecimento da febre pode ocorrer, ocasionalmente, hepatomegalia dolorosa. Pode haver erupção cutânea caracterizada inicialmente por vesículas pontiformes na parte de trás do palato mole. A doença tem duração de cinco a sete dias, mas o período de convalescência pode ser acompanhado de grande debilidade física e prolongar-se por várias semanas (Harris et al. 2000; Brasil 2009a; Rivera & Rodríguez 2010).

Nas formas indiferenciadas da doença a evidência clínica se assemelha com uma síndrome gripal. O paciente apresenta sintomatologia leve, confunde seu quadro clínico com gripe e, muitas vezes, não procura atendimento médico (Serufo et al. 2000).

A dengue na criança, na maioria das vezes, apresenta-se como uma síndrome febril com sinais e sintomas inespecíficos: apatia, sonolência, recusa da alimentação, vômito, diarreia ou fezes amolecidas. Nos menores de dois anos de idade, especialmente em menores de seis meses, os sintomas como cefaleia, mialgias e artralgias podem manifestar-se por choro persistente, adinamia e irritabilidade, geralmente com ausência de manifestações respiratórias, podendo ser confundido com outros quadros infecciosos febris, próprios desta faixa etária. O agravamento geralmente é súbito, diferente do adulto, no qual os sinais de alarme de gravidade são mais facilmente detectados. O exantema, quando presente, é maculopapular podendo apresentar-se sob todas as formas (pleomorfismo), com ou sem prurido, precoce ou tardiamente (Brasil 2007a; Rocha & Tauil 2009).

A dengue pode manifestar-se com formas clínicas atípicas, simulando outras doenças. Na hepatite pelo vírus do dengue ocorre elevação importante das transaminases e presença de icterícia. O doente pode apresentar febre, dor abdominal e vômitos, quadro indistinguível das outras hepatites virais agudas. Podem ocorrer formas raras com comprometimento do sistema nervoso central manifestando-se com encefalites (Síndrome de Reye) ou polineuropatias (Síndrome de Guillain-Barré). Essas formas podem surgir no decorrer da doença ou na fase de convalescência (Serufo et al. 2000; Rivera & Rodríguez 2010).

A presença de sinais de alarme (Figura 5) indica a possibilidade de agravamento do quadro clínico e evolução para FHD/SCD (Brasil 2007a).

Sinais de alarme na dengue
a) dor abdominal intensa e contínua;
b) vômitos persistentes;
c) hipotensão postural e/ou lipotímia;
d) hepatomegalia dolorosa;
e) hemorragias importantes (hematêmese e/ou melena);
f) sonolência e/ou irritabilidade;
g) diminuição da diurese;
h) diminuição repentina da temperatura corpórea ou hipotermia;
i) aumento repentino do hematócrito;
j) queda abrupta de plaquetas;
l) desconforto respiratório.

Sinais de choque
a) hipotensão arterial;
b) pressão arterial convergente (PA diferencial < 20mmHg);
c) extremidades frias, cianose;
d) pulso rápido e fino;
e) enchimento capilar lento (> 2 segundos).

Figura 5: Sinais de alarme e de choque na dengue.

Fonte: (Brasil 2007a)

Entre o terceiro ou quarto dia de evolução podem aparecer manifestações hemorrágicas e colapso circulatório, caracterizando a FHD. A fragilidade capilar é evidenciada pela positividade da prova do laço, e podem surgir outras manifestações hemorrágicas incluindo petéquias, equimoses, epistaxe, gengivorragia, hemorragia em diversos órgãos (gastrointestinal, intracraniana, etc.) e hemorragia espontânea pelos locais de punção venosa (Ministério da Saúde 2003; Brasil 2009a; Rivera & Rodríguez 2010).

Nos casos graves de FHD, o choque (SCD) ocorre geralmente entre o terceiro e sétimo dia da doença, precedido por dor abdominal, decorrente do aumento de permeabilidade vascular, seguida de extravasamento plasmático. A SCD é evidenciada por hemoconcentração, derrames cavitários e hipoalbuminemia, além de falência circulatória caracterizada por pulso rápido e fraco, com diminuição da pressão de pulso e arterial, extremidades frias, pele pegajosa e agitação. É de curta duração e pode levar ao óbito em oito a 24 horas ou à recuperação rápida, após terapia antichoque apropriada. Alguns pacientes podem ainda apresentar manifestações neurológicas, como convulsões e irritabilidade (Brasil 2009a; Rivera & Rodríguez 2010).

Alguns casos graves não se enquadram nos critérios de FHD e a classificação de DC é insatisfatória. Nessa situação, a presença de um dos itens a seguir caracteriza o quadro como dengue com complicações (DCC): alterações neurológicas, disfunção cardiorrespiratória, insuficiência hepática, plaquetopenia $\leq 50.000/\text{mm}^3$, hemorragia digestiva, derrames cavitários, leucometria $\leq 1.000/\text{mm}^3$ e/ou óbito (Brasil 2009a).

1.1.5 Diagnóstico

1.1.5.1 Diagnóstico diferencial

A dengue clássica (DC) tem um amplo espectro clínico e as principais doenças a serem consideradas como diagnóstico diferencial são: febre tifoide, gripe, rubéola, sarampo, chikungunya, mononucleose infecciosa e outras infecções virais, bacterianas e exantemáticas, além de outros agravos que devem ser considerados de acordo com a situação epidemiológica de cada região (Brasil 2009a; Rivera & Rodríguez 2010).

Quanto à FHD, no início da fase febril o diagnóstico diferencial deve ser feito com outras infecções virais e bacterianas e, a partir do terceiro ou quarto dia, com choque endotóxico decorrente de infecção bacteriana ou meningococemia. Outras

doenças com as quais deve-se fazer o diagnóstico diferencial são: leptospirose, febre amarela, malária, rickettsioses, hantavírus, hepatite infecciosa, influenza, bem como outras arboviroses e febres hemorrágicas (Serufo et al. 2000; Brasil 2009a; Rivera & Rodríguez 2010).

1.1.5.2 Diagnóstico laboratorial

Como a dengue tem uma apresentação clínica muito polimorfa, o diagnóstico laboratorial é muito importante para confirmação do diagnóstico clínico, podendo ser realizado através de isolamento do vírus, testes sorológicos ou por métodos moleculares (Ministério da Saúde 2003; CDC 2011).

A confirmação da doença ocorre quando o vírus é isolado de amostras de tecido, de soro ou autópsia, ou o genoma específico do vírus da dengue é identificado por reação em cadeia de polimerase (PCR) do soro, plasma ou líquido cefalorraquidiano, ou ainda é demonstrado um aumento de pelo menos quatro vezes nos títulos de IgM ou IgG em amostras pareadas de soro (Wichmann & Jelinek 2004; CDC 2011).

Embora os testes sorológicos não discriminem qual o sorotipo envolvido na infecção, no Brasil são os mais utilizados, principalmente em períodos de epidemia, uma vez que são de fácil reprodutibilidade, possuem certa especificidade, sensibilidade razoável e o resultado é obtido em poucas horas (Ministério da Saúde 2003; De Paula & Fonseca 2004).

O teste sorológico MAC-ELISA é o mais comumente utilizado, pois fornece resultado presuntivo com uma única amostra de soro. É um ensaio baseado na captura de anticorpos IgM humana em uma placa de microtitulação, usando anticorpos anti-IgM humana, seguido pela adição do antígeno viral específico (sorotipos 1 a 4), derivados da proteína do invólucro do vírus (Ministério da Saúde 2003; CDC 2011).

Quando um teste MAC-ELISA é dado como “não-reativo”, no início do quadro clínico, deve ser confirmado com uma segunda amostra pareada, colhida com sete a 21 dias de intervalo (Ministério da Saúde 2003). O ELISA IgG usado para a detecção de uma infecção pregressa de dengue utiliza os mesmos antígenos virais do MAC-ELISA. Amostras com uma IgG negativa na fase aguda e IgG positiva na fase de convalescência caracterizam infecções como dengue primária. Amostras com IgG positiva na fase aguda e um aumento de 4 vezes na titulação de IgG na fase convalescente (com

intervalo mínimo de sete dias entre as duas amostras) caracteriza uma infecção secundária (CDC 2011).

A classificação de infecção primária ou secundária de dengue pode ser feita através da relação entre os títulos de IgM e IgG, onde valores da razão IgM/IgG $\geq 1,2$ são considerados como infecção primária e $< 1,2$ como infecção secundária. Inquéritos soropidemiológicos para detecção de IgM constituem estudos de incidência e de IgG são considerados estudos de soroprevalência (Innis et al. 1989; Teixeira et al. 1999; Shu et al. 2009).

A família *Flaviviridae* contém quase 70 vírus, incluindo aqueles causadores de febre amarela e de encefalites graves, que podem gerar reações cruzadas nos testes sorológicos, particularmente no método ELISA para IgM e IgG (Rigau-Perez et al. 1998; Wichmann & Jelinek 2004).

Quanto aos exames inespecíficos, hematócrito, contagem de plaquetas e dosagem de albumina, são os mais importantes para o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com dengue, especialmente os que apresentarem sinais de alarme, sangramento, e para pacientes em situações especiais, como criança, gestante, idoso (>65 anos), portadores de hipertensão arterial, diabetes melitus, asma brônquica, alergias, doença hematológica ou renal crônicas, doença severa do sistema cardiovascular, doença ácido-péptica ou doença autoimune (Brasil 2009a).

Através do hemograma pode-se perceber um quadro de DC. A leucopenia é comum, podendo ocorrer leucocitose em alguns casos, além da possibilidade de linfocitose com atipia linfocitária. Ocasionalmente a trombocitopenia é observada (Ministério da Saúde 2003).

No caso da FHD, o hemograma aponta as mesmas evidências para DC, porém destacam-se a concentração de hematócrito e a trombocitopenia (contagem de plaquetas abaixo de $100.000U/mm^3$ de sangue). Através do exame de coagulograma percebe-se um aumento nos tempos de protrombina, trombotoplastina parcial e trombina. Os exames bioquímicos apresentam uma diminuição da albumina no sangue, albuminúria e um discreto aumento nos testes de função hepática: aminotransferase aspartato sérica (transaminase glutâmico-oxalacética – TGO) e aminotransferase alanina sérica (transaminase glutâmico-pirúvica – TGP) (Ministério da Saúde 2003; Brasil 2009a).

1.1.6 Tratamento

O tratamento da dengue baseia-se principalmente em hidratação adequada, levando-se em consideração o estadiamento da doença, segundo os sinais e sintomas apresentados pelo paciente, através de anamnese e exame físico para decisão de condutas. É importante reconhecer precocemente os sinais de extravasamento plasmático para correção rápida com infusão de fluidos (Brasil 2009a).

A suspeita das formas hemorrágicas da doença, geralmente, só é feita entre o quarto e o sexto dia de início das manifestações clínicas da DC, quando os sinais de alerta se manifestam. Nesse momento a grande maioria dos pacientes não está presente na unidade de saúde porque não é indicado o internamento nos primeiros dias de DC. Portanto, há um lapso de tempo entre o reconhecimento dos sinais de perigo e o início oportuno do manejo clínico do quadro (hidratação rápida), crucial para o desfecho favorável da enfermidade (Barreto & Teixeira 2008).

Considerando que na vigência de surto epidêmico de dengue seu diagnóstico poderá ser supervalorizado, enquanto não se estabelece o diagnóstico específico o tratamento sindrômico propiciará melhor prognóstico, inclusive para outras doenças (Serufo et al. 2000).

1.1.7 Medidas de prevenção e controle da dengue

Apesar de muito pesquisada, ainda não está disponível uma vacina preventiva eficaz e segura para a dengue. Seu desenvolvimento é complicado por ser necessário incorporar todos os quatro sorotipos virais em uma única preparação. Quanto à segurança da vacina, é necessário um seguimento prolongado dos ensaios clínicos para determinação do risco de se desenvolver dengue grave quando os títulos de anticorpos após a vacinação diminuem. Um estudo feito em países do Sudeste Asiático mostrou que a vacina pode ser altamente custo-efetiva, capaz de substituir o controle ambiental como uma estratégia econômica para a prevenção da dengue (Shepard et al. 2004; Ooi et al. 2006; WHO 2010b)

Da mesma forma, não se pode contar ainda com terapêutica etiológica e quimioprolifática efetivas. Apesar do conhecimento acumulado sobre a doença e sua patogenia, o único elo vulnerável na cadeia de transmissão da dengue é o vetor (Taubil

2002; Ooi et al. 2006; Periago & Guzmán 2007).

O combate ao vetor apresenta várias limitações, como por exemplo, a falta de legislação de apoio às práticas de fiscalização para eliminação do mosquito em pontos estratégicos, a falta de ampliação e regularização do abastecimento de água encanada e da coleta frequente de lixo principalmente nas periferias das cidades, a dificuldade na inspeção predial, na eliminação e tratamento de reservatórios positivos e na aplicação de inseticidas, além da falta de contingente de profissionais experientes e devidamente treinados (Tauil 2002; Wilson & Chen 2002; Claro et al. 2004).

Outro ponto crítico no combate ao vetor é a resistência crescente dos mosquitos aos inseticidas de uso habitual nas atividades de controle. Há muitos anos, o mosquito já apresentava resistência aos organoclorados. Atualmente, há relatos de resistência dos mosquitos adultos aos piretroides e das larvas e dos adultos aos organofosforados. Dessa forma, deve haver monitoramento da resistência permanentemente e desenvolvimento de novos inseticidas, eficazes e ecologicamente seguros (Tauil 2002; Wilson & Chen 2002).

A OMS e a Opas têm estimulado a utilização de métodos simplificados de amostragem com o objetivo de facilitar a obtenção de informações que contribuam para a avaliação dos programas de controle da dengue. Assim, passou a ser feito no Brasil, a partir de 2002, o Levantamento de Índice Rápido do Índice de Infestação do *Ae. aegypti* (LIRAA), que trata, fundamentalmente, de um método de amostragem para obtenção rápida de indicadores entomológicos (Brasil 2005, 2009b).

O LIRAA utiliza três índices para avaliação da situação de risco de transmissão de dengue: o índice de infestação predial (IIP) (percentual de prédios positivos em relação ao número total de prédios examinados), índice de Breteau (IB) (percentual de recipientes positivos em relação ao número total de prédios examinados) e índice por tipo de recipiente (ITR) (percentual de tipo de recipiente positivo em relação ao número de recipientes positivos pesquisados). O IIP é considerado satisfatório quando <1%, alarmante de 1% a 3,9% e de risco quando >3,9% (Brasil 2005, 2009b).

Para alimentação e atualização do LIRAA, nas operações de campo, de uma maneira geral, são utilizadas armadilhas para coleta de ovos (ovitrampa) e para coleta de larvas (larvitrampa), colocadas em localidades negativas ou com baixa infestação e em áreas estratégicas, como portos e aeroportos, com a finalidade de monitorar a infestação. O desenvolvimento de armadilhas, utilizando-se atraentes sintéticos ou não, tem-se constituído em uma nova alternativa para a captura de mosquitos com hábitos diurnos

(Brasil 2009b).

Medidas preventivas simples podem evitar a picada de mosquitos, tais como repelentes, roupas, mosquiteiros, inseticidas, eliminação dos criadouros nas residências, que não só evitam a dengue, como reduzem o risco de adquirir outras doenças transmitidas por mosquitos (Wichmann & Jelinek 2004).

1.2 VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA DENGUE

O Sistema de Vigilância Epidemiológica da Dengue contempla os seguintes objetivos:

- a) detectar precocemente os casos, visando promover tratamento adequado e oportuno e reduzir a morbidade e, conseqüentemente, evitar o óbito;
- b) detectar precocemente o aumento de ocorrência da doença para adoção de medidas de controle, evitando a instalação dos processos epidêmicos;
- c) realizar investigação para identificar a área de transmissão e orientar ações integradas de bloqueio e controle vetorial;
- d) acompanhar a curva epidêmica, identificando área de maior ocorrência de casos e grupos mais acometidos, visando controlar a transmissão em curso;
- e) realizar investigação de óbitos suspeitos, visando identificar possíveis determinantes e condicionantes através da notificação de casos (Brasil 2009a).

A vigilância da dengue no Brasil é realizada de forma passiva tendo como fonte de dados todas as unidades de saúde do país. O sistema de vigilância conta com apoio de uma rede laboratorial para confirmação do diagnóstico e a classificação dos casos, bem como a identificação dos sorotipos circulantes (Brasil 2009a).

1.2.1 Definição de caso

A definição de caso é um instrumento de confirmação de caso para posterior mensuração desse evento. Na definição de caso toma-se como referência não só as características clínicas da doença, mas também aspectos epidemiológicos e laboratoriais. Portanto, como instrumento, ele pode ser comparado com uma técnica de diagnóstico laboratorial, apresentando, como consequência, alguns atributos semelhantes (Waldman 1998b).

O Sistema de Vigilância Epidemiológica da Dengue no Brasil adota os critérios estabelecidos pela Opas/OMS de 1997 (WHO 1997) para definição de casos suspeitos e confirmados, com adaptação de uma classificação intermediária para os casos que não se enquadram como DC e FHD (Brasil 2009a), conforme descrito a seguir:

a) Caso suspeito de DC: paciente que tenha doença febril aguda, com duração máxima de sete dias, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sintomas: cefaleia, dor retro-orbital, mialgia, artralgia, prostração, exantema. Além desses sintomas, deve ter estado, nos últimos 15 dias, em área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou que tenha a presença de *Ae. aegypti*.

b) Caso suspeito de FHD: é todo caso suspeito de DC que apresente também manifestações hemorrágicas, variando desde prova do laço positiva até fenômenos mais graves, como hematêmese, melena e outros. A ocorrência de manifestações hemorrágicas, acrescidas de sinais e sintomas de choque cardiovascular (pulso arterial fino e rápido ou ausente, diminuição ou ausência de pressão arterial, pele fria e úmida, agitação) leva à suspeita de síndrome de choque.

c) Caso confirmado de DC: é o caso confirmado laboratorialmente. Entretanto, no curso de uma epidemia, a confirmação pode ser feita através de critério clínico-epidemiológico, exceto nos primeiros casos da área, que deverão ter confirmação laboratorial.

d) Caso confirmado de FHD: é o caso confirmado laboratorialmente e com todos os critérios presentes a seguir:

- febre ou história de febre recente, com duração de sete dias ou menos;
- trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$ ou menos);
- manifestações hemorrágicas evidenciadas por um ou mais dos seguintes sinais: prova do laço positiva, petéquias, equimoses ou púrpuras, sangramentos de mucosas, do trato gastrointestinal e outros;
- extravasamento de plasma, devido ao aumento de permeabilidade capilar, manifestado por: hematócrito apresentando um aumento de 20% do valor basal na admissão do paciente, queda do hematócrito em 20%, após o tratamento adequado ou presença de derrame pleural e/ou pericárdico, ascite e hipoproteinemia.

A definição de FHD é baseada em critérios clínicos e laboratoriais, e os casos são classificados quanto à gravidade de acordo com as seguintes categorias:

- grau I – preenche todos os critérios de FHD, sendo que a única manifestação hemorrágica é a prova do laço positiva;

- grau II – preenche todos os critérios de FHD, com presença de manifestações hemorrágicas espontâneas (sangramentos de pele, petéquias, epistaxe, gengivorragia e outros);
- grau III – preenche todos os critérios de FHD e apresenta colapso circulatório com pulso fraco e rápido, diminuição da pressão arterial ou hipotensão, pele pegajosa e fria e inquietação;
- grau IV – preenche todos os critérios de FHD e apresenta choque profundo, com pressão arterial e pulso imperceptíveis. Os graus III e IV também são chamados síndrome do choque da dengue (SCD).

e) Caso de dengue com complicações (DCC): é todo caso grave de dengue que não possui todos os critérios para ser encerrado como FHD e quando a classificação de DC é insatisfatória. Nessa situação, a presença de pelo menos uma das alterações clínicas e/ou laboratoriais a seguir é suficiente para encerrar o caso como DCC: alterações neurológicas, disfunção cardiorrespiratória; insuficiência hepática, hemorragia digestiva importante (volumosa), derrame pleural, pericárdico e ascite, plaquetopenia inferior a $20.000/\text{mm}^3$, leucometria igual ou inferior a $1 \text{ mL}/\text{mm}^3$.

f) Caso descartado: é o caso notificado com dengue que foi descartado por critério clínico-epidemiológico, exame negativo para dengue ou positivo para outra patologia.

É cada vez mais evidente que os pacientes podem ter dengue grave, sem cumprir os critérios para FHD. Por esta razão e em uma tentativa de simplificar a classificação e o algoritmo para diagnóstico, a OMS propôs uma nova classificação da dengue em três grupos: 1) dengue sem sinais de alerta; 2) dengue com sinais de alerta; e 3) dengue grave, que engloba pacientes com extravasamento grave, evidenciado por choque hipovolêmico ou derrames cavitários com alterações respiratórias, hemorragias graves e comprometimento grave de órgãos, tais como, fígado com transaminases maior que 1.000, alterações do sistema nervoso central, cardíacas ou de outros órgãos (WHO 2009; Srikiatkachorn et al. 2011).

1.2.2 Notificação

A dengue está entre os agravos descritos na Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória - LNDC (Anexo I), incluídos na base de dados do Sinan (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), cuja notificação passou a ser obrigatória em todo o território nacional a partir de 1996 (Brasil 1996).

Segundo diretrizes do Ministério da Saúde, o Sinan tem por objetivo coletar, transmitir e disseminar dados gerados rotineiramente pelo Sistema de Vigilância Epidemiológica das três esferas de governo, por intermédio de uma rede informatizada, para apoiar o processo de investigação e dar subsídios à análise das informações de vigilância epidemiológica das doenças de notificação compulsória (Brasil 2007b).

Desenvolvido entre 1990 e 1993 pelo extinto Cenepi - Centro Nacional de Epidemiologia, o Sinan sofreu várias modificações, especialmente em relação às suas versões e plataformas do sistema operacional em função da sobrecarga de dados e consequente surgimento de problemas na operacionalização do sistema (Laguardia et al. 2004; Brasil 2009c).

O primeiro aplicativo implantado em 1993 foi Sinan-DOS. Em 1998 a utilização do Sinan foi regulamentada por meio da Portaria Ministerial nº 1.882, de 1997 tornando obrigatória a alimentação regular da base de dados nacional pelos municípios, Estados e Distrito Federal, sob pena de suspensão da transferência de recursos (Brasil 1997).

Com a missão de adequar o sistema existente às demandas dos usuários e ampliar a capacidade de execução das ações de vigilância e de análise de situação nos três níveis de governo, foi desenvolvido o Sinan-Windows, utilizado no período de 2000 a 2006 (Laguardia et al. 2004).

A partir de janeiro de 2007 foi implantado o Sinan-NET, versão que veio possibilitar ao município com disponibilidade de acesso à *Internet* a transmissão diária de dados a todos os demais níveis do sistema, com consequente aumento da oportunidade (Brasil 2008), versão utilizada até o momento.

A efetivação da entrada de dados no Sinan é feita por meio de dois instrumentos padronizados (Brasil 2007b, 2009c):

- Ficha Individual de Notificação (FIN) (Anexo II): é comum para todas as doenças de notificação compulsória, possui 48 variáveis, com 29 para notificação e 19 para dados complementares. Este mesmo instrumento é utilizado também para notificação negativa, que é o registro da não ocorrência de doenças de notificação

compulsória, na área de abrangência da unidade de saúde, e também para comunicação de surtos.

- Ficha Individual de Investigação (FII) (Anexo III): configura-se como um roteiro de investigação que permite levantar dados que possibilitem a identificação da fonte de infecção e dos mecanismos de transmissão da doença. É específica para cada agravo investigado.

Em 2006, a FII dos casos de dengue sofreu alterações, tanto no sistema de funcionamento quanto na estrutura física da ficha. A ficha do Sinan-Windows era constituída por 82 variáveis entre campos abertos e fechados, com informações referentes a dados gerais, dados do caso, dados de residência, antecedentes epidemiológicos, dados clínicos (sinais e sintomas), atendimento, dados do laboratório e conclusão do caso (Barbosa 2011).

Com a mudança do instrumento de coleta de dados, a ficha do Sinan/NET passou a ser constituída por 66 variáveis entre campos abertos e fechados, com informações sobre dados gerais, notificação individual, dados de residência, dados laboratoriais, conclusão e dados clínicos (em caso de FHD, DCC e SCD). A nova FII passou a descrever as características clínicas dos casos classificados como dengue com complicações (DCC) que não estavam disponíveis anteriormente (Barbosa 2011).

As fichas são encaminhadas para digitação nas secretarias municipais de saúde e seus dados enviados ao nível estadual e, posteriormente, ao nível federal. Além dessas fichas, o Sinan também possui planilhas e boletins de acompanhamento de surtos que são reproduzidos pelos municípios (Brasil 2007b).

Os casos de dengue seguem fluxo rotineiro de notificação semanal, porém, casos graves, óbitos e casos produzidos pelo sorotipo DEN-4 foram incluídos na Lista de Notificação Compulsória Imediata – LNCI (Anexo IV), com obrigatoriedade de notificação no máximo em 24 horas a partir do momento da suspeita inicial, por telefone, por e-mail ou diretamente pelo sítio eletrônico da SVS/MS (www.saude.gov.br/svs) (Brasil 2011a).

Em dezembro de 2010, o MS regulamentou a implantação do Sinan *Online* com o objetivo de agilizar o fluxo de dados das notificações registrados no Sinan, visando garantir oportunidade do monitoramento e avaliação da situação epidemiológica da dengue, possibilitando aos municípios com acesso à *Internet* o registro imediato dos casos suspeitos de dengue (Brasil 2009b, 2010a).

1.2.3 Coleta de dados clínicos e epidemiológicos

Casos de DC: no período não epidêmico, devem ser preenchidos todos os campos dos itens da FII do Sinan relativos aos dados gerais, notificação individual, dados de residência, exames laboratoriais e conclusão do caso. Durante epidemias, o município pode adotar o preenchimento apenas da notificação, não preenchendo a FII. Essa medida visa garantir a oportunidade da notificação e deve, obrigatoriamente, ser acordada com a secretaria estadual de saúde (Brasil 2009a).

Casos de DCC e FHD: deve ser preenchida a FII mesmo em período epidêmico, com especial atenção para os campos referentes aos exames laboratoriais e conclusão do caso. Consultar o prontuário dos casos e o médico assistente para preencher as informações sobre sinais e sintomas e exames laboratoriais inespecíficos realizados (plaquetas e exames que mostram evidências de extravasamento plasmático). Se realizada a prova do laço, esta deverá ser verificada e anotada e registrado o resultado (Brasil 2009a).

Busca ativa de casos graves: deve ser realizada busca ativa de casos suspeitos de FHD nas unidades de saúde, não devendo aguardar apenas a notificação passiva. Quando o evento estiver ocorrendo em um grande centro urbano, além dessa busca, deve-se alertar os serviços de emergências para a possibilidade de casos graves e solicitar a notificação imediata dos casos suspeitos ao serviço de vigilância. Esse alerta facilita a busca ativa e a mensuração da magnitude da ocorrência de casos graves (Brasil 2009a).

Investigação de óbitos: os óbitos com manifestações clínicas e/ou laboratoriais que levem à suspeita de dengue devem ser investigados utilizando o protocolo de investigação de óbitos, devendo essa investigação ser iniciada imediatamente após a ocorrência. Além das informações do prontuário, deve ser realizada investigação junto aos familiares para preencher as informações do atendimento prestado ao paciente nos serviços de saúde, bem como informações de saúde antes do adoecimento por dengue. Essa investigação visa identificar possíveis causas associadas à gravidade da FHD que levou ao óbito (Brasil 2009a).

1.2.4 Detecção de períodos epidêmicos

Para que uma epidemia ou surto sejam confirmados, é preciso estabelecer o diagnóstico da doença e o estado epidêmico. Uma epidemia refere-se a uma situação

dinâmica e transitória, mesmo que prolongada, caracterizada pela ocorrência de um número infrequente de casos, em um dado momento e lugar. Dessa forma, torna-se imprescindível o conhecimento da frequência habitual (nível endêmico) desses casos, naquele lugar e período, para que seja comparada com os coeficientes de incidência (número de casos novos) a serem investigados na mesma população (Brasil 2009c).

Um dos métodos utilizados para a verificação de ocorrência de uma epidemia é o diagrama de controle, que consiste na representação gráfica da distribuição da média e desvio-padrão dos valores da frequência observada, em um período de tempo (Brasil 2009c).

O primeiro diagrama de controle, desenvolvido por Shewhart, foi criado para fins de monitoramento estatístico da qualidade de produtos industriais, com o propósito de distinguir padrões de variação de uma medida relativa a uma característica de um determinado produto, devida ou não ao acaso. Quando não relacionada ao acaso, ficava indicada a necessidade de investigação, detecção e correção das causas (Alves 2004).

A utilização dos diagramas de controle para o acompanhamento de doenças é justificada pela premissa de que a produção das doenças possa ser considerada análoga à produção do processo industrial (Alves 2004).

A ideia básica dos diagramas de controle é a de manter o processo entre um limite mínimo e um limite máximo de controle, dessa forma, serve como um sinalizador de alerta para situações em que devem ser tomadas medidas que busquem a identificação de causas não aleatórias, responsáveis pela variabilidade excessiva. Este método estatístico permite também detectar variações sazonais, oscilações de incidências de acordo com os períodos (estações) do ano, uma vez que dispõe da distribuição de frequências durante o ano e de vários anos em sequência (Alves 2004).

Em um cenário de análise do perfil epidemiológico de uma doença, se uma série de medidas está acima do valor médio pode ser indicativo do surgimento de uma epidemia. Quando os casos situam-se dentro da faixa esperada (canal endêmico), considera-se que são apenas resultados de variações aleatórias da incidência do evento (Pereira 1995).

Observe na Figura 6 a construção de um diagrama de Shewhart, que corresponde, basicamente, a três linhas paralelas ao eixo X: o limite superior de controle (LS), a média global das amostras (M) e o limite inferior de controle (LI). A linha irregular representa as variações das médias amostrais das medidas de interesse, que estão sendo monitoradas (Alves 2004).

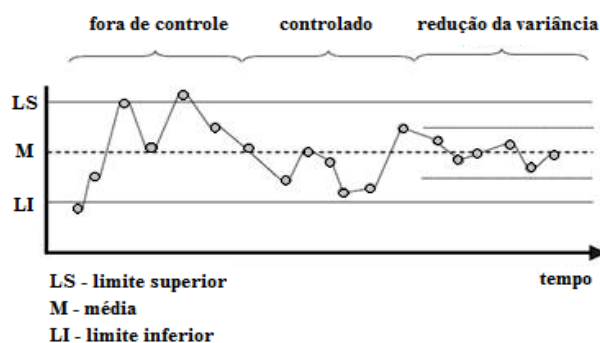


Figura 6: Diagrama de Shewhart

Fonte: Adaptado de (Mendoza 2008).

O diagrama de controle de Shewhart é o método estatístico atualmente recomendado pelo MS para a verificação de ocorrências de uma epidemia de dengue, por representar graficamente a distribuição da média semanal e desvio-padrão dos valores das incidências observadas em um dado período de tempo (Brasil 2009c).

A avaliação da ocorrência da doença em relação ao tempo é feita através da construção da curva epidêmica, que é a representação gráfica da distribuição dos casos ocorridos durante o período avaliado de acordo com a data do início da doença (Brasil 2009c).

O número de casos é representado no eixo Y e a unidade de tempo no eixo X (Figura 7).

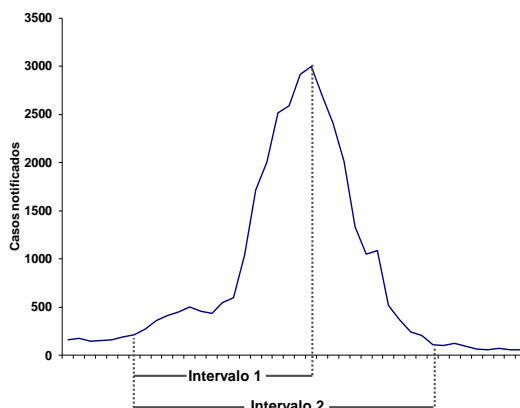


Figura 7: Representação gráfica de uma curva epidêmica da dengue e dos intervalos para se atingir o pico (1) e total da epidemia (2). Fonte: (Alves 2011).

Após a confirmação da ocorrência de epidemias, a curva epidêmica é utilizada para a identificação dos seguintes pontos e intervalos: 1. *Semana de início*: semana na qual a incidência passa a aumentar sem haver reduções, ou seja, o momento da curva em que a inclinação começa; 2. *Semana do fim*: É o momento da curva em que a

inclinação acaba e a incidência apresenta pequenas oscilações dentro da faixa endêmica; 3. *Semana do pico epidêmico*: semana que apresenta o valor da incidência máxima alcançada; 4. *Duração total da epidemia*: intervalo de tempo, em semanas, compreendido entre as semanas de início e fim (intervalo 2); e 5. *Duração até o pico epidêmico*: intervalo de tempo, em semanas, da semana de início até a semana do pico epidêmico (intervalo 1) (Alves 2011).

Para exemplificar, veja na Figura 8 a representação de um diagrama de controle com a média da incidência semanal de dengue por 100 mil habitantes, de 2000 a 2010, o limite superior e a incidência semanal observados para a doença em 2007.

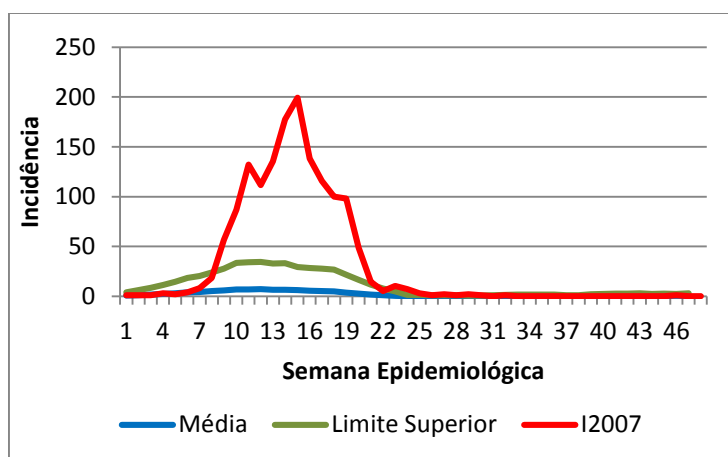


Figura 8: Diagrama de controle da dengue para caracterização de epidemia.

Fonte: (Alves 2011).

O diagrama de controle tem como vantagens a capacidade de identificar a tendência da doença, aglomerar os casos no tempo e ser um método fácil e simples de ser construído, sendo possível utilização direta por profissionais de saúde, facilitando a adoção de medidas corretivas eficazes em tempo hábil (Alves 2004).

1.3 AVALIAÇÃO DE SISTEMAS DE VIGILÂNCIA

Um sistema de vigilância em saúde pública é considerado útil quando contribui para prevenir e controlar eventos sanitários adversos, quando ajuda a determinar a importância de um evento de saúde e contribui para avaliação de desempenho, inclusive na produção dos indicadores de saúde que podem ser utilizados nas avaliações dos sistemas de vigilância (CDC 2001).

De acordo com as diretrizes do CDC, a qualidade de um sistema de vigilância é definida por seus atributos, classificados em:

- qualitativos: simplicidade, flexibilidade, aceitabilidade, estabilidade e utilidade;
- quantitativos: qualidade dos dados, oportunidade, representatividade, sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo (CDC 2001; WHO 2006; Brasil 2009c).

A *simplicidade* de um sistema de vigilância em saúde pública diz respeito à sua estrutura e facilidade de operação, que devem ser abordadas desde a etapa inicial de seu desenho. A simplicidade deve ser utilizada como um princípio orientador dos sistemas de vigilância, tendo em vista facilitar a operacionalização e reduzir os custos (CDC 2001).

A *flexibilidade* se traduz pela capacidade de adaptação do sistema a novas situações epidemiológicas ou operacionais (inserção de outras doenças, atuação em casos emergenciais, implantação de normas atualizadas, incorporação de novos fatores de risco, etc.), com custo adicional mínimo (CDC 2001).

A *aceitabilidade* é um atributo largamente subjetivo, que reflete a aceitação de pessoas e instituições em participar do sistema de vigilância para prover dados precisos, consistentes, completos e oportunos. Sistemas cujos dados apresentam melhor qualidade tendem a ser mais aceitos pelos seus participantes do processo de vigilância (CDC 2001).

A *estabilidade* se refere à confiança e disponibilidade do sistema, fundamental para viabilidade do processo de vigilância (CDC 2001).

A *utilidade* mostra se o sistema está alcançando seus objetivos, considerando o efeito do sistema em decisões de política e programas de prevenção e controle de doenças (CDC 2001).

A *oportunidade* refere-se à agilidade do fluxo do sistema de informação. Esse atributo está diretamente relacionado com a capacidade do sistema para adotar medidas

adequadas de controle e prevenção de problemas de saúde pública, com base na urgência e no tipo de respostas necessárias (CDC 2001).

A *representatividade* diz respeito à possibilidade de o sistema identificar todos os subgrupos da população onde ocorrem os casos, ou seja, descrever com exatidão a ocorrência de um evento adverso à saúde ao longo do tempo, segundo os atributos da população e a distribuição espacial dos casos (CDC 2001).

Valor Preditivo Positivo: avalia o quanto o sistema é capaz de diagnosticar um evento de saúde (validade simultânea ou concorrente) ou para predizê-lo (validade preditiva). O Valor Preditivo (VP) pode ser positivo (VPP) ou negativo (VPN) e é determinado pela interação de três variáveis: a sensibilidade e a especificidade do teste e a prevalência da doença no grupo de estudo. A sensibilidade é a capacidade do sistema de detectar casos e a especificidade expressa a capacidade do sistema de excluir os “não-casos” (PAHO & FUNASA/CENEPI ; CDC 2001; WHO 2006).

O VPP é a proporção de verdadeiros positivos entre todos os indivíduos com teste positivo. Expressa a probabilidade de um paciente com o teste positivo ter a doença. O VPP reflete principalmente a sensibilidade da definição de caso e depende da prevalência do agravo na comunidade. O VPP será maior quanto maiores forem a especificidade e a prevalência (Waldman 1998b).

O VPN é a proporção de verdadeiros negativos entre todos os indivíduos com teste negativo. Expressa a probabilidade de um paciente com o teste negativo não ter a doença (Waldman 1998b).

Enquanto a sensibilidade e especificidade são propriedades inerentes ao teste e não variam a não ser por erro técnico, os valores preditivos dependem da prevalência da doença na população de estudo. O VPP aumenta com a prevalência enquanto o VPN diminui. Assim, quando a doença é rara o VPP é baixo, pois a maior parte dos exames positivos pertencem a sadios, representando resultados falso-positivos. Por outro lado, O VPN é alto em baixas prevalências (PAHO & FUNASA/CENEPI).

2 JUSTIFICATIVA

O VPP é um dos atributos quantitativos do sistema de vigilância que também deve ser avaliado frequentemente em função das alterações na ficha de notificação dos casos, devido à sua utilidade no direcionamento de medidas de controle da doença, e especialmente nesse momento, diante da existência de uma nova classificação da dengue proposta pela OMS ainda não adotada no Brasil.

Ao longo da década de 2000, a incidência de dengue em todas as formas clínicas aumentou consideravelmente e algumas modificações no perfil epidemiológico da doença foram observadas, inclusive o deslocamento da gravidade dos casos para as faixas etárias mais jovens da população no país. Esse cenário, juntamente com a possível substituição do sorotipo predominante e ausência de uma medida profilática eficaz, aponta para um alerta de novas epidemias de dengue com potencial aumento no número de óbitos em adultos e crianças, configurando um dos grandes desafios da Saúde Pública. Dessa forma, a detecção precoce dos casos e sua confirmação são fundamentais para que o Sistema de Vigilância seja capaz de alcançar seus objetivos.

Este estudo pode contribuir com avaliações de custo-efetividade diante da disponibilidade de uma vacina contra dengue em um futuro próximo. Pode contribuir com avaliações sobre custos da dengue para o Sistema de Vigilância Epidemiológica, auxiliando na tomada de decisões para direcionamento e melhor aproveitamento de recursos financeiros, tecnológicos e humanos. E pode também auxiliar a tomada de decisão quanto à adoção da nova classificação da dengue proposta pela OMS.

Nesse contexto, diante da possibilidade de confirmação de casos por critério clínico epidemiológico no sistema de vigilância da dengue, é fundamental a determinação dos casos prováveis de dengue a partir dos casos notificados da doença.

Diante do total de casos notificados de dengue no país, uma avaliação do VPP da suspeita clínica da doença por parte de médicos e dos serviços de saúde torna-se necessária para a compreensão da real magnitude desse evento no país, ampliando a compreensão das implicações da doença na Saúde Pública.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o Valor Preditivo Positivo (VPP) da suspeita clínica de dengue, com ênfase em períodos epidêmicos, no Brasil, entre 2000 e 2010.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar o Valor Preditivo Positivo da suspeita clínica de dengue entre períodos epidêmicos e não epidêmicos, por ano de notificação.
2. Avaliar o Valor Preditivo Positivo nos períodos epidêmicos de acordo com:
 - 2.1. faixa etária e sexo do paciente;
 - 2.2. porte populacional do município de residência;
 - 2.3. sinais e sintomas da definição de caso (Sinan-Windows) entre 2000 e 2006.

4 MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e transversal, com utilização dos dados secundários gerados pelo Sistema de Vigilância Epidemiológica da Dengue e registrados pelo Sinan, no Brasil, entre 2000 e 2010.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo tomou como referência os casos notificados de dengue no Brasil, o maior e mais populoso país da América do Sul, com uma extensão territorial oficial de 8.514.876,6 Km², dividido em cinco grandes regiões (Norte, Nordeste, Centro Oeste, Sul e Sudeste), nas quais estão alocadas 26 Unidades Federadas (UF) e o Distrito Federal (DF).

A população predominantemente urbana (84,35%) distribuída em 5.565 municípios foi estimada para o ano de 2010 em 190.755.799 habitantes, dos quais 51,2% eram do sexo feminino, 30,8% eram crianças e adolescentes, 58,7% adultos e 10,5% idosos (IBGE 2011).

Em geral, o Brasil é considerado um país quente e úmido, com estações chuvosas no verão e secas no inverno. Em função da ocorrência de altitudes mais baixas em grande parte do território nacional, as temperaturas médias anuais são altas (acima de 20°C), exceto na Região Sul (IBGE 2011).

4.3 FONTE DE DADOS

Os dados secundários foram obtidos junto à Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), disponíveis em duas versões do sistema de informação: Sinan-Windows vigente de 2000 a 2006 e Sinan-NET entre 2007 e 2010.

A população anual de cada município, utilizada no cálculo da incidência de dengue, foi obtida a partir das projeções intercensitárias disponibilizadas pelo IBGE e acessadas via Datasus.

4.4 DEFINIÇÃO DE CASO

Foi utilizada a definição de caso adotada pelo MS para notificação de caso suspeito de DC: paciente com doença febril aguda, com duração máxima de sete dias, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sintomas: artralgia, cefaleia, dor retro-orbital, exantema, mialgia e prostração. Além desses sintomas, deve ter estado, nos últimos 15 dias, em área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha a presença de *Ae. aegypti*.

4.4.1 Critérios de Inclusão

Neste estudo foram incluídos os casos notificados de dengue no período de 2000 a 2010 que apresentaram data de coleta para sorologia anti-IgM entre o sexto e o trigésimo dia após os primeiros sintomas e resultado do exame sorológico anti-IgM.

4.4.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos da análise os casos de dengue notificados pelo Sinan sem data de coleta para exame sorológico anti-IgM, com data de coleta para sorologia em período inadequado, sem preenchimento de município e casos fora dos critérios da definição (presença de febre e pelo menos dois sintomas para registros no Sinan-Windows).

Os casos notificados nos municípios com população inferior a 50.000 habitantes também foram excluídos da amostra.

4.5 ANÁLISE DE DADOS

4.5.1 1ª etapa: preparação dos bancos de dados

As diferentes informações contidas nas duas versões do Sinan suscitaram a adoção de diferentes estratégias de análise. Por isso, foi necessária uma preparação nas bases de dados, apresentada de forma esquemática na Figura 9.

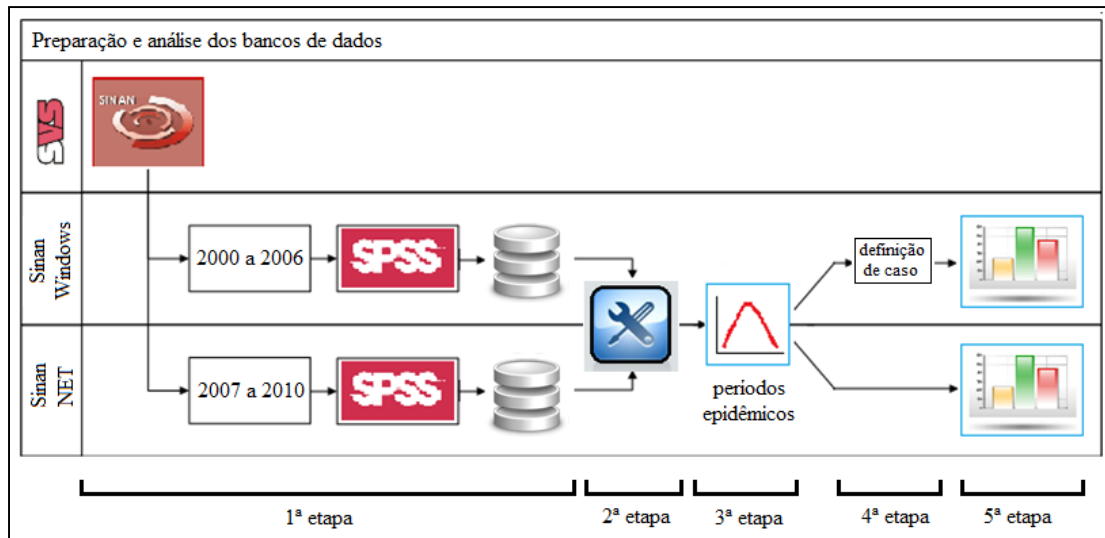


Figura 9: Preparação e análise dos bancos de dados

Inicialmente, as bases de dados foram importadas para o formato utilizado pelo programa SPSS (*Statistical Package for Social Science*) e em seguida, os dados foram agrupados em dois novos arquivos: um arquivo com os dados de 2000 a 2006 (Sinan-Windows) e outro arquivo com os dados de 2007 a 2010 (Sinan-NET).

4.5.2 2ª etapa: adequação dos bancos de dados

A adequação dos bancos compreende a fase de exclusão de dados inconsistentes e em branco de todas as variáveis utilizadas para análise.

Foram excluídos dados em branco da variável “data de coleta para sorologia”, denominada DT_SORO1 no Sinan-Windows e DT_SORO no Sinan-Net.

Logo após, foi criada uma variável denominada INTSOROL, na qual foi apresentado o resultado (em dias) da diferença entre a “data da sorologia” e “data dos primeiros sintomas” (DT_SIN_PRI para os dois bancos), para identificação do período adequado da coleta. Foram selecionados os casos que apresentaram valores entre seis e 30 dias.

Em seguida, foram excluídos casos em que a variável “resultado da sorologia IgM” (S1_IGM no Sinan-Windows e RESULT_SORO no Sinan-NET) foi inconclusiva, não realizada ou em branco.

Quanto ao código do município de residência do paciente (variável ID_MN_RESI para os dois bancos) foi feita a padronização para seis dígitos e a variável foi renomeada para MUNIRES. Logo depois, foram excluídos os casos em branco e

aqueles casos cujos códigos não pertenciam à lista de municípios apresentada no Anexo V, ou seja, com menos de 50 mil habitantes. Para agrupamento em porte populacional dos municípios de residência foi criada a variável PORTEPOP, cuja classificação admitiu valores 1, 2, 3 e 4 conforme o grupo: Grupo 1. 50.000 |- 99.999 habitantes; Grupo 2: 100.000 |- 499.999 habitantes; Grupo 3: 500.000 |- 999.999 habitantes; e Grupo 4: acima de 1.000.000 de habitantes (Anexo V).

Para identificação das faixas etárias foi criada a variável FAIXAET, derivada da variável NU_IDADE (nos dois bancos), agrupada nas seguintes categorias: <1 ano, 1 a 4 anos, 5 a 9 anos, 10 a 14 anos, 15 a 19 anos, 20 a 39 anos, 40 a 59 anos e \geq 60 anos.

4.5.3 3ª etapa: alocação dos casos em períodos epidêmicos

Para alocação dos casos nos períodos de ocorrência, foi criada uma variável chamada EPIDEMIA, onde os casos em períodos epidêmicos assumiram valor 1 e em períodos não epidêmicos valor 0. Para isso, foram utilizadas informações de 879 curvas epidêmicas de 430 municípios caracterizadas no estudo de Alves (2011).

Nesse estudo, foi elaborado para cada município um diagrama de controle com uma linha de tendência central definindo o nível endêmico (média móvel por semana) e o limite máximo de variação (limiar epidêmico, definido como a média móvel acrescida de 1,96 desvios-padrão).

Após a confirmação da ocorrência de epidemias, a curva epidêmica foi utilizada para a identificação dos seguintes pontos e intervalos: 1. *Semana de início*: semana na qual a incidência passa a aumentar sem haver reduções, ou seja, o momento da curva em que a inclinação ascendente começa; 2. *Semana do fim*: É o momento da curva em que a inclinação acaba e a incidência apresenta pequenas oscilações dentro da faixa endêmica; 3. *Semana do pico epidêmico*: semana que apresenta o valor da incidência máxima alcançada; 4. *Duração total da epidemia*: intervalo de tempo, em semanas, compreendido entre as semanas de início e fim; e 5. *Duração até o pico epidêmico*: intervalo de tempo, em semanas, da semana de início até a semana do pico epidêmico.

A partir dessas informações, foram elaboradas linhas de programação cuja fórmula se difere para epidemias que iniciaram e terminaram no mesmo ano e para aquelas que começaram em um ano e terminaram no ano seguinte, levando-se em consideração o código do município (MUNIRES), o ano (ANOSINT) e a semana de início dos primeiros sintomas (SEMSINT), informações extraídas da “data dos

primeiros sintomas” (DT_SIN_PRI para os dois bancos). Se a condição fosse satisfeita, EPIDEMIA=1, se não, EPIDEMIA=0.

Exemplo de condição para início e término da epidemia no mesmo ano: “*if MUNIRES=260640 and (SEMSINT>=3 and SEMSINT<=32) and ANOSINT=2000 then EPIDEMIA=1*”.

Exemplo de condição para início e término da epidemia em anos diferentes: “*if MUNIRES=150810 and ((SEMSINT>=42 and SEMSINT<=53) and ANOSINT=2000) or ((SEMSINT<=20) and ANOSINT=2001) then EPIDEMIA=1*”.

4.5.4 4ª etapa: seleção de casos quanto aos sinais e sintomas no Sinan-Windows

Na 4ª etapa, foi feita uma seleção dos casos de acordo com a presença de sinais e sintomas (febre, artralgia, cefaleia, dor retro-orbital, exantema, mialgia e prostração), variáveis presentes apenas na versão Sinan-Windows.

Foram descartados os casos com valores em branco, 0 (não) ou 9 (ignorado) para a variável FEBRE, e valores em branco e 9 (ignorado) para as variáveis ARTRALGIA, CEFALEIA, DOR, EXANTEMA, MIALGIA e PROSTACAO, restando para essas variáveis valores válidos 1 (sim) e 0 (não).

Para quantificar os sinais e sintomas foi criada a variável SOMASINT, com o resultado da soma dos valores dessas variáveis. Exemplo: um caso com ARTRALGIA=1, CEFALEIA=1, DOR=1 e demais sintomas igual a zero, a SOMASINT para esse caso retornaria o valor 3.

As combinações entre sinais e sintomas foram obtidas por meio de análise combinatória totalizando 57 grupos, os quais foram avaliados de acordo com a frequência e VPP.

4.5.5 Amostragem

Entre os anos de 2000 e 2010 foram notificados 6.418.206 casos de dengue no Brasil. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, foram selecionados para este estudo 907.532 casos (14,1%), dos quais 796.789 (12,4%) casos foram registrados em períodos epidêmicos. As Figuras 10 e 11 apresentam o processo de seleção dos registros utilizados no estudo.

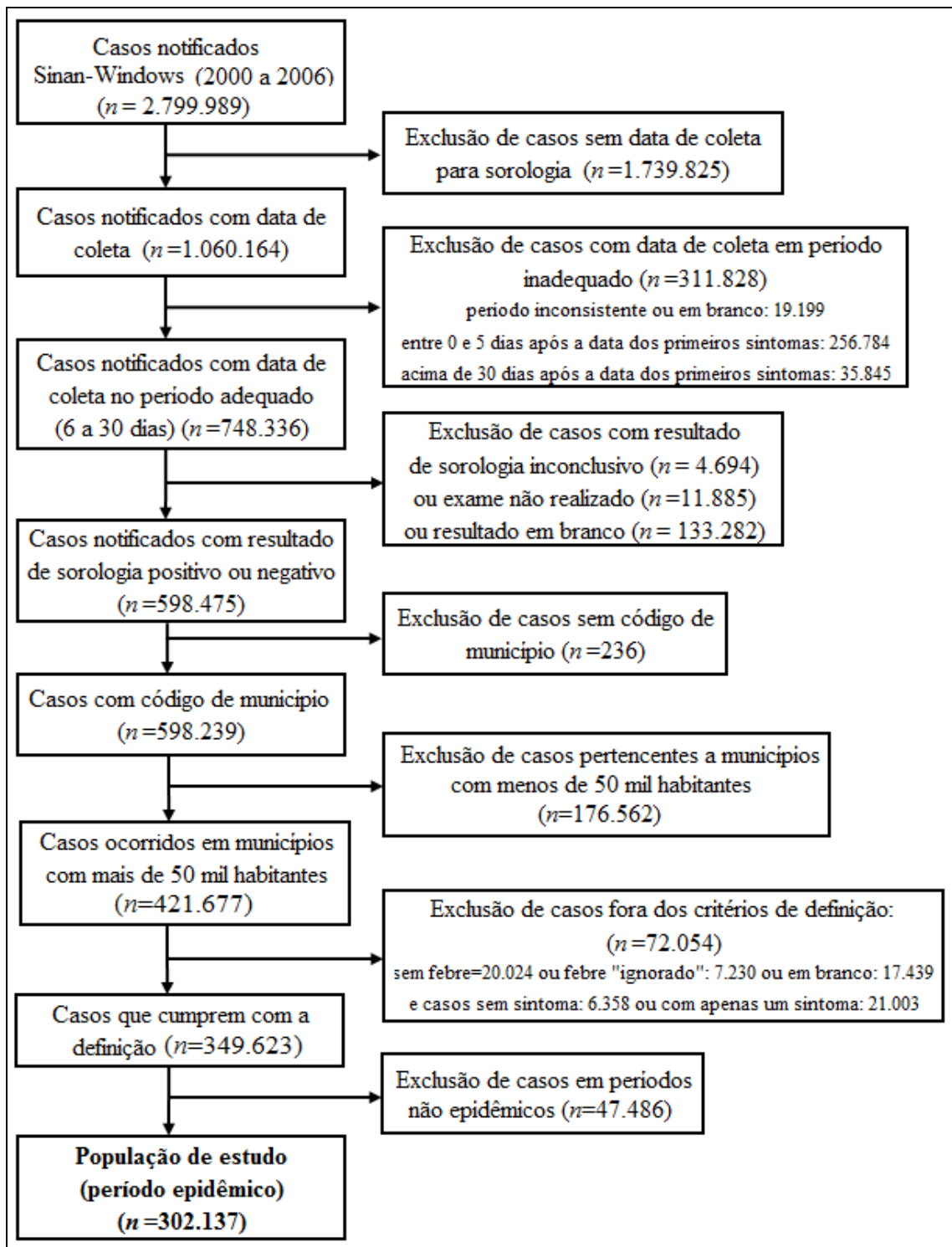


Figura 10: Fluxograma de seleção dos casos notificados no Sinan-Windows, 2000 a 2006.

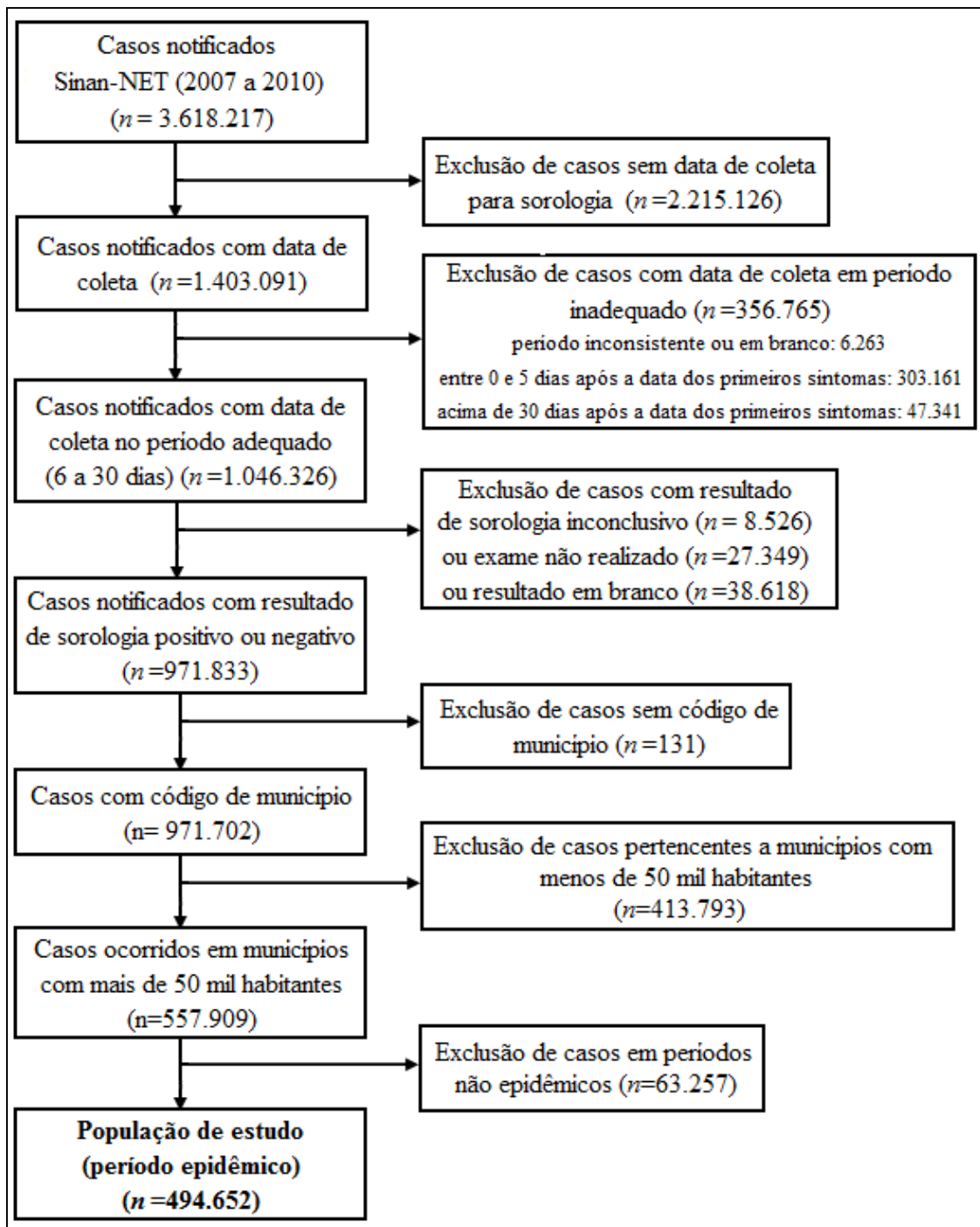


Figura 11: Fluxograma de seleção dos casos notificados no Sinan-NET, 2007 a 2010.

4.5.6 5ª etapa: determinação do VPP

Após o processo de amostragem, foi feita uma análise descritiva da população de estudo considerando as variáveis “ano de notificação” (NU_ANO), “sexo do paciente” (CS_SEXO), “faixa etária do paciente” (FAIXAET), “porte populacional” (PORTEPOP) e “período epidêmico” (EPIDEMIA).

O cálculo do VPP da suspeita clínica foi definido pela proporção de casos confirmados por sorologia anti-IgM dentre todos os casos notificados que fizeram o teste sorológico.

Representado por:

$$\text{VPP (\%)} = \frac{\text{nº casos sorologia IgM positiva} \times 100}{\text{total de casos notificados que fizeram teste sorológico IgM}}$$

Todos os cálculos do VPP foram feitos com estratificação por ano de notificação.

Em uma análise primária, foi comparado o VPP entre os períodos epidêmicos e não epidêmicos (EPIDEMIA) por ano de notificação (NU_ANO) ($n=907.532$).

Após essa análise, foram selecionados apenas os casos com EPIDEMIA=1 ($n=796.789$) para as avaliações subsequentes: por sexo e faixa etária do paciente, porte populacional do município de residência e sinais e sintomas, incluindo número e combinação entre eles.

Na prática, o resultado do VPP foi obtido a partir de tabelas 2x2 ou 2xN, onde na coluna colocava-se a variável “resultado da sorologia” e na linha a variável de interesse, estratificado por ano.

Para sexo e faixa etária, os casos ignorados, em branco ou inválidos não foram levados em consideração na análise do VPP.

Utilizou-se os seguintes programas para análise dos dados: Tabwin versão 3.6, Microsoft Excel 2007®, Epi-Info 3.5.3™ e SPSS Statistics 18.0®.

4.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os bancos de dados disponibilizados pela Secretaria Vigilância em Saúde (SVS/MS) utilizados neste trabalho não contêm qualquer identificação dos pacientes notificados no Sinan, apenas o município de residência. Dessa forma, fica garantido o sigilo e confidencialidade dos mesmos.

5 RESULTADOS

A Tabela 1 mostra a distribuição dos casos notificados selecionados de acordo com o porte populacional do município de residência. Do total dos casos selecionados, 87,8% foram notificados em períodos epidêmicos. Destacam-se os municípios até 499 mil habitantes (Grupos 1 e 2), pois representaram 71,7% do total de casos e 64,1% dos casos notificados nos períodos epidêmicos.

Quanto à distribuição dos casos selecionados por sexo e faixa etária, 57% deles eram pacientes do sexo feminino e 65% com idade entre 20 e 59 anos, nos períodos epidêmicos (Tabela 2). A distribuição dos sexos foi diferente entre as faixas etárias, a partir de 15 anos houve uma proporção maior do sexo feminino em relação ao sexo masculino. Casos com sexo ou idade ignorados, inconsistentes ou em branco representaram 0,5% do total e foram descartados na análise do VPP para essas categorias.

Tabela 1: Distribuição anual dos casos selecionados de acordo com o porte populacional nos períodos epidêmicos e não epidêmicos.

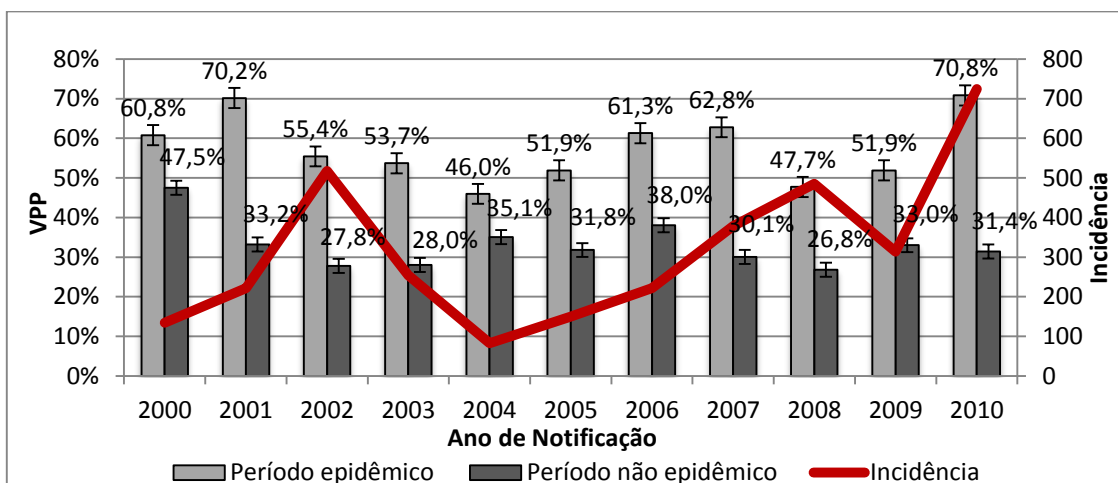
Porte populacional (habitantes)	Período	Ano de notificação											Total de casos selecionados <i>n</i> (%)
		Sinan-Windows							Sinan-NET				
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	
50 a 99 mil	epidêmico	2.096	11.790	15.143	9.516	3.819	9.750	16.220	33.230	24.485	18.965	49.298	194.312 (21,4)
	não epidêmico	335	960	1.482	1.171	1.952	1.740	2.262	4.507	2.166	1.739	3.806	22.120 (2,4)
100 a 499 mil	epidêmico	7.726	40.218	33.100	22.018	7.597	15.095	33.120	64.342	48.360	34.929	80.846	387.351 (42,7)
	não epidêmico	2.250	3.132	2.764	2.315	4.191	3.089	3.476	7.094	6.184	3.743	8.421	46.659 (5,1)
500 a 999 mil	epidêmico	516	5.614	6.146	9.715	1.526	3.362	13.478	8.566	9.768	7.180	21.323	87.194 (9,7)
	não epidêmico	291	817	1.481	1.150	1.054	1.442	2.252	4.052	4.729	2.100	3.338	22.706 (2,5)
≥1.000.000	epidêmico	1.102	5.716	9.471	5.104	2.458	4.179	6.542	18.140	25.677	17.229	32.314	127.932 (14,1)
	não epidêmico	869	544	913	1.438	1.733	1.060	1.323	2.948	2.501	1.503	4.426	19.258 (2,1)
Casos selecionados por ano		15.185	68.791	70.500	52.427	24.330	39.717	78.673	142.879	123.870	87.388	203.772	907.532

Tabela 2: Distribuição anual dos casos selecionados de acordo com a faixa etária e sexo nos períodos epidêmicos.

Faixa etária	Sexo	Ano de notificação											Total de casos selecionados <i>n</i> (%)
		Sinan-Windows							Sinan-NET				
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	
< 1 ano	feminino	17	63	95	75	22	60	100	456	542	375	556	2.361(0,3)
	masculino	13	66	101	90	31	86	107	448	633	425	617	2.617(0,3)
1 a 4 anos	feminino	86	413	654	409	140	278	551	1.509	2.255	1.499	2.209	10.003(1,3)
	masculino	94	458	589	450	156	300	542	1.707	2.401	1.454	2.366	10.517(1,3)
5 a 9 anos	feminino	203	1.049	1.335	984	314	741	1.526	3.113	4.836	2.583	5.009	21.693(2,7)
	masculino	205	1.020	1.320	1.013	323	711	1.648	3.100	4.887	2.546	5.001	21.774(2,7)
10 a 14 anos	feminino	351	2.016	2.297	1.663	518	1.086	2.490	4.748	5.709	3.465	7.973	32.316(4,1)
	masculino	349	2.087	2.286	1.642	560	1.173	2.653	4.946	5.719	3.628	8.197	33.240(4,2)
15 a 19 anos	feminino	522	3.023	3.530	2.540	802	1.596	3.300	6.143	5.539	3.844	8.983	39.822(5,0)
	masculino	445	2.671	2.856	2.123	758	1.348	2.986	5.559	4.696	3.545	8.158	35.145(4,4)
20 a 39 anos	feminino	2.920	14.992	15.267	11.019	3.638	7.598	15.713	26.957	22.149	16.572	38.421	175.246(22,0)
	masculino	2.176	10.631	10.917	8.136	2.978	5.584	11.463	19.965	16.382	12.871	27.751	128.854(16,2)
40 a 59 anos	feminino	1.987	11.934	10.803	7.632	2.408	5.624	12.110	20.852	15.015	11.475	30.317	130.157(16,3)
	masculino	1.219	6.734	6.407	4.604	1.647	3.518	7.655	12.680	9.549	7.804	19.375	81.192(10,2)
≥ 60 anos	feminino	477	3.673	3.210	2.237	620	1.540	3.784	6.691	4.341	3.285	10.570	40.428(5,1)
	masculino	354	2.228	1.914	1.463	453	1.024	2.536	4.848	3.035	2.355	7.262	27.472(3,4)
Casos selecionados por ano		11.418	63.058	63.581	46.080	15.368	32.267	69.164	123.722	107.688	77.726	182.765	792.837(99,6)
Ignorados/inconsistentes/ em branco		22	280	279	273	32	119	196	556	602	577	1.016	3.952(0,5)
Total		11.440	63.338	63.860	46.353	15.400	32.386	69.360	124.278	108.290	78.303	183.781	796.789

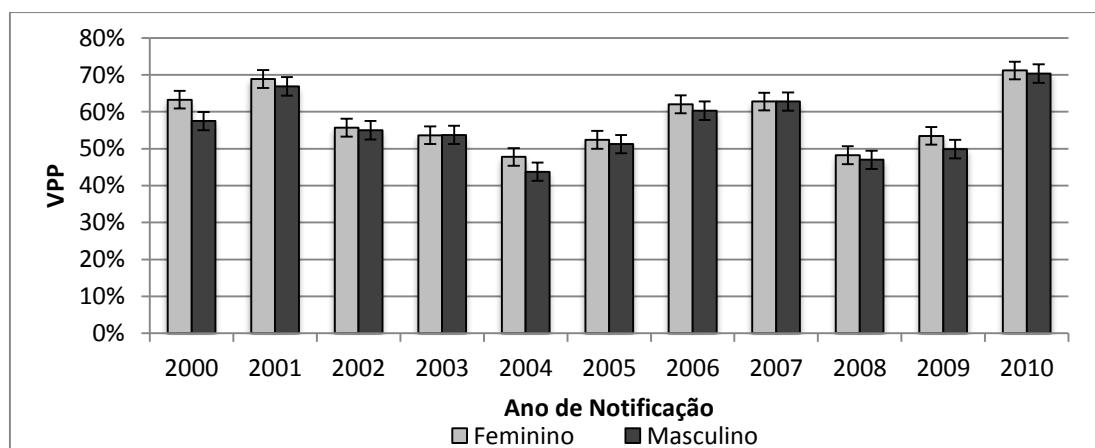
Globalmente, o VPP variou de 46,0% (2004) a 70,8% (2010) em períodos epidêmicos e em períodos interepidêmicos de 26,8% (2008) a 47,5% (2000) (Figura 12). Destaca-se na mesma figura o ano de 2001 com VPP de 70,2% e o ano de 2008 que apresentou VPP de apenas 47,7%.

Figura 12: Valor Preditivo Positivo (%) dos casos notificados de dengue em períodos epidêmicos e não epidêmicos e incidência de dengue por 100 mil habitantes, Brasil, 2000 a 2010.



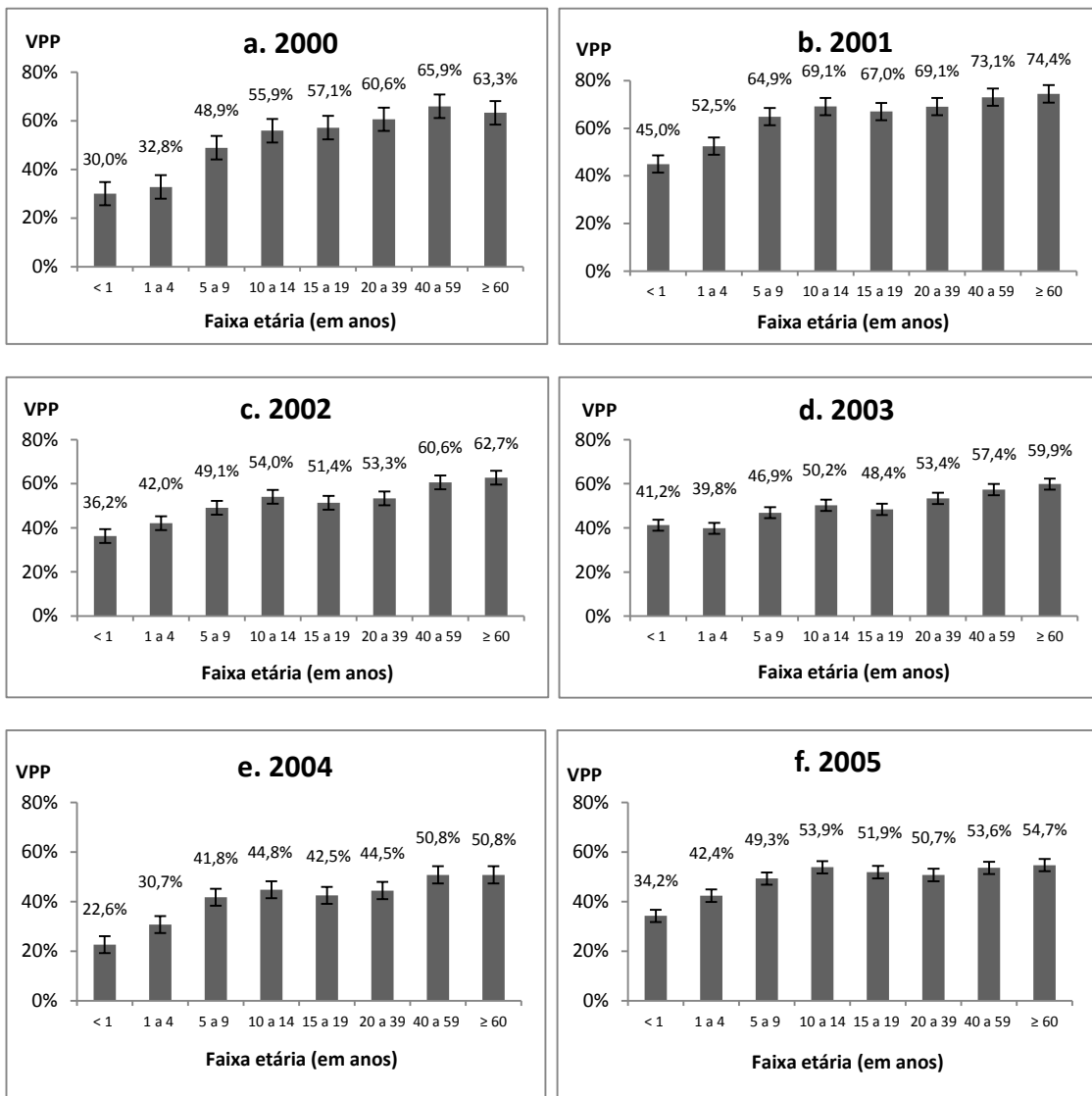
O VPP da suspeita clínica apresentou um padrão semelhante de acordo com os sexos em todos os anos analisados, acompanhando os valores observados na análise global (Figura 13).

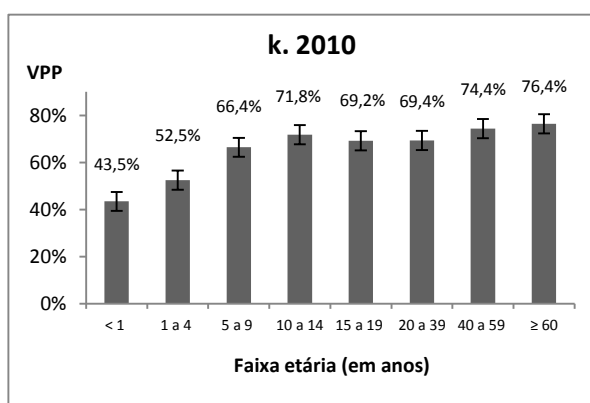
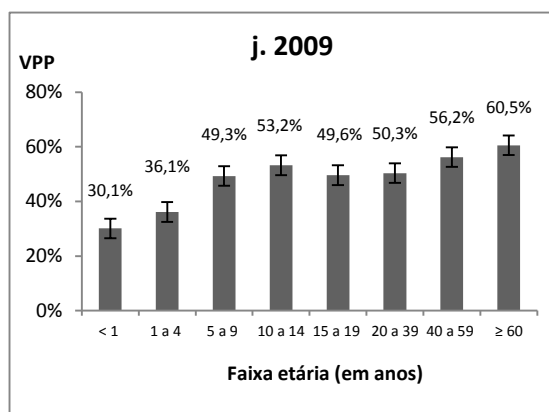
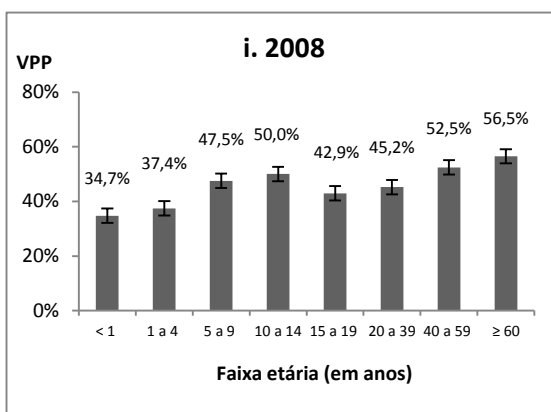
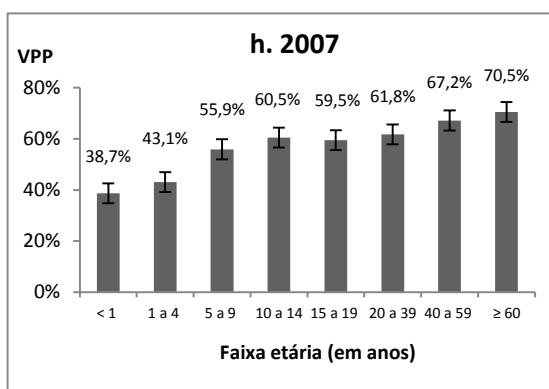
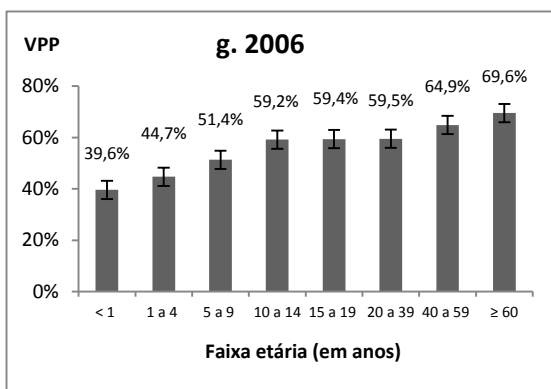
Figura 13: Valor Preditivo Positivo (%) dos casos suspeitos de dengue de acordo com o sexo do paciente, Brasil, 2000 a 2010.



A análise dos dados evidenciou um padrão de aumento do VPP de acordo com a faixa etária. De modo geral, pacientes com mais de 40 anos de idade apresentaram os maiores VPP em todo o período analisado, atingindo 76,4% entre pacientes com 60 anos ou mais no ano de 2010. Crianças com menos de um ano de idade apresentaram os menores VPP, chegando ao mínimo de 22,6% no ano de 2004 (Figura 14).

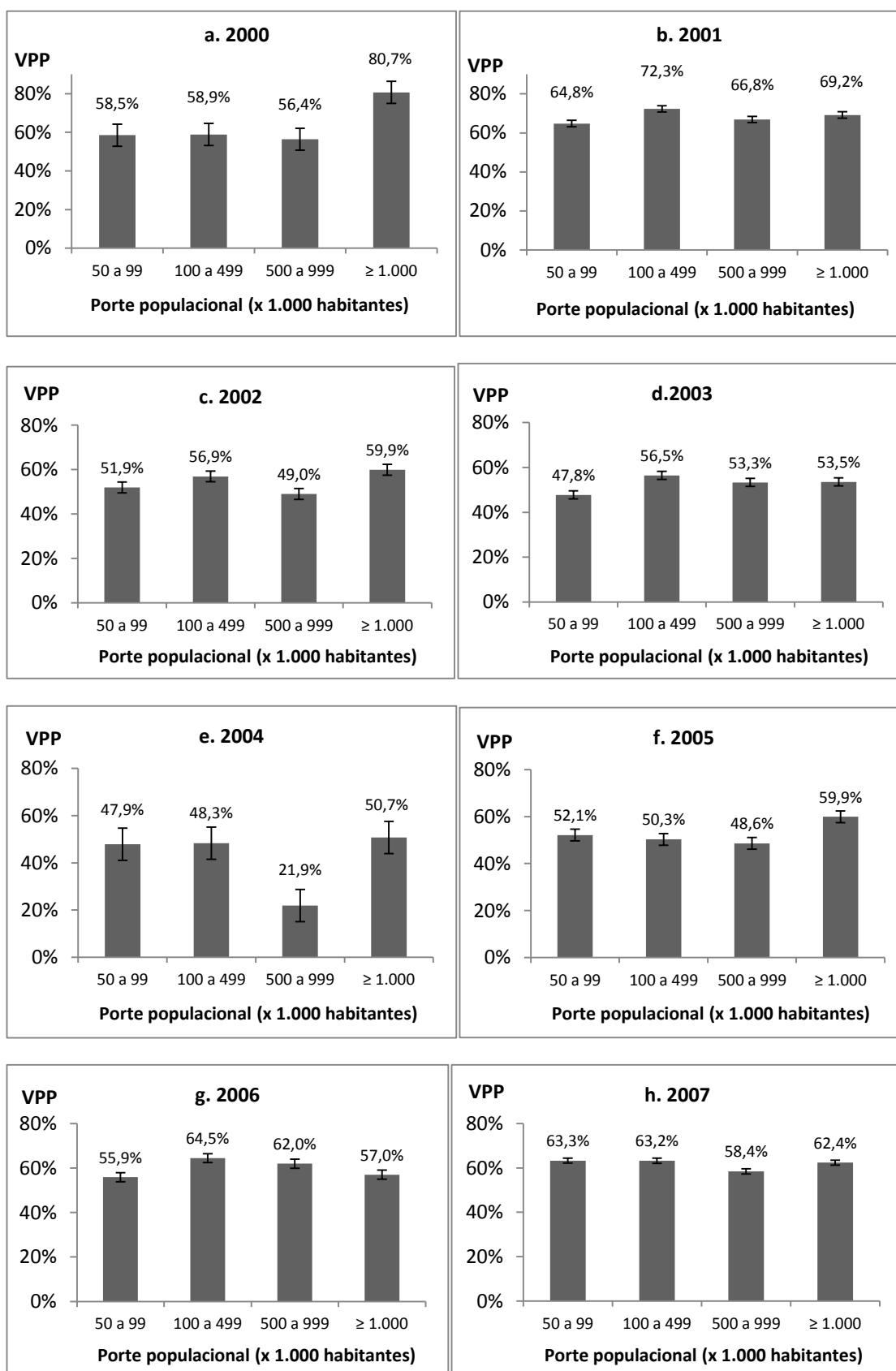
Figura 14: Valor Preditivo Positivo (%) dos casos suspeitos de dengue de acordo com a faixa etária do paciente, Brasil, 2000 a 2010.

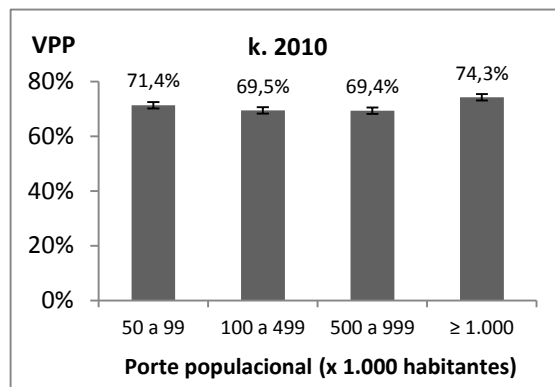
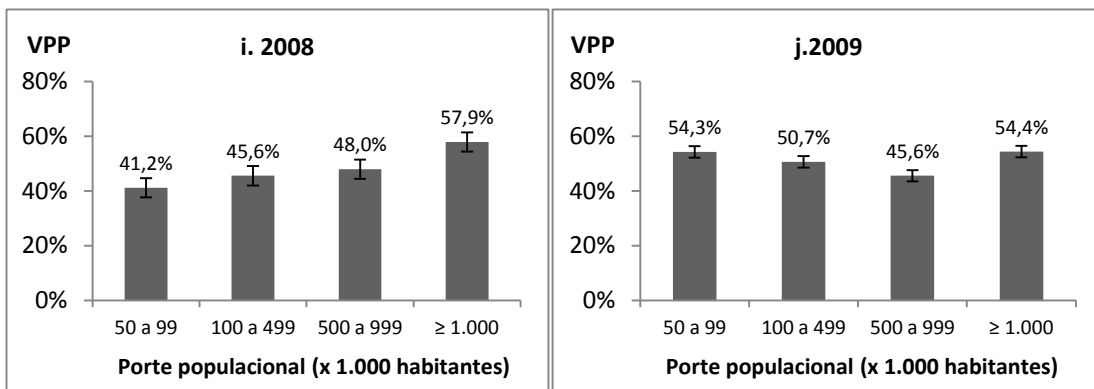




Considerando o porte populacional, apesar do VPP observado de 80,7% em municípios do Grupo 4 em 2000, em geral, os valores observados foram semelhantes em todas as categorias ao longo do período de estudo. O menor valor apresentado foi de 21,9% em municípios do Grupo 3 em 2004 (Figura 15).

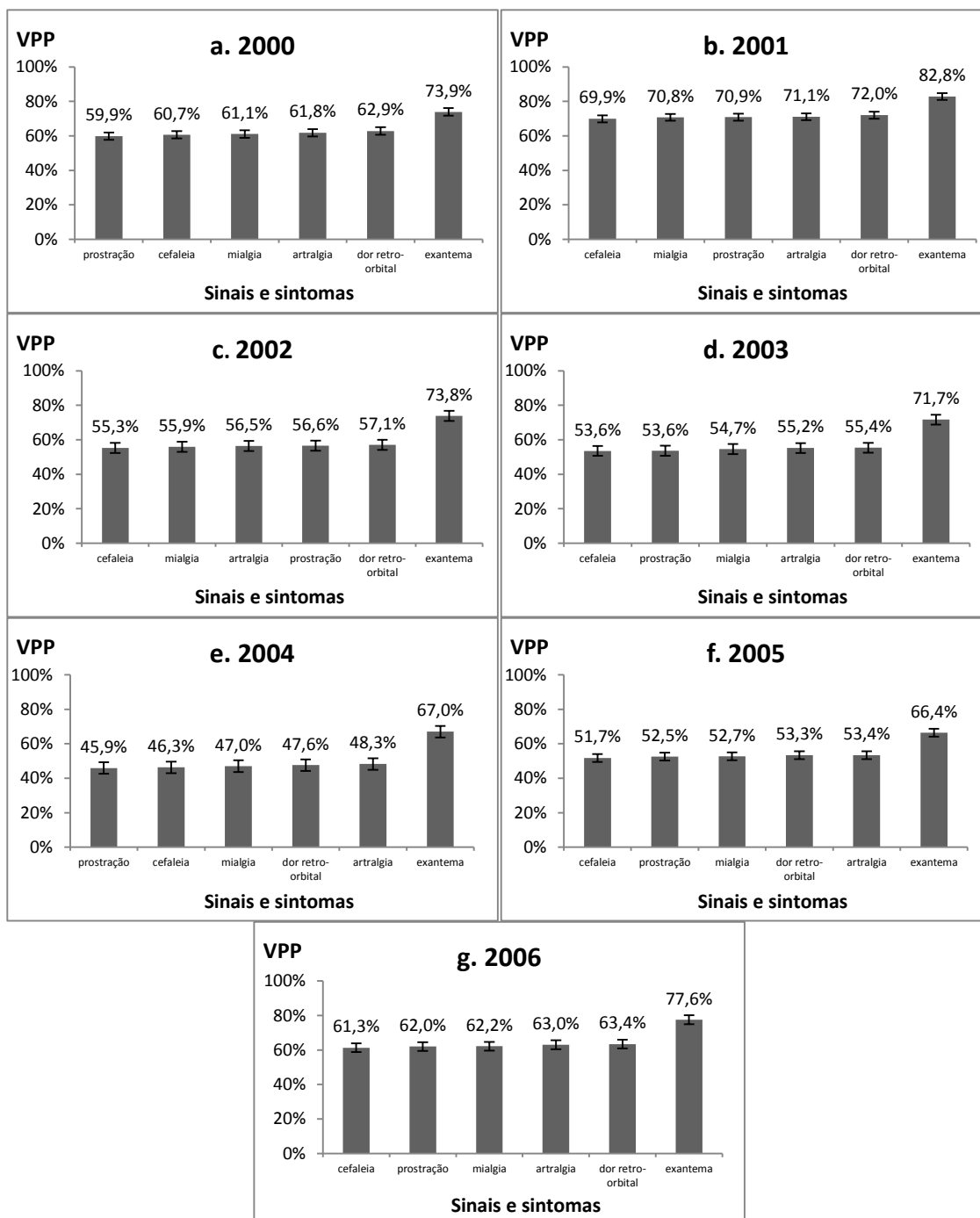
Figura 15: Valor Preditivo Positivo (%) dos casos suspeitos de dengue de acordo com o porte populacional dos municípios de residência, Brasil, 2000 a 2010.





Em relação aos sinais e sintomas dos casos notificados de dengue, a análise isolada dos mesmos evidenciou que o exantema foi o que apresentou VPP mais elevado em todos os anos analisados, variando de 66,4% em 2005 a 82,8% em 2001 (Figura 16). Os demais sintomas apresentaram valores semelhantes, embora a dor retro-orbital tenha apresentado o segundo valor mais elevado em cinco dos sete anos avaliados.

Figura 16: Valor Preditivo Positivo (%) dos casos suspeitos de dengue de acordo com os sinais e sintomas da suspeita clínica, Brasil, 2000 a 2006.



A Figura 17 mostra o VPP de acordo com o número de sintomas apresentados pelos pacientes. O VPP apresentou valores crescentes de acordo com o número de sintomas diagnosticados no momento da notificação, ou seja, a cada incremento de um sintoma, aumentou a probabilidade de confirmação da suspeita clínica em função de um

diagnóstico mais específico para dengue, variando de 67,1% (2005) a 84,4% (2001) para seis sintomas.

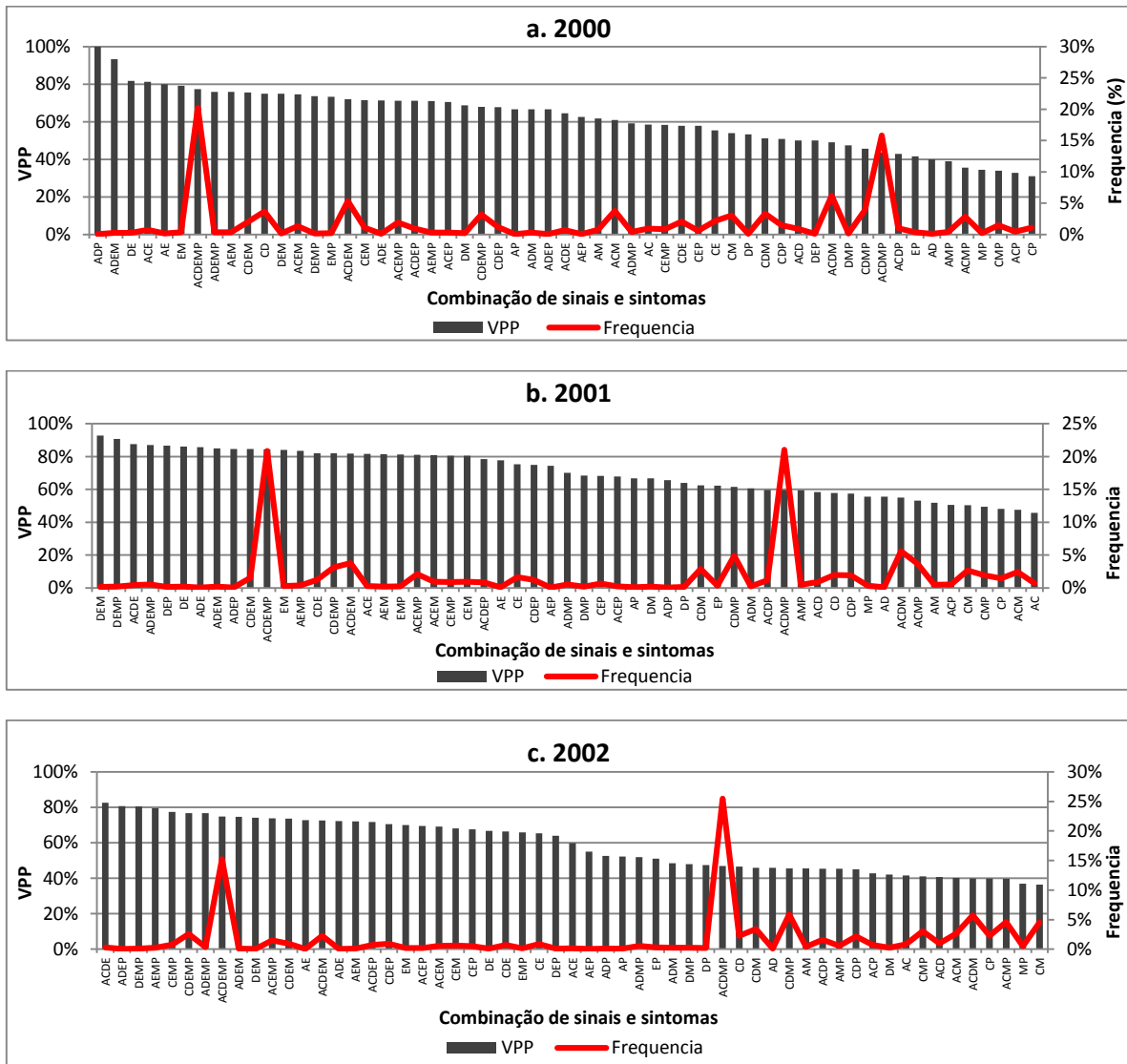
Figura 17: Valor Preditivo Positivo (%) dos casos suspeitos de dengue conforme o número de sinais e sintomas, Brasil, 2000 a 2006.

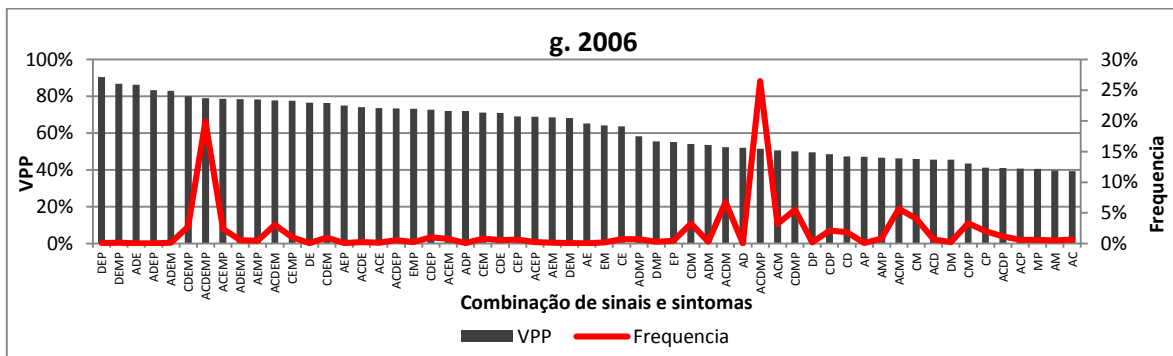
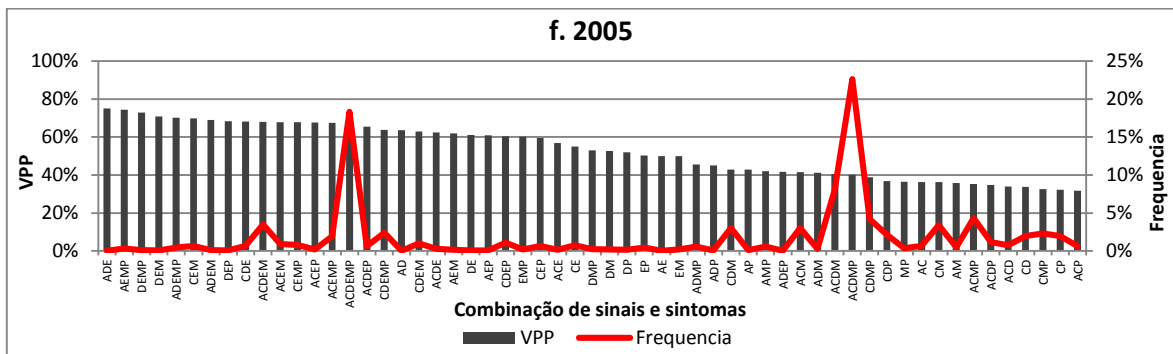
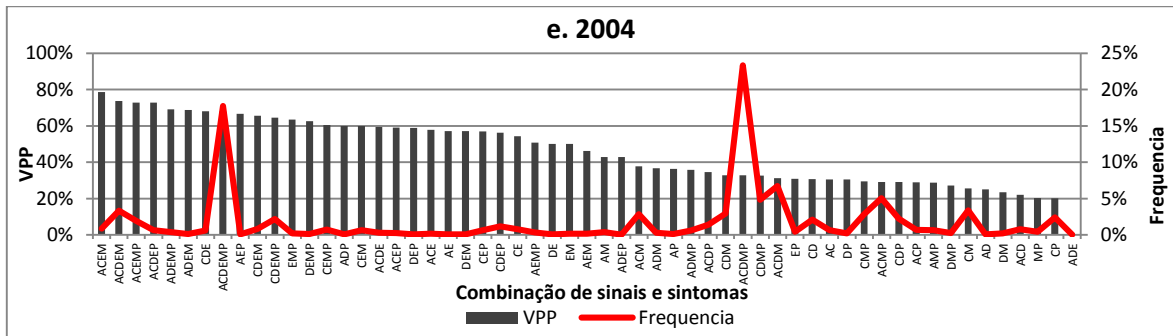
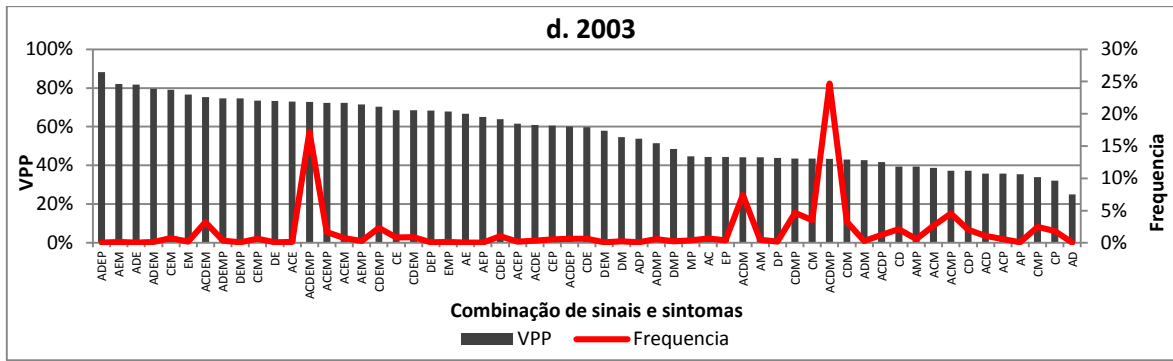


Quanto às combinações de sinais e sintomas, os VPP da suspeita clínica foram mais altos em pacientes que apresentavam no mínimo quatro sintomas no momento da notificação; essas combinações variaram entre os anos analisados e o exantema (E) esteve presente na maioria delas (Figura 18).

A combinação mais frequente em todos os anos analisados, exceto em 2000, foi aquela com cinco sintomas: artralgia, cefaleia, dor retro-orbital, mialgia e prostração (ACDMP), em torno de 20% a 30% do total dos casos. Embora, ACDMP tenha sido a combinação mais frequente, não estava entre as combinações que tiveram VPP mais elevados (Figura 18).

Figura 18: Valor Preditivo Positivo (%) dos casos suspeitos de dengue conforme a combinação entre os sinais e sintomas (artralgia, cefaleia, dor retro-orbital, exantema, mialgia e prostração), Brasil, 2000 a 2006*.





* A = artralgia; C = cefaleia; D = dor retro-orbital; E = exantema; M = mialgia; P = prostração.

6 DISCUSSÃO

O sistema de vigilância em dengue no Brasil preconiza que todos os casos suspeitos devem ser notificados de forma compulsória. Dessa forma, os resultados observados neste trabalho permitiram uma revisão ampla e representativa dos VPP da suspeita clínica de dengue, com avaliação de aproximadamente 800 mil casos entre 2000 e 2010.

O VPP é importante porque baixos valores podem significar que estão sendo investigados casos falso-positivos ou surtos equivocadamente identificados, portanto, propiciaria desperdício de recursos. Notificação de casos falso-positivos pode conduzir a intervenções desnecessárias, e surtos falsamente identificados podem conduzir a investigações dispendiosas e preocupação imprópria na população sob vigilância. Por outro lado, um VPP maior permite aos gestores em saúde pública priorizar recursos com mais precisão para medidas de prevenção e controle (CDC 2001).

De forma contínua, o Sistema de Vigilância em Dengue permite avaliar padrões de ocorrências distintos, o que proporcionou a caracterização dos casos notificados de dengue em períodos epidêmicos e não epidêmicos para cada município ao longo dos anos analisados. Conforme esperado, os maiores VPP foram observados durante as semanas epidêmicas, refletindo a maior probabilidade de se encontrar um caso verdadeiramente positivo.

Em cenários de epidemia expressiva como em 2010, foi observado alto VPP (70,8%), assim como nos anos com menor incidência de dengue, e.g. 2004, foram encontrados VPP menores (46%). Nos anos epidêmicos de 2002 e 2008 não foram observados VPP altos e anos com menor incidência da doença (2000 e 2001) apresentaram VPP maiores que o esperado.

Fortalecer um atributo de sistema pode afetar outro atributo de maior prioridade. Esforços para melhorar VPP, sensibilidade, representatividade, oportunidade, e estabilidade podem aumentar o custo de um sistema de vigilância. Quando sensibilidade e VPP se aproximam de 100%, provavelmente, o sistema de vigilância se torna mais representativo da população quanto ao evento referido. Porém, com o aumento de

sensibilidade, VPP pode diminuir. Esforços para aumentar sensibilidade e VPP podem aumentar a complexidade de um sistema de vigilância, diminuindo consideravelmente sua aceitabilidade, oportunidade e flexibilidade (CDC 2001).

Estudos sobre a qualidade do sistema de informações também ajudam a questionar a validade dos instrumentos de coleta de dados/investigação utilizados para vigilância e análise, podendo contribuir para avaliar melhor o perfil de morbidade da doença (Toledo et al. 2006).

Muitos casos foram excluídos deste estudo por falta de informação adequada no momento da realização do exame sorológico ou durante a digitação dos dados. Por exemplo, no Sinan-Windows 17,8% (133.282/748.336) dos casos com data de coleta no período adequado não tiveram dados registrados quanto ao resultado do exame sorológico. Já no período com vigência do Sinan-NET, esse número caiu para 3,7% (38.618/1.046.326). Provavelmente, a capacitação dos trabalhadores envolvidos com o Sistema de Vigilância da Dengue e com o Sinan tenha sido deficitária entre 2000 e 2006, mesmo que em contrapartida o número de casos tenha aumentado consideravelmente entre 2007 e 2010.

A partir de 2007, a mudança no sistema de vigilância levou à exclusão de algumas variáveis relacionadas à presença de sinais e sintomas da FII. Os resultados mostraram que essas alterações não comprometeram a detecção dos casos confirmados de dengue e a análise do VPP da suspeita clínica, chegando a atingir o valor máximo de 70,8% para o ano de 2010.

De acordo com o esperado, não foi observada diferença de VPP entre os sexos.

Foi constatada uma redução do VPP em pacientes abaixo de dez anos de idade para todos os anos observados. Os sintomas indiferenciados em crianças são frequentemente caracterizados por choro persistente, apatia, sonolência, recusa da alimentação, vômito, diarreia ou fezes amolecidas, o que dificulta o diagnóstico clínico da dengue, podendo ser confundida com outros quadros infecciosos febris, próprios dessa faixa etária (Brasil 2007a).

Em um estudo realizado em Belo Horizonte, entre 2002 e 2003, os resultados indicaram a dificuldade para diferenciar clinicamente a dengue de outras doenças febris da infância, demonstrando a pouca utilidade do critério de caso suspeito adotado pelo Ministério da Saúde, principalmente nas crianças menores de cinco anos (Rodrigues et al. 2005).

Em Niterói-RJ, foi realizado um estudo entre 1998 e 2006 com 223 crianças acometidas por doença febril indiferenciada, das quais 43% tiveram confirmação de herpes. Infecção primária por herpes pode provocar febre com manifestação súbita de exantema em 30% das crianças até quatro anos de idade (Vianna et al. 2008).

No norte da Índia, outro estudo mostrou que apenas 18% das crianças entre seis meses e doze anos de idade com doença febril aguda indiferenciada apresentaram exame sorológico positivo para dengue. Malária e febre tifoide, próprias daquela região, foram citadas como possíveis diagnósticos diferenciais entre os pacientes com exames negativos para dengue (Kumar et al. 2009).

Este mesmo cenário foi evidenciado em um estudo realizado nas Filipinas em que a doença febril aguda indiferenciada foi causada por vírus da dengue em apenas 11% das 353 crianças analisadas (Capeding et al. 2010).

Na Tailândia, entre os casos de febre indiferenciada e sorologia negativa para dengue, 19% tiveram confirmação de leptospirose em crianças hospitalizadas durante estações chuvosas (Libraty et al. 2007).

Por outro lado, baixos VPP da suspeita clínica de dengue em crianças podem decorrer de resultados sorológicos falso-negativos devido a uma resposta IgM variável, mesmo no período de coleta recomendado entre o sexto e o trigésimo dia após os primeiros sintomas.

Alguns casos mostraram uma janela potencialmente estreita de soropositividade de IgM em infecções primárias infantis por DENV. Foram encontrados resultados falso-negativos até o 13º dia após os primeiros sintomas, e em um outro caso a sorologia positiva foi confirmada no 11º dia após os primeiros sintomas, mas seis dias depois houve uma queda nos níveis de IgM abaixo do limite de corte para soropositividade (Capeding et al. 2010).

Os níveis de IgM são significativamente mais baixos em infecções secundárias e, assim, durante essa fase, algumas reações anti-IgM falso-negativas podem ser observadas (CDC 2011). Quando um teste MAC-ELISA é dado como “não-reativo” no início do quadro clínico, deve ser confirmado com uma segunda amostra pareada, colhida com sete a 21 dias de intervalo (Ministério da Saúde 2003).

A partir de 2008, houve uma importante modificação no padrão de ocorrência da dengue, quando foi observado um aumento acentuado do número de casos e da gravidade da doença entre crianças, evidenciado pelo aumento nas taxas de internações

(Brasil 2011b). Este fato não contribuiu para aumentar o VPP nas faixas etárias inferiores.

Quanto ao porte populacional, esperava-se que municípios maiores apresentassem VPP superiores nos períodos epidêmicos, já que possuem infraestrutura técnica e logística mais adequada para notificação, diagnóstico e realização de exames confirmatórios, além de cursarem com epidemias mais expressivas. Municípios com mais de um milhão de habitantes apresentaram VPP maior que os demais somente em quatro dos onze anos analisados.

O monitoramento da circulação viral com identificação das características genéticas dos sorotipos distintos passou a ser uma ferramenta imprescindível na vigilância epidemiológica da dengue, uma vez que tem demonstrado ser um fator importante para determinar a magnitude e gravidade das epidemias (Teixeira et al. 2005).

Ao longo da década, diferentes sorotipos predominaram no país: DEN-1 em 2000 e 2001, DEN-3 entre 2002 e 2006; DEN-2 entre 2007 e 2009 e DEN-1 em 2010 (Brasil 2010b, 2011b). Essas diferenças, aparentemente, não levaram a grandes mudanças quanto ao VPP da suspeita clínica de dengue. Contudo, os maiores valores de VPP 70,2% (2001) e 70,8% (2010) foram observados durante o predomínio do sorotipo DEN-1.

Atualmente o sistema de vigilância brasileiro utiliza a classificação de dengue em que agrupa os casos sintomáticos em: DC, FHD/SCD e os casos graves que não cumprem os critérios de FHD são classificados como DCC. Em função da expansão geográfica e demográfica da dengue e de falhas na identificação de uma proporção significativa de casos graves, a partir de 2009 a OMS propôs a utilização da nova classificação de doença em 1) dengue sem sinais de alerta, 2) dengue com sinais de alerta e 3) dengue grave (Srikiatkachorn et al. 2011).

Com o objetivo de melhorar o manejo clínico e reduzir a mortalidade por dengue, é fundamental que a detecção dos casos seja a mais precoce e sensível possível. Para isso, o Ministério da Saúde tornou a notificação da dengue imediata, e assim melhorou a sensibilidade da suspeita clínica. Foi possível uma detecção satisfatória de casos de dengue caracterizados por febre e uma combinação de dois sintomas inespecíficos, como por exemplo, cefaleia e mialgia, quando o VPP variou de 25% a 54% no período estudado (Figura 18). Do ponto de vista clínico, a combinação entre

sinais e sintomas mais frequentes e com maiores VPP devem alertar o profissional sobre uma melhor conduta no manejo clínico do paciente com suspeita de dengue.

Por outro lado, foi possível observar neste estudo que de modo geral aproximadamente 30% a 40% dos casos analisados não foram confirmados laboratorialmente como dengue. Uma das limitações de um sistema de vigilância passivo é a ocorrência de supernotificação na vigência de epidemias, o que leva a notificação de casos falso-positivos pelo critério clínico-epidemiológico (Serufo et al. 2000).

A adoção de novas definições e classificação dos casos de dengue é discutível, pois, impõe grandes desafios ao sistema de vigilância da dengue no Brasil, particularmente, relacionados a uma estratégia que possibilite a elaboração de novas fichas de notificação, levando-se em conta o tempo de preenchimento e o volume de registros, já que o número de casos tem sido expressivo no país (Brito 2011).

Com a adoção da nova classificação da dengue, a sensibilidade e especificidade do sistema de vigilância podem variar (Alexander et al. 2011), e conseqüentemente, provocará mudanças no VPP da suspeita clínica. Estudo realizado com crianças na Nicarágua entre 2005 e 2010 mostrou que a sensibilidade de 39% para casos graves passou a ser de 92,1% e a especificidade de 75,5% passou para 78,5%, e foi observado um VPP em torno de 67,4%, após a adoção da nova classificação da dengue (Narvaez et al. 2011). No Brasil ainda não há, até o momento, estudo publicado que tenha avaliado amplamente o VPP da suspeita clínica de dengue considerando a nova classificação proposta pela OMS.

Os sistemas de vigilância passivos, embora apresentem menor custo e maior simplicidade, possuem a desvantagem de serem mais vulneráveis à subnotificação, portanto, menos representativos, apresentando maior dificuldade na padronização da definição de caso, além de favorecerem o aumento da notificação de casos falso-positivos (Waldman 1998a).

A família *Flaviviridae* contém quase 70 vírus, incluindo aqueles causadores de febre amarela e de encefalites graves, que podem gerar reações cruzadas nos testes sorológicos, particularmente no método ELISA para IgM e IgG (Rigau-Perez et al. 1998; Wichmann & Jelinek 2004). Podem surgir então resultados falso-positivos, principalmente em regiões onde há co-circulação de múltiplas flavivirose. Alguns testes também mostraram reatividade não específica em soro de pacientes com malária e leptospirose (Guzmán 2011).

No Equador, dentre várias etiologias diagnosticadas em pacientes com doença febril aguda indiferenciada, as principais foram leptospirose (14,7%) e malária (12,8%). A dengue foi identificada em apenas 5,3% dos casos (Manock et al. 2009).

Em um estudo realizado em Brasília entre janeiro e março de 2008, 127 pacientes com suspeita clínica de dengue e sorologia negativa tiveram confirmação de leptospirose em 13,9% e rubéola em 3,9% dos casos com doença febril aguda (Silva & Evangelista 2010).

A leptospirose pode apresentar alguns sintomas muito semelhantes com os da dengue, que incluem cefaleia, mialgia, náusea e vômito, além de ser endêmica no Brasil em todas as regiões e poder se tornar epidêmica durante os períodos chuvosos, com circulação concomitante dos patógenos (Souza et al. 2011). Vários estudos têm mostrado a dificuldade para se distinguir clinicamente leptospirose de dengue sem confirmação laboratorial (Levett et al. 2000; Flannery et al. 2001; Bruce et al. 2005).

No Brasil, há relatos de que a confusão diagnóstica entre os primeiros sintomas de leptospirose e dengue podem ter provocado altas taxas de mortalidade observadas durante epidemias de leptospirose (Flannery et al. 2001).

No Vietnã entre 2001 e 2006, após confirmação sorológica, a dengue configurou apenas 19,7% dos casos com febre aguda indefinida (Thai et al. 2010).

A identificação etiológica de quadros febris e exantemáticos na Venezuela mostraram que a dengue foi a principal causa em 40% dos casos no fim dos anos noventa, e a rubéola foi a segunda maior causa com 21% de prevalência (León et al. 2004). Clinicamente não há como diferenciar dengue e rubéola na fase aguda (Bustos et al. 1990). Entretanto, as campanhas nacionais de imunização têm favorecido a eliminação de rubéola e sarampo (Moraes et al. 2011), reduzindo o risco de ocorrer diagnóstico clínico equivocado.

Outras doenças exantemáticas podem fazer diagnóstico diferencial com dengue, embora o exantema tenha apresentado os maiores VPP em todos os anos analisados. De acordo com uma avaliação feita em Campinas-SP entre 2003 e 2004 com pacientes abaixo de 40 anos, a doença febril exantemática pode ser causada principalmente por vírus do herpes humano (60%) e vírus Epstein-Barr (12,7%) (Moraes et al. 2011).

A rotina de vigilância no país preconiza a confirmação através de exames laboratoriais de todos os casos notificados em períodos não epidêmicos. Mas durante surtos e epidemias, é utilizado critério clínico-epidemiológico e em apenas 10% dos casos são realizados exames confirmatórios, exceto nos casos iniciais (Brasil 2011b).

Dessa forma, os valores encontrados representam o mínimo observado, uma vez que apenas uma pequena proporção de pacientes teve acesso ao exame laboratorial específico, além de existirem resultados de sorologia falso-negativos e dados inconsistentes e incompletos. A confiabilidade dos resultados dos testes laboratoriais depende do cuidado durante a coleta, manuseio, acondicionamento e envio de amostras.

O sistema de vigilância deve ser capaz de prever epidemias e gerar alertas precoces para direcionar medidas que visem à interrupção da cadeia de transmissão e prevenção de novos casos da doença. Portanto, torna-se necessário investigar as potenciais doenças que fazem diagnóstico diferencial com dengue, de modo a ampliar a capacidade de predição do sistema de vigilância.

7 LIMITAÇÕES

Ao avaliarmos o sistema de vigilância da dengue, possíveis vieses de seleção e de resultado podem ter ocorrido em função do uso de bases de dados secundárias obtidas de fontes passivas de notificação. Essas fontes registram somente os casos sintomáticos da doença e, dentre esses, os que procuraram assistência médica, os quais representam a parte visível do fenômeno, havendo um contingente variável de infecções oligo ou assintomáticas por dengue e, conseqüentemente, não detectadas.

A utilização desses dados secundários também reflete as condições técnico-operacionais do sistema de vigilância epidemiológica na capacidade de detectar, notificar, investigar e confirmar os casos de dengue. Muitos casos não preencheram os critérios de inclusão para este estudo em função de dados faltantes ou inválidos, o que pode ter influenciado nos resultados da análise do VPP. Municípios com melhores estruturas de vigilância ou que possuem corpo técnico mais capacitado podem produzir dados com melhor qualidade ou com menores índices de sub-registro.

Mesmo que a coleta de dados tenha sido realizada por instrumento padronizado, não se pode assegurar que o mesmo foi preenchido de forma homogênea. Tal fato pode ocasionar erros na aferição das variáveis em estudo e levar a uma distorção das estimativas de efeito, caracterizando assim um possível viés de informação.

Outra potencial limitação é o fato de observarmos reduções no número de casos notificados nas últimas semanas do ano e durante os feriados prolongados, sugerindo um aumento de subnotificação em virtude da redução na procura das unidades de saúde pelos pacientes e do número reduzido de profissionais para atendimento nesses períodos.

8 CONCLUSÃO

No período analisado, o sistema de vigilância nacional apresentou, de modo geral, altos VPP da suspeita clínica de dengue nos períodos epidêmicos, variando de acordo com a incidência da doença. Entretanto, resultados não esperados também foram observados, com um dos anos epidêmicos apresentando baixo VPP e um ano de baixa incidência com VPP elevado. A exclusão de variáveis com informação de sinais e sintomas no Sinan-NET parece não ter influenciado negativamente os VPP no período de 2007 a 2010.

De acordo com o sexo do paciente, o VPP apresentou um padrão de ocorrência semelhante em todos os anos analisados, acompanhando os valores observados na análise global, sem apresentar diferenças entre os gêneros. Quanto à idade dos pacientes, houve um padrão semelhante de aumento do VPP em todos os anos, com valores inferiores nas faixas etárias menores e VPP maiores entre adultos. Em geral, os VPPs observados foram semelhantes em todas as categorias de municípios de residência do paciente.

A análise isolada dos sinais e sintomas demonstrou que o exantema foi o que apresentou VPP mais elevado entre 2000 e 2006. Quanto ao número de sinais e sintomas, o VPP foi crescente, refletindo o aumento da probabilidade de confirmação da suspeita clínica em função de um diagnóstico mais específico para dengue na medida em que se acrescentam sintomas. Em relação às combinações de sinais e sintomas, o VPP variou de um ano para outro, contudo, evidenciou a presença comum de exantema na maioria das combinações com VPPs mais elevados. A combinação de artralgia, cefaleia, dor retro-orbital, mialgia e prostração foi a mais frequente, porém não apresentou VPP elevado.

Espera-se que os resultados deste estudo possam contribuir para o conhecimento da real situação do Sistema de Vigilância Epidemiológica da Dengue e para o seu aperfeiçoamento, incluindo a discussão sobre a adoção da nova definição de caso proposta pela OMS, potenciais revisões e aprimoramentos dos sistemas de informação e melhor aproveitamento de recursos financeiros, tecnológicos e humanos.

9 RECOMENDAÇÕES

O aumento de incidência da dengue observado nos últimos anos no Brasil associado aos resultados observados neste trabalho permitem recomendar uma constante avaliação da epidemiologia da doença, com aprimoramento do sistema de vigilância no país. Nesse cenário, as seguintes recomendações se impõem frente aos resultados apresentados neste estudo:

1. Divulgação dos resultados apresentados para os profissionais responsáveis pela vigilância da dengue no país.
2. Realização de cursos de capacitação para os médicos com o objetivo de se aumentar a especificidade da notificação dos casos sugestivos de dengue, com a redução da notificação de casos que não cumprem os critérios atualmente adotados pela vigilância.
3. Avaliação do impacto dessa capacitação dos médicos no Sistema de Vigilância da Dengue e avaliação dos indicadores de morbimortalidade.
4. Realização de análises semelhantes às produzidas neste estudo em nível local para identificação de possíveis melhorias a serem adotadas nesses cenários.
5. Avaliação do VPP da suspeita clínica em cenários com a adoção da nova proposta de classificação da dengue sugerida pela OMS.
6. Desenvolvimento de novos estudos sobre o diagnóstico diferencial de dengue, com avaliação da sensibilidade do sistema de vigilância e implementação de novas práticas de triagem sorológica.

REFERÊNCIAS

Alexander N, Balmaseda A, Coelho ICB, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, Jänisch T, Kroeger A, Lum LCS, Martinez E, Siqueira JB, Thuy TT, Villalobos I, Villegas E, Wills B 2011. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. *Tropical Medicine & International Health*, 16 (8), 936-948.

Alves RG 2004. *Utilidade do diagrama de controle de doenças na previsão e controle de epidemias*. Mestrado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, xvi + 116 pp.

Alves VPI 2011. *Caracterização das epidemias de dengue do Brasil, no período de 2000 a 2010*. Mestrado, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, xvii + 87 pp.

Barbosa JR 2011. *Avaliação do Sistema de Vigilância Epidemiológica da Dengue no Brasil, 2005-2009*. Mestrado, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, xiii + 61 pp.

Barreto ML, Teixeira MG 2008. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. *Estudos Avançados*, 22, 53-72.

Braga IA, Valle D 2007. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 16, 113-118.

Brasil 1996. Portaria MS/GM Nº 114, de 25 de janeiro de 1996. A Síndrome do Dengue (Dengue e Febre Hemorrágica do Dengue) passa a ser doença de notificação obrigatória em todo o Território Nacional. In Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Poder Executivo, Diário Oficial da União, Brasília - DF.

— 1997. Portaria MS/GM Nº 1.882, de 18 de dezembro de 1997. Estabelece o Piso da Atenção Básica - PAB e sua composição. In Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Poder Executivo, Diário Oficial da União, Brasília - DF.

— 2001. Plano de Intensificação das Ações de Controle da Dengue (PIACD). In Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Funasa, Brasília - DF, p. 1-123.

— 2002. Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD). In Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Funasa, Brasília - DF, p. 1-32.

— 2005. Diagnóstico rápido nos municípios para vigilância entomológica do *Aedes aegypti* no Brasil - LIRAA: metodologia para avaliação dos índices de Breteau e Predial.

In Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão, MS, Brasília - DF, p. 1-60.

— 2007a. Dengue : diagnóstico e manejo clínico – adulto e criança. In Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão, 3 ed., MS, Brasília - DF, p. 1-28.

— 2007b. Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN: normas e rotinas. In Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, 2 ed., Editora MS, Brasília - DF, p. 1-68.

— 2008. Vigilância em Saúde: dengue, esquistossomose, hanseníase, malária, tracoma e tuberculose - Cadernos de Atenção Básica Nº 21. In Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica, 2 ed., Editora MS, Brasília - DF, p. 1-196.

— 2009a. Dengue. In Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, *Guia de Vigilância Epidemiológica*, 7 ed., Editora MS, Brasília - DF, p. 1-21.

— 2009b. Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue. In Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, MS, Brasília - DF, p. 1-160.

— 2009c. Procedimentos técnicos e avaliação de sistemas de Vigilância Epidemiológica. In Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, *Guia de Vigilância Epidemiológica*, Editora MS, Brasília - DF, p. 17-27.

— 2010a. Nota Técnica N.º 03/2010 GT-SINAN/CIEVS/DEVEP/SVS/MS, CGPNCD/DEVEP/SVS/MS, CDESS/CGAM/DATASUS/MS e DEVEP/SVS/MS. Implantação do Sinan *on line*. In Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Brasília, p. 1-11.

— 2010b. Saúde Brasil 2009: Uma análise da situação de saúde e da agenda nacional e internacional de prioridades em saúde. In Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação de Saúde, Editora MS, Brasília - DF, p. 241-256.

— 2011a. Portaria MS/GM Nº 104, de 25 de janeiro de 2011. Define as terminologias adotadas em legislação nacional, conforme o disposto no Regulamento Sanitário Internacional 2005 (RSI 2005), a relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional e estabelece fluxo, critérios, responsabilidades e atribuições aos profissionais e serviços de saúde. In Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Poder Executivo, Diário Oficial da União, Brasília - DF.

— 2011b. Saúde Brasil 2010: Uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde In Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação em Saúde, *Dengue no Brasil: tendências e mudanças na epidemiologia, com ênfase nas epidemias de 2008 e 2010*, Editora MS, Brasília - DF, p. 157-171.

Brito ACA 2011. Avaliação da nova classificação de casos de dengue a partir dos dados do Sistema de Vigilância da doença no Brasil. In *IPTSP*, UFG, Goiânia, p. 92.

Bruce MG, Sanders EJ, Leake JAD, Zaidel O, Bragg SL, Aye T, Shutt KA, Deseda CC, Rigau-Perez JG, Tappero JW, Perkins BA, Spiegel RA, Ashford DA 2005. Leptospirosis among patients presenting with dengue-like illness in Puerto Rico. *Acta Trop*, 96, 36-46.

Bustos J, Hamdan A, Lorono MA, Montero MT, Gómez B 1990. Serologically proven acute rubella infection in patients with clinical diagnosis of dengue. *Epidemiol Infect*, 104, 297-302.

Camara FP, Theophilo RLG, Santos GT, Pereira SRFG, Camara DCP, de Matos RRC 2007. Regional and dynamics characteristics of dengue in Brazil: a retrospective study. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 40 (2), 192-196.

Capeding RZ, Brion JD, Caponpon MM, Gibbons RV, Jarman RG, Yoon I-K, Libraty DH 2010. The incidence, characteristics, and presentation of dengue virus infections during infancy. *Am J Trop Med Hyg*, 82 (2), 330-336.

Carroll ID, Toovey S, Van Gompel A 2007. Dengue fever and pregnancy - a review and comment. *Travel Med Infect Dis*, 5 (3), 183-188.

CDC 2001. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group. *MMWR Recomm Rep*, 50 (RR-13), 1-35; quiz CE31-37.

—. Laboratory Guidance and Diagnostic Testing [homepage on the Internet], Atlanta - USA: Centers for Disease Control and Prevention 2011. Dengue. Available from: <http://www.cdc.gov/dengue/clinicalLab/laboratory.html>.

Claro LBL, Tomassini HCB, Rosa MLG 2004. Prevenção e controle do dengue: uma revisão de estudos sobre conhecimentos, crenças e práticas da população. *Cadernos de Saúde Pública*, 20, 1447-1457.

DATASUS. DENGUE - Notificações registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan - Período: 2001 a 2006 [homepage on the Internet], Brasília - DF: Ministério da Saúde, DATASUS; 2011a. Available from: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinan/dengue/bases/denguebr.def>.

———. DENGUE - Notificações registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan - Período: 2007 a 2011 [homepage on the Internet], Brasília - DF: Ministério da Saúde, DATASUS; 2011b. Available from: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinannet/dengue/bases/denguebrnet.def>

De Paula SO, Fonseca BAL 2004. Dengue: a review of the laboratory tests a clinician must know to achieve a correct diagnosis. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 8 (6), 390-398.

Figueiredo LTM 1999. Patogenia das infecções pelos vírus do dengue. *Medicina, Ribeirão Preto*, 32, 15-20.

Flannery B, Pereira MM, Velloso LF, Carvalho CC, Codes LG, Orrico GS, Dourado CM, Riley LW, Reis MG, Ko AI 2001. Referral pattern of leptospirosis cases during a large urban epidemic of dengue. *Am J Trop Med Hyg*, 65 (5), 657-663.

Fonseca BAL, Figueiredo LTM 2010. Dengue. In Roberto Focaccia, *Tratado de Infectologia*, 4 ed., Atheneu, Rio de Janeiro, p. 397-410.

Gubler DJ 2002. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends Microbiol*, 10 (2), 100-103.

Guilarde AO, Turchi MD, Siqueira-Jr JB, Feres VC, Rocha B, Levi JE, Souza VA, Boas LS, Pannuti CS, Martelli CM 2008. Dengue and dengue hemorrhagic fever among adults: clinical outcomes related to viremia, serotypes, and antibody response. *J Infect Dis*, 197 (6), 817-824.

Guzmán MG 2011. Dengue vaccines: new developments. *Drug Future*, 36 (1), 45-62.

Guzmán MG, García G, Kourí G 2006. El dengue y el dengue hemorrágico: prioridades de investigación. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 19 (3), 204-215.

Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Gubler DJ, Hunsperger E, Kroeger A, Margolis HS, Martinez E, Nathan MB, Pelegrino JL, Simmons C, Yoksan S, Peeling RW 2010. Dengue: a continuing global threat. *Nat Rev Micro*, 8 (12), S7-16.

Halstead SB 2006. Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ? *Revista Panamericana de Salud Pública*, 20 (6), 407-415.

Harris E, Videia E, Pérez L, Sandoval E, Téllez Y, Pérez ML, Cuadra R, Rocha J, Idiaquez W, Alonso RE, Delgado MA, Campo LA, Acevedo F, Gonzalez A, Amador JJ, Balmaseda A 2000. Clinical, epidemiologic, and virologic features of dengue in the 1998 epidemic in Nicaragua. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 63 (1), 5-11.

Hesse RR 2007. Dengue virus evolution and virulence models. *Clinical Infectious Diseases*, 44 (11), 1462-1466.

Hung NT, Lan NT, Lei H-Y, Lin Y-S, Lien LB, Huang K-J, Lin C-F, Ha DQ, Huong VTQ, My LT, Yeh T-M, Huang J-H, Liu C-C, Halstead SB 2005. Association between sex, nutritional status, severity of dengue hemorrhagic fever, and immune status in infants with dengue hemorrhagic fever. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 72 (4), 370-374.

IBGE. IBGE. Séries estatísticas [homepage on the Internet]: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2011. Available from: <http://seriesestatisticas.ibge.gov.br/series.aspx?vcodigo=CD90&t=populacao-recenseada-residente-e-presente>.

Innis B, Nisalak A, Nimmannitya S, Kusalerdchariya S, Chongswasdi V, Suntayakorn S, Puttisri P, Hoke CH 1989. An enzyme-linked immunosorbent assay to characterize dengue infections where dengue and Japanese encephalitis co-circulate. *Am J Trop Med Hyg*, 40 (4), 418-427.

Kourí G 2006. El dengue, un problema creciente de salud en las Américas. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 19 (3), 143-145.

Kovats RS 2000. *El Niño* and human health. *Bulletin World Health Organization*, 78 (9), 1127-1135.

Kumar R, Tripathi P, Tripathi S, Kanodia A, Pant S, Venkatesh V 2009. Prevalence and clinical differentiation of dengue fever in children in northern India. *Infection*, 36 (5), 444-449.

Laguardia J, Domingues CMA, Carvalho C, Lauerman CR, Macário E, Glatt R 2004. Sistema de informação de agravos de notificação em saúde (Sinan): desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 13, 135-146.

León LC, Estévez J, Castillo FM, Callejas D, Echevarría JM 2004. Laboratory diagnosis of patients with exanthematic or febrile syndromes occurring in the Zulia State, Venezuela, during 1998. *Rev Med Chil*, 132, 1078-1084.

Levett PN, Branch SL, Edwards CN 2000. Detection of dengue infection in patients investigated for leptospirosis in Barbados. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 62 (1), 112-114.

Libraty DH, Myint KSA, Murray CK, Gibbons RV, Mammen MP, Endy TP, Li W, Vaughn DW, Nisalak A, Kalayanaroj S, Hoshenthal DR, Green S, Rothman AL, Ennis FA 2007. A comparative study of leptospirosis and dengue in Thai children. *PLoS Negl Trop Dis*, 1 (3), 1 - 7 (e111).

Manock SR, Jacobsen KH, Bravo NB, Russell KL, Negrete M, Olson JG, Sanchez JL, Blair PJ, Smalligan RD, Quist BK, Espin JF, Espinoza WR, MacCormick F, Fleming LC, Kochel T 2009. Etiology of acute undifferentiated febrile illness in the Amazon basin of Ecuador. *Am J Trop Med Hyg*, 81 (1), 146-151.

Medeiros LCC, Castilho CAR, Braga C, de Souza WV, Regis L, Monteiro AMV 2011. Modeling the dynamic transmission of dengue fever: investigating disease persistence. *PLoS Negl Trop Dis*, 5 (1), 1-14 (e942).

Mendoza M. Extraíndo Métricas em Projetos de Tecnologia de Informação [homepage on the Internet], Paraná: 2008. Available from: <http://www.linhadecodigo.com.br/artigo/1988/Extraíndo-M%C3%A9tricas-em-Projetos-de-Tecnologia-de-Infoma%C3%A7%C3%A3o.aspx>.

Ministério da Saúde 2003. Projeto de avaliação comparativa dos produtos para uso diagnóstico "in vitro" para dengue. In ANVISA, Gerência-Geral de Laboratórios de Saúde Pública - GGLAS, Unidade de Tecnovigilância - UTVIG/GGSPS, Brasília - DF, p. 1-53.

———. Informe Epidemiológico da Dengue: análise de situação e tendências - 2010 [homepage on the Internet], Brasília - DF: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Dengue; 2010. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_dengue_se_26_final_11_8_10.pdf.

———. Balanço Dengue - Semana Epidemiológica 1 a 26 de 2011 [homepage on the Internet], Brasília - DF: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Dengue; 2011. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_dengue_072011.pdf.

Moraes JC, Toscano CM, Barros ENC, Kemp B, Lievano F, Jacobson S, Afonso AMS, Strebel PM, Cairns KL 2011. Etiologies of rash and fever illnesses in Campinas, Brazil. *J Infect Dis*, 204 (Suppl 2), S627-S636.

Narvaez F, Gutierrez G, Pérez MA, Elizondo D, Nuñez A, Balmaseda A, Harris E 2011. Evaluation of the traditional and revised WHO classifications of dengue disease severity. *PLoS Negl Trop Dis*, 5 (11), e1397.

Nogueira RM, Miagostovich MP, Schatzmayr HG, dos Santos FB, de Araujo ES, de Filippis AM, de Souza RV, Zagne SM, Nicolai C, Baran M, Teixeira Filho G 1999. Dengue in the State of Rio de Janeiro, Brazil, 1986-1998. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 94 (3), 297-304.

Nogueira RMR, Eppinghaus ALF 2011. Dengue virus type 4 arrives in the state of Rio de Janeiro: a challenge for epidemiological surveillance and control. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 106 (3), 255-256.

Ooi EE, Goh KT, Gubler DJ 2006. Dengue prevention and 35 years of vector control in Singapore. *Emerg Infect Dis*, 12 (6), 887-893.

PAHO. 2008: Number of Reported Cases of Dengue & Dengue Hemorrhagic Fever (DHF), Region of the Americas (by country and subregion) [homepage on the Internet]: Pan American Health Organization; 2009. Available from: <http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/dengue-cases-2008.htm>.

PAHO, FUNASA/CENEPI. *Métodos de investigação epidemiológica em doenças transmissíveis*. 2 ed. Vol. I, Goiânia - GO, v + 129 pp.

Penna GO, Domingues CM, Siqueira Jr JB, Elkhoury AN, Cechinel MP, Grossi MA, Gomes MD, Sena JM, Pereira GF, Lima Junior FE, Segatto TC, Melo FC, Rosa FM, Silva MM, Nicolau RA 2011. Dermatological diseases of compulsory notification in Brazil. *An Bras Dermatol*, 86 (5), 865-877.

Pereira MG 1995. *Epidemiologia: teoria e prática*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro - RJ, 620 pp.

Periago MR, Guzmán MG 2007. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 21 (4), 187-191.

Pessanha JEM, Caiaffa WT, César CC, Proietti FA 2009. Avaliação do Plano Nacional de Controle da Dengue. *Cadernos de Saúde Pública*, 25, 1637-1641.

Rigau-Perez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV 1998. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *The Lancet*, 352, 971-977.

Rivera AH, Rodríguez AP 2010. Actualización en aspectos epidemiológicos y clínicos del dengue. *Revista Cubana de Salud Pública*, 36, 149-164.

Rocha LA, Tauil PL 2009. Dengue em criança: aspectos clínicos e epidemiológicos, Manaus, Estado do Amazonas, no período de 2006 e 2007. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 42 (1), 18-22.

Rodrigues MBP, Freire HBM, Corrêa PRL, Mendonça ML, Silva MRI, França EB 2005. É possível identificar a dengue em crianças a partir do critério de caso suspeito preconizado pelo Ministério da Saúde? *Jornal de Pediatria*, 81, 209-215.

Rodriguez-Barraquer I, Cordeiro MT, Braga C, de Souza WV, Marques ET, Cummings DAT 2011. From Re-Emergence to Hyperendemicity: The Natural History of the Dengue Epidemic in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*, 5 (1), 1-7 e935

San Martin JL, Brathwaite O, Zambrano B, Solorzano JO, Bouckenooghe A, Dayan GH, Guzman MG 2010. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality. *Am. J. Trop. Med.*, 82 (1), 128-135.

San Martín JL, Prado M 2004. Percepción del riesgo y estrategias de comunicación social sobre el dengue en las Américas. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 15, 135-139.

Schatzmayer HG 2001. [Emerging and reemerging viral diseases]. *Cadernos de Saúde Pública*, 17 Suppl, 209-213.

Schneider J, Droll D. A timeline for dengue in the Americas to december 31, 2000 and noted first occurrences [homepage on the Internet]: Pan American Health Organization (PAHO) - Division of Disease Prevention and Control; 2001. The History of Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) in the Region of the Americas, 1635-2001 Available from: http://www.paho.org/english/hcp/hct/vbd/dengue_history.htm.

Serufo JC, Nobre V, Rayes A, Marcial TM, Lambertucci JR 2000. Dengue: uma nova abordagem. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 33, 465-476.

Shepard DS, Coudeville L, Halasa YA, Zambrano B, Dayan GH 2011. Economic impact of dengue illness in the Americas. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 84 (2), 200-207.

Shepard DS, Suaya JA, Halstead SB, Nathan MB, Gubler DJ, Mahoney RT, Wang DNC, Meltzer MI 2004. Cost-effectiveness of a pediatric dengue vaccine. *Vaccine*, 22, 1275-1280.

Shu P-Y, Yang C-F, Kao J-F, Su C-L, Chang S-F, Lin C-C, Yang W-C, Shih H, Yang S-Y, Wu P-F, Wu H-S, Huang J-H 2009. Application of the Dengue Virus NS1 Antigen Rapid Test for On-Site Detection of Imported Dengue Cases at Airports. *Clin. Vaccine Immunol.*, 16 (4), 589-591.

Silva-Jr JB, Siqueira-Jr JB, Coelho GE, Vilarinhos PTR, Pimenta-Jr FG 2002. Dengue in Brazil: current situation and prevention and control activities. *Epidemiol Bull / PAHO*, 23 (1), 3-6.

Silva AD, Evangelista MSN 2010. Syndromic surveillance: etiologic study of acute febrile illness in dengue suspicious cases with negative serology. Brazil, Federal District, 2008. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 52 (5), 237-242.

Siqueira-Jr JB, Martelli CM, Coelho GE, Simplicio AC, Hatch DL 2005. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. *Emerg Infect Dis*, 11 (1), 48-53.

Souza VM, Arsky MLNS, Castro AP, Araujo WN 2011. Years of potential life lost and hospitalization costs associated with leptospirosis in Brazil. *Rev Saude Publica*, 45 (6), 1-7.

Srikiatkachorn A, Rothman AL, Gibbons RV, Sittisombut N, Malasit P, Ennis FA, Nimmannitya S, Kalayanaroj S 2011. Dengue-how best to classify it. *Clin Infect Dis*(1537-6591 (Electronic)).

Tauil PL 2001. Urbanização e ecologia do dengue. *Cadernos de Saúde Pública*, 17, S99-S102.

——— 2002. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 18 (3), 867-871.

Teixeira MG, Barreto ML, Guerra Z 1999. Epidemiologia e medidas de prevenção do Dengue. *Informe Epidemiológico do Sus*, 8, 5-33.

Teixeira MG, Costa MCN, Barreto F, Barreto ML 2009. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, 25, S7-S18.

Teixeira MG, Costa MCN, Barreto ML, Mota E 2005. Dengue and dengue hemorrhagic fever epidemics in Brazil: what research is needed based on trends, surveillance, and control experiences? *Cadernos de Saúde Pública*, 21, 1307-1315.

Teixeira MG, Costa MCN, Coelho G, Barreto ML. Recent shift in age pattern of dengue hemorrhagic fever, Brazil [letter]. Periodical [serial on the Internet], 2008 14(10). Available from: <http://www.cdc.gov/EID/content/14/10/1663.htm>.

Temporao JG, Penna GO, Carmo EH, Coelho GE, do Socorro Silva Azevedo R, Teixeira Nunes MR, da Costa Vasconcelos PF 2011. Dengue virus serotype 4, Roraima State, Brazil. *Emerg Infect Dis*, 17 (5), 938-940.

Thai KTD, Phuong HL, Nga TTT, Giao PT, Hung LQ, Van Nam N, Binh TQ, Simmons C, Farrar J, Hien TT, Doorn HR, Jong MD, Vries PJ 2010. Clinical, epidemiological and virological features of Dengue virus infections in Vietnamese patients presenting to primary care facilities with acute undifferentiated fever. *J Infect Dis*, 60 (3-2), 229-237.

Toledo ALA, Escosteguy CC, Medronho RA, Andrade FC 2006. Confiabilidade do diagnóstico final de dengue na epidemia 2001-2002 no Município do Rio de Janeiro, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 22 (5), 933-940.

Vianna RA, Oliveira SA, Camacho LAB, Knowles W, Brown D, Medeiros AC, Velarde LGC, Siqueira MM 2008. Role of human herpesvirus 6 infection in young Brazilian children with rash illnesses. *Pediatr Infect Dis J*, 27 (6) (0891-3668), 533-537.

Waldman EA 1998a. Usos da Vigilância e da Monitorização em Saúde Pública. *Informe Epidemiológico do SUS - IESUS*, VII (3), 7-26.

——— 1998b. *Vigilância em Saúde Pública*. Editora Fundação Petrópolis Ltda., São Paulo - SP, xx + 257 pp.

WHO 1997. *Dengue haemorrhagic fever : diagnosis, treatment, prevention, and control*. 2 ed., World Health Organization, Geneva, 84 pp.

—— 2006. *Communicable disease surveillance and response systems: guide to monitoring and evaluating*. World Health Organization, Geneva, vi + 81 pp.

—— 2009. *Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control*. New ed., TDR: World Health Organization, Geneva, x, 147 pp.

——. Global Health Observatory Map Gallery [homepage on the Internet]: World Health Organization; 2010a. Distribution of countries or areas at risk of dengue transmission, 2008. Available from: http://gamapservr.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_dengue_2008.png. .

——. Report of the Meeting of the WHO Advisory Committee on Dengue and other Flavivirus Vaccines [homepage on the Internet], Geneva World Health Organization, Department of Immunization, Vaccines and Biologicals; 2010b. Safety evaluation of dengue vaccines. Available from: http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_10.07_eng.pdf.

——. Dengue control [homepage on the Internet]: World Health Organization; 2011. Dengue. Available from: <http://www.who.int/denguecontrol/en/index.html>.

Wichmann O, Jelinek T 2004. Dengue in Travelers: a Review. *Journal of Travel Medicine*, 11 (3), 161-170.

Wilson ME, Chen LH. Dengue in the Americas. Periodical [serial on the Internet], 2002 26:[44-61 p.]. Available from: http://www.searo.who.int/LinkFiles/Dengue_Bulletin_Volume_26_Chap06.pdf.

ANEXOS

ANEXO I - LISTA NACIONAL DE DOENÇAS DE NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA - LNDC (PORTARIA Nº 104, DE 25 DE JANEIRO DE 2011)

1. Acidentes por animais peçonhentos;
2. Atendimento antirrábico;
3. Botulismo;
4. Carbúnculo ou Antraz;
5. Cólera;
6. Coqueluche;
7. Dengue;
8. Difteria;
9. Doença de Creutzfeldt-Jakob;
10. Doença Meningocócica e outras Meningites;
11. Doenças de Chagas Aguda;
12. Esquistossomose;
13. Eventos Adversos Pós-Vacinação;
14. Febre Amarela;
15. Febre do Nilo Ocidental;
16. Febre Maculosa;
17. Febre Tifóide;
18. Hanseníase;
19. Hantavirose;
20. Hepatites Virais;
21. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana-HIV em gestantes e crianças expostas ao risco de transmissão vertical;
22. Influenza humana por novo subtipo;
23. Intoxicações Exógenas (por substâncias químicas, incluindo agrotóxicos, gases tóxicos e metais pesados);
24. Leishmaniose Tegumentar Americana;
25. Leishmaniose Visceral;
26. Leptospirose;
27. Malária;
28. Paralisia Flácida Aguda;
29. Peste;
30. Poliomielite;
31. Raiva Humana;
32. Rubéola;
33. Sarampo;
34. Sífilis Adquirida;
35. Sífilis Congênita;
36. Sífilis em Gestante;
37. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida - AIDS;
38. Síndrome da Rubéola Congênita;
39. Síndrome do Corrimento Uretral Masculino;
40. Síndrome Respiratória Aguda Grave associada ao Coronavírus (SARS-CoV);
41. Tétano;
42. Tuberculose;
43. Tularemia;
44. Varíola; e
45. Violência doméstica, sexual e/ou outras violências.

ANEXO II - FICHA INDIVIDUAL DE NOTIFICAÇÃO – SINAN (FIN)

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº		
FICHA DE NOTIFICAÇÃO						
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 1 - Negativa 2 - Individual 3 - Surto 4 - Inquérito Tracoma <input type="checkbox"/>			3 Data da Notificação		
	2 Agravado/doença			Código (IBGE)		
	4 UF	5 Município de Notificação		Código (IBGE)		
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)			Código	7 Data dos Primeiros Sintomas	
Notificação Individual	8 Nome do Paciente			9 Data de Nascimento		
	10 (ou) Idade 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	11 Sexo M - Masculino <input type="checkbox"/> F - Feminino 1 - Ignorado	12 Gestante 1 - 1º trimestre 2 - 2º trimestre 3 - 3º trimestre 4 - Idade gestacional/ignorado 5 - Não 6 - Não se aplica 9 - Ignorado	13 Raça/Cor 1 - Branca 2 - Preta 3 - Amarela 4 - Parda 5 - Indígena 9 - Ignorado		
	14 Escolaridade 0 - Analfabeto 1 - 1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2 - 4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3 - 5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4 - Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5 - Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6 - Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7 - Educação superior incompleta 8 - Educação superior completa 9 - Ignorado 10 - Não se aplica					
	15 Número do Cartão SUS		16 Nome da mãe			
	17 Data dos 10 ^{os} Sintomas do 1º Caso Suspeito					
Notificação de Surto	18 Nº de Casos Suspeitos/Expostos			19 Local Inicial de Ocorrência do Surto 1 - Residência 2 - Hospital / Unidade de Saúde 3 - Creche / Escola 4 - Asilo 5 - Outras Instituições (alojamento, trabalho) 6 - Restaurante/ Padaria 7 - Eventos 8 - Casos Dispersos no Bairro 9 - Casos Dispersos Pelo Município 10 - Casos Dispersos em mais de um Município 11 - Outros Especificar		
Dados de Residência	20 UF	21 Município de Residência		Código (IBGE)	22 Distrito	
	23 Bairro		24 Logradouro (rua, avenida,...)		Código	
	25 Número	26 Complemento (apto., casa, ...)			27 Geo campo 1	
	28 Geo campo 2		29 Ponto de Referência		30 CEP	
	31 (DDD) Telefone		32 Zona 1 - Urbana 2 - Rural <input type="checkbox"/> 3 - Periurbana 9 - Ignorado		33 País (se residente fora do Brasil)	
Notificante	Município/Unidade de Saúde					
	Nome		Função	Assinatura		
Notificação		Sinan NET		SVS 17/07/2006		

DADOS COMPLEMENTARES
(ANOTAR TODOS OS DADOS DISPONÍVEIS NO MOMENTO DA NOTIFICAÇÃO)

Notificação Individual	01	Data da coleta da 1ª amostra da sorologia	02	Data da coleta da 1ª amostra de outra amostra	03	Especificar tipo de exame :			
	04	Óbito ? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	<input type="checkbox"/>	05	Contato com caso semelhante ? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		<input type="checkbox"/>		
	06	Presença de exantema ? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	<input type="checkbox"/>	07	Data do início do exantema	08	Presença de petéquias ou sufusões hemorrágicas ? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	<input type="checkbox"/>	
	09	Foi realizado líquor ? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	<input type="checkbox"/>	10				Resultado da bacterioscopia :	
	11	O paciente tomou vacina contra agravo notificado neste impresso ? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	<input type="checkbox"/>	12	Data da última dose tomada	13	Ocorreu hospitalização ? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	<input type="checkbox"/>	
	14	Data da hospitalização							
	15	UF	16	Município do hospital	Código (IBGE)	17	Nome do hospital	Código	
	Notificação Surto	18							Hipóteses diagnósticas no momento da notificação
		1ª Hipótese Diagnóstica - CID 10: _____							
2ª Hipótese Diagnóstica - CID 10: _____									
Local prov. infecção	19							Local provável de infecção (classificação provisória)	
	País: _____		UF	<input type="checkbox"/>	Município: _____				
Distrito: _____			Bairro: _____						

Dados Complementares/ Notificação

SVS 17/07/2006

ANEXO III – FICHA INDIVIDUAL DE INVESTIGAÇÃO – DENGUE (FII)

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO DENGUE		Nº	
CASO SUSPEITO: Paciente com febre com duração máxima de 7 dias, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sintomas : cefaléia, dor retroorbital, mialgia, artralgia, prostração, exantema e com exposição à área com transmissão de dengue ou com presença de Aedes aegypti nos últimos quinze dias.					
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação		2 - Individual		
	2 Agravado/ença		DENGUE	Código (CID10)	
			A 90	3 Data da Notificação	
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)		
6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7 Data dos Primeiros Sintomas		
Notificação Individual	8 Nome do Paciente			9 Data de Nascimento	
	10 (ou) Idade	11 Sexo	12 Gestante	13 Raça/Cor	
	1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano		M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	1 - 1º Trimestre 2 - 2º Trimestre 3 - 3º Trimestre 4 - Não se aplica 5 - Não se aplica	1 - Branca 2 - Preta 3 - Amarela 4 - Parda 5 - Indígena 9 - Ignorado
	14 Escolaridade				
	1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5-Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6-Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10-Não se aplica				
	15 Número do Cartão SUS		16 Nome da mãe		
Dados de Residência	17 UF	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito	
	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)		
	22 Número		23 Complemento (apto., casa, ...)		
	24 Geo campo 1		25 Geo campo 2		
	26 Ponto de Referência		27 CEP		
	28 (DDD) Telefone		29 Zona		
			1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado		
	30 País (se residente fora do Brasil)				
Dados laboratoriais e conclusão (dengue clássico)					
Inv.	31 Data da Investigação		32 Ocupação		
	Exame Sorológico (IgM)				
Dados Laboratoriais	33 Data da Coleta	34 Resultado		35 Data da Coleta	
			1 - Reagente 2 - Não Reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado		36 Resultado
					1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado
	Isolamento Viral				
	37 Data da Coleta	38 Resultado		RT-PCR	
			1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado		39 Data da Coleta
				40 Resultado	
				1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado	
Sorotipo					
41		42 Resultado		43 Resultado	
1 - DEN 1 2 - DEN 2 3 - DEN 3 4 - DEN 4		1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado		1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado	
Histopatologia					
Imunohistoquímica					
44 Classificação					
1 - Dengue Clássico 2 - Dengue com Complicações		3 - Febre Hemorrágica do Dengue - FHD 4 - Síndrome do Choque da Dengue - SCD 5 - Descartado		45 Critério de Confirmação/Descarte	
				1 - Laboratório 3 - Em Investigação 2 - Clínico-Epidemiológico	
Os casos de dengue com complicações, FHD e SCD: preencher a página seguinte.					
Conclusão	Local Provável de Infecção (no período de 15 dias)				
	46 O caso é autóctone do município de residência?		47 UF	48 País	
	1-Sim 2-Não 3-Indeterminado				
	49 Município	Código (IBGE)	50 Distrito	51 Bairro	
	52 Doença Relacionada ao Trabalho		53 Evolução do Caso		
1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		1-Cura 2- Óbito por dengue 3- Óbito por outras causas 4- Óbito em investigação 9- Ignorado			
54 Data do Óbito		55 Data do Encerramento			

DENG_NET

IP COREL

Dengue Sinan NET SVS 1002/2011

ANEXO IV - LISTA DE NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA IMEDIATA - LNCI (PORTARIA Nº 104, DE 25 DE JANEIRO DE 2011)

I - Caso suspeito ou confirmado de:

1. Botulismo;
2. Carbúnculo ou Antraz;
3. Cólera;
4. Dengue nas seguintes situações:
 - Dengue com complicações (DCC),
 - Síndrome do Choque da Dengue (SCD),
 - Febre Hemorrágica da Dengue (FHD),
 - Óbito por Dengue
 - Dengue pelo sorotipo DENV 4 nos estados sem transmissão endêmica desse sorotipo;
5. Doença de Chagas Aguda;
6. Doença conhecida sem circulação ou com circulação esporádica no território nacional que não constam no Anexo I desta Portaria, como: Rocio, Mayaro, Oropouche, Saint Louis, Ilhéus, Mormo, Encefalites Equinas do Leste, Oeste e Venezuelana, Chikungunya, Encefalite Japonesa, entre outras;
7. Febre Amarela;
8. Febre do Nilo Ocidental;
9. Hantavirose;
10. Influenza humana por novo subtipo;
11. Peste;
12. Poliomielite;
13. Raiva Humana;
14. Sarampo;
15. Rubéola;
16. Síndrome Respiratória Aguda Grave associada ao Coronavírus (SARS-CoV);
17. Varíola;
18. Tularemia; e
19. Síndrome de Rubéola Congênita (SRC).

II - Surto ou agregação de casos ou óbitos por:

1. Difteria;
2. Doença Meningocócica;
3. Doença Transmitida por Alimentos (DTA) em embarcações ou aeronaves;
4. Influenza Humana;
5. Meningites Virais;
6. Outros eventos de potencial relevância em saúde pública, após a avaliação de risco de acordo com o Anexo II do RSI 2005, destacando-se:

- a. Alteração no padrão epidemiológico de doença conhecida, independente de constar no Anexo I desta Portaria;
- b. Doença de origem desconhecida;
- c. Exposição a contaminantes químicos;
- d. Exposição à água para consumo humano fora dos padrões preconizados pela SVS;
- e. Exposição ao ar contaminado, fora dos padrões preconizados pela Resolução do CONAMA;
- f. Acidentes envolvendo radiações ionizantes e não ionizantes por fontes não controladas, por fontes utilizadas nas atividades industriais ou médicas e acidentes de transporte com produtos radioativos da classe 7 da ONU.
- g. Desastres de origem natural ou antropogênica quando houver desalojados ou desabrigados;
- h. Desastres de origem natural ou antropogênica quando houver comprometimento da capacidade de funcionamento e infraestrutura das unidades de saúde locais em consequência evento.

III - Doença, morte ou evidência de animais com agente etiológico que podem acarretar a ocorrência de doenças em humanos, destaca-se entre outras classes de animais:

1. Primatas não humanos
2. Equinos
3. Aves
4. Morcegos

Raiva: Morcego morto sem causa definida ou encontrado em situação não usual, tais como: vôos diurnos, atividade alimentar diurna, incoordenação de movimentos, agressividade, contrações musculares, paralisias, encontrado durante o dia no chão ou em paredes.

5. Canídeos

Raiva: canídeos domésticos ou silvestres que apresentaram doença com sintomatologia neurológica e evoluíram para morte num período de até 10 dias ou confirmado laboratorialmente para raiva. Leishmaniose visceral: primeiro registro de canídeo doméstico em área indene, confirmado por meio da identificação laboratorial da espécie *Leishmania chagasi*.

6. Roedores silvestres

Peste: Roedores silvestres mortos em áreas de focos naturais de peste.

ANEXO V – LISTA DE MUNICÍPIOS ANALISADOS

Grupo 1 – 50.000 a 99.999 habitantes

Código	Município		
260005	Abreu e Lima	260400	Carpina
230020	Acarau	290720	Casa Nova
230030	Acopiara	230350	Cascavel
240020	Acu	311530	Cataguases
310260	Alfenas	520510	Catalao
510025	Alta Floresta	290750	Catu
150060	Altamira	240260	Ceara-Mirim
350210	Andradina	210320	Chapadinha
230100	Aquiraz	410550	Cianorte
230110	Aracati	520549	Cidade Ocidental
290210	Araci	130120	Coari
320060	Aracruz	290840	Conceicao do Coite
260110	Araripina	210360	Coroata
310400	Araxa	500320	Corumba
260120	Arcoverde	270230	Coruripe
110002	Ariquemes	351280	Cosmopolis
350390	Aruja	230410	Crateus
350400	Assis	290980	Cruz das Almas
270040	Atalaia	351340	Cruzeiro
210120	Bacabal	120020	Cruzeiro do Sul
210140	Balsas	312090	Curvelo
230190	Barbalha	291005	Dias d'Avila
150130	Barcarena	260520	Escada
290270	Barra	312410	Esmeraldas
210160	Barra do Corda	280210	Estancia
510180	Barra do Garcas	291070	Euclides da Cunha
210170	Barreirinhas	291072	Eunapolis
350590	Batatais	351550	Fernandopolis
250180	Bayeux	220390	Floriano
350610	Bebedouro	312610	Formiga
260170	Belo Jardim	520800	Formosa
260190	Bezerros	312710	Frutal
230240	Boa Viagem	260620	Goiana
290390	Bom Jesus da Lapa	520860	Goianesia
150178	Breu Branco	210480	Grajau
290460	Brumado	230470	Granja
260280	Buique	260640	Gravata
250320	Cabedelo	291170	Guanambi
350850	Cacapava	250630	Guarabira
510250	Caceres	170950	Gurupi
330080	Cachoeiras de Macacu	230523	Horizonte
110004	Cacoal	351960	Ibitinga
240200	Caico	230540	Ico
250370	Cajazeiras	150330	Igarape-Miri
520450	Caldas Novas	230550	Iguatu
410370	Cambe	291400	Ipira
230260	Camocim	260720	Ipojuca
311120	Campo Belo	291460	Irece
290600	Campo Formoso	280290	Itabaiana
410430	Campo Mourao	291470	Itaberaba
290650	Candeias	130190	Itacoatiara
230280	Caninde	291560	Itamaraju
150220	Capanema	352210	Itanhaem
351050	Caraguatatuba	210540	Itapecuru Mirim
311340	Caratinga	330220	Itaperuna
		291640	Itapetinga

352260	Itapira	500660	Ponta Pora
313380	Itauna	315210	Ponte Nova
313420	Ituiutaba	354070	Porto Ferreira
521150	Itumbiara	231130	Quixada
352430	Jaboticabal	231140	Quixeramobim
291750	Jacobina	150613	Redencao
150380	Jacunda	354260	Registro
313510	Janauba	330430	Rio Bonito
313520	Januaria	330452	Rio das Ostras
110011	Jaru	270770	Rio Largo
521190	Jatai	412240	Rolandia
313620	Joao Monlevade	110028	Rolim de Moura
280350	Lagarto	231180	Russas
313820	Lavras	261220	Salgueiro
352670	Leme	261250	Santa Cruz do Capibaribe
313840	Leopoldina	210990	Santa Ines
260890	Limoeiro	150650	Santa Isabel do Para
230760	Limoeiro do Norte	160060	Santana
352710	Lins	292860	Santo Amaro
291955	Luis Eduardo Magalhaes	292870	Santo Antonio de Jesus
240710	Macaiba	521975	Santo Antonio do Descoberto
130250	Manacapuru	280670	Sao Cristovao
313940	Manhuacu	150730	Sao Felix do Xingu
352930	Matao	316110	Sao Francisco
353030	Mirassol	241200	Sao Goncalo do Amarante
353050	Mococa	316250	Sao Joao del Rei
353080	Moji Mirim	261370	Sao Lourenco da Mata
150470	Moju	270860	Sao Miguel dos Campos
150480	Monte Alegre	330520	Sao Pedro da Aldeia
292150	Monte Santo	355070	Sao Sebastiao
230870	Morada Nova	330550	Saquarema
260940	Moreno	412625	Sarandi
314390	Muriae	522046	Senador Canedo
314480	Nova Lima	293010	Senhor do Bonfim
314520	Nova Serrana	330555	Seropedica
521523	Novo Gama	261390	Serra Talhada
150506	Novo Repartimento	293050	Serrinha
353390	Olimpia	510792	Sorriso
150530	Oriximiná	251620	Sousa
260990	Ouricuri	261450	Surubim
230960	Pacajus	150795	Tailanda
230970	Pacatuba	510795	Tangara da Serra
261000	Palmares	355370	Taquaritinga
270630	Palmeira dos Indios	231330	Taua
314710	Para de Minas	130420	Tefe
314700	Paracatu	231340	Tiangua
150550	Paragominas	261530	Timbauba
411840	Paranavai	316870	Timoteo
314810	Patrocinio	316930	Tres Coracoes
353650	Paulinia	500830	Tres Lagoas
314930	Pedro Leopoldo	316940	Tres Pontas
353730	Penapolis	330600	Tres Rios
270670	Penedo	150810	Tucurui
353760	Peruibe	355500	Tupa
261090	Pesqueira	316990	Uba
220800	Picos	355540	Ubatuba
315120	Pirapora	412810	Umuarama
353930	Pirassununga	317040	Unai
220840	Piripiri	270930	Uniao dos Palmares
521760	Planaltina	293290	Valenca

320510	Viana	110030	Vilhena
317130	Vicosa	355710	Votuporanga
231410	Vicosa do Ceara		

Grupo 2 – 100.000 a 499.999 habitantes

Código	Município		
150010	Abaetetuba	312770	Governador Valadares
210005	Açailândia	320240	Guarapari
520025	Águas Lindas de Goiás	351870	Guaruja
290070	Alagoinha	351907	Hortolândia
350160	Americana	312980	Ibirité
520110	Anápolis	260680	Igarassu
330010	Angra dos Reis	291360	Ilheus
350280	Araçatuba	210530	Imperatriz
170210	Araguaina	313130	Ipatinga
310350	Araguari	313170	Itabira
270030	Arapiraca	330190	Itaboraí
350320	Araraquara	291480	Itabuna
350330	Araras	330200	Itaguaí
330020	Araruama	150360	Itaituba
330030	Barra do Pirai	352250	Itapeví
330040	Barra Mansa	230640	Itapipoca
290320	Barreiras	352390	Itu
350550	Barretos	352440	Jacareí
350570	Barueri	352500	Jandira
350600	Bauru	330227	Japeri
310670	Betim	352530	Jau
350650	Birigui	291800	Jequié
140010	Boa Vista	110012	Ji-Paraná
150170	Bragança	291840	Juazeiro
260290	Cabo de Santo Agostinho	230730	Juazeiro do Norte
330070	Cabo Frio	291920	Lauro de Freitas
320120	Cachoeiro de Itapemirim	352690	Limeira
290570	Camaçari	320320	Linhães
260345	Camaragibe	521250	Luziânia
150210	Cameta	330240	Macaé
250400	Campina Grande	160030	Macapá
330100	Campos dos Goytacazes	330250	Magé
351060	Carapicuíba	150420	Marabá
320130	Cariacica	230765	Maracanau
260410	Caruaru	230770	Maranguape
410480	Cascavel	330270	Maricá
150240	Castanhal	352900	Marília
351110	Catanduva	411520	Maringá
230370	Caucaia	150442	Marituba
210300	Caxias	330285	Mesquita
210330	Codo	353070	Mogi Guaçu
320150	Colatina	314330	Montes Claros
311830	Conselheiro Lafaiete	240800	Mossoró
311940	Coronel Fabriciano	280480	N. Senhora do Socorro
351300	Cotia	330320	Nilópolis
230420	Crato	330330	Niterói
351350	Cubatao	260960	Olinda
312230	Divinópolis	210750	Paço do Lumiar
500370	Dourados	172100	Palmas
351500	Embu	150553	Parauapebas
410830	Foz do Iguaçu	130340	Parintins
351640	Franco da Rocha	220770	Parnaíba
260600	Garanhuns	240325	Parnamirim

314790	Passos	355100	Sao Vicente
251080	Patos	320500	Serra
314800	Patos de Minas	355170	Sertaozinho
261070	Paulista	316720	Sete Lagoas
292400	Paulo Afonso	293070	Simo es Filho
261110	Petrolina	510790	Sinop
353800	Pindamonhangaba	231290	Sobral
353870	Piracicaba	354580	Sta Barbara d'Oeste
110020	Porto Velho	355240	Sumare
354100	Praia Grande	355280	Taboao da Serra
354140	Presidente Prudente	355410	Taubate
330414	Queimados	293135	Teixeira de Freitas
330420	Resende	316860	Teofilo Otoni
315460	Ribeirao das Neves	211220	Timon
120040	Rio Branco	412770	Toledo
354390	Rio Claro	522140	Trindade
521880	Rio Verde	317010	Uberaba
521880	Rio Verde	355620	Valinhos
510760	Rondonopolis	522185	Valparaiso de Goias
315670	Sabara	317070	Varginha
354520	Salto	510840	Varzea Grande
315780	Santa Luzia	355650	Varzea Paulista
251370	Santa Rita	317120	Vespasiano
150680	Santarem	320520	Vila Velha
354850	Santos	320530	Vitoria
354890	Sao Carlos	293330	Vitoria da Conquista
330510	Sao Joao de Meriti	261640	Vitoria de Santo Antao
354980	Sao Jose do Rio Preto	330630	Volta Redonda
320490	Sao Mateus	355700	Votorantim

Grupo 3 – 500.000 a 999.999 habitantes

Código	Município		
150080	Ananindeua	250750	Joao Pessoa
520140	Aparecida de Goiania	411370	Londrina
280030	Aracaju	270430	Maceio
330045	Belford Roxo	240810	Natal
500270	Campo Grande	330350	Nova Iguacu
311860	Contagem	353440	Osasco
510340	Cuiabá	354340	Ribeirao Preto
330170	Duque de Caxias	330490	Sao Goncalo
291080	Feira de Santana	221100	Terezina
260790	Jaboatao dos Guararapes	317020	Uberlandia

Grupo 4 – > 1.000.000 habitantes

Código	Município		
150140	Belem	130260	Manaus
310620	Belo Horizonte	261160	Recife
350950	Campinas	330455	Rio de Janeiro
230440	Fortaleza	292740	Salvador
520870	Goiania	211130	São Luís